

12

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22 Date de dépôt : 29.02.00.

30 Priorité :

43 Date de mise à la disposition du public de la demande : 31.08.01 Bulletin 01/35.

56 Liste des documents cités dans le rapport de recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du présent fascicule*

60 Références à d'autres documents nationaux apparentés :

71 Demandeur(s) : HOECHST MARION ROUSSEL
Société anonyme — FR.

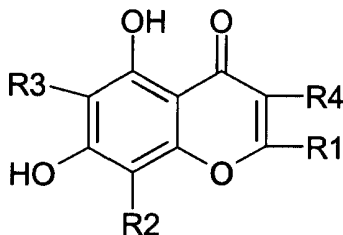
72 Inventeur(s) : HAESSLEIN JEAN LUC, LEFRANCOIS DOMINIQUE, URIDAT ERIC et ZHANG JIDONG.

73 Titulaire(s) :

74 Mandataire(s) : AVENTIS PHARMA SA.

54 NOUVEAUX DERIVES DE FLAVONES, LEUR PROCEDE DE PREPARATION, LEUR APPLICATION A TITRE DE MEDICAMENTS, COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES ET NOUVELLE UTILISATION.

57 L'invention concerne les nouveaux produits de formule (I):



dans laquelle:

R1 représente un radical carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitués

R2 et R3 sont tels que l'un représente hydrogène et l'autre représente pipéridinyle éventuellement substitué

R4 représente hydrogène, alkyle ou phényle éventuellement substitués,

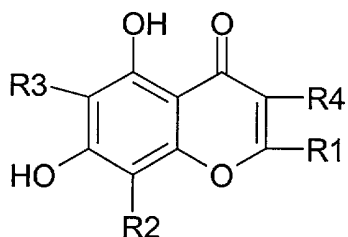
ces produits étant sous toutes les formes isomères et les sels, à titre de médicaments.



Nouveaux dérivés de flavones, leur procédé de préparation,
leur application à titre de médicaments, compositions
pharmaceutiques et nouvelle utilisation.

5 La présente invention concerne de nouveaux dérivés de flavones, leur procédé de préparation, nouvelle méthode de déprotection des éthers méthyliques, les nouveaux intermédiaires obtenus, leur application à titre de médicaments, les compositions pharmaceutiques les renfermant
10 et la nouvelle utilisation de tels dérivés de flavones. L'invention a ainsi pour objet de nouveaux dérivés de flavones possédant des propriétés anti prolifératives et notamment des dérivés de flavones dotés d'un effet inhibiteur vis-à-vis des protéines kinases cycline-dépendantes soit
15 'cdk' en abrégé que nous utiliserons dans la suite du texte. L'étude des mécanismes moléculaires qui contrôlent le cycle cellulaire a permis de mettre en évidence le rôle régulateur des cdk ainsi définies. Les cdk sont des protéines constituées d'au moins deux sous-unités, une sous-unité
20 catalytique (dont cdk2 est le prototype) et une sous-unité régulatrice (cycline). On connaît ainsi un certain nombre de cdk. Les cdk forment donc des complexes protéiques dont chacun est impliqué dans une phase du cycle cellulaire. De nombreux documents de la littérature décrivent l'existence
25 et le rôle des cdk et à titre d'exemple, on peut citer notamment le document WO 97/20842. Plusieurs inhibiteurs de kinases ont été décrits comme la butyrolactone, le flavopiridol et la 2(2-hydroxyéthylamino)-6-benzylamino-9-méthylpurine appelée olomoucine.

30 La présente invention a ainsi pour objet les produits de formule (I) :



(I)

dans laquelle :

R1 représente un radical carbocyclique ou hétérocyclique monocyclique ou bicyclique renfermant au plus 12 chaînons, saturé ou insaturé, contenant un ou plusieurs hétéroatomes
5 identiques ou différents choisis parmi O, N, NH ou S et pouvant contenir un chaînon -C(O),
les radicaux carbocyclique et hétérocyclique tels que définis ci-dessus pour R1, étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène ; les
10 radicaux hydroxyle ; cycloalkyle renfermant au plus 6 chaînons ; acyle renfermant au plus 7 atomes de carbone ; cyano ; nitro ; carboxy libre, salifié ou estérifié ; tétrazolyle ; -NH₂, -NH(alk), -N(alk)(alk) ; SO₂-NH-CO-NHR₅ dans lequel R₅ représente un radical alkyle ou phényle ;
15 -C(O)-NH₂ , -C(O)-NH(alk), -C(O)-N(alk)(alk), -NH-C(O)-(alk), -N(alk)-C(O)-(alk) ; thiényle ; phényle ; alkylphényle ; alkyle, alkényle, alkylthio, alcoxy ou phénoxy eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux -NH₂, -
20 NH(alk), -N(alk)(alk) et les radicaux hétérocycliques monocycliques ou bicycliques eux-même éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux alkyle et les atomes d'halogène,
R2 et R3 sont tels que l'un représente un atome d'hydrogène
25 et l'autre représente un radical pipéridinyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux hydroxyle et alkyle, R2 et R3 pouvant prendre alternativement les mêmes valeurs pour donner les isomères correspondants,
R4 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou
30 phényle éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène,
étant entendu que dans les radicaux ci-dessus, les radicaux alkyle et alcoxy sont linéaires ou ramifiés et renferment au plus 6 atomes de carbone,
35 lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques

desdits produits de formule (I).

Dans les produits de formule (I) et dans ce qui suit :

- le terme radical alkyle linéaire ou ramifié désigne les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobu-
5 tyle, sec-butyle, tert-butyle, pentyle, isopentyle, hexyle, iso-
hexyle et également heptyle, octyle, nonyle et décyle ainsi que leurs isomères de position linéaires ou ramifiés,
- le terme radical alcoxy linéaire ou ramifié désigne les radicaux méthoxy, éthoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy
10 linéaire, secondaire ou tertiaire, pentoxy ou hexoxy ainsi que leurs isomères de position linéaires ou ramifiés
- le terme atome d'halogène désigne les atomes de chlore, de brome, d'iode ou de fluor et de préférence l'atome de chlore, de brome ou de fluor,
- 15 - Le terme radical carbocyclique ou hétérocyclique monocyclique ou bicyclique renfermant au plus 12 chaînons, saturé ou insaturé, contenant un ou plusieurs hétéroatomes identiques ou différents choisis parmi O, N, NH ou S, et pouvant contenir un chaînon -C(O), regroupe les définitions
20 qui suivent :
 - le terme radical carbocyclique non saturé désigne notamment un radical cycloalkyle
 - le terme radical cycloalkyle désigne les radicaux cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle et cyclohexyle et tout
25 particulièrement les radicaux cyclopentyle et cyclohexyle,
 - le terme radical hétérocyclique monocyclique désigne un radical saturé ou insaturé constitué de 5 ou 6 chaînons tel que l'un ou plusieurs des chaînons représente un atome d'oxygène, de soufre ou d'azote : un tel radical
30 hétérocyclique désigne ainsi un radical carbocyclique interrompu par un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre étant entendu que les radicaux hétérocycliques peuvent renfermer un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote ou
35 de soufre et que lorsque ces radicaux hétérocycliques comportent plus d'un hétéroatome, les hétéroatomes de ces radicaux hétérocycliques peuvent être identiques ou différents. On peut citer notamment le radical dioxolane,

- dioxane, dithiolane, thiooxolane, thiooxane, morpholinyle, pipérazinyle, pipérazinyle substitué par un radical alkyle, linéaire ou ramifié, renfermant au plus 4 atomes de carbone, pipéridyle, thiényle tel que 2-thiényle et 3-thiényle, furyle
- 5 tel que 2-furyle, pyrimidinyle, pyridyle tel que 2-pyridyle, 3-pyridyle et 4-pyridyle pyrimidyle, pyrazolinyle, pyrrolyle, thiazolyle, isothiazolyle, diazolyle, thiadiazolyle, triazolyle, tétrazolyle libre ou salifié thiadiazolyle, thiatriazolyle, oxazolyle, oxadiazolyle, 3- ou 4-isoxazolyle.
- 10 On peut citer tout particulièrement les radicaux morpholinyle, thiényle tel que 2-thiényle et 3-thiényle, furyle tel que 2-furyle, tétrahydrofuryle, thiényle, tétrahydrothiényle, pyrrolyle, pyrrolinyle, pyrazolinyle, isoxazolyle, pyridyle et pyrrolidinyle.
- 15 -le terme radical hétérocyclique bicyclique désigne un radical saturé ou insaturé constitué de 8 à 12 chaînons tel que l'un ou plusieurs des chaînons représente un atome d'oxygène, de soufre ou d'azote et notamment des groupes hétérocycliques condensés contenant au moins un hétéroatome
- 20 choisi parmi le soufre, l'azote et l'oxygène, par exemple benzothiényle tel que 3-benzothiényle, benzothiazolyle, quinolyle, isoquinolyle, tetralone, benzofuryle, benzopyrrolyle, benzimidazolyle, benzoxazolyle, thionaphtyle, indolyle ou purinyle.
- 25 - le terme radical carbocyclique saturé désigne les radicaux phényle et naphtyle et notamment le radical phényle. On peut noter qu'un radical carbocyclique contenant un chaînon $-C(O)$ est par exemple le radical tétralone.
- 30 -le terme alkylphényle désigne un radical phényle substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle tels que définis ci-dessus linéaires ou ramifiés de préférence renfermant au plus 4 atomes de carbone
- les termes $NH(alk)$ et $N(alk)(alk)$ désigne un radical amino
- 35 substitués respectivement par un ou deux radicaux alkyle, de tels radicaux alkyle étant linéaires ou ramifiés et renfermant de préférence au plus 4 atomes de carbone
- le terme acylamino désigne les radicaux $-C(O)-NH_2$,

-C(O)-NH(alk) et -C(O)-N(alk)(alk) : dans ces radicaux, NH(alk) et N(alk)(alk) ont les significations indiquées ci-dessus

- le terme acyle désigne un radical R-C(O)- dans lequel R
5 représente un radical choisi parmi l'atome d'hydrogène, les radicaux alkyle linéaire ou ramifié renfermant au plus 6 atomes de carbone, un radical phényle ou un radical pyrrolidinyle : le terme acyle désigne ainsi notamment les radicaux formyle, les radicaux acétyle, propionyle,
10 butanoyle, pentanoyle, hexanoyle, benzoyle et pyrrolidinylcarbonyle

- le terme alkényle désigne des radicaux linéaire ou ramifié renfermant au plus 6 atomes de carbone : on peut citer notamment les radicaux vinyle, 1-propényle, allyle, butényle,
15 3-méthyle-2-butényle

- le terme alkylthio désigne des radicaux linéaire ou ramifié renfermant au plus 6 atomes de carbone tels que notamment les radicaux méthylthio, éthylthio, propylthio, isopropylthio, butylthio, isobutylthio, sec-butylthio, tert-butylthio,
20 pentylthio, isopentylthio, hexylthio ou encore isohexylthio ainsi que leurs isomères de position linéaires ou ramifiés : parmi ces radicaux alkylthio, on choisit de préférence parmi ceux cités ci-dessus, ceux qui renferment au plus 4 atomes de carbone

25 Le ou les radicaux carboxy des produits de formule (I) peuvent être salifiés ou estérifiés par les groupements divers connus de l'homme du métier parmi lesquels on peut citer, par exemple :

- parmi les composés de salification, des bases minérales
30 telles que, par exemple, un équivalent de sodium, de potassium, de lithium, de calcium, de magnésium ou d'ammonium ou des bases organiques telles que, par exemple, la méthylamine, la propylamine, la triméthylamine, la diéthylamine, la triéthylamine, la N,N-diméthyléthanolamine, le tris (hydroxyméthyl) amino méthane, l'éthanolamine, la pyridine, la picoline, la dicyclohexylamine, la morpholine, la benzylamine, la procaïne, la lysine, l'arginine, l'histidine, la N-méthylglucamine,
35

- parmi les composés d'estérification, les radicaux alkyle pour former des groupes alcoxy carbonyle tel que, par exemple, méthoxycarbonyle, éthoxycarbonyle, tert-butoxycarbonyle ou benzyloxycarbonyle, ces radicaux alkyles pouvant être
5 substitués par des radicaux choisis par exemple parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, alcoxy, acyle, acyloxy, alkylthio, amino ou aryle comme, par exemple, dans les groupements chlorométhyle, hydroxypropyle, méthoxy-méthyle, propionyloxyméthyle, méthylthiométhyle, diméthyl-
10 aminoéthyle, benzyle ou phénéthyle.

Les sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques des produits de formule (I) peuvent être, par exemple, les sels formés avec les acides chlorhydrique, bromhydrique, iodhydrique, nitrique, sulfurique, phosphorique, propionique,
15 acétique, trifluoroacétique, formique, benzoïque, maléique, fumarique, succinique, tartrique, citrique, oxalique, glyoxylique, aspartique, ascorbique, les acides alcoylmonosulfoniques tels que par exemple l'acide méthanesulfonique, l'acide éthanesulfonique, l'acide
20 propane-sulfonique, les acides alcoyldisulfoniques tels que par exemple l'acide méthanedisulfonique, l'acide alpha, bêta-éthanedisulfonique, les acides arylmonosulfoniques tels que l'acide benzènesulfonique et les acides aryldisulfoniques.

On peut rappeler que la stéréoisomérisation peut être définie dans
25 son sens large comme l'isomérisation de composés ayant mêmes formules développées, mais dont les différents groupes sont disposés différemment dans l'espace, tels que notamment dans des cyclohexanes monosubstitués dont le substituant peut être en position axiale ou équatoriale, et les différentes
30 conformations rotationnelles possibles des dérivés de l'éthane. Cependant, il existe un autre type de stéréoisomérisation, dû aux arrangements spatiaux différents de substituants fixés, soit sur des doubles liaisons, soit sur des cycles, que l'on appelle souvent isomérisation géométrique ou
35 isomérisation cis-trans. Le terme stéréoisomères est utilisé dans la présente demande dans son sens le plus large et concerne donc l'ensemble des composés indiqués ci-dessus.

La présente invention a ainsi pour objet les produits de

formule (I) telle que définie ci-dessus dans laquelle R2, R3 et R4 ont les significations indiquées ci-dessus et R1 représente un radical phényle, cyclohexyle ou hétérocyclique monocyclique ou bicyclique renfermant de 5 à 10 chaînons, 5 saturé ou insaturé, contenant un ou plusieurs hétéroatomes identiques ou différents choisis parmi O, N, NH ou S et pouvant contenir un chaînon -C(O), les radicaux phényle, cyclohexyle et hétérocyclique tels que définis ci-dessus pour R1, étant éventuellement substitués 10 par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène ; les radicaux hydroxyle ; cyclohexyle, cyano ; nitro ; carboxy libre, salifié ou estérifié ; tétrazolyle ; -NH₂, -NH(alk), -N(alk)(alk) ; SO₂-NH-CO-NHR₅ dans lequel R₅ représente un radical alkyle ou phényle ; phényle ; CF₃ ; 15 OCF₃ ; alkyle, alcoxy et phénoxy eux-mêmes éventuellement substitués par le radical pyrazolinyle lui-même éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux alkyle et les atomes d'halogène, étant entendu que dans les radicaux ci-dessus, les radicaux 20 alkyle et alcoxy sont linéaires ou ramifiés et renferment au plus 6 atomes de carbone, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques 25 desdits produits de formule (I).

La présente invention a plus particulièrement pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus dans laquelle R2, R3 et R4 ont les significations indiquées ci- 30 dessus et R1 représente un radical phényle, cyclohexyle, pyrazolinyle, pyridyle, furyle, thiényle, isoxazolyle, isoquinolyle ou quinolyle, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène ; le 35 radical cyclohexyle ; cyano ; nitro ; hydroxyle ; carboxy libre, salifié ou estérifié ; tétrazolyle ; -NH₂, -NH(alkyl), -N(alkyl)(alkyl) ; SO₂-NH-CO-NHR₅ dans lequel R₅ représente un radical alkyle ou phényle ; phényle ; alkyle, alcoxy ou

phénoxy ; CF₃ ; OCF₃ ; pyrazolinyle lui-même éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux alkyle et les atomes d'halogène, étant entendu que dans les radicaux ci-dessus, les radicaux alkyle et alcoxy sont linéaires ou ramifiés et renferment au plus 4 atomes de carbone, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

La présente invention a tout particulièrement pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus, dans laquelle R₁ a la signification indiquée ci-dessus, R₂ et R₃ sont tels que l'un représente l'atome d'hydrogène et l'autre représente un radical pipéridinyle éventuellement substitué par un radical hydroxyle sur un chaînon carboné et un radical alkyle sur l'atome d'azote et R₄ représente un atome d'hydrogène,

lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

La présente invention a encore plus particulièrement pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus, répondant aux formules suivantes :

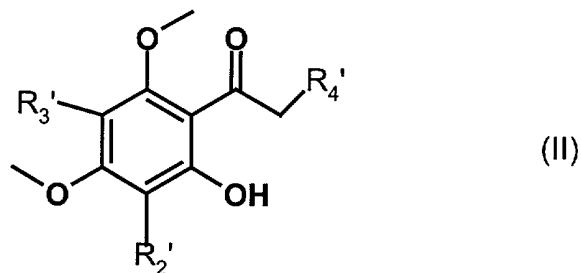
- le trifluoroacétate de 2-(2-chloro-4-fluorophényl)-5,7-dihydroxy-8-[(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-piperidinyl]-4H-benzopyran-4-one
- le trifluoroacétate de 2-(2,5-dichloro-3-thiényl)-5,7-dihydroxy-8-[(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-piperidinyl]-4H-benzopyran-4-one
- le trifluoroacétate de 5,7-dihydroxy-8-[(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-piperidinyl]-2-(5-méthyl-3-isoxazolyl)-4H-benzopyran-4-one
- le trifluoroacétate de 5,7-dihydroxy-8-[(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-piperidinyl]-2-[5-(trifluorométhyl)-1-phényl]-1H-

pyrazol-4-yl]- 4H-benzopyran-4-one

- le trifluoroacétate de 5,7-dihydroxy-6-[(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-piperidiny]-2-[3-(phénoxy)-phényl]-4H-benzopyran-4-one

- 5 La présente invention a encore pour objet un procédé de préparation des produits de formule (I), telle que définie ci-dessus, caractérisé en ce que l'on soumet le composé de formule (II) :

10



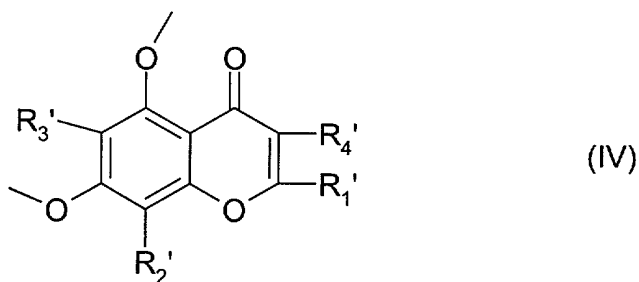
15

- dans laquelle R2', R3' et R4' ont les significations indiquées ci-dessus respectivement pour R2, R3 et R4, dans lesquelles les éventuelles fonctions réactives sont
- 20 éventuellement protégées par des groupements protecteurs à une réaction avec un composé de formule (III) :



- 25 dans laquelle R1' a la signification indiquée ci-dessus pour R1, dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs et X représente un atome d'halogène ou un radical alcoxy renfermant au plus 6 atomes de carbone,
- 30 pour obtenir le produit de formule (IV) :

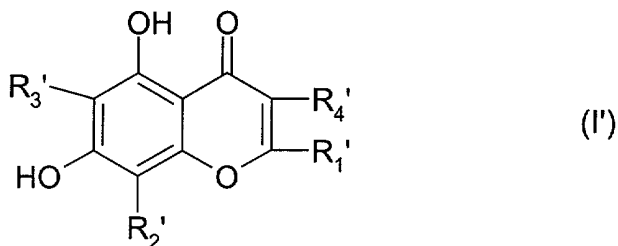
35



dans laquelle R1', R2', R3' et R4' ont les significations

indiquées ci-dessus,
 produit de formule (IV) que l'on soumet à une réaction de
 déprotection des radicaux hydroxyle
 pour obtenir un produit de formule (I')

5



10

dans laquelle R₁' , R₂' , R₃' et R₄' ont les significations
 indiquées ci-dessus,

15 produits de formule (I') qui peuvent être des produits de
 formule (I) et que, pour obtenir des ou d'autres produits de
 formule (I), l'on peut soumettre, si désiré et si nécessaire,
 à l'une ou plusieurs des réactions de transformations
 suivantes, dans un ordre quelconque :

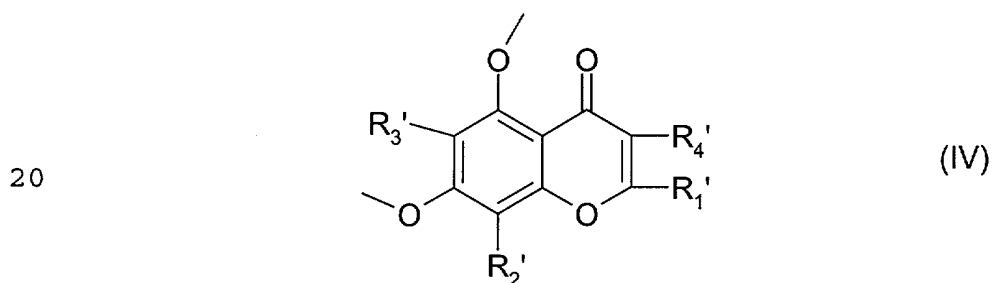
- 20 a) une réaction d'estérification de fonction acide,
 b) une réaction de saponification de fonction ester en fonc-
 tion acide,
 c) une réaction d'oxydation de groupement alkylthio en sul-
 foxyde ou sulfone correspondant,
 25 d) une réaction de transformation de fonction cétone en fonc-
 tion oxime,
 e) une réaction de réduction de la fonction carboxy libre ou
 estérifié en fonction alcool,
 f) une réaction de transformation de fonction alcoxy en fonc-
 30 tion hydroxyle, ou encore de fonction hydroxyle en fonction
 alcoxy,
 g) une réaction d'oxydation de fonction alcool en fonction
 aldéhyde, acide ou cétone,
 h) une réaction de transformation de radical nitrile en
 35 tétrazolyle,
 i) une réaction d'élimination des groupements protecteurs que
 peuvent porter les fonctions réactives protégées,
 j) une réaction de salification par un acide minéral ou orga-

nique ou par une base pour obtenir le sel correspondant,
k) une réaction de dédoublement des formes racémiques en
produits dédoublés,

lesdits produits de formule (I) ainsi obtenus étant sous
5 toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères
et diastéréoisomères.

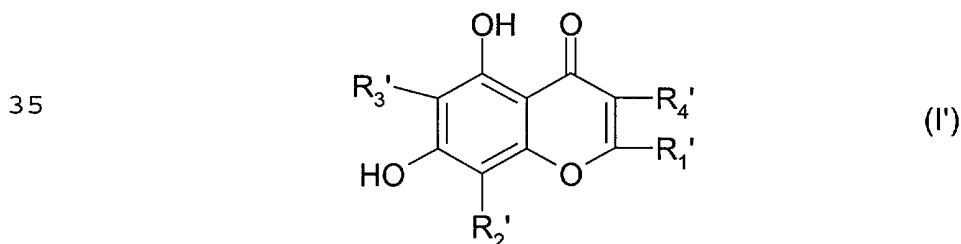
On peut noter que de telles réactions de transformation de
substituants en d'autres substituants peuvent également être
effectuées sur les produits de départ ainsi que sur les
10 intermédiaires tels que définis ci-dessus avant de poursuivre
la synthèse selon les réactions indiquées dans le procédé
décrit ci-dessus.

La présente invention a notamment pour objet un procédé de
déprotection des fonctions hydroxyle d'un produit de formule
15 (IV) telle que définie ci-dessus :



dans laquelle R1', R2', R3' et R4' ont les significations
25 indiquées ci-dessus,

caractérisé en ce que l'on soumet le produit de formule (IV)
soit à l'action de l'acide iodhydrique supporté par une
résine dans un solvant polaire anhydre,
soit à l'action d'un sel de l'acide iodhydrique tel que HI-Py
30 dans un solvant polaire anhydre,
soit à l'action de l'acide iodhydrique concentré,
pour obtenir un produit de formule (I') :



dans laquelle R1', R2', R3' et R4' ont les significations indiquées ci-dessus,

produits de formule (I') qui peuvent être des produits de formule (I) et que, pour obtenir des ou d'autres produits de
5 formule (I), l'on peut soumettre, si désiré et si nécessaire, à l'une ou plusieurs des réactions de transformations suivantes, dans un ordre quelconque :

- a) une réaction d'estérification de fonction acide,
 - b) une réaction de saponification de fonction ester en fonction
10 acide,
 - c) une réaction d'oxydation de groupement alkylthio en sulfoxyde ou sulfone correspondant, correspondant,
 - d) une réaction de transformation de fonction cétone en fonction
15 tion oxime,
 - e) une réaction de réduction de la fonction carboxy libre ou estérifié en fonction alcool,
 - f) une réaction de transformation de fonction alcoxy en fonction hydroxyle, ou encore de fonction hydroxyle en fonction
20 alcoxy,
 - g) une réaction d'oxydation de fonction alcool en fonction aldéhyde, acide ou cétone,
 - h) une réaction de transformation de radical nitrile en tétrazolyle,
 - 25 i) une réaction d'élimination des groupements protecteurs que peuvent porter les fonctions réactives protégées,
 - j) une réaction de salification par un acide minéral ou organique ou par une base pour obtenir le sel correspondant,
 - k) une réaction de dédoublement des formes racémiques en
30 produits dédoublés,
- lesdits produits de formule (I) ainsi obtenus étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères.

Dans le procédé indiqué ci-dessus, on soumet le produit de
35 formule (IV) à l'action de l'acide iodhydrique supporté par une résine telle que par exemple la Reillex-pyridine TM -402 polymer (poly 4-vinylpyridine) ou encore la poly-2-vinylpyridine.

Dans des conditions préférentielles de mise en oeuvre de l'invention, le procédé décrit ci-dessus peut-être réalisé comme indiqué sur le schéma de la figure 1 décrit ci-après : un tel procédé peut ainsi être réalisé de la façon suivante :

- 5 La réaction du produit de formule (II) avec un produit de formule (III) pour donner un produit de formule (IV) peut être réalisée notamment selon quatre méthodes différentes dites A1, B1, C1 et D1 :
- Les trois premières utilisent le produit de formule (III) dans laquelle X représente un radical alcoxy et peuvent être réalisées de la façon suivante :
- 10 pour A1 le produit de formule (II) est d'abord soumis 1) à l'action de K_{OT}Bu (terbutylate de potassium) dans un solvant tel que le DMF, puis 2) à l'action du composé de formule (III) et enfin 3) à l'action d'acide chlorhydrique concentré.
- 15 pour B1 le produit de formule (II) est d'abord soumis 1) à l'action d'une base telle que l'hydrure de sodium NaH dans un solvant tel que le DMSO ou le DMF, puis 2) à l'action du composé de formule (III) et enfin 3) à l'action d'acide chlorhydrique concentré.
- 20 pour C1 le produit de formule (II) est d'abord soumis 1) à l'action d'une base telle que l'hydrure de sodium NaH dans un solvant tel que le THF et en présence d'éthanol en quantité catalytique (2 gouttes) et de l'éther de couronne dibenzo-18-C-6, puis 2) à l'action du composé de formule (III) et enfin 3) à l'action d'acide chlorhydrique concentré.
- La quatrième méthode D1 utilise le produit de formule (III) dans laquelle X représente un atome d'halogène et peut être réalisée de la façon suivante :
- 30 le produit de formule (II) est 1) d'abord soumis à l'action d'une base telle que l'hydrure de sodium NaH dans un solvant tel que le THF ou encore le DMF, puis 2) à l'action du composé de formule (III) dans lequel X représente un atome d'halogène ensuite 3) de nouveau à l'action d'une base telle que l'hydrure de sodium NaH dans un solvant tel que le THF ou encore le DMF et enfin 4) à l'action de l'acide chlorhydrique concentré dans l'acide acétique (en proportion de 1 : 10).
- 35 Le produit de formule (IV) ainsi obtenu peut être soumis à

une réaction de déprotection des radicaux hydroxyle pour donner un produit de formule (I') notamment selon trois méthodes différentes dites A2, B2 et C2 :

- pour A2 le produit de formule (IV) est soumis à l'action de l'acide iodhydrique concentré à 130°C pendant une heure
- pour B2 le produit de formule (IV) est soumis, à 130°C dans un solvant tel que le DMF ou encore le DMA pendant 12 à 48 heures, à l'action de l'acide iodhydrique supporté par une résine comme par exemple la résine Reillex-pyridine TM-402 préparée comme indiqué dans la partie expérimentale,
- pour C2 le produit de formule (IV) est soumis à l'action d'un sel d'acide iodhydrique tel que HI-Py (pyridine iodhydrate) à 130°C dans un solvant tel que le DMA ou le DMF pendant 3 à 12 heures.

Les produits de formule (IV) peuvent donc constituer des produits de formule (I) dans laquelle les deux fonctions hydroxyle sont protégées et qui donnent donc après réaction selon A2, B2 ou C2 un produit de formule (I) telle que définie ci-dessus.

Les produits de formule (IV) peuvent également constituer des produits de formule (I) dans laquelle les deux fonctions hydroxyle sont protégées mais également d'autres fonctions éventuellement réactives peuvent être protégées : les produits de formule (IV), après déprotection des radicaux hydroxyle après réaction selon A2, B2 ou C2, peuvent constituer alors des produits de formule (I') dans laquelle des fonctions éventuellement réactives peuvent être protégées.

Selon les valeurs de R1', R2', R3' et R4', les produits de formule (I') constituent ou non des produits de formule (I) et peuvent donner des produits de formule (I), ou être transformés en d'autres produits de formule (I) en étant soumis à une ou plusieurs des réactions a) à k) indiquées ci-dessus.

Ainsi les diverses fonctions réactives que peuvent porter certains composés des réactions définies ci-dessus peuvent, si nécessaire, être protégées : il s'agit par exemple des radicaux hydroxyle, acyle, carboxy libres ou encore amino et

monoalkylamino qui peuvent être protégés par les groupements protecteurs appropriés.

La liste suivante, non exhaustive, d'exemples de protection de fonctions réactives peut être citée :

- 5 - les groupements hydroxyle peuvent être protégés par exemple par les radicaux alkyle tels que tert-butyle, triméthylsilyle, tert-butyldiméthylsilyle, méthoxyméthyle, tétrahydropyrannyle, benzyle ou acétyle,
- les groupements amino peuvent être protégés par exemple par
10 les radicaux acétyle, trityle, benzyle, tert-butoxycarbone, benzyloxycarbone, phthalimido ou d'autres radicaux connus dans la chimie des peptides,
- les groupements acyles tel que le groupement formyle peuvent être protégés par exemple sous forme de cétals ou de
15 thiocétals cycliques ou non cycliques tels que le diméthyl ou diéthylcétal ou l'éthylène dioxycétal, ou le diéthylthiocétal ou l'éthylènedithiocétal,
- les fonctions acide des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, amidifiées par une amine primaire ou secon-
20 daire par exemple dans du chlorure de méthylène en présence, par exemple, de chlorhydrate de 1-éthyl-3-(diméthylamino-propyl) carbodiimide à la température ambiante
- les fonctions acide peuvent être protégées par exemple sous forme d'esters formés avec les esters facilement clivables
25 tels que les esters benzyliques ou tert butyliques ou des esters connus dans la chimie des peptides.

Les réactions auxquelles les produits de formules (IV) et (I') telles que définies ci-dessus peuvent être soumis, si désiré ou si nécessaire, peuvent être réalisées, par exemple,
30 comme indiqué ci-après.

- a) Les produits décrits ci-dessus peuvent, si désiré, faire l'objet, sur les éventuelles fonctions carboxy, de réactions d'estérification qui peuvent être réalisées selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier.
- 35 b) Les éventuelles transformations de fonctions ester en fonction acide des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, réalisées dans les conditions usuelles connues de l'homme du métier notamment par hydrolyse acide ou alcaline

par exemple par de la soude ou de la potasse en milieu alcoolique tel que, par exemple, dans du méthanol ou encore par de l'acide chlorhydrique ou sulfurique.

c) Les éventuels groupements alkylthio des produits décrits
5 ci-dessus peuvent être, si désiré, transformés en les fonctions sulfoxyde ou sulfone correspondantes dans les conditions usuelles connues de l'homme du métier telles que par exemple par les peracides comme par exemple l'acide peracétique ou l'acide métachloroperbenzoïque ou encore par
10 l'ozone, l'oxone, le périodate de sodium dans un solvant tel que par exemple le chlorure de méthylène ou le dioxanne à la température ambiante.

L'obtention de la fonction sulfoxyde peut être favorisée par un mélange équimolaire du produit renfermant un groupement
15 alkylthio et du réactif tel que notamment un peracide.

L'obtention de la fonction sulfone peut être favorisée par un mélange du produit renfermant un groupement alkylthio avec un excès du réactif tel que notamment un peracide.

d) La réaction de transformation d'une fonction cétone en
20 oxime peut être réalisée dans les conditions usuelles connues de l'homme de métier, telle que notamment une action en présence d'une hydroxylamine éventuellement O-substituée dans un alcool tel que par exemple l'éthanol, à température ambiante ou en chauffant.

e) Les éventuelles fonctions carboxy libre ou estérifié des
25 produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, réduites en fonction alcool par les méthodes connues de l'homme de métier : les éventuelles fonctions carboxy estérifié peuvent être, si désiré, réduites en fonction alcool par les méthodes
30 connues de l'homme du métier et notamment par de l'hydrure de lithium et d'aluminium dans un solvant tel que par exemple le tétrahydrofurane ou encore le dioxane ou l'éther éthylique. Les éventuelles fonctions carboxy libre des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, réduites en fonction
35 alcool notamment par de l'hydrure de bore.

f) Les éventuelles fonctions alcoxy telles que notamment méthoxy des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, transformées en fonction hydroxyle dans les conditions

usuelles connues de l'homme du métier et notamment selon les conditions décrites ci-après dans la partie expérimentale

g) Les éventuelles fonctions alcool des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, transformées en fonction
5 aldéhyde ou acide par oxydation dans les conditions usuelles connues de l'homme du métier telles que par exemple par action de l'oxyde de manganèse pour obtenir les aldéhydes ou du réactif de Jones pour accéder aux acides.

h) Les éventuelles fonctions nitrile des produits décrits ci-
10 dessus peuvent être, si désiré, transformées en tétrazolyne dans les conditions usuelles connues de l'homme du métier telles que par exemple par cycloaddition d'un azidure métallique tel que par exemple l'azidure de sodium ou un azidure de trialkylétain sur la fonction nitrile ainsi qu'il est
15 indiqué dans la méthode décrite dans l'article référencé comme suit :

J. Organometallic Chemistry., 33, 337 (1971) KOZIMA S. & coll. On peut noter que la réaction de transformation d'un carbamate en urée et notamment d'un sulfonylcarbamate en sulfonylurée, peut être réalisée par exemple au reflux d'un solvant
20 comme par exemple le toluène en présence de l'amine adéquate. Il est entendu que les réactions décrites ci-dessus peuvent être effectuées comme indiqué ou encore, le cas échéant, selon d'autres méthodes usuelles connues de l'homme du
25 métier.

i) L'élimination de groupements protecteurs tels que par exemple ceux indiqués ci-dessus peut être effectuée dans les conditions usuelles connues de l'homme de métier notamment par une hydrolyse acide effectuée avec un acide tel que
30 l'acide chlorhydrique, benzène sulfonique ou para-toluène sulfonique, formique ou trifluoroacétique ou encore par une hydrogénation catalytique.

Le groupement phtalimido peut être éliminé par l'hydrazine. On trouvera une liste de différents groupements protecteurs utilisables par exemple dans le brevet BF 2 499 995.
35

j) Les produits décrits ci-dessus peuvent, si désiré, faire l'objet de réactions de salification par exemple par un acide minéral ou organique ou par une base minérale ou organique

selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier.

k) Les éventuelles formes optiquement actives des produits décrits ci-dessus peuvent être préparées par dédoublement des racémiques selon les méthodes usuelles connues de l'homme du
5 métier.

Des illustrations de telles réactions définies ci-dessus sont données dans la préparation des exemples décrits ci-après.

Les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus ainsi que leurs sels d'addition avec les acides présentent d'inté-
10 ressantes propriétés pharmacologiques.

Les produits de la présente invention tels que définis ci-dessus, possèdent des propriétés inhibitrices de kinases d'une grande sélectivité.

Les cdk jouent un rôle central dans l'initiation, le
15 développement et l'achèvement des évènements du cycle cellulaire et ainsi, les molécules inhibitrices de cdk sont susceptibles de limiter des proliférations cellulaires non désirées telles que celles observées dans les cancers, psoriasis, croissance de champignons, de parasites (animaux,
20 protistes) : de telles molécules inhibitrices de cdk sont ainsi également susceptibles d'intervenir dans la régulation de maladies neurodégénératives telles que la maladie d'alzheimer.

Des kinases particulièrement sensibles aux effets inhibiteurs
25 des dérivés de la présente invention sont notamment les cdk1, cdk2, cdk4, cdk5 et cdk7.

Les produits de la présente invention sont donc doués de propriétés antimitotiques.

Les produits de la présente invention possèdent en plus de
30 leurs propriétés inhibitrices spécifiques de kinases, des effets cellulaires intéressants tels que des propriétés antiprolifératives et notamment des effets sur l'apoptose. On sait par des travaux décrits dans la littérature tel que dans WO 97/20842, que des rapports existent entre le cycle
35 cellulaire et l'apoptose. Parmi les voies conduisant à l'apoptose, certaines sont dépendantes de kinases.

Les produits de la présente invention sont notamment utiles pour la thérapie de tumeurs.

Les produits de l'invention peuvent également ainsi augmenter les effets thérapeutiques d'agents anti-tumoraux couramment utilisés.

Les produits de formule (I) de la présente invention
5 possèdent donc tout particulièrement des propriétés antimitotiques et anti-neurodégénératives.

Ces propriétés justifient leur application en thérapeutique et l'invention a particulièrement pour objet à titre de médicaments, les produits de formule (I) telle que définie
10 ci-dessus, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de
15 formule (I).

L'invention a ainsi plus particulièrement pour objet à titre de médicaments, les produits de formule (I) telle que définie
ci-dessus, ainsi que les sels d'addition avec les acides
minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organi-
20 ques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I).

L'invention a tout particulièrement pour objet, à titre de médicaments, les produits décrits ci-après dans les exemples et notamment les produits de formule (I) telle que définie
25 ci-dessus, répondant aux formules suivantes :

- le trifluoroacétate de 2-(2-chloro-4-fluorophényl)-5,7-dihydroxy-8-[(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-piperidinyl]-4H-benzopyran-4-one
- le trifluoroacétate de 2-(2,5-dichloro-3-thiényl)-5,7-dihydroxy-8-[(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-piperidinyl]-4H-benzopyran-4-one
30
- le trifluoroacétate de 5,7-dihydroxy-8-[(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-piperidinyl]-2-(5-méthyl-3-isoxazolyl)-4H-benzopyran-4-one
- 35 - le trifluoroacétate de 5,7-dihydroxy-8-[(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-piperidinyl]-2-[5-(trifluorométhyl)-1-phényl-1H-pyrazol-4-yl]-4H-benzopyran-4-one
- le trifluoroacétate de 5,7-dihydroxy-6-[(3S,4R)-3-hydroxy-

1-méthyl-4-piperidinyll]-2-[3-(phénoxy)-phényll]-4H-benzopyran-4-one,

ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I).

Les médicaments, objet de l'invention, trouvent, par exemple, comme antimétabolites, leur emploi dans la chimiothérapie des cancers, ou encore dans le traitement de psoriasis, de parasitoses telles que celles dues à des protistes ou à des champignons ou encore dans le traitement de la maladie d'Alzheimer ou dans le traitement de l'apoptose neuronale. L'invention s'étend aux compositions pharmaceutiques contenant à titre de principe actif l'un au moins des médicaments tels que définis ci-dessus.

De telles compositions pharmaceutiques de la présente invention peuvent également, le cas échéant, renfermer des principes actifs d'autres médicaments antimétabolites tels que notamment ceux à base de taxol, cis-platine, les agents intercalants de l'ADN et autres.

Ces compositions pharmaceutiques peuvent être administrées par voie buccale, par voie parentérale ou par voie locale en application topique sur la peau et les muqueuses ou par injection par voie intraveineuse ou intramusculaire. Ces compositions peuvent être solides ou liquides et se présenter sous toutes les formes pharmaceutiques couramment utilisées en médecine humaine comme, par exemple, les comprimés simples ou dragéifiés, les pilules, les tablettes, les gélules, les gouttes, les granulés, les préparations injectables, les pommades, les crèmes ou les gels ; elles sont préparées selon les méthodes usuelles. Le principe actif peut y être incorporé à des excipients habituellement employés dans ces compositions pharmaceutiques, tels que le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de cacao, les véhicules aqueux ou non, les corps gras d'origine animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les conservateurs.

La posologie usuelle, variable selon le produit utilisé, le

sujet traité et l'affection en cause, peut être, par exemple, de 0,05 à 5 g par jour chez l'adulte, ou de préférence de 0,1 à 2 g par jour.

Parmi les produits de départ de formule (II), certains sont
5 connus et peuvent être obtenus commercialement ou peuvent être préparés selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier.

Certains produits de départ de formule (II) peuvent être préparés comme indiqué dans la demande de brevet numéro
10 FR9807677 : on peut citer notamment le produit de départ de formule (II) dans lequel R3 et R4 représentent tous deux un atome d'hydrogène et R2 représente le radical pipéridinyle substitué par un radical hydroxyle sur un chaînon carboné et méthyle sur l'atome d'azote. un tel produit est notamment le
15 1-[2-hydroxy-4,6-diméthoxy-3-[(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-piperidinyl]-phényl]-éthanone nommé également (-)-cis-acétoflocino-pipéridinol ou encore Acétoflocinopipéridol préparé comme indiqué dans la demande de brevet numéro FR 9807677

20 Parmi les produits de départ de formule (III), certains sont connus et peuvent être obtenus commercialement ou peuvent être préparés selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier.

Parmi les produits de départ commerciaux de formule (III)
25 dans laquelle X représente un radical alcoxy, on peut citer par exemple, les produits de formule (III) suivants :
le 2-chloro-4-fluorobenzoate de méthyle,
le 2-5-bis(2,2,2-trifluoroéthoxy)benzoate de méthyle,
le 2,5-dichloroterephtalate de diméthyle
30 Le 2,5-diméthylfuran-3-carboxylate de méthyle.

Parmi les produits de départ commerciaux de formule (III) dans laquelle X représente un atome d'halogène, on peut citer par exemple, les produits de formule (III) suivants :
le chlorure de 3-(trifluorométhoxy)benzoyle
35 le chlorure de 3-(trifluorométhyl)-4-(fluoro)benzoyle.

On peut encore notamment préparer certains produits de départ à partir de produits de commerciaux par exemple en les soumettant à une ou plusieurs des réactions décrites ci-

dessus en a) à k), réalisées dans les conditions également décrites ci-dessus.

La partie expérimentale ci-après donne des exemples de tels produits de départ.

- 5 La présente invention a enfin pour objet à titre de produits industriels nouveaux, les produits de formule (IV) tels que définis ci-dessus.

L'invention a ainsi particulièrement pour objet les compositions pharmaceutiques contenant à titre de principe
10 actif, l'un au moins des médicaments tels que définis ci-dessus.

L'invention a tout particulièrement pour objet les compositions pharmaceutiques telles que définies ci-dessus caractérisées en ce qu'elles sont utilisées comme médicaments
15 antimitotiques, en particulier pour la chimiothérapie de cancers ou encore pour le traitement de psoriasis, de parasitoses telles que celles dues à des champignons ou à des protistes ou de la maladie d'Alzheimer.

L'invention a également tout particulièrement pour objet les
20 compositions pharmaceutiques telles que définies ci-dessus caractérisées en ce qu'elles sont utilisées comme médicaments antineurodégénératifs notamment anti-apoptose neuronale.

La présente invention a notamment pour objet l'utilisation des produits de formule (I) telle que définie ci-dessus pour
25 la préparation de médicaments destinés à la prévention ou au traitement de maladies liées à un dérèglement de la sécrétion et/ou de l'activité de protéines tyrosines kinases.

L'invention a notamment pour objet l'utilisation des produits de formule (I) telle que définie ci-dessus pour la
30 préparation de médicaments destinés à la chimiothérapie de cancers, au traitement de psoriasis, de parasitoses telles que celles dues à des champignons ou à des protistes, au traitement de la maladie d'Alzheimer ou au traitement d'affections neurodégénératives notamment l'apoptose
35 neuronale.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

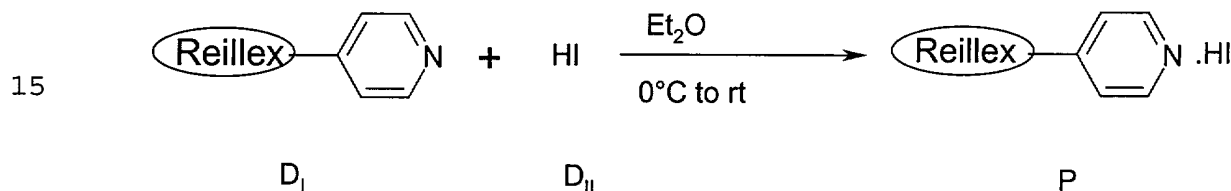
1) Préparation du réactif Pyridine iodhydrate (Py-HI)

On introduit à TA 500 cm³ d'éther éthylique anhydre, 10 cm³ de pyridine (m=79.10) (d=0.978, 123.6 mmol, 1.2eq.), 13.5 cm³ d'HI (acide iodhydrique) (57 %) (M=127.91) (d=1.7, 102.3 mmol)

5 goutte à goutte.

A la fin de l'introduction de l'HI, on élimine la phase étherée par transvasement, rince le précipité pâteux à l'éther puis recristallise par 30 ml d'EtOH absolu au reflux. On obtient après filtration, et séchage sous vide le produit

10 attendu sous forme de cristaux blancs. Poids : 16.87 g

2) Préparation du réactif Reillex-Py-HI

Les composés utilisés sont DI et DII définis comme suit :

20 DI : Reillex TM 402 polymer cross-linked with 2 % DVB -4-pyridine (~7 mmol/g).

DII : acide iodhydrique HI (57 %) d 1.70 (~7.6M)

Dans 350 ml d'éther Et₂O contenant 10 g (~70 mmol) de DI, on ajoute à 0°C 18.42 ml (~140 mmol) de DII sous argon. La

25 température remonte lentement jusqu'à température ambiante et on laisse une nuit.

La solution obtenue est ensuite filtrée, la résine est alors lavée avec de l'éther (3x), éthanol (1x), puis de nouveau de l'éther (1x). Après passage sous vide, on obtient 21 g de

30 produit attendu soit Reillex-Py.HI : le produit obtenu est tel que 11 g de HI (acide iodhydrique) sont fixés sur DI et la molarité du produit obtenu est donc : (11/128)/21 = 0.004 M/g = 4 mmol/g.

Exemple 1 : trifluoroacétate de 2-(2-chloro-4-fluorophényl)-5,7-dihydroxy-8-[(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-piperidinyl]-4H-benzopyran-4-one

35 Stade a) : 2-(2-chloro-4-fluorophényl)-5,7-diméthoxy-8-[(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-piperidinyl]-4H-benzopyran-4-

one

1) Condensation : 1-(2-chloro-4-fluorophényl)-3-[2-hydroxy-4,6-diméthoxy-3-[(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-piperidinyl]phényl]-1,3-propanedione

5 Sous N₂, on introduit 380 mg de NaH à 50 % dans l'huile (M=24) (8 mmol- 4 eq.) et 9.5 cm³ de DMSO/NK20, 618 mg de 1-[2-hydroxy-4,6-diméthoxy-3-[(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-piperidinyl]-phényl]-éthanone appelé aussi Acétoflocinopipéridol (2 mmol) préparé comme indiqué dans la
10 demande de brevet numéro FR 9807677. On agite 1h à température ambiante puis introduit 1.13 g de 2-chloro-4-fluoro-benzoate de méthyle (M= 188.59) (6 mmol-3 eq.) et maintient sous agitation pendant 20 heures à t. amb.

2) Cyclisation : 2-(2-chloro-4-fluorophény)-5,7-diméthoxy-8-
15 [(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-piperidinyl]-4H-benzopyran-4-one

On ajoute au milieu réactionnel obtenu ci-dessus en 1), 3 cm³ de HCl à 36 % (36 mmol-18 eq.) et porte alors à 50°C pendant 2 h. On revient à température ambiante, verse dans l'eau
20 glacée, puis on amène à pH basique par addition de soude concentrée, extrait par 3 fois 50 cm³ de CH₂Cl₂/MeOH : 9/1, lave à l'eau, sèche sur MgSO₄ anhydre et porte à sec sous vide. On obtient 1.5 g d'une huile marron que l'on chromatographie sur silice 0,04-0,06 mm dans CH₂Cl₂/MeOH :
25 90/10. On isole le produit attendu sous forme de solide jaune de poids 90 mg.

Analyses :

Spectre ¹H RMN : CDCl₃ δ(ppm)

1,57(dl), 3(masqué) : 2H ; 2,11(t,l), 3,05(masqué) : 2H ;
30 2,28(m), 3,05(m) : 2H ; 2,37(s) : CH₃-N ; 3,50(ddd) : 1H ;
3,95(s,l) : 1H(équatorial) ; 3,97(s), 4,00(s) : 6H ;
6,43(s) : 1H ; 6,46(s) : 1H ; 7,14(ddd) : 1H ; 7,30(dd) :
1H ; 7,60(dd) : 1H.

Stade b) : trifluoroacétate de 2-(2-chloro-4-fluorophényl)-
35 5,7-dihydroxy-8-[(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-piperidinyl]-4H-benzopyran-4-one

Dans un ballon de 30 cm³ avec réfrigérant à reflux, sous N₂, on introduit 90 mg du diméthoxy (0.2 mmol) obtenu au stade a)

ci-dessus, 1.8 cm³ de DMF anhydre et 550 mg de Reillex-pyridine- HI (\approx 4 mmol/g) (22 mmol-11 eq.) obtenu comme indiqué à la préparation 2 ci-dessus. On porte à 130°C pendant 24h et à 150°C pendant 4h. On revient ensuite à

5 température ambiante, dilue par CH₃CN, filtre sur Iéna, rince par CH₃CN puis ajoute 1.5 g de résine PTBD (soit 1,5,7 Triazabicyclo-[4,4,0]dec-5-ene) (2.6 mmol/g) (4 mmol-20eq.). On agite 20h à température ambiante, filtre sur Iéna, lave par CH₃CN puis décroche par 20 cm³ de CH₃CN/TFA : 95/05 sous

10 agitation. On filtre sur Iéna, rince par CH₃CN/TFA : 95/05 puis porte à sec sous vide. On récupère 160 mg d'un produit amorphe orange que l'on reprend par 5 cm³ d'éluant HPLC décrit ci-après. On filtre sur toupie-0.45 μ m puis injecte en 3 fois en HPLC préparative : Kromasil C18 - 10 μ m - 500x22 mm

15 - λ = 225 nm - 15 ml/min avec pour éluant : CH₃CN/H₂O/TFA : 35/65/0.1. On regroupe les fractions propres que l'on concentre sous vide puis lyophilise. On isole le produit attendu sous forme de solide jaune de poids 42 mg.

Analyses :

20 Spectre ¹H RMN : DMSO D⁶ δ (ppm)
 1,83(d1), 2,98(m) : 2H ; 3,08(m), 3,36(masqué) : 2H ;
 3,29(m) : 2H ; 3,44(m) : 1H(axial) ; 2,72(d) : CH₃-N ;
 4,06(sl) : 1H(équatorial) ; 6,00(sl) : OH ; 6,39(s) : 1H ;
 6,60(s) : 1H ; 7,47(ddd) : 1H ; 7,75(dd) : 1H ; 7,92(dd) :
 25 1H ; 9,30(sl) : N'H ; 11,30(sl), 12,97(s) : 2 OH.

Exemple 2 : trifluoroacétate de 2-(2,5-dichloro-3-thiényl)-5,7-dihydroxy-8-[(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-piperidinyll]-4H-benzopyran-4-one

Stade a) : 2-(2,5-dichloro-3-thiényl)-5,7-diméthoxy-8-
 30 [(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-piperidinyll]-4H-benzopyran-4-one

1) Condensation : 1-(2,5-dichloro-3-thiényl)-3-[2-hydroxy-4,6-diméthoxy-3-[(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-piperidinyll]phényl]-1,3-propanedione

35 Dans un ballon de 30 cm³, sous N₂, on introduit 310 mg de NaH à 50 % dans l'huile (M=24) (6.5 mmol-4eq.), 10 cm³ de THF anhydre, 500 mg d'Acétoflocinopipéridol (1.6 mmol) par fractions, 2 gouttes d'EtOH et 12 mg de Dibenzo-18-Crown-6

(M=360.41) (0.03 mmol-2 % molaire). On agite 5 min à température ambiante, puis introduit 1.02 g de 2,5-dichloro-3-thiophénecarboxylate de méthyle (M=211.07) (4.8 mmol-3eq.) et porte à reflux pendant 4h30.

- 5 2) Cyclisation : 2-(2,5-dichloro-3-thiényl)-5,7-diméthoxy-8-[(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-piperidinyll]-4H-benzopyran-4-one

On ajoute au milieu réactionnel obtenu ci-dessus en 1), 10 cm³ de HCl à 36 % (116 mmol-72eq.) et maintient à reflux pendant 2h. On revient à température ambiante, verse dans 100 cm³ de NaOH(2N), extrait par 2x100 cm³ de CH₂Cl₂/MeOH : 8/2, lave par une solution saturée en NaCl, sèche sur Na₂SO₄ anhydre et porte à sec sous vide. On obtient 0.76 g d'une résine noire que l'on chromatographie sur silice 0,04-0,06 mm 15 dans CH₂Cl₂/MeOH : 80/20. On isole ainsi le produit attendu de poids : 147 mg.

Analyses :

Spectre IR : Absorption région OH/NH

-C=O : 1644 cm⁻¹ ; Système conjugué aromatique : 1594, 1567, 20 1538, 1493 cm⁻¹.

Spectre ¹H RMN : DMSO D⁶ δ(ppm)

1,51(dl), 3,03(masqué) : 2H ; 2,11(t,l), 2,95(masqué) : 2H ; 2,27(masqué), 2,94(masqué) : 2H ; 2,28(s) : CH₃-N ; 3,36(masqué) : 1H(axial) ; 3,76(s,l) : 1H(équatorial) ; 25 3,89(s), 3,93(s) : 6H ; 4,49(sl) : OH ; 6,66(s) : 1H ; 6,51(s) : 1H ; 7,76(s) : 1H.

Stade b) : trifluoroacétate de 2-(2,5-dichloro-3-thiényl)-5,7-dihydroxy-8-[(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-piperidinyll]-4H-benzopyran-4-one

30 Dans un ballon de 20 cm³ avec réfrigérant à reflux, sous N₂, on introduit 115 mg du diméthoxy obtenu au stade a) ci-dessus (0.24 mmol), 2.4 cm³ de DMA et 506 mg de Pyridine-HI (M=207.01) (2.4 mmol-10 eq.) obtenu comme indiqué à la préparation 1 ci-dessus. On porte à 130°C pendant 18h. On 35 revient ensuite à température ambiante, dilue par CH₃CN, puis ajoute 1.9 g de résine PTBD (2.6 mmol/g) (4.9 mmol-20eq.) On agite 1h30 à température ambiante, filtre sur Iéna, lave par CH₃CN puis décroche par 10 cm³ de CH₃CN/TFA : 95/05 sous

agitation. On filtre sur Iéna, rince par CH₃CN/TFA : 95/05 puis porte à sec sous vide. On récupère 217 mg d'une résine marron que l'on reprend par 10 cm³ de MeOH et que l'on saponifie par 1 cm³ de NaOH (2N) (2 mmol-8eq.).

- 5 On porte alors à 60°C pendant 5h30 et revient à température ambiante 1 nuit. On porte à sec sous vide. On obtient 350 mg d'un solide marron que l'on reprend par 6.5 cm³ d'éluant HPLC décrit ci-après. On filtre sur toupie-0.45 µm puis injecte en 4 fois en HPLC préparative : Kromasil C18 - 10 µm - 500x22 mm
 10 - λ= 225 nm avec pour éluant : CH₃CN/H₂O/TFA : 40/60/0.1 - 15 ml/min. On regroupe les fractions propres que l'on concentre sous vide puis lyophilise. On isole le produit attendu sous forme de solide jaune de poids 28 mg.

Analyses :

- 15 Spectre ¹H RMN : DMSO D⁶ δ(ppm)
 1,83(d), 3,03(m) : 2H ; 2,79(s) : CH₃-N ; 3,13(m),
 3,42(masqué) : 2H ; 3,26(masqué), 3,36(masqué) : 2H ;
 3,54(d) : 1H(axial) ; 4,13(s) : 1H(équatorial) ; 6,35(s) :
 1H ; 6,73(s) : 1H ; 7,62(s) : 1H ; 9,37(s), 11,31(s),
 20 12,9(s) : 3H (mobiles).

Exemple 3 : trifluoroacétate de 5,7-dihydroxy-8-[(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-piperidinyl]-2-(5-méthyl-3-isoxazolyl)-4H-benzopyran-4-one

- Stade a) : 5,7-diméthoxy-8-[(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-piperidinyl]-2-(5-méthyl-3-isoxazolyl)-4H-benzopyran-4-one
 25 1) Condensation : 1-[2-hydroxy-4,6-diméthoxy-3-[(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-piperidinyl]phényl]-3-(5-méthyl-3-isoxazolyl)1,3-propanedione

- Dans un ballon de 30 cm³, sous N₂, on introduit 310 mg de NaH
 30 à 50 % dans l'huile (M=24) (6.5 mmol-4eq.), 10 cm³ de THF anhydre, 500 mg d'Acétoflocinopipéridol (1.6 mmol) par fractions, 2 gouttes d'EtOH et 12 mg de Dibenzo-18-Crown-6 (M=360.41) (0.03 mmol-2 % molaire). On agite ½h à température ambiante, puis introduit 684 mg de 5-méthyl-3-
 35 isoxazolecarboxylate de méthyle (M=141.13) (4.8 mmol-3eq.) On maintient sous agitation à température ambiante, pendant 18h.
 2) Cyclisation : 5,7-diméthoxy-8-[(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-piperidinyl]-2-(5-méthyl-3-isoxazolyl)-4H-benzopyran-4-one

On ajoute au milieu réactionnel obtenu ci-dessus en 1),
 10 cm³ de HCl à 36 % (116 mmol-72eq.) et porte alors à 50°C
 pendant 2h. On revient à température ambiante, verse dans
 100 cm³ de NaOH(2N), extrait par 2x200 cm³ de CH₂Cl₂/MeOH :
 5 8/2, lave par une solution saturée en NaCl, sèche sur Na₂SO₄
 anhydre et porte à sec sous vide. On obtient 650 mg d'un
 solide beige que l'on chromatographie sur silice 0,04-0,06 mm
 dans CH₂Cl₂/MeOH : 90/10 puis CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH : 90/10/1.
 On isole le produit attendu : sous forme de solide beige de
 10 poids 418 mg.

Analyses :

Spectre IR Absorption région OH/NH

-C=O : 1658 cm⁻¹ ; Système conjugué + aromatique : 1628,
 1595, 1568 cm⁻¹.

15 Spectre ¹H RMN : DMSO D₆ δ(ppm)

1,47(dl), 3,14(m) : 2H ; 1,97(t,l), 2,93(dl) : 2H ;

2,20(masqué), 2,88(dl) : 2H ; 2,23(s) : CH₃-N ; 3,29(dl) : 1H
 (axial) ; 3,94(masqué) : 1H(OH) ; 3,69(s,l) : 1H

(équatorial) ; 3,90(s), 3,94(s) : 6H ; 6,66(s) : 1H ;

20 6,72(s), 6,93(s) : 2H ; 2,51(masqué) : 3H.

Stade b) : trifluoroacétate de 5,7-dihydroxy-8-[(3S,4R)-3-
 hydroxy-1-méthyl-4-piperidiny]-2-(5-méthyl-3-isoxazolyl)-4H-
 benzopyran-4-one

Dans un ballon de 30 cm³ avec réfrigérant à reflux, sous N₂,
 25 on introduit 90 mg du diméthoxy obtenu au stade a) ci-dessus
 (0.22 mmol), 2.5 cm³ de DMF anhydre et 538 mg de Reillex-
 pyridine -HI (≈ 4 mmol/g) (2.15 mmol-10 eq.) : on porte à
 130°C pendant 18h45 et à 150°C pendant 5h30. On revient
 ensuite à température ambiante, dilue par CH₃CN, filtre sur
 30 Iéna, rince par CH₃CN puis ajoute 1.7 g de résine PTBD
 (2.6 mmol/g) (4.4 mmol-20eq.) On agite 1h à température
 ambiante, filtre sur Iéna, lave par CH₃CN puis décroche par
 20 cm³ de CH₃CN/TFA : 95/05 sous agitation. On filtre sur
 Iéna, rince par CH₃CN/TFA : 95/05 puis porte à sec sous vide.
 35 On récupère 205 mg d'un vernis jaune que l'on reprend par
 3 cm³ d'éluant HPLC décrit ci-après. On filtre sur toupie-
 0.45 μm puis injecte en 3 fois en HPLC préparative : Kromasil
 C18 - 10 μm - 500x22 mm - λ = 225 nm - 15 ml/min.avec pour

éluant CH₃CN/H₂O/TFA : 30/70/0.1. On regroupe les fractions propres que l'on concentre sous vide puis lyophilise. On isole le produit attendu sous forme de solide crème de poids 43 mg.

5 Analyses :

Spectre ¹H RMN : DMSO D⁶ δ (ppm)

1,85 (dl), 3,35 (masqué) : 2H ; 2,55 (s) : 3H ; 2,80 (s) : N-CH₃ ; 3,14 (m), 3,47 (m) : 2H ; 3,36 (masqué) : 2H ; 3,47 (m) : 1H (axial) ; 4,07 (sl) : 1H (équatorial) ; 6,39 (s) : 1H ; 6,94, 10 7,00 : 2H ; 5,77 (sl), 9,40 (sl), 11,32 (sl), 12,87 (s) : 4H (mobiles).

Exemple 4 : trifluoroacétate de 5,7-dihydroxy-8-[(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-piperidinyl]-2-[5-(trifluorométhyl)-1-phényl-1H-pyrazol-4-yl]-4H-benzopyran-4-one

15 Stade a) : 5,7-diméthoxy-8-[(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-piperidinyl]-2-[5-(trifluorométhyl)-1-phényl-1H-pyrazol-4-yl]-4H-benzopyran-4-one

1) Condensation : 1-[2-hydroxy-4,6-diméthoxy-3-[(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-piperidinyl]phényl]-3-[5-(trifluorométhyl)

20 1-phényl-1H-pyrazol-4-yl]-1,3-propanedione

Dans un ballon sec de 50 cm³, sous N₂, on introduit 310 mg de NaH à 50 % dans l'huile (M=24) (6.5 mmol-4eq.), 10 cm³ de THF anhydre, 500 mg d'Acétoflocinopipéridol (1.6 mmol) par fractions, 2 gouttes d'EtOH et 12 mg de Dibenzo-18-Crown-6
25 (M=360.41) (0.03 mmol-2 % molaire). On agite ½h à température ambiante, puis introduit 1.3 g de 5-(trifluorométhyl)-1-phényl-1H-pyrazole-4-carboxylate de méthyle (M=270.21)

(4.8 mmol-3eq.) On porte à reflux pendant 2h30.

2) Cyclisation : 5,7-diméthoxy-8-[(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-30 4-piperidinyl]-2-[5-(trifluorométhyl)-1-phényl-1H-pyrazol-4-yl]-4H-benzopyran-4-one

On ajoute au milieu réactionnel obtenu ci-dessus en 1), 10 cm³ de HCl à 36 % (116 mmol-72eq.) et porte alors à 80°C pendant 1h. On revient à température ambiante, verse dans

35 100 cm³ de NaOH (2N), extrait par 2x200 cm³ de CH₂Cl₂/MeOH : 8/2, lave par une solution saturée en NaCl, sèche sur Na₂SO₄ anhydre et porte à sec sous vide. On obtient 3.72 g d'une huile orange que l'on chromatographie sur silice 0,04-0,06 mm

dans CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH : 90/10/0.2 puis 90/10/1. On isole le produit attendu sous forme de mousse beige de poids 454 mg.

Analyses :

Spectre IR : Absorption région OH/NH

- 5 -C=O : 1656 cm⁻¹ ; Système conjugué + aromatique : 1627, 1596, 1570, 1500 cm⁻¹.

Spectre ¹H RMN : DMSO D⁶ δ(ppm)

- 1,47(dl), 3,03(m) : 2H ; 1,97(t,l), 2,87(masqué) : 2H ;
2,87(masqué), 2,18(masqué) : 2H ; 2,21(s) : CH₃-N ;
10 3,29(masqué) : 1H(axial) ; 3,71(s,l) : 1H(équatorial) ;
3,90(s), 3,94(s) : 6H ; 4,32(dl) : 1H(OH) ; 6,31(s) : 1H ;
6,67(s) : 1H ; 7,63(sl) : 5H ; 8,55(s) : 1H.

- Stade b : trifluoroacétate de 5,7-dihydroxy-8-[(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-piperidiny]-2-[5-(trifluorométhyl)-1-
15 phényl-1H-pyrazol-4-yl]-4H-benzopyran-4-one

Dans un ballon de 30 cm³ avec réfrigérant à reflux, sous N₂, on introduit 117 mg du diméthoxy obtenu ci-dessus au stade a) (0.22 mmol), 2.5 cm³ de DMF anhydre, 538 mg de Reillex-pyridine -HI (≈ 4 mmol/g) (2.15 mmol-10 eq.).

- 20 On porte à 130°C pendant 37h et à 150°C pendant 5h.
On revient ensuite à température ambiante, dilue par CH₃CN, filtre sur Iéna, rince par CH₃CN puis ajoute 1.7 g de résine PTBD (2.6 mmol/g) (4.4 mmol-20eq.). On agite 4h30 à température ambiante, filtre sur Iéna, lave par CH₃CN puis
25 décroche par 20 cm³ de CH₃CN/TFA : 95/05 sous agitation. On filtre sur Iéna, rince par CH₃CN/TFA : 95/05 puis porte à sec sous vide. On récupère 195 mg d'une résine jaune que l'on reprend par 5 cm³ d'éluant HPLC décrit ci-après. On filtre sur toupie-0.45 μm puis injecte en 2 fois en HPLC prépara-
30 tive : Kromasil C18 - 10 μm - 500x22 mm λ= 225 nm- 15 ml/min. avec pour éluant : CH₃CN/H₂O/TFA : 40/60/0.1. On regroupe les fractions propres que l'on concentre sous vide puis lyophilise. On isole le produit attendu sous forme de solide légèrement jaune de poids 83 mg.

- 35 Analyses :

Spectre ¹H RMN : DMSO D⁶ δ(ppm)

- 1,79(dl), 3,08(m) : 2H ; 2,79(d) : CH₃-N ; 3,10(m), 3,45(m) :
2H ; 3,28(tl), 3,38(m) : 2H ; 3,51(m) : 1H(axial) ;

4,08(sl) : 1H(équatorial) ; 6,39(s) : 1H ; 6,55(s) : 1H ;
 6,27(sl) : 1H (OH) ; 7,64(sl) : 5H ; 8,54(s) : 1H ;
 9,43(sl) : 1H NH⁺ ; 11,34(sl), 12,94(s) : 2H(OH).

Exemple 5 : trifluoroacétate de 4-[5,7-dihydroxy-8-[(3S,4R)-
 5 3-hydroxy-1-méthyl-4-piperidinyl]-4-oxo-4H-benzopyran-2-yl]-
 cyclohexanecarboxylate de méthyle

Stade a) : 4-[5,7-diméthoxy-8-[(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-
 piperidinyl]-4-oxo-4H-benzopyran-2-yl]cyclohexanecarboxylate
 de méthyle

10 1) Condensation : 4-[3-[2-hydroxy-4,6-diméthoxy-3-[(3S,4R)-3-
 hydroxy-1-méthyl-4-piperidinyl]phényl]1,3-dioxopropyl]-
 cyclohexanecarboxylate de méthyle

Dans un ballon de 30 cm³, sous N₂, on introduit 390 mg de NaH
 à 50 % dans l'huile M=24 (8 mmol-4eq.), 10 cm³ de DMSO/NK20
 15 et ajoute 618 mg d'Acétoflocinopipéridol (2 mmol). On agite
 1h à température ambiante, puis introduit 1.1 cm³ (600 mg) de
 1,4-cyclohexanedicarboxylate de diméthyle (M=200.24) (3 mmol-
 3eq.). On maintient sous agitation pendant 20h. On traite la
 réaction en versant dans l'eau glacée et amène à pH 7 par
 20 addition de HCl 2N. On extrait par un mélange CH₂Cl₂/MeOH :
 90/10. On lave à l'eau, sèche sur MgSO₄, filtre et amène à
 sec sous vide au rotavapor. Le produit brut obtenu de poids
 3.58 g, est chromatographié sur silice 0.04-0.06 mm dans
 CH₂Cl₂/MeOH : 80/20. On isole les fractions contenant le
 25 produit attendu que l'on amène à sec et sèche sous vide : on
 obtient ainsi le produit attendu sous forme de résine de
 poids 300 mg.

2) Cyclisation : 4-[5,7-diméthoxy-8-[(3S,4R)-3-hydroxy-1-
 méthyl-4-piperidinyl]-4-oxo-4H-benzopyran-2-yl]
 30 cyclohexanecarboxylate de méthyle

Dans un ballon sous agitation, on met 300 mg de produit ci-
 dessus en 1) (0.62 mmol), 1.5 cm³ de DMSO anhydre et
 0.063 cm³ d'HCl conc à 36 % (0.75 mmol-1.2 eq). On porte le
 milieu à 50°C pendant 1h. La réaction est terminée, on verse
 35 dans l'eau glacée, amène à pH 9-10 par addition de soude
 conc. (1.5 cm³). On extrait par 3 fois 20 cm³ de CH₂Cl₂/
 MeOH : 90/10, lave à l'eau, sèche sur MgSO₄, filtre et amène
 à sec.

On chromatographie sur colonne de silice 0.04-0.06 mm dans l'éluant CH₂Cl₂/MeOH : 80/20 et isole le produit attendu sous forme de solide jaune de poids 145 mg : le produit TRANS est majoritaire.

5 Analyses :

Spectre ¹H RMN : CDCl₃ δ(ppm)

2,50(tt) : 1H ; 2,35(tt) : 1H ; 1,45(m), 2,11(m), 2,14(m), 1,59(m) : 8H ; 2,48(s) : N-CH₃ ; 2,41, 3,22 : 2H ; 2,25, 3,22 : 2H ; 1,66, 3,22 : 2H ; 3,92(l) : 1H(éq) ; 3,41(ddd) : 10 1H(axial) ; 2,80(l) : OH ; 3,70(s), 3,94(s), 3,96(s) : 9H ; 6,00(s) : 1H ; 6,40(s) : 1H.

Stade b) : trifluoroacétate de 4-[5,7-dihydroxy-8-[(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-piperidinyl]-4-oxo-4H-benzopyran-2-yl]-cyclohexanecarboxylate de méthyle

15 A) Déblocage : trifluoroacétate de l'acide 4-[5,7-dihydroxy-8-[(3S,4R)-3-(formyloxy)-1-méthyl-4-piperidinyl]-4-oxo-4H-benzopyran-2-yl]-cyclohexanecarboxylique

Dans un ballon de 30 cm³ avec réfrigérant à reflux, sous N₂, on introduit 120 mg du diméthoxy obtenu ci-dessus au stade a) 20 (0.26 mmol), 2.6 cm³ de DMA anhydre et 540 mg de HI Pyridine M= 207.01 (2.6 mmol-10 eq.). On porte à 130°C pendant 20h.

On revient ensuite à température ambiante, dilue par CH₃CN, puis ajoute 1.9 g de résine PTBD (2.6 mmol/g) (5.2 mmol-20eq.). On agite 2h à température ambiante, filtre sur Iéna, 25 lave par CH₃CN puis décroche par 10 cm³ de CH₃CN/TFA : 95/05 sous agitation. On filtre sur Iéna, rince par CH₃CN/TFA : 95/05 puis porte à sec sous vide. On obtient ainsi 160 mg de produit attendu.

B) Estérification : trifluoroacétate de 4-[5,7-dihydroxy-8-30 [(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-piperidinyl]-4-oxo-4H-benzopyran-2-yl]-cyclohexanecarboxylate de méthyle

Dans un ballon sous agitation, et argon, on met 160 mg de produit obtenu en A) ci-dessus (0.26 mmol supposées), 1.6 cm³ de méthanol et 0.25 cm³ de ClSiMe₃ (M=108.64 d=0.856). On 35 laisse à 50°C pendant 48h. On amène à sec sous vide au rotavapor. On obtient ainsi 150 mg de produit que l'on purifie par HPLC : les 150 mg de produit ainsi obtenus sont dissous dans 1 cm³ de solution de CF₃CO₂Na à 0.5 M/l auxquels

on ajoute 2 cm³ d'éluant HPLC : CH₃CN/H₂O/TFA : 35/65/0.1. On filtre sur toupie-0.45 µm puis injecte en 3 fois en HPLC préparative : Kromasil C18 - 10 µm - 500x22 mm - λ= 225 nm - 15 ml/min. On regroupe les fractions propres que l'on

5 concentre sous vide puis lyophilise. On isole ainsi le produit attendu sous forme de solide de poids 48 mg.

Analyses :

Spectre ¹H RMN : DMSO D⁶ δ(ppm)

2,79 : N-CH₃ ; 3,35 : 2H ; 5,74 : 1H(OH) ; 4,00(s1) :
 10 1H(ég) ; 3,40(masqué) : 1H(axial) ; 3,13, 1,79 : 2H ; 3,47, 3,12 : 2H ; 3,63(s) : 3H ; 2,59, 1,96, 1,65, 1,48, 2,03, 2,44 : 10 H ; 6,14 : 1H ; 6,30 : 1H ; 9,34(s1), 11,1 : 3H.

Exemple 6 : trifluoroacétate de 2-(4-cyclohexylphényl)-5,7-dihydroxy-8-[(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-piperidinyl]-4H-
 15 benzopyran-4-one

Stade a) : 2-(4-cyclohexylphényl)-5,7-diméthoxy-8-[(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-piperidinyl]-4H-benzopyran-4-one

1) Condensation : 1-(4-cyclohexylphényl)-3-[2-hydroxy-4,6-diméthoxy-3-[(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-piperidinyl]
 20 phényl]-1,3-propanedione

Dans un ballon de 30 cm³, sous N₂, on introduit 288 mg de NaH à 50 % dans l'huile (M=24) (4.5 mmol-4 eq), 4.5 cm³ de DMSO/NK20 et 0.464 mg d'Acétoflocinopipéridol (1.5 mmol)
 On agite 1h à température ambiante, puis introduit 0.982 mg
 25 de 4-cyclohexyl-benzoate de méthyle (M=218.3) (4.5 mmol-3 eq.) et maintient sous agitation pendant 20h.

2) Cyclisation : 2-(4-cyclohexylphényl)-5,7-diméthoxy-8-[(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-piperidinyl]-4H-benzopyran-4-one

30 On ajoute au milieu réactionnel obtenu ci-dessus en 1), 3.25 cm³ de HCl à 36 % (39 mmol-25 eq) et porte alors à 50°C pendant 3 h. On revient à température ambiante, traite en diluant avec 5 cm³ d'eau et ajoute 3.5 cm³ de NaOH 12 N extrait par 3 fois 20 cm³ de CH₂Cl₂/MeOH : 9/1, lave à l'eau,
 35 sèche sur Na₂SO₄ anhydre et porte à sec sous vide. On obtient 1.4 g d'une huile marron que l'on chromatographie sur silice 0,04-0,06 mm dans CH₂Cl₂/MeOH : 90/10. On isole le produit attendu sous forme de solide jaune de poids 300 mg.

Analyses :Spectre ¹H RMN : CDCl₃ δ(ppm)

1,2, 1,95 : 10 H ; 2,58(tt) : 1H ; 2,41(s) : N-CH₃ ; 3,96(s),
 3,99(s) : 6H ; 2,33(dl), 3,15 : 2H ; 4,09(sl) : 1H(éq) ;
 5 3,61(ddd) : 1H(axial) ; 3,12, 1,64 : 2H ; 2,15, 3,09 : 2H ;
 6,44(s) : 1H ; 6,64(s) : 1H ; 7,37 , 7,74 : 4H.

Stade b) : trifluoroacétate de 2-(4-cyclohexylphényl)-5,7-dihydroxy-8-[(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-piperidinyl]-4H-benzopyran-4-one

10 Dans un ballon de 20 cm³ avec réfrigérant à reflux, sous N₂, on introduit 113 mg du diméthoxy obtenu au stade a) ci-dessus (0.24 mmol) et 1,3 cm³ d'HI (57 %). On porte à 130°C pendant 1h30. On revient ensuite à température ambiante, dilue par 3 cm³ de MeOH, amène à pH 10 par addition de 2 cm³ de
 15 solution de soude 6M/l. On filtre sur toupie-0.45 μm puis injecte en 4fois en HPLC préparative : Kromasil C18 - 10 μm - 500x22 mm - λ= 225 nm - 15 ml/min. avec pour éluant : MeOH/H₂O/TFA : 75/25/0.1. On regroupe les fractions propres que l'on concentre sous vide puis lyophilise. On isole ainsi
 20 le produit attendu sous forme de solide jaune de poids 41 mg.

Analyses :Spectre ¹H RMN : DMSO D⁶ δ(ppm)

1,28, 1,73 : 2H ; 1,82, 1,41 : 4H ; 1,45, 1,82 : 4H ;
 2,62(m) : 1H ; 2,82(s) : CH₃-N ; 1,83, 3,20 : 2H ; 3,20,
 25 3,47 : 2H ; 3,40 : 2H ; 3,54(dl) : 1H(axial) ; 4,10(sl) :
 1H(équatorial) ; 6,35(s) : 1H ; 6,89(s) : 1H ; 8,02 : 2H ;
 7,45 : 2H ; 5,98(l) : 1H(OH) ; 9,44(l), 11,17(l), 13,20(l) :
 3H mobiles.

Exemple 7 : trifluoroacétate de 4-[5,7-dihydroxy-8-[(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-piperidinyl]-4-oxo-4H-benzopyran-2-yl]-benzonitrile

Stade a) : 4-[5,7-diméthoxy-8-[(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-piperidinyl]-4-oxo-4H-benzopyran-2-yl]-benzonitrile

1) Condensation : 4-[3-[2-hydroxy-4,6-diméthoxy-3-[(3S,4R)
 35 3-hydroxy-1-méthyl-4-piperidinyl]phényl]-1,3-dioxopropyl]-benzonitrile.

Dans un ballon de 20 cm³, sous N₂, on introduit 392 mg de NaH à 50 % dans l'huile (M=24) (8 mmol-4eq.), 10 cm³ de DMSO/NK20

et 618 mg d'Acétoflocinopipéridol (2 mmol). On agite 1h à température ambiante, puis introduit 966 mg de 4-cyanobenzoate de méthyle (M= 161.16) (6 mmol-3eq.). On maintient sous agitation pendant 20h à température ambiante.

- 5 2) Cyclisation : 4-[5,7-diméthoxy-8-[(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-piperidinyl]-4-oxo-4H-benzopyran-2-yl]-benzotrile
On ajoute au milieu réactionnel obtenu ci-dessus en 1), 3 cm³ de HCl à 36 % (36 mmol-18eq.) et porte alors à 50°C pendant 1h30. On revient à température ambiante. Le produit attendu
10 précipite dans le milieu. On filtre le précipité, lave à l'éther, et sèche sous vide. Le produit obtenu est sous forme de chlorhydrate sous forme de solide jaune de poids 1.4 g. Le produit obtenu est libéré de son sel par traitement à la soude 1N et extrait par un mélange de CH₂Cl₂/MeOH : 90/10, 3
15 fois 20 cm³. On obtient ainsi 600 mg de produit attendu.

Analyses :

Spectre IR : - Absorption région OH/NH

-CN : 2228 cm⁻¹ ; C=O : 1650 cm⁻¹ ; Système conjugué + aromatique : 1619, 1594, 1568, 1557, 1497 cm⁻¹

- 20 Spectre ¹H RMN : CDCl₃ δ(ppm)

7,93, 7,82AA'BB' : 4H ; 6,69(s) : 1H ; 6,47(s) : 1H ;
4,01(s), 3,98(s) : 6H ; 4,0 : 1H ; 2,39(s) : CH₃-N ; 3,10(m),
1,61 : 2H ; 3,09(m), 2,11(t) : 2H ; 3,15(m), 3,28 : 2H ;
1,80 : 1H(OH) ; 3,51(m) : 1H.

- 25 Stade b) : trifluoroacétate de 4-[5,7-dihydroxy-8-[(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-piperidinyl]-4-oxo-4H-benzopyran-2-yl]-benzotrile

Dans un ballon de 30 cm³ avec réfrigérant à reflux, sous N₂, on introduit 112 mg du diméthoxy obtenu ci-dessus au stade a)
30 (0.26 mmol), 2.6 cm³ de DMF anhydre et 732 mg de Reillex-pyridine -HI (≈ 4 mmol/g) (2.86 mmol-10 eq.) obtenu à la préparation 2) ci-dessus. On porte à 130°C pendant 40h. On revient ensuite à température ambiante, dilue par MeOH, filtre sur Iéna, rince par MeOH puis amène à sec sous vide au
35 rotavapor. Poids de produit brut obtenu : 500 mg. Ce produit est mis en solution dans 6 cm³ de solution de soude 6M/l de MeOH (pH du milieu~ 10). On filtre sur toupie-0.45 µm puis injecte en 6 fois en HPLC préparative : Kromasil C18 - 10 µm

- 500x22 mm - $\lambda = 225$ nm - 15 ml/min avec pour éluant :
MeOH/H₂O/TFA : 55/45/0.1. On regroupe les fractions propres
que l'on concentre sous vide puis lyophilise. On isole ainsi
le produit attendu sous forme de solide jaune de poids 75 mg.

5 Analyses :

Spectre ¹H RMN : DMSO D⁶ δ (ppm)

3,16, 1,81(dl) : 2H ; 2,83 : CH₃-N ; 3,16, 3,47(masqué) :
2H ; 3,40(masqué) : 2H ; 3,53(tl) : 1H(ég) ; 4,09(sl) :
1H(axial) ; 6,39(s) : 1H ; 7,09(s) : 1H ; 8,30, 8,05AA'BB' :
10 4H ; 5,97, 11,31, 13,03, 9,42 : 4H mobiles.

Exemple 8 : trifluoroacétate de 5,7-dihydroxy-8-[(3S,4R)-3-
hydroxy-1-méthyl-4-piperidiny]-2-[4-(1H-tétrazol-5-yl)-
phényl]-4H-benzopyran-4-one

Stade a) : 5,7-diméthoxy-8-[(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-
15 piperidiny]-2-[4-(1H-tétrazol-5-yl)-phényl]-4H-benzopyran-4-
one

Dans un ballon de 30 cm³, sous N₂, muni d'un réfrigérant, on
introduit 200 mg de produit nitrile obtenu au stade a) de
l'exemple 7 (M= 420.47) (0.47 mmol), 4 cm³ de toluène sec et
20 180 mg d'azidure de triméthylétain (M=205,81) (0,87 mmol -
1.85 eq). On porte à reflux pendant 43h puis on refroidit et
filtre le précipité formé. On lave et on sèche sous vide
pendant une nuit. On obtient ainsi 300 mg de produit brut. Le
produit brut est chromatographié sur silice 0,04-0,06 dans
25 CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH : 78/20/02. On isole ainsi le produit
attendu sous forme de solide de poids 174 mg.

Analyses :

Spectre ¹H RMN : DMSO D⁶ δ (ppm)

3,38(masqué) : 2H ; 4,06(sl) : 1H(équatorial) ; 3,60(dl) :
30 1H(axial) ; 3,33(masqué), 1,83(dl) : 2H ; 3,27,
3,38(masqués) : 2H ; 2,81(s) : N-CH₃ ; 6,70(s) : 1H ;
6,67(s) : 1H ; 3,91(s) : 3H ; 3,94(s) : 3H ; 5,53(sl) :
1H(OH) ; 8,06, 8,20 AA'BB' : 4H.

Stade b) : trifluoroacétate de 5,7-dihydroxy-8-[(3S,4R)-3-
35 hydroxy-1-méthyl-4-piperidiny]-2-[4-(1H-tétrazol-5-yl)-
phényl]-4H-benzopyran-4-one

Dans un ballon de 30 cm³ avec réfrigérant à reflux, sous N₂,
on introduit 120 mg du diméthoxy obtenu au stade a) ci-dessus

(0.26 mmol), 2.4 cm³ de DMF anhydre et 700 mg de Reillex-pyridine-HI (\approx 4 mmol/g) (2.86 mmol-11eq.) obtenu à la préparation 2) ci-dessus. On porte à 130°C pendant 40h. On revient ensuite à température ambiante, filtre sur Iéna, 5 rince par MeOH puis par DMF. Le produit solide obtenu est lavé à l'eau et séché sous vide. On obtient 209 mg de produit brut. Ce produit brut est mis en solution dans environ 4 cm³ de l'éluant HPLC : CH₃CN/H₂O/TFA : 25/75/0.1. Le milieu est amené à pH 10 par addition de soude 2N (0.45 cm³). On filtre 10 sur toupie-0.45 μ m puis injecte en 5 fois en HPLC préparative : Kromasil C18 - 10 μ m - 500x22 mm - λ = 225 nm - 15 ml/min -.

On regroupe les fractions propres que l'on concentre sous vide puis lyophilise. On isole ainsi le produit attendu sous 15 forme de solide jaune de poids 88 mg.

Analyses :

Spectre ¹H RMN : DMSO D⁶ δ (ppm)
 3,43(sl) : 2H ; 4,11(sl) : 1H(ég) ; 3,57(dl) : 1H(ax) ;
 3,20(masqué), 1,84(dl) : 2H ; 3,21(masqué), 3,49(dl) : 2H ;
 20 2,84(s) : N-CH₃ ; 7,08(s) : 1H ; 6,38(s) : 1H ; 8,29, 8,35
 AA'BB' : 4H ; 5,99(sl) : 1H(OH) ; 9,36(sl), 11,25(sl) ;
 13,11(s) : 3H(mobiles).

Exemple 9 : trifluoroacétate de 5,7-dihydroxy-8-[(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-piperidiny]l]-2-[3-(phénoxy)-phényl]-4H- 25 benzopyran-4-one

Stade a) : 5,7-diméthoxy-8-[(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-piperidiny]l]-2-[3-(phénoxy)phényl]-4H-benzopyran-4-one
 1) Condensation : 1-[2-hydroxy-4,6-diméthoxy-3-[(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-piperidiny]phényl]-3-[3-(phénoxy)phényl] 30
 -1,3-propanedione

Dans un ballon de 10 cm³, sous N₂, on introduit 196 mg de NaH à 50 % dans l'huile (M=24) (4 mmol-4eq.), 5 cm³ de DMSO/NK20 et 309 mg d'Acétoflocinopipéridol (1 mmol). On agite 1h à température ambiante, puis introduit 685 mg de 3-(phénoxy)- 35 benzoate de méthyle (M=228.2) (3 mmol-3eq.) On maintient sous agitation pendant 20 heures. On traite le milieu par 3.5 cm³ de HCl 1N jusqu'à pH 6-7, on extrait avec 3 fois 10 cm³ de chlorure de méthylène, puis on lave à l'eau, sèche sur MgSO₄,

filtre et amène à sec sous vide. On obtient ainsi 1.5 g de produit brut.

2) Cyclisation : 5,7-diméthoxy-8-[(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-piperidinyl]-2-[3-(phénoxy)phényl]-4H-benzopyran-4-one

5 Dans un ballon de 10 cm³, on met 474 mg de produit brut (0.32 mmoles) obtenu ci-dessus en 1) et 0.5 cm³ de HCl à 36 % (6 mmol-18eq.). On porte alors à 50°C pendant 2h. On revient à température ambiante, on dilue par 5 cm³ d'eau, ajoute 0.55 cm³ de NaOH à 32 %, extrait par 3 fois 10 cm³ de CH₂Cl₂/
10 MeOH : 9/1, lave à l'eau, sèche sur Na₂SO₄ anhydre et porte à sec sous vide. On obtient 150 mg d'une huile marron que l'on chromatographie sur silice 0,04-0,06 mm dans CH₂Cl₂/MeOH : 95/05. On obtient ainsi le produit attendu sous forme de solide jaune de poids 220 mg.

15 Analyses :

Spectre IR : Absorption région OH/NH

-C=O : 1646 cm⁻¹ ; Système conjugué +aromatique : 1620, 1597, 1578, 1489 cm⁻¹.

Spectre ¹H RMN : CDCl₃ δ(ppm)

20 2,33(s) : N-CH₃ ; 3,95(s), 3,98(s) : 6H ; 6,44(s) : 1H ; 6,62(s) : 1H ; 1,57(m), 3,10(m) : 2H ; 2,10(m), 2,98(m) : 2H ; 2,03(m), 3,02(m) : 2H ; 3,48(ddd) : 1H(ax) ; 3,93(l) : 1H(éq) ; 7,06 : 2H ; 7,16 : 1H ; 7,38 : 2H ; 7,19(ddd) : 1H ; 7,45(dd) : 1H ; 7,50(t) : 1H ; 7,56(ddd) : 1H.

25 Stade b) : trifluoroacétate de 5,7-dihydroxy-8-[(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-piperidinyl]-2-[3-(phénoxy)-phényl]-4H-benzopyran-4-one

Dans un ballon de 30 cm³ avec réfrigérant à reflux, sous N₂, on introduit 200 mg du diméthoxy obtenu au stade a) ci-dessus
30 (0.41 mmol) et 3 cm³ de HI à 47 % (1604 mmol-40 eq.) et porte à 130°C pendant 1h30. On arrête la réaction et on amène à sec sous vide au rotavapor. On récupère 340 mg d'un produit amorphe orange que l'on reprend par 6 cm³ d'éluant HPLC décrit ci-après. On filtre sur toupie-0.45 μm puis injecte en
35 4 fois en HPLC préparative : Kromasil C18 - 10 μm - 500x22 mm - λ= 225 nm - 15 ml/min. avec pour éluant MeOH/H₂O/TFA : 65/35/0.1. On regroupe les fractions propres que l'on concentre sous vide puis lyophilise. On isole le produit

attendu sous forme de solide jaune de poids 25 mg.

Analyses :

Spectre ^1H RMN : DMSO D^6 δ (ppm)

2,78(s) : N-CH₃ ; 3,23, 3,33 : 2H ; 4,07 : 1H ; 3,49 : 1H ;
 5 3,14, 1,80 : 2H ; 3,14, 3,37 : 2H ; 5,99 : 1H(OH) ; 6,93 :
 1H ; 6,36 : 1H ; 13,11, 11,23 : 2H(mobiles) ; 7,68 : 1H ;
 7,26 : 1H ; 7,69 : 1H ; 7,91 : 1H ; 7,11 : 2H ; 7,45 : 2H ;
 7,21 : 1H.

Exemple 10 : trifluoroacétate de 5,7-dihydroxy-6-[(3S,4R)-3-
 10 hydroxy-1-méthyl-4-piperidinyl]-2-[3-(phénoxy)-phényl]-4H-
 benzopyran-4-one

Au stade b) de l'exemple 9, un second produit est isolé sous
 forme de solide jaune de poids 16 mg.

Analyses :

15 Spectre ^1H RMN : DMSO D^6 δ (ppm)

2,74 : N-Me ; 3,29 : 2H ; 4,07 : 1H ; 3,40 : 1H ; 1,62,
 3,05 : 2H ; 3,06, 3,36 : 2H ; 6,96 : 1H ; 6,45 : 1H ; 7,71 :
 1H ; 7,18 : 1H ; 7,57 : 1H ; 7,84 : 1H ; 7,09 : 2H ; 7,44 :
 2H ; 7,19 : 1H ; 13,58 : 1H(mobile) ; 9,08(sl) : 2H mobiles.

20 **Exemple 11** : 5,7-dihydroxy-8-[(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-
 piperidinyl]-2-(3-nitrophényl)-4H-benzopyran-4-one

Stade a) : 1-[4,6-diméthoxy-3-[(3S,4R)-3[(éthoxycarbonyl)oxy]
 -1-méthyl-4-piperidinyl]-2-hydroxy phényl]-éthanone

Dans un ballon de 30 cm³, sous N₂, on introduit 19 ml de
 25 CH₂Cl₂ et 1.13 g d'Acétoflocinopipéridol (3.65 mmol) puis à -
 78°C, on introduit goutte à goutte, 348 μ l de chloroformate
 d'éthyle (C₃H₅ClO₂, M=108.52, d=1.139, 3.65 mmol, 1.0eq.). On
 laisse le milieu réactionnel revenir à température ambiante
 lentement et laisse 48h à cette température. Le milieu
 30 réactionnel est dilué dans 100 ml de CH₂Cl₂, lavé ensuite
 deux fois avec H₂O à 10 % de NaHCO₃ et une fois avec H₂O
 saturée en NaCl. Après séchage sur MgSO₄, filtration et
 évaporation, on obtient 1.23 g de produit attendu.

Analyses :

35 Spectre ^1H RMN : CDCl₃ δ (ppm)

1,19(t, J=7) : 3H ; 4,02(qd) : 2H ; 1,54(m), 3,10(m) : 2H ;
 2,08(m), 3,01(m) : 2H ; 2,31(sl) : N-CH₃ ; 3,09(m),
 2,32(masqué) : 2H ; 4,90(l) : 1H(ég) ; 3,35(ddd, J=2,5- 4,0-

13,0) : 1H(ax) ; 2,61(s) : 3H ; 3,84(s), 3,89(s) : 6H ;
5,90(s) : 1H ; 14,34(s) : 1H(OH).

Spectre IR : OH sous forme chélatée

-C=O : 1733 cm⁻¹ ; C=O + aromatique : 1612, 1598 (max),

5 1582(ep), 1503 cm⁻¹(f).

Stade b) : 5,7-diméthoxy-8-[(3S,4R)-3-[(éthoxycarbonyl)oxy]-1-méthyl-4-piperidinyl]-2-(3-nitrophényl)-4H-benzopyran-4-one

Dans un ballon de 60 cm³, sous N₂, on introduit 1.09 g du produit obtenu au stade a) ci-dessus (2.87 mmol) et 15 cm³ de
10 THF anhydre puis à 0°C, on introduit rapidement 462 mg de tBuOK (M=112) (4.12 mmol-1.4eq.)

Après 1h à cette température, on introduit 692 mg de chlorure de 3-nitro-benzoyl (M=185.57) (3.73 mmol-1.3eq.). On laisse le milieu revenir à TA et agit pendant 12h. On introduit
15 ensuite à TA 398 mg de tBuOK (M=112) (3.45 mmol-1.2eq.). On porte le milieu à 65°C et laisse pendant 4h. On introduit alors 15 ml d'AcOH et 1.5 ml d'HCl concentré et porte à 65°C pendant 4h. On revient à température ambiante, et évapore les solvants sous vide. Les résidus sont repris par 200 cm³ de
20 CH₂Cl₂/MeOH : 9/1, lavés par une solution saturée en NaHCO₃, et H₂O saturée en NaCl. On sèche sur MgSO₄ anhydre et porte à sec sous vide. On obtient 3.7 g d'un solide marron que l'on chromatographie sur silice 0,04-0,06 mm dans CH₂Cl₂/MeOH :
90 : 10. On isole le produit attendu sous forme de solide
25 jaune de poids 205 mg.

Analyses :

Spectre ¹H RMN : CDCl₃ δ(ppm)

3,25, 2,49 : 2H ; 2,39(s) : CH₃-N ; 3,12, 3,18 : 2H ; 2,73, 3,22 : 2H ; 3,63(td) : 1H(ax) ; 3,96(s), 4,01(s) : 6H ;
30 1,06 : 3H ; 3,94 : 2H ; 5,0(sl) : 1H(éq) ; 6,44(s) : 1H ; 6,72(s) : 1H ; 8,78(s) : 1H ; 8,38(dd) : 1H ; 8,40, 8,30 : 1H ; 7,78(t) : 1H.

Stade c) : 5,7-diméthoxy-8-[(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-piperidinyl]-2-(3-nitrophényl)-4H-benzopyran-4-one

35 Dans un ballon de 10 cm³, sous N₂, on introduit 200 mg de produit obtenu au stade b) ci-dessus (0.34 mmol), 2.4 ml d'éthanol et 0.4 ml de NaOH (2N) (0.8 mmol, 2 ; 35 eq). On agite le milieu à TA pendant 2h et dilue dans 4.8 ml d'H₂O

et on laisse évaporer l'éthanol pendant la nuit. On filtre les précipités sur fritté et lave avec H₂O (3x2 ml), et de l'éther (5 ml). Après séchage sous vide, on obtient le produit attendu sous forme de solide jaune de poids 132 mg.

5 Stade d) : 5,7-dihydroxy-8-[(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-piperidinyl]-2-(3-nitrophényl)-4H-benzopyran-4-one

Dans un ballon de 30 cm³ avec réfrigérant à reflux, sous N₂, on introduit 100 mg du diméthoxy obtenu au stade c) ci-dessus (0.23 mmol), 2.3 cm³ de DMF anhydre et 624 mg de Reillex-
 10 pyridine -HI (≈ 4 mmol/g) (2.5 mmol-11 eq) obtenu à la préparation 2). On porte à 130°C pendant 24h. On revient ensuite à température ambiante, dilue par MeOH (5 ml), filtre sur Iéna, rince par MeOH (2x5 ml). On évapore sous vide le méthanol, les résidus sont repris dans 2.0 ml d'une solution
 15 de MeOH/H₂O/CF₃COONa (50/50, 0.5M), le pH du milieu de ce mélange est ajusté à 8 - 9 avec NaOH (N). On filtre sur Iéna, lave avec H₂O (3x3 ml). On isole après séchage sous vide, le produit attendu sous forme de solide jaune = 80 mg.

Analyses :

20 Spectre ¹H RMN : DMSO D⁶ δ(ppm)

1,52, 2,81 : 2H ; 2,84, 3,30 : 2H ; 2,96, 3,24 : 2H ;
 2,62(s) : CH₃-N ; 3,43 : 1H ; 4,08(sl) : 1H ; 5,78(s) : 1H ;
 6,97(s) : 1H ; 7,86(t) : 1H ; 8,40, 8,46 : 2H ; 8,72 : 1H ;
 12,76 : 1H(OH).

25 Exemple 12 : trifluoroacétate de 5,7-dihydroxy-2-[4-fluoro-3-(trifluorométhyl)phényl]-8-[(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-piperidinyl]-4H-benzopyran-4-one

Stade a) : 5,7-diméthoxy-2-[4-fluoro-3(trifluorométhyl)phényl]-8-[(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-piperidinyl]-4H-
 30 benzopyran-4-one

Dans un ballon de 60 cm³, sous N₂, on introduit 52 mg de NaH à 50 % dans l'huile (M=24) (1.08 mmol-1.2eq.) et 9.0 cm³ de THF anhydre puis à -78°C, on introduit 344 mg du produit obtenu au stade a) de l'exemple 11 (0.90 mmol). Après 1h à
 35 cette température, on introduit 225µl de chlorure de 4-fluoro-3-(trifluorométhyl)-benzoyle (M=226.56) (d=1.493, 1.50 mmol, 1.7 eq). On laisse le milieu revenir à TA et agit pendant 12h. On introduit ensuite à 0°C 129 mg de NaH à 50 %

dans l'huile (M=24) (2.69 mmol-3.0eq.) On laisse le milieu sous agitation à TA pendant 72h. On introduit alors 9 ml d'AcOH et 1 ml d'HCl concentré. On porte alors à 65°C pendant 3h. On revient à température ambiante, et évapore les solvants sous vide. Les résidus sont repris par 100 cm³ de CH₂Cl₂/MeOH : 9/1, lavés par une solution saturée en NaHCO₃, et H₂O saturée en NaCl. On sèche sur MgSO₄ anhydre et porte à sec sous vide. On obtient 703 mg d'une huile que l'on chromatographie sur silice 0,04-0,06 mm dans CH₂Cl₂/MeOH : 90/10. On isole ainsi le produit attendu sous forme de solide jaune = 148 mg.

Analyses :

Spectre ¹H RMN : CDCl₃ δ(ppm)

2,60(m), 3,46(m) : 2H ; 4,17(sl) : 1H ; 3,52(m) : 1H ;
 15 1,67(dl), 3,31(m) : 2H ; 3,29(m), 2,41(m) : 2H ; 3,48(sl) :
 6H ; 6,42(sl), 6,52(s) : 2H ; 7,37(t) : 1H ; 8,16(sl) : 1H ;
 7,94(sl) : 1H.

Stade b) : trifluoroacétate de 5,7-dihydroxy-2-[4-fluoro-3-(trifluorométhyl)phényl]-8-[(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-piperidinyll]-4H-benzopyran-4-one

Dans un ballon de 30 cm³ avec réfrigérant à reflux, sous N₂, on introduit 139 mg du diméthoxy obtenu au stade a) ci-dessus (0.29 mmol), 2.9 cm³ de DMF anhydre et 725 mg de Reillex-pyridine -HI (≈ 4 mmol/g) (2.9 mmol-10 eq.) obtenue comme
 25 indiqué à la préparation 2) ci-dessus. On porte à 130°C pendant 42h. On revient ensuite à température ambiante, dilue par CH₃CN (10 ml), filtre sur Iéna, rince par CH₃CN (2x10 ml) puis ajoute 2.23 g de résine PTBD (2.6 mmol/g) (5.8 mmol-20eq.). On agite 1h à température ambiante, filtre sur Iéna,
 30 lave par CH₃CN (100 ml) puis décroche par 20 cm³ de CH₃CN/TFA : 95/05 sous agitation. On filtre sur Iéna, rince par CH₃CN/TFA : 95/05 (2x10 ml) puis porte à sec sous vide. On récupère 144 mg d'un produit amorphe orange que l'on reprend par 3 cm³ d'éluant HPLC : CH₃CN/H₂O/TFA : 35/65/0.1.
 35 On filtre sur toupie-0.45 µm puis injecte en 2 fois en HPLC préparative : Kromasil C18 - 10 µm - 500x22 mm - λ= 225 nm - 15 ml/min. On regroupe les fractions propres que l'on concentre sous vide puis lyophilise. On isole ainsi le

produit attendu sous forme de solide jaune de poids 76.2 mg.

Analyses :

Spectre ¹H RMN : DMSO D⁶ δ(ppm)

1,83, 3,09 : 2H ; 2,80(s) : N-Me ; 3,13, 3,41 : 2H ; 3,34 :
 5 2H ; 3,53(dl), 4,11(sl) : 1H(ax), 1H(éq) ; 6,32 : 1H ; 7,13 :
 1H ; 7,47(t) : 1H ; 8,39(dd) : 1H ; 8,43(d) : 1H.

Exemple 13 : trifluoroacétate de 2-(2-chloro-3-pyridinyl)-
 5,7-dihydroxy-8-[(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-piperidinyl]-
 4H-benzopyran-4-one

10 Stade a) : 2-chloro-3-pyridinecarboxylate de (3S,4R)-4-[2-(2-
 chloro-3-pyridinyl)-5,7-diméthoxy-4-oxo-4H-benzopyran-8-yl]-
 1-méthyl-3-piperidinyle

Dans un ballon de 60 cm³, sous N₂, on introduit 586 mg
 d'Acétoflocinopipéridol (DI) (1.89 mmol) et 19.0 cm³ de THF
 15 anhydre. Ensuite à 0°C, on introduit 400 mg de NaH à 50 %
 dans l'huile (M=24) (8.3 mmol-4.4eq.) Après 1h à cette
 température, on introduit 1.70 g de chlorure de 2-chloro-3-
 pyridinecarbonyle(M=176.56) (5.67 mmol, 3éq). Le milieu
 réactionnel est laissé 1h à 0°C, 4h à TA, et 12h à 65°C. On
 20 laisse le milieu revenir à TA et introduit ensuite 110 mg de
 NaH à 50 % dans l'huile (M=24) (2.27 mmol-1.2eq.) On agite le
 milieu à TA pendant 1h à TA et 4h à 65°C. On introduit alors
 19 ml d'AcOH et 1.9 ml d'HCl concentré et porte à 80°C
 pendant 12h. On revient à température ambiante, et évapore
 25 les solvants sous vide. Les résidus sont repris par 150 cm³
 de CH₂Cl₂/MeOH : 9/1, lavés deux fois par une solution de
 NaOH (1N) et H₂O saturée en NaCl. On sèche sur MgSO₄ anhydre
 et porte à sec sous vide. On obtient 2.5 g de produits bruts
 que l'on chromatographie sur silice 0,04-0,06 mm dans
 30 CH₂Cl₂/MeOH/NH₃.H₂O : 90 : 10 : 01. On isole le produit
 attendu sous forme de solide jaune de poids 315 mg.

Analyses :

Spectre ¹H RMN : CDCl₃ δ(ppm)

3,23(dl), 2,37(dl) : 2H ; 3,07(tl), 1,79(dl) : 2H ; 3,05,
 35 2,09(tl) : 2H ; 2,30(s) : CH₃-N ; 3,62(td) : 1H(ax) ;
 5,39(sl) : 1H(éq) ; 3,99(s), 3,85(s) : 6H ; 6,40(s) : 1H ;
 6,50(s) : 1H ; 7,23(dd) : 1H ; 7,97(dd) : 1H ; 8,45(dd) :
 1H ; 7,39(dd) : 1H ; 7,85(dd) : 1H ; 8,53(dd) : 1H.

Stade b) : 2-(2-chloro-3-pyridinyl)-5,7-diméthoxy-8-
[(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-piperidinyl]-4H-benzopyran-4-one

Dans un ballon de 10 cm³, sous N₂, on introduit 300 mg de
5 produit obtenu au stade a) ci-dessus (0.53 mmol), 1.06 ml
d'éthanol et 0.53 ml de NaOH (2N) (1.06 mmol, 2 eq.). On
agite le milieu à TA pendant 4h, et le dilue dans 20 ml d'H₂O
et extrait ensuite deux fois avec CH₂Cl₂/MeOH : 9/1
(2x25 ml). Les phases organiques sont réunies et lavées avec
10 de l'eau saturée en NaCl, séchées sur MgSO₄, filtrées et
évaporées à sec. On obtient le produit attendu sous forme de
solide jaune de poids 166 mg.

Analyses :

Spectre ¹H RMN : CDCl₃ δ(ppm)

15 2,99, 1,57(dd) : 2H ; 2,06(tl), 3,0 : 2H ; 2,23(dl), 3,0 :
2H ; 2,32(s) : CH₃-N ; 3,98(s), 4,01(s) : 6H ; 3,50(ddd) :
1H(ax) ; 3,92(sl) : 1H(éq) ; 3,26 : 1H(OH) ; 6,48 : 1H ;
6,48 : 1H ; 8,57(dd) : 1H ; 7,44(dd) : 1H ; 7,92(dd) : 1H.

Spectre SM : MH⁺=431+ ; 413+

20 Spectre IR :

OH 3532 cm⁻¹ ; C=O 1653 cm⁻¹ ; Système conjugué +
aromatique : 1631, 1598, 1574, 1561, 1494 cm⁻¹.

Stade c) : trifluoroacétate de 2-(2-chloro-3-pyridinyl)-5,7-
dihydroxy-8-[(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-piperidinyl]-4H-
25 benzopyran-4-one

Dans un ballon de 30 cm³ avec réfrigérant à reflux, sous N₂,
on introduit 144 mg du diméthoxy obtenu au stade b) (0.33
mmol), 3.3 cm³ de DMF anhydre et 725 mg de Reillex-pyridine-
HI (≈ 4 mmol/g) (2.9 mmol-10 eq.) obtenu comme indiqué à la
30 préparation 2) ci-dessus. On porte à 130°C pendant 42h. On
revient ensuite à température ambiante, dilue par CH₃CN
(10 ml), filtre sur Iéna, rince par CH₃CN (2x10 ml) puis
ajoute 2.6 g de résine PTBD (2.6 mmol/g) (6.7 mmol-20 eq.).
On agite 1h à température ambiante, filtre sur Iéna, lave par
35 CH₃CN (100 ml) puis décroche par 20 cm³ de CH₃CN/TFA : 95/05
sous agitation. On filtre sur Iéna, rince par CH₃CN/TFA :
95/05 (2x10 ml) puis porte à sec sous vide. On récupère
156 mg d'un produit amorphe orange que l'on reprend par 6 cm³

d'éluant HPLC CH₃CN/H₂O/TFA : 25/75/0.1. On filtre sur toupie-0.45 µm puis injecte en 3 fois en HPLC préparative : Kromasil C18 - 10 µm - 500x22 mm - λ= 225 nm - 15 ml/min. On regroupe les fractions propres que l'on concentre sous vide
5 puis lyophilise. On isole ainsi le produit attendu sous forme de solide jaune de poids 30 mg.

Analyses :

Spectre ¹H RMN : DMSO D⁶ δ(ppm)

1,82, 2,95 : 2H ; 2,73(sl) : N-CH₃ ; 3,07, 3,36 : 2H ; 3,29 :
10 2H ; 3,45(masqué) : 1H(ax) ; 4,07(sl) : 1H(éq) ; 6,01 :
1H(OH) ; 6,39(s) : 1H ; 6,71(s) : 1H ; 7,68(dd) : 1H ;
8,28(dd) : 1H ; 8,65(dd) : 1H ; 9,30, 11,34(s), 12,32(s) :
3H(mobiles).

Spectre SM : MH⁺=403+

15 **Exemple 14** : trifluoroacétate de l'acide 4-[8-[(3S,4R)-3-acétyloxy-1-méthyl-4-piperidinyl]-5,7-dihydroxy-4-oxo-4H-benzopyran-2-yl]-2,5-dichloro-benzoïque

Stade a) : 2,5-dichloro-4-[5,7-diméthoxy-8-[(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-piperidinyl]-4-oxo-4H-benzopyran-2-yl]-
20 benzoate de méthyle

1) Condensation : 2,5-dichloro-4-[3-[2-hydroxy-4,6-diméthoxy-3-[(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-piperidinyl]phényl]1,3-dioxopropyl]-benzoate de méthyle

Dans un ballon de 30 cm³, sous N₂, on introduit 550 mg de
25 tBuOK(M=112.22) (4.5 mmol-3 eq.) et 7 cm³ de DMF/NK20. On refroidit à 0°C et on ajoute 460 mg d'Acétoflocinopipéridol (1.5 mmol). On agite 1h à température ambiante, puis introduit 1079 mg de 2,5-dichloro-1,4-benzenedicarboxylate de diméthyle (M=263.08) (4,5 mmol-3eq.). On maintient sous
30 agitation pendant 17h à t amb. On traite la réaction en versant dans l'eau, amène à pH=7 par addition d'HCl 1N. On extrait par 3 fois 20 cm³ d'un mélange CH₂Cl₂/MeOH : 90/10, lave à l'eau et sèche sous vide. On obtient ainsi 1,34 g de produit brut.

35 2) Cyclisation : 2,5-dichloro-4-[5,7-diméthoxy-8-[(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-piperidinyl]-4-oxo-4H-benzopyran-2-yl]-benzoate de méthyle

Dans un ballon sous agitation, on met 1.3 g de produit brut

obtenu ci-dessus en 1), 6.5 cm³ de DMF et 0.625 cm³ de HCl à 36 % (7.5 mmol-5 eq.). On porte alors à 50°C pendant 2h. On revient à température ambiante, verse dans l'eau et on ajoute 0.65 cm³ de NaOH(12N), extrait par 3 fois 20 cm³ de
5 CH₂Cl₂/MeOH : 9/1, lave par de l'eau, sèche sur MgSO₄ anhydre et porte à sec sous vide. On obtient 1.3 g d'une huile marron que l'on chromatographie sur silice 0,04-0,06 mm dans CHCl₃/MeOH : 90/10. On isole le produit attendu sous forme de solide jaune de poids 210 mg.

10 Analyses :

Spectre ¹H RMN : CDCl₃ δ(ppm)

1,56, 2,99 : 2H ; 3,99(s) : 3H ; 2,35(s) : N-CH₃ ; 3,97(s),
3,99(s) : 6H ; 2,03, 2,97 : 2H ; 2,20, 3,00 : 2H ; 3,91 :
1H(éq) ; 3,45(ddd) : 1H(ax) ; 3,19 : 1H(OH) ; 6,45(s) : 1H ;
15 6,54(s) : 1H ; 7,30(s) : 1H ; 7,87(s) : 1H.

Stade b) : trifluoroacétate de l'acide 4-[8-[(3S,4R)-3-acétyloxy-1-méthyl-4-piperidinyl]-5,7-dihydroxy-4-oxo-4H-benzopyran-2-yl]-2,5-dichloro-benzoïque

Dans un ballon de 30 cm³ avec réfrigérant à reflux, sous N₂,
20 on introduit 130 mg du diméthoxy obtenu au stade a) (0,25 mmol), 2.5 cm³ de Diméthylacétamide anhydre et 517 mg de HI-Pyridine (M= 207.1) (2.5 mmol-10 eq.) obtenu comme indiqué ci-dessus à la préparation 1). On porte à 130°C pendant 20h. On revient ensuite à température ambiante, ajoute 2.5 cm³ de
25 CH₃CN, puis on ajoute au milieu 1.9 g de résine PTBD (2.6 mmol/g) (5 mmol-20eq.). On agite 2 h à température ambiante, filtre sur Iéna, lave par CH₃CN puis décroche par 10 cm³ de CH₃CN/TFA : 95/05 sous agitation. On filtre sur Iéna, rince par CH₃CN/TFA : 95/05 puis porte à sec sous vide. On récupère
30 180 mg d'un produit amorphe orange que l'on reprend par 7 cm³ d'éluant HPLC CH₃CN/H₂O/TFA : 27/73/0.1. On filtre sur toupie-0.45 μm puis injecte en 4 fois en HPLC préparative : Kromasil C18 - 10 μm - 500x22 mm - λ= 225 nm.- 15 ml/min. On regroupe les fractions propres que l'on concentre sous vide
35 puis lyophilise. On isole le produit attendu sous forme de solide jaune de poids 32 mg.

Analyses :

Spectre ¹H RMN : DMSO D₆ δ(ppm)

2(dl), 3,07(m) : 2H ; 3,16(m), 3,47(m) : 2H ; 3,50(m) : 2H ;
 2,74(d) : CH₃-N⁺H ; 5,11(sl), 1,78 (s) : 1H(éq) ; 1,78(s) :
 3H ; 3,59(masqué) : 1H(ax) ; 6,37(s) : 1H ; 6,68(s) : 1H ;
 8,07(s), 8,03(s) : 2H ; 9,32(sl) : N⁺H ; 11,39(s), 12,89(s),
 5 14,0(sl) : 3H(mobiles).

Exemple 15 : chlorhydrate de 2,5-dichloro-4-[5,7-dihydroxy-8-
 [(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-piperidinyll]-4-oxo-4H-
 benzopyran-2-yl]-benzoate de méthyle

Dans un ballon de 30 cm³, sous N₂, on introduit 20 mg du
 10 produit de l'exemple 14 (0.032 mmol), 0.5 cm³ de MeOH anhydre
 et 0.01 cm³ de chlorure de triméthylsilyle (M= 108.64
 d=0.856) (2.5 eq 0.08 mmol). On laisse 24h à t. amb. On
 rajoute 0.05 cm³ de chlorure de triméthylsilyle. On porte le
 milieu réactionnel à 50°C pendant 20h. On amène à sec sous
 15 vide au rotavapor et reprend le produit par 20 cm³ d'eau. On
 met à lyophiliser. Le produit attendu est obtenu sous forme
 de solide jaune de poids 9.7 mg.

Exemple 16 : trifluoroacétate de 5,7-dihydroxy-2-(2,5-
 diméthyl-3-furanyl)-8-[(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-
 20 piperidinyll]-4H-benzopyran-4-one

Stade a) : 5,7-diméthoxy-2-(2,5-diméthyl-3-furanyl)-8-
 [(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-piperidinyll]-4H-benzopyran-4-
 one

1) Condensation : 1-3-[2-hydroxy-4,6-diméthoxy-3-[(3S,4R)-3-
 25 hydroxy-1-méthyl-4-piperidinyll]phényll]-1,3-propanedione

Dans un ballon de 30 cm³, sous N₂, on introduit 310 mg de NaH
 à 50 % dans l'huile (M=24) (6.5 mmol-4eq.), 10 cm³ de THF
 anhydre, 500 mg d'Acétoflocinopipéridol (1.6 mmol) par
 fractions, 2 gouttes d'EtOH et 12 mg de Dibenzo-18-Crown-6
 30 (M=360.41) (0.03 mmol-2 % molaire). On agite 5 min à
 température ambiante, puis introduit 685 µl de 2,5-diméthyl-
 3-furancarboxylate de méthyle (M=154.17, d=1.092) (4.8 mmol-
 3eq.). On agite 17h à température ambiante, puis on porte à
 reflux pendant 4h30.

2) Cyclisation : 5,7-diméthoxy-2-(2,5-diméthyl-3-furanyl)-8-
 [(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-piperidinyll]-4H-benzopyran-4-
 one

On ajoute au milieu réactionnel obtenu ci-dessus en 1),

10 cm³ de HCl à 36 % (116 mmol-72eq.) et maintient à reflux pendant 2h. On revient à température ambiante, verse dans 100 cm³ de NaOH(2N), extrait par 2x100 cm³ de CH₂Cl₂/MeOH : 8/2, lave par une solution saturée en NaCl, sèche sur Na₂SO₄ anhydre et porte à sec sous vide. On obtient 2.13 g d'une huile marron que l'on chromatographie sur silice 0,04-0,06 mm successivement dans CH₂Cl₂/MeOH : 80/20 puis dans CH₂Cl₂/MeOH : 90/10. On isole le produit attendu sous forme de résine marron de poids 89 mg.

10 Analyses :

Spectre ¹H RMN : DMSO D⁶ δ(ppm)

1,46(d), 3,05(m) : 2H ; 1,98(t), 2,90(m) : 2H ; 2,17(d), 2,80(m) : 2H ; 2,22(s), 2,28(s) : 6H ; 2,52(s) : N-CH₃ ; 3,32(masqué) : 1H ; 3,73(sl) : 1H(ég) ; 3,87(s), 3,91(s) : 6H ; 6,14(s) : 1H ; 6,49(s) : 1H ; 6,61(s) : 1H.

Stade b) : trifluoroacétate de 5,7-dihydroxy-2-(2,5-diméthyl-3-furanyl)-8-[(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-piperidinyl]-4H-benzopyran-4-one

Dans un ballon de 30 cm³ avec réfrigérant à reflux, sous N₂, on introduit 89 mg du diméthoxy obtenu ci-dessus au stade a) (0.22 mmol), 2.5 cm³ de DMF anhydre et 538 mg de Reillex-pyridine -HI (≈ 4 mmol/g) (2.15 mmol-10 eq.) obtenu à la préparation 2) ci-dessus. On porte à 130°C pendant 20h30 puis à 150°C pendant 3h. On revient ensuite à température ambiante, dilue par CH₃CN, filtre sur Iéna, rince par CH₃CN puis ajoute 1.7 g de résine PTBD (2.6 mmol/g) (4.4 mmol-20eq.). On agite 2h30 à température ambiante, filtre sur Iéna, lave par CH₃CN puis décroche par 20 cm³ de CH₃CN/TFA : 95/05 sous agitation. On filtre sur Iéna, rince par CH₃CN/TFA : 95/05 puis porte à sec sous vide. On récupère 135 mg d'une huile marron que l'on reprend par 3 cm³ d'eau et quelques gouttes de CH₃CN puis que l'on dépose sur une cartouche de 2 g de C18. On élue la cartouche successivement par 10 cm³ de CH₃CN/H₂O : 5/95, 20 cm³ de CH₃CN/H₂O : 20/80, 40 cm³ de CH₃CN/H₂O : 50/50 et 20 cm³ de CH₃CN pur. On regroupe les fractions propres que l'on concentre sous vide puis lyophilise. On isole le produit attendu sous forme de solide jaune pâle de poids 49 mg.

Analyses :Spectre ¹H RMN : DMSO D⁶ δ(ppm)

1,80(d), 3,11(masqué) : 2H ; 3,11, 3,47(masqué) : 2H ;

2,32(s), 2,59(s) : 6H ; 2,81(s) : N-CH₃ ; 3,27(d),

5 3,41(masqué) : 2H ; 3,52(masqué) : 1H(ax) ; 4,15(sl) :

1H(éq) ; 6,31(s) : 1H ; 6,42(s) : 1H ; 6,62(s) : 1H ;

9,30(sl), 11,17(sl), 13,22(s) : 3H(mobiles).

Exemple 17 : trifluoroacétate de 2-[4-(diéthylamino)-phényl]-
5,7-dihydroxy-8-[(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-piperidinyl]-

10 4H-benzopyran-4-one

Stade a) : 2-[4-(diéthylamino)-phényl]-5,7-diméthoxy-8-[(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-piperidinyl]-4H-benzopyran-4-
one1) Condensation : 1-[4-(diéthylamino)-phényl]-3-[2-hydroxy-15 4,6-diméthoxy-3-[(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-piperidinyl]
phényl]-1,3-propanedioneDans un tube sec de 30 cm³, sous Ar, on introduit 310 mg de
NaH à 50 % dans l'huile (M=24) (6.5 mmol-4eq.), 10 cm³ de THF
anhydre, 500 mg d'Acétoflocinopipéridol (1.6 mmol) par20 fractions, 2 gouttes d'EtOH et 12 mg de Dibenzo-18-Crown-6
(M=360.41) (0.03 mmol-2 % molaire). On agite 1h à température
ambiante, puis introduit 1.00 g de 4-(diéthylamino)- benzoate
de méthyle (M=207.27) (4.8 mmol-3eq.) On maintient sous
agitation à température ambiante, pendant 19h puis on porte à
25 reflux pendant 22h30. On revient ensuite à température
ambiante.2) Cyclisation : 2-[4-(diéthylamino)-phényl]-5,7-diméthoxy-8-
[(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-piperidinyl]-4H-benzopyran-4-
one30 On ajoute au milieu réactionnel obtenu ci-dessus en 1),
10 cm³ de HCl à 36 % (116 mmol-72eq.) et porte alors à 60°C
pendant 2h. On revient à température ambiante, verse dans
100 cm³ de NaOH (2N), extrait par 2x200 cm³ de CH₂Cl₂/MeOH :
8/2, lave par une solution saturée en NaCl, sèche sur Na₂SO₄
35 anhydre et porte à sec sous vide. On obtient 1.28 g d'une
huile marron que l'on chromatographie sur silice 0,04-0,06 mm
dans CH₂Cl₂/MeOH : 90/10. On isole le produit attendu amorphe
jaune de 152 mg.

Analyses :

Spectre IR :

-OH complexe : 3520 cm⁻¹ ; -C=O : 1655 cm⁻¹ ; Système conjugué + aromatique : 1621, 1596, 1568, 1494 cm⁻¹.

5 Spectre ¹H RMN : CDCl₃ δ(ppm)

1,23(t) : 6H ; 3,45(q) : 4H ; 1,61(dl), 3,12(masqué) : 2H ;
2,16(tl), 3,09(masqué) : 2H ; 2,33(dl), 3,15(masqué) : 2H ;
3,64(ddd) : 1H(axial) ; 2,41(s) : CH₃-N ; 3,96(s), 3,99(s) :
6H ; 2,81(s) : N-CH₃ ; 4,04(sl) : 1H(éq) ; 6,43(s) : 1H ;

10 6,53(s) : 1H ; 6,73, 7,66 AA'BB' : 4H.

Stade b) : trifluoroacétate de 2-[4-(diéthylamino)-phényl]-5,7-dihydroxy-8-[(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-piperidiny]-4H-benzopyran-4-one

Dans un ballon de 30 cm³ avec réfrigérant à reflux, sous N₂,
15 on introduit 140 mg du diméthoxy obtenu au stade a) ci-dessus (0.30 mmol), 3 cm³ de DMF anhydre et 750 mg de Reillex-pyridine -HI (≈ 4 mmol/g) (3.0 mmol-10 eq.) obtenu comme indiqué à la préparation 2) ci-dessus. On porte à 130°C pendant 37h et à 150°C pendant 8h. On revient ensuite à
20 température ambiante, dilue par CH₃CN, filtre sur Iéna, rince par CH₃CN puis ajoute 2.3 g de résine PTBD (2.6 mmol/g) (6 mmol-20eq.). On agite 1h à température ambiante, filtre sur Iéna, lave par CH₃CN puis décroche par 20 cm³ de CH₃CN/TFA : 95/05 sous agitation. On filtre sur Iéna, rince par
25 CH₃CN/TFA : 95/05 puis porte à sec sous vide. On récupère 304 mg d'un produit amorphe orange que l'on reprend par 4 cm³ d'éluant HPLC : CH₃CN/H₂O/TFA : 30/70/0.1. On filtre sur toupie-0.45 µm puis injecte en 4 fois en HPLC préparative Kromasil C18 - 10 µm - 500x22 mm - λ= 225 nm -15 ml/min. On
30 regroupe les fractions propres que l'on concentre sous vide puis lyophilise. On isole le produit attendu sous forme de solide jaune de poids 109 mg.

Analyses :

Spectre ¹H RMN : DMSO D₆ δ(ppm)

35 1,15(t) : 6H ; 3,45(masqué) : 4H ; 1,81(d), 3,21(masqué) : 2H ; 3,21, 3,43(masqué) : 2H ; 3,42(m) : 2H ; 3,52(masqué) : 1H (ax) ; 4,10(s) : 1H (éq) ; 2,80(s) : N-CH₃ ; 6,29(s) : 1H ; 6,69(s) : 1H ; 6,80, 7,91 AA'BB' : 4H ; 6,02(sl),

9,41(sl), 10,48(sl), 13,47(sl) : 4H (mobiles).

Exemple 18 : trifluoroacétate de 5,7-dihydroxy-8-[(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-piperidinyl]-2-[3-(trifluorométhoxy)-phényl]-4H-benzopyran-4-one

5 Stade a) : 5,7-diméthoxy-8-[(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-piperidinyl]-2-[3-(trifluorométhoxy)-phényl]-4H-benzopyran-4-one

1) Condensation : 1-[2-hydroxy-4,6-diméthoxy-3-[(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-piperidinyl]phényl]-3-[3-(trifluoro-
10 méthoxy)-phényl]-1,3-propanedione

Dans un ballon sec de 50 cm³, sous N₂, on introduit 310 mg de NaH à 50 % dans l'huile (M=24) (6.5 mmol-4eq.), 10 cm³ de THF anhydre, 500 mg d'Acétoflocinopipéridol (1.6 mmol) par fractions, 2 gouttes d'EtOH et 12 mg de Dibenzo-18-Crown-6
15 (M=360.41) (0.03 mmol-2 % molaire). On agite ½h à température ambiante, puis introduit 1.1 g de 3-(trifluorométhoxy)-benzoate de méthyle (M=220.15) (5.0 mmol-3eq.). On maintient sous agitation à température ambiante pendant 18h.

2) Cyclisation : 5,7-diméthoxy-8-[(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-
20 4-piperidinyl]-2-[3-(trifluorométhoxy)-phényl]-4H-benzopyran-4-one

On ajoute au milieu réactionnel obtenu ci-dessus en 1) 10 cm³ de HCl à 36 % (116 mmol-72eq.). On porte alors à 55°C pendant 2h. On revient à température ambiante, verse dans 100 cm³ de
25 NaOH(2N), extrait par 2x200 cm³ de CH₂Cl₂/MeOH : 8/2, lave par une solution saturée en NaCl, sèche sur Na₂SO₄ anhydre et porte à sec sous vide. On obtient 1.33 g d'une huile orange que l'on chromatographie sur silice 0,04-0,06 mm dans
30 CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH : 90/10/1. On isole le produit attendu sous forme de solide crème de 384 mg.

Analyses :

Spectre IR : - Absorption région OH/NH

-C=O : 1645 cm⁻¹ ; -C=C + aromatique : 1622, 1596, 1568 cm⁻¹.

Spectre ¹H RMN : DMSO D₆ δ(ppm)

35 1,46(dl), 3,07(m) : 2H ; 1,93(tl), 2,88(masqué) : 2H ;
2,16(masqué), 2,90(masqué) : 2H ; 2,20(s) : CH₃-N ; 3,33
(masqué) : 1H(ax) ; 3,77(sl) : 1H(éq) ; 3,89(s), 3,93(s) :
6H ; 4,32(dl) : 1H(OH) ; 6,65(s) : 1H ; 6,82 (s) : 1H ;

7,59(dl) : 1H ; 8,15(dl) : 1H ; 7,71(t) : 1H ; 8,13(sl) : 1H.
Stade b) : trifluoroacétate de 5,7-dihydroxy-8-[(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-piperidinyl]-2-[3-(trifluorométhoxy)-phényl]-4H-benzopyran-4-one

- 5 Dans un ballon de 30 cm³ avec réfrigérant à reflux, sous N₂, on introduit 106 mg du diméthoxy obtenu au stade a) ci-dessus (0.22 mmol), 2.5 cm³ de DMF anhydre et 538 mg de Reillex-pyridine -HI (≈ 4 mmol/g) (2.15 mmol-10 eq.) obtenu comme indiqué à la préparation 2) ci-dessus. On porte à 130°C
- 10 pendant 18h et à 150°C pendant 7h. On revient ensuite à température ambiante, dilue par CH₃CN, filtre sur Iéna, rince par CH₃CN puis ajoute 1.7 g de résine PTBD (2.6 mmol/g) (4.4 mmol-20eq.). On agite 2h à température ambiante, filtre sur Iéna, lave par CH₃CN puis décroche par 20 cm³ de
- 15 CH₃CN/TFA : 95/05 sous agitation. On filtre sur Iéna, rince par CH₃CN/TFA : 95/05 puis porte à sec sous vide. On récupère 152 mg d'une résine jaune que l'on reprend par 2 cm³ d'éluant HPLC : CH₃CN/H₂O/TFA : 40/60/0.1. On filtre sur toupie-0.45 µm puis injecte en 2 fois en HPLC préparative : Kromasil
- 20 C18 - 10 µm - 500x22 mm λ= 225 nm.- 15 ml/min. On regroupe les fractions propres que l'on concentre sous vide puis lyophilise. On isole le produit attendu sous forme de solide jaune de poids 88 mg.

Analyses :

- 25 Spectre ¹H RMN : DMSO D⁶ δ(ppm)
 1,87(dl), 3,15(m) : 2H ; 2,79(sl) : CH₃-N ; 3,19(m),
 3,45(m) : 2H ; 3,38(m) : 2H ; 3,55(masqué) : 1H(ax) ;
 4,11(sl) : 1H(éq) ; 6,37(s) : 1H ; 7,05(s) : 1H ; 5,99(sl) :
 1H (OH) ; 7,67(dl) : 1H ; 7,77(tl) : 1H ; 8,05(sl) : 1H ;
 30 8,17(dl) : 1H ; 9,43(sl), 11,26(sl), 13,08(s) : 3H (mobiles).

Exemple 19 : trifluoroacétate de 2-[3,5-bis(trifluorométhyl)-phényl]-5,7-dihydroxy-8-[(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-piperidinyl]-4H-benzopyran-4-one

- Stade a) : 2-[3,5-bis(trifluorométhyl)-phényl]-5,7-diméthoxy-
 35 8-[(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-piperidinyl]-4H-benzopyran-4-one

1) Condensation : 1-[3,5-bis(trifluorométhyl)-phényl]-3-[2-hydroxy-4,6-diméthoxy-3-[(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-

piperidinyllphényl]-1,3-propanedione

Dans un ballon sec de 50 cm³, sous N₂, on introduit 310 mg de NaH à 50 % dans l'huile (M=24) (6.5 mmol-4eq.), 10 cm³ de THF anhydre, 500 mg d'Acétoflocinopipéridol (1.6 mmol) par

5 fractions, 2 gouttes d'EtOH et 12 mg de Dibenzo-18-Crown-6 (M=360.41) (0.03 mmol-2 % molaire). On agite ½h à température ambiante, puis introduit 1.3 g de 3,5-bis(trifluorométhyl)-benzoate de méthyle(M=272.15) (4.8 mmol-3eq.) et maintient sous agitation à température ambiante pendant 18h.

10 2) Cyclisation : 2-[3,5-bis(trifluorométhyl)-phényl]-5,7-diméthoxy-8-[(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-piperidinyll]-4H-benzopyran-4-one

On ajoute au milieu réactionnel obtenu ci-dessus en 1), 10 cm³ de HCl à 36 % (116 mmol-72eq.) et porte alors à 55°C pendant 2h. On revient à température ambiante, verse dans 15 100 cm³ de NaOH (2N), extrait par 2x200 cm³ de CH₂Cl₂/MeOH : 8/2, lave par une solution saturée en NaCl, sèche sur Na₂SO₄ anhydre et porte à sec sous vide. On obtient 985 mg d'un solide orange que l'on empâte par 15 cm³ d'éther isopropy-20 lique au reflux, laisse revenir à température ambiante, filtre puis sèche sous vide. On isole le produit attendu sous forme de solide jaune de poids 503 mg.

Analyses :

Spectre IR : - Absorption région OH/NH

25 -C=O : 1660 cm⁻¹ ; -C=C + aromatique : 1632, 1622, 1573, 1565 cm⁻¹.

Analyses :

Spectre ¹H RMN : DMSO D⁶ δ(ppm)

1,49(dl), 3,05(ddt) : 2H ; 1,93(tl), 2,89(sl) : 2H ; 2,16
30 (masqué), 2,88(sl) : 2H ; 2,20(s) : CH₃-N ; 3,35(masqué) : 1H (ax) ; 3,78(sl) : 1H(éq) ; 3,90(s), 3,93(s) : 6H ; 4,29(dl) : 1H (OH) ; 6,66(s) : 1H ; 7,15(s) : 1H ; 8,31(sl), 8,76(sl) : 3H.

Stade b) : trifluoroacétate de 2-[3,5-bis(trifluorométhyl)-
35 phényl]-5,7-dihydroxy-8-[(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-piperidinyll]-4H-benzopyran-4-one

Dans un ballon de 20 cm³ avec réfrigérant à reflux, sous N₂, on introduit 117 mg du diméthoxy obtenu au stade a) ci-dessus

(0.22 mmol), 2.5 cm³ de DMF anhydre et 538 mg de Reillex-pyridine -HI (\approx 4 mmol/g) (2.15 mmol-10 eq.) obtenu comme indiqué à la préparation 2) ci-dessus. On porte à 150°C pendant 6h et à 130°C pendant 19h. On revient ensuite à

5 température ambiante, dilue par CH₃CN, filtre sur Iéna, rince par CH₃CN puis ajoute 1.7 g de résine PTBD (2.6 mmol/g) (4.4 mmol-20eq.). On agite 2h à température ambiante, filtre sur Iéna, lave par CH₃CN puis décroche par 20 cm³ de CH₃CN/TFA : 95/05 sous agitation. On filtre sur Iéna, rince par

10 CH₃CN/TFA : 95/05 puis porte à sec sous vide. On récupère 158 mg d'une résine jaune que l'on reprend par 2 cm³ d'éluant HPLC : CH₃CN/H₂O/TFA : 45/55/0.1. On filtre sur toupie-0.45 μ m puis injecte en 2 fois en HPLC préparative : Kromasil C18 - 10 μ m - 500x22 mm - λ = 225 nm -15 ml/min. On regroupe

15 les fractions propres que l'on concentre sous vide puis lyophilise. On isole le produit attendu sous forme de solide légèrement jaune de poids 41 mg.

Analyses :

Spectre ¹H RMN : DMSO D⁶ δ (ppm)

20 2,05(dl), 3,15(m) : 2H ; 2,76(sl) : CH₃-N ; 3,14(m), 3,40(masqué) : 2H ; 3,21(m), 3,40(masqué) : 2H ; 3,59(dl) : 1H(ax) ; 4,18(sl) : 1H(éq) ; 6,38(s) : 1H ; 7,30 (s) : 1H ; 8,43(s) : 1H ; 8,62(s) : 1H ; 5,96(sl), 9,46(sl), 11,25(sl), 12,93(sl) : 4H(mobiles).

25 **Exemple 20** : trifluoroacétate de 2-(2,6-dichloro-4-pyridinyl)-5,7-dihydroxy-8-[(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-piperidinyl]-4H-benzopyran-4-one

Stade a) : 2-(2,6-dichloro-4-pyridinyl)-5,7-diméthoxy-8-[(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-piperidinyl]-4H-benzopyran-4-

30 one

1) Condensation : 1-(2,6-dichloro-4-pyridinyl)-3-[2-hydroxy-4,6-diméthoxy-3-[(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-piperidinyl]phényl]-1,3-propanedione

Dans un ballon de 30 cm³, sous N₂, on introduit 310 mg de NaH

35 à 50 % dans l'huile (M=24) (6.5 mmol-4eq.), 10 cm³ de THF anhydre, 500 mg d'Acétoflocinopipéridol (1.6 mmol) par fractions, 2 gouttes d'EtOH et 12 mg de Dibenzo-18-Crown-6 (M=360.41) (0.03 mmol-2 % molaire). On agite ½h à température

ambiante, puis introduit 1.00 g de 2,6-dichloro-4-pyridinecarboxylate de méthyle (M=360.41) (4.8 mmol-3eq.). On maintient sous agitation à température ambiante pendant 18h.

2) Cyclisation : 2-(2,6-dichloro-4-pyridinyl)-5,7-diméthoxy-
5 8-[(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-piperidinyl]-4H-benzopyran-4-one

On ajoute au milieu réactionnel obtenu ci-dessus en 1), 10 cm³ de HCl à 36 % (116 mmol-72eq.) et porte alors à 50°C pendant 2h. On revient à température ambiante, verse dans
10 100 cm³ de NaOH(2N), extrait par 2x200 cm³ de CH₂Cl₂/MeOH : 8/2, lave par une solution saturée en NaCl, sèche sur Na₂SO₄ anhydre et porte à sec sous vide. On obtient 820 mg d'un solide jaune que l'on chromatographie sur silice 0,04-0,06 mm dans CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH : 90/10/1. On isole le produit attendu
15 sous forme de solide jaune pâle de poids 384 mg.

Analyses :

Spectre IR :- Absorption région OH/NH

-C=O : 1658 cm⁻¹ ; Système conjugué + aromatique : 1632, 1595, 1585, 1568, 1528 cm⁻¹.

20 Spectre ¹H RMN : DMSO D⁶ δ(ppm)

1,53(dl), 3,06(masqué) : 2H ; 2,09(tl), 2,97(masqué) : 2H ;
2,31(masqué), 2,97(masqué) : 2H ; 3,83(masqué) : 1H (ég) ;
3,37(dl) : 1H ; 2,29(sl) : CH₃-N ; 3,90(s), 3,93(s) : 6H ;
6,66(s) : 1H ; 6,98(s) : 1H ; 8,16(s) : 2H.

25 Stade b) : trifluoroacétate de 2-(2,6-dichloro-4-pyridinyl)-5,7-dihydroxy-8-[(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-piperidinyl]-4H-benzopyran-4-one

Dans un ballon de 50 cm³ avec réfrigérant à reflux, sous N₂, on introduit 150 mg du diméthoxy obtenu au stade a) ci-dessus
30 (0.32 mmol), 3.5 cm³ de DMF anhydre et 806 mg de Reillex-pyridine -HI (≈ 4 mmol/g) (3.22 mmol-10 eq.) obtenu comme indiqué à la préparation 2) ci-dessus. On porte à 130°C pendant 33h et à 150°C pendant 12h30. On revient ensuite à température ambiante, dilue par CH₃CN, filtre sur Iéna, rince
35 par CH₃CN puis ajoute 2.5 g de résine PTBD (2.6 mmol/g) (6.5 mmol-20eq.). On agite 1h30 à température ambiante, filtre sur Iéna, lave par CH₃CN puis décroche par 40 cm³ de CH₃CN/TFA : 95/05 sous agitation. On filtre sur Iéna, rince

par CH₃CN/ TFA : 95/05 puis porte à sec sous vide. On récupère 211 mg d'une résine jaune que l'on reprend par 5 cm³ d'éluant HPLC : CH₃CN/H₂O/TFA : 33/67/0.1. On filtre sur toupie-0.45 µm puis injecte en 5 fois en HPLC préparative :
 5 Kromasil C18 - 10 µm - 500x22 mm λ= 225 nm- 15 ml/min. On regroupe les fractions propres que l'on concentre sous vide puis lyophilise. On isole le produit attendu sous forme de solide jaune de poids 39 mg.

Analyses :

10 Spectre ¹H RMN : DMSO D⁶ δ(ppm)
 1,91(dl), 3,11(m) : 2H ; 3,20(m), 3,44(masqué) : 2H ;
 3,31(m), 3,39(masqué) : 2H ; 2,79(sl) : CH₃-N ; 3,56(dl) :
 1H(ax) ; 4,15(sl) : 1H(éq) ; 6,38(s) : 1H ; 7,25(s) : 1H ;
 8,11(sl) : 2H ; 9,37(sl), 11,39(sl), 12,82(s), 6,04(sl) : 4H
 15 (mobiles).

Exemple 21 : trifluoroacétate de 2-[5-bromo-2-furanyl]-5,7-dihydroxy-8-[(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-piperidiny]-4H-benzopyran-4-one

Stade a : 2-[5-bromo-2-furanyl]-5,7-diméthoxy-8-[(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-piperidiny]-4H-benzopyran-4-one
 20 1) Condensation : 1-[5-bromo-2-furanyl]-3-[2-hydroxy-4,6-diméthoxy-3-[(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-piperidiny]phényl]-1,3-propanedione

Dans un ballon de 30 cm³, sous N₂, on introduit 310 mg de NaH
 25 à 50 % dans l'huile (M=24) (6.5 mmol-4eq.), 10 cm³ de THF anhydre, 500 mg d'Acétoflocinopipéridol (1.6 mmol) par fractions, 2 gouttes d'EtOH et 12 mg de Dibenzo-18-Crown-6 (M=360.41) (0.03 mmol-2 % molaire). On agite 10 min à
 30 température ambiante, puis introduit 994 mg de 5-bromo-2-furancarboxylate de méthyle (M=201.05) (4.85 mmol-3eq.). On maintient sous agitation à température ambiante pendant 18h.

2) Cyclisation : 2-[5-bromo-2-furanyl]-5,7-diméthoxy-8-[(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-piperidiny]-4H-benzopyran-4-one

35 On ajoute au milieu réactionnel obtenu ci-dessus en 1) 10 cm³ de HCl à 36 % (116 mmol-72eq.) et porte alors à 50°C pendant 1h30. On revient à température ambiante, verse dans 100 cm³ de NaOH (2N), extrait par 2x100 cm³ de CH₂Cl₂/MeOH : 8/2,

lave par une solution saturée en NaCl, sèche sur Na₂SO₄ anhydre et porte à sec sous vide. On obtient 1.48 g d'une huile marron que l'on chromatographie sur silice 0,04-0,06 mm dans CH₂Cl₂/MeOH : 90/10. On isole le produit attendu amorphe
5 jaune de poids 321 mg

Analyses :

Spectre IR : Absorption région OH/NH

-C=O : 1655 cm⁻¹ ; Système conjugué + aromatique : 1621, 1596, 1568, 1494 cm⁻¹.

10 Spectre ¹H RMN : DMSO D⁶ δ(ppm)

1,53(dl), 3,10(dl) : 2H ; 2,37(masqué), 2,97(dl) : 2H ;
2,15(tl), 3,01(dl) : 2H ; 2,30(s) : CH₃-N ; 3,30(masqué) :
1H(ax) ; 3,76(sl) : 1H(éq) ; 3,88(s), 3,91(s) : 6H ;
4,36(sl) : 1H (OH) ; 6,33(s) : 1H ; 6,63(s) : 1H ; 6,95(d),
15 7,37(d) : 2H.

Stade b) : trifluoroacétate de 2-[5-bromo-2-furanyl]-5,7-dihydroxy-8-[(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-piperidiny]l-4H-benzopyran-4-one

Dans un ballon de 30 cm³ avec réfrigérant à reflux, sous N₂,
20 on introduit 140 mg du diméthoxy obtenu au stade a) ci-dessus (0.3 mmol), 3 cm³ de DMF anhydre et 754 mg de Reillex-pyridine -HI (≈ 4 mmol/g) (3 mmol-10 eq.) obtenu comme indiqué à la préparation 2) ci-dessus. On porte à 130°C pendant 40h30 et à 150°C pendant 2h. On revient ensuite à
25 température ambiante, dilue par CH₃CN, filtre sur Iéna, rince par CH₃CN puis ajoute 2.3 g de résine PTBD (2.6 mmol/g) (6.0 mmol-20 eq.). On agite 1h30 à température ambiante, filtre sur Iéna, lave par CH₃CN puis décroche par 10 cm³ de
30 CH₃CN/TFA : 95/05 sous agitation. On filtre sur Iéna, rince par CH₃CN/TFA : 95/05 puis porte à sec sous vide. On récupère 287 mg d'un produit amorphe marron que l'on reprend par 4 cm³ d'éluant HPLC : CH₃CN/H₂O/TFA : 30/70/0.1. On filtre sur toupie-0.45 µm puis injecte en 2 fois en HPLC préparative : Kromasil C18 - 10 µm - 500x22 mm - λ= 225 nm - 15 ml/min. On
35 regroupe les fractions propres que l'on concentre sous vide puis lyophilise. On isole le produit attendu sous forme de solide jaune de poids 44 mg.

Analyses :

Spectre ^1H RMN : DMSO D^6 δ (ppm)

1,80(m), 3,17(masqué) : 2H ; 2,81(d) : $\text{NH}^+\text{-CH}_3$; 3,18(m),
 3,47(m) : 2H ; 3,39(m) : 2H ; 3,48(masqué) : 1H(ax) ;
 4,04(s) : 1H(éq) ; 6,34(s), 6,52(s) : 2H ; 7,03(d), 7,56(d) :
 5 2H ; 5,79(s), 9,39(s), 11,24(s), 13,05(s) : 4H(mobiles).

Exemple 22 : trifluoroacétate de 8-[(3S,4R)-3-acétyloxy-1-méthyl-4-piperidinyl]-2-(5-bromo-2-furanyl) 5,7-dihydroxy-4H-benzopyran-4-one

Dans un ballon avec réfrigérant à reflux, sous N_2 , on
 10 introduit 140 mg du produit obtenu au stade a) de l'exemple
 21 (0.30 mmol), 3 cm 3 de DMA et 625 mg de Pyridine-HI
 (M=207.01) (3.0 mmol-10 eq.) obtenu comme indiqué à la
 préparation 1) ci-dessus. On porte à 130°C pendant 40h et à
 150°C pendant 5h30. On revient ensuite à température
 15 ambiante, dilue par CH_3CN , puis ajoute 2.3 g de résine PTBD
 (2.6 mmol/g) (6.0 mmol-20eq.). On agite 1h20 à température
 ambiante, filtre sur Iéna, lave par CH_3CN puis décroche par
 50 cm 3 de $\text{CH}_3\text{CN}/\text{TFA}$: 95/05 puis porte à sec sous vide. On
 récupère 241 mg d'une résine rouge que l'on reprend par 8 cm 3
 20 d'éluant HPLC $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}$: 35/65/0.1. décrit ci-après. On
 filtre sur toupie-0.45 μm puis injecte en 4 fois en HPLC
 préparative : Kromasil C18 - 10 μm - 500x22 mm - $\lambda = 225$ nm -
 15 ml/min. On regroupe les fractions propres que l'on porte à
 sec sous vide, reprend à l'eau puis lyophilise. On isole le
 25 produit attendu sous forme de solide crème de poids 47 mg.

Analyses :

Spectre ^1H RMN : DMSO D^6 δ (ppm)

1,94(dl), 3,21(m) : 2H ; 2,85(s) : $\text{CH}_3\text{-N}$; 3,26(masqué),
 3,59(m) : 2H ; 3,59(m) : 2H ; 3,68(tl) : 1H(ax) ; 5,09(sl) :
 30 1H(éq) ; 6,33(s), 6,52(s) : 2H ; 7,03(d), 7,56(d) : 2H ;
 9,82(sl) : N^+H ; 11,38(s), 13,06(s) : 2H ; 1,78(s) : 3H.

Exemple 23 : trifluoroacétate de 2-cyclohexyl-5,7-dihydroxy-8-[(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-piperidinyl]-4H-benzopyran-4-one

35 Stade a) : 2-cyclohexyl-5,7-diméthoxy-8-[(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-piperidinyl]-4H-benzopyran-4-one

1) Condensation : 1-cyclohexyl-3-[2-hydroxy-4,6-diméthoxy-3-[(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-piperidinyl]phényl]-1,3-

propanedione

Dans un ballon sec de 50 cm³, sous N₂, on introduit 370 mg de NaH à 50 % dans l'huile (M=24) (7.7 mmol-4eq.), 20 cm³ de DMSO/NK20 et 600 mg d'Acétoflocinopipéridol (1.9 mmol). On agite 1h à température ambiante, puis introduit 0.85 cm³ de cyclohexanecarboxylate de méthyle (M=142.2-d=0.995) (5.95 mmol-3eq.) On maintient sous agitation pendant 22h.

2) Cyclisation : 2-cyclohexyl-5,7-diméthoxy-8-[(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-piperidiny]l]-4H-benzopyran-4-one

On ajoute au milieu réactionnel obtenu ci-dessus en 1), 13 cm³ de HCl à 36 % (151 mmol-78eq.). On porte alors à 50°C pendant 2h15. On revient à température ambiante, verse dans 200 cm³ de NaOH(N), extrait par 200 cm³ de CH₂Cl₂ puis 200 cm³ de CH₂Cl₂/MeOH : 9/1, lave par une solution saturée en NaCl, sèche sur Na₂SO₄ anhydre et porte à sec sous vide. On obtient 1.173 g d'une huile marron que l'on chromatographie sur silice 0,04-0,06 mm dans CH₂Cl₂/MeOH : 90/10. On isole le produit attendu sous forme de solide jaune de poids 511 mg.

20 Analyses :

Spectre IR :

-OH : 3535 cm⁻¹ ; -C=O : 1652 cm⁻¹ ; -C=C + aromatiques : 1619, 1597, 1495 cm⁻¹.

Spectre ¹H RMN : CDCl₃ δ(ppm)

1,25(m), 1,77(m) : 2H ; 1,86(m), 1,42(m) : 4H ; 1,41(m), 2,50(m) : 4H ; 2,49(tt) : 1H ; 1,62(m), 3,13(m) : 2H ; 2,17(m), 3,11(m) : 2H ; 2,32(d), 3,13(m) : 2H ; 2,41(s) : N-CH₃ ; 3,94(s), 3,96(s) : 6H ; 3,43(ddd) : 1H (ax) ; 3,90(masqué) : 1H (ég) ; 6,00(s) : 1H ; 6,39(s) : 1H.

30 Stade b) : trifluoroacétate de 2-cyclohexyl-5,7-dihydroxy-8-[(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-piperidiny]l]-4H-benzopyran-4-one

Dans un ballon de 20 cm³ avec réfrigérant à reflux, sous N₂, on introduit 100 mg du diméthoxy obtenu au stade a) à ci-dessus (0.25 mmol) et 1.3 cm³ de HI à 57 %. On porte à 130°C pendant 1h. On refroidit à 0°C par un bain de glace puis basifie par 2 cm³ de NaOH (≈ 6 M) dans MeOH. On injecte en 2 fois en HPLC préparative : Kromasil C18 - 10 μm - 500x22 mm

$\lambda = 225$ nm - 15 ml/min. avec pour éluant MeOH/H₂O/TFA : 55/45/0.1. On regroupe les fractions propres que l'on porte à sec sous vide, reprend par 1 cm³ de MeOH + 100 cm³ d'eau puis lyophilise. On isole ainsi le produit attendu sous forme de

5 solide blanc de poids 29.4 mg.

Analyses :

Spectre ¹H RMN : DMSO D⁶ δ (ppm)

1,75, 1,42 : 2H ; 1,36, 1,85 : 4H ; 1,95, 1,52 : 4H ; 2,61 : 1H ; 2,82 : CH₃-N ; 3,39 : 2H ; 4,05 : 1H ; 3,40 : 1H ; 1,83, 10 3,48 : 2H ; 5,80 : 1H(OH) ; 6,16(s) : 1H ; 6,33(s) : 1H ; 13,15, 11,14 : 2H(mobiles).

Exemple 24 : trifluoroacétate de 5,7-dihydroxy-8-[(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-piperidinyl]-2-[4-(trifluorométhoxy)-phényl]-4H-benzopyran-4-one

15 Stade a) : 5,7-diméthoxy-8-[(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-piperidinyl]-2-[4-(trifluorométhoxy)-phényl]-4H-benzopyran-4-one

1) Condensation : 1-[2-hydroxy-4,6-diméthoxy-3-[(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-piperidinyl]phényl]-3-[4-(trifluoro- 20 méthoxy)-phényl]-1,3-propanedione

Dans un ballon sec de 50 cm³, sous N₂, on introduit 310 mg de NaH à 50 % dans l'huile (M=24) (6.5 mmol-4eq.), 16 cm³ de DMSO/NK20 et 500 mg d'Acétoflocinopipéridol (1.6 mmol) par fractions. On agite 1h à température ambiante, puis introduit 25 1.07 g de 4-(trifluorométhoxy)-benzoate de méthyle (M=220.16) (4.9 mmol-3eq.) On maintient sous agitation pendant 17h à température ambiante, puis on chauffe à 50°C pendant 2 h.

2) Cyclisation : 5,7-diméthoxy-8-[(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-piperidinyl]-2-[4-(trifluorométhoxy)-phényl]-4H-benzopyran- 30 4-one

On ajoute au milieu réactionnel obtenu ci-dessus en 1), 11 cm³ de HCl à 36 % (128 mmol-79eq.) et maintient à 50°C pendant 1h30. On revient à température ambiante, verse dans 70 cm³ de NaOH(2N), extrait par 2x100 cm³ de CH₂Cl₂/MeOH : 35 8/2, lave par une solution saturée en NaCl, sèche sur Na₂SO₄ anhydre et porte à sec sous vide. On obtient 1.23 g d'une huile jaune que l'on chromatographie sur silice 0,04-0,06 mm dans CH₂Cl₂/MeOH : 90/10 puis 80/20. On isole ainsi le

produit attendu sous forme de résine jaune de poids 242 mg.

Analyses :

Spectre IR :- Absorption région OH/NH

-C=O : 1647 cm⁻¹ ; -C=C + aromatique : 1597, 1583, 1570,

5 1508, 1498 cm⁻¹.

Spectre ¹H RMN : DMSO D⁶ δ(ppm)

1,51(dl), 3,09(dl) : 2H ; 2,98(dl), 2,15(tl) : 2H ; 2,98(dl),

2,39(masqué) : 2H ; 3,90(s), 3,94(s) : 6H ; 2,32(s) : CH₃-N ;

3,37(dl) : 1H(ax) ; 3,82(s) : 1H(éq) ; 6,66(s) : 1H ;

10 6,73(s) : 1H ; 7,56, 8,23 AA'BB' : 4H ; 4,54 : 1H(OH).

Stade b) : trifluoroacétate de 5,7-dihydroxy-8-[(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-piperidinyl]-2-[4-(trifluorométhoxy)-phényl]-4H-benzopyran-4-one

Dans un ballon de 20 cm³ avec réfrigérant à reflux sous N₂,

15 on introduit 144 mg du produit obtenu au stade a) ci-dessus

(0.30 mmol), 3 cm³ de DMF anhydre et 450 mg de Reillex-

pyridine -HI (≈ 4 mmol/g) (1.8 mmol-6 eq.) obtenu comme

indiqué à la préparation 2) ci-dessus. On porte à 120°C

pendant 19h et à 150°C pendant 24h puis revient à température

20 ambiante. On filtre sur Iéna et lave par 10 cm³ de CH₃CN +

3 cm³ de MeOH, puis ajoute 1.2 g de résine PTBD (2.6 mmol/g)

(3.1 mmol-10eq.) dans le filtrat. On agite 1 nuit à

température ambiante, filtre sur Iéna, lave par CH₃CN puis

décroche par CH₃CN/TFA : 95/05 sous agitation. On filtre sur

25 Iéna, rince par CH₃CN/TFA : 95/05 puis porte à sec sous vide.

On récupère 171 mg d'un vernis jaune que l'on reprend par

6 cm³ d'éluant HPLC décrit ci-après. On filtre sur toupie-

0.45 µm puis injecte en 3 fois en HPLC préparative : Kromasil

C18 - 10 µm - 500x22 mm λ= 225 nm - Eluant : CH₃CN/H₂O/TFA :

30 35/65/0.1 - 15 ml/min. On regroupe les fractions propres que

l'on concentre sous vide puis lyophilise. On isole ainsi le

produit attendu sous forme de solide jaune pâle de poids

77 mg.

Analyses :

35 Spectre ¹H RMN : DMSO D⁶ δ(ppm)

1,82(dl), 3,18(m) : 2H ; 3,19(m), 3,49(masqué) : 2H ;

3,42(sl) : 2H ; 3,55(masqué) : 1H(ax) ; 2,83(d) : CH₃-N ;

4,09(sl) : 1H(éq) ; 6,37(s) : 1H ; 7,00(s) : 1H ; 7,58, 8,27

AA'BB' : 4H ; 9,43, 11,27, 13,11, 5,98(sl) : 4H(mobiles).

Exemple 25 : trifluoroacétate de l'acide 4-[5,7-dihydroxy-8-[(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-piperidinyl]-4-oxo-4H-benzopyran-2-yl]-benzoïque

5 Stade a) : 4-[5,7-diméthoxy-8-[(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-piperidinyl]-4-oxo-4H-benzopyran-2-yl]-benzoate de méthyle

1) Condensation : 4-[3-[2-hydroxy-4,6-diméthoxy-3-[(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-piperidinyl]phényl]1,3-dioxopropyl]-benzoate de méthyle

10 Dans un ballon de 100 cm³, sous N₂, on introduit 196 mg de NaH à 50 % dans l'huile (M=24) (8 mmol-4 eq.), 5 cm³ de DMSO/NK20 et 309 mg d'Acétoflocinopipéridol (1 mmol). On agite 1h à température ambiante, puis introduit 582 mg de de 1,4-benzenedicarboxylate de diméthyle(M=194.1) (3 mmol-3eq.)
15 et maintient sous agitation pendant 20h.

2) Cyclisation : 4-[5,7-diméthoxy-8-[(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-piperidinyl]-4-oxo-4H-benzopyran-2-yl]-benzoate de méthyle

On ajoute au milieu réactionnel obtenu en 1) ci-dessus

20 2.5 cm³ de HCl à 36 % (0.03 mmol-30eq.). On porte alors à 50°C pendant 2.5 h. On laisse pendant 48 h à t. amb. On traite en diluant le milieu réactionnel par 5 cm³ d'eau. On ajoute goutte à goutte 2.5 cm³ de NaOH à 33 %, extrait par 60 cm³ de CH₂Cl₂/MeOH : 9/1, lave à l'eau, sèche sur Na₂SO₄
25 anhydre et porte à sec sous vide. On obtient 314 mg d'une huile marron que l'on chromatographie sur silice 0,04-0,06 mm dans CH₂Cl₂/MeOH : 80/20. On isole ainsi le produit attendu sous forme de solide jaune de poids 220 mg.

Analyses :

30 Spectre IR :.- Absorption région OH/NH
-C=O : 1722 cm⁻¹ ; 1647 cm⁻¹ ; Système conjugué +
aromatique : 1619, 1596, 1574, 1494 cm⁻¹.

Spectre ¹H RMN : CDCl₃ δ(ppm)

1,63(m), 3,11 : 2H ; 2,19, 3,21 : 2H ; 2,39, 3,21 : 2H ;
35 2,44(s) : N-CH₃ ; 3,56(ddd) : 1H(ax) ; 4,05(l) : 1H(éq) ;
3,45 : 1H (OH) ; 3,96(s), 3,97(s), 4,50(s) : 9H ; 6,44(s),
6,69(s) : 2 ; 7,89, 8,18 : 4H.

Stade b) : trifluoroacétate de l'acide 4-[5,7-dihydroxy-8-

[(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-piperidinyl]-4-oxo-4H-benzopyran-2-yl]-benzoïque

Dans un ballon de 30 cm³ avec réfrigérant à reflux, sous N₂, on introduit 90 mg du diméthoxy obtenu au stade a) ci-dessus
 5 (0.198 mmol), 1.9 cm³ de DMF anhydre et 1238 mg de Reillex-pyridine -HI (≈ 4 mmol/g) (4,87 mmol-25eq.) obtenu comme indiqué ci-dessus à la préparation 2). On porte à 130°C pendant environ 60h puis à 140°C pendant 5 h. On revient ensuite à température ambiante, dilue par MeOH + DMF, filtre
 10 sur Iéna, rince par DMF, le filtrat est amené à sec sous vide au rotavapor. Le résidu huileux est repris par 4 cm³ de l'éluant HPLC : MeOH/H₂O/TFA : 55/45/0.1 - 15 ml/min. On filtre sur toupie-0.45 μm puis injecte en 4 fois en HPLC préparative : Kromasil C18 - 10 μm - 500x22 mm - λ= 225 nm.
 15 On regroupe les fractions propres que l'on concentre sous vide puis lyophilise. On isole ainsi le produit attendu sous forme de solide jaune de poids 20 mg.

Analyses :

Spectre ¹H RMN : DMSO D⁶ δ (ppm)

20 3,41 : 2H ; 4,09 : 1H ; 3,54 : 1H ; 1,80, 3,18 : 2H ; 3,18, 3,46 : 2H ; 2,83 : N-CH₃ ; 7,04 : 1H ; 6,37 : 1H ; 8,14, 8,24 : 4H ; 5,97, 9,34, 11,26, 13,08 : 4H (mobiles).

Exemple 26 : trifluoroacétate de 2-[3-[(4-bromo-3,5-diméthyl-1H-pyrazol-1-yl)méthyl]-phényl]-5,7-dihydroxy-8-[(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-piperidinyl]-4H-benzopyran-4-one
 25

Stade a) : 2-[3-[(4-bromo-3,5-diméthyl-1H-pyrazol-1-yl)méthyl]-phényl]-5,7-diméthoxy-8-[(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-piperidinyl]-4H-benzopyran-4-one

1) Condensation : 1-[3-[(4-bromo-3,5-diméthyl-1H-pyrazol-1-yl)méthyl]-phényl]-3-[2-hydroxy-4,6-diméthoxy-3-[(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-piperidinyl]phényl]-1,3-propanedione
 30

Dans un ballon, sous N₂, on introduit 250 mg de NaH à 50 % dans l'huile (M=24) (5.2 mmol-2.7eq.), 6.5 cm³ de DMSO/NK20 et 600 mg d'Acétoflocinopipéridol (1.9 mmol). On agite 1h à
 35 température ambiante, puis introduit 1.460 g de 3-[(4-bromo-3,5-diméthyl-1H-pyrazol-1-yl)méthyl]-benzoate de méthyle (M=323.19) (4.5 mmol-2,3eq.) et maintient sous agitation pendant 22h à température ambiante, puis chauffe à 75°C avant

de revenir à température ambiante pendant 18h.

2) Cyclisation : 2-[3-[(4-bromo-3,5-diméthyl-1H-pyrazol-1-yl)méthyl]-phényl]-5,7-diméthoxy-8-[(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-piperidinyl]-4H-benzopyran-4-one

5 On ajoute au milieu réactionnel obtenu ci-dessus en 1), 2 cm³ de HCl à 36 % (24 mmol-12eq.). On porte alors à 50°C pendant 1h40 puis on rajoute 2 cm³ de HCl à 36 % (24 mmol-12eq.). On maintient encore 2h à 50°C puis on revient à température ambiante, verse dans 60 cm³ de NaOH(N), extrait par 2x100 cm³
 10 de CH₂Cl₂/MeOH : 95/5, lave par une solution saturée en NaCl, sèche sur Na₂SO₄ anhydre et porte à sec sous vide. On obtient 1.23 g d'une résine jaune que l'on chromatographie sur silice 0,04-0,06 mm dans CH₂Cl₂/MeOH : 90/10. On isole ainsi le produit attendu sous forme de mousse jaune de poids 526 mg.

15 Analyses :

Spectre ¹H RMN : CDCl₃ δ(ppm)

1,66(d), 3,22(masqué) : 2H ; 2,33(tl), 3,19(masqué) : 2H ;
 2,52(masqué), 3,28(masqué) : 2H ; 3,57 : 1H(ax) ; 4,09(sl) :
 1H(éq) ; 2,21(s), 2,24(s) : 6H ; 2,52(s) : N-CH₃ ; 3,98(s),
 20 4,00(s) : 6H ; 6,45(s) : 1H ; 6,55(s) : 1H ; 5,29(s) : 2H ;
 7,16(d) : 1H ; 7,48(t) : 1H ; 7,61(sl) : 1H ; 7,78(d) : 1H.

Stade b) : trifluoroacétate de 2-[3-[(4-bromo-3,5-diméthyl-1H-pyrazol-1-yl)méthyl]-phényl]-5,7-dihydroxy-8-[(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-piperidinyl]-4H-benzopyran-4-one

25 Dans un ballon de 20 cm³ avec réfrigérant à reflux sous N₂, on introduit 150 mg du diméthoxy (0.26 mmol) obtenu au stade a) ci-dessus 2.6 cm³ de DMF anhydre et 710 mg de Reillex-pyridine -HI (≈ 4 mmol/g) (2.8 mmol-11 eq.) obtenu comme indiqué ci-dessus à la préparation 2). On porte à 130°C
 30 pendant 30h. On revient ensuite à température ambiante, dilue par 10 cm³ MeOH, amène le pH à 8 par une solution saturée de NaOH dans le MeOH, filtre la Reillex sur cartouche de filtration 20 µm + toupie 0.5 µm, porte à sec sous vide poussé. On récupère 532 mg d'un solide crème que l'on reprend
 35 par l'éluant HPLC : MeOH/H₂O/TFA : 65/35/0.1. On filtre sur toupie-0.45 µm puis injecte en HPLC préparative : Kromasil C18 - 10 µm - 500x22 mm - λ= 225 nm - 15 ml/min. On regroupe les fractions propres que l'on concentre sous vide puis

lyophilise. On isole ainsi le produit attendu sous forme de solide jaune de poids 38 mg.

Analyses :

Spectre ^1H RMN : DMSO D^6 δ (ppm)

5 2,81(s) : N-CH₃ ; 2,11(s), 2,24(s) : 6H ; 1,86, 3,18 : 2H ;
3,49, 3,20 : 2H ; 3,38 : 2H ; 4,11(sl) : 1H(ax) ; 3,52 : 1H
($\acute{e}q$) ; 5,39 : 2H ; 6,37(s) : 1H ; 6,89(s) : 1H ; 7,31(d) :
1H ; 7,59(t) : 1H ; 7,93(sl) : 1H ; 8,03(d) : 1H ; 13,11,
11,2, 9,44, 6,0 : 4H (mobiles).

10 **Exemple 27** : trifluoroacétate de 5,7-dihydroxy-2-[3-[(3,5-
diméthyl-1H-pyrazol-1-yl)méthyl]-phényl]-8-[(3S,4R)-3-
hydroxy-1-méthyl-4-piperidinyl]-4H-benzopyran-4-one
On procède comme à l'exemple 26 et obtient en même temps le
produit de l'exemple 27. On isole ainsi le produit attendu
15 sous forme de solide jaune de poids 74 mg.

Analyses :

Spectre ^1H RMN : DMSO D^6 δ (ppm)

2,81(s) : N-CH₃ ; 2,10(s), 2,21(s) : 6H ; 3,19(tl),
1,86(dl) : 2H ; 3,51(tl), 3,20 : 2H ; 3,40 : 2H ; 4,10
20 (masqué) : 1H(ax) ; 3,53(tl) : 1H($\acute{e}q$) ; 5,32 : 2H ; 6,36(s) :
1H ; 6,86(s) : 1H ; 7,27(d) : 1H ; 7,57(t) : 1H ; 7,88(s) :
1H ; 8,01(d) : 1H ; 13,11, 11,20, 9,42, 5,96 : 4H (mobiles).

Exemple 28 : trifluoroacétate de 2-[2,5-bis(2,2,2-trifluoro-
éthoxy)-phényl]-5,7-dihydroxy-8-[(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-
25 4-piperidinyl]-4H-benzopyran-4-one

Stade a : 2-[2,5-bis(2,2,2-trifluoroéthoxy)-phényl]-5,7-
diméthoxy-8-[(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-piperidinyl]-4H-
benzopyran-4-one

1) Condensation : 1-[2,5-bis(2,2,2-trifluoroéthoxy)-phényl]-
30 3-[2-hydroxy-4,6-diméthoxy-3-[(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-
piperidinyl]phényl]-1,3-propanedione

Dans un ballon de 30 cm³, sous N₂, on introduit 196 mg de NaH
à 50 % dans l'huile (M=24) (4 mmol-4eq.), 5 cm³ de DMSO/NK20
et 309 mg d'Acétoflocinopipéridol (1 mmol). On agite 1h à
35 température ambiante, puis introduit 996 mg de 2,5-bis(2,2,2-
trifluoroéthoxy)-benzoate de méthyle (M=332.2) (3 mmol 3eq.).
On maintient sous agitation pendant 20h.

2) Cyclisation : 2-[2,5-bis(2,2,2-trifluoroéthoxy)-phényl]-

5,7-diméthoxy-8-[(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-piperidinyll]-4H-benzopyran-4-one

On ajoute au milieu réactionnel obtenu ci-dessus en 1), 2.5 cm³ de HCl à 36 % (24 mmol-24eq.). On porte alors à 50°C pendant 3h30. On revient à température ambiante, ajoute 3 cm³ de NaOH conc, extrait par 3 fois 20 cm³ de CH₂Cl₂/MeOH : 9/1, lave à l'eau, sèche sur MgSO₄ anhydre et porte à sec sous vide. On obtient 1 g d'une huile marron que l'on chromatographie sur silice 0,04-0,06 mm dans CH₂Cl₂/MeOH : 80/20. On isole ainsi le produit attendu sous forme de solide jaune de poids 146 mg.

Analyses :

Spectre ¹H RMN : CDCl₃ δ(ppm)

1,61(m), 3,26(m) : 2H ; 2,23(m), 3,14(m) : 2H ; 2,42(sl) : N-CH₃ ; 2,44(masqué), 3,19(m) : 2H ; 3,41(l) : 1H (OH) ; 3,51(ddd) : 1H(ax) ; 4,03(sl) : 1H(éq) ; 3,97(s) : 6H ; 4,39(qd), 4,44(qd), 4,67(m) : 4H ; 6,43(s) : 1H ; 6,75(s) : 1H ; 6,99(d) : 1H ; 7,07(dd) : 1H ; 7,64(dl) : 1H.

Stade b) : trifluoroacétate de 2-[2,5-bis(2,2,2-trifluoroéthoxy)-phényll]-5,7-dihydroxy-8-[(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-piperidinyll]-4H-benzopyran-4-one

Dans un ballon de 30 cm³ avec réfrigérant à reflux, sous N₂, on introduit 130 mg du diméthoxy obtenu ci-dessus en a) (0.25 mmol), 15 cm³ de DMF anhydre et 682 mg de Reillex-pyridine -HI Pyridine (≈ 4 mmol/g) (2.72 mmol-11 eq.) obtenu comme indiqué ci-dessus à la préparation 2). On porte à 150°C pendant 36h. On revient ensuite à température ambiante, dilue par CH₃CN, filtre sur Iéna, rince par CH₃CN puis amène à sec sous vide. On obtient un produit brut de poids : 650 mg. Le produit brut obtenu est remis en solution dans 10 cm³ de CH₃CN, 10 cm³ de MeOH et 1.9 g de résine PTBD (2.6 mmol/g) (5 mmol-20eq.). On agite 20h à température ambiante, filtre sur Iéna, lave par CH₃CN puis décroche par 12 cm³ de CH₃CN/TFA : 95/05 sous agitation. On filtre sur Iéna, rince par CH₃CN/TFA : 95/05 puis porte à sec sous vide. On récupère 150 mg d'un produit amorphe orange que l'on reprend par 7.5 cm³ d'éluant HPLC CH₃CN/H₂O/TFA : 42/58/0.1. On filtre sur toupie-0.45 µm puis injecte en 5 fois en HPLC

préparative : Kromasil C18 - 10 μ m - 500x22 mm - λ = 225 nm - 15 ml/min. On regroupe les fractions propres que l'on concentre sous vide puis lyophilise. On isole ainsi le produit attendu sous forme de solide jaune de poids 45 mg.

5 Analyses :

Spectre ^1H RMN : DMSO D 6 δ (ppm)

1,91(d1), 3,07(m) : 2H ; 3,12(masqué), 3,36(m) : 2H ;
 3,24(m), 3,32(masqué) : 2H ; 2,74(sl) : N-CH $_3$; 4,12(sl),
 4,04(sl) : 1H(éq) ; 3,47(masqué) : 1H(ax) ; 4,89(q) : 4H ;
 10 6,10(sl), 5,83(sl) : 1H (OH) ; 6,36(s) : 1H ; 6,65(s) : 1H ;
 7,37(masqué), 7,46(d) : 3H ; 9,32, 11,22(sl), 13,05(l),
 13,14(s) : 4H (mobiles).

Exemple 29 : 5,7-dihydroxy-8-[(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-piperidinyl]-2-(3-isoquinolinyl)-4H-benzopyran-4-one

15 Stade a : 5,7-diméthoxy-8-[(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-piperidinyl]-2-(3-isoquinolinyl)-4H-benzopyran-4-one

1) Condensation : 1-[2-hydroxy-4,6-diméthoxy-3-[(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-piperidinyl]phényl]-3-(3-isoquinolinyl) 1,3-propanedione

20 Dans un tube de 30 cm 3 , sous Ar, on introduit 124 mg de NaH à 50 % dans l'huile (M=24) (2.6 mmol-4eq.), 6.5 cm 3 de DMSO/NK20 et 200 mg d'Acétoflocinopipéridol (0.65 mmol) par fractions. On agite 1h à température ambiante, puis introduit 363 mg de 3-isoquinolinecarboxylate de méthyle (M=187.2)
 25 (11.9 mmol-3eq.) et maintient sous agitation pendant 18h.

2) Cyclisation : 5,7-diméthoxy-8-[(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-piperidinyl]-2-(3-isoquinolinyl)-4H-benzopyran-4-one
 On ajoute au milieu réactionnel obtenu ci-dessus en 1),
 4.4 cm 3 de HCl à 36 % (51 mmol-79eq.) et porte alors à 50°C
 30 pendant 3h30. On revient à température ambiante, verse dans 60 cm 3 de NaOH(N), extrait par 2x50 cm 3 de CH $_2$ Cl $_2$ /MeOH : 9/1, lave par 50 cm 3 H $_2$ O, sèche sur Na $_2$ SO $_4$ anhydre et porte à sec sous vide. On obtient 533 mg d'un solide jaune pâle que l'on chromatographie sur silice 0,04-0,06 mm dans CH $_2$ Cl $_2$ /MeOH :
 35 90/10. On isole ainsi le produit attendu sous forme de solide jaune pâle de poids 294 mg.

Analyses :

Spectre IR : absorption région OH/NH

-C=O : 1642 cm⁻¹ ; Système conjugué + aromatiques : 1623, 1615, 1596, 1575, 1563, 1492 cm⁻¹.

Spectre ¹H RMN : DMSO D⁶ δ(ppm)

1,90, 3,43 : 2H ; 2,83(sl) : N-CH₃ ; 3,42 : 2H ; 3,44 : 2H ;
 5 3,71(dl) : 1H(ax) ; 4,16(sl) : 1H(éq) ; 3,92(s), 3,96(s) :
 6H ; 5,47(l) : 1H (OH) ; 6,70(s) : 1H ; 7,07(s) : 1H ;
 7,84(ddd) : 1H ; 7,94(ddd) : 1H ; 8,26(d) : 1H ; 8,35(dl) :
 1H ; 8,54(s) : 1H ; 9,47(s) : 1H.

Stade b) : 5,7-dihydroxy-8-[(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-
 10 piperidiny]l-2-(3-isoquinolinyl)-4H-benzopyran-4-one

Dans un ballon avec réfrigérant à reflux, sous Ar, on introduit 168 mg du diméthoxy obtenu ci-dessus en a) (0.38 mmol), 4 cm³ de DMF anhydre et 470 mg de Reillex-pyridine -HI (≈ 4 mmol/g) (1.9 mmol-5 eq.) obtenu comme
 15 indiqué ci-dessus à la préparation 2). On porte à 150°C pendant 16h30. On revient ensuite à température ambiante, filtre sur toupie-0.45 µm puis amène à pH=8-9 par 0.5 cm³ de NaOH(N), dilue par 20 cm³ H₂O, agite 1h à température ambiante, filtre sur Iéna, lave par 10 cm³ H₂O. On redisperse
 20 le solide dans H₂O puis on dilue le milieu par 15 cm³ de DMF. On porte au reflux puis laisse revenir à température ambiante avant de placer le milieu au réfrigérateur 4 jours pour cristallisation. Après retour à température ambiante, on filtre sur Iéna, lave à l'eau et sèche sous vide à 60°C. On
 25 isole ainsi le produit attendu sous forme de solide jaune de poids 56 mg.

Analyses :

Spectre ¹H RMN : DMSO D⁶ δ(ppm)

1,98, 3,32 : 2H ; 2,89(d) : N-CH₃ ; 3,47 : 2H ; 3,38, 3,58 :
 30 2H ; 3,67(dl) : 1H(ax) ; 4,22(sl) : 1H(éq) ; 6,38(s) : 1H ;
 7,26(s) : 1H ; 7,88(tl) : 1H ; 7,98(tl) : 1H ; 8,28(dl) :
 1H ; 8,37(dl) : 1H ; 8,60(s) : 1H ; 9,50(s) : 1H ; 11,23,
 13,11 : 3H ; 9,48(d) : 1H.

Exemple 30 : trifluoroacétate de 2-(2-chlorophényl)-5,7-
 35 dihydroxy-6-[(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-piperidiny]l-4H-benzopyran-4-one

Dans un ballon de 10 cm³ avec réfrigérant à reflux, sous N₂, on introduit 466 mg de chlorhydrate de 2-(2-chlorophényl)-

5,7-diméthoxy-8-[(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-piperidinyl]-4H-benzopyran-4-one préparé comme indiqué dans la demande de brevet numéro FR 9807677 (10 mmol), 1.1 cm³ de HBr à 48 % (d=1.49) (10 mmol-1eq.), 2.4 cm³ d'H₂O et porte cette

5 suspension à 140°C pendant 21h et à 160°C pendant 2h30. On rajoute ensuite 1.2 cm³ de HBr à 48 % (10 eq.) et chauffe à 160°C encore 31 h. On revient ensuite à température ambiante, dilue par H₂O, redissout le précipité par CH₃CN, puis ajoute 7.7 g de résine PTBD (2.6 mmol/g) (20 mmol-

10 20eq.). On agite 2h30 à température ambiante, puis rajoute 2 g de résine PTBD (2.6 mmol/g) (5.2 mmol-5eq.). On agite encore 1h30 à température ambiante, filtre sur Iéna, lave par CH₃CN puis décroche par 40 cm³ de CH₃CN/TFA : 95/05 sous agitation. On filtre sur Iéna, rince par CH₃CN/TFA : 95/05

15 puis porte à sec sous vide. On récupère 535 mg d'une résine jaune que l'on reprend par 10 cm³ d'éluant HPLC CH₃CN/H₂O/TFA : 35/65/0.1. On filtre sur toupie-0.45 µm puis injecte en 10 fois en HPLC préparative Kromasil C18 - 10 µm - 500x22 mm - λ= 225 nm - 20 ml/min. On regroupe les fractions propres

20 que l'on concentre sous vide puis lyophilise. On isole ainsi le produit attendu sous forme de solide jaune de poids 68.3 mg.

Analyses :

Spectre ¹H RMN : DMSO D⁶ δ(ppm)

25 2,76(s) : N-CH₃ ; 1,73, 3,12 : 2H ; 3,10, 3,40 : 2H ; 3,32 : 2H ; 3,40 : 1H ; 4,11(sl) : 1H(éq) ; 6,51(s) : 1H ; 6,59(s) : 1H ; 7,52(td), 7,61(td) : 2H ; 7,67(dd), 7,77(dd) : 2H ; 13,46 : 1H (OH) ; 11,37 : 1H (OH) ; 6,10, 9,40 : 2H (mobiles).

30 **Exemple 31** : trifluoroacétate de 2-(2-chlorophényl)-5,7-dihydroxy-8-[(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-piperidinyl]-4H-benzopyran-4-one

Exemple de déprotection de fonctions hydroxyle en utilisant Reillex-HI-Pyridine dans DMF

35 Dans un ballon de 30 cm³ avec réfrigérant à reflux, sous N₂, on introduit 100 mg de chlorhydrate de 2-(2-chlorophényl)-5,7-diméthoxy-8-[(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-piperidinyl]-4H-benzopyran-4-one préparé comme indiqué dans la demande de

brevet numéro FR 9807677 (0.21 mmol), 2 cm³ de DMF anhydre et 581 mg de Reillex-pyridine -HI Pyridine (≈ 4 mmol/g) (2.2 mmol-11 eq.) obtenu comme indiqué ci-dessus à la préparation 2). On porte à 130°C pendant 48 h et à 150°C pendant 1 h. On revient ensuite à température ambiante, dilue par CH₃CN, filtre sur Iéna, rince par CH₃CN puis ajoute 1.5 g de résine PTBD (2.6 mmol/g) (4.2 mmol-20eq.). On agite 20h à température ambiante, filtre sur Iéna, lave par CH₃CN puis décroche par 10 cm³ de CH₃CN/TFA : 95/05 sous agitation pendant 1 h. On filtre sur Iéna, rince par CH₃CN/TFA : 95/05 puis porte à sec sous vide. On récupère 130 mg d'un produit amorphe orange que l'on reprend par 3 cm³ d'éluant HPLC : CH₃CN/H₂O/TFA : 35/65/0.1. On filtre sur toupie-0.45 µm puis injecte en 4 fois en HPLC préparative : Kromasil C18 - 10 µm - 500x22 mm - λ= 225 nm - 15 ml/min. On regroupe les fractions propres que l'on concentre sous vide puis lyophilise. On isole ainsi le produit attendu sous forme de solide jaune de poids 50 mg.

Analyses :

20 SM/ESP : MH⁺=402⁺

Exemple 32 : trifluoroacétate de 8-[(3S,4R)-3-acétyloxy-1-méthyl-4-piperidinyl]-2-(chlorophényl)5,7-dihydroxy-4H-benzopyran-4-one

Exemple de déprotection de fonctions hydroxyle en utilisant HI-Pyridine dans DMA.

Dans un ballon de 30 cm³ avec réfrigérant à reflux, sous N₂, on introduit 115 mg (0.24 mmol) de chlorhydrate de 2-(2-chlorophényl)-5,7-diméthoxy-8-[(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-piperidinyl]-4H-benzopyran-4-one préparé comme indiqué dans la demande de brevet numéro FR 9807677, 2.6 cm³ de DMA anhydre et 553 mg de HI-Pyridine (M=207.1) (2.64 mmol-11eq.) obtenu comme indiqué à la préparation 1) ci-dessus. On porte à 130°C pendant 20h. On revient ensuite à température ambiante, dilue par CH₃CN, puis ajoute 1.9 g de résine PTBD (2.6 mmol/g) (4,9 mmol-20eq.). On agite 20h à température ambiante, filtre sur Iéna, lave par CH₃CN puis décroche par 10 cm³ de CH₃CN/TFA : 95/05 sous agitation. On filtre sur Iéna, rince par CH₃CN/TFA : 95/05 puis porte à sec sous vide.

On récupère 330 mg d'un produit amorphe orange que l'on reprend par 6 cm³ d'éluant HPLC : CH₃CN/H₂O/TFA : 35/65/0.1. On filtre sur toupie-0.45 µm puis injecte en 6 fois en HPLC préparative : Kromasil C18 - 10 µm - 500x22 mm - λ= 225 nm - 5 15 ml/min. On regroupe les fractions propres que l'on concentre sous vide puis lyophilise. On isole ainsi le produit attendu sous forme de solide jaune de poids 90 mg.

Analyses :

SM/ESP : MH⁺=444⁺

10 **Exemple 33** : COMPOSITION PHARMACEUTIQUE :

On a préparé des comprimés répondant à la formule suivante :

Produit de l'exemple 2	0,2 g
------------------------------	-------

Excipient pour un comprimé terminé à	1 g
--	-----

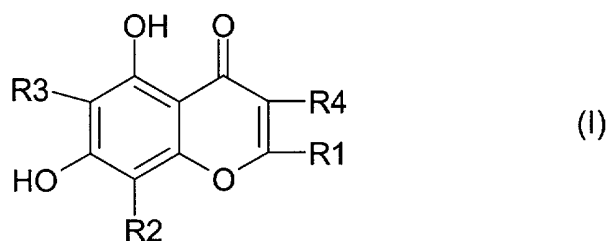
(détail de l'excipient : lactose, talc, amidon,

15 stéarate de magnésium).

REVENDICATIONS

1) Produits de formule (I) :

5



10 dans laquelle :

R1 représente un radical carbocyclique ou hétérocyclique monocyclique ou bicyclique renfermant au plus 12 chaînons, saturé ou insaturé, contenant un ou plusieurs hétéroatomes identiques ou différents choisis parmi O, N, NH ou S et
 15 pouvant contenir un chaînon -C(O),
 les radicaux carbocyclique et hétérocyclique tels que définis ci-dessus pour R1, étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène ; les radicaux hydroxyle ; cycloalkyle renfermant au plus 6
 20 chaînons ; acyle renfermant au plus 7 atomes de carbone ; cyano ; nitro ; carboxy libre, salifié ou estérifié ; tétrazolyle ; -NH₂, -NH(alk), -N(alk)(alk) ; SO₂-NH-CO-NHR₅ dans lequel R₅ représente un radical alkyle ou phényle ; -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(alk), -C(O)-N(alk)(alk), -NH-C(O)-(alk),
 25 -N(alk)-C(O)-(alk) ; thiényle ; phényle ; alkylphényle ; alkyle, alkényle, alkylthio, alcoxy ou phénoxy eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux -NH₂, -NH(alk), -N(alk)(alk) et les radicaux hétérocycliques
 30 monocycliques ou bicycliques eux-même éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux alkyle et les atomes d'halogène,
 R2 et R3 sont tels que l'un représente un atome d'hydrogène et l'autre représente un radical pipéridinyle éventuellement
 35 substitué par un ou plusieurs radicaux hydroxyle et alkyle, R2 et R3 pouvant prendre alternativement les mêmes valeurs pour donner les isomères correspondants,
 R4 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou

phényle éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène.

étant entendu que dans les radicaux ci-dessus, les radicaux alkyle et alcoxy sont linéaires ou ramifiés et renferment au
5 plus 6 atomes de carbone,

lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-
isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides miné-
raux et organiques ou avec les bases minérales et organiques
10 desdits produits de formule (I).

2) Produits de formule (I) telle que définie à la revendication 1 dans laquelle R₂, R₃ et R₄ ont les significations indiquées à la revendication 1 et R₁ représente un radical phényle, cyclohexyle ou hétérocyclique monocyclique ou
15 bicyclique renfermant de 5 à 10 chaînons, saturé ou insaturé, contenant un ou plusieurs hétéroatomes identiques ou différents choisis parmi O, N, NH ou S et pouvant contenir un chaînon -C(O),

les radicaux phényle, cyclohexyle et hétérocyclique tels que
20 définis ci-dessus pour R₁, étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène ; les radicaux hydroxyle ; cyclohexyle, cyano ; nitro ; carboxy libre, salifié ou estérifié ; tétrazolyle ; -NH₂, -NH(alk), -N(alk)(alk) ; SO₂-NH-CO-NHR₅ dans lequel R₅
25 représente un radical alkyle ou phényle ; phényle ; CF₃ ; OCF₃ ; alkyle, alcoxy et phénoxy eux-mêmes éventuellement substitués par le radical pyrazolinyle lui-même éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux alkyle et les atomes d'halogène,

30 étant entendu que dans les radicaux ci-dessus, les radicaux alkyle et alcoxy sont linéaires ou ramifiés et renferment au plus 6 atomes de carbone,

lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-
35 isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

3) Produits de formule (I) telle que définie à la revendication

cation 1 ou 2 dans laquelle R2, R3 et R4 ont les significations indiquées à la revendication 1 et R1 représente un radical phényle, cyclohexyle, pyrazolinyle, pyridyle, furyle, thiényle, isoxazolyle, isoquinolyle ou quinolyle, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène ; le radical cyclohexyle ; cyano ; nitro ; hydroxyle ; carboxy libre, salifié ou estérifié ; tétrazolyle ; -NH₂, -NH(alkyl), -N(alkyl)(alkyl) ; SO₂-NH-CO-NHR₅ dans lequel R₅ représente un radical alkyle ou phényle ; phényle ; alkyle, alcoxy ou phénoxy ; CF₃ ; OCF₃ ; pyrazolinyle lui-même éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux alkyle et les atomes d'halogène, étant entendu que dans les radicaux ci-dessus, les radicaux alkyle et alcoxy sont linéaires ou ramifiés et renferment au plus 4 atomes de carbone, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

4) Produits de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications 1 à 3 dans laquelle R1 a la signification indiquée à l'une quelconque des revendications 1 à 3, R2 et R3 sont tels que l'un représente l'atome d'hydrogène et l'autre représente un radical pipéridinyle éventuellement substitué par un radical hydroxyle sur un chaînon carboné et un radical alkyle sur l'atome d'azote et R4 représente un atome d'hydrogène, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

5) Produits de formule (I) suivants :

- le trifluoroacétate de 2-(2-chloro-4-fluorophényl)-5,7-dihydroxy-8-[(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-piperidinyl]-4H-benzopyran-4-one

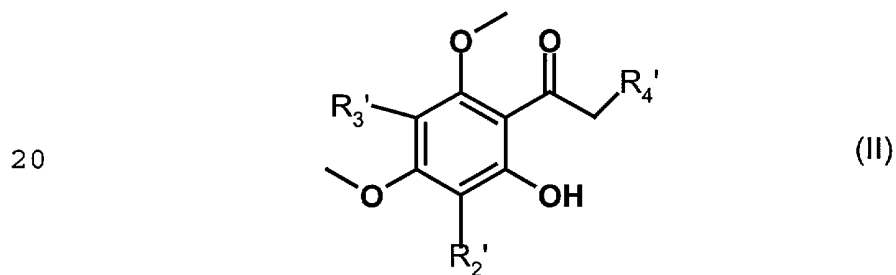
- le trifluoroacétate de 2-(2,5-dichloro-3-thiényl)-5,7-dihydroxy-8-[(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-piperidinyl]-4H-benzopyran-4-one

5 - le trifluoroacétate de 5,7-dihydroxy-8-[(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-piperidinyl]-2-(5-méthyl-3-isoxazolyl)-4H-benzopyran-4-one

- le trifluoroacétate de 5,7-dihydroxy-8-[(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-piperidinyl]-2-[5-(trifluorométhyl)-1-phényl-1H-pyrazol-4-yl]-4H-benzopyran-4-one

10 - le trifluoroacétate de 5,7-dihydroxy-6-[(3S,4R)-3-hydroxy-1-méthyl-4-piperidinyl]-2-[3-(phénoxy)-phényl]-4H-benzopyran-4-one

6) Procédé de préparation des produits de formule (I), telle que définie à la revendication 1, caractérisé en ce que l'on
15 soumet le composé de formule (II) :

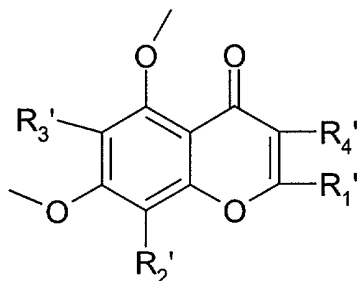


dans laquelle R2', R3' et R4' ont les significations
25 indiquées à la revendication 1 respectivement pour R2, R3 et R4, dans lesquelles les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs à une réaction avec un composé de formule (III) :



dans laquelle R1' a la signification indiquée à la revendication 1 pour R1, dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des
35 groupements protecteurs et X représente un atome d'halogène ou un radical alcoxy renfermant au plus 6 atomes de carbone, pour obtenir le produit de formule (IV) :

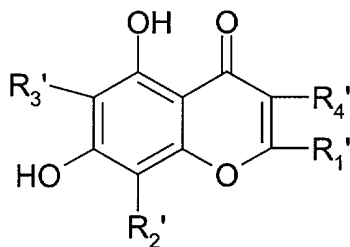
5



(IV)

dans laquelle R1', R2', R3' et R4' ont les significations
 10 indiquées ci-dessus,
 produit de formule (IV) que l'on soumet à une réaction de
 déprotection des radicaux hydroxyle
 pour obtenir un produit de formule (I') :

15



(I')

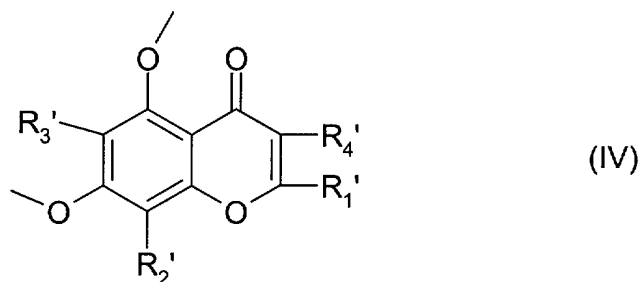
20

dans laquelle R1', R2', R3' et R4' ont les significations
 indiquées ci-dessus,
 produits de formule (I') qui peuvent être des produits de
 formule (I) et que, pour obtenir des ou d'autres produits de
 25 formule (I), l'on peut soumettre, si désiré et si nécessaire,
 à l'une ou plusieurs des réactions de transformations
 suivantes, dans un ordre quelconque :

- a) une réaction d'estérification de fonction acide,
- b) une réaction de saponification de fonction ester en fonc-
- 30 tion acide,
- c) une réaction d'oxydation de groupement alkylthio en sul-
 foxyle ou sulfone correspondant,
- d) une réaction de transformation de fonction cétone en fonc-
 tion oxime,
- 35 e) une réaction de réduction de la fonction carboxy libre ou
 estérifié en fonction alcool,
- f) une réaction de transformation de fonction alcoxy en fonc-
 tion hydroxyle, ou encore de fonction hydroxyle en fonction

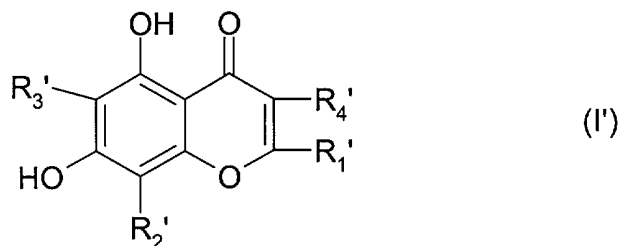
- alcoxy,
- g) une réaction d'oxydation de fonction alcool en fonction aldéhyde, acide ou cétone,
- h) une réaction de transformation de radical nitrile en
- 5 tétrazolyle,
- i) une réaction d'élimination des groupements protecteurs que peuvent porter les fonctions réactives protégées,
- j) une réaction de salification par un acide minéral ou organique ou par une base pour obtenir le sel correspondant,
- 10 k) une réaction de dédoublement des formes racémiques en produits dédoublés,
- lesdits produits de formule (I) ainsi obtenus étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères.
- 15 **7)** Procédé de déprotection des fonctions hydroxyle d'un produit de formule (IV) telle que définie à la revendication 6 :

20



25

- dans laquelle R1', R2', R3' et R4' ont les significations indiquées à la revendication 6,
- caractérisé en ce que l'on soumet le produit de formule (IV) soit à l'action de l'acide iodhydrique supporté par une
- 30 résine (telle que par exemple le Reillex-pyridine-TM-402 polymer) dans un solvant polaire anhydre,
- soit à l'action d'un sel de l'acide iodhydrique tel que HI-Py dans un solvant polaire anhydre,
- soit à l'action de l'acide iodhydrique concentré,
- 35 pour obtenir un produit de formule (I') :



5

dans laquelle R1', R2', R3' et R4' ont les significations indiquées à la revendication 6,

10 produits de formule (I') qui peuvent être des produits de formule (I) et que, pour obtenir des ou d'autres produits de formule (I), l'on peut soumettre, si désiré et si nécessaire, à l'une ou plusieurs des réactions de transformations suivantes, dans un ordre quelconque :

- 15 a) une réaction d'estérification de fonction acide,
 b) une réaction de saponification de fonction ester en fonction acide,
 c) une réaction d'oxydation de groupement alkylthio en sulfoxyde ou sulfone correspondant,
 20 correspondant,
 d) une réaction de transformation de fonction cétone en fonction oxime,
 e) une réaction de réduction de la fonction carboxy libre ou estérifié en fonction alcool,
 25 f) une réaction de transformation de fonction alcoxy en fonction hydroxyle, ou encore de fonction hydroxyle en fonction alcoxy,
 g) une réaction d'oxydation de fonction alcool en fonction aldéhyde, acide ou cétone,
 30 h) une réaction de transformation de radical nitrile en tétrazolyle,
 i) une réaction d'élimination des groupements protecteurs que peuvent porter les fonctions réactives protégées,
 j) une réaction de salification par un acide minéral ou organique ou par une base pour obtenir le sel correspondant,
 35 k) une réaction de dédoublement des formes racémiques en produits dédoublés,
 lesdits produits de formule (I) ainsi obtenus étant sous

toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères.

- 8) A titre de médicaments, les produits de formule (I) telle que définie aux revendications 1 à 5, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I).
- 9) A titre de médicaments, les produits de formule (I) tels que définis à la revendication 5, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I).
- 10) Les compositions pharmaceutiques contenant à titre de principe actif, l'un au moins des médicaments tels que définis aux revendications 8 et 9.
- 11) Compositions pharmaceutiques selon la revendication 10 caractérisées en ce qu'elles sont utilisées comme médicaments antimitotiques, en particulier pour la chimiothérapie de cancers ou encore pour le traitement de psoriasis, de parasitoses telles que celles dues à des champignons ou à des protistes ou de la maladie d'Alzheimer.
- 12) Compositions pharmaceutiques selon la revendication 10 caractérisées en ce qu'elles sont utilisées comme médicaments antineurodégénératifs notamment anti-apoptose neuronale.
- 13) Utilisation des produits de formule (I) telle que définie aux revendications 1 à 6 pour la préparation de médicaments destinés à la prévention ou au traitement de maladies liées à un dérèglement de la sécrétion et/ou de l'activité de protéines tyrosines kinases.
- 14) Utilisation des produits de formule (I) telle que définie aux revendications 1 à 5, pour la préparation de médicaments destinés à la chimiothérapie de cancers, au traitement de psoriasis, de parasitoses telles que celles dues à des champignons ou à des protistes, au traitement de la maladie d'Alzheimer ou au traitement d'affections neurodégénératives notamment l'apoptose neuronale.
- 15) A titre de produits industriels nouveaux, les composés de formule (IV).

Procédé de préparation des produits de formule (I) :

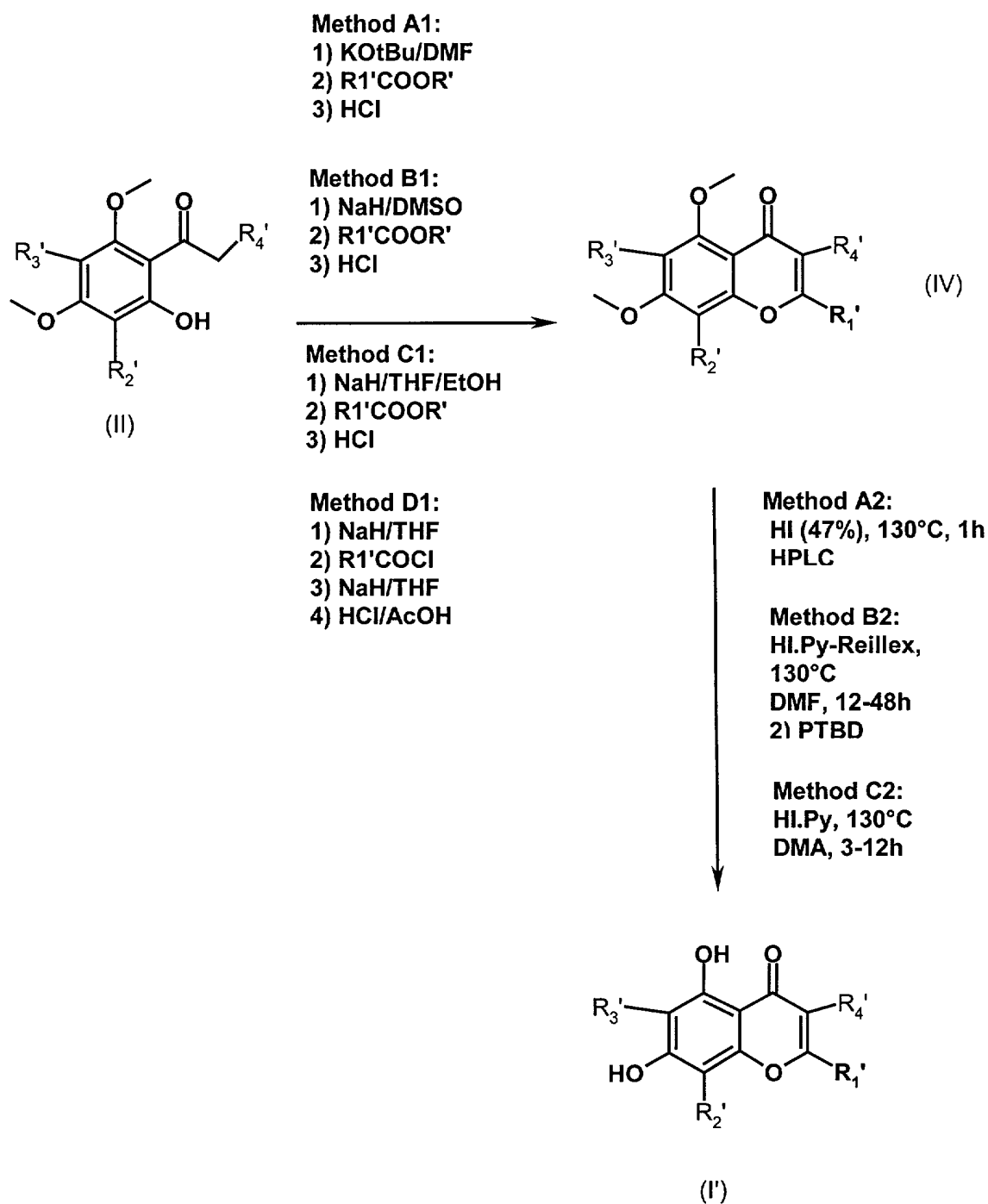


FIGURE 1

**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE**

N° d'enregistrement
national

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

FA 583662
FR 0002528

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	EP 0 366 061 A (HOECHST) 2 mai 1990 (1990-05-02) * page 1 - page 22 * ---	1-4, 8, 10, 13, 14	C07D409/14 C07D405/14 C07D405/04 A61K31/452
X	EP 0 241 003 A (HOECHST) 14 octobre 1987 (1987-10-14) * page 1 - page 7; exemples 6,7; tableaux 6-9 * ---	1-4, 8-10	A61P35/00 A61P25/28 A61P17/06 A61P33/00 C07D409/14
X	H.H. SEDLACEK ET AL.: "FLAVOPIRIDOL" INTERNAT. JOURNAL OF ONCOLOGY, vol. 9, 1996, pages 1143-68, XP002103774 USA * page 1143 - page 1148 * ---	1, 6-10, 13, 15	C07D311/00 C07D333/00 C07D211/42
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 130, no. 8, 1999 Columbus, Ohio, US; abstract no. 90187w, V. PATEL ET AL.: "FLAVOPIRIDOL" page 38; colonne 2; XP002154064 * abrégé * & J. CLIN. INVEST., vol. 102, no. 9, 1998, pages 1674-81, USA -----	1, 8-10, 12, 14	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7) C07D A61K A61P
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
28 novembre 2000		Francois, J	
<p>CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons</p> <p>& : membre de la même famille, document correspondant</p>			

1