

12)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22) Date de dépôt : 24.09.97.

30) Priorité :

43) Date de mise à la disposition du public de la demande : 26.03.99 Bulletin 99/12.

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

60) Références à d'autres documents nationaux apparentés :

71) Demandeur(s) : ROUSSEL UCLAF SOCIETE ANONYME — FR.

72) Inventeur(s) : CARNIATO DENIS, GADEK R THOMAS, GOURVEST JEAN FRANCOIS, KNOLLE JOCHEN, MCDOWELL ROBERT et PEYMAN ANUS-CHIRWAN.

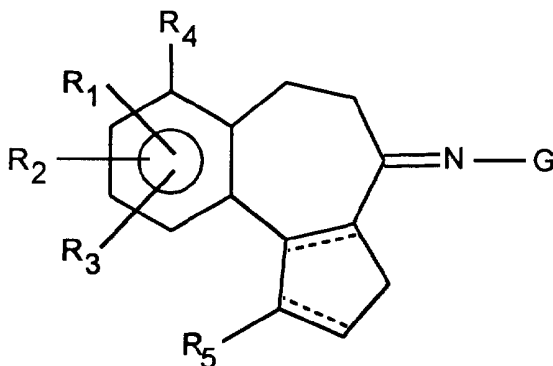
73) Titulaire(s) :

74) Mandataire(s) : HOECHST MARION ROUSSEL.

54) NOUVEAUX COMPOSES TRICYCLIQUES, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES INTERMEDIAIRES DE CE PROCEDE, LEUR APPLICATION A TITRE DE MEDICAMENTS ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES LES RENFERMANT.

57) L'invention a pour objet les produits de formule (I)

cription, ainsi que les sels d'addition avec les acides, les bases et les esters, leur procédé de préparation et les intermédiaires de ce procédé, leur application à titre de médicaments et les compositions pharmaceutiques les renfermant.

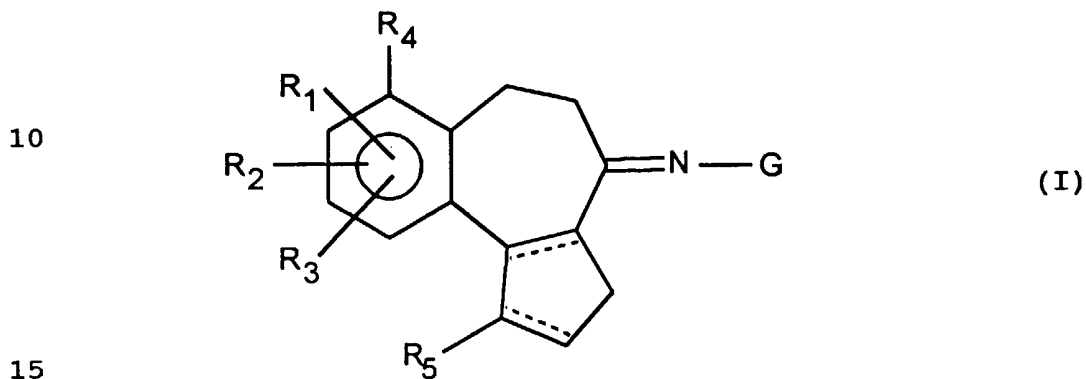


dans laquelle R<sub>1</sub> représente -CONH-[A]-[B]-COR<sub>6</sub>, [A], [B], R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> et G sont tels que définis dans la des-



La présente invention concerne de nouveaux composés tricycliques, leur procédé de préparation et les intermédiaires de ce procédé, leur application à titre de médicaments et les compositions pharmaceutiques les renfermant.

5 La présente invention a pour objet les composés de formule générale (I) :



dans laquelle  $R_1$  représente un groupement

$-\text{CONH}-[\text{A}]-[\text{B}]-\text{COR}_6$ ,  $-\text{[A]}-$  représentant un radical bivalent

20 dérivé d'un hydrocarbure acyclique, linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, comportant de 1 à 12 atomes de carbone, substitué par le groupement (Z) ou non substitué, [B] représentant un radical phényle, un radical  $\text{CH}(\text{Z})$ , ou une simple liaison,

25 (Z) représente un atome d'hydrogène, un groupement

$(\text{D})_{0-6}-\text{NRaRb}$ ,  $(\text{D})_{0-6}-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{Rc}$ ,  $(\text{D})_{0-6}-\text{NH}-\text{CO}_2-\text{Rc}$ ,

$(\text{D})_{0-6}-\text{NH}-\text{CO}-\text{Rc}$ ,  $(\text{D})_{0-6}-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{Rc}$ ,  $(\text{D})_{0-6}-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{Rc}$ ,

$(\text{D})_{0-6}-\text{CO}_2-\text{Rc}$ ,  $(\text{D})_{0-6}-\text{SO}_2-\text{Rc}$ ,  $(\text{D})_{0-6}-\text{CO}-\text{Rc}$  ou  $(\text{D})_{0-6}-\text{Rc}$  dans

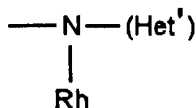
30 carbure acyclique, linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, comportant de 0 à 6 atomes de carbone,

Ra, Rb et Rc représentent un atome d'hydrogène, un radical  $(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{Ar}$  dans lequel Ar représente un groupement aryle carbocyclique renfermant de 6 à 18 atomes de carbone, un

35 radical  $(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{Het}$  dans lequel Het représente un radical dérivé d'un hétérocycle aromatique ou non aromatique, saturé ou non saturé, comportant de 1 à 9 atomes de carbone et de 1 à 5 hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote

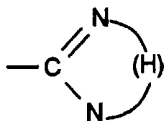
- ou de soufre, un radical  $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{-Alk}$  dans lequel Alk représente un radical dérivé d'un hydrocarbure, non aromatique, linéaire, ramifié ou cyclique, saturé ou insaturé, et comportant de 1 à 12 atomes de carbone, les radicaux Het, Ar et Alk 5 pouvant être non substitués ou substitués,
- ou encore, Ra et Rb représentent ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un hétérocycle azoté, aromatique ou non aromatique, saturé ou insaturé, renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes 10 d'oxygène, d'azote ou de soufre, ce radical pouvant être substitué ou non substitué,
- $\text{R}_6$  représente un radical hydroxyle, un radical O-Alk, O-Ar,  $\text{NH}_2$ , NH-Alk,  $\text{N}(\text{Alk})_2$  ou le reste d'un amino acide L ou D, Alk et Ar étant tels que définis précédemment et pouvant être 15 substitués ou non substitués,
  - $\text{R}_2$  et  $\text{R}_3$  identiques ou différents représentent ou bien un atome d'hydrogène, un radical hydroxyle, un radical O-Alk ou un radical O- $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{-Ar}$ , Alk et Ar étant tels que définis précédemment, ou bien  $\text{R}_2$  et  $\text{R}_3$  forment ensemble un cycle du 20 type  $-\text{O}-(\text{CRdRe})_n-\text{O}-$ , n étant un entier de 1 à 5, Rd et Re indépendamment l'un de l'autre représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, ou un radical phényle,
  - $\text{R}_4$  représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un 25 groupement hydroxyle, amino, nitro, cyano,  $\text{CF}_3$ , acyle ou acyloxy renfermant de 1 à 12 atomes de carbone alkyle, alkényle, alkynyle, alkylthio, alkoxy, alkylamino, dialkylamino, dialkylaminoalkyle, dialkylaminoalkyloxy, dans lesquels le terme alkyle renferme de 1 à 6 atomes de carbone,
  - 30 -  $\text{R}_5$  représente un atome d'hydrogène, un radical hydroxyle, un atome d'halogène, un radical O-Alk ou un radical O- $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{-Ar}$ , Alk et Ar étant tels que définis précédemment,
  - G représente,
- soit un radical de formule G1

35



dans lequel Rh est un atome d'hydrogène ou un groupement (Alk) tel que défini précédemment et (Het') est un hétérocycle de formule générale :

5



dans lequel (H) forme, avec le motif N=C-NH-, le reste d'un hétérocycle aromatique ou non aromatique, mono ou bicyclique, saturé ou non saturé, comportant de 1 à 9 atomes de carbone et de 2 à 5 hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote et de soufre, ce radical pouvant être substitué ou non substitué,

15 - soit un radical NRaRb (radical G2), Ra et Rb étant tels que définis plus haut,

- soit un radical (Het) (radical G3) tel que défini plus haut,

- soit un radical -NRh-C(=X)-NHRc (radical G4), dans lequel X est un atome de soufre, d'oxygène ou NH, Rh et Rc sont tels que définis précédemment,

- soit un radical -NRh-SO<sub>2</sub>Rc, (radical G5), dans lequel Rh et Rc sont tels que définis précédemment,

les traits en pointillés représentent une éventuelle seconde liaison, ainsi que les sels d'addition avec les acides, les bases et les esters,

25 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> peuvent être en position 8, 9 ou 10 du tricycle.

Par composé de formule (I) on désigne tous les isomères géométriques et les stéréoisomères possibles pris individuellement ou en mélange.

Lorsque -[A]- représente un radical bivalent dérivé d'un hydrocarbure acyclique, linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, comportant de 1 à 12 atomes de carbone, on désigne notamment les radicaux alkylènes de formule -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, dans laquelle n représente un entier compris entre 1 et 12, tels que -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- ou -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, ou bien les radicaux alkénylène ou alkynylène tels que -CH=CH-CH<sub>2</sub>- ou -C≡C-CH<sub>2</sub>-.

Lorsque ces radicaux bivalents sont ramifiés, il peut s'agir de radicaux tels que  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{C}(\text{Me})_2$ ,  $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{Me})_2-$ ,  $-\text{CH}(\text{Et})-$ ,  $-\text{CH}(\text{C}\equiv\text{CH})-$  ou  $-\text{C}(\text{C}\equiv\text{CH})(\text{Et})-$ .

Lorsque [B] représente un radical bivalent  $-\text{Ph}-$ , le  
5 groupement  $\text{COR}_6$  peut être en position ortho, méta ou para. Il se trouve de préférence en position para.

Lorsque  $(\text{D})_{0-6}$  est un radical bivalent dérivé d'un hydrocarbure acyclique, linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, comportant de 0 à 6 atomes de carbone,  $(\text{D})_{0-6}$  est  
10 choisi parmi les valeurs de [A] citées plus haut. On entend par  $(\text{D})_0$  l'absence de ce radical ce qui revient à avoir une simple liaison covalente. (D) sera de préférence une simple liaison ou un groupement  $(\text{CH}_2)_n$ , n étant un entier choisi parmi 1, 2 ou 3.

15 Lorsque Ra, Rb et Rc représentent un groupement  $(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{Ar}$ ,  $(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{Het}$ ,  $(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{Alk}$ ,  $(\text{CH}_2)_{0-3}$  représente soit une simple liaison dans le cas de  $(\text{CH}_2)_0$ , soit les radicaux  $-\text{CH}_2-$ ,  $-(\text{CH}_2)_2-$  ou  $-(\text{CH}_2)_3-$ .

Par le terme (Ar) représentant un groupement aryle  
20 carbocyclique renfermant de 6 à 18 atomes de carbone, on entend un radical dérivé d'un hydrocarbure cyclique aromatique tel que le radical phényle, naphtyle, phénanthrènyl ou bien un radical dérivé d'un hydrocarbure bicyclique ou tricyclique condensé comportant un cycle benzénique tel que inda-  
25 nyle, indényle, dihydronaphtyle, tétrahydronaphtyle ou fluorènyl. La jonction s'effectue au niveau du cycle benzénique. Il s'agit de préférence du phényle.

Par le terme (Het) représentant un radical dérivé d'un hétérocycle aromatique ou non aromatique, saturé ou non  
30 saturé, comportant de 1 à 9 atomes de carbone et de 1 à 5 hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote et de soufre, on désigne notamment :

- les radicaux monocyclique hétérocycliques, par exemple les radicaux thiényle, furyle, pyranyle, pyrrolyle, imidazolyle,  
35 pyrazolyle, pyridyle, pyrazinyle, pyrimidinyle, pyridazinyle, thiazolyle, oxazolyle, furazannyle, pyrrolinyle, imidazolinyne, pyrazolinyle, thiazolinyle, triazolyle, tétrazolyle,
- les cycles condensés hétérocycliques, par exemple le benzo-

furannyle, le benzothiényne, le benzimidazolyle, le benzothiazolyle, le naphtho[2,3-b]thiényne, le thianthrényne, l'isobenzofurannyle, le chroményne, le xanthényne, le phénoxathiényne, l'indolizényne, l'isoindolyle, le 3H-indolyle, 5 l'indolyle, l'indazolyle, le purényne, le quinolizényne, l'isoquinolyle, le quinolyle, le phtalazényne, le naphtyridényne, le quinoxalényne, le quinazolényne, le cinnolényne, le ptéridényne, le carbazolyle, le béta-carbolényne, l'acridényne, le phénazényne, le phénothiazényne, le phénoxazényne, 10 l'indolényne, l'isoindolényne, l'imidazopyridyle, l'imidazopyrimidényne ou encore les systèmes polycycliques condensés constitués de monocycliques hétérocycliques tels que définis ci-dessus comme par exemple le furo[2,3-b]pyrrole ou le thiéno[2,3-b]furanne, 15 - ou les hétérocycles saturés tels que pyrrolidine, pipéridine, morpholine.

Ce terme (Het) englobe par ailleurs les valeurs de (Het') telles que définies précédemment.

Par le terme (Alk) représentant un radical dérivé d'un 20 hydrocarbure, non aromatique, linéaire, ramifié ou cyclique, saturé ou insaturé, on désigne dans le cas des hydrocarbures acycliques les radicaux alkyles tels que méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, tert-butyle, n-pentyle, n-hexyle, 2-méthylpentyle, 2,3-diméthylbutyle, n- 25 heptyle, 2-méthylhexyle, 2,2-diméthylpentyle, 3,3-diméthylpentyle, 3-éthylpentyle, n-octyle, 2,2-diméthylhexyle, 3,3-diméthylhexyle, 3-méthyl-3-éthylpentyle, nonyle, 2,4-diméthylheptyle ou n-décyle, les radicaux alkényles tels que vinyle, propényne, isopropényne, allyle, 2-méthylallyle, 30 butényne ou isobutényne, ou les radicaux alkynyles tels que éthynyle, propynyle, propargyle, butynyle ou isobutynyle, et dans le cas des radicaux cycliques, les radicaux cycloalkyles, tels que cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle ou adamantyle.

35 Lorsque Ra et Rb représentent ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un hétérocycle azoté, il s'agit notamment des hétérocycles saturés suivants morpholine, pipéridine, pipérazine, pyrrolidine, ou des hétérocycles insa-

turés tels que pyrimidine, pyridine ou pyrazine.

Lorsque  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  et  $R_5$  représentent un radical O-(Alk) renfermant de 1 à 12 atomes de carbone, il s'agit de préférence des radicaux méthoxy, éthoxy, propyloxy, isopropyloxy, 5 butyloxy, allenxyloxy ou propargyloxy. Lorsque  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  et  $R_5$  représentent un radical O-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-Ar on entend de préférence les radicaux phényléthoxy et phénylpropyloxy.

Lorsque  $R_2$  et  $R_3$  forment ensemble un cycle du type -O-(CRdRe)<sub>n</sub>-O-, n étant un entier de 1 à 5, il s'agit notamment des radicaux -O-CH<sub>2</sub>-O-, -O-C(Me)<sub>2</sub>-O-, -O-C(Ph)<sub>2</sub>-O-, 10 -O-C(CH<sub>3</sub>)(Ph)-O-,  
 $R_2$  et  $R_3$  sont impérativement en position ortho l'un de l'autre.

Lorsque  $R_6$  représente un radical O-Alk ou O-Ar, Alk et 15 Ar étant substitués ou non substitués, il s'agit notamment des radicaux suivants : (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>14</sub>)-aryl (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkoxy, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>) aryloxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) alkylcarboxyloxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) dialkylaminocarbonylméthoxy, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>) aryl (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) dialkylaminocarbonylméthoxy.

20 Lorsque  $R_6$  représente un radical NH-alk, NH(alk)<sub>2</sub> ou NH-Ar, il s'agit notamment des radicaux (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) alkylamino, di-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) alkylamino, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>) aryl (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) alkylamino, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>) arylamino.

Lorsque  $R_6$  représente le reste d'un amino acide il peut 25 s'agir d'acide L ou D.

Les amino acides L ou D peuvent être naturels ou non naturels. De préférence il s'agit des α-amino acides. Par exemple, ceux décrits dans Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Band XV/1 et 2, Georg Thieme Verlag, 30 Stuttgart, 1974 :

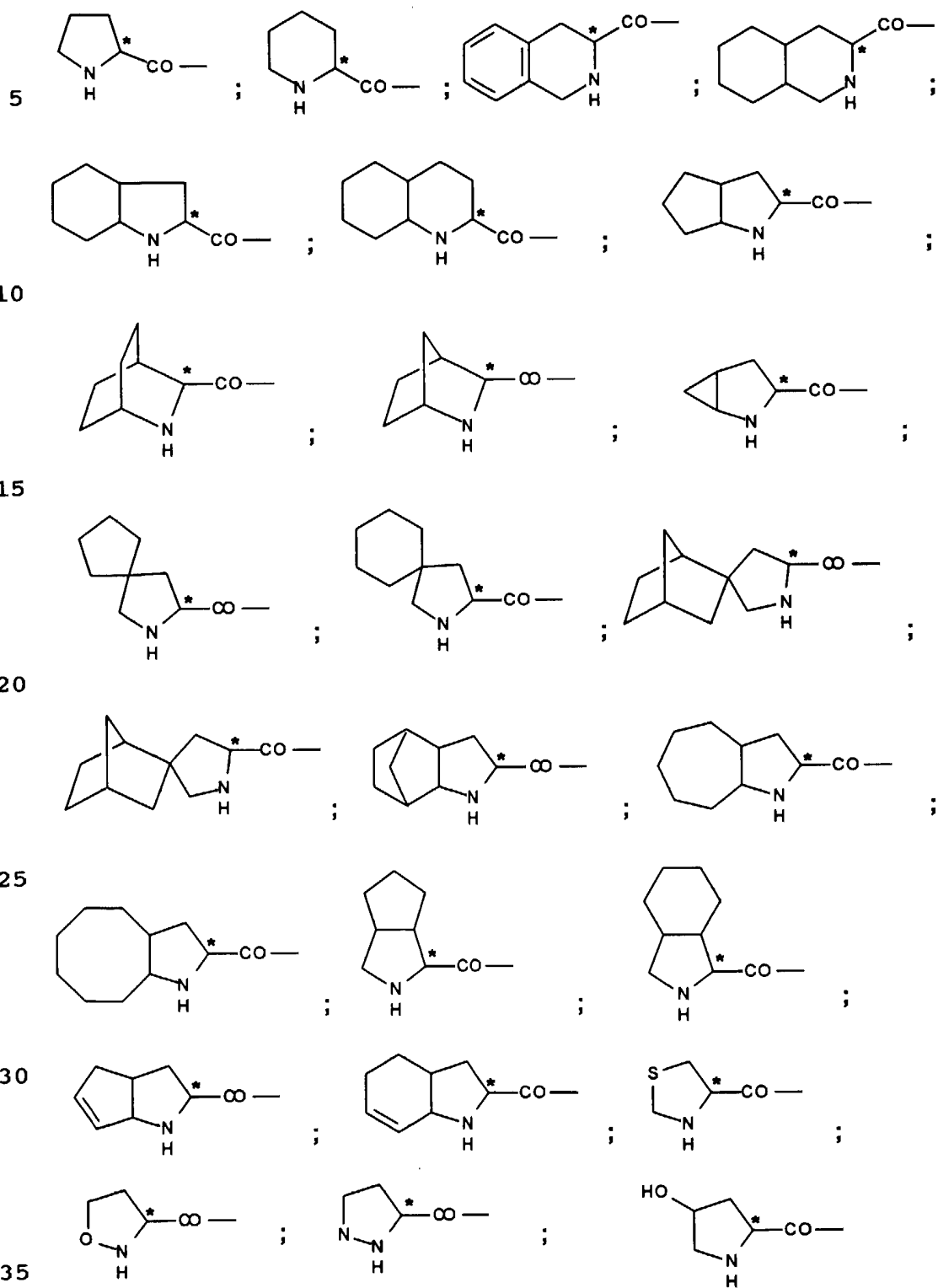
Aad, Abu, γAbu, Abz, 2ABz, εAca, Ach, Acp, Adpd, Ahb, Aib, βAib, Ala, βAla, Δala, Alg, All, Ama, Amt, Ape, Apm, Apr, Arg, Asn, Asp, Asu, Aze, Azi, Bai, Bph, Can, Cit, Cys, (Cys)<sub>2</sub>, Cyta, Daad, Dab, Dadd, Dap, Dapm, Dasu, Djen, Dpa, 35 Dtc, Fel, Gln, Glu, Gly, Guv, hAla, hArg, hCys, hGln, hGlu, His, hIle, hLeu, hLys, hMet, hPhe, hPro, hSer, hThr, hTrp, hTyr, Hyl, Hyp, 3Hyp, Ile, Ise, Iva, Kyn, Lant, Lcn, Leu, Lsg, Lys, βLys, Δlys, Met, Mim, Min, nArg, Nle, Nva, Oly,

Orn, Pan, Pec, Pen, Phe, Phg, Pic, Pro, Apro, Pse, Pya, Pyr, Pza, Qin, Ros, Sar, Sec, Sem, Ser, Thi,  $\beta$ Thi, Thr, Thy, Thx, Tia, Tle, Tly, Trp, Trta, Tyr, Val, tert-butylglycine (Tbg), Neopentylglycine (Npg), Cyclohexylglycine (Chg),

5 Cyclohexylalanine (Cha), 2-Thienylalanine (Thia), acide 2,2-diphénylaminoacétique, acide 2-(p-tolyl) 2-phénylamino acétique, acide 2-(p-chlorophényl) amino acétique, ou encore

10 l'acide 2-pyrrolidine acétique, l'acide 1,2,3,4-tétrahydro-isoquinoline 3-acétique, l'acide décahydroisoquinoline 3-acétique, l'acide octahydroisoindol 2-acétique, l'acide décahydroquinoline 2-acétique, l'acide octahydrocyclopenta [b] pyrrol 2-carboxylique, l'acide 2-azabicyclo [2,2,2] octan-3-carboxylique, l'acide 2-azabicyclo [2,2,1] heptan-3-carboxy-  
 15 lique, l'acide 2-azabicyclo [3,1,0] hexan-3-carboxylique, l'acide 2-azaspiro [4,4] nonan-3-carboxylique, l'acide 2-azaspiro [4,5] decan-3-carboxylique, l'acide spiro (bicyclo [2,2,1] heptan)-2,3-pyrrolidin-5-carboxylique, l'acide spiro (bicyclo [2,2,2] octan-2,3-pyrrolidin-5-carboxylique, l'acide  
 20 2-azatricyclo [4,3,0,1<sup>6</sup>,9] decan-3-carboxylique, l'acide décahydrocyclohepta [b] pyrrol-2-carboxylique, l'acide decahydrocycloocta [c] pyrrol-2-carboxylique, l'acide octahydrocyclopenta [c] pyrrol-2-carboxylique, l'acide octahydroisoindol-1-carboxylique, l'acide 2,3,3a,4,6a-hexahydrocyclo-  
 25 penta [b] pyrrol-2-carboxylique, l'acide 2,3,3a,4,5,7a-hexahydroindol-2-carboxylique, l'acide tétrahydrothiazol-4-carboxylique, l'acide isoxazolidin-3-carboxylique, l'acide pyrazolidin-3-carboxylique, l'acide hydroxypyrrolidin-2-carboxylique, qui le cas échéant, peuvent être substitués  
 30 (voir les formules suivantes) :





Les restes hétérocycles tels que décrits plus haut sont connus par exemple dans les brevets ou demandes de brevets suivants :

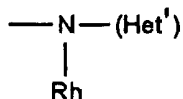
US-A-4.344.949 ; US-A-4.374.847 ; US-A-4.350.704 ; EP-A-  
5 29.488 ; EP-A-31.741 ; EP-A-46.953 ; EP-A-49.605 ; EP-A-  
49.658 ; EP-A-50.800 ; EP-A-51.020 ; EP-A-52.870 ; EP-A-  
79.022 ; EP-A-84.164 ; EP-A-89.637 ; EP-A-90.341 ; EP-A-  
90.362 ; EP-A-105.102 ; EP-A-109.020 ; EP-A-111.873 ; EP-A-  
271.865 et EP-A-344.682.

10 De plus les amino acides peuvent être sous forme d'ester ou d'amide, comme par exemple, ester méthylique, ester éthylique, ester isopropylique, ester isobutylique, ester tert-butylique, ester benzylique, ethylamide, semicarbazide ou  $\omega$ -amino (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-alkylamide.

15 Enfin, les groupes fonctionnels de ces amino acides peuvent être protégés. Les groupements protecteurs appropriés tels que les groupements protecteurs des uréthannes, les groupements protecteurs des carboxyles ou les groupements protecteurs des chaînes latérales sont décrites par Hubbuch,  
20 Kontakte (Merck) 1979, n° 3, p. 14-23 et par Büllsbach, Kontakte (Merck) 1980, n° 1, p. 23-35.

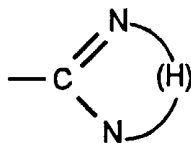
On peut citer par exemple Alloc, Pyoc, Fmoc, Tcboc, Z, Boc, Ddz, Bpoc, Adoc, Msc, Moc, Z(NO<sub>2</sub>), Z(Hal<sub>n</sub>), Bobz, Iboc, Adpoc, Mboc, Acn, tertbutyl, Obzl, Onbzl, Ombzl, Bzl, Mob,  
25 Pic, Trt.

Lorsque G est un radical de formule G1



30

et (Het') est un hétérocycle de formule générale :

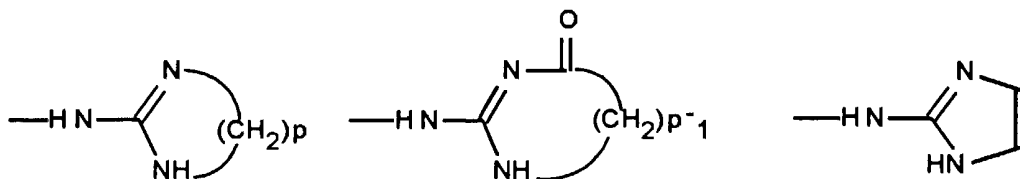


35

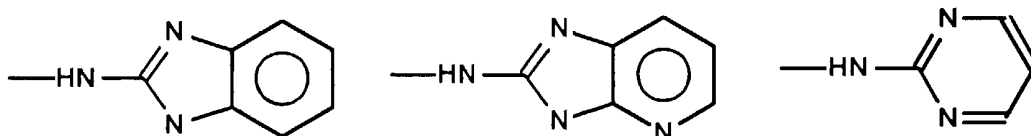
dans lequel (H) forme, avec le motif N=C-NH-, un hétérocycle aromatique ou non aromatique, mono ou bicyclique, saturé ou

non saturé, comportant de 1 à 9 atomes de carbone et de 2 à 5 hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote et de soufre, ce radical pouvant être substitué ou non substitué, G1 représente notamment des hétérocycles suivants :

5

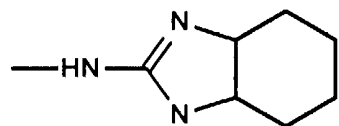


10



15

20



dans lesquels p représente un entier de 1 à 4.

- Lorsque G est un radical -NRaRb (nommé G2), Ra et Rb, peuvent être un atome d'hydrogène, un radical  $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{-Ar}$ ,  $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{-Het}$  ou  $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{-Alk}$ . Les groupements Ar, Het et Alk pouvant également être substitués par les groupements tels que définis plus bas.

G2 peut être notamment un groupement  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NH-Alk}$  tel que  $\text{NHMe}$ ,  $\text{NHet}$ ,  $\text{N(Alk)}_2$  tel que  $\text{NMe}_2$ ,  $\text{NEt}_2$ ,  $\text{NMeEt}$ ,  $\text{NH-(CH}_2)_{0-1}\text{-Ar}$  tel que  $\text{NHPh}$ ,  $\text{NHCH}_2\text{Ph}$  ou bien  $\text{NHCH}_2\text{Het}$  tel que  $\text{NHCH}_2\text{-pyrrol-2-yle}$ .

Lorsque Ra est un atome d'hydrogène ou un groupement (Alk) et lorsque Rb est un groupement (Het') on retrouve les valeurs de G1.

Lorsque Ra et Rb forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un hétérocycle azoté, il s'agit notamment des groupements hétérocycliques tels que décrits plus

haut, ceux-ci pouvant être substitués ou non substitués.

- Lorsque G est un radical (Het) (radical G3) ce radical pouvant être substitué ou non substitué, il s'agit notamment des hétérocycles listés plus haut et en particulier les hétéro-  
5 cycles de formule générale (Het') telle que définie plus haut. Lorsque cet hétérocycle est relié au niveau de son atome d'azote, on retrouve les valeurs de G2 dans lesquelles Ra et Rb forment avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle.

10 - Lorsque G est un radical  $\text{-NRh-C(=X)-NHRc}$  (radical G4), ou  $\text{NRhSO}_2\text{Rc}$  (radical G5), dans lesquels X est un atome de soufre, d'oxygène ou NH, Rh et Rc sont tels que définis précédemment. Il s'agit notamment des groupements  $\text{-NH-C(=NH)-NH}_2$ ,  
 $\text{-NH-C(=O)-NH}_2$  ou  $\text{-NH-C(=S)-NH}_2$ ,  $\text{-NH-C(=NH)-NHCH}_2\text{-Ar}$  tel que  
 15  $\text{-NH-C(=NH)-NHCH}_2\text{Ph}$ ,  $\text{-NH-C(=NH)-NHCH}_2\text{-Het}$ ,  $\text{-NH-C(=NH)-NHCH}_2\text{-Het'}$ ,  $\text{-NH-C(=NH)-NH-Alk}$  tel que  $\text{-NH-C(=NH)-NHCH}_3$ , ou  $\text{-NH-SO}_2\text{Ph}$ , les groupements Ar, Het, Het' ou Alk étant substitués ou non substitués.

Les substituants éventuels des radicaux (Alk), (Ar),  
 20 (Het), (Het') ou  $\text{NRaRb}$  formant un hétérocycle, sont de préférence les radicaux suivants :

- halogène : fluor, chlore, brome, iode,
- alkyle, alkényle, alkynyle renfermant de 1 à 12 atomes de carbone tel que méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle,  
 25 isobutyle, tert-butyle, vinyl ou allenyl. Ces radicaux étant eux mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs atome d'halogène, par exemple le fluor tel que le trifluorométhyle.
- oxo, cyano, nitro, formyl, carboxy et carboxyalkyl renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, carboxamide,
- 30 - alkoxy renfermant de 1 à 12 atomes de carbone tel que méthoxy, éthoxy, propyloxy, isopropyloxy, butyloxy,
- alkylthio renfermant de 1 à 12 atomes de carbone tel que méthylthio, éthylthio, propylthio, isopropylthio, butylthio,
- amino, alkylamino renfermant de 1 à 12 atomes de carbone  
 35 tel que méthylamino ou éthylamino, dialkylamino renfermant de 2 à 24 atomes de carbone tel que diméthylamino, diéthylamino, méthyléthylamino, chacun de ces radicaux dialkylamino étant éventuellement sous forme oxydée,

- aminoalkyle renfermant de 1 à 12 atomes de carbone tel que aminométhyle ou aminoéthyle,
- dialkylaminoalkyle renfermant de 3 à 25 atomes de carbone tel que diméthylamino méthyle ou éthyle,
- 5 - dialkylaminoalkyloxy renfermant de 3 à 25 atomes de carbone tel que diméthylaminoéthoxyloxy,
- hydroxyle éventuellement acylé renfermant de 1 à 12 atomes de carbone, par exemple acétoxy,
- acyle renfermant de 1 à 12 atomes de carbone tels que
- 10 formyle, acétyle, propionyle, butyryle, isobutyryle, valéryle, isovaléryle, succinyle, pivaloyle benzoyle éventuellement substitué par exemple par un atome de chlore, d'iode ou de fluor. On peut citer les radicaux chloroacétyle, dichloroacétyle, trichloroacétyle, bromoacétyle ou
- 15 trifluoroacétyle,
- aryle carbocyclique ou hétérocyclique tel que phényle, furyle, thiènyle, pyridinyle ou aralkyle tel que benzyle, ces radicaux étant eux-mêmes éventuellement substitués par des radicaux halogène, alkyle, alkoxy, alkylthio, amino alkyle ou
- 20 dialkylamino indiqués ci-dessus.

Lorsque Ar représente un phényle, celui-ci peut être substitué par un groupement  $O-(CRdRe)_n-O$  tel que défini précédemment.

Bien entendu, un ou plusieurs substituants, identiques 25 ou différents, peuvent être présents. Dans le cas de (Het) les substituants peuvent être au niveau du groupement NH ou de l'atome de carbone.

Ces substituants illustrent également la définition de  $R_4$ .

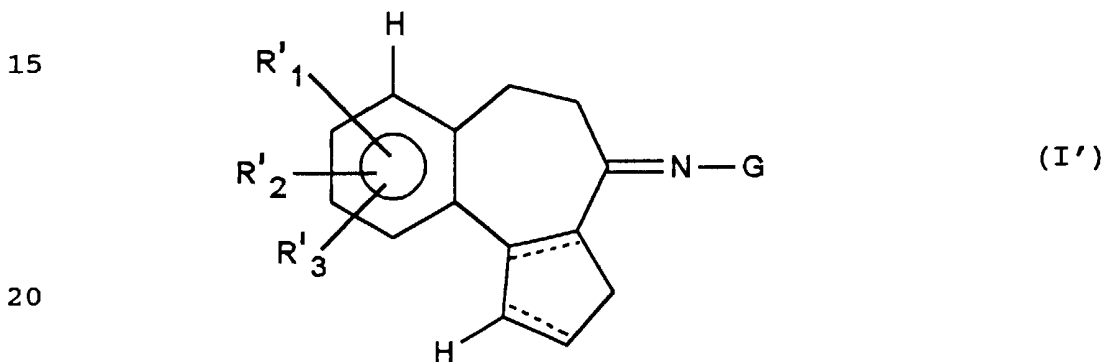
30 Il est bien entendu que lorsque  $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_a, R_b, R_c$  représentent un groupement alkyle, aryle ou hétérocycle tels que définis ci-dessus, ils peuvent être identiques ou différents indépendamment les uns des autres.

L'invention s'étend naturellement aux sels des composés 35 de formule (I), comme par exemple les sels formés, lorsque les composés de formule (I) comportent une fonction amino ou amino guanidine, avec les acides chlorhydrique, bromhydrique, nitrique, sulfurique, phosphorique, acétique, trifluoroacé-

tique, formique, propionique, benzoïque, maléique, fumarique, succinique, tartrique, citrique, oxalique, glyoxylique, aspartique, alcanesulfoniques tels que les acides méthane ou éthanesulfonique, arènesulfoniques, tels que les acides benzène ou paratoluène sulfonique et arylcarboxylique, ou lorsque les composés de formule (I) comportent une fonction acide, avec les sels des métaux alcalins ou alcalino terreux ou d'ammonium éventuellement substitué.

L'invention s'étend également aux esters des composés de formule (I).

Dans un premier groupe préféré, l'invention a pour objet les composés de formule générale (I) telle que définie précédemment, répondant à la formule générale (I') :



dans laquelle  $R'_1$  représente un groupement  $-\text{CONH}-[A']-[B']-\text{COR}'_6$ ,  $[A']-$  représentant un radical bivalent alkylène, alkénylène ou alkynylène renfermant de 1 à 6 atomes de carbone substitué par le groupement  $(Z')$  ou non substitué,  $[B']$  représentant un radical  $\text{CH}(Z')$  ou une simple liaison,

$(Z')$  représente un atome d'hydrogène, un groupement  $(\text{CH}_2)_{0-6}-\text{NRaRb}$ ,  $(\text{CH}_2)_{0-6}-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{Rc}$ ,  $(\text{CH}_2)_{0-6}-\text{NH}-\text{CO}_2-\text{Rc}$ ,  $(\text{CH}_2)_{0-6}-\text{NH}-\text{CO}-\text{Rc}$ ,  $(\text{CH}_2)_{0-6}-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{Rc}$ ,  $(\text{CH}_2)_{0-6}-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{Rc}$ ,  $(\text{CH}_2)_{0-6}-\text{CO}_2-\text{Rc}$ ,  $(\text{CH}_2)_{0-6}-\text{SO}_2-\text{Rc}$ ,  $(\text{CH}_2)_{0-6}-\text{CO}-\text{Rc}$  ou  $(\text{CH}_2)_{0-6}-\text{Rc}$ , Ra, Rb et Rc étant tels que définis précédemment,  $R'_6$  représente un radical OH, amino ou alkoxy renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux hydroxy, amino, phénylalkylamino ou dialkylamino,  $R'_2$  et  $R'_3$  représentent un atome d'hydrogène ou un radical

méthoxy, et G est tel que défini précédemment, les traits en pointillés représentent une éventuelle seconde liaison, ainsi que les sels d'addition avec les acides, les bases et les esters.

5 Dans un deuxième groupe préféré l'invention a pour objet les composés de formule générale (I) telle que définie précédemment dans laquelle  $R_6$  représente un groupement  $-OH$ ,  $-OCH_3$ ,  $-OCH_2CH_3$ ,  $-O-(CH_2)_2-OH$ ,  $-O-CH_2CH(OH)-CH_2OH$ ,  $-O-(CH_2)_2-NH_2$ ,  $-O-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$ ,  $-NH_2$  ou  $-O-(CH_2)$ -phényle, ainsi que les  
10 sels d'addition avec les acides, les bases et les esters.

Dans un troisième groupe préféré, l'invention a pour objet les composés de formule générale (I) telle que définie précédemment dans laquelle  $R_1$  représente un groupement  $-CONH-CH(Z')-CH_2CO_2H$  ou  $-CONH-CH_2-CH(Z')-CO_2H$ , ainsi que les  
15 sels d'addition avec les acides, les bases et les esters.

Dans un quatrième groupe préféré, l'invention a pour objet les composés de formule générale (I) telle que définie précédemment, dans laquelle ( $Z'$ ) est un groupement aryl ou hétéroaryle, substitué ou non substitué, ainsi que les sels  
20 d'addition avec les acides, les bases et les esters.

Dans un cinquième groupe préféré, l'invention a pour objet les composés de formule générale (I) telle que définie précédemment, dans laquelle ( $Z'$ ) est le groupement  $(CH_2)_{0-6}-NH-CO_2-Rc$  ou  $(CH_2)_{0-6}-NHRb$ ,  $Rb$  et  $Rc$  étant tels que  
25 définis à précédemment, ainsi que les sels d'addition avec les acides, les bases et les esters.

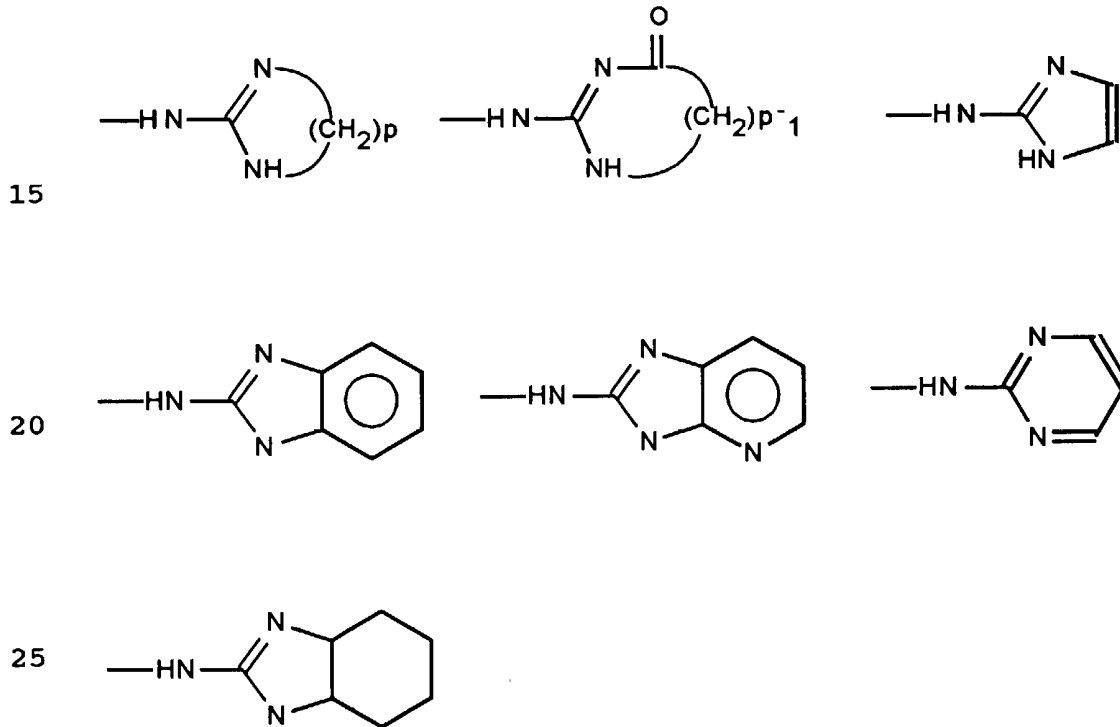
Dans un sixième groupe préféré, l'invention a pour objet les composés de formule générale (I) telle que définie précédemment, dans laquelle  $Rb$  et  $Rc$  représentent les groupes  
30  $(CH_2)_{0-3}-Ar$  ou  $(CH_2)_{0-3}-Alk$ ,  $Ar$  et  $Alk$  étant tel que défini précédemment et pouvant être substitués ou non substitués, ainsi que les sels d'addition avec les acides, les bases et les esters.

Dans un septième groupe préféré, l'invention a pour  
35 objet les composés de formule générale (I) telle que définie précédemment, dans laquelle G est un groupement  $G_4$  de formule  $-NH-C(=NH)-NHRc$ ,  $Rc$  étant tel que défini précédemment, ainsi que les sels d'addition avec les acides, les bases et les

esters.

Dans un huitième groupe préféré, l'invention a pour objet les composés de formule générale (I) telle que définie précédemment, dans laquelle G est un groupement G4 de formule 5 NH-C(=NH)-NH<sub>2</sub>, ainsi que les sels d'addition avec les acides, les bases et les esters.

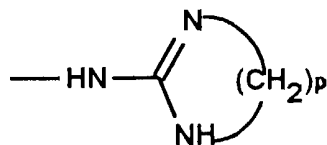
Dans un neuvième groupe préféré, l'invention a pour objet les composés de formule générale (I) telle que définie précédemment, dans laquelle G est un groupement -NH-(Het') 10 tel que défini précédemment et notamment,



p étant un entier égal à 2, 3 ou 4, ces hétérocycles étant 30 substitués ou non substitués, ainsi que les sels d'addition avec les acides, les bases et les esters.

Dans un dixième groupe préféré, l'invention a pour objet les composés de formule générale (I) telle que définie précédemment, dans laquelle G est le groupement

35





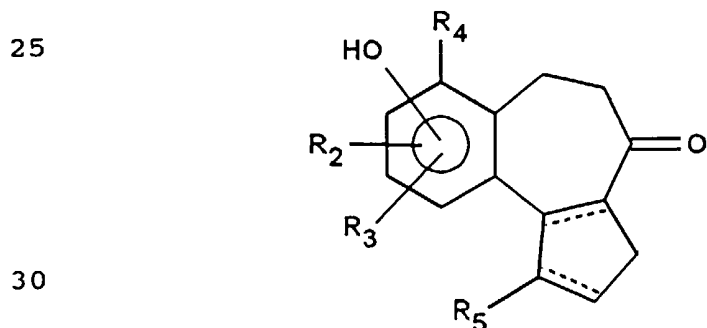
p étant un entier égal à 2, 3 ou 4, ainsi que les sels d'addition avec les acides, les bases et les esters.

Dans un onzième groupe préféré, l'invention a pour objet les composés de formule (I) telle que définie précédemment 5 dont les noms suivent:

- 3-[[[4-[(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)hydrazono]-9,10-diméthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz[e]azulenyl]-carbonyl]amino]-N-[(phénylméthoxy)carbonyl]-DL-alanine
- 3-[[[9,10-diméthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-4-[(1,4,5,6-tétrahydropyrimidin-2-yl)]-hydrazono]-8-benz[e]azulenyl]carbonyl]amino]-N-[(phénylméthoxy)carbonyl]-DL-alanine
- Acide bêta-[[[4-[(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl) hydrazono]-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz[e]azulenyl]carbonyl]-amino]-3-pyridine-3-yl-propanoïque
- Acide bêta-[[[4-[(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl) hydrazono]-1,2,3,4,5,6-hexahydro-4-oxo-8-benz[e] azulenyl]carbonyl]-amino]-3-(1,3-benzodioxole-5-yl)-propanoïque.

L'invention a également pour objet un procédé de 20 préparation des composés de formule générale (I) comprenant les étapes suivantes :

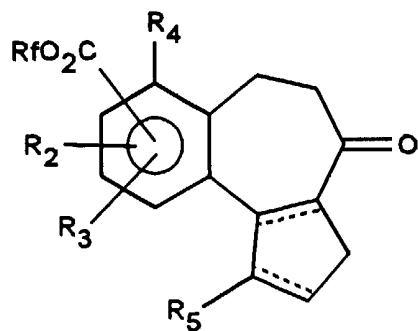
a) action d'un agent activant de la fonction alcool puis réaction de carbonylation des composés de formule (II) :



(II)

dans laquelle R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> sont tels que décrits précédemment à l'exception de la valeur hydroxyle, 35 afin d'obtenir l'ester de formule (IIIa) :

5



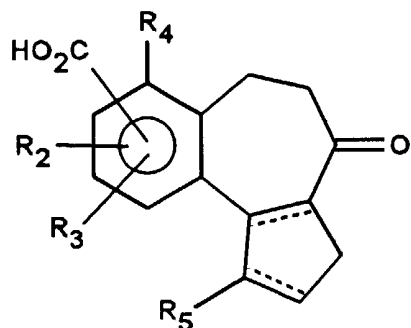
(IIIa)

10

Rf étant un radical alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone,

b) saponification de l'ester de formule (IIIa) afin d'obtenir l'acide correspondant de formule (IIIb) :

15



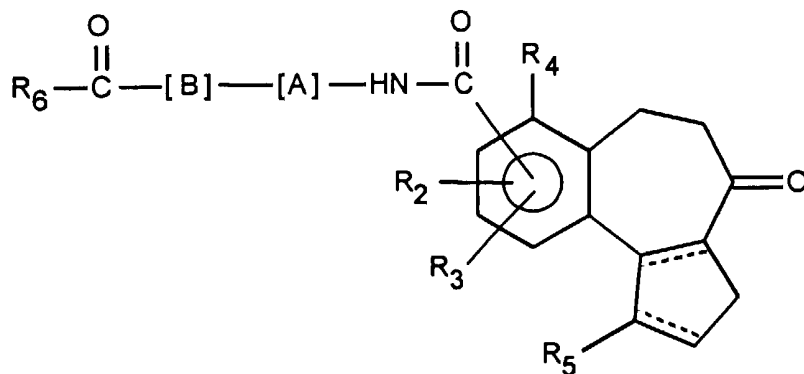
(IIIb)

20

c) réaction d'amidification de l'acide de formule (IIIb) par action d'un composé de formule (F1), le cas échéant sous forme de sel :



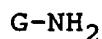
30 [A], [B] et R<sub>6</sub> étant tels que définis précédemment, [A] ou [B] pouvant également représenter le groupement -CH-NHP, P étant un groupement protecteur de la fonction amine, afin d'obtenir un composé de formule (IIIc) :



10

d) action d'un composé de formule (F2) sur le composé de formule (IIIc) :

15



(F2)

G étant tel que défini précédemment, afin d'obtenir un composé de formule (I),

e) composé de formule (I) que l'on soumet le cas échéant dans 20 un ordre approprié :

- à l'action d'une base ou d'un acide afin de cliver l'ester et d'obtenir l'acide correspondant,
- à l'action d'un agent de déalkylation,
- à l'action d'un agent de déprotection de la fonction NH-P
- 25 en bêta de CO-R<sub>6</sub> lorsque [A] ou [B] représente le groupe CH-NHP,
- à la formation du groupement NH-SO<sub>2</sub>R<sub>C</sub>, NH-CO<sub>2</sub>R<sub>C</sub>, NHCOR<sub>C</sub>, NH-SO<sub>2</sub>-NH-R<sub>C</sub>, NH-CO-NHR<sub>C</sub> à partir de l'amine correspondante,
- à l'action d'un acide ou d'une base afin d'obtenir les sels
- 30 correspondants ou à l'action d'un agent d'estérification afin d'obtenir les esters correspondants.

La réaction de carbonylation s'effectue notamment selon la méthode décrite par P. Prince, D. Richard et D. Gandour dans Synlett (1991) 405, et dans "Palladium Reagents in 35 Organic Synthesis" ed. Heck R.F. Academic Press N.Y. Chap. 8 (1995).

L'activation de l'alcool peut s'effectuer notamment à l'aide de l'anhydride trifluoré de formule (CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O en

présence d'une base telle que la pyridine afin de former le triflate correspondant de formule  $(OSO_2CF_3)$ .

L'action du composé de formule  $H_2N-[A]-[B]-COR_6$  (F2) est effectuée de préférence en milieu basique, dans un solvant  
5 tel que le diméthylformamide.

L'action de  $NH_2-G$  (F2) s'effectue, soit sans solvant, soit dans un solvant alcoolique tel que l'éthanol, l'isopropanol ou le butanol. Le synthon  $NH_2-G$  est éventuellement utilisé sous la forme d'un sel tel que le  
10 chlorhydrate ou le bromhydrate.

La réaction de saponification de la fonction ester s'effectue par exemple par action d'une base alcaline telle que la soude ou la potasse dans le tétrahydrofurane ou un alcool inférieur tel que le méthanol ou l'éthanol. On peut  
15 également cliver l'ester en milieu acide selon les méthodes connues de l'homme du métier.

La réaction de déalkylation permettant d'accéder aux produits de formule (I) avec  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  ou  $R_5$  représentant des hydroxyles s'effectue en présence de chlorure d'aluminium  
20 ou de tribromure de bore.

La fonctionnalisation de  $NH_2$ , [A] ou [B] représentant  $CH(NH_2)$  ou  $CH(NH_2.HCl)$ , s'effectue selon les méthodes classiques connues en chimie organique.

La formation de  $NHSO_2R_C$  à partir de l'amine correspondante s'effectue de préférence par action de  $R_CSO_2Hal$  en  
25 présence d'une base par exemple la triéthylamine.

La formation de  $NHCO_2R_C$  à partir de l'amine correspondante s'effectue de préférence par action de  $R_COH$  selon la méthode décrite dans J. Org. Chem., 61, 3929-3934  
30 après avoir fait agir au préalable le triphosgène en présence de bicarbonate de sodium afin d'obtenir intermédiairement l'isocyanate.

Les réactions de salification peuvent être effectuées dans des conditions usuelles. On opère par exemple, pour  
35 salifier le groupement terminal  $CO_2H$  de  $R_1$ , en présence d'un sel de sodium tel que le carbonate de sodium ou le carbonate acide de sodium ou de potassium.

De même, la salification de l'amine ou de l'amino-

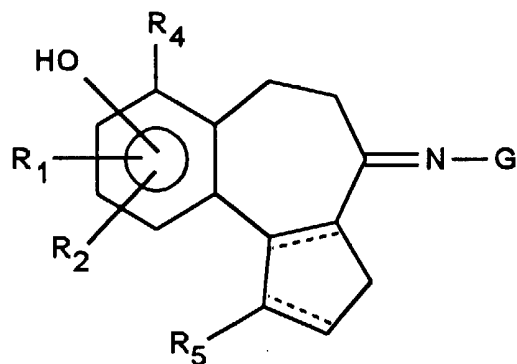
guanidine que peuvent représenter G, par un acide, est réalisée dans les conditions usuelles. On opère par exemple avec l'acide chlorhydrique, par exemple en solution étherée.

L'estérification éventuelle des produits est effectuée dans les conditions classiques connues de l'homme du métier.

On opère en général en faisant réagir l'acide de formule (I) ou un dérivé fonctionnel avec un réactif capable d'introduire le groupe ester dont une liste non exhaustive figure ci-dessus dans la définition de  $R_6$ .

Les produits de formule générale (F1) ou (F2) sont connus ou préparés selon les méthodes connues de l'homme du métier.

On peut également inverser l'ordre de greffage des différents réactifs, à savoir on soumet le composé de formule (II) à l'action d'un composé de formule F2 afin d'obtenir intermédiairement le produit de formule (IIIId) :



(IIIId)

qui est mis en oeuvre ensuite dans les réactions telles que décrites aux étapes a), b), c) et le cas échéant e) afin d'obtenir les produits de formule (I).

Dans ce cas, il faudra le cas échéant, prévoir une protection du groupement G du produit de formule (IIIId) puis, après introduction de (F1) ou de (F2), une déprotection selon les méthodes connues de l'homme du métier (T.W. GREENE Protective Groups in Organic Synthesis. John Wiley and Sons Inc. 1991).

La réaction de déprotection du groupement NH-P en bêta de  $CO-R_6$ , [A] ou [B] représentant le groupe CH-NHP, s'effectue également selon les méthodes connues de l'homme du métier, notamment lorsque P représente le groupe  $CO_2tBu$ , par

une réaction de décarboxylation telle que par exemple par action de l'acide chlorhydrique.

L'os est constamment soumis à un processus dynamique qui inclut la résorption osseuse et la formation osseuse. Ces processus sont médiés via des cellules spécialisées. La formation osseuse est le résultat du dépôt d'une matrice minérale par les ostéoblastes et la résorption osseuse est le résultat de la dissolution de cette matrice osseuse par les ostéoclastes. L'ostéoporose est caractérisée par une perte sèche de cette matrice osseuse. Un ostéoclaste mature activé résorbe l'os après adhésion à la matrice osseuse via la sécrétion d'enzymes protéolytiques, et de protons à l'intérieur de la zone d'adhésion, aboutissant à des dépressions ou des creusements de la surface de l'os qui apparaissent au moment où l'ostéoclaste se détache de l'os.

Les composés de formule (I) ainsi que leurs sels d'addition pharmaceutiquement acceptables présentent d'intéressantes propriétés pharmacologiques. Ces composés inhibent la résorption osseuse qui est médiée via les ostéoclastes.

Les composés de l'invention sont ainsi utiles dans le traitement de maladies provoquées par la perte de la matrice osseuse, notamment, l'ostéoporose, l'hypercalcémie de malignité, l'ostéopénie due aux métastases osseuses, les parodontites, l'hyperparathyroïdisme, les érosions periarticulaires dans l'arthrite rhumatoïde, la maladie de paget, l'ostéopénie induite par l'immobilisation, les traitements par les glucocorticoïdes ou les déficiences d'hormones sexuelles mâles ou femelles.

Ils peuvent également être utilisés pour le traitement des désordres inflammatoires, cancéreux et cardiovasculaires incluant l'athérosclérose, la resténose.

Ils peuvent enfin être utilisés comme inhibiteurs de l'angiogenèse et donc dans le traitement des tumeurs, par inhibition de leur néovascularisation, des rétinopathies diabétiques et des néphropathies.

Des études récentes ont montré que la fixation de l'ostéoclaste à l'os est médié par des récepteurs : les intégrines.

Les intégrines sont une superfamille de récepteurs médiant les processus d'adhésion cellule/cellule et plus particulièrement cellule/matrice, incluant notamment  $\alpha 2\beta 3$  comme récepteur des plaquettes sanguines (fibrinogène) et 5  $\alpha v\beta 3$  comme récepteur de la vitronectine, des sialoprotéines osseuses comme l'ostéopontine et la thrombospondine.

Ces récepteurs qui sont des hétérodimères protéiques composés de deux sous unités  $\alpha$  et  $\beta$ , possèdent des sites de fixation d'ions divalents comme le  $Ca^{2+}$  notamment et un site 10 de reconnaissance de leur ligand prédéfini par la qualité de leurs sous unités.

Le récepteur  $\alpha v\beta 3$  est une glycoprotéine transmembranaire qui est exprimée dans un grand nombre de cellules incluant les cellules endothéliales, les cellules du muscle lisse, 15 l'ostéoclaste et des cellules cancéreuses ce qui entraîne ainsi une pluripotentialité des composés selon l'invention.

Les récepteurs  $\alpha v\beta 3$  exprimés au niveau de la membrane des ostéoclastes sont à la base du processus d'adhésion/résorption, contribuent à l'organisation du cyto- 20 squelette cellulaire, et sont impliqués dans l'ostéoporose (Ross et al., J. Biol. Chem., 1987, 262, 7703).

Les récepteurs  $\alpha v\beta 3$  exprimés au niveau des cellules du muscle lisse de l'aorte, stimulent leur migration vers la neointima, ce qui entraîne la formation de l'athérosclérose 25 et la survenue de resténose post-angioplastique (Brown et al, cardiovascular Res. (1994), 28, 1815).

Les cellules endothéliales secrètent des facteurs de croissance qui sont mitogènes pour l'endothélium et peuvent contribuer à la formation de nouveaux vaisseaux sanguins 30 (Angiogenèse). La stimulation angiogénique provoque la formation de nouveaux vaisseaux sanguins.

Les antagonistes de l'intégrine  $\alpha v\beta 3$  peuvent ainsi entraîner une régression des tumeurs cancéreuses en induisant l'apoptose des vaisseaux sanguins angiogéniques. (Brook et 35 al. Cell (1994) 79, 1157).

Les ligands naturels de l'intégrine  $\alpha v\beta 3$  contiennent tous le motif RGD (Arg-Gly-Asp). Les peptides contenant ce motif RGD ainsi que des anticorps anti  $\alpha v\beta 3$  sont connus pour

leur capacité d'inhibition de la résorption de la dentine, d'empêchement de l'adhésion des ostéoclastes sur les matrices minéralisées (Horton et al. Exp. Cell. Res. (1991), 195, 368).

5 Le peptide Echistatine isolé du venin de serpent contenant également un motif RGD est décrit comme inhibiteur de l'adhésion des ostéoclastes à l'os, et est donc un puissant inhibiteur de la résorption osseuse dans les tissus en culture in vitro (Sato et al. J. Cell. Biol. (1990), 111, 1713)  
10 et in vivo chez le rat (Fisher et al. Endocrinology (1993), 132, 1441).

Les composés de formule (I) ainsi que leurs sels d'addition et leurs esters pharmaceutiquement acceptables peuvent posséder notamment une affinité vis-à-vis du récepteur de la  
15 vitronectine  $\alpha v \beta 3$  ou vis-à-vis d'autres intégrines ayant pour ligand la vitronectine ( $\alpha v \beta 1$ ,  $\alpha v \beta 5$ ,  $\alpha 2 b \beta 3$ ) en inhibant la liaison à leur ligand naturel.

Cette propriété rend ainsi les composés de l'invention utilisables pour la prévention ou le traitement de maladies  
20 dont la pathologie sous-jacente est provoquée par les ligands ou les cellules qui interagissent avec le récepteur de la vitronectine.

Ces composés peuvent posséder également une activité vis-à-vis d'autres intégrines qui interagissent avec leur  
25 ligand via la séquence tripeptidique RGD, leur conférant des propriétés pharmacologiques utilisables pour traiter les pathologies associées à ces récepteurs.

Cette activité vis-à-vis des intégrines rend ainsi les composés de l'invention utilisable dans le traitement de  
30 nombreuses maladies telles que celles mentionnées plus haut ou dans la revue de Dermot Cox DN&P 8(4) Mai 1995, 197-205 dont le contenu est intégré dans la présente demande.

L'invention a donc pour objet les composés de formule (I) à titre de médicaments, ainsi que leurs sels d'addition  
35 ou leurs esters pharmaceutiquement acceptables.

Parmi les médicaments de l'invention, on peut citer particulièrement les composés décrits dans la partie expérimentale.



Parmi ces produits, l'invention a plus particulièrement pour objet, à titre de médicaments, les composés de formule (I) listés précédemment.

La posologie varie en fonction de l'affection à traiter et de la voie d'administration : elle peut varier par exemple de 1 mg à 1000 mg par jour chez l'adulte par voie orale.

L'invention s'étend aux compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un médicament tel que défini ci-dessus.

10 Les composés de formule (I) sont utilisés par voie digestive, parentérale ou locale, par exemple par voie percutanée. Ils peuvent être prescrits sous forme de comprimés simples ou dragéifiés, de gélules, de granulés, de suppositoires, d'ovules, de préparations injectables, de  
15 pommades, de crèmes, de gels, de microsphères, de nanosphères, d'implants, de patchs, lesquels sont préparés selon les méthodes usuelles.

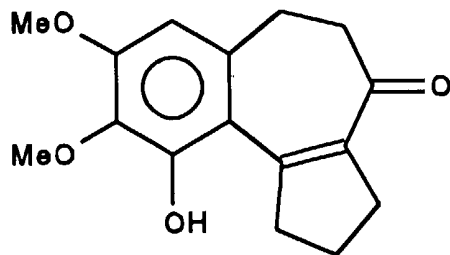
Le ou les principes actifs peuvent y être incorporés à des excipients habituellement employés dans ces compositions  
20 pharmaceutiques, tels que le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de cacao, les véhicules aqueux ou non, les corps gras d'origine animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants,  
25 les conservateurs.

Les produits de formule (II), dans laquelle le radical hydroxy est en position 10,  $R_2$  en position 8 et  $R_3$  en position 9, représentent un groupement  $O-(Alk)$  ou  $O-(CH_2)_{0-3}-Ar$ ,  $R_4$  et  $R_5$  sont des atomes d'hydrogène, sont préparés selon la  
30 méthode décrite dans la demande de brevet européen n° 0729933 et dans la partie expérimentale ci-après (préparation 2).

Les deux autres isomères de position peuvent être préparés de la manière suivante :

On soumet un composé de formule (IIA) :

25

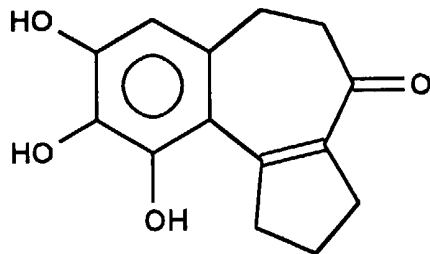


(IIA)

5

à l'action d'un réactif de déalkylation, afin d'obtenir le composé de formule (IIB) :

10



(IIB)

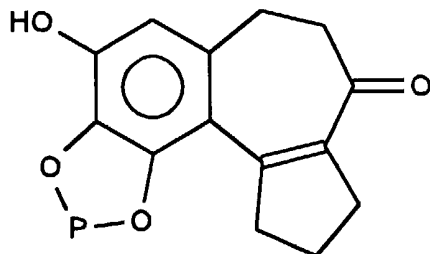
15

composé de formule (IIB) que l'on soumet :

soit à l'action d'un réactif de protection des diols en milieu basique, afin d'obtenir sélectivement le produit de

20 formule (IIC) :

25



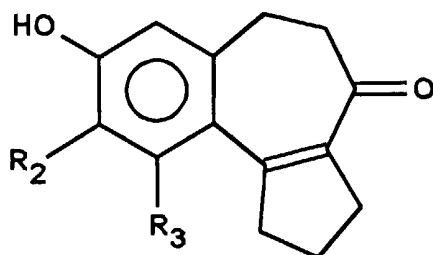
(IIC)

dans laquelle P représente le reste d'un réactif de protection des diols,

30 que l'on soumet successivement à l'action d'un réactif de protection du phénol, d'un réactif de déprotection des diols, d'un agent d'alkylation puis d'un agent de déprotection du phénol afin d'obtenir le composé de formule (IID) correspondant au produit de formule (II) trisubstitué avec OH en

35 position 8 :

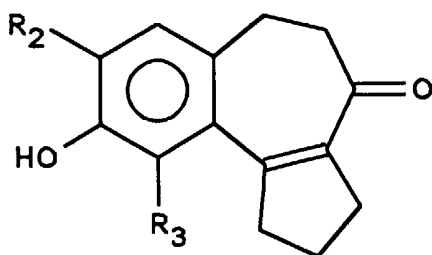
5



(IID)

soit à l'action successivement d'un agent de protection du  
phénol, d'un agent d'alkylation puis d'un agent de déprotéc-  
10 tion afin d'obtenir le composé de formule (IIE) correspondant  
au produit de formule (II) trisubstitué avec OH en position 9

15



(IIE)

20 Par réactif de déalkylation, on entend de préférence des  
agents tels que le tribromure de bore ou le chlorure d'alumi-  
nium.

Le réactif de protection des diols que l'on fait réagir  
sur les produits de formule (IIB) peut être un dérivé du bore  
25 tel que l'acide borique, un borate de trialkyle, par exemple  
de triméthyle ou de triéthyle, ou encore le borax.

Par agent de protection du phénol, on entend notamment  
un halogénure tel que le chlorure ou le bromure de mésyle ou  
de tosylo ou encore un dérivé benzylé tel que le tosylate ou  
30 le mésylate de benzyle.

Par réactif de déprotection des diols, on entend notam-  
ment un acide fort tel que l'acide chlorhydrique, l'acide  
sulfurique ou bien l'acide paratoluène sulfonique ou encore  
un oxydant, par exemple l'eau oxygénée, dans le cas d'une  
35 protection par un dérivé du bore.

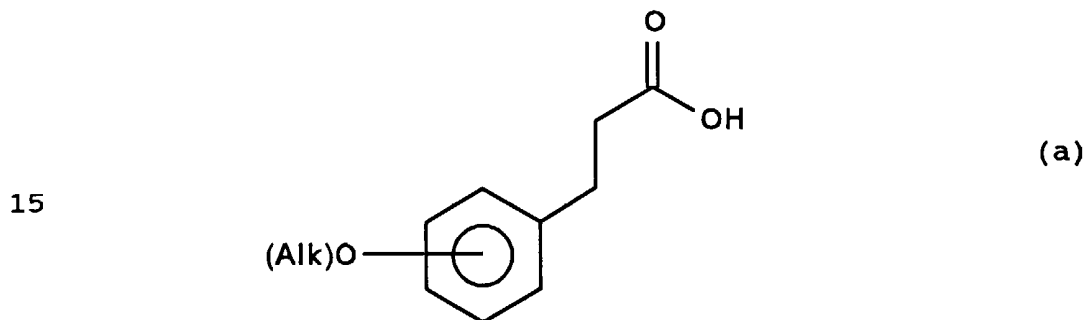
Par agent d'alkylation, on entend tout agent classique  
connu de l'homme du métier pour alkyler les phénols. On peut  
citer, par exemple un halogénure d'alkyle tel que le chlorure

de méthyle ou d'éthyle, un sulfate d'alkyle tel que le sulfate de méthyle ou d'éthyle, ou encore le diazométhane.

Par agent de déprotection, on entend une base telle que la soude, la potasse ou encore le carbonate de sodium ou de potassium.

Les produits de formule (II) monosubstitués, dans lesquels  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  et  $R_5$  représentent un atome d'hydrogène, sont préparés selon une méthode analogue à celle décrite dans la demande de brevet européen n° 0729933 :

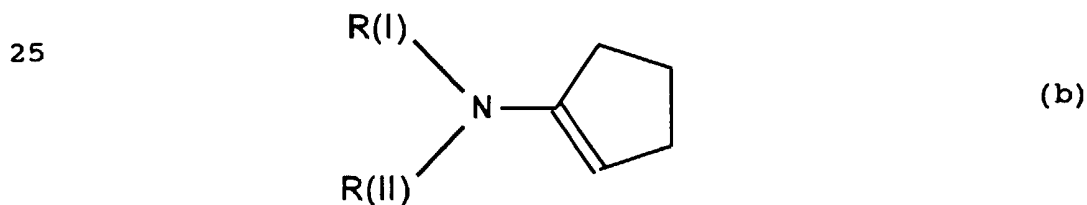
10 (i) On soumet un composé de formule (a) :



dans laquelle O-(Alk) est en position méta ou para du

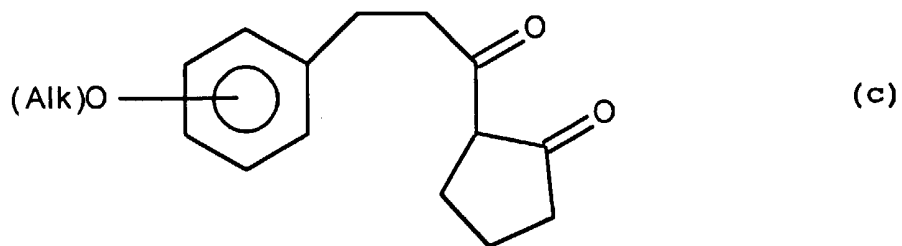
20 groupement alkylcarboxylique, (Alk) étant tel que défini précédemment, à l'action d'un agent d'halogénéation pour obtenir l'halogénure d'acyle correspondant,

(ii) que l'on soumet à l'action d'un réactif de formule (b) :

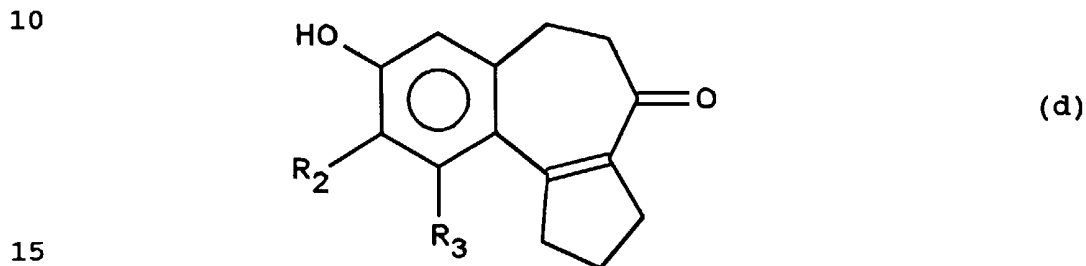


30 dans laquelle R(I) et R(II), identiques ou différents représentent un groupement alkyle renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, ou R(I) et R(II) ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés, représentent un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons, saturé ou insaturé, renfermant éventuellement un

35 autre hétéroatome choisi parmi O et N, pour obtenir un composé de formule (c) :

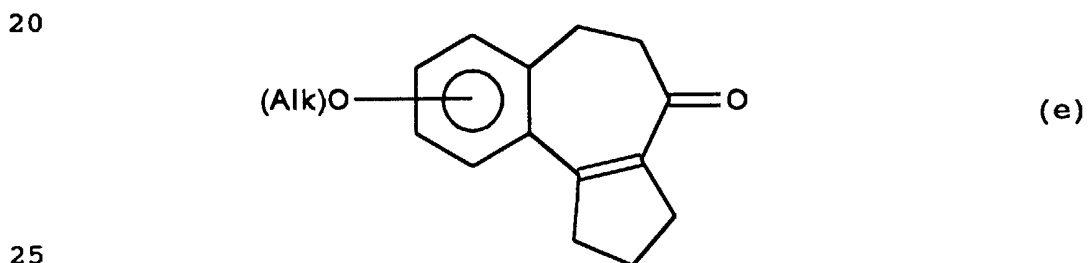


(iii) que l'on soumet à l'action d'un agent d'halogénéation pour obtenir un composé de formule (d) :

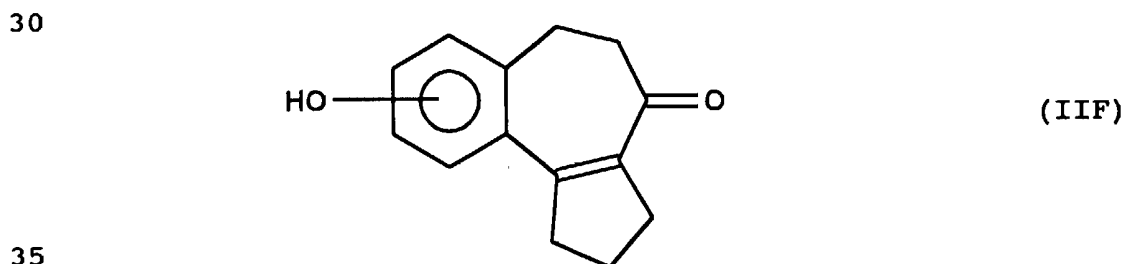


dans laquelle Hal<sub>1</sub> représente un atome d'halogène,

(iv) que l'on soumet à l'action d'un acide de Lewis, pour obtenir un composé de formule (e) :

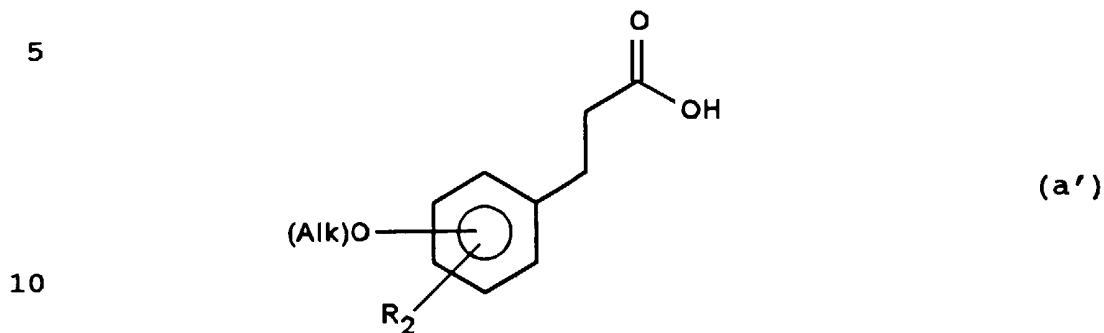


(v) que l'on soumet à un réactif de déalkylation afin d'obtenir le produit de formule (IIF) correspondant au produit de formule (II) monosubstitué attendu :

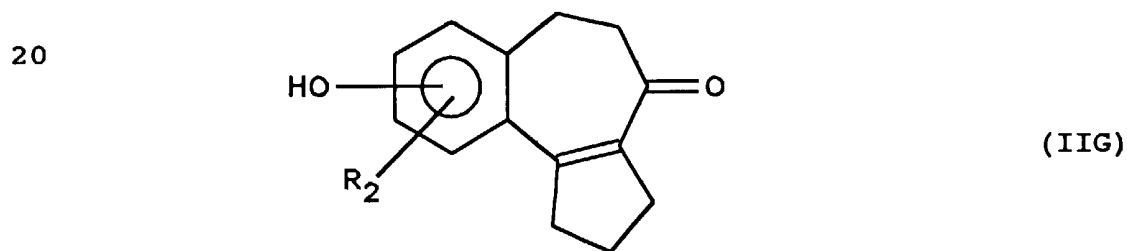


Les produits de formule (II) disubstitués, dans laquelle R<sub>2</sub> représente O-(Alk) ou O-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-Ar, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> sont des

atomes d'hydrogène et OH et  $R_2$  étant en position 8, 9 ou 10, sont préparés selon la méthode telle que décrite ci-dessus à partir du composé de formule (a') :



dans laquelle O-(Alk) et  $R_2$  sont en position méta ou para de la chaîne alkyle carboxylique,  $R_2$  étant un groupement O-(Alk) 15 ou  $-(CH_2)_{0-3}-Ar$ , successivement aux réactions (i), (ii), (iii), (iv) et (v) et on obtient les produits de formule (IIG) correspondant aux produits de formule (II) bisubstitués attendus :



L'agent d'halogénéation que l'on fait agir sur le composé de formule (a) ou (a') est par exemple le chlorure de thionyle, le chlorure d'oxalyle ou tout autre agent connu de l'homme du métier pour préparer un halogénure d'acide.

30 Le réactif de formule (b) est préparé au départ de la cyclopentanone et d'une amine secondaire, par exemple la diéthylamine, la pipéridine, la pipérazine ou, de préférence, la morpholine. On opère en présence d'un catalyseur acide fort, par exemple l'acide paratoluène sulfonique.

35 L'action de l'énamine de formule (b) sur l'halogénure d'acide est réalisée de préférence en présence d'une amine tertiaire telle que la triéthylamine ou la pyridine.

L'agent d'halogénéation que l'on fait réagir sur le

composé de formule (c), ou son équivalent disubstitué de formule (c'), peut être par exemple le chlorure de thionyle, le phosgène, l'oxychlorure de phosphore ou, de préférence, le chlorure d'oxalyle.

5 L'acide de Lewis utilisé pour cycliser le composé de formule (d), ou son équivalent disubstitué de formule (d') est par exemple le chlorure d'aluminium, le tétrachlorure de titane, ou de préférence le chlorure ferrique, ou le tétrachlorure d'étain. La réaction, comme celles qui précèdent,  
10 peut être conduite, par exemple, dans un solvant halogéné tel que le chlorure de méthylène, le chloroforme ou le dichloroéthane.

Le réactif de déalkylation du composé de formule (e), ou son équivalent disubstitué de formule (e') afin d'obtenir les  
15 phénols correspondant est de préférence le chlorure d'aluminium ou le tribromure de bore.

Les produits de formule (II) dans laquelle  $R_4$  est différent de l'atome d'hydrogène, sont préparés par des méthodes classiques de substitution électrophile et nucléophiles  
20 aromatiques connues de l'homme du métier.

Les produits de formule (II) dans laquelle  $R_5$  est différent de l'atome d'hydrogène sont préparés selon les méthodes connues de l'homme du métier et notamment selon la méthode décrite dans la demande de brevet européen n° 0729933, c'est-  
25 à-dire par halogénéation puis action de l'eau ou d'un alcool approprié.

Les produits de formule (II) dans laquelle  $R_5$  est un atome d'hydrogène et dans laquelle il y a une double liaison en position 1-2 sont préparés selon les méthodes connues de  
30 l'homme du métier et notamment selon la méthode décrite dans la demande de brevet européen n° 0729933, c'est-à-dire par déshydratation ou désalcoxylation en milieu acide anhydre.

Les produits de formule (II) dans laquelle la jonction entre le cycle à 5 et le cycle à 7 est saturée sont préparés  
35 selon les méthodes classiques d'hydrogénation notamment en présence de palladium sur charbon de la double liaison correspondante.

L'introduction de  $R_4$ ,  $R_5$  ainsi que la réaction d'hydro-







l'eau formée, une solution de 100 ml de cyclohexane, 20 ml de cyclopentanone, 50 ml de morpholine et 100 mg d'acide paratoluène sulfonique. Après évaporation du solvant sous pression réduite, on distille sous 12 - 13 mbar de pression et

5 recueille 27,44 g de produit recherché (Eb. = 83°C).

Stade D : 1-(2-chloro-1-cyclopenten-1-yl)-3-(3,4,5-triméthoxyphényl)-propan-1-one

A une solution de 23 g de produit obtenu au stade C et 230 ml de chloroforme, on ajoute à température ambiante 13 ml

10 de chlorure d'oxalyle. On agite trois heures à température ambiante, on concentre à pression réduite en procédant à deux entraînements au cyclohexane. On obtient 28 g de produit brut que l'on recristallise dans un mélange de 50 ml de cyclohexane et 50 ml d'éther diisopropylique après concentration

15 partielle. On essore, lave avec de l'éther diisopropylique et sèche sous pression réduite. On obtient 16,24 g du produit attendu. (P.F. = 93°C)

Spectre I.R. (CHCl<sub>3</sub>) :

1659 cm<sup>-1</sup> : Carbonyle

20 1599 cm<sup>-1</sup>

1586 cm<sup>-1</sup> : C=C + aromatique

1508 cm<sup>-1</sup>

Spectre R.M.N. CDCl<sub>3</sub>

1,93(m) : CH<sub>2</sub> central

25 2,69(m)-2,81(m) : C-CH<sub>2</sub>-C= du cyclopentène

2,85(t, j=7,5) - 3,08(t, j=7,5) : les autres =C-CH<sub>2</sub>-C

2,44 : CH<sub>3</sub>-C=

3,68 - 3,81 : les OCH<sub>3</sub>

6,59-6,68(d, j=2) : les CH= aromatiques couplés méta

30 7,31-7,80(d, j=8) : les aromatiques.

Stade E : 2,3,5,6-tétrahydro-8,9,10-triméthoxy-benz[e]azulèn-4(1H)-one

On agite 20 heures à température ambiante 900 mg du produit obtenu au stade D, 9 ml de 1,2-dichloroéthane et 0,9 ml

35 de chlorure stannique. On ajoute ensuite 9 ml d'eau et glace et décante, lave à l'eau, réextrait une fois avec du chlorure de méthylène, sèche sur sulfate de magnésium, filtre et évapore à sec sous pression réduite, pour obtenir 1 g du produit

attendu (brut) que l'on purifie par chromatographie sur silice en éluant avec du cyclohexane à 10 % d'acétate d'éthyle, puis à 25 % d'acétate d'éthyle. Après concentration on recueille 700 mg de produit que l'on cristallise dans 5 ml de n-hexane, puis refroidit à 0°C, essore, lave avec le minimum de n-hexane, sèche sous pression réduite à température ambiante pour obtenir 630 mg de produit attendu.

(P. F. = 101-102°C).

Spectre RMN (CDCl<sub>3</sub>)

10	1,86(m)	le CH <sub>2</sub> central	
	2,65(dd)	2H }	3,84}
	2,72(t)	2H }	3,86} Les OMe
	2,84(dd)	2H }	3,90}
	3,06	2H }	

15 6,59(s) H aromatique

Stade F : 2,3,5,6-tétrahydro-8,9,10-trihydroxy-benz[e]azulèn-4(1H)-one

En opérant comme au stade B de la préparation 1bis, on obtient le produit déméthylé attendu.

20 PREPARATION 1bis : 2,3,5,6-tétrahydro-8,9,10-trihydroxy-benz[e]azulen-4(1H)-one

Stade A : 2,3,5,6-tétrahydro-8,9,10-triméthoxy-benz[e]azulèn-4(1H)-one

On agite pendant 2 heures 30 à 20°C, 60 g du produit obtenu à la préparation 2, 600 ml de 1,2-dichloroéthane, 342 ml de soude 2N, 1,2 g de bromure de tétrabutylammonium et 33 ml du sulfate diméthylque. On introduit alors, 39 ml de triéthylamine afin de détruire l'excès de sulfate diméthylque et agite une heure à 20°C ± 2°C. On ajoute 342 ml d'eau déminéralisée, agite 15 minutes à 20°C ± 2°C, décante, réextrait la phase aqueuse deux fois avec à chaque fois 120 ml de 1,2-dichloroéthane. Les phases 1,2-dichloroéthane sont réunies et lavées par 4 x 240 ml d'eau déminéralisée, puis par 1 x 300 ml d'acide chlorhydrique N, puis par 3 x 240 ml d'eau déminéralisée (jusqu'à la neutralité). Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de sodium, filtrées et concentrées à pression ordinaire à 83°C jusqu'à un volume résiduel de 480 ml.

**Stade B** : 2,3,5,6-tétrahydro-8,9,10-trihydroxy-benz[e]azulèn-4(1H)-one

On chauffe au reflux, pendant une heure, 480 ml de la solution obtenue en (A) avec 102,3 g de chlorure d'aluminium anhydre. On refroidit le milieu à  $0^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  puis ajoute en deux heures un mélange de 600 ml d'eau déminéralisée et 192 ml d'acide sulfurique pur (concentré) préalablement refroidi vers  $0^{\circ}\text{C}$  en maintenant la température du milieu réactionnel inférieure à  $20^{\circ}\text{C}$ . On introduit, en 5 minutes à  $20^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ , 300 ml d'eau déminéralisée et agite 16 heures à  $20^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ , essore, lave deux fois avec à chaque fois 60 ml de 1,2-dichloroéthane, puis à l'eau déminéralisée, sèche sous pression réduite et obtient 52,2 g du produit recherché.

**PREPARATION 2** : 8,9-diméthoxy-10-hydroxy-2,3,5,6-tétrahydro-15 benz[e]azulen-4(1H)-one

**Stade A** : Acide 3,4-diméthoxy 5-[[[4-méthylphényl)-sulfonyloxy]-benzenepropanoïque

On opère comme au stade A de la préparation 1 en utilisant 29,76 g de l'acide 3,4-diméthoxy-5-[[[4-méthylphényl)-20 sulfonyloxy]phényl]-cinnamique dont la préparation est donnée ci-après, 43,5 g de carbonate de potassium, 60 ml de méthanol et 1,48 g de charbon actif palladié à 10 %. On obtient ainsi 28,23 g du produit recherché sous forme de cristaux incolores (P. F. =  $148-149^{\circ}\text{C}$ ).

25 Spectre U.V. (EtOH)

Pour M = 380,4

max 226nm  $\epsilon = 22100$

infl 263nm  $\epsilon = 2000$

infl 269nm  $\epsilon = 2400$

30 max 274nm  $\epsilon = 2800$

infl 279nm  $\epsilon = 2500$

infl 307nm  $\epsilon = 450$

Spectre R.M.N. ( $\text{CDCl}_3$ )

2,45(s)  $\text{CH}_3-$

35 2,61(m)  $=\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}=\text{C}$

2,86(m)

6,61(d, j=2)

6,65(d, j=2)  $\text{H}_4$   $\text{H}_6$

3,68(s) 2  $\text{CH}_3\text{O}-\text{C}=\text{C}$

3,81(s)

7,32(dl)  $\text{H}_3$   $\text{H}_5$

7,80(dl)  $\text{H}_2$   $\text{H}_6$

Stade B : Chlorure de 3,4-diméthoxy 5-[[ (4-méthylphényl)-sulfonyl]oxy]-benzènepropanoyle

On opère comme au stade B de la préparation 1 en utilisant 1,9 g du produit obtenu au stade A, 9,5 ml de 5 chlorure de méthylène et 0,7 ml de chlorure de thionyle. On obtient 2,24 g du produit recherché utilisé tel quel pour le stade suivant.

Stade C : 2-[3-[3,4-diméthoxy-5-[[ (4-méthylphényl)-sulfonyl]oxy]-phényl]-1-oxopropyl]-cyclopentanone

10 On opère comme au stade C de la préparation 1 à partir de 2,24 g du chlorure d'acide obtenu au stade B et en utilisant 770 mg de 1-(N-morpholinyl)-cyclopentène (préparé au stade C de la préparation 1), 6 ml de chlorure de méthylène et 0,77 ml de triéthylamine. Après recristallisation dans 15 l'éther diisopropylique on obtient 1,27 g du produit recherché

(P. F. = 84°C).

Spectre I.R. (CHCl<sub>3</sub>)

20 Carbonyle : {1742 cm<sup>-1</sup> O-SO<sub>2</sub> {1374 cm<sup>-1</sup>  
{1709 cm<sup>-1</sup> 1178 cm<sup>-1</sup> 1658 cm<sup>-1</sup>  
C=C + aromatique {1608 cm<sup>-1</sup> 1599 cm<sup>-1</sup> 1586 cm<sup>-1</sup> 1508 cm<sup>-1</sup>

Spectre R.M.N (CDCl<sub>3</sub>)

2,44(s) CH<sub>3</sub>-O  
3,67(s) } 2 OCH<sub>3</sub>  
25 3,79(s) 3,81(s)}  
6,59 à 6,65(m) 2H arom. en ortho des O.  
7,32(dl) H<sub>3</sub> H<sub>5</sub>  
7,89(dl) H<sub>2</sub> H<sub>6</sub>  
13,58(m large) OH forme énol

30 1,8 à 3,4(m) 10 à 11 H autres protons

Spectre U.V.

1 - EtOH (+ dioxane) pour M = 446,52

max 225nm ε= 23000

max 282nm ε= 7900

35 infl 270, 277, 290, 300, 313 nm

2 - EtOH (NaOH 0,1N)

max 310 nm ε= 21600

infl 268, 272, 276 nm

Stade D : 1-(2-chloro-1-cyclopenten-1-yl)-3-[3,4-diméthoxy-5-[[ (4-méthylphényl)sulfonyl]oxy]-phényl]-propan-1-one

On opère comme au stade D de la préparation 1 en utilisant 8,7 g du produit obtenu au stade C, 70 ml de chloroforme et 3,5 ml de chlorure d'oxalyle. Après cristallisation dans l'éther diisopropylique on obtient 7,75 g du produit recherché (P. F. = 73°C). Ce produit est utilisé tel quel pour le stade suivant.

Un échantillon analytique a été obtenu par recristallisation dans 2,5 volumes de chlorure de méthylène et 5 volumes d'éther diisopropylique suivie par concentration à 3 volumes, essorage, lavage à l'éther diisopropylique et séchage sous pression réduite à température ambiante (P.F. = 77 - 78°C).

Spectre I.R. (CHCl<sub>3</sub>)

15 Carbonyle : {1659 cm<sup>-1</sup>  
C=C aromatique : {1599 cm<sup>-1</sup> - 1586 cm<sup>-1</sup> - 1508 cm<sup>-1</sup>

Spectre U.V. (EtOH)

max 227nm ε= 26100  
infl 248nm ε= 12800  
20 infl 272nm ε= 5300  
infl 280nm ε= 3200  
infl 320nm

Spectre R.M.N. (CDCl<sub>3</sub>)

1,93 (m) -C-CH<sub>2</sub>-C- central }  
25 2,69 (m) } les C-CH<sub>2</sub>-C= }  
2,81 (m) } }  
2,85 (t, j=7,5) } les autres =C-CH<sub>2</sub>-C  
3,08 (t, j=7,5) }  
2,44 CH<sub>3</sub>-C=  
30 3,68 } les OCH<sub>3</sub>  
3,81 }  
6,59 (d, j=2) les CH aromatiques  
6,68 (d, j=2) couplés méta  
7,31 (d, j=8) }  
35 7,80 (d, j=8) }

Stade E : 8,9-diméthoxy-10-[[ (4-méthylphényl)sulfonyl]oxy]-2,3,5,6-tétrahydro-benz[e]azulèn-4(1H)-one

A une solution de 2,32 g du produit obtenu au stade C

dans 50 ml de 1,2-dichloroéthane on ajoute à température ambiante 1,65 g de chlorure ferrique à 98 %. On agite 48 heures à température ambiante puis coule sur un mélange d'eau et glace, agite énergiquement pendant 15 mn et extrait avec 5 du chlorure de méthylène, lave à l'eau, puis avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. Après séchage et évaporation à sec sous pression réduite on obtient 2,15 g du produit brut que l'on chromatographie en éluant avec du cyclohexane à 50 % d'acétate d'éthyle, on recueille 1,8 g de 10 produit que l'on chromatographie à nouveau et recristallise dans le mélange chloroforme/éther diisopropylique pour obtenir 720 mg du produit recherché (P.F. = 138°C).

Spectre I.R. (CHCl<sub>3</sub>)

Carbonyle : {1650 cm<sup>-1</sup>  
 15 {1599 cm<sup>-1</sup>  
 C=C + {1556 cm<sup>-1</sup>  
 aromatique {1512 cm<sup>-1</sup> - 1498 cm<sup>-1</sup>

Spectre U.V. (EtOH)

max 230nm ε= 25300  
 20 infl 254nm ε= 9400  
 max 323nm ε= 10300

Spectre R.M.N. (CDCl<sub>3</sub>)

-1,61 (m) (2H) CH<sub>2</sub> central  
 -2,41 Ph-CH<sub>3</sub>  
 25 -2,50 à 2,80 CH<sub>2</sub>-C=  
 |  
 3,88 (s) } les OCH<sub>3</sub>  
 3,90 (s) }  
 6,74 H<sub>4</sub>  
 30 7,21 (d) } C-Ph-SO<sub>2</sub>  
 7,64 (d) }

Stade F : 8,9-diméthoxy-10-hydroxy-2,3,5,6-tétrahydro-benz [e]azulèn-4(1H)-one

On chauffe au reflux pendant 2 heures un mélange de 35 350 g du produit obtenu au stade E ci-dessus, 1750 ml de méthanol, 350 ml d'eau déminéralisée et 350 ml de lessive de soude pure (concentrée). On refroidit le milieu réactionnel vers 2°C ± 2°C et introduit en 45 minutes 467 ml d'acide

chlorhydrique concentré en maintenant la température à  $2^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ . On ajoute alors 1645 ml d'eau déminéralisée en 10 mn et en maintenant la température à  $2^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ , puis le milieu réactionnel est agité 30 minutes toujours à  $2^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ .

5 On essore les cristaux formés, lave par clairçages à 5 reprises avec à chaque fois 700 ml d'eau déminéralisée à  $20^{\circ}\text{C}$  puis sèche à  $40^{\circ}\text{C}$  sous pression réduite pour obtenir 199,1 g du produit recherché.

Préparation de l'Acide 3,4-diméthoxy 5-[[ (4-méthylphényl)-sulfonyl]oxy]-cinnamique utilisé au départ de la préparation 2.

Stade A : 3,4-diméthoxy-5-[[ (4-méthylphényl)-sulfonyl]oxy]-benzoate de méthyle.

On ajoute en 10 minutes à température ambiante 303 ml de triéthylamine à un mélange agité de 200 g de gallate de méthyle et 2 litres de chlorure de méthylène. Après dissolution on refroidit à  $0-5^{\circ}\text{C}$  puis ajoute en 1 heure à cette température 130 ml de dichlorodiméthylsilane, agite encore 30 minutes à cette température. En maintenant la température à  $0-5^{\circ}\text{C}$  on ajoute en 25 minutes 303,2 ml de triéthylamine puis en 15 minutes 227,6 g de chlorure de tosyle. On agite encore une heure à  $0-5^{\circ}\text{C}$ , et ajoute en 10 minutes sous agitation et en laissant évoluer la température jusqu'à  $20-22^{\circ}\text{C}$ , 200 ml d'acide acétique, puis 500 ml d'eau déminéralisée, on agite encore 15 minutes à  $20^{\circ}\text{C}$ . On distille le chlorure de méthylène à volume constant (3,3 l) sous pression réduite en remplaçant par de l'eau déminéralisée, on agite 2 heures à  $20^{\circ}\text{C}$ , essore, lave avec de l'eau déminéralisée pour obtenir 523 g (poids humide) de 3,4-dihydroxy-5-[[ (4-méthylphényl)-sulfonyl]oxy]-benzoate de méthyle (3-tosylgallate de méthyle). Le produit humide obtenu est repris par 2,17 l de soude (2N) et 2,17 l de chlorure de méthylène. On agite à  $20^{\circ}\text{C}$  jusqu'à dissolution puis ajoute à  $20^{\circ}\text{C}$ , 18 g de bromure de tétrabutylammonium puis, en 15 minutes à  $20^{\circ}\text{C}$ , 237 ml de sulfate diméthylique. Le milieu réactionnel est agité 1,5 heure à  $20-22^{\circ}\text{C}$ . On ajoute, à  $20-22^{\circ}\text{C}$ , 78 ml de triéthylamine et agite une nuit à  $20-22^{\circ}\text{C}$ , puis décante et lave avec 400 ml d'eau déminéralisée et ajoute 20 ml d'acide acétique



pur à la phase organique agite 15 minutes, ajoute 400 ml d'eau déminéralisée, puis décante. On concentre à sec les phases organiques réunies, d'abord à pression atmosphérique puis sous pression réduite à 40 mm Hg et 60°C extérieur. On 5 entraîne avec 400 ml de méthanol puis, reprend l'extrait sec obtenu avec 600 ml de méthanol chauffe au reflux jusqu'à dissolution totale du produit, puis refroidit à 0-5°C agite une heure à cette température. On essore et lave par deux fois avec 200 ml de méthanol à -10°C et sèche à 40°C sous 10 pression réduite on recueille ainsi 330,4 g de : 3,4-diméthoxy-5-[[ (4-méthylphényl)-sulfonyloxy]-benzoate de méthyle. Le produit brut est purifié par recristallisation dans 330 ml de toluène. Après 2 heures d'agitation à -10°C on essore, lave par deux fois 82 ml de toluène refroidi à -15°C et sèche 15 sous pression réduite à 40°C pour obtenir 230,3 g du produit purifié recherché.

Stade B : acide 3,4-diméthoxy 5-[[ (4-méthylphényl)-sulfonyloxy]-cinnamique

a) On refroidit à 0°C, 600 ml de toluène et ajoute 202 ml 20 d'une solution de Vitride<sup>®</sup> à 70 % dans le toluène à 0°C et ajoute en une heure 67,6 ml de morpholine à 0-2°C, on laisse remonter la température jusqu'à 18°C. On utilise la solution ainsi obtenue immédiatement pour l'étape suivante.

b) On agite 10 minutes à 20-22°C, 200 g de 3,4-diméthoxy-5- 25 [[ (4-méthylphényl)-sulfonyloxy]-benzoate de méthyle obtenu au stade A et 1400 ml de toluène jusqu'à dissolution totale. On ajoute en une heure à 10°C la solution du réactif obtenue ci-dessus. On agite encore une heure en laissant la température remonter à 18°C.

30 On introduit en une heure, à 10°C, une solution refroidie à 10°C de 200 ml d'acide sulfurique concentré et 1000 ml d'eau déminéralisée. On agite 16 heures à 20°C puis décante la phase organique, lave par 5 x 200 ml d'eau déminéralisée, sèche, filtre et lave par 3 x 100 ml de chlorure de méthylène. La solution d'aldéhyde intermédiaire ainsi obtenue est 35 utilisée telle quelle à l'étape suivante.

c) On chauffe 16 heures à 70°C ± 2°C (en éliminant, à pression ordinaire, le chlorure de méthylène) la solution d'aldé-

hyde intermédiaire obtenue ci-dessus, 200 ml de 2-picoline, 120 g d'acide malonique et 20 ml de pipéridine.

On refroidit à 20-22°C, et en maintenant cette température on ajoute en 15 minutes une solution de 200 ml d'acide chlorhydrique concentré et 400 ml d'eau déminéralisée. On agite 2 heures à 20-22°C, puis refroidit à 0°C, essore les cristaux formés, lave à l'eau déminéralisée, sèche sous pression réduite à 40°C pour obtenir 171,7 g de l'acide 3,4-diméthoxy 5-[[ (4-méthylphényl)-sulfonyloxy]phényl]-cinnamique attendu.

10 **PREPARATION 3 : 9,10-diméthoxy-8-hydroxy-2,3,5,6-tétrahydro-benz[e]azulen-4(1H)-one**

Stade A : 9,10-dihydroxy-8-[[ (4-méthylphényl)sulfonyloxy]-2,3,5,6-tétrahydro-benz[e]azulèn-4(1H)-one

On agite pendant 1 heure 30 à 20°C ± 2°C, 30 g de 15 2,3,5,6-tétrahydro-8,9,10-trihydroxy-benz[e]azulèn-4(1H)-one obtenu selon la préparation 1 ou 1bis, 300 ml de tétrahydrofuranne, 60 ml de triéthylamine et 12,9 ml de triméthylborate. On ajoute 30 g de chlorure de tosyle et agite 16 heures à 20°C ± 2°C puis en 10 minutes à 20°C ± 2°C verse le milieu 20 réactionnel sur un mélange agité de 900 ml d'eau déminéralisée et 150 ml d'acide chlorhydrique concentré, puis on ajoute 90 ml de tétrahydrofuranne et 60 ml de chlorure de méthylène. On agite la solution obtenue une heure à 20°C, puis introduit 150 ml de chlorure de méthylène et agite 25 encore 15 minutes, décante et réextrait par 2 x 75 ml de chlorure de méthylène. Les phases organiques réunies sont lavées avec 4 x 150 ml d'eau déminéralisée et réextraites par 75 ml de chlorure de méthylène, après concentration sous pression réduite de 20 mbars jusqu'à refus de distillation à 30 50°C pour obtenir 47,6 g du produit recherché.

Stade B : 9,10-diméthoxy-8-[[ (4-méthylphényl)sulfonyloxy]-2,3,5,6-tétrahydro-benz[e]azulèn-4(1H)-one

On agite 16 heures à 20°C, 47,6 g du produit obtenu ci-dessus, 300 ml de chlorure de méthylène, 300 ml de soude 35 (2N), 0,6 g du bromure de tétrabutylammonium et 30 ml de sulfate diméthylique. On introduit alors 30 ml de triéthylamine afin de détruire l'excès de sulfate diméthylique, le milieu réactionnel est agité encore une heure à 20°C ± 2°C,

puis ajoute 150 ml d'eau déminéralisée agite encore  
 15 minutes puis décante. La phase aqueuse était réextraite  
 avec 2 x 75 ml de chlorure de méthylène et les phases organi-  
 ques réunies sont lavées par 3 x 120 ml d'eau déminéralisée  
 5 puis 120 ml d'acide chlorhydrique N et 3 x 120 ml d'eau  
 déminéralisée, les phases organiques sont réunies et séchées  
 sur sulfate de sodium, puis on ajoute en 1 heure 120 g de gel  
 de silice (60 Mesh) à 20°C ± 2°C sous agitation et agite  
 encore une heure à 20°C, filtre, lave avec du chlorure de  
 10 méthylène et concentre à sec sous pression réduite à 50°C  
 pour obtenir 47,4 g du produit recherché.

On purifie le produit brut par recristallisation dans 390 ml  
 d'éthanol après distillation de 90 ml d'éthanol, on agite 3  
 heures à 0°C ± 2°C. On essore, lave avec 30 ml d'éthanol à  
 15 0°C, puis sèche sous pression réduite à 40°C pour obtenir  
 41,1 g du produit recherché (P.F. = 129°C).

Stade C : 9,10-diméthoxy 8-hydroxy 2,3,5,6-tétrahydrobenz[e]-  
 azulèn-4(1H)-one

On ajoute 4,5 g de potasse puis 10 ml de triéthylamine  
 20 dans une suspension comprenant 10 g de 9,10-diméthoxy 8-((4-  
 méthylphényl) sulfonyl) oxy) 2,3,5,6-tétrahydro-benz[e]azu-  
 lèn-4(1H)-one obtenu comme au stade B et 100 ml de méthanol.  
 On chauffe 1 heure au reflux, acidifie par addition de 20 ml  
 d'acide acétique puis ajoute 20 ml d'eau. On extrait au  
 25 dichlorométhane, lave à l'eau, évapore le solvant à 40°C sous  
 pression réduite et recueille 5,7 g de produit attendu.

PREPARATION 4 : 2,3,5,6-tétrahydro-8-hydroxy-benz[e]azulen-  
 4(1H)-one

On opère de manière équivalente à la préparation 2  
 30 stades B, C, D, E et F mais à partir de 10,0 g d'acide 3-(3-  
 méthoxyphényl) propionique, et on obtient 2,9 g de produit  
 attendu. La déméthylation est effectuée avec du tribromure de  
 bore.

(Rf = 0,15 dichlorométhane/acétate d'éthyle 95/5).

35 EXEMPLE 1 : 3-[[[4-[(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)hydrazono]-  
 9,10-diméthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz[e]azulenyl]-  
 carbonyl]amino]-N-[(phénylméthoxy) carbonyl]-DL-alanine

Stade A : 9,10-diméthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-4-oxo-

benz[e]azulene-8-carboxylate de méthyle

Activation (formation du triflate) puis carbonylation

A une solution à 0-5°C de 2,74 g de 9,10-diméthoxy-8-hydroxy-2,3,4,5,6-tétrahydroxy-benz[e]azulen-4(1)-one  
5 (préparation 3) dans 20 ml de pyridine, on ajoute 2,7 ml d'anhydride triflique et agite 3 heures à cette température. On verse dans l'eau, extrait, sèche et évapore sous pression réduite jusqu'à obtention de 4,58 g de produit brut.

On mélange 1,374 g du triflate obtenu plus haut, 84 mg  
10 de Pd(OAc)<sub>2</sub>, 156 mg de 1,1'-bis(diphénylphosphino) ferrocene (Fluka), 0,82 ml de triéthylamine, 9,1 ml de diméthylsufoxyde, 4,1 ml de 1,2-dichloroéthane, place sous atmosphère de CO et porte à 80°C pendant 5 heures puis 1 nuit à  
15 température ambiante. On verse dans l'eau, extrait, sèche et purifie par chromatographie en éluant avec le mélange cyclohexane/acétate d'éthyle.

On obtient 420 mg de produit pur attendu.

IR (CHCl<sub>3</sub>)

C=O	1723 cm <sup>-1</sup>	ester méthylique
20	1650 cm <sup>-1</sup>	cétone conjuguée
C=C	1587 cm <sup>-1</sup> , 1550 cm <sup>-1</sup>	

+ aromatique

Stade B : 3-[[ (9,10-diméthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-4-oxo-8-benz[e]azulenyl)carbonyl]amino]-N-[(phénylméthoxy)carbonyl]-  
25 DL-alaninate de méthyle

Saponification (formation de l'acide) puis amidification

A 382 mg de l'ester obtenu au stade précédent dans 5 ml de méthanol, on ajoute 2,4 ml de soude 1N et agite 1 heure. Après évaporation du méthanol, dilution à l'eau et extraction  
30 avec l'acétate d'éthyle, on acidifie jusqu'au pH 1-2 avec de l'acide chlorhydrique 1N, extrait à l'acétate d'éthyle et sèche. On obtient 348 mg de produit attendu.

On agite à température ambiante 1 nuit sous atmosphère inerte 338 mg de l'acide obtenu plus haut, 10 ml de diméthyl-  
35 formamide, 540 mg O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tétraméthyluronium tétrafluoroforate (Fluka), 0,62 ml de diisopropyléthylamine et 330 mg d'ester méthylique de l'acide -N-α-Z-α,β-diaminopropionique, obtenu selon le procédé décrit

par Tamura Noribaju Chem. Pharm. Bull. 39 (5), 1199 (1991).  
Après dilution à l'acétate d'éthyle, lavage, séchage et évaporation sous pression réduite on obtient 622 mg de produit attendu.

5 IR (CHCl<sub>3</sub>)

=C-NH            3423 cm<sup>-1</sup>, 3376 cm<sup>-1</sup>  
C=O              1721 cm<sup>-1</sup>, 1672 (ep), 1655 (max) cm<sup>-1</sup>  
C=C +            1625 cm<sup>-1</sup>  
amide II        1600, 1587, 1528, 1512 cm<sup>-1</sup>

10 NH/NH<sub>2</sub>            1534 cm<sup>-1</sup>, 1491 cm<sup>-1</sup>

Stade C : 3-[[[4-[(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)hydrazono]-9,10-diméthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz[e]azulenyl]-carbonyl]amino]-N-[(phénylméthoxy)carbonyl]-DL-alaninate de méthyle

## 15 Introduction de G

On mélange 1 nuit à 120°C, 300 mg de l'amide obtenue au stade B, 304 mg de bromhydrate de 2-hydrazino-2-imidazoline et 2,5 ml de butanol. On évapore sous pression réduite jusqu'à obtention de 600 mg de produit brut que l'on purifie

## 20 par chromatographie en éluant avec le mélange dichloro-méthane/méthanol/hydroxyde d'ammonium 90/10/2. On obtient 293 mg de produit pur attendu.

IR (CHCl<sub>3</sub>)

-NH              3444, 3320 cm<sup>-1</sup>  
25 C=O            1742 cm<sup>-1</sup> (ep), 1721 (max) cm<sup>-1</sup>  
C=C +            1625 cm<sup>-1</sup>  
C=N              1648 (ep), 1625, 1512 cm<sup>-1</sup> (max, F)  
Système        1595 (ep), 1530, 1510 cm<sup>-1</sup>  
conjugué +

## 30 aromatique

Stade D : 3-[[[4-[(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)hydrazono]-9,10-diméthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz[e]azulenyl]-carbonyl]amino]-N-[(phénylméthoxy)carbonyl]-DL-alanine  
Saponification de l'ester méthylique

## 35 On agite à température ambiante pendant 1 heure 30, 262 mg de l'ester obtenu au stade C, 3 ml de méthanol et 0,45 ml de soude 2N.

Après dilution dans 5 ml d'eau, extraction à l'acétate

d'éthyle, acidification de la phase aqueuse jusqu'à pH 6 avec de l'acide chlorhydrique 1N, filtration et séchage, on obtient 166 mg de produit pur attendu.

RMN (CDCl<sub>3</sub>)

5	1,86	CH <sub>2</sub> en position 2
	2,02	
	2,70 à 3,85	=C-CH <sub>2</sub> et =N-CH <sub>2</sub>
	3,61 (s), 3,68 (s),	Ph-O-CH <sub>3</sub>
	3,75 (s)	
10	4,02 (m), 4,10	-C(O)-CH-NHC(O)-
	5,04 (AB)	CO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -Ph
	7,60	H aromatique
	7,48 (s), 7,50 (s)	Ph-H, H en position 7
	7,88	H mobile
15	8,44	CONH-CH <sub>2</sub>

**EXEMPLE 2** : 3-[[[9,10-diméthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-4-[(1,4,5,6-tétrahydropyrimidin-2-yl)]-hydrazono]-8-benz[e]azulenyl]carbonyl]amino]-N-[(phénylméthoxy)carbonyl]-DL-alanine

20 On opère comme à l'exemple 1, stades A, B, C et D mais en utilisant comme aminoguanidine cyclique le bromhydrate de 2-hydrazino-1,4,5,6-tétrahydropyrimidine (Acros)

RMN (CDCl<sub>3</sub>)

	1,87	CH <sub>2</sub> centraux
25	2,40 à 3,00	=C-CH <sub>2</sub>
	3,40-3,77	=C-N-CH <sub>2</sub>
	4,20 (m)	C(O)-CH-NHC(O)
	3,71 (s)	Ph-OMe
	5,04 [AB]	CO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -Ph
30	≈ 7,30 (m), 7,44 (sl)	H aromatique
	7,51 (m)	
	8,30 à 8,43	H mobile

**EXEMPLE 3** : Acide bêta-[[[4-[(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)hydrazono]-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz[e]azulenyl]carbonyl]-amino]-3-pyridine-3-yl-propanoïque

35 Stade A : 1,2,3,4,5,6-hexahydro-4-oxo-benz[e]azulene-8-carboxylate de méthyle

Activation (formation du triflate) puis carbonylation

On opère comme à l'exemple 1, stade A mis à partir de 1,3 g de 8-hydroxy-2,3,5,6-tétrahydro-benz[e]azulnate(1)one (préparation 4). On obtient 678 mg de produit attendu (F = 126-128°C).

5 IR (CHCl<sub>3</sub>)

C=O 1719 cm<sup>-1</sup>, 1645 cm<sup>-1</sup>

C=C + 1608, 1594, 1560, 1497 cm<sup>-1</sup>

aromatiques

CO<sub>2</sub>Me 1438 cm<sup>-1</sup>

10 Stade B : 3-[[ (9,10-diméthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-4-oxo-8-benz[e]azulenyl)carbonyl]-amino]-3-pyridine-3-yl-propanoate d'éthyle

Saponification de l'ester puis amidification

On opère comme à l'exemple 1, stade B mais à partir de 15 670 mg du produit obtenu au stade précédent et en utilisant 0,188 g de chlorhydrate de 3-amino-3-pyridin-3-yl-propanoate d'éthyle, obtenu selon le procédé décrit par Secor J. Org. Chem. NY, 3136-8 (1979).

On obtient 271,2 mg de produit pur attendu.

20 Stade C : Acide bêta-[[[4-[(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)hydrazono]-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz[e]azulenyl)carbonyl]-amino]-3-pyridin-3-yl-propanoate d'éthyle

Introduction de G

On opère comme au stade C de l'exemple 1, à partir de 25 271,2 mg du produit obtenu au stade précédent. On obtient 93,7 mg de produit attendu.

IR (CHCl<sub>3</sub>)

NH 3452 cm<sup>-1</sup>

C=O 1723 cm<sup>-1</sup>

30 C=O, C=N, 1644, 1622 (Max, F), 1547, 1514, 1487 cm<sup>-1</sup>

C=C, aromatiques

Stade D : Acide bêta-[[[4-[(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)hydrazono]-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz[e]azulenyl)carbonyl]-amino]-3-pyridin-3-yl-propanoïque

35 Saponification de l'ester

On opère comme au stade D de l'exemple 1, à partir de 90 mg du produit obtenu au stade précédent.

On obtient 67,6 mg de produit pur attendu. F = 218°C.

Rf CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>2</sub>OH 40/20/2 = 0,25

1,85 (m)	CH <sub>2</sub> en position 2
2,65 à 3,01 10 H	=C-CH <sub>2</sub>
3,44 (s)	=N-CH <sub>2</sub>
5 5,42 (q)	=C-CH-NHCO
7,33 (m) 2H ; 7,70 (m) 2H, 7,18 (m) H' <sub>5</sub> ; 8,46 (dd) H' <sub>6</sub> ;	
8,60 (d) H' <sub>2</sub> aromatique	
8,94 (d)	H mobile CO-NH-CH

**EXEMPLE 4 : Acide bêta-[[[4-[(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl) hydrazono] 1,2,3,4,5,6-hexahydro-4-oxo-8-benz[e] azulenyl]carbonyl]-amino]-3-(1,3-benzodioxole-5-yl)-propanoïque**

On opère comme à l'exemple 3, stades A, B, C et D mais en utilisant au stade B, le chlorhydrate de 3-amino-3-(1,3-benzodioxol-5-yl)-propanoate d'éthyle, obtenu selon le procédé décrit par A. Zablocki J. Med. Chem. 38(13) 2378-2394 (1995).

RMN (DMSO)

1,83 (m)	CH <sub>2</sub> en position 2
20 2,60 à 2,95 10 H	=C-CH <sub>2</sub>
3,42	=N-CH <sub>2</sub>
5,32 (q)	C(O)-NH-CH(Ph)-CH <sub>2</sub>
5,96 (sl)	-O-CH <sub>2</sub> -O-
6,82 [AB]	H' <sub>4</sub> et H' <sub>5</sub>
25 6,99 (sl)	H' <sub>7</sub>
7,65 (sl)	H aromatique H en position 7
7,35 (d)	H aromatique H en position 10
7,69 (d)	H aromatique H en position 9
8,78 (d)	=C-NH-CH

### 30 Compositions pharmaceutiques

Comprimés répondant à la formule suivante :

- produit de l'exemple 1	50 mg
- Excipient (talc, amidon, stéarate de magnésium) QS pour un comprimé terminé à	120 mg

35

### Etude pharmacologique des produits de l'invention

1 - Etude par les produits de l'invention du déplacement de



## Protocole :

Des plaques 96 puits MaxiSorp sont coatées une nuit à 4°C, avec 100 µl de Vitronectine humaine (cf Yatohgo et al. Cell., Structure and fraction 13 : 281-292 (1988)) à 2 µg/ml, 5 (Dilution en tampon de coating).

Le lendemain, les puits sont vidés et les ligands (Vitronectine) sont ensuite fixés (voir tampon de fixation) pendant 1H à température ambiante sous agitation douce.

Les puits sont lavés six fois (voir tampon de lavage), 10 puis on ajoute par puits et dans cet ordre :

- 40 µl de tampon d'incubation,
- 10 µl de la dilution du produit à tester, (les produits sont dilués dans un mélange 50/50 de DMSO-H<sub>2</sub>O)
- 50 µl de récepteur  $\alpha_v\beta_3$  humain (cf Pytela et al. Methods 15 Enzymol (1987) 144:475) (dilution en tampon d'incubation, à adapter suivant le lot de récepteur et selon le ligand).

Le ligand, le récepteur  $\alpha_v\beta_3$  humain et les produits à étudier sont incubés pendant 3 heures à température ambiante sous agitation douce.

20 Les puits sont à nouveau lavés six fois, puis incubés pendant 2 heures à température ambiante sous agitation douce, en présence de 100 µl d'anticorps 4B12-HRP, anti-récepteur couplé à une peroxydase (l'anticorps 4B12-HRP est dilué en tampon d'incubation. La dilution est à adapter suivant le lot 25 de récepteur).

Les puits sont ensuite lavés six fois avant la mesure de liaison ligand-récepteur faite par l'intermédiaire d'un kit révélateur de peroxydase (TMB Microwell Peroxidase Substrate System Kirkegaard : Réf. cat. 50-76-00).

30 Ce kit contient un flacon A de substrat (3,3',5,5'-tétraméthylbenzidine à 0,4 g/l) et un flacon B (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> à 0,02 % en tampon Citrate/Acide citrique). Extemporément, un volume de A est mélangé à un volume de B, puis le mélange réactionnel est distribué à raison de 100 µl/puits. La réaction 35 enzymatique se développe en 12' pour Vitronectine/ $\alpha_v\beta_3$ , puis son évolution est stoppée par l'addition de 100 µl d'acide phosphorique 1M.

La densité optique est mesurée à 450 nm.

Tampons :

- tampon de coating : Carbonate 0,05 M, NaOH pH 9,6
- tampon de fixation : PBS contenant 0,5 % de BSA (pH 7,4)
- tampon de lavage : PBS contenant 0,05 % de Tween 20

5 (pH 7,4)

- tampon d'incubation :

- . 50 mM TRIS pH 7,4
- . 0,5 % BSA
- . 0,05 % Tween 20

10 . 1 mM MnCl<sub>2</sub>

- . 50 μM CaCl<sub>2</sub>
- . 50 μM MgCl<sub>2</sub>
- . 100 mM NaCl.

Expression des résultats :

15 On trace la courbe suivante : le pourcentage de liaison de la vitronectine humaine en fonction du logarithme de la concentration de chaque produit testé.

Pour chaque produit on détermine l'IC<sub>50</sub> suivant la formule suivante :

20  $IC_{50} = (BO + Bmin)/2$

BO = Maximum de liaison en l'absence de tout produit

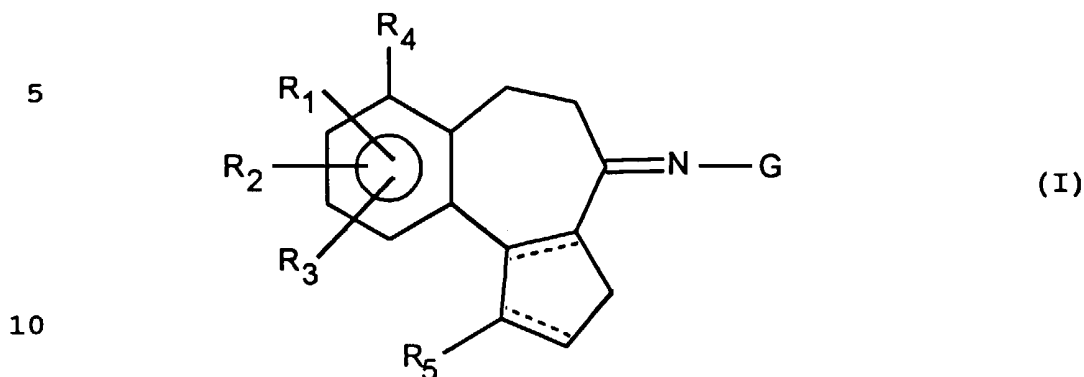
Bmin = Minimum de liaison en présence de la concentration la plus élevée de produit.

25 RESULTATS :

Exemples	Test de compétition binding Vn/VR ((α <sub>v</sub> β <sub>3</sub> ) IC <sub>50</sub> en μM
EX. 1	0,016
EX. 2	0,019
EX. 3	0,10
EX. 4	0,062

## REVENDICATIONS

1) Composés de formule générale (I) :



dans laquelle  $R_1$  représente un groupement

15  $-\text{CONH}-[\text{A}]-[\text{B}]-\text{COR}_6$ ,  $-\text{[A]}-$  représentant un radical bivalent dérivé d'un hydrocarbure acyclique, linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, comportant de 1 à 12 atomes de carbone, substitué par le groupement (Z) ou non substitué,

[B] représentant un radical phényle, un radical  $\text{CH}(\text{Z})$ , ou une

20 simple liaison,

(Z) représente un atome d'hydrogène, un groupement

$(\text{D})_{0-6}-\text{NRaRb}$ ,  $(\text{D})_{0-6}-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{Rc}$ ,  $(\text{D})_{0-6}-\text{NH}-\text{CO}_2-\text{Rc}$ ,

$(\text{D})_{0-6}-\text{NH}-\text{CO}-\text{Rc}$ ,  $(\text{D})_{0-6}-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{Rc}$ ,  $(\text{D})_{0-6}-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{Rc}$ ,

$(\text{D})_{0-6}-\text{CO}_2-\text{Rc}$ ,  $(\text{D})_{0-6}-\text{SO}_2-\text{Rc}$ ,  $(\text{D})_{0-6}-\text{CO}-\text{Rc}$  ou  $(\text{D})_{0-6}-\text{Rc}$  dans

25 lesquels  $(\text{D})_{0-6}$  est un radical bivalent dérivé d'un hydrocarbure acyclique, linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, comportant de 0 à 6 atomes de carbone,

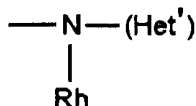
Ra, Rb et Rc représentent un atome d'hydrogène, un radical

$(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{Ar}$  dans lequel Ar représente un groupement aryle

30 carbocyclique renfermant de 6 à 18 atomes de carbone, un radical  $(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{Het}$  dans lequel Het représente un radical dérivé d'un hétérocycle aromatique ou non aromatique, saturé ou non saturé, comportant de 1 à 9 atomes de carbone et de 1 à 5 hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote

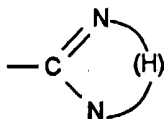
35 ou de soufre, un radical  $(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{Alk}$  dans lequel Alk représente radical dérivé d'un hydrocarbure, non aromatique, linéaire, ramifié ou cyclique, saturé ou insaturé, et comportant de 1 à 12 atomes de carbone, les radicaux Het, Ar et Alk

- pouvant être non substitués ou substitués,  
ou encore, Ra et Rb représentent ensemble avec l'atome  
d'azote auquel ils sont liés un hétérocycle azoté, aromatique  
ou non aromatique, saturé ou insaturé, renfermant éventuelle-  
5 ment un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes  
d'oxygène, d'azote ou de soufre, ce radical pouvant être  
substitué ou non substitué,
- R<sub>6</sub> représente un radical hydroxyle, un radical O-Alk, O-Ar,  
NH<sub>2</sub>, NH-Alk, N(Alk)<sub>2</sub> ou le reste d'un amino acide L ou D,
- 10 Alk et Ar étant tels que définis précédemment et pouvant être  
substitués ou non substitués,
- R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> identiques ou différents représentent ou bien un  
atome d'hydrogène, un radical hydroxyle, un radical O-Alk ou  
un radical O-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-Ar, Alk et Ar étant tels que définis
- 15 précédemment, ou bien R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> forment ensemble un cycle du  
type -O-(CRdRe)<sub>n</sub>-O-, n étant un entier de 1 à 5, Rd et Re  
indépendamment l'un de l'autre représentent un atome  
d'hydrogène, un radical alkyle renfermant de 1 à 6 atomes de  
carbone, ou un radical phényle,
- R<sub>4</sub> représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un  
groupement hydroxyle, amino, nitro, cyano, CF<sub>3</sub>, acyle ou  
acyloxy renfermant de 1 à 12 atomes de carbone alkyle, alké-  
nyle, alkynyle, alkylthio, alkoxy, alkylamino, dialkylamino,  
dialkylaminoalkyle, dialkylaminoalkyloxy, dans lesquels le
- 25 terme alkyle renferme de 1 à 6 atomes de carbone,
- R<sub>5</sub> représente un atome d'hydrogène, un radical hydroxyle,  
un atome d'halogène, un radical O-Alk ou un radical  
O-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-Ar, Alk et Ar étant tels que définis précédemment,
  - G représente,
- 30 soit un radical de formule G1



35

dans lequel Rh est un atome d'hydrogène ou un groupement  
(Alk) tel que défini précédemment et (Het') est un hétérocy-  
cle de formule générale :



5

dans lequel (H) forme, avec le motif N=C-NH-, le reste d'un hétérocycle aromatique ou non aromatique, mono ou bicyclique, saturé ou non saturé, comportant de 1 à 9 atomes de carbone et de 2 à 5 hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, 10 d'azote et de soufre, ce radical pouvant être substitué ou non substitué,

- soit un radical NRaRb (radical G2), Ra et Rb étant tels que définis plus haut,

- soit un radical (Het) (radical G3) tel que défini plus 15 haut,

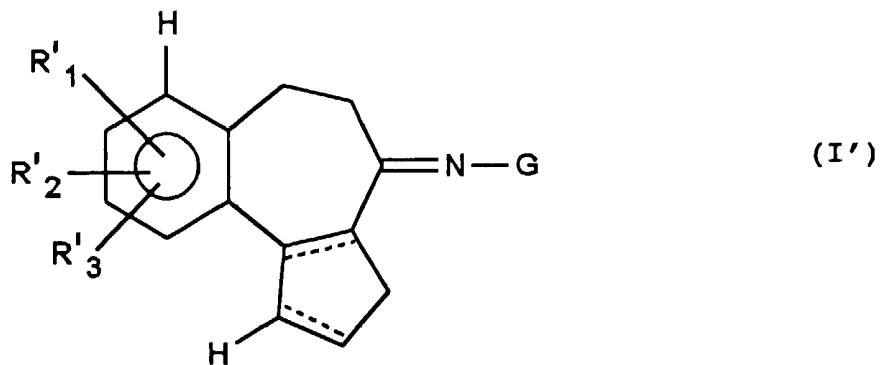
- soit un radical -NRh-C(=X)-NHRc (radical G4), dans lequel X est un atome de soufre, d'oxygène ou NH, Rh et Rc sont tels que définis précédemment,

- soit un radical -NRh-SO<sub>2</sub>Rc, (radical G5), dans lequel Rh et 20 Rc sont tels que définis précédemment,

les traits en pointillés représentent une éventuelle seconde liaison, ainsi que les sels d'addition avec les acides, les bases et les esters.

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> peuvent être en position 8, 9 ou 10 du tricycle,

25 2) Composés de formule générale (I) telle que définie à la revendication 1, répondant à la formule générale (I') :



30

35

dans laquelle R'<sub>1</sub> représente un groupement -CONH-[A']-[B']-COR'<sub>6</sub>, -[A']- représentant un radical

bivalent alkylène, alkénylène ou alkynylène renfermant de 1 à 6 atomes de carbone substitué par le groupement (Z') ou non substitué, [B'] représentant un radical CH(Z') ou une simple liaison,

- 5 (Z') représente un atome d'hydrogène, un groupement  
 $(\text{CH}_2)_{0-6}\text{-NRaRb}$ ,  $(\text{CH}_2)_{0-6}\text{-NH-SO}_2\text{-Rc}$ ,  $(\text{CH}_2)_{0-6}\text{-NH-CO}_2\text{-Rc}$ ,  
 $(\text{CH}_2)_{0-6}\text{-NH-CO-Rc}$ ,  $(\text{CH}_2)_{0-6}\text{-NH-SO}_2\text{-NH-Rc}$ ,  
 $(\text{CH}_2)_{0-6}\text{-NH-CO-NH-Rc}$ ,  $(\text{CH}_2)_{0-6}\text{-CO}_2\text{-Rc}$ ,  $(\text{CH}_2)_{0-6}\text{-SO}_2\text{-Rc}$ ,  
 $(\text{CH}_2)_{0-6}\text{-CO-Rc}$  ou  $(\text{CH}_2)_{0-6}\text{-Rc}$ , Ra, Rb et Rc étant tels que  
 10 définis à la revendication 1, R'<sub>6</sub> représente un radical OH, amino ou alkoxy renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux hydroxy, amino, phénylalkylamino ou dialkylamino, R'<sub>2</sub> et R'<sub>3</sub> représentent un atome d'hydrogène ou  
 15 un radical méthoxy, et G est tel que défini à la revendication 1, les traits en pointillés représentent une éventuelle seconde liaison, ainsi que les sels d'addition avec les acides, les bases et les esters.

3) Composés de formule générale (I) telle que définie à la  
 20 revendication 1 ou 2 dans laquelle R<sub>6</sub> représente un groupement -OH, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-OH, -O-CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>OH, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub> ou -O-(CH<sub>2</sub>)-phényle, ainsi que les sels d'addition avec les acides, les bases et les esters.

25 4) Composés de formule générale (I) telle que définie à la revendication 1, dans laquelle R<sub>1</sub> représente un groupement -CONH-CH(Z')-CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H ou -CONH-CH<sub>2</sub>-CH(Z')-CO<sub>2</sub>H, Z' étant tel que défini à la revendication 2 ainsi que les sels d'addition avec les acides, les bases et les esters.

30 5) Composés de formule générale (I) telle que définie à la revendication 4, dans laquelle (Z') est un groupement aryle ou hétéroaryle substitué ou non substitué, ainsi que les sels d'addition avec les acides, les bases et les esters.

6) Composés de formule générale (I) telle que définie à la  
 35 revendication 4, dans laquelle (Z') est le groupement  $(\text{CH}_2)_{0-6}\text{-NH-CO}_2\text{-Rc}$  ou  $(\text{CH}_2)_{0-6}\text{-NH-Rb}$ , Rb et Rc étant tels que définis à la revendication 1, ainsi que les

sels d'addition avec les acides, les bases et les esters.

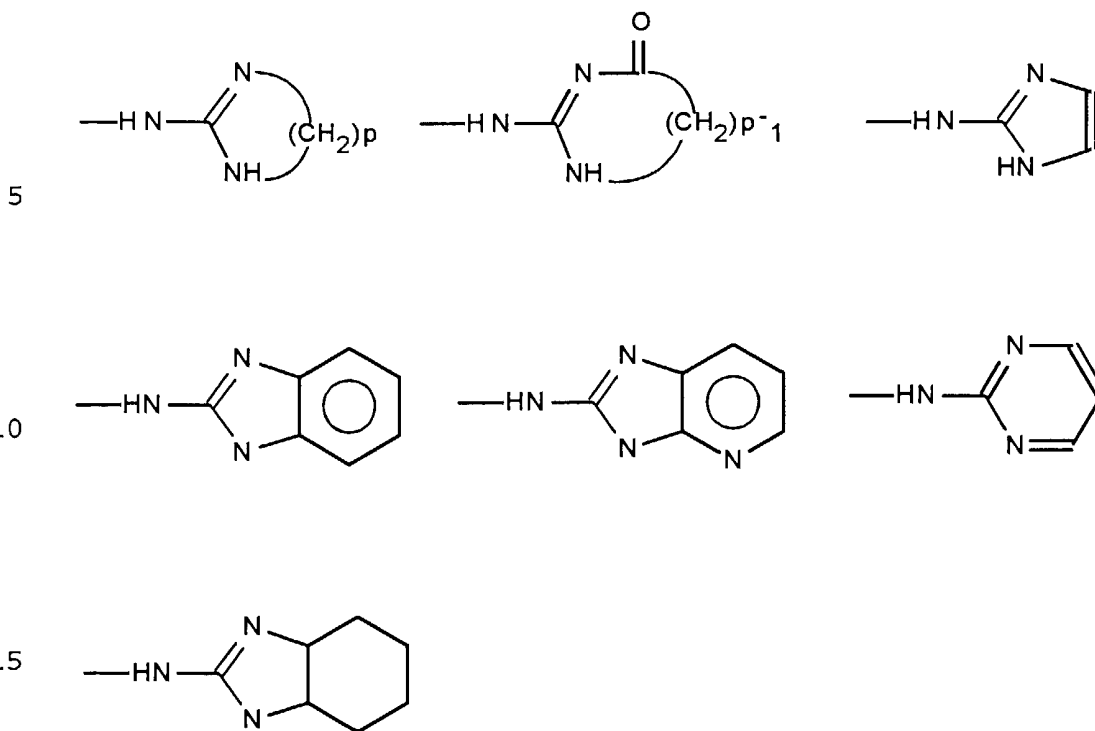
7) Composés de formule générale (I) telle que définie à la revendication 6, dans laquelle Rb et Rc sont les groupements  $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{-Ar}$  ou  $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{-Alk}$ , Ar et Alk étant tels que définis à la revendication 1 et pouvant être substitué ou non substitué, ainsi que les sels d'addition avec les acides, les bases et les esters.

8) Composés de formule générale (I) telle que définie à l'une des revendications 1 à 7, dans laquelle G est un groupement G4 de formule générale  $\text{-NH-C(=NH)-NHRc}$ , Rc étant tel que défini à la revendication 1, ainsi que les sels d'addition avec les acides, les bases et les esters.

9) Composés de formule générale (I) telle que définie à la revendication 8, dans laquelle Rc est un atome d'hydrogène, ainsi que les sels d'addition avec les acides, les bases et les esters.

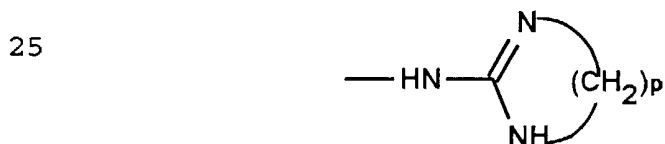
10) Composés de formule générale (I) telle que définie à l'une des revendications 1 à 7, dans laquelle G est un groupement  $\text{NH-(Het')}$ , (Het') étant tel que défini à la revendication 1.

11) Composés de formule générale (I) telle que définie à la revendication 10, dans laquelle G représente les hétérocycles suivants :



p étant un entier égal à 2, 3 ou 4, ces hétérocycles étant  
20 substitués ou non substitués, ainsi que les sels d'addition  
avec les acides, les bases et les esters.

12) Composés de formule générale (I) telle que définie à la  
revendication 10 ou 11, dans laquelle G est le groupement



p étant un entier égal à 2, 3 ou 4, ainsi que les sels  
30 d'addition avec les acides, les bases et les esters.

13) Composés de formule (I) telle que définie à la revendica-  
tion 1 dont les noms suivent :

- 3-[[[4-[(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)hydrazono]-9,10-  
diméthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz[e]azulenyl]-  
35 carbonyl]amino]-N-[(phénylméthoxy)carbonyl]-DL-alanine
- 3-[[[9,10-diméthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-4-[(1,4,5,6-  
tétrahydropyrimidin-2-yl)]-hydrazono]-8-benz[e]  
azulenyl]carbonyl]amino]-N-[(phénylméthoxy)carbonyl]-DL-



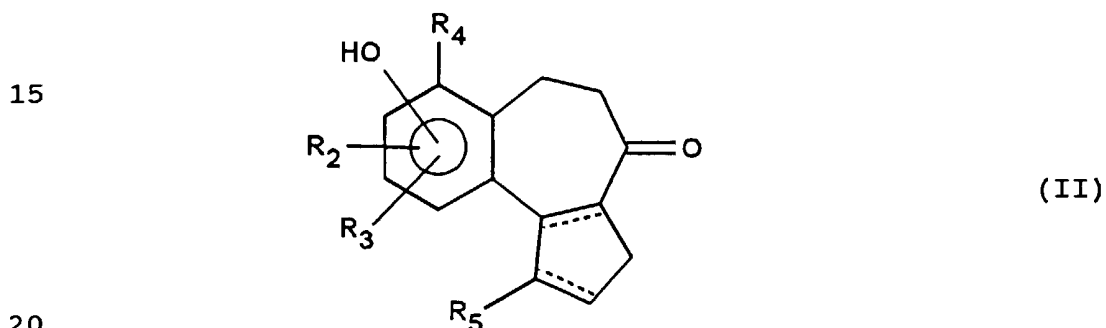
alanine

- Acide bêta-[[[4-[(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl) hydrazono]-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz[e]azulenyl]carbonyl]-amino]-3-pyridine-3-yl-propanoïque

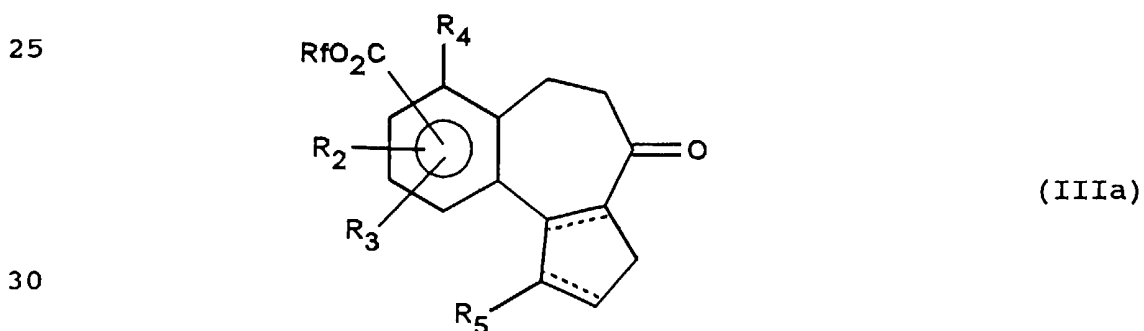
5 - Acide bêta-[[[4-[(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl) hydrazono] 1,2,3,4,5,6-hexahydro-4-oxo-8-benz[e] azulenyl]carbonyl]-amino]-3-(1,3-benzodioxole-5-yl)-propanoïque.

14) Procédé de préparation des composés de formule (I) telle que définie à la revendication 1, comprenant les étapes  
10 suivantes :

a) action d'un agent activant de la fonction alcool puis réaction de carbonylation des composés de formule (II) :

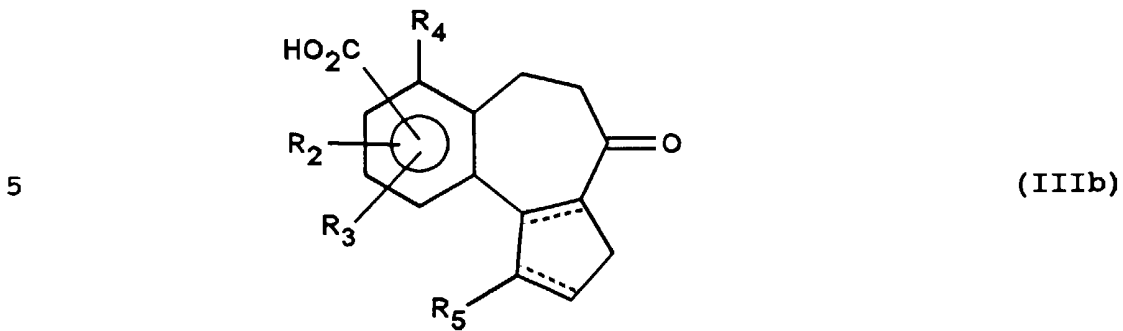


dans laquelle  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  et  $R_5$  sont tels que décrits à la revendication 1, à l'exception de la valeur hydroxyle, afin d'obtenir l'ester de formule (IIIa) :



$R_f$  étant un radical alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone,

35 b) saponification de l'ester de formule (IIIa) afin d'obtenir l'acide correspondant de formule (IIIb) :



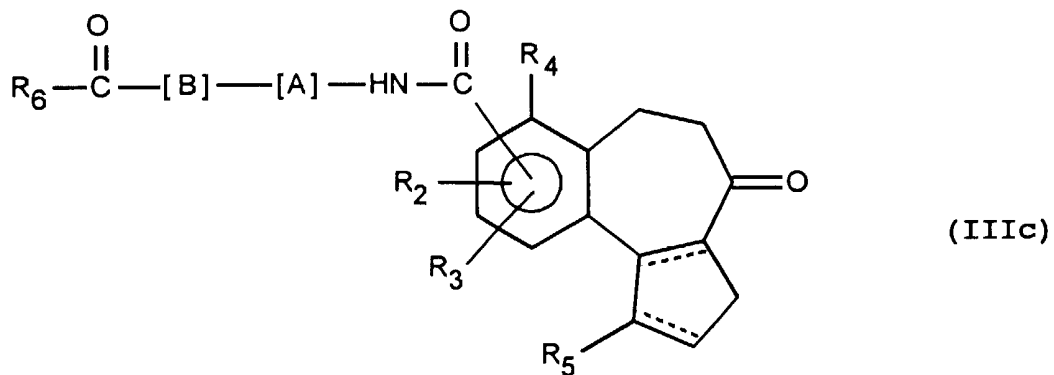
10 c) réaction d'amidification de l'acide de formule (IIIb) par action d'un composé de formule (F1), le cas échéant sous forme de sel :



15

[A], [B] et  $\text{R}_6$  étant tels que définis à la revendication 1, [A] ou [B] pouvant également représenter le groupement  $-\text{CH}-\text{NHP}$ , P étant un groupement protecteur de la fonction amine, afin d'obtenir un composé de formule (IIIc) :

20



25

30 d) action d'un composé de formule (F2) sur le composé de formule (IIIc) :

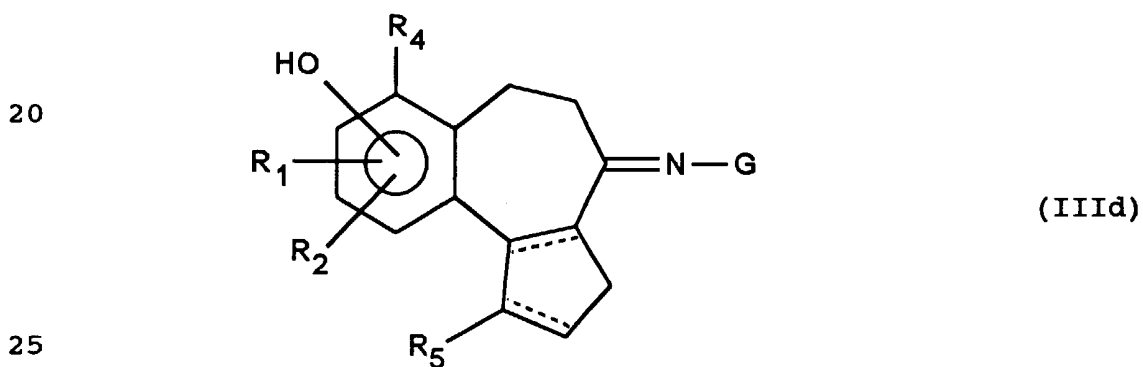


35 G étant tel que défini à la revendication 1, afin d'obtenir un composé de formule (I),  
e) composé de formule (I) que l'on soumet le cas échéant dans un ordre approprié :

- action d'une base ou d'un acide afin de cliver l'ester et obtenir l'acide correspondant,
  - à l'action d'un réactif de déalkylation,
  - à l'action d'un agent de déprotection de la fonction NH-P
- 5 en bêta de CO-R<sub>C</sub> lorsque [A] ou [B] représente le groupe CH-NHP,
- à la formation du groupement NH-SO<sub>2</sub>R<sub>C</sub>, NH-CO<sub>2</sub>R<sub>C</sub>, NHCOR<sub>C</sub>, NH-SO<sub>2</sub>-NH-R<sub>C</sub>, NH-CO-NHR<sub>C</sub> à partir de l'amine correspondante,
  - à l'action d'un acide ou d'une base afin d'obtenir les sels
- 10 correspondants ou
- à l'action d'un agent d'estérification afin d'obtenir les esters correspondants.

15) Procédé de formation des composés de formule (I) telle que définie à la revendication 1, caractérisé en ce que l'on

15 soumet préalablement un composé de formule (II) à l'action d'un composé de formule (F2) afin d'obtenir un composé de formule (IIIId) :



composé de formule (IIIId) qui est mis en oeuvre ensuite dans les réactions telles que décrites aux étapes a), b), c) et le cas échéant e).

30 16) A titre de médicament, les composés de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications 1 à 12, ainsi que leurs sels d'addition et leurs esters pharmaceutiquement acceptables.

35 17) A titre de médicament, les composés de formule (I) tels que définis à la revendication 13.

18) Les compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins l'un des médicaments définis à la revendication 16 ou 17.

19) A titre de produits intermédiaires nouveaux, les composés de formules générales (IIIa), (IIIb), (IIIc) et (IIId) telles que définies à la revendication 14 ou 15.

INSTITUT NATIONAL

de la

PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE PRELIMINAIRE

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

FA 555794  
FR 9711858

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
A	FR 2 446 285 A (AMERICAN CYANAMID CO) 8 août 1980 * revendications; exemples * ---	1-19
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 67, no. 11, 11 septembre 1967 Columbus, Ohio, US; abstract no. 54032, XP002069323 * abrégé * & JP 42 005 537 B -& JP 42 005 537 B (SHIONOGI AND CO., LTD.) ---	1-19
A	EP 0 729 933 A (ROUSSEL UCLAF) 4 septembre 1996 * abrégé * ---	1-19
A	WO 96 06087 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP ; KWON CHET (US); MILLER WILLIAM HENRY (US)) 29 février 1996 * abrégé * ---	1-19
A	WO 88 08842 A (DEUTSCHES AUSSÄTZIGEN HILFSWEKR E.V.) 17 novembre 1988 * abrégé * ---	1-19
E	WO 97 34865 A (ROUSSEL UCLAF) 25 septembre 1997 * le document en entier * -----	1-19
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CL.6)
		C07D C07C A61K
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
25 juin 1998		Frelon, D
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons &amp; : membre de la même famille, document correspondant</p>		

2

EPO FORM 1503 03.82 (P04C13)