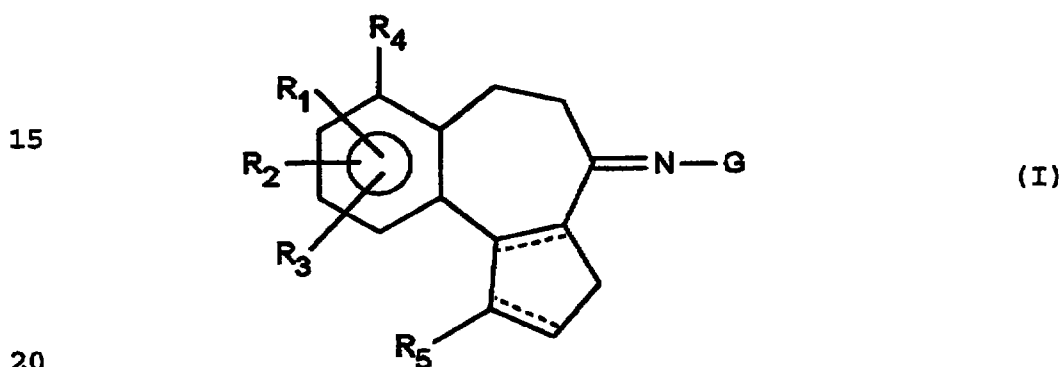


COMPOSES TRICYCLIQUES AYANT UNE ACTIVITE VIS-A-VIS DES INTEGRINES NOTAMMENT VIS-A-VIS DE L'INTEGRINE ALPHA ν BETA3, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES INTERMEDIAIRES DE CE PROCEDE, LEUR APPLICATION A TITRE DE MEDICAMENTS ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES LES RENFERMANT.

5

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.

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



dans laquelle R_1 représente un groupement $-C=C-[A]-[B]-COR_6$, $-CH=CH-[A]-[B]-COR_6$, $-(CH_2)_2-[A]-[B]-COR_6$, $-O-[A]-[B]-COR_6$,
 25 $-CH_2CO-[A]-[B]-COR_6$, $-[A]-$ représentant
 - soit un radical hydrocarboné bivalent dérivé d'une structure linéaire ou ramifiée, saturé ou insaturé, comportant de 1 à 12 atomes de carbone et de 1 à 6 hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre,
 30 - soit un radical bivalent dérivé d'un hydrocarbure acyclique, linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, comportant de 1 à 12 atomes de carbone,
 [B] représentant un radical phényle, un radical $CH(Z)$, ou une simple liaison,
 35 Z représente un atome d'hydrogène, un groupement
 $(D)_{0-6}-NRaRb$, $(D)_{0-6}-NH-SO_2-Rc$, $(D)_{0-6}-NH-CO_2-Rc$,
 $(D)_{0-6}-NH-CO-Rc$, $(D)_{0-6}-NH-SO_2-NH-Rc$, $(D)_{0-6}-NH-CO-NH-Rc$,
 $(D)_{0-6}-CO_2-Rc$, $(D)_{0-6}-SO_2-Rc$, $(D)_{0-6}-CO-Rc$ ou $(D)_{0-6}-Rc$ dans

lesquels (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
5 (CH₂)₀₋₃-Ar dans lequel Ar représente un groupement aryle carbocyclique renfermant de 6 à 18 atomes de carbone, un radical (CH₂)₀₋₃-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
10 à 5 hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre, un radical (CH₂)₀₋₃-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
15 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
20 d'oxygène, d'azote ou de soufre, ce radical pouvant être substitué ou non substitué,

- R₆ représente un radical hydroxyle, un radical O-Alk, O-Ar, NH₂, NH-Alk, N(Alk)₂ ou le reste d'un amino acide L ou D, Alk et Ar étant tels que définis précédemment et pouvant être
25 substitués ou non substitués,

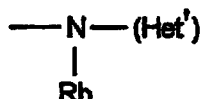
- R₂ et R₃ identiques ou différents représentent ou bien un atome d'hydrogène, un radical hydroxyle, un radical O-Alk ou un radical O-(CH₂)₀₋₃-Ar, Alk et Ar étant tels que définis précédemment, ou bien R₂ et R₃ forment ensemble un cycle du
30 type -O-(CRdRe)_n-O-, n étant un entier de 1 à 5, Rd et Re indépendamment l'un de l'autre représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, ou un radical phényle,

- R₄ représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un
35 groupement hydroxyle, amino, nitro, cyano, CF₃, 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,

- R_5 représente un atome d'hydrogène, un radical hydroxyle, un atome d'halogène, un radical O-Alk ou un radical O-(CH₂)₀₋₃-Ar, Alk et Ar étant tels que définis précédemment,

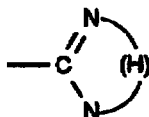
5 - G représente, soit un radical de formule G1



10

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

15



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,

25 - 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-SO₂Rc, (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 et les bases et les esters,

35 R_1 , R_2 et R_3 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.

Par groupe -[A]- représentant un radical bivalent dérivé d'une structure linéaire ou ramifiée, saturé ou insaturé, 5 comportant de 1 à 12 atomes de carbone et de 1 à 6 hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote et de soufre, on désigne notamment, les radicaux dérivés des alcanes dont certains carbones sont remplacés par des atomes d'oxygène, de soufre ou par des groupement C=O, SO, SO₂, NH, N(Alk), NH-CO, 10 N(Alk)-CO, CO-NH, CO-N(Alk), SO₂-NH, SO₂-N(Alk), (Alk) étant tel que défini plus haut. Il peut alors s'agir des radicaux suivants -CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₂-CH₂-, CH₂-CH₂-C(O)-CH₂-CH₂, CH₂-C(O)-C(Me)₂-CH₂.

Lorsque -[A]- représente un radical bivalent dérivé d'un 15 hydrocarbure acyclique, linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, comportant de 1 à 12 atomes de carbone, on désigne notamment les radicaux alkylènes de formule -(CH₂)_n-, dans laquelle n représente un entier compris entre 1 et 12, tels que -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂- ou -CH₂CH₂CH₂CH₂-, ou bien 20 les radicaux alkénylène ou alkynylène tels que -CH=CH-CH₂- ou -C≡C-CH₂-.

Lorsque ces radicaux bivalents sont ramifiés, il peut s'agir de radicaux tels que -CH(CH₃)-, -C(Me)₂, -CH₂-C(Me)₂-, -CH(Et)-, -CH(C≡CH)- ou -C(C≡CH)(Et)-.

25 Lorsque [B] représente un radical bivalent -Ph-, le groupement COR₆ peut être en position ortho, méta ou para. Il se trouve de préférence en position para.

Lorsque (D)₀₋₆ est un radical bivalent dérivé d'un hydrocarbure acyclique, linéaire ou ramifié, saturé ou insa- 30 turé, comportant de 0 à 6 atomes de carbone, (D)₀₋₆ est choisi parmi les valeurs de [A] citées plus haut. On entend par (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 (CH₂)_n, n étant un entier choisi 35 parmi 1, 2 ou 3.

Lorsque Ra, Rb et Rc représentent un groupement (CH₂)₀₋₃-Ar, (CH₂)₀₋₃-Het, (CH₂)₀₋₃-Alk, (CH₂)₀₋₃ représente soit une simple liaison dans le cas de (CH₂)₀, soit les

radicaux $-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_2-$ ou $-(\text{CH}_2)_3-$.

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

10 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 saturé, comportant de 1 à 9 atomes de carbone et de 1 à 5 hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote et

15 de soufre, on désigne notamment :

- les radicaux monocycliques hétérocycliques, par exemple les radicaux thiényle, furyle, pyrannyle, pyrrolyle, imidazolyle, pyrazolyle, pyridyle, pyrazinyle, pyrimidinyle, pyridazinyle, thiazolyle, oxazolyle, furazannyle, pyrrolinyle, imidazoli-
- 20 nyle, 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 thianthrényle, l'isobenzofurannyle, le chroményle, le xanthényle, le phé-
- 25 noxathiényne, l'indolizinyne, l'isoindolyle, le 3H-indolyle, l'indolyle, l'indazolyle, le purinyne, le quinolizinyne, l'isoquinolyle, le quinolyle, le phtalazinyle, le naphthyridinyle, le quinoxalinyle, le quinazolinyle, le cinnolinyne, le ptéridinyle, le carbazolyle, le bêta-carbolinyne, l'acridi-
- 30 nyle, le phénazinyle, le phénothiazinyle, le phénoxazinyle, l'indolinyle, l'isoindolinyle, l'imidazopyridyle, l'imidazopyrimidinyle 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
- 35 thiéno[2,3-b]furanne,
- 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 hydrocarbure, non aromatique, linéaire, ramifié ou cyclique, saturé ou insaturé, on désigne dans le cas des hydrocarbures 5 acycliques les radicaux alkyles tels que méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, tert-butyle, n-pentyle, n-hexyle, 2-méthyl pentyle, 2,3-diméthyl butyle, n-heptyle, 2-méthylhexyle, 2,2-diméthylpentyle, 3,3-diméthyl pentyle, 3-éthylpentyle, n-octyle, 2,2-diméthylhexyle, 3,3- 10 diméthylhexyle, 3-méthyl-3-éthylpentyle, nonyle, 2,4-diméthylheptyle ou n-décyle, les radicaux alkényles tels que vinyle, propényle, isopropényle, allyle, 2-méthylallyle, butényle ou isobutényle, ou les radicaux alkynyles tels que éthynyle, propynyle, propargyle, butynyle ou isobutynyle, 15 et dans le cas des radicaux cycliques, les radicaux cycloalkyles, tels que cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle ou adamantyle.

Lorsque Ra et Rb représentent ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un hétérocycle azoté, il s'agit 20 notamment des hétérocycles saturés suivants morpholine, pipéridine, pipérazine, pyrrolidine, ou des hétérocycles insaturés tels que pyrimidine, pyridine ou pyrazine.

Lorsque R₂, R₃, R₄ et R₅ représentent un radical O-(Alk) renfermant de 1 à 12 atomes de carbone, il s'agit de préfé- 25 rence des radicaux méthoxy, éthoxy, propyloxy, isopropyloxy, butyloxy, allenyloxy ou propargyloxy. Lorsque R₂, R₃, R₄ et R₅ représentent un radical O-(CH₂)₀₋₃-Ar on entend de préférence les radicaux phényléthoxy et phénylpropyloxy.

Lorsque R₂ et R₃ forment ensemble un cycle du type 30 -O-(CRdRe)_n-O-, n étant un entier de 1 à 5, il s'agit notamment des radicaux -O-CH₂-O, O-C(Me₂)-O, O-C(Ph₂)-O.

R₂ et R₃ sont impérativement en position ortho l'un de l'autre.

Lorsque R₆ représente un radical O-Alk ou O-Ar, Alk et 35 Ar étant substitués ou non substitués, il s'agit notamment des radicaux suivants : (C₁-C₈) alkoxy, (C₁-C₁₄)-aryl (C₁-C₈)-alkoxy, (C₆-C₁₄) aryloxy, (C₁-C₈) alkylcarboxyloxy, (C₁-C₈) dialkylaminocarbonylméthoxy, (C₆-C₁₄) aryl (C₁-C₈) dialkyl-

aminocarbonylméthoxy.

Lorsque R_6 représente un radical NH-alk, $NH(alk)_2$ ou NH-Ar, il s'agit notamment des radicaux (C_1-C_8) alkylamino, di-
 (C_1-C_8) alkylamino, (C_6-C_{14}) aryl (C_2-C_8) alkylamino, C_6-C_{14}
 5 arylamino.

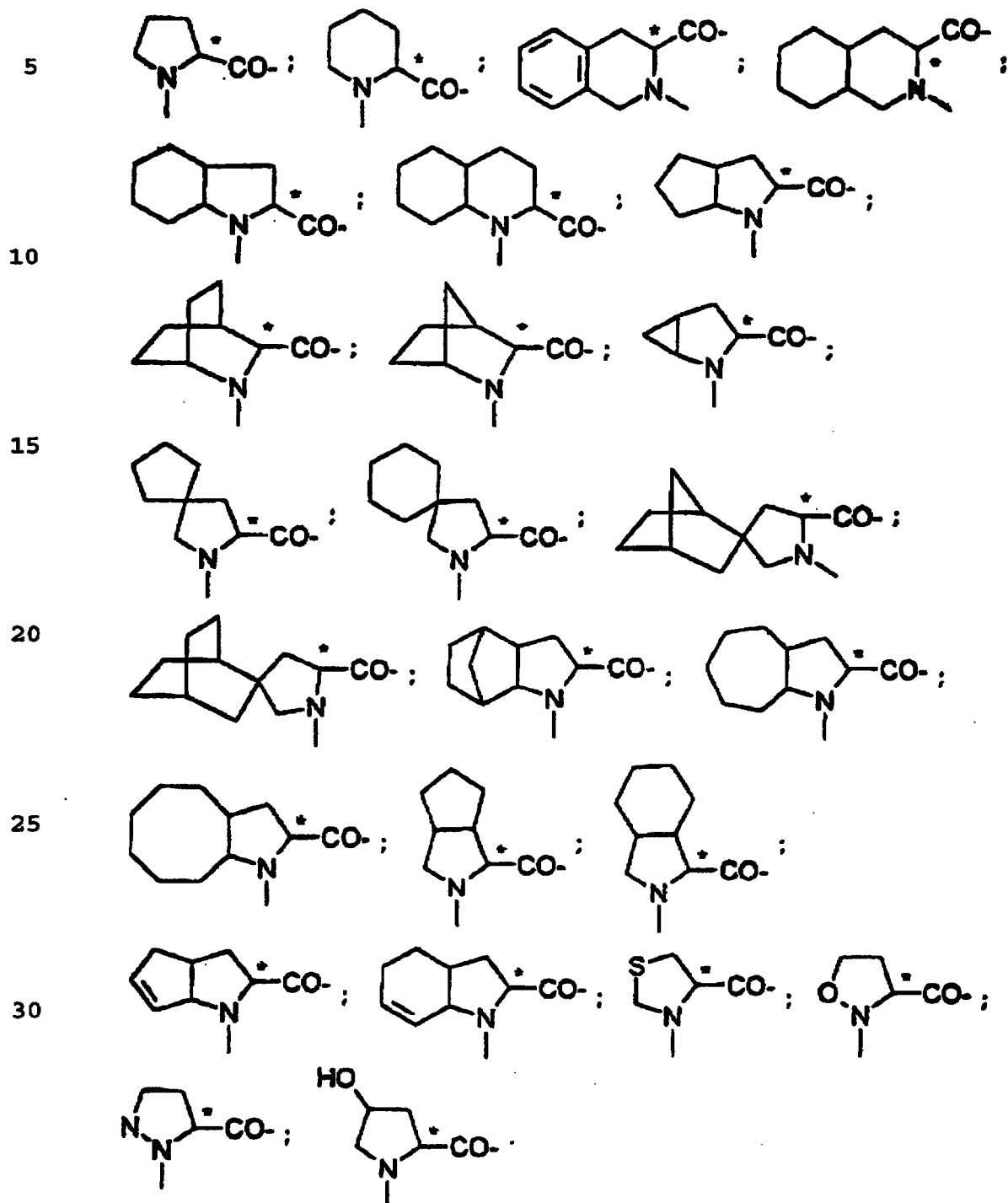
Lorsque R_6 représente le reste d'un amino acide il peut s'agir d'acide L ou D.

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

Aad, Abu, γ Abu, Abz, 2ABz, ϵ Aca, Ach, Acp, Adpd, Ahb, Aib, β Aib, Ala, β Ala, Aala, Alg, All, Ama, Amt, Ape, Apm, Apr,
 15 Arg, Asn, Asp, Asu, Aze, Azi, Bai, Bph, Can, Cit, Cys, $(Cys)_2$, Cyta, Daad, Dab, Dadd, Dap, Dapm, Dasu, Djen, Dpa, 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,
 20 Lsg, Lys, β Lys, Alys, 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, β Thi, Thr, Thy, Thx, Tia, Tle, Tly, Trp, Trta, Tyr, Val, tert-butylglycine (Tbg), Neopentylglycine (Npg), Cyclohexylglycine (Chg),
 25 Cyclohexylalanine (Cha), 2-Thienylalanine (Thia), acide 2,2-diphénylaminoacétique, acide 2-(p-tolyl) 2-phénylamino acétique, acide 2-(p-chlorophényl) amino acétique,
 ou encore

l'acide 2-pyrrolidine acétique, l'acide 1,2,3,4-tétrahydro-
 30 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-
 35 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
2-azatricyclo [4,3,0,1^{6,9}] decan-3-carboxylique, l'acide
décahydrocyclohepta [b] pyrrol-2-carboxylique, l'acide deca-
hydrocycloocta [c] pyrrol-2-carboxylique, l'acide octahydro-
5 cyclopenta [c] pyrrol-2-carboxylique, l'acide octahydro-
isoindol-1-carboxylique, l'acide 2,3,3a,4,6a-hexahydrocyclo-
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
10 pyrazolidin-3-carboxylique, l'acide hydroxypyrrolidin-2-
carboxylique, qui le cas échéant, peuvent être substitués
(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.

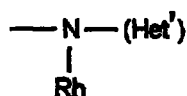
10 De plus les amino acides peuvent être sous forme d'ester ou d'amide, comme par exemple, ester méthylique, ester éthylique, ester isopropylique, ester isobutylique, ester tert-butylique, ester benzylique, ethylamide, semicarbazide ou ω -amino (C₂-C₈)-alkylamide.

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 carboxyle ou les groupements protecteurs des chaînes latérales sont décrites par Hubbuch, 20 Kontakte (Merck) 1979, n° 3, p. 14-23 et par Büllesbach, 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(NO₂), Z(Hal_n), Bobz, Iboc, Adpoc, Mboc, Acn, tertbutyl, Obzl, Onbzl, Ombzl, Bzl, Mob,

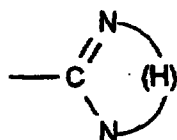
25 Pic, Trt.

Lorsque G est un radical de formule G1



30

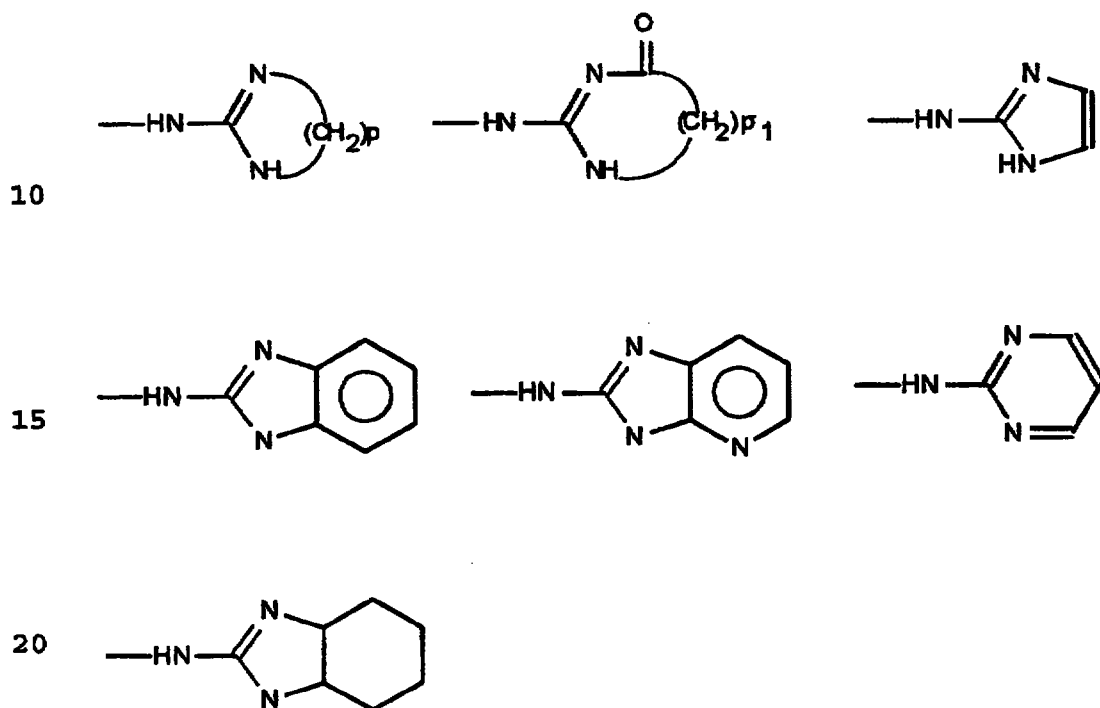
et (Het') est un hétérocycle de formule générale :



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 :



25 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

30 que définis plus bas.

G2 peut être notamment un groupement NH_2 , NH-Alk tel que NHMe , NHet , N(Alk)_2 tel que NMe_2 , NEt_2 , NMeEt , $\text{NH-(CH}_2)_{0-1}\text{-Ar}$ tel que NHPh , NHCH_2Ph ou bien NHCH_2Het tel que $\text{NHCH}_2\text{-pyrrol-2-yle}$.

35 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 hétérocycles 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.

- Lorsque G est un radical -NRh-C(=X)-NHRc (radical G4), ou NRhSO_2Rc (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 -NH-C(=NH)-NH_2 , -NH-C(=O)-NH_2 ou -NH-C(=S)-NH_2 , $\text{-NH-C(=NH)-NHCH}_2\text{-Ar}$ tel que $\text{-NH-C(=NH)-NHCH}_2\text{Ph}$, $\text{-NH-C(=NH)-NHCH}_2\text{-Het}$, $\text{-NH-C(=NH)-NHCH}_2\text{-Het'}$, -NH-C(=NH)-NH-Alk tel que -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), (Het), (Het') ou NRaRb formant un hétérocycle, sont de préférence les radicaux suivants :

- halogène : fluor, chlore, brome, iode,
- 25 - alkyle, alkényle, alkynyle renfermant de 1 à 12 atomes de carbone tel que méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, 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.
- 30 - oxo, cyano, nitro, formyl, carboxy et carboxyalkyl renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, carboxamide,
 - 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
- 35 méthylthio, éthylthio, propylthio, isopropylthio, butylthio,
 - amino, alkylamino renfermant de 1 à 12 atomes de carbone 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,
- 5 - dialkylaminoalkyle renfermant de 3 à 25 atomes de carbone tel que diméthylamino méthyle ou éthyle,
- dialkylaminoalkyloxy renfermant de 3 à 25 atomes de carbone tel que diméthylaminoéthoxy,
- hydroxyle éventuellement acylé renfermant de 1 à 12 atomes
- 10 de carbone, par exemple acétoxy,
- acyle renfermant de 1 à 12 atomes de carbone tels que formyle, acétyle, propionyle, butyryle, isobutyryle, valéryle, isovaléryle, succinyle, pivaloyle benzoyle éventuellement substitué par exemple par un atome de chlore,
- 15 d'iode ou de fluor. On peut citer les radicaux chloroacétyle, dichloroacétyle, trichloroacétyle, bromoacétyle ou trifluoroacétyle,
- aryle carbocyclique ou hétérocyclique tel que phényle, furyle, thiényle, pyridinyle ou aralkyle tel que benzyle, ces
- 20 radicaux étant eux-mêmes éventuellement substitués par des radicaux halogène, alkyle, alkoxy, alkylthio, amino alkyle ou dialkylamino indiqués ci-dessus.

Bien entendu, un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, peuvent être présents. Dans le cas de (Het)

25 les substituants peuvent être au niveau du groupement NH ou de l'atome de carbone.

Ces substituants illustrent également la définition de R_4 .

Il est bien entendu que lorsque $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6,$

30 R_a, R_b, R_c renferment un groupement alkyle, aryle ou hétérocycle tels que définis ci-dessus, ils peuvent être identiques ou différents indépendamment les uns des autres.

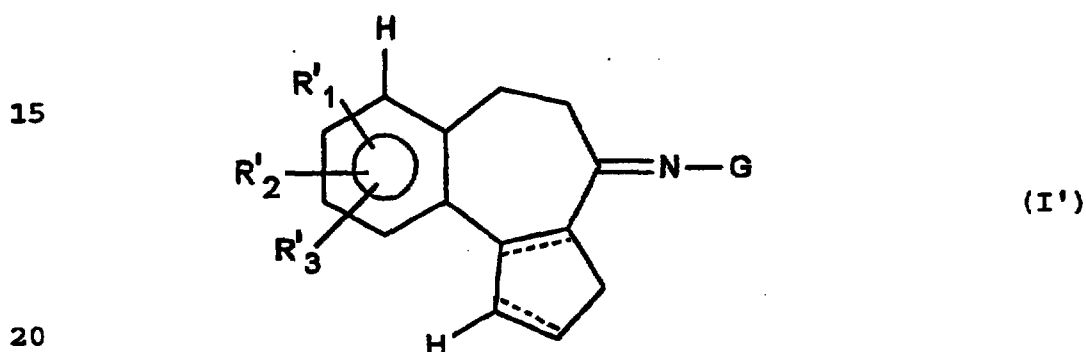
L'invention s'étend naturellement aux sels des composés de formule (I), comme par exemple les sels formés, lorsque

35 les composés de formule (I) comportent une fonction amino ou amino guanidine, avec les acides chlorhydrique, bromhydrique, nitrique, sulfurique, phosphorique, acétique, trifluoroacétique, formique, propionique, benzoïque, maléïque, 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
 5 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).

10 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
 $-C\equiv C-[A']-[B']-COR'_6$, $-CH=CH-[A']-[B']-COR'_6$,
 25 $-(CH_2)_2-[A']-[B']-COR'_6$, $-O-[A']-[B']-COR'_6$,
 $-CH_2CO-[A']-[B']-COR'_6$, $-[A']-$ représentant un radical bivalent
 alkylène, alkénylène ou alkynylène renfermant de 1 à 6 atomes
 de carbone, $[B']$ représentant un radical $CH(Z')$ ou une simple
 liaison,

30 Z' représente un atome d'hydrogène, un groupement
 $(CH_2)_{0-6}-N^+R^+R^b$, $(CH_2)_{0-6}-NH-SO_2-R^c$, $(CH_2)_{0-6}-NH-CO_2-R^c$,
 $(CH_2)_{0-6}-NH-CO-R^c$, $(CH_2)_{0-6}-NH-SO_2-NH-R^c$,
 $(CH_2)_{0-6}-NH-CO-NH-R^c$, $(CH_2)_{0-6}-CO_2-R^c$, $(CH_2)_{0-6}-SO_2-R^c$,
 $(CH_2)_{0-6}-CO-R^c$ ou $(CH_2)_{0-6}-R^c$, R^a , R^b et R^c étant tels que
 35 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, phényle, alkylamino 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 et les bases et les esters.

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, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -O-(CH₂)₂-OH, -O-CH₂-CH-CH₂OH, -O-(CH₂)₂-NH₂,

10



-O-(CH₂)₂-N-(CH₃)₂, -NH₂ ou -O-(CH₂)-phényle, ainsi que les sels d'addition avec les acides et 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 O-(CH₂)₀₋₆CH(Z')-COOH ou -(CH₂)₀₋₇-CH(Z')-COOH, ainsi que les sels d'addition avec les acides et 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 atome d'hydrogène, ainsi que les sels d'addition avec les acides et 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

(CH₂)₀₋₆-NH-CO₂-Rc ou (CH₂)₀₋₆-NHRb, Rb et Rc étant tels que définis à précédemment, ainsi que les sels d'addition avec les acides et les bases et les esters.

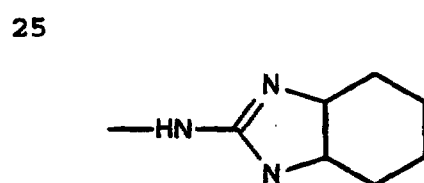
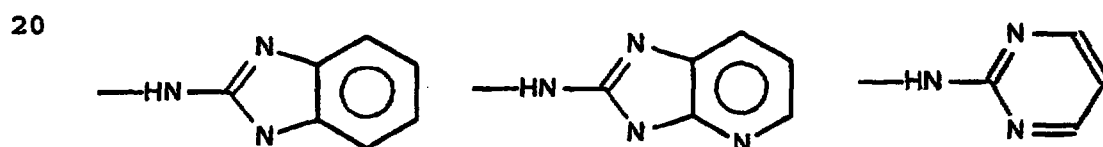
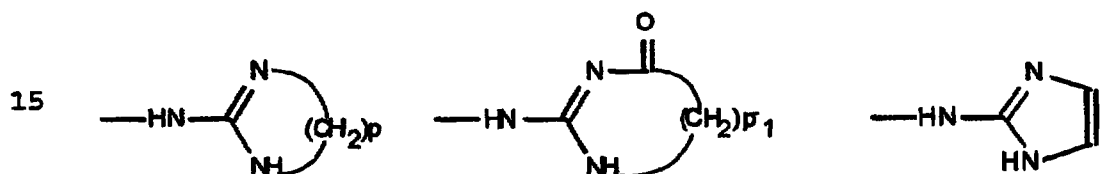
Dans un sixième groupe préféré, l'invention a pour objet les composés de formule générale (I) telle que définie précédemment, dans laquelle Rb et Rc représentent le groupement (CH₂)₀₋₃-Ar, Ar étant tel que défini précédemment et pouvant être substitué ou non substitué, ainsi que les sels d'addition avec les acides et les bases et les esters.

Dans un septième 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

-NH-C(=NH)-NHRc, Rc étant tel que défini précédemment, ainsi que les sels d'addition avec les acides et les bases et les esters.

Dans un huitième groupe préféré, l'invention a pour 5 objet les composés de formule générale (I) telle que définie précédemment, dans laquelle G est un groupement G4 de formule NH-C(=NH)-NH₂, ainsi que les sels d'addition avec les acides et les bases et les esters.

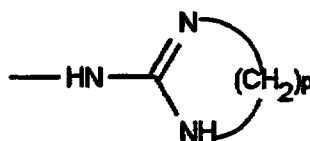
Dans un neuvième groupe préféré, l'invention a pour 10 objet les composés de formule générale (I) telle que définie précédemment, dans laquelle G est un groupement -NH-(Het') tel que défini précédemment et notamment,



30

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

35 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



5

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

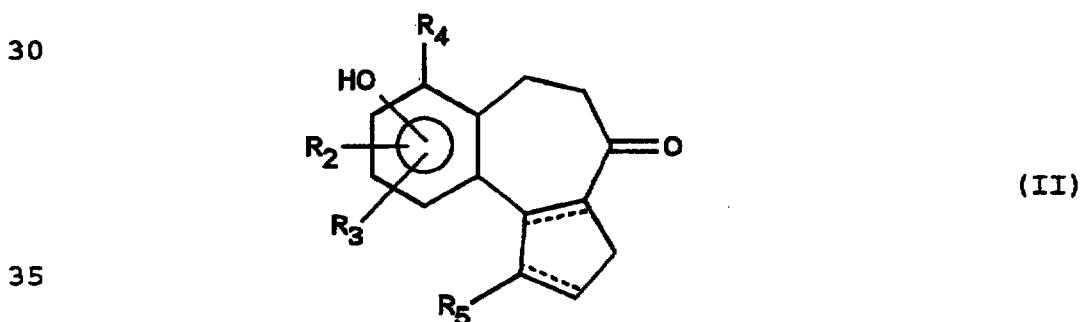
Dans un onzième groupe préféré, l'invention a pour objet les composés de formule (I) telle que définie précédemment dont les noms suivent:

- Acide 4-((4-((aminoiminométhyl)hydrazono)-9,10-diméthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulèn-yl)oxy)-butanoïque,
- Acide 5-((4-((aminoiminométhyl)hydrazono)-9,10-diméthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulèn-yl)oxy)-pentanoïque,
- Acide 5-((4-((aminoiminométhyl)hydrazono)-8,10-diméthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-9-benz(e)azulèn-yl)oxy)-pentanoïque,
- Acide 6-((4-((aminoiminométhyl)hydrazono)-9,10-diméthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulènyl)oxy)-hexanoïque,
- Acide 7-((4-((aminoiminométhyl)hydrazono)-9,10-diméthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulènyl)oxy)-heptanoïque,
- Acide 5-((9,10-diméthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-4-((4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)hydrazono)-8-benz(e)azulènyl)oxy)-pentanoïque,
- chlorhydrate de 5-((4-((aminoiminométhyl)hydrazono)-9,10-diméthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulènyl)oxy)-pentanoate d'éthyle,
- Acide 4-((4-((aminoiminométhyl)hydrazono)-8,9-diméthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-10-benz(e)azulènyl)oxy)-butanoïque,
- Acide 5-((4-((aminoiminométhyl)hydrazono)-8,9-diméthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-10-benz(e)azulènyl)oxy)-pentanoïque,
- Acide 5-((4-(((amino)carbonyl)hydrazono)-9,10-diméthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulènyl)oxy)-pentanoïque,
- Acide 5-((4-(((amino)thiocarbonyl)hydrazono)-9,10-diméthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulènyl)oxy)-pentanoïque,
- Acide 4-((4-((aminoiminométhyl)hydrazono)-8,10-diméthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-9-benz(e)azulèn-yl)oxy)-butanoïque,

- Acide 6-((4-((4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)hydrazono)-9,10-diméthoxy-1, 2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulènyl)oxy)-hexanoïque,
- Acide 5-((4-((aminoiminométhyl)hydrazono)-9,10-diméthoxy-1, 2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulènyl)oxy)-3,3-diméthyl-4-oxo-pentanoïque,
- Acide 5-((4-((4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)hydrazono)-9,10-diméthoxy-1, 2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulènyl)oxy)-3,3-diméthyl-4-oxo-pentanoïque,
- 10 - Chlorhydrate de l'acide 5-((4-((aminoiminométhyl)hydrazono)-9,10-diméthoxy-1, 2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulènyl)oxy)-pentanoïque,
- Acide 4-((4-((4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)hydrazono)-9,10-diméthoxy-1, 2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulènyl)oxy)-15 butanoïque,
- Acide 5-((8((aminoiminométhyl)hydrazono)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-azulèno(5,6-d)-1,3-benzodioxol-4-yl)oxy)-pentanoïque,
- Acide 5-((8((aminoiminométhyl)hydrazono)-2,2-diphényl-20 6,7,8,9,10,11-hexahydro-azulèno(4,5-e)-(1,3)-benzodioxol-4-yl)oxy)-pentanoïque,
- Acide 4-((9,10-diméthoxy-4-((1,4,5,6-tétrahydro-2-pyrimidinyl)hydrazono)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulènyl)oxy)-butanoïque,
- 25 - Acide 2-((4-((4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)hydrazono)-9,10-diméthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulènyl)oxy)-éthanoïque,
- Acide 3-((4-((4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)hydrazono)-9,10-diméthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulènyl)oxy)-pro-30 panoïque,
- Acide 4-((4-((4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)hydrazono)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulènyl)oxy)-butanoïque,
- Acide 4-((4-((4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)hydrazono)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulènyl)oxy)-butanoïque,
- 35 - O-[4[(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)hydrazono]-9,10-diméthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulènyl]-N-[(phénylméthoxy)carbonyl]-DL-homoserine,
- O-[4[(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)hydrazono]-1,2,3,4,5,6-

- hexahydro-8-benz[e]azulényl]-N-[(phénylméthoxy) carbonyl]-DL-homoserine,
- O-[4-[(1,2,3,4-tétrahydro 6-pyrimidinyl) hydrazono] 9,10-diméthoxy 1,2,3,4,5,6-hexahydro 8-benz[e]azulenyl] N-5 [(phénylméthoxy) carbonyl] DL-homoserine,
 - ester (2,3-dihydroxypropylique) de O-(9,10-diméthoxy 1,2,3,4,5,6,-hexahydro 4-[(1,4,5,6-tétrahydro 2-pyrimidinyl) hydrazono]-8-benz(e)azulényl] N-[(phénylméthoxy) carbonyl] DL-homoserine,
 - 10 - O-[4-[(4,5-dihydro 1H-imidazol-2-yl) hydrazono] 9,10-diméthoxy 1,2,3,4,5,6-hexahydro 8-benz(e)azulenyl] N-[(8-quinoléinyl) sulfonyl] DL-homoserine,
 - monochlorhydrate de O-[4-[(4,5-dihydro 1H-imidazol-2-yl) hydrazono] 9,10-diméthoxy 1,2,3,4,5,6-hexahydro 8-benz(e)-15 azulényl] N-[[3-[4-(3-pyridinyl) 1H-imidazol-1-yl] propoxy] carbonyl] DL-homoserine,
 - Acide 5-[[4-[(4,5-dihydro 4-oxo 1H-imidazol-2-yl) hydrazono] 9,10-diméthoxy 1,2,3,4,5,6-hexahydro 8-benz(e)azulényl] oxy] pentanoïque,
 - 20 - O-[9,10-diméthoxy 1,2,3,4,5,6-hexahydro 4-[(4,5,6,7-tétrahydro 1H-1,3-diazépin-2-yl) hydrazono] 8-benz(e)-azulényl] N-[(phénylméthoxy) carbonyl] DL-homoserine,
 - O-[9,10-diméthoxy 1,2,3,4,5,6-hexahydro 4-[(3a,4,5,6,7,7a-hexahydro 1H-benzimidazol-2-yl) hydrazono] 8-benz(e)azulényl] 25 N-[(phénylméthoxy) carbonyl] DL-homoserine.

L'invention a également pour objet un procédé de préparation des composés de formule générale (I) caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule (II) :



dans laquelle R₂, R₃, R₄ et R₅ sont tels que décrits précédemment à l'exception de la valeur hydroxyle,

soit à l'action d'un composé de formule (F1) en présence d'une base,



5

ou d'un composé de formule (F'1) en présence d'une phosphine et d'azodicarboxylate de diéthyle :



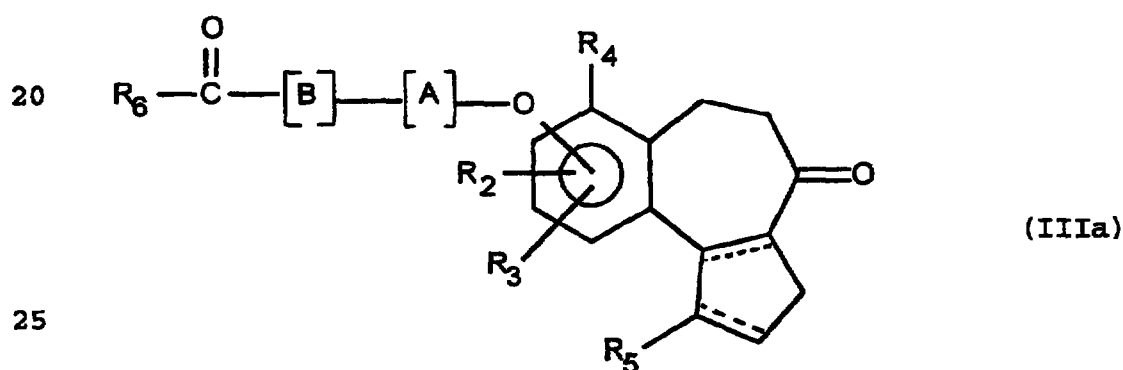
10

dans lesquelles Hal est un atome d'halogène, [A], [B] et R_6 sont tels que décrits précédemment, [B] pouvant également représenter le groupement $-\text{CH}-$, P étant un groupement



15

protecteur de la fonction amine, afin d'obtenir un composé de formule (IIIa) :

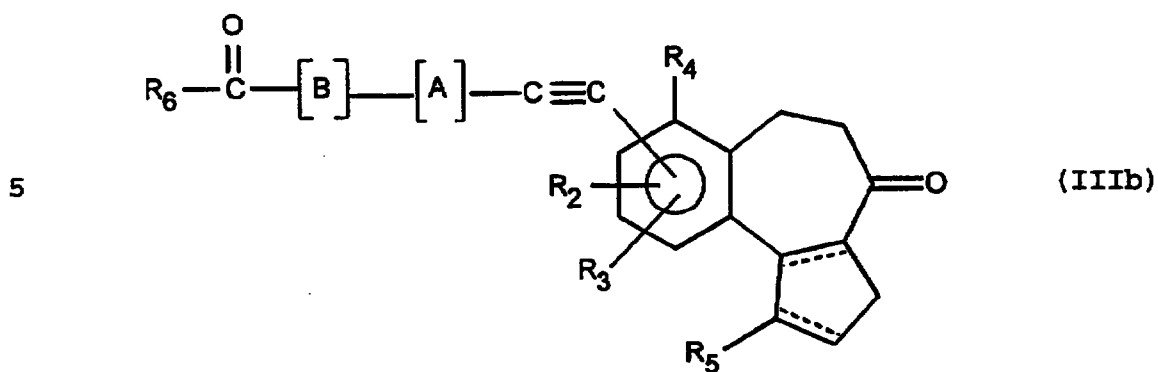


soit à l'action d'un groupement activant puis d'un composé de formule (F2) en présence d'un catalyseur :



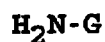
35

afin d'obtenir un composé de formule (IIIb) :



10

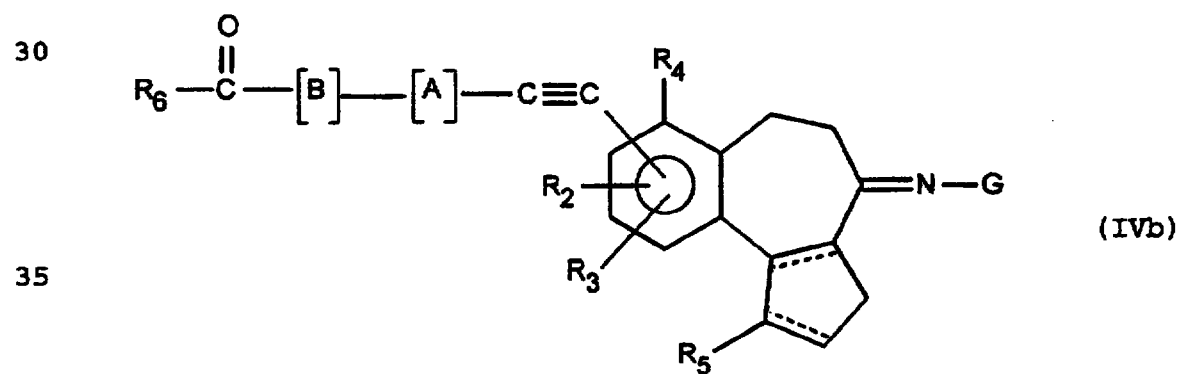
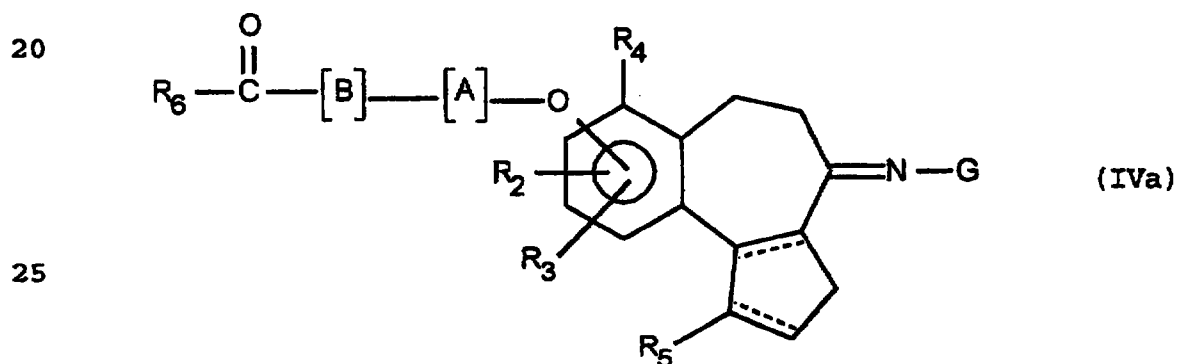
composés de formule (IIIa) ou (IIIb) que l'on soumet à l'action d'un composé de formule (F3) :



(F3)

15

dans laquelle G est tel que décrit précédemment, afin d'obtenir les composés de formule (IVa) et (IVb) correspondant à certains produits de formule (I) :



que l'on soumet le cas échéant, dans 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 réducteur apte à réduire partiellement ou totalement les insaturations,
- à l'action d'un agent d'hydratation de la triple liaison,
- à l'action d'un agent de déalkylation,
- à l'action d'un agent de déprotection de la fonction NH-P en bêta de CO-R₆ lorsque [B] représente le groupe CH-NHP,

10 - à la formation du groupement NH-SO₂R₆, NH-CO₂R₆, NHCOR₆, NH-SO₂-NH-R₆, NH-CO-NHR₆ à partir de l'amine correspondante en bêta de COR₆, pour obtenir les composés de formule (I) correspondant que l'on soumet le cas échéant à l'action d'un acide ou d'une base afin d'obtenir les sels correspondants ou

15 à l'action d'un agent d'estérification afin d'obtenir les esters correspondants.

L'action du composé de formule Hal-[A]-[B]-COR₆ (F1) est effectuée de préférence en présence d'une base minérale telle que le carbonate de potassium ou le carbonate de sodium en

20 présence d'un solvant dipolaire aprotique tel que le diméthylformamide. Hal est de préférence un atome de chlore ou de brome.

L'action du composé de formule HO-[A]-[B]-COR₆ (F'₁) est effectuée en présence d'une phosphine telle que la triphénylphosphine et d'un agent tel que le diéthyl azodicarboxylate (DEAD) dans un solvant aprotique tel que le chlorure de méthylène.

25

L'action du composé de formule H-C≡C-[A]-[B]-COR₆ (F2) est précédée par celle d'un groupement activant tel que

30 l'anhydride triflique de formule (CF₃SO₂)₂O en présence d'une base telle que la pyridine afin de former le triflate correspondant de formule (OSO₂CF₃) puis effectuée en présence d'un dérivé du palladium (Pd⁰) tel que le Pd(PPh₃)₄.

L'action de NH₂-G (F3) s'effectue, soit sans solvant,

35 soit dans un solvant alcoolique tel que l'éthanol ou le butanol. Le synthon NH₂-G est éventuellement utilisé sous la forme d'un sel tel que le 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 également cliver l'ester en milieu acide selon les méthodes 5 connues de l'homme du métier.

La réduction des insaturations peut s'effectuer soit de manière totale par action d'hydrogène en présence d'un catalyseur tel que le palladium sur charbon ou un catalyseur au rhodium tel que le réactif de Wilkinson soit de manière 10 partielle (alkynylène devient alkénylène) par action d'un catalyseur empoisonné tel que le palladium sur sulfate de baryum empoisonné par la pyridine ou la triéthylamine.

La réaction d'hydratation permettant d'accéder à un groupement $-\text{CH}_2\text{CO}-[\text{A}]-[\text{B}]-\text{COR}_6$ à partir de $-\text{C}\equiv\text{C}-[\text{A}]-[\text{B}]-\text{COR}_6$ 15 s'effectue de préférence par action d'eau en présence de sulfate de mercure.

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 en alpha de COR_6 , [B] représentant $\text{CH}-\text{NH}_2$ ou $\text{CH}-\text{NH}_2$, 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 $\text{R}_c\text{SO}_2\text{Hal}$ 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-

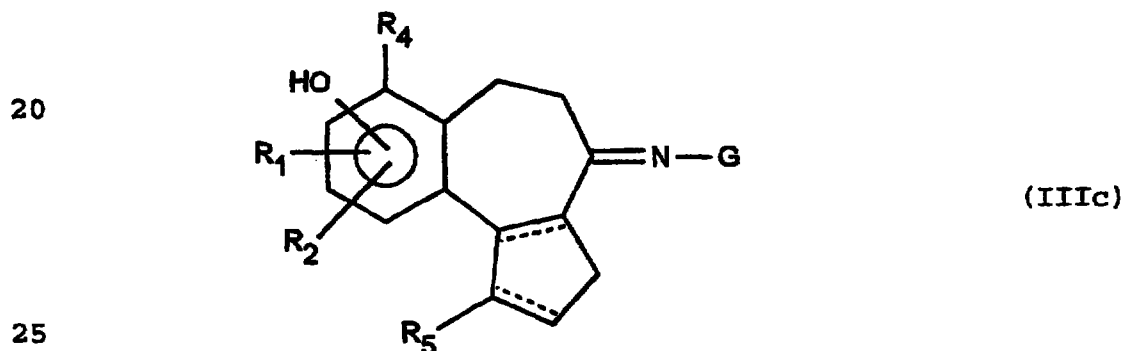
guanidine que peuvent représenter G, par un acide, est réalisée dans les conditions usuelles. On opère par exemple avec l'acide chlorhydrique, par exemple en solution étherée.

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 R₆.

Les produits de formule générale (F1), (F'1), (F2), (F3), 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 F3 afin d'obtenir intermédiairement le produit de formule (IIIc) :



que l'on soumet à l'action d'un composé de formule (F1), (F'1) ou (F2) afin d'obtenir les produits de formules (IVa) et (IVb) correspondants.

Dans ce cas, il faudra le cas échéant, prévoir une protection du groupement G du produit de formule (IIIc) puis, après introduction de (F1), (F'1) 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-R₆, [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 5 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 10 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 15 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 20 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 25 par les glucocorticoïdes ou les déficiences d'hormones sexuelles mâles ou femelles.

30 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'angiogénèse et donc dans le traitement des tumeurs, par 35 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 $\alpha 2 \beta 3$ 5 comme récepteur des plaquettes sanguines (fibrinogène) et $\alpha v \beta 3$ 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 α et β , possèdent des sites de 10 fixation d'ions divalents comme le Ca^{2+} notamment et un site 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 15 les cellules endothéliales, les cellules du muscle lisse, 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 20 d'adhésion/résorption, contribuent à l'organisation du cytosquelette 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 25 neointima, ce qui entraîne la formation de l'athérosclérose 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 30 contribuer à la formation de nouveaux vaisseaux sanguins (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 35 l'apoptose des vaisseaux sanguins angiogéniques. (Brook et 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, 5 368).

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) 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 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 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 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 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 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.

5 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
10 que défini ci-dessus.

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
15 suppositoires, d'ovules, de préparations injectables, de pommades, de crèmes, de gels, de microsphères, de nanosphères, d'implants, de patches, lesquels sont préparés selon les méthodes usuelles.

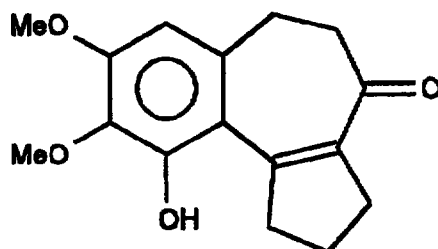
Le ou les principes actifs peuvent y être incorporés à
20 des excipients habituellement employés dans ces compositions pharmaceutiques, tels que le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de cacao, les véhicules aqueux ou non, les corps gras d'origine animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols,
25 les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, 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 $O-(CH_2)_{0-3}-Ar$,
30 R_4 et R_5 sont des atomes d'hydrogène, sont préparés selon la 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 :

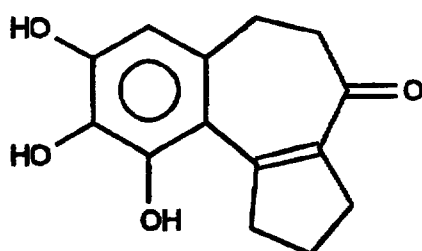
35 On soumet un composé de formule (IIA) :

29



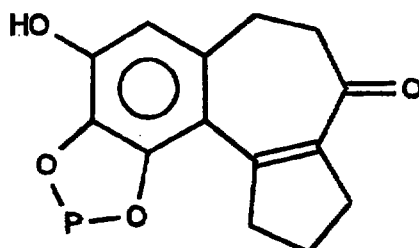
(IIA)

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



(IIB)

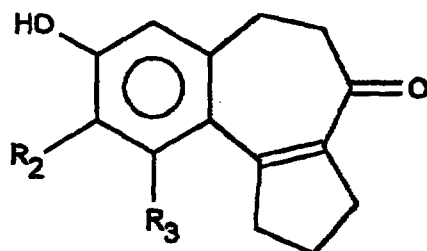
composé de formule (IIB) que l'on soumet :
soit à l'action d'un réactif de protection des diols en milieu basique, afin d'obtenir sélectivement le produit de formule (IIC) :



(IIC)

dans laquelle P représente le reste d'un réactif de protection des diols,
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 position 8 :

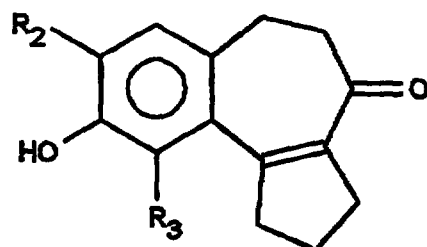
5



(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 tosyle 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.

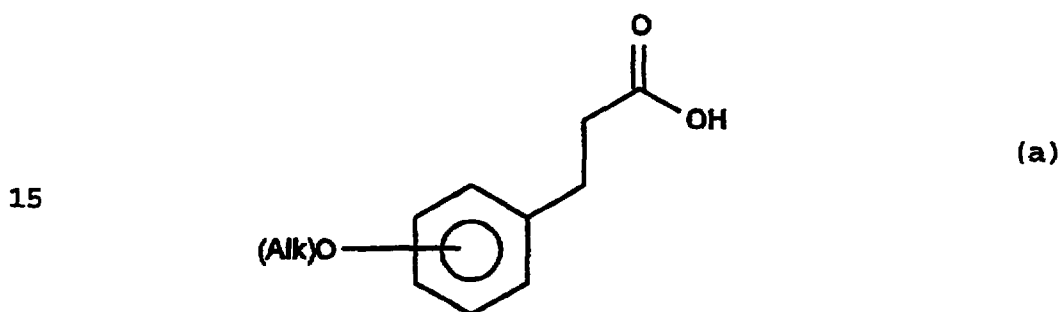
Par agent d'alkylation, on entend tout agent classique
connu de l'homme du métier pour alkyler les phénols. On peut
citer, par exemple un halogénure d'alkyle tel que le chlorure

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 5 potassium.

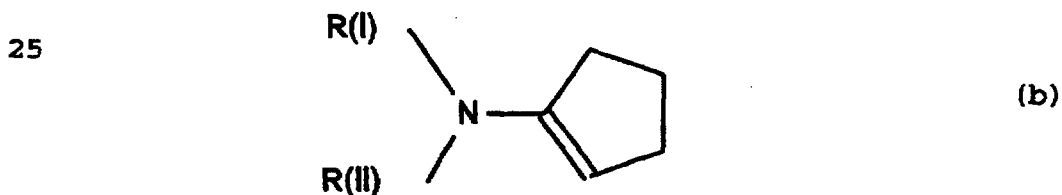
Les produits de formule (II) monosubstitués, dans lesquels R_2 , R_3 , R_4 et R_5 représentent un atome d'hydrogène, sont préparés selon une méthode analogue à celle décrite dans la demande de brevet européen n° 0729933 :

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



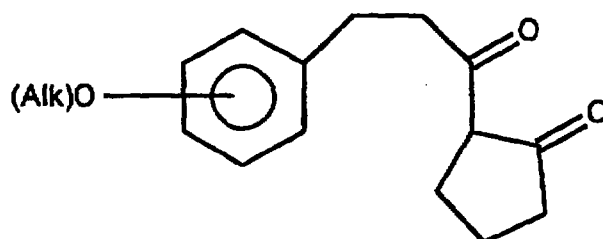
dans laquelle O-(Alk) est en position méta ou para du 20 groupement alkylcarboxylique, (Alk) étant tel que défini précédemment, à l'action d'un agent d'halogénéation pour obtenir l'halogénure d'acyle correspondant,

(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) :

32

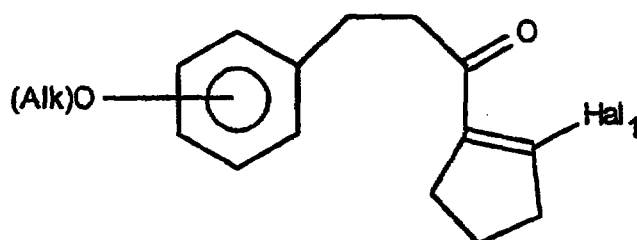


(c)

5

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

10



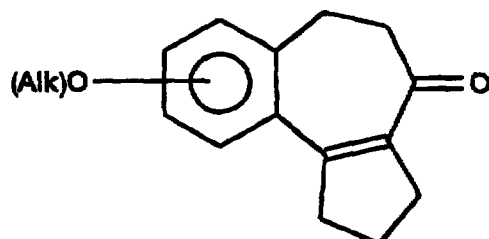
(d)

15

dans laquelle Hal₁ 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) :

20

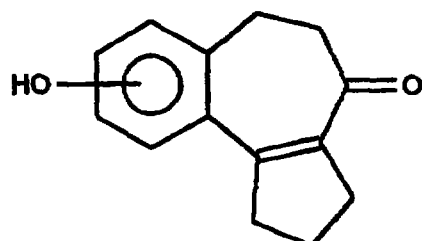


(e)

25

(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 :

30

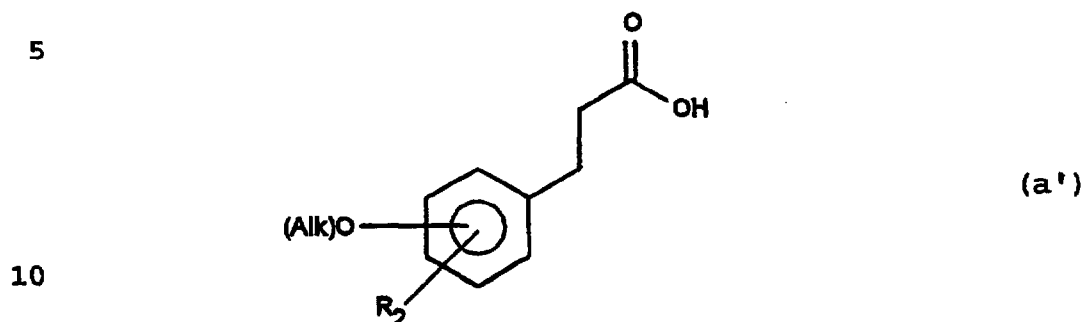


(IIF)

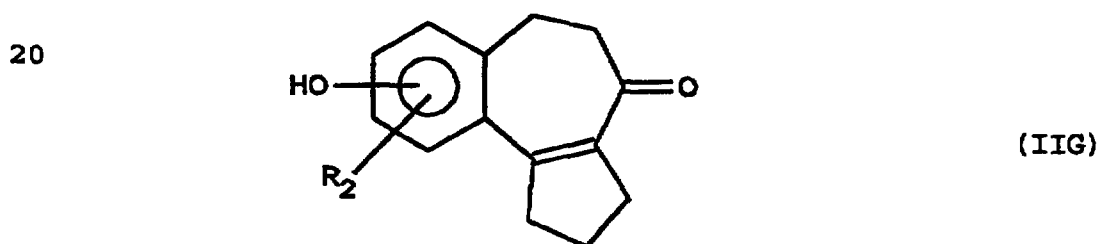
35

Les produits de formule (II) disubstitués, dans laquelle R₂ représente O-(Alk) ou O-(CH₂)₀₋₃-Ar, R₃, R₄ et R₅ 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) 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-

Les produits de formule (II) dans lesquels R_2 et R_3 , en position ortho l'un de l'autre forment un cycle du type -O-
5 $(CRdRe)_n$ -O tel que défini précédemment, sont également préparés selon les méthodes connues de l'homme du métier et notamment selon la méthode décrite ci-après dans la partie expérimentale.

L'invention a également pour objet, à titre de produits
10 intermédiaires, les produits de formule (IIIa), (IIIb),
(IIIc) et (II) étant entendu que les composés de formule
(IIc) et les composés suivants :

- 2,3,5,6-tétrahydro-9,10-diméthoxy-8-hydroxy-benz[e]azulèn-4(1H)-one,
15 et 2,3,5,6-tétrahydro-8,9-diméthoxy-10-hydroxy-benz[e]azulèn-4(1H)-one,
sont exclus. La préparation de ces 2 composés figure ci-après dans la partie expérimentale.

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

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

Stade A : Acide-3,4,5-triméthoxy-benzènepropanoïque

On ajoute 6,8 g de carbonate de potassium à une solution
25 de 21,44 g d'acide 3,4,5-triméthoxyphénylepropénoïque et
45 ml d'eau puis on hydrogène pendant une heure sous une
pression de 1200-1300 mbar en présence de 1,8 g de charbon
actif à 10 % de palladium, on absorbe ainsi 2,1 l d'hydro-
gène. On filtre, lave à l'eau et acidifie avec 50 ml d'acide
30 chlorhydrique (2N). On essore, lave à l'eau et sèche sous
pression réduite à température ambiante. On obtient ainsi
19,8 g du produit attendu (P.F. = 102-103°C).

Spectre I.R. (CHCl_3)

Carbonyle : {1712 cm⁻¹ (max) aromatique: {1592 cm⁻¹
 {1740 cm⁻¹ (ép) {1510 cm⁻¹

Spectre R.M.N. (CDCl_3)

$$\begin{array}{l} 2,69(t) \} = \text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO} \\ 2,91(t) \} \quad | \end{array} \quad \begin{array}{l} 3,83(s) \} 3 \text{ H}_3\text{CO}-\text{C}- \\ 3,85(s) \} \end{array}$$

6,43 (s) 2H aromatiques

10.50 (m) 1H mobile

Stade B : Chlorure de 3,4,5-triméthoxy-benzenepropanoyle

On sèche avec 1,5 g de sulfate de magnésium une solution
5 de 6 g du produit obtenu au stade A dans 21 ml de chlorure de
méthylène, après filtration on refroidit à 5°C et ajoute
2,2 ml de chlorure de thionyle puis agite la solution 20
heures à température ambiante. On évapore à sec sous pression
réduite en procédant à deux entraînements avec du cyclohexane
10 on recueille ainsi 6,46 g du produit recherché. (P.F. = 60°C)

Stade C : 2-[3-(3,4,5-triméthoxyphényl)-1-oxopropyl]-cyclopentanone

A une solution refroidie à 5°C de 2,4 ml de 1-(N-morpholinyl)cyclopentène obtenu comme décrit ci-après, 2,31 ml
15 de triéthylamine et 15 ml de chlorure de méthylène on ajoute
en 1 heure 30 à +5°C une solution de 4,27 g du produit obtenu
au stade B dans 15 ml de chlorure de méthylène. On agite 1
heure à +5°C puis en laissant la température remonter on
ajoute 10 ml d'acide chlorhydrique 2 N, agite 1 heure à
20 température ambiante, décante, lave à l'eau puis avec une
solution saturée de bicarbonate de sodium, sèche, filtre et
évapore à sec sous pression réduite. On obtient 5 g du pro-
duit attendu. On purifie le produit brut par dissolution dans
10 volumes d'acétate d'éthyle, extrait avec une solution de
25 soude N, lave la phase alcaline avec de l'acétate d'éthyle,
on acidifie à pH 1 avec de l'acide chlorhydrique concentré,
extrait avec du chlorure de méthylène, sèche et évapore à sec
sous pression réduite. On recueille 2,75 g de produit
purifié.

30 Spectre I.R. (CHCl_3) :

Carbonyle: {1741 cm⁻¹
 {1709 cm⁻¹

aromatique: {1592 cm⁻¹
 {1509 cm⁻¹

Carbonyle: $\{1658 \text{ cm}^{-1}$
+ C=C $\{\sim 1610 \text{ cm}^{-1}$ avec OH sous forme chélatée

35 Spectre R.M.N. (CDCl_3)

6,41 (s) 2H arom. (base d'intégration)

3,81(s) 3,82(s) } 9H en tout

3,83(s) 3,85(s) } 4 types de $\text{CH}_3\text{O}-\text{C}=\text{C}$

1,86(m) $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$ ~1,5H
 1,95 à 2,95(m) ~7,5H en tout dont $=\text{C-CH}_2$ de plusieurs types
 3,26(t) ~0,4H CO-CH-CH_2

5

|
CO

11,2(m large) H mobile

Préparation de 1-(N-morpholinyl)-cyclopentène utilisé au stade C :

10 On agite pendant 4 heures 30 au reflux, en éliminant 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
 15 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
 20 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
 25 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_3) :

1659 cm^{-1} : Carbonyle

30 1599 cm^{-1}

1586 cm^{-1} : C=C + aromatique

1508 cm^{-1}

Spectre R.M.N. CDCl_3

1,93(m) : CH_2 central

35 2,69(m)-2,81(m) : $\text{C-CH}_2\text{-C=}$ du cyclopentène

2,85(t,j=7,5) - 3,08(t,j=7,5) : les autres $=\text{C-CH}_2\text{-C}$

2,44 : $\text{CH}_3\text{-C=}$

3,68 - 3,81 : les OCH_3

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

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

- 5 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 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
- 10 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.
- 15 (P. F. = 101-102°C).

Spectre RMN (CDCl₃)

- 20 1,86(m) 1e CH₂ central
 2,65(dd) 2H } 3,84}
 2,72(t) 2H } les autres CH₂ 3,86} Les OMe
 2,84(dd) 2H } 3,90}
 3,06 2H }
- 25 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.

- 30 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
- 35 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 diméthylrique. On introduit alors, 39 ml de triéthylamine afin de détruire l'excès de sulfate diméthyli-

que et agite une heure à $20^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$. On ajoute 342 ml d'eau déminéralisée, agite 15 minutes à $20^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, décante, réextrait la phase aqueuse deux fois avec à chaque fois 120 ml de 1,2-dichloroéthane. Les phases 1,2-dichloroéthane 5 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 10 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 15 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°C en maintenant la température du milieu réactionnel inférieure à 20°C . On introduit, en 5 minutes à 20 $20^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, 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- 25 benz[e]azulen-4(1H)-one

Stade A : Acide 3,4-diméthoxy 5-[[[(4-méthylphényl)-sulfonyl]oxy]-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)- 30 sulfonyl]oxy]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. = $148-149^{\circ}\text{C}$).

35 Spectre U.V. (EtOH)

Pour M = 380,4

max 226nm $\epsilon = 22100$

infl 263nm $\epsilon = 2000$

infl 269nm $\epsilon = 2400$
 max 274nm $\epsilon = 2800$
 infl 279nm $\epsilon = 2500$
 infl 307nm $\epsilon = 450$

5 Spectre R.M.N. (CDCl_3)

2,45(s) CH_3 -
 2,61(m) $-\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}-$ 3,68(s) 2 $\text{CH}_3\text{O}-\text{C}=\text{O}$
 2,86(m) 3,81(s)
 6,61(d,j=2) 7,32(dl) $\text{H}_3 \text{H}_5$
 10 6,65(d,j=2) $\text{H}_4 \text{H}_6$ 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 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

20 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-morpholiny)-cyclopentène (préparé au stade C de la préparation 1), 6 ml de chlorure de méthylène et 0,77 ml de triéthylamine. Après recristallisation dans l'éther diisopropylique on obtient 1,27 g du produit recherché

(P. F. = 84°C).

Spectre I.R. (CHCl_3)

30 Carbonyle : {1742 cm^{-1} O-SO₂ {1374 cm^{-1}
 {1709 cm^{-1} 1178 cm^{-1} 1658 cm^{-1}
 C=C + aromatique {1608 cm^{-1} 1599 cm^{-1} 1586 cm^{-1} 1508 cm^{-1}

Spectre R.M.N (CDCl_3)

2,44(s) CH_3-O
 3,67(s) } 2 OCH_3
 35 3,79(s) 3,81(s) }
 6,59 à 6,65(m) 2H arom. en ortho des O.
 7,32(dl) $\text{H}_3 \text{H}_5$
 7,89(dl) $\text{H}_2 \text{H}_6$

13,58(m large) OH forme énol

1,8 à 3,4(m) 10 à 11 H autres protons

Spectre U.V.

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

5 max 225nm ϵ = 23000

max 282nm ϵ = 7900

infl 270, 277, 290, 300, 313 nm

2 - EtOH (NaOH 0,1N)

max 310 nm ϵ = 21600

10 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
15 et 3,5 ml de chlorure d'oxalyde. 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
20 sation 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_3)

25 Carbonyle : {1659 cm^{-1}

C=C aromatique : {1599 cm^{-1} - 1586 cm^{-1} - 1508 cm^{-1}

Spectre U.V. (EtOH)

max 227nm ϵ = 26100

infl 248nm ϵ = 12800

30 infl 272nm ϵ = 5300

infl 280nm ϵ = 3200

infl 320nm

Spectre R.M.N. (CDCl_3)

1,93(m) -C- CH_2 -C- central }

35 2,69(m) } les C- CH_2 -C= }

2,81(m) } }

2,85(t, j=7,5) } les autres =C- CH_2 -C

3,08(t, j=7,5) }

2,44 $\text{CH}_3\text{-C=}$

3,68} les OCH_3

3,81}

6,59 (d,j=2) les CH aromatiques

5 6,68 (d,j=2) couplés méta

7,31 (d,j=8)}

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

10 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
15 du chlorure de méthylène, lave à l'eau, puis avec une solu-
tion 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
20 produit que l'on chromatographie à nouveau et recristallise
dans le mélange chloroforme/éther diisopropylique pour obte-
nir 720 mg du produit recherché (P.F. = 138°C).

Spectre I.R. (CHCl_3)

Carbonyle : $\{1650 \text{ cm}^{-1}$

25 $\{1599 \text{ cm}^{-1}$

$\text{C=C} + \{1556 \text{ cm}^{-1}$

aromatique $\{1512 \text{ cm}^{-1} - 1498 \text{ cm}^{-1}$

Spectre U.V. (EtOH)

max 230nm $\epsilon = 25300$

30 infl 254nm $\epsilon = 9400$

max 323nm $\epsilon = 10300$

Spectre R.M.N. (CDCl_3)

-1,61(m) (2H) CH_2 central

-2,41 Ph- CH_3

35 -2,50 à 2,80 $\text{CH}_2\text{-C=}$

3,88(s)} les OCH_3

3,90(s)}

6,74 H4

7,21(d) } C-Ph-SO₂

7,64(d) }

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

On chauffe au reflux pendant 2 heures un mélange de 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
10 vers 2°C ± 2°C et introduit en 45 minutes 467 ml d'acide chlorhydrique concentré en maintenant la température à 2°C ± 2°C. On ajoute alors 1645 ml d'eau déminéralisée en 10 mn et en maintenant la température à 2°C ± 2°C, puis le milieu réactionnel est agité 30 minutes toujours à 2°C ± 2°C.
15 On essore les cristaux formés, lave par clairçages à 5 reprises avec à chaque fois 700 ml d'eau déminéralisée à 20°C puis sèche à 40°C sous pression réduite pour obtenir 199,1 g du produit recherché.

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

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

On ajoute en 10 minutes à température ambiante 303 ml de
25 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°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
30 0-5°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°C, et ajoute en 10 minutes sous agitation et en laissant évoluer la température jusqu'à 20-22°C, 200 ml d'acide acétique, puis 500 ml d'eau déminéralisée, on agite
35 encore 15 minutes à 20°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°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 5 20°C jusqu'à dissolution puis ajoute à 20°C, 18 g de bromure de tétrabutylammonium puis, en 15 minutes à 20°C, 237 ml de sulfate diméthylrique. Le milieu réactionnel est agité 1,5 heure à 20-22°C. On ajoute, à 20-22°C, 78 ml de triéthylamine et agite une nuit à 20-22°C, puis décante et lave avec 10 400 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 15 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 20 pression réduite on recueille ainsi 330,4 g de : 3,4-diméthoxy-5-[[[(4-méthylphényl)-sulfonyl]oxy]-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 25 sous pression réduite à 40°C pour obtenir 230,3 g du produit purifié recherché.

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

a) On refroidit à 0°C, 600 ml de toluène et ajoute 202 ml 30 d'une solution de Vitride® 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- 35 [[[(4-méthylphényl)-sulfonyl]oxy]-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 tempéra-

ture remonter à 18°C.

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
5 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 utilisée telle quelle à l'étape suivante.

c) On chauffe 16 heures à 70°C ± 2°C (en éliminant, à pres-
10 sion ordinaire, le chlorure de méthylène) la solution d'aldéhyde 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 chlorhy-
15 drique 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)-sulfonyl]oxy}phényl]-cinnamique attendu.

20 **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)sulfonyl]oxy]-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
25 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 tosyloxy et agite 16 heures à 20°C ± 2°C puis en 10 minutes à 20°C ± 2°C verse le milieu
30 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
35 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 50°C pour obtenir 47,6 g du produit recherché.

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

5 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 (2N), 0,6 g du bromure de tétrabutylammonium et 30 ml de sulfate diméthylque. On introduit alors 30 ml de triéthylamine afin de détruire l'excès de sulfate diméthylque, le
10 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 organiques réunies sont lavées par 3 x 120 ml d'eau déminéralisée
15 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
20 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
25 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
30 dans une suspension comprenant 10 g de 9,10-diméthoxy 8-((4-méthylphényl) sulfonyl) oxy) 2,3,5,6-tétrahydro-benz[e]azulèn-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
35 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-9-méthoxy-benz[e]azulen-4(1H)-one et

2,3,5,6-tétrahydro-9-hydroxy-8-méthoxy-benz[e]azulen-4(1H)-one

On opère de manière équivalente à la préparation 2 stades B, C, D, E et F mais à partir d'acide 3-(3,4-diméthoxy-phényl) propionique, et on obtient 1,08 g de produit brut renfermant un mélange de produit monohydroxylé (8-OH/9-OMe et 9-OH/8-OMe) que l'on sépare par chromatographie sur silice en utilisant comme mélange éluant le mélange cyclohexane/acétate d'éthyle 7/3. On obtient ainsi les deux

10 régioisomères suivants :

8-OH/9-OMe 0,494 g Rf (cyclohexane/acétate d'éthyle 6/4)=0,42
8-OMe/9-OH 0,041 g Rf (cyclohexane/acétate d'éthyle 6/4)=0,33

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

15

On opère de manière équivalente à la préparation 2 stades B, C, D, E et F mais à partir d'acide 3-(3,5-diméthoxy-phényl) propionique, et on obtient 1,428 g d'un produit renfermant un mélange des produits monohydroxylés (8-OH/10-OMe et 10-OH/8-OMe) et dihydroxylés (8-OH/10-OH), que l'on sépare par chromatographie sur silice en utilisant comme mélange éluant le mélange cyclohexane/acétate d'éthyle 7/3.

20

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

On opère de manière équivalente à la préparation 2 stades B, C, D, E et F mais à partir de l'acide 3-(4-méthoxy-phényl) propionique. La déméthylation s'est opérée avec du tribromure de bore.

25

(Rf = 0,15 cyclohexane/acétate d'éthyle 7/3).

PREPARATION 7 : 2,3,5,6-tétrahydro-8-hydroxy-benz[e]azulen-4(1H)-one

30

On opère de manière équivalente à la préparation 2 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 s'est opérée avec du tribromure de bore.

35

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

PREPARATION 8 : Ester méthylique de l'acide (DL)-4-bromo 2-

(phénylméthoxycarbonylamino) butanoïque.

On agite 18 heures à 120°C dans une enceinte close 25 g de bromhydrate de 2-amino 4-butyrolactone dans 200 ml d'acide acétique à 24% d'acide bromhydrique gazeux. On refroidit à 5 température ambiante, ramène à pression atmosphérique, concentre sous pression réduite, reprend le résidu dans 200 ml de méthanol puis fait barboter un courant d'acide chlorhydrique pendant 2 heures en maintenant la température inférieure à 35°C. On évapore le solvant sous pression réduite et 10 obtient l'ester méthylique de l'acide 2-amino 4-bromo butanoïque que l'on reprend dans 250 ml d'acétone et 100 ml d'eau, neutralise à l'aide de soude 2N puis ajoute lentement 35 ml de chloroformiate de benzyle. On agite pendant 48 heures, filtre, extrait à l'acétate d'éthyle, évapore le solvant, 15 chromatographie le résidu sur silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle 7-3) et récupère 27,9 g de produit attendu. F = 90°C.

PREPARATION 9 : Ester méthylique de l'acide 4-bromo 2-(terbutoxycarbonylamino) butanoïque.

20 On agite pendant 48 heures à température ambiante 5,7 g de l'ester méthylique de l'acide 2-amino 4-bromo Butanoïque préparé comme à la préparation 8 dans 120 ml de méthanol avec 24 ml de triéthylamine et 9 g de diterbutyl dicarbonate. On évapore les solvants, reprend le résidu à l'eau et au dichlorométhane, filtre, extrait au dichlorométhane, évapore les 25 solvants, chromatographie le résidu sur silice (éluant : cyclohexane-ACOEt-TEA 7-3-0,5) et obtient 1,575 g de produit attendu de rf = 0,52.

PREPARATION 10 : 4-(3-pyrimidinyl) 1H-imidazol 1-propanol.

30 On mélange 505 mg d'éthylate de sodium dans 12,5 ml de diméthylformamide, ajoute 1 g de 3-(1H-imidazol-4-yl) pyridine puis 0,64 ml de chloropropanol et agite 16 heures à 55°C. On évapore le solvant sous pression réduite, chromatographie le résidu (éluant : CH₂Cl₂-MeOH 98-2) et récupère 35 1,015 g de produit attendu.

Spectre IR (CHCl₃)

OH	3626 cm ⁻¹ + associé
hétérocycle	1601, 1578, 1551, 1499 cm ⁻¹

PREPARATION 11 : Hydrazone de hexahydro-2H-1,3-diazepin-2-one.

On chauffe à 65°-70°C pendant 1 heure une suspension comprenant 3,3 g de nitroguanidine, 7 ml d'eau, 3,47 g de potasse et 5 g de dichlorhydrate de diamine; On ajoute 10,5 g de zinc, agite 30 minutes à température ambiante, puis ajoute 2 ml d'acide acétique, chauffe 1 heure à 40°C, filtre, ajoute 3 g de chlorure d'ammonium puis 4 g de bicarbonate de sodium. On extrait au dichlorométhane, évapore le solvant sous pression réduite, chromatographie le résidu sur silice (éluant : CH_2Cl_2 -MeOH- NH_4OH 8-4-2) et récupère 1,650 g de produit attendu.

PREPARATION 12 : Monobromhydrate de 3a,4,5,6,7,7a-hexahydro 2-(propylthio) 1H-benzimidazole.

On chauffe au reflux jusqu'à complète dissolution 1 g de octahydro 2H-benzimidazol-2-thione et 1,3 ml de bromopropane dans 20 ml d'éthanol. On évapore le solvant sous pression réduite, reprend le résidu dans un minimum de dichlorométhane, ajoute de l'éther isopropylique, évapore les solvants sous pression réduite, recristallise dans l'éther isopropylique, essore et sèche le produit attendu avec un rendement de 95%. F = 136°C.

EXEMPLE 1 : Acide 7-((4-(((amino)iminométhyl)hydrazono)-9,10-diméthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenz(e)azulen-8-yl)oxy)-hepta-
noïque

Stade A : Ester méthylique de l'acide 7-(4-oxo)-9,10-diméthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenz(e)azulen-8-yl)oxy)-hepta-
noïque

On agite à 40°C pendant 4 heures une suspension renfermant 0,684 g de 2,3,5,6-tétrahydro-8-hydroxy-9,10-diméthoxybenz[e]azulen-4(1H)-one (préparation 3), 12 ml de diméthylformamide (DMF), 12 ml de tétrahydrofuranne (THF), 0,7 g de carbonate de potassium et 0,835 g de 7-bromo oenanthate de méthyl. Après évaporation sous pression réduite le produit brut est chromatographié sur silice en éluant avec un mélange chlorure de méthylène (CH_2Cl_2)/acétone 95/5. On obtient ainsi 1,000 g de produit purifié sous la forme d'une huile jaune. Rf CH_2Cl_2 /acétone 95/5 : 0,5

IR (CHCl₃)

C=O 1732 cm⁻¹

OMe 1438 cm⁻¹

cétone conjuguée 1641 cm⁻¹

5 C=C 1592 cm⁻¹, 1557 cm⁻¹, 1492 cm⁻¹

+ aromatique

Stade B : Ester méthylique de l'acide 7-((4-((amino)imino-méthyl)hydrazono)-9,10-diméthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-benz(e)azulen-8-yl)oxy)-heptanoïque

10 On agite 48 heures à température ambiante une suspension de 0,5 g du produit du stade A précédent, 5 ml d'éthanol et 0,330 g de chlorhydrate d'amino guanidine, évapore le solvant sous pression réduite, et purifie le produit brut par chromatographie sur silice en éluant avec un mélange

15 CH₂Cl₂/méthanol (MeOH)/ammoniaque 80/20/4. On obtient ainsi 0,466 g de produit purifié sous la forme d'une mousse blanche.

Rf CH₂Cl₂/méthanol (MeOH)/ammoniaque 80/20/4 : 0,8

IR (Nujol)

20 NH/NH₂ 3495 cm⁻¹, 3155 cm⁻¹ + associés

C=O 1731 cm⁻¹

C=N 1674 cm⁻¹

C=C 1625 cm⁻¹

aromatique 1595 cm⁻¹ (F)

25 NH/NH₂ 1534 cm⁻¹, 1491 cm⁻¹

Stade C : Acide 7-((4-((amino)iminométhyl)hydrazono)-9,10-diméthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenz(e)azulen-8-yl)oxy)-heptanoïque

On agite pendant 3 heures à température ambiante la
30 solution renfermant 0,44 g du produit obtenu au stade précédent, 5 ml d'éthanol et 2 ml de soude 1N, puis on neutralise avec 2 ml d'acide chlorhydrique 1N. Après évaporation sous pression réduite, on purifie le produit brut par chromatographie sur silice en éluant avec un mélange CH₂Cl₂/méthanol

35 (MeOH)/ammoniaque 80/20/4. On obtient ainsi 0,192 g de produit purifié recristallisé dans le méthanol.

Rf CH₂Cl₂/méthanol (MeOH)/ammoniaque 80/20/4 : 0,17

RMN (D₂O + 1 goutte de soude 1N)

3,92 t1 2H CH₂-O
 2,17 t 2H CH₂-COOH
 1,34 m 4H
 1,55 m 2H CH₂ centraux + CH₂-C=
 5 1,70 m 4H
 2,50 à 2,90 m 8H
 6,62 s 1H H₇ aromatique
 3,64 s 3H OCH₃
 3,73 s 3H OCH₃

10 Microanalyse

% calculé C 62,86 H 7,47 N 12,21
 % trouvé C 62,9 H 7,5 N 12,1

En opérant de manière équivalente à l'exemple 1 stades A, B et C, à partir de 2,3,5,6-tétrahydro-8-hydroxy-9,10-diméthoxy-benz[e]azulen-4(1H)-one (préparation 3), mais avec des groupements alkylants et des groupements G-NH₂ différents, on a préparé les produits de formule (I) suivants :

EXEMPLE 2 : Acide 4-((4-(((amino)iminométhyl)hydrazono)-9,10-diméthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenz(e)azulen-8-yl)oxy)-butanoïque

EXEMPLE 3 : Acide 4-((4-(((amino)iminométhyl)hydrazono)-9,10-diméthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenz(e)azulen-8-yl)oxy)-pentanoïque

EXEMPLE 4 : Acide 5-((4-(((amino)carbonyl)hydrazono)-9,10-diméthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulenyl)oxy)-pentanoïque

EXEMPLE 5 : Acide 6-((4-(((amino)iminométhyl)hydrazono)-9,10-diméthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulenyl)oxy)-hexanoïque

EXEMPLE 6 : Acide 5-(9,10-diméthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-4-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)hydrazono)-8-benz(e)azulenyl)oxy)-pentanoïque

EXEMPLE 7 : Acide 5-((4-(((amino)thiocarbonyl)hydrazono)-9,10-diméthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulenyl)oxy)-pentanoïque

EXEMPLE 8 : Acide 6-(4((4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)hydrazono)-9,10-diméthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulenyl)oxy)-hexanoïque

EXEMPLE 9 : Acide 5-((4-(((amino)iminométhyl)hydrazono)-9,10-diméthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulenyl)oxy)-3,3-diméthyl-4-oxo-pentanoïque

EXEMPLE 10 : Acide 5-(4((4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)hydrazono)-9,10-diméthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulenyl)oxy)-3,3-diméthyl-4-oxo-pentanoïque

EXEMPLE 11 : Acide 4-(4((4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)hydrazono)-9,10-diméthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulenyl)oxy)-butanoïque

10 **EXEMPLE 12** : Acide 4-((9,10-diméthoxy-4-((1,4,5,6-tétrahydro-2-pyrimidinyl)hydrazono)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulenyl)oxy)-butanoïque

EXEMPLE 13 : Acide 2-(4((4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)hydrazono)-9,10-diméthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulenyl)oxy)-éthanoïque

15 **EXEMPLE 14** : Acide 3-(4((4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)hydrazono)-9,10-diméthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulenyl)oxy)-propanoïque

Exemple	Pdt de départ	Produit alkylant	G-NH ₂	Rf. (1)
2	P3	Br-(CH ₂) ₃ -CO ₂ Et	H ₂ N-NH-C(=NH)-NH ₂ .HCl	0,12
3	P3	Br-(CH ₂) ₄ -CO ₂ Et	H ₂ N-NH-C(=NH)-NH ₂ .HCl	0,12
5 4	P3	Br-(CH ₂) ₃ -CO ₂ Et	H ₂ N-NH-C(=O)-NH ₂ .HCl	0,18
5 5	P3	Br-(CH ₂) ₅ -CO ₂ Et	H ₂ N-NH-C(=NH)-NH ₂ .HCl	0,17
6	P3	Br-(CH ₂) ₄ -CO ₂ Et	H ₂ N-NH-  .HBr	0,27
7	P3	Br-(CH ₂) ₄ -CO ₂ Et	H ₂ N-NH-C(=S)-NH ₂ .HCl	0,25
8	P3	Br-(CH ₂) ₅ -CO ₂ Et	H ₂ N-NH-  .HBr	0,6
10 9	P3	BrCH ₂ C(O)C(Me) ₂ -CH ₂ CO ₂ Et	H ₂ N-NH-C(=NH)-NH ₂ .HCl	0,3
10 10	P3	BrCH ₂ C(O)C(Me) ₂ -CH ₂ CO ₂ Et	H ₂ N-NH-  .HBr	0,5
11	P3	Br-(CH ₂) ₃ -CO ₂ Et	H ₂ N-NH-  .HBr	0,3
12	P3	Br-(CH ₂) ₃ -CO ₂ Et	H ₂ N-NH-  .HBr	0,63
13	P3	Br-(CH ₂) ₁ -CO ₂ Et	H ₂ N-NH-  .HBr	0,3
15 14	P3	Br-(CH ₂) ₂ -CO ₂ Et	H ₂ N-NH-  .HBr	0,22

(1) dichlorométhane/méthanol/ammoniaque 80/20/4

EXEMPLE 15 : Chlorhydrate de l'acide 5-((4-(((amino)iminométhyl)hydrazono)-9,10-diméthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenz(e)azulen-8-yl)oxy)-pentanoïque

On mélange 86 mg du produit de l'exemple 3 avec 2 ml 5 d'eau et 4 l d'acide chlorhydrique 0,1N puis après quelques minutes, lyophilise le milieu. On obtient 91 mg de sel attendu.

EXEMPLE 16 : Acide 4-((4-(((amino)iminométhyl)hydrazono)-8,9-diméthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-10-benz(e)azulenyl)oxy)-10 butanoïque

EXEMPLE 17 : Acide 5-((4-(((amino)iminométhyl)hydrazono)-8,9-diméthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-10-benz(e)azulenyl)oxy)-pentanoïque

On opère comme à l'exemple 1 stades A, B et C, mais à 15 partir de 2,3,5,6-tétrahydro-10-hydroxy-8,9-diméthoxy-benz[e]azulen-4(1H)-one (préparation 2).

Exem- ple	Pdt de départ	produit alkylant	G-NH ₂	Rf.
20 16	(II) _A	Br-(CH ₂) ₃ -CO ₂ Et	H ₂ N-NH-C(=NH)-NH ₂ .HCl	0,07
17	(II) _A	Br-(CH ₂) ₄ -CO ₂ Et	H ₂ N-NH-C(=NH)-NH ₂ .HCl	0,07

25 **EXEMPLE 18** : Acide 4-((4-(((amino)iminométhyl)hydrazono)-8,10-diméthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-9-benz(e)azulenyl)oxy)-butanoïque

EXEMPLE 19 : Acide 5-((4-(((amino)iminométhyl)hydrazono)-8,10-diméthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-9-benz(e)azulenyl)oxy)-30 pentanoïque

On opère comme à l'exemple 1 stades A, B et C, mais à partir de 2,3,5,6-tétrahydro-9-hydroxy-8,10-diméthoxy-benz[e]azulen-4(1H)-one.

Exem- ple	Pdt de départ	produit alkylant	G-NH ₂	Rf.
18	(II) E1	Br-(CH ₂) ₃ -CO ₂ Et	H ₂ N-NH-C(=NH)-NH ₂ .HCl	0,10
19	(II) E1	Br-(CH ₂) ₄ -CO ₂ Et	H ₂ N-NH-C(=NH)-NH ₂ .HCl	0,07

5

EXEMPLE 20 : Acide 4-((4((4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)hydrazono)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-9-benz(e)azulenyl)oxy)-butanoïque

Stade A : Ester éthylique de l'acide 4-(4-oxo)-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenz(e)azulen-9-yl)oxy)-butanoïque

On agite à température ambiante pendant une nuit une suspension renfermant 0,6 g de 2,3,5,6-tétrahydro-9-hydroxybenz[e]azulen-4(1H)-one (préparation 6), 12 ml de diméthylformamide (DMF), 12 ml de tétrahydrofuranne (THF), 0,7 g de carbonate de potassium et 0,7 ml de bromobutyrate d'éthyle. Après évaporation sous pression réduite le produit brut est chromatographié sur silice en éluant avec un mélange chlorure de méthylène (dichlorométhane/acétone 95/5). On obtient ainsi 0,608 mg de produit purifié sous la forme d'une huile jaune.

IR (CHCl₃)

C=O 1728cm⁻¹

cétone conj. 1641 cm⁻¹

C=C aromatiques 1610 cm⁻¹, 1590 cm⁻¹, 1569 cm⁻¹, 1499 cm⁻¹

Stade B : Ester éthylique de l'acide 4-((4-((4,5-dihydro-1H-imidazolin-2-yl)hydrazono)-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenz(e)azulen-9-yl)oxy)-butanoïque

On agite 24 heures au reflux 608 mg du produit du stade A précédent, 10 ml de butanol et 600 mg de bromhydrate d'amino guanidine cyclique suivant : le (4,5-dihydro-1H-imidazolin-2-yl)-hydrazine, évapore le solvant sous pression réduite, et purifie le produit brut par chromatographie sur silice en éluant avec un mélange CH₂Cl₂/méthanol (MeOH)/ammoniaque 80/20/4. On obtient ainsi 0,604 g de produit attendu.

IR (CHCl₃)

=C-NH- 3451 cm⁻¹

C=O 1728 cm⁻¹ (ester)

C=N + C=C + aromatiques : 1627 cm^{-1} (F), 1568 cm^{-1} ,
1548 cm^{-1} , 1497 cm^{-1} , 1488 cm^{-1}

Stade C : Acide 7-((4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)hydrazono)-
1,2,3,4,5,6-hexahydrobenz(e)azulen-9-yl)oxy)-butanoïque.

5 On agite pendant 4 heures à température ambiante la
solution renfermant 0,604 g du produit obtenu au stade précé-
dent, 8 ml d'éthanol, 5 ml de tétrahydrofurane et 2 ml de
soude 2N, puis on neutralise avec 2 ml d'acide chlorhydrique.
Après évaporation sous pression réduite, on purifie le pro-
10 duit brut par chromatographie sur silice en éluant avec un
mélange dichlorométhane (CH_2Cl_2)/méthanol (MeOH)/ammoniaque
80/20/4. On obtient ainsi 0,298 g de produit purifié recris-
tallisé dans le méthanol.

Rf (dichlorométhane/méthanol/ammoniaque 80/20/4) : 0,2

15 RMN (D_2O + 1 goutte de soude 1N)

1,71 (l) 2H	O-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CO
1,96 (m) 2H	CH ₂ en 2 (cyclopentène)
2,30 (t) 2H	CH ₂ -CO
2,50 à 2,75 8H	CH ₂ -C=
20 3,45 (sl) 4H	CH ₂ -N=
3,89 (tl) 2H	Ph-O-CH ₂ -C
6,70 (m) 2H	H ₁₀ et H ₈
7,00 (d, J=8)	H ₇

EXEMPLE 21 : Acide 4-(4((4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)
25 hydrazono)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulenyl)oxy)-buta-
noïque

On opère comme à l'exemple 20 mais à partir de 0,856 g
de 2,3,5,6-tétrahydro-8-hydroxy-benz[e]azulen-4(1H)-one
(préparation 7) et on obtient 0,299 g de produit attendu.

30 Rf (dichlorométhane/méthanol/ammoniaque 80/20/4) : 0,27

EXEMPLE 22 : Acide 5-((8-(((amino)iminométhyl)hydrazono)-
6,7,8,9,10,11-hexahydro-azuleno(5,6-d)-1,3-benzodioxol-4-
yl)oxy)-pentanoïque

Stade A : Ester éthylique de l'acide 5-(((4-oxo)-9,10-
35 dihydroxy-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenz(e)azulen-9-yl)oxy)-penta-
noïque

1) protection

A une solution, sous atmosphère inerte, de 10 g de

2,3,5,6-tétrahydro-8,9,10-trihydroxy-benz[e]azulen-4(1H)-one (préparation 1) dans 100 ml de tétrahydrofuranne, on ajoute 4,42 ml de triméthoxyborate et 20,4 ml de triéthylamine en maintenant la température entre 37 et 39°C, puis agite à 5 température ambiante pendant 3 heures.

2) alkylation et déprotection

On ajoute ensuite 9,7 ml de bromo-5valérate d'éthyle, 100 ml de diméthylformamide et 8,4 g de carbonate de potassium et agite 2 jours à 60°C. Le mélange réactionnel est 10 ensuite traité avec 120 ml d'eau et 50 ml d'acide chlorhydrique concentré 36N, on agite pendant 1 heure rajoute de l'acétate d'éthyle, sépare les phases organiques et aqueuses. La phase organique est ensuite lavée, séchée et évaporée sous pression réduite. On obtient un produit brut que l'on purifie 15 par chromatographie sur silice en éluant avec le mélange cyclohexane/acétate d'éthyle 70/30. On obtient 5,2 g de produit pur attendu.

Rf (dichlorométhane/méthanol 95/5) = 0,82

Rf (cyclohexane/acétate d'éthyle 70/30) = 0,23

20 Stade B : Ester éthylique de l'acide 5-(((8-oxo)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-azuleno(5,6-d)-1,3-benzodioxol-4-yl)oxy))-pentanoïque

On mélange, sous atmosphère inerte, à 60°C pendant 1 heure, 2,5 g du produit obtenu au stade précédent, 17 ml de 25 diméthylformamide, 3,6 g de CsF et 1,4 ml de dibromométhane. Après filtration et rinçage au méthanol, on évapore sous pression réduite et purifie le produit brut par chromatographie sur silice en éluant avec le mélange cyclohexane/acétate d'éthyle 85/15. On obtient 1,73 g de produit pur attendu.

30 (F= 118°C)

Rf (cyclohexane/acétate d'éthyle 80/20) = 0,25

Stade C : Ester éthylique de l'acide 5-((8-(((amino)imino-méthyl)hydrazono)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-azuleno(5,6-d)-1,3-benzodioxol-4-yl)oxy))-pentanoïque

35 On mélange 1 nuit à 120°C 551 mg du produit obtenu au stade précédent et 467 mg de chlorhydrate d'aminoguanidine, puis on purifie par chromatographie en éluant avec un mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniaque 80/20/4. On obtient

174 mg du produit attendu.

Rf (dichlorométhane/méthanol/ammoniaque 80/20/4) 0,98

Stade D : Acide 5-((8-(((amino)iminométhyl)hydrazono)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-azuleno(5,6-d)-1,3-benzodioxol-4-yl)oxy)-pentanoïque

On mélange à température ambiante pendant 1 heure 30, 274 mg du produit obtenu au stade précédent et 1,86 ml de soude 1N, neutralise ensuite par une solution d'acide chlorhydrique 1N, et évapore sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie en éluant avec le mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniaque 80/20/4. On obtient 141 mg du produit attendu.

Rf (dichlorométhane/méthanol/ammoniaque 80/20/4) 0,23

RMN (DMSO)

15	1,55 à 1,9 (m) 4H	O-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CO
	1,55 à 1,9 (m) 2H	CH ₂ en 2 (cyclopentène)
	2,26 (t) 2H	CH ₂ -CO
	2,65 à 3,00 (m) 8H	CH ₂ -C=
	4,07 (t) 2H	O-CH ₂ -CH ₂ -
20	5,95 (s) 2H	-O-CH ₂ -O
	6,61 (m) 1H	H ₈
	H mobiles (m, large)	NH-C(=NH)-NH ₂

EXEMPLE 23 : Acide 5-((8-(((amino)iminométhyl)hydrazono)-2,2-diphényl-6,7,8,9,10,11-hexahydro-azuleno(4,5-e)-1,3-benzodioxol-4-yl)oxy)-pentanoïque

On opère comme à l'exemple précédent, à partir de 374 mg du produit obtenu au stade A de l'exemple précédent et 0,19 ml de diphényldichlorométhane. On obtient 198 mg de produit attendu.

30 Rf (dichlorométhane/méthanol/ammoniaque 80/20/4) = 0,17

EXEMPLE 24 : O-[4-[(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)hydrazono)-9,10-diméthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulenyl]-N-[(phénylméthoxy)carbonyl]-DL-homoserine.

Stade A : Ester méthylique de la O-[(4-oxo)-9,10-diméthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulenyl]-N-[(phénylméthoxy)carbonyl]-DL-homoserine.

On agite 1 nuit à température ambiante 0,6 g de 2,3,5,6-tétrahydro-8-hydroxy-9,10-diméthoxy-benz[e]azulen-4(1H)-one

(préparation 3), 10 ml de diméthylformamide, 10 ml de tétrahydrofuranne, 1 g de carbonate de potassium et 0,867 g d'ester méthylique de l'acide (DL)-4-bromo-2-(phénylméthoxy-carbonylamino) butanoïque préparé comme à la préparation 8.

5 Après évaporation sous pression réduite le produit brut est chromatographié sur silice en éluant avec un mélange chlorure de méthylène (CH_2Cl_2)/acétone 95/5. On obtient ainsi 1,166 g de produit purifié sous la forme d'une huile jaune.

IR (CHCl_3)

10 C=O 1740 cm^{-1} (ép.), 1721 cm^{-1}

cétone conj. 1642 cm^{-1}

C=C aromatiques 1593 cm^{-1} , 1559 cm^{-1} , 1508 cm^{-1} , 1493 cm^{-1}

Stade B : Ester méthylique de la O-[4-[(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)hydrazono)-9,10-diméthoxy-1,2,3,4,5,6-

15 hexahydro-8-benz(e)azulenyl]-N-[(phénylméthoxy)carbonyl]-DL-homoserine.

On agite 24 heures à 120°C , 539 mg du produit du stade A précédent, 15 ml de butanol et 600 mg de bromhydrate d'aminoguanidine cyclique suivant : le (4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)-hydrazine, évapore le solvant sous pression réduite, et purifie le produit brut par chromatographie sur silice en éluant avec un mélange CH_2Cl_2 /méthanol (MeOH)/ammoniaque 80/20/4. On obtient ainsi 0,641 g de produit attendu.

IR (CHCl_3)

25 $=\text{C-NH-}$ 3451 cm^{-1} + associés

C=O 1740 cm^{-1} (ép.), 1720 cm^{-1} (max)

C=N + C=C + aromatiques + amide II : 1667 cm^{-1} (F), 1606 cm^{-1} , 1508 cm^{-1} , 1490 cm^{-1} .

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

On agite pendant 2 heures à température ambiante la solution renfermant 0,6 g du produit obtenu au stade précédent, 10 ml d'éthanol et 2 ml de soude 2N, puis on neutralise avec 2 ml d'acide chlorhydrique. Après évaporation sous pression réduite, on purifie le produit brut par chromatographie sur silice en éluant avec un mélange CH_2Cl_2 /méthanol (MeOH)/ammoniaque 80/20/4. On obtient ainsi

0,349 g de produit purifié recristallisé dans le méthanol.

Rf CH_2Cl_2 /méthanol (MeOH)/ammoniaque 80/20/4 : 0,37

EXEMPLE 25 : O-[4-[(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)hydrazono]-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulenyl]-N-[(phénylméthoxy)-5 carbonyl]-DL-homoserine.

On opère de manière équivalente à l'exemple 24 mais à partir de 0,428 g de 2,3,5,6-tétrahydro-9-hydroxy-benz[e]azulen-4(1H)-one (Préparation 7). On obtient 245 mg de produit attendu.

10 Rf CH_2Cl_2 /méthanol (MeOH)/ammoniaque 80/20/4 : 0,5

EXEMPLE 26 : O-[4-[(1,2,3,4-tétrahydro 6-pyrimidinyl) hydrazono] 9,10-diméthoxy 1,2,3,4,5,6-hexahydro 8-benz[e]azulenyl] N-[(phénylméthoxy) carbonyl] DL-homoserine.

Stade A : monobromhydrate de l'ester méthylique de O-[9,10-15 diméthoxy 1,2,3,4,5,6-hexahydro 4-[(1,4,5,6-tétrahydro 2-pyrimidinyl) hydrazono] 8-benz(e)azulenyl] N-[(phénylméthoxy) carbonyl] DL-homoserine.

On opère comme à l'exemple 24 stade B en utilisant au départ 200 mg du produit obtenu comme à l'exemple 24 stade A 20 dans 2 ml de butanol et 74,5 mg du monobromhydrate de l'hydrazone de tétrahydro-2(1H)-pyrimidinone et chauffe au reflux pendant 16 heures. On laisse revenir à température ambiante, extrait au dichlorométhane, sèche, évapore le solvant sous pression réduite et obtient 152 mg de produit attendu.

25 **Stade B** : O-[4-[(1,2,3,4-tétrahydro 6-pyrimidinyl) hydrazono] 9,10-diméthoxy 1,2,3,4,5,6-hexahydro 8-benz[e]azulenyl] N-[(phénylméthoxy) carbonyl] DL-homoserine.

On opère comme à l'exemple 24 stade C en utilisant 131 mg de produit obtenu au stade A ci-dessus en solution dans 1,3 30 ml d'éthanol et 0,43 ml de soude N. On neutralise par addition d'acide chlorhydrique N, évapore le solvant, filtre, sèche 78 mg de produit attendu. F = 172°C.

Spectre RMN (CDCl_3)

1,90 (m) (2H)	CH_2 en 9
35 2,03 (m)	CH_2 central
2,36 (m) (2H)	
2,60 à 3,00 (8H)	les $=\text{C}-\text{CH}_2$
3,48 (ml) (4H)	les $=\text{N}-\text{CH}_2$

3,77 (s)	3,78 (s) (9H)	les =C-OMe
4,01 (m)	(1H) 4,17	Φ -O-CH ₂
4,67 (p)		=C-CH-N-C=
5,14 (sl)		COO-CH ₂ - Φ
5 6,13 (d)		=C-NH-CH
6,49 (sl)		H ₄
~7,36 (m) (5H)		Φ -C

EXEMPLE 27 : Ester (2,3-dihydroxypropylique) de 0-(9,10-diméthoxy 1,2,3,4,5,6,-hexahydro 4-[(1,4,5,6-tétrahydro 2-pyrimidinyl) hydrazono]-8-benz(e)azulényl] N-[(phénylméthoxy) carbonyl] DL-homoserine.

Stade A : Ester [(2,2-diméthyl 1,3-dioxolan-4-yl) méthylique] de 0-[9,10-diméthoxy 1,2,3,4,5,6-hexahydro 4-[(1,4,5,6-tétrahydro-2-pyrimidinyl) hydrazono] 8-benz(e)azulényl] N-[(phénylméthoxy) carbonyl] DL-homoserine.

On refroidit à 0°C 0,3 g de produit préparé comme à l'exemple 26 dans 1 ml de diméthylformamide et 1 ml de dichlorométhane, 96 mg de 1-(3-diméthylaminopropyl) 3-éthylcarbodiimide chlorhydrate et 68 mg de 1-hydroxy benzotriazole hydrate. On agite 30 minutes à température ambiante, introduit 0,06 ml de solketal et poursuit l'agitation pendant 3 heures et demie. On dilue le milieu réactionnel par de l'eau, extrait au dichlorométhane et récupère 0,6 g de produit brut que l'on purifie par chromatographie sur silice (éluant : CHCl₂-MeOH 90-10). On obtient 0,352 g de produit attendu.

Spectre IR (CHCl₃)

NH	3400 cm ⁻¹
C=O	1745 (ep), 1719 cm ⁻¹
C=N, C=C	}
aromatique, amide II	1672 (F), 1645, 1597, 1565 (f), 1507, 1492 cm ⁻¹

Stade B : Ester (2,3-dihydroxypropylique) de 0-(9,10-diméthoxy 1,2,3,4,5,6,-hexahydro 4-[(1,4,5,6-tétrahydro 2-pyrimidinyl) hydrazono]-8-benz(e)azulényl] N-[(phénylméthoxy) carbonyl] DL-homoserine.

On agite 6 heures à température ambiante 0,320 g de produit obtenu au stade A dans 3 ml d'éthanol et 1 ml d'acide chlorhydrique 2N. Après évaporation des solvants et chromato-

graphie sur silice (éluant : CH_2Cl_2 -MeOH- NH_4OH 80-20-4), on obtient 0,112 g de produit attendu.

Spectre RMN (CDCl_3)

	1,88 (m) (2H)	}	
5	1,98	}	CH_2 centraux et CH_2 en 9
	2,36	}	
	2,60 à 3,10 (8H)		$=\text{C}-\text{CH}_2$
	3,43 (m) (4H)		$=\text{N}-\text{N}-\text{CH}_2$
	3,79 (s)	}	
10	3,81	}	$\Phi-\text{OMe}$
	3,60 à 3,90		$\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{O}$
	~4,00 à 4,30	}	$\text{COO}-\text{CH}_2-\text{CH}$
		}	$\Phi-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$
	4,64 (m) (1H)		$=\text{C}-\text{CH}-\text{N}-\text{C}=\text{C}$
15	5,13 (s)		$\text{COO}-\text{CH}_2-\Phi$
	6,53 (s)		H_4
	7,20 à 7,38		les $\Phi-\text{C}$

EXEMPLE 28 : O-[4-[(4,5-dihydro 1H-imidazol-2-yl) hydrazono] 9,10-diméthoxy 1,2,3,4,5,6-hexahydro 8-benz(e)azulenyl] N-20 [(8-quinoléinyl) sulfonyl] DL-homoserine.

Stade A : Ester méthylique de O-(9,10-diméthoxy 1,2,3,4,5,6-hexahydro 4-oxo 8-benz(e)azulényl) N-[(1,1-diméthyléthoxy) carbonyl] DL-homoserine.

On agite à température ambiante pendant 65 heures, 4,1 g
25 de produit préparé comme à la préparation 3 et 5 g de l'ester préparé comme à la préparation 9 dans 50 ml de diméthylformamide et 50 ml de tétrahydrofurane en présence de 5 g de carbonate de potassium et de diméthylaminopyridine. On évapore le solvant sous pression réduite, purifie le résidu par
30 chromatographie sur silice (éluant : CH_2Cl_2 -acétone 95-5) et récupère 7,3 g de produit attendu.

Spectre IR (CHCl_3)

	$=\text{C}-\text{NH}$	3430 cm^{-1}
	$\text{C}=\text{O}$	1744 cm^{-1} (ester méthylique)
35		1710 cm^{-1} (NH-BOC)
		1648 cm^{-1} (cétone conjuguée)
	aromatique + amide II	1593, 1559, 1493 cm^{-1}

Stade B : Monochlorhydrate de l'ester méthylique de O-(9,10-

diméthoxy 1,2,3,4,5,6-hexahydro 4-oxo 8-benz(e)azulényle) DL-homoserine.

On ajoute à 3 reprises 10 ml d'acide chlorhydrique dans l'acétate d'éthyle à 6 g de produit préparé au stade A dans 10 5 ml d'acétate d'éthyle puis agite 16 heures à température ambiante. On évapore le solvant sous pression réduite et obtient 0,656 g de produit attendu que l'on utilise tel quel au stade suivant.

Stade C : O-(9,10-diméthoxy 1,2,3,4,5,6-hexahydro 4-oxo 8-
10 benz(e)azulényle) N-[(8-quinoléinyle) sulfonyl] DL-homoserine.

On reprend 0,656 g du produit obtenu ci-dessus dans 5 ml de dichlorométhane, ajoute 1 ml de triéthylamine et 0,638 g de 8-chlorosulfonyl quinoléine et agite 2 heures à température ambiante. Après évaporation des solvants sous pression
15 réduite et chromatographie sur silice (éluant : CHCl₂-MeOH 95-5), on récupère 0,956 g de produit attendu.

Stade D : ester méthylique de O-[4-[(4,5-dihydro 1H-imidazol-2-yl) hydrazono] 9,10-diméthoxy 1,2,3,4,5,6-hexahydro 8-
benz(e)azulényle) N-[(8-quinoléinyle) sulfonyl] DL-homoserine.

20 On agite 16 heures à 120°C, 0,9 g du produit du stade A précédent, 5 ml de butanol et 0,6 g de bromhydrate d'aminoguanidine cyclique suivant : le (4,5-dihydro 1H-imidazol-2-yl) hydrazine, évapore le solvant sous pression réduite et obtient 0,786 g de produit attendu utilisé tel quel pour le
25 stade suivant.

Stade E : O-[4-[(4,5-dihydro 1H-imidazol-2-yl) hydrazono] 9,10-diméthoxy 1,2,3,4,5,6-hexahydro 8-benz(e)azulényle) N-[(8-quinoléinyle) sulfonyl] DL-homoserine.

On agite pendant 2 heures à température ambiante la
30 solution renfermant 0,786 g du produit obtenu au stade précédent, 5 ml de méthanol et 2 ml de soude 2N, puis on neutralise avec 2 ml d'acide chlorhydrique 2N et agite pendant 10 minutes. Après évaporation sous pression réduite, on purifie le produit brut par chromatographie sur silice en éluant avec
35 un mélange CH₂Cl₂-méthanol-ammoniacal 80-20-4. On obtient 0,438 g de produit attendu après recristallisation dans le méthanol.

Rf = 0,40 (CHCl₂-MeOH-NH₄OH 80-20-4).

Spectre RMN (DMSO)

1,81 (sl)	CH ₂ en 9
2,40 à 3,20	les =C-CH ₂
3,35 (l)	les =N-CH ₂
5 3,55 (sl)	les =C-OMe
6,63 (sl)	H ₄
7,58 (dd)	H' ₃
7,67 (t)	H' ₆
8,19 (d), 8,29 (d)	H' ₅ et H' ₇
10 8,45 (d)	H ₄
8,90 (d)	H ₂
7,31 (sl)	}
7,97	}
10,40 (f)	}
15 12,62	}
	H mobiles

EXEMPLE 29 : Monochlorhydrate de O-[4-[(4,5-dihydro 1H-imidazol-2-yl) hydrazono] 9,10-diméthoxy 1,2,3,4,5,6-hexahydro 8-benz(e)azulényl] N-[[3-[4-(3-pyridinyl) 1H-imidazol-1-yl] propoxy] carbonyl] DL-homoserine.

20 **Stade A** : 4-[[9,10-diméthoxy 1,2,3,4,5,6-hexahydro 4-oxo 8-benz(e)azulényl] oxy] 2-isocyanato butanoate de méthyle.

On agite 10 minutes à 0°C 450 mg de l'amine obtenue au stade B de l'exemple 28 dans 10,2 ml d'une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium et 10,2 ml de dichlorométhane. On ajoute dans la phase organique du milieu réactionnel 204 mg de triphosgène en solution dans 2 ml de dichlorométhane, agite 10 minutes, extrait au dichlorométhane, sèche, évapore le solvant sous pression réduite et obtient 430 mg de produit attendu que l'on utilise tel quel au

25

30 stade suivant.

Stade B : O-[9,10-diméthoxy 1,2,3,4,5,6-hexahydro 4-oxo 8-benz(e)azulényl] N-[[3-[4-(3-pyridinyl) 1H-imidazol-1-yl] propoxy] carbonyl] DL-homoserine.

On refroidit à 0°C 430 mg du produit obtenu au stade A

35 dans 20 ml de dichlorométhane et ajoute 414 mg de l'alcool préparé comme à la préparation 10 dans 10 ml de dichlorométhane. On laisse revenir à température ambiante, maintient sous agitation pendant 48 heures, évapore le solvant sous

pression réduite, chromatographie le résidu sur alumine (éluant : CH_2Cl_2 -MeOH) et récupère 298 mg de produit attendu.

Stade C : monobromhydrate de O-[4-[(4,5-dihydro 1H-imidazol-2-yl) hydrazono] 9,10-diméthoxy 1,2,3,4,5,6-hexahydro 8-benz-5 (e)azulényl] N-[[3-[4-(3-pyridinyl) 1H-imidazol-1-yl] propoxy] carbonyl] DL-homoserine.

On opère comme à l'exemple 24 stade B en utilisant au départ 277 mg du produit obtenu au stade B ci-dessus et 164 mg du bromhydrate d'aminoguanidine cyclique dans 13 ml de butanol. Après chromatographie sur alumine (éluant : CH_2Cl_2 -MeOH 95-5), on obtient 289 mg de produit attendu.

Spectre IR (CHCl_3)

C=O 1746 (ep) 1723 (max) cm^{-1}

syst. conjugué }

15 + aromatique } 1668, 1625 (F), 1599 (ep), 1551, 1509, 1489 cm^{-1}
+ amide II }

OH 3618 cm^{-1}

Stade D : Monochlorhydrate de O-[4-[(4,5-dihydro 1H-imidazol-2-yl) hydrazono] 9,10-diméthoxy 1,2,3,4,5,6-hexahydro 8-benz(e)azulényl] N-[[3-[4-(3-pyridinyl) 1H-imidazol-1-yl] propoxy] carbonyl] DL-homoserine.

On ajoute 0,3 ml de soude N à 277 mg de produit obtenu au stade C ci-dessus dans 10 ml d'éthanol, agite 30 minutes, ajoute 10 ml d'eau, acidifie le milieu réactionnel jusqu'à pH = 2,5 à l'aide d'acide chlorhydrique N, évapore les solvants sous pression réduite, chromatographie le résidu sur silice (éluant : CH_2Cl_2 -MeOH- NH_4OH 40-10-2), évapore le filtrat sous pression réduite, reprend le résidu dans l'éther isopropylique, filtre le précipité, le sèche et recueille 126 mg de produit attendu.

Spectre RMN (DMSO)

1,78 (m) (2H) }

1,90 à 2,30 (m) (5H) } les 3- CH_2

1,60 à 2,90 (m) (8H) les CH_2 -C=

35 3,53 (sl) (=4H) N- CH_2 - CH_2 -N

3,69 (s), 3,71 (s) $\text{CH}_3\text{O}-\text{C}=\text{O}$

3,90 à 4,20 (m) (7 à 8H) les CH_2 et CH

6,73 (s) H_4

7,20 (d, large)	CO-NH-CH-
7,35 (dd)	H' ₅
8,04 (d)	H' ₄
8,37 (dl)	H' ₆
5 8,94 (sl)	H' ₂
7,72 (s), 7,80 (s)	CH-imidazole.

EXEMPLE 30 : Acide 5-[[4-[(4,5-dihydro 4-oxo 1H-imidazol-2-yl) hydrazono] 9,10-diméthoxy 1,2,3,4,5,6-hexahydro 8-benz(e)azulényl] oxy] pentanoïque.

- 10 On mélange à température ambiante 300 mg du produit préparé au stade A de l'exemple 3 dans 6 ml d'éthanol avec 61 mg de bicarbonate de soude et 0,7 ml de bromoacétate d'éthyle. On évapore les solvants, chromatographie le résidu sur silice (éluant : CH₂Cl₂-MeOH 95-5) et obtient 139 mg de
- 15 l'ester éthylique intermédiaire. On mélange pendant 2 heures à température ambiante 110 mg de cet ester dans 1 ml d'éthanol en présence de 0,5 ml de soude 2N. Après neutralisation du milieu réactionnel à l'aide d'acide chlorhydrique 2N, on filtre le précipité formé, le sèche et récupère 44 mg de
- 20 produit attendu.

Spectre RMN (DMSO)

- 1,73 (m) (6H)	CH ₂ centraux et CH ₂ en 9
2,30 (t) (2H)	=C-CH ₂ (chaîne)
2,30 à 3,20	=C-CH ₂
25 3,73 (s), 3,75 (s)	Φ-OMe
3,83 (sl)	=C-N-CH ₂ -C=
4,02 (t)	Φ-O-CH ₂
6,76 (s)	H ₄

30 7,20 (sl) (1H)	}	
8,28 (sl) (1H)	}	H mobiles
12,04 (1H)	}	

- EXEMPLE 31** : O-[9,10-diméthoxy 1,2,3,4,5,6-hexahydro 4-[(4,5,6,7-tétrahydro 1H-1,3-diazépin-2-yl) hydrazono] 8-benz(e)-azulényl] N-[(phénylméthoxy) carbonyl] DL-homoserine.
- 35

On mélange pendant 16 heures à 130°C 1 g du composé préparé à l'exemple 24 stade A dans 5 ml de butanol et 0,9 g d'aminoguanidine cyclique préparé comme à la préparation 11.

On évapore le solvant sous pression réduite, chromatographie le résidu sur silice (éluant : CH_2Cl_2 -MeOH 90-10) et obtient 0,8 g d'ester intermédiaire que l'on agite à température ambiante pendant 1 heure et demie dans 3 ml de méthanol avec 5 2 ml de soude 2N. Après neutralisation du milieu réactionnel à l'aide d'acide chlorhydrique 2N et évaporation des solvants sous pression réduite, on chromatographie le résidu sur silice (éluant : CH_2Cl_2 -MeOH- NH_4OH 90-15-2) et récupère 0,22 g de produit attendu.

10 **EXEMPLE 32** : O-[9,10-diméthoxy 1,2,3,4,5,6-hexahydro 4-[(3a,4,5,6,7,7a-hexahydro 1H-benzimidazol-2-yl) hydrazono] 8-benz(e)azulényl] N-[(phénylméthoxy) carbonyl] DL-homoserine.

On opère comme aux stades B et C de l'exemple 24 en utilisant au départ 200 mg du composé préparé à l'exemple 24 15 stade A et 176 mg d'amino guanidine cyclique préparé comme à la préparation 12. On récupère 102 mg de l'ester intermédiaire dont on utilise 100 mg pour la réaction de saponification. On obtient 59 mg de produit attendu.

Rf = 0,24 (CH_2Cl_2 -MeOH- NH_4OH 85-15-3).

20 **Compositions pharmaceutiques**

On a préparé des comprimés répondant à la formule suivante :

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

Etude pharmacologique des produits de l'invention

1 - Etude par les produits de l'invention du déplacement de 30 la liaison : Vitronectine/récepteur Vitronectine ($\alpha_v\beta_3$)

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 $\mu\text{g/ml}$, 35 (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), puis on ajoute par puits et dans cet ordre :

- 40 μ l de tampon d'incubation,
- 10 μ l de la dilution du produit à tester,
- 5 (les produits sont dilués dans un mélange 50/50 de DMSO-H₂O)
- 50 μ l de récepteur $\alpha_v\beta_3$ humain (cf Pytela et al. Methods 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
10 étudier sont incubés pendant 3 heures à température ambiante sous agitation douce.

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

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

Ce kit contient un flacon A de substrat (3,3',5,5'-tétraméthylbenzidine à 0,4 g/l) et un flacon B (H₂O₂ à 0,02 % en tampon Citrate/Acide citrique). Extemporaneément, un volume
25 de A est mélangé à un volume de B, puis le mélange réactionnel est distribué à raison de 100 μ l/puits. La réaction enzymatique se développe en 12' pour Vitronectine/ $\alpha_v\beta_3$, puis son évolution est stoppée par l'addition de 100 μ l d'acide phosphorique 1M.

30 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
35 (pH 7,4)
- tampon d'incubation :
 - . 50 mM TRIS pH 7,4
 - . 0,5 % BSA

- . 0,05 % Tween 20
- . 1 mM MnCl_2
- . 50 μM CaCl_2
- . 50 μM MgCl_2
- 5 . 100 mM NaCl .

Expression des résultats :

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

- 10 Pour chaque produit on détermine l' IC_{50} suivant la formule suivante :

$$\text{IC}_{50} = (\text{BO} + \text{Bmin})/2$$

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

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

2 - Test du calvarium de souris

Principe

- Injection d'une dose traceuse de ^{45}Ca (CaCl_2) à des souris femelles en gestation afin d'étudier la résorption
20 osseuse en mesurant la libération de ^{45}Ca à partir des calottes crâniennes des nouveaux-nés.

But

Détermination de l'activité d'une molécule sur la résorption osseuse, étude ex-vivo.

25 Produits

- 1) Produit à tester :

Véhicule : DMSO, H_2O /BSA (0,1 %)

Dose : Variables (10 μM en screening).

- 2) Produits de référence :

30 Echistatine (réf. H-9010-BACHEM)

Véhicule : H_2O /BSA

Dose : 10 μM .

- 3) Traceur radioactif :

^{45}Ca sous forme de solution aqueuse de CaCl_2 -réf. CES3

35 AMERSHAM ou NEZ-013 NEN.

Véhicule : Sérum physiologique

Dose : 25 μCi /souris/0,4 ml

Milieu de culture

CMRL 1066 avec rouge de phénol (réf. 041-01535 M/GIBCO) supplémenté par 0,1 % BSA et de la pénicilline/streptomycine.
Méthode

1) Injection de ^{45}Ca aux souris gestantes (OF1, souche :
5 Swiss)

a) Préparation de la solution marquée :

190 μl de la solution mère de calcium à 2 mCi/ml est ajoutée à 6 ml de sérum physiologique.

b) Injection :

10 Au 17ème jour de gestation les souris reçoivent 400 μl de cette solution par voie intraveineuse soit 25 μCi /souris.

2) Prélèvement du tissu (calotte crânienne (calvarium))

Six jours après leur naissance les nouveaux-nés sont décapités, puis la tête est récupérée, et la peau incisée de
15 la nuque au front. La calotte crânienne est prélevée par découpage aux ciseaux et à l'aide d'un emporte-pièce, deux demi-calvaria exactement identiques (un à gauche et un à droite) sont sectionnés dans les os pariétaux. L'un servira de témoin, l'autre sera utilisé pour tester le produit à étu-
20 dier.

3) Phase de "rinçage"

Chaque demi calvarium est déposé dans un puits d'une plaque 24 puits, contenant 1 ml de milieu, sur un support de polyéthylène et nylex 100 μm , afin d'éviter tout contact avec
25 le fond du puits.

Après 24 heures, les supports polyéthylène portant les calvaria sont transférés dans des nouvelles plaques 24 puits contenant 1 ml de milieu frais et les produits à tester ou leurs solvants. 200 μl de milieu des premières plaques sont
30 prélevés dans chaque puits et un premier comptage de la radioactivité est effectué (valeur A).

Ce changement de milieu permet d'éliminer tout le stress mécanique lié au prélèvement.

4) Phase de "résorption"

35 48 heures après la mise en contact des tissus avec les produits étudiés, 200 μl de milieu sont prélevés dans chaque puits et comptés (valeur B), de façon à déterminer la quantité de ^{45}Ca libérée dans le milieu pendant la phase dite de

résorption.

Le calvarium est alors totalement déminéralisé dans 1 ml d'acide trichloracétique 5 % et après digestion, 200 µl sont également prélevés et comptés de façon à déterminer la quantité de calcium restant dans l'os (valeur C).

Expression des résultats

On calcul un % de résorption osseuse pour chaque demi-calvarium (chaque puits) de la façon suivante :

$$\% \text{ résorption osseuse} = \text{dpm B} / \text{dpm (A+B+C)} \times 100$$

10

La somme des dpm A+B+C représente la quantité de ^{45}Ca incorporé dans chaque pièce osseuse le jour du prélèvement.

Pour mesurer l'effet d'un produit on fait pour chaque point le rapport du pourcentage de résorption osseuse du puits traité et du puits témoin correspondant. La valeur trouvée appelée indice de résorption est comprise entre 0 et 1 si le produit inhibe la résorption osseuse et est >1 si le produit la potentialise. On fait alors la moyenne des 6 indices (puisque'il y a 6 points/groupe) de chaque produit ce qui donne un indice/produit. Si on retranche cet indice de la valeur 1, on obtient le pouvoir d'inhibition du produit, que l'on peut exprimer en pourcentage.

Par ailleurs un test statistique (Student T-test) est effectué en comparant point/point les indices de résorption individuels.

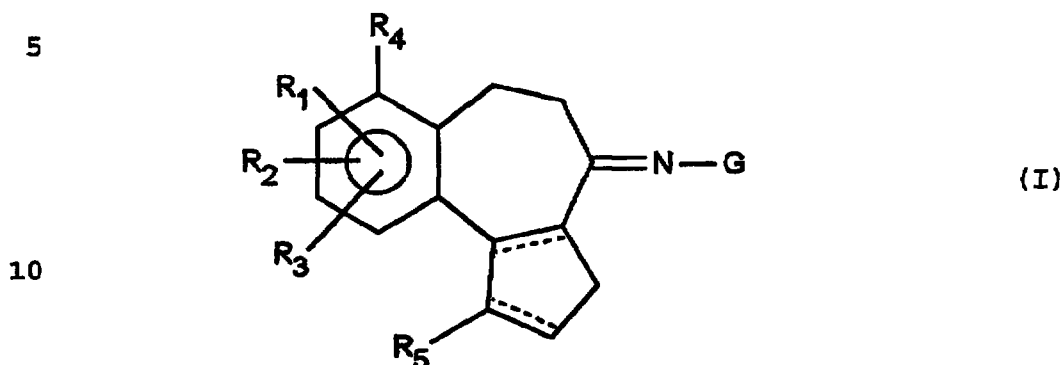
RESULTATS :

5	Exemples	Test de compétition	Calvarien de souris
		binding Vn/VR ($(\alpha_v\beta_3)$ IC ₅₀ en μM	% d'inhibition à 10 μM
	EX. 2	0,45	19
	EX. 3	2,1	-
	EX. 6	0,11	7,5
	EX. 8	2,79	-
10	EX. 10	0,8	8
	EX. 11	0,05	7
	EX. 22	2,36	-
	EX. 12	0,35	12
	EX. 14	0,75	14
15	EX. 24	0,03	18
	EX. 20	0,079	11
	EX. 21	0,037	-
	EX. 25	0,013	26
	EX. 26	0,006	30
20	EX. 27	0,170	39
	EX. 28	0,015	27
	EX. 29	0,028	18
	EX. 31	0,055	20
25	EX. 32	0,035	-



REVENDICATIONS

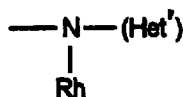
1) Composés de formule générale (I) :



dans laquelle R_1 représente un groupement $-C=C-[A]-[B]-COR_6$,
15 $-CH=CH-[A]-[B]-COR_6$, $-(CH_2)_2-[A]-[B]-COR_6$, $-O-[A]-[B]-COR_6$,
 $-CH_2CO-[A]-[B]-COR_6$, $-[A]-$ représentant
- soit un radical hydrocarboné bivalent dérivé d'une struc-
ture linéaire ou ramifiée, saturé ou insaturé, comportant de
1 à 12 atomes de carbone et de 1 à 6 hétéroatomes choisis
20 parmi les atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre,
- soit un radical bivalent dérivé d'un hydrocarbure acycli-
que, linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, comportant de 1
à 12 atomes de carbone,
[B] représentant un radical phényle, un radical $CH(Z)$, ou une
25 simple liaison,
Z représente un atome d'hydrogène, un groupement
 $(D)_{0-6}-NRaRb$, $(D)_{0-6}-NH-SO_2-Rc$, $(D)_{0-6}-NH-CO_2-Rc$,
 $(D)_{0-6}-NH-CO-Rc$, $(D)_{0-6}-NH-SO_2-NH-Rc$, $(D)_{0-6}-NH-CO-NH-Rc$,
 $(D)_{0-6}-CO_2-Rc$, $(D)_{0-6}-SO_2-Rc$, $(D)_{0-6}-CO-Rc$ ou $(D)_{0-6}-Rc$ dans
30 lesquels $(D)_{0-6}$ est un radical bivalent dérivé d'un hydro-
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
 $(CH_2)_{0-3}-Ar$ dans lequel Ar représente un groupement aryle
35 carbocyclique renfermant de 6 à 18 atomes de carbone, un
radical $(CH_2)_{0-3}-Het$ 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



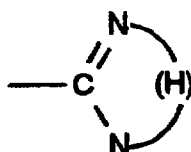
- à 5 hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre, un radical $(CH_2)_{0-3}$ -Alk dans lequel Alk représente radical dérivé d'un hydrocarbure, non aromatique, linéaire, ramifié ou cyclique, saturé ou insaturé, et comportant 5 tant de 1 à 12 atomes de carbone, les radicaux Het, 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 éventuellement 10 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_6 représente un radical hydroxyle, un radical O-Alk, O-Ar, NH_2 , NH-Alk, $N(Alk)_2$ ou le reste d'un amino acide L ou D, 15 Alk et Ar étant tels que définis précédemment et pouvant être substitués ou non substitués,
 - R_2 et R_3 identiques ou différents représentent ou bien un atome d'hydrogène, un radical hydroxyle, un radical O-Alk ou un radical O- $(CH_2)_{0-3}$ -Ar, Alk et Ar étant tels que définis 20 précédemment, ou bien R_2 et R_3 forment ensemble un cycle du type -O-(CRdRe) $_n$ -O-, n étant un entier de 1 à 5, Rd et Re indépendamment l'un de l'autre représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, ou un radical phényle,
 - 25 - R_4 représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupement hydroxyle, amino, nitro, cyano, 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 30 terme alkyle renferme de 1 à 6 atomes de carbone,
 - R_5 représente un atome d'hydrogène, un radical hydroxyle, un atome d'halogène, un radical O-Alk ou un radical O- $(CH_2)_{0-3}$ -Ar, Alk et Ar étant tels que définis précédemment,
 - G représente,
 - 35 soit un radical de formule G1



5

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

10



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,

20 - 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-SO₂Rc, (radical G5), dans lequel Rh et Rc sont tels que définis précédemment,

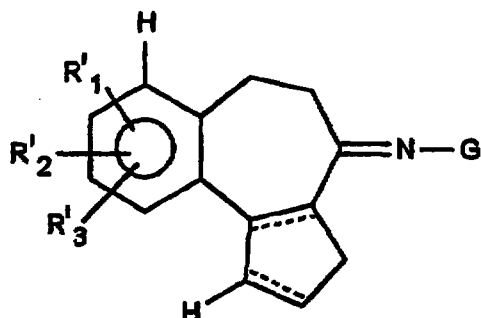
les traits en pointillés représentent une éventuelle seconde liaison, ainsi que les sels d'addition avec les acides et les bases et les esters.

30 R₁, R₂ et R₃ peuvent être en position 8, 9 ou 10 du tricycle,

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



5



(I')

10 dans laquelle R'_1 représente un groupement
 $-C\equiv C-[A']-[B']-COR'_6$, $-CH=CH-[A']-[B']-COR'_6$,
 $-(CH_2)_2-[A']-[B']-COR'_6$, $-O-[A']-[B']-COR'_6$,
 $-CH_2CO-[A']-[B']-COR'_6$, $-[A']-$ représentant un radical
bivalent alkylène, alkénylène ou alkynylène renfermant de 1 à
15 6 atomes de carbone, $[B']$ représentant un radical $CH(Z')$ ou
une simple liaison,

Z' représente un atome d'hydrogène, un groupement
 $(CH_2)_{0-6}-NRaRb$, $(CH_2)_{0-6}-NH-SO_2-Rc$, $(CH_2)_{0-6}-NH-CO_2-Rc$,
 $(CH_2)_{0-6}-NH-CO-Rc$, $(CH_2)_{0-6}-NH-SO_2-NH-Rc$,

20 $(CH_2)_{0-6}-NH-CO-NH-Rc$, $(CH_2)_{0-6}-CO_2-Rc$, $(CH_2)_{0-6}-SO_2-Rc$,
 $(CH_2)_{0-6}-CO-Rc$ ou $(CH_2)_{0-6}-Rc$, Ra , Rb et Rc étant tels que
définis à la revendication 1, R'_6 représente un radical OH ,
amino ou alkoxy renfermant de 1 à 8 atomes de carbone,
éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisi
25 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 à la revendica-
tion 1, les traits en pointillés représentent une éventuelle
seconde liaison, ainsi que les sels d'addition avec les
30 acides et les bases et les esters.

3) Composés de formule générale (I) telle que définie à la
revendication 1 ou 2 dans laquelle R_6 représente un groupe-
ment $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-O-(CH_2)_2-OH$, $-O-CH_2-CH-CH_2OH$,

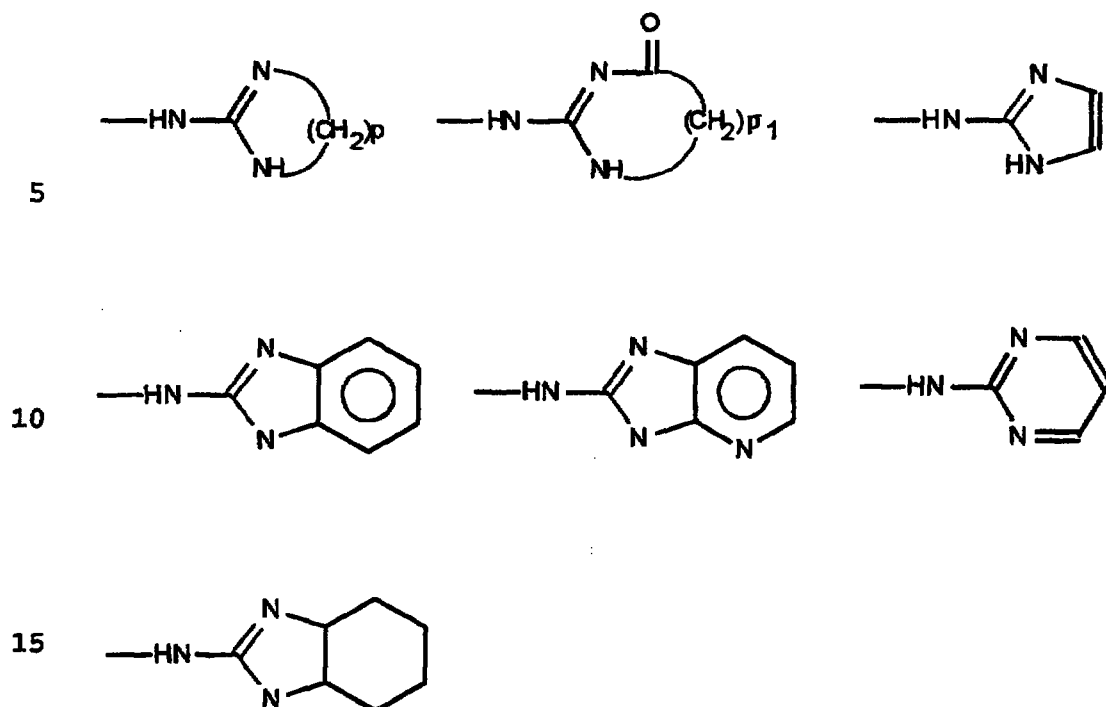
35

OH

$-O-(CH_2)_2-NH_2$, $-O-(CH_2)_2-N-(CH_3)_2$, $-NH_2$ ou $-O-(CH_2)-$ phényle,
ainsi que les sels d'addition avec les acides et les bases et
les esters.



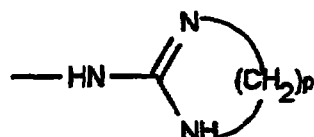
- 4) Composés de formule générale (I) telle que définie à la revendication 1, 2 ou 3, dans laquelle R_1 représente un groupement $O-(CH_2)_{0-6}-CH(Z')-COOH$ ou $-(CH_2)_{0-7}-CH(Z')-COOH$, ainsi que les sels d'addition avec les acides et les bases et 5 les esters.
- 5) Composés de formule générale (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans laquelle (Z') est un atome d'hydrogène, ainsi que les sels d'addition avec les acides et les bases et les esters.
- 10 6) Composés de formule générale (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans laquelle (Z') est le groupement $(CH_2)_{0-6}-NH-CO_2-Rc$ ou $(CH_2)_{0-6}-NH-Rb$, Rb et Rc étant tels que définis à la revendication 1, ainsi que les sels d'addition avec les acides et les bases et les esters.
- 15 7) Composés de formule générale (I) telle que définie à la revendication 6, dans laquelle Rb et Rc sont les groupements $(CH_2)_{0-3}-Ar$ ou $(CH_2)_{0-3}-Alk$, 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 et les 20 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 $-NH-C(=NH)-NHRc$, Rc étant tel que défini à la revendication 1, ainsi que les sels d'addition 25 avec les acides et 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 et les bases et les esters.
- 30 10) Composés de formule générale (I) telle que définie à l'une des revendications 1 à 7, dans laquelle G est un groupement $NH-(Het')$, (Het') étant tel que défini à la revendication 1.
- 11) Composés de formule générale (I) telle que définie à la 35 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 et 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

25



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

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

- Acide 4-((4-((aminoiminométhyl)hydrazono)-9,10-diméthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulèn-yl)oxy)-butanoïque,
- 35 - Acide 5-((4-((aminoiminométhyl)hydrazono)-9,10-diméthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulèn-yl)oxy)-pentanoïque,
- Acide 5-((4-((aminoiminométhyl)hydrazono)-8,10-diméthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-9-benz(e)azulèn-yl)oxy)-pentanoïque,



- Acide 6-((4-((aminoiminométhyl)hydrazono)-9,10-diméthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulènyl)oxy)-hexanoïque,
- Acide 7-((4-((aminoiminométhyl)hydrazono)-9,10-diméthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulènyl)oxy)-heptanoïque,
- 5 - Acide 5-((9,10-diméthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-4-((4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)hydrazono)-8-benz(e)azulènyl)oxy)-pentanoïque,
- chlorhydrate de 5-((4-((aminoiminométhyl)hydrazono)-9,10-diméthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulènyl)oxy)-
- 10 pentanoate d'éthyle,
- Acide 4-((4-((aminoiminométhyl)hydrazono)-8,9-diméthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-10-benz(e)azulènyl)oxy)-butanoïque,
- Acide 5-((4-((aminoiminométhyl)hydrazono)-8,9-diméthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-10-benz(e)azulènyl)oxy)-pentanoïque,
- 15 - Acide 5-((4-((amino)carbonyl)hydrazono)-9,10-diméthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulènyl)oxy)-pentanoïque,
- Acide 5-((4-((amino)thiocarbonyl)hydrazono)-9,10-diméthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulènyl)oxy)-pentanoïque,
- 20 - Acide 4-((4-((aminoiminométhyl)hydrazono)-8,10-diméthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-9-benz(e)azulènyl)oxy)-butanoïque,
- Acide 6-((4-((4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)hydrazono)-9,10-diméthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulènyl)oxy)-hexanoïque,
- 25 - Acide 5-((4-((aminoiminométhyl)hydrazono)-9,10-diméthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulènyl)oxy)-3,3-diméthyl-4-oxo-pentanoïque,
- Acide 5-((4-((4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)hydrazono)-9,10-diméthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulènyl)oxy)-3,3-
- 30 diméthyl-4-oxo-pentanoïque,
- Chlorhydrate de l'acide 5-((4-((aminoiminométhyl)hydrazono)-9,10-diméthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulènyl)oxy)-pentanoïque,
- Acide 4-((4-((4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)hydrazono)-9,10-
- 35 diméthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulènyl)oxy)-butanoïque,
- Acide 5-((8((aminoiminométhyl)hydrazono)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-azulèno(5,6-d)-1,3-benzodioxol-4-yl)oxy)-



- pentanoïque,
- Acide 5-((8((aminoiminométhyl)hydrazono)-2,2-diphényl-6,7,8,9,10,11-hexahydro-azulène(4,5-e)-(1,3)-benzodioxol-4-yl)oxy)-pentanoïque,
- 5 - Acide 4-((9,10-diméthoxy-4-((1,4,5,6-tétrahydro-2-pyrimidinyl)hydrazono)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulényl)oxy)-butanoïque,
- Acide 2-((4-((4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)hydrazono)-9,10-diméthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulényl)oxy)-éthanoïque,
- 10
- Acide 3-((4-((4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)hydrazono)-9,10-diméthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulényl)oxy)-propanoïque,
- Acide 4-((4-((4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)hydrazono)-
- 15 1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulényl)oxy)-butanoïque,
- Acide 4-((4-((4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)hydrazono)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulényl)oxy)-butanoïque,
- O-[4[(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)hydrazono]-9,10-diméthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz[e]azulényl]-N-[(phénylméthoxy)carbonyl]-DL-homoserine,
- 20
- O-[4[(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)hydrazono]-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz[e]azulényl]-N-[(phénylméthoxy)carbonyl]-DL-homoserine,
- O-[4-[(1,2,3,4-tétrahydro 6-pyrimidinyl) hydrazono] 9,10-
- 25 diméthoxy 1,2,3,4,5,6-hexahydro 8-benz[e]azulenyl] N-[(phénylméthoxy) carbonyl] DL-homoserine,
- ester (2,3-dihydroxypropylique) de O-(9,10-diméthoxy 1,2,3,4,5,6-hexahydro 4-[(1,4,5,6-tétrahydro 2-pyrimidinyl) hydrazono]-8-benz(e)azulényl] N-[(phénylméthoxy) carbonyl]
- 30 DL-homoserine,
- O-[4-[(4,5-dihydro 1H-imidazol-2-yl) hydrazono] 9,10-diméthoxy 1,2,3,4,5,6-hexahydro 8-benz(e)azulenyl] N-[(8-quinoléinyl) sulfonyl] DL-homoserine,
- monochlorhydrate de O-[4-[(4,5-dihydro 1H-imidazol-2-yl)
- 35 hydrazono] 9,10-diméthoxy 1,2,3,4,5,6-hexahydro 8-benz(e)-azulényl] N-[[3-[4-(3-pyridinyl) 1H-imidazol-1-yl] propoxy] carbonyl] DL-homoserine,
- Acide 5-[[4-[(4,5-dihydro 4-oxo 1H-imidazol-2-yl) hydra-

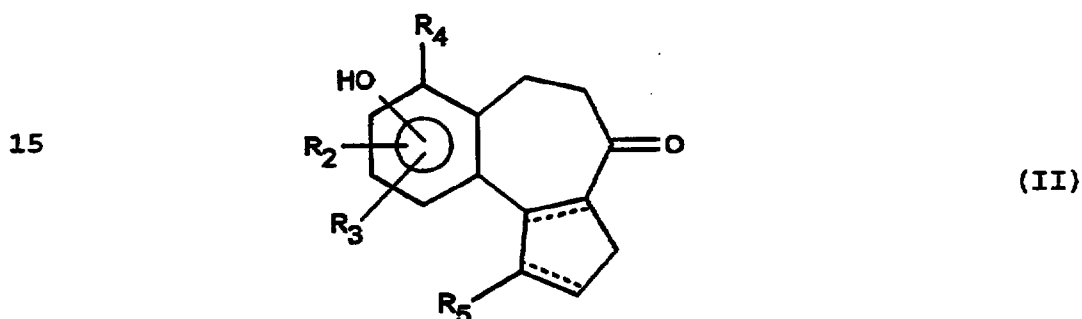


zono] 9,10-diméthoxy 1,2,3,4,5,6-hexahydro 8-benz(e)azulényl] oxy] pentanoïque,

- O-[9,10-diméthoxy 1,2,3,4,5,6-hexahydro 4-[(4,5,6,7-tétrahydro 1H-1,3-diazépin-2-yl) hydrazono] 8-benz(e)-azulényl] N-5 [(phénylméthoxy) carbonyl] DL-homoserine,

- O-[9,10-diméthoxy 1,2,3,4,5,6-hexahydro 4-[(3a,4,5,6,7,7a-hexahydro 1H-benzimidazol-2-yl) hydrazono] 8-benz(e)azulényl] N-[(phénylméthoxy) carbonyl] DL-homoserine.

14) Procédé de préparation des composés de formule (I) telle
10 que définie à la revendication 1 caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule (II) :



dans laquelle R_2 , R_3 , R_4 et R_5 sont tels que définis à la revendication 1 à l'exception de hydroxyle
soit à l'action d'un composé de formule (F1) en présence d'une base,

25



ou d'un composé de formule (F'_1) en présence d'une phosphine et d'azodicarboxylate de diéthyle :

30



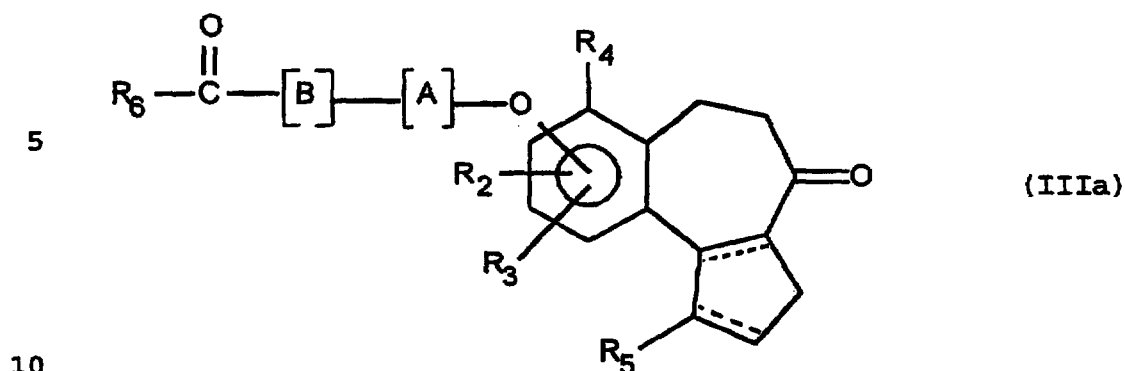
dans lesquelles Hal est un atome d'halogène, [A], [B] et R_6 sont tels que décrits précédemment, [B] pouvant également
35 représenter le groupement $-\text{CH}-$, P étant un groupement



protecteur de la fonction amine, afin d'obtenir un composé de



formule (IIIa) :

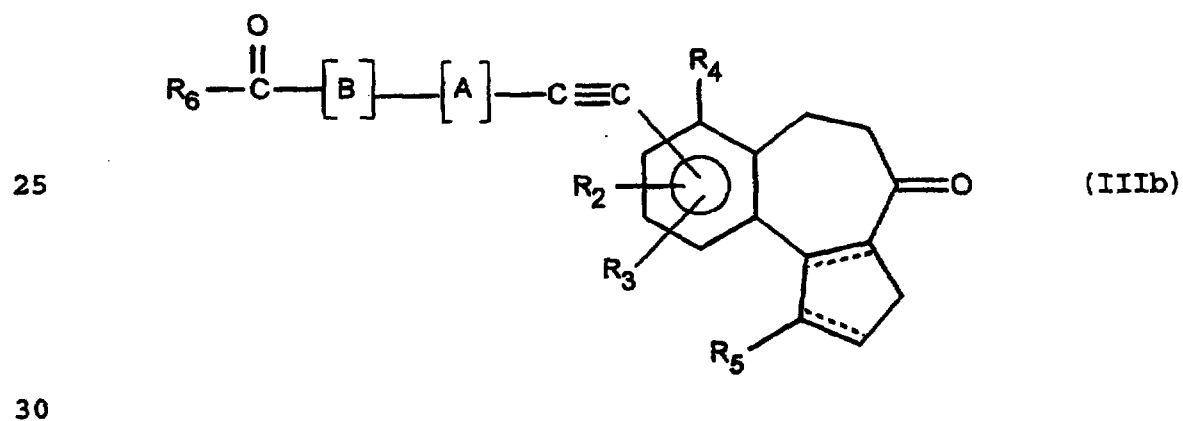


soit à l'action d'un groupement activant puis d'un composé de formule (F2) en présence d'un catalyseur :

15

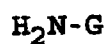


20 afin d'obtenir un composé de formule (IIIb) :



composés de formule (IIIa) ou (IIIb) que l'on soumet à l'action d'un composé de formule (F3) :

35

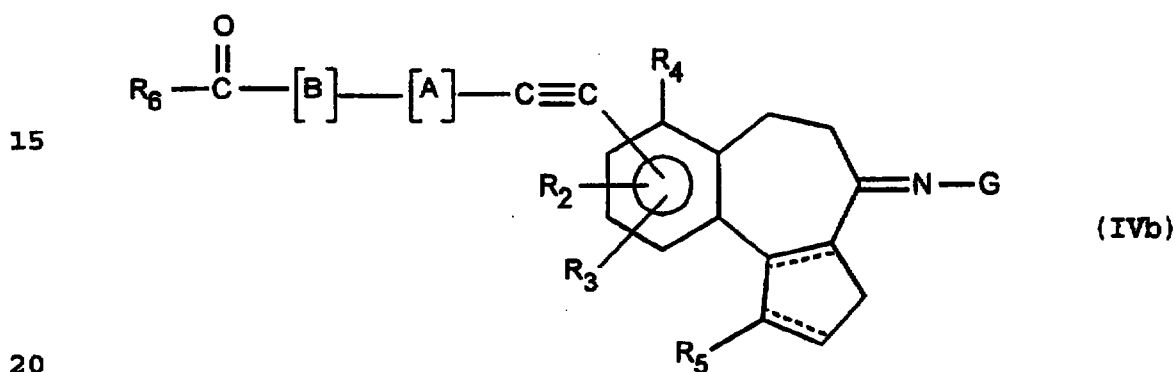
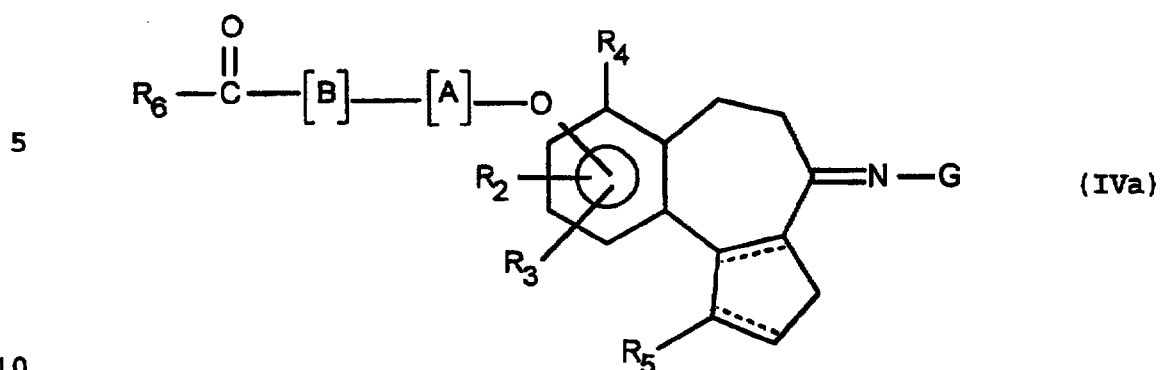


(F3)

dans laquelle G est tel que défini à la revendication 1, afin d'obtenir les composés de formule (IVa) et (IVb)



correspondant à certains produits de formule (I) :



que l'on soumet le cas échéant, dans un ordre approprié, à l'une ou plusieurs des réactions suivantes :

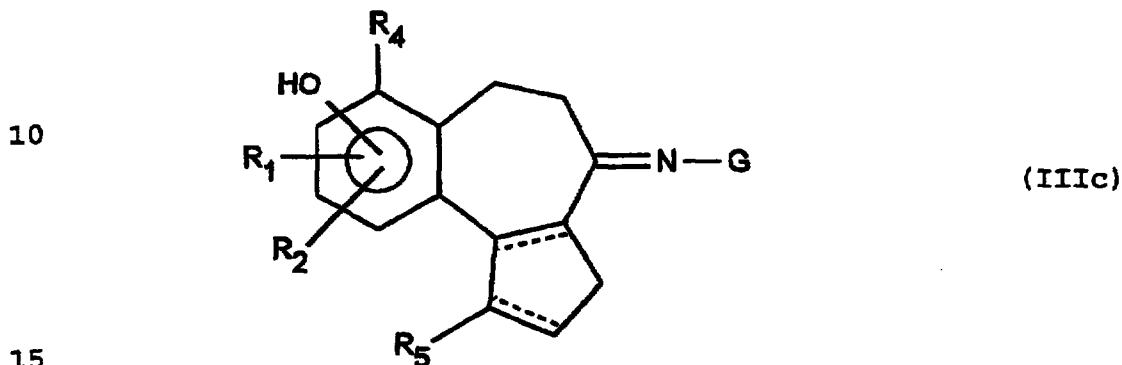
- 25 - action d'une base ou d'un acide afin de cliver l'ester et obtenir l'acide correspondant,
- action d'un agent réducteur apte à réduire partiellement ou totalement les insaturations,
 - à l'action d'un agent d'hydratation de la triple liaison,
- 30 - à l'action d'un réactif de déalkylation,
- à l'action d'un agent de déprotection de la fonction NH-P en bêta de CO-R₆ lorsque [B] représente le groupe CH-NHP,
 - à la formation du groupement NH-SO₂R_C, NH-CO₂R_C, NHCOR_C, NH-SO₂-NH-R_C, NH-CO-NHR_C à partir de l'amine correspondante en

35 bêta de COR₆, pour obtenir les composés de formule (I) correspondant que l'on soumet le cas échéant à l'action d'un acide ou d'une base afin d'obtenir les sels correspondants ou à l'action d'un agent d'estérification afin d'obtenir les esters



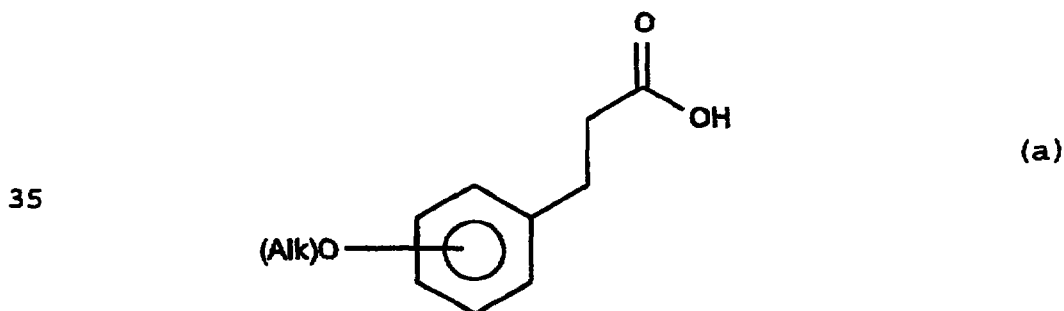
correspondants.

15) Procédé de formation des composés de formule (I) telle que définie à la revendication 1, caractérisé en ce que l'on soumet préalablement un composé de formule (II) à l'action 5 d'un composé de formule (F3) afin d'obtenir un composé de formule (IIIc) :



composé de formule (IIIc) que l'on soumet après le cas échéant protection de G, à l'action d'un composé de formule (F1), (F'1) ou (F2) puis le cas échéant à une réaction de 20 déprotection de G, afin d'obtenir les composés de formule (IVa) et (IVb) correspondants que l'on soumet ensuite, le cas échéant, aux différentes réactions telles que définies à la revendication 14, les composés de formules (II), (F1), (F'1), (F2), (F3), (IVa) et (IVb) étant tels que définis à la reven- 25 dication 14.

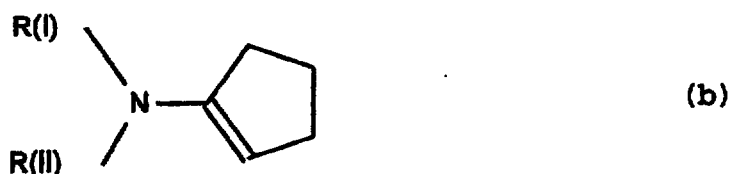
16) Procédé de préparation des produits de formule (II) telle que définie à la revendication 14, dans laquelle R2, R3, R4 et R5 sont des atomes d'hydrogène et OH est en position 8, 9 ou 10, caractérisé en ce que 30 (i) on soumet un composé de formule (a) :





dans laquelle O-(Alk) est en position méta ou para du groupement alkylcarboxylique, (Alk) étant tel que défini à la revendication 1, à l'action d'un agent d'halogénéation pour obtenir l'halogénure d'acyle correspondant,

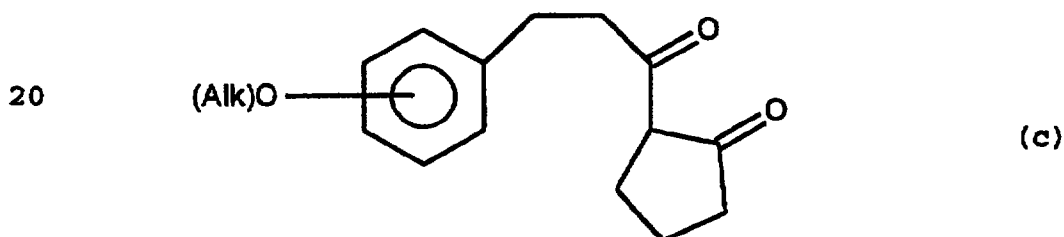
5 (ii) que l'on soumet à l'action d'un réactif de formule (b) :



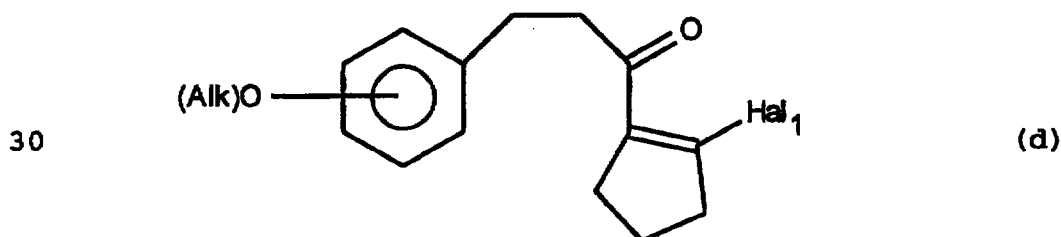
dans laquelle $R_{(I)}$ et $R_{(II)}$, identiques ou différents représentent un groupement alkyle renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, ou $R_{(I)}$ et $R_{(II)}$ ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés, représentent un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons, saturé ou insaturé, renfermant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi O et N,

15

pour obtenir un composé de formule (c) :



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

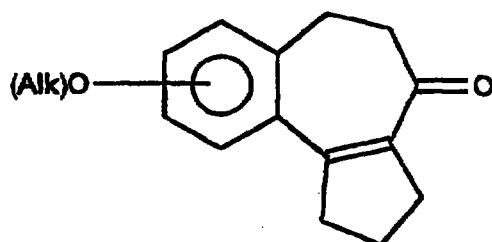


dans laquelle Hal_1 représente un atome d'halogène.

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



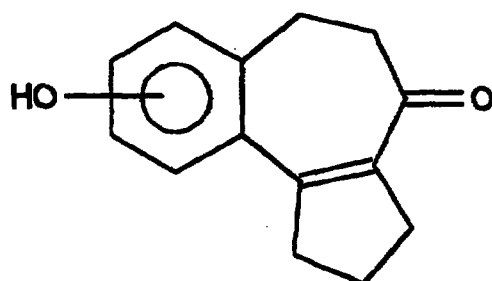
86



(e)

5

(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 :

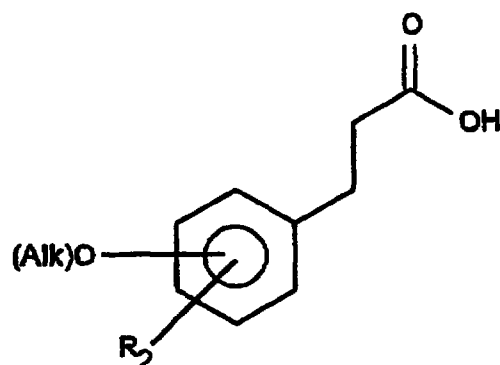


(IIF)

15

17) Procédé de préparation des composés de formule générale (II) telle que définie à la revendication 14 et dans laquelle R_2 est soit un groupement OAlk, soit un groupement $O-(CH_2)_{0-3}-Ar$ et R_3 , R_4 et R_5 sont des atomes d'hydrogène, OH et R_2 étant en position 8, 9 ou 10, caractérisé en ce que on soumet le composé de formule générale (a') :

25



(a')

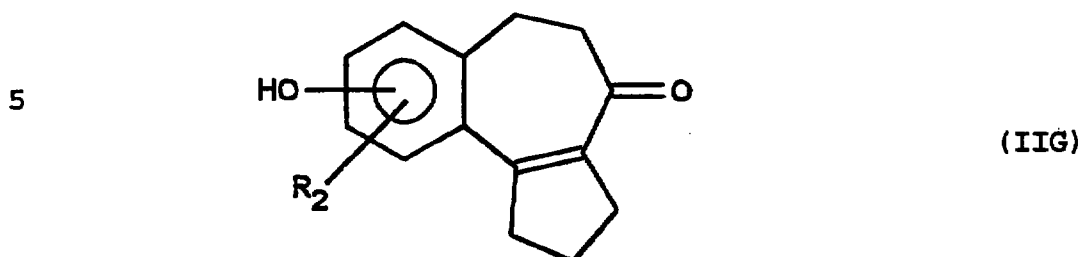
30

35

dans laquelle R_2 et $O-(Alk)$ sont en position méta ou para du groupement alkylcarboxylique, successivement aux réactions (i), (ii), (iii), (iv) et (v) afin d'obtenir le produit de

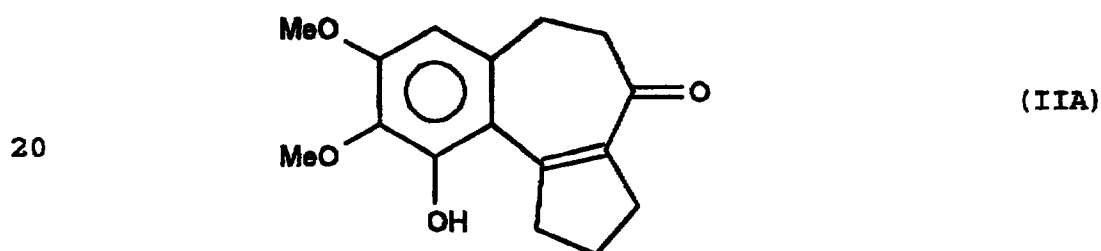


formule (IIG) correspondant au produit de formule (II)
bisubstitué attendu :

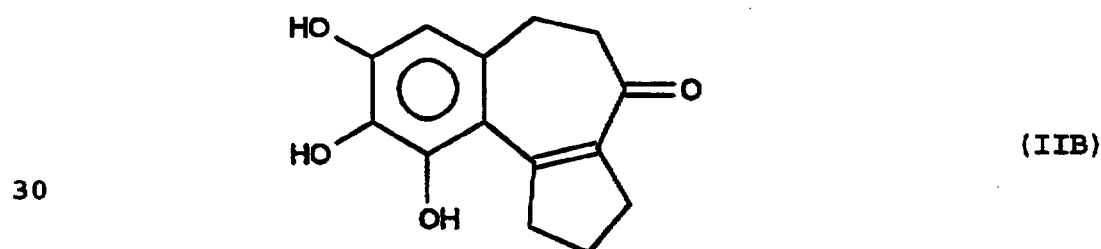


10

18) Procédé de préparation des composés de formule générale
(II) telle que définie à la revendication 14 et dans laquelle
 R_2 et R_3 représentent un groupement O-(Alk) ou O-(CH₂)₀₋₃-
(Ar), R_4 et R_5 sont des atomes d'hydrogène, OH étant en
15 position 9 caractérisé en ce que l'on soumet le composé de
formule (IIA) :



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

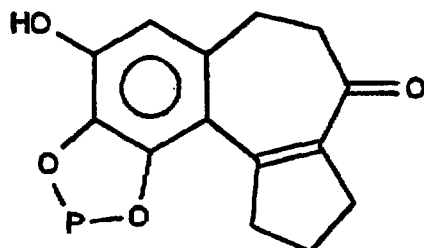


composé de formule (IIB) que l'on soumet :
soit à l'action d'un réactif de protection des diols en
35 milieu basique, afin d'obtenir sélectivement le produit de
formule (IIC) :



88

5

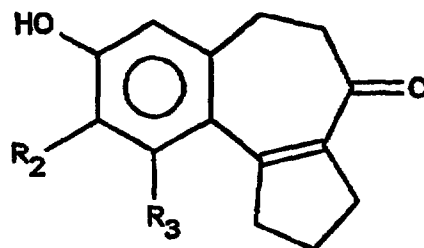


(IIC)

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

- 10 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
- 15 position 8 :

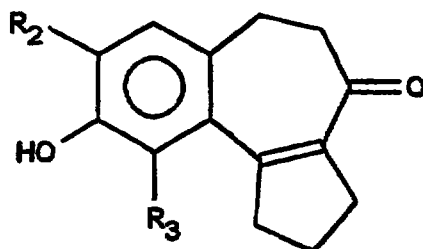
20



(IID)

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

30



(IIE)

- 35 19) 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.



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

21) Les compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins l'un des médicaments définis à la revendication 19 ou 20.

22) A titre de produits intermédiaires nouveaux, les composés de formules générales (IIIa), (IIIb), (IIIc) et (II) telles que définies à l'une des revendications 14 à 18 étant entendu que les composés de formule (IIc) et les composés :

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

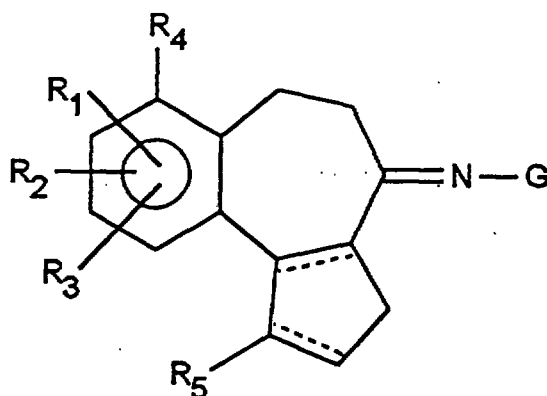
- et du 2, 3, 5, 6-tétrahydro-8,9-diméthoxy-10-hydroxy-benz[e]azulèn-4(1H)-one,

sont exclus.

TRICYCLIC COMPOUNDS HAVING AN ACTIVITY VIS-A-VIS INTEGRINS IN PARTICULAR VIS-A-VIS ALPHA_vBETA3 INTEGRINS, THEIR PREPARATION PROCESS AND INTERMEDIATES OF THIS PROCESS, THEIR USE AS MEDICAMENTS AND THE PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEM.

5 The present invention relates to new tricyclic compounds, their preparation process and the intermediates of this process, their use as medicaments and the pharmaceutical compositions containing them.

A subject of the present invention is the compounds of
10 general formula (I):



in which R_1 represents a $-C\equiv C-[A]-[B]-COR_6$,
 $-CH=CH-[A]-[B]-COR_6$, $-(CH_2)_2-[A]-[B]-COR_6$, $-O-[A]-[B]-COR_6$,
 $-CH_2CO-[A]-[B]-COR_6$ group, $-[A]-$ representing

25 - either a bivalent hydrocarbonated radical derived from a saturated or unsaturated, linear or branched structure containing 1 to 12 carbon atoms and 1 to 6 heteroatoms chosen from oxygen, nitrogen or sulphur atoms,

- or a bivalent radical derived from a saturated or
 30 unsaturated, linear or branched acyclic hydrocarbon containing 1 to 12 carbon atoms,

$[B]$ representing a phenyl radical, a $CH[Z]$ radical, or a single bond,

Z represents a hydrogen atom, one of the following groups:

35 (D)₀₋₆-NR_aR_b, (D)₀₋₆-NH-SO₂-R_c, (D)₀₋₆-NH-CO₂-R_c,
 (D)₀₋₆-NH-CO-R_c, (D)₀₋₆-NH-SO₂-NH-R_c, (D)₀₋₆-NH-CO-NH-R_c,
 (D)₀₋₆-CO₂-R_c, (D)₀₋₆-SO₂-R_c, (D)₀₋₆-CO-R_c or (D)₀₋₆-R_c in
 which (D)₀₋₆ is a bivalent radical derived from a saturated

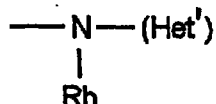
- or unsaturated, linear or branched acyclic hydrocarbon containing 0 to 6 carbon atoms,
- Ra, Rb and Rc represent a hydrogen atom, a $(\text{CH}_2)_{0-3}$ -Ar radical in which Ar represents a carbocyclic aryl group containing 6 to 18 carbon atoms, a $(\text{CH}_2)_{0-3}$ -Het radical in which Het represents a radical derived from a saturated or unsaturated, aromatic or non-aromatic heterocycle containing 1 to 9 carbon atoms and 1 to 5 heteroatoms chosen from oxygen, nitrogen or sulphur atoms, a $(\text{CH}_2)_{0-3}$ -Alk radical in which Alk represents a radical derived from a saturated or unsaturated, linear, branched or cyclic, non-aromatic hydrocarbon, containing 1 to 12 carbon atoms, the Het, Ar and Alk radicals being able to be non-substituted or substituted, or also, Ra and Rb represent together with the nitrogen atom to which they are linked a saturated or unsaturated, aromatic or non-aromatic, nitrogenous heterocycle optionally containing one or more heteroatoms chosen from oxygen, nitrogen or sulphur atoms, this radical being able to be substituted or non-substituted,
- 20 - R_6 represents a hydroxyl radical, an O-Alk O-Ar, NH_2 , NH-Alk, $\text{N}(\text{Alk})^2$ radical or the remainder of a L or D amino acid, Alk and Ar being as defined previously and being optionally substituted or not substituted,
- R_2 and R_3 , identical or different, represent either a hydrogen atom, a hydroxyl radical, an O-Alk radical or an O- $(\text{CH}_2)_{0-3}$ -Ar radical, Alk and Ar being as defined previously, or R_2 and R_3 form together with a ring of -O-(CRdRe) $_n$ - type, n being an integer from 1 to 5, Rd and Re independently of each other represent a hydrogen atom, an alkyl radical containing 1 to 6 carbon atoms, or a phenyl radical,
- R_4 represents a hydrogen atom, a halogen atom, one of the following groups: hydroxyl, amino, nitro, cyano, CF_3 , acyl or acyloxy containing 1 to 12 carbon atoms, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylthio, alkoxy, alkylamino, dialkylamino, dialkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyloxy, in which the term alkyl contains 1 to 6 carbon atoms,
- R_5 represents a hydrogen atom, a hydroxyl radical, a

halogen atom, an O-Alk radical or an O-(CH₂)₀₋₃-Ar radical, Alk and Ar being as defined previously,

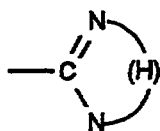
- G represents,

either a radical of formula G1

5



in which Rh is a hydrogen atom or an (Alk) group as defined previously and (Het') is a heterocycle of general formula:



15 in which (H) forms, with the N=C-NH- unit, the remainder of a saturated or unsaturated, mono- or bicyclic, aromatic or non-aromatic heterocycle containing 1 to 9 carbon atoms and 2 to 5 heteroatoms chosen from oxygen, nitrogen and sulphur atoms, this radical being able to be substituted or non-substituted,
20 - or an NRaRb radical (radical G2), Ra and Rb being as defined above,

- or a (Het) radical (radical G3) as defined above,

- or an -NRh-C(=X)-NHRc radical (radical G4), in which X is a sulphur or oxygen atom or NH, Rh and Rc are as defined

25 previously,

- or an -NRh-SO₂Rc radical, (radical G5), in which Rh and Rc are as defined previously,

the dotted lines represent an optional second bond, as well as the addition salts with acids and bases and the esters.

30 R₁, R₂ and R₃ can be in position 8, 9 or 10 of the tricycle.

By compound of formula (I) is meant all the possible geometrical isomers and stereoisomers taken individually or as a mixture.

By -[A]- group representing a bivalent radical derived
35 from a saturated or unsaturated, linear or branched structure containing 1 to 12 carbon atoms and 1 to 6 heteroatoms chosen from oxygen, nitrogen and sulphur atoms, is meant in particular, radicals derived from the alkanes some of whose

carbons are replaced by oxygen or sulphur atoms, or by the following groups: C=O, SO, SO₂, NH, N(Alk), NH-CO, N(Alk)-CO, CO-NH, CO-N(Alk), SO₂-NH, SO₂-N(Alk), (Alk) being as defined above. It can therefore be the following radicals:

- 5 -CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₂-CH₂-,
CH₂-CH₂-C(O)-CH₂-CH₂-, CH₂-C(O)-C(Me)₂-CH₂-.

When -[A]- represents a bivalent radical derived from a saturated or unsaturated, linear or branched, acyclic hydrocarbon containing 1 to 12 carbon atoms, there are meant
10 in particular the alkylene radicals of formula -(CH₂)_n-, in which n represents an integer comprised between 1 and 12, such as -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂- or -CH₂CH₂CH₂CH₂-, or the alkenylene or alkynylene radicals such as -CH=CH-CH₂- or -C≡C-CH₂-.

- 15 When these bivalent radicals are branched, they can be radicals such as -CH(CH₃)-, -C(Me)₂-, -CH₂-C(Me)₂-, -CH(Et)-, -CH(C≡CH)- or -C(C≡CH)(Et)-.

When [B] represents a -Ph- bivalent radical, the COR₆ group can be in ortho, meta or para position. It is
20 preferably found in the para position.

When (D)₀₋₆ is a bivalent radical derived from a saturated or unsaturated, linear or branched, acyclic hydrocarbon containing 0 to 6 carbon atoms, (D)₀₋₆ is chosen from the values of [A] mentioned above. By (D)₀ is meant the
25 absence of this radical which once again has a single covalent bond. (D) will preferably be a single bond or a (CH₂)_n group, n being an integer chosen from 1, 2 or 3.

When Ra, Rb and Rc represent a (CH₂)₀₋₃-Ar, (CH₂)₀₋₃-Het, (CH₂)₀₋₃-Alk group, (CH₂)₀₋₃ represents either
30 a single bond in the case of (CH₂)₀, or the radical -CH₂-, -(CH₂)₂- or -(CH₂)₃-.

By the term (Ar) representing a carbocyclic aryl group containing 6 to 18 carbon atoms is meant a radical derived from an aromatic cyclic hydrocarbon such as the phenyl,
35 naphthyl, phenanthrenyl radical or a radical derived from a condensed bicyclic or tricyclic hydrocarbon containing a benzene ring such as indanyl, indenyl, dihydronaphthyl, tetrahydronaphthyl or fluorenyl. The junction occurs at the

level of the benzene ring. It is preferably the phenyl.

By the term (Het) representing a radical derived from a saturated or unsaturated, aromatic or non-aromatic heterocycle containing 1 to 9 carbon atoms and 1 to 5

5 heteroatoms chosen from oxygen, nitrogen and sulphur atoms, is meant in particular:

- monocyclic heterocyclic radicals, for example the following radicals: thienyl, furyl, pyrannyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, 10 thiazolyl, oxazolyl, furazannyl, pyrrolinyl, imidazolinyl, pyrazolinyl, thiazolinyl, triazolyl, tetrazolyl,
- condensed heterocyclic rings, for example benzofurannyl, benzothienyl, benzimidazolyl, benzothiazolyl, naphtho[2,3-b]thienyl, thianthrenyl, isobenzofurannyl, 15 chromenyl, xanthenyl, phenoxathiinyl, indolizinyll, isoindolyl, 3H-indolyl, indolyl, indazolyl, purinyl, quinolizinyll, isoquinolyl, quinolyl, phthalazinyl, naphthyridinyl, quinoxalinyl, quinazolinyl, cinnolinyl, pteridinyl, carbazolyl, beta-carbolinyl, acridinyl, 20 phenazinyl, phenothiazinyl, phenoxazinyl, indolinyl, isoindolinyl, imidazopyridyl, imidazopyrimidinyl or also the condensed polycyclic systems constituted by monocyclic heterocyclic radicals as defined such as for example furo[2,3-b]pyrrole or thieno[2,3-b]furan,
- 25 - or saturated heterocyclic radicals such as pyrrolidine, piperidine, morpholine.

This term (Het) includes furthermore the values of (Het') as defined previously.

- By the term (Alk) representing a radical derived from a
- 30 saturated or unsaturated, linear, branched or cyclic, non-aromatic hydrocarbon, is meant in the case of acyclic hydrocarbons the alkyl radicals such as methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert-butyl, n-pentyl, n-hexyl, 2-methyl pentyl, 2,3-dimethyl butyl, n-heptyl, 2-
- 35 methylhexyl, 2,2-dimethylpentyl, 3,3-dimethyl pentyl, 3-ethylpentyl, n-octyl, 2,2-dimethylhexyl, 3,3-dimethylhexyl, 3-methyl-3-ethylpentyl, nonyl, 2,4-dimethylheptyl or n-decyl, the alkenyl radicals such as vinyl, propenyl,

isopropenyl, allyl, 2-methylallyl, butenyl or isobutenyl, or the alkynyl radicals such as ethynyl, propynyl, propargyl, butynyl or isobutynyl, and in the case of the cyclic radicals, the cycloalkyl radicals, such as cyclopropyl, 5 cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl or adamantyl.

When R_a and R_b represent together with the nitrogen atom to which they are linked a nitrogenous heterocycle, they are in particular the following saturated heterocycles: morpholine, piperidine, piperazine, pyrrolidine, or the 10 unsaturated heterocycles such as pyrimidine, pyridine or pyrazine.

When R_2 , R_3 , R_4 and R_5 represent an O-(Alk) radical containing 1 to 12 carbon atoms, they are preferably methoxy, ethoxy, propyloxy, isopropyloxy, butyloxy, allenxyloxy or 15 propargyloxy. When R_2 , R_3 , R_4 and R_5 represent an O-(CH₂)₀₋₃-Ar radical they are preferably the phenylethoxy and phenylpropyloxy radicals.

When R_2 and R_3 form together a ring of -O-(CR_dRe)_n-O-type, n being an integer from 1 to 5, it is in particular the 20 -O-CH₂-O, O-C(Me₂)-O, O-C(Ph₂)-O radicals.

R_2 and R_3 must each be in ortho position.

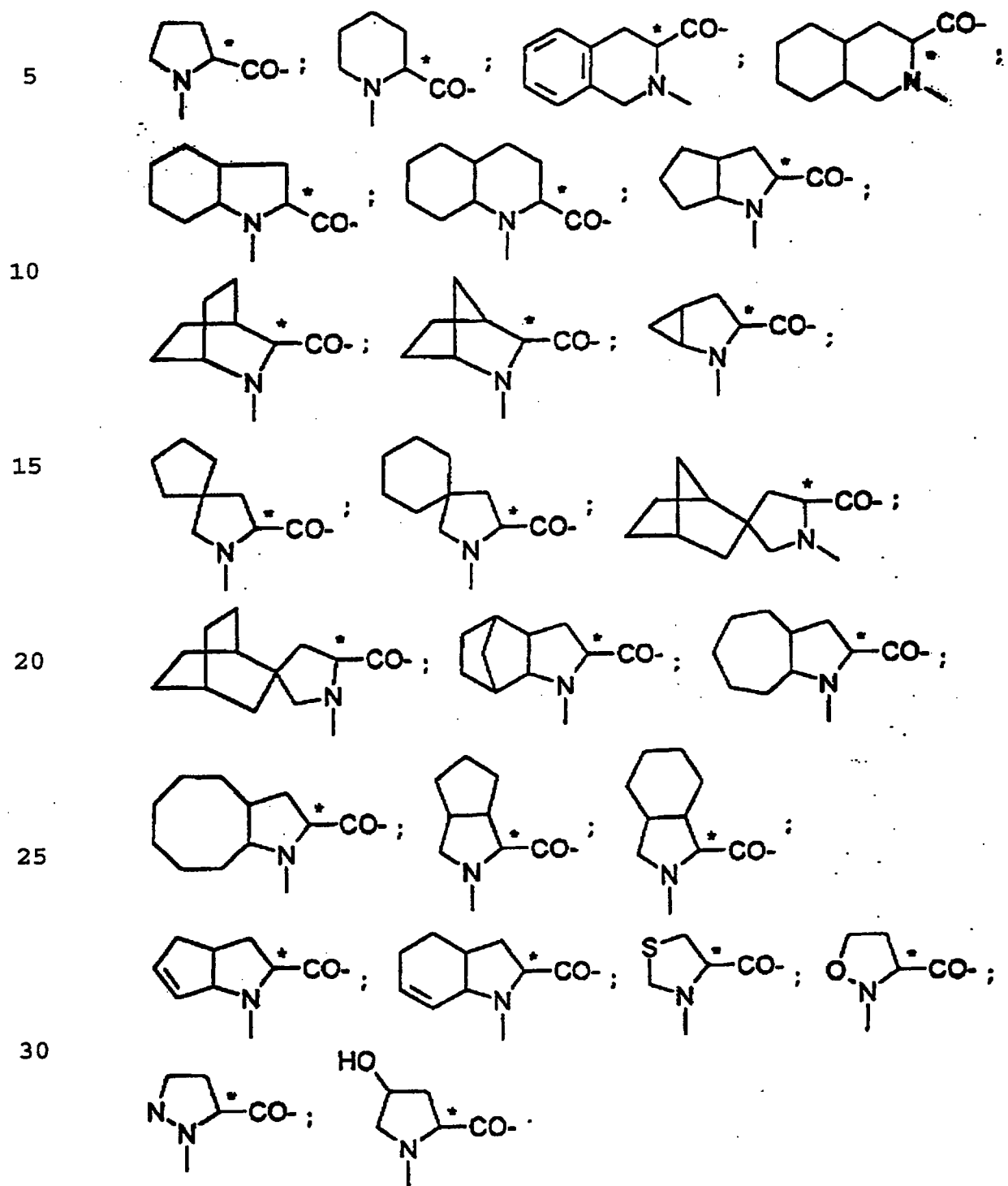
When R_6 represents an O-Alk or O-Ar radical, Alk and Ar being substituted or non-substituted, it is in particular one of the following radicals: (C₁-C₈) alkoxy, (C₁-C₁₄) aryl, 25 (C₁-C₈) alkoxy, (C₆-C₁₄) aryloxy, (C₁-C₈) alkylcarboxyloxy, (C₁-C₈) dialkylaminocarbonylmethoxy, (C₆-C₁₄) aryl, (C₁-C₈) dialkyl-aminocarbonylmethoxy.

When R_6 represents an NH-alk, NH(alk)₂ or NH-Ar radical, it is in particular one of the following radicals: (C₁-C₈) 30 alkylamino, di-(C₁-C₈) alkylamino, (C₆-C₁₄) aryl, (C₂-C₈) alkylamino, (C₆-C₁₄) arylamino.

When R_6 represents the remainder of an amino acid it can be an L or D amino acid.

The L or D amino acids can be natural or non-natural. 35 They are preferably α -amino acids. For example, those described in Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Volume XV/1 and 2, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1974: Aad, Abu, γ Abu, Abz, 2Abz, ϵ Aca, Ach, Acp, Adpd, Ahb, Aib,

- β Aib, Ala, β Ala, Δ Ala, Alg, All, Ama, Amt, Ape, Apm, Apr,
 Arg, Asn, Asp, Asu, Aze, Azi, Bai, Bph, Can, Cit, Cys,
 (Cys)₂, Cyta, Daad, Dab, Dadd, Dap, Dapm, Dasu, Djen, Dpa,
 Dtc, Fel, Gln, Glu, Gly, Guv, hAla, hArg, hCys, hGln, hGlu,
 5 His, hIle, hLeu, hLys, hMet, hPhe, hPro, hSer, hThr, hTrp,
 hTyr, Hyl, Hyp, 3Hyp, Ile, Ise, Iva, Kyn, Lant, Lcn, Leu,
 Lsg, Lys, β Lys, Δ Lys, 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, β Thi, Thr, Thy, Thx,
 10 Tia, Tle, Tly, Trp, Trta, Tyr, Val, tert-butylglycine (Tbg),
 Neopentylglycine (Npg), Cyclohexylglycine (Chg),
 Cyclohexylalanine (Cha), 2-Thienylalanine (Thia), 2,2-
 diphenylaminoacetic acid, 2-(p-tolyl) 2-phenylamino acetic
 acid, 2-(p-chlorophenyl) amino acetic acid,
 15 or also
 2-pyrrolidine acetic acid, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline 3-
 acetic acid, decahydroisoquinoline 3-acetic acid, octahydro-
 isoindol 2-acetic acid, decahydroquinoline 2-acetic acid,
 octahydrocyclopenta [b] pyrrol 2-carboxylic acid, 2-
 20 azabicyclo [2,2,2] octan-3-carboxylic acid, 2-azabicyclo
 [2,2,1] heptan-3-carboxylic acid, 2-azabicyclo [3,1,0] hexan-
 3-carboxylic acid, 2-azaspiro [4,4] nonan-3-carboxylic acid,
 2-azaspiro [4,5] decan-3-carboxylic acid, spiro (bicyclo
 [2,2,1] heptan)-2,3-pyrrolidin-5-carboxylic acid, spiro
 25 (bicyclo [2,2,2] octan)-2,3-pyrrolidin-5-carboxylic acid, 2-
 azatricyclo [4,3,0,1^{6,9}] decan-3-carboxylic acid,
 decahydrocyclohepta [b] pyrrol-2-carboxylic acid,
 decahydrocycloocta [c] pyrrol-2-carboxylic acid,
 octahydrocyclopenta [c] pyrrol-2-carboxylic acid,
 30 octahydroisoindol-1-carboxylic acid, 2,3,3a,4,6a-
 hexahydrocyclopenta [b] pyrrol-2-carboxylic acid,
 2,3,3a,4,5,7a-hexahydroindol-2-carboxylic acid, tetrahydro-
 thiazol-4-carboxylic acid, isoxazolidin-3-carboxylic acid,
 pyrazolidin-3-carboxylic acid, hydroxypyrrolidin-2-carboxylic
 35 acid, which if appropriate, can be substituted (see the
 following formulae):



The heterocyclic remainders as described above are known for example from the following Patents or Patent Applications:

US-A-4,344,949; US-A-4,374,847; US-A-4,350,704; EP-A-29,488;
 5 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 and EP-A-344,682.

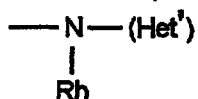
In addition the amino acid can be in ester or amide
 10 form, such as for example, methyl ester, ethyl ester, isopropyl ester, isobutyl ester, tert-butyl ester, benzyl ester, ethylamide, semicarbazide or ω -amino (C_2-C_8)-alkylamide.

Finally, the functional groups of these amino acids can
 15 be protected. Suitable protective groups such as urethane protective groups, carboxyl protective groups or side-chain protective groups are described by Hubbuch, Kontakte (Merck) 1979, N° 3, p. 14-23 and by Büllesbach, Kontakte (Merck) 1980, N° 1, p. 23-35.

20 For example, the following can be mentioned: Aloc, Pyoc, Fmoc, Tcboc, Z, Boc, Ddz, Bpoc, Adoc, Msc, Moc, Z(NO_2), Z(Hal_n), Bobz, Iboc, Adpoc, Mboc, Acn, tertbutyl, Obzl, Onbzl, Ombzl, Bzl, Mob, Pic, Trt.

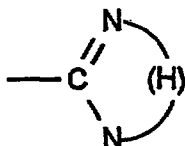
When G is a radical of formula G1

25



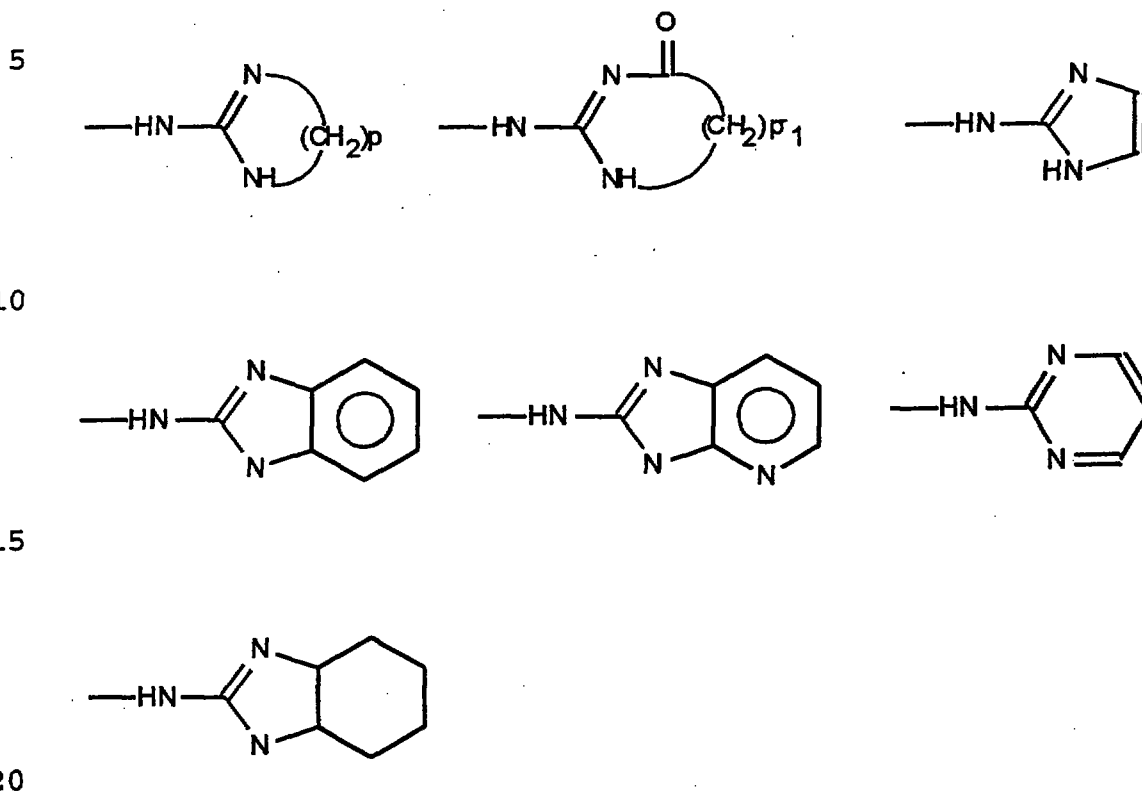
and (Het') is a heterocycle of general formula:

30



35 in which (H) forms, with the N=C-NH- unit, a saturated or unsaturated, mono- or bicyclic, aromatic or non-aromatic heterocycle containing 1 to 9 carbon atoms and 2 to 5 heteroatoms chosen from oxygen, nitrogen and sulphur atoms,

this radical being able to be substituted or non-substituted, G1 represents in particular the following heterocycles:



in which p represents an integer from 1 to 4.

- When G is an -NRaRb radical (called G2), Ra and Rb can be a hydrogen atom, a $(CH_2)_{0-3}$ -Ar, $(CH_2)_{0-3}$ -Het or $(CH_2)_{0-3}$ -Alk radical. The Ar, Het and Alk groups also being able to be substituted by groups as defined below.

G2 can be in particular an NH_2 , NH-Alk group such as NHMe, NHet, $N(Alk)_2$ group such as NMe₂, NEt₂, NMeEt, NH- $(CH_2)_{0-1}$ -Ar group such as NHPh, $NHCH_2Ph$ or $NHCH_2Het$ group such as $NHCH_2$ -pyrrol-2-yl.

When Ra is a hydrogen atom or an (Alk) group and when Rb is a (Het') group the values of G1 are found.

When Ra and Rb form together with the nitrogen atom to which they are linked a nitrogenous heterocycle, it is in particular the heterocyclic groups as described above, these being able to be substituted or non-substituted.

- When G is a (Het) radical (radical G3) this radical being able to be substituted or non-substituted, it is in

particular the heterocycles listed above and especially the heterocycles of general formula (Het') as defined above. When this heterocycle is connected at the level of its nitrogen atom, the values of G2 are found in which Ra and Rb

5 form a heterocycle with the nitrogen atom that carries them.

- When G is an -NRh-C(=X)-NHRc radical (radical G4), or an NRhSO_2Rc radical (radical G5), in which X is a sulphur or oxygen atom or NH, Rh and Rc are as defined previously, it is in particular one of the following groups: -NH-C(=NH)-NH_2 ,
 10 -NH-C(=O)-NH_2 or -NH-C(=S)-NH_2 , $\text{-NH-C(=NH)-NHCH}_2\text{-Ar}$ such as $\text{-NH-C(=NH)-NHCH}_2\text{Ph}$, $\text{-NH-C(=NH)-NHCH}_2\text{-Het}$, $\text{-NH-C(=NH)-NHCH}_2\text{-Het'}$, -NH-C(=NH)-NH-Alk such as -NH-C(=NH)-NHCH_3 , or $\text{-NH-SO}_2\text{Ph}$, the Ar, Het, Het' or Alk groups being substituted or non-substituted.

15 The possible substituents of the (Alk), (Ar), (Het), (Het') or NRaRb radicals forming a heterocycle, are preferably the following radicals:

- halogen: fluorine, chlorine, bromine, iodine,
- alkyl, alkenyl, alkynyl containing 1 to 12 carbon atoms
 20 such as methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert-butyl, vinyl or allenyl; these radicals themselves being optionally substituted by one or more halogen atoms, for example fluorine such as trifluoromethyl,
- oxo, cyano, nitro, formyl, carboxy and carboxyalkyl
 25 containing 1 to 6 carbon atoms, carboxamide,
- alkoxy containing 1 to 12 carbon atoms such as methoxy, ethoxy, propyloxy, isopropyloxy, butyloxy,
- alkylthio containing 1 to 12 carbon atoms such as methylthio, ethylthio, propylthio, isopropylthio, butylthio,
 30 - amino, alkylamino containing 1 to 12 carbon atoms such as methylamino or ethylamino, dialkylamino containing 2 to 24 carbon atoms such as dimethylamino, diethylamino, methyl-ethylamino, each of these dialkylamino radicals optionally being in oxidized form,
- 35 - aminoalkyl containing 1 to 12 carbon atoms such as aminomethyl or aminoethyl,
- dialkylaminoalkyl containing 3 to 25 carbon atoms such as dimethylamino methyl or ethyl,

- dialkylaminoalkyloxy containing 3 to 25 carbon atoms such as dimethylaminoethyloxy,
- optionally acylated hydroxyl containing 1 to 12 carbon atoms, for example acetoxyl,
- 5 - acyl containing 1 to 12 carbon atoms such as formyl, acetyl, propionyl, butyryl, isobutyryl, valeryl, isovaleryl, succinyl, pivaloyl, benzoyl optionally substituted for example by a chlorine, iodine or fluorine atom; the chloroacetyl, dichloroacetyl, trichloroacetyl, bromoacetyl or
- 10 trifluoroacetyl radicals can be mentioned,
- carbocyclic or heterocyclic aryl such as phenyl, furyl, thienyl, pyridinyl or aralkyl such as benzyl, these radicals themselves being optionally substituted by halogen, alkyl, alkoxy, alkylthio, amino alkyl or dialkylamino indicated
- 15 above.

Of course, one or more identical or different substituents can be present. In the case of (Het) the substituents can be at the level of the NH group or the carbon atom.

- 20 These substituents also illustrate the definition of R_4 .

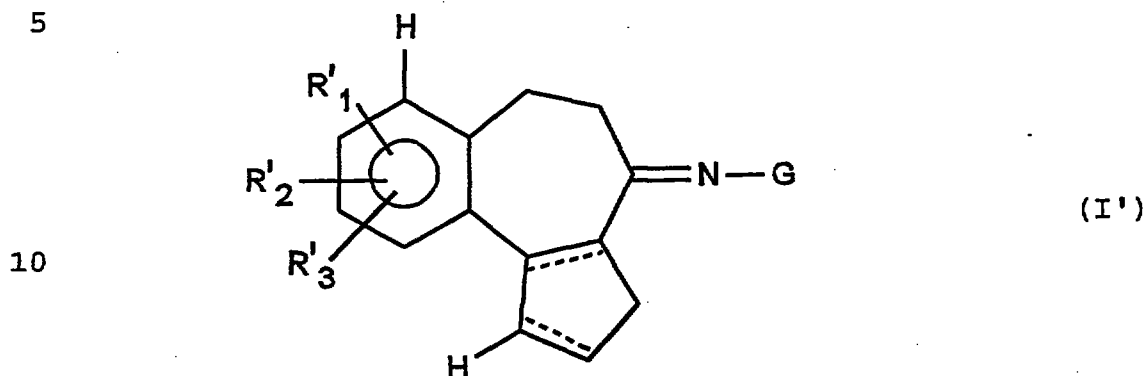
It is understood that when R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_a , R_b , R_c contain an alkyl, aryl or heterocyclic group as defined above, they can be identical or different independently of each other.

- 25 The invention naturally extends to the salts of the compounds of formula (I), such as for example the salts formed when the compounds of formula (I) contain an amino or amino guanidine function, with the following acids: hydrochloric, hydrobromic, nitric, sulphuric, phosphoric,
- 30 acetic, trifluoroacetic, formic, propionic, benzoic, maleic, fumaric, succinic, tartaric, citric, oxalic, glyoxylic, aspartic, alkanesulphonic such as methane- or ethanesulphonic, arenesulphonic, such as benzene or paratoluene sulphonic and arylcarboxylic, or when the
- 35 compounds of formula (I) contain an acid function, with alkali metal or alkaline-earth salts or optionally substituted ammonium salts.

The invention also extends to the esters of the

compounds of formula (I).

In a first preferred group, a subject of the invention is the compounds of general formula (I) as defined previously, corresponding to general formula (I'):



in which R'_1 represents one of the following groups:

- 15 -C=C-[A']-[B']-COR'₆, -CH=CH-[A']-[B']-COR'₆,
 -(CH₂)₂-[A']-[B']-COR'₆, -O-[A']-[B']-COR'₆,
 -CH₂CO-[A']-[B']-COR'₆, -[A']- representing a bivalent
 alkylene, alkenylene or alkynylene radical containing 1 to 6
 carbon atoms, [B'] representing a CH(Z') radical or a single
 20 bond,

Z' represents a hydrogen atom, one of the following groups:

- (CH₂)₀₋₆-NRaRb, (CH₂)₀₋₆-NH-SO₂-Rc, (CH₂)₀₋₆-NH-CO₂-Rc,
 (CH₂)₀₋₆-NH-CO-Rc, (CH₂)₀₋₆-NH-SO₂-NH-Rc,
 (CH₂)₀₋₆-NH-CO-NH-Rc, (CH₂)₀₋₆-CO₂-Rc, (CH₂)₀₋₆-SO₂-Rc,
 25 (CH₂)₀₋₆-CO-Rc or (CH₂)₀₋₆-Rc, Ra, Rb and Rc being as defined
 previously, R'₆ represents an OH, amino or alkoxy radical
 containing 1 to 8 carbon atoms, optionally substituted by one
 or more radicals chosen from hydroxy, amino, phenyl,
 alkylamino or dialkylamino radicals,

- 30 R'₂ and R'₃ represent a hydrogen atom or a methoxy radical,
 and G is as defined previously, the dotted lines represent an
 optional second bond, as well as the addition salts with
 acids and bases and esters.

- In a second preferred group a subject of the invention
 35 is the compounds of general formula (I) as defined previously
 in which R₆ represents one of the following groups: -OH,

-OCH₃, -OCH₂CH₃, -O-(CH₂)₂-OH, -O-CH₂-CH-CH₂OH,

|
OH

-O-(CH₂)₂-NH₂, -O-(CH₂)₂-N-(CH₃)₂, -NH₂ or -O-(CH₂)-phenyl,
5 as well as the addition salts with acids and bases and esters.

In a third preferred group a subject of the invention is the compounds of general formula (I) as defined previously in which R₁ represents an O-(CH₂)₀₋₆CH(Z')-COOH or
10 -(CH₂)₀₋₇-CH(Z')-COOH group, as well as the addition salts with acids and bases and the esters.

In a fourth preferred group a subject of the invention is the compounds of general formula (I) as defined previously, in which (Z') is a hydrogen atom, as well as the
15 addition salts with acids and bases and the esters.

In a fifth preferred variant a subject of the invention is the compounds of general formula (I) as defined previously, in which (Z') is the (CH₂)₀₋₆-NH-CO₂-Rc or (CH₂)₀₋₆-NHRb group, Rb and Rc being as defined previously,
20 as well as the addition salts with acids and bases and the esters.

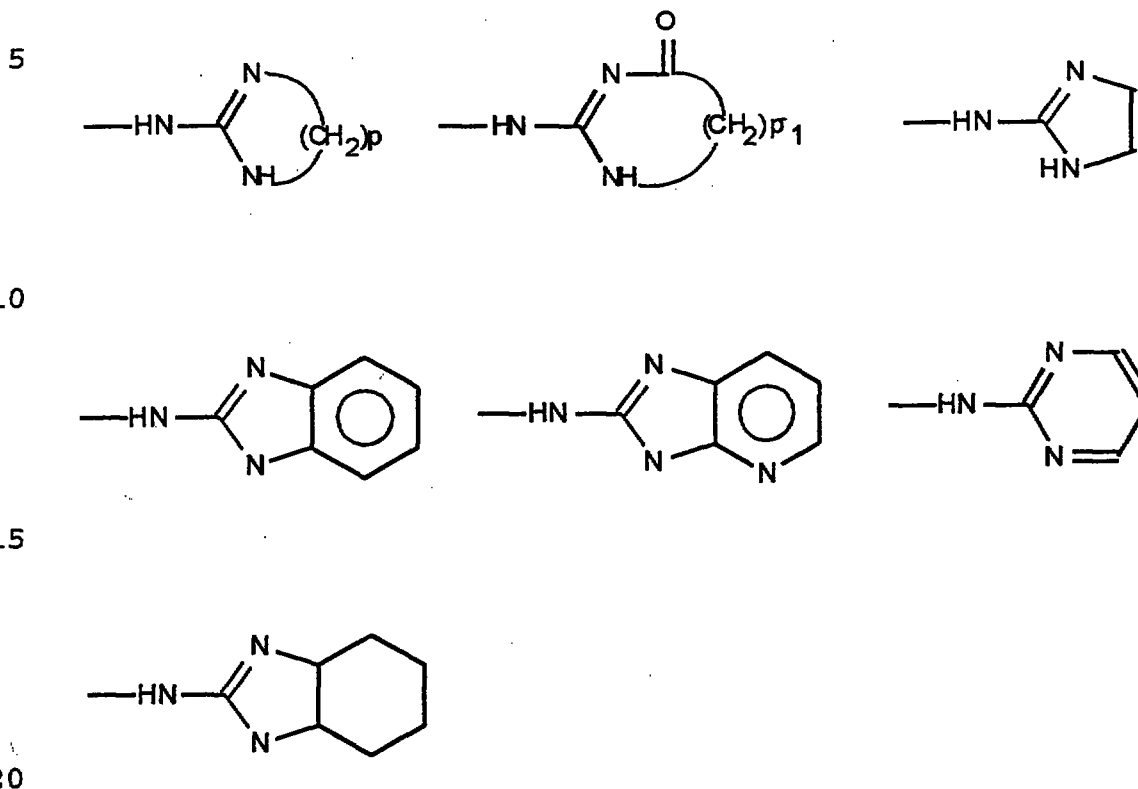
In a sixth preferred group a subject of the invention is the compounds of general formula (I) as defined previously, in which Rb and Rc represent the (CH₂)₀₋₃-Ar group, Ar being
25 as defined previously and being able to be substituted or non-substituted, as well as the addition salts with acids and bases and the esters.

In a seventh preferred group a subject of the invention is the compounds of general formula (I) as defined
30 previously, in which G is a G4 group of formula -NH-C(=NH)-NHRc, Rc being as defined previously, as well as the addition salts with acids and bases and the esters.

In a eighth preferred group a subject of the invention is the compounds of general formula (I) as defined
35 previously, in which G is a G4 group of formula NH-C(=NH)-NH₂, as well as the addition salts with acids and bases and the esters.

In an ninth preferred group a subject of the invention

is the compounds of general formula (I) as defined previously, in which G is an -NH-Het' group as defined previously and in particular



p being an integer equal to 2, 3 or 4, these heterocycles being substituted or non-substituted, as well as the addition salts with acids and bases and the esters.

25 In a tenth preferred group, a subject of the invention is the compounds of general formula (I) as defined previously, in which G is the group



p being an integer equal to 2, 3 or 4, as well as the addition salts with acids and bases and the esters.

In an eleventh preferred group, a subject of the invention is the compounds of formula (I) as defined previously the names of which follow:

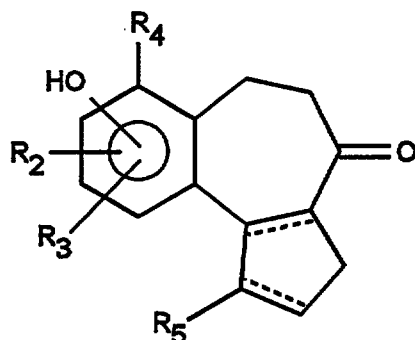
- 4-((4-((aminoiminomethyl)hydrazono)-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulen-yl)oxy)-butanoic acid,

- 5-((4-((aminoiminomethyl)hydrazono)-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulen-yl)oxy)-pentanoic acid,
- 5-((4-((aminoiminomethyl)hydrazono)-8,10-dimethoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-9-benz(e)azulen-yl)oxy)-pentanoic acid,
- 5 - 6-((4-((aminoiminomethyl)hydrazono)-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulenyl)oxy)-hexanoic acid,
- 7-((4-((aminoiminomethyl)hydrazono)-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulenyl)oxy)-heptanoic acid,
- 5-((9,10-dimethoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-4-((4,5-dihydro-10 1H-imidazol-2-yl)hydrazono)-8-benz(e)azulenyl)oxy)-pentanoic acid,
- ethyl 5-((4-((aminoiminomethyl)hydrazono)-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulenyl)oxy)-pentanoate hydrochloride,
- 15 - 4-((4-((aminoiminomethyl)hydrazono)-8,9-dimethoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-10-benz(e)azulenyl)oxy)-butanoic acid,
- 5-((4-((aminoiminomethyl)hydrazono)-8,9-dimethoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-10-benz(e)azulenyl)oxy)-pentanoic acid,
- 5-((4-((amino)carbonyl)hydrazono)-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulenyl)oxy)-pentanoic acid,
- 20 - 5-((4-((amino)thiocarbonyl)hydrazono)-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulenyl)oxy)-pentanoic acid,
- 4-((4-((aminoiminomethyl)hydrazono)-8,10-dimethoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-9-benz(e)azulenyl)oxy)-butanoic acid,
- 25 - 6-((4-((4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)hydrazono)-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulenyl)oxy)-hexanoic acid,
- 5-((4-((aminoiminomethyl)hydrazono)-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulenyl)oxy)-3,3-dimethyl-4-30 oxo-pentanoic acid,
- 5-((4-((4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)hydrazono)-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulenyl)oxy)-3,3-dimethyl-4-oxo-pentanoic acid,
- 5-((4-((aminoiminomethyl)hydrazono)-9,10-dimethoxy-35 1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulenyl)oxy)-pentanoic acid hydrochloride,
- 4-((4-((4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)hydrazono)-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulenyl)oxy)-

- butanoic acid,
 - 5-((8-((aminoiminomethyl)hydrazono)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-azuleno(5,6-d)-1,3-benzodioxol-4-yl)oxy)-pentanoic acid,
 5 - 5-((8-((aminoiminomethyl)hydrazono)-2,2-diphenyl-6,7,8,9,10,11-hexahydro-azuleno(4,5-e)-(1,3)-benzodioxol-4-yl)oxy)-pentanoic acid,
 - 4-((9,10-dimethoxy-4-((1,4,5,6-tetrahydro-2-pyrimidinyl)hydrazono)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulenyl)oxy)-
 10 butanoic acid,
 - 2-((4-((4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)hydrazono)-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulenyl)oxy)-ethanoic acid,
 - 3-((4-((4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)hydrazono)-9,10-
 15 dimethoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulenyl)oxy)-propanoic acid,
 - 4-((4-((4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)hydrazono)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulenyl)oxy)-butanoic acid,
 - 4-((4-((4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)hydrazono)-
 20 1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulenyl)oxy)-butanoic acid,
 - O-[4[(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)hydrazono]-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz[e]azulenyl]-N-[(phenylmethoxy) carbonyl]-DL-homoserine,
 - O-[4[(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)hydrazono]-1,2,3,4,5,6-
 25 hexahydro-8-benz[e]azulenyl]-N-[(phenylmethoxy) carbonyl]-DL-homoserine,
 - O-[4-[(1,2,3,4-tetrahydro 6-pyrimidinyl) hydrazono] 9,10-dimethoxy 1,2,3,4,5,6-hexahydro 8-benz[e]azulenyl] N-[(phenylmethoxy) carbonyl] DL-homoserine,
 30 - (2,3-dihydroxypropyl) ester of O-(9,10-dimethoxy 1,2,3,4,5,6-hexahydro 4-[(1,4,5,6-tetrahydro 2-pyrimidinyl) hydrazono]-8-benz(e)azulenyl] N-[(phenylmethoxy) carbonyl] DL-homoserine,
 - O-[4-[(4,5-dihydro 1H-imidazol-2-yl) hydrazono] 9,10-
 35 dimethoxy 1,2,3,4,5,6-hexahydro 8-benz(e)azulenyl] N-[(8-quinolinyl) sulphonyl] DL-homoserine,
 - monohydrochloride of O-[4-[(4,5-dihydro 1H-imidazol-2-yl) hydrazono] 9,10-dimethoxy 1,2,3,4,5,6-hexahydro 8-benz(e)-

azulenyl] N-[[3-[4-(3-pyridinyl) 1H-imidazol-1-yl] propoxy] carbonyl] DL-homoserine,
 - 5-[[4-[(4,5-dihydro 4-oxo 1H-imidazol-2-yl) hydrazono] 9,10-dimethoxy 1,2,3,4,5,6-hexahydro 8-benz(e)azulenyl] oxy] pentanoic acid,
 - O-[9,10-dimethoxy 1,2,3,4,5,6-hexahydro 4-[(4,5,6,7,- tetrahydro 1H-1,3-diazepin-2-yl) hydrazono] 8-benz(e)- azulenyl] N-[(phenylmethoxy) carbonyl] DL-homoserine,
 - O-[9,10-dimethoxy 1,2,3,4,5,6-hexahydro 4-[(3a,4,5,6,7,7a- 10 hexahydro 1H-benzimidazol-2-yl) hydrazono] 8-benz(e)azulenyl] N-[(phenylmethoxy) carbonyl] DL-homoserine.

Also a subject of the invention is a preparation process for the compounds of general formula (I) characterized in that a compound of formula (II):



(II)

in which R_2 , R_3 , R_4 and R_5 are as described previously with the exception of the hydroxyl value, is subjected

either to the action of a compound of formula (F1) in the presence of a base,



or a compound of formula (F'_1) in the presence of a phosphine and of diethyl azodicarboxylate:

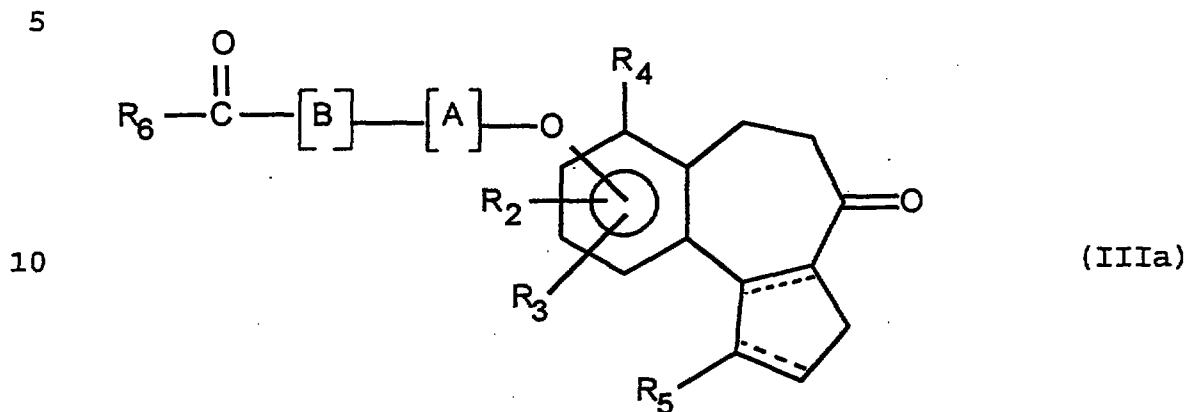


in which Hal is a halogen atom, [A], [B] and R_6 are as described previously, [B] also being able to represent the

-CH- group, P being a protective group of the amine

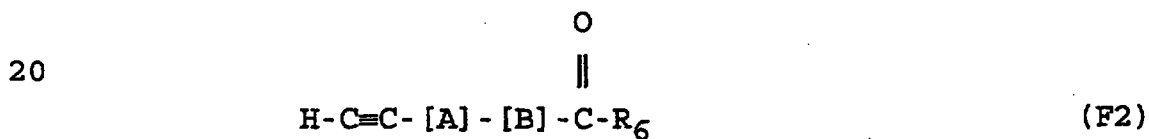


function, in order to obtain a compound of formula (IIIa):

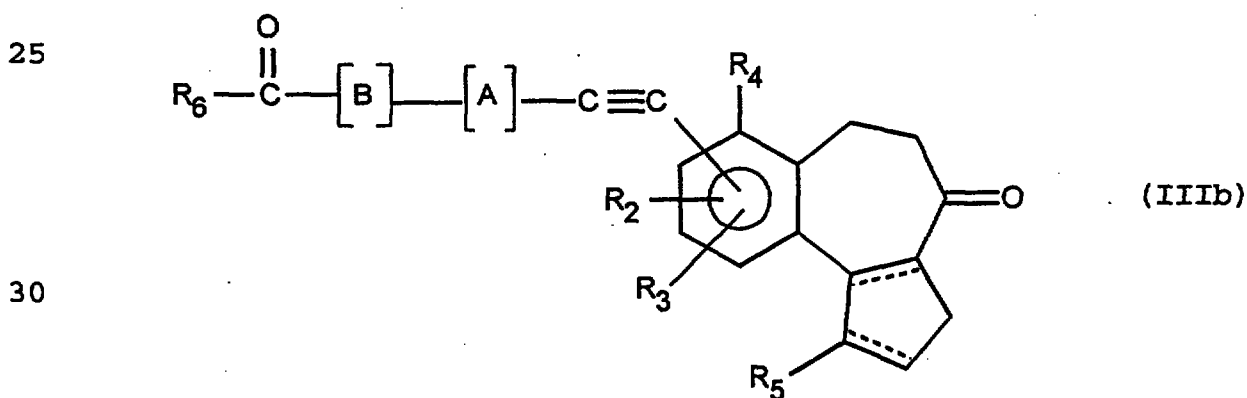


15

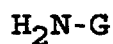
or to the action of an activating group then of a compound of formula (F2) in the presence of a catalyst:



in order to obtain a compound of formula (IIIb):

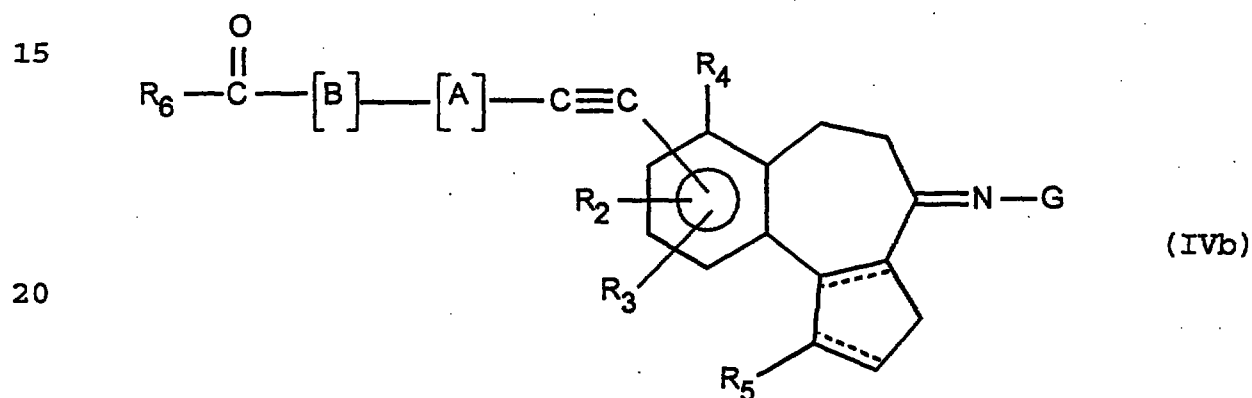
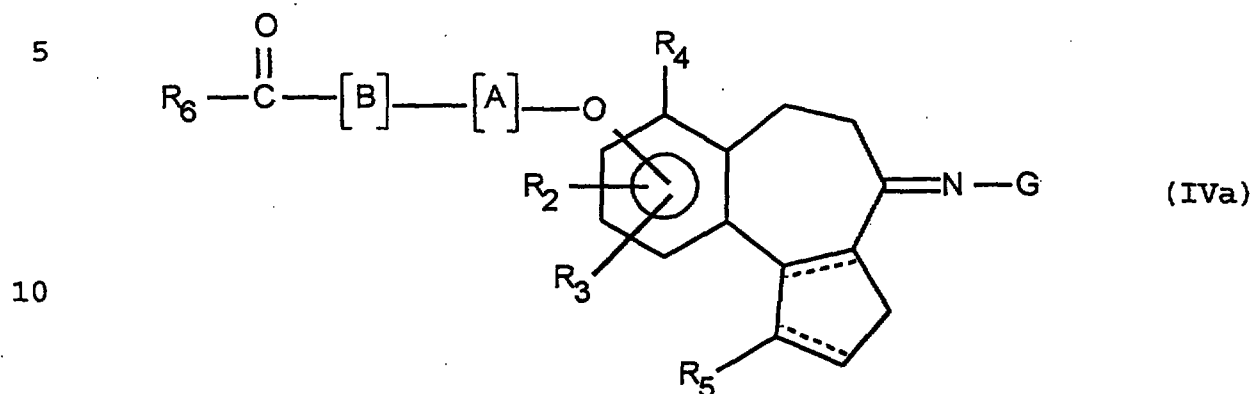


which compounds of formula (IIIa) or (IIIb) are subjected to the action of a compound of formula (F3):



(F3)

in which G is as described previously, in order to obtain the compounds of formula (IVa) and (IVb) corresponding to certain products of formula (I):



- 25 which are subjected, if appropriate, in a suitable order,
- to the action of a base or an acid in order to cleave the ester and to obtain the corresponding acid,
 - to the action of a reducing agent suitable for partially or totally reducing the unsaturations of the R_1 group,

30 - to the action of a hydration agent of the triple bond,

 - to the action of a dealkylation agent,
 - to the action of a deprotection agent of the NH-P function in beta position of CO-R_6 when [B] represents the CH-NHP group,

35 - to the formation of the $\text{NH-SO}_2\text{R}_c$, $\text{NH-CO}_2\text{R}_c$, NHCOR_c , $\text{NH-SO}_2\text{-NH-R}_c$, NH-CO-NHR_c group from the corresponding amine in beta position of COR_6 , in order to obtain the corresponding compounds of formula (I) which are subjected if

appropriate to the action of an acid or a base in order to obtain the corresponding salts or to the action of an esterification agent in order to obtain the corresponding esters.

5 The action of the compound of formula Hal-[A]-[B]-COR₆ (F1) is preferably carried out in the presence of a mineral base such as potassium carbonate or sodium carbonate in the presence of an aprotic dipolar solvent such as dimethyl-formamide. Hal is preferably a chlorine or bromine atom.

10 The action of the compound of formula HO-[A]-[B]-COR₆ (F'1) is carried out in the presence of a phosphine such as triphenylphosphine and of an agent such as diethyl azodicarboxylate (DEAD) in an aprotic solvent such as methylene chloride.

15 The action of the compound of formula H-C≡C-[A]-[B]-COR₆ (F2) is preceded by that of an activating group such as triflic anhydride of formula (CF₃SO₂)₂O in the presence of a base such as pyridine in order to form the corresponding triflate of formula (OSO₂CF₃) then carried out in the
20 presence of a palladium derivative (Pd⁰) such as Pd(PPh₃)₄.

The action of NH₂-G (F3) is carried out, either without solvent, or in an alcoholic solvent such as ethanol or butanol. The synthon NH₂-G is optionally used in the form of a salt such as the hydrochloride or the hydrobromide.

25 The saponification reaction of the ester function is carried out for example by the action of an alkaline base such as soda or potash in tetrahydrofuran or a lower alcohol such as methanol or ethanol. The ester can also be cleaved in an acid medium according to methods known by a man skilled
30 in the art.

The reduction of the saturations can be carried out either totally by the action of hydrogen in the presence of a catalyst such palladium on charcoal or a rhodium catalyst such as Wilkinson's reagent or partially (alkynylene becomes
35 alkenylene) by the action of a poisoned catalyst such as palladium on barium sulphate poisoned with pyridine or triethylamine.

The hydration reaction allowing a -CH₂CO-[A]-[B]-COR₆

group to be obtained from $-C\equiv C-[A]-[B]-COR_6$ is preferably carried out by the action of water in the presence of mercury sulphate.

The dealkylation reaction allowing the products of formula (I) with R_2, R_3, R_4 or R_5 representing hydroxyls to be obtained is carried out in the presence of aluminium chloride or boron tribromide.

The functionalization of NH_2 in alpha position of COR_6 , [B] representing $CH-NH_2$ or $CH-NH_2$, HCl , is carried out according to standard methods known in organic chemistry.

The formation of $NHSO_2R_C$ from the corresponding amine is preferably carried out by the action of R_CSO_2Hal in the presence of a base for example triethylamine.

The formation of $NHCO_2R_C$ from the corresponding amine is preferably carried out by the action of R_COH according to the method described in J. Org. Chem., 61, 3929-3934 after having previously reacted the triphosgene in the presence of sodium bicarbonate in order to intermediately obtain the isocyanate.

The salification reactions can be carried out under the usual conditions. For example, in order to salify the terminal CO_2H group of R_1 , the operation is carried out in the presence of a sodium salt such as sodium carbonate or sodium or potassium acid carbonate.

Similarly, the salification of the amine or of the aminoguanidine which can be represented by G, by an acid, is carried out under the usual conditions. The operation is carried out for example with hydrochloric acid, for example in an ethereal solution.

The optional esterification of the products is carried out under standard conditions known to a man skilled in the art.

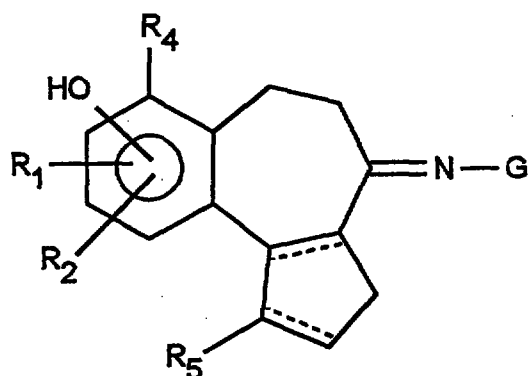
The operation is generally carried out by reacting the acid of formula (I) or a functional derivative with a reagent capable of introducing the ester group a non-exhaustive list of which is given above in the definition of R_6 .

The products of general formulae (F1), (F'1), (F2), (F3) are known or prepared according to methods known to a man skilled in the art.

The grafting order of the different reagents can also be reversed, namely the compound of formula (II) is subjected to the action of a compound of formula F3 in order to intermediately obtain the product of formula (IIIc):

5

10



(IIIc)

which is subjected to the action of a compound of formula (F1), (F'1) or (F2) in order to obtain the corresponding products of formulae (IVa) and (IVb).

In this case, it may be necessary to provide protection of the G group of the product of formula (IIIc) then, after introduction of (F1), (F'1) or (F2), deprotection according to the methods known to a man skilled in the art (T.W. GREENE Protective Groups in Organic Synthesis. John Wiley and Sons Inc. 1991).

The deprotection reaction of the NH-P group in beta position of CO-R₆, [B] representing the CH-NHP group, is also carried out according to methods known to a man skilled in the art, in particular when P represents the CO₂tBu group, by a decarboxylation reaction such as for example by the action of hydrochloric acid.

Bone is constantly subjected to a dynamic process which includes bone resorption and bone formation. These processes are mediated via specialized cells. Bone formation is the result of the deposit of a mineral matrix by osteoblasts and bone resorption is the result of the dissolution of this bone matrix by osteoclasts. Osteoporosis is characterized by a dry loss of this bone matrix. An activated mature osteoclast resorbs bone after adherence to the bone matrix by the secretion of proteolytic enzymes, and protons inside the adherence zone, resulting in depressions or holes in the

surface of the bone which appear at the moment when the osteoclast detaches itself from the bone.

The compounds of formula (I) as well as their pharmaceutically acceptable addition salts have useful pharmacological properties. These compounds inhibit bone resorption which is mediated via the osteoclasts.

The compounds of the invention are therefore useful in the treatment of illnesses caused by loss of bone matrix, in particular osteoporosis, malignant hypercalcemia, osteopenia due to bone metastases, periodontitis, hyperparathyroidism, periarticular erosions in rheumatoid arthritis, Paget's disease, osteopenia induced by immobilization, glucocorticoid treatments or deficiencies in male or female sex hormones.

They can also be used for the treatment of inflammatory, cancerous and cardiovascular disorders including atherosclerosis, recurrence of stenosis.

They can finally be used as angiogenesis inhibitors and therefore in the treatment of tumours, by inhibition of their neovascularization, diabetic retinopathies and nephropathies.

Recent studies have shown that the fixing of the osteoclast to the bone is mediated by receptors: the integrins.

The integrins are a superfamily of receptors mediating the cell/cell and more particularly cell/matrix adherence processes, including in particular $\alpha 2 \beta 3$ as a blood platelet receptor (fibrinogen) and $\alpha \nu \beta 3$ as a receptor of vitronectin, and of bone sialoproteins such as osteopontin and thrombospondin.

These receptors which are protein heterodimers composed of two sub units α and β , possess fixation sites for divalent ions such as Ca^{2+} in particular and a recognition site for their ligand predefined by the quality of their sub units.

The $\alpha \nu \beta 3$ receptor is a transmembrane glycoprotein which is expressed in a large number of cells including endothelial cells, smooth muscle cells, osteoclasts and cancerous cells which therefore brings about a pluripotentiality of the compounds according to the invention.

The $\alpha v \beta 3$ receptors expressed on the membrane of osteoclasts are the basis of the adherence/resorption process, contribute to the organization of the cellular cytoskeleton, and are implicated in osteoporosis (Ross et al., J. Biol. Chem., 1987, 262, 7703).

The $\alpha v \beta 3$ receptors expressed in the cells of the smooth muscle of the aorta stimulate their migration towards the neointima, which brings about the formation of atherosclerosis and the post-angioplastic recurrence of stenosis (Brown et al, cardiovascular Res. (1994), 28, 1815).

The endothelial cells secrete growth factors which are mitogenic for the endothelium and can contribute to the formation of new blood vessels (angiogenesis). Angiogenic stimulation causes the formation of new blood vessels. Antagonists of the integrin $\alpha v \beta 3$ can therefore bring about a regression in cancerous tumours by inducing apoptosis of the angiogenic blood vessels. (Brook et al. Cell (1994) 79, 1157).

The natural ligands of the integrin $\alpha v \beta 3$ all contain the RGD unit (Arg-Gly-Asp). The peptides containing this RGD unit as well as anti $\alpha v \beta 3$ antibodies are known for their ability to inhibit the resorption of dentine, to prevent the adherence of the osteoclasts on the mineralized matrices (Horton et al. Exp. Cell. Res. (1991), 195, 368).

The peptide echistatin isolated from snake venom also containing an RGD unit is described as an inhibitor of the adherence of osteoclasts to bone, and is therefore a powerful inhibitor of bone resorption in tissues cultured in vitro (Sato et al. J. Cell. Biol. (1990), 111, 1713) and in vivo in a rat (Fisher et al. Endocrinology (1993), 132, 1441).

The compounds of formula (I) as well as their pharmaceutically acceptable addition salts and their esters may possess in particular an affinity vis-à-vis the vitronectin receptor $\alpha v \beta 3$ or vis-à-vis other integrins having vitronectin as ligand ($\alpha v \beta 1$, $\alpha v \beta 5$, $\alpha 2 \beta 3$) by inhibiting binding to their natural ligand.

This property therefore makes the compounds of the invention useful for the prevention or the treatment of

illnesses the underlying pathology of which is caused by the ligands or cells which interact with the vitronectin receptor.

These compounds can also possess an activity vis-à-vis
5 other integrins which interact with their ligand via the RGD tripeptide sequence, conferring them with pharmacological properties which can be used to treat pathologies associated with these receptors.

This activity vis-à-vis integrins therefore makes the
10 compounds of the invention of use in the treatment of many illnesses such as those mentioned above or in the review by Dermot Cox DN&P 8(4) May 1995, 197-205 the content of which is integrated into the present Application.

A subject of the invention is therefore the compounds of
15 formula (I) as medicaments, as well as their pharmaceutically acceptable addition salts and their esters.

Among the medicaments of the invention, there can be mentioned in particular the compounds described in the experimental part.

20 Among these products, a more particular subject of the invention is, as medicaments, the compounds of formula (I) listed previously.

The dosage varies according to the illness to be treated and the administration route: it can vary for example from 1
25 mg to 1000 mg per day for an adult by oral route.

The invention extends to the pharmaceutical compositions containing as active ingredient at least one medicament as defined above.

The compounds of formula (I) are used by digestive,
30 parenteral or local route, for example by percutaneous route. They can be prescribed in the form of plain or sugar-coated tablets, capsules, granules, suppositories, pessaries, injectable preparations, ointments, creams, gels, microbeads, nanobeads, implants, patches, which are prepared according to
35 the usual methods.

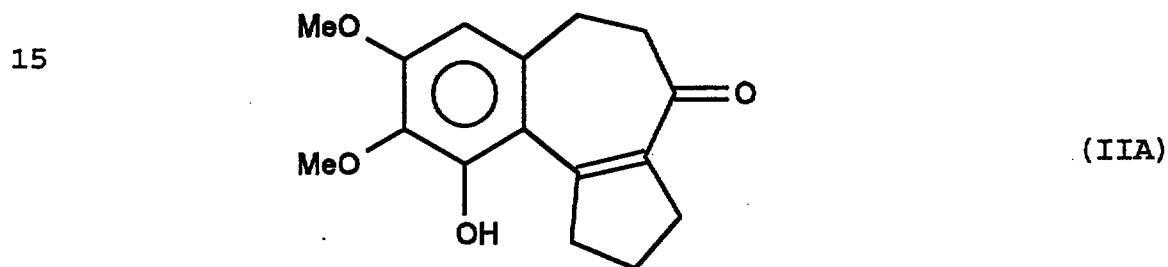
The active ingredient or ingredients can be incorporated with excipients usually employed in these pharmaceutical compositions, such as talc, gum arabic, lactose, starch,

magnesium stearate, cocoa butter, aqueous or non-aqueous vehicles, fatty substances of animal or vegetable origin, paraffin derivatives, glycols, various wetting, dispersing or emulsifying agents, preservatives.

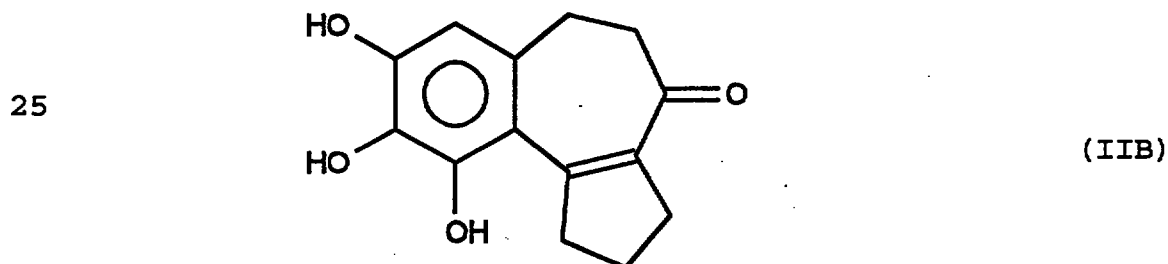
5 The products of formula (II), in which the hydroxy radical hydroxy is in position 10, R_2 in position 8 and R_3 in position 9, represent an $O-(Alk)$ or $O-(CH_2)_{0-3}-Ar$ group, R_4 and R_5 are hydrogen atoms, are prepared according to the method described in the European Patent Application N° 0729933
10 and in the experimental part hereafter (Preparation 2).

The two other position isomers can be prepared in the following manner:

A compound of formula (IIA):

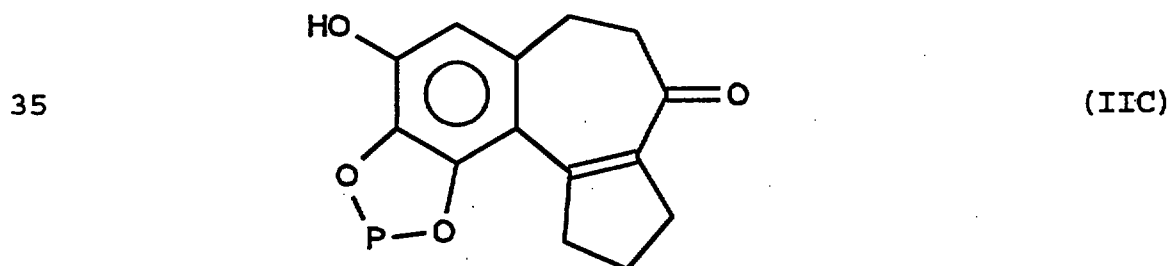


20 is subjected to the action of an alkylation reagent, in order to obtain the compound of formula (IIB):

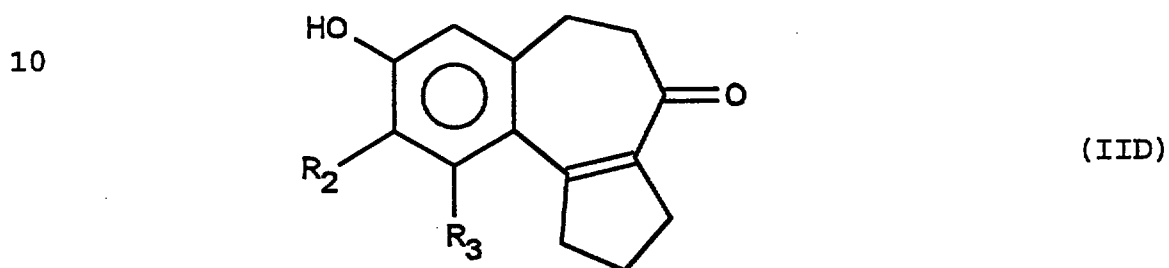


which compound of formula (IIB) is subjected:

30 either to the action of a protection reagent of the diols in a basic medium, in order to selectively obtain the product of formula (IIC):

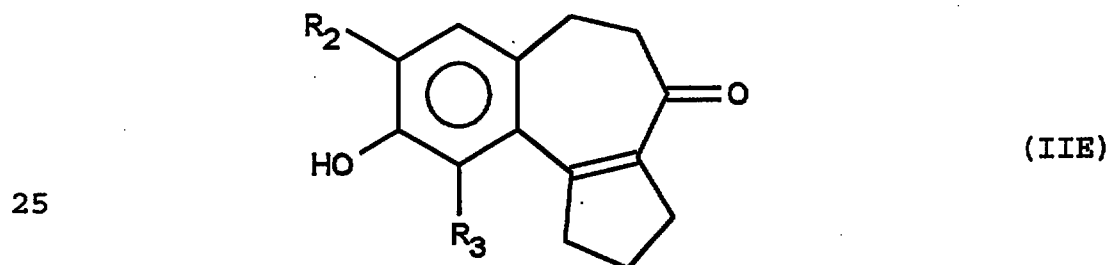


in which P represents the remainder of a protection reagent of the diols, which is successively subjected to the action of a protection reagent of the phenol, a deprotection reagent of the diols, an alkylation agent then a deprotection agent of the phenol in order to obtain the compound of formula (IID) corresponding to the trisubstituted product of formula (II) with OH in position 8:



15 or to the successive action of a protection agent of the phenol, an alkylation agent then a deprotection agent in order to obtain the compound of formula (IIE) corresponding to the trisubstituted product of formula (II) with OH in position 9:

20



By dealkylation reagent is preferably meant agents such as boron tribromide or aluminium chloride.

The protection reagent of the diols which is reacted on the products of formula (IIB) can be a boron derivative such as boric acid, a trialkyl borate, for example a trimethyl or triethyl borate, or also borax.

By protection agent of the phenol is meant in particular a halide such as mesyl or tosyl chloride or bromide or also a benzylated derivative such as benzyl tosylate or mesylate.

By deprotection reagent of the diols is meant in

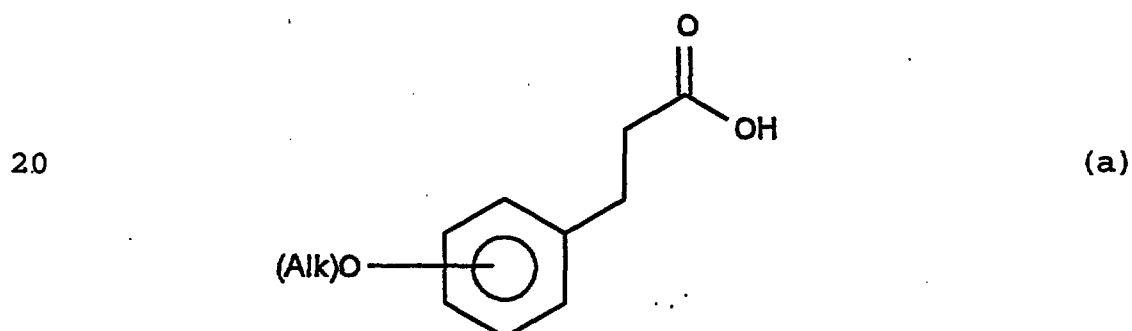
particular a strong acid such as hydrochloric acid, sulphuric acid or paratoluene sulphonic acid or also an oxidizing agent, for example hydrogen peroxide, in the case of a protection by a boron derivative.

5 By alkylation agent is meant any standard agent known to a man skilled in the art for alkylating the phenols. There can be mentioned for example an alkyl halide such as methyl or ethyl chloride, an alkyl sulphate such as methyl or ethyl sulphate or also diazomethane.

10 By deprotection agent is meant a base such as soda, potash or also sodium or potassium carbonate.

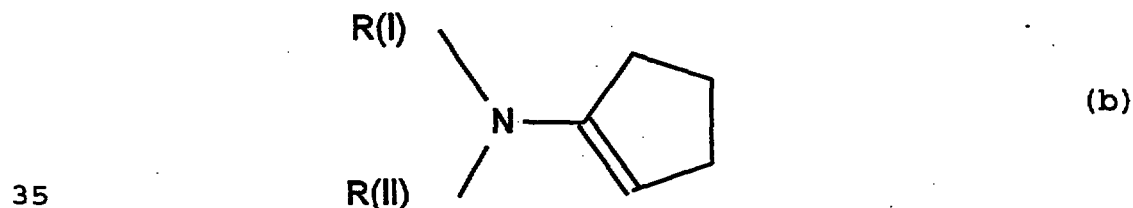
The monosubstituted products of formula (II), in which R_2 , R_3 , R_4 and R_5 represent a hydrogen atom, are prepared according to an analogous method to that described in the
15 European Patent Application N° 0729933:

(i) A compound of formula (a):



25 in which O-(Alk) is in meta or para position of the alkylcarboxylic group, (Alk) being as defined previously, is subjected to the action of a halogenation agent in order to obtain the corresponding acyl halide,

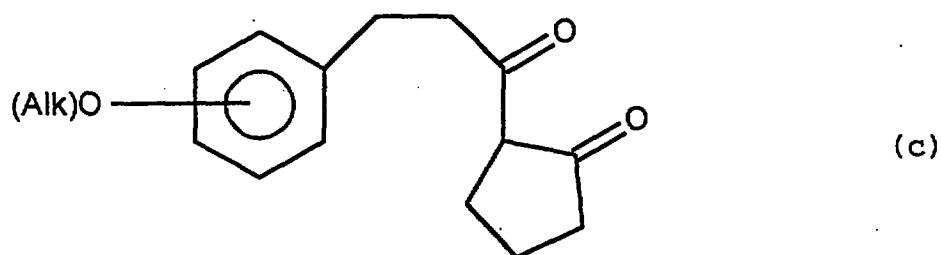
(ii) which is subjected to the action of a reagent of formula
30 (b):



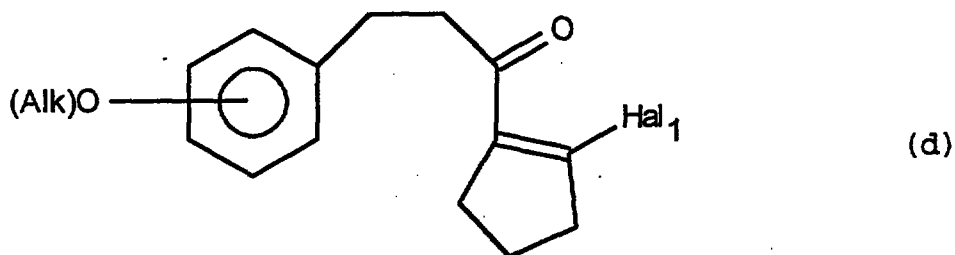
in which R(I) and R(II), identical or different, represent an alkyl group containing 1 to 6 carbon atoms, or R(I) and R(II)

together with the nitrogen atom to which they are linked, represent a saturated or unsaturated heterocycle with 5 or 6 members optionally containing another heteroatom chosen from O and N,

5 in order to obtain a compound of formula (c):

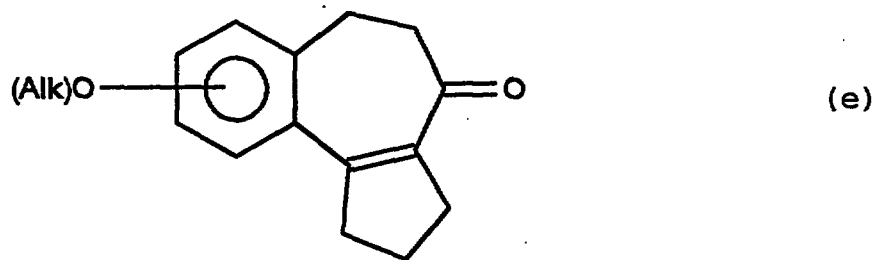


(iii) which is subjected to the action of a halogenation agent in order to obtain a compound of formula (d):

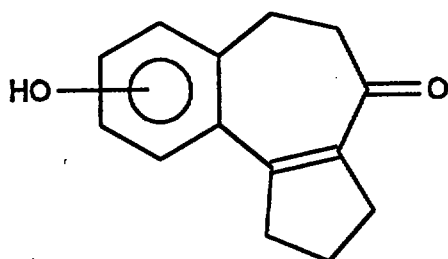


in which Hal₁ represents a halogen atom,

(iv) which is subjected to the action of a Lewis acid, in order to obtain a compound of formula (e):

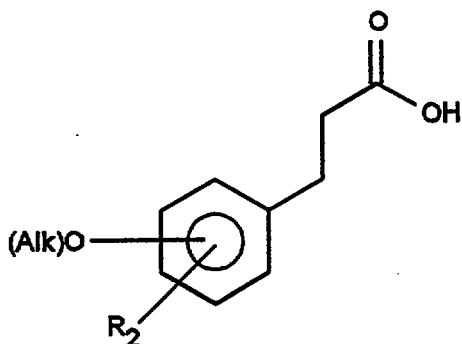


(v) which is subjected to a dealkylation reagent in order to obtain the product of formula (IIF) corresponding to the expected monosubstituted product of formula (II):



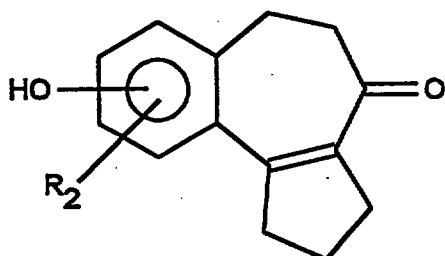
(IIF)

The disubstituted products of formula (II), in which R_2 represents O-(Alk) or O-(CH₂)₀₋₃-Ar, R_3 , R_4 and R_5 are 10 hydrogen atoms and OH and R_2 being in position 8, 9 or 10, are prepared according to the method as described above starting from the compound of formula (a'):



(a')

in which O-(Alk) and R_2 are in meta or para position of the alkyl carboxylic group, R_2 being an O-(Alk) or -(CH₂)₀₋₃-Ar group, which is successively subjected to reactions (i), 25 (ii), (iii), (iv) and (v) and the products of formula (IIG) are obtained corresponding to the expected bisubstituted products of formula (II):



(IIG)

35 The halogenation agent which is reacted on the compound of formula (a) or (a') is for example thionyl chloride, oxalyl chloride or any other agent known to a man skilled in the art for preparing an acid halide.

The reagent of formula (b) is prepared starting from cyclopentanone and a secondary amine, for example diethylamine, piperidine, piperazine or, preferably, morpholine. The operation is carried out in the presence of
5 a strong acid catalyst, for example paratoluene sulphonic acid.

The action of the enamine of formula (b) on the acid halide is preferably carried out in the presence of a tertiary amine such as triethylamine or pyridine.

10

The halogenation agent which is reacted on the compound of formula (c), or its disubstituted equivalent of formula (c'), can be for example thionyl chloride, phosgene, phosphorus oxychloride or, preferably, oxalyl chloride.

15

The Lewis acid used for cyclizing the compound of formula (d), or its disubstituted equivalent of formula (d') is for example aluminium chloride, titanium tetrachloride, or preferably ferric chloride, or tin tetrachloride. The reaction, like the preceding ones, can be carried out, for
20 example, in a halogenated solvent such as methylene chloride, chloroform or dichloroethane.

The dealkylation reagent of the compound of formula (e), or its disubstituted equivalent of formula (e') in order to obtain the corresponding phenols is preferably aluminium
25 chloride or boron tribromide.

The products of formula (II) in which R_4 is different from the hydrogen atom are prepared by standard methods of aromatic electrophilic and nucleophilic substitution known to a man skilled in the art.

30

The products of formula (II) in which R_5 is different from the hydrogen atom are prepared according to methods known to a man skilled in the art and in particular according to the method described in the European Patent Application N° 0729933, that is to say by halogenation then the action of
35 water or a suitable alcohol.

The products of formula (II) in which R_5 is a hydrogen atom and in which there is a double bond in position 1-2 are prepared according to methods known to a man skilled in the

art and in particular according to the method described in the European Patent Application N° 0729933, that is to say by dehydration or dealkoxylation in anhydrous acid medium.

The products of formula (II) in which the junction
5 between the ring in position 5 and the ring in position 7 is saturated are prepared according to standard hydrogenation methods in particular in the presence of palladium on charcoal of the corresponding double bond.

The introduction of R_4 , R_5 as well as the hydrogenation
10 reaction is preferably carried out on the compounds of formula (IIA), (IID), (IIE), (IIF) or (IIG).

The products of formula (II) in which R_2 and R_3 , each in ortho position, form a ring of $-O-(CRdRe)_n-O$ type as defined previously, are also prepared according to methods known to a
15 man skilled in the art and in particular according to the method described hereafter in the experimental part.

A subject of the invention is also, as intermediate products, the products of formulae (IIIa), (IIIb), (IIIc) and (II), it being understood that the compounds of formula (IIc)
20 and the following compounds:

- 2,3,5,6-tetrahydro-9,10-dimethoxy-8-hydroxy-benz[e]azulen-4(1H)-one,

and

2,3,5,6-tetrahydro-8,9-dimethoxy-10-hydroxy-benz[e]azulen-
25 4(1H)-one,

are excluded. The preparation of these 2 compounds appears hereafter in the experimental part.

The following examples illustrate the invention without however limiting it.

30 **PREPARATION 1:** 2,3,5,6-tetrahydro-8,9,10-trihydroxy-benz[e]-azulen-4(1H)-one

Stage A: 3,4,5-trimethoxy-benzenepropanoic acid

6.8 g of potassium carbonate is added to a solution of 21.44 g of 3,4,5-trimethoxyphenylpropenoic acid and 45 ml of
35 water then the medium is hydrogenated for one hour under a pressure of 1200-1300 mbars in the presence of 1.8 g activated charcoal with 10% palladium, in this way 2.1 l of hydrogen is absorbed. The reaction medium is filtered,

5 obtained (M.P. = 102-103°C).

IR Spectrum (CHCl_3)

Carbonyl: {1712 cm⁻¹ (max) aromatic: {1592 cm⁻¹
 {1740 cm⁻¹ (sh) {1510 cm⁻¹

NMR Spectrum (CDCl₃)

$$10 \text{ 2.69 t) } \} =\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO} \quad 3.83 \text{ (s) } \} 3 \text{ H}_3\text{CO}-\text{C}-$$

2.91 (t) } | 3.85 (s) }

6.43 (s) aromatic 2H's

10.50 (m) mobile 1H

Stage B: 3,4,5-trimethoxy-benzenepropanoyl chloride

15 A solution of 6 g of the product obtained in Stage A in
21 ml of methylene chloride is dried with 1.5 g of magnesium
sulphate, after filtration the reaction medium is cooled down
to 5°C and 2.2 ml of thionyl chloride is added then the
solution is agitated for 20 hours at ambient temperature. It
20 is evaporated to dryness under reduced pressure by proceeding
with two entrainments with cyclohexane and in this way
6.46 g of the sought product is collected. (M.P. = 60°C).

Stage C: 2-[3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1-oxopropyl]-cyclopentanone

25 A solution of 4.27 g of the product obtained in Stage B in 15 ml of methylene chloride is added over one hour 30 minutes at +5°C to a solution, cooled down to 5°C, of 2.4 ml of 1-(N-morpholinyl)cyclopentene obtained as described hereafter, 2.31 ml of triethylamine and 15 ml of methylene 30 chloride. The reaction medium is agitated for one hour at +5°C then while allowing the temperature to rise 10 ml of 2N hydrochloric acid is added, followed by agitation for hour at ambient temperature, decanting, washing with water then with a saturated solution of sodium bicarbonate, drying, filtering 35 and evaporating to dryness under reduced pressure. 5 g of the expected product is obtained. The crude product is purified by dissolution in 10 volumes of ethyl acetate, extracted with an N soda solution, the alkaline phase is

washed with ethyl acetate, acidification is carried out to pH 1 with concentrated hydrochloric acid, followed by extraction with methylene chloride, drying and evaporating to dryness under reduced pressure. 2.75 g of purified product is

5 collected.

IR Spectrum (CHCl_3):

Carbonyl: {1741 cm⁻¹
 {1709 cm⁻¹

aromatic: {1592 cm⁻¹
 {1509 cm⁻¹

Carbonyl: {1658 cm^{-1}

10 + C=C {~1610 cm⁻¹ with OH in chelated form

NMR Spectrum (CDCl₃)

6.41(s) arom. 2H (integration base)

3.81(s) 3.82(s) } 9H in all

3.83 (s) 3.85 (s) } 4 types of CH₂O-C=

15

1.86 (m) CH₂-CH₂-CH₂ ~1.5H

1.95 to 2.95 (m) ~7.5H in all of which =C-CH₂ of several types

3.26 (t) ~0.4H CO-CH-CH₂

20

11.2 (wide m) mobile H

Preparation of 1-(N-morpholinyl)-cyclopentene used in
Stage C:

25 A solution of 100 ml of cyclohexane, 20 ml of cyclo-
pentanone, 50 ml of morpholine and 100 mg of paratoluene
sulphonic acid is agitated for 4 hours 30 minutes under
reflux, eliminating the water formed. After evaporation of
the solvent under reduced pressure, distillation is carried
30 out under 12-13 mbars of pressure and 27.44 g of sought
product is collected (B.p. = 83°C).

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

13 ml of oxalyl chloride is added at ambient temperature
35 to a solution of 23 g of product obtained in Stage C and
230 ml of chloroform. The reaction medium is agitated for
three hours at ambient temperature, and concentrated under
reduced pressure by proceeding with two entrainments with

cyclohexane. 28 g of crude product is obtained which is recrystallized from a mixture of 50 ml of cyclohexane and 50 ml of diisopropyl ether after partial concentration. The crystals are separated out, washed with diisopropyl ether and
 5 dried under pressure. 16.24 g of the expected product is obtained. (M.P. = 93°C).

IR Spectrum (CHCl_3):

1659 cm^{-1} : Carbonyl

1599 cm^{-1}

10 1586 cm^{-1} : C=C + aromatic

1508 cm^{-1}

NMR Spectrum CDCl_3

1.93 (m): central CH_2

2.69 (m)-2.81 (m): C- CH_2 -C= of the cyclopentene

15 2.85 (t, j=7.5) - 3.08 (t, j=7.5): the other =C- CH_2 -C's

2.44: CH_3 -C=

3.68-3.81: the OCH_3 's

6.59-6.68 (d, j=2): the meta coupled aromatic CH='s

7.31-7.80 (d, j=8): the aromatics.

20 Stage E: 2,3,5,6-tetrahydro-8,9,10-trimethoxy-benz[e]azulen-4(1H)-one

900 mg of the product obtained in Stage D, 9 ml of 1,2-dichloroethane and 0.9 ml of stannic chloride are agitated for 20 hours at ambient temperature. 9 ml of water
 25 and ice is then added and the mixture is decanted, washed with water, reextraction is carried out once with methylene chloride, followed by drying over magnesium sulphate, filtration and evaporation to dryness under reduced pressure, to obtain 1 g the expected (crude) product which is purified
 30 by chromatography on silica, eluting with cyclohexane with 10% ethyl acetate, then with 25% ethyl acetate. After concentration, 700 mg of product is collected which is crystallized from 5 ml of n-hexane, followed by cooling down to 0°C, separation, washing with the minimum amount of n-
 35 hexane, and drying under reduced pressure at ambient temperature in order to obtain 630 mg of expected product.

(M.P. = 101-102°C).

NMR Spectrum (CDCl_3)

1.86 (m) the central CH₂
 2.65 (dd) 2H} 3.84}
 2.72 (t) 2H} the other CH₂'s 3.86} the OMe's
 2.84 (dd) 2H} 3.90}
 5 3.06 2H}
 6.59 (s) aromatic H

Stage F: 2,3,5,6-tetrahydro-8,9,10-trihydroxy-benz[e]azulen-4(1H)-one

By operating as in Stage B of Preparation 1a, the
 10 expected demethylated product is obtained.

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

Stage A: 2,3,5,6-tetrahydro-8,9,10-trimethoxy-benz[e]azulen-4(1H)-one

15 60 g of the product obtained in Preparation 2, 600 ml of 1,2-dichloroethane, 342 ml of 2N soda, 1.2 g of tetrabutylammonium bromide and 33 ml of dimethyl sulphate are agitated for 2 hours 30 minutes at 20°C. 39 ml of triethylamine is then introduced in order to destroy the excess dimethyl
 20 sulphate and agitation is carried out for one hour at 20°C ± 2°C. 342 ml of demineralized water is added, followed by agitation for 15 minutes at 20°C ± 2°C, and decanting, the aqueous phase is reextracted twice with 120 ml of 1,2-dichloroethane each time. The 1,2-dichloroethane phases
 25 are combined and washed with 4 x 240 ml of demineralized water, then with 1 x 300 ml of N hydrochloric acid, then with 3 x 240 ml of demineralized water (until neutrality is obtained). The combined organic phases are dried over sodium sulphate, filtered and concentrated under ordinary pressure
 30 at 83°C to a residual volume of 480 ml.

Stage B: 2,3,5,6-tetrahydro-8,9,10-trihydroxy-benz[e]azulen-4(1H)-one

480 ml of the solution obtained in (A) is heated under reflux for one hour with 102.3 g of anhydrous aluminium
 35 chloride. The medium is cooled down to 0°C ± 2°C then a mixture of 600 ml of demineralized water and 192 ml of pure sulphuric acid (concentrated) cooled down beforehand to about 0°C is added over two hours while maintaining the temperature

of the reaction medium below 20°C. 300 ml of demineralized water is introduced over 5 minutes at 20°C ± 2°C and agitation is carried out for 16 hours at 20°C ± 2°C, followed by separation, washing twice with 60 ml of 1,2-dichloroethane each time, then with demineralized water, drying under reduced pressure, and 52.2 g of the sought product is obtained.

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

10 **Stage A: 3,4-dimethoxy 5-[[[(4-methylphenyl)-sulphonyl]oxy]-benzenepropanoic acid**

The operation is carried out as in Stage A of Preparation 1 using 29.76 g of 3,4-dimethoxy-5-[[[(4-methylphenyl)-sulphonyl]oxy]phenyl]-cinnamic acid the preparation of which is given hereafter, 43.5 g of potassium carbonate, 60 ml of methanol and 1.48 g of activated charcoal with 10% palladium. In this way 28.23 g of the sought product is obtained in the form of colourless crystals (M.P. = 48-149°C).

20 **UV Spectrum (EtOH)**

For M = 380.4

max 226nm $\epsilon = 22100$

infl 263nm $\epsilon = 2000$

infl 269nm $\epsilon = 2400$

25 max 274nm $\epsilon = 2800$

infl 279nm $\epsilon = 2500$

infl 307nm $\epsilon = 450$

NMR Spectrum (CDCl₃)

2.45(s) CH₃-

30 2.61(m) =C-CH₂-CH₂-C=

2.86(m)

6.61(d, j=2)

6.65(d, j=2) H₄ H₆

3.68 (s) 2 CH₃O-C=

3.81(s)

7.32 (wd) H₃ H₅

7.80 (wd) H₂ H₆

35 **Stage B: 3,4-dimethoxy 5-[[[(4-methylphenyl)-sulphonyl]oxy]-benzenepropanoyl chloride**

The operation is carried out as in Stage B of Preparation 1 using 1.9 g of the product obtained in Stage A, 9.5 ml of methylene chloride and 0.7 ml of thionyl chloride.

2.24 g of the sought product is obtained, used as it is for the following stage.

Stage C: 2-[3-[3,4-dimethoxy-5-[[4-methylphenyl]sulphonyl]oxy]-phenyl]-1-oxopropyl]-cyclopentanone

- 5 The operation is carried out as in Stage C of Preparation 1 starting with 2.24 g of the acid chloride obtained in Stage B and using 770 mg of 1-(N-morpholinyl)-cyclopentene (prepared in Stage C of Preparation 1), 6 ml of methylene chloride and 0.77 ml of triethylamine. After
10 recrystallization from diisopropyl ether, 1.27 g of the sought product is obtained (M.P. = 84°C).

IR Spectrum (CHCl_3)

Carbonyl: {1742 cm^{-1} O-SO₂ {1374 cm^{-1}
{1709 cm^{-1} 1178 cm^{-1} 1658 cm^{-1}

- 15 C=C + aromatic {1608 cm^{-1} 1599 cm^{-1} 1586 cm^{-1} 1508 cm^{-1}

NMR Spectrum (CDCl_3)

2.44(s) $\text{CH}_3\text{-O}$

3.67(s) } 2 OCH_3

3.79(s) 3.81(s) }

- 20 6.59 to 6.65 (m) arom. 2H in ortho position of the O's.

7.32(wd) $\text{H}_3 \text{ H}_5$

7.89(wd) $\text{H}_2 \text{ H}_6$

13.58(wide m) enol form OH

1.8 to 3.4(m) 10 to 11 H other protons

- 25 UV Spectrum

1 - EtOH (+ dioxane) for M = 446.52

max 225nm $\epsilon = 23000$

max 282nm $\epsilon = 7900$

infl 270, 277, 290, 300, 313 nm

- 30 2 - EtOH (0.1N NaOH)

max 310 nm $\epsilon = 21600$

infl 268, 272, 276 nm

Stage D: 1-(2-chloro-1-cyclopenten-1-yl)-3-[3,4-dimethoxy-5-[[4-methylphenyl]sulphonyl]oxy]-phenyl]-propan-1-one

- 35 The operation is carried out as in Stage D of Preparation 1 using 8.7 g of the product obtained in Stage C, 70 ml of chloroform and 3.5 ml of oxalyl chloride. After crystallization from diisopropyl ether, 7.75 g of the

sought product is obtained (M.P. = 73°C). This product is used as it is for the following stage.

An analytical sample was obtained by recrystallization from 2.5 volumes of methylene chloride and 5 volumes of 5 diisopropyl ether followed by concentration to 3 volumes, separation, washing with diisopropyl ether and drying under reduced pressure at ambient temperature (M.P. = 77-78°C).

IR Spectrum (CHCl₃)

Carbonyl: {1659 cm⁻¹

10 Aromatic C=C: {1599 cm⁻¹ - 1586 cm⁻¹ - 1508 cm⁻¹

UV Spectrum (EtOH)

max 227nm ϵ = 26100

infl 248nm ϵ = 12800

infl 272nm ϵ = 5300

15 infl 280nm ϵ = 3200

infl 320nm

NMR Spectrum (CDCl₃)

1.93(m) central -C-CH₂-C- }

2.69(m) } the C-CH₂-C='s }

20 2.81(m) } }

2.85(t, j=7.5) } the other =C-CH₂-C's

3.08(t, j=7.5) }

2.44 CH₃-C=

3.68 } the OCH₃'s

25 3.81 }

6.59(d, j=2) the aromatic CH's

6.68(d, j=2) meta coupled

7.31(d, j=8) }

7.80(d, j=8) }

30 Stage E: 8,9-dimethoxy-10-[[[(4-methylphenyl)sulphonyl]oxy]-2,3,5,6-tetrahydro-benz[e]azulen-4(1H)-one

1.65 g of 98% ferric chloride is added at ambient temperature to a solution of 2.32 g of the product obtained in Stage C in 50 ml of 1,2-dichloroethane. The mixture is 35 agitated for 48 hours at ambient temperature then poured into a mixture of water and ice, vigorous agitation is carried out for 15 minutes followed by extraction with methylene chloride, the extracts are washed with water, then with a

saturated aqueous solution of sodium chloride. After drying and evaporation to dryness under reduced pressure, 2.15 g of the crude product is obtained which is chromatographed, eluting with cyclohexane with 50% ethyl acetate, 1.8 g of product is collected which is chromatographed again and recrystallized from a chloroform/diisopropyl ether mixture in order to obtain 720 mg of the sought product (M.P. = 138°C).

IR Spectrum (CHCl_3)

Carbonyl: {1650 cm^{-1}
 10 {1599 cm^{-1}
 C=C + {1556 cm^{-1}
 aromatic {1512 cm^{-1} - 1498 cm^{-1}

UV Spectrum (EtOH)

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

NMR Spectrum (CDCl_3)

~1.61(m) (2H) central CH_2
 ~2.41 Ph- CH_3
 20 ~2.50 to 2.80 $\text{CH}_2\text{-C=}$

3.88(s) } the OCH_3 's

3.90(s) }

6.74 H4

25 7.21(d) } C-Ph- SO_2

7.64(d) }

Stage F: 8,9-dimethoxy-10-hydroxy-2,3,5,6-tetrahydro-benz-[e]azulen-4(1H)-one

A mixture of 350 g of the product obtained in Stage E above, 1750 ml of methanol, 350 ml of demineralized water and 350 ml of pure caustic soda lye (concentrated) is heated under reflux for 2 hours. The reaction medium is cooled down to about $2^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ and 467 ml of concentrated hydrochloric acid is introduced over 45 minutes while maintaining the temperature at $2^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$. 1645 ml of demineralized water is then added over 10 minutes while maintaining the temperature at $2^\circ\text{C} \pm$, then the reaction medium is agitated for 30 minutes still at $2^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$. The crystals formed are separated out,

washed by clarifications taking up 5 times each time with 700 ml of demineralized water at 20°C then dried at 40°C under reduced pressure in order to obtain 199.1 g of the sought product.

5 Preparation of 3,4-dimethoxy 5-[[[(4-methylphenyl)-sulphonyl]oxy]-cinnamic acid used at the start of Preparation 2.

Stage A: methyl 3,4-dimethoxy-5-[[[(4-methylphenyl)-sulphonyl]oxy]-benzoate.

303 ml of triethylamine is added over 10 minutes at ambient temperature to an agitated mixture of 200 g of methyl gallate and 2 litres of methylene chloride. After dissolution, the reaction medium is cooled down to 0-5°C then 130 ml of dichlorodimethylsilane is added over one hour at this temperature, agitation is carried out for a further 30 minutes at this temperature. While maintaining the temperature at 0-5°C, 303.2 ml of triethylamine is added over 25 minutes then 227.6 g of tosyl chloride is added over 15 minutes. Agitation is continued for one hour at 0-5°C, and 200 ml of acetic acid then 500 ml of demineralized water are added over 10 minutes under agitation and while allowing the temperature to rise to 20-22°C, and agitation is continued for 15 minutes at 20°C. The methylene chloride is distilled off at a constant volume (3.3 l) under reduced pressure replacing it with demineralized water, agitation is carried out for 25 hours at 20°C, followed by separation, washing with demineralized water, in order to obtain 523 g (damp weight) of methyl 3,4-dihydroxy-5-[[[(4-methylphenyl)-sulphonyl]oxy]-benzoate (methyl 3-tosylgallate). The damp product obtained is taken up in 2.17 l de soda (2N) and 2.17 l of methylene chloride. Agitation is carried out at 20°C until dissolution is achieved then 18 g of tetrabutylammonium bromide is added at 20°C then, over 15 minutes at 20°C, 237 ml of dimethyl sulphate is added. The reaction medium is agitated for 1.5 hours at 20-22°C. 78 ml of triethylamine is added at 20-22°C and agitation is carried out overnight at 20-22°C, followed by decanting and washing with 400 ml of demineralized water, 20 ml of pure acetic acid is added to the organic phase, followed by agitation for 15 minutes, adding 400 ml of

demineralized water then decanting. The combined organic phases are concentrated to dryness, firstly under atmospheric pressure then under reduced pressure at 40 mm Hg and 60°C outside temperature. Entrainment is carried out with 5 400 ml of methanol then the dry extract obtained is taken up in 600 ml of methanol, heated under reflux until the product has totally dissolved, followed by cooling down to 0-5°C and agitation for one hour at this temperature. After separation, washing twice with 200 ml of methanol at -10°C and 10 drying at 40°C under reduced pressure, 330.4 g of methyl 3,4-dimethoxy-5-[[[4-methylphenyl]-sulphonyl]oxy]-benzoate is thus collected. The crude product is purified by recrystallization from 330 ml of toluene. After 2 hours of agitation at -10°C, separation is carried out, followed by washing twice 15 with 82 ml of toluene, cooling down to -15°C and drying under reduced pressure at 40°C in order to obtain 230.3 g of the purified sought product.

Stage B: 3,4-dimethoxy 5-[[[4-methylphenyl)sulphonyl]oxy]-cinnamic acid

- 20 a) 600 ml of toluene is cooled down to 0°C and 202 ml of a Vitride® solution at 70% in toluene is added at 0°C and 67.6 ml of morpholine is added over one hour at 0-2°C, and the temperature is allowed to rise to 18°C. The solution thus obtained is used immediately for the following stage.
- 25 b) 200 g of methyl 3,4-dimethoxy-5-[[[4-methylphenyl)-sulphonyl]oxy]-benzoate obtained in Stage A and 1400 ml of toluene are agitated for 10 minutes at 20-22°C until total dissolution is obtained. The reagent solution obtained above is added over one hour at 10°C. Agitation is continued for 30 one hour while allowing the temperature to rise to 18°C. A solution cooled down to 10°C of 200 ml of concentrated sulphuric acid and 1000 ml of demineralized water is introduced over one hour at 10°C. Agitation is carried out for 16 hours at 20°C then the organic phase is decanted, 35 washed with 5 x 200 ml of demineralized water, dried, filtered and washed with 3 x 100 ml of methylene chloride. The intermediate aldehyde solution thus obtained is used as it is for the following stage.

c) The intermediate aldehyde solution obtained above, 200 ml of 2-picoline, 120 g of malonic acid and 20 ml of piperidine are heated for 16 hours at $70^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ (while eliminating the methylene chloride under ordinary pressure).

5 The reaction medium is cooled down to $20-22^{\circ}\text{C}$, and while maintaining this temperature a solution of 200 ml of concentrated hydrochloric acid and 400 ml of demineralized water is added over 15 minutes. After agitation for 2 hours at $20-22^{\circ}\text{C}$, then cooling down to 0°C , the crystals formed are
10 separated out, washed with demineralized water, and dried under reduced pressure at 40°C in order to obtain 171.7 g of the expected 3,4-dimethoxy 5-[[[(4-methylphenyl)-sulphonyl]-oxy]phenyl]-cinnamic acid.

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

Stage A: 9,10-dihydroxy-8-[[[(4-methylphenyl)sulphonyl]oxy]-2,3,5,6-tetrahydro-benz[e]azulen-4(1H)-one

30 g of 2,3,5,6-tetrahydro-8,9,10-trihydroxy-benz[e]azulen-4(1H)-one obtained according to Preparation 1
20 or 1a, 300 ml of tetrahydrofuran, 60 ml of triethylamine and 12.9 ml of trimethylborate are agitated for one hour 30 minutes at $20^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$. 30 g of tosyl chloride is added and agitation is carried out for 16 hours at $20^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ then for 10 minutes at $20^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, the reaction medium is poured into
25 an agitated mixture of 900 ml of demineralized water and 150 ml of concentrated hydrochloric acid, then 90 ml of tetrahydrofuran and 60 ml of methylene chloride are added. The solution obtained is agitated for one hour at 20°C , then 150 ml of methylene chloride is introduced and agitation is
30 continued for 15 minutes, followed by decanting and reextraction with 2 x 75 ml of methylene chloride. The combined organic phases are washed with 4 x 150 ml of demineralized water and reextracted with 75 ml of methylene chloride, after concentration under a reduced pressure of 20
35 mbars until distillation has stopped at 50°C , in order to obtain 47.6 g of the sought product.

Stage B: 9,10-dimethoxy-8-[[[(4-methylphenyl)sulphonyl]oxy]-2,3,5,6-tetrahydro-benz[e]azulen-4(1H)-one

47.6 g of the product obtained above, 300 ml of methylene chloride, 300 ml of soda (2N), 0.6 g of tetrabutylammonium bromide and 30 ml of dimethyl sulphate are agitated for 16 hours at 20°C. 30 ml of triethylamine is then introduced in order to destroy the excess dimethyl sulphate, the reaction medium is agitated for a further hour at 20°C ± 2°C, then 150 ml of demineralized water is added, agitation is continued for 15 minutes followed by decanting. The aqueous phase is reextracted with 2 x 75 ml of methylene chloride and the combined organic phases are washed with 3 x 120 ml of demineralized water then 120 ml of N hydrochloric acid and 3 x 120 ml of demineralized water, the organic phases are combined and dried over sodium sulphate, then 120 g de silica gel (60 Mesh) is added over one hour at 20°C ± 2°C under agitation and agitation is carried out for a further one hour at 20°C, followed by filtration, washing with methylene chloride and concentrating to dryness under reduced pressure at 50°C in order to obtain 47.4 g of the sought product. The crude product is purified by recrystallization from 390 ml of ethanol, after distillation of 90 ml of ethanol, agitation is carried out for 3 hours at 0°C ± 2°C. The residue is separated off, washed with 30 ml of ethanol at 0°C, then dried under reduced pressure at 40°C in order to obtain 41.1 g of the sought product (M.P. = 129°C).

25 Stage C: 9,10-dimethoxy 8-hydroxy 2,3,5,6-tetrahydrobenz[e]-azulen-4(1H)-one

4.5 g of potash then 10 ml of triethylamine are added to a suspension containing 10 g of 9,10-dimethoxy 8-(((4-methylphenyl)sulphonyl)oxy) 2,3,5,6-tetrahydro-benz[e]azulen-4(1H)-one obtained as in Stage B and 100 ml of methanol. The reaction medium is heated under reflux for one hour, acidified by the addition of 20 ml of acetic acid then 20 ml of water is added. Extraction is carried out with dichloromethane, the extracts are washed with water, the solvent is evaporated off at 40°C under reduced pressure and 5.7 g of expected product is collected.

PREPARATION 4: 2,3,5,6-tetrahydro-8-hydroxy-9-methoxy-benz[e]azulen-4(1H)-one and

2,3,5,6-tetrahydro-9-hydroxy-8-methoxy-benz[e]azulen-4(1H)-one

The operation is carried out in an equivalent manner to Preparation 2 Stages B, C, D, E and F but starting with 3-
5 (3,4-dimethoxy-phenyl) propionic acid and 1.08 g of crude product is obtained containing a mixture of monohydroxylated product (8-OH/9-OMe and 9-OH/8-OMe) which is separated by chromatography on silica using a cyclohexane/ethyl acetate mixture (7/3) as eluant. In this way the following two
10 regioisomers are obtained:

8-OH/9-OMe 0.494 g Rf (cyclohexane/ethyl acetate 6/4)=0.42

8-OMe/9-OH 0.041 g Rf (cyclohexane/ethyl acetate 6/4)=0.33

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

The operation is carried out in an equivalent manner to Preparation 2 Stages B, C, D, E and F but starting with
3-(3,5-dimethoxy-phenyl) propionic acid, and 1.428 g of a product is obtained containing a mixture of monohydroxylated
20 products (8-OH/10-OMe and 10-OH/8-OMe) and dihydroxylated products (8-OH/10-OH), which are separated by chromatography on silica using a cyclohexane/ethyl acetate mixture (7/3).

PREPARATION 6: 2,3,5,6-tetrahydro-9-hydroxy-benz[e]azulen-4(1H)-one

25 The operation is carried out in an equivalent manner to Preparation 2 Stages B, C, D, E and F but starting with of 3-(4-methoxy-phenyl) propionic acid, and 0.448 g of expected product is obtained. Demethylation is carried out using boron tribromide.

30 (Rf = 0.15 cyclohexane/ethyl acetate 7/3).

PREPARATION 7: 2,3,5,6-tetrahydro-8-hydroxy-benz[e]azulen-4(1H)-one

The operation is carried out in an equivalent manner to Preparation 2 Stages B, C, D, E and F but starting with
35 10.0 g of 3-(3-methoxy-phenyl) propionic acid, and 2.9 g of expected product is obtained. Demethylation is carried out using boron tribromide.

(Rf = 0.15 dichloromethane/ethyl acetate 95/5).

PREPARATION 8: Methyl ester of (DL)-4-bromo 2-(phenylmethoxy-carbonylamino) butanoic acid.

25 g of 2-amino 4-butyrolactone hydrobromide in 200 ml of acetic acid with 24% gaseous hydrobromic acid is agitated for 18 hours at 120°C in a closed chamber. The reaction medium is cooled down to ambient temperature, returned to atmospheric pressure, concentrated under reduced pressure, the residue is taken up in 200 ml of methanol then a current of hydrochloric acid is bubbled through for 2 hours while keeping the temperature below 35°C. The solvent is evaporated off under reduced pressure and the methyl ester of 2-amino 4-bromo butanoic acid is obtained which is taken up in 250 ml of acetone and 100 ml of water, the solution is neutralized using 2N soda then 35 ml of benzyl chloroformate is slowly added. Agitation is carried out for 48 hours, followed by filtration, extraction with ethyl acetate, the solvent is evaporated off, the residue is chromatographed on silica (eluant: cyclohexane - ethyl acetate 7-3) and 27.9 g of expected product is recovered. M.p. = 90°C.

PREPARATION 9: Methyl ester of 4-bromo 2-(terbutoxycarbonylamino) butanoic acid.

5.7 g of the methyl ester of 2-amino 4-bromo butanoic acid prepared as in Preparation 8 is agitated for 48 hours at ambient temperature in 120 ml of methanol with 24 ml of triethylamine and 9 g of di-tert-butyl dicarbonate. The solvents are evaporated off, the residue is taken up in water and dichloromethane, followed by filtration, extraction with dichloromethane, the solvents are evaporated off, the residue is chromatographed on silica (eluant: cyclohexane - ACOEt - TEA 7-3-0.5) and 1.575 g of expected product is obtained, R_f = 0.52.

PREPARATION 10: 4-(3-pyrimidinyl) 1H-imidazol 1-propanol.

505 mg of sodium ethylate is mixed with 12.5 ml of dimethylformamide, 1 g of 3-(1H-imidazol-4-yl) pyridine then 0.64 ml of chloropropanol are added and agitation is carried out for 16 hours at 55°C. The solvent is evaporated off under reduced pressure, the residue is chromatographed (eluant: CH₂Cl₂-MeOH 98-2) and 1.015 g of expected product is

recovered.

IR Spectrum (CHCl_3)

OH 3626 cm^{-1} + associated

heterocycle $1601, 1578, 1551, 1499\text{ cm}^{-1}$

5 **PREPARATION 11: Hexahydro-2H-1,3-diazepin-2-one hydrazone.**

A suspension containing 3.3 g of nitroguanidine, 7 ml of water, 3.47 g of potash and 5 g of diamine dihydrochloride is heated at $65^\circ\text{-}70^\circ\text{C}$ for one hour; 10.5 g of zinc is added, agitation is carried out for 30 minutes at ambient temperature, then 2 ml of acetic acid is added, the whole is heated for one hour at 40°C , followed by filtration and the addition of 3 g of ammonium chloride then 4 g of sodium bicarbonate. Extraction is carried out with dichloromethane, the solvent is evaporated off under reduced pressure, the residue is chromatographed on silica (eluant: $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-MeOH-NH}_4\text{OH}$ 8-4-2) and 1.650 g of expected product is recovered.

PREPARATION 12: 3a,4,5,6,7,7a-hexahydro 2-(propylthio) 1H-benzimidazole monohydrobromide.

1 g of octahydro 2H-benzimidazol-2-thione and 1.3 ml of bromopropane in 20 ml of ethanol are heated under reflux until complete dissolution is obtained. The solvent is evaporated off under reduced pressure, the residue is taken up in a minimum amount of dichloromethane, isopropyl ether is added, the solvents are evaporated off under reduced pressure, the residue is recrystallized from isopropyl ether, the expected product is separated off and dried with a yield of 95%.

M.p. = 136°C .

30 **EXAMPLE 1: 7-((4-(((amino)iminomethyl)hydrazono)-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenz(e)azulen-8-yl)oxy)-heptanoic acid**

Stage A: Methyl ester of 7-(4-oxo)-9,10-dimethoxy-

1,2,3,4,5,6-hexahydrobenz(e)azulen-8-yl)oxy)-heptanoic acid

A suspension containing 0.684 g of 2,3,5,6-tetrahydro-8-hydroxy-9,10-dimethoxy-benz[e]azulen-4(1H)-one (Preparation 3), 12 ml of dimethylformamide (DMF), 12 ml of tetrahydrofuran (THF), 0.7 g of potassium carbonate and 0.835 g of methyl 7-bromo oenanthate is agitated at 40°C for 4 hours.

After evaporation under reduced pressure, the crude product is chromatographed on silica, eluting with a methylene chloride (CH_2Cl_2)/acetone mixture (95/5). In this way 1.000 g of purified product is obtained in the form of a yellow oil.

Rf CH_2Cl_2 /acetone 95/5: 0.5

IR (CHCl_3)

C=O 1732 cm^{-1}

OMe 1438 cm^{-1}

10 conjugated ketone 1641 cm^{-1}

C=C 1592 cm^{-1} , 1557 cm^{-1} , 1492 cm^{-1}

+ aromatic

Stage B: Methyl ester of 7-((4-(((amino)iminomethyl)-hydrazono)-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-benz(e)-

15 azulene-8-yl)oxy)-heptanoic acid

A suspension of 0.5 g of the product of the preceding Stage A, 5 ml of ethanol and 0.330 g of amino guanidine hydrochloride is agitated for 48 hours at ambient temperature, the solvent is evaporated off under reduced pressure and the crude product is purified by chromatography on silica, eluting with a CH_2Cl_2 /methanol (MeOH)/ammonium hydroxide mixture (80/20/4). In this way 0.466 g of purified product is obtained in the form of a white foam.

Rf CH_2Cl_2 /methanol (MeOH)/ammonium hydroxide 80/20/4: 0.8

25 IR (Nujol)

NH/NH₂ 3495 cm^{-1} , 3155 cm^{-1} + associated

C=O 1731 cm^{-1}

C=N 1674 cm^{-1}

C=C 1625 cm^{-1}

30 aromatic 1595 cm^{-1} (F)

NH/NH₂ 1534 cm^{-1} , 1491 cm^{-1}

Stage C: 7-((4-(((amino)iminomethyl)hydrazono)-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenz(e)azulene-8-yl)oxy)-heptanoic acid

35 A solution containing 0.44 g of the product obtained in the preceding stage, 5 ml of ethanol and 2 ml of 1N soda is agitated for 3 hours at ambient temperature, then it is neutralized with 2 ml of 1N hydrochloric acid. After

evaporation under reduced pressure, the crude product is purified by chromatography on silica, eluting with a $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{methanol (MeOH)/ammonium hydroxide}$ mixture (80/20/4). In this way 0.192 g of purified product is obtained,

5 recrystallized from methanol.

Rf $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{methanol (MeOH)/ammonium hydroxide}$ 80/20/4: 0.17

NMR (D_2O + 1 drop of 1N soda)

3.92 wt 2H $\text{CH}_2\text{-O}$

2.17 t 2H $\text{CH}_2\text{-COOH}$

10 1.34 m 4H

1.55 m 2H central CH_2 's + $\text{CH}_2\text{-C=}$

1.70 m 4H

2.50 to 2.90 m 8H

6.62 s 1H aromatic H_7

15 3.64 s 3H OCH_3

3.73 s 3H OCH_3

Microanalysis

% calculated C 62.86 H 7.47 N 12.21

% found C 62.9 H 7.5 N 12.1

20 By operating in an equivalent manner to Example 1, Stages A, B and C, starting with 2,3,5,6-tetrahydro-8-hydroxy-9,10-dimethoxy-benz[e]azulen-4(1H)-one (Preparation 3), but with different alkylating groups and G-NH_2 groups, the following products of formula (I) were prepared:

25 EXAMPLE 2: 4-((4-(((amino)iminomethyl)hydrazono)-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenz(e)azulen-8-yl)oxy)-butanoic acid

EXAMPLE 3: 4-((4-(((amino)iminomethyl)hydrazono)-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenz(e)azulen-8-yl)oxy)-

30 pentanoic acid

EXAMPLE 4: 5-((4-(((amino)carbonyl)hydrazono)-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulenyl)oxy)-pentanoic acid

EXAMPLE 5: 6-((4-(((amino)iminomethyl)hydrazono)-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulenyl)oxy)-

35 hexanoic acid

EXAMPLE 6: 5-(9,10-dimethoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-4-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)hydrazono)-8-benz(e)azulenyl)oxy)-pentanoic acid

EXAMPLE 7: 5-((4-(((amino)thiocarbonyl)hydrazono)-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulenyl)oxy)-pentanoic acid

EXAMPLE 8: 6-(4((4,5-dihydro-1H-imidazolin-2-yl)hydrazono)-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulenyl)oxy)-hexanoic acid

EXAMPLE 9: 5-((4-(((amino)iminomethyl)hydrazono)-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulenyl)oxy)-3,3-dimethyl-4-oxo-pentanoic acid

10 EXAMPLE 10: 5-(4((4,5-dihydro-1H-imidazolin-2-yl)hydrazono)-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulenyl)oxy)-3,3-dimethyl-4-oxo-pentanoic acid

EXAMPLE 11: 4-(4((4,5-dihydro-1H-imidazolin-2-yl)hydrazono)-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulenyl)oxy)-15 butanoic acid

EXAMPLE 12: 4-((9,10-dimethoxy-4-((1,4,5,6-tetrahydro-2-pyrimidinyl)hydrazono)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulenyl)oxy)-butanoic acid

EXAMPLE 13: 2-(4((4,5-dihydro-1H-imidazolin-2-yl)hydrazono)-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulenyl)oxy)-20 ethanoic acid

EXAMPLE 14: 3-(4((4,5-dihydro-1H-imidazolin-2-yl)hydrazono)-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulenyl)oxy)-propanoic acid

Ex.	Starting product	Alkylating product	G-NH ₂	Rf. (1)
2	P3	Br-(CH ₂) ₃ -CO ₂ Et	H ₂ N-NH-C(=NH)-NH ₂ .HCl	0,12
3	P3	Br-(CH ₂) ₄ -CO ₂ Et	H ₂ N-NH-C(=NH)-NH ₂ .HCl	0,12
5 4	P3	Br-(CH ₂) ₃ -CO ₂ Et	H ₂ N-NH-C(=O)-NH ₂ .HCl	0,18
5 5	P3	Br-(CH ₂) ₅ -CO ₂ Et	H ₂ N-NH-C(=NH)-NH ₂ .HCl	0,17
6	P3	Br-(CH ₂) ₄ -CO ₂ Et	H ₂ N-NH-  .HBr	0,27
7	P3	Br-(CH ₂) ₄ -CO ₂ Et	H ₂ N-NH-C(=S)-NH ₂ .HCl	0,25
8	P3	Br-(CH ₂) ₅ -CO ₂ Et	H ₂ N-NH-  .HBr	0,6
10 9	P3	BrCH ₂ C(O)C(Me) ₂ -CH ₂ CO ₂ Et	H ₂ N-NH-C(=NH)-NH ₂ .HCl	0,3
10 10	P3	BrCH ₂ C(O)C(Me) ₂ -CH ₂ CO ₂ Et	H ₂ N-NH-  .HBr	0,5
11	P3	Br-(CH ₂) ₃ -CO ₂ Et	H ₂ N-NH-  .HBr	0,3
12	P3	Br-(CH ₂) ₃ -CO ₂ Et	H ₂ N-NH-  .HBr	0,63
13	P3	Br-(CH ₂)-CO ₂ Et	H ₂ N-NH-  .HBr	0,3
15 14	P3	Br-(CH ₂) ₂ -CO ₂ Et	H ₂ N-NH-  .HBr	0,22

(1) dichloromethane/methanol/ammonium hydroxide 80/20/4

EXAMPLE 15: 5-((4-(((amino)iminomethyl)hydrazono)-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenz(e)azulen-8-yl)oxy)-pentanoic acid hydrochloride

86 mg of the product of Example 3 is mixed with 2 ml of water and 4 l of 0.1N hydrochloric acid then after a few minutes, the medium is lyophilized. 91 mg of expected salt is obtained.

EXAMPLE 16: 4-((4-(((amino)iminomethyl)hydrazono)-8,9-dimethoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-10-benz(e)azulenyl)oxy)-butanoic acid

EXAMPLE 17: 5-((4-(((amino)iminomethyl)hydrazono)-8,9-dimethoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-10-benz(e)azulenyl)oxy)-pentanoic acid

The operation is carried out as in Example 1 Stages A, B and C, but starting with 2,3,5,6-tetrahydro-10-hydroxy-8,9-dimethoxy-benz[e]azulen-4(1H)-one (Preparation 2).

Ex.	Starting product	Alkylating product	G-NH ₂	Rf.
16	(II) _A	Br-(CH ₂) ₃ -CO ₂ Et	H ₂ N-NH-C(=NH)-NH ₂ .HCl	0,07
20 17	(II) _A	Br-(CH ₂) ₄ -CO ₂ Et	H ₂ N-NH-C(=NH)-NH ₂ .HCl	0,07

EXAMPLE 18: 4-((4-(((amino)iminomethyl)hydrazono)-8,10-dimethoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-9-benz(e)azulenyl)oxy)-butanoic acid

EXAMPLE 19: 5-((4-(((amino)iminomethyl)hydrazono)-8,10-dimethoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-9-benz(e)azulenyl)oxy)-pentanoic acid

The operation is carried out as in Example 1 Stages A, B and C, but starting with 2,3,5,6-tetrahydro-9-hydroxy-8,10-dimethoxy-benz[e]azulen-4(1H)-one.

Ex.	Starting product	Alkylating product	G-NH ₂	Rf.
18	(II) _{E1}	Br-(CH ₂) ₃ -CO ₂ Et	H ₂ N-NH-C(=NH)-NH ₂ .HCl	0,10
19	(II) _{E1}	Br-(CH ₂) ₄ -CO ₂ Et	H ₂ N-NH-C(=NH)-NH ₂ .HCl	0,07

5

EXAMPLE 20: 4-((4((4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)hydrazono)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-9-benz(e)azulenyl)oxy)-butanoic acid

Stage A: ethyl ester of 4-(4-oxo)-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenz(e)azulen-9-yl)oxy)-butanoic acid

- 10 A suspension containing 0.6 g of 2,3,5,6-tetrahydro-9-hydroxy-benz[e]azulen-4(1H)-one (Preparation 6), 12 ml of dimethylformamide (DMF), 12 ml of tetrahydrofuran (THF), 0.7 g of potassium carbonate and 0.7 ml of ethyl bromobutyrate is agitated at ambient temperature overnight.
- 15 After evaporation under reduced pressure the crude product is chromatographed on silica, eluting with a methylene chloride mixture (dichloromethane/acetone 95/5). In this way 0.608 mg of purified product is obtained in the form of a yellow oil.
- IR (CHCl₃)

- 20 C=O 1728 cm⁻¹
conj. ketone 1641 cm⁻¹

Aromatic C=C's 1610 cm⁻¹, 1590 cm⁻¹, 1569 cm⁻¹, 1499 cm⁻¹

Stage B: ethyl ester of 4-((4-((4,5-dihydro-1H-imidazolin-2-yl)hydrazono)-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenz(e)azulen-9-yl)oxy)-

- 25 butanoic acid

608 mg of the product of the preceding Stage A, 10 ml of butanol and 600 mg of the following cyclic amino guanidine hydrobromide: (4,5-dihydro-1H-imidazolin-2-yl)-hydrazine, are agitated under reflux for 24 hours, the solvent is evaporated

30 off under reduced pressure and the crude product is purified by chromatography on silica, eluting with a CH₂Cl₂/methanol (MeOH)/ammonium hydroxide mixture (80/20/4). In this way 0.604 g of expected product is obtained.

IR (CHCl₃)

- 35 =C-NH- 3451 cm⁻¹

C=O 1728 cm^{-1} (ester)

C=N + C=C + aromatics: 1627 cm^{-1} (F), 1568 cm^{-1} , 1548 cm^{-1} ,
1497 cm^{-1} , 1488 cm^{-1}

Stage C: 7-((4,5-dihydro-1H-imidazolin-2-yl)hydrazono)

5 -1,2,3,4,5,6-hexahydrobenz(e)azulen-9-yl)oxy)-butanoic acid.

A solution containing 0.604 g of the product obtained in the preceding stage, 8 ml of ethanol, 5 ml of tetrahydrofuran and 2 ml of 2N soda is agitated for 4 hours at ambient temperature, then it is neutralized with 2 ml of hydrochloric
10 acid. After evaporation under reduced pressure, the crude product is purified by chromatography on silica, eluting with a dichloromethane (CH_2Cl_2)/methanol (MeOH)/ ammonium hydroxide mixture (80/20/4). In this way 0.298 g of purified product is obtained, recrystallized from methanol.

15 Rf (dichloromethane/methanol/ammonium hydroxide 80/20/4): 0.2
NMR (D_2O + 1 drop of 1N soda)

1.71 (w) 2H	$\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}$
1.96 (m) 2H	CH_2 in position 2 (cyclopentene)
2.30 (t) 2H	CH_2-CO
20 2.50 to 2.75 8H	$\text{CH}_2-\text{C}=\text{}$
3.45 (ws) 4H	$\text{CH}_2-\text{N}=\text{}$
3.89 (wt) 2H	$\text{Ph}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}$
6.70 (m) 2H	H_{10} and H_8
7.00 (d, $J=8$)	H_7

25 EXAMPLE 21: 4-(4((4,5-dihydro-1H-imidazolin-2-yl)hydrazono)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulenyl)oxy)-butanoic acid

The operation is carried out as in Example 20 but starting with 0.856 g of 2,3,5,6-tetrahydro-8-hydroxy-benz[e]azulen-4(1H)-one (Preparation 7) and 0.299 g of
30 expected product is obtained.

Rf (dichloromethane/methanol/ammonium hydroxide 80/20/4): 0.27

EXAMPLE 22: 5-((8-(((amino)iminomethyl)hydrazono)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-azuleno(5,6-d)-1,3-benzodioxol-4-yl)-oxy)-pentanoic acid

35 Stage A: ethyl ester of 5-(((4-oxo)-9,10-dihydroxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-benz(e)azulen-9-yl)oxy)-pentanoic acid
1) protection

4.42 ml of trimethoxyborate and 20.4 ml of triethylamine

are added to a solution, under an inert atmosphere, of 10 g of 2,3,5,6-tetrahydro-8,9,10-trihydroxy-benz[e]azulen-4(1H)-one (Preparation 1) in 100 ml of tetrahydrofuran, while maintaining the temperature between 37 and 39°C, then the reaction medium is agitated at ambient temperature for 3 hours.

2) alkylation and deprotection

Next 9.7 ml of ethyl bromo-5-valerate, 100 ml of dimethylformamide and 8.4 g of potassium carbonate are added and agitation is carried out for 2 days at 60°C. The reaction mixture is then treated with 120 ml of water and 50 ml of 36N concentrated hydrochloric acid, agitation is carried out for one hour, ethyl acetate is added, the organic and aqueous phases are separated off. The organic phase is then washed, dried and evaporated under reduced pressure. A crude product is obtained which is purified by chromatography on silica, eluting with a cyclohexane/ethyl acetate mixture (70/30). 5.2 g of expected pure product is obtained.

Rf (dichloromethane/methanol 95/5) = 0.82

Rf (cyclohexane/ethyl acetate 70/30) = 0.23

Stage B: ethyl ester of 5-(((8-oxo)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-azuleno(5,6-d)-1,3-benzodioxol-4-yl)oxy))-pentanoic acid

2.5 g of the product obtained in the preceding stage, 17 ml of dimethylformamide, 3.6 g of CsF and 1.4 ml of dibromomethane are mixed together under an inert atmosphere at 60°C for one hour. After filtration and rinsing with methanol, evaporation is carried out under reduced pressure and the crude product is purified by chromatography on silica, eluting with a cyclohexane/ethyl acetate mixture (85/15). 1.73 g of expected pure product is obtained. (M.P. = 118°C)

Rf (cyclohexane/ethyl acetate 80/20) = 0.25

Stage C: ethyl ester of 5-((8-(((amino)iminomethyl)-hydrazono)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-azuleno(5,6-d)-1,3-benzodioxol-4-yl)oxy))-pentanoic acid

551 mg of the product obtained in the preceding stage and 467 mg of aminoguanidine hydrochloride are mixed together overnight at 120°C, then purification is carried out by

chromatography, eluting with a dichloromethane/methanol/
ammonium hydroxide mixture (80/20/4). 174 mg of the expected
product is obtained.

Rf (dichloromethane/methanol/ammonium hydroxide 80/20/4) 0.98

5 Stage D: 5-((8-(((amino)iminomethyl)hydrazono)-6,7,8,9,10,11-
hexahydro-azuleno(5,6-d)-1,3-benzodioxol-4-yl)oxy)-pentanoic
acid

274 mg of the product obtained in the preceding stage
and 1.86 ml of 1N soda are mixed together at ambient
10 temperature for one hour 30 minutes, then the mixture is
neutralized by a 1N hydrochloric acid solution, and
evaporated under reduced pressure. The crude product is
purified by chromatography, eluting with a dichloromethane/
methanol/ammonium hydroxide mixture (80/20/4). 141 mg of the
15 expected product is obtained.

Rf (dichloromethane/methanol/ammonium hydroxide 80/20/4) 0.23

NMR (DMSO)

1.55 to 1.9 (m) 4H	O-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CO
1.55 to 1.9 (m) 2H	CH ₂ in position 2 (cyclopentene)
20 2.26 (t) 2H	CH ₂ -CO
2.65 to 3.00 (m) 8H	CH ₂ -C=
4.07 (t) 2H	O-CH ₂ -CH ₂ -
5.95 (s) 2H	-O-CH ₂ -O
6.61 (m) 1H	H ₈
25 mobile H's (wide m)	NH-C(=NH)-NH ₂

EXAMPLE 23: 5-((8-(((amino)iminomethyl)hydrazono)-2,2-
diphenyl-6,7,8,9,10,11-hexahydro-azuleno(4,5-e)-1,3-
benzodioxol-4-yl)oxy)-pentanoic acid

The operation is carried out as in the preceding
30 example, starting with 374 mg of the product obtained in
Stage A of the preceding example and 0.19 ml of diphenyl-
dichloromethane. 198 mg of expected product is obtained.
Rf (dichloromethane/methanol/ammonium hydroxide 80/20/4)=
0.17

35 EXAMPLE 24: O-[4-[(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)hydrazono]-
9,10-dimethoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulenyl]-N-
[(phenylmethoxy)carbonyl]-DL-homoserine.

Stage A: methyl ester of O-[(4-oxo)-9,10-dimethoxy-

1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulenyl]-N-[(phenylmethoxy)-carbonyl]-DL-homoserine

0.6 g of 2,3,5,6-tetrahydro-8-hydroxy-9,10-dimethoxy-benz[e]azulen-4(1H)-one (Preparation 3), 10 ml of dimethylformamide (DMF), 10 ml of tetrahydrofuran, 1 g of potassium carbonate and 0.867 g of methyl ester of (DL)-4-bromo-2-(phenylmethoxycarbonylamino)butanoic acid prepared as indicated in preparation 8 are agitated overnight at ambient temperature. After evaporation under reduced pressure, the crude product is chromatographed on silica, eluting with a methylene chloride (CH_2Cl_2)/acetone mixture (95/5). In this way 1.166 g of purified product is obtained in the form of a yellow oil.

IR (CHCl_3)

15 C=O 1740 cm^{-1} (sh.), 1721 cm^{-1}

conj. ketone 1642 cm^{-1}

Aromatic C=C's 1593 cm^{-1} , 1559 cm^{-1} , 1508 cm^{-1} , 1493 cm^{-1}

Stage B: methyl ester of O-[4-[(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)hydrazono)-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulenyl]-N-[(phenylmethoxy)carbonyl]-DL-homoserine

539 mg of the product of the preceding Stage A, 15 ml of butanol and 600 mg of the following cyclic amino guanidine hydrobromide: (4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)-hydrazine, are agitated for 24 hours at 120°C , the solvent is evaporated off under reduced pressure, and the crude product is purified by chromatography on silica, eluting with a CH_2Cl_2 /methanol (MeOH)/ammonium hydroxide mixture (80/20/4). In this way 0.641 g of expected product is obtained.

IR (CHCl_3)

30 =C-NH- 3451 cm^{-1} + associated

C=O 1740 cm^{-1} (sh.), 1720 cm^{-1} (max)

C=N + C=C + aromatics + amide II: 1667 cm^{-1} (F), 1606 cm^{-1} , 1508 cm^{-1} , 1490 cm^{-1} .

Stage C: O-[4-[(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)hydrazono)-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulenyl]-N-[(phenylmethoxy)carbonyl]-DL-homoserine.

A solution containing 0.6 g of the product obtained in the preceding stage, 10 ml of ethanol and 2 ml of 2N soda is

agitated for 2 hours at ambient temperature, then it is neutralized with 2 ml of hydrochloric acid. After evaporation under reduced pressure, the crude product is purified by chromatography on silica, eluting with a CH₂Cl₂/methanol (MeOH)/ammonium hydroxide mixture (80/20/4). In this way 0.349 g of purified product is obtained, recrystallized from methanol.

Rf CH₂Cl₂/methanol (MeOH)/ammonium hydroxide 80/20/4: 0.37

EXAMPLE 25: O-[4-[(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)hydrazono]-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulenyl]-N-[(phenylmethoxy)carbonyl]-DL-homoserine.

The operation is carried out in an equivalent manner to Example 24 but starting with 0.428 g of 2,3,5,6-tetrahydro-9-hydroxy-benz[e]azulen-4(1H)-one (Preparation 7). 245 mg of expected product is obtained.

Rf CH₂Cl₂/methanol (MeOH)/ammonium hydroxide 80/20/4: 0.5

EXAMPLE 26: O-[4-[(1,2,3,4-tetrahydro 6-pyrimidinyl)hydrazono] 9,10-dimethoxy 1,2,3,4,5,6-hexahydro 8-benz[e]-azulenyl] N-[(phenylmethoxy) carbonyl] DL-homoserine.

Stage A: Monohydrobromide of the methyl ester of O-[9,10-dimethoxy 1,2,3,4,5,6-hexahydro 4-[(1,4,5,6-tetrahydro 2-pyrimidinyl) hydrazono] 8-benz(e)azulenyl] N-[(phenylmethoxy) carbonyl] DL-homoserine.

The operation is carried out as in Example 24 Stage B starting with 200 mg of the product obtained as in Example 24 Stage A in 2 ml of butanol and 74.5 mg of tetrahydro-2(1H)-pyrimidinone hydrazone monohydrobromide and heating under reflux for 16 hours. The reaction medium is allowed to return to ambient temperature, extraction is carried out with dichloromethane, the extracts are dried, the solvent is evaporated off under reduced pressure and 152 mg of expected product is obtained.

Stage B: O-[4-[(1,2,3,4-tetrahydro 6-pyrimidinyl) hydrazono] 9,10-dimethoxy 1,2,3,4,5,6-hexahydro 8-benz[e]azulenyl] N-[(phenylmethoxy) carbonyl] DL-homoserine.

The operation is carried out as in Example 24 Stage C using 131 mg of product obtained in Stage A above in solution in 1.3 ml of ethanol and 0.43 ml of N soda. The reaction

medium is neutralized by the addition of N hydrochloric acid, the solvent is evaporated off, and after filtration and drying, 78 mg of expected product is obtained. M.p. = 172°C.

NMR Spectrum (CDCl₃)

5	1.90 (m) (2H)	CH ₂ in position 9
	2.03 (m)	central CH ₂
	2.36 (m) (2H)	
	2.60 to 3.00 (8H)	the =C-CH ₂ 's
	3.48 (wm) (4H)	the =N-CH ₂ 's
10	3.77 (s) 3.78 (s) (9H)	the =C-OMe's
	4.01 (m) (1H) 4.17	Φ-O-CH ₂
	4.67 (p)	=C-CH-N-C=
	5.14 (ws)	COO-CH ₂ -Φ
	6.13 (d)	=C-NH-CH
15	6.49 (ws)	H ₄
	≈7.36 (m) (5H)	Φ-C

EXAMPLE 27: (2,3-dihydroxypropyl) ester of O-(9,10-dimethoxy 1,2,3,4,5,6-hexahydro 4-[(1,4,5,6-tetrahydro 2-pyrimidinyl) hydrazono]-8-benz(e)azulenyl] N-[(phenylmethoxy) carbonyl]

20 DL-homoserine.

Stage A: [(2,2-dimethyl 1,3-dioxolan-4-yl) methyl] ester of O-[9,10-dimethoxy 1,2,3,4,5,6-hexahydro 4-[(1,4,5,6-tetrahydro-2-pyrimidinyl) hydrazono] 8-benz(e)azulenyl] N-[(phenyl-methoxy) carbonyl] DL-homoserine.

- 25 0.3 g of product prepared as in Example 26 in 1 ml of dimethylformamide and 1 ml of dichloromethane, 96 mg of 1-(3-dimethylaminopropyl) 3-ethylcarbodiimide hydrochloride and 68 mg of 1-hydroxy benzotriazole hydrate are cooled down to 0°C. The mixture is agitated for 30 minutes at ambient
- 30 temperature, 0.06 ml of solketal is introduced and agitation is continued for 3 hours and 30 minutes. The reaction medium is diluted with water, extraction is carried out with dichloromethane and 0.6 g of crude product is recovered which is purified by chromatography on silica (eluant: CHCl₂-MeOH
- 35 90-10). 0.352 g of expected product is obtained.

IR Spectrum (CHCl₃)

NH	3400 cm ⁻¹
C=O	1745 (sh), 1719 cm ⁻¹

C=N, C=C }
 aromatic, amide II} 1672 (F), 1645, 1597, 1565 (f),
 1507, 1492 cm⁻¹

Stage B: (2,3-dihydroxypropyl) ester of O-(9,10-dimethoxy
 5 1,2,3,4,5,6-hexahydro 4-[(1,4,5,6-tetrahydro 2-pyrimidinyl)
 hydrazono]-8-benz(e)azulenyl] N-[(phenylmethoxy) carbonyl]
 DL-homoserine.

0.320 g of product obtained in Stage A is agitated for 6
 hours at ambient temperature in 3 ml of ethanol and 1 ml of
 10 2N hydrochloric acid. After evaporation of the solvents and
 chromatography on silica (eluant: CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH 80-20-4),
 0.112 g of expected product is obtained.

NMR Spectrum (CDCl₃)

	1.88 (m) (2H)	}	
15	1.98	}	central CH ₂ 's and CH ₂ in position 9
	2.36	}	
	2.60 to 3.10 (8H)		=C-CH ₂
	3.43 (m) (4H)		=N-N-CH ₂
	3.79 (s)	}	
20	3.81	}	Φ-OMe
	3.60 to 3.90		O-CH ₂ -CH-O
	~4.00 to 4.30	}	COO-CH ₂ -CH
		}	Φ-O-CH ₂ -CH ₂
	4.64 (m) (1H)		=C-CH-N-C=
25	5.13 (s)		COO-CH ₂ -Φ
	6.53 (s)		H ₄
	7.20 to 7.38		the Φ-C's

EXAMPLE 28: O-[4-[(4,5-dihydro 1H-imidazol-2-yl) hydrazono]
 9,10-dimethoxy 1,2,3,4,5,6-hexahydro 8-benz(e)azulenyl] N-
 30 [(8-quinolinyl) sulphonyl] DL-homoserine.

Stage A: Methyl ester of O-(9,10-dimethoxy 1,2,3,4,5,6-
 hexahydro 4-oxo 8-benz(e)azulenyl) N-[(1,1-dimethylethoxy)
 carbonyl] DL-homoserine.

4.1 g of product prepared as in Preparation 3 and 5 g of
 35 the ester prepared as in Preparation 9 are agitated at
 ambient temperature for 65 hours in 50 ml of
 dimethylformamide and
 50 ml of tetrahydrofuran in the presence of 5 g of potassium

carbonate and dimethylaminopyridine. The solvent is evaporated off under reduced pressure, the residue is purified by chromatography on silica (eluant: CH_2Cl_2 - acetone 95-5) and 7.3 g of expected product is recovered.

5 IR Spectrum (CHCl_3)

=C-NH 3430 cm^{-1}
 C=O 1744 cm^{-1} (methyl ester)
 1710 cm^{-1} (NH-BOC)
 1648 cm^{-1} (conjugated ketone)

10 aromatic + amide II $1593, 1559, 1493\text{ cm}^{-1}$

Stage B: Monohydrochloride of methyl ester of O-(9,10-dimethoxy 1,2,3,4,5,6-hexahydro 4-oxo 8-benz(e)azulenyl) DL-homoserine.

10 ml of hydrochloric acid in ethyl acetate is added in
 15 three lots to 6 g of product prepared in Stage A in 10 ml of ethyl acetate then agitation is carried out for 16 hours at ambient temperature. The solvent is evaporated off under reduced pressure and 0.656 g of expected product is obtained which is used as it is for the following stage.

20 Stage C: O-(9,10-dimethoxy 1,2,3,4,5,6-hexahydro 4-oxo 8-benz(e)azulenyl) N-[(8-quinoliny) sulphonyl] DL-homoserine.

0.656 g of the product obtained above is taken up in 5 ml of dichloromethane, 1 ml of triethylamine and 0.638 g of 8-chlorosulphonyl quinoline are added and agitation is
 25 carried out for 2 hours at ambient temperature. After evaporation of the solvents under reduced pressure and chromatography on silica (eluant: CHCl_2 -MeOH 95-5), 0.956 g of expected product is recovered.

Stage D: Methyl ester of O-[4-[(4,5-dihydro 1H-imidazol-2-yl) hydrazono] 9,10-dimethoxy 1,2,3,4,5,6-hexahydro 8-benz(e)azulenyl] N-[(8-quinoliny) sulphonyl] DL-homoserine.

0.9 g of the product of the preceding Stage A, 5 ml of butanol and 0.6 g of the following cyclic aminoguanidine hydrobromide: (4,5-dihydro 1H-imidazol-2-yl) hydrazine, are
 35 agitated for 16 hours at 120°C , the solvent is evaporated off under reduced pressure and 0.786 g of expected product is obtained, used as it is for the following stage.

Stage E: O-[4-[(4,5-dihydro 1H-imidazol-2-yl) hydrazono]

9,10-dimethoxy 1,2,3,4,5,6-hexahydro 8-benz(e)azulenyl] N-[(8-quinolinyl) sulphonyl] DL-homoserine.

The solution containing 0.786 g of the product obtained in the preceding stage, 5 ml of methanol and 2 ml of 2N soda is agitated for 2 hours at ambient temperature, then neutralized with 2 ml of 2N hydrochloric acid and agitation is continued for 10 minutes. After evaporation under reduced pressure, the crude product is purified by chromatography on silica, eluting with a CH₂Cl₂-methanol-ammonium hydroxide mixture (80-20-4). 0.438 g of expected product is obtained after recrystallization from methanol.

R_f = 0.40 (CHCl₃-MeOH-NH₄OH 80-20-4).

NMR Spectrum (DMSO)

	1.81 (ws)	CH ₂ in position 9
15	2.40 to 3.20	the =C-CH ₂ 's
	3.35 (w)	the =N-CH ₂ 's
	3.55 (ws)	the =C-OMe's
	6.63 (ws)	H ₄
	7.58 (dd)	H' ₃
20	7.67 (t)	H' ₆
	8.19 (d), 8.29 (d)	H' ₅ and H' ₇
	8.45 (d)	H ₄
	8.90 (d)	H ₂
	7.31 (ws)	}
25	7.97	} mobile H's
	10.40 (f)	}
	12.62	}

EXAMPLE 29: Monohydrochloride of O-[4-[(4,5-dihydro 1H-imidazol-2-yl) hydrazono] 9,10-dimethoxy 1,2,3,4,5,6-hexahydro 8-benz(e)azulenyl] N-[[3-[4-(3-pyridinyl) 1H-imidazol-1-yl] propoxy] carbonyl] DL-homoserine.

Stage A: Methyl 4-[[9,10-dimethoxy 1,2,3,4,5,6-hexahydro 4-oxo 8-benz(e)azulenyl] oxy] 2-isocyanato butanoate.

450 mg of the amine obtained in Stage B of Example 28 is agitated for 10 minutes at 0°C in 10.2 ml of a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate and 10.2 ml of dichloromethane. 204 mg of triphosgene in solution in 2 ml of dichloromethane is added to the organic phase of the

reaction medium, agitation is carried out for 10 minutes, followed by extraction with dichloromethane, the extracts are dried, the solvent is evaporated off under reduced pressure and 430 mg of expected product is obtained which is used as
5 it is for the following stage.

Stage B: O-[9,10-dimethoxy 1,2,3,4,5,6-hexahydro 4-oxo 8-benz(e)azulenyl] N-[[3-[4-(3-pyridinyl) 1H-imidazol-1-yl] propoxy] carbonyl] DL-homoserine.

430 mg of the product obtained in Stage A in 20 ml of
10 dichloromethane is cooled down to 0°C and 414 mg of the alcohol prepared as in Preparation 10 in 10 ml of dichloromethane is added. The reaction medium is allowed to return to ambient temperature, maintained under agitation for 48 hours, the solvent is evaporated off under reduced pressure,
15 the residue is chromatographed on alumina (eluant: CH₂Cl₂-MeOH) and 298 mg of expected product is recovered.

Stage C: Monohydrobromide of O-[4[(4,5-dihydro 1H-imidazol-2-yl) hydrazono] 9,10-dimethoxy 1,2,3,4,5,6-hexahydro 8-benz(e)-azulenyl] N-[[3-[4-(3-pyridinyl) 1H-imidazol-1-yl]
20 propoxy] carbonyl] DL-homoserine.

The operation is carried out as in Example 24 Stage B starting with 277 mg of the product obtained in Stage B above and 164 mg of cyclic aminoguanidine hydrobromide in 13 ml of butanol. After chromatography on alumina (eluant: CH₂Cl₂-
25 MeOH 95-5), 289 mg of expected product is obtained.

IR Spectrum (CHCl₃)

C=O 1746 (sh) 1723 (max) cm⁻¹

conjugated sys.}

+ aromatic } 1668, 1625(F), 1599(sh), 1551, 1509, 1489 cm⁻¹

30 + amide II }

OH 3618 cm⁻¹

Stage D: Monohydrochloride of O-[4-[(4,5-dihydro 1H-imidazol-2-yl) hydrazono] 9,10-dimethoxy 1,2,3,4,5,6-hexahydro 8-benz(e)azulenyl] N-[[3-[4-(3-pyridinyl) 1H-imidazol-1-yl]
35 propoxy] carbonyl] DL-homoserine.

0.3 ml of N soda is added to 277 mg of product obtained in Stage C above in 10 ml of ethanol, agitation is carried out for 30 minutes, 10 ml of water is added, the reaction

medium is acidified to a pH of 2.5 using N hydrochloric acid, the solvents are evaporated off under reduced pressure, the residue is chromatographed on silica (eluant: CH_2Cl_2 -MeOH- NH_4OH 40-10-2), the filtrate is evaporated under reduced pressure, the residue is taken up in isopropyl ether, the precipitate is filtered off, dried and 126 mg of expected product is collected.

NMR Spectrum (DMSO)

	1.78 (m) (2H)	}	
10	1.90 to 2.30 (m) (5H)	}	the 3- CH_2 's
	1.60 to 2.90 (m) (8H)		the CH_2 -C='s
	3.53 (ws) ($\approx$ 4H)		N- CH_2 - CH_2 -N
	3.69 (s), 3.71 (s)		$\text{CH}_3\text{O}-\text{C}=\text{O}$
	3.90 to 4.20 (m) (7 to 8H)		the CH_2 's and CH
15	6.73 (s)		H_4
	7.20 (d, wide)		CO-NH-CH-
	7.35 (dd)		H'_5
	8.04 (d)		H'_4
	8.37 (wd)		H'_6
20	8.94 (ws)		H'_2
	7.72 (s), 7.80 (s)		CH=imidazole.

EXAMPLE 30: 5-[[4-[(4,5-dihydro 4-oxo 1H-imidazol-2-yl)hydrazono] 9,10-dimethoxy 1,2,3,4,5,6-hexahydro 8-benz(e)-azulenyl] oxy] pentanoic acid.

25 300 mg of the product prepared in Stage A of Example 3 in 6 ml of ethanol is mixed at ambient temperature with 61 mg of sodium bicarbonate and 0.7 ml of ethyl bromoacetate. The solvents are evaporated off, the residue is chromatographed on silica (eluant: CH_2Cl_2 -MeOH 95-5) and 139 mg of intermediate ethyl ester is obtained. 110 mg of this ester is mixed for 2 hours at ambient temperature with 1 ml of ethanol in the presence of 0.5 ml of 2N soda. After neutralization of the reaction medium using 2N hydrochloric acid, the precipitate formed is filtered off, dried and 44 mg of expected product is recovered.

NMR Spectrum (DMSO)

$\approx$ 1.73 (m) (6H) central CH_2 's and CH_2 in position

2.30 (t) (2H)	=C-CH ₂ (chain)
2.30 to 3.20	=C-CH ₂
3.73 (s), 3.75 (s)	Φ-OMe
3.83 (ws)	=C-N-CH ₂ -C=
5 4.02 (t)	Φ-O-CH ₂
6.76 (s)	H ₄

7.20 (ws) (1H)	}	
8.28 (ws) (1H)	}	mobile H's
10 12.04 (1H)	}	

EXAMPLE 31: O-[9,10-dimethoxy 1,2,3,4,5,6-hexahydro 4-[(4,5,6,7-tetrahydro 1H-1,3-diazepin-2-yl) hydrazono] 8-benz(e)azulenyl] N-[(phenylmethoxy) carbonyl] DL-homoserine.

1 g of the compound prepared in Example 24 Stage A in 15 5 ml of butanol and 0.9 g of cyclic aminoguanidine prepared as in Preparation 11 are mixed together for 16 hours at 130°C. The solvent is evaporated off under reduced pressure, the residue is chromatographed on silica (eluant: CH₂Cl₂-MeOH 90-10) and 0.8 g of intermediate ester is obtained which is 20 agitated at ambient temperature for one hour 30 minutes in 3 ml of methanol with 2 ml of 2N soda. After neutralizing the reaction medium using 2N hydrochloric acid and evaporation of the solvents under reduced pressure, the residue is chromato-graphed on silica (eluant: CH₂Cl₂-MeOH- 25 NH₄OH 90-15-2) and 0.22 g of expected product is recovered.

EXAMPLE 32: O-[9,10-dimethoxy 1,2,3,4,5,6-hexahydro 4-[(3a,4,5,6,7,7a-hexahydro 1H-benzimidazol-2-yl) hydrazono] 8-benz(e)azulenyl] N-[(phenylmethoxy) carbonyl] DL-homoserine.

30 The operation is carried out as in Stages B and C of Example 24 starting with 200 mg of the compound prepared in Example 24 Stage A and 176 mg of cyclic amino guanidine prepared as in Preparation 12. 102 mg of intermediate ester is recovered, 100 mg of which is used for the saponification 35 reaction. 59 mg of expected is obtained.

Rf = 0.24 (CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH 85-15-3).

Pharmaceutical compositions

Tablets were prepared corresponding to the following formula:

- Product of Example 1 50 mg
- 5 - Excipient (talc, starch, magnesium stearate)
- SQ for a tablet made up to 120 mg

Pharmacological study of the products of the invention

1 - Study of the products of the invention on the displacement of the binding: Vitronectin/Vitronectin receptor ($\alpha_v\beta_3$)

10 Protocol:

MaxiSorp 96-well plates are coated overnight at 4°C, with 100 μ l of human Vitronectin (cf Yatohgo et al. Cell., Structure and fraction 13: 281-292 (1988)) at 2 μ g/ml, (Dilution in coating buffer).

15 The next day, the wells are emptied and the ligands (Vitronectin) are then fixed (see fixing buffer) for one hour at ambient temperature under gentle agitation.

The wells are washed six times (see washing buffer), then the following are added to each well and in this order:

- 20 - 40 μ l of incubation buffer,
- 10 μ l of the dilution of the product to be tested, (the products are diluted in a 50/50 mixture of DMSO-H₂O)
- 50 μ l of human $\alpha_v\beta_3$ receptor (cf Pytela et al. Methods Enzymol (1987) 144:475) (dilution in incubation buffer, to be
- 25 adapted according to the receptor batch and according to the ligand).

The ligand, the human $\alpha_v\beta_3$ receptor and the products to be studied are incubated for 3 hours at ambient temperature under gentle agitation.

- 30 The wells are again washed six times, then incubated for 2 hours at ambient temperature under gentle agitation, in the presence of 100 μ l of anti-receptor, 4B12-HRP antibody coupled to a peroxidase (the 4B12-HRP antibody is diluted in an incubation buffer. The dilution is to be adapted
- 35 according to the receptor batch).

The wells are then washed six times before the ligand-receptor binding is measured by means of a peroxidase revealer kit (TMB Microwell Peroxidase Substrate System

Kirkegaard: Ref. cat. 50-76-00).

This kit contains a bottle A of substrate (3,3',5,5'-tetramethylbenzidine at 0.4 g/l) and a bottle B (H₂O₂ at 0.02% in a citrate/citric acid buffer). Extemporaneously, a 5 volume of A is mixed with a volume of B, then the reaction mixture is distributed at a rate of 100 µl/well. The enzymatic reaction develops over 12 hours for Vitronectin/ $\alpha_v\beta_3$, then its development is stopped by the addition of 100 µl of 1M phosphoric acid.

10 The optical density is measured at 450 nm.

Buffers:

- coating buffer: Carbonate 0.05 M, NaOH pH 9.6
 - fixing buffer: PBS containing 0.5% BSA (pH 7.4)
 - washing buffer: PBS containing 0.05% Tween 20 (pH 7.4)
- 15 - incubation buffer:
- . 50 mM TRIS pH 7.4
 - . 0.5% BSA
 - . 0.05% Tween 20
 - . 1 mM MnCl₂
- 20 . 50 µM CaCl₂
- . 50 µM MgCl₂
 - . 100 mM NaCl.

Expression of the results:

The following curve is traced: the percentage of binding 25 of the human vitronectin as a function of the logarithm of the concentration of each product tested.

For each product the IC₅₀ is determined according to the following formula:

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

30 BO = Maximum binding in the absence of any product

Bmin = Minimum binding in the presence of the highest concentration of product.

2 - Test of mouse calvarium

Principle

35 Injection of a tracer dose of ⁴⁵Ca (CaCl₂) to gestating female mice in order to study bone resorption by measuring the release of ⁴⁵Ca from the skullcaps of new-born mice.

Purpose

Determination of the activity of a molecule on bone resorption, ex-vivo study.

Products

1) Product to be tested:

5 Vehicle: DMSO, H₂O/BSA (0.1%)

Dose: Variable (10 μ M in screening).

2) Reference products:

Echistatin (ref. H-9010-BACHEM)

Vehicle: H₂O/BSA

10 Dose: 10 μ M.

3) Radioactive tracer:

⁴⁵Ca in the form of an aqueous solution of CaCl₂ - ref. CES3 AMERSHAM or NEZ-013 NEN.

Vehicle: Physiological serum

15 Dose: 25 μ Ci/mouse/0.4 ml

Culture medium

CMRL 1066 with phenol red (ref. 041-01535 M/GIBCO)
supplemented by 0.1% BSA and penicillin/streptomycin.

20 Method

1) Injection of ⁴⁵Ca to gestating mice (OF1, strain: Swiss)

a) Preparation of the labelled solution:

190 μ l of the mother solution of calcium at 2 mCi/ml is added to 6 ml of physiological serum.

25 b) Injection:

On the 17th day of gestation the mice receive 400 μ l of this solution by intravenous route, that is 25 μ Ci/mouse.

2) Removal of the tissue (skullcap (calvarium))

Six days after their birth the new-born mice are
30 decapitated, then the head is recovered, and the skin is incised from the nape to the front. The skullcap is removed by cutting it out with scissors, and using a punch two exactly identical half-calvaria (one on the left and one on the right) are cut from the parietal bones. One will serve
35 as the control, the other will be used to test the product to be studied.

3) "Rinsing" phase

Each half calvarium is placed in a well of a 24-well

plate, containing 1 ml of medium, on a 100 μ m polyethylene and nylex support, in order to avoid all contact with the bottom of the well.

After 24 hours, the polyethylene supports carrying the calvaria are transferred into new 24-well plates containing 1 ml of fresh medium and the products to be tested or their solvents. 200 μ l of medium from the first plates is removed from each well and a first count of the radioactivity is carried out (value A).

10 This change of medium allows all the mechanical stress associated with the removal to be eliminated.

4) "Resorption" phase

48 hours after putting the tissues in contact with the studied products, 200 μ l of medium is removed from each well and counted (value B), so as to determine the quantity of ^{45}Ca released from the medium during the so-called resorption phase.

The calvarium is then completely demineralized in 1 ml of 5% trichloroacetic acid and after digestion, 200 μ l is also removed and counted so as to determine the quantity of calcium remaining in the bone (value C).

Expression of the results

A % of bone resorption is calculated for each half-calvarium (each well) in the following manner:

$$25 \quad \% \text{ bone resorption} = \text{dpm B} / \text{dpm (A+B+C)} \times 100$$

The sum of dpm A+B+C represents the quantity of ^{45}Ca incorporated in each bone part on the day of removal.

In order to measure the effect of a product, the ratio of the percentage of bone resorption of the treated well and of the corresponding control well is calculated for each point. The value found called the resorption index is comprised between 0 and 1 if the product inhibits bone resorption and is >1 if the product potentializes it. The average of the 6 indices (since there are 6 points/group) of each product is then calculated which gives one index/product. If this index is subtracted from the value 1, the inhibitory power of the product is obtained, which can be

expressed as a percentage.

Furthermore a statistical test (Student T-test) is carried out by comparing point/point the individual resorption indices.

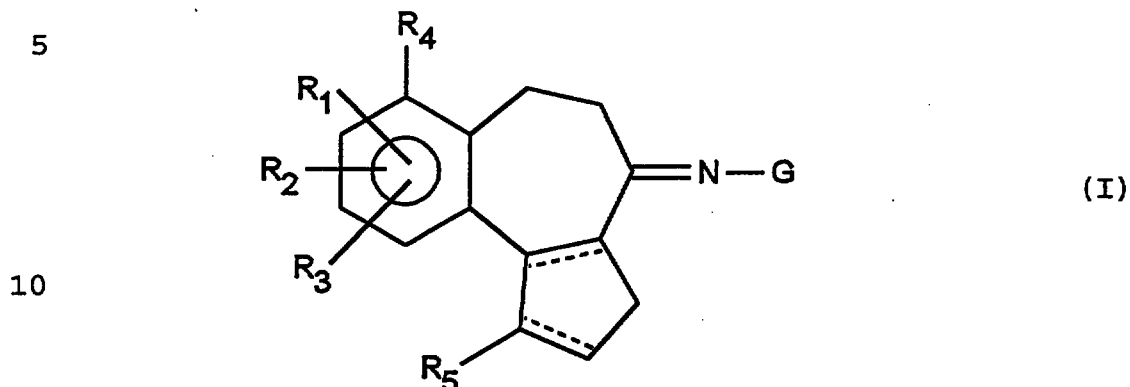
RESULTS:

	Examples	Competition test Vn/VR ($\alpha_v\beta_3$) binding IC ₅₀ en μ M	Mouse cavarium % inhibition at 10 μ M
5	EX. 2	0,45	19
	EX. 3	2,1	-
	EX. 6	0,11	7,5
	EX. 8	2,79	-
	EX. 10	0,8	8
10	EX. 11	0,05	7
	EX. 22	2,36	-
	EX. 12	0,35	12
	EX. 14	0,75	14
	EX. 24	0,03	18
15	EX. 20	0,079	11
	EX. 21	0,037	-
	EX. 25	0,013	26
	EX. 26	0,006	30
	EX. 27	0,170	39
20	EX. 28	0,015	27
	EX. 29	0,028	18
	EX. 31	0,055	20
	EX. 32	0,035	-



CLAIMS

1) Compounds of general formula (I):

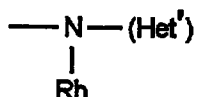


in which R₁ represents a -C=C-[A]-[B]-COR₆,
15 -CH=CH-[A]-[B]-COR₆, -(CH₂)₂-[A]-[B]-COR₆, -O-[A]-[B]-COR₆,
-CH₂CO-[A]-[B]-COR₆ group, -[A]- representing
- either a bivalent hydrocarbonated radical derived from a
saturated or unsaturated, linear or branched structure
containing 1 to 12 carbon atoms and 1 to 6 heteroatoms chosen
20 from oxygen, nitrogen or sulphur atoms,
- or a bivalent radical derived from a saturated or
unsaturated, linear or branched acyclic hydrocarbon
containing 1 to 12 carbon atoms,
[B] representing a phenyl radical, a CH[Z] radical, or a
25 single bond,
Z represents a hydrogen atom, one of the following groups:
(D)₀₋₆-NRaRb, (D)₀₋₆-NH-SO₂-Rc, (D)₀₋₆-NH-CO₂-Rc,
(D)₀₋₆-NH-CO-Rc, (D)₀₋₆-NH-SO₂-NH-Rc, (D)₀₋₆-NH-CO-NH-Rc,
(D)₀₋₆-CO₂-Rc, (D)₀₋₆-SO₂-Rc, (D)₀₋₆-CO-Rc or (D)₀₋₆-Rc in
30 which (D)₀₋₆ is a bivalent radical derived from a saturated
or unsaturated, linear or branched acyclic hydrocarbon
containing 0 to 6 carbon atoms,
Ra, Rb and Rc represent a hydrogen atom, a
(CH₂)₀₋₃-Ar radical in which Ar represents a carbocyclic aryl
35 group containing 6 to 18 carbon atoms, a (CH₂)₀₋₃-Het radical
in which Het represents a radical derived from a saturated or
unsaturated, aromatic or non-aromatic heterocycle containing
1 to 9 carbon atoms and 1 to 5 heteroatoms chosen from



- oxygen, nitrogen or sulphur atoms, a $(\text{CH}_2)_{0-3}$ -Alk radical in which Alk represents a radical derived from a saturated or unsaturated, linear, branched or cyclic, non-aromatic hydrocarbon, containing 1 to 12 carbon atoms, the Het, Ar and
- 5 Alk radicals being able to be non-substituted or substituted, or also, Ra and Rb represent together with the nitrogen atom to which they are linked a saturated or unsaturated, aromatic or non-aromatic, nitrogenous heterocycle optionally containing one or more heteroatoms chosen from oxygen,
- 10 nitrogen or sulphur atoms, this radical being able to be substituted or non-substituted,
- R_6 represents a hydroxyl radical, an O-Alk, O-Ar, NH_2 , NH-Alk, $\text{N}(\text{Alk})_2$ radical or the remainder of a L or D amino acid, Alk and Ar being as defined previously and being
- 15 optionally substituted or not substituted,
- R_2 and R_3 , identical or different, represent either a hydrogen atom, a hydroxyl radical, an O-Alk radical or an O- $(\text{CH}_2)_{0-3}$ -Ar radical, Alk and Ar being as defined previously, or R_2 and R_3 form together with a ring of
- 20 -O-(CRdRe) $_n$ - type, n being an integer from 1 to 5, Rd and Re independently of each other represent a hydrogen atom, an alkyl radical containing 1 to 6 carbon atoms, or a phenyl radical,
- R_4 represents a hydrogen atom, a halogen atom, one of the
- 25 following groups: hydroxyl, amino, nitro, cyano, CF_3 , acyl or acyloxy containing 1 to 12 carbon atoms, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylthio, alkoxy, alkylamino, dialkylamino, dialkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyloxy, in which the term alkyl contains 1 to 6 carbon atoms,
- 30 - R_5 represents a hydrogen atom, a hydroxyl radical, a halogen atom, an O-Alk radical or an O- $(\text{CH}_2)_{0-3}$ -Ar radical, Alk and Ar being as defined previously,
- G represents,
- either a radical of formula G1

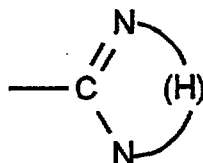
35





in which Rh is a hydrogen atom or an Alk group as defined previously and (Het') is a heterocycle of general formula:

5



in which (H) forms, with the N=C-NH- unit, the remainder of a saturated or unsaturated, mono- or bicyclic, aromatic or non-aromatic heterocycle containing 1 to 9 carbon atoms and 2 to 5 heteroatoms chosen from oxygen, nitrogen and sulphur atoms, this radical being able to be substituted or non-substituted, - or an NRaRb radical (radical G2), Ra and Rb being as defined above,

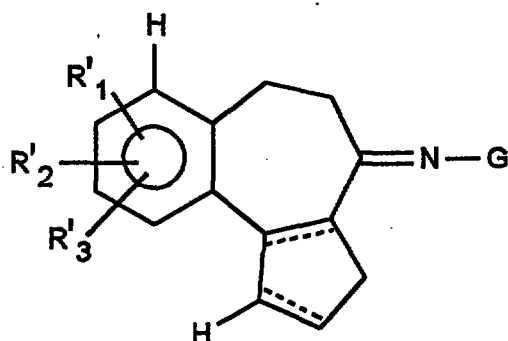
15 - or a (Het) radical (radical G3) as defined above,
- or an -NRh-C(=X)-NHRc radical (radical G4), in which X is a sulphur or oxygen atom or NH, Rh and Rc are as defined previously,

- or an -NRh-SO₂Rc radical, (radical G5), in which Rh and Rc are as defined previously,

the dotted lines represent an optional second bond, as well as the addition salts with acids and bases and the esters.

2) Compounds of general formula (I) as defined in claim 1, corresponding to general formula (I'):

25



(I')

30

in which R'₁ represents one of the following groups:

35 -C≡C-[A']-[B']-COR'₆, -CH=CH-[A']-[B']-COR'₆,

-(CH₂)₂-[A']-[B']-COR'₆, -O-[A']-[B']-COR'₆,

-CH₂CO-[A']-[B']-COR'₆, -[A']- representing a bivalent

alkylene, alkenylene or alkynylene radical containing 1 to 6



carbon atoms, [B'] representing a $\text{CH}(\text{Z}')$ radical or a single bond,

Z' represents a hydrogen atom, one of the following groups:

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

5 $(\text{CH}_2)_{0-6}\text{-NH-CO-Rc}$, $(\text{CH}_2)_{0-6}\text{-NH-SO}_2\text{-NH-Rc}$,

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

$(\text{CH}_2)_{0-6}\text{-CO-Rc}$ or $(\text{CH}_2)_{0-6}\text{-Rc}$, Ra, Rb and Rc being as defined

in claim 1, R'_6 represents an OH, amino or alkoxy radical

containing 1 to 8 carbon atoms, optionally substituted by one

10 or more radicals chosen from hydroxy, amino, phenyl,

alkylamino or dialkylamino radicals,

R'_2 and R'_3 represent a hydrogen atom or a methoxy radical,

and G is as defined in claim 1, the dotted lines represent an

optional second bond, as well as the addition salts with

15 acids and bases and esters.

3) Compounds of general formula (I) as defined in claim 1

or 2 in which R_6 represents one of the following groups: -OH,

-OCH₃, -OCH₂CH₃, -O-(CH₂)₂-OH, -O-CH₂-CH-CH₂OH,

|

20

OH

-O-(CH₂)₂-NH₂, -O-(CH₂)₂-N-(CH₃)₂, -NH₂ or -O-(CH₂)-phenyl,

as well as the addition salts with acids and bases and esters.

4) Compounds of general formula (I) as defined in claim 1, 2

25 or 3 in which R_1 represents an O-(CH₂)₀₋₆-CH(Z')-COOH or

-(CH₂)₀₋₇-CH(Z')-COOH group, as well as the addition salts with acids and bases and the esters.

5) Compounds of general formula (I) as defined in any one of claims 1 to 4, in which (Z') is a hydrogen atom, as well as

30 the addition salts with acids and bases and the esters.

6) Compounds of general formula (I) as defined in any one of

claims 1 to 4, in which (Z') is the (CH₂)₀₋₆-NH-CO₂-Rc or

(CH₂)₀₋₆-NH-Rb group, Rb and Rc being as defined in claim 1,

as well as the addition salts with acids and bases and the

35 esters.

7) Compounds of general formula (I) as defined in claim 6, in

which Rb and Rc are (CH₂)₀₋₃-Ar or (CH₂)₀₋₃-Alk groups, Ar

and Alk being as defined in claim 1 and being able to be



substituted or non-substituted, as well as the addition salts with acids and bases and the esters.

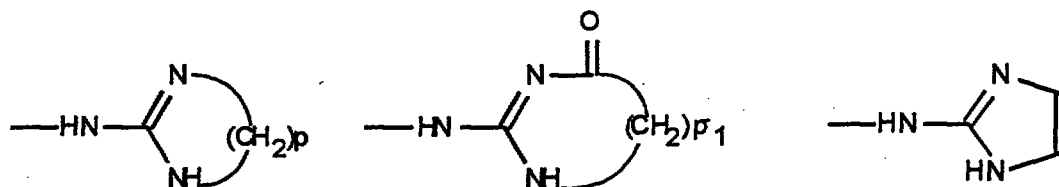
8) Compounds of general formula (I) as defined in one of claims 1 to 7, in which G is a G₄ group of general formula 5 -NH-C(=NH)-NHR_c, R_c being as defined in claim 1, as well as the addition salts with acids and bases and the esters.

9) Compounds of general formula (I) as defined in claim 8, in which R_c is a hydrogen atom, as well as the addition salts with acids and bases and the esters.

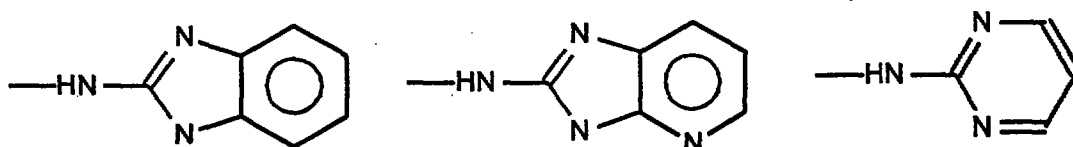
10) Compounds of general formula (I) as defined in one of claims 1 to 7, in which G is an NH-(Het') group, (Het') being as defined in claim 1.

11) Compounds of general formula (I) as defined in claim 10 in which G represents the following heterocycles:

15

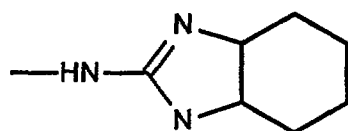


20



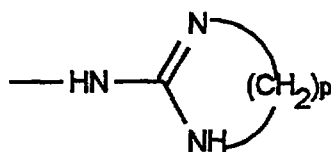
25

30



p being an integer equal to 2, 3 or 4, these heterocycles being substituted or non-substituted, as well as the addition salts with acids and bases.

12) Compounds of general formula (I) as defined in claim 10 or 12, in which G is the group



5

p being an integer equal to 2, 3 or 4, as well as the addition salts with acids and bases and the esters.

13) Compounds of formula (I) as defined in claim 1 the names of which follow:

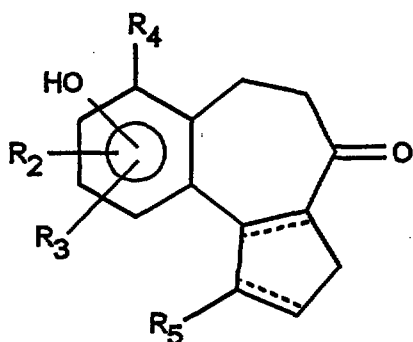
- 10 - 4-((4-((aminoiminomethyl)hydrazono)-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulen-yl)oxy)-butanoic acid
- 5-((4-((aminoiminomethyl)hydrazono)-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulen-yl)oxy)-pentanoic acid,
- 5-((4-((aminoiminomethyl)hydrazono)-8,10-dimethoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-9-benz(e)azulen-yl)oxy)-pentanoic acid,
15 - 6-((4-((aminoiminomethyl)hydrazono)-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulenyl)oxy)-hexanoic acid,
- 7-((4-((aminoiminomethyl)hydrazono)-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulenyl)oxy)-heptanoic acid,
20 - 5-((9,10-dimethoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-4-((4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)hydrazono)-8-benz(e)azulenyl)oxy)-pentanoic acid,
- ethyl 5-((4-((aminoiminomethyl)hydrazono)-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulenyl)oxy)-pentanoate
25 hydrochloride,
- 4-((4-((aminoiminomethyl)hydrazono)-8,9-dimethoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-10-benz(e)azulenyl)oxy)-butanoic acid,
- 5-((4-((aminoiminomethyl)hydrazono)-8,9-dimethoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-10-benz(e)azulenyl)oxy)-pentanoic acid,
30 - 5-((4-((amino)carbonyl)hydrazono)-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulenyl)oxy)-pentanoic acid,
- 5-((4-((amino)thiocarbonyl)hydrazono)-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulenyl)oxy)-pentanoic acid,
- 4-((4-((aminoiminomethyl)hydrazono)-8,10-dimethoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-9-benz(e)azulenyl)oxy)-butanoic acid,
35 - 6-((4-((4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)hydrazono)-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulenyl)oxy)-hexanoic acid,



- 5-((4-((aminoiminomethyl)hydrazono)-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulenyl)oxy)-3,3-dimethyl-4-oxo-pentanoic acid,
- 5-((4-((4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)hydrazono)-9,10-
5 dimethoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulenyl)oxy)-3,3-dimethyl-4-oxo-pentanoic acid,
- 5-((4-((aminoiminomethyl)hydrazono)-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulenyl)oxy)-pentanoic acid hydrochloride,
- 10 - 4-((4-((4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)hydrazono)-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulenyl)oxy)-butanoic acid,
- 5-((8-((-aminoiminomethyl)hydrazono)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-azuleno(5,6-d)-1,3-benzodioxol-4-yl)oxy)-pentanoic
15 acid,
- 5-((8-((aminoiminomethyl)hydrazono)-2,2-diphenyl-6,7,8,9,10,11-hexahydro-azuleno(4,5-e)-(1,3)-benzodioxol-4-yl)oxy)-pentanoic acid,
- 4-((9,10-dimethoxy-4-((1,4,5,6-tetrahydro-2-pyrimidinyl)
20 hydrazono)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulenyl)oxy)-butanoic acid,
- 2-((4-((4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)hydrazono)-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulenyl)oxy)-ethanoic acid,
- 25 - 3-((4-((4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)hydrazono)-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulenyl)oxy)-propanoic acid,
- 4-((4-((4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)hydrazono)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulenyl)oxy)-butanoic acid,
- 30 - 4-((4-((4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)hydrazono)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulenyl)oxy)-butanoic acid,
- O-[4[(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)hydrazono]-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz[e]azulenyl]-N-[(phenylmethoxy)carbonyl]-DL-homoserine,
- 35 - O-[4[(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)hydrazono]-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz[e]azulenyl]-N-[(phenylmethoxy)carbonyl]-DL-homoserine,
- O-[4-[(1,2,3,4-tetrahydro 6-pyrimidinyl) hydrazono] 9,10-

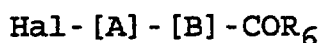


- dimethoxy 1,2,3,4,5,6-hexahydro 8-benz[e]azulenyl] N-
[(phenylmethoxy) carbonyl] DL-homoserine,
- (2,3-dihydroxypropyl) ester of O-(9,10-dimethoxy
1,2,3,4,5,6-hexahydro 4-[(1,4,5,6-tetrahydro 2-pyrimidinyl)
5 hydrazono]]-8-benz(e)azulenyl] N-[(phenylmethoxy) carbonyl]
DL-homoserine,
- O-[4-[(4,5-dihydro 1H-imidazol-2-yl) hydrazono] 9,10-
dimethoxy 1,2,3,4,5,6-hexahydro 8-benz(e)azulenyl] N-[(8-
quinolinyl) sulphonyl] DL-homoserine,
10 - monohydrochloride of O-[4-[(4,5-dihydro 1H-imidazol-2-yl)
hydrazono] 9,10-dimethoxy 1,2,3,4,5,6-hexahydro 8-benz(e)-
azulenyl] N-[[3-[4-(3-pyridinyl) 1H-imidazol-1-yl] propoxy]
carbonyl] DL-homoserine,
- 5-[[4-[(4,5-dihydro 4-oxo 1H-imidazol-2-yl) hydrazono]
15 9,10-dimethoxy 1,2,3,4,5,6-hexahydro 8-benz(e)azulenyl] oxy]
pentanoic acid,
- O-[9,10-dimethoxy 1,2,3,4,5,6-hexahydro 4-[(4,5,6,7,-
tetrahydro 1H-1,3-diazepin-2-yl) hydrazono] 8-benz(e)-
azulenyl] N-[(phenylmethoxy) carbonyl] DL-homoserine,
20 - O-[9,10-dimethoxy 1,2,3,4,5,6-hexahydro 4-[(3a,4,5,6,7,7a-
hexahydro 1H-benzimidazol-2-yl) hydrazono] 8-benz(e)azulenyl]
N-[(phenylmethoxy) carbonyl] DL-homoserine.
14) Preparation process for the compounds of formula (I) as
defined in claim 1, characterized in that a compound of
25 formula (II):



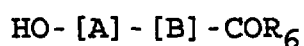
(II)

- 30
35 in which R_2 , R_3 , R_4 and R_5 are as defined in claim 1 with the
exception of the hydroxyl value, is subjected
either to the action of a compound of formula (F1) in the
presence of a base,



(F1)

or a compound of formula (F'₁) in the presence of a phosphine
5 and of diethyl azodicarboxylate:

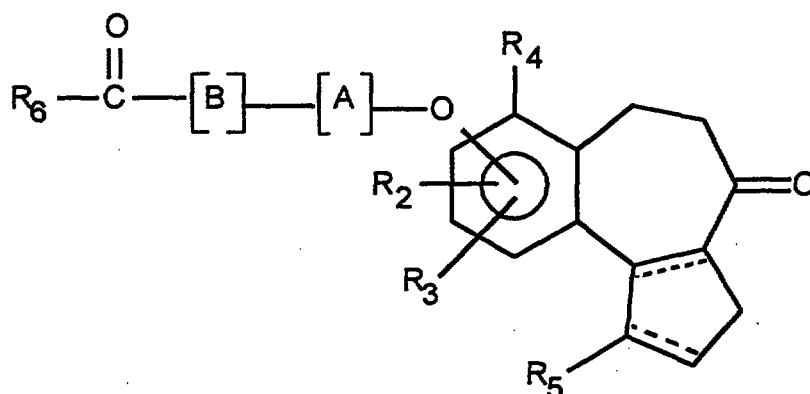
(F'₁)

in which Hal is a halogen atom, [A], [B] and R₆ are as
10 described previously, [B] also being able to represent the
-CH- group, P being a protective group of the amine



function, in order to obtain a compound of formula (IIIa):

15



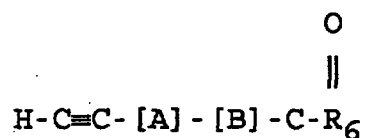
(IIIa)

20

25

or to the action of an activating group then of a compound of
formula (F2) in the presence of a catalyst:

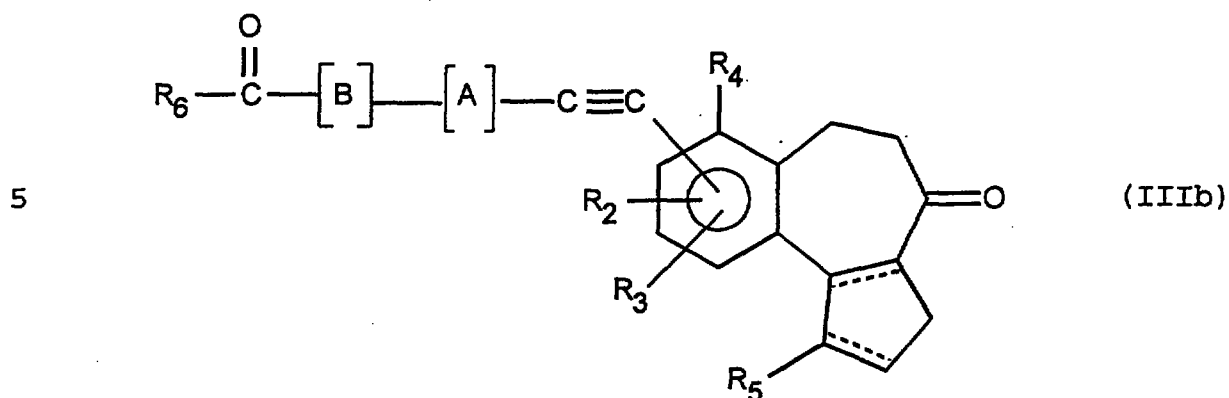
30



(F2)

in order to obtain a compound of formula (IIIb):

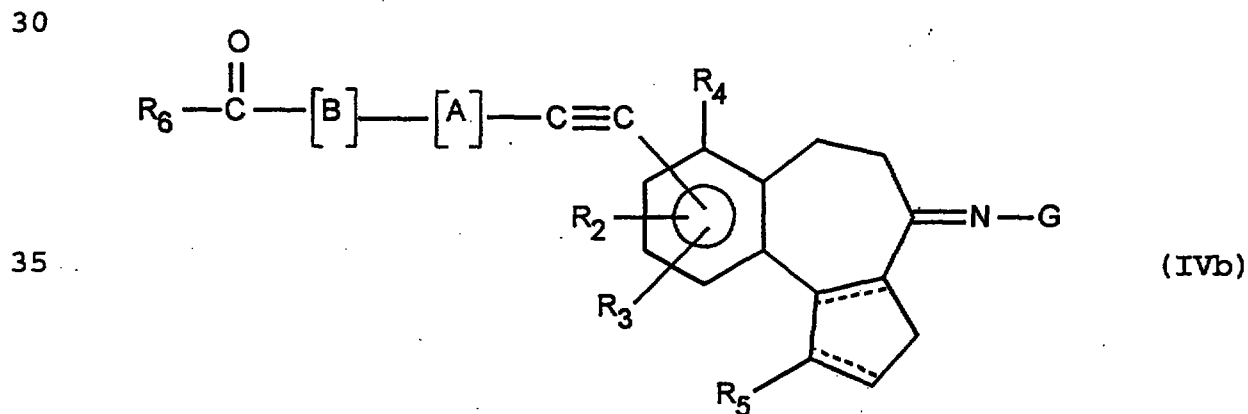
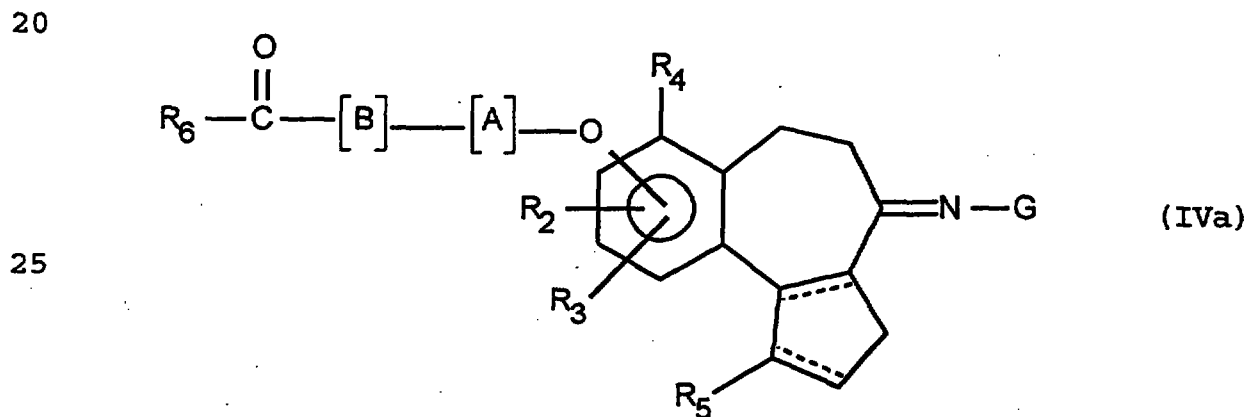
35



which compounds of formula (IIIa) or (IIIb) are subjected to the action of a compound of formula (F3):



in which G is as defined in claim 1, in order to obtain the compounds of formula (IVa) and (IVb) corresponding to certain products of formula (I):

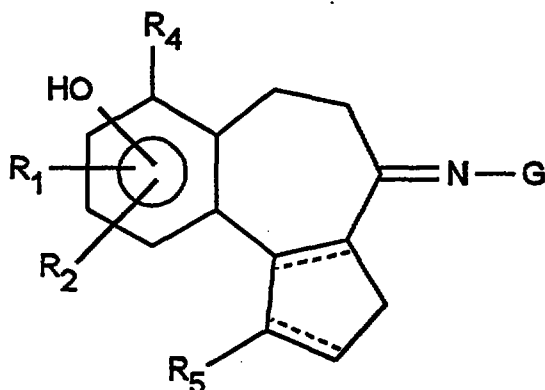




which are subjected, if appropriate, in a suitable order, to one or more of the following reactions:

- the action of a base or an acid in order to cleave the ester and to obtain the corresponding acid,
- 5 - the action of a reducing agent suitable for partially or totally reducing the unsaturations,
- the action of a hydration agent of the triple bond,
- the action of a dealkylation agent,
- to the action of a deprotection agent of the NH-P function
- 10 in beta position of CO-R_C when [B] represents the CH-NHP group,
- to the formation of the NH-SO₂R_C, NH-CO₂R_C, NHCOR_C, NH-SO₂-NH-R_C, NH-CO-NHR_C group from the corresponding amine in beta position of COR_C, in order to obtain the
- 15 corresponding compounds of formula (I) which are subjected if appropriate to the action of an acid or a base in order to obtain the corresponding salts or to the action of an esterification agent in order to obtain the corresponding esters.
- 20 15) Preparation process of the compounds of formula (I) as defined in claim 1, characterized in that beforehand a compound of formula (II) is subjected to the action of a compound of formula (F3) in order to obtain a compound of formula (IIIc):

25



(IIIc)

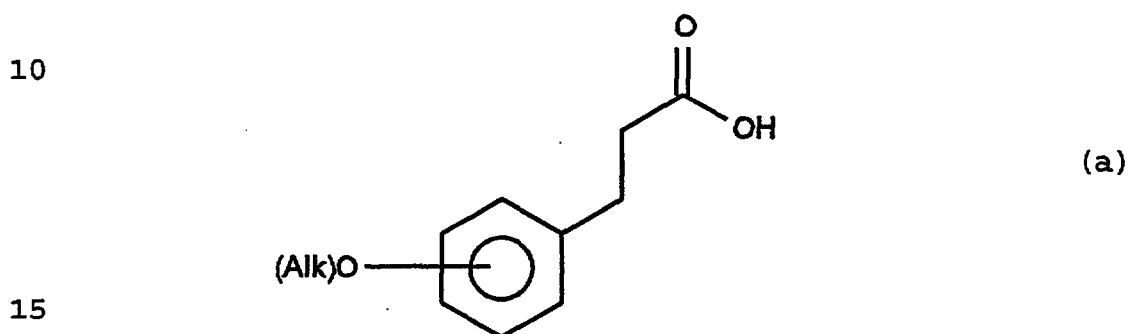
30

- 35 which compound of formula (IIIc) is subjected if appropriate after protection of G to the action of a compound of formula (F1), (F'₁) or (F2) then if appropriate to a deprotection reaction of G, in order to obtain the corresponding compounds

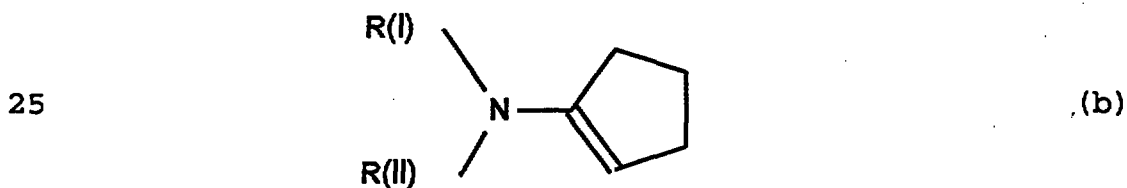


of formula (IVa) and (IVb) which are then subjected, if appropriate, to the different reactions as defined in claim 14, the compounds of formulae (II), (F1), (F'₁), (F2), (F3), (IVa) and (IVb) being as defined in claim 14.

- 5 16) Preparation process of the products of formula (II) as defined in claim 14 in which R₂, R₃, R₄ and R₅ are hydrogen atoms and OH is in position 8, 9 or 10, characterized in that
- (i) a compound of formula (a):



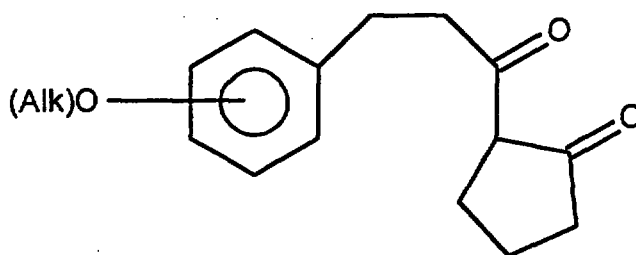
- in which O-(Alk) is in meta or para position of the alkylcarboxylic group, (Alk) being as defined in claim 1, is subjected to the action of a halogenation agent in order to
- 20 obtain the corresponding acyl halide,
- (ii) which is subjected to the action of a reagent of formula (b):



- in which R(I) and R(II), identical or different, represent an alkyl group containing 1 to 6 carbon atoms, or R(I) and R(II)
- 30 together with the nitrogen atom to which they are linked, represent a saturated or unsaturated heterocycle with 5 or 6 members optionally containing another heteroatom chosen from and N,
- in order to obtain a compound of formula (c):



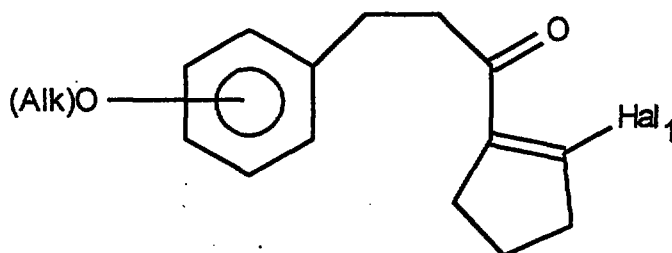
85



(c)

5

(iii) which is subjected to the action of a halogenation agent in order to obtain a compound of formula (d):



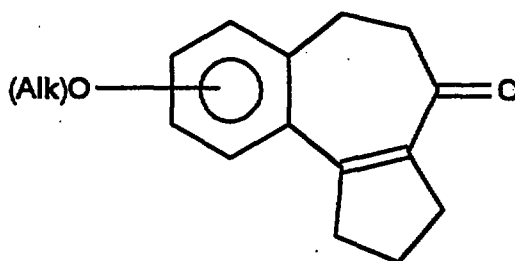
(d)

10

15

in which Hal₁ represents a halogen atom,

(iv) which is subjected to the action of a Lewis acid, in order to obtain a compound of formula (e):

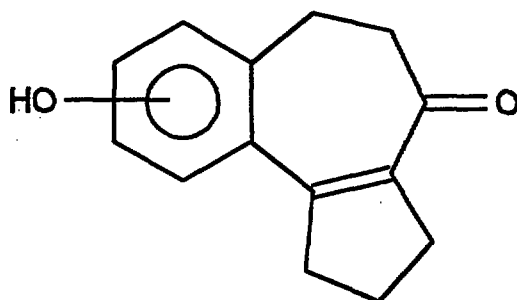


(e)

20

25

(v) which is subjected to a dealkylation reagent in order to obtain the product of formula (IIF) corresponding to the expected monosubstituted product of formula (II):



(IIF)

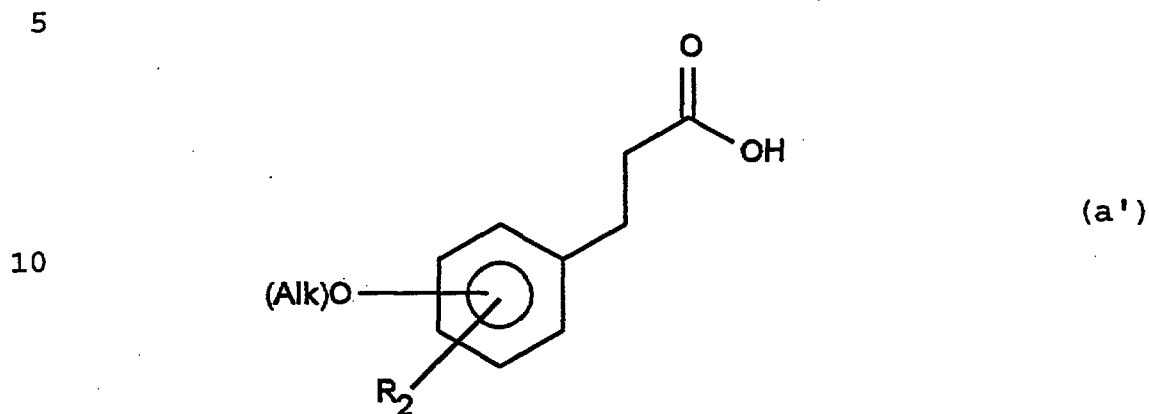
30

35

17) Preparation process of the compounds of general formula

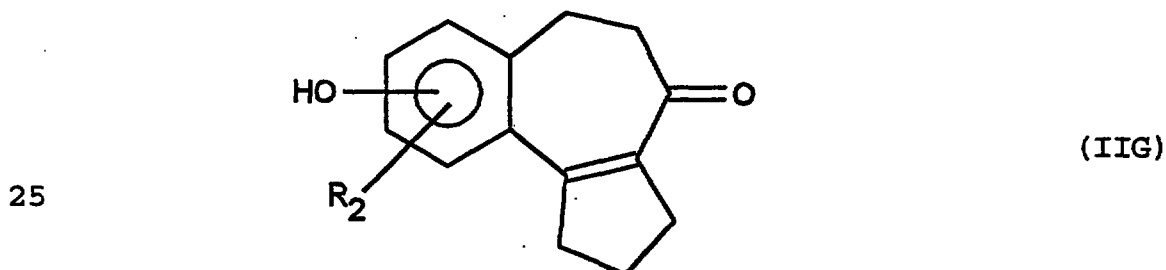


(II) as defined in claim 14 and in which R_2 is either an OAlk group, or an $O-(CH_2)_{0-3}-Ar$ group and R_3 , R_4 and R_5 are hydrogen atoms, OH and R_2 being in position 8, 9 or 10, characterized in that the compound of formula (a'):



15 in which R_2 and O-Alk are in meta or para position of the alkyl carboxylic group, is successively subjected to reactions (i), (ii), (iii), (iv) and (v) in order to obtain the product of formula (IIIG) corresponding to the expected

20 bisubstituted product of formula (II):

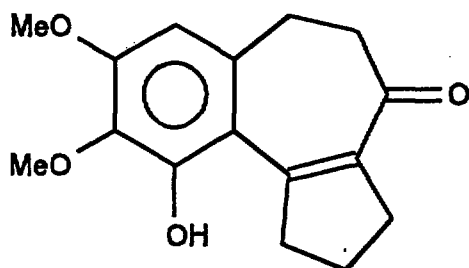


18) Preparation process of the compounds of general formula

30 (II) as defined in claim 14 and in which R_2 and R_3 represent an O-(Alk) or $O-(CH_2)_{0-3}-Ar$ group, R_4 and R_5 are hydrogen atoms, OH being in position 9, characterized in that the compound of formula (IIA):



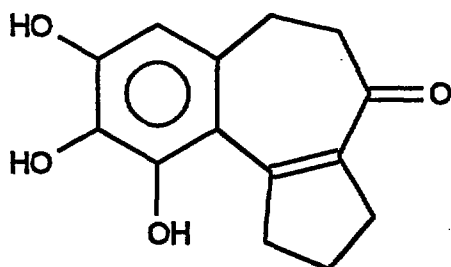
87



(IIA)

5

is subjected to the action of an alkylation reagent, in order to obtain the compound of formula (IIB):

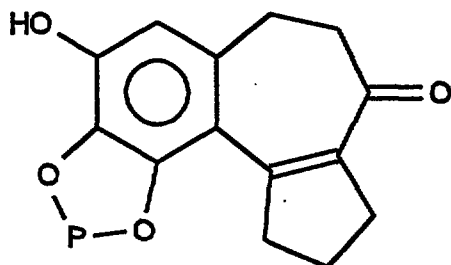


(IIB)

10

15

which compound of formula (IIB) is subjected:
either to the action of a protection reagent of the diols in a basic medium, in order to selectively obtain the product of formula (IIC):

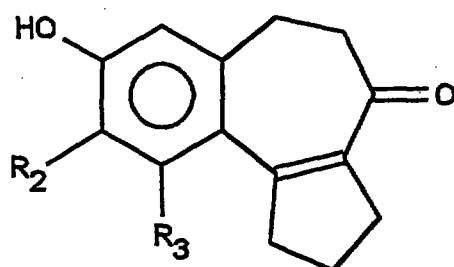


(IIC)

25

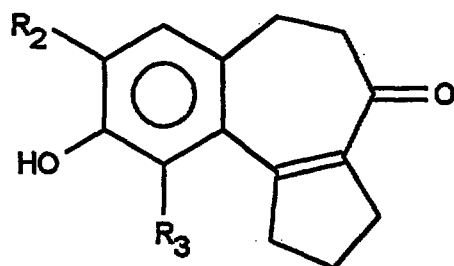
in which P represents the remainder of a protection reagent of the diols,
which is successively subjected to the action of a protection reagent of the phenol, a deprotection reagent of the diols, an alkylation agent then a deprotection agent of the phenol in order to obtain the compound of formula (IID) corresponding to the trisubstituted product of formula (II) with OH in position 8:

35



(IID)

5 or to the successive action of a protection agent of the phenol, an alkylation agent then a deprotection agent in order to obtain the compound of formula (IIE) corresponding to the trisubstituted product of formula (II) with OH in position 9:



(IIE)

20

19) As medicaments, the compounds of formula (I) as defined in any one of claims 1 to 12, as well as their pharmaceutically acceptable addition salts and their esters.

20) As medicaments, the compounds of formula (I) as defined in claim 13.

21) The pharmaceutical compositions containing as active ingredient at least one of the medicaments defined in claim 19 or 20.

22) As new intermediate products, the compounds of general formulae (IIIa), (IIIb), (IIIc) and (II) as defined in one of claims 14 to 18, it being understood that the compounds of formula (IIc) and the compounds:

- 30 - 2,3,5,6-tetrahydro-9,10-dimethoxy-8-hydroxy-benz[e]azulen-4(1H)-one,
35 - and 2,3,5,6-tetrahydro-8,9-dimethoxy-10-hydroxy-benz-[e]azulen-4(1H)-one,
are excluded.

IPAS copy



PCT

ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE
Bureau international

9804964-6

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : C07C 281/12, C07D 233/52, C07C 337/08, C07D 239/18, 317/70, A61K 31/19, 31/415, 31/505, 31/36	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 97/34865 (43) Date de publication internationale: 25 septembre 1997 (25.09.97)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR97/00487 (22) Date de dépôt international: 20 mars 1997 (20.03.97) (30) Données relatives à la priorité: 96/03437 20 mars 1996 (20.03.96) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): ROUSSEL UCLAF [FR/FR]; 102, route de Noisy, F-93230 Romainville (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): BERNARD, Serge [FR/FR]; 20, route de Senlis, F-60330 Le Plessis-Belleville (FR). CARNIATO, Denis [FR/FR]; 10, avenue de l'Etang-Neuf, F-91460 Marcoussis (FR). GOURVEST, Jean-François [FR/FR]; 12, rue de la Biberonne, F-77410 Claye-Souilly (FR). TEUTSCH, Jean-Georges [FR/FR]; Résidence Lavoisier, Bâtiment 3, 3, rue Lavoisier, F-93500 Pantin (FR). KNOLLE, Jochen [DE/DE]; Höchster Strasse 21, D-65830 Kriefel (DE). STILZ, Hans-Ulrich [DE/DE]; Johannesalle 18, D-65929 Frankfurt am Main (DE). WEHNER, Volkmar [DE/DE]; Lindenstrasse 1, D-97657 Sandberg 2 (DE). BODARY, Sarah, C. [US/US]; 3530 Crestmoor Drive, San Bruno, CA 94066 (US). GADEK,	Thomas, R. [US/US]; 2838 Chelsea Drive, Oakland, CA 94611 (US). MCDOWELL, Robert, S. [US/US]; 1264 Church Street, San Francisco, CA 94114 (US). PITTL, Robert, M. [US/US]; 1110 Liberty Street, El Cerrito, CA 94530 (US). (74) Mandataire: VIEILLEFOSSE, Jean-Claude; Roussel Uclaf, 111, route de Noisy, F-93235 Romainville Cédex (FR). (81) Etats désignés: AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, HU, IL, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, brevet ARIPO (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG), brevet eurasion (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Publiée Avec rapport de recherche internationale.	
(54) Title: TRICYCLIC COMPOUNDS HAVING ACTIVITY SPECIFIC FOR INTEGRINS, PARTICULARLY $\alpha v \beta 3$ INTEGRINS, METHOD FOR PREPARING SAME, INTERMEDIATES THEREFOR, USE OF SAID COMPOUNDS AS DRUGS, AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING SAME		
(54) Titre: COMPOSES TRICYCLIQUES AYANT UNE ACTIVITE VIS-A-VIS DES INTEGRINES NOTAMMENT VIS-A-VIS DE L'INTEGRINE ALPHA νBETA3, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES INTERMEDIAIRES DE CE PROCEDE, LEUR APPLICATION A TITRE DE MEDICAMENTS ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES LES RENFERMANT		
(57) Abstract Compounds of formula (I), wherein R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 and G are as defined in the description and the dotted lines indicate an optional second bond, as well as the acid, base and ester addition salts thereof, a method for preparing said compounds, intermediates thereof, the use of said compounds as drugs, and pharmaceutical compositions containing same, are disclosed. (I) (57) Abrégé L'invention a pour objet les produits de formule (I) dans laquelle R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 et G sont tels que définis dans la description, les traits en pointillés représentent une éventuelle seconde liaison, ainsi que les sels d'addition avec les acides et 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.		