(19) Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

(11) EP 0 648 741 B1

(12) FASCICULE DE BREVET EUROPEEN

(45) Date de publication et mention de la délivrance du brevet:
18.12.1996 Bulletin 1996/51

(51) Int. Cl.[6]: **C07C 311/20**, C07D 311/58, C07D 335/06, C07D 213/55, A61K 31/18

(21) Numéro de dépôt: **94402299.5**

(22) Date de dépôt: **13.10.1994**

(54) Dérivés de 1,2,3,4-tétrahydronaphtalène, de chromanne et de thiochromanne comme agents antithromotiques

1,2,3,4-Tetrahydronaphthalin-, Chroman- und Thiochroman-Derivate als Antithrombotika

1,2,3,4-Tetrahydronaphthalene, chroman and thiochroman derivatives as antithrombotic agents

(84) Etats contractants désignés:
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU NL PT SE

(30) Priorité: **15.10.1993 FR 9312237**

(43) Date de publication de la demande:
19.04.1995 Bulletin 1995/16

(73) Titulaire: **ADIR ET COMPAGNIE**
F-92415 Courbevoie Cédex (FR)

(72) Inventeurs:
- **Lavielle, Gilbert**
  F-78170 La Celle Saint Cloud (FR)
- **Dubuffet, Thierry**
  F-94240 l'Hay Les Roses (FR)
- **Muller, Olivier**
  F-95300 Ennery (FR)
- **Lauble, Michel**
  F-92420 Vaucresson (FR)
- **Verbeuren, Tony**
  F-78540 Vernouillet (FR)
- **Simonet, Serge**
  F-78700 Conflans Sainte Honorine (FR)
- **Descombes, Jean-Jacques**
  F-93360 Neuilly-Plaisance (FR)

(56) Documents cités:
EP-A- 0 135 177
EP-A- 0 253 257
EP-A- 0 430 459

- **PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 17 no. 594 (C-1126) ,29 Octobre 1993 & JP-A-05 178814 (TANABE SEIYAKU) 20 Juillet 1993,**

Il est rappelé que: Dans un délai de neuf mois à compter de la date de publication de la mention de la délivrance du brevet européen, toute personne peut faire opposition au brevet européen délivré, auprès de l'Office européen des brevets. L'opposition doit être formée par écrit et motivée. Elle n'est réputée formée qu'après paiement de la taxe d'opposition. (Art. 99(1) Convention sur le brevet européen).

EP 0 648 741 B1

Printed by Rank Xerox (UK) Business Services
2.13.10/3.4

Description

La présente invention concerne de nouveaux dérivés de 1,2,3,4-tétrahydronaphtalène, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

Plus particulièrement, les composés décrits dans la présente invention possèdent des propriétés antithromboxane A_2 aussi bien en tant qu'antagonistes des récepteurs au thromboxane A_2 (TXA_2) qu'en tant qu'inhibiteurs de l'activité de l'enzyme responsable de la synthèse du thromboxane A_2 : la thromboxane A_2-synthase.

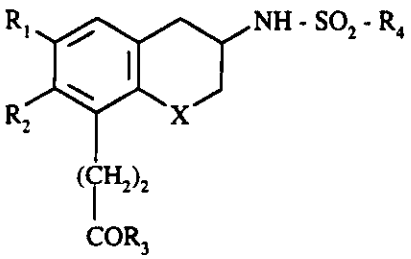
Le thromboxane A_2 est un métabolite de l'acide arachidonique produit par les plaquettes sanguines qui provoque une constriction importante des vaisseaux sanguins et induit l'agrégation des plaquettes. La production du thromboxane A_2 est augmentée dans des maladies comme l'angine de poitrine ou l'accident vasculaire cérébral et il joue un rôle très important dans tous les processus conduisant aux maladies thrombotiques.

Il était donc particulièrement intéressant de synthétiser des substances susceptibles d'inhiber les activités proagrégantes et vasoconstrictives du thromboxane A_2 soit en tant qu'antagonistes des récepteurs au thromboxane A_2, soit en tant qu'inhibiteur de la thromboxane A_2-synthase.

Les composés décrits dans la présente invention, outre le fait qu'ils soient nouveaux, possèdent des propriétés pharmacologiques nettement plus intenses que celles des autres composés décrits dans l'Art Antérieur.

Ils sont donc utiles en tant qu'antagonistes au thromboxane A_2 et en tant qu'inhibiteurs de la thromboxane A_2-synthase dans le traitement ou la prévention des maladies dans lesquelles le thromboxane A_2 est impliqué comme par exemple les maladies cardio et cérébrovasculaires et les maladies thrombotiques ainsi que les complications vasculaires qui accompagnent les conditions pathologiques impliquant soit le thromboxane A_2 ou des substances qui interagissent avec le récepteur TXA_2 (comme par exemple les complications vasculaires dans le diabète). Ces antagonistes au thromboxane A_2 possèdent également des propriétés protectrices de la paroi gastrique (M.L. OGLETREE et coll., J. Pharm. and Exp. Therap., 263 (1), 374-380). Enfin, leurs propriétés inhibitrices de l'agrégation plaquettaire leur permettent d'être également utiles dans le traitement de la migraine (P. PUIG-PARELLADA et coll., Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids, 49, 537-547, 1993).

Plus spécifiquement, la présente invention concerne les composés de formule (I) :



(I)

dans laquelle :

R_1, R_2, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, d'halogène, un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, un groupement phényle (substitué ou non par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupements alkyl (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, hydroxy ou trihalogénométhyle), un groupement benzyle, un groupement pyridylméthyle, un groupement imidazolylméthyle, un groupement thiazolylméthyle, un groupement pyridyle, un groupement imidazolyle ou un groupement thiazolyle,

ou bien,

R_1 et R_2 forment avec les atomes de carbone auxquels ils sont attachés un cycle cyclopentane ou cyclohexane,

R_3 représente un groupement hydroxy, un groupement alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié ou amino (substitué ou non par un ou deux groupements alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié),

R_4 représente un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, un groupement phényle (substitué ou non par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupements alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, trihalogénométhyle ou hydroxy), un groupement naphtyle, un groupement pyridyle, un groupement thiényle ou un groupement thiazolyle,

X représente un groupement méthylène, un atome d'oxygène ou de soufre,

leurs énantiomères, ainsi que leurs sels d'addition à une base pharmaceutiquement acceptable.

Parmi les bases pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, la tertbutylamine, la diéthylamine, l'éthylènediamine...

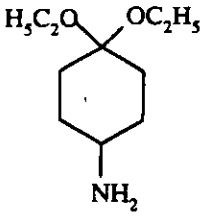
L'invention s'étend également au procédé de préparation des composés de formule (I).

Le procédé de préparation des composés de formule (I) dans laquelle X représente un groupement méthylène est caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ un chlorure de sulfonyle de formule (II) :

$$R_4 - SO_2Cl \qquad (II)$$

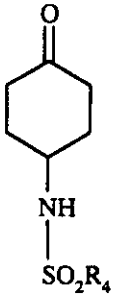
dans laquelle R_4 a la même signification que dans la formule (I),
que l'on fait réagir en milieu basique :

soit sur une cyclohexylamine de formule (III) (préparée à partir de la cyclohexanone correspondante par réaction, sous atmosphère inerte, avec la benzylamine en présence de triacétoxyborohydrure de sodium puis hydrogénolyse) :



(III)

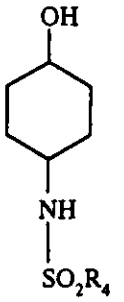
pour conduire au composé de formule (IV) :



(IV)

dans laquelle R_4 a la même signification que dans la formule (I),

soit sur le 4-aminocyclohexanol,
pour conduire au composé de formule (V) :

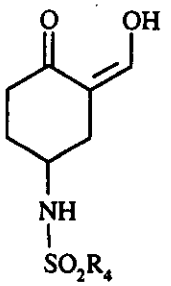


(V)

dans laquelle R_4 a la même signification que dans la formule (I),
que l'on oxyde à l'aide du réactif de Jones (acide chromique dans l'acétone et l'acide sulfurique aqueux),
pour conduire au composé de formule (IV) précédemment décrit,

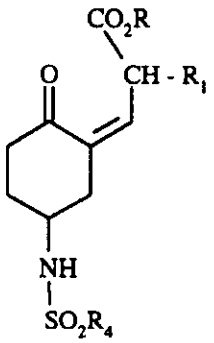
composé de formule (IV),
que l'on fait réagir avec du formiate d'éthyle en présence d'hydrure de sodium,

pour conduire au composé de formule (VI) :



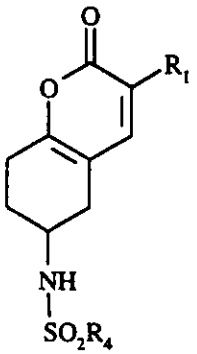
(VI)

dans laquelle R_4 a la même signification que dans la formule (I),
qui subit ensuite, selon la nature des composés de formule (I) que l'on souhaite obtenir, l'action d'un carbalkoxyméthylènetriphénylphosphorane éventuellement substitué en α du groupe ester par un atome d'halogène, un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, un groupement phényle (substitué ou non par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupement alkyl(C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié ou trihalogénométhyle), un groupement benzyle, un groupement pyridylméthyle ou un groupement imidazolylméthyle,
pour conduire au composé de formule (VII) :



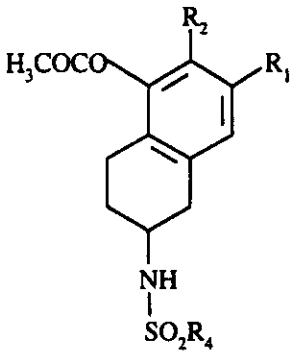
(VII)

dans laquelle R_1 et R_4 ont la même signification que dans la formule (I) et R représente un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié,
que l'on met ensuite en réaction avec de l'acide p.toluènesulfonique ou l'acide trifluoroacétique,
pour conduire au composé de formule (VIII) :



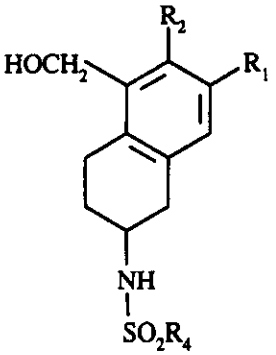
(VIII)

dans laquelle R_1 et R_4 ont la même signification que dans la formule (I),
qui subit une réaction de Diels-Alder avec un alc-2-ynoate d'alkyle convenablement substitué,
pour conduire, après transformations éventuelles, au composé de formule (IX) :



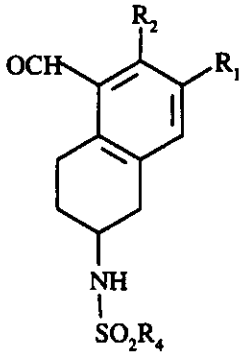
(IX)

dans laquelle R_1, R_2 et R_4 ont la même signification que dans la formule (I),
qui subit l'action de l'hydrure de lithium aluminium en milieu anhydre,
pour conduire au composé de formule (X) :



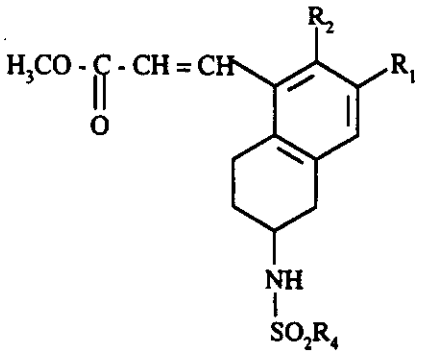
(X)

dans laquelle R_1, R_2 et R_4 ont la même signification que dans la formule (I),
que l'on fait réagir avec un agent d'oxydation comme le 4-benzylpyridinium dichromate,
pour conduire à l'aldéhyde de formule (XI) :



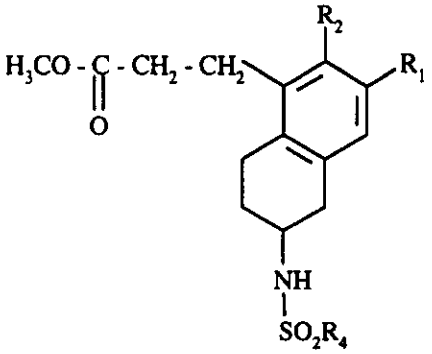
(XI)

dans laquelle R_1, R_2 et R_4 ont la même signification que dans la formule (I),
que l'on fait réagir avec du (carbométhoxyméthylène)triphénylphosphorane,
pour conduire au composé de formule (XII) :



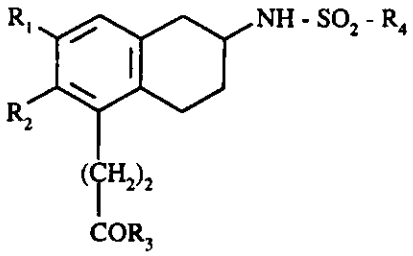
(XII)

dans laquelle R_1, R_2 et R_4 ont la même signification que dans la formule (I),
que l'on réduit à l'aide d'iodure de samarium en présence de méthanol,
pour conduire au composé de formule (XIII) :



(XIII)

dans laquelle R_1, R_2 et R_4 ont la même signification que dans la formule (I),
que l'on transforme, ensuite en acide, ester ou amide correspondant, selon une technique classique de la chimie organique,
pour conduire au composé de formule (I/a), cas particulier des composés de formule (I) :



(I/a)

dans laquelle R_1, R_2, R_3 et R_4 ont la même signification que dans la formule (I),

- qui peut être, le cas échéant, purifié selon une technique classique de purification,
- dont on sépare, le cas échéant, les isomères selon une technique classique de séparation,
- que l'on transforme, si on le souhaite, en ses sels d'addition à une base pharmaceutiquement acceptable.

Le composé de formule (IX) décrit précédemment peut être obtenu :

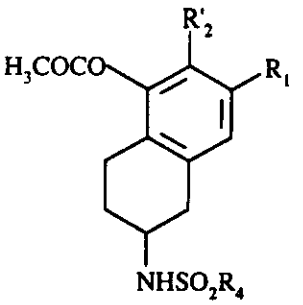
a : soit directement par réaction du composé de formule (VIII) avec un alc-2-ynoate d'alkyle convenablement substitué de formule suivante :

$$R_2 - C \equiv C - CO_2R$$

dans laquelle :
R représente un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié,
et R_2 a la même signification que dans la formule (I),
b : soit, pour certaines valeurs du groupement R_2, par réaction avec un alc-2-ynoate d'alkyle de formule :

$$R'_2 - C \equiv C - CO_2R$$

dans laquelle R représente un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié,
et R'_2 représente un groupement triméthylsilyle ou tributylstannanyle,
pour conduire dans ce cas au composé de formule (IX') :



(IX')

dans laquelle R_1, R_4 et R'_2 ont la même signification que précédemment, qui :

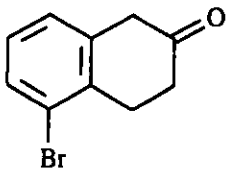
- lorsque R'_2 représente un groupement triméthylsilyle est transformé :
  - soit en composé de formule (IX) dans laquelle R_2 représente un atome d'hydrogène,
  - soit en composé iodé correspondant qui, lui-même, subit l'action du tétraméthylétain en présence d'un catalyseur métallique, pour conduire au composé de formule (IX) dans laquelle R_2 représente un groupement méthyle,
- lorsque R'_2 représente un groupement tributylstannanyle est transformé :
  - soit en composé de formule (IX) dans laquelle R_2 représente un atome de brome, dont on peut, si on le souhaite, substituer l'atome de brome par un substituant R_2 tel que défini dans la formule (I) en présence d'un catalyseur approprié,
  - soit directement en composé de formule (IX) dans laquelle R_2 représente un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié ou un groupement phényle substitué ou non.

Les composés de formule (I) dans lesquels R_1 représente un groupement benzyle, pyridylméthyle, thiazolylméthyle ou imidazolylméthyle et X représente un groupement méthylène, sont plus particulièrement obtenus à partir du composé de formulé (XI) décrit précédemment dans laquelle R_1 représente un atome de brome que l'on fait réagir avec le dérivé de formule suivante :

$$R_1 - Sn(C_4H_9)_3$$

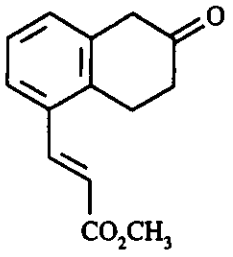
conduisant au composé de formule (XI) convenablement substitué et subissant alors la suite de réactions décrites précédemment pour la transformation du composé de formule (XI) au composé de formule (I/a).

Lorsque les composés de formule (I) que l'on souhaite obtenir sont tels que R_1 et R_2 représentent chacun un atome d'hydrogène et X un groupement méthylène, ces composés peuvent être obtenus selon le procédé caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ un composé de formule (XIV) :



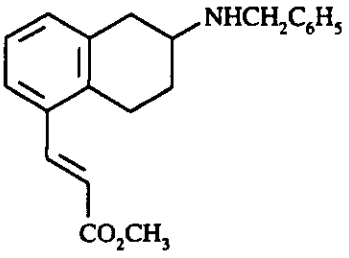
(XIV)

que l'on fait réagir avec un excès d'acrylate de méthyle en présence d'une quantité catalytique d'acétate de palladium et de triorthotolylphosphine dans la triéthylamine,
pour conduire au composé de formule (XV) :



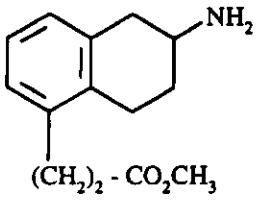
(XV)

que l'on transforme en composé de formule (XVI) par réaction avec la benzylamine en présence de triacétoxyborohydrure de sodium,



(XVI)

qui subit une hydrogénation catalytique pour conduire au composé de formule (XVII) :

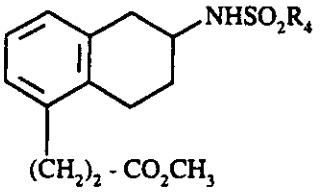


(XVII)

sur lequel on fait réagir un chlorure de sulfonyle de formule (II), en milieu basique :

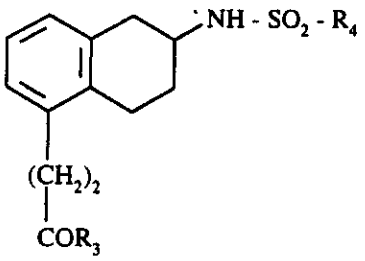
$$R_4SO_2Cl \qquad (II)$$

dans laquelle R_4 a la même signification que dans la formule (I),
pour conduire au composé de formule (XVIII) :



(XVIII)

dans laquelle R_4 a la même signification que dans la formule (I),
que l'on transforme, ensuite en acide, ester ou amide correspondant, selon une technique classique de la chimie organique,
pour conduire au composé de formule (I/b), cas particulier des composés de formule (I) :

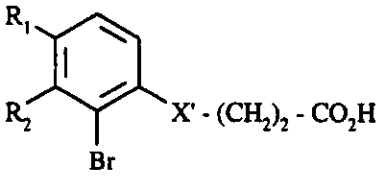


(I/b)

dans laquelle R_3 et R_4 ont la même signification que dans la formule (I),

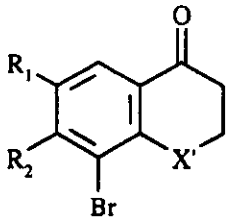
- qui peut être, le cas échéant, purifié selon une technique classique de purification,
- dont on sépare, le cas échéant, les isomères selon une technique classique de séparation,
- que l'on transforme, si on le souhaite, en ses sels d'addition à une base pharmaceutiquement acceptable.

Le procédé de préparation des composés de formule (I) dans laquelle X (= X') représente un atome de soufre ou d'oxygène est caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ un composé de formule (XIX) :



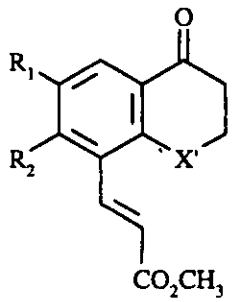
(XIX)

dans laquelle R_1 et R_2 ont la même signification que dans la formule (I) et X' représente un atome de soufre ou d'oxygène,
que l'on cyclise en présence d'acide polyphosphorique pour conduire au composé de formule (XX) :



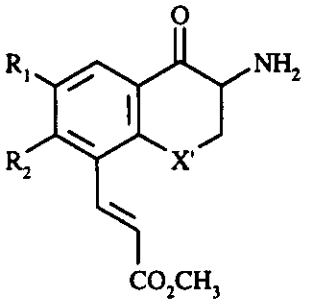
(XX)

dans laquelle R_1, R_2 et X' ont la même signification que précédemment,
que l'on fait réagir avec un excès d'acrylate de méthyle en présence d'une quantité catalytique d'acétate de palladium et de triorthotolylphosphine dans la triéthylamine,
pour conduire au composé de formule (XXI) :



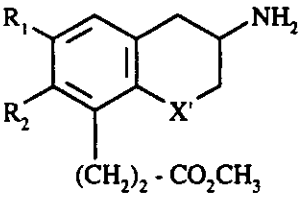
(XXI)

dans laquelle R_1, R_2 et X' ont la même signification que précédemment,
que l'on fait réagir avec de l'hydroxylamine, puis avec du chlorure de tosyle et enfin qui subit la transformation de Neber pour conduire au composé de formule (XXII) :



(XXII)

dans laquelle R_1, R_2 et X' ont la même signification que précédemment,
qui subit alors une réduction en présence d'un catalyseur, pour conduire au composé de formule (XXIII) :

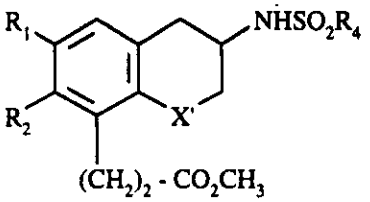


(XXIII)

dans laquelle R_1, R_2 et X' ont la même signification que précédemment,
sur lequel on fait réagir un chlorure de sulfonyle de formule (II), en milieu basique :

$$R_4SO_2Cl \qquad (II)$$

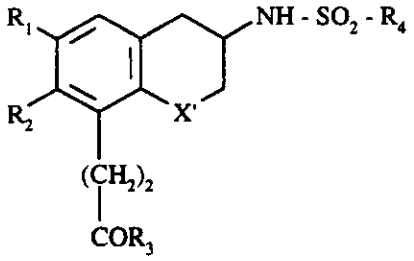
dans laquelle R_4 a la même signification que dans la formule (I),
pour conduire au composé de formule (XXIV) :



(XXIV)

dans laquelle R_1, R_2, R_4 et X' ont la même signification que précédemment,
que l'on transforme, ensuite en acide, ester ou amide correspondant, selon une technique classique de la chimie organique,

pour conduire au composé de formule (I/c), cas particulier des composés de formule (I) :

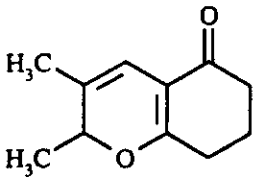


(I/c)

dans laquelle R_1, R_2, R_3, R_4 et X' ont la même signification que précédemment,

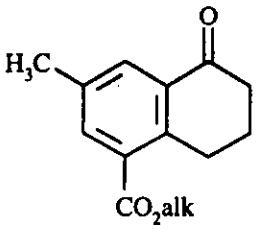
- qui peut être, le cas échéant, purifié selon une technique classique de purification,
- dont on sépare, le cas échéant, les isomères selon une technique classique de séparation,
- que l'on transforme, si on le souhaite, en ses sels d'addition à une base pharmaceutiquement acceptable.

Lorsque les composés de formule (I) que l'on souhaite obtenir sont tels que R_1 représente un groupement méthyle, R_2 un atome d'hydrogène et X représente un groupement méthylène, ces composés peuvent être plus particulièrement obtenus selon le procédé caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ la 1,3-cyclohexanedione que l'on fait réagir avec l'aldéhyde tiglique pour conduire au composé de formule (XXV) :



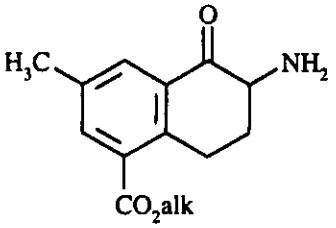
(XXV)

que l'on fait réagir avec du propiolate d'alkyle pour conduire au composé de formule (XXVI) :



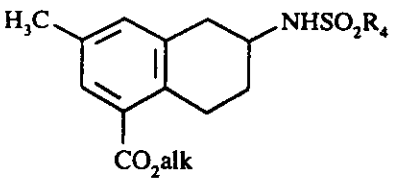
(XXVI)

dans laquelle alk représente un groupement alkyle, que l'on fait réagir avec de l'hydroxylamine, puis avec du chlorure de tosyle et enfin qui subit une transformation de Neber,
pour conduire au composé de formule (XXVII) :



(XXVII)

dans laquelle alk a la même signification que précédemment, qui subit alors une réduction catalytique, puis l'action du chlorure du sulfonyle de formule (II) décrit précédemment,
pour conduire au composé de formule (XXVIII) :



(XXVIII)

dans laquelle R_4 et alk ont la même signification que précédemment,
composé de formule (XXVIII) qui subit alors la suite de réactions décrite précédemment pour la transformation du composé de formule (IX) en composé de formule (I/a) et qui conduit au composé de formule (I) correspondant.

Les isomères des composés de formule (I) peuvent être obtenus par une technique classique de séparation à la fin de la synthèse ou à toute étape de la synthèse permettant une telle séparation.

Les composés de formule (I) possèdent des propriétés pharmacologiques très intéressantes. En particulier, ils sont capables d'inhiber l'agrégation plaquétaire induite par le U46619 (9,11-didéoxy-11α9α-époxyméthanoprostaglandine $F_2\alpha$), agoniste des récepteurs TXA_2, d'inhiber les contractions provoquées par le U46619 sur la trachée de cobaye et de prévenir in vivo les bronchoconstrictions induites par le U46619 chez le cobaye. En plus, les composés inhibent la synthèse de TXA_2 dans le sang du lapin. Les composés de l'invention possèdent des activités pharmacologiques nettement plus intenses que celles d'un composé de référence, le BAY U3405 (Drug of the Future, 16(8), 701-705, 1991).

La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un composé de formule (I) seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes non toxiques.

Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention on pourra citer plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale, nasale, les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les gélules, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, pommades, gels dermiques, etc...

La posologie utile varie selon l'âge et le poids du patient, la nature et la sévérité de l'affection ainsi que la voie d'administration. Celle-ci peut être orale, nasale, rectale ou parentérale. D'une manière générale, la posologie unitaire s'échelonne entre 10 et 200 mg pour un traitement en 1 à 3 prises par 24 heures.

Les exemples suivants illustrent l'invention et ne la limitent en aucune façon.

Les produits de départ utilisés sont des produits connus ou préparés selon des modes opératoires connus. Les structures chimiques des composés décrits dans les exemples ont été déterminées selon les techniques spectroscopiques habituelles (résonance magnétique nucléaire du Proton et du carbone 13, spectre de masse...)

EXEMPLE 1 : Acide 3-{6-[(4-chlorophénylsulfonyl)amino]-2-méthyl-5,6,7,8-tétrahydronapht-1-yl}propionique, sel de sodium

Stade A : 4,4-Diéthoxy-N-benzylcyclohexylamine

Ce composé est obtenu selon le procédé décrit dans Tet. Lett., 5595-5598, 1990. A 270 mmoles de 4,4-diéthoxycyclohexanone dans 700 ml de 1,2-dichloroéthane anhydre agitées, à température ambiante, sous atmosphère d'azote, sont ajoutés 270 mmoles de benzylamine dans 50 ml de 1,2-dichloroéthane, 270 mmoles d'acide acétique puis 80 g de triacétoxyborohydrure de sodium. Après 3 heures d'agitation, 1 l d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium est versé sur le milieu réactionnel. Le pH est amené à 8 à l'aide de soude 1N. La phase organique est récupérée, séchée et évaporée. Le produit attendu est alors obtenu après purification de l'huile résiduelle par chromatographie sur colonne de silice en utilisant comme éluant un mélange dichlorométhane/ méthanol/ammoniaque (95/5/0,5).

Rendement : 80 %

Stade B : 4,4-Diéthoxycyclohexylamine, oxalate

A 200 mmoles du composé obtenu au stade précédent dans 1,5 l d'éthanol anhydre, sont ajoutées, goutte à goutte, 200 mmoles d'acide oxalique diluées dans de l'éthanol anhydre, puis 6,1 g de palladium sur charbon. Le milieu réactionnel est hydrogéné 5 heures à 45°C sous pression d'hydrogène. Après filtration du catalyseur, le produit attendu est obtenu sous forme solide après évaporation.

Rendement : 90 %

Microanalyse élémentaire :			
	C %	H %	N %
calculé	51,97	8,36	5,05
trouvé	51,58	8,21	5,28

Stade C : 4-(4-Chlorophénylsulfonyl)amino cyclohexanone

A une solution contenant 36 mmoles de chlorure de 4-chlorophénylsulfonyle dans 100 ml de tétrahydrofurane (THF) sont ajoutées 18 mmoles du composé obtenu au stade précédent dans 100 ml d'eau ainsi qu'une solution d'hydroxyde de potassium 1N de façon à maintenir le pH à 9. Après 90 minutes d'agitation, le milieu réactionnel est traité par de l'acide chlorhydrique 1N jusqu'à pH 3, dilué avec 50 ml d'eau puis extrait à l'éther. La phase étherée est alors séchée et évaporée. Le produit attendu est alors obtenu par purification du solide résiduel par chromatographie sur colonne de silice en utilisant comme éluant un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle (70/30).

Rendement : 82 %

Stade D : 4-(4-Chlorophénylsulfonyl)amino-2-hydroxyméthylène cyclohexanone

Ce composé est obtenu selon le procédé décrit dans Synthesis, 796-797, 1983. A 78 mmoles d'hydrure de sodium (lavées au pentane anhydre) diluées dans du THF anhydre, sont ajoutées, goutte à goutte, sous azote, 195 mmoles de formiate d'éthyle dans 25 ml de THF, puis, goutte à goutte, 19 mmoles du composé obtenu au stade précédent dans 40 ml de THF. L'agitation est maintenue 90 minutes. Après dilution du milieu par de l'eau, addition d'acide chlorhydrique jusqu'à pH 4, le produit attendu est extrait à l'éther et est obtenu après séchage et évaporation de la phase étherée.

Stade E : 3-[5-(4-Chlorophénylsulfonyl)amino-2-oxo-cyclohexylidène]propanoate de méthyle

20 mmoles du composé obtenu au stade précédent et 23 mmoles de (carbométhoxyméthylidène)triphénylphosphorane sont mélangées dans 200 ml de chloroforme anhydre. L'ensemble est porté deux heures à reflux. Après refroidissement et évaporation du solvant, on obtient le produit attendu.

Stade F : 6-(4-Chlorophénylsulfonyl)amino-2-oxo-5,6,7,8-tétrahydro-2H-benzo[e]pyrane

Ce composé est obtenu selon le procédé décrit dans Tetrahedron, 24(7), 2851-2858, 1968. 22 mmoles d'acide p.toluènesulfonique dissoutes dans 315 ml de toluène anhydre sont placées dans un tricol équipé d'un Dean-Stark et l'ensemble est porté à reflux 45 minutes. Le Dean-Stark est alors retiré et 20 mmoles du composé obtenu au stade précédent dans 150 ml de toluène anhydre sont ajoutées au mélange qui est porté 4 heures à reflux. Le milieu est alors dilué à l'eau. Après extraction à l'éther, séchage et évaporation, le produit attendu est obtenu sous forme solide après purification du résidu par chromatographie sur colonne de silice en utilisant comme éluant un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle (50/50).

Point de fusion : 215°C

Stade G : 6-(4-Chlorophénylsulfonyl)amino-2-méthyl-5,6,7,8-tétrahydronapht-1-yl-carboxylate de méthyle

22 mmoles du composé obtenu au stade précédent sont placées dans un autoclave avec 12,4 ml de but-2-ynoate de méthyle et l'ensemble est porté 48 heures à 170°C. Le produit attendu est alors obtenu après purification par chromatographie sur colonne de silice en utilisant comme éluant un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle (80/20).

Stade H : 6-(4-Chlorophénylsulfonyl)amino-2-méthyl-1-hydroxyméthyl-5,6,7,8-tétrahydronaphtalène

19 mmoles d'hydrure de lithium aluminium sont placées sous agitation dans 50 ml de THF anhydre. 9,5 mmoles du

composé décrit au stade précédent dans 20 ml de THF sont alors ajoutées et l'ensemble est agité une heure. Après addition de 5 ml de méthanol puis de 20 ml d'eau, le produit attendu est obtenu après extraction à l'éther, séchage et évaporation.

Stade I : 6-(4-Chlorophénylsulfonyl)amino-2-méthyl-5,6,7,8-tétrahydronapht-1-yl-carboxaldéhyde

Ce composé est obtenu selon le procédé décrit dans Synthetic Communications, 21(3), 419-425, 1991. 440 mmoles de 4-benzylpyridinium dichromate sont placées sous agitation dans 225 ml de dichlorométhane. 7 mmoles du composé obtenu au stade précédent dans 10 ml de dichlorométhane sont alors ajoutées et l'ensemble est agité une heure à température ambiante. 200 ml d'un mélange éther/hexane (1/1) sont additionnés à l'ensemble. Le précipité formé est filtré. Les filtrats sont récupérés, évaporés et le produit attendu est obtenu après purification du résidu par chromatographie sur colonne de silice en utilisant comme éluant un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle (80/20).

Stade J : 3-[6-(4-Chlorophénylsulfonyl)amino-2-méthyl-5,6,7,8-tétrahydronapht-1-yl]prop-2-ènoate de méthyle

4 mmoles du composé obtenu au stade précédent sont portées 48 heures à reflux dans 120 ml de chloroforme en présence de 5,2 mmoles de (carbométhoxyméthylidène) triphénylphosphorane. Les solvants sont évaporés et le produit attendu est obtenu après purification du résidu par chromatographie sur colonne de silice en utilisant come éluant un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle (60/40).

Stade K : 3-[6-(4-Chlorophénylsulfonyl)amino-2-méthyl-5,6,7,8-tétrahydronapht-1-yl]propanoate de méthyle

Ce composé est obtenu selon le procédé décrit dans J.A.C.S., 2693-2698, 1980. A 165 ml d'une solution 0,1N d'iodure de samarium dans le THF, placés sous agitation, sous atmosphère d'argon, est ajoutée 1,1 mmoles du composé obtenu au stade précédent. L'ensemble est agité 30 minutes à température ambiante. Après addition de 0,5 ml de méthanol, l'ensemble est agité 30 minutes supplémentaires. Après traitement par 200 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 0,1N et extraction à l'éther, les phases organiques réunies sont lavées à l'eau, puis par une solution saturée de thiosulfate de sodium et à nouveau à l'eau. Après séchage et évaporation, on obtient le produit attendu.

Stade L : Acide 3-[6-[(4-chlorophénylsulfonyl)amino]-2-méthyl-5,6,7,8-tétrahydronapht-1-yl]propionique, sel de sodium

1 mmole du composé obtenu au stade précédent est portée à reflux dans 10 ml de méthanol en présence de 3 équivalents de soude 2N, pendant une heure. Après refroidissement, l'ensemble est acidifié avec de l'acide chlorhydrique 1N et après extraction à l'acétate d'éthyle, séchage et évaporation, le résidu est repris par 5 ml de méthanol et est traité par un équivalent de soude 1N. Le produit attendu est alors obtenu après évaporation du solvant. La pureté est vérifiée par CLHP et le spectre de résonance magnétique nucléaire de proton réalisé dans le DMSO d_6 en présence de TMS confirme la structure du produit.

EXEMPLE 2 : Acide 3-[6-[(4-chlorophénylsulfonyl)amino]-2,3-diméthyl-5,6,7,8-tétrahydronapht-1-yl]propionique, sel de sodium

Stades A à D : Ces stades sont identiques aux stades A à D de l'exemple 1.

Stade E : 2-Méthyl-3-[5-(4-chlorophénylsulfonyl)amino-2-oxo-cyclohexylidène]propanoate de méthyle

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade E de l'exemple 1 en remplaçant le (carbométhoxyméthylidène)triphénylphosphorane par le (carbéthoxyéthylidène) triphénylphosphorane.

Stade F : 6-(4-Chlorophénylsulfonyl)amino-3-méthyl-2-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahydro-2H-benzo[e]pyrane

Le produit attendu est obtenu en procédant comme au stade F de l'exemple 1 à partir du composé obtenu au stade précédent.

Stade G : 6-(4-Chlorophénylsulfonyl)amino-2,3-diméthyl-5,6,7,8-tétrahydronapht-1-yl-carboxylate de méthyle

Le mode opératoire est identique à celui décrit au stade G de l'exemple 1.

Stade H : 6-(4-Chlorophénylsulfonyl)amino-2,3-diméthyl-1-hydroxyméthyl-5,6,7,8-tétrahydronaphtalène

Le mode opératoire est identique à celui décrit au stade H de l'exemple 1.

Stade I : 6-(4-Chlorophénylsulfonyl)amino-2,3-diméthyl-5,6,7,8-tétrahydronapht-1-yl-carboxaldéhyde

Le mode opératoire est identique à celui décrit au stade I de l'exemple 1.

Stade J : 3-[6-(4-Chlorophénylsulfonyl)amino-2,3-diméthyl-5,6,7,8-tétrahydronapht-1-yl]prop-2-ènoate de méthyle

Le mode opératoire est identique à celui décrit au stade J de l'exemple 1.

Stade K : 3-[6-(4-Chlorophénylsulfonyl)amino-2,3-diméthyl-5,6,7,8-tétrahydronapht-1-yl]propanoate de méthyle

Le mode opératoire est identique à celui décrit au stade K de l'exemple 1.

Stade L : Acide 3-{6-[(4-chlorophénylsulfonyl)amino]-2,3-diméthyl-5,6,7,8-tétrahydronapht-1-yl}propionique, sel de sodium

Le mode opératoire est identique à celui décrit au stade L de l'exemple 1.La pureté du produit attendu est vérifiée par CLHP et le spectre de résonance magnétique nucléaire (RMN) de proton réalisé dans le DMSO en présence de TMS confirme la structure du produit.

EXEMPLE 3 : Acide 3-{6-[(4-fluorophénylsulfonyl)amino]-2-méthyl-5,6,7,8-tétrahydronapht-1-yl}propionique, sel de sodium

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1 en remplaçant au stade C le chlorure de 4-chlorophénylsulfonyle par le chlorure de 4-fluorophénylsulfonyle. La pureté et la structure du produit attendu sont vérifiées par CLHP et RMN.

Microanalyse élémentaire :				
	C %	H %	N %	S %
calculé	58,10	5,12	3,39	7,76
trouvé	58,12	5,62	3,54	7,91

EXEMPLE 4 : Acide 3-{6-[(4-chlorophénylsulfonyl)amino]-2-propyl-5,6,7,8-tétrahydronapht-1-yl}propionique

Le produit attendu est obtenu sous forme d'acide libre selon le procédé décrit dans l'exemple 1 en remplaçant au stade G le but-2-ynoate de méthyle par l'hex-2-ynoate de méthyle. La pureté et la structure du produit attendu sont vérifiées par CLHP et RMN.

Point de fusion : 165-167°C

Microanalyse élémentaire :					
	C %	H %	N %	Cl %	S %
calculé	60,61	6,01	3,21	8,13	7,35
trouvé	61,03	6,27	3,24	8,54	7,19

EXEMPLE 5 : Acide 3-{6-[(4-chlorophénylsulfonyl)amino]-3-chloro-2-méthyl-5,6,7,8-tétrahydronapht-1-yl}propionique, sel de sodium

Stade A : 4-(4-Chlorophénylsulfonyl)aminocyclohexanol

A 100 g de chlorhydrate de trans 4-aminocyclohexanol en suspension dans 1 l de chloroforme, sont additionnées, à 5°C, 184 ml de triéthylamine puis une solution contenant 143 g de chlorure de 4-chlorophénylsulfonyl dans 150 ml de chloroforme. Après 2 heures de réaction, le mélange réactionnel est versé sur 500 ml d'eau. Le produit attendu est obtenu par filtration du précipité.

Rendement : 95 %
Point de fusion : 138-142°C

Stade B : 4-(4-Chlorophénylsulfonyl)aminocyclohexanone

A 182 g du composé obtenu au stade précédent dissous dans 1,2 l d'acétone, sont ajoutés, sous vive agitation, à une température ne dépassant pas 35°C, 150 ml d'une solution oxydante obtenue en dissolvant 80 g d'anhydride chromique dans 190 ml d'eau et 70 ml d'acide sulfurique pur. Après une heure d'agitation, le précipité formé est filtré, rinçé à l'acétone. Les filtrats sont dilués par 250 ml d'alcool isopropylique et le pH de la solution amené à 7 à l'aide d'hydrogénocarbonate de sodium. Après filtration, évaporation des solvants, le résidu est repris par du dichlorométhane. La phase organique est lavée par de l'acide chlorhydrique 1N, de la soude 1N puis à l'eau. Après séchage et évaporation, on obtient le produit attendu.

Rendement : 70 %
Point de fusion : 103-105°C

Stades C à K :

Les stades C à K sont identiques aux stades D à L de l'exemple 1 mais au stade D, le (carbométhoxyméthylène)triphénylphosphorane est remplacé par le (carbométhoxychlorométhylène)triphénylphosphorane. La pureté et la structure du produit attendu sont vérifiées par CLHP et RMN.

EXEMPLE 6 : Acide 3-{6-[(4-chlorophénylsulfonyl)amino]-5,6,7,8-tétrahydronapht-1-yl}propionique, sel de sodium

Stade A : 5-Bromo-2-oxo-1,2,3,4-tétrahydronaphtalène

1,12 mmoles de chlorure d'aluminium sont placées dans 1,5 l de chlorure de méthylène anhydre. A une température comprise entre -5°C et -10°C sont ajoutées 279 mmoles de chlorure d'acide phénylacétique dans 100 ml de dichlorométhane. Après 1 heure d'agitation, un bullage d'éthylène est effectué à cette température pendant 2 heures 30 minutes. On ajoute alors lentement 1 l d'eau. La phase organique est décantée, séchée et évaporée. Le produit attendu est alors obtenu après purification par chromatographie sur colonne de silice en utilisant comme éluant un mélange cyclohexane/éther (95/5).

Point de fusion : 62°C

Stade B : 3-(6-Oxo-5,6,7,8-tétrahydronapht-1-yl)prop-2-ènoate de méthyle

31 mmoles du composé obtenu au stade précédent sont placées dans 15 ml de triéthylamine en présence de 38 mmoles d'acrylate de méthyle, de 70 mg de diacétate de palladium et 370 mg de triorthotolylphosphine. L'ensemble est porté à 100°C pendant 10 heures en autoclave. Après addition de 300 ml d'acide chlorhydrique 1N, extraction au dichlorométhane, séchage et évaporation, le produit attendu est obtenu après purification du résidu par chromatographie sur colonne de silice en utilisant comme éluant un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle (70/30).

Stade C : 3-(6-Benzylamino-5,6,7,8-tétrahydronapht-1-yl)prop-2-ènoate de méthyle

14,7 mmoles du composé obtenu au stade précédent sont mises en solution dans 45 ml de 1,2-dichloroéthane. On additionne successivement 14,7 mmoles de benzylamine en solution dans 3 ml de 1,2-dichloroéthane puis 58,8 mmoles d'acide acétique. Après avoir agité le milieu réactionnel pendant 45 minutes, 82 mmoles de triacétoxyborohydrure

de sodium sont ajoutées. Après 15 h, le milieu réactionnel est traité par une solution saturée de hydrogénocarbonate de sodium puis par de la soude 1N jusqu'à pH 8. Après décantation et évaporation des solvants, le produit brut est purifié par chromatographie en utilisant comme éluant un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle (60/40).

Rendement : 86 %

Stade D : 3-[6-Amino-5,6,7,8-tétrahydronapht-1-yl]propanoate de méthyle, chlorhydrate

12,6 mmoles du composé obtenu au stade précédent sont mises en solution dans l'éthanol. On additionne ensuite 12,6 mmoles d'acide chlorhydrique en solution dans l'éthanol puis 200 mg de palladium sur charbon. Le milieu est porté à 50°C puis soumis à l'action de l'hydrogène. Après 48 h, le palladium est filtré puis les solvants sont évaporés.

Stade E : 3-[6-(4-Chlorophénylsulfonyl)amino-5,6,7,8-tétrahydronapht-1-yl]propanoate de méthyle

Le composé obtenu au stade précédent est soumis à une réaction de sulfonylation selon le procédé décrit au stade A de l'exemple 5. Le produit est purifié par chromatographie sur colonne de silice en utilisant comme éluant un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle (80/20).

Stade F : Acide 3-{6-[(4-chlorophénylsulfonyl)amino]-5,6,7,8-tétrahydronapht-1-yl}propionique, sel de sodium

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade L de l'exemple 1.

Microanalyse élémentaire :					
	C %	H %	N %	Cl %	S %
calculé	54,88	4,61	3,37	8,52	7,71
trouvé	55,19	4,76	3,54	8,66	7,08

EXEMPLE 7 : Acide 3-{6-[(4-chlorophénylsulfonyl)amino]-2-méthyl-5,6,7,8-tétrahydronapht-1-yl}propionique

Le composé de l'exemple 1sous forme d'acide libre peut également être obtenu selon le procédé suivant :

Stades A et B : Ces stades sont identiques aux stades A et B de l'exemple 5.

Stades C, D et E : Ces stades sont identiques aux stades D, E et F de l'exemple 1.

Stade F : [6-(4-Chlorophénylsulfonyl)amino-2-triméthylsilyl-5,6,7,8-tétrahydronapht-1-yl]carboxylate d'éthyle

69 mmoles du composé obtenu au stade précédent et 276 mmoles de triméthylsilylpropynoate d'éthyle sont chauffées à 180°C en présence de 150 ml de décaline pendant 72 h. Après refroidissement et évaporation de la décaline, le produit brut est chromatographié sur colonne de silice en utilisant comme éluant un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle (80/20).

Rendement : 72 %

Stade G : [6-(4-Chlorophénylsulfonyl)amino-2-iodo-5,6,7,8-tétrahydronapht-1-yl]carboxylate d'éthyle

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans Angew. Chem. Int., 7, 488-489, 1977. 46 mmoles du composé obtenu au stade précédent en solution dans 300 ml de dichlorométhane sontmis en présence de 46 mmoles d'ICl (solution 1M dans le dichlorométhane). Après 1 h 30, les solvants sont évaporés et le produit brut est chromatographié sur colonne de silice en utilisant comme éluant un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle (80/20).

Rendement : 85 %

Stade H : 6-(4-Chlorophénylsulfonyl)amino-2-méthyl-5,6,7,8-tétrahydronapht-1-yl]carboxylate d'éthyle

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans Tet. Lett., 33, 17, 2413-2416, 1992. A 39 mmoles du composé obtenu au stade précédent dans 200 ml de N-méthyl pyrrolidone, on ajoute successivement 196 mmoles de tétraméthylétain puis 2 mmoles de tétrakis triphénylphosphine palladium. Le milieu réactionnel est porté à 110°C pendant 8 h. Les solvants sont ensuite évaporés et le produit brut est chromatographié sur colonne de silice en utilisant comme éluant un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle (80/20).

Rendement : 95 %

Stades I, J, K et L : Ces stades sont identiques aux stades H, I, J, K de l'exemple 1.

Stade M : Acide 3-[6-(4-chlorophénylsulfonyl)amino-2-méthyl-5,6,7,8-tétrahydronapht-1-yl]propionique

30 mmoles du produit obtenu au stade précédent sont mis en solution dans 10 ml de méthanol en présence de 90 mmoles d'une solution aqueuse 1N de soude. Le milieu réactionnel est porté 30 minutes à reflux puis acidifié par de l'acide chlorhydrique 1N. Le produit attendu est alors extrait à l'acétate d'éthyle et les solvants sont évaporés.

Point de fusion : 203°C

Microanalyse élémentaire :					
	C %	H %	N %	Cl %	S %
calculé	58,89	5,44	3,43	8,69	7,86
trouvé	58,63	5,39	3,58	8,87	7,53

EXEMPLES 7a et 7b : Isomères α et β du composé de l'exemple 7

Les stades A à H sont identiques aux stades A à H de l'exemple 7.

Stade I : [6-Amino-2-méthyl-5,6,7,8-tétrahydronapht-1-yl]carboxylate d'éthyle

13 mmoles du composé obtenu au stade précédent en solution dans 50 ml de DMPU et 100 ml de tétrahydrofurane sont traitées par 80 mmoles d'iodure de samarium au reflux pendant 5 heures. Après évaporation des solvants, le produit est fixé sur une résine acide sulfonique, lavé à l'eau puis relargué à l'ammoniaque. Les deux énantiomères obtenus sont ensuite séparés classiquement à l'aide d'un acide chiral. Le sel d'acide est alors relargué. Chaque énantiomère subit alors la suite de réaction suivante :

Stade J : [6-(4-Chlorophénylsulfonyl)amino-2-méthyl-5,6,7,8-tétrahydronapht-1-yl]carboxylate d'éthyle isomère α et isomère β

Le mode opératoire utilisé est identique à celui du stade A de l'exemple 5.

Stades K, L, M et N : Ces stades sont identiques aux stades H, I, J et K de l'exemple 1.

Stade O : Ce stade est identique au stade M de l'exemple 7.

EXEMPLE 8 : Acide 3-[6-(1-napthylsulfonylamino)-2-méthyl-5,6,7,8-tétrahydronapht-1-yl]propionique

Stade A : 4-(1-naphtylsulfonylamino)cyclohexanol

A 18,6 g de chlorhydrate de trans 4-aminocyclohexanol en suspension dans 700 ml de chloroforme sont additionnés, à 5°C, 34 ml de triéthylamine puis une solution contenant 18,6 g de chlorure de 1-naphtylsulfonyl dans 100 ml de chloroforme. Après 15 heures de réaction, le mélange réactionnel est versé sur 500 ml d'eau. Le produit attendu est obtenu par filtration du précipité.

Rendement : 89 %
Point de fusion : 174°C

Stade B : 4-(1-Naphtylsulfonylamino)cyclohexanone

Le mode opératoire utilisé est identique au mode opératoire du stade B de l'exemple 5.

Rendement : 94 %

Stades C, D et E : Les produits attendus dans ces stades sont obtenus selon les procédés décrits aux stades D, E et F de l'exemple 1.

Stade F : [6-(1-Naphtylsulfonyl)amino-2-méthyl-5,6,7,8-tétrahydronapht-1-yl]carboxylate de méthyle

11,8 mmoles du composé obtenu au stade E dans 100 ml de décaline, on ajoute 48 mmoles de butynoate de méthyle. Le milieu réactionnel est chauffé en autoclave à 270°C pendant 6 h. Le produit est purifié par chromatographie sur colonne de silice en utilisant comme éluant un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle (80/20).

Stades G, H, I, J et K : Les produits attendus dans ces stades sont obtenus selon les procédés décrits aux stades I, J, K, L et M de l'exemple 7.

L'acide 3-[6-(1-naphtylsulfonylamino)-2-méthyl-5,6,7,8-tétrahydronapht-1-yl]propionique attendu est analysé par résonance magnétique nucléaire du proton en solution dans le $CDCl_3$. Sa pureté est vérifié par CLHP.

Microanalyse élémentaire :				
	C %	H %	N %	S %
calculé	68,06	5,95	3,31	7,57
trouvé	67,50	6,13	3,39	7,83

EXEMPLE 9 : Acide 3-[6-(4-tolylsulfonylamino)-5,6,7,8-tétrahydronapht-1-yl]propionique

Les stades A, B, C et D sont identiques aux stades A, B, C et D de l'exemple 6.

Stade E : 3-[6-(4-Tolylsulfonylamino)-5,6,7,8-tétrahydronapht-1-yl]propanoate de méthyle

Le produit attendu est obtenu selon le mode opératoire décrit au stade E de l'exemple 6 en remplacant le chlorure de sulfonyle par le chlorure d'acide paratoluène sulfonique.

Stade F : Acide 3-[6-(4-tolylsulfonylamino)-5,6,7,8-tétrahydronapht-1-yl]propionique

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade M de l'exemple 7.

Microanalyse élémentaire :				
	C %	H %	N %	S %
calculé	64,32	6,21	3,75	8,59
trouvé	64,67	6,29	3,84	8,63

EXEMPLE 10 : Acide 3-{6-[(4-chlorophénylsulfonyl)amino]3-méthyl-5,6,7,8-tétrahydronapht-1-yl}propionique

Stade A : 2,3-Diméthyl-5,6,7,8-tétrahydrochrom-3-ène-5-one

Le produit attendu est obtenu sous forme d'huile selon le procédé décrit dans Tet. Lett., 39, 3407, 1975 par réaction de 0,99 mole de cyclohexan-1,3-dione et de 1,19 mole d'aldéhyde tiglique dans de la pyridine.

Microanalyse élémentaire :		
	C %	H %
calculé	74,13	7,92
trouvé	73,97	7,71

Stade B : (3-Méthyl-5-oxo-5,6,7,8-tétrahydronapth-1-yl)carboxylate d'éthyle

Le produit attendu est obtenu à partir du composé décrit au stade précédent et de propiolate d'éthyle selon le procédé décrit dans J. Org. Chem., 41, 2918, 1976.

Microanalyse élémentaire :		
	C %	H %
calculé	72,39	6,94
trouvé	71,97	6,77

Stade C : (3-Méthyl-5-hydroxyimino-5,6,7,8-tétrahydronapht-1-yl)carboxylate d'éthyle

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans J. Med. Chem., 863, 1972 à partir du composé obtenu au stade précédent et d'hydroxylamine.

Stade D : (3-Méthyl-5-tosyloxyimino-5,6,7,8-tétrahydronapth-1-yl)carboxylate d'éthyle

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans J. Med. Chem., 863, 1972 à partir du composé décrit au stade précédent et de chlorure de tosyle.

Stade E : (3-Méthyl-5-oxo-6-amino-5,6,7,8-tétrahydronapht-1-yl)carboxylate d'éthyle, chlorhydrate

A 142 mmoles de sodium dissoutes dans 66 ml d'éthanol et 730 ml de benzène, sont ajoutées 150 mmoles du

composé obtenu au stade précédent. Après 20 heures d'agitation à température ambiante, le précipité est filtré et rincé à l'éther. Les phases organiques sont réunies et extraites par de l'acide chlorhydrique à 10 %. Après évaporation des phases aqueuses, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide qui est rincé avec un mélange éthanol/éther (50/50).

Stade F : [6-(4-Chlorophénylsulfonyl)amino-3-méthyl-5,6,7,8-tétrahydronapht-1-yl]carboxylate d'éthyle

35 mmoles du composé obtenu au stade précédent sont hydrogénées dans 80 ml d'acide acétique en présence de 3 g d'hydroxyde de palladium sur charbon à 10 %. Après absorption d'un équivalent d'hydrogène, 3 ml d'acide perchlorique à 70 % sont ajoutés et l'hydrogénolyse est poursuivie. Le catalyseur est alors filtré et 2,1 g d'acétate de potassium dans 20 ml d'acide acétique sont ajoutés au filtrat. Après filtration du précipité, le filtrat est évaporé. Le résidu obtenu est alors amidifié par addition de 35 mmoles de chlorure d'acide 4-chlorophénylsulfonique dans le chloroforme en présence de 70 mmoles de triéthylamine. Après évaporation, l'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur colonne de silice en utilisant comme éluant un mélange dichlorométhane/méthanol (99/1).

Stade G : 6-(4-Chlorophénylsulfonyl)amino-3-méthyl-1-hydroxyméthyl-5,6,7,8-tétrahydronaphtalène

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade H de l'exemple 1.

Stade H : 6-(4-Chlorophénylsulfonyl)amino-3-méthyl-5,6,7,8-tétrahydronapht-1-yl-carboxaldéhyde

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade I de l'exemple 1.

Stade I : 3-[6-(4-Chlorophénylsulfonyl)amino-3-méthyl-5,6,7,8-tétrahydronapht-1-yl]prop-2-ènoate de méthyle

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade J de l'exemple 1.

Stade J : 3-[6-(4-Chlorophénylsulfonyl)amino-3-méthyl-5,6,7,8-tétrahydronapht-1-yl]propanoate de méthyle

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade K de l'exemple 1.

Stade K : Acide 3-{6-[(4-chlorophénylsulfonyl)amino]3-méthyl-5,6,7,8-tétrahydronapht-1-yl}propionique

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade M de l'exemple 7.

Point de fusion : 170-173°C

Microanalyse élémentaire :					
	C %	H %	N %	Cl %	S %
calculé	58,89	5,44	3,43	8,69	7,88
trouvé	58,84	5,50	3,50	8,69	7,80

EXEMPLE 11 : Acide 3-{6-[(4-fluorophénylsulfonyl)amino]-3-méthyl-5,6,7,8-tétrahydronapht-1-yl}propionique

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 10 en remplaçant au stade F le chlorure d'acide 4-chlorophénylsulfonique par le chlorure d'acide 4-fluorophénylsulfonique.

Point de fusion : 174-176°C

Microanalyse élémentaire :				
	C %	H %	N %	S %
calculé	61,37	5,66	3,58	8,19
trouvé	61,57	5,71	3,64	7,92

EXEMPLE 12 : Acide 3-{6-[(4-chlorophénylsulfonyl)amino]-2-phényl-5,6,7,8-tétrahydronapht-1-yl]propionique

Stades A à F : Ces stades sont identiques aux stades A à F de l'exemple 1.

Stade G : [6-(4-Chlorophénylsulfonyl)amino-2-tributylstannanyl-5,6,7,8-tétrahydronapht-1-yl]carboxylate de méthyle

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade G de l'exemple 1 en remplaçant le but-2-ynoate de méthyle par le 3-tributylstannanyl propynoate de méthyle.

Stade H : [6-(4-Chlorophénylsulfonyl)amino-2-phényl-5,6,7,8-tétrahydronapth-1-yl] carboxylate de méthyle

A 1 g du composé obtenu au stade précédent dissous dans 20 ml de N-méthylpyrrolidone, on ajoute successivement 750 µl de bromobenzène et 80 mg de tétrakistriphénylphosphine palladium. Le milieu réactionnel est porté à 110°C pendant 16 heures. Après évaporation du solvant et chromatographie sur colonne de silice en utilisant comme éluant un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle (80/20), on obtient le produit attendu.

Stades I à M : Ces stades sont identiques aux stades I à M de l'exemple 7 et conduisent au produit du titre.

Point de fusion : 98-100°C

Microanalyse élémentaire :					
	C %	H %	N %	Cl %	S %
calculé	63,89	5,15	2,98	7,54	6,82
trouvé	63,61	5,15	3,03	8,45	6,43

EXEMPLE 13 : Acide 3-{6-[(4-chlorophénylsulfonyl)amino]-2-isopropyl-5,6,7,8-tétrahydronapht-1-yl}propionique

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1 en remplaçant le but-2-ynoate de méthyle par le 4-méthylpent-2-ynoate de méthyle. L'acide libre est directement obtenu au stade L par extraction avec de l'acétate d'éthyle.

Point de fusion : 167-169°C

Microanalyse élémentaire :					
	C %	H %	N %	Cl %	S %
calculé	60,61	6,01	3,21	8,13	7,35
trouvé	60,60	5,95	3,30	8,20	6,76

EXEMPLE 14 : Acide 3-{6-[(4-chlorophénylsulfonyl)amino]-3-(pyridin-3-yl)méthyl-5,6,7,8-tétrahydronapht-1-yl}propionique

Les stades A à F sont identiques aux stades A à F de l'exemple 1.

Stade G : 3-Bromo-6-(4-chlorophénylsulfonyl)amino-2-oxo-5,6,7,8-tétrahydro-2H-benzo[e]pyrane

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans Synthesis, 34, 8, 2239-2244, 1969. 50 g du composé obtenu au stade F sont mis en suspension dans 500 ml d'acide acétique. Le mélange est agité vigoureusement et 8 ml de brome sont ajoutés. Après 4 heures d'agitation à température ambiante, le solvant est évaporé. Le résidu est purifié par une chromatographie sur colonne de silice avec comme éluant un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle (50/50).

Point de fusion : 168-170°C

Stade H : [3-Bromo-6-(4-chlorophénylsulfonyl)amino-5,6,7,8-tétrahydronapht-1-yl]carboxylate de méthyle

5 g du composé obtenu au stade précédent sont placés dans un autoclave avec 5 ml de propynoate de méthyle et 80 ml de décaline et l'ensemble est porté 16 heures à 200°C. Le produit attendu est alors obtenu après purification par chromatographie sur colonne de silice en utilisant comme éluant un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle (80/20).

Stade I : 3-Bromo-6-(4-chlorophénylsulfonyl)amino-1-hydroxyméthyl-5,6,7,8-tétrahydronaphtalène

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade H de l'exemple 1.

Stade J : 3-Bromo-6-(4-chlorophénylsulfonyl)amino-5,6,7,8-tétrahydronapht-1-yl carboxaldéhyde

Le mode opératoire est identique à celui décrit au stade I de l'exemple 1.

Stade K : 6-(4-Chlorophénylsulfonyl)amino-3-(pyridin-3-yl)méthyl-5,6,7,8-tétrahydronapht-1-yl-carboxaldéhyde

A 1,57 g du composé obtenu au stade précédent dissous dans 10 ml de N-méthylpyrrolidone, on ajoute successivement 3,75 g de 3-tributylstannanylméthyl-pyridine, et 0,4 g de tétrakis triphénylphosphine palladium. Le milieu réactionnel est porté à 110°C pendant 7 heures. Après évaporation du solvant et chromatographie sur colonne de silice avec comme éluant un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle (40/60), on obtient le produit attendu.

Stade L : 3-[6-(4-Chlorophénylsulfonyl)amino-3-(pyridin-3-yl)méthyl-5,6,7,8-tétrahydronapht-1-yl]prop-2-ènoate de méthyle

A 930 mg du composé obtenu au stade précédent dissous dans 25 ml de dichlorométhane, on ajoute 800 mg de (carbométhoxyméthylidène)triphénylphosphorane. Après 48 heures, à température ambiante, le solvant est évaporé et le produit attendu est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de silice en utilisant comme éluant un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle (50/50).

Stade M : 3-[6-(4-Chlorophénylsulfonyl)amino-3-(pyridin-3-yl)méthyl-5,6,7,8-tétrahydronapht-1-yl]propanoate de méthyle

A 800 mg du composé obtenu au stade précédent dissous dans 20 ml de méthanol, on ajoute à température ambiante successivement 95 mg de chlorure de cobalt hexahydrate puis par petites portions 121 mg de borohydrure

de sodium. Après agitation de 2 heures, le solvant est évaporé. Le produit attendu est purifié sur colonne de silice en utilisant comme éluant un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle (50/50).

Stade N : Acide 3-{6-[(4-chlorophénylsulfonyl)amino]-3-(pyridin-3-yl)méthyl-5,6,7,8-tétrahydronapht-1-yl}propionique

A 610 mg du produit obtenu au stade précédent dissous dans 50 ml de méthanol, on ajoute 4 ml de soude 1N. Le mélange est porté au reflux pendant 2 heures. Après refroidissement de la solution, de l'acide acétique est ajouté jusqu'à pH = 6. Le produit attendu est alors obtenu par filtration.

EXEMPLE 15 : Acide 3-{6-[(4-chlorophénylsulfonyl)amino]-2-méthyl-3-(pyridin-3-yl)méthyl-5,6,7,8-tétrahydronapht-1-yl}propionique

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 14 en remplaçant au stade H le propynoate de méthyle par le but-2-ynoate de méthyle.

EXEMPLE 16 : Acide 3-[3-(4-chlorophénylsulfonyl)amino-chroman-8-yl]propionique

Stade A : Acide 3-(2-bromophénoxy)propionique

A 1 mole de sel de potassium de l'acide 3-bromopropionique et 1 mole de 2-bromophénate de potassium sont portées à reflux dans 1 litre d'éthanol et 200 ml d'eau. Après évaporation des solvants et reprise de résidu par de l'eau, le pH est amené à 7,2. La phase aqueuse est lavée par de l'acétate d'éthyle, acidifiée et le produit attendu est obtenu par filtration du précipité formé.

Stade B : 3-Bromochroman-4-one

326 mmoles du composé obtenu au stade précédent sont chauffées à 100°C en présence de 500 g d'acide polyphosphonique. 1,5 kg de glace sont alors ajoutés au mélange et après extraction à l'acétate d'éthyle et évaporation, on obtient le produit attendu.

Point de fusion : 48-51°C

Stade C : 3-(4-Oxochroman-8-yl)prop-2-ènoate de méthyle

20 mmoles du composé obtenu au stade précédent, 24,5 ml d'acrylate de méthyle, 300 ml de triéthylamine, 0,6 g d'acétate de palladium et 10 mmoles d'triorthotolylphosphine sont portés 10 h à 100°C. Après concentration sous vide, le résidu est repris par du dichlorométhane. La phase organique est lavée par de l'acide chlorhydrique 1N puis par de l'eau, évaporée et conduit au produit attendu.

Stades D, E et F : Ces stades sont identiques aux stades C, D et E de l'exemple 10 et conduisent au 3-(3-amino-4-oxochroman-8-yl)prop-2-ènoate de méthyle.

Stade G : 3-[3-(4-Chlorophénylsulfonyl)amino-chroman-8-yl]propanoate de méthyle

Le composé obtenu au stade précédent est hydrogéné dans de l'acide acétique à 70°C à une pression de 3 bars en présence de palladium sur charbon. Lorsque 2 équivalents d'hydrogène ont été absorbés, on a,joute de l'acide perchlorique à 70°C et l'hydrogénolyse est poursuivie. Le produit est alors traité dans les mêmes conditions que celles décrites au stade F de l'exemple 10.

Stade H : Acide 3-[3-(4-chlorophénylsulfonyl)amino-chroman-8-yl]propionique

Le produit attendu est obtenu par saponification du composé décrit au stade précédent dans les conditions décrites au stade K de l'exemple 10.

Microanalyse élémentaire :				
	C %	H %	N %	S %
calculé	54,61	4,58	3,54	8,10
trouvé	54,51	4,50	3,68	7,90

EXEMPLE 17 : Acide -3-[3-(4-fluorophénylsulfonyl)amino-chroman-8-yl]propionique

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 16 en utilisant le chlorure d'acide 4-fluorophénylsulfonique.

Microanalyse élémentaire :				
	C %	H %	N %	S %
calculé	56,98	4,78	3,69	8,45
trouvé	56,46	5,03	3,60	8,55

Etude pharmacologique des dérivés de l'invention

EXEMPLE 18 : Agrégation plaquettaire chez le lapin

Les lapins (2-3 kg) sont anesthésiés avec du sodium pentobarbital (30 mg/kg i.v.). Après cannulation de l'artère carotide gauche, le sang est prélevé sur citrate de sodium (0.109 M) (1 vol. de citrate pour 9 vol. de sang).
Le plasma riche en plaquettes (PRP) est obtenu par centrifugation (20°C) à 250 g pendant 20 minutes et le plasma pauvre en plaquettes (PPP) par centrifugation à 1000 g (10 min). Le nombre des plaquettes (PL) dans le PRP est ajusté entre 300-350000 PL/mm^3 par dilution avec du PPP autologue. Le PRP est conservé à la température de la pièce jusqu'au moment du test et est utilisé dans les 4 heures qui suivent le prélèvement.
L'agrégation plaquettaire est réalisée à 37°C dans des tubes en verre siliconés à l'aide d'un agrégomètre. Le PRP et les PL sont agités à 1000 rpm (révolution par minute). Afin d'étudier l'activité des antagonistes du thromboxane, le PRP est incubé 1 min à 37°C, puis l'antagoniste est ajouté pour une durée de 3 min avant l'addition de l'agoniste U46619 (1 µM). Le volume final de la cuve est alors de 250 µl. L'intensité de l'agrégation plaquettaire est établie en prenant l'amplitude maximale de tracés agrégants et est exprimée en pourcentage de transmission lumineuse (% T). L'activité des antagonistes est exprimée en IC_{50}, c'est-à-dire la concentration de la substance qui induit 50 % d'inhibition de la réponse agrégante induite par le U46619.
Les composés de l'invention inhibent l'agrégation plaquettaire induite par l'agoniste TXA_2, le U46619. Les IC_{50} illustrées dans le tableau ci-dessous montrent que les composés de l'invention ont une activité égale ou supérieure à celle du composé de référence le BAY U3405.

Exemple	IC_{50} (µM) Lapin
ex. 1	0.24
ex. 2	0.82
ex. 3	0.27
ex. 4	0.16
ex. 6	0.060
ex. 9	0.32
ex. 10	0.18
ex. 11	0.67
ex. 12	0.097
ex. 13	0.16
ex. 16	0.25
ex. 17	1.1
BAY U3405	1.10

EXEMPLE 19 : Agrégation plaquettaire chez le chien :

Après anesthésie de l'animal par le sodium pentobarbital (30 mg/kg i.v.), le sang artériel est prélevé sur citrate de sodium (0,109 M) (1 vol. de citrate pour 9 vol. de sang). Le plasma riche en plaquettes (PRP) est obtenu après centrifugation (20°C) à 200 g pendant 10 minutes. Le nombre de plaquettes dans le PRP est en moyenne de 300 000 PL/mm^3. Le PRP est conservé à la température de la pièce jusqu'au moment du test et est utilisé dans les 4 heures qui suivent le prélèvement.

Les plaquettes du chien répondent faiblement au U46619 seul. L'addition d'adrénaline, qui seule n'induit pas d'agrégation, permet d'obtenir une réponse agrégante plus importante au U46619. Le PRP est incubé à 37°C en présence de l'antagoniste à tester pendant 3 minutes. L'agrégation est ensuite obtenue par l'addition de l'adrénaline (10 µM) suivie de celle du U46619 (1 µM) 30 secondes après. L'effet des antagonistes est mesuré et l'IC_{50} est déterminée comme la concentration de l'antagoniste nécessaire pour produire 50 % d'inhibition des réponses agrégantes au U46619 + adrénaline.

Les composés de l'invention inhibent l'agrégation plaquettaire induite par l'agoniste TXA_2,le U46619. Les IC_{50} illustrées dans le tableau ci-dessous montrent que les composés de l'invention ont une activité égale ou supérieure à celle du composé de référence le BAY U3405.

Exemple	IC_{50} (µM) Chien
ex. 1	0.028
ex. 2	0.083
ex. 3	0.010
ex. 4	0.010
ex. 6	0.003
ex. 8	0.15
ex. 9	0.015
ex. 10	0.011
ex. 11	0.056
ex. 12	0.012
ex. 13	0.042
ex. 16	0.020
BAY U3405	0.110

EXEMPLE 20 : Agrégation plaquettaire chez l'homme :

Le sang veineux est obtenu de volontaires humains n'ayant pas pris de l'aspirine pendant au moins 14 jours précédent l'expérience. Le sang est prélevé sur citrate de sodium (0,109 M) (1 vol. de citrate sur 9 vol. de sang). Le plasma riche en plaquettes (PRP) est obtenu après centrifugation (20°C) à 200 g pendant 10 minutes. Le nombre de plaquettes est en moyenne de 250000 PL/mm^3. Le PRP est conservé à la température de la pièce jusqu'au moment du test et est utilisé dans les 2 heures qui suivent le prélèvement. Les antagonistes sont testés suivant la procédure décrite dans l'exemple 19 en utilisant le U46619 à la concentration de 0,3 µM.
Les composés de l'invention inhibent l'agrégation plaquettaire induite par l'agoniste TXA_2, le U46619. L'IC_{50} du composé de l'exemple 1 est de 84 nM alors que celle du produit de référence le BAY U3405 est de 180 nM.

EXEMPLE 21 : Liaison spécifique sur des membranes de plaquettes humaines

Les essais de liaison spécifique sur les récepteurs TXA_2 plaquettaires se font en utilisant comme ligand le ^{3}H-SQ29548 (selon le protocole décrit par A. Hedberg et coll. J. Pharm. Exp. Ther., 245, 786-792, 1988). Les expériences ont lieu à une température de 25°C dans un volume réactionnel final de 0,2 ml en présence de 0,1 mg de membranes plaquettaires préparées à partir de plaquettes humaines lavées, broyées et centrifugées. La détermination de l'activité des produits de l'invention se fait par des expériences de compétition, dans lesquelles des concentrations croissantes de produit sont mises en présence d'une concentration fixe du ^{3}H-SQ29548. Ce protocole permet de réaliser des courbes d'inhibition pour chaque antagoniste étudié. La concentration inhibitrice 50 % est déterminée par régression non-linéaire par la méthode "Simplex" décrite par M.S. CACECI and coll. (BYTE, 340-362, Mai 1984) calculée suivant le modèle de la loi d'action de masse de C. Michaelis et coll. (Biochem. Zeitschrifft, 49, 333-369, 1913). La constante d'inhibition est alors déterminée en utilisant la formule de Cheng et Prusoff (Biochem. Pharmacol., 22, 3099-3108, 1973). Les substances de l'invention inhibent la liaison spécifique du ^{3}H-SQ29548. Le Ki du composé de l'exemple 1 est de 0,96 nM démontrant une forte affinité pour les récepteurs TXA_2 plaquettaires. Cette activité est plus importante que celle de la référence, le BAY U3405, qui présente un Ki de 3,61 nM dans ce même test.

EXEMPLE 22 : Agrégation plaquettaire ex vivo chez le chien

Les expériences sont effectuées chez le chien non-anesthésié. Après la pose d'un garrot et introduction d'une aiguille dans la veine céphalique, le sang est prélevé sur citrate de sodium (0,109 M). Le sang est conservé à la température de la pièce. L'agrégation plaquettaire est mesurée dans le sang total à l'aide d'une sonde à impédance dans

un agrégomètre. L'activité proagrégante de l'agoniste des récepteurs au thromboxane, le U46619 est testée en présence d'adrénaline (10 µM). Les produits de l'invention ainsi que les substances de référence sont administrés aux chiens par voie orale après la réalisation du test contrôle. Des prélèvements sanguins sont ensuite réalisés à des temps déterminés : t = 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 24 h, 48 h... jusqu'au retour complet de l'activité agrégante du U46619. Les produits de l'invention inhibent de façon complète, l'agrégation plaquettaire ex vivo induite par le U46619. Le composé de l'exemple 1 à des doses de 10 à 3000 µg/kg inhibe complètement l'agrégation plaquettaire au U46619 pendant au moins 3 jours, et pour la plus forte dose, jusqu'à 11 jours. Après, l'activité proagrégante du U46619 revient progressivement. Le composé de l'exemple 1 à la dose de 10 µg/kg per os, inhibe complètement l'agrégation plaquettaire au U 46619 pendant au moins 3 jours. A la plus forte dose de 100 µg/kg per os, il inhibe l'agrégation plaquettaire au U 46619 pendant au moins 8 jours. Un même résultat a été obtenu avec 3 mg/kg per os de ce composé. Le composé de l'exemple 10 à la dose de 100 µg/kg per os inhibe l'agrégation plaquettaire induite par le U 46619 pendant 5 jours. L'effet antiagrégant des composés de l'invention est plus durable que celui observé avec le BAY U3405. En effet, à la dose de 100 µg/kg per os, l'inhibition complète de l'agrégation obtenue avec le BAY U3405 ne dure que 6 heures. Les expériences montrent que les composés de l'invention sont bien absorbées per or et ont une durée d'action très importante au niveau des récepteurs plaquettaires au TXA_2.

Exemple 23 : Thrombose expérimentale dans l'artère carotide de cobaye

La technique décrite récemment par Roux et al., Thrombosis and Haemostasis, 71 : 252-256 (1994) a été utilisée afin de mesurer l'effet antithrombotique de nos produits. Des cobayes mâles (390 à 420 g) ont été anesthésié par la kétamine hydrochloride (90 mg/kg i.m.) et la xylazine (12 mg/kg i.m.). Un cathéter est introduit dans la veine jugulaire gauche afin de permettre l'injection i.v. des substances. L'artère carotide droite est préparée et une probe Doppler (20 MHz) est installée permettant la mesure du flux sanguin. A deux mm distale de la probe Doppler, une lésion subendothéliale est produite à l'aide d'une pince ("pinching"). Après l'introduction de cette lésion, le flux diminue et s'arrête complètement (entre 1 et 2 min). quand le flux est à zéro, on touche l'artère ce qui élimine le thrombus occlusif et le flux est restauré (voir Roux et al., 1994). Ce processus thrombotique se répète et on exprime les diminutions cycliques du flux (CFV = cyclic flow variations) en nombre par 20 min. Dans des artères carotides témoins (n=4), les CFV sont compté durant 2 périodes de 20 min : pendant la première période, on compte 9 ± 1 CFV / 20 min, pendant le deuxième période, on compte 8 ± 1 CFV / 20 min. Dans un groupe d'animaux (n=3) traité avec le composé de l'exemple 1, on compte 10 ± 2 CFV / 20 min avant le traitement et 0.3 ± 0.3 CFV / 20 min après une injection i.v. de 100 µg/kg. Ces résultats démontrent un effet antithrombotique puissant.

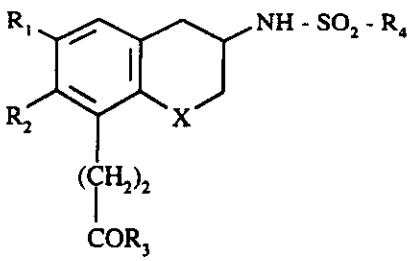
EXEMPLE 24 : Composition pharmaceutique

Formule de préparation pour 1000 comprimés dosés à 10 mg

Composé de l'exemple 1	10 g
Hydroxypropylcellulose	2 g
Amidon de blé	10 g
Lactose	100 g
Stéarate de magnésium	3 g
Talc	3 g

Revendications

1. Composés de formule (I) :



(I)

dans laquelle :

R_1, R_2, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, d'halogène, un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, un groupement phényle (substitué ou non par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupements alkyl (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié ou trihalogénométhyle), un groupement benzyle, un groupement pyridylméthyle ou un groupement imidazolylméthyle, thiazolylméthyle, pyridyle, imidazolyl, thiazolyl,

ou bien,

R_1 et R_2 forment avec les atomes de carbone auxquels ils sont attachés un cycle cyclopentane ou cyclohexane,

R_3 représente un groupement hydroxy, un groupement alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié ou amino (substitué ou non par un ou deux groupements alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié),

R_4 représente un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, un groupement phényle (substitué ou non par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupements alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, trihalogénométhyle ou hydroxy), un groupement naphtyle, un groupement pyridyle, un groupement thiényle ou un groupement thiazolyle,

X représente un groupement méthylène, un atome d'oxygène ou de soufre,

leurs énantiomères, ainsi que leurs sels d'addition à une base pharmaceutiquement acceptable.

2. Composés de formule (I) selon la revendication 1 dans laquelle R_1 représente un atome d'hydrogène ou un groupement méthyle.

3. Composés de formule (I) selon la revendication 1 dans laquelle R_2 représente un groupement méthyle.

4. Composés de formule (I) selon la revendication 1 dans laquelle X représente un groupement méthylène.

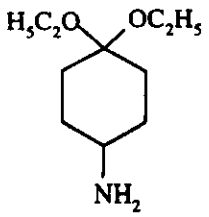
5. Composés de formule (I) selon la revendication 1 qui est l'acide {6-[(4-chlorophénylsulfonyl)amino]-2-méthyl-5,6,7,8-tétrahydronapht-1-yl} propionique, ainsi que ses sels d'addition à une base pharmaceutiquement acceptable.

6. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 dans laquelle X représente un groupement méthylène caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ un chlorure de sulfonyle de formule (II) :

$$R_4 - SO_2Cl \qquad (II)$$

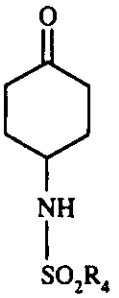
dans laquelle R_4 a la même signification que dans la formule (I),
que l'on fait réagir en milieu basique :

soit sur une cyclohexylamine de formule (III) (préparée à partir de la cyclohexanone correspondante par réaction, sous atmosphère inerte, avec la benzylamine en présence de triacétoxyborohydrure de sodium puis hydrogénolyse) :



(III)

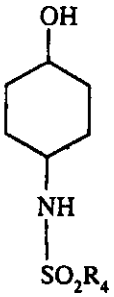
pour conduire au composé de formule (IV) :



(IV)

dans laquelle R_4 a la même signification que dans la formule (I),

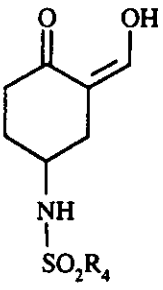
soit sur le 4-aminocyclohexanol,
pour conduire au composé de formule (V) :



(V)

dans laquelle R_4 a la même signification que dans la formule (I),
que l'on oxyde à l'aide du réactif de Jones (acide chromique dans l'acétone et l'acide sulfurique aqueux),
pour conduire au composé de formule (IV) précédemment décrit, composé de formule (IV),

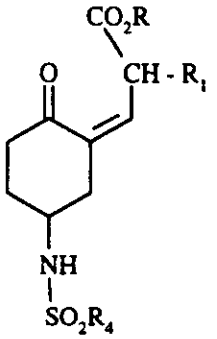
que l'on fait réagir avec du formiate d'éthyle en présence d'hydrure de sodium,
pour conduire au composé de formule (VI) :



(VI)

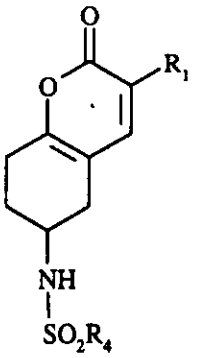
dans laquelle R_4 a la même signification que dans la formule (I),

qui subit ensuite, selon la nature des composés de formule (I) que l'on souhaite obtenir, l'action d'un carbalkoxyméthylènetriphénylphosphorane éventuellement substitué en α du groupe ester par un atome d'halogène, un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, un groupement phényle (substitué ou non par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupement alkyl(C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié ou trihalogénométhyle), un groupement benzyle, un groupement pyridylméthyle ou un groupement imidazolylméthyle, pour conduire au composé de formule (VII) :



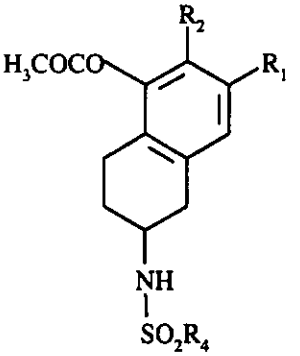
(VII)

dans laquelle R_1 et R_4 ont la même signification que dans la formule (I) et R représente un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié,
que l'on met ensuite en réaction avec de l'acide p.toluènesulfonique ou l'acide trifluoroacétique,
pour conduire au composé de formule (VIII) :



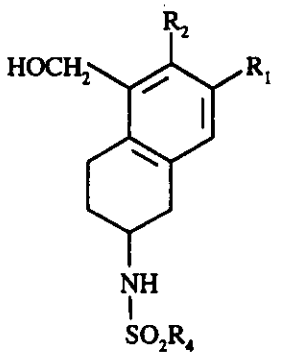
(VIII)

dans laquelle R_1 et R_4 ont la même signification que dans la formule (I),
qui subit une réaction de Diels-Alder avec un alc-2-ynoate d'alkyle convenablement substitué,
pour conduire après transformation éventuelles au composé de formule (IX) :



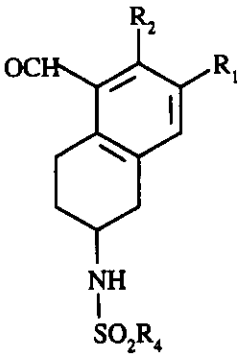
(IX)

dans laquelle R_1, R_2 et R_4 ont la même signification que dans la formule (I),
qui subit l'action de l'hydrure de lithium aluminium en milieu anhydre,
pour conduire au composé de formule (X) :



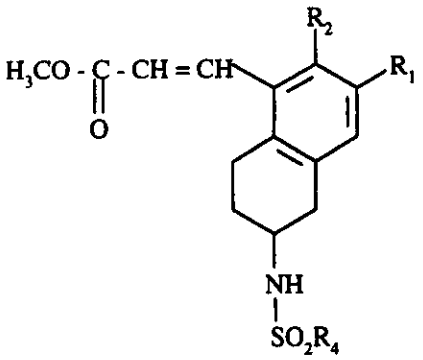
(X)

dans laquelle R_1, R_2 et R_4 ont la même signification que dans la formule (I), que l'on fait réagir avec un agent d'oxydation comme le 4-benzylpyridinium dichromate, pour conduire à l'aldéhyde de formule (XI) :



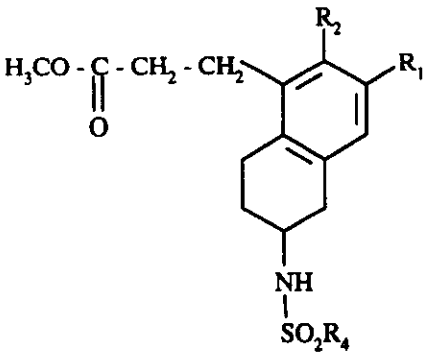
(XI)

dans laquelle R_1, R_2 et R_4 ont la même signification que dans la formule (I), que l'on fait réagir avec du (carbométhoxyméthylène)triphénylphosphorane, pour conduire au composé de formule (XII) :



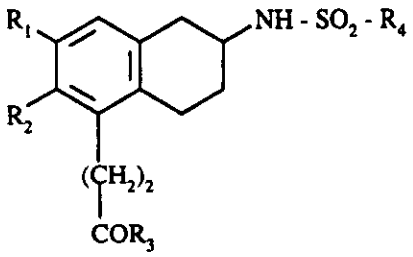
(XII)

dans laquelle R_1, R_2 et R_4 ont la même signification que dans la formule (I), que l'on réduit à l'aide d'iodure de samarium en présence de méthanol, pour conduire au composé de formule (XIII) :



(XIII)

dans laquelle R_1, R_2 et R_4 ont la même signification que dans la formule (I),
que l'on transforme, ensuite en acide, ester ou amide correspondant, selon une technique classique de la chimie organique,
pour conduire au composé de formule (I/a), cas particulier des composés de formule (I) :

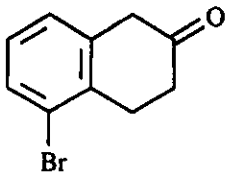


(I/a)

dans laquelle R_1, R_2, R_3 et R_4 ont la même signification que dans la formule (I),

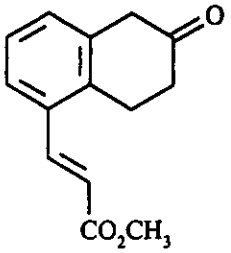
- qui peut être, le cas échéant, purifié selon une technique classique de purification,
- dont on sépare, le cas échéant, les isomères selon une technique classique de séparation,
- que l'on transforme, si on le souhaite, en ses sels d'addition à une base pharmaceutiquement acceptable.

7. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 dans laquelle R_1 et R_2 représentent un atome d'hydrogène et X un groupement méthylène caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ un composé de formule (XIV) :



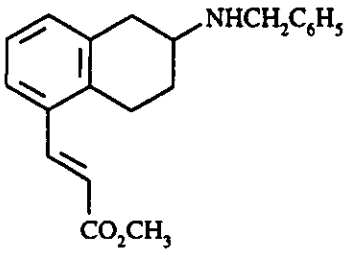
(XIV)

que l'on fait réagir avec un excès d'acrylate de méthyle en présence d'une quantité catalytique d'acétate de palladium et de triorthotolylphosphine dans la triéthylamine,
pour conduire au composé de formule (XV) :



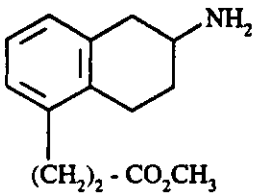
(XV)

que l'on transforme en composé de formule (XVI) par réaction avec la benzylamine en présence de triacétoxyborohydrure de sodium,



(XVI)

qui subit une hydrogénation catalytique pour conduire au composé de formule (XVII) :

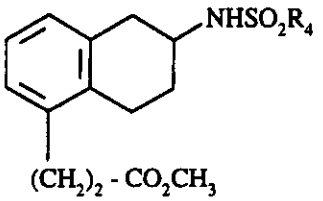


(XVII)

sur lequel on fait réagir un chlorure de sulfonyle de formule (II), en milieu basique :

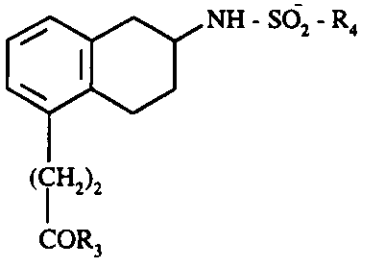
$$R_4SO_2Cl \qquad (II)$$

dans laquelle R_4 a la même signification que dans la formule (I),
pour conduire au composé de formule (XVIII) :



(XVIII)

dans laquelle R_4 a la même signification que dans la formule (I),
que l'on transforme, ensuite en acide, ester ou amide correspondant, selon une technique classique de la chimie organique,
pour conduire au composé de formule (I/b), cas particulier des composés de formule (I) :

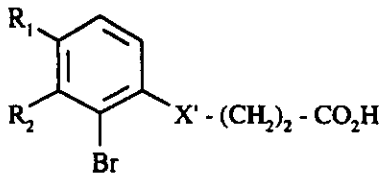


(I/b)

dans laquelle R_3 et R_4 ont la même signification que dans la formule (I),

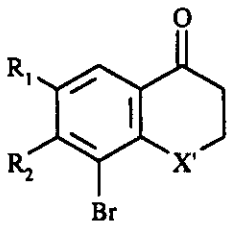
- qui peut être, le cas échéant, purifié selon une technique classique de purification,
- dont on sépare, le cas échéant, les isomères selon une technique classique de séparation,
- que l'on transforme, si on le souhaite, en ses sels d'addition à une base pharmaceutiquement acceptable.

8. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 dans laquelle X = X' représente un atome de soufre ou d'oxygène, caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ un composé de formule (XIX) :



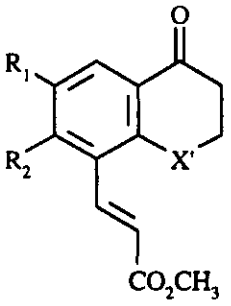
(XIX)

dans laquelle R_1 et R_2 ont la même signification que dans la formule (I) et X' représente un atome de soufre ou d'oxygène,
que l'on cyclise en présence d'acide polyphosphorique pour conduire au composé de formule (XX) :



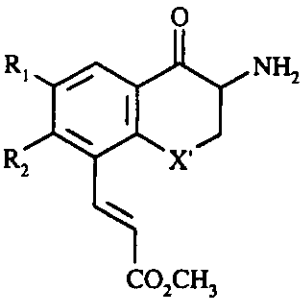
(XX)

dans laquelle R_1, R_2 et X' ont la même signification que précédemment,
que l'on fait réagir avec un excès d'acrylate de méthyle en présence d'une quantité catalytique d'acétate de palladium et de triorthotolylphosphine dans la triéthylamine,
pour conduire au composé de formule (XXI) :



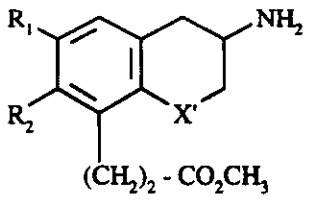
(XXI)

dans laquelle R_1, R_2 et X' ont la même signification que précédemment,
que l'on fait réagir avec de l'hydroxylamine, puis avec du chlorure de tosyle et enfin qui subit la transformation de Néber pour conduire au composé de formule (XXII) :



(XXII)

dans laquelle R_1, R_2 et X' ont la même signification que précédemment,
qui subit alors une réduction en présence d'un catalyseur, pour conduire au composé de formule (XXIII),

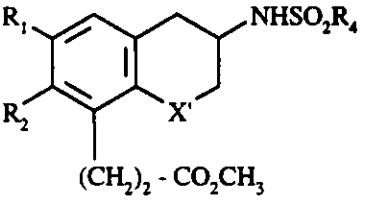


(XXIII)

dans laquelle R_1, R_2 et X' ont la même signification que précédemment,
sur lequel on fait réagir un chlorure de sulfonyle de formule (II), en milieu basique :

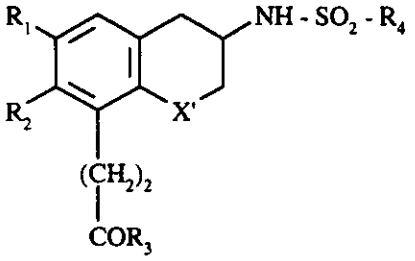
$$R_4SO_2Cl \qquad (II)$$

dans laquelle R_4 a la même signification que dans la formule (I),
pour conduire au composé de formule (XXIV) :



(XXIV)

dans laquelle R_1, R_2, R_4 et X' ont la même signification que précédemment,
que l'on transforme, ensuite en acide, ester ou amide correspondant, selon une technique classique de la chimie organique,
pour conduire au composé de formule (I/c), cas particulier des composés de formule (I) :

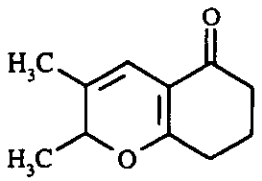


(I/c)

dans laquelle R_1, R_2, R_3, R_4 et X' ont la même signification que précédemment,

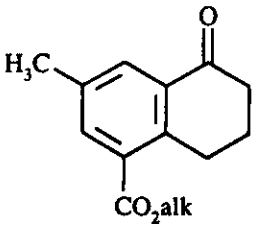
- qui peut être, le cas échéant, purifié selon une technique classique de purification,
- dont on sépare, le cas échéant, les isomères selon une technique classique de séparation,
- que l'on transforme, si on le souhaite, en ses sels d'addition à une base pharmaceutiquement acceptable.

9. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 dans laquelle X représente un groupement méthylène, R_1 représente un groupement méthyle et R_2 représente un atome d'hydrogène caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ la 1,3-cyclohexanedione que l'on fait réagir avec l'aldéhyde tiglique pour conduire au composé de formule (XXV) :



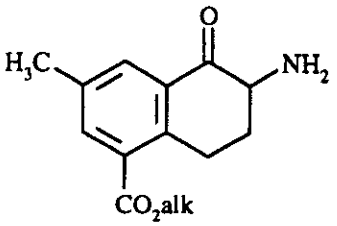
(XXV)

que l'on fait réagir avec du propiolate d'alkyle pour conduire au composé de formule (XXVI) :



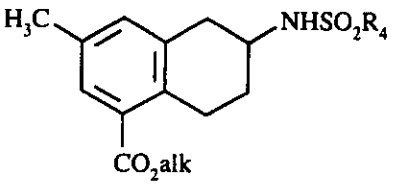
(XXVI)

dans laquelle alk représente un groupement alkyle, que l'on fait réagir avec de l'hydroxylamine, puis avec du chlorure de tosyle et enfin qui subit une transformation de Neber,
pour conduire au composé de formule (XXVII) :



(XXVII)

dans laquelle alk a la même signification que précédemment, qui subit alors une réduction catalytique, puis l'action du chlorure du sulfonyle de formule (II) selon la revendication 6,
pour conduire au composé de formule (XXVIII) :



(XXVIII)

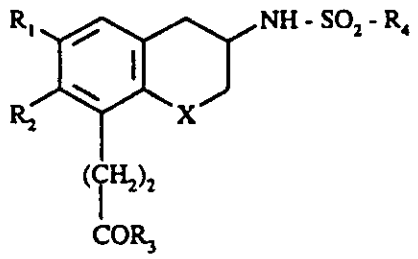
dans laquelle R_4 et alk ont la même signification que précédemment,
composé de formule (XXVIII) qui subit alors la suite de réactions selon la revendication 6 décrite pour la transformation du composé de formule (IX) en composé de formule (I/a) et qui conduit au composé de formule (I) correspondant.

10. Compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif au moins un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, seul ou en combinaison avec un ou plusieurs véhicules inertes non toxiques pharmaceutiquement acceptables.

11. Composition pharmaceutique selon la revendication 10 contenant au moins un principe actif selon l'une des revendications 1 à 5 utile en tant qu'antithrombotique.

Claims

1. Compounds of formula (I) :



wherein :

R_1, R_2, which are identical or different, each represents a hydrogen atom, a halogen atom, a straight-chain or branched (C_1-C_6)-alkyl group, a phenyl group (unsubstituted or substituted by one or more halogen atoms or straight-chain or branched (C_1-C_6)-alkyl, straight-chain or branched (C_1-C_6)-alkoxy or trihalomethyl groups), a benzyl group, a pyridylmethyl group, or an imidazolylmethyl, thiazolylmethyl, pyridyl, imidazolyl or thiazolyl group,

or

R_1 and R_2 form together with the carbon atoms to which they are attached a cyclopentane or cyclohexane ring,

R_3 represents a hydroxy group, a straight-chain or branched (C_1-C_6)-alkoxy group or amino (unsubstituted or substituted by one or two straight-chain or branched (C_1-C_6)-alkyl groups),

R_4 represents a straight-chain or branched (C_1-C_6)-alkyl group, a phenyl group (unsubstituted or substituted by one or more halogen atoms or straight-chain or branched (C_1-C_6)-alkyl, straight-chain or branched (C_1-C_6)-alkoxy, trihalomethyl or hydroxy groups), a naphthyl group, a pyridyl group, a thienyl group or a thiazolyl group,

X represents a methylene group or an oxygen or sulphur atom,

the enantiomers thereof, and also the addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable base.

2. Compounds of formula (I) according to claim 1, wherein R_1 represents a hydrogen atom or a methyl group.

3. Compounds of formula (I) according to claim 1 wherein R_2 represents a methyl group.

4. Compounds of formula (I) according to claim 1 wherein X represents a methylene group.

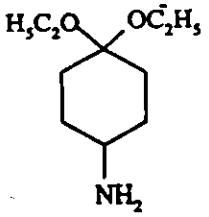
5. Compound of formula (I) according to claim 1 which is {6-[(4-chlorophenylsulphonyl)amino]-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydronaphth-1-yl}propionic acid, and also the addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable base.

6. Process for the preparation of compounds of formula (I) according to claim 1 wherein X represents a methylene group, characterised in that there is used as starting material a sulphonyl chloride of formula (II) :

$$R_4\text{-}SO_2Cl \qquad (II)$$

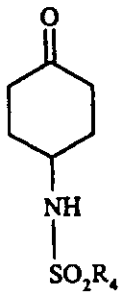
wherein R_4 is as defined for formula (I),
which is reacted in basic medium :

either with a cyclohexylamine of formula (III) :



(III)

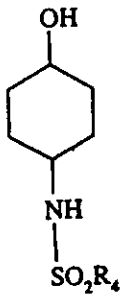
(prepared from the corresponding cyclohexanone by reaction, under an inert atmosphere, with benzylamine in the presence of sodium triacetoxyborohydride followed by hydrogenolysis)
to yield the compound of formula (IV) :



(IV)

wherein R_4 is as defined for formula (I),

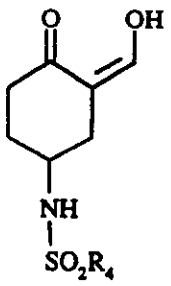
or with 4-aminocyclohexanol,
to yield the compound of formula (V) :



(V)

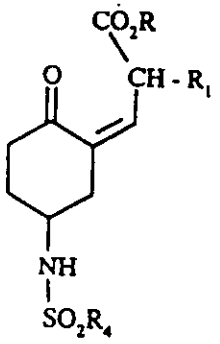
wherein R_4 is as defined for formula (I),
which is oxidised with the aid of Jones reagent (chromic acid in acetone and aqueous sulphuric acid),
to yield the compound of formula (IV) described above,

which compound of formula (IV) is reacted with ethyl formate in the presence of sodium hydride
to yield the compound of formula (VI) :



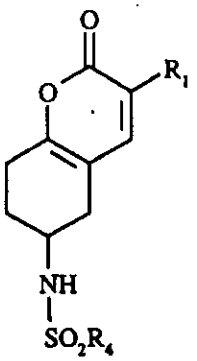
(VI)

wherein R_4 is as defined for formula (I),
which is then subjected, depending on the nature of the compounds of formula (I) it is desired to obtain, to the action of an alkoxycarbonylmethylenetriphenylphosphorane optionally substituted in the α-position of the ester group by a halogen atom, a straight-chain or branched (C_1-C_6)-alkyl group, a phenyl group (unsubstituted or substituted by one or more halogen atoms or straight-chain or branched (C_1-C_6)-alkyl, straight-chain or branched (C_1-C_6)-alkoxy or trihalomethyl groups), a benzyl group, a pyridylmethyl group or by an imidazolylmethyl group,
to yield the compound of formula (VII) :



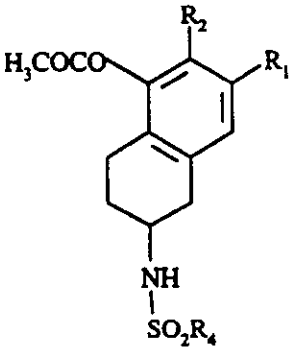
(VII)

wherein R_1 and R_4 are as defined for formula (I) and R represents a straight-chain or branched (C_1-C_6)-alkyl group,
which is then subjected to reaction with p-toluene-sulphonic acid or trifluoroacetic acid
to yield the compound of formula (VIII) :



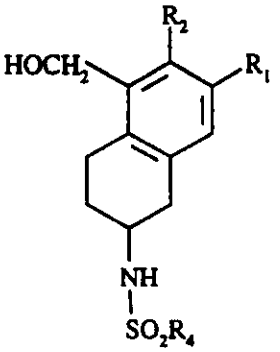
(VIII)

wherein R_1 and R_4 are as defined for formula (I),
which is subjected to a Diels-Alder reaction with a suitably substituted alkyl alk-2-ynoate
to yield, after possible rearrangement, the compound of formula (IX) :



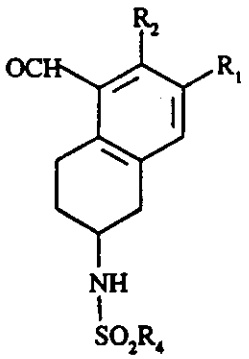
(IX)

wherein R_1, R_2 and R_4 are as defined for formula (I),
which is subjected to the action of lithium aluminium hydride in anhydrous medium
to yield the compound of formula (X) :



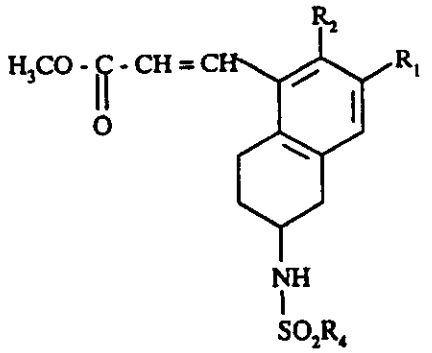
(X)

wherein R_1, R_2 and R_4 are as defined for formula (I),
which is reacted with an oxidizing agent, such as 4-benzylpyridinium dichromate,
to yield the aldehyde of formula (XI) :



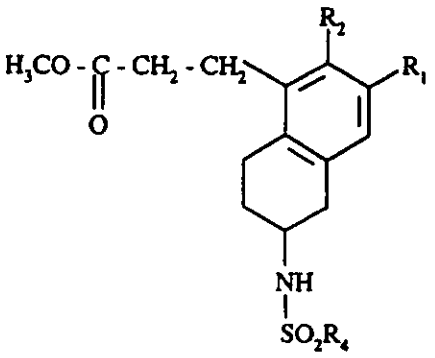
(XI)

wherein R_1, R_2 and R_4 are as defined for formula (I),
which is reacted with (methoxycarbonylmethylene)triphenylphosphorane
to yield the compound of formula (XII):



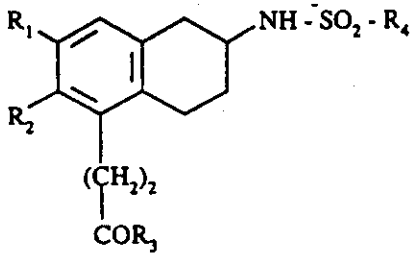
(XII)

wherein R_1, R_2 and R_4 are as defined for formula (I),
which is reduced with the aid of samarium iodide in the presence of methanol
to yield the compound of formula (XIII) :



(XIII)

wherein R_1, R_2 and R_4 are as defined for formula (I),
which is then converted into the corresponding acid, ester or amide according to a conventional technique of organic chemistry,
to yield the compound of formula (I/a), a particular case of compounds of formula (I) :

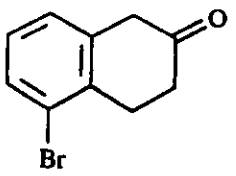


(I/a)

wherein R_1, R_2, R_3 and R_4 are as defined for formula (I),

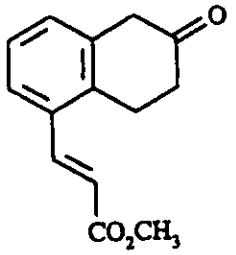
- which may, where necessary, be purified according to a conventional purification technique,
- which is separated, where appropriate, into its isomers according to a conventional separation technique,
- which is converted, if desired, into its addition salts with a pharmaceutically acceptable base.

7. Process for the preparation of compounds of formula (I) according to claim 1 wherein R_1 and R_2 represent a hydrogen atom and X represents a methylene group,
characterised in that there is used as starting material a compound of formula (XIV) :



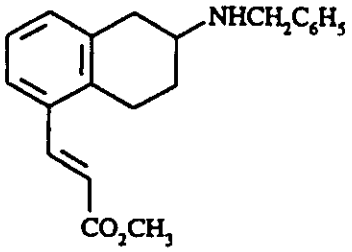
(XIV)

which is reacted with excess methyl acrylate in the presence of a catalytic amount of palladium acetate and tri-ortho-tolylphosphine in triethylamine,
to yield the compound of formula (XV) :



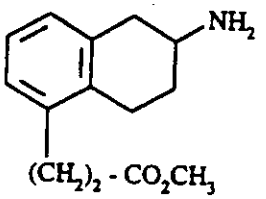
(XV)

which is converted by reaction with benzylamine, in the presence of sodium triacetoxyborohydride, into the compound of formula (XVI) :



(XVI)

which is subjected to catalytic hydrogenation to yield the compound of formula (XVII) :

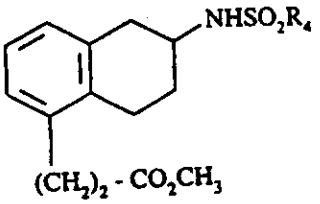


(XVII)

which is reacted in basic medium with a sulphonyl chloride of formula (II) :

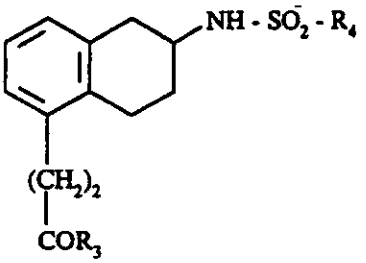
$$R_4SO_2Cl \qquad (II)$$

wherein R_4 is as defined for formula (I),
to yield the compound of formula (XVIII) :



(XVIII)

wherein R_4 is as defined for formula (I),
which is then converted into the corresponding acid, ester or amide according to a conventional technique of organic chemistry,
to yield the compound of formula (I/b), a particular case of compounds of formula (I) :

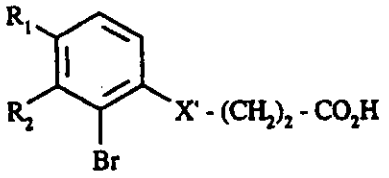


(I/b)

wherein R_3 and R_4 are as defined for formula (I),

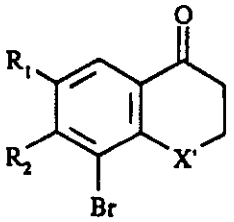
- which may, where necessary, be purified according to a conventional purification technique,
- which is separated, where appropriate, into its isomers according to a conventional separation technique,
- which is converted, if desired, into its addition salts with a pharmaceutically acceptable base.

8. Process for the preparation of compounds of formula (I) according to claim 1 wherein X=X' represents a sulphur or oxygen atom, characterised in that there is used as starting material a compound of formula (XIX) :



(XIX)

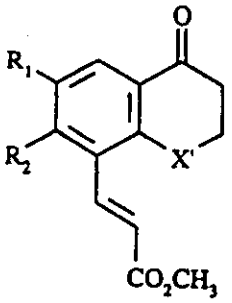
wherein R_1 and R_2 are as defined for formula (I) and X' represents a sulphur or oxygen atom,
which is cyclised in the presence of polyphosphoric acid
to yield the compound of formula (XX) :



(XX)

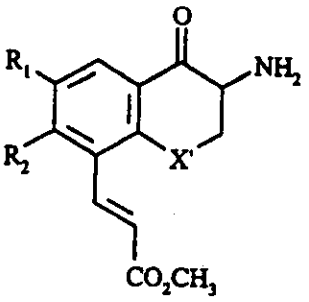
wherein R_1, R_2 and X' are as defined above,
which is reacted with excess methyl acrylate in the presence of a catalytic amount of palladium acetate and tri-

ortho-tolylphosphine in triethylamine,
to yield the compound of formula (XXI) :



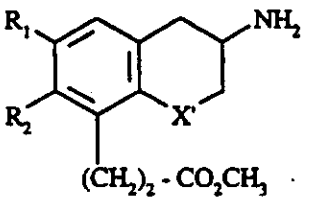
(XXI)

wherein R_1, R_2 and X' are as defined above,
which is reacted with hydroxylamine, then with tosyl chloride and finally is subjected to Neber rearrangement to yield the compound of formula (XXII) :



(XXII)

wherein R_1, R_2 and X' are as defined above,
which is then subjected to reduction in the presence of a catalyst to yield the compound of formula (XXIII) :

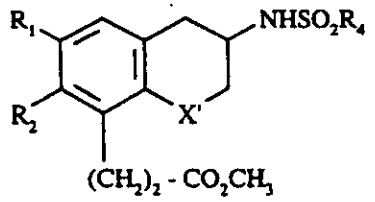


(XXIII)

wherein R_1, R_2 and X' are as defined above,
which is reacted in basic medium with a sulphonyl chloride of formula (II) :

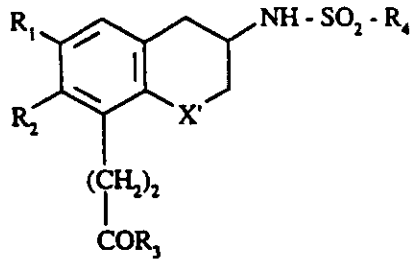
$$R_4SO_2Cl \qquad \text{(II)}$$

wherein R_4 is as defined for formula (I),
to yield the compound of formula (XXIV) :



(XXIV)

wherein R_1, R_2, R_4 and X' are as defined above,
which is then converted into the corresponding acid, ester or amide according to a conventional technique of organic chemistry,
to yield the compound of formula (I/c), a particular case of compounds of formula (I) :

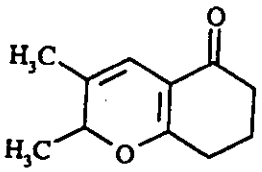


(I/c)

wherein R_1, R_2, R_3, R_4 and X' are as defined above,

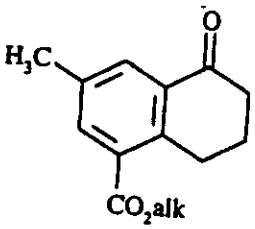
- which may, where necessary, be purified according to a conventional purification technique,
- which is separated, where appropriate, into its isomers according to a conventional separation technique,
- which is converted, if desired, into its addition salts with a pharmaceutically acceptable base.

9. Process for the preparation of compounds of formula (I) according to claim 1 wherein X represents a methylene group, R_1 represents a methyl group and R_2 represents a hydrogen atom, characterised in that there is used as starting material 1,3-cyclohexanedione which is reacted with tiglic aldehyde to yield the compound of formula (XXV) :



(XXV)

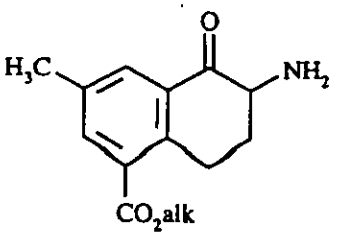
which is reacted with an alkyl propiolate to yield the compound of formula (XXVI) :



(XXVI)

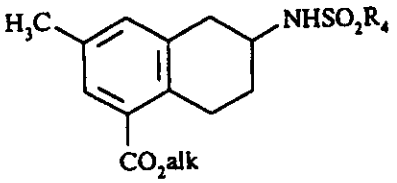
wherein alk represents an alkyl group, which is reacted with hydroxylamine, then with tosyl chloride and finally is subjected to Neber rearrangement

to yield the compound of formula (XXVII) :



(XXVII)

wherein alk is as defined above, which is then subjected to catalytic reduction, and subsequently to the action of a sulphonyl chloride of formula (II) according to claim 6,
to yield the compound of formula (XXVIII) :



(XXVIII)

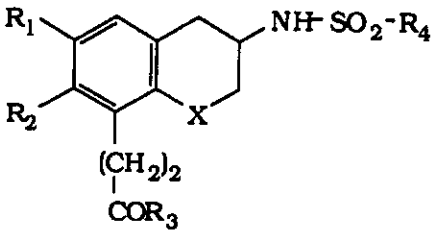
wherein R_4 and alk are as defined above,
which compound of formula (XXVIII) is then subjected to the sequence of reactions according to claim 6 described for the conversion of the compound of formula (IX) into the compound of formula (I/a), and yields the corresponding compound of formula (I).

10. Pharmaceutical compositions comprising as active ingredient at least one compound according to any one of claims 1 to 5, alone or in combination with one or more pharmaceutically acceptable, inert, non-toxic carriers.

11. Pharmaceutical composition according to claim 10, comprising at least one active ingredient according to any one of claims 1 to 5 for use as an antithrombotic agent.

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel (I):



(I)

in der:

R_1 und R_2, die gleichartig oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine geradkettige oder Verzweigte (C_1-C_6)-Alkylgruppe, eine Phenylgruppe (die gegebenenfalls durch eines oder mehrere Halogenatome oder geradkettige oder verzweigte (C_1-C_6)-Alkylgruppen, geradkettige oder Verzweigte (C_1-C_6)-Alkoxygruppen oder Trihalogenomethylgruppen substituiert ist), eine Benzylgruppe, eine Pyridylmethylgruppe oder eine Imidazolylmethylgruppe, Thiazolylmethylgruppe, Pyridylgruppe, Imidazolylgruppe oder Thiazolylgruppe bedeuten,

oder

R_1 und R_2	gemeinsam mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, einen Cyclopentan- oder Cyclohexan-ring bilden
R_3	eine Hydroxylgruppe, eine geradkettige oder verzweigte (C_1-C_6)-Alkoxygruppe oder eine Aminogruppe (die gegebenenfalls durch eine oder zwei geradkettige oder verzweigte (C_1-C_6)-Alkylgruppen substituiert ist), darstellt,
R_4	eine geradkettige oder verzweigte (C_1-C_6)-Alkylgruppe, eine Phenylgruppe (die gegebenenfalls durch ein oder mehrere Halogenatome, geradkettige oder verzweigte (C_1-C_6)-Alkylgruppen, geradkettige oder verzweigte (C_1-C_6)-Alkoxygruppen, Trihalogenomethylgruppen oder Hydroxylgruppen substituiert ist), eine Naphthylgruppe, eine Pyridylgruppe, eine Thienylgruppe oder eine Thiazolylgruppe darstellt und
X	eine Methylengruppe, ein Sauerstoffatom oder ein Schwefelatom bedeutet,

deren Enantiomere sowie deren Additionssalze mit einer pharmazeutisch annehmbaren Base.

2. Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 1, worin R_1 ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe darstellt.

3. Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 1, worin R_2 eine Methylgruppe bedeutet.

4. Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 1, worin X eine Methylengruppe darstellt.

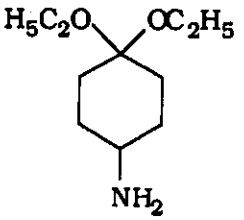
5. Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 1, nämlich {6-[(4-Chlorphenylsulfonyl)-amino]-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydronaphth-1-yl)-propionsäure sowie deren Additionssalze mit einer pharmazeutisch annehmbaren Base.

6. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 1, in der X eine Methylengruppe darstellt, **dadurch gekennzeichnet**, daß man als Ausgangsprodukt ein Sulfonylchlorid der Formel (II) einsetzt:

$$R_4 - SO_2Cl \qquad (II)$$

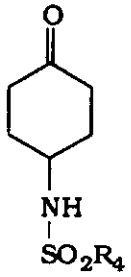
in der R_4 die bezuglich der Formel (I) angegebenen Bedeutungen besitzt, welches man in basischem Medium

entweder mit einem Cyclohexylamin der Formel (III) (welches man ausgehend von dem entsprechenden Cyclohexanon durch Reaktion mit Benzylamin in Gegenwart von Natriumtriacetoxyborhydrid unter einer inerten Atmosphäre und anschließende Hydrogenolyse hergestellt hat) umsetzt:



(III)

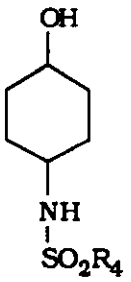
zur Bildung der Verbindung der Formel (IV):



(IV)

in der R_4 die gleiche Bedeutung besitzt wie in der Formel (I),

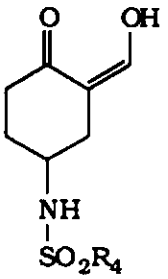
oder mit 4-Aminocyclohexanol umsetzt,
zur Bildung der Verbindung der Formel (V):



(V)

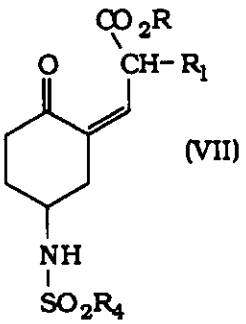
in der R_4 die gleiche Bedeutung besitzt wie in der Formel (I),
welche man mit Hilfe des Jones-Reagens (Chromsäure in Aceton und wäßriger Schwefelsäure) oxidiert,
zur Bildung der oben beschriebenen Verbindung der Formel (IV), welche Verbindung der Formel (IV)

man mit Ameisensäureethylester in Gegenwart von Natriumhydrid umsetzt zur Bildung der Verbindung der Formel (VI):



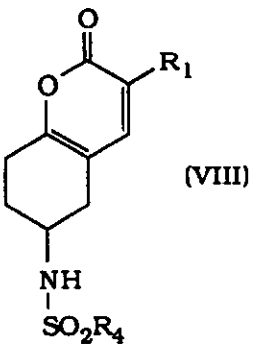
(VI)

in der R_4 die gleiche Bedeutung besitzt wie in der Formel (I),
welche man anschließend in Abhängigkeit von der Art der herzustellenden Verbindungen der Formel (I) der Einwirkung eines Carbalkoxymethylen-triphenylphosphorans, das gegebenenfalls in der α-Stellung der Estergruppe durch ein Halogenatom, eine geradkettige oder verzweigte (C_1-C_6)-Alkylgruppe, eine Phenylgruppe (die gegebenenfalls durch ein oder mehrere Halogenatome, geradkettige oder verzweigte (C_1-C_6)-Alkylgruppen, geradkettige oder verzweigte (C_1-C_6)-Alkoxygruppen oder Trihalogenomethylgruppen substituiert ist), eine Benzylgruppe, eine Pyridylmethylgruppe oder eine Imidazolylmethylgruppe substituiert ist, unterwirft,
zur Bildung der Verbindung der Formel (VII):



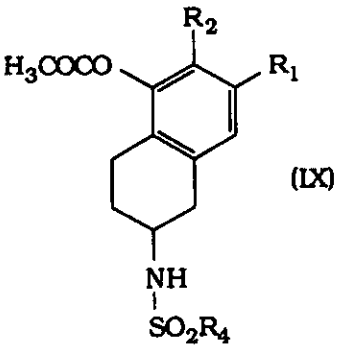
(VII)

in der R_1 und R_4 die gleichen Bedeutungen besitzen wie in der Formel (I) und Reine geradkettige oder verzweigte (C_1-C_6)-Alkylgruppe darstellt,
welche man anschließend mit p-Toluolsulfonsäure oder Trifluoressigsäure umsetzt
zur Bildung der Verbindung der Formel (VIII):



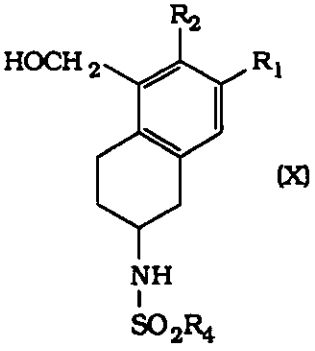
(VIII)

in der R_1 und R_4 die gleichen Bedeutungen besitzen wie in der Formel (I),
welche man einer Diels-Alder-Reaktion mit einem in geeigneter Weise substituierten Alk-2-in-säurealkylester unterzieht,
so daß man nach eventuellen Umwandlungen die Verbindung der Formel (IX) erhält:



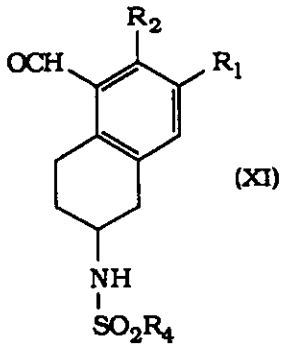
(IX)

in der R_1, R_2 und R_4 die gleiche Bedeutung besitzen wie in der Formel (I),
welche man der Einwirkung von Lithiumaluminiumhydrid in wasserfreiem Medium unterwirft
zur Bildung der Verbindung der Formel (X):



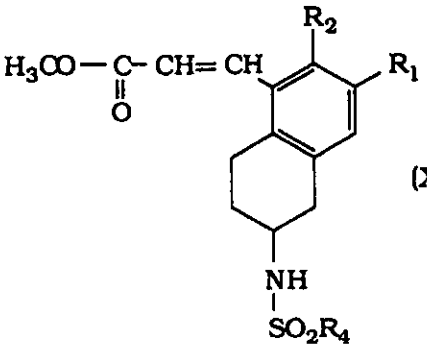
(X)

in der R_1, R_2 und R_4 die gleiche Bedeutung besitzen wie in der Formel (I),
welche man mit einem Oxidationsmittel, wie 4-Benzylpyridinium-dichromat umsetzt
zur Bildung des Aldehyds der Formel (XI):



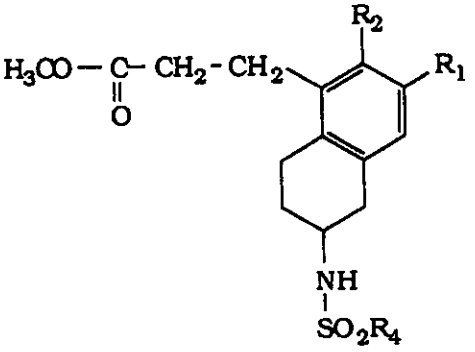
(XI)

in der R_1, R_2 und R_4 die gleiche Bedeutung besitzen wie in der Formel (I),
welchen man mit (Carbomethoxymethylen)-triphenylphosphoran umsetzt
zur Bildung der Verbindung der Formel (XII):



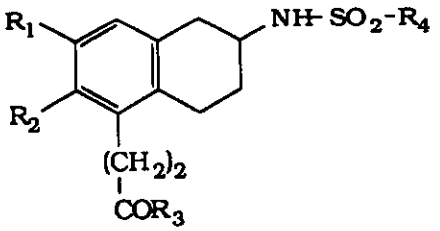
(XII)

in der R_1, R_2 und R_4 die gleiche Bedeutung besitzen wie in der Formel (I),
welche man mit Samariumiodid in Gegenwart von Methanol reduziert
zur Bildung der Verbindung der Formel (XIII):



(XIII)

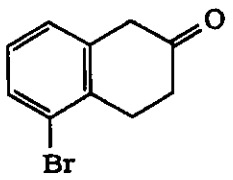
in der R_1, R_2 und R_4 die gleiche Bedeutung besitzen wie in der Formel (I),
welche man anschließend mit Hilfe einer klassischen Methode der organischen Chemie in die entsprechende Säure, den entsprechenden Ester oder das entsprechende Amid umwandelt
zur Bildung der Verbindung der Formel (I/a), einem Sonderfall der Verbindungen der Formel (I):


(I/a)

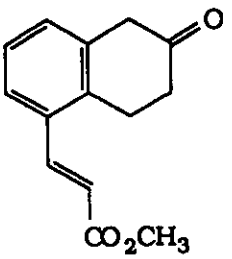
in der R_1, R_2, R_3 und R_4 die gleiche Bedeutung besitzen wie in der Formel (I),

- welche man gegebenenfalls mit Hilfe einer klassischen Reinigungsmethode reinigt,
- welche man gegebenenfalls mit Hilfe einer klassischen Trennmethode in die Isomeren auftrennt oder
- welche man gewünschtenfalls in die Additionssalze mit einer pharmazeutisch annehmbaren Base überführt.

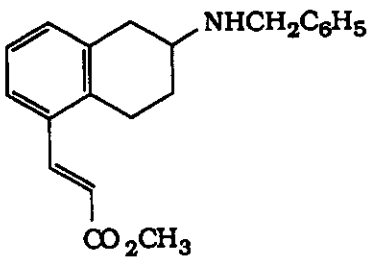
7. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 1, in der R_1 und R_2 ein Wasserstoffatom und X eine Methylengruppe bedeuten, **dadurch gekennzeichnet**, daß man als Ausgangsprodukt eine Verbindung der Formel (XIV) einsetzt:


(XIV)

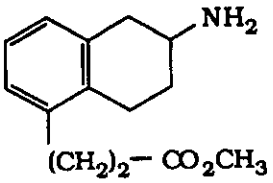
welche man in Gegenwart einer katalytischen Menge Palladiumacetat und von Triorthotolylphosphin in Triethylamin mit einem Überschuß von Acrylsäuremethylester umsetzt
zur Bildung der Verbindung der Formel (XV):


(XV)

welche man durch Reaktion mit Benzylamin in Gegenwart von Natriumtriacetoxyborhydrid in die Verbindung der Formel (XVI) umwandelt:


(XVI)

welche man einer katalytischen Hydrierung unterwirft zur Bildung der Verbindung der Formel (XVII):

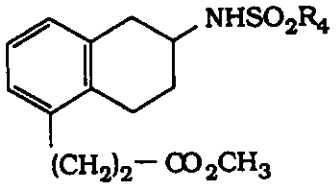


(XVII)

welche man mit Sulfonylchlorid der Formel (II) in basischem Medium umsetzt:

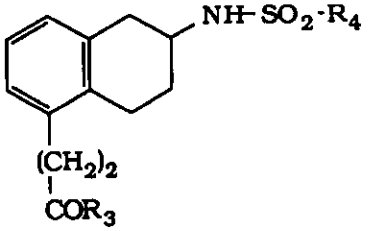
$$R_4SO_2Cl \qquad (II)$$

in der R_4 die gleiche Bedeutung besitzt wie in der Formel (I),
zur Bildung der Verbindung der Formel (XVIII):



(XVIII)

in der R_4 die gleiche Bedeutung besitzt wie in der Formel (I),
welche man anschließend mit Hilfe einer klassischen Methode der organischen Chemie in die entsprechende Säure, den entsprechenden Ester oder das entsprechende Amid umwandelt,
zur Bildung der Verbindung der Formel (I/b), einem Sonderfall der Verbindungen der Formel (I):

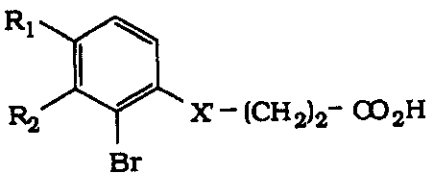


(I/b)

in der R_3 und R_4 die gleiche Bedeutung besitzen wie in der Formel (I),

- welche man gegebenenfalls mit Hilfe einer klassischen Reinigungsmethode reinigt,
- welche man gegebenenfalls mit Hilfe einer klassischen Trennmethode in die Isomeren auftrennt oder
- welche man gewünschtenfalls in die Additionssalze mit einer pharmazeutisch annehmbaren Base überführt.

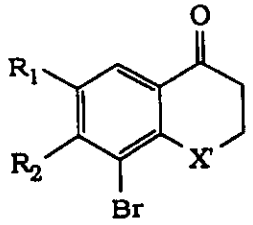
8. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 1, in der X = X' ein Schwefelatom oder ein Sauerstoffatom bedeutet, **dadurch gekennzeichnet**, daß man als Ausgangsprodukt eine Verbindung der Formel (XIX) einsetzt:



(XIX)

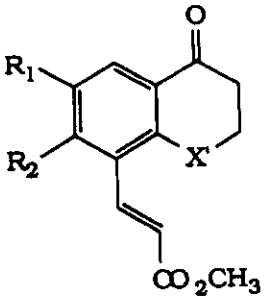
in der R_1 und R_2 die gleiche Bedeutung besitzen wie in der Formel (I) und X' ein Schwefelatom oder ein Sauerstoff-

atom darstellt,
welche man in Gegenwart von Polyphosphorsäure cyclisiert zur Bildung der Verbindung der Formel (XX):



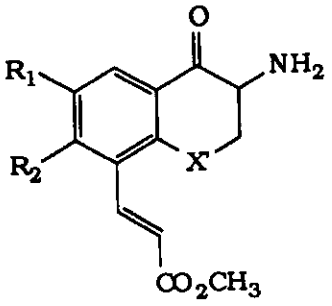
(XX)

in der R_1, R_2 und X' die gleiche Bedeutung besitzen wie oben angegeben, welche man in Gegenwart einer katalytischen Menge Palladiumacetat und von Triorthotolylphosphin in Triethylamin mit einem Überschuß von Acrylsäuremethylester umsetzt
zur Bildung der Verbindung der Formel (XXI):



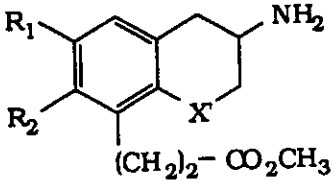
(XXI)

in der R_1, R_2 und X' die gleiche Bedeutung besitzen wie oben angegeben,
welche man mit Hydroxylamin und dann mit Tosylchlorid umsetzt und schließlich einer Néber-Umwandlung unterzieht zur Bildung der Verbindung der Formel (XXII):



(XXII)

in der R_1, R_2 und X' die gleiche Bedeutung besitzen wie oben angegeben,
welche man dann in Gegenwart eines Katalysators reduziert zur Bildung der Verbindung der Formel (XXIII):

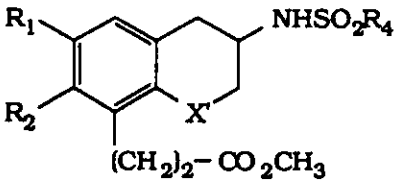


(XXIII)

in der R_1, R_2 und X' die gleiche Bedeutung besitzen wie oben angegeben,
welche man mit einem Sulfonylchlorid der Formel (II) in basischem Medium umsetzt:

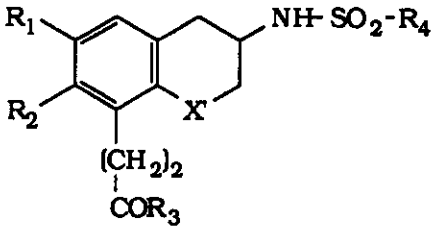
R_4SO_2Cl (II)

in der R_4 die gleiche Bedeutung besitzt wie in der Formel (I),
zur Bildung der Verbindung der Formel (XXIV):



(XXIV)

in der R_1, R_2, R_4 und X' die gleiche Bedeutung besitzen wie oben angegeben,
welche man anschließend mit Hilfe einer klassischen Methode der organischen Chemie in die entsprechende Säure, den entsprechenden Ester oder das entsprechende Amid umwandelt,
zur Bildung der Verbindung der Formel (I/c), einem Sonderfall der Verbindungen der Formel (I):

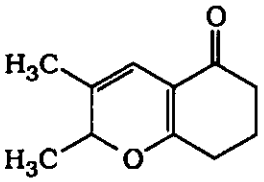


(I/c)

in der R_1, R_2, R_3, R_4 und X' die gleiche Bedeutung besitzen wie oben angegeben,

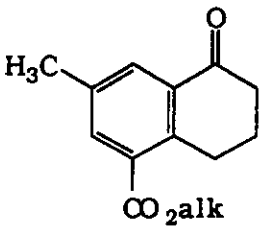
- welche man gegebenenfalls mit Hilfe einer klassischen Reinigungsmethode reinigt,
- welche man gegebenenfalls mit Hilfe einer klassischen Trennmethode in die Isomeren auftrennt oder
- welche man gewünschtenfalls in die Additionssalze mit einer pharmazeutisch annehmbaren Base überführt.

9. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 1, in der X eine Methylengruppe, R_1 eine Methylgruppe und R_2 ein Wasserstoffatom bedeuten, **dadurch gekennzeichnet**, daß man als Ausgangsprodukt 1,3-Cyclohexandion verwendet, welches man mit Tiglinaldehyd umsetzt zur Bildung der Verbindung der Formel (XXV):



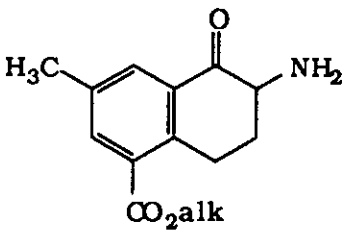
(XXV)

welche man mit Propiolsäurealkylester umsetzt zur Bildung der Verbindung der Formel (XXVI):



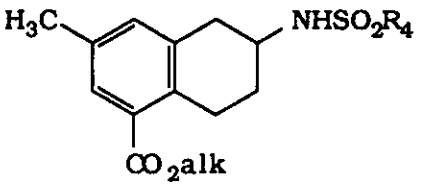
(XXVI)

in der alk eine Alkylgruppe darstellt, welche man mit Hydroxylamin und dann mit Tosylchlorid umsetzt und anschließend einer Neber-Umwandlung unterwirft,
zur Bildung der Verbindung der Formel (XXVII):



(XXVII)

in der alk die gleiche Bedeutung besitzt wie oben angegeben, welche man dann einer katalytischen Reduktion und dann der Einwirkung des Sulfonylchlorids der Formel (II) gemäß Anspruch 6 unterwirft,
zur Bildung der Verbindung der Formel (XXVIII):



(XXVIII)

in der R_4 und alk die gleiche Bedeutung besitzen wie oben angegeben,
welche Verbindung der Formel (XVIII) man anschließend den Reaktionen gemäß Anspruch 6 bezüglich der Umwandlung der Verbindung der Formel (IX) in die Verbindung der Formel (I/a) unterwirft, was zu der entsprechenden Verbindung der Formel (I) führt.

10. Pharmazeutische Zubereitungen enthaltend als Wirkstoff mindestens eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 5 allein oder in Kombination mit einem oder mehreren inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch annehmbaren Trägermaterialien.

11. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 10 enthaltend mindestens einen Wirkstoff gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 als Antithrombotikum.

Patents Form 54/77

Patents Act 1977
(Rule 80 and Schedule 4)

£35

The Patent Office

19MAR97 E261666-1 D00001
P54/7700 35.00

Filing a translation in connection with a European patent or a European patent application

(See the notes on the back of this form)

The Patent Office

Cardiff Road
Newport
Gwent NP9 1RH

1. Your reference — AJC/JVC

2. European patent number or publication number of application *(or International publication number (see note (e))* — 0 648 741

3. Full name and address of the or of each applicant for or proprietor of the European patent (UK) — Adir et Compagnie,
1 rue Carle Hébert,
F-92415 Courbevoie Cedex,
France.

Patents ADP number *(if you know it)*

RECEIVED IN
20 MAR 1997
EUROPEAN TRANSLATIONS

4. What kind of translated document listed at note (c) are you sending with this form? — 1(i)

(Answer by writing 1(i), 1(ii), 1(iii) or 2)

5. Date when the European patent (UK) was granted or amended *(See note (f))* — 18 12 96

6. Full name, address and postcode in the United Kingdom to which all correspondence relating to this form and translation should be sent — Messrs. Abel & Imray,
Northumberland House,
303-306 High Holborn,
London, WC1V 7LH.

Patents ADP number *(if you know it)*

7. Do you want the address in part 6 above to be the address for service recorded on the Register or to replace the address for service currently on the Register? *(If so then write 'YES')* — yes

8. Signature — Abel-Imray — Date — 18 03 97

9. Name and daytime telephone number of person to contact in the United Kingdom — Mrs. J.V. Cohen 0171 242 9984

016 JS 5/96

IN THE MATTER OF

European Patent (UK)

No. 0 648 741

I, VIVIEN IRENE COULSON, employed as a translator by Abel & Imray, Chartered Patent Agents of Northumberland House, 303-306 High Holborn, London WC1V 7LH, do hereby declare that I am the translator of European Patent Specification No. 0 648 741 and certify that the following is a true translation to the best of my knowledge and belief.

V. I. Coulson

Dated this 13th day of March 1997

The present invention relates to new 1,2,3,4-tetrahydronaphthalene compounds, a process for their preparation and pharmaceutical compositions containing them.

More especially, the compounds described in the present invention have antithromboxane A_2 properties as well as being antagonists of thromboxane A_2 (TXA_2) receptors and inhibitors of the activity of the enzyme responsible for the synthesis of thromboxane A_2 : thromboxane A_2 synthase.

Thromboxane A_2 is a metabolite of arachidonic acid produced by blood-platelets which causes a significant constriction of blood vessels and induces the aggregation of platelets. The production of thromboxane A_2 is increased in disorders such as angina pectoris and cerebral vascular accident and it plays a very significant part in all processes leading to thrombotic disorders.

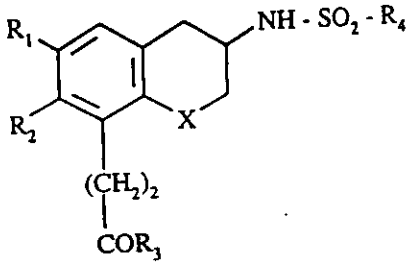
Accordingly, there has been particular interest in synthesising substances that are capable of inhibiting the proaggregation and vasoconstrictive activities of thromboxane A_2, both as thromboxane A_2 receptor antagonists and as thromboxane A_2 synthase inhibitors.

Apart from the fact that the compounds described in the present invention are new, they have pharmacological properties that are distinctly more intense than those of the other compounds described in the prior art.

They are accordingly beneficial as thromboxane A_2 antagonists and as thromboxane A_2 synthase inhibitors in the treatment or prevention of disorders in which thromboxane A_2 is implicated, such as, for example, cardio- and cerebro-vascular disorders and thrombotic disorders and also the vascular complications that

accompany pathological conditions in which either thromboxane A_2 or substances that interact with the TXA_2 receptor are implicated (such as, for example, the vascular complications in diabetes). The thromboxane A_2 antagonists also exhibit protecting properties in respect of the gastric wall (M.L. OGLETREE et al., J. Pharm. and Exp. Therap., 263 (1), 374-380). Finally, their inhibitory properties in respect of platelet aggregation permits their use also in the treatment of migraine (P. PUIG-PARALLADA et al., Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids, 49, 537-547, 1993).

The present invention relates more specifically to compounds of formula (I) :



(I)

wherein :

R_1, R_2, which are identical or different, each represents a hydrogen atom, a halogen atom, a straight-chain or branched (C_1-C_6)-alkyl group, a phenyl group (unsubstituted or substituted by one or more halogen atoms or straight-chain or branched (C_1-C_6)-alkyl, straight-chain or branched (C_1-C_6)-alkoxy, hydroxy or trihalomethyl groups), a benzyl group, a pyridylmethyl group, or an imidazolylmethyl, thiazolylmethyl, pyridyl, imidazolyl or thiazolyl group,

or

R_1 and R_2 form together with the carbon atoms to which they are attached a cyclopentane or cyclohexane ring,

R_3 represents a hydroxy group, a straight-chain or branched (C_1-C_6)-alkoxy group or amino (unsubstituted or substituted by one or two straight-chain or branched (C_1-C_6)-alkyl groups),

R_4 represents a straight-chain or branched (C_1-C_6)-alkyl group, a phenyl group (unsubstituted or substituted by one or more halogen atoms or straight-chain or branched (C_1-C_6)-alkyl, straight-chain or branched (C_1-C_6)-alkoxy, trihalomethyl or hydroxy groups), a naphthyl group, a pyridyl group, a thienyl group or a thiazolyl group,

X represents a methylene group or an oxygen or sulphur atom,

to the enantiomers thereof, and also to the addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable base.

Of the pharmaceutically acceptable bases there may be mentioned by way of non-limiting example sodium hydroxide, potassium hydroxide, tert-butylamine, diethylamine, ethylenediamine...

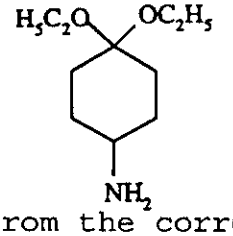
The invention relates also to a process for the preparation of compounds of formula (I).

The process for the preparation of compounds of formula (I) wherein X represents a methylene group is characterised in that there is used as starting material a sulphonyl chloride of formula (II) :

$$R_4\text{-}SO_2Cl \qquad (II)$$

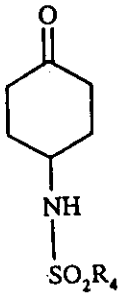
wherein R_4 is as defined for formula (I),
which is reacted in basic medium :

either with a cyclohexylamine of formula (III) :



(III)

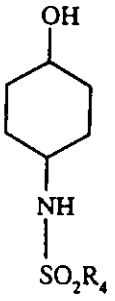
(prepared from the corresponding cyclohexanone by reaction, under an inert atmosphere, with benzylamine in the presence of sodium triacetoxyborohydride followed by hydrogenolysis)
to yield the compound of formula (IV) :



(IV)

wherein R_4 is as defined for formula (I),

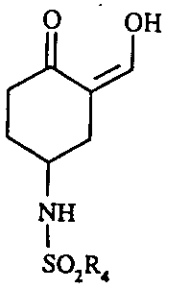
or with 4-aminocyclohexanol,
to yield the compound of formula (V) :



(V)

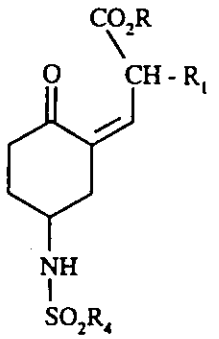
wherein R_4 is as defined for formula (I),
which is oxidised with the aid of Jones reagent (chromic acid in acetone and aqueous sulphuric acid),
to yield the compound of formula (IV) described above,

which compound of formula (IV)
is reacted with ethyl formate in the presence of sodium hydride
to yield the compound of formula (VI) :



(VI)

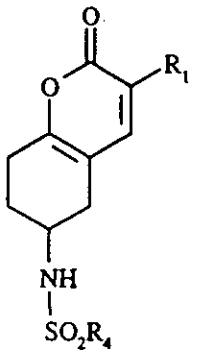
wherein R_4 is as defined for formula (I),
which is then subjected, depending on the nature of the compounds of formula (I) it is desired to obtain, to the action of an alkoxycarbonylmethylenetriphenylphosphorane optionally substituted in the α-position of the ester group by a halogen atom, a straight-chain or branched (C_1-C_6)-alkyl group, a phenyl group (unsubstituted or substituted by one or more halogen atoms or straight-chain or branched (C_1-C_6)-alkyl, straight-chain or branched (C_1-C_6)-alkoxy or trihalomethyl groups), a benzyl group, a pyridylmethyl group or by an imidazolylmethyl group,
to yield the compound of formula (VII) :



(VII)

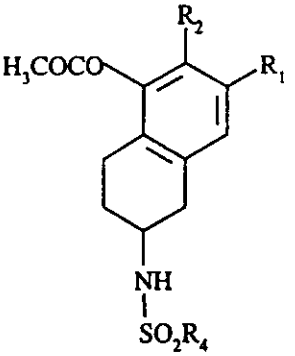
wherein R_1 and R_4 are as defined for formula (I) and R represents a straight-chain or branched (C_1-C_6)-alkyl

group,
which is then subjected to reaction with p-toluene-sulphonic acid or trifluoroacetic acid
to yield the compound of formula (VIII) :



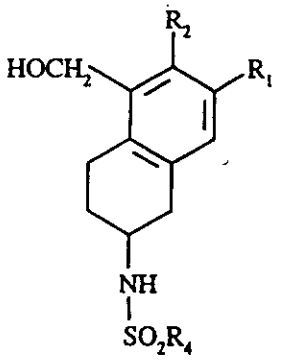
(VIII)

wherein R_1 and R_4 are as defined for formula (I),
which is subjected to a Diels-Alder reaction with a suitably substituted alkyl alk-2-ynoate
to yield, after possible rearrangement, the compound of formula (IX) :



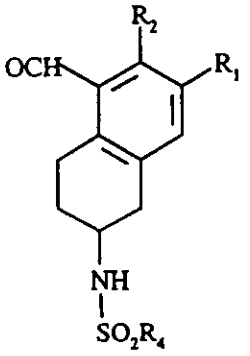
(IX)

wherein R_1, R_2 and R_4 are as defined for formula (I),
which is subjected to the action of lithium aluminium hydride in anhydrous medium
to yield the compound of formula (X) :



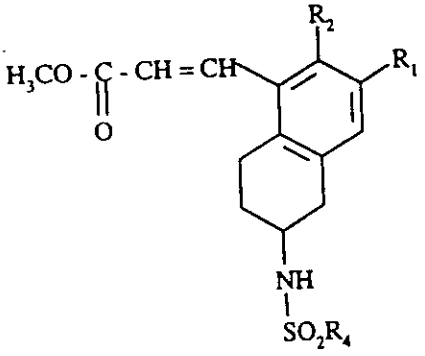
(X)

wherein R_1, R_2 and R_4 are as defined for formula (I), which is reacted with an oxidizing agent, such as 4-benzylpyridinium dichromate,
to yield the aldehyde of formula (XI) :



(XI)

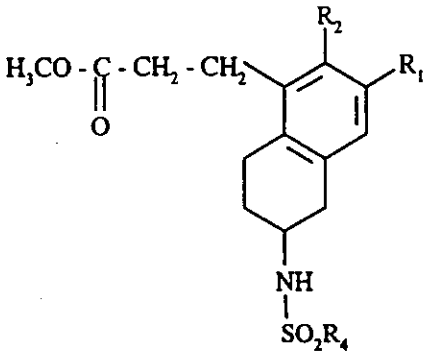
wherein R_1, R_2 and R_4 are as defined for formula (I), which is reacted with (methoxycarbonylmethylene)triphenylphosphorane
to yield the compound of formula (XII):



(XII)

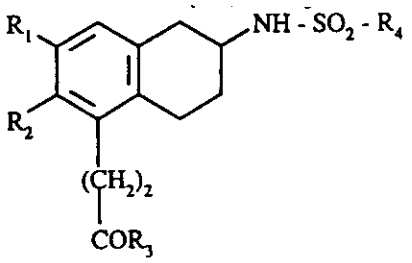
wherein R_1, R_2 and R_4 are as defined for formula (I), which is reduced with the aid of samarium iodide in the

presence of methanol
to yield the compound of formula (XIII) :



(XIII)

wherein R_1, R_2 and R_4 are as defined for formula (I), which is then converted into the corresponding acid, ester or amide according to a conventional technique of organic chemistry,
to yield the compound of formula (I/a), a particular case of compounds of formula (I) :



(I/a)

wherein R_1, R_2, R_3 and R_4 are as defined for formula (I),

- which may, where necessary, be purified according to a conventional purification technique,
- which is separated, where appropriate, into its isomers according to a conventional separation technique,
- which is converted, if desired, into its addition salts with a pharmaceutically acceptable base.

The compound of formula (IX) described above may be obtained :

a : either directly, by reaction of the compound of formula (VIII) with a suitably substituted alkyl alk-2-ynoate of the following formula :

$$R_2\text{-}C{\equiv}C\text{-}CO_2R$$

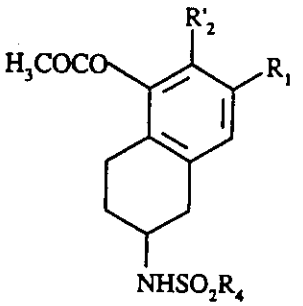
wherein :
R represents a straight-chain or branched $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl group, and
R_2 is as defined for formula (I),

b : or, for some of the meanings of the group R_2, by reaction with an alkyl alk-2-ynoate of formula :

$$R'_2\text{-}C{\equiv}C\text{-}CO_2R$$

wherein R represents a straight-chain or branched $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl group and
R'_2 represents a trimethylsilyl or tributylstannanyl group,

to yield in that case the compound of formula (IX') :



(IX')

wherein R_1, R_4 and R'_2 are as defined above, which :

- when R'_2 represents a trimethylsilyl group is converted :
  - either into a compound of formula (IX) wherein R_2 represents a hydrogen atom,
  - or into a corresponding iodine compound which is itself subjected to the action of tetramethyltin

in the presence of a metal catalyst to yield the compound of formula (IX) wherein R_2 represents a methyl group,

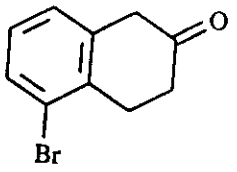
- when R'_2 represents a tributylstannanyl group is converted :
  - either into a compound of formula (IX) wherein R_2 represents a bromine atom, in which, if desired, the bromine atom may be replaced, in the presence of an appropriate catalyst, by a substituent R_2 as defined for formula (I),
  - or directly into a compound of formula (IX) wherein R_2 represents a straight-chain or branched (C_1-C_6)-alkyl group or an unsubstituted or substituted phenyl group.

The compounds of formula (I) wherein R_1 represents a benzyl, pyridylmethyl, thiazolylmethyl or imidazolylmethyl group and X represents a methylene group are obtained more especially from the compound of formula (XI) described above wherein R_1 represents a bromine atom, which is reacted with the compound of the following formula :

$$R_1\text{-}Sn(C_4H_9)_3$$

to yield the suitably substituted compound of formula (XI), which is then subjected to the sequence of reactions described above for the conversion of the compound of formula (XI) into the compound of formula (I/a).

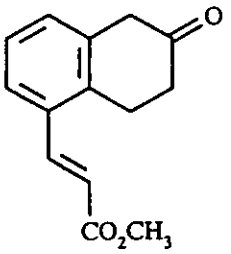
When it is desired to obtain compounds of formula (I) wherein R_1 and R_2 each represents a hydrogen atom and X represents a methylene group, such compounds may be obtained in accordance with a process that is characterised in that there is used as starting material a compound of formula (XIV) :



(XIV)

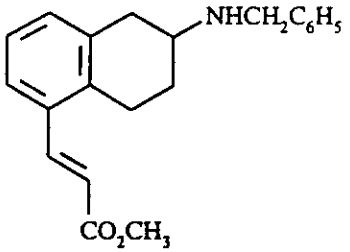
which is reacted with excess methyl acrylate in the presence of a catalytic amount of palladium acetate and tri-ortho-tolylphosphine in triethylamine,

to yield the compound of formula (XV) :



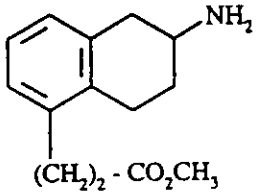
(XV)

which is converted by reaction with benzylamine, in the presence of sodium triacetoxyborohydride, into the compound of formula (XVI) :



(XVI)

which is subjected to catalytic hydrogenation to yield the compound of formula (XVII) :



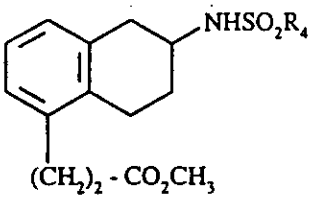
(XVII)

which is reacted in basic medium with a sulphonyl

chloride of formula (II) :

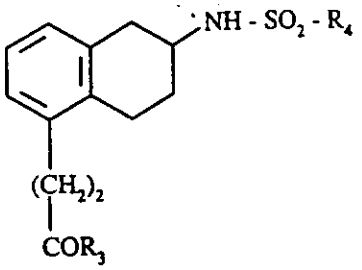
$$R_4SO_2Cl \qquad (II)$$

wherein R_4 is as defined for formula (I),
to yield the compound of formula (XVIII) :



(XVIII)

wherein R_4 is as defined for formula (I),
which is then converted into the corresponding acid, ester or amide according to a conventional technique of organic chemistry,
to yield the compound of formula (I/b), a particular case of compounds of formula (I) :

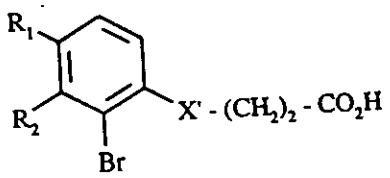


(I/b)

wherein R_3 and R_4 are as defined for formula (I),

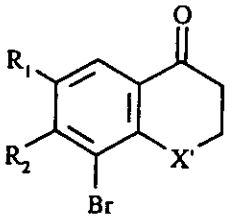
- which may, where necessary, be purified according to a conventional purification technique,
- which is separated, where appropriate, into its isomers according to a conventional separation technique,
- which is converted, if desired, into its addition salts with a pharmaceutically acceptable base.

The process for the preparation of compounds of formula (I) wherein X (= X') represents a sulphur or oxygen atom is characterised in that there is used as starting material a compound of formula (XIX) :



(XIX)

wherein R_1 and R_2 are as defined for formula (I) and X' represents a sulphur or oxygen atom,
which is cyclised in the presence of polyphosphoric acid to yield the compound of formula (XX) :

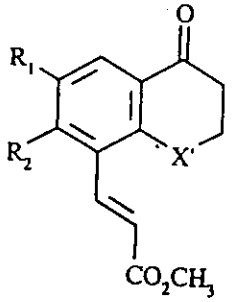


(XX)

wherein R_1, R_2 and X' are as defined above,

which is reacted with excess methyl acrylate in the presence of a catalytic amount of palladium acetate and tri-ortho-tolylphosphine in triethylamine,

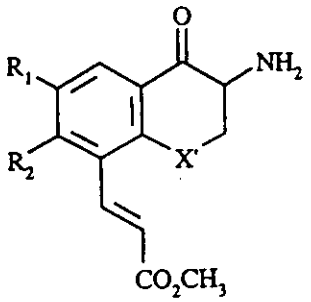
to yield the compound of formula (XXI) :



(XXI)

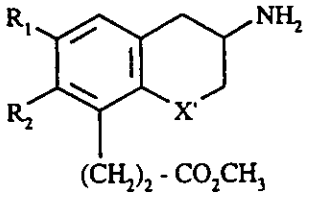
wherein R_1, R_2 and X' are as defined above,
which is reacted with hydroxylamine, then with tosyl chloride and finally is subjected to Neber rearrangement

to yield the compound of formula (XXII) :



(XXII)

wherein R_1, R_2 and X' are as defined above,
which is then subjected to reduction in the presence of a catalyst to yield the compound of formula (XXIII) :

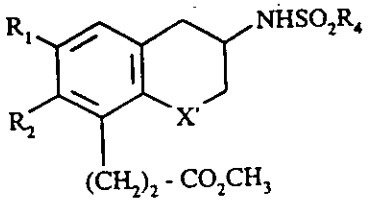


(XXIII)

wherein R_1, R_2 and X' are as defined above,
which is reacted in basic medium with a sulphonyl chloride of formula (II) :

$$R_4SO_2Cl \qquad (II)$$

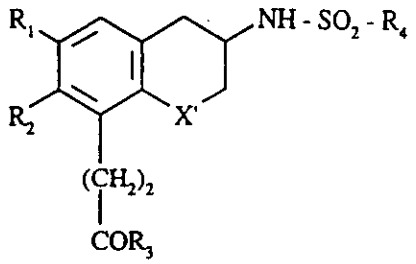
wherein R_4 is as defined for formula (I),
to yield the compound of formula (XXIV) :



(XXIV)

wherein R_1, R_2, R_4 and X' are as defined above,
which is then converted into the corresponding acid, ester or amide according to a conventional technique of organic chemistry,

to yield the compound of formula (I/c), a particular case of compounds of formula (I) :

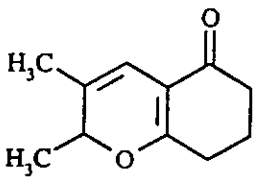


(I/c)

wherein R_1, R_2, R_3, R_4 and X' are as defined above,

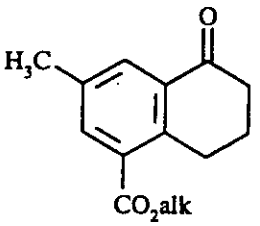
- which may, where necessary, be purified according to a conventional purification technique,
- which is separated, where appropriate, into its isomers according to a conventional separation technique,
- which is converted, if desired, into its addition salts with a pharmaceutically acceptable base.

When it is desired to obtain compounds of formula (I) wherein R_1 represents a methyl group, R_2 represents a hydrogen atom and X represents a methylene group, such compounds may be obtained more especially in accordance with a process that is characterised in that there is used as starting material 1,3-cyclohexanedione which is reacted with tiglic aldehyde to yield the compound of formula (XXV) :



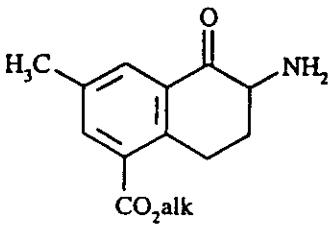
(XXV)

which is reacted with alkyl propiolate to yield the compound of formula (XXVI) :



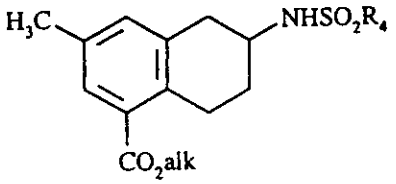
(XXVI)

wherein alk represents an alkyl group, which is reacted with hydroxylamine, then with tosyl chloride and finally is subjected to Neber rearrangement
to yield the compound of formula (XXVII) :



(XXVII)

wherein alk is as defined above, which is then subjected to catalytic reduction, and subsequently to the action of a sulphonyl chloride of formula (II) described above,
to yield the compound of formula (XXVIII) :



(XXVIII)

wherein R_4 and alk are as defined above,

which compound of formula (XXVIII) is then subjected to the sequence of reactions described above for the conversion of the compound of formula (IX) into the compound of formula (I/a), and yields the corresponding compound of formula (I).

The isomers of compounds of formula (I) may be obtained by a conventional separation technique at the end of the synthesis or at any stage of the synthesis allowing such a separation.

The compounds of formula (I) exhibit very valuable pharmacological properties. In particular, they are capable of inhibiting platelet aggregation induced by U46619 (9,11-dideoxy-11α9α-epoxymethaneprostaglandin $F_2\alpha$), a TXA_2 receptor agonist, of inhibiting contractions in the guinea-pig trachea caused by U46619, and of preventing in vivo bronchial constrictions in the guinea-pig induced by U46619. In addition, the compounds inhibit the synthesis of TXA_2 in the blood of the rabbit. The compounds of the invention exhibit pharmacological activities distinctly more intense than those of a reference compound, BAY U3405 (Drug of the Future, 16(8), 701-705, 1991).

The present invention relates also to pharmaceutical compositions comprising as active ingredient at least one compound of formula (I), alone or in combination with one or more inert, non-toxic excipients or carriers.

Of the pharmaceutical compositions according to the invention there may be mentioned more especially those which are suitable for oral, parenteral or nasal administration, tablets or dragées, sublingual tablets, gelatin capsules, lozenges, suppositories, creams, ointments, dermal gels, etc..

The dosage used varies according to the age and weight of the patient, the nature and severity of the disorder and also the administration route, which may be oral, nasal, rectal or parenteral. Generally, the unit dose ranges from 10 to 200 mg for a treatment of 1 to 3 doses

per 24 hours.

The Examples which follow illustrate the invention and do not limit it in any way.

The starting materials used are known products or products prepared according to known methods of operation. The chemical structures of the compounds described in the Examples were determined according to customary spectroscopic techniques (proton and carbon 13 nuclear magnetic resonance, mass spectra etc.).

EXAMPLE 1 : 3-{6-[(4-Chlorophenylsulphonyl)amino]-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydronaphth-1-yl}propionic acid sodium salt

Step A : 4,4-Diethoxy-N-benzylcyclohexylamine

This compound is obtained in accordance with the process described in Tet. Lett., 5595-5598, 1990. 270 mmol of benzylamine in 50 ml of 1,2-dichloroethane, 270 mmol of acetic acid and then 80 g of sodium triacetoxyborohydride are added, at room temperature and under a nitrogen atmosphere, to 270 mmol of 4,4-diethoxycyclohexanone stirred in 700 ml of anhydrous 1,2-dichloroethane. After 3 hours' stirring, 1 l of a saturated solution of sodium hydrogen carbonate is poured into the reaction mixture. The pH is adjusted to 8 using 1N sodium hydroxide. The organic phase is recovered, dried and evaporated. The expected product is then obtained after purification of the residual oil by chromatography on a silica column using a dichloromethane/methanol/ammonium hydroxide mixture (95/5/0.5) as eluant.

Yield : 80 %

Step B : 4,4-Diethoxycyclohexylamine oxalate

To 200 mmol of the compound obtained in the preceding Step in 1.5 l of anhydrous ethanol there are added dropwise 200 mmol of oxalic acid diluted with anhydrous ethanol, and then 6.1 g of palladium on carbon. The reaction mixture is hydrogenated for 5 hours at 45°C under hydrogen pressure. After filtering off the catalyst, the expected product is obtained in solid form following evaporation.

Yield : 90 %

Elemental microanalysis :

	C %	H %	N %
calculated	51.97	8.36	5.05
found	51.58	8.21	5.28

Step C : 4-(4-Chlorophenylsulphonyl)aminocyclohexanone

There are added to a solution containing 36 mmol of 4-chlorophenylsulphonyl chloride in 100 ml of tetrahydrofuran (THF) 18 mmol of the compound obtained in the preceding Step in 100 ml of water, and also a solution of 1N potassium hydroxide in order to maintain the pH at 9. After 90 minutes' stirring, the reaction mixture is treated with 1N hydrochloric acid to pH 3, diluted with 50 ml of water and then extracted with ether. The ethereal phase is subsequently dried and evaporated. The expected product is then obtained by purification of the residual solid by chromatography on a silica column using a cyclohexane/ethyl acetate mixture (70/30) as eluant.

Yield : 82 %

Step D : 4-(4-Chlorophenylsulphonyl)amino-2-hydroxymethylenecyclohexanone

This compound is obtained in accordance with the process described in Synthesis, 796-797, 1983. To 78 mmol of sodium hydride (washed with anhydrous pentane) diluted with anhydrous THF there are added dropwise, under nitrogen, 195 mmol of ethyl formate in 25 ml of THF and then, dropwise, 19 mmol of the compound obtained in the preceding Step in 40 ml of THF. Stirring is maintained for 90 minutes. After dilution of the mixture with water and the addition of hydrochloric acid to pH 4, the expected product is extracted with ether and is obtained after drying and evaporation of the ethereal phase.

Step E : Methyl 3-[5-(4-chlorophenylsulphonyl)amino-2-oxocyclohexylidene]propanoate

20 mmol of the compound obtained in the preceding Step and 23 mmol of (methoxycarbonylmethylidene)triphenylphosphorane are mixed in 200 ml of anhydrous chloroform. The whole is heated at reflux for two hours. The expected product is obtained after cooling and after evaporating off the solvent.

Step F : 6-(4-Chlorophenylsulphonyl)amino-2-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-2H-benzo[e]pyran

This compound is obtained in accordance with the process described in Tetrahedron, 24(7), 2851-2858, 1968. 22 mmol of p-toluenesulphonic acid dissolved in 315 ml of anhydrous toluene are placed in a three-necked flask fitted with a Dean-Stark apparatus and the whole is heated at reflux for 45 minutes. The Dean-Stark apparatus is then removed and 20 mmol of the compound obtained in the preceding Step in 150 ml of anhydrous toluene are

added to the mixture, which is heated at reflux for 4 hours. The mixture is then diluted with water. After extraction with ether, drying and evaporation, the expected product is obtained in solid form after purification of the residue by chromatography on a silica column using a cyclohexane/ethyl acetate mixture (50/50) as eluant.

Melting point : 215°C.

Step G : Methyl 6-(4-chlorophenylsulphonyl)amino-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydronaphth-1-ylcarboxylate

22 mmol of the compound obtained in the preceding Step are placed in an autoclave with 12.4 ml of methyl but-2-ynoate and the whole is heated at 170°C for 48 hours. The expected product is then obtained after purification by chromatography on a silica column using a cyclohexane/-ethyl acetate mixture (80/20) as eluant.

Step H : 6-(4-Chlorophenylsulphonyl)amino-2-methyl-1-hydroxymethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalene

19 mmol of lithium aluminium hydride are stirred in 50 ml of anhydrous THF. 9.5 mmol of the compound described in the preceding Step in 20 ml of THF are then added and the whole is stirred for one hour. After the addition of 5 ml of methanol and then 20 ml of water, the expected product is obtained after extraction with ether, drying and evaporation.

Step I : 6-(4-Chlorophenylsulphonyl)amino-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydronaphth-1-ylcarboxaldehyde

This compound is obtained in accordance with the process described in Synthetic Communications, 21(3), 419-425,

1991. 440 mmol of 4-benzylpyridinium dichromate are stirred in 225 ml of dichloromethane. 7 mmol of the compound obtained in the preceding Step in 10 ml of dichloromethane are then added and the whole is stirred for one hour at room temperature. 200 ml of an ether/-hexane mixture (1/1) are added. The precipitate formed is filtered off, the filtrates are recovered and evaporated, and the expected product is obtained after purification of the residue by chromatography on a silica column using a cyclohexane/ethyl acetate mixture (80/20) as eluant.

Step J : Methyl 3-[6-(4-chlorophenylsulphonyl)amino-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydronaphth-1-yl]prop-2-enoate

4 mmol of the compound obtained in the preceding Step are heated at reflux for 48 hours in 120 ml of chloroform in the presence of 5.2 mmol of (methoxycarbonylmethylidene)-triphenylphosphorane. The solvents are evaporated off and the expected product is obtained after purification of the residue by chromatography on a silica column using a cyclohexane/ethyl acetate mixture (60/40) as eluant.

Step K : Methyl 3-[6-(4-chlorophenylsulphonyl)amino-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydronaphth-1-yl]propanoate

This compound is obtained in accordance with the process described in J.A.C.S., 2693-2698, 1980. 1.1 mmol of the compound obtained in the preceding Step are added to 165 ml of a 0.1N samarium iodide solution in THF, with stirring and under a nitrogen atmosphere. The whole is stirred for 30 minutes at room temperature. After the addition of 0.5 ml of methanol, the whole is stirred for a further 30 minutes. After treatment with 200 ml of a 0.1N hydrochloric acid solution and extraction with ether, the combined organic phases are washed with water,

then with a saturated sodium thiosulphate solution and again with water. The expected product is obtained after drying and evaporation.

Step L : 3-{6-[(4-Chlorophenylsulphonyl)amino]-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydronaphth-1-yl}propionic acid sodium salt

1 mmol of the compound obtained in the preceding Step is heated at reflux for one hour in 10 ml of methanol in the presence of 3 equivalents of 2N sodium hydroxide. After cooling, the whole is acidified with 1N hydrochloric acid and, after extraction with ethyl acetate, drying and evaporation, the residue is taken up in 5 ml of methanol and treated with an equivalent of 1N sodium hydroxide. The expected product is then obtained after evaporating off the solvent. The purity is verified by HPLC and the proton nuclear magnetic resonance spectrum, carried out in DMSO-d_6 in the presence of TMS, confirms the structure of the product.

EXAMPLE 2 : 3-{6-[(4-Chlorophenylsulphonyl)amino]-2,3-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphth-1-yl}propionic acid sodium salt

Steps A to D : These Steps are identical to Steps A to D of Example 1.

Step E : Methyl 2-methyl-3-[5-(4-chlorophenylsulphonyl)-amino-2-oxocyclohexylidene]propanoate

The expected product is obtained in accordance with the process described in Step E of Example 1 with replacement of the (methoxycarbonylmethylidene)triphenylphosphorane with (ethoxycarbonylethylidene)triphenylphosphorane.

Step F : 6-(4-Chlorophenylsulphonyl)amino-3-methyl-2-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahydro-2H-benzo[e]pyran

The expected product is obtained by proceeding as in Step F of Example 1 using the compound obtained in the above Step as starting material.

Step G : Methyl 6-(4-chlorophenylsulphonyl)amino-2,3-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphth-1-ylcarboxylate

The method of operation is identical to that described in Step G of Example 1.

Step H : 6-(4-Chlorophenylsulphonyl)amino-2,3-dimethyl-1-hydroxymethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalene

The method of operation is identical to that described in Step H of Example 1.

Step I : 6-(4-Chlorophenylsulphonyl)amino-2,3-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphth-1-ylcarboxaldehyde

The method of operation is identical to that described in Step I of Example 1.

Step J : Methyl 3-[6-(4-chlorophenylsulphonyl)amino-2,3-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphth-1-yl]prop-2-enoate

The method of operation is identical to that described in Step J of Example 1.

Step K : Methyl 3-[6-(4-chlorophenylsulphonyl)amino-2,3-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphth-1-yl]propanoate

The method of operation is identical to that described in Step K of Example 1.

Step L : 3-{6-[(4-Chlorophenylsulphonyl)amino]-2,3-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphth-1-yl}propionic acid sodium salt

The method of operation is identical to that described in Step L of Example 1. The purity of the expected product is verified by HPLC and the proton nuclear magnetic resonance spectrum (NMR), carried out in DMSO in the presence of TMS, confirms the structure of the product.

EXAMPLE 3 : 3-{6-[(4-Fluorophenylsulphonyl)amino]-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydronaphth-1-yl}propionic acid sodium salt

The expected product is obtained in accordance with the process described in Example 1 with replacement of the 4-chlorophenylsulphonyl chloride in Step C with 4-fluorophenylsulphonyl chloride. The purity and structure of the expected product are verified by HPLC and NMR.

Elemental microanalysis :

	C %	H %	N %	S %
calculated	58.10	5.12	3.39	7.76
found	58.12	5.62	3.54	7.91

EXAMPLE 4 : 3-{6-[(4-Chlorophenylsulphonyl)amino]-2-propyl-5,6,7,8-tetrahydronaphth-1-yl}propionic acid

The expected product is obtained in free acid form in accordance with the process described in Example 1 with replacement of the methyl but-2-ynoate in Step G with methyl hex-2-ynoate. The purity and structure of the expected product are verified by HPLC and NMR.

Melting point : 165-167°C
Elemental microanalysis :

	C %	H %	N %	Cl %	S %
calculated	60.61	6.01	3.21	8.13	7.35
found	61.03	6.27	3.24	8.54	7.19

EXAMPLE 5 : 3-{6-[(4-Chlorophenylsulphonyl)amino]-3-chloro-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydronaphth-1-yl}propionic acid sodium salt

Step A : 4-(4-Chlorophenylsulphonyl)aminocyclohexanol

There are added at 5°C to 100 g of trans-4-aminocyclohexanol hydrochloride suspended in 1 l of chloroform 184 ml of triethylamine and then a solution containing 143 g of 4-chlorophenylsulphonyl chloride in 150 ml of chloroform. After reaction for 2 hours, the reaction mixture is poured into 500 ml of water. The expected product is obtained by filtration of the precipitate.

Yield : 95 %
Melting point : 138-142°C

Step B : 4-(4-Chlorophenylsulphonyl)aminocyclohexanone

150 ml of an oxidising solution obtained by dissolving

80 g of chromic anhydride in 190 ml of water and 70 ml of pure sulphuric acid are added with vigorous stirring, at a temperature not exceeding 35°C, to 182 g of the compound obtained in the preceding Step dissolved in 1.2 l of acetone. After stirring for one hour, the resulting precipitate is filtered off and washed with acetone. The filtrates are diluted with 250 ml of diisopropyl alcohol and the pH of the solution is adjusted to 7 using sodium hydrogen carbonate. After filtration and evaporating off the solvents, the residue is taken up in dichloromethane. The organic phase is washed with 1N hydrochloric acid, 1N sodium hydroxide and then water. The expected product is obtained after drying and evaporation.

Yield : 70 %
Melting point : 103-105°C

Steps C to K :

Steps C to K are identical to Steps D to L of Example 1 except that in Step D the (methoxycarbonylmethylene)triphenylphosphorane is replaced by (methoxycarbonylchloromethylene)triphenylphosphorane. The purity and structure of the expected product are verified by HPLC and NMR.

EXAMPLE 6 : 3-{6-[(4-Chlorophenylsulphonyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydronaphth-1-yl}propionic acid sodium salt

Step A : 5-Bromo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene

1.12 mmol of aluminium chloride are placed in 1.5 l of anhydrous methylene chloride. 279 mmol of phenylacetic acid chloride in 100 ml of dichloromethane are added at a temperature of from -5°C to -10°C. After stirring for one

hour, bubbling with ethylene is carried out at that temperature for 2 hours 30 minutes. 1 l of water is then slowly added. The organic phase is decanted, dried and evaporated. The expected product is then obtained after purification by chromatography on a silica column using a cyclohexane/ether mixture (95/5) as eluant.

Melting point : 62°C

Step B : Methyl 3-(6-oxo-5,6,7,8-tetrahydronaphth-1-yl)prop-2-enoate

31 mmol of the compound obtained in the preceding Step are placed in 15 ml of triethylamine in the presence of 38 mmol of methyl acrylate, 70 mg of palladium diacetate and 370 mg of tri-ortho-tolylphosphine. The whole is heated at 100°C for 10 hours in an autoclave. After the addition of 300 ml of 1N hydrochloric acid, extraction with dichloromethane, drying and evaporation, the expected product is obtained after purification of the residue by chromatography on a silica column using a cyclohexane/ethyl acetate mixture (70/30) as eluant.

Step C : Methyl 3-(6-benzylamino-5,6,7,8-tetrahydro-naphth-1-yl)prop-2-enoate

14.7 mmol of the compound obtained in the preceding Step are dissolved in 45 ml of 1,2-dichloroethane. 14.7 mmol of benzylamine dissolved in 3 ml of 1,2-dichloroethane and then 58.8 mmol of acetic acid are added. After having stirred the reaction mixture for 45 minutes, 82 mmol of sodium triacetoxyborohydride are added. After 15 hours, the reaction mixture is treated with a saturated solution of sodium hydrogen carbonate and then with 1N sodium hydroxide to pH 8. After decantation and evaporating off the solvents, the crude product is purified by chromato-

graphy using a cyclohexane/ethyl acetate mixture (60/40) as eluant.

Yield : 86 %

Step D : Methyl 3-[6-amino-5,6,7,8-tetrahydronaphth-1-yl]propanoate hydrochloride

12.6 mmol of the compound obtained in the preceding Step are dissolved in ethanol. 12.6 mmol of hydrochloric acid dissolved in ethanol, and then 200 mg of palladium on carbon, are added. The mixture is heated to 50°C and then subjected to the action of hydrogen. After 48 hours, the palladium is filtered off and then the solvents are evaporated off.

Step E : Methyl 3-[6-(4-chlorophenylsulphonyl)amino-5,6,7,8-tetrahydronaphth-1-yl]propanoate

The compound obtained in the preceding Step is subjected to a sulphonylation reaction according to the process described in Step A of Example 5. The product is purified by chromatography on a silica column using a cyclohexane/ethyl acetate mixture (80/20) as eluant.

Step F : 3-{6-[(4-Chlorophenylsulphonyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydronaphth-1-yl}propionic acid sodium salt

The expected product is obtained in accordance with the process described in Step L of Example 1.

Elemental microanalysis :

	C %	H %	N %	Cl %	S %
calculated	54.88	4.61	3.37	8.52	7.71
found	55.19	4.76	3.54	8.66	7.08

EXAMPLE 7 : 3-{6-[(4-Chlorophenylsulphonyl)amino]-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydronaphth-1-yl}propionic acid

The compound of Example 1 in free acid form may also be obtained in accordance with the following process :

Steps A and B : These Steps are identical to Steps A and B of Example 5.

Steps C, D and E : These Steps are identical to Steps D, E and F of Example 1.

Step F : Ethyl [6-(4-chlorophenylsulphonyl)amino-2-trimethylsilyl-5,6,7,8-tetrahydronaphth-1-yl]carboxylate

69 mmol of the compound obtained in the preceding Step and 276 mmol of ethyl trimethylsilylpropynoate are heated to 180°C in the presence of 150 ml of Decalin for 72 hours. After cooling and evaporating off the Decalin, the crude product is chromatographed on a silica column using a cyclohexane/ethyl acetate mixture (80/20) as eluant.

Yield : 72 %

Step G : Ethyl [6-(4-chlorophenylsulphonyl)amino-2-iodo-5,6,7,8-tetrahydronaphth-1-yl]carboxylate

The expected product is obtained in accordance with the process described in Angew. Chem. Int., 7, 488-489, 1977. 46 mmol of the compound obtained in the preceding Step dissolved in 300 ml of dichloromethane are placed in the presence of 46 mmol of ICl (1M solution in dichloromethane). After 1 hour 30, the solvents are evaporated

off and the crude product is chromatographed on a silica column using a cyclohexane/ethyl acetate mixture (80/20) as eluant.

Yield : 85 %

Step H : Ethyl [6-(4-chlorophenylsulphonyl)amino-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydronaphth-1-yl]carboxylate

The expected product is obtained in accordance with the process described in Tet. Lett., 33, 17, 2413-2416, 1992. 196 mmol of tetramethyltin and 2 mmol of tetrakis(triphenylphosphine)palladium are added in succession to 39 mmol of the compound obtained in the preceding Step in 200 ml of N-methylpyrrolidone. The reaction mixture is heated at 110°C for 8 hours. The solvents are then evaporated off and the crude product is chromatographed on a silica column using a cyclohexane/ethyl acetate mixture (80/20) as eluant.

Yield : 95 %

Steps I, J, K and L : These Steps are identical to Steps H, I, J and K of Example 1.

Step M : 3-[6-(4-Chlorophenylsulphonyl)amino-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydronaphth-1-yl]propionic acid

30 mmol of the product obtained in the preceding Step are dissolved in 10 ml of methanol in the presence of 90 mmol of an aqueous 1N sodium hydroxide solution. The reaction mixture is heated at reflux for 30 minutes and then acidified with 1N hydrochloric acid. The expected product is then extracted with ethyl acetate and the solvents are evaporated off.

Melting point : 203°C

Elemental microanalysis :

	C %	H %	N %	Cl %	S %
calculated	58.89	5.44	3.43	8.69	7.86
found	58.63	5.39	3.58	8.87	7.53

EXAMPLES 7a and 7b : α and ß isomers of the compound of Example 7

Steps A to H are identical to Steps A to H of Example 7.

Step I : Ethyl [6-amino-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydronaphth-1-yl]carboxylate

13 mmol of the compound obtained in the preceding Step dissolved in 50 ml of DMPU and 100 ml of tetrahydrofuran are treated at reflux with 80 mmol of samarium iodide for 5 hours. After evaporating off the solvents, the product is fixed on a sulphonic acid resin, washed with water and then precipitated with ammonium hydroxide. The two enantiomers obtained are then separated in conventional manner using a chiral acid. The acid salt is then precipitated. Each enantiomer is then subjected to the following reaction sequence :

Step J : Ethyl [6-(4-chlorophenylsulphonyl)amino-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydronaphth-1-yl]carboxylate α isomer and ß isomer

The method of operation used is identical to that of Step A of Example 5.

Steps K, L, M and N : These Steps are identical to Steps H, I, J and K of Example 1.

Step O : This Step is identical to Step M of Example 7.

EXAMPLE 8 : 3-[6-(1-Naphthylsulphonylamino)-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydronaphth-1-yl]propionic acid

Step A : 4-(1-Naphthylsulphonylamino)cyclohexanol

34 ml of triethylamine and then a solution containing 18.6 g of 1-naphthylsulphonyl chloride in 100 ml of chloroform are added at 5°C to 18.6 g of trans-4-amino-cyclohexanol hydrochloride suspended in 700 ml of chloroform. After reaction for 15 hours, the reaction mixture is poured into 500 ml of water. The expected product is obtained by filtering the precipitate.

Yield : 89 %
Melting point : 174°C

Step B : 4-(1-Naphthylsulphonylamino)cyclohexanone

The method of operation used is identical to the method of operation of Step B of Example 5.

Yield : 94 %

Steps C, D and E : The expected products in these Steps are obtained in accordance with the processes described in Steps D, E and F of Example 1.

Step F : Methyl [6-(1-naphthylsulphonyl)amino-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydronaphth-1-yl]carboxylate

48 mmol of methyl butynoate are added to 11.8 mmol of the compound obtained in Step E in 100 ml of Decalin. The reaction mixture is heated for 6 hours at 270°C in an autoclave. The product is purified by chromatography on a

silica column using a cyclohexane/ethyl acetate mixture (80/20) as eluant.

Steps G, H, I, J and K : The expected products in these Steps are obtained in accordance with the processes described in Steps I, J, K, L and M of Example 7.

The expected 3-[6-(1-naphthylsulphonylamino)-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydronaphth-1-yl]propionic acid is analyzed by proton nuclear magnetic resonance in a solution in $CDCl_3$. Its purity is verified by HPLC.

Elemental microanalysis :

	C %	H %	N %	S %
calculated	68.06	5.95	3.31	7.57
found	67.50	6.13	3.39	7.83

EXAMPLE 9 : 3-[6-(4-Tolylsulphonylamino)-5,6,7,8-tetrahydronaphth-1-yl]propionic acid

Steps A, B, C and D are identical to Steps A, B, C and D of Example 6.

Step E : Methyl 3-[6-(4-tolylsulphonylamino)-5,6,7,8-tetrahydronaphth-1-yl]propanoate

The expected product is obtained in accordance with the method of operation described in Step E of Example 6 with replacement of the sulphonyl chloride with para-toluene-sulphonic acid chloride.

Step F : 3-[6-(4-Tolylsulphonylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-naphth-1-yl]propionic acid

The expected product is obtained in accordance with the process described in Step M of Example 7.

Elemental microanalysis :

	C %	H %	N %	S %
calculated	64.32	6.21	3.75	8.59
found	64.67	6.29	3.84	8.63

EXAMPLE 10 : 3-{6-[(4-Chlorophenylsulphonyl)amino]-3-methyl-5,6,7,8-tetrahydronaphth-1-yl}propionic acid

Step A : 2,3-Dimethyl-5,6,7,8-tetrahydrochrom-3-en-5-one

The expected product is obtained in oil form in accordance with the process described in Tet. Lett., 39, 3407, 1975 by reacting 0.99 mol of cyclohexane-1,3-dione and 1.19 mol of tiglic aldehyde in pyridine.

Elemental microanalysis :

	C %	H %
calculated	74.13	7.92
found	73.97	7.71

Step B : Ethyl (3-methyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydronaphth-1-yl)carboxylate

The expected product is obtained starting from the compound described in the preceding Step and ethyl propiolate in accordance with the process described in J. Org. Chem., 41, 2918, 1976.

Elemental microanalysis :

	C %	H %
calculated	72.39	6.94
found	71.97	6.77

Step C : Ethyl (3-methyl-5-hydroxyimino-5,6,7,8-tetrahydronaphth-1-yl)carboxylate

The expected product is obtained in accordance with the process described in J. Med. Chem., 863, 1972 starting from the compound obtained in the preceding Step and hydroxylamine.

Step D : Ethyl (3-methyl-5-tosyloxyimino-5,6,7,8-tetrahydronaphth-1-yl)carboxylate

The expected product is obtained in accordance with the process described in J. Med. Chem., 863, 1972 starting from the compound described in the preceding Step and tosyl chloride.

Step E : Ethyl (3-methyl-5-oxo-6-amino-5,6,7,8-tetrahydronaphth-1-yl)carboxylate hydrochloride

150 mmol of the compound obtained in the preceding Step are added to 142 mmol of sodium dissolved in 66 ml of ethanol and 730 ml of benzene. After 20 hours' stirring at room temperature, the precipitate is filtered and washed with ether. The organic phases are combined and extracted with 10 % hydrochloric acid. After evaporation of the aqueous phases the expected product is obtained in solid form and is washed with an ethanol/ether mixture (50/50).

Step F : Ethyl [6-(4-chlorophenylsulphonyl)amino-3-methyl-5,6,7,8-tetrahydronaphth-1-yl]carboxylate

35 mmol of the compound obtained in the preceding Step are hydrogenated in 80 ml of acetic acid in the presence of 3 g of 10 % palladium hydroxide on carbon. After

absorption of an equivalent of hydrogen, 3 ml of 70 % perchloric acid are added and hydrogenolysis is continued. The catalyst is then filtered off and 2.1 g of potassium acetate in 20 ml of acetic acid are added to the filtrate. After filtering off the precipitate, the filtrate is evaporated. The residue obtained is then amidated by the addition of 35 mmol of 4-chlorophenylsulphonic acid chloride in chloroform in the presence of 70 mmol of triethylamine. After evaporation, the resulting oil is purified by chromatography on a silica column using a dichloromethane/methanol mixture (99/1) as eluant.

Step G : 6-(4-Chlorophenylsulphonyl)amino-3-methyl-1-hydroxymethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalene

The expected product is obtained in accordance with the process described in Step H of Example 1.

Step H : 6-(4-Chlorophenylsulphonyl)amino-3-methyl-5,6,7,8-tetrahydronaphth-1-ylcarboxaldehyde

The expected product is obtained in accordance with the process described in Step I of Example 1.

Step I : Methyl 3-[6-(4-chlorophenylsulphonyl)amino-3-methyl-5,6,7,8-tetrahydronaphth-1-yl]prop-2-enoate

The expected product is obtained in accordance with the process described in Step J of Example 1.

Step J : Methyl 3-[6-(4-chlorophenylsulphonyl)amino-3-methyl-5,6,7,8-tetrahydronaphth-1-yl]propanoate

The expected product is obtained in accordance with the process described in Step K of Example 1.

Step K : 3-{6-[(4-Chlorophenylsulphonyl)amino]-3-methyl-5,6,7,8-tetrahydronaphth-1-yl]propionic acid

The expected product is obtained in accordance with the process described in Step M of Example 7.

Melting point : 170-173°C

Elemental microanalysis :

	C %	H %	N %	Cl %	S %
calculated	58.89	5.44	3.43	8.69	7.88
found	58.84	5.50	3.50	8.69	7.80

EXAMPLE 11 : 3-{6-[(4-Fluorophenylsulphonyl)amino]-3-methyl-5,6,7,8-tetrahydronaphth-1-yl}propionic acid

The expected product is obtained in accordance with the process described in Example 10 with replacement of 4-chlorophenylsulphonic acid chloride in Step F with 4-fluorophenylsulphonic acid chloride.

Melting point : 174-176°C

Elemental microanalysis :

	C %	H %	N %	S %
calculated	61.37	5.66	3.58	8.19
found	61.57	5.71	3.64	7.92

EXAMPLE 12 : 3-{6-[(4-Chlorophenylsulphonyl)amino]-2-phenyl-5,6,7,8-tetrahydronaphth-1-yl}propionic acid

Steps A to F : These Steps are identical to Steps A to F of Example 1.

Step G : Methyl [6-(4-chlorophenylsulphonyl)amino-2-tributylstannanyl-5,6,7,8-tetrahydronaphth-1-yl]carboxylate

The expected product is obtained in accordance with the process described in Step G of Example 1 with replacement of methyl but-2-ynoate with methyl 3-tributylstannanyl-propynoate.

Step H : Methyl [6-(4-chlorophenylsulphonyl)amino-2-phenyl-5,6,7,8-tetrahydronaphth-1-yl]carboxylate

750 µl of bromobenzene and 80 mg of tetrakis(triphenylphosphine)palladium are added in succession to 1 g of the compound obtained in the preceding Step dissolved in 20 ml of N-methylpyrrolidone. The reaction mixture is heated at 110°C for 16 hours. After evaporating off the solvent and chromatography on a silica column using a cyclohexane/ethyl acetate mixture (80/20) as eluant, the expected product is obtained.

Steps I to M : These Steps are identical to Steps I to M of Example 7 and yield the title product.

Melting point : 98-100°C

Elemental microanalysis :

	C %	H %	N %	Cl %	S %
calculated	63.89	5.15	2.98	7.54	6.82
found	63.61	5.15	3.03	8.45	6.43

EXAMPLE 13 : **3-{6-[(4-Chlorophenylsulphonyl)amino]-2-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydronaphth-1-yl}propionic acid**

The expected product is obtained in accordance with the process described in Example 1 with replacement of methyl but-2-ynoate with methyl 4-methylpent-2-ynoate. The free acid is obtained directly in Step L by extraction with ethyl acetate.

Melting point : 167-169°C

Elemental microanalysis :

	C %	H %	N %	Cl %	S %
calculated	60.61	6.01	3.21	8.13	7.35
found	60.60	5.95	3.30	8.20	6.76

EXAMPLE 14 : **3-{6-[(4-Chlorophenylsulphonyl)amino]-3-(pyridin-3-yl)methyl-5,6,7,8-tetrahydronaphth-1-yl}propionic acid**

Steps A to F are identical to Steps A to F of Example 1.

Step G : 3-Bromo-6-(4-chlorophenylsulphonyl)amino-2-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-2H-benzo[e]pyran

The expected product is obtained in accordance with the process described in Synthesis, 34, 8, 2239-2244, 1969. 50 g of the compound obtained in Step F are suspended in 500 ml of acetic acid. The mixture is stirred vigorously and 8 ml of bromine are added. After 4 hours' stirring at room temperature, the solvent is evaporated off. The residue is purified by chromatography on a silica column using a cyclohexane/ethyl acetate mixture (50/50) as eluant.

Melting point : 168-170°C

Step H : Methyl [3-bromo-6-(4-chlorophenylsulphonyl)-amino-5,6,7,8-tetrahydronaphth-1-yl]carboxylate

5 g of the compound obtained in the preceding Step are placed in an autoclave with 5 ml of methyl propynoate and 80 ml of Decalin and the whole is heated at 200°C for 16 hours. The expected product is then obtained after purification by chromatography on a silica column using a cyclohexane/ethyl acetate mixture (80/20) as eluant.

Step I : 3-Bromo-6-(4-chlorophenylsulphonyl)amino-1-hydroxymethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalene

The expected product is obtained in accordance with the process described in Step H of Example 1.

Step J : 3-Bromo-6-(4-chlorophenylsulphonyl)amino-5,6,7,8-tetrahydronaphth-1-ylcarboxaldehyde

The method of operation is identical to that described in Step I of Example 1.

Step K : 6-(4-Chlorophenylsulphonyl)amino-3-(pyridin-3-yl)methyl-5,6,7,8-tetrahydronaphth-1-ylcarboxaldehyde

3.75 g of 3-tributylstannanylmethylpyridine and 0.4 g of tetrakis(triphenylphosphine)palladium are added in succession to 1.57 g of the compound obtained in the preceding Step dissolved in 10 ml of N-methylpyrrolidone. The reaction mixture is heated at 110°C for 7 hours. After evaporating off the solvent and chromatography on a silica column using a cyclohexane/ethyl acetate mixture (40/60) as eluant, the expected product is obtained.

Step L : Methyl 3-[6-(4-chlorophenylsulphonyl)amino-3-(pyridin-3-yl)methyl-5,6,7,8-tetrahydronaphth-1-yl]prop-2-enoate

800 mg of (methoxycarbonylmethylidene)triphenylphosphorane are added to 930 mg of the compound obtained in the preceding Step dissolved in 25 ml of dichloromethane. After 48 hours at room temperature, the solvent is evaporated off and the expected product is obtained after purification by chromatography on a silica column using a cyclohexane/ethyl acetate mixture (50/50) as eluant.

Step M : Methyl 3-[6-(4-chlorophenylsulphonyl)amino-3-(pyridin-3-yl)methyl-5,6,7,8-tetrahydronaphth-1-yl]propanoate

95 mg of cobalt chloride hexahydrate and, in small portions, 121 mg of sodium borohydride, are added in succession, at room temperature, to 800 mg of the compound obtained in the preceding Step dissolved in 20 ml of methanol. After stirring for 2 hours, the solvent is evaporated off. The expected product is purified on a silica column using a cyclohexane/ethyl acetate mixture (50/50) as eluant.

Step N : 3-{6-[(4-Chlorophenylsulphonyl)amino]-3-(pyridin-3-yl)methyl-5,6,7,8-tetrahydronaphth-1-yl}propionic acid

4 ml of 1N sodium hydroxide are added to 610 mg of the product obtained in the preceding Step dissolved in 50 ml of methanol. The mixture is heated at reflux for 2 hours. After cooling the solution, acetic acid is added to pH 6. The expected product is then obtained by filtration.

EXAMPLE 15 : 3-{6-[(4-Chlorophenylsulphonyl)amino]-2-methyl-3-(pyridin-3-yl)methyl-5,6,7,8-tetrahydronaphth-1-yl}propionic acid

The expected product is obtained in accordance with the process described in Example 14 with replacement of methyl propynoate in Step H with methyl but-2-ynoate.

EXAMPLE 16 : 3-[3-(4-Chlorophenylsulphonyl)aminochroman-8-yl]propionic acid

Step A : 3-(2-Bromophenoxy)propionic acid

1 mol of 3-bromopropionic acid potassium salt and 1 mol of potassium 2-bromophenate are heated at reflux in 1 litre of ethanol and 200 ml of water. After evaporating off the solvents and taking up the residue in water, the pH is adjusted to 7.2. The aqueous phase is washed with ethyl acetate and acidified, and the expected product is obtained by filtration of the resulting precipitate.

Step B : 3-Bromochroman-4-one

326 mmol of the compound obtained in the preceding Step are heated to 100°C in the presence of 500 g of polyphosphonic acid. 1.5 kg of ice are then added to the mixture and, after extraction with ethyl acetate and evaporation, the expected product is obtained.

Melting point : 48-51°C

Step C : Methyl 3-(4-oxochroman-8-yl)prop-2-enoate

20 mmol of the compound obtained in the preceding Step, 24.5 ml of methyl acrylate, 300 ml of triethylamine, 0.6 g of palladium acetate and 10 mmol of tri-ortho-

tolylphosphine are heated at 100°C for 10 hours. After concentration in vacuo, the residue is taken up in dichloromethane. The organic phase is washed with 1N hydrochloric acid and then with water and evaporated to yield the expected product.

Steps D, E and F : These Steps are identical to Steps C, D and E of Example 10 and yield methyl 3-(3-amino-4-oxochroman-8-yl)prop-2-enoate.

Step G : Methyl 3-[3-(4-chlorophenylsulphonyl)amino-chroman-8-yl]propanoate

The compound obtained in the preceding Step is hydrogenated in acetic acid at 70°C at a pressure of 3 bars in the presence of palladium on carbon. When 2 equivalents of hydrogen have been absorbed, perchloric acid is added at 70°C and hydrogenolysis is continued. The product is then treated under the same conditions as those described in Step F of Example 10.

Step H : 3-[3-(4-Chlorophenylsulphonyl)aminochroman-8-yl]propionic acid

The expected product is obtained by hydrolysis of the compound described in the preceding Step under the conditions described in Step K of Example 10.

Elemental microanalysis :

	C %	H %	N %	S %
calculated	54.61	4.58	3.54	8.10
found	54.51	4.50	3.68	7.90

EXAMPLE 17 : 3-[3-(4-Fluorophenylsulphonyl)aminochroman-8-yl]propionic acid

The expected product is obtained in accordance with the process described in Example 16 using 4-fluorophenylsulphonic acid chloride.

Elemental microanalysis :

	C %	H %	N %	S %
calculated	56.98	4.78	3.69	8.45
found	56.46	5.03	3.60	8.55

Pharmacological study of the compounds of the invention

EXAMPLE 18 : Platelet aggregation in the rabbit

Rabbits (2-3 kg) are anaesthetized with sodium pentobarbital (30 mg/kg i.v.). After cannulization of the left carotid artery, blood is removed over sodium citrate (0.109M) (1 vol of citrate per 9 vol. of blood). Platelet-rich plasma (PRP) is obtained by centrifugation (20°C) at 250 g for 20 minutes and platelet-poor plasma (PPP) is obtained by centrifugation at 1000 g (10 min.). The number of platelets (PL) in the PRP is adjusted to from 300-350000 PL/mm^3 by dilution with autologous PPP. The PRP is preserved at room temperature until the test, and is used within 4 hours following its removal. Platelet aggregation is carried out at 37°C in siliconised glass tubes using an aggregometer. The PRP and PLs are stirred at 1000 revs/min. In order to study the activity of the thromboxane antagonists, the PRP is incubated for 1 minute at 37°C, then the antagonist is added for a period of 3 minutes before the addition of the agonist U46619 (1 μM). The final volume in the cuvette is then 250 μl. The intensity of the platelet aggregation is established by taking the maximum ampli-

tude of the aggregation curves and is expressed as a percentage of the luminous transmission (% T). The activity of the antagonists is expressed as the IC_{50}, that is to say the concentration of the substance that induces 50 % inhibition of the aggregation response induced by U46619.

The compounds of the invention inhibit platelet aggregation induced by the TXA_2 agonist U46619. The IC_{50}s illustrated in the Table below show that the compounds of the invention have an activity that is equal or superior to that of the reference compound BAY U3405.

Example	IC_{50} (µM) Rabbit
ex. 1	0.24
ex. 2	0.82
ex. 3	0.27
ex. 4	0.16
ex. 6	0.060
ex. 9	0.32
ex. 10	0.18
ex. 11	0.67
ex. 12	0.097
ex. 13	0.16
ex. 16	0.25
ex. 17	1.1
BAY U3405	1.10

EXAMPLE 19 : Platelet aggregation in the dog :

After anaesthetizing the animal with sodium pentobarbital (30 mg/kg i.v.), arterial blood is removed over sodium citrate (0.109M) (1 vol. of citrate per 9 vol. of blood). Platelet-rich plasma (PRP) is obtained after centrifugation (20°C) at 200 g for 10 minutes. The number of platelets in the PRP is on average 300 000 PL/mm^3. The

PRP is preserved at room temperature until the test, and is used within 4 hours following its removal.
The canine platelets respond weakly to U46619 alone. The addition of adrenaline, which on its own does not induce aggregation, makes it possible to obtain a greater aggregation response to U46619. The PRP is incubated for 3 minutes at 37°C in the presence of the antagonist to be tested. Aggregation is then achieved by the addition of adrenaline (10 μM), followed by the addition of U46619 (1 μM) 30 seconds later. The effect of the antagonists is measured and the IC_{50} is determined as the concentration of antagonist required to produce 50 % inhibition of the aggregation responses to U46619 + adrenaline.
The compounds of the invention inhibit the platelet aggregation induced by the TXA_2 agonist U46619. The IC_{50}s illustrated in the Table below show that the compounds of the invention have an activity equal or superior to that of the reference compound BAY U3405.

Example	IC_{50} (µM) Dog
ex. 1	0.028
ex. 2	0.083
ex. 3	0.010
ex. 4	0.010
ex. 6	0.003
ex. 8	0.15
ex. 9	0.015
ex. 10	0.011
ex. 11	0.056
ex. 12	0.012
ex. 13	0.042
ex. 16	0.020
BAY U3405	0.110

EXAMPLE 20 : Platelet aggregation in man :

Venous blood is obtained from human volunteers who have not taken aspirin for at least 14 days prior to the experiment. Blood is removed over sodium citrate (0.109M) (1 vol. of citrate per 9 vol. of blood). Platelet-rich plasma (PRP) is obtained after centrifugation (20°C) at 200 g for 10 minutes. The number of platelets is on average 250 000 PL/mm^3. The PRP is preserved at room temperature until the test, and is used within 2 hours following its removal. The antagonists are tested in accordance with the procedure described in Example 19, using U46619 at a concentration of 0.3 μM.
The compounds of the invention inhibit the platelet aggregation induced by the TXA_2 agonist U46619. The IC_{50} of the compound of Example 1 is 84 nM while that of the reference product BAY U3405 is 180 nM.

EXAMPLE 21 : Specific binding to human platelet membranes

The assays for specific binding to platelet TXA_2 receptors are carried out using ^3H SQ29548 as ligand (in accordance with the protocol described by A. Hedberg et al., J.Pharm. Exp. Ther., 245, 786-792, 1988). The experiments take place at a temperature of 25°C in a final reaction volume of 0.2 ml in the presence of 0.1 mg of platelet membranes prepared from human platelets that have been washed, comminuted and centrifuged. The activity of the products of the invention is determined by competition experiments in which increasing concentrations of product are placed in the presence of a fixed concentration of ^3H-SQ29548. Using this protocol it is possible to produce inhibition curves for each antagonist studied. The 50 % inhibition concentration is determined by non-linear regression by the "Simplex" method described by M.S. CACECI et al. (BYTE, 340-362, May 1984),

calculated in accordance with the model of the law of mass action of C. Michaelis et al. (Biochem. Zeitschrift (Biochemical Journal), 49, 333-369, 1913). The inhibition constant is then determined using the Cheng and Prusoff formula (Biochem. Pharmacol., 22, 3099-3108, 1973). The substances of the invention inhibit the specific binding of ^{3}H-SQ29548. The Ki of the compound of Example 1 is 0.96 nM, demonstrating a strong affinity for the platelet TXA^2 receptors. The activity is greater than that of the reference, BAY U3405, which has a Ki of 3.61 nM in the same test.

EXAMPLE 22 : Ex vivo platelet aggregation in the dog

Experiments are carried out using a non-anaesthetized dog. After applying a tourniquet and introducing a needle into the cephalic vein, blood is removed over sodium citrate (0.109M). The blood is kept at room temperature. The platelet aggregation is measured in the whole blood using an impedance probe in an aggregometer. The pro-aggregation activity of the thromboxane receptor agonist U46619 is tested in the presence of adrenaline (10 μM). The products of the invention and the reference substances are administered to the dogs orally after the control test has been carried out. Blood samples are then taken at specific times : t = 30 min, 1 h, 2 h, 6 h, 24 h, 48 h... until complete return of the aggregation activity of U46619 has occurred. The products of the invention fully inhibit the ex vivo platelet aggregation induced by U46619. The compound of Example 1, at doses of from 10 to 3000 μg/kg, fully inhibits for at least 3 days and, with the stronger dose, for up to 11 days, the platelet aggregation unduced by U46619. After that, the proaggregation activity of U46619 gradually returns. The compound of Example 1, at a dose of 10 μg/kg per os, fully inhibits for at least 3 days the platelet aggrega-

tion induced by U46619. At the stronger dose of 100 µg/kg per os, it inhibits for at least 8 days the platelet aggregation induced by U46619. The same result was obtained with 3 mg/kg per os of that compound. The compound of Example 10 at a dose of 100 µg/kg per os inhibits for 5 days the platelet aggregation induced by U46619. The anti-aggregation effect of the compounds of the invention lasts longer than that observed with BAY U3405. In fact, at a dose of 100 µg/kg per os, complete inhibition of aggregation obtained with BAY U3405 lasts for only 6 hours. The experiments show that the compounds of the invention are well absorbed per os and have a very significant duration of action in respect of platelet TXA_2 receptors.

EXAMPLE 23 : Experimental thrombosis in the carotid artery of the guinea-pig

The technique recently described by Roux et al., Thrombosis and Haemotosis, 71 : 252-256 (1994) was used to measure the antithrombotic effect of our products. Male guinea-pigs (390 to 420 g) were anaesthetized with ketamine hydrochloride (90 mg/kg i.m.) and xylazine (12 mg/kg i.m.), A catheter is introduced into the left jugular vein to allow the i.v. injection of the substances. The right carotid artery is prepared and a Doppler probe (20 MHz) is installed to allow measurement of the blood flow. At a distance of two mm from the Doppler probe, a subendothelial lesion is produced using a clip ("pinching"). After the production of that lesion the flow decreases and stops completely (between 1 and 2 minutes). When the flow is zero, the artery is touched, which removes the occlusive thrombus, and the flow is restored (see Roux et al., 1994). This thrombotic process is repeated and the cyclic reductions in flow (CFV = cyclic flow variations) are expressed in the form of

number per 20 minutes. In the control carotid arteries (n=4), the CFV are counted for two periods of 20 minutes: during the first period 9±1 CFV/20 min are counted, while in the second period 8±1 CFV/20 min are counted. In a group of animals (n=3) treated with the compound of Example 1, 10±2 CFV/20 min are counted before treatment and 0.3±0.3 CFV/20 min are counted after i.v. injection of 100 μg/kg. These results demonstrate a powerful antithrombotic effect.

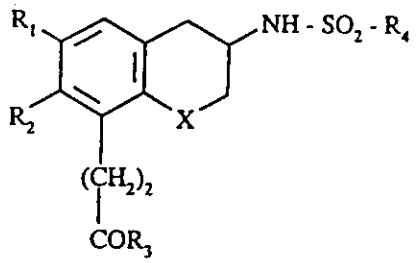
EXAMPLE 24 : Pharmaceutical Composition

Formulation for the preparation of 1000 tablets each containing 10 mg of active ingredient

Compound of Example 1	10 g
hydroxypropyl cellulose	2 g
wheat starch	10 g
lactose	100 g
magnesium stearate	3 g
talc	3 g

CLAIMS

1. Compounds of formula (I) :



wherein :

R_1, R_2, which are identical or different, each represents a hydrogen atom, a halogen atom, a straight-chain or branched (C_1-C_6)-alkyl group, a phenyl group (unsubstituted or substituted by one or more halogen atoms or straight-chain or branched (C_1-C_6)-alkyl, straight-chain or branched (C_1-C_6)-alkoxy or trihalomethyl groups), a benzyl group, a pyridylmethyl group, or an imidazolylmethyl, thiazolylmethyl, pyridyl, imidazolyl or thiazolyl group,

or

R_1 and R_2 form together with the carbon atoms to which they are attached a cyclopentane or cyclohexane ring,

R_3 represents a hydroxy group, a straight-chain or branched (C_1-C_6)-alkoxy group or amino (unsubstituted or substituted by one or two straight-chain or branched (C_1-C_6)-alkyl groups),

R_4 represents a straight-chain or branched (C_1-C_6)-alkyl group, a phenyl group (unsubstituted or substituted by one or more halogen atoms or straight-chain or branched (C_1-C_6)-alkyl, straight-chain or branched

(C_1-C_6)-alkoxy, trihalomethyl or hydroxy groups), a naphthyl group, a pyridyl group, a thienyl group or a thiazolyl group,

X represents a methylene group or an oxygen or sulphur atom,

the enantiomers thereof, and also the addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable base.

2. Compounds of formula (I) according to claim 1, wherein R_1 represents a hydrogen atom or a methyl group.

3. Compounds of formula (I) according to claim 1 wherein R_2 represents a methyl group.

4. Compounds of formula (I) according to claim 1 wherein X represents a methylene group.

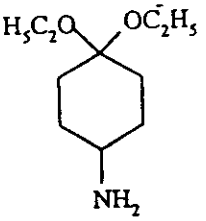
5. Compound of formula (I) according to claim 1 which is {6-[(4-chlorophenylsulphonyl)amino]-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydronaphth-1-yl}propionic acid, and also the addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable base.

6. Process for the preparation of compounds of formula (I) according to claim 1 wherein X represents a methylene group, characterised in that there is used as starting material a sulphonyl chloride of formula (II) :

$$R_4\text{-}SO_2Cl \qquad (II)$$

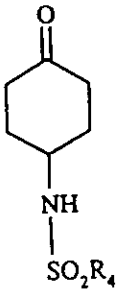
wherein R_4 is as defined for formula (I),
which is reacted in basic medium :

either with a cyclohexylamine of formula (III) :



(III)

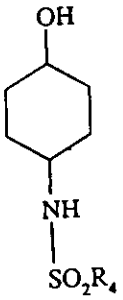
(prepared from the corresponding cyclohexanone by reaction, under an inert atmosphere, with benzylamine in the presence of sodium triacetoxyborohydride followed by hydrogenolysis)
to yield the compound of formula (IV) :



(IV)

wherein R_4 is as defined for formula (I),

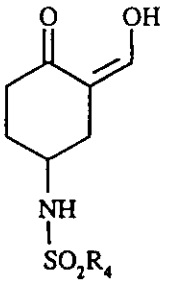
or with 4-aminocyclohexanol,
to yield the compound of formula (V) :



(V)

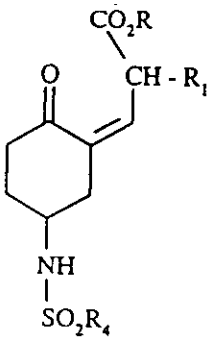
wherein R_4 is as defined for formula (I),
which is oxidised with the aid of Jones reagent (chromic acid in acetone and aqueous sulphuric acid),
to yield the compound of formula (IV) described above,

which compound of formula (IV) is reacted with ethyl formate in the presence of sodium hydride
to yield the compound of formula (VI) :



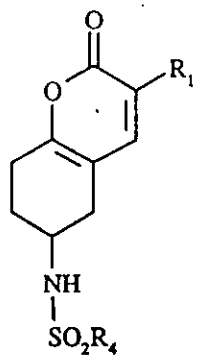
(VI)

wherein R_4 is as defined for formula (I),
which is then subjected, depending on the nature of the compounds of formula (I) it is desired to obtain, to the action of an alkoxycarbonylmethylenetriphenylphosphorane optionally substituted in the α-position of the ester group by a halogen atom, a straight-chain or branched (C_1-C_6)-alkyl group, a phenyl group (unsubstituted or substituted by one or more halogen atoms or straight-chain or branched (C_1-C_6)-alkyl, straight-chain or branched (C_1-C_6)-alkoxy or trihalomethyl groups), a benzyl group, a pyridylmethyl group or by an imidazolylmethyl group,
to yield the compound of formula (VII) :



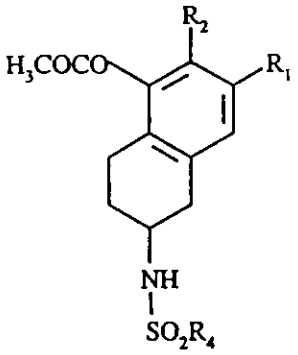
(VII)

wherein R_1 and R_4 are as defined for formula (I) and R represents a straight-chain or branched (C_1-C_6)-alkyl group,
which is then subjected to reaction with p-toluenesulphonic acid or trifluoroacetic acid
to yield the compound of formula (VIII) :



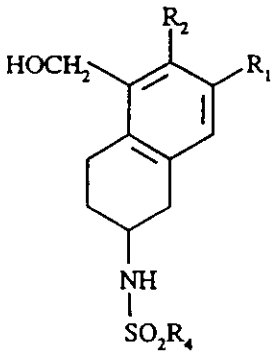
(VIII)

wherein R_1 and R_4 are as defined for formula (I), which is subjected to a Diels-Alder reaction with a suitably substituted alkyl alk-2-ynoate to yield, after possible rearrangement, the compound of formula (IX) :



(IX)

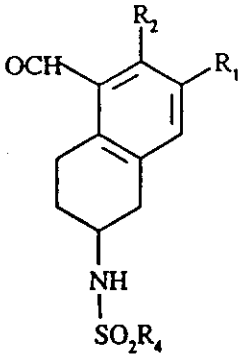
wherein R_1, R_2 and R_4 are as defined for formula (I), which is subjected to the action of lithium aluminium hydride in anhydrous medium to yield the compound of formula (X) :



(X)

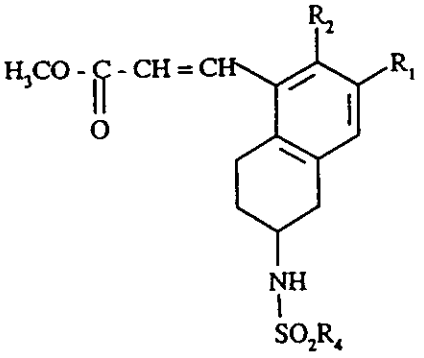
wherein R_1, R_2 and R_4 are as defined for formula (I),

which is reacted with an oxidizing agent, such as 4-benzylpyridinium dichromate,
to yield the aldehyde of formula (XI) :



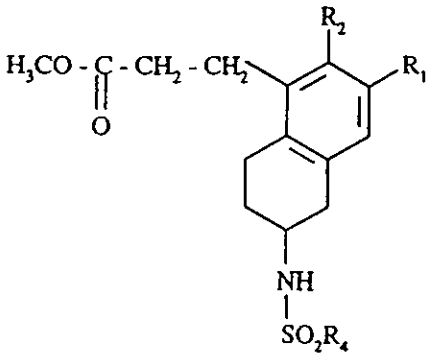
(XI)

wherein R_1, R_2 and R_4 are as defined for formula (I), which is reacted with (methoxycarbonylmethylene)triphenylphosphorane
to yield the compound of formula (XII):



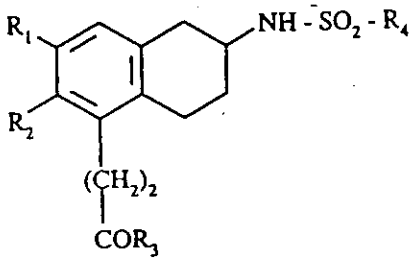
(XII)

wherein R_1, R_2 and R_4 are as defined for formula (I), which is reduced with the aid of samarium iodide in the presence of methanol
to yield the compound of formula (XIII) :



(XIII)

wherein R_1, R_2 and R_4 are as defined for formula (I), which is then converted into the corresponding acid, ester or amide according to a conventional technique of organic chemistry,
to yield the compound of formula (I/a), a particular case of compounds of formula (I) :

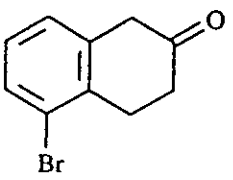


(I/a)

wherein R_1, R_2, R_3 and R_4 are as defined for formula (I),

- which may, where necessary, be purified according to a conventional purification technique,
- which is separated, where appropriate, into its isomers according to a conventional separation technique,
- which is converted, if desired, into its addition salts with a pharmaceutically acceptable base.

7. Process for the preparation of compounds of formula (I) according to claim 1 wherein R_1 and R_2 represent a hydrogen atom and X represents a methylene group, characterised in that there is used as starting material a compound of formula (XIV) :

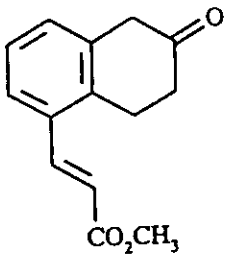


(XIV)

which is reacted with excess methyl acrylate in the presence of a catalytic amount of palladium acetate and

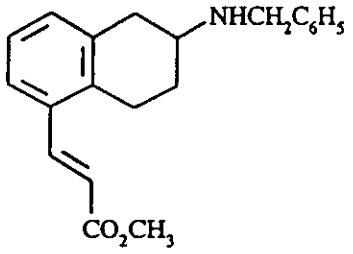
tri-ortho-tolylphosphine in triethylamine,

to yield the compound of formula (XV) :



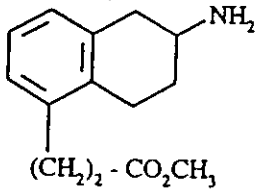
(XV)

which is converted by reaction with benzylamine, in the presence of sodium triacetoxyborohydride, into the compound of formula (XVI) :



(XVI)

which is subjected to catalytic hydrogenation to yield the compound of formula (XVII) :

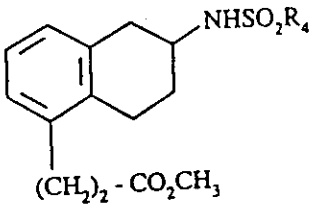


(XVII)

which is reacted in basic medium with a sulphonyl chloride of formula (II) :

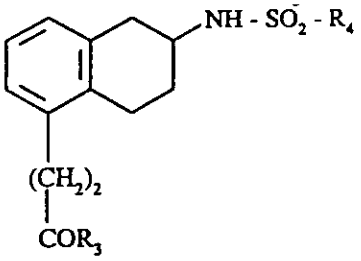
$$R_4SO_2Cl \qquad \text{(II)}$$

wherein R_4 is as defined for formula (I),
to yield the compound of formula (XVIII) :



(XVIII)

wherein R_4 is as defined for formula (I),
which is then converted into the corresponding acid, ester or amide according to a conventional technique of organic chemistry,
to yield the compound of formula (I/b), a particular case of compounds of formula (I) :

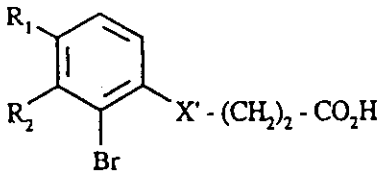


(I/b)

wherein R_3 and R_4 are as defined for formula (I),

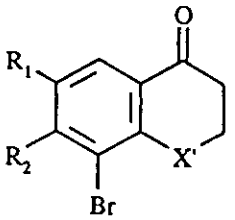
- which may, where necessary, be purified according to a conventional purification technique,
- which is separated, where appropriate, into its isomers according to a conventional separation technique,
- which is converted, if desired, into its addition salts with a pharmaceutically acceptable base.

8. Process for the preparation of compounds of formula (I) according to claim 1 wherein X=X' represents a sulphur or oxygen atom, characterised in that there is used as starting material a compound of formula (XIX) :



(XIX)

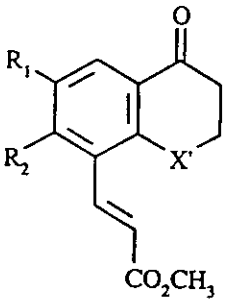
wherein R_1 and R_2 are as defined for formula (I) and X' represents a sulphur or oxygen atom,
which is cyclised in the presence of polyphosphoric acid to yield the compound of formula (XX) :



(XX)

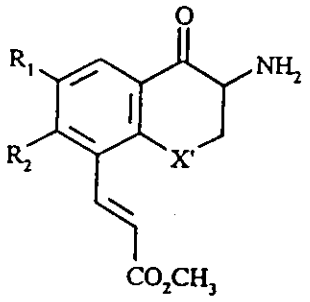
wherein R_1, R_2 and X' are as defined above,
which is reacted with excess methyl acrylate in the presence of a catalytic amount of palladium acetate and tri-ortho-tolylphosphine in triethylamine,

to yield the compound of formula (XXI) :



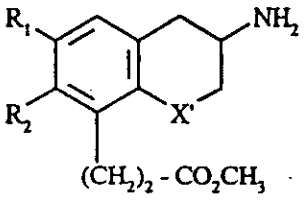
(XXI)

wherein R_1, R_2 and X' are as defined above,
which is reacted with hydroxylamine, then with tosyl chloride and finally is subjected to Neber rearrangement to yield the compound of formula (XXII) :



(XXII)

wherein R_1, R_2 and X' are as defined above,
which is then subjected to reduction in the presence of a catalyst to yield the compound of formula (XXIII) :

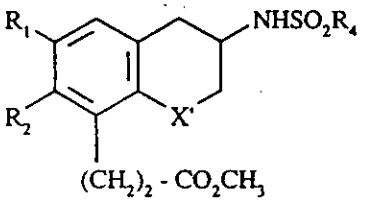


(XXIII)

wherein R_1, R_2 and X' are as defined above,
which is reacted in basic medium with a sulphonyl chloride of formula (II) :

$$R_4SO_2Cl \qquad (II)$$

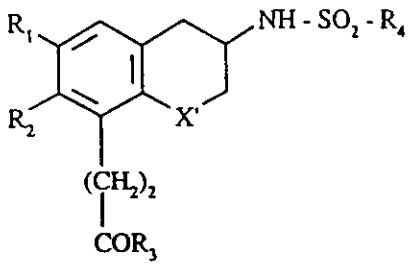
wherein R_4 is as defined for formula (I),
to yield the compound of formula (XXIV) :



(XXIV)

wherein R_1, R_2, R_4 and X' are as defined above,
which is then converted into the corresponding acid, ester or amide according to a conventional technique of organic chemistry,

to yield the compound of formula (I/c), a particular case of compounds of formula (I) :

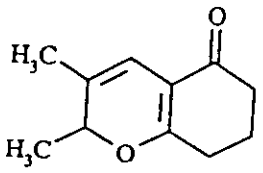


(I/c)

wherein R_1, R_2, R_3, R_4 and X' are as defined above,

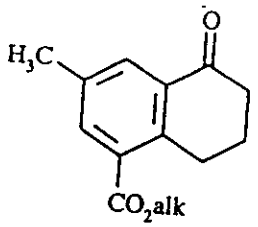
- which may, where necessary, be purified according to a conventional purification technique,
- which is separated, where appropriate, into its isomers according to a conventional separation technique,
- which is converted, if desired, into its addition salts with a pharmaceutically acceptable base.

9. Process for the preparation of compounds of formula (I) according to claim 1 wherein X represents a methylene group, R_1 represents a methyl group and R_2 represents a hydrogen atom, characterised in that there is used as starting material 1,3-cyclohexanedione which is reacted with tiglic aldehyde to yield the compound of formula (XXV) :



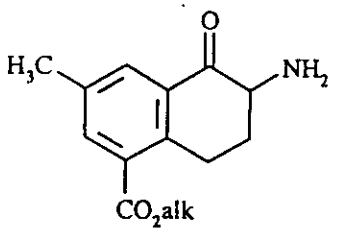
(XXV)

which is reacted with an alkyl propiolate to yield the compound of formula (XXVI) :



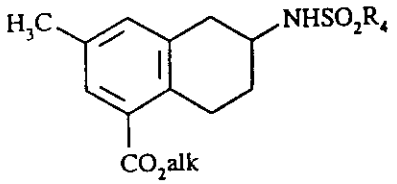
(XXVI)

wherein alk represents an alkyl group, which is reacted with hydroxylamine, then with tosyl chloride and finally is subjected to Neber rearrangement
to yield the compound of formula (XXVII) :



(XXVII)

wherein alk is as defined above, which is then subjected to catalytic reduction, and subsequently to the action of a sulphonyl chloride of formula (II) according to claim 6,
to yield the compound of formula (XXVIII) :



(XXVIII)

wherein R_4 and alk are as defined above,

which compound of formula (XXVIII) is then subjected to the sequence of reactions according to claim 6 described for the conversion of the compound of formula (IX) into the compound of formula (I/a), and yields the corresponding compound of formula (I).

10. Pharmaceutical compositions comprising as active

ingredient at least one compound according to any one of claims 1 to 5, alone or in combination with one or more pharmaceutically acceptable, inert, non-toxic carriers.

11. Pharmaceutical composition according to claim 10, comprising at least one active ingredient according to any one of claims 1 to 5 for use as an antithrombotic agent.

REGISTER ENTRY FOR EP0648741

European Application No EP94402299.5 filing date 13.10.1994

Application in French

Priority claimed:
15.10.1993 in France - doc: 9312237

Designated States BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU NL PT SE AT

Title 1,2,3,4-TETRAHYDRONAPHTHALENE, CHROMAN AND THIOCHROMAN DERIVATIVES AS ANTITHROMBOTIC AGENTS.

Applicant/Proprietor
ADIR ET COMPAGNIE, 1 rue Carle Hébert, F-92415 Courbevoie Cédex, France
[ADP No. 50182500002]

Inventors
GILBERT LAVIELLE, 1 Avenue Lilly, F-78170 La Celle Saint-Cloud, France
[ADP No. 55585863001]

THIERRY DUBUFFET, 5 résidence du Coteau, F-94240 L'Hay les Roses, France
[ADP No. 61144457001]

OLIVIER MULLER, 12 Place du Noyer, F-95300 Ennery, France
[ADP No. 62892864001]

MICHEL LAUBIE, 35, avenue Foch, F-92420 Vaucresson, France
[ADP No. 51483840001]

TONY VERBEUREN, 60 bis rue Aristide Briand, F-78540 Vernouillet, France
[ADP No. 59677690001]

SERGE SIMONET, 43 rue Désiré Clément, F-78700 Conflans Sainte Honorine, France
[ADP No. 62269360001]

JEAN-JACQUES DESCOMBES, 41 bis rue des cahouettes, F-93360 Neuilly-Plaisance, France
[ADP No. 62159546001]

Classified to
C07C A61K C07D

Address for Service
ABEL & IMRAY, Northumberland House, 303-306 High Holborn, LONDON, WC1V 7LH, United Kingdom
[ADP No. 00000174001]

Publication No EP0648741 dated 19.04.1995 and granted by EPO 18.12.1996.
Publication in French

Examination requested 17.10.1994

Patent Granted with effect from 18.12.1996 (Section 25(1)) with title 1,2,3,4-TETRAHYDRONAPHTHALENE, CHROMAN AND THIOCHROMAN DERIVATIVES AS ANTITHROMBOTIC AGENTS. Translation filed 18.03.1997

21.03.1997 Patent Granted with effect from 18.12.1996 (Section 25(1)) with title 1,2,3,4-TETRAHYDRONAPHTHALENE, CHROMAN AND THIOCHROMAN DERIVATIVES AS ANTITHROMBOTIC AGENTS. Translation filed 18.03.1997
Entry Type 2.2 Staff ID. MH1 Auth ID. F54

**** END OF REGISTER ENTRY ****

RENEWAL DETAILS

PUBLICATION NUMBER EP0648741

PROPRIETOR(S)

ADIR ET COMPAGNIE, 1 rue Carle Hébert, F-92415 Courbevoie Cédex, France

DATE FILED 13.10.1994

DATE GRANTED 18.12.1996

DATE NEXT RENEWAL DUE 13.10.1998

DATE NOT IN FORCE

DATE OF LAST RENEWAL

YEAR OF LAST RENEWAL 00

STATUS PATENT IN FORCE

**** END OF REPORT ****