

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

①1 N° de publication :  
(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

**2 731 704**

②1 N° d'enregistrement national : **95 03036**

⑤1 Int Cl<sup>6</sup> : C 07 C 43/21, 43/23, C 07 D 407/12, A 61 K 31/09,  
31/35(C 07 D 407/12, 309:06)

①2

## DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

**A1**

②2 Date de dépôt : 16.03.95.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la  
demande : 20.09.96 Bulletin 96/38.

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

⑥0 Références à d'autres documents nationaux  
apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : *ADIR ET COMPAGNIE — FR.*

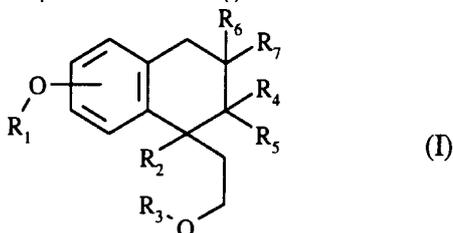
⑦2 Inventeur(s) : *BILLINGTON DAVID, LEON PASCALE,  
SCIBERRAS SOPHIE, CANET EMMANUEL et  
LONCHAMPT MICHEL.*

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire :

⑤4 NOUVEAUX DERIVES DU TETRAHYDRONAPHTALENES LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES  
COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT.

⑤7 Composés de formule (I):



dans laquelle:  
R<sub>1</sub> représente le radical  $-(CH_2)_n-Ar$ ,  
et n, Ar, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> sont tels que définis dans  
la description, ainsi que leurs isomères optiques sous  
forme pure ou en mélange.  
Médicaments.

**FR 2 731 704 - A1**



La présente invention concerne de nouveaux dérivés du tétrahydronaphtalène, inhibiteurs de l'enzyme 5-lipoxygénase (5-LO), leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

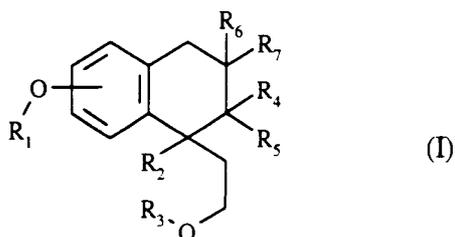
5 La 5-lipoxygénase est l'enzyme de la première étape du métabolisme de l'acide arachidonique conduisant à la synthèse des leucotriènes. Cette première étape aboutit à la synthèse du 5-hydroxyperoxy-eicosatétraénoïque (5(S)-HPETE) qui est converti en époxyde instable, le leucotriène A<sub>4</sub>. Celui-ci est converti, par hydrogénation enzymatique, en leucotriène B<sub>4</sub>, ou, par conjugaison au glutathion, en leucotriène C<sub>4</sub>. Ce dernier conduit, par clivages protéolytiques successifs, à la formation des leucotriènes D<sub>4</sub> et E<sub>4</sub>. (B. Samuelsson and C.D. 10 Funk, *The Journal of Biochemistry*, 264 (33), (1989), 19469-19472).

Les leucotriènes précités sont des substances lipidiques puissamment pro-inflammatoires et spasmogéniques qui jouent un rôle important dans la physiopathologie de maladies diverses. En effet, des modifications du métabolisme des leucotriènes ont été rapportées dans diverses 15 pathologies telles que l'asthme, la rhinite allergique, l'arthrite rhumatoïde, le psoriasis, le syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte, les maladies inflammatoires intestinales, l'athérosclérose, l'ischémie myocardique et le choc endotoxinique. (S.D. Brain and T.J. Williams, *Pharmac. Ther.*, 46, (1990), 57-66 ; A.W. Ford-Hutchinson, *Crit. Rev. Immunol.*, 10, (1990), 1-12 ; R.A. Lewis *et al.*, *The New England Journal of Medicine*, 323 (10), (1990), 645-665 ; K.P. Hui and N.C. Barnes, *Pulmonary Pharmacology*, 6, (1993), 3-9).

20 La littérature décrit des inhibiteurs de 5-LO, notamment dans les brevets EP-A-581464 et US-A-5,268,379.

La demanderesse a présentement découvert de nouveaux inhibiteurs de la 5-LO possédant une structure originale caractérisée par la présence d'un noyau tétrahydronaphtalène, et qui sont plus actifs, plus puissants et mieux tolérés que ceux décrits dans l'art antérieur.

Plus particulièrement, la présente invention a pour objet les composés de formule générale (I) :



dans laquelle :

5 **R<sub>1</sub>** représente le groupement  $-(CH_2)_n-Ar$ , dans lequel n est choisi parmi 0, 1, 2, 3 et 4 et Ar est choisi parmi les radicaux phényle, naphtyle, thiényle, furyle, pyrrolyle, imidazolyle, pyrrazolyle, thiazolyle, isothiazolyle, oxazolyle, isoxazolyle, thiadazolyle, oxadiazolyle, pyridyle, quinolyle, isoquinolyle, 2-oxo[1H]quinolyle, indolyle, isoindolyle, benzofuryle et benzothiényle, chacun de ces radicaux pouvant être éventuellement substitué, et

10 **soit :**

**A.**

**R<sub>2</sub>** est choisi parmi le radical hydroxy et un radical alkoxy, éventuellement substitué,

**R<sub>3</sub>** est choisi parmi l'hydrogène et un radical alkyle éventuellement substitué,

ou bien

15 **R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub>** forment ensemble un cycle avec les atomes de carbone respectifs qui les portent et avec un radical bivalent choisi parmi  $-O-CO-$  et  $-O-CH_2-$ , et

**R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub>**, indépendamment l'un de l'autre, sont choisis parmi l'hydrogène, un radical alkyle éventuellement substitué, un radical alkényle, éventuellement substitué, un radical aralkyle, éventuellement substitué et un radical hétéroarylalkyle, éventuellement substitué, et

20 **R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub>** représentent chacun l'hydrogène,

**ou :**

**B.**

**R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub>** forment ensemble un cycle avec les atomes de carbone respectifs qui les portent et avec le radical bivalent  $-CH_2-CH_2-$ , et

25 **R<sub>4</sub>** est choisi parmi l'hydrogène, le groupement hydroxy et un radical alkoxy, éventuellement substitué,

**R<sub>5</sub>** est choisi parmi l'hydrogène, un radical alkyle, éventuellement substitué, un radical alkényle, éventuellement substitué, un radical aralkyle, éventuellement substitué, et un radical hétéroarylalkyle, éventuellement substitué,

30 ou bien

**R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub>** forment ensemble un groupement oxo porté par l'atome de carbone auquel **R<sub>4</sub>** et **R<sub>5</sub>** sont reliés, et

**R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub>**, indépendamment l'un de l'autre, sont choisis parmi l'hydrogène, un radical alkyle, éventuellement substitué, un radical alkényle, éventuellement substitué, un radical aralkyle, éventuellement substitué, et un radical hétéroarylalkyle, éventuellement substitué,

ainsi que leurs isomères optiques sous forme pure ou en mélange,

étant entendu que :

- le terme "éventuellement substitué" signifie que les radicaux ainsi qualifiés peuvent être substitués par un ou plusieurs groupements ou radicaux choisis parmi halogène, hydroxy, alkyle, alkoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, nitro, carboxy, alkoxy-carbonyle, acyle, cyano, alkylthio et trifluorométhyle,

- outre les éventuels substituants énumérés ci-dessus, le radical Ar défini dans **R<sub>1</sub>** peut de plus être substitué par un radical choisi parmi tétrahydropyranyle, alkoxytétrahydropyranyle et morpholinyle,

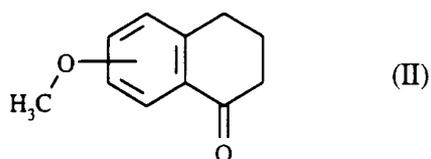
- les termes "alkyle", "alkoxy", "alkylamino", "dialkylamino", "aralkyle", "hétéroarylalkyle", "alkoxy-carbonyle", "alkylthio" et "acyle" désignent des radicaux dont la chaîne hydrocarbonée saturée, éventuellement substituée, comporte de 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifié,

- le terme "alkényle" désigne un radical, éventuellement substitué, contenant de 2 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, et une ou plusieurs insaturations sous forme de double liaison,

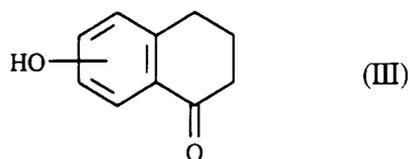
- le terme "aralkyle" désigne un radical dont la partie aromatique, éventuellement substituée, est choisie parmi les radicaux phényle et naphtyle,

- et que, le terme "hétéroarylalkyle" désigne un radical, dont la partie hétérocyclique éventuellement substituée, est choisie parmi les radicaux pyridyle, quinolyle, isoquinolyle, indolyle et isoindolyle.

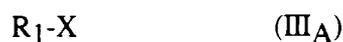
La présente invention s'étend également au procédé de préparation des composés de formule (I) caractérisé en ce que l'on soumet la méthoxy-3,4-dihydro[2H]naphtalén-1-one de formule (II) :



à une déméthylation, par exemple à l'aide d'acide bromhydrique, afin d'obtenir le composé de formule (III) :

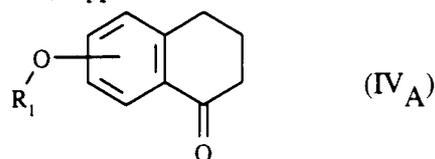


5 qui, soumis à l'action d'un halogénure de formule (III<sub>A</sub>) :



dans laquelle  $R_1$  est tel que défini pour les composés de formule (I) et X représente un atome d'halogène,

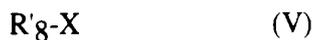
conduit au composé de formule (IV<sub>A</sub>) :



10

dans laquelle  $R_1$  est tel que défini précédemment,

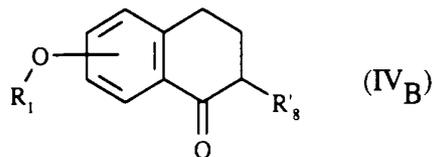
celui-ci pouvant être soumis à l'action d'un halogénure de formule (V) :



15

dans laquelle X représente un atome d'halogène et  $R'_8$  est choisi parmi un radical alkyle, alkényle, aralkyle et hétéroarylalkyle, chacun étant éventuellement substitué,

en présence d'une base forte, l'hydruide de potassium par exemple, afin de conduire au composé de formule (IV<sub>B</sub>) :



20

dans laquelle  $R_1$  et  $R'_8$  sont tels que définis précédemment,

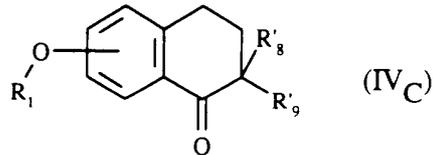
puis éventuellement soumis, dans les mêmes conditions, à l'action d'un halogénure de formule (V') :



5

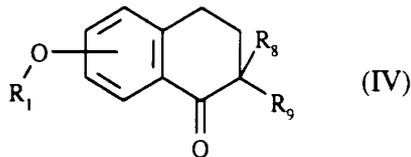
dans laquelle X représente un atome d'halogène et R'<sub>9</sub> est choisi parmi un radical alkyle, alkényle, aralkyle et hétéroarylalkyle, chacun étant éventuellement substitué,

de façon à obtenir le composé de formule (IV<sub>C</sub>) :



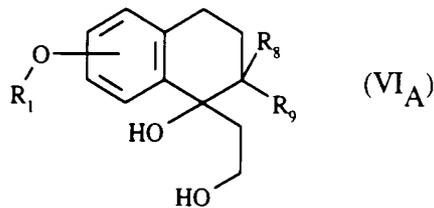
dans laquelle R<sub>1</sub>, R'<sub>8</sub> et R'<sub>9</sub> sont tels que définis précédemment,

10 l'ensemble des composés de formules (IV<sub>A</sub>), (IV<sub>B</sub>) et (IV<sub>C</sub>) formant l'ensemble des composés de formule (IV) :



dans laquelle R<sub>1</sub> est tel que défini précédemment, R<sub>8</sub> est choisi parmi l'hydrogène et R'<sub>8</sub>, et R<sub>9</sub> est choisi parmi l'hydrogène et R'<sub>9</sub>,

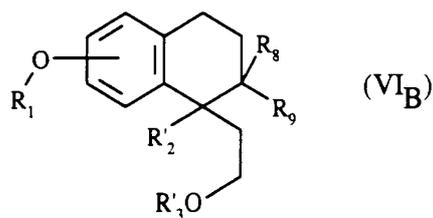
15 qui, soumis à l'action de bromure d'allylmagnésium, conduisent après ozonolyse au composé de formule (VI<sub>A</sub>) :



dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>8</sub> et R<sub>9</sub> sont tels que définis précédemment,

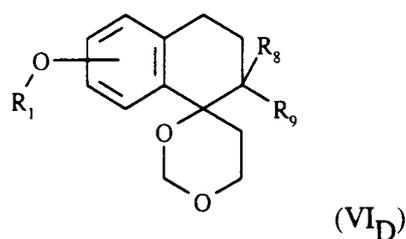
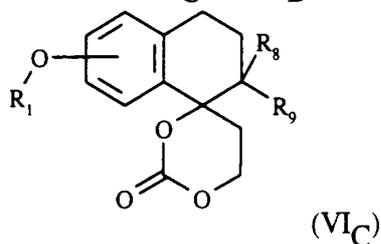
pouvant éventuellement être mono- ou di- étherifié, selon les conditions opératoires, en

20 composé de formule (VI<sub>B</sub>) :



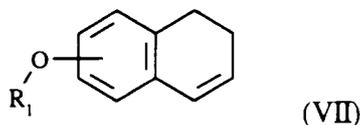
dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>8</sub> et R<sub>9</sub> sont tels que définis précédemment, R'<sub>2</sub> représente un radical alkoxy éventuellement substitué et R'<sub>3</sub> représente un radical alkyle éventuellement substitué,

- 5 ou bien soumis à l'action de phosgène ou de dibromométhane afin d'obtenir respectivement les composés de formule (VI<sub>C</sub>) et (VI<sub>D</sub>) :



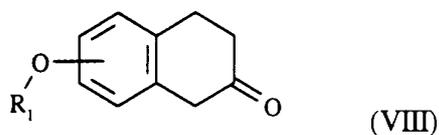
dans lesquelles R<sub>1</sub>, R<sub>8</sub> et R<sub>9</sub> sont tels que définis précédemment,

- 10 le composé de formule (IV<sub>A</sub>) pouvant également être réduit puis déshydraté de manière à obtenir le composé de formule (VII) :



dans laquelle R<sub>1</sub> est tel que défini précédemment,

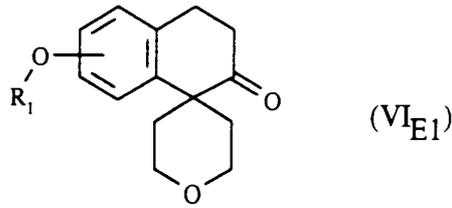
puis oxydé, par le tétr oxyde d'osmium par exemple, et à nouveau déshydraté pour obtenir le composé de formule (VIII) :



15

dans laquelle R<sub>1</sub> est tel que défini précédemment,

qui soumis à l'action d'un agent alkylant, tel que le diiododiéthyléther, en présence d'une base forte, l'hydru de sodium par exemple, en solvant approprié, tel que le tétrahydrofurane, conduit au composé de formule (VI<sub>E1</sub>) :



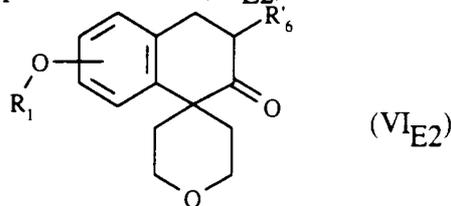
dans laquelle R<sub>1</sub> est tel que défini précédemment,

celui-ci pouvant être soumis à l'action d'un agent alkylant de formule (IX) :



5 dans laquelle X représente un halogène et R'<sub>6</sub> a la même signification que R'<sub>8</sub> dans la formule (V) ci-dessus définie,

de manière à obtenir le composé de formule (VI<sub>E2</sub>) :



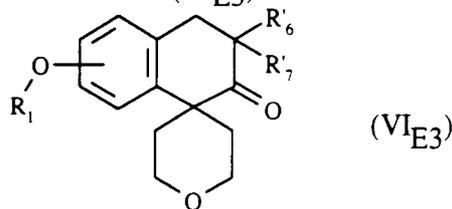
dans laquelle R<sub>1</sub> et R'<sub>6</sub> sont tels que précédemment définis,

10 pouvant être également soumis à une deuxième alkylation avec un composé de formule (X) :



dans laquelle X représente un halogène et R'<sub>7</sub> a la même signification que R'<sub>8</sub> dans la formule (V) ci-dessus définie,

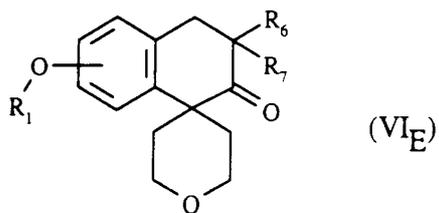
de façon à obtenir le composé de formule (VI<sub>E3</sub>) :



15

dans laquelle R<sub>1</sub>, R'<sub>6</sub> et R'<sub>7</sub> sont tels que définis précédemment,

l'ensemble des composés de formules (VI<sub>E1</sub>), (VI<sub>E2</sub>) et (VI<sub>E3</sub>) formant l'ensemble des composés de formule (VI<sub>E</sub>) :



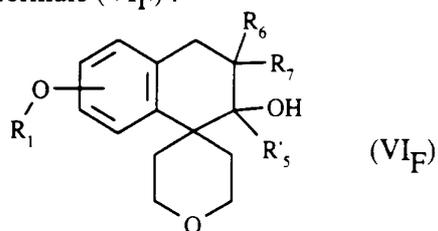
dans laquelle R<sub>1</sub> est tel que défini précédemment, R<sub>6</sub> est choisi parmi l'hydrogène et R'<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> est choisi parmi l'hydrogène et R'<sub>7</sub>,

composés de formule (VI<sub>E</sub>) qui peuvent être soumis au composé de formule (XI) :



dans laquelle X représente un halogène et R'<sub>5</sub> a la même signification que R'<sub>8</sub> dans la formule (V) ci-dessus définie,

pour obtenir le composé de formule (VI<sub>F</sub>) :



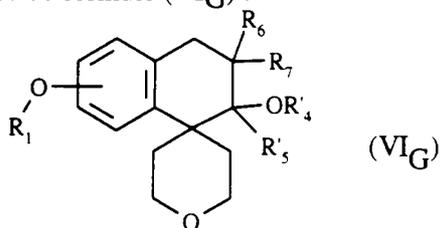
10 dans laquelle R<sub>1</sub>, R'<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> sont tels que précédemment définis,

dont la fonction alcool peut être étherifiée, selon les méthodes classiques, au moyen d'un halogénure de formule (XII) :



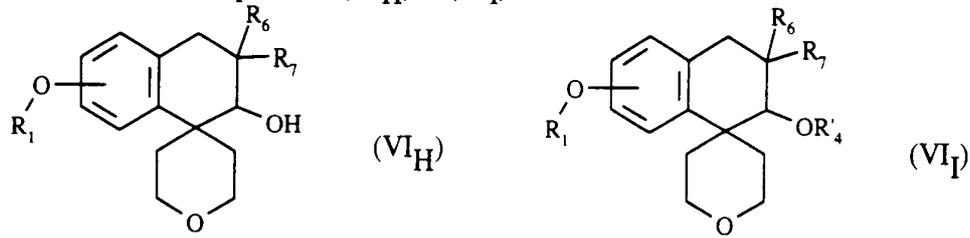
15 dans laquelle X représente un halogène et R'<sub>4</sub> représente un radical alkyle éventuellement substitué,

de façon à obtenir le composé de formule (VI<sub>G</sub>) :



dans laquelle R<sub>1</sub>, R'<sub>4</sub>, R'<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> sont tels que définis précédemment,

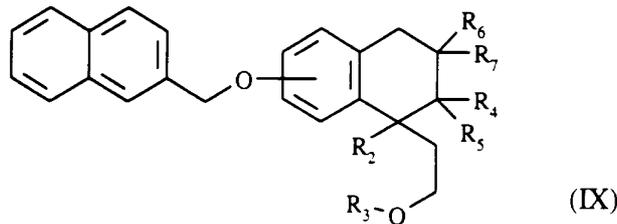
le composé de formule (VI<sub>E</sub>) pouvant également être réduit simplement en alcool selon des techniques classiques de réduction, puis éventuellement étherifié, de façon à obtenir les composés de formules respectives (VI<sub>H</sub>) et (VI<sub>I</sub>) :



5                      dans lesquelles R<sub>1</sub>, R'<sub>4</sub>, R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> sont tels que définis précédemment,

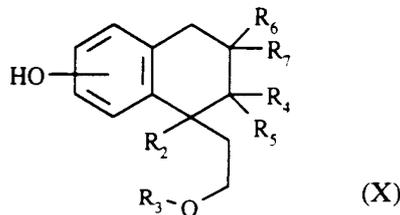
l'ensemble des composés de formules (VI<sub>A</sub>) à (VI<sub>I</sub>) formant l'ensemble des composés de formule (I) qui sont le cas échéant purifiés selon une technique classique de purification, et dont on sépare, si on le souhaite, les isomères optiques selon une technique classique de séparation.

10 Les composés de formule (I) pour lesquels le groupement R<sub>1</sub> représente un radical pouvant être dégradé au cours des différentes étapes de synthèse énumérées ci-dessus, peuvent avantageusement être obtenus à partir du composé de formule (IX) :



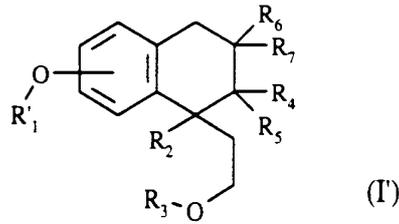
15                      dans laquelle R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, et R<sub>7</sub> sont tels que définis précédemment,

qui, soumis à dé-O-alkylation, à l'aide par exemple de palladium sur charbon, conduit au composé de formule (X) :



20                      dans laquelle R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, et R<sub>7</sub> sont tels que définis précédemment,

puis à nouveau O-alkylé, afin d'obtenir les composés de formule (I) :



cas particulier des composés de formule (I) dans laquelle R<sub>1</sub>' est tel que défini pour R<sub>1</sub>, le radical naphthylméthyle excepté.

Les composés de formule (I) possèdent des propriétés pharmacologiques tout à fait intéressantes. En effet, ces composés sont de puissants inhibiteurs de 5-lipoxygénase (5-LO). L'inhibition de la 5-LO, première étape conduisant à la synthèse des leucotriènes, constitue une approche thérapeutique très pertinente visant à limiter les effets de ces lipides pro-inflammatoires que sont les leucotriènes. Les composés de l'invention ayant une activité inhibitrice de la 5-LO sont donc utiles dans le traitement des maladies dans lesquelles le rôle des leucotriènes est reconnu.

Ainsi les composés selon l'invention trouvent une application en thérapeutique dans la prévention et le traitement des pathologies pulmonaires, telles que l'asthme, la bronchite chronique, la bronchopneumopathie chronique obstructive, le syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte, dans la prévention et le traitement des manifestations O.R.L., ophtalmologiques ou cutanées, des maladies inflammatoires intestinales ou systémiques telles que l'arthrite, notamment l'arthrite rhumatoïde, des pathologies cardiovasculaires telles que l'athérosclérose, l'ischémie myocardique, le choc endotoxinique, ainsi que dans la prévention et le traitement des pathologies dermatologiques telles que l'eczéma et le psoriasis.

La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques contenant les composés de formule (I) ou leurs éventuels isomères optiques, seuls ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes et non toxiques.

Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, il sera cité plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale, nasale, rectale, perlinguale, transdermique, oculaire ou respiratoire, et notamment les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les gélules, les suppositoires, les crèmes, les pommades, les gels dermiques, les patches, les préparations injectables ou buvables, les aérosols, les gouttes oculaires ou nasales.

La posologie utile varie selon l'âge et le poids du patient, la voie d'administration, la nature de l'indication thérapeutique et des traitements éventuels associés et s'échelonne entre 0,001 mg

et 25 mg par kg de poids corporel par voie intraveineuse et entre 0,01 mg et 100 mg par kg de poids corporel par voie orale, et en une ou plusieurs administrations quotidiennes.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter en aucune façon. Les produits de départ sont connus ou préparés à partir de modes opératoires connus.

5 **Exemple 1 : 1-(2-Hydroxy-éthyl)-7-(naphtalén-2-ylméthoxy)-1,2,3,4-tétrahydro-naphtalén-1-ol**

**Etape A :** 7-hydroxy-3,4-dihydro[2H]naphtalén-1-one

32,00 g (182 mmol) de 7-méthoxy-3,4-dihydro[2H]naphtalén-1-one sont dissous dans 400 ml d'une solution aqueuse d'acide bromhydrique à 48%. L'ensemble est placé sous agitation pendant 20 minutes à reflux puis refroidi avant l'addition de 400 ml d'une solution saturée de chlorure de sodium. Le mélange réactionnel est dilué à l'acétate d'éthyle (600 ml) et la phase aqueuse est réextraite deux fois par de l'acétate d'éthyle. Après concentration de la phase organique jusqu'à environ 200 ml, le produit attendu précipite et 26,60 g (164 mmol) sont isolés après filtration.

15 **Rendement :** 90%

**Etape B :** 7-(naphtalén-2-ylméthoxy)-3,4-dihydro[2H]naphtalén-1-one

13,00 g (80 mmol) du composé obtenu dans l'Etape A, 21,27 g (96 mmol) de bromométhyl-2-naphtalène et 27,64 g (200 mmol) de carbonate de potassium puis 390 ml de diméthylformamide anhydre sont introduits dans un ballon sous atmosphère d'azote. Après 60 heures à température ambiante sous agitation, le précipité obtenu est filtré. Le filtrat est évaporé sous vide et l'huile résiduelle est reprise par du dichlorométhane. Après traitement habituel de la phase organique et purification du produit par chromatographie sur gel de silice (éluant : dichlorométhane/pentane, 1:1), 19,10 g (63 mmol) du composé attendu sont obtenus.

**Rendement :** 79%

25 **Etape C :** 1-allyl-7-(naphtalén-2-ylméthoxy)-1,2,3,4-tétrahydronaphtalén-1-ol

A une solution de 10,40 g (34 mmol) du composé obtenu dans l'Etape B dans 200 ml de tétrahydrofurane anhydre refroidie à -50°C sont ajoutés, goutte à goutte et sous atmosphère d'azote, 41 ml (41 mmol) d'une solution molaire de bromure d'allylmagnésium dans l'éther anhydre. Après 24 heures à température ambiante, 50 ml d'une solution saturée de chlorure

d'ammonium sont ajoutés. L'ensemble est laissé sous agitation 10 minutes puis dilué à l'éther éthylique (500 ml) et le mélange réactionnel est extrait. Après traitement habituel de la phase organique et purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : toluène/acétate d'éthyle, 95:5 puis 9:1), 8,00 g (23 mmol) du produit attendu sont obtenus.

5 **Rendement** : 68%

**Etape D :** 1-(2-hydroxy-éthyl)-7-(naphtalén-2-ylméthoxy)-1,2,3,4-tétrahydro-naphtalén-1-ol

Une solution de 2,00 g (5,8 mmol) du composé obtenu à l'Etape C dans 100 ml d'un mélange dichlorométhane/méthanol 1:1 est soumise à ozonolyse pendant 10 minutes à -50°C. L'ensemble est placé sous agitation à -50°C sous atmosphère d'azote pendant 30 minutes avant l'addition de 0,40 g (10,6 mmol) de borohydrure de sodium. Après 30 minutes à -50°C, le mélange réactionnel est maintenu sous agitation pendant 2 heures en laissant la température évoluer progressivement vers la température ambiante. 20 ml d'une solution saturée de chlorure d'ammonium sont ensuite ajoutés et la phase aqueuse est extraite par du dichlorométhane. Après traitement habituel de la phase organique et purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : dichlorométhane/éther éthylique, 1:1), 1,64 g (4,7 mmol) du composé attendu sont obtenus sous forme de mousse.

**Rendement** : 81%

**Analyse élémentaire** : (Formule brute : C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub>)

	C	H
% trouvé	79,51	6,95
% calculé	79,28	6,94

**Exemple 2 :** 1-Méthoxy-1-(2-méthoxy-éthyl)-7-(naphtalén-2-ylméthoxy)-1,2,3,4-tétrahydro-naphtalène

A une solution de 3,86 g (11 mmol) du composé obtenu dans l'Exemple 1 dans 170 ml de diméthylformamide anhydre sous atmosphère d'azote, sont ajoutés 2,23 g (55,7 mmol) d'une suspension à 60% dans de l'huile d'hydrure de sodium puis, après 5 minutes sous agitation, 42 ml (690 mmol) d'iodure de méthyle. Après 20 heures sous agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est dilué à l'éther éthylique et additionné d'eau glacée puis d'acide chlorhydrique 1N. Le traitement habituel de la phase organique suivi d'une purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : pentane/acétate d'éthyle, 4:1) conduit à 2,90 g (7,7 mmol) du composé attendu.

**Rendement** : 70%

Point de fusion : 82°C

Analyse élémentaire : (Formule brute : C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub>)

	C	H
% trouvé	79,84	7,36
% calculé	79,76	7,50

**Exemple 3 : Spiro-[(1',3'-dioxan-2'-one)-6',1-(7-(naphtalén-2-ylméthoxy)-1,2,3,4-tétrahydronaphtalène)]**

A une solution de 0,300 g (0,86 mmol) du composé obtenu dans l'Exemple 1 dans 15 ml d'un mélange dichlorométhane anhydre/pyridine anhydre 2:1 sous atmosphère d'azote, sont ajoutés goutte à goutte 0,5 ml (0,965 mmol) d'une solution 1,93M de phosgène dans le toluène. Après 10  
1 nuit sous agitation à température ambiante, 5 ml d'une solution saturée de bicarbonate de sodium sont ajoutés. Après traitement habituel de la phase organique, le milieu réactionnel est repris par du toluène puis évaporé. La purification par deux chromatographies sur gel de silice (éluant : pentane/acétate d'éthyle, 2:1 et éther éthylique/dichlorométhane, 1:1) conduit à 15  
0,100 g (0,267 mmol) de composé attendu.

Rendement : 31%

Point de fusion : 133°C

Analyse élémentaire : (Formule brute : C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub>)

	C	H
% trouvé	76,59	6,00
% calculé	76,99	5,92

**Exemple 4 : Spiro-[(1',3'-dioxane)-6',1-(7-(naphtalén-2-ylméthoxy)-1,2,3,4-tétrahydronaphtalène)]**

A une suspension de 0,335 g (8,4 mmol) d'hydruure de sodium à 60% dans 20 ml de diméthylformamide anhydre sous atmosphère d'azote, est ajoutée une solution de 0,500 g (1,4 mmol) de composé obtenu à l'Exemple 1 dans 30 ml de diméthylformamide anhydre. Après 25  
une heure sous agitation à température ambiante, sont ajoutés goutte à goutte 0,12 ml (1,7 mmol) de dibromométhane et le mélange réactionnel est laissé sous agitation 48 heures. 10 ml d'une solution saturée de chlorure d'ammonium sont alors ajoutés, le milieu est évaporé à sec 30  
puis repris par 250 ml de dichlorométhane. Après filtration de l'insoluble, le filtrat est évaporé sous vide. Le résidu est chromatographié sur gel de silice (éluant : toluène/acétate d'éthyle, 98 : 2) et conduit à 0,025 g (0,07 mmol) du composé attendu sous forme de mousse.

Analyse élémentaire : (Formule brute : C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub>)

	C	H
% trouvé	79,79	6,80
% calculé	79,97	6,71

5 **Exemple 5** : 1-(2-Hydroxy-éthyl)-2,2-diméthyl-7-(naphtalén-2-ylméthoxy)-1,2,3,4-tétrahydronaphtalén-1-ol

**Etape A** : 2,2-diméthyl-7-(naphtalén-2-ylméthoxy)-3,4-dihydro[2H]naphtalén-1-one

8,30 g (72 mmol) d'une suspension d'hydrure de potassium dans de l'huile minérale sont mis  
 10 en suspension dans 50 ml de tétrahydrofurane anhydre sous atmosphère d'azote. Une solution  
 de 5,00 g (16,5 mmol) du composé obtenu à l'Étape B de l'Exemple 1 dans 50 ml de  
 tétrahydrofurane anhydre est ensuite ajoutée goutte à goutte à 0°C. Après 5 minutes sous  
 agitation, 4,5 ml (72 mmol) d'iodure de méthyle sont ajoutés goutte à goutte à 0°C et  
 15 l'ensemble est maintenu sous agitation à 0°C pendant 1 heure 30 avant l'addition de 50 ml  
 d'eau et 250 ml d'éther éthylique. Après traitement habituel de la phase organique et  
 purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : pentane/acétate d'éthyle, 4 :1),  
 5,40 g (16,3 mmol) du composé attendu sont obtenus.

Rendement : 99%

20 **Etape B** : 1-allyl-2,2-diméthyl-7-(naphtalén-2-ylméthoxy)-1,2,3,4-tétrahydronaphtalén-1-ol

A une solution de 2,70 g (8,17 mmol) du produit obtenu à l'Étape A dans 50 ml de  
 tétrahydrofurane anhydre refroidie à -50°C sont ajoutés, goutte à goutte et sous atmosphère  
 d'azote, 32,7 ml (32,7 mmol) d'une solution molaire de bromure d'allylmagnésium dans l'éther  
 anhydre. Le mélange est maintenu 1 heure à -50°C avant l'addition de 25 ml d'une solution  
 25 saturée de chlorure d'ammonium. Après 10 minutes sous agitation, le milieu réactionnel est  
 dilué à l'éther éthylique (250 ml). Le traitement habituel de la phase organique suivi d'une  
 purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : hexane/acétate d'éthyle, 9:1)  
 conduit à 2,44 g (6,55 mmol) du composé attendu.

Rendement : 80%

**Etape C :** 1-(2-hydroxy-éthyl)-2,2-diméthyl-7-(naphtalén-2-ylméthoxy)-1,2,3,4-tétrahydronaphtalén-1-ol

En procédant selon le mode opératoire décrit dans l'Etape D de l'Exemple 1, à partir de 2,44 g (6,55 mmol) du composé obtenu à l'Etape précédente et de 0,455 g (12 mmol) de borohydrure de sodium, puis purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : toluène/acétate d'éthyle, 9:1), 1,11 g (2,95 mmol) de produit attendu sont obtenus.

Rendement : 45%

Point de fusion : 138°C

Analyse élémentaire : (Formule brute : C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub>)

	C	H
% trouvé	79,55	7,39
% calculé	79,76	7,50

**Exemple 6 :** 1-Méthoxy-1-(2-méthoxy-éthyl)-2,2-diméthyl-7-(naphtalén-2-ylméthoxy)-1,2,3,4-tétrahydronaphtalène

0,160 g (4 mmol) d'une suspension d'hydrure de sodium à 60% dans de l'huile minérale sont mis en suspension dans 5 ml de diméthylformamide anhydre. Une solution de 0,250 g (0,665 mmol) du produit obtenu à l'Exemple 5 dans 7 ml de diméthylformamide anhydre est ensuite ajoutée. Après 5 minutes sous agitation, 3,1 ml (49,8 mmol) d'iodure de méthyle sont ajoutés goutte à goutte et l'ensemble est maintenu sous agitation à température ambiante pendant 4 heures. Le milieu réactionnel est dilué à l'éther éthylique et additionné d'eau glacée. Le traitement habituel de la phase organique, puis la purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : pentane/acétate d'éthyle, 9:1) conduisent après recristallisation dans l'acétate d'éthyle à 0,075 g (0,185 mmol) de produit attendu sous forme d'huile.

Rendement : 28%

Analyse élémentaire : (Formule brute : C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>O<sub>3</sub>)

	C	H
% trouvé	80,32	8,16
% calculé	80,16	7,97

**Exemple 7 :** Spiro-[(1',3'-dioxan-2'-one)-6',1-(2,2-diméthyl-7-(naphtalén-2-ylméthoxy)-1,2,3,4-tétrahydronaphtalène)]

En procédant selon le mode opératoire décrit à l'Exemple 3, à partir de 0,300 g (0,797 mmol) de composé obtenu à l'Exemple 5, de 0,46 ml (0,888 mmol) d'une solution 1,93M de phosgène dans le toluène et de 0,100 g (0,8 mmol) de 4-diméthylaminopyridine, 0,075 g

(0,186 mmol) du produit attendu sont obtenus après chromatographie sur gel de silice (éluant : toluène/acétate d'éthyle, 95:5) et cristallisation dans l'acétate d'éthyle.

Rendement : 23%

Point de fusion : 136°C

5 Analyse élémentaire : (Formule brute : C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>O<sub>4</sub>)

	C	H
% trouvé	77,57	6,64
% calculé	77,58	6,48

10 **Exemple 8 : 1-(2-Méthoxy-éthyl)-7-(naphtalén-2-ylméthoxy)-1,2,3,4-tétrahydro-naphtalén-1-ol**

A une suspension de 0,038 g (0,95 mmol) d'une suspension d'hydrure de sodium à 60% dans 5 ml de diméthylformamide anhydre sont ajoutés, sous atmosphère d'azote et à température ambiante, une solution de 0,300 g (0,86 mmol) de produit obtenu à l'Exemple 1 dans 10 ml de diméthylformamide anhydre puis, goutte à goutte, 0,065 ml (1,04 mmol) d'iodure de méthyle.

15 Après une heure sous agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est dilué à l'eau et à l'éther éthylique. Après traitement habituel de la phase organique et purification par deux chromatographies sur gel de silice (éluants : pentane/acétate d'éthyle, 9:1 et toluène/acétate d'éthyle, 9:1), 0,063 g (0,174 mmol) de composé attendu sont obtenus.

Rendement : 20%

20 Point de fusion : 74°C

Analyse élémentaire : (Formule brute : C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub>)

	C	H
% trouvé	79,23	7,39
% calculé	79,53	7,23

25 **Exemple 9 : Spiro-[(1',3'-dioxan-2'-one)-6',1-(5-(naphtalén-2-ylméthoxy)-1,2,3,4-tétrahydronaphtalène)]**

**Etape A :** 5-(naphtalén-2-ylméthoxy)-3,4-dihydro[2H]naphtalén-1-one

En procédant selon le mode opératoire décrit à l'Etape B de l'Exemple 1, à partir de 7,80 g (48 mmol) de 5-hydroxy-3,4-dihydro[2H]naphtalén-1-one, de 10,61 g (48 mmol) de bromométhyl-2-naphtalène et de 16,54 g (119 mmol) de carbonate de potassium, 11,70 g (38,7 mmol) de produit attendu sont obtenus.

Rendement : 81%

**Etape B :** 1-(2-hydroxy-éthyl)-5-(naphtalén-2-ylméthoxy)-1,2,3,4-tétrahydro-naphtalén-1-ol

En procédant selon les modes opératoires décrits aux Etapes C et D de l'Exemple 1, à partir de 1,00 g (3 mmol) de composé obtenu à l'Etape A, 0,467 g (1,34 mmol) de produit attendu sont obtenus.

Rendement : 45% (2 étapes)

**Etape C :** *spiro*-[(1',3'-dioxan-2'-one)-6',1-(5-(naphtalén-2-ylméthoxy)-1,2,3,4-tétrahydronaphtalène)]

En procédant selon le mode opératoire décrit à l'Exemple 3, à partir de 0,300 g (0,86 mmol) de composé obtenu à l'Etape B et de 0,5 ml (0,965 mmol) d'une solution 1,93M de phosgène dans le toluène, 0,100 g (0,267 mmol) de produit attendu sont obtenus sous forme de mousse.

Rendement : 31%

Analyse élémentaire : (Formule brute : C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub>)

		C	H
15	% trouvé	76,68	6,14
	% calculé	76,99	5,92

**Exemple 10 :** 1-Méthoxy-1-(2-méthoxy-éthyl)-5-(naphtalén-2-ylméthoxy)-1,2,3,4-tétrahydro-naphtalène

A une solution de 0,450 g (1 mmol) du composé obtenu à l'Etape B de l'Exemple 9 dans 20 ml de diméthylformamide anhydre, sont ajoutés 0,280 g (7 mmol) d'hydrure de sodium à 60% puis, après 10 minutes sous agitation à température ambiante, 5 ml (80 mmol) d'iodure de méthyle. Après une nuit à température ambiante, 8 ml d'une solution saturée de chlorure d'ammonium sont additionnés et le mélange réactionnel est évaporé. Le résidu est repris par du dichlorométhane et, après le traitement habituel de la phase organique, deux chromatographies sur gel de silice (éluants : dichlorométhane/éther éthylique, 4:1 et hexane/éther éthylique, 3:2) conduisent à 0,160 g (0,42 mmol) de produit attendu sous forme d'huile.

Rendement : 42%

Analyse élémentaire : (Formule brute : C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub>)

		C	H
30	% trouvé	79,76	7,76
	% calculé	79,76	7,50

**Exemple 11 : Spiro-[(1',3'-dioxane)-6',1-(5-(naphtalén-2-ylméthoxy)-1,2,3,4-tétrahydronaphtalène)]**

En procédant selon le mode opératoire décrit à l'Exemple 4, à partir de 0,450 g (1,3 mmol) de produit obtenu à l'Etape B de l'Exemple 9, de 0,300 g (7,5 mmol) d'hydrure de sodium à 60% et de 0,1 ml (1,4 mmol) de dibromométhane, 0,042 g (0,12 mmol) de composé attendu sont obtenus sous forme de mousse.

Analyse élémentaire : (Formule brute : C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub>)

	C	H
% trouvé	79,46	6,82
% calculé	79,97	6,71

**Exemple 12 : Spiro-[(1',3'-dioxan-2'-one)-6',1-(2,2-diméthyl-5-(naphtalén-2-ylméthoxy)-1,2,3,4-tétrahydronaphtalène)]**

**Etape A :** 1-(2-hydroxy-éthyl)-2,2-diméthyl-5-(naphtalén-2-ylméthoxy)-1,2,3,4-tétrahydronaphtalén-1-ol

En procédant selon le mode opératoire décrit à l'Exemple 5, 5,00 g (16,5 mmol) du composé obtenu à l'Etape A de l'Exemple 9 conduisent à 1,52 g (4 mmol) de produit attendu.

Rendement : 24%(3 étapes)

**Etape B :** spiro-[(1',3'-dioxan-2'-one)-6',1-(2,2-diméthyl-5-(naphtalén-2-ylméthoxy)-1,2,3,4-tétrahydronaphtalène)]

En procédant selon le mode opératoire décrit à l'Exemple 3, à partir de 0,300 g (0,797 mmol) de composé obtenu à l'Etape A et de 0,44 ml (0,85 mmol) d'une solution 1,93M de phosgène dans le toluène, 0,050 g (0,127 mmol) du produit attendu sont obtenus.

Rendement : 16%

Point de fusion : 120°C

Analyse élémentaire : (Formule brute : C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>O<sub>4</sub>)

	C	H
% trouvé	77,46	6,67
% calculé	77,59	6,51

**Exemple 13 : 1-(2-Méthoxy-éthyl)-2,2-diméthyl-5-(naphtalén-2-ylméthoxy)-1,2,3,4-tétrahydronaphtalén-1-ol**

En procédant selon le mode opératoire décrit à l'Exemple 6, 0,187 g (0,497 mmol) de composé obtenu à l'Etape A de l'Exemple 12 conduisent à 0,075 g (0,0192 mmol) de produit attendu.

Rendement : 39%

Point de fusion : 100°C

Analyse élémentaire : (Formule brute : C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub>)

		C	H
10	% trouvé	80,31	7,84
	% calculé	79,97	7,74

**Exemple 14 : 1-(2-Méthoxy-éthyl)-2,2-diméthyl-7-(naphtalén-2-ylméthoxy)-1,2,3,4-tétrahydronaphtalén-1-ol**

En procédant selon le mode opératoire décrit à l'Exemple 6, à partir de 0,300 g (0,796 mmol) de produit obtenu à l'Exemple 5, de 0,035 g (0,875 mmol) de suspension d'hydrure de sodium à 60% et de 0,055 ml (0,875 mmol) d'iodure de méthyle, 0,050 g (0,128 mmol) de composé attendu sont obtenus.

Rendement : 16%

Point de fusion : 93°C

20 Analyse élémentaire : (Formule brute : C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub>)

		C	H
	% trouvé	79,67	7,57
	% calculé	79,97	7,74

**Exemple 15 : 1-(2-Méthoxy-éthyl)-2-méthyl-7-(naphtalén-2-ylméthoxy)-1,2,3,4-tétrahydronaphtalén-1-ol (diastéréoisomère B)**

25

**Etape A :** 2-méthyl-7-(naphtalén-2-ylméthoxy)-3,4-dihydro[2*H*]naphtalén-1-one

A une solution de 5,8 ml (41,3 mmol) de N,N-diisopropylamine dans 50 ml de tétrahydrofurane anhydre sous atmosphère d'azote, sont ajoutés, goutte à goutte et à -78°C, 16,5 ml (41,3 mmol) d'une solution 2,5M de n-butyllithium dans l'hexane. Après 20 minutes sous agitation, 2,50 g (8,27 mmol) de composé obtenu à l'Etape B de l'Exemple 1 en solution dans 50 ml de tétrahydrofurane anhydre sont additionnés goutte à goutte et le mélange

30

réactionnel est maintenu sous agitation à -78°C pendant 30 minutes avant l'addition de 5,15 ml (82,7 mmol) d'iodure de méthyle, 1,44 ml (8,27 mmol) d'hexaméthyl-phosphoramide et 50 ml de tétrahydrofurane anhydre. Après 30 minutes à -78°C et une nuit à température ambiante, 50 ml d'une solution saturée de chlorure d'ammonium sont ajoutés et le milieu réactionnel est dilué au dichlorométhane. Le traitement habituel de la phase organique et deux purifications par chromatographie sur gel de silice (éluants : toluène/acétate d'éthyle, 9:1 et toluène/pentane, 4:1) conduisent à 1,50 g (4,7 mmol) du composé attendu sous forme d'un mélange de deux diastéréoisomères.

**Rendement** : 57% (mélange des deux diastéréoisomères)

10           **Etape B :**    1-allyl-7-(naphtalén-2-ylméthoxy)-2-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-naphtalén-1-ol

En procédant selon le mode opératoire décrit à l'Etape C de l'Exemple 1, à partir de 3,30 g (10,43 mmol) du mélange de diastéréoisomères obtenu à l'Etape précédente et de 15 ml (15 mmol) d'une solution molaire de bromure d'allylmagnésium dans l'éther anhydre, 2,53 g (7,07 mmol) du mélange diastéréoisomérique attendu sont obtenus.

**Rendement** : 68% (mélange des deux diastéréoisomères)

**Etape C :**    1-(2-hydroxy-éthyl)-2-méthyl-7-(naphtalén-2-ylméthoxy)-1,2,3,4-tétrahydronaphtalén-1-ol

En procédant selon le mode opératoire décrit à l'Etape D de l'Exemple 1, à partir de 2,00 g (5,58 mmol) du mélange de diastéréoisomères obtenu à l'Etape précédente et de 0,600 g (15,86 mmol) de borohydrure de sodium, puis purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : hexane/acétate d'éthyle, 4:1), 0,145 g (0,4 mmol) de diastéréoisomère A ainsi que 0,420 g (1,16 mmol) de diastéréoisomère B sont obtenus.

**Rendement** : diastéréoisomère A : 7%            diastéréoisomère B : 21%

25           **Etape D :**    1-(2-méthoxy-éthyl)-2-méthyl-7-(naphtalén-2-ylméthoxy)-1,2,3,4-tétrahydronaphtalén-1-ol (diastéréoisomère B)

En procédant selon le mode opératoire décrit à l'Exemple 6, à partir de 0,300 g (0,83 mmol) du diastéréoisomère B obtenu à l'Etape précédente, puis purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : pentane/acétate d'éthyle, 4:1), 0,140 g (0,37 mmol) du diastéréoisomère B attendu sont obtenus.

**Rendement** : 45%

**Point de fusion** : 86°C

**R<sub>f</sub>** : 0,21 (Eluant : pentane/acétate d'éthyle, 4:1)

30

Analyse élémentaire : (Formule brute :  $C_{25}H_{28}O_3$ )

	C	H
% trouvé	79,39	7,36
% calculé	79,76	7,50

5 **Exemple 16** : 1-Méthoxy-1-(2-méthoxy-éthyl)-2-méthyl-7-(naphtalén-2-ylméthoxy)-  
1,2,3,4-tétrahydronaphtalène (diastéréoisomère B)

A une solution de 0,078 g (0,2 mmol) de composé obtenu à l'Exemple 15 dans 0,5 ml de diméthylformamide anhydre, sont ajoutés 0,050 g (1,25 mmol) d'une suspension d'hydru-  
10 de sodium à 60%. Après 45 minutes à 50°C, 2 ml (32 mmol) d'iodure de méthyle sont ajoutés et, après une heure à 50°C, l'ensemble est refroidi avant l'addition d'une solution saturée de chlorure d'ammonium. Le mélange réactionnel est dilué à l'éther éthylique et, après traitement habituel de la phase organique, puis purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : toluène/acétate d'éthyle, 98:2), 0,070 g (0,179 mmol) du diastéréoisomère B attendu sont  
15 obtenus.

Rendement : 89%

Point de fusion : 94°C

$R_f$  : 0,33 (Eluant : pentane/acétate d'éthyle, 4:1)

Analyse élémentaire : (Formule brute :  $C_{26}H_{30}O_3$ )

	C	H
% trouvé	79,86	7,69
% calculé	79,97	7,74

25 **Exemple 17** : 1-Méthoxy-1-(2-méthoxy-éthyl)-2-méthyl-7-(naphtalén-2-ylméthoxy)-  
1,2,3,4-tétrahydronaphtalène (diastéréoisomère A)

En procédant selon le mode opératoire décrit à l'Exemple 6, 0,180 g (0,497 mmol) du diastéréoisomère A obtenu à l'Etape C de l'Exemple 15 conduisent à 0,015 g (0,04 mmol) du diastéréoisomère A attendu.

$R_f$  : 0,37 (Eluant : pentane/acétate d'éthyle, 4:1)

30 Point de fusion : 63°C

Analyse élémentaire : (Formule brute :  $C_{26}H_{30}O_3$ )

	C	H
% trouvé	79,92	7,75
% calculé	79,97	7,74

**Exemple 18 : Spiro-[(1',3'-dioxan-2'-one)-6',1-(2-méthyl-7-(naphtalén-2-ylméthoxy)-1,2,3,4-tétrahydronaphtalène)]**

En procédant selon le mode opératoire décrit à l'Exemple 3, à partir de 0,280 g (0,77 mmol) du diastéréoisomère B du composé obtenu à l'Etape C de l'Exemple 15, 0,160 g (0,41 mmol) du composé attendu sont obtenus.

Rendement : 53%

Point de fusion : 129°C

Analyse élémentaire : (Formule brute : C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub>)

		C	H
10	% trouvé	76,86	6,18
	% calculé	77,30	6,23

**Exemple 19 : Spiro-[(7-(naphtalén-2-ylméthoxy)-3,4-dihydro[1H]naphtalén-2-one)-1,4'-tétrahydropyrane]**

**Etape A :** 7-(naphtalén-2-ylméthoxy)-3,4-dihydronaphtalène

15 A une suspension de 18,14 g (60 mmol) de composé obtenu à l'Etape B de l'Exemple 1 dans 150 ml d'éthanol à 95°, sont ajoutés, à 40°C et par petites fractions, 1,40 g (37 mmol) de borohydrure de sodium. L'ensemble est porté à reflux 30 minutes, puis refroidi avant l'addition de 150 ml d'eau. Après concentration du milieu, les cristaux obtenus après filtration sont dissous dans du dichlorométhane et l'ensemble est séché sur sulfate de magnésium. Le résidu  
20 obtenu après évaporation est repris par 300 ml de toluène. 0,060 g (0,3 mmol) d'acide paratoluènesulfonique monohydraté sont ajoutés et le mélange réactionnel est porté à reflux 1 heure 15, puis refroidi. Le traitement habituel de la phase organique conduit, après évaporation, à 16,50 g (57,6 mmol) de produit attendu.

Rendement : 96%

25 **Etape B :** 2-hydroxy-7-(naphtalén-2-ylméthoxy)-1,2,3,4-tétrahydronaphtalén-1-ol

A une solution de 7,90 g (67,5 mmol) de N-oxyde de N-méthylmorpholine dans un mélange eau (40 ml)/acétone (25 ml)/t-butanol (25 ml), sont ajoutés 3,7 ml (0,31 mmol) d'une solution de tétroxyde d'osmium à 2,5% dans le t-butanol, puis 17,18 g (60 mmol) de composé obtenu à l'Etape A en solution dans 320 ml d'acétone. Après 30 minutes sous agitation à température  
30 ambiante, 190 ml d'eau sont ajoutés avant concentration du milieu réactionnel. L'ensemble est extrait à l'acétate d'éthyle et la phase organique est ensuite lavée successivement par une solution de bisulfite de sodium, de bicarbonate de sodium, puis par de l'eau. Après

concentration sous vide de la phase organique, le solide résultant est recristallisé dans le toluène et, après filtration, 16,50 g (51,5 mmol) de composé attendu sont obtenus.

**Rendement** : 85%

**Etape C** : 7-(naphtalén-2-ylméthoxy)-3,4-dihydro[1*H*]naphtalén-2-one

5 3,20 g (10 mmol) du composé obtenu à l'Etape B sont solubilisés à chaud dans 100 ml de benzène avant l'addition de 0,400 g (2,1 mmol) d'acide paratoluènesulfonique monohydraté. L'ensemble est porté à reflux 15 minutes, puis refroidi avant le traitement habituel de la phase organique. Une purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : heptane/acétate d'éthyle, 4:1) conduit à 2,10 g (6,95 mmol) de produit attendu.

10 **Rendement** : 69%

**Etape D** : *spiro*-[(7-(naphtalén-2-ylméthoxy)-3,4-dihydro[1*H*]naphtalén-2-one)-1,4'-tétrahydropyrane]

2,00 g (48,5 mmol) d'une suspension d'hydrure de sodium à 60% sont mis en suspension dans 50 ml de tétrahydrofurane anhydre sous atmosphère d'azote. Une solution de 5,88 g (19,4 mmol) de composé obtenu à l'Etape C dans 30 ml de tétrahydrofurane anhydre est ajoutée goutte à goutte au milieu réactionnel avant l'addition rapide d'une solution de 7,20 g (22 mmol) de diiododiéthyléther dans 20 ml de tétrahydrofurane anhydre. Après 2 heures à reflux, l'ensemble est refroidi et 50 ml d'eau sont additionnés lentement. Après extraction au pentane, puis au dichlorométhane, la concentration sous vide de la phase organique conduit, après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : heptane/acétate d'éthyle, 4:1) à 5,85 g (15,7 mmol) du produit attendu sous forme de mousse.

**Rendement** : 80%

**Analyse élémentaire** : (Formule brute : C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub>)

		C	H
25	% trouvé	80,26	6,53
	% calculé	80,62	6,49

**Exemple 20** : *Spiro*-[(7-(1-méthyl[1*H*]quinolin-2-one-6-ylméthoxy)-3,4-dihydro[1*H*]naphtalén-2-one)-1,4'-tétrahydropyrane]

30 **Etape A** : *spiro*-[(7-(hydroxy)-3,4-dihydro[1*H*]naphtalén-2-one)-1,4'-tétrahydropyrane]

Après solubilisation de 1,50 g (4 mmol) de composé obtenu à l'Exemple 19 dans 15 ml de diméthylformamide, sont ajoutés 1,50 g de palladium sur charbon à 10%, 6 ml d'éthanol

absolu, puis 1,9 ml (20 mmol) de 1,4-cyclohexadiène. L'ensemble est chauffé à 60°C pendant 2 heures 30, puis refroidi avant filtration du palladium sur charbon. L'évaporation du filtrat conduit, après filtration sur gel de silice (éluant : heptane/acétate d'éthyle, 1:1), à 0,850 g (3,66 mmol) de composé attendu.

5 Rendement : 91%

**Etape B :** *spiro*-[(7-(1-méthyl[1H]quinolin-2-one-6-ylméthoxy)-3,4-dihydro[1H]naphtalén-2-one)-1,4'-tétrahydropyrane]

0,500 g (2,15 mmol) de produit obtenu à l'Etape A, 0,650 g (2,5 mmol) de 1-méthyl[1H]6-bromométhylquinolin-2-one, 0,476 g (3,5 mmol) de carbonate de potassium puis 20 ml de  
10 diméthylformamide anhydre sont introduits dans un ballon sous atmosphère d'azote. Après une nuit à température ambiante, le précipité obtenu est filtré et le filtrat est évaporé sous vide. Le milieu est ensuite repris par du dichlorométhane et, après traitement habituel de la phase organique, une purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/heptane, 2:1 puis 4:1) conduit à 0,770 g (1,91 mmol) de composé attendu sous forme  
15 de mousse.

Rendement : 88%

Analyse élémentaire : (Formule brute : C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub>)

		C	H	N
	% trouvé	74,78	6,32	3,48
20	% calculé	74,42	6,25	3,47

**Exemple 21 :** *Spiro*-[(5-(naphtalén-2-ylméthoxy)-3,4-dihydro[1H]naphtalén-2-one)-1,4'-tétrahydropyrane]

En procédant selon le mode opératoire décrit à l'Exemple 19, à partir de 3,02 g (10 mmol) de composé obtenu à l'Etape A de l'Exemple 9, 0,756 g (2,03 mmol) de produit attendu sont  
25 obtenus sous forme de mousse.

Rendement : 20% (4 étapes)

Analyse élémentaire : (Formule brute : C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub>)

		C	H
	% trouvé	80,39	6,51
30	% calculé	80,62	6,49

**Exemple 22 : 1-Méthoxy-1-(2-méthoxy-éthyl)-7-(1-méthyl[1H]quinolin-2-one-6-ylméthoxy)-1,2,3,4-tétrahydronaphtalène**

En procédant selon le mode opératoire décrit à l'Exemple 20, à partir de 0,500 g (1,33 mmol) de produit obtenu à l'Exemple 2 puis purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : heptane/acétate d'éthyle, 1:1), 0,463 g (1,37 mmol) de composé attendu sont obtenus sous forme de mousse.

Rendement : 85% (2 étapes)

Analyse élémentaire : (Formule brute : C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>4</sub>)

		C	H	N
10	% trouvé	73,61	7,27	3,38
	% calculé	73,69	7,17	3,44

**Exemple 23 : Spiro-[(7-(naphtalén-2-ylméthoxy)-2-benzyl-1,2,3,4-tétrahydronaphtalén-2-ol)-1,4'-tétrahydropyrane]**

A une solution de 0,500 g (1,34 mmol) de composé obtenu à l'Exemple 19 dans 10 ml de tétrahydrofurane anhydre sous atmosphère d'azote, sont ajoutés, goutte à goutte et à -50°C, 5,36 ml (5,36 mmol) d'une solution 1M de chlorure de benzylmagnésium dans l'éther éthylique. Après une heure à -50°C et une heure à température ambiante, 5 ml d'une solution saturée de chlorure d'ammonium sont additionnés et le mélange réactionnel est extrait à l'éther éthylique. Le traitement habituel de la phase organique et une purification par chromatographie sur gel de silice conduisent à 0,525 g (1,13 mmol) de produit attendu sous forme de mousse.

Rendement : 84%

Analyse élémentaire : (Formule brute : C<sub>32</sub>H<sub>32</sub>O<sub>3</sub>)

		C	H
25	% trouvé	81,97	6,85
	% calculé	82,73	6,94

**Exemple 24 : Spiro-[(7-(naphtalén-2-ylméthoxy)-2-allyl-1,2,3,4-tétrahydronaphtalén-2-ol)-1,4'-tétrahydropyrane]**

En procédant selon le mode opératoire décrit à l'Exemple 23, à partir de 0,500 g (1,34 mmol) de produit obtenu à l'Exemple 19 et de 5,36 ml (5,36 mmol) d'une solution 1M de bromure d'allylmagnésium dans l'éther éthylique, 0,500 g (1,21 mmmol) de composé attendu sont obtenus sous forme de mousse.

Rendement : 90%

Analyse élémentaire : (Formule brute : C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub>)

	C	H
% trouvé	80,91	7,24
% calculé	81,13	7,29

5 **Exemple 25** : *Spiro*-[(5-(naphtalén-2-ylméthoxy)-2-allyl-1,2,3,4-tétrahydronaphtalén-2-ol)-1,4'-tétrahydropyrane]

En procédant selon le mode opératoire décrit à l'Exemple 23, à partir de 0,500 g (1,34 mmol) de composé obtenu à l'Exemple 21 et de 5,36 ml (5,36 mmol) d'une solution 1M de bromure d'allylmagnésium dans l'éther éthylique, 0,530 g (1,28 mmol) de produit attendu sont obtenus sous forme de mousse.

Rendement : 95%

Analyse élémentaire : (Formule brute : C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub>)

	C	H
% trouvé	81,11	7,24
% calculé	81,13	7,29

15 **Exemple 26** : *Spiro*-[(5-(1-méthyl[1H]quinolin-2-one-6-ylméthoxy)-3,4-dihydro[1H]naphtalén-2-one)-1,4'-tétrahydropyrane]

En procédant selon le mode opératoire décrit à l'Exemple 20, 0,500 g (1,34 mmol) de produit obtenu à l'Exemple 21 conduisent à 0,380 g (0,94 mmol) de composé attendu sous forme de mousse.

Rendement : 70% (2 étapes)

Analyse élémentaire : (Formule brute : C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub>)

	C	H	N
% trouvé	73,91	6,34	3,35
% calculé	74,42	6,25	3,47

25 **Exemple 27** : *Spiro*-[(6-(naphtalén-2-ylméthoxy)-3,4-dihydro[1H]naphtalén-2-one)-1,4'-tétrahydropyrane]

En procédant selon les modes opératoires décrits aux étapes A et B de l'Exemple 1 puis à l'Exemple 19, à partir de 32,00 g (182 mmol) de 6-méthoxy-3,4-dihydro[2H]naphtalén-1-one, 13,18 g (35 mmol) de composé attendu sont obtenus sous forme de mousse.

Rendement : 19% (6 étapes)

Analyse élémentaire : (Formule brute : C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub>)

	C	H
% trouvé	80,78	6,56
% calculé	80,62	6,49

5 **Exemple 28** : *Spiro*-[(6-(naphtalén-2-ylméthoxy)-2-allyl-1,2,3,4-tétrahydronaphtalén-2-ol)-1,4'-tétrahydropyrane]

En procédant selon le mode opératoire décrit à l'Exemple 23, à partir de 0,370 g (1 mmol) de composé obtenu à l'Exemple 27 et de 4 ml (4 mmol) d'une solution 1M de bromure d'allylmagnésium dans l'éther éthylique, 0,350 g (0,84 mmol) de produit attendu sont obtenus sous forme de mousse.

Rendement : 84%

Analyse élémentaire : (Formule brute : C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub>)

	C	H
% trouvé	80,71	7,36
% calculé	81,13	7,29

15 **Exemple 29** : *Spiro*-[(6-(1-méthyl[1H]quinolin-2-one-6-ylméthoxy)-3,4-dihydro[1H]naphtalén-2-one)-1,4'-tétrahydropyrane]

En procédant selon le mode opératoire décrit à l'Exemple 20, 0,750 g (2 mmol) de produit obtenu à l'Exemple 27 conduit à 0,621 g (1,54 mmol) de composé attendu sous forme de mousse.

Rendement : 77% (2 étapes)

Analyse élémentaire : (Formule brute : C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub>)

	C	H	N
% trouvé	74,08	6,20	3,68
% calculé	74,42	6,25	3,47

25 **Exemple 30** : *Spiro*-[(7-(quinolin-2-ylméthoxy)-3,4-dihydro[1H]naphtalén-2-one)-1,4'-tétrahydropyrane]

0,200 g (0,86 mmol) de composé obtenu à l'Etape A de l'Exemple 20, 0,200 g (0,95 mmol) de chlorhydrate de 2-chlorométhylquinoline, 0,380 g (2,75 mmol) de carbonate de potassium, 0,025 g (0,15 mmol) d'iode de potassium et 10 ml de diméthylformamide anhydre sont introduits dans un ballon sous atmosphère d'azote. Après une nuit sous agitation à 60°C,

l'ensemble est refroidi avant concentration sous vide du solvant. Le résidu est repris par du dichlorométhane et, après traitement habituel de la phase organique, une purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : heptane/acétate d'éthyle, 2:1) conduit à 0,090 g (0,24 mmol) de produit attendu sous forme de mousse.

5 **Rendement** : 28%

**Analyse élémentaire** : (Formule brute : C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>)

	C	H	N
% trouvé	76,80	6,24	3,57
% calculé	77,19	6,21	3,75

10 **Exemple 31** : **Spiro-[(6-(quinolin-2-ylméthoxy)-3,4-dihydro[1H]naphtalén-2-one)-1,4'-tétrahydropyrane]**

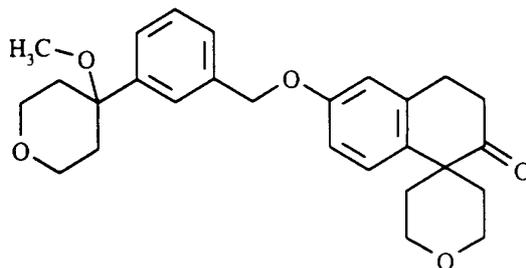
En procédant selon les modes opératoires décrits à l'Etape A de l'Exemple 20 puis à l'Exemple 30, 0,345 g (0,926 mmol) de composé obtenu à l'Exemple 27 conduisent à 0,090 g (0,24 mmol) de composé attendu sous forme de mousse.

15 **Rendement** : 26% (2 étapes)

**Analyse élémentaire** : (Formule brute : C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>)

	C	H	N
% trouvé	76,83	6,26	3,85
% calculé	77,19	6,21	3,75

20 **Exemple 32** : **Spiro-[(6-(3'-(4-méthoxytétrahydropyran-4-yl)-benzyloxy)-3,4-dihydro[1H]naphtalén-2-one)-1,4'-tétrahydropyrane]**



0,420 g (1,46 mmol) de bromure de 3'-(4-méthoxytétrahydropyran-4-yl)-benzyle, préparé suivant le mode opératoire décrit par Ducharme Y. *et al* (*J. Med. Chem.*, 37, (1994), 512-518), 0,200 g (0,86 mmol) de composé préparé selon le mode opératoire décrit à l'Etape A de l'Exemple 20 à partir de 0,345 g (0,925 mmol) de composé obtenu à l'Exemple 27, 0,310 g (2,24 mmol) de carbonate de potassium et 6 ml de diméthylformamide anhydre sont introduits dans un ballon sous atmosphère d'azote. Après 2 heures 30 sous agitation à température

ambiante, le mélange réactionnel est versé sur 20 ml d'eau puis extrait à l'acétate d'éthyle. Le traitement habituel de la phase organique suivi d'une purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : heptane/acétate d'éthyle, 2:1 puis 1:1) conduit à 0,360 g (0,825 mmol) de produit attendu sous forme de gomme.

5 **Rendement** : 96%

**Analyse élémentaire** : (Formule brute : C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>O<sub>5</sub>)

	C	H
% trouvé	74,56	7,54
% calculé	74,29	7,39

10 **Exemple 33** : *Spiro*-[(7-(3-(4-méthoxytétrahydropyran-4-yl)-benzyloxy)-3,4-dihydro [1H]naphthalén-2-one)-1,4'-tétrahydropyrane]

En procédant selon le mode opératoire décrit à l'Exemple 32, à partir de 0,353 g (0,948 mmol) de composé obtenu à l'Exemple 19, 0,360 g (0,825 mmol) de produit attendu sont obtenus sous forme de gomme.

15 **Rendement** : 87% (2 étapes)

**Analyse élémentaire** : (Formule brute : C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>O<sub>5</sub>)

	C	H
% trouvé	74,01	7,41
% calculé	74,29	7,39

20 **Exemple 34** : *Spiro*-[(5-(3-(4-méthoxytétrahydropyran-4-yl)-benzyloxy)-3,4-dihydro [1H]naphthalén-2-one)-1,4'-tétrahydropyrane]

En procédant selon le mode opératoire décrit à l'Exemple 32, à partir de 0,384 g (1,03 mmol) de composé obtenu à l'Exemple 21, 0,360 g (0,825 mmol) de produit attendu sont obtenus sous forme de mousse.

25 **Rendement** : 80% (2 étapes)

**Analyse élémentaire** : (Formule brute : C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>O<sub>5</sub>)

	C	H
% trouvé	74,23	7,67
% calculé	74,29	7,39

30 **Exemple 35** : *Spiro*-[(7-(naphthalén-2-ylméthoxy)-1,2,3,4-tétrahydronaphthalén-2-ol)-1,4'-tétrahydropyrane]

A une solution de 0,370 g (1 mmol) de composé obtenu à l'Exemple 19 dans 16 ml d'un mélange dichlorométhane/méthanol 1:1, sont ajoutés, à température ambiante, 0,038 g

(1 mmol) de borohydrure de sodium. Après une heure sous agitation, 5 ml d'une solution saturée de chlorure d'ammonium sont additionnés et la phase aqueuse est ensuite extraite au dichlorométhane. Après le traitement habituel de la phase organique et une purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : heptane/acétate d'éthyle, 1:1), 0,360 g (0,96 mmol) de produit attendu sont obtenus sous forme de mousse.

Rendement : 96%

Analyse élémentaire : (Formule brute : C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub>)

		C	H
10	% trouvé	79,47	7,03
	% calculé	80,18	7,00

**Exemple 36 : Spiro-[(5-(naphtalén-2-ylméthoxy)-1,2,3,4-tétrahydronaphtalén-2-ol)-1,4'-tétrahydropyrane]**

En procédant selon le mode opératoire décrit à l'Exemple 35, à partir de 0,370 g (1 mmol) de composé obtenu à l'Exemple 21, 0,360 g (0,96 mmol) de produit attendu sont obtenus sous forme de mousse.

Rendement : 96%

Analyse élémentaire : (Formule brute : C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub>)

		C	H
20	% trouvé	80,36	7,15
	% calculé	80,18	7,00

**Exemple 37 : Spiro-[(6-(naphtalén-2-ylméthoxy)-1,2,3,4-tétrahydronaphtalén-2-ol)-1,4'-tétrahydropyrane]**

En procédant selon le mode opératoire décrit à l'Exemple 35, à partir de 0,370 g (1 mmol) de composé obtenu à l'Exemple 27, 0,330 g (0,88 mmol) de produit attendu sont obtenus sous forme de mousse.

Rendement : 88%

Analyse élémentaire : (Formule brute : C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub>)

		C	H
30	% trouvé	80,32	7,22
	% calculé	80,18	7,00

**Exemple 38 : Spiro-[(2-méthoxy-7-(naphtalén-2-ylméthoxy)-1,2,3,4-tétrahydro-naphtalène)-1,4'-tétrahydropyrane]**

A une solution de 0,200 g (0,54 mmol) de composé obtenu à l'Exemple 35 dans 3 ml de diméthylformamide anhydre sous atmosphère d'azote, sont ajoutés, à 0°C, 0,080 g (2 mmol)

d'une suspension d'hydruure de sodium à 60%. Après 1 heure 30 sous agitation à température ambiante, 0,100 ml ( 1,61 mmol) d'iodure de méthyle sont additionnés et l'ensemble est laissé une nuit sous agitation avant d'être versé sur 15 ml d'eau. Le mélange réactionnel est ensuite extrait à l'acétate d'éthyle et, après le traitement habituel de la phase organique, une purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : heptane/acétate d'éthyle, 2:1) conduit à 0,120 g (0,31 mmol) de produit attendu sous forme de mousse.

Rendement : 57%

Analyse élémentaire : (Formule brute : C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub>)

		C	H
10	% trouvé	79,53	7,28
	% calculé	80,38	7,26

**Exemple 39 : Spiro-[(2-méthoxy-5-(naphtalén-2-ylméthoxy)-1,2,3,4-tétrahydro-naphtalène)-1,4'-tétrahydropyrane]**

En procédant selon le mode opératoire décrit à l'Exemple 38, 0,200 g (0,54 mmol) de composé obtenu à l'Exemple 36 conduisent à 0,160 g (0,41 mmol) de produit attendu sous forme de mousse.

Rendement : 76%

Analyse élémentaire : (Formule brute : C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub>)

		C	H
20	% trouvé	79,71	7,25
	% calculé	80,38	7,26

**Exemple 40 : Spiro-[(2-méthoxy-6-(naphtalén-2-ylméthoxy)-1,2,3,4-tétrahydro-naphtalène)-1,4'-tétrahydropyrane]**

En procédant selon le mode opératoire décrit à l'Exemple 38, 0,200 g (0,54 mmol) de composé obtenu à l'Exemple 37 conduisent à 0,180 g (0,463 mmol) de produit attendu sous forme de mousse.

Rendement : 85%

Analyse élémentaire : (Formule brute : C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub>)

		C	H
30	% trouvé	79,57	7,20
	% calculé	80,38	7,26

**Exemple 41 : Spiro-[(5-(quinolin-2-ylméthoxy)-3,4-dihydro[1H]naphtalén-2-one)-1,4'-tétrahydropyrane]**

En procédant selon les modes opératoires décrits à l'Etape A de l'Exemple 20 puis à l'Exemple 30, 0,384 g (1,03 mmol) de composé obtenu à l'Exemple 21 conduisent à 0,2 g (0,535 mmol) de composé attendu sous forme de mousse.

**Rendement** : 51% (2 étapes)

**Analyse élémentaire** : (Formule brute : C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>)

	C	H	N
% trouvé	76,55	5,97	3,70
% calculé	77,19	6,21	3,75

**Exemple 42 : Spiro-[(3-allyl-7-(naphtalén-2-ylméthoxy)-3,4-dihydro[1H]naphtalén-2-one)-1,4'-tétrahydropyrane]**

A une solution de 1,36 g (13,4 mmol) de diisopropylamine dans le tétrahydrofurane anhydre, sont ajoutés goutte à goutte, à -78°C, 5,36 ml (13,4 mmol) d'une solution 2,5M de n-butyllithium dans l'hexane. Après 20 minutes sous agitation, une solution de 1 g (2,6 mmol) de composé obtenu à l'Exemple 19 dans le tétrahydrofurane anhydre est ajoutée puis, après 30 minutes à -78°C, sont additionnés lentement 1,16 ml (13,4 mmol) de bromure d'allyle puis, rapidement, 0,46 ml (2,6 mmol) d'hexaméthylphosphoramide. L'ensemble est placé à température ambiante et, après 2 heures sous agitation, une solution saturée de chlorure d'ammonium est ajoutée avant extraction du mélange réactionnel à l'éther. Après traitement habituel de la phase organique puis chromatographie sur gel de silice (éluant : heptane/acétate d'éthyle, 9:1), 0,23 g (0,56 mmol) de composé attendu sont obtenus sous forme de mousse.

**Rendement** : 21,5 %

**Analyse élémentaire** : (Formule brute : C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub>)

	C	H
% trouvé	81,19	6,80
% calculé	81,52	6,84

**Exemple 43 : Spiro-[(3,3-diallyl-7-(naphtalén-2-ylméthoxy)-3,4-dihydro[1H]naphtalén-2-one)-1,4'-tétrahydropyrane]**

En procédant selon le mode opératoire décrit à l'Exemple 42, 0,23 g (0,51 mmol) du produit attendu sont obtenus sous forme de mousse.

**Rendment** : 19,5 %

**Analyse élémentaire** : (Formule brute : C<sub>31</sub>H<sub>32</sub>O<sub>3</sub>)

	C	H
% trouvé	82,15	7,20
% calculé	82,27	7,13

**Exemple 44** : *Spiro*-[(3-benzyl-7-(naphtalén-2-ylméthoxy)-3,4-dihydro[1H] naphtalén-2-one)-1,4'-tétrahydropyrane]

En procédant selon le mode opératoire décrit à l'Exemple 42, à partir de 1,6 ml (13,4 mmol) de bromure de benzyle, 0,200 g (0,43 mmol) de composé attendu sont obtenus sous forme de mousse.

**Rendment** : 16,5 %

**Analyse élémentaire** : (Formule brute : C<sub>32</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub>)

	C	H
% trouvé	83,06	6,61
% calculé	83,09	6,54

**Exemple 45** : *Spiro*-[(3,3-dibenzyl-7-(naphtalén-2-ylméthoxy)-3,4-dihydro[1H] naphtalén-2-one)-1,4'-tétrahydropyrane]

En procédant selon le mode opératoire décrit à l'Exemple 42, à partir de 1,6 ml (13,4 mmol) de bromure de benzyle, 0,240 g (0,43 mole) de produit attendu sont obtenus sous forme de mousse.

**Rendment** : 16,5 %

**Analyse élémentaire** : (Formule brute : C<sub>39</sub>H<sub>36</sub>O<sub>3</sub>)

	C	H
% trouvé	84,27	6,67
% calculé	84,75	6,57

**ETUDE PHARMACOLOGIQUE  
DES COMPOSES DE L'INVENTION**

**Exemple A** : Détermination de l'activité inhibitrice de 5-lipoxygénase *in vitro*

Cette étude a été réalisée en se basant sur les travaux de M.E. Goldyne *et al.* (*The Journal of Biological Chemistry*, 259 (4), (1984), 8815-8819) et de C. New-Chang and Gin Wensu (*Biochemical Pharmacology*, 36 (8), (1987), 3033-3036).

La détermination des activités inhibitrices de 5-lipoxygénase a été effectuée sur leucocytes péritonéaux de rat. Une leucocytose est induite chez des rats mâles OFA (IFFA CREDO) pesant de 200 à 250 g, par injection intrapéritonéale de caséinate de sodium à 12%. 18 heures après l'injection, les cellules sont recueillies par lavage de la cavité abdominale. Le nombre de  
5 cellules est ajusté à  $2.10^6$  par ml.

La suspension cellulaire est incubée en présence de  $Ca^{++}$  ( $5.10^{-4}$  M) et de  $Mg^{++}$  ( $2.10^{-3}$  M) et de différentes concentrations des composés de l'invention, pendant 10 min. à 37°C. Des contrôles sont réalisés en incubant les cellules avec le solvant des produits : diméthylsulfoxyde à 2 %.

10 Après arrêt de la réaction à +4°C et centrifugation, la quantité de  $LTB_4$ , exprimée en ng par  $2.10^6$  cellules dans les surnageants, est déterminée par la méthode E.I.A. (STALLERGENES FRANCE). Les résultats sont exprimés en % d'inhibition calculé selon la formule suivante :

$$\% \text{ inhibition} : \frac{\text{ng de } LTB_4 \text{ (contrôles solvant)} - \text{ng de } LTB_4 \text{ (pour une concentration de produit)}}{\text{ng de } LTB_4 \text{ (contrôles solvant)}} \times 100$$

La majorité des composés de l'invention a montré un pourcentage d'inhibition compris entre  
15 70 et 100 % pour une concentration en produit de  $10^{-6}$  M.

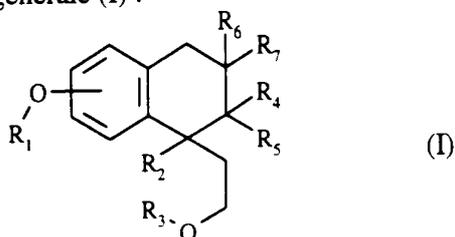
**Exemple B : Composition pharmaceutique : comprimés**

Formule de préparation pour 1000 comprimés dosés à 50 mg.

Composé de l'exemple 33 : .....	50 g
Amidon de blé : .....	15 g
20 Amidon de maïs : .....	15 g
Lactose : .....	65 g
Stéarate de magnésium : .....	2 g
Silice : .....	1 g
Hydroxypropylcellulose : .....	2 g

## REVENDEICATIONS

1. Composés de formule générale (I) :



dans laquelle :

5        **R<sub>1</sub>** représente le groupement  $-(CH_2)_n-Ar$ , dans lequel n est choisi parmi 0, 1, 2, 3 et 4  
et Ar est choisi parmi les radicaux phényle, naphthyle, thiényle, furyle, pyrrolyle,  
imidazolyle, pyrazolyle, thiazolyle, isothiazolyle, oxazolyle, isoxazolyle, thiadazolyle,  
oxadiazolyle, pyridyle, quinolyle, isoquinolyle, 2-oxo[1H]quinolyle, indolyle,  
10        isoindolyle, benzofuryle et benzothiényle, chacun de ces radicaux pouvant être  
éventuellement substitué, et

soit :

A.

15        **R<sub>2</sub>** est choisi parmi le radical hydroxy et un radical alkoxy, éventuellement substitué,  
**R<sub>3</sub>** est choisi parmi l'hydrogène et un radical alkyle éventuellement substitué,  
ou bien  
**R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub>** forment ensemble un cycle avec les atomes de carbone respectifs qui les  
portent et avec un radical bivalent choisi parmi  $-O-CO-$  et  $-O-CH_2-$ , et  
**R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub>**, indépendamment l'un de l'autre, sont choisis parmi l'hydrogène, un radical  
20        alkyle éventuellement substitué, un radical alkényle, éventuellement substitué, un  
radical aralkyle, éventuellement substitué et un radical hétéroarylalkyle,  
éventuellement substitué, et  
**R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub>** représentent chacun l'hydrogène,

ou :

B.

25        **R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub>** forment ensemble un cycle avec les atomes de carbone respectifs qui les  
portent et avec le radical bivalent  $-CH_2-CH_2-$ , et  
**R<sub>4</sub>** est choisi parmi l'hydrogène, le groupement hydroxy et un radical alkoxy,  
éventuellement substitué,

**R<sub>5</sub>** est choisi parmi l'hydrogène, un radical alkyle, éventuellement substitué, un radical alkényle, éventuellement substitué, un radical aralkyle, éventuellement substitué, et un radical hétéroarylalkyle, éventuellement substitué,  
ou bien  
5 **R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub>** forment ensemble un groupement oxo porté par l'atome de carbone auquel **R<sub>4</sub>** et **R<sub>5</sub>** sont reliés, et  
**R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub>**, indépendamment l'un de l'autre, sont choisis parmi l'hydrogène, un radical alkyle, éventuellement substitué, un radical alkényle, éventuellement substitué, un radical aralkyle, éventuellement substitué, et un radical hétéroarylalkyle,  
10 éventuellement substitué,

ainsi que leurs isomères optiques sous forme pure ou en mélange,

étant entendu que :

- 15 - le terme "éventuellement substitué" signifie que les radicaux ainsi qualifiés peuvent être substitués par un ou plusieurs groupements ou radicaux choisis parmi halogène, hydroxy, alkyle, alkoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, nitro, carboxy, alkoxy-carbonyle, acyle, cyano, alkylthio et trifluorométhyle,
- outre les éventuels substituants énumérés ci-dessus, le radical Ar défini dans **R<sub>1</sub>** peut de plus être substitué par un radical choisi parmi tétrahydropyranyle, alkoxytétrahydropyranyle et morpholinyle,
- 20 - les termes "alkyle", "alkoxy", "alkylamino", "dialkylamino", "aralkyle", "hétéroarylalkyle", "alkoxy-carbonyle", "alkylthio" et "acyle" désignent des radicaux dont la chaîne hydrocarbonée saturée, éventuellement substituée, comporte de 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifié,
- 25 - le terme "alkényle" désigne un radical, éventuellement substitué, contenant de 2 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, et une ou plusieurs insaturations sous forme de double liaison,
- le terme "aralkyle" désigne un radical dont la partie aromatique, éventuellement substituée, est choisie parmi les radicaux phényle et naphtyle,
- 30 - et que, le terme "hétéroarylalkyle" désigne un radical, dont la partie hétérocyclique éventuellement substituée, est choisie parmi les radicaux pyridyle, quinolye, isoquinolye, indolye et isoindolye.

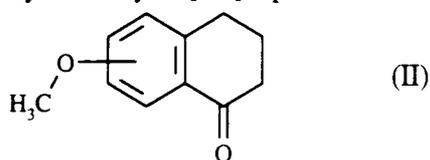
2. Composés selon la revendication 1, dans laquelle le radical -O-R<sub>1</sub> substitue le tétrahydronaphtalène en position 5, 6 ou 7, ainsi que leurs isomères optiques sous forme pure ou en mélange.
3. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 et 2, dans laquelle R<sub>1</sub> représente le radical naphtylméthyle, ainsi que leurs isomères optiques sous forme pure ou en mélange.
4. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans laquelle R<sub>3</sub> représente le radical méthyle, ainsi que leurs isomères optiques sous forme pure ou en mélange.
5. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 qui est le 1-(2-méthoxy-éthyl)-2-méthyl-7-(naphtalén-2-ylméthoxy)-1,2,3,4-tétrahydronaphtalén-1-ol, ainsi que ses isomères optiques sous forme pure ou en mélange.
6. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 qui est le 1-méthoxy-1-(2-méthoxy-éthyl)-2-méthyl-7-(naphtalén-2-ylméthoxy)-1,2,3,4-tétrahydronaphtalène ainsi que ses isomères optiques sous forme pure ou en mélange.
7. Composé selon l'une quelconque des revendications 1, 2, 3, 4 et 6 qui est le (1*R*, 2*R*)-1-méthoxy-1-(2-méthoxy-éthyl)-2-méthyl-7-(naphtalén-2-ylméthoxy)-1,2,3,4-tétrahydronaphtalène,
8. Composé selon l'une quelconque des revendications 1, 2, 3, 4 et 6 qui est le (1*S*, 2*S*)-1-méthoxy-1-(2-méthoxy-éthyl)-2-méthyl-7-(naphtalén-2-ylméthoxy)-1,2,3,4-tétrahydronaphtalène,
9. Composé selon l'une quelconque des revendications 1, 2, 3, 4 et 6 qui est le (1*R*, 2*S*)-1-méthoxy-1-(2-méthoxy-éthyl)-2-méthyl-7-(naphtalén-2-ylméthoxy)-1,2,3,4-tétrahydronaphtalène,
10. Composé selon l'une quelconque des revendications 1, 2, 3, 4 et 6 qui est le (1*S*, 2*R*)-1-méthoxy-1-(2-méthoxy-éthyl)-2-méthyl-7-(naphtalén-2-ylméthoxy)-1,2,3,4-tétrahydronaphtalène,
11. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 et 2, dans laquelle R<sub>1</sub> représente le radical 3-(4-méthoxytétrahydropyran-4-yl)phényle,

ainsi que leurs isomères optiques sous forme pure ou en mélange.

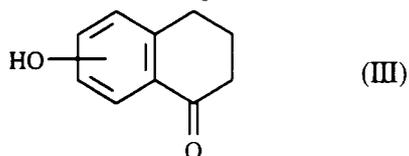
12. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 et 2, dans laquelle  $R_2$  et  $R_3$  forment ensemble un cycle avec le radical bivalent  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ , ainsi que leurs isomères optiques sous forme pure ou en mélange.

5 13. Composé selon l'une quelconque des revendications 1, 2, 11 et 12 qui est le spiro-[(7-(3'-(4-méthoxytétrahydropyran-4-yl)-benzyloxy)-3,4-dihydro[1H]naphtalén-2-one)-1,4'-tétrahydropyrane], ainsi que ses isomères optiques sous forme pure ou en mélange.

10 14. Procédé de préparation selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, caractérisé en ce que l'on soumet la méthoxy-3,4-dihydro[2H]naphtalén-1-one de formule (II) :



à une déméthylation, afin d'obtenir le composé de formule (III) :

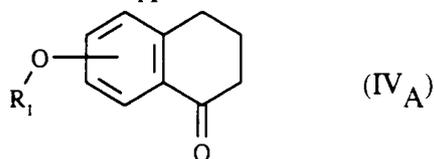


qui, soumis à l'action d'un halogénure de formule (III<sub>A</sub>) :



dans laquelle  $R_1$  est tel que défini pour les composés de formule (I) et X représente un atome d'halogène,

conduit au composé de formule (IV<sub>A</sub>) :



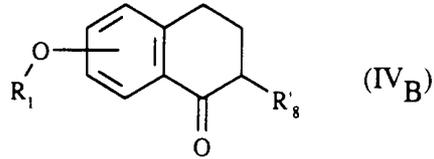
20 dans laquelle  $R_1$  est tel que défini précédemment,

celui-ci pouvant être soumis à l'action d'un halogénure de formule (V) :



dans laquelle X représente un atome d'halogène et R'g est choisi parmi un radical alkyle, alkényle, aralkyle et hétéroarylalkyle, chacun étant éventuellement substitué,

en présence d'une base forte, afin de conduire au composé de formule (IV<sub>B</sub>) :



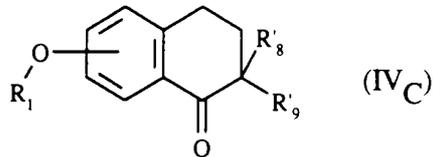
dans laquelle R<sub>1</sub> et R'g sont tels que définis précédemment,

puis éventuellement soumis, dans les mêmes conditions, à l'action d'un halogénure de formule (V') :



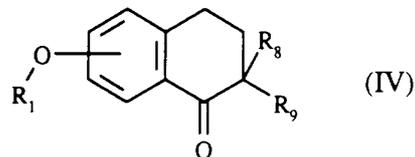
10                      dans laquelle X représente un atome d'halogène et R'g est choisi parmi un radical alkyle, alkényle, aralkyle et hétéroarylalkyle, chacun étant éventuellement substitué,

de façon à obtenir le composé de formule (IV<sub>C</sub>) :



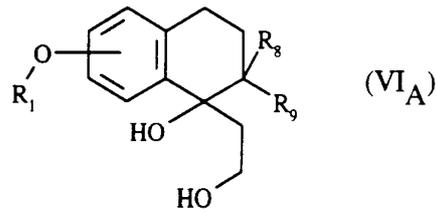
dans laquelle R<sub>1</sub>, R'g et R'g sont tels que définis précédemment,

l'ensemble des composés de formules (IV<sub>A</sub>), (IV<sub>B</sub>) et (IV<sub>C</sub>) formant l'ensemble des composés de formule (IV) :



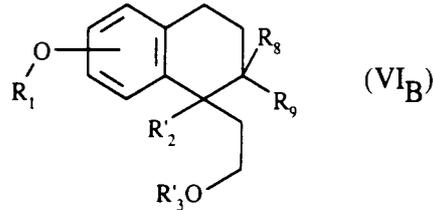
dans laquelle R<sub>1</sub> est tel que défini précédemment, R<sub>8</sub> est choisi parmi l'hydrogène et R'g, et R<sub>9</sub> est choisi parmi l'hydrogène et R'g,

qui, soumis à l'action de bromure d'allylmagnésium, conduisent après ozonolyse au composé de formule (VI<sub>A</sub>) :



dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>8</sub> et R<sub>9</sub> sont tels que définis précédemment,

pouvant éventuellement être mono- ou di- éthérifié, selon les conditions opératoires, en composé de formule (VI<sub>B</sub>) :

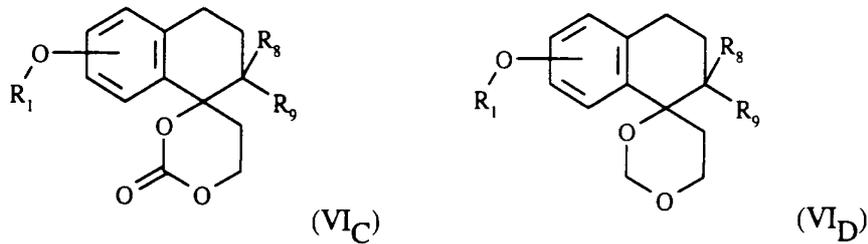


5

dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>8</sub> et R<sub>9</sub> sont tels que définis précédemment, R'<sub>2</sub> représente un radical alkoxy éventuellement substitué et R'<sub>3</sub> représente un radical alkyle éventuellement substitué,

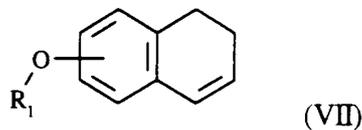
ou bien soumis à l'action de phosgène ou de dibromométhane afin d'obtenir respectivement les

10



dans lesquelles R<sub>1</sub>, R<sub>8</sub> et R<sub>9</sub> sont tels que définis précédemment,

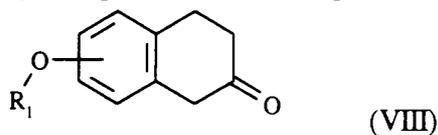
le composé de formule (IV<sub>A</sub>) pouvant également être réduit puis déshydraté de manière à obtenir le composé de formule (VII) :



15

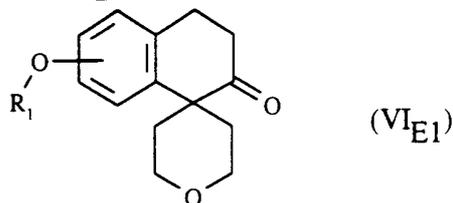
dans laquelle R<sub>1</sub> est tel que défini précédemment,

puis oxydé, et à nouveau déshydraté pour obtenir le composé de formule (VIII) :



dans laquelle  $R_1$  est tel que défini précédemment,

qui soumis à l'action d'un agent alkylant, en présence d'une base forte, en solvant approprié, conduit au composé de formule (VI<sub>E1</sub>) :



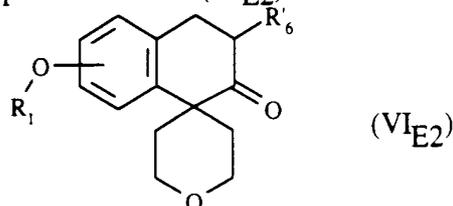
5 dans laquelle  $R_1$  est tel que défini précédemment,

celui-ci pouvant être soumis à l'action d'un agent alkylant de formule (IX) :



dans laquelle X représente un halogène et  $R'_6$  a la même signification que  $R'_8$  dans la formule (V) ci-dessus définie,

10 de manière à obtenir le composé de formule (VI<sub>E2</sub>) :



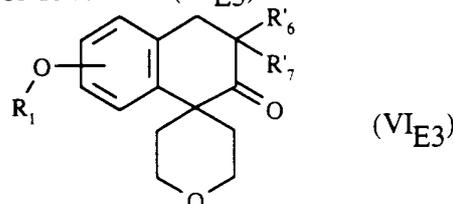
dans laquelle  $R_1$  et  $R'_6$  sont tels que précédemment définis,

pouvant être également soumis à une deuxième alkylation avec un composé de formule (X) :



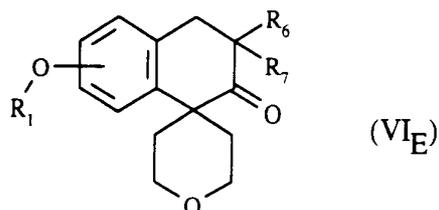
15 dans laquelle X représente un halogène et  $R'_7$  a la même signification que  $R'_8$  dans la formule (V) ci-dessus définie,

de façon à obtenir le composé de formule (VI<sub>E3</sub>) :



dans laquelle  $R_1$ ,  $R'_6$  et  $R'_7$  sont tels que définis précédemment,

l'ensemble des composés de formules (VI<sub>E1</sub>), (VI<sub>E2</sub>) et (VI<sub>E3</sub>) formant l'ensemble des composés de formule (VI<sub>E</sub>) :



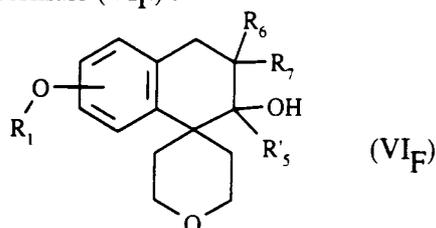
5 dans laquelle R<sub>1</sub> est tel que défini précédemment, R<sub>6</sub> est choisi parmi l'hydrogène et R'<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> est choisi parmi l'hydrogène et R'<sub>7</sub>,

composés de formule (VI<sub>E</sub>) qui peuvent être soumis au composé de formule (XI) :



dans laquelle X représente un halogène et R'<sub>5</sub> a la même signification que R'<sub>8</sub> dans la formule (V) ci-dessus définie,

10 pour obtenir le composé de formule (VI<sub>F</sub>) :



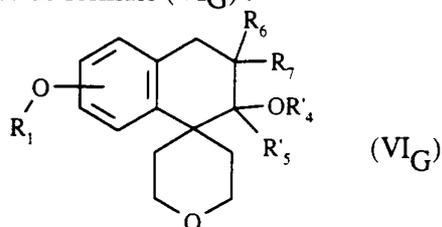
dans laquelle R<sub>1</sub>, R'<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> sont tels que précédemment définis,

dont la fonction alcool peut être étherifiée, selon les méthodes classiques, au moyen d'un halogénure de formule (XII) :



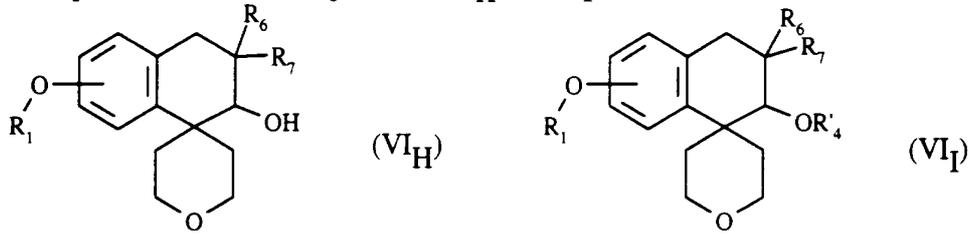
dans laquelle X représente un halogène et R'<sub>4</sub> représente un radical alkyle éventuellement substitué,

de façon à obtenir le composé de formule (VI<sub>G</sub>) :



20 dans laquelle R<sub>1</sub>, R'<sub>4</sub>, R'<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> sont tels que définis précédemment,

le composé de formule (VI<sub>E</sub>) pouvant également être réduit simplement en alcool selon des techniques classiques de réduction, puis éventuellement éthérifié, de façon à obtenir les composés de formules respectives (VI<sub>H</sub>) et (VI<sub>I</sub>) :



5                      dans lesquelles R<sub>1</sub>, R'<sub>4</sub>, R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> sont tels que définis précédemment,

l'ensemble des composés de formules (VI<sub>A</sub>) à (VI<sub>I</sub>) formant l'ensemble des composés de formule (I) qui sont le cas échéant purifiés selon une technique classique de purification, et dont on sépare, si on le souhaite, les isomères optiques selon une technique classique de séparation.

- 10    **15** Compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif au moins un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, seul ou en combinaison avec un ou plusieurs véhicules inertes, non toxiques et pharmaceutiquement acceptables.
- 15    **16.** Compositions pharmaceutiques selon la revendication 15 exerçant une activité inhibitrice de la 5-lipoxygénase, et utiles dans la prévention et le traitement de l'asthme, de la bronchite chronique, de la bronchopneumonie chronique obstructive, du syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte, des manifestations O.R.L., ophtalmologiques ou cutanées, des maladies inflammatoires intestinales ou systémiques, de l'arthrite, des pathologies cardiovasculaires, de l'athérosclérose, de l'ischémie myocardique, du choc endotoxinique, de l'eczéma ainsi que du psoriasis.

RAPPORT DE RECHERCHE  
PRELIMINAIRE

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

2731704  
N° d'enregistrement  
national

FA 511363  
FR 9503036

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
A	FR-A-2 199 461 (ROUSSEL-UCLAF) * revendications; exemples 4,5 * ---	1-16
D,A	EP-A-0 581 464 (ZENECA) * revendications; exemples * ---	1-16
D,A	US-A-5 268 379 (J. F. DELLARIA) * revendications; exemples * ---	1-16
A	EP-A-0 375 368 (ICI-PHARMA) * page 11, ligne 24 - page 12, ligne 51; revendications * ---	1-16
A	EP-A-0 375 452 (ICI-PHARMA) * page 8, ligne 37 - page 9, ligne 46; revendications * -----	1-16
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CL.6)
		C07C C07D
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
14 Décembre 1995		Wright, M
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES		
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant		