SEBASTIAN.

PCT

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

CSA673570

Organizacion y Digitalizacion CSA Ltda

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** 09-80210

54. **TÍTULO** NUEVOS DERIVADOS TRICÍCLICOS, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL**

71. **SOLICITANTE** LES LABORATOIRES SERVIER

DOMICILIO COURBEVOIE, CEDEX, FRANCIA

74. **APODERADO** JUAN MANUEL SERRANO CASTILLO

1/2

22. **BOGOTÁ, D. C.,** JULIO DE 2009

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 09-080210- -00000-0000

Fecha: 2009-07-31 18:05:01 Dep: 2020 NUECREACIONI
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 348

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 **SOLICITUD DE:**

[X] Patente de Invención [ ] Patente de Modelo de Utilidad

[X] Capítulo I. [ ] Capítulo II.

SOLICITANTES (71)	Nombre:	**LES LABORATOIRES SERVIER**	**IDENTIFICACION**
	Dirección:	**12, place de la Défense, F-92415 Courbevoie Cedex, Francia.**	C.C. [ ] NIT [ ]
	Teléfono:	**01.55.72.60.00 01.55.72.72.13**	C.E. [ ] Otro [ ]
	E-Mail:		Cual _____
	Domicilio:	**12, place de la Défense, F-92415 Courbevoie Cedex, Fr.**	Número _____
REPRESENTANTE O APODERADO (74)	Nombre:	**JUAN MANUEL SERRANO CASTILLO**	**IDENTIFICACION**
	Dirección:	Carrera 11 No. 86 -32 (Oficina 101) Bogotá, D.C.	C.C. [X] NIT [ ]
	Teléfono:	7420191 Fax: 5300958	C.E. [ ] Otro [ ]
	E-Mail:	estrategia@estrategiajuridica.net	Número 79'875.670 TP 124.953
INVENTOR(ES) (72)	Nombre:	1. Patrick CASARA 2.Thierry LE DIGUARHER 3. Olivier GENESTE 4. John HICKMAN	**IDENTIFICACION**
	Dirección:	(En hoja anexa)	C.C. [ ] NIT [ ]
	Teléfono:		C.E. [ ] Otro [ ]
	E-Mail:		Número _____
	Domicilio:	FRANCIA	

PCT (86)
Solicitud Internacional N°: **PCT/FR2008/000121** Fecha **01/02/2008**
Publicación Internacional N°: **WO/2008/110691 A1** Fecha **18/09/2008**

Título (54): **NUEVOS DERIVADOS TRICÍCLICOS, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN.** [redacted] folio 387.

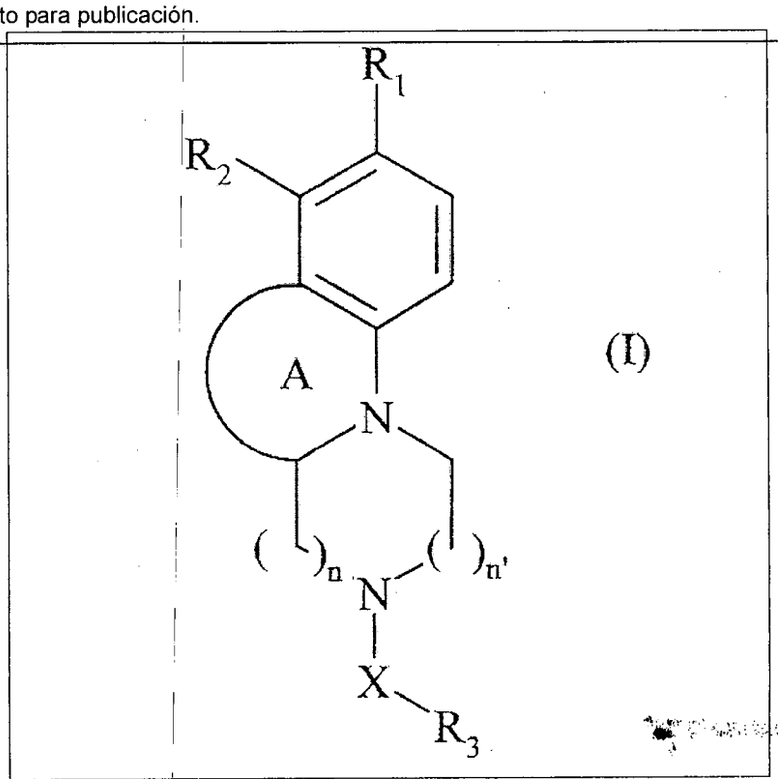
Clasificación Internacional (51):

Prioridad SI [ ] NO [ ]	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) N° de Solicitud

Comprobante de Pago No.: **Fecha**

ANEXOS

- [X] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [ ] Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.
- [ ] Comprobante de pago de la tasa por concepto de reivindicación de prioridad.
- [X] Poderes, si fuere el caso.
- [X] Certificado de existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídico.
- [ ] Copia certificada de la primera solicitud, si se reivindica prioridad.
- [ ] Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad.
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [X] Descripción de la invención.
- [X] Una o más reivindicaciones.
- [X] Dibujos y/o planos necesarios.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de la comunidad de las comunidades indígenas.
- [ ] De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- [X] Arte final 12x12 y 6x6 cm.
- [X] Resumen y extracto para publicación.



(I)

NOMBRE: **JUAN MANUEL SERRANO CASTILLO**

FIRMA:

C.C. 79.875.670 TP. 124.953

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

PATENTE [X] MODELO DE UTILIDAD [ ] DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

SOLICITANTE/S. RAZON SOCIAL O APELLIDOS Y NOMBRES: LES LABORATOIRES SERVIER

DOMICILIO: COURBEVOLE CEDEX, FRANCIA

APODERADO: JUAN MANUEL SERRANO CASTILLO

TITULO: NUEVOS DERIVADOS TRICICLICOS, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACION Y LAS COMPOSICIONES

VER RESPALDO CLASIFICACION

EXPEDIENTE No. FECHA DE SOLICITUD ROLLO MICROFILM

CERTIFICADO No. FECHA DE CONCESION VIGENCIA DESDE HASTA

PRORROGA CAMBIO DE NOMBRE

TRASPASO A

INVENTOR (ES): 1. PATRICK CASARA 2. THIERRY LE DIGUARHER 3. OLIVIER GENESTE 4. JOHN HICKMAN

OTROS

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO TEMATICO

PATENTE DE INVENCION ___ PCT X MODELO DE UTILIDAD ___ DISEÑO INDUSTRIAL

21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud:

51) Clasificación Internacional :

71)Solicitante(s)
LES LABORATOIRES SERVIER

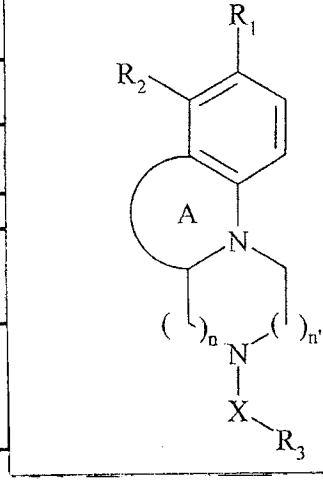
72) Inventor(es) 1. PATRICK CASARA 2. THIERRY LE DIGUARHER
3. OLIVIER GENESTE 4. JONH HICKMAN

74) Agente:

30) Prioridad (31) *No. Priodidad* 32) *Fecha* (33) *País*

85) Fecha inicio fase nacional:
86) Datos relativos a la presentación de la solic. PCT
Fecha de presentación de la solicitud:
No. de solicitud *PCT/*

(87) Publicación internacional:
Fecha:
No. Publicación : WO



(I)

(54) Titulo:
NUEVOS DERIVADOS TRICICLICOS, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LOS CONTIENEN

(57) Resumen:
VER ANEXOS

CONTINUA AL RESPALDO ...

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACION
SOLICITUD DE PATENTE DE MODELO DE UTILIDAD

(21) N° de solicitud: 22) Fecha de solicitud: (30) Prioridad (31) *No. Priodidad* 32) *Fecha* (33) *País*	(51) Int Cl: (71)Solicitante(s) LES LABORATOIRES SERVIER (72) Inventor(es) 1. PATRICK CASARA 2. THIERRY LE DIGUARHER 3. OLIVIER GENESIE 4. JONH HICKMAN (74) Apoderado: JUAN MANUEL SERRANO CASTILLO
(54) Titulo: NUEVOS DERIVADOS TRICICLICOS, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACION Y LAS COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LOS CONTIENEN.	

Resumen - Reivindicación(es) : VER ANEXOS

ANEXO No. 1

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN - REIVINDICACIONES Y RESUMEN.

NUEVOS DERIVADOS TRICÍCLICOS, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN.

LES LABORATOIRES SERVIER

NEW TRICYCLIC COMPOUNDS, A PROCESS FOR THEIR PREPARATION AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEM

LES LABORATOIRES SERVIER
35 , rue de Verdun
92284 SURESNES Cedex
France

INVENTORS : **Patrick CASARA**
Thierry LE DIGUARHER
Olivier GENESTE
John HICKMAN

The present invention relates to new tricyclic compounds, to a process for their preparation and to pharmaceutical compositions containing them.

The compounds of the present invention are new and have very valuable pharmacological characteristics in the field of apoptosis and cancerology.

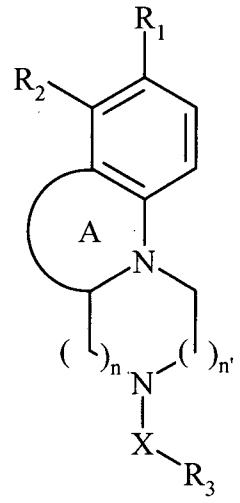
Apoptosis, or programmed cell death, is a crucial physiological process in embryo development and in maintaining tissue homeostasis.

Apoptotic-type cell death causes morphological changes, such as condensation of the nucleus, DNA fragmentation and biochemical phenomena, such as the activation of caspases which cause damage to key structural components of the cell, so inducing its disassembly and death. Regulation of the process of apoptosis is complex and involves the activation or repression of several intracellular signalling pathways (Cory S. *et al.*, Nature Review Cancer, 2002, 2, 647-656).

Disturbances in apoptosis are involved in certain pathologies. Increased apoptosis is associated with neurodegenerative diseases, such as Parkinson's disease, Alzheimer's disease and ischaemia. Conversely, deficiencies in the execution of apoptosis play a significant role in the development of cancers and their chemoresistance, in auto-immune diseases, inflammatory diseases and viral infections. Accordingly, absence of apoptosis is one of the phenotypic signatures of cancer (Hanahan D. *et al.*, Cell 2000, 100, 57-70).

The compounds of the present invention, in addition to being new, have pro-apoptotic properties that mean they can be used in pathologies involving a defect in apoptosis, such as, for example, in the treatment of cancer.

The present invention relates more especially to a compound of formula (I) :



(I)

wherein :

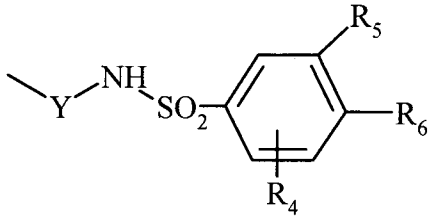
- A represents a 5, 6 or 7-membered aromatic or non-aromatic ring which may contain 1 or 2 hetero atoms selected from oxygen, sulphur and nitrogen, it being possible for the latter to be substituted by a linear or branched (C_1-C_6)alkyl group, it being understood that the ring A so defined cannot contain 2 sulphur atoms or 2 oxygen atoms and that one of the ring members may be a C=O group,

- n and n', which may be identical or different, represent 0, 1 or 2, where $0 < n + n' < 4$,

- R_3 represents an aryl or heteroaryl group,

- X represents a linear or branched alkylene chain containing from 1 to 6 carbon atoms, one or two of which carbon atoms may be replaced by an oxygen atom, a cycloalkylene group, an arylene group, a heteroarylene group or SO_2 group,

- one of the groups R_1 and R_2 represents a hydrogen atom and the other represents a group of formula (II) :



(II)

wherein :

- Y represents a C=O or CH_2 group,
- R_5 represents a hydrogen atom in which case R_6 represents a hydrogen atom or a $-NR_7R'_7$ or $-CH_2-NR_7R'_7$ group wherein each of R_7 and R'_7, which may be identical or different, independently of the other represents a hydrogen atom or a linear or branched (C_1-C_6)alkyl group substituted by one or more aryl, heteroaryl, aryloxy, heteroaryloxy, arylthio, heteroarylthio, heterocycloalkyl or $-NR_{10}R'_{10}$ groups wherein :
  * R_{10} and R'_{10}, which may be identical or different, are selected from hydrogen, linear or branched (C_1-C_6)alkyl, linear or branched (C_1-C_6)alkoxy, aryl and heteroaryl, or
  * R_{10} and R'_{10} form a saturated or unsaturated cyclic or bicyclic group which may be substituted by a hetero atom selected from oxygen, nitrogen and sulphur, it being understood that one or more of the ring members may represent a C=O group or may be substituted as indicated in the definition of a heterocycloalkyl given below,

  or R_5 and R_6 form with the two carbon atoms carrying them an aromatic or non-aromatic ring containing 5 or 6 ring members, one nitrogen atom of which being in the position *para* to the SO_2 group, and which may contain in addition to the nitrogen atom a further nitrogen atom and/or a SO_2 group, the ring so defined being substituted by an R_7 group as defined above,
- R_4 represents a halogen atom or an NO_2, R_8, SO_2-R_9, linear or branched (C_1-C_6)-alkyl or linear or branched (C_1-C_6)alkoxy group, wherein R_8 may have any of the values of R_7 as defined above,
- R_9 represents an amino group or a linear or branched (C_1-C_6)alkyl group optionally substituted by one or more halogen atoms,

it being understood that :

- "aryl" is understood to mean a phenyl, naphthyl or biphenyl group,

- "heteroaryl" is understood to mean any mono- or bi-cyclic group having at least one aromatic moiety and containing from 5 to 10 ring members and which may contain from 1 to 3 hetero atoms selected from oxygen, sulphur and nitrogen, such as the groups furan, thiophene, pyrrole, imidazoline, pyridine, quinoline, isoquinoline, chroman, indole, benzothiophene, benzofuran, 1,3-benzodioxole and 2,3-dihydro-1,4-benzodioxine,
- "heterocycloalkyl" is understood to mean any mono- or bi-cyclic non-aromatic group containing from 4 to 10 ring members and which may contain from 1 to 3 hetero atoms selected from oxygen, sulphur and nitrogen,
- "cycloalkyl" is understood to mean any mono- or bi-cyclic non-aromatic group containing from 4 to 10 ring members,

it being possible for the aryl, heteroaryl, heterocycloalkyl and cycloalkyl groups so defined to be substituted by from 1 to 3 groups selected from linear or branched $(C_1\text{-}C_6)$alkyl optionally substituted by a hydroxy or amino group, linear or branched $(C_1\text{-}C_6)$alkoxy, hydroxy, carboxy, formyl, nitro, cyano, amino, linear or branched polyhalo-$(C_1\text{-}C_6)$alkyl, alkoxycarbonyl and halogen atoms,

- "arylene", "heteroarylene" and "cycloalkylene" are understood to mean, respectively, an aryl, heteroaryl or cycloalkyl group as defined above, inserted instead of a carbon atom of the alkylene chain,

its enantiomers and diastereoisomers, and addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid or base.

Among the pharmaceutically acceptable acids there may be mentioned by way of non-limiting example hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulphuric acid, phosphonic acid, acetic acid, trifluoroacetic acid, lactic acid, pyruvic acid, malonic acid, succinic acid, glutaric acid, fumaric acid, tartaric acid, maleic acid, citric acid, ascorbic acid, oxalic acid, methanesulphonic acid, camphoric acid, etc...

Among the pharmaceutically acceptable bases there may be mentioned by way of non-

limiting example sodium hydroxide, potassium hydroxide, triethylamine, tert-butylamine, etc..

Y advantageously represents a C=O group.

The preferred value for n and n' is 1.

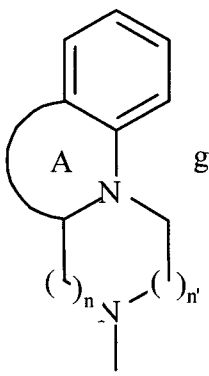
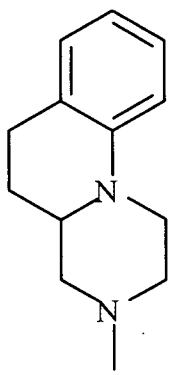
The preferred R_4 groups are the groups NO_2 and SO_2CF_3.

The preferred $X\text{-}R_3$ groups are the ([1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl groups optionally substituted by one or more groups selected from halogen, cyano, amino, aminomethyl and trifluoromethyl.

R_5 preferably represents a hydrogen atom.

The preferred R_7 groups are the groups 1-(*N*,*N*-dimethylamino)-4-(phenylsulphanyl)-butan-3-yl and 1-($NR_{10}R'_{10}$)-4-(phenylsulphanyl)-butan-3-yl, R_{10} and R'_{10} being such that they form a saturated or unsaturated cyclic or bicyclic group optionally substituted by a hetero atom selected from oxygen, nitrogen and sulphur.

R'_7 advantageously represents a hydrogen atom.

The preferred  group is the group  .

More especially, the invention relates to compounds of formula (I) which are :

- *N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide,
- *N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide bistrifluoroacetate,
- *N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-chloro-[1,1'-biphenyl]-3-yl)methyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-3-nitro-4-{[2-(phenylsulphanyl)ethyl]amino}benzenesulphonamide,
- *N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-chloro-[1,1'-biphenyl]-3-yl)methyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-3-nitro-4-{[2-(phenylsulphanyl)ethyl]amino}benzenesulphonamide hydrochloride,
- *N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-chloro-[1,1'-biphenyl]-4-yl)methyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-3-nitro-4-{[2-(phenylsulphanyl)ethyl]amino}benzenesulphonamide,
- *N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-chloro-[1,1'-biphenyl]-4-yl)methyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-3-nitro-4-{[2-(phenylsulphanyl)-ethyl]amino}benzenesulphonamide hydrochloride,
- *N*-{[(4a*S*,*R*)-3-([1,1'-biphenyl]-2-ylmethyl)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl]carbonyl}-4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide,
- *N*-{[(4a*S*,*R*)-3-([1,1'-biphenyl]-2-ylmethyl)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl]carbonyl}-4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide bis(hydrochloride),
- *N*-{[(4a*S*,*R*)-3-(2-benzylbenzyl)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]-quinolin-8-yl]carbonyl}-3-nitro-4-{[2-(phenylsulphanyl)ethyl]amino}benzenesulphonamide,
- *N*-{[(4a*S*,*R*)-3-(2-benzylbenzyl)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]-quinolin-8-yl]carbonyl}-3-nitro-4-{[2-(phenylsulphanyl)ethyl]amino}benzenesulphonamide hydrochloride,
- 3-nitro-*N*-({(4a*S*,*R*)-3-[2-(2-phenylethyl)benzyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-{[2-(phenylsulphanyl)ethyl]amino}-

benzenesulphonamide,

- *N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-3-nitro-4-{[2-(phenylsulphanyl)ethyl]-amino}benzenesulphonamide,
- *N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-3-nitro-4-[(2-phenoxyethyl)amino]-benzenesulphonamide,
- *N*-{[(4a*S*,*R*)-3-([1,1'-biphenyl]-2-ylmethyl)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino-[1,2-*a*]quinolin-8-yl]carbonyl}-3-nitro-4-[(3-phenylpropyl)amino]benzene-sulphonamide,
- 4-[(2-anilinoethyl)amino]-*N*-{[(4a*S*,*R*)-3-([1,1'-biphenyl]-2-ylmethyl)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl]carbonyl}-3-nitrobenzene-sulphonamide,
- *N*-{[(4a*S*,*R*)-3-([1,1'-biphenyl]-2-ylmethyl)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino-[1,2-*a*]quinolin-8-yl]carbonyl}-4-{[3-(dimethylamino)propyl][2-(phenylsulphanyl)-ethyl]amino}-3-nitrobenzenesulphonamide,
- *N*-{[(4a*S*,*R*)-3-([1,1'-biphenyl]-2-ylmethyl)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino-[1,2-*a*]quinolin-8-yl]carbonyl}-4-{[3-(dimethylamino)propyl][2-(phenylsulphanyl)-ethyl]amino}-3-nitrobenzenesulphonamide hydrochloride,
- *N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-{[3-(dimethylamino)propyl]amino}-3-nitrobenzenesulphonamide,
- *N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)benzenesulphonamide,
- 4-{[(2-aminoethyl)(2-phenylethyl)amino]methyl}-*N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}-carbonyl)benzenesulphonamide,
- 4-{[(2-aminoethyl)(2-phenylethyl)amino]methyl}-*N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}-carbonyl)benzenesulphonamide tris(trifluoroacetate),
- *N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-7-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenyl-

sulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide,

- *N*-{[(4a*S*,*R*)-3-([1,1'-biphenyl]-2-ylmethyl)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino-[1,2-*a*]quinolin-7-yl]carbonyl}-4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)-methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide,
- *N*-{[2-([1,1'-biphenyl]-2-ylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrazino[1,2-*a*]indol-8-yl]-carbonyl}-4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}-amino)-3-nitrobenzenesulphonamide,
- *N*-{[2-([1,1'-biphenyl]-2-ylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrazino[1,2-*a*]indol-8-yl]-carbonyl}-4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}-amino)-3-nitrobenzenesulphonamide bis(hydrochloride),
- *N*-({2-[(4'-chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-1,2,3,4-tetrahydropyrazino[1,2-*a*]-indol-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]-propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide,
- *N*-({2-[(4'-chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-1,2,3,4-tetrahydropyrazino[1,2-*a*]-indol-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]-propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide bis(hydrochloride),
- *N*-({(10a*S*,*R*)-2-[(4'-chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-*a*]indol-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenyl-sulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide,
- *N*-({(4a*R*)-3-[(4'-chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenyl-sulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide,
- *N*-({(4a*R*)-3-[(4'-chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenyl-sulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide bis(hydrochloride),
- *N*-({(4a*S*)-3-[(4'-chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenyl-sulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide,
- *N*-({(4a*S*)-3-[(4'-chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenyl-sulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide bis(hydrochloride),
- *N*-{[(4a*S*)-3-([1,1'-biphenyl]-2-ylmethyl)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-

a]quinolin-8-yl]carbonyl}-4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)-methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide,

- *N*-{[(4a*S*)-3-([1,1'-biphenyl]-2-ylmethyl)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl]carbonyl}-4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)-methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide bis(hydrochloride),
- *N*-{[(4a*R*)-3-([1,1'-biphenyl]-2-ylmethyl)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino-[1,2-*a*]quinolin-8-yl]carbonyl}-4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)-methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide,
- *N*-{[(4a*R*)-3-([1,1'-biphenyl]-2-ylmethyl)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino-[1,2-*a*]quinolin-8-yl]carbonyl}-4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)-methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide tris(hydrochloride),
- *N*-{[(4a*S,R*)-3-([1,1'-biphenyl]-2-ylsulphonyl)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl]carbonyl}-3-nitro-4-{[2-(phenylsulphanyl)ethyl]-amino}benzenesulphonamide,
- *N*-({(4a*S,R*)-3-[(4'-chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-{(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenyl-sulphanyl)methyl]propyl}-3,4-dihydro-2*H*-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulphonamide 1,1-dioxide,
- *N*-({(4a*S,R*)-3-[(4'-chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-{(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenyl-sulphanyl)methyl]propyl}-4*H*-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulphonamide 1,1-dioxide,
- N-({(10aα)-2-[(4'-chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-1,2,3,4,10,10a-hexa-hydropyrazino[1,2-*a*]indol-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide bishydrochloride,
- N-({(10aβ)-2-[(4'-chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-1,2,3,4,10,10a-hexahydropyrazino[1,2-*a*]indol-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide bishydrochloride,
- N-({(10aα)-2-[(4'-chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-1,2,3,4,10,10a-hexahydropyrazino[1,2-*a*]indol-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(4-morpholinyl)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide

bishydrochloride,

- N-({(10aα)-2-[(4'-chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-1,2,3,4,10,10a-hexahydropyrazino[1,2-*a*]indol-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(4-morpholinyl)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-[(trifluoromethyl)sulphonyl]benzenesulphonamide bishydrochloride,
- N-[((4a*R*)-3-{[2-(4-chlorophenyl)-5,5-dimethyl-1-cyclohexen-1-yl]methyl}-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl)carbonyl]-4-({(1*R*)-3-(4-morpholinyl)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-[(trifluoromethyl)-sulphonyl]benzenesulphonamide bishydrochloride,
- N-[((10aβ)-2-{[2-(4-chlorophenyl)-5,5-dimethyl-1-cyclohexen-1-yl]methyl}-1,2,3,4,10,10a-hexahydropyrazino[1,2-*a*]indol-8-yl)carbonyl]-4-({(1*R*)-3-(4-morpholinyl)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-[(trifluoromethyl)-sulphonyl]benzenesulphonamide bishydrochloride,
- N-[((4a*R*)-3-{[4-(4-chlorophenyl)-3-pyridyl]methyl}-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1H-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl)carbonyl]-4-({(1*R*)-2-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]ethyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide trihydrochloride,
- N-({(4a*R*)-3-[(4-amino-4'-chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitro-benzenesulphonamide trihydrochloride,
- N-[((4a*R*)-3-{[4-(aminomethyl)-4'-chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl]methyl}-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl)carbonyl]-4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzene-sulphonamide trihydrochloride,
- N-[((4a*R*)-3-{[3'-fluoro-4'-chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl]methyl}-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl)carbonyl]-4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzene-sulphonamide bishydrochloride,
- N-[((4a*R*)-3-{[4'-(trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl]methyl}-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl)carbonyl]-4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitro-

benzenesulphonamide bishydrochloride,

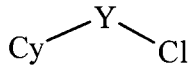
- N-[((4a*R*)-3-{[4'-cyano-[1,1'-biphenyl]-2-yl]methyl}-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl)carbonyl]-4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide bishydrochloride,
- N-({(4a*R*)-3-[2-(1,3-benzodioxol-5-yl)benzyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide bishydrochloride,
- N-({(4a*R*)-3-[(4'-chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(4-morpholinyl)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide bishydrochloride,
- N-({(4a*R*)-3-[(4'-chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(4-morpholinyl)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-[(trifluoromethyl)sulphonyl]-benzenesulphonamide bishydrochloride,
- N-({(4a*R*)-3-[(4'-chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(4-methyl-1-piperazinyl)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide bishydrochloride,
- N-({(4a*R*)-3-[(4'-chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(1-piperidyl)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide bishydrochloride,
- N-({(4a*R*)-3-[(4'-chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(1-pyrrolidinyl)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide bishydrochloride,
- N-({(4a*R*)-3-[(4'-chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(3,6-dihydro-1(2*H*)-pyridyl)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide

bishydrochloride,

- N-({(4a*R*)-3-[(4'-chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(1-azepanyl)-1-[(phenyl-sulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide bishydrochloride,
- N-({(4a*R*)-3-[(4'-chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3--((1*R*,5*S*)-3-azabicyclo-[3.1.0]hex-3-yl)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzene-sulphonamide bishydrochloride,
- sodium *N*-({(4a*R*)-3-[(4'-chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenyl- sulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide.

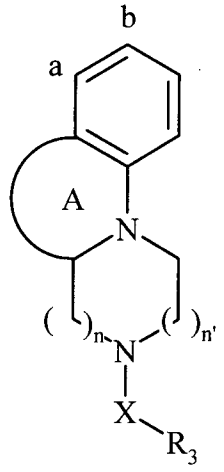
The enantiomers, diastereoisomers and addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid or base of the preferred compounds of the invention form an integral part of the invention.

The invention relates also to a process for the preparation of a compound of formula (I), characterised in that there is used as starting material a compound of formula (III) :



(III)

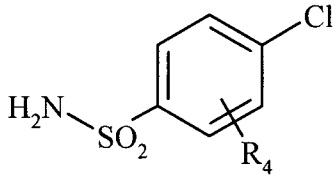
wherein Y is as defined for formula (I) and Cy represents a fused tricyclic system of formula (IV) :



(IV)

wherein A, X, n, n' and R_3 are as defined for formula (I), the -Y-Cl group being attached in the a or b position of the tricyclic system so defined,

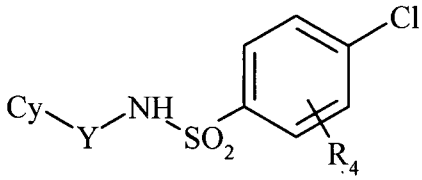
which compound of formula (III) is condensed, in a basic medium in the presence or absence of a coupling agent, with a compound of formula (V) :



(V)

wherein R_4 is as defined for formula (I),

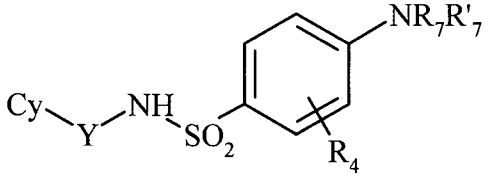
to obtain a compound of formula (VI) :



(VI)

wherein Cy, Y and R_4 are as defined hereinbefore,

which is condensed with a compound of formula $HNR_7R'_7$ wherein R_7 and R'_7 are as defined for formula (I) to yield a compound of formula (I/a), a particular case of the compound of formula (I) :



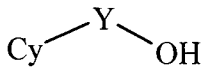
(I/a)

wherein Cy, Y, R_4, R_7 and R'_7 are as defined hereinbefore,

which may be purified according to a conventional separation technique, which is converted, if desired, into addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid or base and which is optionally separated into its isomers according to a conventional separation technique.

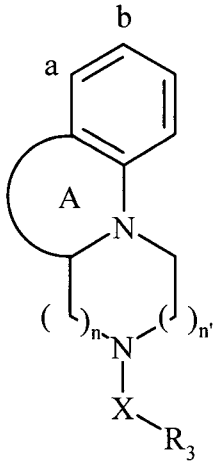
The compounds of formulae (III) and (V) are either commercial compounds or are accessible to a person skilled in the art by conventional chemical reactions described in the literature.

An advantageous variant relates to a process for the preparation of a compound of formula (I), characterised in that there is used as starting material a compound of formula (III') :



(III')

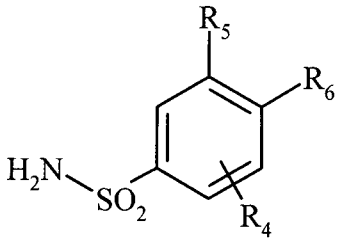
wherein Y is as defined for formula (I) and Cy represents a fused tricyclic system of formula (IV) :



(IV)

wherein A, X, R_3, n and n' are as defined for formula (I), the -Y-OH group being attached in the a or b position of the tricyclic system so defined,

which compound of formula (III') is condensed, in a basic medium in the presence of a coupling agent, with a compound of formula (VII) :



(VII)

wherein R_4, R_5 and R_6 are as defined for formula (I),
to yield a compound of formula (I) which may be purified according to a conventional separation technique, which is converted, if desired, into addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid or base and which is optionally separated into its isomers according to a conventional separation technique.

The compounds of formulae (III') and (VII) are either commercial or are accessible to a person skilled in the art by conventional chemical reactions described in the literature.

The pharmacological study of the compounds of the invention has shown that they have pro-apoptotic properties. The ability to reactivate the apoptotic process in cancerous cells is of major therapeutic interest in the treatment of cancers.
More especially, the compounds according to the invention will be useful in the treatment of chemo- or radio-resistant cancers, and in malignant haemopathies and in small-cell lung cancer.
Among the treatment of cancers envisaged there may be mentioned, without imposing any limitation, cancers of the bladder, brain, breast and uterus, chronic lymphoid leukaemias, cancers of the colon, œsophagus and liver, lymphoblastic leukaemias, follicular lymphomas, melanomas, malignant haemopathies, myelomas, ovarian cancers, non-small-cell lung cancers, prostate cancers and small-cell lung cancers.

The present invention relates also to pharmaceutical compositions comprising at least one compound of formula (I) on its own or in combination with one or more pharmaceutically acceptable excipients.

Among the pharmaceutical compositions according to the invention there may be

mentioned more especially those that are suitable for oral, parenteral, nasal, per- or trans-cutaneous, rectal, perlingual, ocular or respiratory administration, especially tablets or dragées, sublingual tablets, sachets, packets, gelatin capsules, glossettes, lozenges, suppositories, creams, ointments, dermal gels, and drinkable or injectable ampoules.

The dosage varies according to the sex, age and weight of the patient, the route of administration, the nature of the therapeutic indication, or any associated treatments, and ranges from 0.01 mg to 1 g per 24 hours in one or more administrations.

Moreover, the present invention relates also to the combination of a compound of formula (I) with an anticancer agent selected from genotoxic agents, mitotic poisons, anti-metabolites, proteasome inhibitors and kinase inhibitors, and to the use of that type of combination in the manufacture of medicaments for use in the treatment of cancer.

The compounds of the invention may also be used in combination with radiotherapy in the treatment of cancer.

The following Preparations and Examples illustrate the invention but do not limit it in any way.

Preparation 1 : (4a*S*,*R*)-3-[(4'-Chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylic acid hydrochloride

Step A : 6-Methoxy-2-quinolinecarbaldehyde

Selenium oxide is added in portions to a solution of 6-methoxy-2-methylquinoline (42 g) in 400 ml of a mixture of dioxane/H_2O (5 %) and then the whole is heated at reflux overnight. The mixture is left to cool, the metal is removed by filtration and concentration to dryness is carried out. The resulting dark brown solid is purified by chromatography over a silica column (heptane/AcOEt 80/20) to yield the title product in the form of a white solid.

Step B : 2-{[(6-Methoxy-2-quinolyl)methyl]amino}ethanol

9.5 ml of 3-aminopropanol are added to a suspension of the compound obtained in Step A (28 g) in 200 ml of EtOH, and the whole is refluxed using a Dean-Stark apparatus overnight. The reaction mixture is then concentrated to dryness and taken up in a volume of 200 ml of EtOH at 0°C ; 14 g of $NaBH_4$ are then added in portions. The whole is then heated at reflux overnight. The reaction mixture is then concentrated to dryness, hydrolysed with H_2O and extracted with CH_2Cl_2. Drying over $MgSO_4$ and concentration to dryness yield an oil which gradually crystallises. The crystals are then triturated in diisopropyl ether, filtered and dried to yield the title product in the form of beige crystals.

Step C : 2-{[(6-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-quinolyl)methyl]amino}ethanol

169 g of Raney nickel are added in portions to a solution of the compound obtained in Step B (33 g) in a mixture of 50/50 MeOH/KOH 1M (1.2l). The whole is then stirred at ambient temperature overnight. The metal is then removed by filtration and the filtrate is concentrated to dryness. The residue is then taken up in CH_2Cl_2, hydrolysed with H_2O and then extracted several times with CH_2Cl_2. The extracts are then combined, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated to dryness. The resulting crystals are triturated in diisopropyl ether, filtered and dried to yield the title compound in the form of white crystals.

Step D : (4a*S*,*R*)- 8-Methoxy-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline

P_2O_5 (18 g) is added to a suspension of the compound obtained in Step C (10 g) in 200 ml of *o*-xylene. The whole is then heated at 150°C overnight. The mixture is left to cool, concentration to dryness is carried out and then cold hydrolysis is carried out slowly with H_2O, 5N NaOH is then added slowly without heating and the whole is stirred at ambient temperature for 30 minutes. The reaction mixture is then extracted several times with CH_2Cl_2, dried over $MgSO_4$ and concentrated to dryness to obtain a brown oil

corresponding to the title product, which is used directly without purification in the following Step.

Step E : (4a*S*,*R*)-3-Benzyl-8-methoxy-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]-quinoline

The compound obtained in Step D (7 g) is dissolved in 100 ml of DMF, and there are then added in succession 8.85 g of K_2CO_3, 4.2 ml of benzyl bromide and 100 mg of NaI, and the whole is heated at 80°C for 2 hours. Concentration to dryness is carried out and the residue is taken up in AcOEt. The organic phase is washed with H_2O, then with a saturated LiCl solution and then with a saturated NaCl solution. The organic phase is dried over $MgSO_4$ and concentrated to dryness. The residue is purified by chromatography over a silica column (heptane/AcOEt 95/5) to yield the title product in the form of a creamy white solid.

Step F : (4a*S*,*R*)-3-Benzyl-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl trifluoromethanesulphonate

A solution of 1M BBr_3/CH_2Cl_2 is added to a solution of the compound obtained in Step E (5 g) in 100 ml of CH_2Cl_2 at 0°C and the whole is then stirred while returning gradually to ambient temperature. The temperature and stirring are maintained overnight. The mixture is then returned to 0°C and 50 ml of MeOH are added slowly and the mixture is stirred at ambient temperature for 30 minutes. The reaction mixture is then concentrated to dryness and taken up several times with diisopropyl ether. The resulting beige crystals are then filtered off and dried. The crystals are then dissolved in 100 ml of CH_2Cl_2, and 11.6 ml of Et_3N and the triflate donor (8.84 g) are then added dropwise, and the whole is stirred at ambient temperature. Hydrolysis with H_2O is carried out and then extraction twice with CH_2Cl_2. The organic extracts are combined, dried over $MgSO_4$ and concentrated to dryness. The residue is then purified by chromatography over a silica column (heptane/AcOEt 9/1) to yield the title product in the form of creamy white crystals.

Step G : Methyl (4a*S*,*R*)-3-benzyl-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]-

quinoline-8-carboxylate

The compound obtained in Step F (3.6 g) is dissolved in 100 ml of a DMSO/MeOH (3/2) mixture and then there are added in succession 2.6 ml of Et_3N, 0.19 g of $Pd(OAc)_2$ and 0.935 g of dppf ligand. The mixture is degassed under argon for 20 minutes, then carbon monoxide is bubbled through for 30 minutes and the mixture is then saturated with carbon monoxide for 15 minutes. The whole is then hermetically sealed and heated at 65 °C for 3 hours. The mixture is allowed to cool and the carbon monoxide is removed with argon. The reaction mixture is then hydrolysd with H_2O and extracted with AcOEt. The organic extracts are combined, dried over $MgSO_4$ and concentrated to dryness. The residue is purified by chromatography over a silica column to yield the title product in the form of an oil which crystallises.

Step H : Methyl (4a*S*,*R*)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylate

0.64 g of 10% Pd/C and then 2.4 g of NH_4COOH are added in succession to a solution of the compound obtained in Step G (3.2 g) in 100 ml of a mixture of THF/MeOH (50/50), and the whole is heated at 50°C for 4 hours. The reaction mixture is then cooled and filtered, and the filtrate is concentrated to dryness. The resulting solid is taken up in diisopropyl ether, triturated, filtered and concentrated to dryness to yield the title product in the form of a white solid.

Step I : Methyl (4a*S*,*R*)-3-[(4'-chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylate

The compound obtained in Step H (7 g) is dissolved in 100 ml of DMF, there are then added in succession 8.85 g of K_2CO_3, 4.2 ml of 4-chloro-2'-(chloromethyl)-1,1'-biphenyl and 100 mg of NaI and the whole is heated at 80°C for 2 hours. Concentration to dryness is carried out and the residue is then taken up in AcOEt and washed with H_2O, a saturated LiCl solution and then with a saturated NaCl solution. The organic phase is dried over $MgSO_4$ and concentrated to dryness. The residue is purified by chromatography over a

silica column (heptane/AcOEt 95/5) to yield the title product in the form of a creamy white solid.

Step J : **(4a*S*,*R*)-3-[(4'-Chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylic acid hydrochloride**

9 ml of 6N HCl are added to a solution of 0.5 g of the compound obtained in Step I in 9 ml of dioxane. The whole is then heated at reflux for 4 hours and then concentrated to dryness. The resulting solid is triturated in diisopropyl ether, filtered and dried to yield the title compound in the form of a blueish white solid.

Preparation 2 : **(4a*S*,*R*)-3-[(4'-Chloro-[1,1'-biphenyl]-3-yl)methyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylic acid**

The procedure is as for Preparation 1, replacing 4-chloro-2'-(chloromethyl)-1,1'-biphenyl in Step I by 4-chloro-3'-(chloromethyl)-1,1'-biphenyl.

Preparation 3 : **(4a*S*,*R*)-3-[(4'-Chloro-[1,1'-biphenyl]-4-yl)methyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylic acid hydrochloride**

The procedure is as for Preparation 1, replacing 4-chloro-2'-(chloromethyl)-1,1'-biphenyl in Step I by 4-chloro-4'-(chloromethyl)-1,1'-biphenyl.

Preparation 4 : **(4a*S*,*R*)-3-([1,1'-Biphenyl]-2-ylmethyl)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylic acid hydrochloride**

The procedure is as for Preparation 1, replacing 4-chloro-2'-(chloromethyl)-1,1'-biphenyl in Step I by 2-(chloromethyl)-1,1'-biphenyl.

Preparation 5 : (4a*S*,*R*)-3-(2-Benzylbenzyl)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylic acid hydrochloride

The procedure is as for Preparation 1, replacing 4-chloro-2'-(chloromethyl)-1,1'-biphenyl in Step I by 1-benzyl-2-(chloromethyl)benzene.

Preparation 6 : (4a*S*,*R*)-3-[2-(2-Phenylethyl)benzyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylic acid hydrochloride

The procedure is as for Preparation 1, replacing 4-chloro-2'-(chloromethyl)-1,1'-biphenyl in Step I by 1-(chloromethyl)-2-(2-phenylethyl)benzene.

Preparation 7 : (4a*S*,*R*)-3-[(4'-Chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-7-carboxylic acid hydrochloride

The procedure is as for Preparation 1, replacing 6-methoxy-2-methylquinoline in Step A by 5-methoxy-2-methylquinoline.

Preparation 8 : (4a*S*,*R*)-3-([1,1'-Biphenyl]-2-ylmethyl)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-7-carboxylic acid hydrochloride

The procedure is as for Preparation 1, replacing 6-methoxy-2-methylquinoline in Step A by 5-methoxy-2-methylquinoline, and replacing 4-chloro-2'-(chloromethyl)-1,1'-biphenyl in Step I by 2-(chloromethyl)-1,1'-biphenyl.

Preparation 9 : 2-([1,1'-Biphenyl]-2-ylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrazino[1,2-*a*]indole-8-carboxylic acid hydrochloride

Step A :Ethyl 5-methoxy-1*H*-indole-2-carboxylate

14.5 ml of thionyl chloride are added dropwise using a dropping funnel to a suspension of 20 g of 5-methoxy-1H-indole-2-carboxylic acid in 100 ml of absolute ethanol at 0°C. The mixture is allowed to return gradually to ambient temperature once the addition is complete, and is then heated at gentle reflux for 4 hours. The reaction mixture is then concentrated and the resulting solid is triturated in diisopropyl ether, filtered and dried. The title product is obtained in the form of a dark brown solid.

Step B : Ethyl 1-(cyanomethyl)-5-methoxy-1*H*-indole-2-carboxylate

20.8 g of the compound obtained in step A dissolved in 150 ml of anhydrous DMF are added dropwise using a dropping funnel to a suspension of 5.7 g of NaH (60 %) in 100 ml of anhydrous DMF, the mixture is stirred for 30 minutes at ambient temperature and then 12 ml of chloroacetonitrile are added and the whole is stirred overnight at ambient temperature. The reaction mixture is then concentrated to dryness, taken up in AcOEt, hydrolysed with H_2O, and then extracted twice with AcOEt. The organic phases are then combined, washed with a saturated LiCl solution and then with a saturated NaCl solution, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated to dryness. The solid is then purified by chromatography over silica gel (heptane/AcOEt 95/5) to yield the title product in the form of a yellowish solid.

Step C : 8-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydropyrazino[1,2-*a*]indole

57 ml of a commercial 1M aluminium hydride solution in THF are added dropwise using a dropping funnel to 7.35 g of a solution of the compound obtained in Step B in 150 ml of anhydrous THF at 0°C. The mixture is allowed to return gradually to ambient temperature and is then heated at gentle reflux for 3 hours. The mixture is allowed to cool and is then returned to 0 °C and hydrolysis is carried out slowly with a saturated solution of Rochelle salt. The reaction mixture is then extracted with AcOEt. The organic extracts are combined, washed with a saturated NaCl solution, dried over $MgSO_4$ and concentrated to dryness. 5.7 g of a brown oil corresponding to the title product are obtained.

Step D : 2-([1,1'-Biphenyl]-2-ylmethyl)-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydropyrazino[1,2-*a*]indole

The procedure is as for Step I of Preparation 1 starting from the compound obtained in Step C and replacing 4-chloro-2'-(chloromethyl)-1,1'-biphenyl by 2-(chloromethyl)-1,1'-biphenyl. The title product is obtained in the form of a yellowish solid.

Step E : 2-([1,1'-Biphenyl]-2-ylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrazino[1,2-*a*]indol-8-yl trifluoromethanesulphonate

The procedure is as for Step F of Preparation 1. The title product is obtained in the form of an orangey yellow solid.

Step F : Methyl 2-([1,1'-biphenyl]-2-ylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrazino[1,2-*a*]-indole-8-carboxylate

The procedure is as for Step G of Preparation 1. The title product is obtained in the form of a yellowish solid.

Step G : 2-([1,1'-Biphenyl]-2-ylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrazino[1,2-*a*]indole-8-carboxylic acid hydrochloride

The procedure is as for Step J of Preparation 1. The title product is obtained in the form of

a yellowish solid.

Preparation 10 : 2-[(4'-Chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-1,2,3,4-tetrahydro-pyrazino[1,2-*a*]indole-8-carboxylic acid hydrochloride

The procedure is as for Preparation 9, replacing 2-(chloromethyl)-1,1'-biphenyl in Step D by 4-chloro-2'-(chloromethyl)-1,1'-biphenyl.

Preparation 11 : (10a*S*,*R*)-2-[(4'-Chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-1,2,3,4,10,10a-hexahydropyrazino[1,2-*a*]indole-8-carboxylic acid hydrochloride

Step A : Methyl 2-[(4'-chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-1,2,3,4-tetrahydro-pyrazino[1,2-*a*]indole-8-carboxylate

The procedure is as for Preparation 9 Steps A to F, replacing 2-(chloromethyl)-1,1'-biphenyl in Step D by 4-chloro-2'-(chloromethyl)-1,1'-biphenyl.

Step B : Methyl (10a*S*,*R*)-2-[(4'-chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-1,2,3,4,10,10a-hexahydropyrazino [1,2-*a*]indole-8-carboxylate

0.158 g of $NaBH_3CN$ is added at ambient temperature to a solution of 0.2 g of the compound obtained in Step A in 5 ml of acetic acid. The reaction mixture is stirred for 48 hours. The mixture is hydrolysed with a saturated $NaHCO_3$ solution and then extracted with AcOEt. The organic phases are combined and then washed with a saturated NaCl solution, then dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated to dryness. The title compound is then purified by chromatography over silica gel.

Step C : (10a*S*,*R*)-2-[(4'-Chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-1,2,3,4,10,10a-hexahydropyrazino[1,2-*a*]indole-8-carboxylic acid hydrochloride

The procedure is as for Step J of Preparation 1 starting from the compound obtained in Step B.

Preparation 12 : (4a*S*)-3-[(4'-Chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylic acid hydrochloride

Step A : (4a*S*)-8-Methoxy-3-[(2*S*)-2-methoxy-2-phenylethanoyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline

Initially, 36.5 ml of thionyl chloride are added to a solution of 4.94 g of S-methoxyphenylacetic acid in 100 ml of CH_2Cl_2. The reaction mixture is heated at 40°C for half a day and is then allowed to cool to ambient temperature. Evaporation to dryness is carried out to obtain an oil. Secondly, the resulting oil in 120 ml of CH_2Cl_2 is added to a solution of 6.18 g of the compound obtained in Step D of Preparation 1 in 120 ml of CH_2Cl_2 and 240 ml of 1N NaOH. The whole is stirred vigorously at ambient temperature for 1 hour. The two phases are separated and extraction is carried out once with CH_2Cl_2. After washing with a saturated NaCl solution and drying over $MgSO_4$, concentration to dryness is carried out. The mixture is purified by flash chromatography over silica gel (petroleum ether/AcOEt 80/20) to yield a mixture of the two diastereoisomers in the form of an oil.

The diastereoisomers are then separated by optical preparative liquid chromatography over Chiralpak AD using EtOH as solvent and eluant.

Step B : (4a*S*)-8-Methoxy-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline

9.6 g of KO*t*Bu are added to a solution of 3.91 g of the compound obtained in Step A in 150 ml of THF. The reaction mixture is stirred at ambient temperature for half a day and then overnight. The THF is removed by evaporation and then the reaction mixture is hydrolysed with H_2O and extracted with AcOEt. After washing with a saturated NaCl solution and then drying over $MgSO_4$, concentration to dryness is carried out. The mixture

is purified by flash chromatography over silica gel (CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH(95/5/0.5)) to yield the title product in the form of an oil.

Step C : (4a*S*)-3-[(4'-Chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylic acid hydrochloride

The procedure is as for Steps E to J of Preparation 1 starting from the compound obtained in Step B.

Preparation 13 : (4a*R*)-3-[(4'-Chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylic acid hydrochloride

The procedure is as for Preparation 12, in Step A using the other diastereoisomer obtained.

Preparation 14 : (4a*S*)-3-([1,1'-Biphenyl]-2-ylmethyl)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylic acid hydrochloride

The procedure is as for Preparation 12, replacing 4-chloro-2'-(chloromethyl)-1,1'-biphenyl in Step I of Preparation 1 by 2-(chloromethyl)-1,1'-biphenyl.

Preparation 15 : (4a*R*)-3-([1,1'-Biphenyl]-2-ylmethyl)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylic acid hydrochloride

The procedure is as for Preparation 13, replacing 4-chloro-2'-(chloromethyl)-1,1'-biphenyl in Step I of Preparation 1 by 2-(chloromethyl)-1,1'-biphenyl.

Preparation 16 : (4a*S*,*R*)-3-([1,1'-Biphenyl]-2-ylsulphonyl)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylic acid hydrochloride

Step A : 3-([1,1'-Biphenyl]-2-ylsulphonyl)-8-methoxy-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline

The procedure is as for Step E of Preparation 1, replacing benzyl bromide by [1,1'-biphenyl]-2-sulphonyl chloride.

Step B : 3-([1,1'-Biphenyl]-2-ylsulphonyl)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylic acid hydrochloride

The procedure is as for Steps F, G and J of Preparation 1 starting from the compound obtained in Step A.

Preparation 17 : 3-[(4'-Chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahydropyrazino[1,2-*a*][1]benzazepine-9-carboxylic acid

Step A : 6-Methoxy-3,4-dihydro-1(2*H*)-naphthalenone O-methyl-oxime

28.93 g of $Na_2HPO_4.2H_2O$ and 27.15 g of $MeONH_2.HCl$ are added to a solution of 28.64 g of 6-methoxy-3,4-dihydro-1(2H)-naphthalenone in 500 ml of methanol. The reaction mixture is then stirred at ambient temperature for 2 hours. After concentration, the residue is taken up in a CH_2Cl_2/H_2O mixture and the organic phase is washed with water, dried over magnesium sulphate and concentrated to yield the expected product.

Step B : *N*-(6-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-1-yl)-*O*-methyl-hydroxylamine

17.2 ml of the complex BH3.pyridine are added to a solution of 10 g of the compound obtained in Step A in 100 ml of ethanol. Once the reaction mixture has been brought to

0°C, 200 ml of a 2.5N HCl solution are added dropwise over the course of 3 hours. The mixture is returned to ambient temperature and stirred for 1 hour, and then a saturated $NaHCO_3$ solution is added dropwise at 0°C until a pH of 5 is reached. The aqueous phase is extracted with CH_2Cl_2, and then the organic phase is dried over magnesium sulphate, concentrated and purified by chromatography over a silica column (heptane/AcOEt) to yield the expected product.

Step C : 7-Methoxy-2-vinyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-1-benzazepine

145 mmol of bromovinyl magnesium in 145 ml of THF are added to a solution of 10 g of the preceding compound in 100 ml of THF. The addition is carried out at 0°C over the course of 40 minutes, and then the reaction mixture is returned to ambient temperature. After stirring for 1 hour, the mixture is hydrolysed with water dropwise at 0°C, and then the aqueous phase is extracted with CH_2Cl_2. The organic phases are combined, dried over magnesium sulphate, filtered and concentrated. The resulting residue is purified by chromatography over a silica column (heptane/AcOEt) to yield the expected product.

Step D :*tert*-Butyl 7-methoxy-2-vinyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-1-benzazepine-1-carboxylate

2.45 g of Boc_2O and 1.55 g of K_2CO_3 are added to a solution of 1.52 g of the compound of Step C in 15 ml of THF. The reaction mixture is heated to 60°C and stirred for 16 hours. After dilution in a mixture of AcOEt/H_2O, the aqueous phase is extracted with AcOEt, and then the organic phases are combined, washed with water and with a saturated NaCl solution, dried over magnesium sulphate, filtered and concentrated. The resulting residue is purified by chromatography over a silica column (heptane/AcOEt) to yield the expected product.

Step E : Methyl 7-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-1-benzazepine-2-carboxylate

12 ml of a 2.5N NaOH solution in methanol are added to a solution of 1 g of the preceding compound in 50 ml of CH_2Cl_2. The whole is cooled to –78°C and a stream of ozone is

applied. Once the characteristic blue colour has appeared, the reaction mixture is hydrolysed and extracted with AcOEt. The organic phases are combined, dried over magnesium sulphate , filtered and concentrated. The resulting residue is dissolved in a 4N HCl solution in dioxane. After neutralisation, the aqueous phase is extracted with CH_2Cl_2 and the organic phases are combined, dried over magnesium sulphate, filtered and concentrated. The resulting residue is purified by chromatography over a silica column (CH_2Cl_2/MeOH) to yield the expected product.

Step F : Methyl 1-({[(benzyloxy)carbonyl]amino}acetyl)-7-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-1-benzazepine-2-carboxylate

14.2 g of PCl_5 are added in portions at 0°C to a solution of 14.3 g of [(benzyloxy)-carbonyl]aminoacetic acid in 300 ml of THF. The whole is then stirred at that same temperature for 2 hours. A solution of 10 g of the compound of Step E in 100 ml of THF and 50 ml of pyridine is added dropwise at 0°C to the reaction mixture over the course of 2 hours. The mixture is then brought to ambient temperature and stirred for 16 hours. The resulting heterogenous mixture is hydrolysed dropwise at 0°C and then extracted with AcOEt. The organic phases are combined, washed with a saturated $NaHCO_3$ and with a saturated NaCl solution, dried over magnesium sulphate, filtered and concentrated. The resulting residue is purified by chromatography over a silica column (heptane/AcOEt) to yield the expected product.

Step G : 9-Methoxy-2,3,4a,5,6,7-hexahydropyrazino[1,2-*a*][1]benzazepine-1,4-dione

2 g of 10% Pd/C and 4.1 g of NH_4COOH are added in succession to a solution of 10 g of the compound obtained in Step F in 400 ml of a mixture of THF/MeOH (1/3). The whole is heated at 50°C for 10 hours. The reaction mixture is then cooled, filtered and concentrated to dryness. The resulting solid is taken up in diisopropyl ether, triturated, filtered and concentrated to dryness to yield the expected compound.

Step H : **3-Benzyl-9-methoxy-2,3,4a,5,6,7-hexahydropyrazino[1,2-*a*][1]benzazepine-1,4-dione**

7 g of the compound of Step G in 450 ml of DMF at 0°C are added dropwise over the course of 2 hours to a heterogenous solution of 1.6 g of 60% NaH in 50 ml of DMF. After returning to ambient temperature, 4 ml of benzyl bromide are added over the course of 30 minutes, and then the reaction mixture is stirred for 16 hours. After concentration, the residue is taken up at 0°C in a mixture of AcOEt and a saturated $NaHCO_3$ solution. The aqueous phase is extracted with AcOEt, and then the organic phases are combined, washed with a saturated LiCl solution, dried over magnesium sulphate, filtered and concentrated. The resulting residue is purified by chromatography over a silica column (heptane/AcOEt) to yield the expected compound.

Step I : **3-Benzyl-9-methoxy-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahydropyrazino[1,2-*a*][1]-benzazepine**

2.27 g of $NaBH_4$ are added in portions at 0°C to a solution of 7 g of the compound of Step H in 150 ml of THF. The reaction mixture is then stirred at that same temperature for 30 minutes. 11.4 ml of the complex BF_3 . Et_2O are then added dropwise at 0°C over the course of 1 hour. After returning to ambient temperature, the reaction mixture is refluxed for 16 hours, and 50 ml of a 5N HCl solution are added dropwise at 0°C. The reaction mixture is then heated at reflux for 1 hour before being hydrolysed with 50 ml of 5N NaOH until a pH of 5 is reached. The aqueous phase is extracted with AcOEt, and then the organic phases are combined and washed with a saturated $NaHCO_3$ solution, dried over magnesium sulphate, filtered and concentrated. The resulting residue is purified by chromatography over a silica column (heptane/AcOEt) to yield the expected product.

Step J : **3-Benzyl-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahydropyrazino[1,2-*a*][1]benzazepin-9-yl trifluoromethanesulphonate**

The procedure is as for Step F of Preparation 1.

Step K : **Methyl 3-benzyl-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahydropyrazino[1,2-*a*][1]benzazepine-9-carboxylate**

The procedure is as for Step G of Preparation 1.

Step L : **Methyl 1,2,3,4,4a,5,6,7-octahydropyrazino[1,2-*a*][1]benzazepine-9-carboxylate hydrochloride**

300 mg of palladium catalyst are added to a solution of 1.5 g of the preceding compound in 35 ml of a 1N HCl solution in methanol. The heterogenous solution is then hydrogenated for 48 hours at a pressure of 2 bars. The reaction mixture is filtered and rinsed with methanol to yield the title compound in the form of the hydrochloride.

Step M : **Methyl 3-[(4'-chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahydropyrazino[1,2-*a*][1]benzazepine-9-carboxylate**

The procedure is as for Step I of Preparation 1.

Step N : **3-[(4'-Chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahydropyrazino[1,2-*a*][1]benzazepine-9-carboxylic acid**

387 mg of LiOH are added to a solution of 850 mg of the compound of Step M in 15 ml of a mixture of dioxane/H_2O (4/1). The whole is then stirred for 4 hours and concentrated to dryness. After dilution in 0.5N HCl, the aqueous phase is extracted with AcOEt. The organic phases are then combined, washed with a saturated $NaHCO_3$ solution and with a saturated NaCl solution, dried over magnesium sulphate, filtered and concentrated. The resulting solid is lyophilised in a mixture of ACN/H_2O to yield the title compound.

Preparation 18 : (10aα)-2-[(4'-Chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-1,2,3,4,10,10a-hexahydropyrazino[1,2-*a*]indole-8-carboxylic acid (α=*R* or *S*)

The compound is obtained by separating the racemic mixture obtained in Preparation 11 over Chiralpak AD using methanol, acetonitrile and diethylamine as eluants.
Retention time : 8,7 minutes

Preparation 19 : (10aβ)-2-[(4'-Chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-1,2,3,4,10,10a-hexahydropyrazino[1,2-*a*]indole-8-carboxylic acid (β=*S* or *R*)

The compound is obtained by separating the racemic mixture obtained in Preparation 11 over Chiralpak AD using methanol, acetonitrile and diethylamine as eluants.
Retention time : 9,6 minutes

Preparation 20 : 6-(*tert*-Butoxycarbonyl)-3-[(4'-chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoxaline-8-carboxylic acid

Step A : 4-[(Benzyloxy)carbonyl]-1-(2-nitrophenyl)-2-piperazinecarboxylic acid

19.5 ml of a 2.5N NaOH solution and then a solution of 2.07 g of copper sulphate in 40 ml of water are added to a solution of 5 g of 2-piperazinecarboxylic acid dihydrochloride in 20 ml of water. The resulting blue solution is cooled to 5°C, and then 2.5 g of Na_2CO_3 are added all at once, followed dropwise by a solution of 3.85 ml of benzyl chloroformate in 20 ml of dioxane. After returning to ambient temperature, the reaction mixture is stirred for 24 hours. The precipitate is removed by filtration to yield 4-[(benzyloxy)carbonyl]-2-piperazinecarboxylic acid chelated with copper. This latter compound is dissolved in 375 ml of water, and then 4.5 g of EDTA are added. The reaction mixture is heated at 80°C for 3 hours and then concentrated to dryness. The residue is taken up in 75 ml of DMSO. There are then added 3.43 g of 2-fluoro-nitrobenzene and 15 ml of Et_3N, and then the reaction mixture is heated at 60°C for 48 hours. After returning to ambient temperature, the solution is adjusted to pH 3 using 5N HCl and is then diluted in 250 ml of water, and extracted with AcOEt. The organic phases are washed with water, dried over magnesium

sulphate, concentrated and purified by chromatography over a silica column (CH_2Cl_2/MeOH) to yield the expected product.

Step B: **Benzyl 5-oxo-1,2,4,4a,5,6-hexahydro-3*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoxaline-3-carboxylate**

8 g of iron powder are added in portions to a solution of 5.7 g of the compound of Step A in 100 ml of acetic acid. The mixture is heated at 60°C for 3 hours and then, after returning to ambient temperature, 50 ml of 1N HCl are added. The solution is extracted with dichloromethane and the organic phases are combined, dried over magnesium sulphate and then concentrated. The residue is purified by chromatography over a silica column (heptane/AcOEt) to yield the expected product.

Step C: **Benzyl 8-bromo-5-oxo-1,2,4,4a,5,6-hexahydro-3*H*-pyrazino-[1,2-*a*]quinoxaline-3-carboxylate**

At 0°C over a period of 25 minutes a solution of 2.55 g of N-bromosuccinimide in 30 ml of DMF is added to a solution of 4.4 g of the compound of Step B in 40 ml of DMF. The orange solution is stirred at that same temperature for 1.5 hours and is then diluted in a mixture of H_2O/AcOEt (1/1). The aqueous phase is extracted with AcOEt, and then the organic phases are combined and washed with water and then with a saturated LiCl solution before being dried over magnesium sulphate, filtered and concentrated. The resulting residue is purified by chromatography over a silica column (heptane/AcOEt) to yield the expected product.

Step D:: **Benzyl 8-bromo-1,2,4,4a,5,6-hexahydro-3*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoxaline-3-carboxylate**

The procedure is as for Step I of Preparation 17 using the compound obtained in the preceding Step.

Step E: **3-Benzyl 6-*tert*-butyl 8-bromo-4a,5-dihydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]-quinoxaline-3,6(2*H*,4*H*)-dicarboxylate**

The procedure is as for Step D of Preparation 17 using the compound obtained in the preceding Step.

Step F: **3-Benzyl 6-*tert*-butyl 8-methyl 4a,5-dihydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]-quinoxaline-3,6,8(2*H*,4*H*)-tricarboxylate**

The procedure is as for Step G of Preparation 1 using the compound obtained in the preceding Step.

Step G: **6-*tert*-Butyl 8-methyl 1,2,3,4,4a,5-hexahydro-6*H*-pyrazino[1,2-*a*]-quinoxaline-6,8-dicarboxylate**

0.22 g of 10% Pd/C and then 144 mg of NH_4COOH are added in succession to a solution of 1.1 g of the compound obtained in Step F in 40 ml of a mixture of THF/MeOH (1/1). The whole is heated at 50°C for 4 hours. The reaction mixture is then cooled, filtered and concentrated to dryness. The resulting solid is taken up in diisopropyl ether, triturated, filtered and concentrated to dryness to yield the title compound.

Step H: **6-*tert*-Butyl 8-methyl 3-[(4'-chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-1,2,3,4,4a,5-hexahydro-6*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoxaline-6,8-dicarboxylate**

The procedure is as for Step I of Preparation 1 using the compound obtained in the preceding Step.

Step I: **6-(*tert*-Butoxycarbonyl)-3-[(4'-chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoxaline-8-carboxylic acid**

The procedure is as for Step N of Preparation 17 using the compound obtained in the preceding Step.

Preparation 21 : 6-(*tert*-Butoxycarbonyl)-3-[(4'-chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-5-oxo-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoxaline-8-carboxylic acid

The title compound is obtained following the same Steps as for Preparation 20 but with two differences, namely : Step D is omitted whilst, in Step E, the addition of the Boc group is carried out in the presence of HNa (and not K_2CO_3) in DMF (and not THF).

Preparation 22 : 1-Bromo-2-(bromomethyl)-4,4-dimethyl-1-cyclohexene

Step A: 4,4-Dimethyl-cyclohexanone

1 g of 5% Pd/C is added in portions to a solution of 4,4-dimethyl-2-cyclohexen-1-one (0.0805 mol, 10.6 ml) in 110 ml of AcOEt, and then the whole is stirred for 2 hours at ambient temperature under atmospheric hydrogen pressure. The palladium is removed by filtration and concentration to dryness is carried out. The resulting oil crystallises gradually. The title compound is thus obtained in the form of a white solid.

Step B: 2-Bromo-5,5-dimethyl-1-cyclohexene-1-carbaldehyde

20.1 ml of phosphorus tribromide are added dropwise to a mixture of 110 ml of CH_2Cl_2 and 18.7 ml of DMF kept at 0°C in an ice bath. The whole is stirred at ambient temperature for 30 minutes. The reaction mixture is then cooled to 0°C and 10.5 g of the compound of Step A dissolved in 90 ml of CH_2Cl_2 are added. The whole is then stirred for 4 hours gradually returning to ambient temperature before being poured into a mixture of ice/saturated $NaHCO_3$ solution. It is then stirred for one hour and extracted with Et_2O. The organic phases are then combined, washed with a saturated NaCl solution, dried over magnesium sulphate and then concentrated to dryness .The residue is then purified over a silica column (heptane AcOEt gradient 0% to 5% AcOEt). The title compound is obtained in the form of a colourless oil.

Step C: **(2-Bromo-5,5-dimethyl-1-cyclohexen-1-yl)-methanol**

3.23 g of sodium borohydride are added in portions to a solution of 12.48 g of the compound of Step B at 0°C in 120 ml of methanol. The whole is stirred for 5 hours gradually returning to ambient temperature. The reaction mixture is then cooled to 0°C, then hydrolysed and extracted with CH_2Cl_2. The organic phases are then combined, washed with a saturated NaCl solution, dried over magnesium sulphate and finally concentrated to dryness. The title compound is obtained in the form of a colourless oil, which is purified by chromatography over a silica column (heptane/ AcOEt).

Step D: **1-Bromo-2-(bromomethyl)-4,4-dimethyl-1-cyclohexene**

3.96 g of the compound of Step C are dissolved in 70 ml of Et_2O, the whole being kept at 0°C. 1.7 ml of phosphorus tribromide are then added dropwise thereto. The whole is stirred at that temperature for 1 hour 30 minutes. The reaction mixture is then hydrolysed before being extracted with Et_2O. The organic phases are then combined, washed with a saturated $NaHCO_3$ solution and then with a saturated NaCl solution, dried over magnesium sulphate and finally concentrated to dryness. The title compound is obtained in the form of a colourless oil which is purified by chromatography over a silica column (heptane/ AcOEt).

Preparation 23 : (4a*R*)-3-{[2-(4-Chlorophenyl)-5,5-dimethyl-1-cyclohexen-1-yl]methyl}-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylic acid hydrochloride

Step A : Methyl (4a*R*)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylate

The procedure is as for Steps A and B of Preparation 12, selecting the other diastereoisomer. The resulting compound is then subjected to the same treatments as those described in Steps E, F, G and H of Preparation 1.

Step B: **Methyl (4a*R*)-3-[(2-bromo-5,5-dimethyl-1-cyclohexen-1-yl)methyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1H-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylate**

0.98 ml of Et_3N, 0.1 g of NaI and 1.06 g of the compound of Preparation 22 are added in succession to a solution of 0.76 g of the compound of Step A in 20 ml of DMF. The whole is then heated at 80°C for 3 hours. After cooling to ambient temperature, the reaction mixture is hydrolysed and then extracted with AcOEt. The organic phases are combined, washed with a saturated LiCl solution and then with a saturated NaCl solution, and then dried over magnesium sulphate and concentrated to dryness. The resulting solid is then taken up in diisopropyl ether, triturated and then filtered. The title compound is obtained in the form of a white solid that is sufficiently pure to be used in the following Step.

Step C: **Methyl (4a*R*)-3-{[2-(4-chlorophenyl)-5,5-dimethyl-1-cyclohexen-1-yl]methyl}-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylate**

0.14 g of $PdCl_2(Ph_3)_2$, and then 0.697 g of 4-chlorophenylboronic acid and 2.4 ml of a 2M aqueous Na_2CO_3 solution are added in succession to a suspension of 1.33 g of the compound of Step B in a mixture of DME/ H_2O/ EtOH (15 ml/6 ml/4 ml). The whole is degassed under argon for 15 minutes and then heated at 80°C for 16 hours. The reaction mixture is then filtered at ambient temperature. The filtrate is then hydrolysed and extracted with CH_2Cl_2. The organic phases are combined, washed with a saturated NaCl solution and then dried over magnesium sulphate and concentrated to dryness. The resulting green oil is then purified by chromatography over silica gel (heptane /AcOEt : 95/5) to yield the title compound in the form of a white solid.

Step D: **(4a*R*)-3-{[2-(4-Chlorophenyl)-5,5-dimethyl-1-cyclohexen-1-yl]methyl}-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylic acid hydrochloride**

A suspension of 0.910 g of the compound of Step C in a mixture of dioxane/ 6N HCl (10 ml/ 15 ml) is heated at 70°C for 20 hours. The mixture is then allowed to return to ambient temperature. The resulting precipitate is filtered off and then washed with

diisopropyl ether and dried. The title compound is obtained in the form of a light green solid.

Preparation 24: **(10aβ)-2-{[2-(4-Chlorophenyl)-5,5-dimethyl-1-cyclohexen-1-yl]methyl}-1,2,3,4,10,10a-hexahydropyrazino[1,2-*a*]indole-8-carboxylic acid (β=*S* or *R*)**

Step A: **2-{[2-(4-Chlorophenyl)-5,5-dimethyl-1-cyclohexen-1-yl]methyl}-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydropyrazino[1,2-*a*]indole**

The compound obtained in Step C of Preparation 9 is subjected to the procedures described in Steps B and C of Preparation 23.

Step B: **Methyl 2-{[2-(4-chlorophenyl)-5,5-dimethyl-1-cyclohexen-1-yl]methyl}-1,2,3,4-tetrahydropyrazino[1,2-*a*]indole-8-carboxylate**

The compound of Step A is subjected to the procedures of Steps E and F of Preparation 9.

Step C: **2-{[2-(4-Chlorophenyl)-5,5-dimethyl-1-cyclohexen-1-yl]methyl}-1,2,3,4,10,10a-hexahydropyrazino[1,2-*a*]indole-8-carboxylic acid hydrochloride**

The compound of the preceding Step is subjected to the procedures of Steps B and C of Preparation 11.

Step D: **(10aβ)-2-{[2-(4-Chlorophenyl)-5,5-dimethyl-1-cyclohexen-1-yl]methyl}-1,2,3,4,10,10a-hexahydropyrazino[1,2-*a*]indole-8-carboxylic acid (β=*S* or *R*)**

The compound is obtained by separating the mixture of enantiomers obtained in Step C.

Preparation 25: **(4a*R*)-3-{[4-(4-Chlorophenyl)-3-pyridyl]methyl}-2,3,4,4a,5,6-**

hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylic acid trifluoroacetate

Step A: **(4-Bromo-3-pyridyl)methanol**

0.2 g of sodium borohydride is added in portions to a solution of 1 g of 4-bromonicotinaldehyde in 50 ml of MeOH at 0°C. The whole is then stirred for 6 hours gradually returning to ambient temperature. The reaction mixture is cooled to 0°C, then hydrolysed with a saturated NH_4Cl solution and extracted with CH_2Cl_2. The organic phases are then combined, washed with a saturated NaCl solution, dried over magnesium sulphate and then concentrated to dryness. The title compound is obtained in the form of a light brown gel which is used as is in the following Step.

Step B: **[4-(4-Chlorophenyl)-3-pyridyl]methanol**

0.335g of $Pd(Ph_3)_4$, 0.453 g of 4-chlorophenylboronic acid and then 2.9 ml of a 2M aqueous Na_2CO_3 solution are added in succession to a suspension of 0.545 g of the compound of Step A in a mixture of DME/ EtOH (7.5 ml/ 3 ml). The whole is degassed under argon for 15 minutes and then heated at 80°C for 18 hours. The reaction mixture is then filtered at ambient temperature. The filtrate is then hydrolysed and extracted with CH_2Cl_2. The organic phases are combined, washed with a saturated NaCl solution and then dried over magnesium sulphate and concentrated to dryness. The resulting solid is finally purified by chromatography over silica gel (CH_2Cl_2 / MeOH) to yield the title compound.

Step C: **3-(Chloromethyl)-4-(4-chlorophenyl)pyridine**

A solution of 0.590 ml of thionyl chloride (0.008 mol) in 5 ml of CH_2Cl_2 is added dropwise to a solution of 0.176 g of the compound of Step B in 5 ml of CH_2Cl_2 at 0°C. The whole is stirred for 2 hours gradually returning to ambient temperature. The reaction mixture is then concentrated to dryness. The resulting solid is washed with heptane and dried. The title compound is obtained in the form of a light beige solid which is used as is in the following Step.

Step D: **Methyl (4a*R*)-3-{[4-(4-chlorophenyl)-3-pyridyl]methyl}-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylate**

The procedure is as for Step B of Preparation 23, reacting the compound of Step A of Preparation 23 with the compound of preceding Step C.

Step E: **(4a*R*)-3-{[4-(4-Chlorophenyl)-3-pyridyl]methyl}-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylic acid trifluoroacetate**

The preceding compound is subjected to the procedure of Step N of Preparation 17. A non-crystalline compound is obtained, which is purified by inverse phase chromatography (C-18) (gradient H_2O, CH_3CN, 0.1% of TFA). After lyophilisation, the title product is obtained in the form of a TFA salt.

Preparation 26: **(4a*R*)-3-{[2-(4-Chlorophenyl)-3-pyridyl]methyl}-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylic acid trifluoroacetate**

The procedure is as for Preparation 25, replacing 4-bromonicotinaldehyde by 2-bromo-nicotinaldehyde.

Preparation 27: **(4a*R*)-3-{[3-(4-Chlorophenyl)-2-pyridyl]methyl}-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylic acid trifluoroacetate**

The procedure is as for Preparation 25, replacing 4-bromonicotinaldehyde by 3-bromo-2-pyridinecarbaldehyde.

Preparation 28: **(4a*R*)-3-{[3-(4-Chlorophenyl)-4-pyridyl]methyl}-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylic acid trifluoroacetate**

The procedure is as for Preparation 25, replacing 4-bromonicotinaldehyde by 3-bromo-isonicotinaldehyde.

Preparation 29: **(4a*R*)-3-[(4-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-4'-chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylic acid**

Step A: **Methyl 4-nitro-4'-chloro-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylate**

This compound is obtained using the coupling method described in Step B of Preparation 25, replacing (4-bromo-3-pyridyl)methanol by methyl 2-bromo-5-nitrobenzoate. The expected product is obtained after a purification step over silica gel (petroleum ether/AcOEt) in the form of a yellow solid.

Step B: **4-Nitro-4'-chloro-[1,1'-biphen-2-yl]methanol**

0.617 g of sodium borohydride is added in portions to a solution of 2.38 g of the compound of Step A in 20 ml of MeOH at 0°C. The whole is stirred for 6 hours gradually returning to ambient temperature, and then heated at reflux for 24 hours. The reaction mixture is then cooled to 0°C, hydrolysed with a saturated NH_4Cl solution and extracted with CH_2Cl_2. The organic phases are then combined and washed with a saturated NaCl solution, dried over magnesium sulphate and then concentrated to dryness. After purification over silica gel (petroleum ether / AcOEt), the expected compound is obtained in the form of a yellow solid.

Step C: **4-Amino-4'-chloro-[1,1'-biphen-2-yl]methanol**

3.8 g of stannic chloride ($SnCl_2$) are added in portions to a solution of 0.890 g of the compound of Step B in a mixture of THF (15 ml) / MeOH (20 ml). The whole is stirred gradually at reflux for 3 hours. The reaction mixture is then concentrated to dryness, taken up in CH_2Cl_2, cooled to 0°C before being hydrolyed with a 5N NaOH solution and

extracted with CH_2Cl_2. The organic phases are then combined, washed with a saturated NaCl solution, dried over magnesium sulphate and then concentrated to dryness. The expected compound is obtained in the form of a yellow solid used as is in the following Step.

Step D: **4-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-4'-chloro-2-(hydroxymethyl)-1,1'-biphenyl**

0.71 g of Boc_2O is added to a solution of 0.76 g of the compound of Step C in 25 ml of ethanol. The whole is stirred for 20 hours gradually going to 35°C. The reaction mixture is then concentrated to dryness, taken up in Et_2O, then hydrolysed and extracted with Et_2O. The organic phases are then combined, washed with a saturated NaCl solution, dried over magnesium sulphate and then concentrated to dryness. After purification over silica gel (petroleum ether / AcOEt), the title compound is obtained in the form of a beige solid.

Step E: **4-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-4'-chloro-2-(chloromethyl)-1,1'-biphenyl**

0.532 ml of Et_3N and 0.22 ml of mesyl chloride (0.00284 mol) are added in succession to a solution of 0.634 g of the compound of Step D in 15 ml of THF at 0°C. The whole is then stirred for 96 hours gradually returning to ambient temperature. The reaction mixture is then concentrated to dryness. After purification over silica gel (petroleum ether / AcOEt), the expected compound is obtained in the form of a yellow oil which crystallises.

Step F: **Methyl (4a*R*)-3-({4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4'-chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl}methyl)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylate**

The procedure is as for Step B of Preparation 23, reacting the compound of Step A of Preparation 23 with the compound of the preceding Step E.

Step G: **(4a*R*)-3-[(4-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-4'-chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl] -2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylic acid**

The preceding compound is subjected to the procedure of Step N of Preparation 17.

Preparation 30: **(4a*R*)-3-[(4-{[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl}-4'-chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylic acid**

Step A: **Methyl 4-methoxy-4'-chloro-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylate**

This compound is obtained using the coupling method described in Step B of Preparation 25, replacing (4-bromo-3-pyridyl)methanol by methyl 2-bromo-5-methoxybenzoate. The expected product is obtained in the form of a solid after a purification step over silica gel (heptane/AcOEt).

Step B: **Methyl 4'-chloro-4-hydroxy-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylate**

A 1M solution of BBr_3 in 42 ml of CH_2Cl_2 is added slowly to a solution of 1.6 g of the compound of Step A in 20 ml of CH_2Cl_2 at –78°C. The whole is stirred at that temperature for 1 hour 30 minutes. A mixture of H_2O/ MeOH (40 ml/ 10 ml) is then added. The whole is stirred for 45 minutes still at –78°C, and is then extracted with CH_2Cl_2. The organic phases are then combined and dried over magnesium sulphate before being concentrated to dryness. A brown foam is obtained, which is used as is in the following step.

Step C: **Methyl 4'-chloro-4-trifluoromethanesulphonyl-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylate**

4 ml of Et_3N (0.029 mol) and 3.1 g of N-phenyl-bis(trifluoromethanesulphonamide) are added in succession to a solution of 1.5 g of the compound of Step B in 20 ml of CH_2Cl_2 at 0°C. The whole is then stirred for 20 hours gradually returning to ambient temperature. The reaction mixture is then concentrated to dryness, taken up in AcOEt and washed, in succession, with a 1N HCl solution, a saturated $NaHCO_3$ solution and a saturated NaCl solution, and is then dried over magnesium sulphate. After purification over silica gel

(heptane/ AcOEt), the expected compound is obtained in the form of a colourless oil.

Step D: **Methyl 4'-chloro-4-cyano-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylate**

0.44 g of $Pd_2(dba)_3$, 0.066 g of dppf and 0.422 g of $Zn(CN)_2$ are added in succession to a solution of 1.2 g of the compound of Step C in 50 ml of DMF. The whole is then stirred for 3 hours gradually going to 90°C. The reaction mixture is then concentrated, taken up in AcOEt and washed, in succession, with a saturated LiCl solution and a saturated NaCl solution before being dried over magnesium sulphate. After purification over silica gel (heptane/ AcOEt), the expected compound is obtained in the form of a colourless oil which crystallises gradually.

Step E: **Methyl 4-aminomethyl-4'-chloro-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylate**

1.68 g of $NiCl_2$ and 1.47 g of sodium borohydride are added in portions to a suspension of 3.52 g of the compound of Step D in 40 ml of MeOH at 0°C. The whole is then stirred for 6 hours gradually returning to ambient temperature. The reaction mixture is then filtered, and the filtrate is diluted with AcOEt before being hydrolysed. The organic phases are then combined, washed with a saturated NaCl solution, dried over magnesium sulphate and then concentrated. The title compound is obtained in the form of a white foam which is used as is in the following step.

Step F: **Methyl 4-{[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl}-4'-chloro-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylate**

2.82 g of Boc_2O are added to a solution of 3.02 g of the compound of Step E in 60 ml of CH_2Cl_2. The whole is then stirred at ambient temperature for 20 hours. The reaction mixture is then concentrated to dryness. After purification over silica gel (petroleum ether/ AcOEt), the title compound is obtained in the form of a white solid.

Step G: **4-{[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl}-4'-chloro-2-(hydroxymethyl)-1,1'-biphenyl**

A 2.4M solution of LAH in THF is added dropwise to a solution of 1.6 g of the compound of Step F at 0°C in 60 ml of THF. The whole is stirred at ambient temperature for 2 hours. The reaction mixture is then hydrolysed with a saturated solution of Rochelle salt at ambient temperature for 1 hour 30 minutes. It is then extracted with AcOEt. The organic extracts are then combined, washed with a saturated NaCl solution and dried over magnesium sulphate, and then concentrated to dryness. After purification over silica gel (petroleum ether/ AcOEt), the title compound is obtained in the form of a translucent oil.

Step H: **4-{[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl}-4'-chloro-2-(chloromethyl)-1,1'-biphenyl**

1.26 ml of Et_3N (0.00896 mol) and 0.52 ml of mesyl chloride (0.00672 mol) are added in succession to a solution of 1.56 g of the compound of Step G in 50 ml of THF at 0°C. The whole is then stirred for 96 hours gradually returning to ambient temperature. The reaction mixture is then concentrated to dryness. After purification over silica gel (petroleum ether/ AcOEt), the expected compound is obtained in the form of an oil which crystallises.

Step I: **Methyl (4a*R*)-3-[(4-{[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl}-4'-chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylate**

The procedure is as for Step B of Preparation 23, reacting the compound of Step A of Preparation 23 with the compound of the preceding Step H. The title compound is obtained after a purification step over silica gel (heptane / AcOEt).

Step J: **(4a*R*)-3-[(4-{[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl}-4'-chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylic acid**

The preceding compound is subjected to the procedure of Step N of Preparation 17. The expected product is obtained in the form of a white solid.

Preparation 31: **(4a*R*)-3-[(3'-Fluoro-4'-chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylic acid**

Step A: **Methyl (4a*R*)-3-(2-bromobenzyl)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylate**

The procedure is as for Step B of Preparation 23, reacting the compound of Step A of Preparation 23 with 1-bromo-2-(bromomethyl)benzene.

Step B: **Methyl (4a*R*)-3-[(3'-fluoro-4'-chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylate**

The procedure is as for Step B of Preparation 25, replacing 4-chlorophenylboronic acid by 3-fluoro-4-chlorophenylboronic acid.

Step C: **(4a*R*)-3-[(3'-Fluoro-4'-chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylic acid**

The preceding compound is subjected to the procedure of Step N of Preparation 17.

Preparation 32: **(4a*R*)-3-[(4'-Cyano-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylic acid**

The procedure is as for Preparation 31, replacing 3-fluoro-4-chlorophenylboronic acid in Step B by 4-cyanoboronic acid.

Preparation 33: **(4a*R*)-3-[(4'-Trifluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylic acid**

The procedure is as for Preparation 31, replacing 3-fluoro-4-chlorophenylboronic acid in Step B by 4-trifluoromethylboronic acid.

Preparation 34: **(4a*R*)-3-[2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)benzyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylic acid**

The procedure is as for Preparation 31, replacing 3-fluoro-4-chlorophenylboronic acid in Step B by 1,3-benzodioxol-5-ylboronic acid.

Preparation 35: **(4a*R*)-3-Benzhydryl-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylic acid**

Step A: **Methyl (4a*R*)-3-benzhydryl-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylate**

The procedure is as for Step B of Preparation 23, reacting the compound of Step A of Preparation 23 with [bromo(phenyl)methyl]benzene.

Step B: **(4a*R*)-3-Benzhydryl-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]-quinoline-8-carboxylic acid**

The preceding compound is subjected to the procedure of Step N of Preparation 17.

Preparation 36: **(4a*S*,*R*)-3-{[4-(4-Chlorophenyl)-3-pyridyl]methyl}-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylic acid trifluoroacetate**

The procedure is as for Preparation 25, in Step D replacing the compound of Step A of Preparation 23 by the enantiomer mixture of Step H of Preparation 1.

Preparation 37: **(4a*S*,*R*)-3-{[2-(4-Chlorophenyl)-3-pyridyl]methyl}-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylic acid trifluoroacetate**

The procedure is as for Preparation 26, in Step D replacing the compound of Step A of Preparation 23 by the compound of Step H of Preparation 1.

Preparation 38: **(4a*S*,*R*)-3-{[3-(4-Chlorophenyl)-2-pyridyl]methyl}-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylic acid trifluoroacetate**

The procedure is as for Preparation 27, in Step D replacing the compound of Step A of Preparation 23 by the compound of Step H of Preparation 1.

Preparation 39: **(4a*S*,*R*)-3-{[3-(4-Chlorophenyl)-4-pyridyl]methyl}-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylic acid trifluoroacetate**

The procedure is as for Preparation 28, in Step D replacing the compound of Step A of Preparation 23 by the compound of Step H of Preparation 1.

Preparation 40: **(4a*S*,*R*)-3-[(2-(4-Pyridyl)-3-pyridyl)methyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylic acid trifluoroacetate**

The procedure is as for Preparation 25, using 2-bromo-nicotinaldehyde in Step A, 4-pyridylboronic acid in Step B and, in Step D, using the mixture of enantiomers of Step H of Preparation 1 as tricyclic synthon.

Preparation 41: **(4a*S*,*R*)-3-[(2-(6-Chloro-pyrid-3-yl)-3-pyridyl)methyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylic acid trifluoroacetate**

The procedure is as for Preparation 25, using 2-bromo-nicotinaldehyde in Step A, 6-chloro-3-pyridylboronic acid in Step B and, in Step D, using the mixture of enantiomers of Step H of Preparation 1 as tricyclic synthon.

Preparation 42: **(4a*S*,*R*)-3-[(2-(6-Hydroxy-pyrid-3-yl)-3-pyridyl)methyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylic acid trifluoroacetate**

The procedure is as for Preparation 25, using 2-bromo-nicotinaldehyde in Step A, 6-hydroxy-3-pyridylboronic acid in Step B and, in Step D, using the mixture of enantiomers of Step H of Preparation 1 as tricyclic synthon.

Preparation 43: **2-{[2-(4-Chlorophenyl)-3-pyridyl]methyl}-1,2,3,4-tetrahydro-pyrazino[1,2-*a*]indole-8-carboxylic acid trifluoroacetate**

The procedure is as for Preparation 25, using 2-bromo-nicotinaldehyde in Step A, 4-chlorophenylboronic acid in Step B and, in Step D, using the compound of Step F of Preparation 9 as tricyclic synthon.

Preparation 44: **2-{[2-(6-Chloro-pyrid-3-yl)-3-pyridyl]methyl}-1,2,3,4-tetrahydropyrazino[1,2-*a*]indole-8-carboxylic acid trifluoroacetate**

The procedure is as for Preparation 25, using 2-bromo-nicotinaldehyde in Step A, 6-chloro-3-pyridylboronic acid in Step B and, in Step D, using the compound of Step F of Preparation 9 as tricyclic synthon.

Preparation 45: (4a*S*,*R*)-3-[(4'-*tert*-Butyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylic acid

The procedure is as for Preparation 31, replacing 3-fluoro-4-chlorophenylboronic acid in Step B by 4-*tert*-butyl-phenylboronic acid, and in Step C using the mixture methyl (4a*S,R*)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylate (Step H of Preparation 1) instead of methyl (4a*R*)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylate (Step A of Preparation 23).

Preparation 46: (4a*S*,*R*)-3-[2-(4-Chlorobenzyl)benzyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylic acid

The procedure is as for Preparation 1, in Step I replacing 4-chloro-2'-(chloromethyl)-1,1'-biphenyl by 1-chloro-2-(4-chlorobenzyl)benzene.

Preparation 47: 3-(2-Phenoxybenzyl)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylic acid

Step A : Methyl 3-(2-phenoxybenzyl)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylate

The compound of Step H of Preparation 1 is subjected to reductive amination by reacting it with 2-phenoxybenzaldehyde in the presence of $NaBH(OAc)_3$. The reaction mixture is then treated with acetic acid and then extracted with CH_2Cl_2.

Step B : 3-(2-Phenoxybenzyl)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylic acid

The procedure is as for Step J of Preparation 1.

Example 1 : ***N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-Chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide bistrifluoroacetate**

Step A : ***N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-Chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide**

2.05 ml of DIEA and then 1.5 g of 4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide and then 0.783 g of EDC and 0.5 g of DMAP are added at ambient temperature to a solution of 1.26 g of the compound obtained in Preparation 1 in 50 ml of a mixture of CH_2Cl_2/THF(1/1). The reaction mixture is stirred at ambient temperature for 2 days. Evaporation to dryness is carried out and then the resulting residue is taken up in a saturated NH_4Cl solution and extraction is carried out twice with CH_2Cl_2. The organic phase is washed with a saturated NaCl solution and then dried over $MgSO_4$, filtration is carried out and evaporation to dryness. The resulting oil is purified by flash chromatography over silica gel (CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH 84/16/1.6) and then lyophilised to yield the title product in the form of a yellow solid.

Elemental microanalysis :

	%C	*%H*	*%N*	*%S*
Calculated	*62.95*	*5.64*	*10.01*	*7.64*
Found	*63.20*	*5.62*	*9.78*	*7.22*

Step B : ***N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-Chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide bistrifluoroacetate**

The compound obtained in Step A (0.3 g) is dissolved in 10 ml of CH_2Cl_2 at 0°C, and then trifluoroacetic acid (56 µl) is added dropwise. The whole is then stirred at ambient temperature for 30 minutes and then concentrated to dryness. The resulting solid is then taken up in H_2O and CH_3CN is added dropwise until complete dissolution of the reaction mixture, which is then lyophilised at low temperature for 24 hours. A cotton wool-like yellow solid is obtained corresponding to the title product.

Example 2 : *N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-Chloro-[1,1'-biphenyl]-3-yl)methyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-3-nitro-4-{[2-(phenylsulphanyl)ethyl]amino}benzenesulphonamide hydrochloride

Step A : *N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-Chloro-[1,1'-biphenyl]-3-yl)methyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-3-nitro-4-{[2-(phenylsulphanyl)ethyl]amino}benzenesulphonamide

The procedure is as for Step A of Example 1, replacing the compound of Preparation 1 by the compound of Preparation 2, and replacing 4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide by 3-nitro-4-{[2-(phenylsulphanyl)ethyl]amino}benzenesulphonamide.

Step B : *N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-Chloro-[1,1'-biphenyl]-3-yl)methyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-3-nitro-4-{[2-(phenylsulphanyl)ethyl]amino}benzenesulphonamide hydrochloride

The compound obtained in Step A (0.3 g) is dissolved in 10 ml of CH_2Cl_2 at 0°C, and then a solution of hydrochloric acid in Et_2O (2M) (375 µl) is added dropwise. The whole is then stirred at ambient temperature for 30 minutes, and then concentrated to dryness. The resulting solid is then taken up in H_2O and CH_3CN is added dropwise until complete dissolution of the reaction mixture, which is then lyophilised at low temperature for 24 hours.

Example 3 : *N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-Chloro-[1,1'-biphenyl]-4-yl)methyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-3-nitro-4-{[2-(phenylsulphanyl)ethyl]amino}benzenesulphonamide hydrochloride

Step A : *N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-Chloro-[1,1'-biphenyl]-4-yl)methyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-3-nitro-4-{[2-(phenylsulphanyl)ethyl]amino}benzenesulphonamide

The procedure is as for Step A of Example 1, replacing the compound of Preparation 1 by the compound of Preparation 3, and replacing 4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide by 3-nitro-4-{[2-(phenylsulphanyl)ethyl]amino}benzenesulphonamide.

Step B : *N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-Chloro-[1,1'-biphenyl]-4-yl)methyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-3-nitro-4-{[2-(phenylsulphanyl)ethyl]amino}benzenesulphonamide hydrochloride

The procedure is as for Step B of Example 2.

Example 4 : *N*-{[(4a*S*,*R*)-3-([1,1'-Biphenyl]-2-ylmethyl)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl]carbonyl}-4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide bis(hydrochloride)

Step A : *N*-{[(4a*S*,*R*)-3-([1,1'-Biphenyl]-2-ylmethyl)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl]carbonyl}-4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide

The procedure is as for Step A of Example 1, replacing the compound of Preparation 1 by the compound of Preparation 4.

Elemental microanalysis :

	%C	*%H*	*%N*	*%S*
Calculated	*65.65*	*6.01*	*10.44*	*7.97*
Found	*65.24*	*5.94*	*10.24*	*7.89*

Step B : ***N*-{[(4a*S*,*R*)-3-([1,1'-Biphenyl]-2-ylmethyl)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl]carbonyl}-4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide bis(hydrochloride)**

The procedure is as for Step B of Example 2.

Elemental microanalysis :

	%C	*%H*	*%N*	*%S*
Calculated	*59.21*	*5.69*	*9.42*	*7.19*
Found	*58.54*	*5.92*	*9.06*	*6.50*

Example 5 : ***N*-{[(4a*S*,*R*)-3-(2-Benzylbenzyl)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl]carbonyl}-3-nitro-4-{[2-(phenylsulphanyl)ethyl] amino}benzenesulphonamide hydrochloride**

Step A : ***N*-{[(4a*S*,*R*)-3-(2-Benzylbenzyl)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl]carbonyl}-3-nitro-4-{[2-(phenylsulphanyl)ethyl]-amino}benzenesulphonamide**

The procedure is as for Step A of Example 1, replacing the compound of Preparation 1 by the compound of Preparation 5, and replacing 4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide by 3-nitro-4-{[2-(phenylsulphanyl)ethyl]amino}benzenesulphonamide.

Step B : ***N*-{[(4a*S*,*R*)-3-(2-Benzylbenzyl)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl]carbonyl}-3-nitro-4-{[2-(phenylsulphanyl)ethyl]-amino}benzenesulphonamide hydrochloride**

The procedure is as for Step B of Example 2.

Example 6 : 3-Nitro-*N*-({(4a*S*,*R*)-3-[2-(2-phenylethyl)benzyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-{[2-(phenylsulphanyl)-ethyl]amino}benzenesulphonamide

The procedure is as for Step A of Example 1, replacing the compound of Preparation 1 by the compound of Preparation 6, and replacing 4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide by 3-nitro-4-{[2-(phenylsulphanyl)ethyl]amino}benzenesulphonamide.

Elemental microanalysis :

	%C	*%H*	*%N*	*%S*
Calculated	*66.21*	*5.69*	*9.19*	*8.42*
Found	*65.98*	*5.93*	*8.89*	*8.08*

Example 7 : *N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-Chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-3-nitro-4-{[2-(phenylsulphanyl)ethyl]amino}benzenesulphonamide

The procedure is as for Step A of Example 1, replacing 4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide by 3-nitro-4-{[2-(phenylsulphanyl)ethyl]amino}benzenesulphonamide.

Elemental microanalysis :

	%C	*%H*	*%N*	*%S*
Calculated	*62.53*	*4.98*	*9.11*	*8.35*
Found	*62.53*	*5.12*	*8.70*	*8.12*

Example 8 : *N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-Chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-3-nitro-4-[(2-phenoxyethyl) amino]benzenesulphonamide

The procedure is as for Step A of Example 1, replacing 4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide by 3-nitro-4-[(2-phenoxyethyl)amino]benzenesulphonamide.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculated	*63.86*	*5.09*	*9.31*	*4.26*
Found	*63.82*	*5.23*	*8.98*	*3.82*

Example 9 : *N*-{[(4a*S*,*R*)-3-([1,1'-Biphenyl]-2-ylmethyl)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl]carbonyl}-3-nitro-4-[(3-phenylpropyl)-amino]benzenesulphonamide

The procedure is as for Step A of Example 1, replacing the compound obtained in Preparation 1 by the compound obtained in Preparation 4, and replacing 4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide by 3-nitro-4-[(3-phenylpropyl)amino]benzenesulphonamide.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculated	*68.79*	*5.77*	*9.78*	*4.48*
Found	*68.15*	*5.85*	*9.76*	*3.63*

Example 10 : 4-[(2-Anilinoethyl)amino]-*N*-{[(4a*S*,*R*)-3-([1,1'-biphenyl]-2-ylmethyl)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl]carbonyl}-3-nitrobenzenesulphonamide

The procedure is as for Step A of Example 1, replacing the compound obtained in Preparation 1 by the compound obtained in Preparation 4, and replacing 4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide by 4-[(2-anilinoethyl)amino]-3-nitrobenzenesulphonamide.

Elemental microanalysis :

	%C	*%H*	*%N*	*%S*
Calculated	*67.02*	*5.62*	*11.72*	*4.47*
Found	*65.93*	*5.80*	*11.61*	*3.72*

Example 11 : *N*-{[(4a*S*,*R*)-3-([1,1'-Biphenyl]-2-ylmethyl)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl]carbonyl}-4-{[3-(dimethylamino)propyl]-[2-(phenylsulphanyl)ethyl]amino}-3-nitrobenzenesulphonamide hydrochloride

Step A : *N*-{[(4a*S*,*R*)-3-([1,1'-Biphenyl]-2-ylmethyl)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl]carbonyl}-4-{[3-(dimethylamino)propyl][2-(phenylsulphanyl)ethyl]amino}-3-nitrobenzenesulphonamide

The procedure is as for Step A of Example 1, replacing the compound obtained in Preparation 1 by the compound obtained in Preparation 4, and replacing 4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide by 4-{[3-(dimethylamino)propyl][2-(phenylsulphanyl)ethyl]amino}-3-nitrobenzenesulphonamide.

Step B : *N*-{[(4a*S*,*R*)-3-([1,1'-Biphenyl]-2-ylmethyl)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl]carbonyl}-4-{[3-(dimethylamino)propyl][2-(phenylsulphanyl)ethyl]amino}-3-nitrobenzenesulphonamide hydrochloride

The procedure is as for Step B of Example 2.

Elemental microanalysis :

	%C	*%H*	*%N*	*%S*
Calculated	*64.55*	*6.08*	*10.04*	*7.66*
Found	*64.67*	*5.99*	*10.03*	*7.47*

Example 12 : *N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-Chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-{[3-(dimethylamino)propyl]amino}-3-nitrobenzenesulphonamide

The procedure is as for Step A of Example 1, replacing 4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide by 4-{[3-(dimethylamino)propyl]amino}-3-nitrobenzenesulphonamide.

Elemental microanalysis :

	%C	*%H*	*%N*	*%S*
Calculated	*61.96*	*5.76*	*11.72*	*4.47*
Found	*62.36*	*6.08*	*11.50*	*4.94*

Example 13 : *N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-Chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)benzene-sulphonamide

The procedure is as for Step A of Example 1, replacing 4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide by benzene-sulphonamide.

Elemental microanalysis :

	%C	*%H*	*%N*	*%S*
Calculated	*67.18*	*5.29*	*7.34*	*5.60*
Found	*66.74*	*5.22*	*7.19*	*5.48*

Example 14 : 4-{[(2-Aminoethyl)(2-phenylethyl)amino]methyl}-*N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino- [1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)benzenesulphonamide tris(trifluoroacetate)

Step A : 4-{[(2-Aminoethyl)(2-phenylethyl)amino]methyl}-*N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)benzenesulphonamide

The procedure is as for Step A of Example 1, replacing 4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide by 4-{[(2-aminoethyl)(2-phenylethyl)amino]methyl}benzenesulphonamide.

Step B : 4-{[(2-Aminoethyl)(2-phenylethyl)amino]methyl}-*N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)benzenesulphonamide tris(trifluoroacetate)

The procedure is as for Step B of Example 1.

Elemental microanalysis :

	%C	*%H*	*%N*	*%S*
Calculated	*53.97*	*4.53*	*6.42*	*2.94*
Found	*53.22*	*4.78*	*6.20*	*2.46*

Example 15 : *N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-Chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-7-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide

The procedure is as for Step A of Example 1, replacing the compound obtained in Preparation 1 by the compound obtained in Preparation 7.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculated	*62.95*	*5.64*	*10.01*	*7.64*
Found	*62.07*	*5.60*	*9.47*	*7.34*

Example 16 : *N*-{[(4a*S*,*R*)-3-([1,1'-Biphenyl]-2-ylmethyl)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-7-yl]carbonyl}-4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide

The procedure is as for Step A of Example 1, replacing the compound obtained in Preparation 1 by the compound obtained in Preparation 8.

Theoretical m/z : 805.3206
Measured m/z : 805.3207

Example 17 : *N*-{[2-([1,1'-Biphenyl]-2-ylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrazino[1,2-*a*]indol-8-yl]carbonyl}-4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide bis(hydrochloride)

Step A : *N*-{[2-([1,1'-Biphenyl]-2-ylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrazino[1,2-*a*]indol-8-yl]carbonyl}-4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]-propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide

The procedure is as for Step A of Example 1, replacing the compound obtained in Preparation 1 by the compound obtained in Preparation 9.

Step B : *N*-{[2-([1,1'-Biphenyl]-2-ylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrazino[1,2-*a*]indol-8-yl]carbonyl}-4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]-propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide bis(hydrochloride)

The procedure is as for Step B of Example 2.

Example 18 : *N*-({2-[(4'-Chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-1,2,3,4-tetrahydropyrazino[1,2-*a*]indol-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide bis(hydrochloride)

Step A : *N*-({2-[(4'-Chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-1,2,3,4-tetrahydropyrazino[1,2-*a*]indol-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide

The procedure is as for Step A of Example 1, replacing the compound obtained in Preparation 1 by the compound obtained in Preparation 10.

Step B : *N*-({2-[(4'-Chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-1,2,3,4-tetrahydropyrazino[1,2-*a*]indol-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide bis(hydrochloride)

The procedure is as for Step B of Example 2.

Example 19 : *N*-({(10a*S*,*R*)-2-[(4'-Chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-1,2,3,4,10,10a-hexahydropyrazino[1,2-*a*]indol-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide

The procedure is as for Step A of Example 1, replacing the compound obtained in Preparation 1 by the compound obtained in Preparation 11.

Elemental microanalysis :

	%C	*%H*	*%N*	*%S*
Calculated	*57.49*	*5.27*	*9.35*	*7.14*
Found	*57.31*	*5.47*	*9.06*	*6.95*

Example 20 : *N*-({(4a*R*)-3-[(4'-Chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide bis(hydrochloride)

Step A : *N*-({(4a*R*)-3-[(4'-Chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide

The procedure is as for Step A of Example 1, replacing the compound obtained in Preparation 1 by the compound obtained in Preparation 13.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculated	*62.95*	*5.64*	*10.01*	*7.64*
Found	*62.30*	*5.59*	*9.66*	*7.40*

Step B : *N*-({(4a*R*)-3-[(4'-Chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide bis(hydrochloride)

The procedure is as for Step B of Example 2.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculated	*57.92*	*5.41*	*9.21*	*7.03*
Found	*58.44*	*5.21*	*9.19*	*6.14*

Example 21 : *N*-({(4a*S*)-3-[(4'-Chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide bis(hydrochloride)

Step A : *N*-({(4a*S*)-3-[(4'-Chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide

The procedure is as for Step A of Example 1, replacing the compound obtained in Preparation 1 by the compound obtained in Preparation 12.

Step B : *N*-({(4a*S*)-3-[(4'-Chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide bis(hydrochloride)

The procedure is as for Step B of Example 2.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculated	*57.92*	*5.41*	*9.21*	*7.03*
Found	*57.58*	*5.29*	*8.75*	*6.97*

Example 22 : *N*-{[(4a*S*)-3-([1,1'-Biphenyl]-2-ylmethyl)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl]carbonyl}-4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide tris(hydrochloride)

Step A : ***N*-{[(4a*S*)-3-([1,1'-Biphenyl]-2-ylmethyl)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl]carbonyl}-4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide**

The procedure is as for Step A of Example 1, replacing the compound obtained in Preparation 1 by the compound obtained in Preparation 14.

Step B : ***N*-{[(4a*S*)-3-([1,1'-Biphenyl]-2-ylmethyl)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl]carbonyl}-4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide tris(hydrochloride)**

The procedure is as for Step B of Example 2.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculated	*59,21*	*5,69*	*9,42*	*7,19*
Found	*58,5*	*6,05*	*9,12*	*6,48*

Example 23 : ***N*-{[(4a*R*)-3-([1,1'-Biphenyl]-2-ylmethyl)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl]carbonyl}-4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzene-sulphonamide bis(hydrochloride)**

Step A : ***N*-{[(4a*R*)-3-([1,1'-Biphenyl]-2-ylmethyl)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl]carbonyl}-4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide**

The procedure is as for Step A of Example 1, replacing the compound obtained in Preparation 1 by the compound obtained in Preparation 15.

Step B : ***N*-{[(4a*R*)-3-([1,1'-Biphenyl]-2-ylmethyl)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl]carbonyl}-4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide bis(hydrochloride)**

The procedure is as for Step B of Example 2.

Elemental microanalysis :

	%C	*%H*	*%N*	*%S*
Calculated	*58,73*	*5,67*	*9,34*	*7,13*
Found	*58,78*	*5,9*	*9,17*	*7,29*

Example 24 : ***N*-{[(4a*S*,*R*)-3-([1,1'-Biphenyl]-2-ylsulphonyl)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl]carbonyl}-3-nitro-4-{[2-(phenylsulphanyl)ethyl]amino}benzenesulphonamide**

The procedure is as for Step A of Example 1, replacing the compound of Preparation 1 by the compound of Preparation 16, and replacing 4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide by 3-nitro-4-{[2-(phenylsulphanyl)ethyl]amino}benzenesulphonamide.

Elemental microanalysis :

	%C	*%H*	*%N*	*%S*
Calculated	*59.75*	*4.76*	*8.93*	*12.27*
Found	*60.02*	*4.98*	*8.41*	*11.81*

Example 25 : ***N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-Chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-{(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}-3,4-dihydro-2*H*-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulphonamide 1,1-dioxide**

The procedure is as for Step A of Example 1, replacing 4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide by 4-{(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}-3,4-dihydro-2*H*-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulphonamide 1,1-dioxide.

Example 26 : *N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-Chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-{(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}-4*H*-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulphonamide 1,1-dioxide

The procedure is as for Step A of Example 1, replacing 4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide by 4-{(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}-4*H*-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulphonamide 1,1-dioxide.

Example 27 : *N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-Chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahydropyrazino[1,2-*a*][1]benzazepin-9-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide

The procedure is as for Step A of Example 1, replacing the compound of Preparation 1 by the compound of Preparation 17.

Example 28 : *N*-({(4a*S*)-3-[(4'-Chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahydropyrazino[1,2-*a*][1]benzazepin-9-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide

The mixture of enantiomers described in Preparation 17 is separated over a column. The title compound is obtained by subjecting the selected enantiomer to the procedure of Step A of Example 1.

Example 29 : *N*-({(4a*R*)-3-[(4'-Chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahydropyrazino[1,2-*a*][1]benzazepin-9-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide

The procedure is as for Example 28, using the other enantiomer.

Example 30 : *N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-Chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahydropyrazino[1,2-*a*][1]benzazepin-9-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(4-morpholinyl)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide

The procedure is as for Step A of Example 1, replacing the compound of Preparation 1 by the compound of Preparation 17, and replacing 4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide by 4-({(1*R*)-3-(4-morpholinyl)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide.

Example 31 : *N*-({3-[(4'-Chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahydropyrazino[1,2-*a*][1]benzazepin-9-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(4-morpholinyl)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-[(trifluoromethyl)sulphonyl]benzenesulphonamide

The procedure is as for Step A of Example 1, replacing the compound of Preparation 1 by the compound of Preparation 17, and replacing 4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide by 4-({(1*R*)-3-(4-morpholinyl)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-[(trifluoromethyl)sulphonyl]-benzenesulphonamide.

Example 32 : *N*-({(10a*α*)-2-[(4'-Chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-1,2,3,4,10,10a-hexahydropyrazino[1,2-*a*]indol-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide bishydrochloride (*α*=*R* or *S*)

The title compound is obtained according to the procedure of Step A of Example 1, replacing the compound of Preparation 1 by that of Preparation 18.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculated	*57.49*	*5.27*	*9.35*	*7.14*
Found	*57.72*	*4.57*	*9.40*	*7.46*

Example 33 : *N*-({(10aβ)-2-[(4'-Chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-1,2,3,4,10,10a-hexahydropyrazino[1,2-*a*]indol-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide bishydrochloride (β=*S* or *R*)

The title compound is obtained according to the procedure of Step A of Example 1, replacing the compound of Preparation 1 by that of Preparation 19.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculated	*57.49*	*5.27*	*9.35*	*7.14*
Found	*57.31*	*4.29*	*9.48*	*7.87*

Example 34 : *N*-({(10aα)-2-[(4'-Chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-1,2,3,4,10,10a-hexahydropyrazino[1,2-*a*]indol-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(4-morpholinyl)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide bishydrochloride (α=*R* or *S*)

The procedure is as for Step A of Example 1, replacing the compound of Preparation 1 by the compound of Preparation 18 and replacing 4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide by 4-({(1*R*)-3-(4-morpholinyl)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide.

Elemental microanalysis :

	%C	*%H*	*%N*	*%S*
Calculated	*57.47*	*5.25*	*8.94*	*6.82*
Found	*57.56*	*5.14*	*9.16*	*6.31*

Example 35 : *N*-({(10aα)-2-[(4'-Chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-1,2,3,4,10,10a-hexahydropyrazino[1,2-*a*]indol-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(4-morpholinyl)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-[(trifluoromethyl)sulphonyl]benzenesulphonamide bishydrochloride (α=*R* or *S*)

The procedure is as for Step A of Example 1, replacing the compound of Preparation 1 by the compound of Preparation 18, and replacing 4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide by 4-({(1*R*)-3-(4-morpholinyl)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-[(trifluoromethyl)sulphonyl]-benzenesulphonamide.

Elemental microanalysis :

	%C	*%H*	*%N*	*%S*
Calculated	*53.77*	*4.81*	*6.82*	*9.36*
Found	*53.63*	*4.82*	*7.28*	*8.79*

Example 36 : *N*-({3-[(4'-Chloro-[1,1'-biphenyl]-3-yl)methyl]-5-oxo-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoxalin-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide

The procedure is as for Step A of Example 1, replacing the compound of Preparation 1 by the compound of Preparation 21. There then follows a deprotection step wherein the residue already isolated is dissolved in a 4N HCl solution in dioxane. After neutralisation, the aqueous phase is extracted with CH_2Cl_2 and the organic phases are combined, dried

over magnesium sulphate, filtered and concentrated. The resulting residue is purified by chromatography over a silica column (CH_2Cl_2/MeOH) to yield the expected product.

Example 37 : *N*-({3-[(4'-Chloro-[1,1'-biphenyl]-3-yl)methyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoxalin-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide

The procedure is as for Step A of Example 1, replacing the compound of Preparation 1 by the compound of Preparation 20. There then follows a deprotection step wherein the residue already isolated is dissolved in a 4N HCl solution in dioxane. After neutralisation, the aqueous phase is extracted with CH_2Cl_2 and the organic phases are combined, dried over magnesium sulphate, filtered and concentrated. The resulting residue is purified by chromatography over a silica column (CH_2Cl_2/MeOH) to yield the expected product.

Example 38 : *N*-({3-[(4'-Chloro-[1,1'-biphenyl]-3-yl)methyl]-6-methyl-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoxalin-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide

The nitrogen in the 6 position of the tricyclic moiety of the compound of Step H of Preparation 20 is deprotected using a 4N HCl solution in dioxane. After neutralisation, extraction and purification, the resulting residue is subjected to an alkylation reaction in the presence of methyl iodide and K_2CO_3. After treatment with LiOH, 3-[(4'-chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-6-methyl-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1H-pyrazino[1,2-*a*]quinoxaline-8-carboxylic acid is obtained. The latter compound is subjected to the procedure of Step A of Example 1 to obtain the title compound.

Example 39 : *N*-[((4a*R*)-3-{[2-(4-Chlorophenyl)-5,5-dimethyl-1-cyclohexen-1-yl]-methyl}-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl)carbonyl]-4-({(1*R*)-2-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]-ethyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide bishydrochloride

The procedure is as for Step A of Example 1, replacing the compound of Preparation 1 by the compound of Preparation 23.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculated	*58.50*	*6.08*	*8.90*	*6.79*
Found	*58.06*	*5.94*	*8.84*	*6.85*

Example 40 : *N*-[((4a*R*)-3-{[2-(4-Chlorophenyl)-5,5-dimethyl-1-cyclohexen-1-yl]-methyl}-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl)carbonyl]-4-({(1*R*)-3-(4-morpholinyl)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]-propyl}amino)-3-[(trifluoromethyl)sulphonyl]benzenesulphonamide bishydrochloride

The procedure is as for Step A of Example 1, replacing the compound of Preparation 1 by the compound of Preparation 23, and replacing 4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide by 4-({(1*R*)-3-(4-morpholinyl)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-[(trifluoromethyl)sulphonyl]-benzenesulphonamide.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculated	*54.82*	*5.54*	*6.52*	*8.96*
Found	*54.56*	*5.13*	*6.67*	*8.45*

Example 41 : *N*-[((10aβ)-2-{[2-(4-Chlorophenyl)-5,5-dimethyl-1-cyclohexen-1-yl]methyl}-1,2,3,4,10,10a-hexahydropyrazino[1,2-*a*]indol-8-yl)-carbonyl]-4-({(1*R*)-3-(4-morpholinyl)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]-propyl}amino)-3-[(trifluoromethyl)sulphonyl]benzenesulphonamide bishydrochloride (β=*S* or *R*)

The procedure is as for Step A of Example 1, replacing the compound of Preparation 1 by the compound of Preparation 24, and replacing 4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide by 4-({(1*R*)-3-(4-morpholinyl)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-[(trifluoromethyl)sulphonyl]-benzenesulphonamide.

Elemental microanalysis :

	%C	*%H*	*%N*	*%S*
Calculated	*54.41*	*5.42*	*6.61*	*9.08*
Found	*53.66*	*5.51*	*6.50*	*8.71*

Example 42 : *N*-[((4a*R*)-3-{[4-(4-Chlorophenyl)-3-pyridyl]methyl}-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl)carbonyl]-4-({(1*R*)-2-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]ethyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide trihydrochloride

The procedure is as for Step A of Example 1, replacing the compound of Preparation 1 by the compound of Preparation 25.

Elemental microanalysis :

	%C	*%H*	*%N*	*%S*
Calculated	*54.37*	*5.20*	*10.32*	*6.75*
Found	*54.70*	*5.12*	*10.35*	*6.71*

Example 43 : *N*-[((4a*R*)-3-{[2-(4-Chlorophenyl)-3-pyridyl]methyl}-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl)carbonyl]-4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide

The procedure is as for Step A of Example 1, replacing the compound of Preparation 1 by the compound of Preparation 26.

Example 44 : *N*-[((4a*R*)-3-{[3-(4-Chlorophenyl)-2-pyridyl]methyl}-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl)carbonyl]-4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide

The procedure is as for Step A of Example 1, replacing the compound of Preparation 1 by the compound of Preparation 27.

Example 45 : *N*-[((4a*R*)-3-{[3-(4-Chlorophenyl)-4-pyridyl]methyl}-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl)carbonyl]-4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide

The procedure is as for Step A of Example 1, replacing the compound of Preparation 1 by the compound of Preparation 28.

Example 46 : *N*-({(4a*R*)-3-[(4-Amino-4'-chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide trihydrochloride

The procedure is as for Step A of Example 1, replacing the compound of Preparation 1 by the compound of Preparation 29. There then follows a deprotection step wherein the residue already isolated is dissolved in a 4N HCl solution in dioxane. After neutralisation, the aqueous phase is extracted with CH_2Cl_2 and the organic phases are combined, dried over magnesium sulphate, filtered and concentrated. The resulting residue is purified by chromatography over a silica column (CH_2Cl_2/MeOH) to yield the expected product.

Elemental microanalysis :

	%C	*%H*	*%N*	*%S*
Calculated	*54.83*	*5.33*	*10.17*	*6.65*
Found	*54.97*	*5.25*	*10.07*	*6.62*

Example 47 : *N*-[((4a*R*)-3-{[4-(Aminomethyl)-4'-chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl]methyl}-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl)carbonyl]-4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide trihydrochloride

The procedure is as for Step A of Example 1, replacing the compound of Preparation 1 by the compound of Preparation 30. There then follows a deprotection step wherein the residue already isolated is dissolved in a 4N HCl solution in dioxane. After neutralisation, the aqueous phase is extracted with CH_2Cl_2 and the organic phases are combined, dried over magnesium sulphate, filtered and concentrated. The resulting residue is purified by chromatography over a silica column (CH_2Cl_2/MeOH) to yield the expected product.

Elemental microanalysis :

	%C	*%H*	*%N*	*%S*
Calculated	*55,27*	*5,46*	*10,03*	*6,56*
Found	*55,98*	*5,55*	*9,82*	*6,31*

Example 48 : *N*-[((4a*R*)-3-{[3'-Fluoro-4'-chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl]methyl}-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl)carbonyl]-4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide bishydrochloride

The procedure is as for Step A of Example 1, replacing the compound of Preparation 1 by the compound of Preparation 31.

Elemental microanalysis :

	%C	*%H*	*%N*	*%S*
Calculated	*56.80*	*5.20*	*9.03*	*6.89*
Found	*56.06*	*5.20*	*9.08*	*6.55*

Example 49 : *N*-[((4a*R*)-3-{[4'-Cyano-[1,1'-biphenyl]-2-yl]methyl}-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl)carbonyl]-4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide bishydrochloride

The procedure is as for Step A of Example 1, replacing the compound of Preparation 1 by the compound of Preparation 32.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculated	*59.86*	*5.47*	*10.86*	*7.10*
Found	*59.86*	*5.19*	*10.86*	*6.72*

Example 50 : *N*-[((4a*R*)-3-{[4'-(Trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl]methyl}-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl)carbonyl]-4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide bishydrochloride

The procedure is as for Step A of Example 1, replacing the compound of Preparation 1 by the compound of Preparation 33.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculated	*57.14*	*5.22*	*8.88*	*6.78*
Found	*57.72*	*5.10*	*8.83*	*6.34*

Example 51 : *N*-[((4aS,*R*)-3-{[4'-(Trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl]methyl}-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl)carbonyl]-4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide trifluoroacetate

The procedure is as for Example 50, replacing methyl (4a*R*)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylate (Step A of Preparation 23) by the mixture methyl (4a*S*,*R*)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylate (Step H of Preparation 1).

Example 52 : *N*-({(4a*R*)-3-[2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)benzyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide bishydrochloride

The procedure is as for Step A of Example 1, replacing the compound of Preparation 1 by the compound of Preparation 34.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculated	*58.62*	*5.47*	*9.12*	*6.96*
Found	*58.76*	*5.25*	*9.19*	*6.83*

Example 53 : *N*-({(4a*S*,*R*)-3-[2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)benzyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl-4-{[2-(phenylsulphanyl)ethyl]-amino})-3-nitrobenzenesulphonamide trifluoroacetate

The procedure is as for Example 52, replacing methyl (4a*R*)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylate (Step A of Preparation 23) by the mixture methyl (4a*S*,*R*)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylate (Step H of Preparation 1), and using 4-{[2-(phenylsulphanyl)ethyl]amino}3-nitrobenzenesulphonamide instead of 4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculated	*55.64*	*4.38*	*7.4*	*6.78*

Found	*55.42*	*4.37*	*7.35*	*6.87*

Example 54 : *N*-{[(4a*R*)-3-Benzhydryl-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl]carbonyl}-4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide

The procedure is as for Step A of Example 1, replacing the compound of Preparation 1 by the compound of Preparation 35.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculated	*65,65*	*6,01*	*10,44*	*7,97*
Found	*64,63*	*5,91*	*10,11*	*7,81*

Example 55 : *N*-[((4a*R*)-3-{2-Bromobenzyl}-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl)carbonyl]-4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide bishydrochloride

The compound obtained in Step A of Preparation 31 is subjected to the procedure of Step N of Preparation 17. The resulting product is then subjected to the procedure of Step A of Example 1.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculated	*51.82*	*5.15*	*9.54*	*7.28*
Found	*51.33*	*5.14*	*9.66*	*7.08*

Example 56 : *N*-[((4aS,*R*)-3-{2-Bromobenzyl}-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl)carbonyl]-4-([2-(phenylsulphanyl)ethyl]amino)-3-nitrobenzenesulphonamide hydrochloride

The procedure is as for Example 55, replacing methyl (4a*R*)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylate (Step A of Preparation 23) by the mixture methyl (4a*S*,*R*)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylate (Step H of Preparation 1), and using 4-{[2-(phenylsulphanyl)ethyl]amino}3-nitrobenzenesulphonamide instead of 4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide.

Elemental microanalysis :

	%C	*%H*	*%N*	*%S*
Calculated	*52.82*	*4.56*	*9.06*	*8.29*
Found	*52.92*	*4.48*	*8.84*	*8.47*

Example 57 : *N*-({(4a*R*)-3-[(4'-Chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(4-morpholinyl)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide bishydrochloride

The procedure is as for Step A of Example 1, replacing the compound of Preparation 1 by the compound of Preparation 13, and replacing 4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide by 4-({(1*R*)-3-(4-morpholinyl)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide.

Elemental microanalysis :

	%C	*%H*	*%N*	*%S*
Calculated	*57.89*	*5.39*	*8.81*	*6.72*
Found	*57.11*	*5.06*	*8.48*	*7.46*

Example 58 : *N*-({(4aS,*R*)-3-[(4'-Chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(4-morpholinyl)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide bishydrochloride

The procedure is as for Example 57, replacing methyl (4a*R*)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylate (Step A of Preparation 23) by the mixture methyl (4a*S,R*)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylate (Step H of Preparation 1).

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculated	*57.89*	*5.39*	*8.81*	*6.72*
Found	*57.38*	*5.22*	*8.80*	*6.57*

Example 59: *N*-({(4a*R*)-3-[(4'-Chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(4-morpholinyl)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-[(trifluoromethyl)sulphonyl]benzenesulphonamide bishydrochloride

The procedure is as for Step A of Example 1, replacing the compound of Preparation 1 by the compound of Preparation 13, and replacing 4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide by 4-({(1*R*)-3-(4-morpholinyl)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-[(trifluoromethyl)sulphonyl]-benzenesulphonamide.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculated	*54.20*	*4.94*	*6.72*	*9.24*
Found	*54.31*	*4.58*	*6.75*	*8.90*

Example 60: ***N*-({(4aS,*R*)-3-[(4'-Chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-({(1*S*)-3-(4-morpholinyl)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide bishydrochloride**

The procedure is as for Example 59, replacing methyl (4a*R*)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylate (Step A of Preparation 23) by the mixture methyl (4a*S,R*)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylate (Step H of Preparation 1), and replacing 4-({(1*R*)-3-(4-morpholinyl)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-[(trifluoromethyl)sulphonyl]benzenesulphonamide by 4-({(1*S*)-3-(4-morpholinyl)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide.

Elemental microanalysis :

	%C	*%H*	*%N*	*%S*
Calculated	*57.89*	*5.39*	*8.81*	*6.72*
Found	*57.69*	*5.32*	*9.05*	*6.54*

Example 61: ***N*-({(4a*R*)-3-[(4'-Chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(4-methyl-1-piperazinyl)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide bishydrochloride**

The procedure is as for Step A of Example 1, replacing the compound of Preparation 1 by the compound of Preparation 13, and replacing 4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide by 4-({(1*R*)-3-(4-methyl-1-piperazinyl)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide.

Example 62: ***N*-({(4a*R*)-3-[(4'-Chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(1-**

piperidyl)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide bishydrochloride

The procedure is as for Step A of Example 1, replacing the compound of Preparation 1 by the compound of Preparation 13, and replacing 4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide by 4-({(1*R*)-3-(1-piperidyl)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide.

Elemental microanalysis :

	%C	*%H*	*%N*	*%S*
Calculated	*59.27*	*5.61*	*8.82*	*6.73*
Found	*59.23*	*5.21*	*8.75*	*6.78*

Example 63: ***N*-({(4aS,*R*)-3-[(4'-Chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(1-piperidyl)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide bishydrochloride**

The procedure is as for Example 62, replacing methyl (4a*R*)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylate (Step A of Preparation 23) by the mixture methyl (4a*S,R*)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylate (Step H of Preparation 1).

Elemental microanalysis :

	%C	*%H*	*%N*	*%S*
Calculated	*59.27*	*5.61*	*8.82*	*6.73*
Found	*58.65*	*5.48*	*8.56*	*6.37*

Example 64: ***N*-({(4aS,*R*)-3-[(4'-Chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-({(1*S*)-3-(1-piperidyl)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide bishydrochloride**

The procedure is as for Example 63, replacing 4-({(1*R*)-3-(1-piperidyl)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide by 4-({(1*S*)-3-(1-piperidyl)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculated	*59.27*	*5.61*	*8.82*	*6.73*
Found	*59.00*	*5.39*	*8.58*	*6.70*

Example 65: *N*-({(4a*R*)-3-[(4'-Chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(1-pyrrolidinyl)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide bishydrochloride

The procedure is as for Step A of Example 1, replacing the compound of Preparation 1 by the compound of Preparation 13, and replacing 4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide by 4-({(1*R*)-3-(1-pyrrolidinyl)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculated	*58.88*	*5.48*	*8.96*	*6.83*
Found	*58.53*	*5.04*	*8.81*	*6.60*

Example 66: *N*-({(4a*R*)-3-[(4'-Chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(3,6-dihydro-1(2H)-pyridyl)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide bishydrochloride

The procedure is as for Step A of Example 1, replacing the compound of Preparation 1 by the compound of Preparation 13, and replacing 4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-

[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide by 4-({(1*R*)-3-(3,6-dihydro-1(2*H*)-pyridyl)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzene-sulphonamide.

Example 67: ***N*-({(4a*R*)-3-[(4'-Chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(1-azepanyl)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide bishydrochloride**

The procedure is as for Step A of Example 1, replacing the compound of Preparation 1 by the compound of Preparation 13, and replacing 4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide by 4-({(1*R*)-3-(1-azepanyl)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide.

Elemental microanalysis :

	%C	*%H*	*%N*	*%S*
Calculated	*59.65*	*5.74*	*8.70*	*6.64*
Found	*60.01*	*5.60*	*8.40*	*6.39*

Example 68: ***N*-({(4a*R*)-3-[(4'-Chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3--((1R,5S)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]-propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide bishydrochloride**

The procedure is as for Step A of Example 1, replacing the compound of Preparation 1 by the compound of Preparation 13, and replacing 4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide by 4-({(1*R*)-3-((1*R*,5*S*)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide.

Elemental microanalysis :

%C	*%H*	*%N*	*%S*

Calculated	*59.39*	*5.41*	*8.84*	*6.75*
Found	*59.51*	*5.17*	*8.90*	*6.43*

Examples 69 to 78 which follow are obtained by coupling the tricyclic compound described in Preparation 1 with the appropriate benzenesulphonamide compound according to the procedure described in Step A of Example 1:

Example 69: ***N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-Chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-[(4-phenylbutyl)amino]-3-nitrobenzenesulphonamide bistrifluoroacetate**

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculated	*58.24*	*4.73*	*7.58*	*3.47*
Found	*58.61*	*4.87*	*7.54*	*2.97*

Example 70: ***N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-Chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-{[2-(1-methyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)ethyl]amino}-3-nitrobenzenesulphonamide tristrifluoroacetate**

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculated	*50.91*	*3.83*	*8.66*	*2.83*
Found	*51.19*	*4.03*	*8.76*	*2.34*

Example 71: ***N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-Chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-{[2-(1*H*-benzimidazol-2-yl)ethyl]amino}-3-nitrobenzenesulphonamide tristrifluoroacetate**

Elemental microanalysis :

	%C	*%H*	*%N*	*%S*
Calculated	*52.06*	*3.85*	*9.24*	*3.02*
Found	*52.1*	*3.9*	*9.1*	*2.38*

Example 72: ***N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-Chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-({2-[(4-methoxyphenyl)sulphanyl]ethyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide trifluoroacetate**

Elemental microanalysis :

	%C	*%H*	*%N*	*%S*
Calculated	*54.52*	*4.31*	*7.22*	*6.62*
Found	*53.91*	*4.51*	*7.15*	*6.32*

Example 73: ***N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-Chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-{(1*H*-benzimidazol-2-yl)methylamino}-3-nitrobenzenesulphonamide bistrifluoroacetate**

Elemental microanalysis :

	%C	*%H*	*%N*	*%S*
Calculated	*52.29*	*3.77*	*9.57*	*3.13*
Found	*52.66*	*3.89*	*10.13*	*2.6*

Example 74: ***N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-Chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-({2-[(2-methoxyphenyl)sulphanyl]ethyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide hydrochloride**

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculated	*58.99*	*4.95*	*8.39*	*7.68*
Found	*59.14*	*4.92*	*8.45*	*7.45*

Example 75: ***N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-Chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-({2-[(2-pyridyl)sulphanyl]ethyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide hydrochloride**

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculated	*58.13*	*4.75*	*10.43*	*7.96*
Found	*57.62*	*4.23*	*9.96*	*7.55*

Example 76: ***N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-Chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-{[2-(2-nitroanilino)ethyl]amino}-3-nitrobenzenesulphonamide hydrochloride**

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculated	*57.69*	*4.72*	*11.77*	*3.85*
Found	*58.14*	*4.54*	*11.81*	*4.01*

Example 77: ***N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-Chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-[(2-{[2-(hydroxymethyl)phenyl]sulphanyl}ethyl)amino]-3-nitro-benzenesulphonamide hydrochloride**

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculated	*58.99*	*4.95*	*8.39*	*7.68*
Found	*59.00*	*4.64*	*8.22*	*7.27*

Example 78: ***N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-Chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-({(1S,*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide**

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculated	*62.95*	*5.64*	*10.01*	*7.64*
Found	*63.37*	*5.50*	*10.00*	*7.76*

Examples 79 to 90 which follow are obtained by coupling the tricyclic compound described in Preparation 10 with the appropriate benzenesulphonamide compound according to the procedure described in Step A of Example 1:

Example 79: ***N*-({2-[(4'-Chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-1,2,3,4-tetrahydro-pyrazino[1,2-*a*]indol-8-yl}carbonyl)-4-({3-(4-methyl-1-piperazinyl)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide tristrifluoroacetate**

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculated	*50.35*	*4.12*	*7.81*	*5.11*
Found	*50.26*	*4.22*	*7.91*	*4.72*

Example 80: ***N*-({2-[(4'-Chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-1,2,3,4-tetrahydro-pyrazino[1,2-*a*]indol-8-yl}carbonyl)-4-{[3-(dimethylamino)-1-(2-**

phenylethyl)propyl]amino}-3-nitrobenzenesulphonamide bishydrochloride

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculated	*60.17*	*5.39*	*9.57*	*3.65*
Found	*59.55*	*5.6*	*9.64*	*2.58*

Example 81: ***N*-({2-[(4'-Chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-1,2,3,4-tetrahydropyrazino[1,2-*a*]indol-8-yl}carbonyl)-4-({3-((3a*R*,6a*S*)-hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-yl)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide bishydrochloride**

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculated	*59.9*	*5.34*	*8.73*	*6.66*
Found	*59.66*	*5.47*	*8.46*	*6. 3*

Example 82: ***N*-({2-[(4'-Chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-1,2,3,4-tetrahydropyrazino[1,2-*a*]indol-8-yl}carbonyl)-4-{[1-[(phenylsulphanyl)methyl]-3-(1-piperidyl)propyl]amino}-3-nitrobenzenesulphonamide bishydrochloride**

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculated	*59.00*	*5.27*	*8.97*	*6.85*
Found	*58.95*	*5.4*	*8.68*	*6.59*

Example 83: ***N*-({2-[(4'-Chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-1,2,3,4-tetrahydropyrazino[1,2-*a*]indol-8-yl}carbonyl)-4-{[1-[(phenylsulphanyl)methyl]-3-(1-pyrrolidinyl)propyl]amino}-3-nitrobenzenesulphonamide bishydrochloride**

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculated	*59.06*	*5.15*	*9.18*	*7.01*
Found	*59.31*	*5.21*	*9.08*	*7.43*

Example 84: ***N*-({2-[(4'-Chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-1,2,3,4-tetrahydro-pyrazino[1,2-*a*]indol-8-yl}carbonyl)-4-{[3-(dimethylamino)-1-(phenoxymethyl)propyl]amino}-3-nitrobenzenesulphonamide bishydrochloride**

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculated	*58.67*	*5.15*	*9.55*	*3.64*
Found	*58.65*	*4.99*	*9.44*	*3.31*

Example 85: ***N*-({2-[(4'-Chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-1,2,3,4-tetrahydro-pyrazino[1,2-*a*]indol-8-yl}carbonyl)-4-({3-(4-morpholinyl)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide bishydrochloride**

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculated	*57.6*	*5.05*	*8.96*	*6.83*
Found	*58.45*	*5.03*	*8.78*	*6.61*

Example 86: ***N*-({2-[(4'-Chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-1,2,3,4-tetrahydro-pyrazino[1,2-*a*]indol-8-yl}carbonyl)-4-{[1-(anilinomethyl)-3-(dimethyl-amino)propyl]amino}-3-nitrobenzenesulphonamide bistrifluoroacetate**

It should be noted that the nitrogen of the anilinomethyl group of the benzene-sulphonamide compound is protected by a Boc function at the moment of coupling to the

tricycle. The deprotection step which yields the title product is carried out in the presence of 6N HCl and dioxane.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculated	*51.86*	*4.19*	*8.71*	*2.85*
Found	*52.17*	*4.5*	*9.55*	*2.29*

Example 87: ***N*-({2-[(4'-Chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-1,2,3,4-tetrahydro-pyrazino[1,2-*a*]indol-8-yl}carbonyl)-4-({3-(dimethylamino)-1-[2-(2-furyl)ethyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide bishydrochloride**

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculated	*58.10*	*5.22*	*9.68*	*3.69*
Found	*57.85*	*4.90*	*9.66*	*3.70*

Example 88: ***N*-({2-[(4'-Chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-1,2,3,4-tetrahydro-pyrazino[1,2-*a*]indol-8-yl}carbonyl)-4-{[1-[(phenylsulphanyl)methyl]-3-(4-thiomorpholinyl)propyl]amino}-3-nitrobenzenesulphonamide bishydrochloride**

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculated	*56.63*	*4.96*	*8.81*	*10.08*
Found	*56.44*	*4.71*	*8.82*	*10.10*

Example 89: ***N*-({2-[(4'-Chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-1,2,3,4-tetrahydro-pyrazino[1,2-*a*]indol-8-yl}carbonyl)-4-({3-[methoxy(methyl)amino]-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide hydrochloride**

Example 90: ***N*-({2-[(4'-Chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-1,2,3,4-tetrahydro-pyrazino[1,2-*a*]indol-8-yl}carbonyl)-4-({3-(4,4-difluoro-1-piperidyl)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide bishydrochloride**

Elemental microanalysis :

	%C	*%H*	*%N*	*%S*
Calculated	*56.82*	*4.87*	*8.64*	*6.60*
Found	*56.88*	*4.65*	*8.64*	*6.49*

Example 91: ***N*-[((4a*S*,*R*)-3-{[4-(4-Chlorophenyl)-3-pyridyl]methyl}-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl)carbonyl]-4-{[2-(phenylsulphanyl)ethyl]amino}-3-nitrobenzenesulphonamide hydrochloride**

The procedure is as for Step A of Example 1, replacing the compound of Preparation 1 by the compound of Preparation 36 and replacing 4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)-methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzene by 4-{[2-(phenylsulphanyl)ethyl]amino}-3-nitro-benzenesulphonamide.

Elemental microanalysis :

	%C	*%H*	*%N*	*%S*
Calculated	*58.13*	*4.75*	*10.43*	*7.96*
Found	*57.15*	*4.36*	*10.20*	*7.46*

Example 92: ***N*-[((4a*S*,*R*)-3-{[2-(4-Chlorophenyl)-3-pyridyl]methyl}-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl)carbonyl]-4-{[2-(phenylsulphanyl)ethyl]amino}-3-nitrobenzenesulphonamide bistrifluoroacetate**

The procedure is as for Step A of Example 1, replacing the compound of Preparation 1 by the compound of Preparation 37 and replacing 4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-

[(phenylsulphanyl)-methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzene by 4-{[2-(phenylsulphanyl)ethyl]amino}-3-nitro-benzenesulphonamide.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculated	*51.78*	*3.94*	*8.43*	*6.43*
Found	*52.38*	*4.12*	*8.47*	*6.68*

Example 93: ***N*-[((4a*S*,*R*)-3-{[2-(4-Chlorophenyl)-3-pyridyl]methyl}-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl)carbonyl]-4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide trihydrochloride**

The procedure is as for Step A of Example 1, replacing the compound of Preparation 1 by the compound of Preparation 37.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculated	*54.37*	*5.20*	*10.32*	*6.75*
Found	*53.74*	*5.23*	*10.15*	*5.97*

Example 94: ***N*-[((4a*S*,*R*)-3-{[3-(4-Chlorophenyl)-2-pyridyl]methyl}-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl)carbonyl]-3-nitro-4-{[2-(phenylsulphanyl)ethyl]amino}benzenesulphonamide hydrochloride**

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculated	*58.13*	*4.75*	*10.43*	*7.96*
Found	*57.50*	*4.46*	*10.20*	*7.94*

The procedure is as for Step A of Example 1, replacing the compound of Preparation 1 by the compound of Preparation 38 and replacing 4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-

[(phenylsulphanyl)-methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzene by 4-{[2-(phenylsulphanyl)ethyl]amino}-3-nitro-benzenesulphonamide.

Example 95: ***N*-[((4a*S*,*R*)-3-{[3-(4-Chlorophenyl)-4-pyridyl]methyl}-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl)carbonyl]-4-{[2-(phenylsulphanyl)ethyl]amino}-3-nitrobenzenesulphonamide bishydrochloride**

The procedure is as for Step A of Example 1, replacing the compound of Preparation 1 by the compound of Preparation 39 and replacing 4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)-methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzene by 4-{[2-(phenylsulphanyl)ethyl]amino}-3-nitro-benzenesulphonamide.

Elemental microanalysis :

	%C	*%H*	*%N*	*%S*
Calculated	*55.62*	*4.67*	*9.98*	*7.71*
Found	*56.49*	*4.50*	*10.06*	*7.32*

Example 96: ***N*-[((4a*S*,*R*)-3-[(2-(4-Pyridyl)-3-pyridyl)methyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl)carbonyl]-4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzene-sulphonamide trishydrochloride**

The procedure is as for Step A of Example 1, replacing the compound of Preparation 1 by the compound of Preparation 40.

Elemental microanalysis :

	%C	*%H*	*%N*	*%S*
Calculated	*53.98*	*5.34*	*11.99*	*6.86*
Found	*53.34*	*5.48*	*12.68*	*5.78*

Example 97: ***N*-[((4a*S*,*R*)-3-[(2-(6-Chloro-pyrid-3-yl)-3-pyridyl)methyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carbonyl]-4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide trishydrochloride**

The procedure is as for Step A of Example 1, replacing the compound of Preparation 1 by the compound of Preparation 41.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculated	*53.05*	*5.09*	*11.78*	*6.74*
Found	*52.69*	*5.25*	*11.59*	*5.99*

Example 98: ***N*-[((4a*S*,*R*)-3-[(2-(6-Hydroxy-pyrid-3-yl)-3-pyridyl)methyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carbonyl]-4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide bishydrochloride**

The procedure is as for Step A of Example 1, replacing the compound of Preparation 1 by the compound of Preparation 42.

Example 99: ***N*-[((4a*S*,*R*)-2-{[2-(4-Chlorophenyl)-3-pyridyl]methyl}-1,2,3,4-tetrahydropyrazino[1,2-*a*]indole-8-carbonyl]-4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide bishydrochloride**

The procedure is as for Step A of Example 1, replacing the compound of Preparation 1 by the compound of Preparation 43.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculated	*55.32*	*4.91*	*10.75*	*7.03*

Found	*54.79*	*4.85*	*10.47*	*6.71*

Example 100: ***N*-[((4a*S,R*)-2-{[2-(6-Chloro-pyrid-3-yl)-3-pyridyl]methyl}-1,2,3,4-tetrahydropyrazino[1,2-*a*]indole-8-carbonyl]-4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide bishydrochloride**

The procedure is as for Step A of Example 1, replacing the compound of Preparation 1 by the compound of Preparation 44.

Example 101: ***N*-[((4a*S,R*)-3-{[4'-Cyano-[1,1'-biphenyl]-2-yl]methyl}-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl)carbonyl]-4-{[2-(phenylsulphanyl)ethyl]amino}-3-nitrobenzenesulphonamide trifluoroacetate**

The pocedure is as for Example 49, replacing methyl (4a*R*)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylate (Step A of Preparation 23) by the mixture methyl (4a*S,R*)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylate (Step H of Preparation 1) and replacing 4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)-methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzene by 4-{[2-(phenylsulphanyl)ethyl]amino}-3-nitrobenzenesulphonamide.

Example 102 : ***N*-[((4a*S,R*)-3-{[4'-(Trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl]methyl}-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl)carbonyl]-4-{[2-(phenyl- sulphanyl)ethyl]amino}-3-nitrobenzenesulphonamide trifluoroacetate**

The procedure is as for Example 50, replacing methyl (4a*R*)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylate (Step A of Preparation 23) by the mixture methyl (4a*S,R*)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylate (Step H of Preparation 1) and replacing 4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)-methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzene by 4-{[2-(phenylsulphanyl)ethyl]amino}-3-nitrobenzenesulphonamide.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculated	*54.91*	*4.15*	*7.33*	*6.71*
Found	*55.12*	*4.13*	*7.02*	*6.63*

Example 103 : ***N*-[((4a*S*,*R*)-3-{[3'-(Trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl]methyl}-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl)carbonyl]-4-{[2-(phenyl- sulphanyl)ethyl]amino}-3-nitrobenzenesulphonamide trifluoroacetate**

The procedure is as for Example 102, in the course of the synthesis replacing 4-trifluoromethylboronic acid by 3- trifluoromethylphenylboronic acid.

Example 104 : ***N*-[((4a*S*,*R*)-3-{[4'-(*tert*-Butyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl]methyl}-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl)carbonyl]-4-{[2-(phenylsulphanyl)ethyl]-amino}-3-nitrobenzenesulphonamide trifluoroacetate**

The compound of Preparation 45 is subjected to the procedure of Step A of Example 1, replacing 4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzene by 4-{[2-(phenylsulphanyl)ethyl]amino}-3-nitrobenzenesulphonamide.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculated	*61.12*	*5.35*	*7.75*	*7.09*
Found	*61.17*	*5.17*	*7.85*	*6.84*

Example 105 : ***N*-[((4a*S*,*R*)-3-{[3',5'-Dimethyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl]methyl}-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl)carbonyl]-4-{[2-(phenylsulphanyl)ethyl]-amino}-3-nitrobenzenesulphonamide trifluoroacetate**

The procedure is as for Example 104, in Preparation 45 replacing 4-*tert*-butylphenylboronic acid by 3,5-dimethylphenylboronic acid.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculated	*57.41*	*4.89*	*7.49*	*6.86*
Found	*57.46*	*4.87*	*7.32*	*6.77*

Example 106 : ***N*-[((4a*S*,*R*)-3-{[2',4'-Dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl]methyl}-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl)carbonyl]-4-{[2-(phenylsulphanyl)ethyl]amino}-3-nitrobenzenesulphonamide trifluoroacetate**

The procedure is as for Example 104, in Preparation 45 replacing 4-*tert*-butylphenylboronic acid by 2,4-dimethoxyphenylboronic acid.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculated	*55.43*	*4.72*	*7.23*	*6.62*
Found	*55.5*	*4.74*	*7.13*	*6.21*

Example 107 : ***N*-[((4a*S*,*R*)-3-{[3',4'-Dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl]methyl}-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl)carbonyl]-4-{[2-(phenylsulphanyl)ethyl]amino}-3-nitrobenzenesulphonamide trifluoroacetate**

The procedure is as for Example 104, in Preparation 45 replacing 4-*tert*-butylphenylboronic acid by 3,4-dimethoxyphenylboronic acid.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculated	*58.20*	*4.88*	*7.71*	*7.06*
Found	*57.25*	*4.89*	*7.68*	*7.66*

Example 108 : ***N*-[((4a*S*,*R*)-3-{[2',3'-Dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl]methyl}-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl)carbonyl]-4-{[2-(phenylsulphanyl)ethyl]amino}-3-nitrobenzenesulphonamide trifluoroacetate**

The procedure is as for Example 104, in Preparation 45 replacing 4-*tert*-butylphenylboronic acid by 2,3-dimethoxyphenylboronic acid.

Example 109 : ***N*-[((4a*S*,*R*)-3-{[4'-Fluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl]methyl}-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl)carbonyl]-4-{[2-(phenylsulphanyl)ethyl]-amino}-3-nitrobenzenesulphonamide hydrochloride**

The procedure is as for Example 104, in Preparation 45 replacing 4-*tert*-butylphenylboronic acid by 4-fluorophenylboronic acid.

Elemental microanalysis :

	%C	*%H*	*%N*	*%S*
Calculated	*60.94*	*4.99*	*8.88*	*8.13*
Found	*61.42*	*5.18*	*8.5*	*7.48*

Example 110 : ***N*-[((4a*S*,*R*)-3-{[3'-Fluoro-4'-chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl]methyl}-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl)carbonyl]-4-{[2-(phenylsulphanyl)ethyl]amino}-3-nitrobenzenesulphonamide trifluoroacetate**

The procedure is as for Example 104, in Preparation 45 replacing 4-*tert*-butylphenylboronic acid by 3-fluoro-4-chlorophenylboronic acid.

Example 111 : ***N*-[((4a*S*,*R*)-3-{[3',4'-Dichloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl]methyl}-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl)carbonyl]-4-{[2-(phenylsulphanyl)ethyl]-amino}-3-nitrobenzenesulphonamide trifluoroacetate**

The procedure is as for Example 104, in Preparation 45 replacing 4-*tert*-butylphenylboronic acid by 3,4-dichlorophenylboronic acid.

Example 112 : ***N*-[((4a*S*,*R*)-3-{[4'-Methyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl]methyl}-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl)carbonyl]-4-{[2-(phenylsulphanyl)ethyl]-amino}-3-nitrobenzenesulphonamide trifluoroacetate**

The procedure is as for Example 104, in Preparation 45 replacing 4-*tert*-butylphenylboronic acid by 4-methylphenylboronic acid.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculated	*59.92*	*4.91*	*8.13*	*7.44*
Found	*58.77*	*4.92*	*8.07*	*6.78*

Example 113 : ***N*-[((4a*S*,*R*)-3-{[3'-Chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl]methyl}-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl)carbonyl]-4-{[2-(phenylsulphanyl)ethyl]-amino}-3-nitrobenzenesulphonamide trifluoroacetate**

The procedure is as for Example 104, in Preparation 45 replacing 4-*tert*-butylphenylboronic acid by 3-chlorophenylboronic acid.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculated	*57.17*	*4.45*	*7.94*	*7.27*
Found	*56.37*	*4.50*	*7.81*	*6.67*

Example 114 : ***N*-[((4a*S*,*R*)-3-{[3'-Fluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl]methyl}-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl)carbonyl]-4-{[2-(phenylsulphanyl)ethyl]-amino}-3-nitrobenzenesulphonamide bistrifluoroacetate**

The procedure is as for Example 104, in Preparation 45 replacing 4-*tert*-butylphenylboronic acid by 3-fluorophenylboronic acid.

Example 115 : ***N*-[((4a*S*,*R*)-3-{[3',4'-Difluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl]methyl}-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl)carbonyl]-4-{[2-(phenylsulphanyl)ethyl]-amino}-3-nitrobenzenesulphonamide trifluoroacetate**

The procedure is as for Example 104, in Preparation 45 replacing 4-*tert*-butylphenylboronic acid by 3,4-difluorophenylboronic acid.

Elemental microanalysis :

	%C	*%H*	*%N*	*%S*
Calculated	*53*	*4.1*	*7.12*	*6.52*
Found	*53.21*	*4.29*	*6.97*	*6.29*

Example 116 : ***N*-[(4a*S*,*R*)-3-{[3'-Chloro-4'-fluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl]methyl}-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl)carbonyl]-4-{[2-(phenylsulphanyl)ethyl]amino}-3-nitrobenzenesulphonamide trifluoroacetate**

The procedure is as for Example 104, in Preparation 45 replacing 4-*tert*-butylphenylboronic acid by 3-chloro-4-fluorophenylboronic acid.

Elemental microanalysis :

	%C	*%H*	*%N*	*%S*
Calculated	*53.37*	*4.00*	*7.19*	*6.58*
Found	*53.7*	*4.09*	*7.1*	*6.16*

Example 117 : ***N*-((4a*S*,*R*)-{3-[2-(2,2-Difluoro-1,3-benzodioxol-4-yl)benzyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-3-nitro-4-{[2-(phenylsulphanyl)-ethyl]amino}benzenesulphonamide trifluoroacetate**

The procedure is as for Example 104, in Preparation 45 replacing 4-*tert*-butylphenylboronic acid by 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-ylboronic acid.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculated	*55.66*	*4.13*	*7.55*	*6.91*
Found	*54.95*	*3.92*	*7.51*	*7.44*

Example 118 : ***N*-((4a*S*,*R*)-{3-[2-(2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)benzyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-3-nitro-4-{[2-(phenylsulphanyl)-ethyl]amino}benzenesulphonamide trifluoroacetate**

The procedure is as for Example 104, in Preparation 45 replacing 4-*tert*-butylphenylboronic acid by 2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-ylboronic acid.

Example 119 : ***N*-((4a*S*,*R*)-{3-[2-(1-Naphthyl)benzyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-3-nitro-4-{[2-(phenylsulphanyl)ethyl]-amino}benzenesulphonamide trifluoroacetate**

The procedure is as for Example 104, in Preparation 45 replacing 4-*tert*-butylphenylboronic acid by 1-naphthylboronic acid.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculated	*59.07*	*4.62*	*8.41*	*6.78*
Found	*58.92*	*4.71*	*7.2*	*6.34*

Example 120 : ***N*-((4a*S*,*R*)-{3-[2-(2-Naphthyl)benzyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-3-nitro-4-{[2-(phenylsulphanyl)ethyl]amino}- benzenesulphonamide trifluoroacetate**

The procedure is as for Example 104, in Preparation 45 replacing 4-*tert*-butylphenylboronic acid by 2-naphthylboronic acid.

Elemental microanalysis :

	%C	*%H*	*%N*	*%S*
Calculated	*59.42*	*4.65*	*7.48*	*6.85*
Found	*59.57*	*4.76*	*7.23*	*6.83*

Example 121 : ***N*^{1}-((4a*S*,*R*)-{3-[(4'-Chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-[(2-phenoxyethyl)amino]-1,3-benzene-disulphonamide trifluoroacetate**

The procedure is as for Step A of Example 1, replacing 4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide by 4-[(2-phenoxy-ethyl)-amino]-1,3-benzenedisulphonamide.

Elemental microanalysis :

	%C	*%H*	*%N*	*%S*
Calculated	*53.56*	*4.33*	*7.23*	*6.62*
Found	*53.95*	*4.38*	*7.21*	*6.28*

Example 122 : ***N*-((4a*S*,*R*)-{3-[(4'-Chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-3-nitro-4-{[3-(2-oxo-1-azepanyl)propyl]amino}benzenesulphonamide bistrifluoroacetate**

The procedure is as for Step A of Example 1, replacing 4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide by 3-nitro-4-{[3-(2-oxo-1-azepanyl)propyl]amino}benzenesulphonamide.

Example 123 : ***N*-{(4a*S*,*R*)-[3-([1,1'-Biphenyl]-2-ylmethyl)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl]carbonyl}-6-chloro-2-[2-(phenylsulphanyl)ethyl]-3,4-dihydro-2*H*-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulphonamide 1,1-dioxide trifluoroacetate**

The procedure is as for Step A of Example 4, replacing 4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide by 6-chloro-2-[2-(phenylsulphanyl)ethyl]-3,4-dihydro-2*H*-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulphonamide 1,1-dioxide.

Elemental microanalysis :

	%C	*%H*	*%N*	*%S*
Calculated	*53.82*	*4.26*	*7.15*	*9.82*
Found	*53.52*	*4.20*	*7.10*	*9.86*

Example 124 : *N*-((4a*S*,*R*)-{3-[(4'-Chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-(2-phenoxyethyl)-4*H*-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulphonamide 1,1-dioxide trifluoroacetate

The procedure is as for Step A of Example 1, replacing 4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide by 4-(2-phenoxyethyl)-4*H*-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulphonamide 1,1-dioxide.

Elemental microanalysis :

	%C	*%H*	*%N*	*%S*
Calculated	*55.86*	*4.23*	*7.50*	*6.87*
Found	*55.01*	*4.30*	*7.23*	*6.76*

Example 125 : *N*-{(4a*S*,*R*)-[3-(2-Benzylbenzyl)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl]carbonyl}-4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide hydrochloride

The procedure is as for Step A of Example 5, replacing 3-nitro-4-{[2-(phenylsulphanyl)ethyl]amino}benzenesulphonamide by 4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculated	*60.59*	*5.88*	*9.42*	*7.19*
Found	*60.50*	*5.88*	*9.43*	*6.59*

Example 126 : ***N*-((4a*S*,*R*)-{3-[2-(4-Chlorobenzyl)benzyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-3-nitro-4-{[2-(phenylsulphanyl)ethyl]amino}- benzenesulphonamide hydrochloride**

The procedure is as for Step A of Example 5, replacing the compound of Preparation 5 by the compound of Preparation 46.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculated	*60.14*	*5.05*	*8.55*	*7.83*
Found	*59.47*	*4.85*	*8.39*	*7.55*

Example 127 : ***N*-((4a*S*,*R*)-{3-[2-Phenoxybenzyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-3-nitro-4-{[2-(phenylsulphanyl)ethyl]amino}-benzenesulphonamide hydrochloride**

The procedure is as for Step A of Example 1, replacing the compound of Preparation 1 by the compound of Preparation 47, and replacing 4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide by 3-nitro-4-{[2-(phenylsulphanyl)ethyl]amino}benzenesulphonamide.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculated	*61.10*	*5.13*	*8.91*	*8.16*
Found	*61.46*	*4.96*	*8.92*	*7.83*

Example 128 : ***N*-((4a*S*,*R*)-{3-[2-Phenoxybenzyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-3-nitro-4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino) bishydrochloride**

The procedure is as for Step A of Example 1, replacing the compound of Preparation 1 by the compound of Preparation 47.

Elemental microanalysis :

	%C	*%H*	*%N*	*%S*
Calculated	*59.12*	*5.64*	*9.40*	*7.17*
Found	*59.30*	*5.34*	*9.34*	*7.23*

Example 129 : ***N*-({(4a*R*)-3-[(4'-Chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-{[(3*R*)-3-amino-4-(phenylsulphanyl)butyl]amino}-3-nitrobenzenesulphonamide tristrifluoroacetate**

The procedure is as for Example 20, replacing 4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide by 4-{[(3*R*)-3-amino-4-(phenylsulphanyl)butyl]amino}-3-nitrobenzenesulphonamide.

Elemental microanalysis :

	%C	*%H*	*%N*	*%S*
Calculated	*49.98*	*4.02*	*7.29*	*5.56*
Found	*48.89*	*3.99*	*6.92*	*5.24*

Example 130 : **Sodium *N*-({(4a*R*)-3-[(4'-chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1H-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide**

This compound is obtained starting from a solution of the bis(hydrochloride) salt described in Example 20 and subjecting it to three equivalents of NaOH.

PHARMACOLOGICAL STUDY

EXAMPLE A : Induction of caspase activity *in vitro*

This study was carried out on three human tumour cell lines :

- 1 small-cell lung carcinoma, H146,
- 1 acute myeloid leukaemia, MV4;11,
- 1 leukaemia, RS4;11.

The cell lines are cultured in an incubator at 37°C in the presence of 5% CO_2. The H146 and RS4;11 cells are cultured in complete RPMI 1640 medium containing 10% foetal calf serum, 2 mM of glutamine, 50 units/ml of penicillin, 50 µg/ml of streptomycin and 10 mM of Hepes buffer, pH = 7.4.

The MV4;11 cells are cultured in a similar medium supplemented with GM-CSF at 5 ng/ml.

The cells are distributed onto 6-well plates and exposed to the test compounds for 6 hours. They are then harvested and lysed and the caspase activity is measured in the cell lysates. This enzymatic measurement is carried out by measuring the appearance of a fluorigenic cleavage product (Pharmacia).

The results show that the compounds of the invention are powerful apoptosis inducers, evaluated by measuring caspase 3 activity in the three tumour lines tested.

By way of example, the compound of Example 20 shows an activity at 3µM of 22000 IU in the H146 cells, an activity at 0.1µM of 20000 IU in the MV4 ;11 cells and an activity at 1µM of 23000 IU in the RS4 ;11 cells.

EXAMPLE B : Cytotoxicity *in vitro*

The cytotoxicity studies were carried out on the three tumour lines of Example A.
The cells are distributed onto microplates and exposed to the test compounds for 48 hours. The cell viability is then quantified by a colorimetric assay, the Microculture Tetrazolium Assay (Cancer Res., 1987, 47, 939-942).

The results are expressed in IC_{50} (concentration of compound that inhibits cell viability by 50%), and show that the compounds of the invention are cytotoxic.
By way of Example, the compound of Example 20 has an IC_{50} of 3.05×10^{-7}M on H146, 2.95×10^{-8}M on MV4 ;11 and 1.65×10^{-8}M on RS4 ;11.

EXAMPLE C : Induction of caspase activity *in vivo*

The capacity of the compounds of the invention to activate caspase 3 is evaluated on a xenotransplant model of H146 small-cell lung carcinoma cells.
5×10^6 H146 cells are transplanted sub-cutaneously into immunosuppressed mice (NOD SCID strain). 25 to 30 days after the transplant, the test compounds are injected by the intra-peritoneal route in a mixture of Tween 80/water. Sixteen hours after treatment, the tumour masses are recovered and lysed and the caspase 3 activity is measured in the tumour lysates.

The results obtained show that the compounds of the invention are capable of inducing apoptosis in H146 tumour lines *in vivo.*
By way of Example, activation of more than 700% compared with the control is obtained for the compound of Example 20 and the compound of Example 23.

EXAMPLE D : Anti-tumour activity *in vivo*

The anti-tumour activity of the compounds of the invention is evaluated in a xenotransplant model of H146 small-cell lung carcinoma cells.

$5x10^6$ H146 cells are transplanted sub-cutaneously into immunosuppressed mice (NOD SCID strain). 25 to 30 days after the transplant, when the tumour mass has reached approximately 150 mm^3, the test compounds are injected intra-peritoneally (in a mixture of Tween 80/water) every day for 21 days. The tumour mass is measured twice a week from the commencement of treatment.

The results obtained demonstrate that the compounds of the invention are capable of inducing tumour regression during the period of treatment.

By way of Example, the compound of Example 20 administered in a dose of 100 mg/kg induces almost complete tumour regression during the period of treatment, the effect persisting at least 40 days after the end of treatment.

EXAMPLE E : Platelet toxicity

BDF1 mouse blood is drawn in a citrated tube, diluted in PBS and incubated in the presence of different concentrations of the test products. After 4 hours' incubation at 37°C, 20 µl of fluorescent balls (1036 balls / µl) are added to each sample. Morphological analysis by flow cytometry makes it possible to identify the platelets and counting 200 fluorescent balls makes it possible to quantify the absolute number of platelets per µl of blood analysed. In parallel, labelling with annexin V FITC followed by analysis by cytometry makes it possible to determine the percentage of platelets in apoptosis.

The compounds of the invention demonstrate acceptable platelet toxicity for development for the indication of cancer.

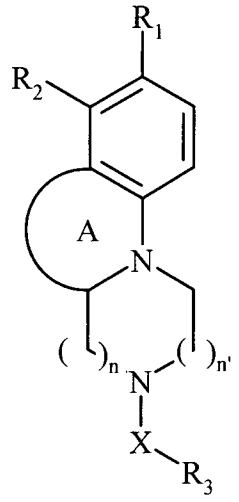
EXAMPLE F : Pharmaceutical composition : tablets

1000 tablets containing a dose of 5 mg of *N*-({(4a*R*)-3-[(4'-chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(dimethyl- amino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzene-

sulphonamide bis(hydrochloride) (Example 20)	5 g
Wheat starch	20 g
Maize starch	20 g
Lactose	30 g
Magnesium stearate	2 g
Silica	1 g
Hydroxypropylcellulose	2 g

CLAIMS

1- Compound of formula (I) :



(I)

wherein :

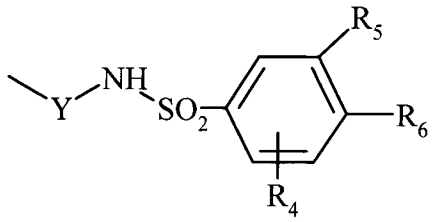
- A represents a 5, 6 or 7-membered aromatic or non-aromatic ring which may contain 1 or 2 hetero atoms selected from oxygen, sulphur and nitrogen, it being possible for the latter to be substituted by a linear or branched (C_1-C_6)alkyl group, it being understood that the ring A so defined cannot contain 2 sulphur atoms or 2 oxygen atoms and that one of the ring members may be a C=O group,

- n and n', which may be identical or different, represent 0, 1 or 2, where $0 < n + n' < 4$,

- R_3 represents an aryl or heteroaryl group,

- X represents a linear or branched alkylene chain containing from 1 to 6 carbon atoms, one or two of which carbon atoms may be replaced by an oxygen atom, a cycloalkylene group, an arylene group, a heteroarylene group or SO_2 group,

- one of the groups R_1 and R_2 represents a hydrogen atom and the other represents a group of formula (II) :



(II)

wherein :

- Y represents a C=O or CH_2 group,
- R_5 represents a hydrogen atom in which case R_6 represents a hydrogen atom or a $-NR_7R'_7$ or $-CH_2-NR_7R'_7$ group wherein each of R_7 and R'_7, which may be identical or different, independently of the other represents a hydrogen atom or a linear or branched (C_1-C_6)alkyl group substituted by one or more aryl, heteroaryl, aryloxy, heteroaryloxy, arylthio, heteroarylthio, heterocycloalkyl or $-NR_{10}R'_{10}$ groups wherein :
  * R_{10} and R'_{10}, which may be identical or different, are selected from hydrogen, linear or branched (C_1-C_6)alkyl, linear or branched (C_1-C_6)alkoxy, aryl and heteroaryl, or
  * R_{10} and R'_{10} form a saturated or unsaturated cyclic or bicyclic group which may be substituted by a hetero atom selected from oxygen, nitrogen and sulphur, it being understood that one or more of the ring members may represent a C=O group or may be substituted as indicated in the definition of a heterocycloalkyl given below,

  or R_5 and R_6 form with the two carbon atoms carrying them an aromatic or non-aromatic ring containing 5 or 6 ring members, one nitrogen atom of which being in the position *para* to the SO_2 group, and which may contain in addition to the nitrogen atom a further nitrogen atom and/or a SO_2 group, the ring so defined being substituted by an R_7 group as defined above,
- R_4 represents a halogen atom or an NO_2, R_8, SO_2-R_9, linear or branched (C_1-C_6)-alkyl or linear or branched (C_1-C_6)alkoxy group, wherein R_8 may have any of the values of R_7 as defined above,
- R_9 represents an amino group or a linear or branched (C_1-C_6)alkyl group optionally substituted by one or more halogen atoms,

it being understood that :

- "aryl" is understood to mean a phenyl, naphthyl or biphenyl group,
- "heteroaryl" is understood to mean any mono- or bi-cyclic group having at least one aromatic moiety and containing from 5 to 10 ring members and which may contain from 1 to 3 hetero atoms selected from oxygen, sulphur and nitrogen, such as the groups furan, thiophene, pyrrole, imidazoline, pyridine, quinoline, isoquinoline, chroman, indole, benzothiophene, benzofuran, 1,3-benzodioxole and 2,3-dihydro-1,4-benzodioxine,
- "heterocycloalkyl" is understood to mean any mono- or bi-cyclic non-aromatic group containing from 4 to 10 ring members and which may contain from 1 to 3 hetero atoms selected from oxygen, sulphur and nitrogen,
- "cycloalkyl" is understood to mean any mono- or bi-cyclic non-aromatic group containing from 4 to 10 ring members,

it being possible for the aryl, heteroaryl, heterocycloalkyl and cycloalkyl groups so defined to be substituted by from 1 to 3 groups selected from linear or branched (C_1-C_6)alkyl optionally substituted by a hydroxy or amino group, linear or branched (C_1-C_6)alkoxy, hydroxy, carboxy, formyl, nitro, cyano, amino, linear or branched polyhalo-(C_1-C_6)alkyl, alkoxycarbonyl and halogen atoms,

- "arylene", "heteroarylene" and "cycloalkylene" are understood to mean, respectively, an aryl, heteroaryl or cycloalkyl group as defined above, inserted instead of a carbon atom of the alkylene chain,

its enantiomers and diastereoisomers, and addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid or base.

2- Compound of formula (I) according to claim 1 wherein Y represents a C=O group, its enantiomers and diastereoisomers and addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid or base.

3- Compound of formula (I) according to claim 1 wherein n and n' represent 1, its enantiomers and diastereoisomers and addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid or base.

4- Compound of formula (I) according to claim 1 wherein R_4 represents a NO_2 or SO_2-CF_3 group, its enantiomers and diastereoisomers and addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid or base.

5- Compound of formula (I) according to claim 1 wherein X-R_3 represents a ([1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl group optionally substituted by one or more groups selected from halogen, cyano, amino, aminomethyl and trifluoromethyl, its enantiomers and diastereoisomers and addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid or base.

6- Compound of formula (I) according to claim 1 wherein R_5 represents a hydrogen atom, its enantiomers and diastereoisomers and addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid or base.

7- Compound of formula (I) according to claim 1 wherein R_7 represents the 1-(*N*,*N*-dimethylamino)-4-(phenylsulphanyl)-butan-3-yl group, its enantiomers and diastereoisomers and addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid or base.

8- Compound of formula (I) according to claim 1 wherein R_7 represents a 1-($NR_{10}R'_{10}$)-4-(phenylsulphanyl)-butan-3-yl group, R_{10} and R'_{10} being such that they form a saturated or unsaturated cyclic or bicyclic group, optionally substituted by a hetero atom selected from oxygen, nitrogen and sulphur, its enantiomers and diastereoisomers and addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid or base.

9- Compound of formula (I) according to claim 1 wherein R'_7 represents a hydrogen atom, its enantiomers and diastereoisomers and addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid or base.

10- Compounds of formula (I) which are :

- N-({(4a*R*)-3-[(4'-chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide,
- N-({(10aα)-2-[(4'-chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-1,2,3,4,10,10a-hexahydropyrazino[1,2-*a*]indol-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide,
- N-({(10aβ)-2-[(4'-chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-1,2,3,4,10,10a-hexahydropyrazino[1,2-*a*]indol-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide,
- N-({(10aα)-2-[(4'-chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-1,2,3,4,10,10a-hexahydropyrazino[1,2-*a*]indol-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(4-morpholinyl)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide,
- N-({(10aα)-2-[(4'-chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-1,2,3,4,10,10a-hexahydropyrazino[1,2-*a*]indol-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(4-morpholinyl)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-[(trifluoromethyl)sulphonyl]benzenesulphonamide,
- N-[((4a*R*)-3-{[2-(4-chlorophenyl)-5,5-dimethyl-1-cyclohexen-1-yl]methyl}-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl)carbonyl]-4-({(1*R*)-3-(4-morpholinyl)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-[(trifluoromethyl)sulphonyl]benzenesulphonamide,
- N-[((10aβ)-2-{[2-(4-chlorophenyl)-5,5-dimethyl-1-cyclohexen-1-yl]methyl}-1,2,3,4,10,10a-hexahydropyrazino[1,2-*a*]indol-8-yl)carbonyl]-4-({(1*R*)-3-(4-morpholinyl)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-[(trifluoromethyl)sulphonyl]benzenesulphonamide,
- N-[((4a*R*)-3-{[4-(4-chlorophenyl)-3-pyridyl]methyl}-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl)carbonyl]-4-({(1*R*)-2-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]ethyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide,
- N-({(4a*R*)-3-[(4-amino-4'-chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzene-

sulphonamide,

- N-[((4a*R*)-3-{[4-(aminomethyl)-4'-chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl]methyl}-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl)carbonyl]-4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide trihydrochloride,
- N-[((4a*R*)-3-{[3'-fluoro-4'-chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl]methyl}-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl)carbonyl]-4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide,
- N-[((4a*R*)-3-{[4'-(trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl]methyl}-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl)carbonyl]-4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide,
- N-[((4a*R*)-3-{[4'-cyano-[1,1'-biphenyl]-2-yl]methyl}-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl)carbonyl]-4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide,
- N-({(4a*R*)-3-[2-(1,3-benzodioxol-5-yl)benzyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide,
- N-({(4a*R*)-3-[(4'-chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(4-morpholinyl)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide,
- N-({(4a*R*)-3-[(4'-chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(4-morpholinyl)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-[(trifluoromethyl)sulphonyl]-benzenesulphonamide,
- N-({(4a*R*)-3-[(4'-chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(4-methyl-1-piperazinyl)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide,
- N-({(4a*R*)-3-[(4'-chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(1-piperidyl)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide,

- N-({(4a*R*)-3-[(4'-chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(1-pyrrolidinyl)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide,
- N-({(4a*R*)-3-[(4'-chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(3,6-dihydro-1(2*H*)-pyridyl)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide,
- N-({(4a*R*)-3-[(4'-chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(1-azepanyl)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide,
- N-({(4a*R*)-3-[(4'-chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-((1*R*,5*S*)-3-azabicyclo-[3.1.0]hex-3-yl)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide,

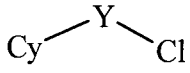
and addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid or base.

11- Compound of formula (I) according to claim 1 which is *N*-({(4a*R*)-3-[(4'-chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}-carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide, and addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid or base.

12- Compound of formula (I) according to claim 1 which is *N*-({(4a*R*)-3-[(4'-chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}-carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide bis(hydrochloride).

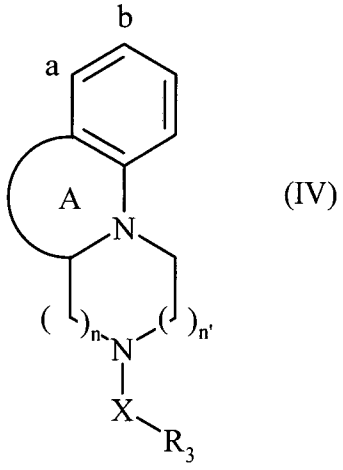
13- Compound of formula (I) according to claim 1 which is sodium *N*-({(4a*R*)-3-[(4'-chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}-carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylsulphanyl)methyl]propyl}amino)-3-nitrobenzenesulphonamide.

14- Process for the preparation of a compound of formula (I), characterised in that there is used as starting material a compound of formula (III) :



(III)

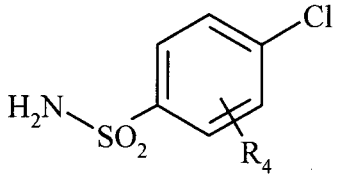
wherein Y is as defined for formula (I) and Cy represents a fused tricyclic system of formula (IV) :



(IV)

wherein A, X, n, n' and R_3 are as defined for formula (I), the -Y-Cl group being attached in the a or b position of the tricyclic system so defined,

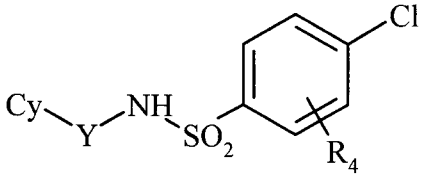
which compound of formula (III) is condensed in a basic medium in the presence or absence of a coupling agent with a compound of formula (V) :



(V)

wherein R_4 is as defined for formula (I),

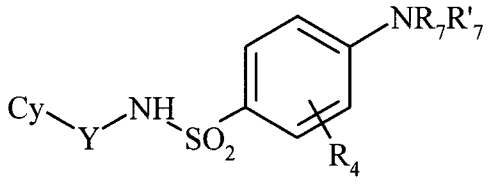
to obtain a compound of formula (VI) :



(VI)

wherein Cy, Y and R_4 are as defined hereinbefore,

which is condensed with a compound of formula $HNR_7R'_7$ wherein R_7 and R'_7 are as defined for formula (I) to yield a compound of formula (I/a), a particular case of the compound of formula (I) :

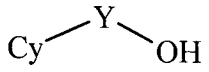


(I/a)

wherein Cy, Y, R_4, R_7 and R'_7 are as defined hereinbefore,

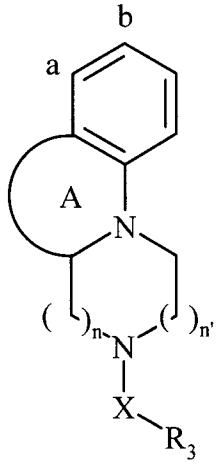
which may be purified according to a conventional separation technique, which is converted, if desired, into addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid or base and which is optionally separated into its isomers according to a conventional separation technique.

15- Process for the preparation of a compound of formula (I), characterised in that there is used as starting material a compound of formula (III') :



(III')

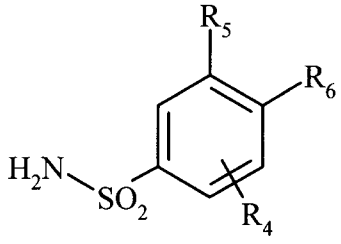
wherein Y is as defined for formula (I) and Cy represents a fused tricyclic system of formula (IV) :



(IV)

wherein A, X, R_3, n and n' are as defined for formula (I), the -Y-OH group being attached in the a or b position of the tricyclic system so defined,

which compound of formula (III') is condensed in a basic medium in the presence of a coupling agent with a compound of formula (VII) :



(VII)

wherein R_4, R_5 and R_6 are as defined for formula (I),
to yield a compound of formula (I) which may be purified according to a conventional separation technique, which is converted, if desired into addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid or base and which is optionally separated into its isomers according to a conventional separation technique.

16- Pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I) according to any one of claims 1 to 13 or an addition salt thereof with a pharmaceutically acceptable acid or base in combination with one or more pharmaceutically acceptable excipients.

17- Pharmaceutical composition according to claim 16 for use in the manufacture of medicaments as pro-apoptotic agents.

18- Pharmaceutical composition according to claim 16 for use in the manufacture of medicaments for use in the treatment of cancers.

19- Pharmaceutical composition according to claim 16 for use in the manufacture of medicaments for use in the treatment of cancers of the bladder, brain, breast and uterus, chronic lymphoid leukaemias, cancers of the colon, œsophagus and liver, lymphoblastic leukaemias, follicular lymphomas, melanomas, malignant haemopathies, myelomas, ovarian cancers, non-small-cell lung cancers, prostate cancers and small-cell lung cancers.

20- Combination of a compound of formula (I) according to any one of claims 1 to 13 with an anti-cancer agent selected from genotoxic agents, mitotic poisons, anti-metabolites, proteasome inhibitors and kinase inhibitors.

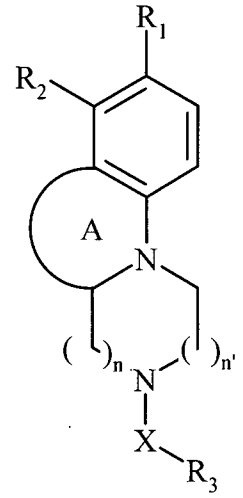
21- Use of a combination according to claim 20 in the manufacture of medicaments for use in the treatment of cancers.

22- Use of a compound of formula (I) according to any one of claims 1 to 13 in combination with radiotherapy in the treatment of cancers.

ABSTRACT

NEW TRICYCLIC COMPOUNDS, A PROCESS FOR THEIR PREPARATION AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEM

Compounds of formula (I) :



(I)

wherein :

- A represents a 5, 6 or 7- membered (hetero)aromatic or non-aromatic ring,
- n and n' represent 0, 1 or 2
- X represents an alkylene chain as defined in the description,
- R_3 represents an aryl or heteroaryl group,
- one of the groups R_1 and R_2 represents a hydrogen atom and the other represents a group of formula (II) as defined in the description.

Medicaments.

NUEVOS DERIVADOS TRICÍCLICOS, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN

LES LABORATOIRES SERVIER
35 , rue de Verdun
92284 SURESNES Cedex
France

INVENTORES : **Patrick CASARA**
Thierry LE DIGUARHER
Olivier GENESTE
John HICKMAN

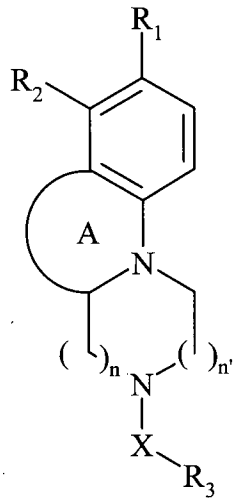
La presente invención se refiere a nuevos derivados tricíclicos, a su procedimiento de preparación y a las composiciones farmacéuticas que los contienen.

Los compuestos de la presente invención son nuevos y presentan características farmacológicas muy interesantes en el campo de la apoptosis y de la cancerología.

La apoptosis, o muerte celular programada, es un proceso fisiológico crucial para el desarrollo embrionario y el mantenimiento de la homeostasis tisular.
La muerte celular de tipo apoptótico hace intervenir cambios morfológicos, tales como la condensación del núcleo, la fragmentación del ADN, así como fenómenos bioquímicos, tales como la activación de las caspasas que degradarán componentes estructurales clave de la célula para inducir su desensamblaje y su muerte. La regulación del proceso de la apoptosis es compleja e implica la activación o la represión de varias vías de señalización intracelular (Cory S. et al., Nature Review Cancer, 2002, 2, 647-656).
Las desrregulaciones de la apoptosis están implicadas en determinadas patologías. Una apoptosis aumentada está asociada a las enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer y la isquemia. A la inversa, las deficiencias en la ejecución de la apoptosis juegan un papel importante en el desarrollo de los cánceres y su quimiorresistencia, de las enfermedades auto-immunes, de las enfermedades inflamatorias y de las infecciones virales. Así, el escape de la apoptosis forma parte de los signos fenotípicos del cáncer (Hanahan D. et al., Cell 2000, 100, 57-70).

Los compuestos de la presente invención, además de su novedad, presentan propiedades pro-apoptóticas que permiten utilizarlos en las patologías que implican un defecto de la apoptosis, como por ejemplo en el tratamiento del cáncer.

La presente invención se refiere más particularmente a los compuestos de fórmula (I) :



(I)

en la que :

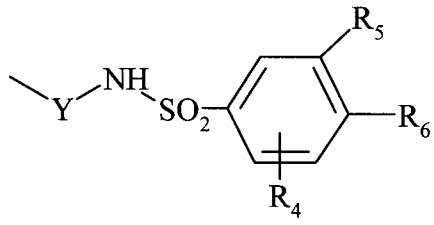
- A representa un ciclo aromático o no que contiene 5, 6 ó 7 eslabones y que puede contener 1 ó 2 heteroátomos elegidos entre oxígeno, azufre y nitrógeno, pudiendo estar éste último sustituido con un grupo alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, entendiéndose que el ciclo A así definido no puede contener 2 átomos de azufre ni 2 átomos de oxígeno y que uno de los eslabones puede representar un grupo C=O,

- n y n', idénticos o diferentes, representan 0, 1 ó 2, con $0 < n + n' < 4$,

- R_3 representa un grupo arilo o heteroarilo,

- X representa una cadena alquileno lineal o ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, de la que uno o dos de los átomos de carbono puede (pueden) estar reemplazado(s) por un átomo de oxígeno, un grupo cicloalquileno, un grupo arileno, un grupo heteroarileno o un grupo SO_2,

- uno de los grupos R_1 o R_2 representa un átomo de hidrógeno y el otro representa un grupo de fórmula (II) :



(II)

en la que :

- Y representa un grupo C=O o CH_2,
- R_5 representa un átomo de hidrógeno y en este caso R_6 representa un átomo de hidrógeno o un grupo $-NR_7R'_7$ o $-CH_2-NR_7R'_7$ en los que R_7 y R'_7, idénticos o diferentes, representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado sustituido con uno o varios grupos arilo, heteroarilo, ariloxi, heteroariloxi, ariltio, heteroariltio, heterocicloalquilo o $-NR_{10}R'_{10}$ en el que :
  - * R_{10} y R'_{10}, idénticos o diferentes, se eligen entre hidrógeno, alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, alcoxi (C_1-C_6) lineal o ramificado, arilo y heteroarilo,
  - * o bien R_{10} y R'_{10} forman un grupo cíclico o bicíclico, saturado o no, sustituido opcionalmente con un heteroátomo elegido entre oxígeno, nitrógeno o azufre, entendiéndose que uno o varios de los eslabones puede (pueden) representar un grupo C=O o puede (pueden) estar sustituido(s) como preve la definición posterior de heterocicloalquilo,

  o R_5 y R_6 forman con los dos átomos de carbono a los que están unidos, un ciclo aromático o no que contiene 5 ó 6 eslabones del que un átomo de nitrógeno está en para del grupo SO_2 y que puede contener además del átomo de nitrógeno otro átomo de nitrógeno y/o un grupo SO_2, estando el ciclo así definido sustituido con un grupo R_7 tal como se ha definido anteriormente,
- R_4 representa un átomo de halógeno o un grupo NO_2, R_8, SO_2-R_9, alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado o alcoxi (C_1-C_6) lineal o ramificado, en el que R_8 puede tomar todos los valores de R_7 tal como se ha definido anteriormente,
- R_9 representa un grupo amino o un grupo alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado sustituido opcionalmente con uno o varios átomos de halógeno,

entendiéndose que :

- por "arilo", se entiende un grupo fenilo, naftilo o bifenilo,

- por "heteroarilo", se entiende cualquier grupo mono o bicíclico, que posee al menos una parte aromática y que contiene 5 a 10 eslabones y que puede contener 1 a 3 heteroátomos elegidos entre oxígeno, azufre o nitrógeno como los grupos furano, tiofeno, pirrol, imidazolina, piridina, quinoleina, isoquinoleina, cromano, indol, benzotiofeno, benzofurano, 1,3-benzodioxol y 2,3-dihidro-1,4-benzodioxina,
- por "heterocicloalquilo", se entiende cualquier grupo no aromático mono o bicíclico que contiene 4 a 10 eslabones y que puede contener 1 a 3 heteroátomos elegidos entre oxígeno, azufre o nitrógeno,
- por "cicloalquilo", se entiende cualquier grupo no aromático mono o bicíclico que contiene 4 a 10 eslabones,

pudiendo estar los grupos arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo y cicloalquilo así definidos sustituidos con 1 a 3 grupos elegidos entre alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado sustituido opcionalmente con un grupo hidroxi o amino, alcoxi (C_1-C_6) lineal o ramificado, hidroxi, carboxi, formilo, nitro, ciano, amino, polihalógenoalquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, alquiloxicarbonilo o átomos de halógeno,

- por "arileno", "heteroarileno" y "cicloalquileno", se entiende un grupo arilo, heteroarilo y cicloalquilo respectivamente tales como se han definido anteriormente, insertados en lugar de un átomo de carbono de la cadena alquileno,

sus enantiómeros y diastereoisómeros, así como sus sales de adición a un ácido o a una base aceptable farmacéuticamente.

Entre los ácidos aceptables farmacéuticamente, se pueden citar a título no limitativo los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfónico, acético, trifluoroacético, láctico, pirúvico, malónico, succínico, glutárico, fumárico, tartárico, maleico, cítrico, ascórbico, oxálico, metano sulfónico, canfórico, etc...

Entre las bases aceptables farmacéuticamente, se pueden citar a título no limitativo el hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, trietilamina, tercbutilamina, etc...

Y representa ventajosamente un grupo C=O.

El valor preferido para n y n' es 1.

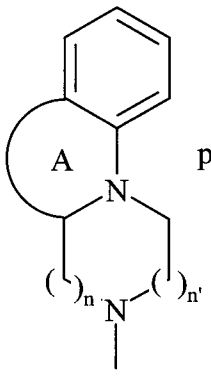
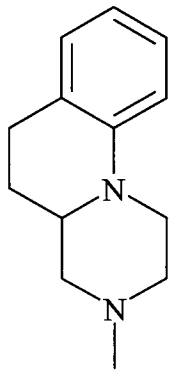
Los grupos R_4 preferidos son los grupos NO_2 y SO_2CF_3.

Los grupos $X\text{-}R_3$ preferidos son los grupos ([1,1'-bifenil]-2-il)metilo sustituidos opcionalmente con uno o varios grupos elegidos entre halógeno, ciano, amino, aminometilo, trifluorometilo.

R_5 representa de forma preferente un átomo de hidrógeno.

Los grupos R_7 preferidos son los grupos 1-(*N*,*N*-dimetilamino)-4-(fenilsulfanil)-butan-3-ilo y 1-($NR_{10}R'_{10}$)-4-(fenilsulfanil)-butan-3-ilo, siendo R_{10} y R'_{10} tales que forman un grupo cíclico o bicíclico, saturado o no, sustituido opcionalmente con un heteroátomo elegido entre oxígeno, nitrógeno o azufre.

R'_7 representa ventajosamente un átomo de hidrógeno.

El grupo  preferido es el grupo  .

Aún más particularmente, la invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) que son :

- *N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il}carbonil)-4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenil-sulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- *N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il}carbonil)-4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenil-sulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida, bistrifluoroacetato,

- *N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-cloro[1,1'-bifenil]-3-il)metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il}carbonil)-3-nitro-4-{[2-(fenilsulfanil)etil]-amino}bencenosulfonamida,
- *N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-cloro[1,1'-bifenil]-3-il)metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il}carbonil)-3-nitro-4-{[2-(fenilsulfanil)etil]-amino}bencenosulfonamida, hidrocloruro,
- *N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-cloro[1,1'-bifenil]-4-il)metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il}carbonil)-3-nitro-4-{[2-(fenilsulfanil)etil]-amino}bencenosulfonamida,
- *N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-cloro[1,1'-bifenil]-4-il)metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il}carbonil)-3-nitro-4-{[2-(fenilsulfanil)etil]-amino}bencenosulfonamida, hidrocloruro,
- *N*-{[(4a*S*,*R*)-3-([1,1'-bifenil]-2-ilmetil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il]carbonil}-4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]-propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- *N*-{[(4a*S*,*R*)-3-([1,1'-bifenil]-2-ilmetil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il]carbonil}-4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]-propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida, bis(hidrocloruro),
- *N*-{[(4a*S*,*R*)-3-(2-bencilbencil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il]carbonil}-3-nitro-4-{[2-(fenilsulfanil)etil]amino}bencenosulfonamida,
- *N*-{[(4a*S*,*R*)-3-(2-bencilbencil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il]carbonil}-3-nitro-4-{[2-(fenilsulfanil)etil]amino}bencenosulfonamida, hidrocloruro,
- 3-nitro-*N*-({(4a*S*,*R*)-3-[2-(2-feniletil)bencil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il}carbonil)-4-{[2-(fenilsulfanil)etil]amino}-bencenosulfonamida,
- *N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il}carbonil)-3-nitro-4-{[2-(fenilsulfanil)etil]-amino}bencenosulfonamida,
- *N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il}carbonil)-3-nitro-4-[(2-fenoxietil)amino]-bencenosulfonamida,

- *N*-{[(4a*S*,*R*)-3-([1,1'-bifenil]-2-ilmetil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il]carbonil}-3-nitro-4-[(3-fenilpropil)amino]bencenosulfonamida,
- 4-[(2-anilinoetil)amino]-*N*-{[(4a*S*,*R*)-3-([1,1'-bifenil]-2-ilmetil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il]carbonil}-3-nitrobencenosulfonamida,
- *N*-{[(4a*S*,*R*)-3-([1,1'-bifenil]-2-ilmetil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il]carbonil}-4-{[3-(dimetilamino)propil][2-(fenilsulfanil)etil]amino}-3-nitrobencenosulfonamida,
- *N*-{[(4a*S*,*R*)-3-([1,1'-bifenil]-2-ilmetil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il]carbonil}-4-{[3-(dimetilamino)propil][2-(fenilsulfanil)etil]amino}-3-nitrobencenosulfonamida, hidrocloruro,
- *N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il}carbonil)-4-{[3-(dimetilamino)propil]amino}-3-nitrobencenosulfonamida,
- *N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il}carbonil)bencenosulfonamida,
- 4-{[(2-aminoetil)(2-feniletil)amino]metil}-*N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il}carbonil)-bencenosulfonamida,
- 4-{[(2-aminoetil)(2-feniletil)amino]metil}-*N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il}carbonil)-bencenosulfonamida tris(trifluoroacetato),
- *N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-7-il}carbonil)-4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- *N*-{[(4a*S*,*R*)-3-([1,1'-bifenil]-2-ilmetil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-7-il]carbonil}-4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- *N*-{[2-([1,1'-bifenil]-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-*a*]indol-8-il]-carbonil}-4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- *N*-{[2-([1,1'-bifenil]-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-*a*]indol-8-il]-carbonil}-4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-

nitrobencenosulfonamida, bis(hidrocloruro),

- *N*-({2-[(4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-*a*]indol-8-il}carbonil)-4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- *N*-({2-[(4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-*a*]indol-8-il}carbonil)-4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida, bis(hidrocloruro),
- *N*-({(10a*S,R*)-2-[(4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-1,2,3,4,10,10a-hexahidropirazino[1,2-*a*]indol-8-il}carbonil)-4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- *N*-({(4a*R*)-3-[(4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il}carbonil)-4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- *N*-({(4a*R*)-3-[(4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il}carbonil)-4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida, bis(hidrocloruro),
- *N*-({(4a*S*)-3-[(4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il}carbonil)-4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- *N*-({(4a*S*)-3-[(4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il}carbonil)-4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida, bis(hidrocloruro),
- *N*-{[(4a*S*)-3-([1,1'-bifenil]-2-ilmetil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il]carbonil}-4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- *N*-{[(4a*S*)-3-([1,1'-bifenil]-2-ilmetil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il]carbonil}-4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida, bis(hidrocloruro),
- *N*-{[(4a*R*)-3-([1,1'-bifenil]-2-ilmetil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il]carbonil}-4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- *N*-{[(4a*R*)-3-([1,1'-bifenil]-2-ilmetil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-

a]quinolin-8-il]carbonil}-4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)-metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida, tris(hidrocloruro),

- *N*-{[(4a*S,R*)-3-([1,1'-bifenil]-2-ilsulfonil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il]carbonil}-3-nitro-4-{[2-(fenilsulfanil)etil]amino}benceno-sulfonamida,
- *N*-({(4a*S,R*)-3-[(4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il}carbonil)-4-{(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenil-sulfanil)metil]propil}-3,4-dihidro-2*H*-1,2,4-benzotiadiazina-7-sulfonamida 1,1-dióxido,
- *N*-({(4a*S,R*)-3-[(4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il}carbonil)-4-{(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenil-sulfanil)metil]propil}-4*H*-1,2,4-benzotiadiazina-7-sulfonamida 1,1-dióxido,
- N-({(10aα)-2-[(4'-Cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-1,2,3,4,10,10a-hexahidropirazino[1,2-*a*]indol-8-il}carbonil)-4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida, bishidrocloruro,
- N-({(10aβ)-2-[(4'-Cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-1,2,3,4,10,10a-hexahidropirazino[1,2-*a*]indol-8-il}carbonil)-4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida, bishidrocloruro,
- N-({(10aα)-2-[(4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-1,2,3,4,10,10a-hexahidropirazino[1,2-*a*]indol-8-il}carbonil)-4-({(1*R*)-3-(4-morfolinil)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida, bishidrocloruro,
- N-({(10aα)-2-[(4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-1,2,3,4,10,10a-hexahidropirazino[1,2-*a*]indol-8-il}carbonil)-4-({(1*R*)-3-(4-morfolinil)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-[(trifluorometil)sulfonil]bencenosulfonamida, bishidrocloruro,
- N-[((4a*R*)-3-{[2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohexen-1-il]metil}-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il)carbonil]-4-({(1*R*)-3-(4-morfolinil)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-[(trifluorometil)sulfonil]bencenosulfonamida, bishidrocloruro,
- N-[((10aβ)-2-{[2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohexen-1-il]metil}-1,2,3,4,10,10a-hexahidropirazino[1,2-*a*]indol-8-il)carbonil]-4-({(1*R*)-3-(4-morfolinil)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-[(trifluorometil)sulfonil]-

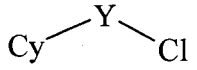
bencenosulfonamida, bishidrocloruro,

- N-[((4a*R*)-3-{[4-(4-clorofenil)-3-piridinil]metil}-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il)carbonil]-4-({(1*R*)-2-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]etil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida, trihidrocloruro,
- N-({(4a*R*)-3-[(4-amino-4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il}carbonil)-4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)-metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida, trihidrocloruro,
- N-[((4a*R*)-3-{[4-(aminometil)-4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il]metil}-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il)carbonil]-4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida, trihidrocloruro,
- N-[((4a*R*)-3-{[3'-fluoro-4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il]metil}-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il)carbonil]-4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida, bishidrocloruro,
- N-[((4a*R*)-3-{[4'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]metil}-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il)carbonil]-4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida, bishidrocloruro,
- N-[((4a*R*)-3-{[4'-ciano[1,1'-bifenil]-2-il]metil}-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il)carbonil]-4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)-metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida, bishidrocloruro,
- N-({(4a*R*)-3-[2-(1,3-benzodioxol-5-il)bencil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il}carbonil)-4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida, bishidrocloruro,
- N-({(4a*R*)-3-[(4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il}carbonil)-4-({(1*R*)-3-(4-morfolinil)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida, bishidrocloruro,
- N-({(4a*R*)-3-[(4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il}carbonil)-4-({(1*R*)-3-(4-morfolinil)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-[(trifluorometil)sulfonil] bencenosulfonamida, bishidrocloruro,
- N-({(4a*R*)-3-[(4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il}carbonil)-4-({(1*R*)-3-(4-metil-1-piperazinil)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida, bishidrocloruro,

- N-({(4a*R*)-3-[(4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il}carbonil)-4-({(1*R*)-3-(1-piperidinil)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida, bishidrocloruro,
- N-({(4a*R*)-3-[(4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il}carbonil)-4-({(1*R*)-3-(1-pirrolidinil)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida, bishidrocloruro,
- N-({(4a*R*)-3-[(4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il}carbonil)-4-({(1*R*)-3-(3,6-dihidro-1(2*H*)-piridinil)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida, bishidrocloruro,
- N-({(4a*R*)-3-[(4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il}carbonil)-4-({(1*R*)-3-(1-azepanil)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida, bishidrocloruro,
- N-({(4a*R*)-3-[(4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il}carbonil)-4-({(1*R*)-3-((1*R*,5*S*)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida, bishidrocloruro,
- *N*-({(4a*R*)-3-[(4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il}carbonil)-4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenil-sulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida, sodio.

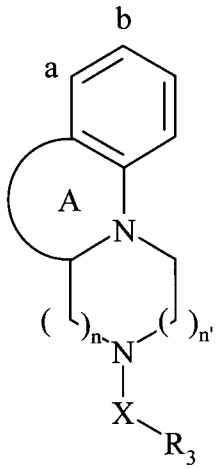
Los enantiómeros, diastereoisómeros así como las sales de adición a un ácido o a una base aceptable farmacéuticamente de los compuestos preferidos de la invención forman parte integrante de la invención.

La invención engloba igualmente el procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) caracterizado porque se utiliza como producto de partida el compuesto de fórmula (III) :



(III)

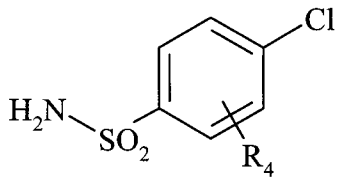
en la que Y es tal como se ha definido en la fórmula (I) y Cy representa un sistema tricíclico fusionado de fórmula (IV) :



(IV)

en la que A, X, n, n' y R_3 son tales como se han definido en la fórmula (I), estando el grupo -Y-Cl unido en posición a o b del sistema tricíclico así definido,

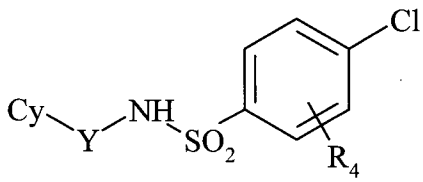
compuesto de fórmula (III) sobre el que se condensa en medio básico en presencia o no de un agente de acoplamiento el compuesto de fórmula (V) :



(V)

en la que R_4 es tal como se ha definido en la fórmula (I),

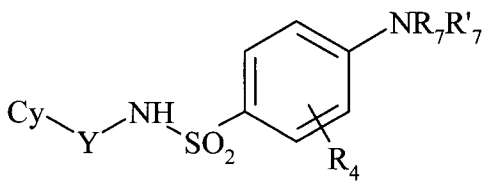
para obtener el compuesto de fórmula (VI) :



(VI)

en la que Cy, Y y R_4 son tales como se han definido anteriormente,

sobre el que se condensa el compuesto de fórmula $HNR_7R'_7$ en la que R_7 y R'_7 son tales como se han definido en la fórmula (I) para dar lugar al compuesto de fórmula (I/a), caso particular de los compuestos de fórmula (I) :



(I/a)

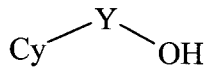
en la que Cy, Y, R_4, R_7 y R'_7 son tales como se han definido anteriormente,

que puede purificarse según una técnica clásica de separación, que se transforma, si se

desea, en sus sales de adición a un ácido o a una base aceptable farmacéuticamente y del que se separan opcionalmente los isómeros según una técnica clásica de separación.

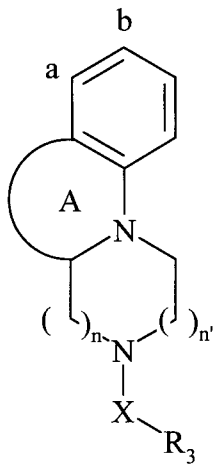
Los compuestos de fórmulas (III) y (V) son comerciales o accesibles para el experto en la técnica mediante reacciones químicas clásicas y descritas en la bibliografía.

Una variante ventajosa se refiere al procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) caracterizado porque se utiliza como producto de partida el compuesto de fórmula (III') :



(III')

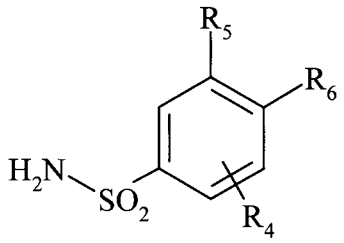
en la que Y es tal como se ha definido en la fórmula (I) y Cy representa un sistema tricíclico fusionado de fórmula (IV) :



(IV)

en la que A, X, R_3, n y n' son tales como se han definido en la fórmula (I), estando el grupo -Y-OH unido en posición a o b del sistema tricíclico así definido,

compuesto de fórmula (III') sobre el que se condensa en medio básico en presencia de un agente de acoplamiento el compuesto de fórmula (VII) :



(VII)

en la que R_4, R_5 y R_6 son tales como se han definido en la fórmula (I),
para dar lugar al compuesto de fórmula (I) que puede purificarse según una técnica clásica de separación, que se transforma, si se desea, en sus sales de adición a un ácido o a una base aceptable farmacéuticamente y del que se separan opcionalmente los isómeros según una técnica clásica de separación.

Los compuestos de fórmula (III') y (VII) son comerciales o accesibles para el experto en la técnica mediante reacciones químicas clásicas y descritas en la bibliografía.

El estudio farmacológico de los derivados de la invención ha mostrado que poseen propiedades pro-apoptóticas. La capacidad de reactivar el proceso apoptótico en las células cancerosas representa un interés terapéutico importante en el tratamiento de los cánceres.
Más particularmente, los compuestos según la invención serán útiles en el tratamiento de los cánceres quimio o radiorresistentes, así como en las hemopatías malignas y el cáncer de pulmón de células pequeñas.
Entre los tratamientos de los cánceres considerados se pueden citar, sin limitarlos, los cánceres de vejiga, de cerebro, de mama, de útero, las leucemias linfoides crónicas, los cánceres de colon, de esófago, de hígado, las leucemias linfoblásticas, los linfomas foliculares, los melanomas, las hemopatías malignas, los mielomas, los cánceres de ovario, los cánceres de pulmón de células no pequeñas, los cánceres de próstata y los cánceres de pulmón de células pequeñas.

La presente invención tiene igualmente por objeto las composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de fórmula (I) solo o en combinación con uno o varios excipientes aceptables farmacéuticamente.

Entre las composiciones farmacéuticas según la invención, se podrán citar, más particularmente, las que convienen para la administración oral, parenteral, nasal, per o transcutánea, rectal, perlingual, ocular o respiratoria y principalmente los comprimidos simples o grageados, comprimidos sublinguales, sobres, paquetes, cápsulas, comprimidos perlinguales, pastillas, supositorios, cremas, pomadas, geles dérmicos y ampollas bebibles o inyectables.

La posología varía según el sexo, la edad y el peso del paciente, la vía de administración, la naturaleza de la indicación terapéutica o de los tratamientos asociados opcionalmente y se escalona entre 0,01 mg y 1 g cada 24 horas en una o varias tomas.

Por otra parte, la presente invención se refiere igualmente a la asociación de un compuesto de fórmula (I) con un agente anticanceroso elegido entre los agentes genotóxicos, los tóxicos mitóticos, los anti-metabolitos, los inhibidores del proteasoma o los inhibidores de quinasa, así como a la utilización de este tipo de asociación para la fabricación de medicamentos útiles en el tratamiento del cáncer.

Los compuestos de la invención pueden utilizarse igualmente en asociación con una radioterapia en el tratamiento del cáncer.

Las Preparaciones y Ejemplos siguientes ilustran la invención y no la limitan de ninguna forma.

<u>Preparación 1</u> : Ácido (4a*S*,*R*)-3-[(4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolina-8-carboxílico, hidrocloruro

<u>Etapa A</u> : 6-Metoxi-2-quinolinacarbaldehído

A una disolución de 6-metoxi-2-metilquinolina (42 g) en 400 ml de mezcla dioxano/H_2O (5 %) se añade por partes óxido de selenio y el conjunto se calienta a reflujo durante una noche. Se deja enfriar, se filtra el metal y se concentra a sequedad. El sólido marrón oscuro

obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de sílice (Heptano/AcOEt 80/20) para dar lugar al producto del título en la forma de un sólido blanco.

Etapa B : 2-{[(6-Metoxi-2-quinolinil)metil]amino}etanol

A una suspensión del compuesto obtenido en la Etapa A (28 g) en 200 ml de EtOH se añaden 9,5 ml de 3-aminopropanol y el conjunto se lleva a reflujo bajo Dean-Stark durante una noche. El medio de reacción se concentra a sequedad, se recoge con un volumen de 200 ml de EtOH situado a 0°C y se añaden 14 g de $NaBH_4$ por partes. El conjunto se calienta a reflujo una noche. El medio de reacción se concentra a sequedad, se hidroliza con H_2O y se extrae con CH_2Cl_2. Después de secar sobre $MgSO_4$ y de concentrar a sequedad, se obtiene un aceite que cristaliza progresivamente. Los cristales se trituran en éter diisopropílico, se filtran y se secan para dar lugar al producto del título en la forma de cristales beiges.

Etapa C : 2-{[(6-Metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-quinolinil)metil]amino}etanol

A una disolución del compuesto obtenido en la Etapa B (33 g) en una mezcla 50/50 MeOH/KOH 1M (1,2l), se añaden por partes 169 g de níquel de Raney. El conjunto se agita a temperatura ambiente una noche. El metal se filtra y el filtrado se concentra a sequedad. El resto se recoge con CH_2Cl_2, se hidroliza con H_2O y se extrae varias veces con CH_2Cl_2. Los extractos se reagrupan, se secan sobre $MgSO_4$, se filtran y se concentran a sequedad. Los cristales obtenidos se trituran en éter diisopropílico, se filtran y se secan para dar lugar al producto del título en la forma de cristales blancos.

Etapa D : (4a*S*,*R*)- 8-Metoxi-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolina

A una suspensión del compuesto obtenido en la Etapa C (10 g) en 200 ml de *o*-xileno, se añade P_2O_5 (18 g). El conjunto se calienta a 150°C una noche. Se deja enfriar, se concentra a sequedad, se hidroliza lentamente en frío con H_2O, se añade lentamente en frío NaOH 5N y el conjunto se agita a temperatura ambiente 30 minutos. El medio de reacción se extrae varias veces con CH_2Cl_2, se seca sobre $MgSO_4$ y se concentra a sequedad. Se obtiene un

aceite marrón que corresponde al producto del título que se utiliza directamente sin purificación para la etapa siguiente.

Etapa E : (4a*S,R*)-3-Bencil-8-metoxi-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]-quinolina

El compuesto obtenido en la Etapa D (7 g) se solubiliza en 100 ml de DMF, se añaden sucesivamente 8,85 g de K_2CO_3, 4,2 ml de bromuro de bencilo y 100 mg de NaI y el conjunto se calienta a 80°C durante 2 h. Se concentra a sequedad y se recoge con AcOEt. Se lava la fase orgánica con H_2O, con una disolución saturada de LiCl y con una disolución saturada de NaCl. La fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$ y se concentra a sequedad. El resto se purifica mediante cromatografía en columna de sílice (Heptano/AcOEt 95/5) para dar lugar al producto del título en la forma de un sólido blanco cremoso.

Etapa F : (4a*S,R*)-3-Bencil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il trifluoro metanosulfonato

A una disolución del compuesto obtenido en la Etapa E (5 g) en 100 ml de CH_2Cl_2 situada a 0°C se añade una disolución de BBr_3/CH_2Cl_2 1M y el conjunto se agita progresivamente a temperatura ambiente. La temperatura y la agitación se mantienen durante una noche. A continuación, se pone a 0°C y se añaden lentamente 50 mL de MeOH y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. El medio de reacción se concentra a sequedad y se recoge varias veces con éter diisopropílico. Los cristales beiges obtenidos se filtran y se secan. Éstos se solubilizan en 100 ml de CH_2Cl_2, se añaden gota a gota 11,6 ml de Et_3N y el donante de triflato (8,84 g) y el conjunto se agita a temperatura ambiente. Se hidroliza con H_2O y se extrae 2 veces con CH_2Cl_2. Los extractos orgánicos se reagrupan, se secan sobre $MgSO_4$ y se concentran a sequedad. El resto se purifica mediante cromatografía en columna de sílice (Heptano/AcOEt 9/1) para dar lugar al producto del título en la forma de cristales blancos cremosos.

Etapa G : (4a*S,R*)-3-Bencil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolina-8-carboxilato de metilo

El compuesto obtenido en la Etapa F (3,6 g) se solubiliza en 100 ml de una mezcla DMSO/MeOH (3/2) y se añaden sucesivamente 2,6 ml de Et_3N, 0,19 g de $Pd(OAc)_2$ y 0,935 g de ligando dppf, se desgasea bajo argón 20 minutos, se hace burbujear monóxido de carbono durante 30 minutos y se satura con monóxido de carbono durante 15 minutos. El conjunto se cierra herméticamente y se calienta a 65 °C durante 3 h. Se deja enfriar y se expulsa el monóxido de carbono con argón. El medio de reacción se hidroliza con H_2O y se extrae con AcOEt. Los extractos orgánicos se reagrupan, se secan sobre $MgSO_4$ y se concentran a sequedad. El resto se purifica mediante cromatografía en columna de sílice para dar lugar al producto del título en la forma de un aceite que cristaliza.

Etapa H : (4a*S,R*)-2,3,4,4a,5,6-Hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolina-8-carboxilato de metilo

A una disolución del compuesto obtenido en la Etapa G (3,2 g) en 100 ml de una mezcla THF/MeOH (50/50), se añaden sucesivamente 0,64 g de Pd/C 10 %, 2,4 g de NH_4COOH y el conjunto se calienta a 50°C durante 4 h. El medio de reacción se enfría, se filtra y se concentra a sequedad. El sólido obtenido se recoge en éter diisopropílico, se tritura, se filtra y se concentra a sequedad para dar lugar al producto del título en la forma de un sólido blanco.

Etapa I : (4a*S,R*)-3-[(4'-Cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolina-8-carboxilato de metilo

El compuesto obtenido en la Etapa H (7 g) se solubiliza en 100 ml de DMF, se añaden sucesivamente 8,85 g de K_2CO_3, 4,2 ml de 4-cloro-2'-(clorometil)-1,1'-bifenilo y 100 mg de NaI y el conjunto se calienta a 80°C durante 2 horas. Se concentra a sequedad, se recoge con AcOEt y se lava con H_2O, una disolución saturada de LiCl y con una disolución saturada de NaCl. La fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$ y se concentra a sequedad. El

resto se purifica mediante cromatografía en columna de sílice (heptano/AcOEt 95/5) para dar lugar al producto del título en la forma de un sólido blanco cremoso.

Etapa J : Ácido (4a*S*,*R*)-3-[(4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolina-8-carboxílico, hidrocloruro

A una disolución de 0,5 g del compuesto obtenido en la Etapa I en 9 ml de dioxano se añaden 9 ml de HCl 6N. El conjunto se calienta a reflujo 4 h y se concentra a sequedad. El sólido resultante se tritura en éter diisopropílico, se filtra y se seca para dar lugar al compuesto del título en la forma de un sólido blanco/azulado.

Preparación 2 : Ácido (4a*S*,*R*)-3-[(4'-cloro[1,1'-bifenil]-3-il)metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolina-8-carboxílico

Se procede como en la Preparación 1 reemplazando en la Etapa I el 4-cloro-2'-(clorometil)-1,1'-bifenilo por el 4-cloro-3'-(clorometil)-1,1'-bifenilo.

Preparación 3 : Ácido (4a*S*,*R*)-3-[(4'-cloro[1,1'-bifenil]-4-il)metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolina-8-carboxílico, hidrocloruro

Se procede como en la Preparación 1 reemplazando en la Etapa I el 4-cloro-2'-(clorometil)-1,1'-bifenilo por el 4-cloro-4'-(clorometil)-1,1'-bifenilo.

Preparación 4 : Ácido (4a*S*,*R*)-3-([1,1'-bifenil]-2-ilmetil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolina-8-carboxílico, hidrocloruro

Se procede como en la Preparación 1 reemplazando en la Etapa I el 4-cloro-2'-(clorometil)-1,1'-bifenilo por el 2-(clorometil)-1,1'-bifenilo.

Preparación 5 : Ácido (4a*S*,*R*)-3-(2-bencilbencil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolina-8-carboxílico, hidrocloruro

Se procede como en la Preparación 1 reemplazando en la Etapa I el 4-cloro-2'-(clorometil)-1,1'-bifenilo por el 1-bencil-2-(clorometil)benceno.

Preparación 6 : Ácido (4a*S*,*R*)-3-[2-(2-feniletil)bencil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolina-8-carboxílico, hidrocloruro

Se procede como en la Preparación 1 reemplazando en la Etapa I el 4-cloro-2'-(clorometil)-1,1'-bifenilo por el 1-(clorometil)-2-(2-feniletil)benceno.

Preparación 7 : Ácido (4a*S*,*R*)-3-[(4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolina-7-carboxílico, hidrocloruro

Se procede como en la Preparación 1 reemplazando en la Etapa A la 6-metoxi-2-metilquinolina por la 5-metoxi-2-metilquinolina.

Preparación 8 : Ácido (4a*S*,*R*)-3-([1,1'-bifenil]-2-ilmetil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolina-7-carboxílico, hidrocloruro

Se procede como en la Preparación 1 reemplazando en la Etapa A la 6-metoxi-2-metilquinolina por la 5-metoxi-2-metilquinolina y en la Etapa I el 4-cloro-2'-(clorometil)-1,1'-bifenilo por el 2-(clorometil)-1,1'-bifenilo.

Preparación 9 : Ácido 2-([1,1'-bifenil]-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-*a*]indol-8-carboxílico, hidrocloruro

Etapa A : 5-Metoxi-1*H*-indol-2-carboxilato de etilo

A una suspensión de 20 g de ácido 5-metoxi-1H-indol-2-carboxílico en 100 ml de etanol absoluto situada a 0°C se añaden gota a gota con una ampolla de bromo 14,5 ml de cloruro de tionilo. Se deja que vuelva progresivamente a temperatura ambiente después de la adición y se calienta a reflujo ligero durante 4 h. Se concentra el medio de reacción y el sólido resultante se tritura en éter diisopropílico, se filtra y se seca. El producto del título se obtiene en la forma de un sólido marrón oscuro.

Etapa B : 1-(Cianometil)-5-metoxi-1*H*-indol-2-carboxilato de etilo

A una suspensión de 5,7 g de NaH (60 %) en 100 ml de DMF anhidro se añaden gota a gota con una ampolla de bromo 20,8 g del compuesto obtenido en la Etapa A en disolución en 150 ml de DMF anhidro, se deja agitar 30 minutos a temperatura ambiente, se añaden 12 ml de cloroacetonitrilo y el conjunto se agita la noche a temperatura ambiente. El medio de reacción se concentra a sequedad, se recoge con AcOEt, se hidroliza con H_2O y se extrae 2 veces con AcOEt. Las fases orgánicas se juntan, se lavan con una disolución saturada de LiCl, con una disolución saturada en NaCl, se secan sobre $MgSO_4$, se filtran y se concentran a sequedad. El sólido se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (Heptano/AcOEt 95/5) para dar lugar al producto del título en la forma de un sólido amarillento.

Etapa C : 8-Metoxi-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-*a*]indol

A 7,35 g de una disolución del compuesto obtenido en la Etapa B en 150 ml de THF anhidro situada a 0°C se añaden gota a gota con una ampolla de bromo 57 ml de una disolución comercial de hidruro de aluminio 1M en THF. Se deja que vuelva progresivamente a temperatura ambiente y se calienta a reflujo ligero durante 3h. Se deja enfriar, se pone a 0 °C y se hidroliza lentamente con una disolución saturada de sal de Rochelle. El medio de reacción se extrae con AcOEt. Los extractos orgánicos se reagrupan, se lavan con una disolución saturada de NaCl, se secan sobre $MgSO_4$ y se concentran a sequedad. Se obtienen 5,7 g de un aceite marrón que corresponde al producto del título.

Etapa D : 2-([1,1'-Bifenil]-2-ilmetil)-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-*a*]indol

Se procede como en la Etapa I de la Preparación 1 a partir del compuesto obtenido en la Etapa C reemplazando el 4-cloro-2'-(clorometil)-1,1'-bifenilo por el 2-(clorometil)-1,1'-bifenilo. El producto del título se obtiene en la forma de un sólido amarillento.

Etapa E : 2-([1,1'-Bifenil]-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-*a*]indol-8-il trifluorometanosulfonato

Se procede como en la Etapa F de la Preparación 1. El producto del título se obtiene en la forma de un sólido amarillo-anaranjado.

Etapa F : 2-([1,1'-Bifenil]-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-*a*]indol-8-carboxilato de metilo

Se procede como en la Etapa G de la Preparación 1. El producto del título se obtiene en la forma de un sólido amarillento.

Etapa G : Ácido 2-([1,1'-bifenil]-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-*a*]indol-8-carboxílico, hidrocloruro

Se procede como en la Etapa J de la Preparación 1. El producto del título se obtiene en la forma de un sólido amarillento.

Preparación 10 : Ácido 2-[(4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-*a*]indol-8-carboxílico, hidrocloruro

Se procede como en la Preparación 9 reemplazando en la Etapa D el 2-(clorometil)-1,1'-bifenilo por el 4-cloro-2'-(clorometil)-1,1'-bifenilo.

Preparación 11 : Ácido (10a*S*,*R*)-2-[(4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-1,2,3,4,10,10a-hexahidropirazino[1,2-*a*]indol-8-carboxílico, hidrocloruro

Etapa A : 2-[(4'-Cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-*a*]indol-8-carboxilato de metilo

Se procede como en la Preparación 9 Etapas A a F reemplazando en la Etapa D el 2-(clorometil)-1,1'-bifenilo por el 4-cloro-2'-(clorometil)-1,1'-bifenilo.

Etapa B : (10a*S*,*R*)-2-[(4'-Cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-1,2,3,4,10,10a-hexahidropirazino[1,2-*a*]indol-8-carboxilato de metilo

A una disolución de 0,2 g del compuesto obtenido en la Etapa A en 5 ml de ácido acético, se añaden a temperatura ambiente 0,158 g de $NaBH_3CN$. El medio de reacción se agita durante 48h. Se hidroliza el medio con una disolución saturada de $NaHCO_3$ y se extrae con AcOEt. Las fases orgánicas se juntan, se lavan con una disolución saturada de NaCl, se secan sobre $MgSO_4$, se filtran y se evaporan a sequedad. El compuesto del título se purifica mediante cromatografía en gel de sílice.

Etapa C : Ácido (10a*S*,*R*)-2-[(4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-1,2,3,4,10,10a-hexahidropirazino[1,2-*a*]indol-8-carboxílico, hidrocloruro

Se procede como en la Etapa J de la Preparación 1 a partir del compuesto obtenido en la Etapa B.

Preparación 12 : Ácido (4a*S*)-3-[(4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolina-8-carboxílico, hidrocloruro

Etapa A : (4a*S*)-8-Metoxi-3-[(2*S*)-2-metoxi-2-feniletanoil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolina

En un primer momento, a una disolución de 4,94 g de ácido S-metoxifenilacético en 100 ml de CH_2Cl_2, se añaden 36,5 ml de cloruro de tionilo. Se calienta el medio de reacción a 40°C durante medio día y se deja enfriar a temperatura ambiente. Se evapora a sequedad y se obtiene un aceite. En un segundo momento, a una disolución de 6,18 g del compuesto obtenido en la Etapa D de la Preparación 1 en 120 ml de CH_2Cl_2 y 240 ml de NaOH 1N, se añade el aceite obtenido anteriormente en 120 ml de CH_2Cl_2. Se agita el conjunto vigorosamente a temperatura ambiente durante 1 h. Se separan las dos fases y se extrae una vez con CH_2Cl_2. Después de un lavado con una disolución saturada en NaCl y de un secado sobre $MgSO_4$, se concentra a sequedad. La mezcla se purifica mediante cromatografía flash en gel de sílice (éter de petróleo/AcOEt 80/20) y da lugar a la mezcla de los dos diastereoisómeros en la forma de un aceite.

La separación de los diastereoisómeros se realiza mediante cromatografía líquida preparativa óptica en chiralpak AD con EtOH como disolvente y eluyente.

<u>Etapa B</u> : (4a*S*)-8-Metoxi-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolina

A una disolución de 3,91 g del compuesto obtenido en la Etapa A en 150 ml de THF se añaden 9,6 g de KO*t*Bu. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente medio día y una noche. Se evapora el THF, el medio de reacción se hidroliza con H_2O y se extrae con AcOEt. Después de un lavado con una disolución saturada en NaCl y de un secado sobre $MgSO_4$, se concentra a sequedad. La mezcla se purifica mediante cromatografía flash en gel de sílice (CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH(95/5/0,5)) para dar lugar al producto del título en la forma de un aceite.

<u>Etapa C</u> : Ácido (4a*S*)-3-[(4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolina-8-carboxílico, hidrocloruro

Se procede como en las Etapas E a J de la Preparación 1 a partir del compuesto obtenido en la Etapa B.

Preparación 13 : Ácido (4a*R*)-3-[(4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolina-8-carboxílico, hidrocloruro

Se procede como en la Preparación 12 tomando en la Etapa A el otro diastereoisómero obtenido.

Preparación 14 : Ácido (4a*S*)-3-([1,1'-bifenil]-2-ilmetil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolina-8-carboxílico, hidrocloruro

Se procede como en la Preparación 12 y reemplazando en la Etapa I de la Preparación 1 el 4-cloro-2'-(clorometil)-1,1'-bifenilo por el 2-(clorometil)-1,1'-bifenilo.

Preparación 15 : Ácido (4a*R*)-3-([1,1'-bifenil]-2-ilmetil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolina-8-carboxílico, hidrocloruro

Se procede como en la Preparación 13 y reemplazando en la Etapa I de la Preparación 1 el 4-cloro-2'-(clorometil)-1,1'-bifenilo por el 2-(clorometil)-1,1'-bifenilo.

Preparación 16 : Ácido (4a*S*,*R*)-3-([1,1'-bifenil]-2-ilsulfonil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolina-8-carboxílico, hidrocloruro

Etapa A : 3-([1,1'-Bifenil]-2-ilsulfonil)-8-metoxi-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolina

Se procede como en la Etapa E de la Preparación 1 reemplazando el bromuro de bencilo por el cloruro de [1,1'-bifenil]-2-sulfonilo.

Etapa B : Ácido 3-([1,1'-bifenil]-2-ilsulfonil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolina-8-carboxílico, hidrocloruro

Se procede como en las Etapas F, G y J de la Preparación 1 a partir del compuesto obtenido en la Etapa A.

Preparación 17 : Ácido 3-[(4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-Il)metil]-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-*a*][1]benzazepina-9-carboxílico

Etapa A : 6-metoxi-3,4-dihidro-1(2*H*)-naftalenona *O*-metil-oxima

A una disolución de 28,64 g de 6-metoxi-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona en 500 ml de metanol se añaden 28,93 g de $Na_2HPO_4.2H_2O$ y 27,15 g de $MeONH_2.HCl$. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 h. Después de concentrar, el resto se recoge en una mezcla CH_2Cl_2/H_2O y la fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra para dar lugar al producto esperado.

Etapa B : N-(6-Metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-O-metil-hidroxilamina

A una disolución de 10 g del compuesto obtenido en la etapa A en 100 ml de etanol se añaden 17,2 ml del complejo BH3.piridina. Después de haber llevado el medio de reacción a 0°C, se añaden gota a gota 200 ml de una disolución de HCl 2,5 N durante una duración de 3 h. Después de volver a temperatura ambiente y de agitar durante 1 h, se añade gota a gota una disolución saturada de $NaHCO_3$ a 0°C hasta pH 5. La fase acuosa se extrae con CH_2Cl_2, la fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se concentra y se purifica mediante una cromatografía en columna de sílice (heptano/AcOEt) para dar lugar al producto esperado.

Etapa C : 7-metoxi-2-vinil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-1-benzazepina

A una disolución de 10 g del compuesto anterior en 100 ml de THF se añaden 145 mmoles de bromovinil magnesiano en 145 ml de THF. La adición se hace a 0°C en 40 minutos y la mezcla de reacción se vuelve a subir a temperatura ambiente. Después de 1 h de agitación,

el medio se hidroliza con agua gota a gota a 0°C y la fase acuosa se extrae con CH_2Cl_2. Las fases orgánicas se juntan, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran. El resto obtenido se purifica mediante una cromatografía en columna de sílice (heptano/AcOEt) para dar lugar al producto esperado.

Etapa D : 7-metoxi-2-vinil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-1-benzazepina-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una disolución de 1,52 g del compuesto de la etapa C en 15 ml de THF se añaden 2,45 g de Boc_2O y 1,55 g de K_2CO_3. La mezcla de reacción se lleva a 60°C y se agita durante 16 h. Después de diluir en una mezcla AcOEt/H_2O, la fase acuosa se extrae con AcOEt, las fases orgánicas se juntan, se lavan con agua y con una disolución saturada de NaCl, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran. El resto obtenido se purifica mediante una cromatografía en columna de sílice (heptano/AcOEt) para dar lugar al producto esperado.

Etapa E : 7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-1-benzazepina-2-carboxilato de metilo

A una disolución de 1 g del compuesto anterior en 50 ml de CH_2Cl_2 se añaden 12 ml de una disolución de NaOH, 2,5N en metanol. El conjunto se enfría a –78°C y se aplica una corriente de ozono. Después de la aparición del color azul característico, el medio de reacción se hidroliza y se extrae con AcOEt. Las fases orgánicas se juntan, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran. El resto obtenido se pone en disolución en una disolución de HCl, 4N en dioxano. Después de neutralizar, la fase acuosa se extrae con CH_2Cl_2 y las fases orgánicas se juntan, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran. El resto obtenido se purifica mediante una cromatografía en columna de sílice (CH_2Cl_2/MeOH) para dar lugar al producto esperado.

Etapa F : 1-({[(benciloxi)carbonil]amino}acetil)-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-1-benzazepina-2-carboxilato de metilo

A una disolución de 14,3 g de ácido [(benciloxi)carbonil]amino-acético en 300 ml de THF se añaden 14,2 g de PCl_5 por partes a 0°C. El conjunto se agita a esta misma temperatura durante 2 h. Se añade gota a gota una disolución de 10 g del compuesto de la etapa E en 100 ml de THF y 50 ml de piridina a 0°C durante 2 h al medio de reacción. Éste se lleva a temperatura ambiente y se agita durante 16 h. El medio heterogéneo obtenido se hidroliza gota a gota a 0°C y se extrae con AcOEt. Las fases orgánicas se juntan, se lavan con una disolución saturada de $NaHCO_3$ y una disolución saturada de NaCl, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran. El resto obtenido se purifica mediante una cromatografía en columna de sílice (heptano/AcOEt) para dar lugar al producto esperado.

Etapa G : 9-metoxi-2,3,4a,5,6,7-hexahidropirazino[1,2-*a*][1]benzazepina-1,4-diona

A una disolución de 10 g del compuesto obtenido en la etapa F en 400 mL de una mezcla THF/MeOH (1/3), se añaden sucesivamente 2 g de Pd/C 10 % y 4,1 g de NH_4COOH. El conjunto se calienta a 50°C durante 10 h. El medio de reacción se enfría, se filtra y se concentra a sequedad. El sólido obtenido se recoge en éter diisopropílico, se tritura, se filtra y se concentra a sequedad para dar lugar al compuesto esperado.

Etapa H : 3-bencil-9-metoxi-2,3,4a,5,6,7-hexahidropirazino[1,2-*a*][1]benzazepina-1,4-diona

A una disolución heterogénea de 1,6 g de NaH 60 % en 50 ml de DMF se añaden, gota a gota, 7 g del compuesto de la etapa G en 450 ml de DMF a 0°C durante 2 h. Después de volver a temperatura ambiente, se añaden 4 ml de bromuro de bencilo en 30 min y el medio de reacción se agita durante 16 h. Después de concentrar, el resto se recoge a 0°C en una mezcla AcOEt y una disolución saturada de $NaHCO_3$. La fase acuosa se extrae con AcOEt, las fases orgánicas se juntan, se lavan con una disolución saturada de LiCl, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran. El resto obtenido se purifica mediante una cromatografía en columna de sílice (heptano/AcOEt) para dar lugar al compuesto esperado.

Etapa I : 3-bencil-9-metoxi-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-*a*][1]benzazepina

A una disolución de 7 g del compuesto de la etapa H en 150 ml de THF se añaden, por partes, 2,27 g de $NaBH_4$ a 0°C. La mezcla de reacción se agita a esta misma temperatura durante 30 minutos. A continuación, se añaden 11,4 ml del complejo de BF_3 . Et_2O gota a gota a 0°C durante 1 h. Después de volver a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se refluye durante 16 h y se añaden 50 ml de una disolución de HCl, 5N gota a gota a 0°C. El medio de reacción se calienta a reflujo durante 1 h antes de hidrolizarlo con 50 ml de NaOH, 5N hasta pH 5. La fase acuosa se extrae con AcOEt, las fases orgánicas se juntan y se lavan con una disolución saturada de $NaHCO_3$, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran. El resto obtenido se purifica mediante una cromatografía en columna de sílice (heptano/AcOEt) para dar lugar al compuesto esperado.

Etapa J : 3-bencil-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-*a*][1]benzazepin-9-il trifluoro metano sulfonato

Se procede como en la etapa F de la preparación 1.

Etapa K : 3-bencil-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-*a*][1]benzazepina-9-carboxilato de metilo

Se procede como en la etapa G de la preparación 1.

Etapa L : 1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-*a*][1]benzazepina-9-carboxilato de metilo, hidrocloruro

A una disolución de 1,5 g del compuesto anterior en 35 ml de una disolución de HCl, 1N en metanol se añaden 300 mg de catalizador de paladio. La disolución heterogénea se hidrogena durante 48 h a una presión de 2 bares. El medio de reacción se filtra y se lava con metanol para dar lugar al compuesto del título en la forma hidrocloruro.

Etapa M : 3-[(4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-*a*][1]benzazepina-9-carboxilato de metilo

Se procede como en la etapa I de la preparación 1.

Etapa N : Ácido 3-[(4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-*a*][1]benzazepina-9-carboxílico

A una disolución de 850 mg del compuesto de la etapa M en 15 mL de una mezcla dioxano/H_2O (4/1) se añaden 387 mg de LiOH. El conjunto se agita durante 4 h y se concentra a sequedad. Después de diluir en HCl, 0,5 N, la fase acuosa se extrae con AcOEt. Las fases orgánicas se juntan, se lavan con una disolución saturada de $NaHCO_3$ y con una disolución saturada de NaCl, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran. El sólido resultante se liofiliza en una mezcla ACN/H2O para dar lugar al compuesto del título.

Preparación 18 : Ácido (10aα)-2-[(4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-1,2,3,4,10,10a-hexahidro pirazino[1,2-a]indol-8-carboxílico (α=*R* o *S*)

El compuesto se obtiene por separación en chiralpak AD de la mezcla racémica obtenida en la Preparación 11 utilizando metanol, acetonitrilo y dietilamine como eluyentes.

Tiempo de retención : 8,7 minutos

Preparación 19 : Ácido (10aβ)-2-[(4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-1,2,3,4,10,10a-hexahidro pirazino[1,2-a]indol-8-carboxílico (β=*S* o *R*)

El compuesto se obtiene por separación en chiralpak AD de la mezcla racémica obtenida en la Preparación 11 utilizando metanol, acetonitrilo y dietilamine como eluyentes.

Tiempo de retención : 9,6 minutos

Preparación 20 : Ácido 6-(*terc*-butoxicarbonil)-3-[(4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinoxalina-8-carboxílico

Etapa A : ácido 4-[(benciloxi)carbonil]-1-(2-nitrofenil)-2-piperazina carboxílico

A una disolución de 5 g de ácido 2-piperazina carboxílico dihidrocloruro en 20 ml de agua se añaden 19,5 ml de una disolución de NaOH, 2,5N, y una disolución de 2,07 g de sulfato de cobre en 40 ml de agua. La disolución azul así obtenida se enfría a 5°C, se añaden de una vez 2,5 g de Na_2CO_3 y, gota a gota, una disolución de 3,85 ml de cloroformato de bencilo en 20 ml de dioxano. Después de volver a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se agita durante 24 h. El precipitado se filtra para proporcionar el ácido 4-[(benciloxi)carbonil]-2-piperazina carboxílico quelado con cobre. Este último compuesto se pone en disolución en 375 ml de agua y se añaden 4,5 g de EDTA. La mezcla de reacción se calienta a 80°C durante 3 h y se concentra a sequedad. El resto se recoge en 75 ml de DMSO. Se añaden 3,43 g de 2-fluoro-nitrobenceno y 15 ml de Et_3N y la mezcla de reacción se lleva a 60°C durante 48 h. Después de volver a temperatura ambiente, la disolución se lleva a pH 3 mediante HCl, 5N, se diluye en 250 ml de agua y se extrae con AcOEt. Las fases orgánicas se lavan con agua, se secan sobre sulfato de magnesio, se concentran y se purifican mediante una cromatografía en columna de sílice (CH_2Cl_2/MeOH) para dar lugar al producto esperado.

Etapa B: 5-oxo-1,2,4,4a,5,6-hexahidro-3*H*-pirazino[1,2-*a*]quinoxalina-3-carboxilato de bencilo

A una disolución de 5,7 g del compuesto de la Etapa A en 100 ml de ácido acético se añaden, por partes, 8 g de polvo de hierro. La mezcla se calienta a 60°C durante 3 h y, después de volver a temperatura ambiente, se añaden 50 ml de HCl, 1N. La disolución se extrae con diclorometano y las fases orgánicas se juntan, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran. El resto se purifica mediante una cromatografía en columna de sílice (heptano/AcOEt) para dar lugar al producto esperado.

Etapa C: 8-Bromo-5-oxo-1,2,4,4a,5,6-hexahidro-3*H*-pirazino[1,2-a]quinoxalina-3-carboxilato de bencilo

A una disolución de 4,4 g del compuesto de la Etapa B en 40 ml de DMF se añade a 0°C en 25 minutos una disolución de 2,55 g de N-bromosuccinimida en 30 ml de DMF. La disolución naranja se mezcla a esta misma temperatura durante 1,5 h y se diluye en una mezcla H_2O/AcOEt (1/1). La fase acuosa se extrae con AcOEt, las fases orgánicas se juntan y se lavan con agua y con una disolución saturada de LiCl antes de secarlas sobre sulfato de magnesio, de filtrarlas y de concentrarlas. El resto obtenido se purifica mediante una cromatografía en columna de sílice (heptano/AcOEt) para dar lugar al producto esperado.

Etapa D: **8-Bromo-1,2,4,4a,5,6-hexahidro-3*H*-pirazino[1,2-a]quinoxalina-3-carboxilato de bencilo**

Se procede como en la Etapa I de la Preparación 17 utilizando el compuesto obtenido en la etapa anterior.

Etapa E: **3-bencil 6-*terc*-butil 8-bromo-4a,5-dihidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinoxalina-3,6(2*H*,4*H*)-dicarboxilato**

Se procede como en la Etapa D de la Preparación 17 utilizando el compuesto obtenido en la etapa anterior.

Etapa F: **3-bencil 6-*terc*-butil 8-metil 4a,5-dihidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinoxalina-3,6,8(2*H*,4*H*)-tricarboxilato**

Se procede como en la Etapa G de la Preparación 1 utilizando el compuesto obtenido en la etapa anterior.

Etapa G: **6-*terc*-butil 8-metil 1,2,3,4,4a,5-hexahidro-6*H*-pirazino[1,2-*a*]quinoxalina-6,8-dicarboxilato**

A una disolución de 1,1 g del compuesto obtenido en la Etapa F en 40 mL de una mezcla THF/MeOH (1/1), se añaden sucesivamente 0,22 g de Pd/C, 10 % y 144 mg de

NH_4COOH. El conjunto se calienta a 50°C durante 4 h. El medio de reacción se enfría, se filtra y se concentra a sequedad. El sólido obtenido se recoge en éter diisopropílico, se tritura, se filtra y se concentra a sequedad para dar lugar al compuesto del título.

Etapa H: **6-*terc*-butil 8-metil 3-[(4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-1,2,3,4,4a,5-hexahidro-6*H*-pirazino[1,2-*a*]quinoxalina-6,8-dicarboxilato**

Se procede como en la Etapa I de la Preparación 1 utilizando el compuesto obtenido en la etapa anterior.

Etapa I: **Ácido 6-(*terc*-butoxicarbonil)-3-[(4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinoxalina-8-carboxílico**

Se procede como en la Etapa N de la Preparación 17 utilizando el compuesto obtenido en la etapa anterior.

Preparación 21 : Ácido 6-(*terc*-butoxicarbonil)-3-[(4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-5-oxo-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinoxalina-8-carboxílico

El compuesto del título se obtiene siguiendo las mismas etapas desarrolladas en la Preparación 20 excepto por dos diferencias : la etapa D se suprime, mientras que en la etapa E, la adición del grupo Boc se hace en presencia de HNa (y no de K_2CO_3) en DMF (y no en THF).

Preparación 22 : **1-bromo-2-(bromometil)-4,4-dimetil-1-ciclohexeno**

Etapa A: **4,4-dimetil-ciclohexanona**

A una disolución de 4,4-dimetil-2-ciclohexen-1-ona (0,0805 moles, 10,6 ml) en 110 ml de

AcOEt, se añade 1 g, por partes, de Pd/C, 5% y el conjunto se agita durante 2 h a temperatura ambiente bajo presión atmosférica de hidrógeno. Se filtra el paladio y se concentra a sequedad. El aceite así obtenido cristaliza progresivamente. Se obtiene así el compuesto del título en forma de un sólido blanco.

Etapa B: **2-bromo-5,5-dimetil-1-ciclohexeno-1-carbaldehído**

A una mezcla de 110 mL de CH_2Cl_2 y de 18,7 mL de DMF situada a 0°C en un baño de hielo, se añaden, gota a gota, 20,1 ml de tribromuro de fósforo. El conjunto se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se enfría a 0°C el medio de reacción y se añaden 10,5 g del compuesto de la Etapa A en disolución en 90 mL de CH_2Cl_2. A continuación, el conjunto se agita progresivamente a temperatura ambiente durante 4 horas, antes de verterlo en una mezcla hielo / disolución saturada de $NaHCO_3$. Se agita durante una hora y se extrae con Et_2O. Las fases orgánicas se reagrupan, se lavan con una disolución saturada de NaCl, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a sequedad. El resto se purifica en columna de sílice (heptano AcOEt gradiente 0% a 5% AcOEt). Se obtiene el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

Etapa C: **(2-bromo-5,5-dimetil-1-ciclohexen-1-il)-metanol**

A una disolución de 12,48 g del compuesto de la Etapa B situada a 0°C en 120 mL de metanol, se añaden, por partes, 3,23 g de borohidruro de sodio. El conjunto se agita progresivamente a temperatura ambiente durante 5 horas. El medio de reacción se enfría a 0°C, se hidroliza y se extrae con CH_2Cl_2. Las fases orgánicas se reagrupan, se lavan con una disolución saturada de NaCl, se secan sobre sulfato de magnesio y finalmente se concentran a sequedad. Se obtiene el compuesto del título en forma de un aceite incoloro que se purifica mediante cromatografía en columna de sílice (heptano/ AcOEt).

Etapa D: **1-bromo-2-(bromometil)-4,4-dimetil-1-ciclohexeno**

Se ponen en disolución 3,96 g del compuesto de la Etapa C en 70 mL de Et_2O, estando situado el conjunto a 0°C. Se añaden, gota a gota, 1,7 ml de tribromuro de fósforo. El

conjunto se agita a esta temperatura durante 1h30. A continuación, el medio de reacción se hidroliza antes de extraerlo con Et_2O. Las fases orgánicas se reagrupan, se lavan con una disolución saturada de $NaHCO_3$, con una disolución saturada de NaCl, se secan sobre sulfato de magnesio y finalmente se concentran a sequedad. El compuesto del título se obtiene en forma de un aceite incoloro que se purifica mediante cromatografía en columna de sílice (heptano/ AcOEt).

Preparación 23 : Ácido (4a*R*)-3-{[2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohexen-1-il]metil}-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolina-8-carboxílico, hidrocloruro

Etapa A: (4a*R*)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolina-8-carboxilato de metilo

Se procede como en las Etapas A y B de la Preparación 12 seleccionando el otro diastereoisómero. Se aplican al compuesto obtenido los mismos tratamientos que los presentados en las Etapas E, F, G y H de la Preparación 1.

Etapa B: (4a*R*)-3-[(2-bromo-5,5-dimetil-1-ciclohexen-1-il)metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolina-8-carboxilato de metilo

A una disolución de 0,76 g del compuesto de la Etapa A en 20 mL de DMF, se añaden sucesivamente 0,98 ml de Et_3N, 0,1 g de NaI y 1,06 g del compuesto de la preparación 22. El conjunto se calienta a 80°C durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el medio de reacción se hidroliza y se extrae con AcOEt . Las fases orgánicas se reagrupan, se lavan con una disolución saturada de LiCl, con una disolución saturada de NaCl, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a sequedad. El sólido resultante se recoge en éter diisopropílico, se tritura y se filtra. Se obtiene el compuesto del título en forma de un sólido blanco suficientemente puro para utilizarlo en la etapa siguiente.

Etapa C: **(4a*R*)-3-{[2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohexen-1-il]metil}-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolina-8-carboxilato de metilo**

A una suspensión de 1,33 g del compuesto de la Etapa B en una mezcla DME/ H_2O/ EtOH (15 mL/6 mL/4 mL), se añaden sucesivamente 0,14 g de $PdCl_2(Ph_3)_2$, 0,697 g de ácido 4-clorofenil borónico y 2,4 ml de una disolución acuosa 2M de Na_2CO_3. El conjunto se desgasea bajo argón durante 15 minutos y se calienta a 80°C durante 16 horas. El medio de reacción se filtra a temperatura ambiente. El filtrado se hidroliza y se extrae con CH_2Cl_2. Las fases orgánicas se reagrupan, se lavan con una disolución saturada de NaCl, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a sequedad. El aceite verde resultante se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (heptano /AcOEt : 95/5) para dar lugar al compuesto del título en forma de un sólido blanco.

Etapa D: **Ácido (4a*R*)-3-{[2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohexen-1-il]metil}-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolina-8-carboxílico, hidrocloruro**

Una suspensión de 0,910 g del compuesto de la Etapa C en una mezcla dioxano/ HCl, 6N (10 mL/ 15 mL) se lleva a 70°C durante 20 horas. Se deja que el medio de reacción vuelva a temperatura ambiente. El precipitado obtenido se filtra, se lava con éter diisopropílico y se seca. Se obtiene el compuesto del título en forma de un sólido verde claro.

Preparación 24: **Ácido (10aβ)-2-{[2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohexen-1-il]metil}-1,2,3,4,10,10a-hexahidropirazino[1,2-*a*]indol-8-carboxílico (β=*S* o *R*)**

Etapa A: **2-{[2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohexen-1-il]metil}-8- metoxi-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-*a*]indol**

Se aplican al compuesto obtenido en la Etapa C de la Preparación 9 los procedimientos desarrollados en las Etapas B y C de la Preparación 23.

Etapa B: **2-{[2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohexen-1-il]metil}-1,2,3,4-**

tetrahidropirazino[1,2-*a*]indol-8-carboxilato de metilo

Se aplican al compuesto de la Etapa A los procedimientos de las Etapas E y F de la Preparación 9.

Etapa C: **Ácido 2-{[2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohexen-1-il]metil}-1,2,3,4,10,10a-hexahidropirazino[1,2-*a*]indol-8-carboxílico, hidrocloruro**

Se aplican al compuesto de la Etapa anterior los procedimientos de las Etapas B y C de la preparación 11.

Etapa D: **Ácido (10aβ)-2-{[2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohexen-1-il]metil}-1,2,3,4,10,10a-hexahidropirazino[1,2-*a*]indol-8-carboxílico (β=*S* o *R*)**

El compuesto se obtiene por separación de la mezcla de enantiómeros obtenidos en la Etapa C.

Preparación 25: **Ácido (4a*R*)-3-{[4-(4-clorofenil)-3-piridinil]metil}-2,3,4,4a, 5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolina-8-carboxílico, trifluoroacetato**

Etapa A: **(4-bromo-3-piridinil)metanol**

A una disolución de 1 g de 4-bromonicotinaldehído en 50 mL de MeOH situada a 0°C, se añaden, por partes, 0,2 g de borohidruro de sodio. El conjunto se agita progresivamente a temperatura ambiente durante 6 horas. El medio de reacción se enfría a 0°C, se hidroliza con una disolución saturada de NH_4Cl y se extrae con CH_2Cl_2. Las fases orgánicas se reagrupan, se lavan con una disolución saturada de NaCl, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a sequedad. Se obtiene el compuesto del título en forma de un gel marrón claro utilizado tal cual en la etapa siguiente.

Etapa B: **[4-(4-clorofenil)-3-piridinil]metanol**

A una suspensión de 0,545 g del compuesto de la Etapa A en una mezcla DME/ EtOH (7,5 mL/ 3 mL), se añaden sucesivamente 0,335g de $Pd(Ph_3)_4$, 0,453 g de ácido 4-clorofenil borónico y 2,9 ml de una disolución acuosa 2M de Na_2CO_3. El conjunto se desgasea bajo argón durante 15 minutos y se calienta a 80°C durante 18 horas. El medio de reacción se filtra a temperatura ambiente. El filtrado se hidroliza y se extrae con CH_2Cl_2. Las fases orgánicas se reagrupan, se lavan con una disolución saturada de NaCl, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a sequedad. El sólido resultante se purifica finalmente mediante cromatografía en gel de sílice (CH_2Cl_2 / MeOH) para dar lugar al compuesto del título.

Etapa C: **3-(clorometil)-4-(4-clorofenil)piridina**

A una disolución de 0,176 g del compuesto de la Etapa B en 5 mL de CH_2Cl_2 situada a 0°C, se añade, gota a gota, una disolución de 0,590 ml de cloruro de tionilo (0,008 moles) en 5 mL de CH_2Cl_2. El conjunto se agita progresivamente a temperatura ambiente durante 2 horas. El medio de reacción se concentra a sequedad. El sólido obtenido se lava con heptano y se seca. Se obtiene el compuesto del título en forma de un sólido beige claro utilizado tal cual en la etapa siguiente.

Etapa D: **(4a*R*)-3-{[4-(4-Clorofenil)-3-piridinil]metil}-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolina-8-carboxilato de metilo**

Se procede como en la Etapa B de la Preparación 23 haciendo reaccionar el compuesto de la Etapa A de la Preparación 23 con el compuesto de la Etapa C anterior.

Etapa E: **Ácido (4a*R*)-3-{[4-(4-clorofenil)-3-piridinil]metil}-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolina-8-carboxílico, trifluoroacetato**

Se aplica al compuesto anterior el procedimiento de la Etapa N de la Preparación 17. Se obtiene un derivado no cristalino que se purifica mediante cromatografía en fase inversa (C-18) (gradiente H_2O, CH_3CN, 0,1% de TFA). Después de liofilizar, se obtiene el producto del título en forma de una sal de TFA.

Preparación 26: **Ácido (4a*R*)-3-{[2-(4-clorofenil)-3-piridinil]metil}-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolina-8-carboxílico, trifluoroacetato**

Se procede como en la preparación 25 reemplazando el 4-bromo-nicotinaldehído por el 2-bromo-nicotinaldehído.

Preparación 27: **Ácido (4a*R*)-3-{[3-(4-clorofenil)-2-piridinil]metil}-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolina-8-carboxílico, trifluoroacetato**

Se procede como en la preparación 25 reemplazando el 4-bromonicotinaldehído por el 3-bromo-2-piridinacarbaldehído.

Preparación 28: **Ácido (4a*R*)-3-{[3-(4-clorofenil)-4-piridinil]metil}-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolina-8-carboxílico, trifluoroacetato**

Se procede como en la preparación 25 reemplazando el 4-bromonicotinaldehído por el 3-bromo-isonicotinaldehído.

Preparación 29: **Ácido (4a*R*)-3-[(4-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolina-8-carboxílico**

Etapa A: **4-Nitro-4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-carboxilato de metilo**

Este compuesto se obtiene utilizando el método de acoplamiento descrito en la Etapa B de la Preparación 25 reemplazando el (4-bromo-3-piridinil)metanol por el 2-bromo-5-nitro-benzoato de metilo. Se obtiene el producto esperado después de una etapa de purificación en gel de sílice (éter de petróleo/AcOEt) en forma de un sólido amarillo.

Etapa B: **4-Nitro-4'-cloro[1,1'-bifen-2-il]metanol**

A una disolución de 2,38 g del compuesto de la Etapa A en 20 mL de MeOH situada a 0°C, se añaden, por partes, 0,617 g de borohidruro de sodio. El conjunto se agita progresivamente a temperatura ambiente durante 6 horas y se calienta a reflujo durante 24 horas. El medio de reacción se enfría a 0°C, se hidroliza con una disolución saturada de NH_4Cl y se extrae con CH_2Cl_2. Las fases orgánicas se reagrupan y se lavan con una disolución saturada de NaCl, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a sequedad. Después de purificar en gel de sílice (éter de petróleo / AcOEt), se obtiene el compuesto esperado en forma de un sólido amarillo.

Etapa C: **4-Amino-4'-cloro[1,1'-bifen-2-il]metanol**

A una disolución de 0,890 g del compuesto de la Etapa B en una mezcla THF (15 ml) / MeOH (20 ml), se añaden, por partes, 3,8 g de cloruro estánnico ($SnCl_2$). El conjunto se agita progresivamente a reflujo durante 3 horas. El medio de reacción se concentra a sequedad, se recoge con CH_2Cl_2 y se enfría a 0°C antes de hidrolizarlo con una disolución de NaOH, 5N y de extraerlo con CH_2Cl_2. Las fases orgánicas se reagrupan, se lavan con una disolución saturada de NaCl, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a sequedad. Se obtiene el compuesto esperado en forma de un sólido amarillo utilizado tal cual en la etapa siguiente.

Etapa D: **4-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4'-cloro-2-(hidroximetil)-1,1'-bifenilo**

A una disolución de 0,76 g del compuesto de la Etapa C en 25 ml de etanol, se añaden 0,71g de Boc_2O. El conjunto se agita progresivamente a 35°C durante 20 horas. El medio de reacción se concentra a sequedad, se recoge con Et_2O, se hidroliza y se extrae con Et_2O. Las fases orgánicas se reagrupan, se lavan con una disolución saturada de NaCl, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a sequedad. Después de purificar en gel de sílice (éter de petróleo / AcOEt), se obtiene el compuesto del título en forma de un sólido beige.

Etapa E: **4-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4'-cloro-2-(clorometil)-1,1'-bifenilo**

A una disolución de 0,634 g del compuesto de la Etapa D en 15 ml de THF situada a 0°C, se añaden sucesivamente 0,532 mL de Et_3N y 0,22 ml de cloruro de mesilo (0,00284moles). El conjunto se agita progresivamente a temperatura ambiente durante 96horas. A continuación, el medio de reacción se concentra a sequedad. Después de purificar en gel de sílice (éter de petróleo / AcOEt), se obtiene el compuesto esperado en forma de un aceite amarillo que cristaliza.

Etapa F: **(4a*R*)-3-({4-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il}metil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolina-8-carboxilato de metilo**

Se procede como en la Etapa B de la Preparación 23 haciendo reaccionar el compuesto de la Etapa A de la Preparación 23 con el compuesto de la Etapa E anterior.

Etapa G: **Ácido (4a*R*)-3-[(4-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolina-8-carboxílico**

Se aplica al compuesto anterior el procedimiento de la Etapa N de la Preparación 17.

Preparación 30: **Ácido (4a*R*)-3-[(4-{[(*terc*-butoxicarbonil)amino]metil}-4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolina-8-carboxílico**

Etapa A: **4-Metoxi-4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-carboxilato de metilo**

Este compuesto se obtiene utilizando el método de acoplamiento descrito en la Etapa B de la Preparación 25 reemplazando el (4-bromo-3-piridinil)metanol por el 2-bromo-5-metoxi-benzoato de metilo. Se obtiene el producto esperado después de una etapa de purificación en gel de sílice (heptano/AcOEt) en forma de un sólido.

Etapa B: 4'-Cloro-4-hidroxi-[1,1'-bifenil]-2-carboxilato de metilo

A una disolución de 1,6 g del compuesto de la Etapa A en 20 ml de CH_2Cl_2 situada a –78°C, se añade lentamente una disolución 1 M de BBr_3 en 42 ml de CH_2Cl_2. El conjunto se agita a esta temperatura durante 1h30. Se añade una mezcla H_2O/MeOH (40mL/10mL). El conjunto se agita durante 45 minutos siempre a –78°C y se extrae con CH_2Cl_2. Las fases orgánicas se reagrupan y se secan sobre sulfato de magnesio antes de concentrarlas a sequedad. Se obtiene una espuma marrón que se utiliza tal cual en la etapa siguiente.

Etapa C: 4'-Cloro-4-trifluorometanosulfonil-[1,1'-bifenil]-2-carboxilato de metilo

A una disolución de 1,5 g del compuesto de la Etapa B en 20 ml de CH_2Cl_2 situada a 0°C, se añaden sucesivamente 4 ml de Et_3N (0,029 moles) y 3,1 g de N-fenil-bis(trifluorometanosulfonamida). A continuación, el conjunto se agita progresivamente a temperatura ambiente durante 20 h. El medio de reacción se concentra a sequedad, se recoge con AcOEt y se lava sucesivamente con una disolución de HCl, 1N, una disolución saturada de $NaHCO_3$ y una disolución saturada de NaCl y se seca sobre sulfato de magnesio. Se obtiene el compuesto esperado después de purificar en gel de sílice (heptano/ AcOEt) un aceite incoloro.

Etapa D: 4'-Cloro-4-ciano-[1,1'-bifenil]-2-carboxilato de metilo

A una disolución de 1,2 g del compuesto de la Etapa C en 50 ml de DMF, se añaden sucesivamente 0,44 g de $Pd_2(dba)_3$, 0,066 g de dppf y 0,422 g de $Zn(CN)_2$. A continuación, el conjunto se agita progresivamente a 90°C durante 3 horas. El medio de reacción se concentra, se recoge con AcOEt y se lava sucesivamente con una disolución saturada de LiCl y una disolución saturada de NaCl antes de secarlo sobre sulfato de magnesio. Se obtiene el compuesto esperado después de purificar en gel de sílice (heptano/ AcOEt) en forma de un aceite incoloro que cristaliza progresivamente.

Etapa E: 4-Aminometil-4'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-carboxilato de metilo

A una suspensión de 3,52 g del compuesto de la Etapa D en 40 mL de MeOH situada a 0°C, se añaden 1,68 g de $NiCl_2$ y 1,47 g de borohidruro de sodio por partes. El conjunto se agita progresivamente a temperatura ambiente durante 6 h. El medio de reacción se filtra y el filtrado se diluye con AcOEt antes de hidrolizarlo. Las fases orgánicas se reagrupan, se lavan con una disolución saturada de NaCl, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran. Se obtiene el compuesto del título en forma de una espuma blanca utilizada tal cual en la etapa siguiente.

Etapa F: **4-{[(*terc*-butoxicarbonil)amino]metil}-4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-carboxilato de metilo**

A una disolución de 3,02 g del compuesto de la Etapa E en 60 ml de CH_2Cl_2, se añaden 2,82g de Boc_2O. A continuación, el conjunto se agita a temperatura ambiente durante 20 horas. El medio de reacción se concentra a sequedad. Después de purificar en gel de sílice (éter de petróleo/ AcOEt); el compuesto del título se obtiene en forma de un sólido blanco.

Etapa G: **4-{[(*terc*-butoxicarbonil)amino]metil}-4'-cloro-2-(hidroximetil)-1,1'-bifenilo**

A una disolución de 1,6 g del compuesto de la Etapa F situada a 0°C en 60 ml de THF, se añade, gota a gota, una disolución 2,4M de LAH en THF. El conjunto se agita a temperatura ambiente durante 2 h. El medio de reacción se hidroliza con una disolución saturada de sal de Rochelle a temperatura ambiente durante 1h30. Se extrae con AcOEt. Los extractos orgánicos se reagrupan, se lavan con una disolución saturada de NaCl y se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a sequedad. Después de purificar en gel de sílice (éter de petróleo / AcOEt), el compuesto del título se obtiene en forma de un aceite translúcido.

Etapa H: **4-{[(*terc*-butoxicarbonil)amino]metil}-4'-cloro-2-(clorometil)-1,1'-bifenilo**

A una disolución de 1,56 g del compuesto de la Etapa G en 50 ml de THF situada a 0°C, se añaden sucesivamente 1,26 mL de Et_3N (0,00896 moles) y 0,52 mL de cloruro de mesilo

(0,00672 moles). A continuación, el conjunto se agita progresivamente a temperatura ambiente durante 96 h. El medio de reacción se concentra a sequedad. Después de purificar en gel de sílice (éter de petróleo / AcOEt), el compuesto esperado se obtiene en forma de un aceite que cristaliza.

Etapa I: **(4a*R*)-3-[(4-{[(*terc*-butoxicarbonil)amino]metil}-4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolina-8-carboxilato de metilo**

Se procede como en la Etapa B de la Preparación 23 haciendo reaccionar el compuesto de la Etapa A de la Preparación 23 con el compuesto de la Etapa H anterior. Después de una etapa de purificación en gel de sílice (heptano / AcOEt), se obtiene el compuesto del título.

Etapa J: **Ácido (4a*R*)-3-[(4-{[(*terc*-butoxicarbonil)amino]metil}-4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolina-8-carboxílico**

Se aplica al compuesto anterior el procedimiento de la Etapa N de la Preparación 17. El producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco.

Preparación 31: **Ácido (4a*R*)-3-[(3'-fluoro-4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolina-8-carboxílico**

Etapa A: **(4a*R*)-3-(2-bromobencil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolina-8-carboxilato de metilo**

Se procede como en la Etapa B de la Preparación 23 haciendo reaccionar el compuesto de la Etapa A de la Preparación 23 con el 1-bromo-2-(bromometil)benceno.

Etapa B: **(4a*R*)-3-[(3'-fluoro-4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolina-8-carboxilato de metilo**

Se procede como en la Etapa B de la Preparación 25 reemplazando el ácido 4-clorofenil borónico por el ácido 3-fluoro-4-clorofenil borónico.

Etapa C: Ácido (4a*R*)-3-[(3'-fluoro-4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolina-8-carboxílico

Se aplica al compuesto anterior el procedimiento de la Etapa N de la Preparación 17.

Preparación 32: Ácido (4a*R*)-3-[(4'-ciano[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolina-8-carboxílico

Se procede como en la Preparación 31 reemplazando el ácido 3-fluoro-4-clorofenil borónico en la etapa B por el ácido 4-ciano borónico.

Preparación 33: Ácido (4a*R*)-3-[(4'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolina-8-carboxílico

Se procede como en la Preparación 31 reemplazando el ácido 3-fluoro-4-clorofenil borónico en la etapa B por el ácido 4-trifluorometil borónico.

Preparación 34: Ácido (4a*R*)-3-[2-(1,3-benzodioxol-5-il)bencil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolina-8-carboxílico

Se procede como en la Preparación 31 reemplazando el ácido 3-fluoro-4-clorofenil borónico en la etapa B por el ácido 1,3-benzodioxol-5-il borónico.

Preparación 35: Ácido (4a*R*)-3-benzhidril-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolina-8-carboxílico

Etapa A: **(4a*R*)-3-benzhidril-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolina-8-carboxilato de metilo**

Se procede como en la Etapa B de la Preparación 23 haciendo reaccionar el compuesto de la Etapa A de la Preparación 23 con el [bromo(fenil)metil]benceno.

Etapa B: **Ácido (4a*R*)-3-benzhidril-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*] quinolina-8-carboxílico**

Se aplica al compuesto anterior el procedimiento de la Etapa N de la Preparación 17.

Preparación 36: **Ácido (4a*S*,*R*)-3-{[4-(4-clorofenil)-3-piridinil]metil}-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolina-8-carboxílico, trifluoroacetato**

Se procede como en la Preparación 25 reemplazando en la Etapa D el compuesto de la Etapa A de la Preparación 23 por la mezcla de enantiómeros de la Etapa H de la Preparación 1.

Preparación 37: **Ácido (4a*S*,*R*)-3-{[2-(4-clorofenil)-3-piridinil]metil}-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolina-8-carboxílico, trifluoroacetato**

Se procede como en la Preparación 26 reemplazando en la Etapa D el compuesto de la Etapa A de la Preparación 23 por el compuesto de la Etapa H de la Preparación 1.

Preparación 38: **Ácido (4a*S*,*R*)-3-{[3-(4-clorofenil)-2-piridinil]metil}-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolina-8-carboxílico, trifluoroacetato**

Se procede como en la Preparación 27 reemplazando en la Etapa D el compuesto de la

Etapa A de la Preparación 23 por el compuesto de la Etapa H de la Preparación 1.

Preparación 39: **Ácido (4a*S*,*R*)-3-{[3-(4-clorofenil)-4-piridinil]metil}-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolina-8-carboxílico, trifluoroacetato**

Se procede como en la Preparación 28 reemplazando en la Etapa D el compuesto de la Etapa A de la Preparación 23 por el compuesto de la Etapa H de la Preparación 1.

Preparación 40: **Ácido (4a*S*,*R*)-3-[(2-(4-piridinil)-3-piridinil)metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolina-8-carboxílico, trifluoroacetato**

Se procede como en la Preparación 25 utilizando el 2-bromo-nicotinaldehído en la Etapa A, el ácido 4-piridinil borónico en la Etapa B y tomando en la Etapa D como sintón tricíclico la mezcla de enantiómeros de la Etapa H de la Preparación 1.

Preparación 41: **Ácido (4a*S*,*R*)-3-[(2-(6-cloro-piridin-3-il)-3-piridinil)metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolina-8-carboxílico, trifluoroacetato**

Se procede como en la Preparación 25 utilizando el 2-bromo-nicotinaldehído en la Etapa A, el ácido 6-cloro-3-piridinil borónico en la Etapa B y tomando en la Etapa D como sintón tricíclico la mezcla de enantiómeros de la Etapa H de la Preparación 1.

Preparación 42: **Ácido (4a*S*,*R*)-3-[(2-(6-hidroxi-piridin-3-il)-3-piridinil)metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolina-8-carboxílico, trifluoroacetato**

Se procede como en la Preparación 25 utilizando el 2-bromo-nicotinaldehído en la Etapa A, el ácido 6-hidroxi-3-piridinil borónico en la Etapa B y tomando en la Etapa D como sintón tricíclico la mezcla de enantiómeros de la Etapa H de la Preparación 1.

Preparación 43: **Ácido 2-{[2-(4-clorofenil)-3-piridinil]metil}-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-*a*]indol-8-carboxílico, trifluoroacetato**

Se procede como en la Preparación 25 utilizando el 2-bromo-nicotinaldehído en la Etapa A, el ácido 4-clorofenil borónico en la Etapa B y tomando en la Etapa D como sintón tricíclico el compuesto de la Etapa F de la Preparación 9.

Preparación 44: **Ácido 2-{[2-(6-cloro-piridin-3-il)-3-piridinil]metil}-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-*a*]indol-8-carboxílico, trifluoroacetato**

Se procede como en la Preparación 25 utilizando el 2-bromo-nicotinaldehído en la Etapa A, el ácido 6-cloro-3-piridinil borónico en la Etapa B y tomando en la Etapa D como sintón tricíclico el compuesto de la Etapa F de la Preparación 9.

Preparación 45: **Ácido (4a*S*,*R*)-3-[(4'-*terc*-butil-[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolina-8-carboxílico**

Se procede como en la Preparación 31 reemplazando el ácido 3-fluoro-4-clorofenil borónico en la etapa B por el ácido 4-*terc*-butil-fenil borónico y reemplazando en la Etapa C el (4a*R*)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolina-8-carboxilato de metilo (Etapa A de la Preparación 23) por la mezcla (4a*S,R*)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolina-8-carboxilato de metilo (Etapa H de la Preparación 1).

Preparación 46: **Ácido (4a*S*,*R*)-3-[2-(4-clorobencil)bencil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolina-8-carboxílico**

Se procede como en la Preparación 1 reemplazando en la Etapa I el 4-cloro-2'-(clorometil)-1,1'-bifenilo por el 1-cloro-2-(4-clorobencil)benceno.

Preparación 47: Ácido 3-(2-fenoxibencil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolina-8-carboxílico

Etapa A : 3-(2-fenoxibencil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolina-8-carboxilato de metilo

Se somete el compuesto de la Etapa H de la Preparación 1 a una aminación reductora haciéndolo reaccionar con el 2-fenoxibenzaldehído en presencia de $NaBH(OAc)_3$. El medio de reacción se trata en presencia de ácido acético y se extrae con CH_2Cl_2.

Etapa B : Ácido 3-(2-fenoxibencil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolina-8-carboxílico

Se procede como en la Etapa J de la Preparación 1.

Ejemplo 1 : *N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-Cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il}carbonil)-4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida, bistrifluoroacetato

Etapa A : *N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-Cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il}carbonil)-4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida

A una disolución de 1,26 g del compuesto obtenido en la Preparación 1 en 50 ml de una mezcla CH_2Cl_2/THF(1/1), se añaden a temperatura ambiente 2,05 ml de DIEA, 1,5 g de 4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida, 0,783 g de EDC y 0,5 g de DMAP. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 días. Se evapora a sequedad, se recoge el resto obtenido en una disolución saturada en NH_4Cl y se extrae 2 veces con CH_2Cl_2. Se lava la fase orgánica con una disolución saturada en NaCl, se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y se evapora a sequedad. El

aceite obtenido se purifica mediante cromatografía flash en gel de sílice (CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH 84/16/1,6) y se liofiliza para dar lugar al producto del título en la forma de un sólido amarillo.

Microanálisis elemental :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculado	*62,95*	*5,64*	*10,01*	*7,64*
Encontrado	*63,20*	*5,62*	*9,78*	*7,22*

Etapa B : *N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-Cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il}carbonil)-4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida, bistrifluoroacetato

El compuesto obtenido en la Etapa A (0,3 g) se solubiliza en 10 ml de CH_2Cl_2 situados a 0°C y se añade gota a gota ácido trifluoroacético (56 µl). El conjunto se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos y se concentra a sequedad. El sólido resultante se recoge en H_2O y se añade gota a gota CH_3CN hasta la disolución completa del medio de reacción, que se liofiliza a baja temperatura durante 24 horas. Se obtiene un sólido algodonoso amarillo que corresponde al producto del título.

Ejemplo 2 : *N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-Cloro[1,1'-bifenil]-3-il)metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il}carbonil)-3-nitro-4-{[2-(fenilsulfanil)etil]amino}bencenosulfonamida, hidrocloruro

Etapa A : *N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-Cloro[1,1'-bifenil]-3-il)metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il}carbonil)-3-nitro-4-{[2-(fenilsulfanil)etil]-amino}bencenosulfonamida

Se procede como en la Etapa A del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la Preparación 1 por el compuesto de la Preparación 2 y reemplazando la 4-({(1*R*)-3-

(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida por la 3-nitro-4-{[2-(fenilsulfanil)etil]amino}bencenosulfonamida.

Etapa B : *N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-Cloro[1,1'-bifenil]-3-il)metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il}carbonil)-3-nitro-4-{[2-(fenilsulfanil)-etil]amino}bencenosulfonamida, hidrocloruro

El compuesto obtenido en la Etapa A (0,3 g) se solubiliza en 10 ml de CH_2Cl_2 situados a 0°C y se añade gota a gota una disolución de ácido clorhídrico en Et_2O (2M) (375 µl). El conjunto se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos y se concentra a sequedad. El sólido obtenido se recoge en H_2O y se añade gota a gota CH_3CN hasta la disolución completa del medio de reacción, que se liofiliza a baja temperatura durante 24 horas.

Ejemplo 3 : *N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-Cloro[1,1'-bifenil]-4-il)metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il}carbonil)-3-nitro-4-{[2-(fenilsulfanil)etil]amino}bencenosulfonamida, hidrocloruro

Etapa A : *N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-Cloro[1,1'-bifenil]-4-il)metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il}carbonil)-3-nitro-4-{[2-(fenilsulfanil)-etil]amino}bencenosulfonamida

Se procede como en la Etapa A del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la Preparación 1 por el compuesto de la Preparación 3 y reemplazando la 4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida por la 3-nitro-4-{[2-(fenilsulfanil)etil]amino}bencenosulfonamida.

Etapa B : *N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-Cloro[1,1'-bifenil]-4-il)metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il}carbonil)-3-nitro-4-{[2-(fenilsulfanil)etil]amino}bencenosulfonamida, hidrocloruro

Se procede como en la Etapa B del Ejemplo 2.

Ejemplo 4 : ***N*-{[(4a*S*,*R*)-3-([1,1'-Bifenil]-2-ilmetil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il]carbonil}-4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida, bis(hidrocloruro)**

Etapa A : ***N*-{[(4a*S*,*R*)-3-([1,1'-Bifenil]-2-ilmetil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il]carbonil}-4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida**

Se procede como en la Etapa A del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la Preparación 1 por el compuesto de la Preparación 4.

Microanálisis elemental :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculado	*65,65*	*6,01*	*10,44*	*7,97*
Encontrado	*65,24*	*5,94*	*10,24*	*7,89*

Etapa B : ***N*-{[(4a*S*,*R*)-3-([1,1'-Bifenil]-2-ilmetil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il]carbonil}-4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida, bis(hidrocloruro)**

Se procede como en la Etapa B del Ejemplo 2.

Microanálisis elemental :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculado	*59,21*	*5,69*	*9,42*	*7,19*
Encontrado	*58,54*	*5,92*	*9,06*	*6,50*

Ejemplo 5 : ***N*-{[(4a*S*,*R*)-3-(2-Bencilbencil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il]carbonil}-3-nitro-4-{[2-(fenilsulfanil)etil]-**

amino}bencenosulfonamida, hidrocloruro

Etapa A : ***N*-{[(4a*S*,*R*)-3-(2-Bencilbencil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il]carbonil}-3-nitro-4-{[2-(fenilsulfanil)etil]-amino}bencenosulfonamida**

Se procede como en la Etapa A del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la Preparación 1 por el compuesto de la Preparación 5 y reemplazando la 4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida por la 3-nitro-4-{[2-(fenilsulfanil)etil]amino}bencenosulfonamida.

Etapa B : ***N*-{[(4a*S*,*R*)-3-(2-Bencilbencil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]-quinolin-8-il]carbonil}-3-nitro-4-{[2-(fenilsulfanil)etil]amino}benceno-sulfonamida, hidrocloruro**

Se procede como en la Etapa B del Ejemplo 2.

Ejemplo 6 : 3-Nitro-*N*-({(4a*S*,*R*)-3-[2-(2-feniletil)bencil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il}carbonil)-4-{[2-(fenilsulfanil)etil]amino}-bencenosulfonamida

Se procede como en la Etapa A del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la Preparación 1 por el compuesto de la Preparación 6 y reemplazando la 4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida por la 3-nitro-4-{[2-(fenilsulfanil)etil]amino}bencenosulfonamida.

Microanálisis elemental :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculado	*66,21*	*5,69*	*9,19*	*8,42*
Encontrado	*65,98*	*5,93*	*8,89*	*8,08*

Ejemplo 7 : *N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-Cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il}carbonil)-3-nitro-4-{[2-(fenilsulfanil)-etil]amino}bencenosulfonamida

Se procede como en la Etapa A del Ejemplo 1 reemplazando la 4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida por la 3-nitro-4-{[2-(fenilsulfanil)etil]amino}bencenosulfonamida.

Microanálisis elemental :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculado	*62,53*	*4,98*	*9,11*	*8,35*
Encontrado	*62,53*	*5,12*	*8,70*	*8,12*

Ejemplo 8 : *N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-Cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il}carbonil)-3-nitro-4-[(2-fenoxietil)-amino]bencenosulfonamida

Se procede como en la Etapa A del Ejemplo 1 reemplazando la 4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida por la 3-nitro-4-[(2-fenoxietil)amino]bencenosulfonamida.

Microanálisis elemental :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculado	*63,86*	*5,09*	*9,31*	*4,26*
Encontrado	*63,82*	*5,23*	*8,98*	*3,82*

Ejemplo 9 : *N*-{[(4a*S*,*R*)-3-([1,1'-Bifenil]-2-ilmetil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il]carbonil}-3-nitro-4-[(3-fenilpropil)-amino]bencenosulfonamida

Se procede como en la Etapa A del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto obtenido en la Preparación 1 por el compuesto obtenido en la Preparación 4 y reemplazando la 4-({(1*R*)-

3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida por la 3-nitro-4-[(3-fenilpropil)amino]bencenosulfonamida.

Microanálisis elemental :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculado	*68,79*	*5,77*	*9,78*	*4,48*
Encontrado	*68,15*	*5,85*	*9,76*	*3,63*

Ejemplo 10 : 4-[(2-Anilinoetil)amino]-*N*-{[(4a*S*,*R*)-3-([1,1'-bifenil]-2-ilmetil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il]carbonil}-3-nitrobencenosulfonamida

Se procede como en la Etapa A del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto obtenido en la Preparación 1 por el compuesto obtenido en la Preparación 4 y reemplazando la 4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida por la 4-[(2-anilinoetil)amino]-3-nitrobencenosulfonamida.

Microanálisis elemental :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculado	*67,02*	*5,62*	*11,72*	*4,47*
Encontrado	*65,93*	*5,80*	*11,61*	*3,72*

Ejemplo 11 : *N*-{[(4a*S*,*R*)-3-([1,1'-Bifenil]-2-ilmetil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il]carbonil}-4-{[3-(dimetilamino)propil][2-(fenilsulfanil)etil]amino}-3-nitrobencenosulfonamida, hidrocloruro

Etapa A : *N*-{[(4a*S*,*R*)-3-([1,1'-Bifenil]-2-ilmetil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il]carbonil}-4-{[3-(dimetilamino)propil][2-(fenilsulfanil)etil]amino}-3-nitrobencenosulfonamida

Se procede como en la Etapa A del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto obtenido en la Preparación 1 por el compuesto obtenido en la Preparación 4 y reemplazando la 4-({(1*R*)-

3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida por la 4-{[3-(dimetilamino)propil][2-(fenilsulfanil)etil]amino}-3-nitrobenceno sulfonamida.

Etapa B : ***N*-{[(4a*S*,*R*)-3-([1,1'-Bifenil]-2-ilmetil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il]carbonil}-4-{[3-(dimetilamino)propil][2-(fenilsulfanil)etil]amino}-3-nitrobencenosulfonamida, hidrocloruro**

Se procede como en la Etapa B del Ejemplo 2.

Microanálisis elemental :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculado	*64,55*	*6,08*	*10,04*	*7,66*
Encontrado	*64,67*	*5,99*	*10,03*	*7,47*

Ejemplo 12 : ***N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-Cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il}carbonil)-4-{[3-(dimetilamino)propil]amino}-3-nitrobencenosulfonamida**

Se procede como en la Etapa A del Ejemplo 1 reemplazando la 4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida por la 4-{[3-(dimetilamino)propil]amino}-3-nitrobencenosulfonamida.

Microanálisis elemental :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculado	*61,96*	*5,76*	*11,72*	*4,47*
Encontrado	*62,36*	*6,08*	*11,50*	*4,94*

Ejemplo 13 : ***N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-Cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il}carbonil)bencenosulfonamida**

Se procede como en la Etapa A del Ejemplo 1 reemplazando la 4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida por la bencenosulfonamida.

Microanálisis elemental :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculado	*67,18*	*5,29*	*7,34*	*5,60*
Encontrado	*66,74*	*5,22*	*7,19*	*5,48*

Ejemplo 14 : 4-{[(2-Aminoetil)(2-feniletil)amino]metil}-*N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il}carbonil)bencenosulfonamida tris(trifluoroacetato)

Etapa A : 4-{[(2-Aminoetil)(2-feniletil)amino]metil}-*N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il}carbonil)bencenosulfonamida

Se procede como en la Etapa A del Ejemplo 1 reemplazando la 4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida por la 4-{[(2-aminoetil)(2-feniletil)amino]metil}bencenosulfonamida.

Etapa B : 4-{[(2-Aminoetil)(2-feniletil)amino]metil}-*N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il}-carbonil)bencenosulfonamida tris(trifluoroacetato)

Se procede como en la Etapa B del Ejemplo 1.

Microanálisis elemental :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculado	*53,97*	*4,53*	*6,42*	*2,94*
Encontrado	*53,22*	*4,78*	*6,20*	*2,46*

Ejemplo 15 : *N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-Cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-7-il}carbonil)-4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida

Se procede como en la Etapa A del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto obtenido en la Preparación 1 por el compuesto obtenido en la Preparación 7.

Microanálisis elemental :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculado	*62,95*	*5,64*	*10,01*	*7,64*
Encontrado	*62,07*	*5,60*	*9,47*	*7,34*

Ejemplo 16 : *N*-{[(4a*S*,*R*)-3-([1,1'-Bifenil]-2-ilmetil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-7-il]carbonil}-4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida

Se procede como en la Etapa A del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto obtenido en la Preparación 1 por el compuesto obtenido en la Preparación 8.

m/z teórico : 805,3206
m/z medido : 805,3207

Ejemplo 17 : *N*-{[2-([1,1'-Bifenil]-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-*a*]indol-8-il]carbonil}-4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}-amino)-3-nitrobencenosulfonamida, bis(hidrocloruro)

Etapa A : *N*-{[2-([1,1'-Bifenil]-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-*a*]indol-8-il]-carbonil}-4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida

Se procede como en la Etapa A del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto obtenido en la Preparación 1 por el compuesto obtenido en la Preparación 9.

Etapa B : ***N*-{[2-([1,1'-Bifenil]-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-*a*]indol-8-il]-carbonil}-4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida, bis(hidrocloruro)**

Se procede como en la Etapa B del Ejemplo 2.

Ejemplo 18 : ***N*-({2-[(4'-Cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-*a*]indol-8-il}carbonil)-4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]-propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida, bis(hidrocloruro)**

Etapa A : ***N*-({2-[(4'-Cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-*a*] indol-8-il}carbonil)-4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]-propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida**

Se procede como en la Etapa A del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto obtenido en la Preparación 1 por el compuesto obtenido en la Preparación 10.

Etapa B : ***N*-({2-[(4'-Cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-*a*]-indol-8-il}carbonil)-4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]-propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida, bis(hidrocloruro)**

Se procede como en la Etapa B del Ejemplo 2.

Ejemplo 19 : ***N*-({(10a*S*,*R*)-2-[(4'-Cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-1,2,3,4,10,10a-hexahidropirazino[1,2-*a*]indol-8-il}carbonil)-4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida**

Se procede como en la Etapa A del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto obtenido en la Preparación 1 por el compuesto obtenido en la Preparación 11.

Microanálisis elemental :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculado	*57,49*	*5,27*	*9,35*	*7,14*
Encontrado	*57,31*	*5,47*	*9,06*	*6,95*

Ejemplo 20 : *N*-({(4a*R*)-3-[(4'-Cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il}carbonil)-4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida, bis(hidrocloruro)

Etapa A : *N*-({(4a*R*)-3-[(4'-Cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il}carbonil)-4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida

Se procede como en la Etapa A del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto obtenido en la Preparación 1 por el compuesto obtenido en la Preparación 13.

Microanálisis elemental :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculado	*62,95*	*5,64*	*10,01*	*7,64*
Encontrado	*62,30*	*5,59*	*9,66*	*7,40*

Etapa B : *N*-({(4a*R*)-3-[(4'-Cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il}carbonil)-4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida, bis(hidrocloruro)

Se procede como en la Etapa B del Ejemplo 2.

Microanálisis elemental :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculado	*57,92*	*5,41*	*9,21*	*7,03*
Encontrado	*58,44*	*5,21*	*9,19*	*6,14*

Ejemplo 21 : *N*-({(4a*S*)-3-[(4'-Cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il}carbonil)-4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida, bis(hidrocloruro)

Etapa A : *N*-({(4a*S*)-3-[(4'-Cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il}carbonil)-4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida

Se procede como en la Etapa A del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto obtenido en la Preparación 1 por el compuesto obtenido en la Preparación 12.

Etapa B : *N*-({(4a*S*)-3-[(4'-Cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il}carbonil)-4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida, bis(hidrocloruro)

Se procede como en la Etapa B del Ejemplo 2.

Microanálisis elemental :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculado	*57,92*	*5,41*	*9,21*	*7,03*
Encontrado	*57,58*	*5,29*	*8,75*	*6,97*

Ejemplo 22 : *N*-{[(4a*S*)-3-([1,1'-Bifenil]-2-ilmetil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il]carbonil}-4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida,

tris(hidrocloruro)

Etapa A : ***N*-{[(4a*S*)-3-([1,1'-Bifenil]-2-ilmetil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il]carbonil}-4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida**

Se procede como en la Etapa A del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto obtenido en la Preparación 1 por el compuesto obtenido en la Preparación 14.

Etapa B : ***N*-{[(4a*S*)-3-([1,1'-Bifenil]-2-ilmetil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il]carbonil}-4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida, tris(hidrocloruro)**

Se procede como en la Etapa B del Ejemplo 2.

Microanálisis elemental :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculado	*59,21*	*5,69*	*9,42*	*7,19*
Encontrado	*58,5*	*6,05*	*9,12*	*6,48*

Ejemplo 23 : ***N*-{[(4a*R*)-3-([1,1'-Bifenil]-2-ilmetil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il]carbonil}-4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida, bis(hidrocloruro)**

Etapa A : ***N*-{[(4a*R*)-3-([1,1'-Bifenil]-2-ilmetil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il]carbonil}-4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida**

Se procede como en la Etapa A del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto obtenido en la Preparación 1 por el compuesto obtenido en la Preparación 15.

Etapa B : ***N*-{[(4a*R*)-3-([1,1'-Bifenil]-2-ilmetil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il]carbonil}-4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida, bis(hidrocloruro)**

Se procede como en la Etapa B del Ejemplo 2.

Microanálisis elemental :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculado	*58,73*	*5,67*	*9,34*	*7,13*
Encontrado	*58,78*	*5,9*	*9,17*	*7,29*

Ejemplo 24 : ***N*-{[(4a*S*,*R*)-3-([1,1'-Bifenil]-2-ilsulfonil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il]carbonil}-3-nitro-4-{[2-(fenilsulfanil)-etil]amino}bencenosulfonamida**

Se procede como en la Etapa A del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la Preparación 1 por el compuesto de la Preparación 16 y reemplazando la 4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida por la 3-nitro-4-{[2-(fenilsulfanil)etil]amino}bencenosulfonamida.

Microanálisis elemental :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculado	*59,75*	*4,76*	*8,93*	*12,27*
Encontrado	*60,02*	*4,98*	*8,41*	*11,81*

Ejemplo 25 : ***N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-Cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il}carbonil)-4-{(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}-3,4-dihidro-2*H*-1,2,4-benzotiadiazina-7-sulfonamida 1,1-dióxido**

Se procede como en la Etapa A del Ejemplo 1 reemplazando la 4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida por la 4-{(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}-3,4-dihidro-2*H*-1,2,4-benzotiadiazina-7-sulfonamida 1,1-dióxido.

Ejemplo 26 : *N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-Cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il}carbonil)-4-{(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}-4*H*-1,2,4-benzotiadiazina-7-sulfonamida 1,1-dióxido

Se procede como en la Etapa A del Ejemplo 1 reemplazando la 4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida por la 4-{(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}-4*H*-1,2,4-benzotiadiazina-7-sulfonamida 1,1-dióxido.

Ejemplo 27 : *N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-Cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-*a*][1]benzazepin-9-il}carbonil)-4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida

Se procede como en la Etapa A del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la Preparación 1 por el compuesto de la Preparación 17.

Ejemplo 28 : *N*-({(4a*S*)-3-[(4'-Cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-*a*][1]benzazepin-9-il}carbonil)-4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida

La mezcla de enantiómeros descrita en la Preparación 17 se separa en columna. El compuesto del título se obtiene sometiendo el enantiómero elegido al procedimiento de la Etapa A del Ejemplo 1

Ejemplo 29 : *N*-({(4aR)-3-[(4'-Cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-*a*][1]benzazepin-9-il}carbonil)-4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida

Se procede como en el Ejemplo 28 tomando el otro enantiómero.

Ejemplo 30 : *N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-*a*][1]benzazepin-9-il}carbonil)-4-({(1*R*)-3-(4-morfolinil)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida

Se procede como en la Etapa A del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la Preparación 1 por el compuesto de la Preparación 17 y reemplazando la 4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida por la 4-({(1*R*)-3-(4-morfolinil)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida.

Ejemplo 31 : *N*-({3-[(4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-*a*][1]benzazepin-9-il}carbonil)-4-({(1*R*)-3-(4-morfolinil)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-[(trifluorometil)sulfonil]bencenosulfonamida

Se procede como en la Etapa A del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la Preparación 1 por el compuesto de la Preparación 17 y reemplazando la 4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida por la 4-({(1*R*)-3-(4-morfolinil)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-[(trifluorometil)sulfonil]bencenosulfonamida.

Ejemplo 32 : *N*-({(10aα)-2-[(4'-Cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-1,2,3,4,10,10a-hexahidropirazino[1,2-*a*]indol-8-il}carbonil)-4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida, bishidrocloruro (α=*R* o *S*)

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento de la Etapa A del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la Preparación 1 por el de la Preparación 18.

Microanálisis elemental :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculado	*57,49*	*5,27*	*9,35*	*7,14*
Encontrado	*57,72*	*4,57*	*9,40*	*7,46*

Ejemplo 33 : *N*-({(10aβ)-2-[(4'-Cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-1,2,3,4,10,10a-hexahidropirazino[1,2-*a*]indol-8-il}carbonil)-4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida, bishidrocloruro (β=*S* o *R*)

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento de la Etapa A del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la Preparación 1 por el de la Preparación 19.

Microanálisis elemental :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculado	*57,49*	*5,27*	*9,35*	*7,14*
Encontrado	*57,31*	*4,29*	*9,48*	*7,87*

Ejemplo 34 : *N*-({(10aα)-2-[(4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-1,2,3,4,10,10a-hexahidropirazino[1,2-*a*]indol-8-il}carbonil)-4-({(1*R*)-3-(4-morfolinil)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida, bishidrocloruro (α=*R* o *S*)

Se procede como en la Etapa A del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la Preparación 1 por el compuesto de la Preparación 18 y reemplazando la 4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida por la 4-({(1*R*)-3-(4-morfolinil)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida.

Microanálisis elemental :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculado	*57,47*	*5,25*	*8,94*	*6,82*
Encontrado	*57,56*	*5,14*	*9,16*	*6,31*

Ejemplo 35 : *N*-({(10aα)-2-[(4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-1,2,3,4,10,10a-hexahidropirazino[1,2-*a*]indol-8-il}carbonil)-4-({(1*R*)-3-(4-morfolinil)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-[(trifluorometil)sulfonil]-bencenosulfonamida, bishidrocloruro (α=*R* o *S*)

Se procede como en la Etapa A del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la Preparación 1 por el compuesto de la Preparación 18 y reemplazando la 4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida por la 4-({(1*R*)-3-(4-morfolinil)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-[(trifluorometil)sulfonil] bencenosulfonamida.

Microanálisis elemental :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculado	*53,77*	*4,81*	*6,82*	*9,36*
Encontrado	*53,63*	*4,82*	*7,28*	*8,79*

Ejemplo 36 : *N*-({3-[(4'-cloro[1,1'-bifenil]-3-il)metil]-5-oxo-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinoxalin-8-il}carbonil)-4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida

Se procede como en la Etapa A del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la Preparación 1 por el compuesto de la Preparación 21. Sigue una etapa de desprotección en

la que el resto aislado anteriormente se pone en disolución en una disolución de HCl, 4N en dioxano. Después de neutralizar, la fase acuosa se extrae con CH_2Cl_2 y las fases orgánicas se juntan, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran. El resto obtenido se purifica mediante una cromatografía en columna de sílice (CH_2Cl_2/MeOH) para dar lugar al producto esperado.

Ejemplo 37 : *N*-({3-[(4'-cloro[1,1'-bifenil]-3-il)metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinoxalin-8-il}carbonil)-4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida

Se procede como en la Etapa A del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la Preparación 1 por el compuesto de la Preparación 20. Sigue una etapa de desprotección en la que el resto aislado anteriormente se pone en disolución en una disolución de HCl, 4N en dioxano. Después de neutralizar, la fase acuosa se extrae con CH_2Cl_2 y las fases orgánicas se juntan, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran. El resto obtenido se purifica mediante una cromatografía en columna de sílice (CH_2Cl_2/MeOH) para dar lugar al producto esperado.

Ejemplo 38 : *N*-({3-[(4'-cloro[1,1'-bifenil]-3-il)metil]-6-metil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinoxalin-8-il}carbonil)-4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida

Se desprotege el nitrógeno en posición 6 de la parte tricíclica del compuesto de la Etapa H de la Preparación 20 mediante una disolución de HCl, 4N en dioxano. Después de neutralizar, de extraer y de purificar, el resto obtenido se somete a una reacción de alquilación en presencia de yoduro de metilo y de K_2CO_3. Después de tratar con LiOH, se obtiene el ácido 3-[(4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-6-metil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinoxalina-8-carboxílico. Se aplica a este último compuesto el procedimiento de la Etapa A del Ejemplo 1 y se obtiene así el compuesto del título.

Ejemplo 39 : *N*-[((4a*R*)-3-{[2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohexen-1-il]metil}-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il)carbonil]-4-

({(1*R*)-2-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]etil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida, bishidrocloruro

Se procede como en la Etapa A del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la Preparación 1 por el compuesto de la Preparación 23.

Microanálisis elemental :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculado	*58,50*	*6,08*	*8,90*	*6,79*
Encontrado	*58,06*	*5,94*	*8,84*	*6,85*

Ejemplo 40 : *N*-[((4a*R*)-3-{[2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohexen-1-il]metil}-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il)carbonil]-4-({(1*R*)-3-(4-morfolinil)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-[(trifluorometil)sulfonil]bencenosulfonamida, bishidrocloruro

Se procede como en la Etapa A del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la Preparación 1 por el compuesto de la Preparación 23 y reemplazando la 4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida por la 4-({(1*R*)-3-(4-morfolinil)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-[(trifluorometil)sulfonil] bencenosulfonamida.

Microanálisis elemental :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculado	*54,82*	*5,54*	*6,52*	*8,96*
Encontrado	*54,56*	*5,13*	*6,67*	*8,45*

Ejemplo 41 : *N*-[((10aβ)-2-{[2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohexen-1-il]metil}-1,2,3,4,10,10a-hexahidropirazino[1,2-*a*]indol-8-il)carbonil]-4-({(1*R*)-3-(4-morfolinil)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-[(trifluorometil)sulfonil]bencenosulfonamida, bishidrocloruro (β=*S* o *R*)

Se procede como en la Etapa A del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la Preparación 1 por el compuesto de la Preparación 24 y reemplazando la 4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida por la 4-({(1*R*)-3-(4-morfolinil)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-[(trifluorometil)sulfonil] bencenosulfonamida.

Microanálisis elemental :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculado	*54,41*	*5,42*	*6,61*	*9,08*
Encontrado	*53,66*	*5,51*	*6,50*	*8,71*

Ejemplo 42 : *N*-[((4a*R*)-3-{[4-(4-clorofenil)-3-piridinil]metil}-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il)carbonil]-4-({(1*R*)-2-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]etil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida, trihidrocloruro

Se procede como en la Etapa A del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la Preparación 1 por el compuesto de la Preparación 25.

Microanálisis elemental :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculado	*54,37*	*5,20*	*10,32*	*6,75*
Encontrado	*54,70*	*5,12*	*10,35*	*6,71*

Ejemplo 43 : *N*-[((4a*R*)-3-{[2-(4-clorofenil)-3-piridinil]metil}-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il)carbonil]-4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida

Se procede como en la Etapa A del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la Preparación 1 por el compuesto de la Preparación 26.

Ejemplo 44 : *N*-[((4a*R*)-3-{[3-(4-clorofenil)-2-piridinil]metil}-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il)carbonil]-4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida

Se procede como en la Etapa A del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la Preparación 1 por el compuesto de la Preparación 27.

Ejemplo 45 : *N*-[((4a*R*)-3-{[3-(4-clorofenil)-4-piridinil]metil}-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il)carbonil]-4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida

Se procede como en la Etapa A del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la Preparación 1 por el compuesto de la Preparación 28.

Ejemplo 46 : *N*-({(4a*R*)-3-[(4-amino-4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il}carbonil)-4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida, trihidrocloruro

Se procede como en la Etapa A del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la Preparación 1 por el compuesto de la Preparación 29. Sigue una etapa de desprotección en la que el resto aislado anteriormente se pone en disolución en una disolución de HCl, 4N en dioxano. Después de neutralizar, la fase acuosa se extrae con CH_2Cl_2 y las fases orgánicas se juntan, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran. El resto obtenido se purifica mediante una cromatografía en columna de sílice (CH_2Cl_2/MeOH) para dar lugar al producto esperado.

Microanálisis elemental :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculado	*54,83*	*5,33*	*10,17*	*6,65*
Encontrado	*54,97*	*5,25*	*10,07*	*6,62*

Ejemplo 47 : *N*-[((4a*R*)-3-{[4-(aminometil)-4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il]metil}-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il)carbonil]-4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida, trihidrocloruro

Se procede como en la Etapa A del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la Preparación 1 por el compuesto de la Preparación 30. Sigue una etapa de desprotección en la que el resto aislado anteriormente se pone en disolución en una disolución de HCl, 4N en dioxano. Después de neutralizar, la fase acuosa se extrae con CH_2Cl_2 y las fases orgánicas se juntan, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran. El resto obtenido se purifica mediante una cromatografía en columna de sílice (CH_2Cl_2/MeOH) para dar lugar al producto esperado.

Microanálisis elemental :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculado	*55,27*	*5,46*	*10,03*	*6,56*
Encontrado	*55,98*	*5,55*	*9,82*	*6,31*

Ejemplo 48 : *N*-[((4a*R*)-3-{[3'-fluoro-4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il]metil}-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il)carbonil]-4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida, bishidrocloruro

Se procede como en la Etapa A del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la Preparación 1 por el compuesto de la Preparación 31.

Microanálisis elemental :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculado	*56,80*	*5,20*	*9,03*	*6,89*
Encontrado	*56,06*	*5,20*	*9,08*	*6,55*

PATENTE DE INVENCION

09-80270

2/2

Ejemplo 49 : *N*-[((4a*R*)-3-{[4'-ciano[1,1'-bifenil]-2-il]metil}-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il)carbonil]-4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida, bishidrocloruro

Se procede como en la Etapa A del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la Preparación 1 por el compuesto de la Preparación 32.

Microanálisis elemental :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculado	*59,86*	*5,47*	*10,86*	*7,10*
Encontrado	*59,86*	*5,19*	*10,86*	*6,72*

Ejemplo 50 : *N*-[((4a*R*)-3-{[4'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]metil}-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il)carbonil]-4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida, bishidrocloruro

Se procede como en la Etapa A del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la Preparación 1 por el compuesto de la Preparación 33.

Microanálisis elemental :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculado	*57,14*	*5,22*	*8,88*	*6,78*
Encontrado	*57,72*	*5,10*	*8,83*	*6,34*

Ejemplo 51 : *N*-[((4a*S*,*R*)-3-{[4'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]metil}-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il)carbonil]-4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida, trifluoroacetato

Se procede como para el Ejemplo 50 reemplazando el (4a*R*)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolina-8-carboxilato de metilo (Etapa A de la Preparación 23) por la mezcla (4a*S*,*R*)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolina-8-carboxilato de metilo (Etapa H de la Preparación 1).

Ejemplo 52 : *N*-({(4a*R*)-3-[2-(1,3-benzodioxol-5-il)bencil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il}carbonil)-4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida, bishidrocloruro

Se procede como en la Etapa A del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la Preparación 1 por el compuesto de la Preparación 34.

Microanálisis elemental :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculado	*58,62*	*5,47*	*9,12*	*6,96*
Encontrado	*58,76*	*5,25*	*9,19*	*6,83*

Ejemplo 53 : *N*-({(4aS,*R*)-3-[2-(1,3-benzodioxol-5-il)bencil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il}carbonil-4-{[2-(fenilsulfanil)etil]amino})-3-nitrobencenosulfonamida, trifluoroacetato

Se procede como para el Ejemplo 52 reemplazando el (4a*R*)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolina-8-carboxilato de metilo (Etapa A de la Preparación 23) por la mezcla (4a*S*,*R*)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[1,2-*a*]quinolina-8-carboxilato de metilo (Etapa H de la Preparación 1) y utilizando la 4-{[2-(fenilsulfanil)etil]amino}3-nitrobencenosulfonamida en lugar de la 4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida.

Microanálisis elemental :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculado	*55,64*	*4,38*	*7,4*	*6,78*

Encontrado	*55,42*	*4,37*	*7,35*	*6,87*

Ejemplo 54 : *N*-{[(4a*R*)-3-benzhidril-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il]carbonil}-4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida

Se procede como en la Etapa A del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la Preparación 1 por el compuesto de la Preparación 35.

Microanálisis elemental :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculado	*65,65*	*6,01*	*10,44*	*7,97*
Encontrado	*64,63*	*5,91*	*10,11*	*7,81*

Ejemplo 55 : *N*-[((4a*R*)-3-{2-bromobencil}-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il)carbonil]-4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenil-sulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida, bishidrocloruro

Se aplica al compuesto obtenido en la Etapa A de la Preparación 31 el procedimiento de la Etapa N de la Preparación 17. Se somete el producto así obtenido al procedimiento de la Etapa A del Ejemplo 1.

Microanálisis elemental :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculado	*51,82*	*5,15*	*9,54*	*7,28*
Encontrado	*51,33*	*5,14*	*9,66*	*7,08*

Ejemplo 56 : *N*-[((4a*S*,*R*)-3-{2-bromobencil}-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il)carbonil]-4-([2-(fenilsulfanil)etil]amino)-3-nitrobencenosulfonamida, hidrocloruro

Se procede como para el Ejemplo 55 reemplazando el (4a*R*)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolina-8-carboxilato de metilo (Etapa A de la Preparación 23) por la mezcla (4a*S,R*)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolina-8-carboxilato de metilo (Etapa H de la Preparación 1) y utilizando la 4-{[2-(fenilsulfanil)etil]amino}3-nitrobencenosulfonamida en lugar de la 4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida.

Microanálisis elemental :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculado	*52,82*	*4,56*	*9,06*	*8,29*
Encontrado	*52,92*	*4,48*	*8,84*	*8,47*

Ejemplo 57 : *N*-({(4a*R*)-3-[(4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il}carbonil)-4-({(1*R*)-3-(4-morfolinil)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida, bishidrocloruro

Se procede como en la Etapa A del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la Preparación 1 por el compuesto de la Preparación 13 y reemplazando la 4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida por la 4-({(1*R*)-3-(4-morfolinil)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida.

Microanálisis elemental :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculado	*57,89*	*5,39*	*8,81*	*6,72*
Encontrado	*57,11*	*5,06*	*8,48*	*7,46*

Ejemplo 58 : *N*-({(4aS,*R*)-3-[(4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il}carbonil)-4-({(1*R*)-3-(4-morfolinil)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida, bishidrocloruro

Se procede como para el Ejemplo 57 reemplazando el (4a*R*)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolina-8-carboxilato de metilo (Etapa A de la Preparación 23) por la mezcla (4a*S,R*)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolina-8-carboxilato de metilo (Etapa H de la Preparación 1).

Microanálisis elemental :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculado	*57,89*	*5,39*	*8,81*	*6,72*
Encontrado	*57,38*	*5,22*	*8,80*	*6,57*

Ejemplo 59: *N*-({(4a*R*)-3-[(4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il}carbonil)-4-({(1*R*)-3-(4-morfolinil)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-[(trifluorometil)sulfonil]-bencenosulfonamida, bishidrocloruro

Se procede como en la Etapa A del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la Preparación 1 por el compuesto de la Preparación 13 y reemplazando la 4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida por la 4-({(1*R*)-3-(4-morfolinil)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-[(trifluorometil)sulfonil]-bencenosulfonamida.

Microanálisis elemental :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculado	*54,20*	*4,94*	*6,72*	*9,24*
Encontrado	*54,31*	*4,58*	*6,75*	*8,90*

Ejemplo 60: *N*-({(4a*S,R*)-3-[(4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il}carbonil)-4-({(1*S*)-3-(4-morfolinil)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida, bishidrocloruro

Se procede como para el Ejemplo 59 reemplazando el (4a*R*)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolina-8-carboxilato de metilo (Etapa A de la Preparación 23) por la mezcla (4a*S,R*)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolina-8-carboxilato de metilo (Etapa H de la Preparación 1) y reemplazando la 4-({(1*R*)-3-(4-morfolinil)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-[(trifluorometil)sulfonil]bencenosulfonamida por la 4-({(1*S*)-3-(4-morfolinil)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobenceno-sulfonamida.

Microanálisis elemental :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculado	*57,89*	*5,39*	*8,81*	*6,72*
Encontrado	*57,69*	*5,32*	*9,05*	*6,54*

Ejemplo 61: *N*-({(4a*R*)-3-[(4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il}carbonil)-4-({(1*R*)-3-(4-metil-1-piperazinil)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida, bishidrocloruro

Se procede como en la Etapa A del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la Preparación 1 por el compuesto de la Preparación 13 y reemplazando la 4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida por la 4-({(1*R*)-3-(4-metil-1-piperazinil)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobenceno-sulfonamida.

Ejemplo 62: *N*-({(4a*R*)-3-[(4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il}carbonil)-4-({(1*R*)-3-(1-piperidinil)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida, bishidrocloruro

Se procede como en la Etapa A del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la Preparación 1 por el compuesto de la Preparación 13 y reemplazando la 4-({(1*R*)-3-

(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida por la 4-({(1*R*)-3-(1-piperidinil)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida.

Microanálisis elemental :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculado	*59,27*	*5,61*	*8,82*	*6,73*
Encontrado	*59,23*	*5,21*	*8,75*	*6,78*

Ejemplo 63: *N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il}carbonil)-4-({(1*R*)-3-(1-piperidinil)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida, bishidrocloruro

Se procede como para el Ejemplo 62 reemplazando el (4a*R*)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolina-8-carboxilato de metilo (Etapa A de la Preparación 23) por la mezcla (4a*S*,*R*)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolina-8-carboxilato de metilo (Etapa H de la Preparación 1).

Microanálisis elemental :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculado	*59,27*	*5,61*	*8,82*	*6,73*
Encontrado	*58,65*	*5,48*	*8,56*	*6,37*

Ejemplo 64: *N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il}carbonil)-4-({(1*S*)-3-(1-piperidinil)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida, bishidrocloruro

Se procede como para el Ejemplo 63 reemplazando la 4-({(1*R*)-3-(1-piperidinil)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida por la 4-({(1*S*)-3-(1-piperidinil)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida.

Microanálisis elemental :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculado	*59,27*	*5,61*	*8,82*	*6,73*
Encontrado	*59,00*	*5,39*	*8,58*	*6,70*

Ejemplo 65: ***N*-({(4a*R*)-3-[(4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il}carbonil)-4-({(1*R*)-3-(1-pirrolidinil)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida, bishidrocloruro**

Se procede como en la Etapa A del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la Preparación 1 por el compuesto de la Preparación 13 y reemplazando la 4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida por la 4-({(1*R*)-3-(1-pirrolidinil)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida.

Microanálisis elemental :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculado	*58,88*	*5,48*	*8,96*	*6,83*
Encontrado	*58,53*	*5,04*	*8,81*	*6,60*

Ejemplo 66: ***N*-({(4a*R*)-3-[(4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il}carbonil)-4-({(1*R*)-3-(3,6-dihidro-1(2H)-piridinil)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida, bishidrocloruro**

Se procede como en la Etapa A del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la Preparación 1 por el compuesto de la Preparación 13 y reemplazando la 4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida por la 4-({(1*R*)-3-(3,6-dihidro-1(2*H*)-piridinil)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida.

Ejemplo 67: ***N*-({(4a*R*)-3-[(4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il}carbonil)-4-({(1*R*)-3-(1-azepanil)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida, bishidrocloruro**

Se procede como en la Etapa A del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la Preparación 1 por el compuesto de la Preparación 13 y reemplazando la 4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida por la 4-({(1*R*)-3-(1-azepanil)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida.

Microanálisis elemental :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculado	*59,65*	*5,74*	*8,70*	*6,64*
Encontrado	*60,01*	*5,60*	*8,40*	*6,39*

Ejemplo 68: ***N*-({(4a*R*)-3-[(4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il}carbonil)-4-({(1*R*)-3-((1R,5S)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida, bishidrocloruro**

Se procede como en la Etapa A del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la Preparación 1 por el compuesto de la Preparación 13 y reemplazando la 4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida por la 4-({(1*R*)-3-((1*R*,5*S*)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida.

Microanálisis elemental :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculado	*59,39*	*5,41*	*8,84*	*6,75*
Encontrado	*59,51*	*5,17*	*8,90*	*6,43*

Los ejemplos 69 a 78 siguientes se obtienen por acoplamiento del compuesto tricíclico descrito en la Preparación 1 con el derivado de bencenosulfonamida apropiado según el procedimiento descrito en la Etapa A del Ejemplo 1:

Ejemplo 69: *N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il}carbonil)-4-[(4-fenilbutil)amino]-3-nitrobencenosulfonamida, bistrifluoroacetato

Microanálisis elemental :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculado	*58,24*	*4,73*	*7,58*	*3,47*
Encontrado	*58,61*	*4,87*	*7,54*	*2,97*

Ejemplo 70: *N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il}carbonil)-4-{[2-(1-metil-1*H*-bencimidazol-2-il)etil]amino}-3-nitrobencenosulfonamida, tristrifluoroacetato

Microanálisis elemental :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculado	*50,91*	*3,83*	*8,66*	*2,83*
Encontrado	*51,19*	*4,03*	*8,76*	*2,34*

Ejemplo 71: *N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il}carbonil)-4-{[2-(1*H*-bencimidazol-2-il)etil]amino}-3-nitrobencenosulfonamida, tristrifluoroacetato

Microanálisis elemental :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculado	*52,06*	*3,85*	*9,24*	*3,02*
Encontrado	*52,1*	*3,9*	*9,1*	*2,38*

Ejemplo 72: ***N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il}carbonil)-4-({2-[(4-metoxifenil)sulfanil]-etil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida, trifluoroacetato**

Microanálisis elemental :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculado	*54,52*	*4,31*	*7,22*	*6,62*
Encontrado	*53,91*	*4,51*	*7,15*	*6,32*

Ejemplo 73: ***N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il}carbonil)-4-{(1*H*-bencimidazol-2-il)metilamino}-3-nitrobencenosulfonamida, bistrifluoroacetato**

Microanálisis elemental :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculado	*52,29*	*3,77*	*9,57*	*3,13*
Encontrado	*52,66*	*3,89*	*10,13*	*2,6*

Ejemplo 74: ***N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il}carbonil)-4-({2-[(2-metoxifenil)sulfanil]-etil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida, hidrocloruro**

Microanálisis elemental :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculado	*58,99*	*4,95*	*8,39*	*7,68*
Encontrado	*59,14*	*4,92*	*8,45*	*7,45*

Ejemplo 75: ***N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il}carbonil)-4-({2-[(2-piridinil)sulfanil]-etil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida, hidrocloruro**

Microanálisis elemental :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculado	*58,13*	*4,75*	*10,43*	*7,96*
Encontrado	*57,62*	*4,23*	*9,96*	*7,55*

Ejemplo 76: ***N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il}carbonil)-4-{[2-(2-nitroanilino)etil]-amino}-3-nitrobencenosulfonamida, hidrocloruro**

Microanálisis elemental :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculado	*57,69*	*4,72*	*11,77*	*3,85*
Encontrado	*58,14*	*4,54*	*11,81*	*4,01*

Ejemplo 77: ***N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il}carbonil)-4-[(2-{[2-(hidroximetil)fenil]-sulfanil}etil)amino]-3-nitrobencenosulfonamida, hidrocloruro**

Microanálisis elemental :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculado	*58,99*	*4,95*	*8,39*	*7,68*
Encontrado	*59,00*	*4,64*	*8,22*	*7,27*

Ejemplo 78: ***N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-Cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il}carbonil)-4-({(1S,*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida**

Microanálisis elemental :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculado	*62,95*	*5,64*	*10,01*	*7,64*
Encontrado	*63,37*	*5,50*	*10,00*	*7,76*

Los ejemplos 79 a 90 siguientes se obtienen por acoplamiento del compuesto tricíclico descrito en la Preparación 10 con el derivado de bencenosulfonamida apropiado según el procedimiento descrito en la Etapa A del Ejemplo 1:

Ejemplo 79: ***N*-({2-[(4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-*a*]indol-8-il}carbonil)-4-({3-(4-metil-1-piperazinil)-1-[(fenilsulfanil)-metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida, tristrifluoroacetato**

Microanálisis elemental :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculado	*50,35*	*4,12*	*7,81*	*5,11*
Encontrado	*50,26*	*4,22*	*7,91*	*4,72*

Ejemplo 80: ***N*-({2-[(4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-*a*]indol-8-il}carbonil)-4-{[3-(dimetilamino)-1-(2-feniletil)propil]amino}-3-nitrobencenosulfonamida, bishidrocloruro**

Microanálisis elemental :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculado	*60,17*	*5,39*	*9,57*	*3,65*
Encontrado	*59,55*	*5,6*	*9,64*	*2,58*

Ejemplo 81: ***N*-({2-[(4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-*a*]indol-8-il}carbonil)-4-({3-((3a*R*,6a*S*)-hexahidrociclo-penta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida, bishidrocloruro**

Microanálisis elemental :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculado	*59,9*	*5,34*	*8,73*	*6,66*
Encontrado	*59,66*	*5,47*	*8,46*	*6, 3*

Ejemplo 82: ***N*-({2-[(4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-*a*]indol-8-il}carbonil)-4-{[1-[(fenilsulfanil)metil]-3-(1-piperidinil)propil]-amino}-3-nitrobencenosulfonamida, bishidrocloruro**

Microanálisis elemental :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculado	*59,00*	*5,27*	*8,97*	*6,85*
Encontrado	*58,95*	*5,4*	*8,68*	*6,59*

Ejemplo 83: ***N*-({2-[(4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-*a*]indol-8-il}carbonil)-4-{[1-[(fenilsulfanil)metil]-3-(1-pirrolidinil)propil]-amino}-3-nitrobencenosulfonamida, bishidrocloruro**

Microanálisis elemental :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculado	*59,06*	*5,15*	*9,18*	*7,01*
Encontrado	*59,31*	*5,21*	*9,08*	*7,43*

Ejemplo 84: ***N*-({2-[(4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-*a*]indol-8-il}carbonil)-4-{[3-(dimetilamino)-1-(fenoximetil)propil]amino}-3-nitrobencenosulfonamida, bishidrocloruro**

Microanálisis elemental :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculado	*58,67*	*5,15*	*9,55*	*3,64*
Encontrado	*58,65*	*4,99*	*9,44*	*3,31*

Ejemplo 85: ***N*-({2-[(4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-*a*]indol-8-il}carbonil)-4-({3-(4-morfolinil)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}-amino)-3-nitrobencenosulfonamida, bishidrocloruro**

Microanálisis elemental :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculado	*57,6*	*5,05*	*8,96*	*6,83*
Encontrado	*58,45*	*5,03*	*8,78*	*6,61*

Ejemplo 86: ***N*-({2-[(4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-*a*]indol-8-il}carbonil)-4-{[1-(anilinometil)-3-(dimetilamino)propil]-amino}-3-nitrobencenosulfonamida, bistrifluoroacetato**

Se puede indicar que el nitrógeno del grupo anilinometilo del derivado de bencenosulfonamida está protegido con una función Boc en el momento del acoplamiento sobre el triciclo. La etapa de desprotección que da lugar al producto del título se realiza en presencia de HCl, 6N y de dioxano.

Microanálisis elemental :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculado	*51,86*	*4,19*	*8,71*	*2,85*
Encontrado	*52,17*	*4,5*	*9,55*	*2,29*

Ejemplo 87: ***N*-({2-[(4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-*a*]indol-8-il}carbonil)-4-({3-(dimetilamino)-1-[2-(2-furil)etil]propil}-amino)-3-nitrobencenosulfonamida, bishidrocloruro**

Microanálisis elemental :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculado	*58,10*	*5,22*	*9,68*	*3,69*
Encontrado	*57,85*	*4,90*	*9,66*	*3,70*

Ejemplo 88: ***N*-({2-[(4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-*a*]indol-8-il}carbonil)-4-{[1-[(fenilsulfanil)metil]-3-(4-tiomorfolinil)-propil]amino}-3-nitrobencenosulfonamida, bishidrocloruro**

Microanálisis elemental :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculado	*56,63*	*4,96*	*8,81*	*10,08*
Encontrado	*56,44*	*4,71*	*8,82*	*10,10*

Ejemplo 89: ***N*-({2-[(4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-*a*]indol-8-il}carbonil)-4-({3-[metoxi(metil)amino]-1-[(fenilsulfanil)metil]-propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida, hidrocloruro**

Ejemplo 90: ***N*-({2-[(4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-*a*]indol-8-il}carbonil)-4-({3-(4,4-difluoro-1-piperidinil)-1-[(fenilsulfanil)-metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida, bishidrocloruro**

Microanálisis elemental :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculado	*56,82*	*4,87*	*8,64*	*6,60*
Encontrado	*56,88*	*4,65*	*8,64*	*6,49*

Ejemplo 91: ***N*-[((4a*S*,*R*)-3-{[4-(4-clorofenil)-3-piridinil]metil}-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il)carbonil]-4-{[2-(fenilsulfanil)etil]amino}-3-nitrobencenosulfonamida, hidrocloruro**

Se procede como en la Etapa A del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la Preparación 1 por el compuesto de la Preparación 36 y reemplazando el 4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobenceno por la 4-{[2-(fenilsulfanil)etil]amino}-3-nitrobencenosulfonamida.

Microanálisis elemental :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculado	*58,13*	*4,75*	*10,43*	*7,96*
Encontrado	*57,15*	*4,36*	*10,20*	*7,46*

Ejemplo 92: ***N*-[((4a*S*,*R*)-3-{[2-(4-clorofenil)-3-piridinil]metil}-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il)carbonil]-4-{[2-(fenilsulfanil)etil]amino}-3-nitrobencenosulfonamida, bistrifluoroacetato**

Se procede como en la Etapa A del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la Preparación 1 por el compuesto de la Preparación 37 y reemplazando el 4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobenceno por la 4-{[2-(fenilsulfanil)etil]amino}-3-nitrobencenosulfonamida.

Microanálisis elemental :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculado	*51,78*	*3,94*	*8,43*	*6,43*
Encontrado	*52,38*	*4,12*	*8,47*	*6,68*

Ejemplo 93: ***N*-[((4a*S*,*R*)-3-{[2-(4-clorofenil)-3-piridinil]metil}-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il)carbonil]-4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida, trihidrocloruro**

Se procede como en la Etapa A del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la Preparación 1 por el compuesto de la Preparación 37.

Microanálisis elemental :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculado	*54,37*	*5,20*	*10,32*	*6,75*
Encontrado	*53,74*	*5,23*	*10,15*	*5,97*

Ejemplo 94: ***N*-[((4a*S*,*R*)-3-{[3-(4-clorofenil)-2-piridinil]metil}-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il)carbonil]-3-nitro-4-{[2-(fenilsulfanil)etil]amino}bencenosulfonamida, hidrocloruro**

Se procede como en la Etapa A del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la Preparación 1 por el compuesto de la Preparación 38 y reemplazando el 4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobenceno por la 4-{[2-(fenilsulfanil)etil]amino}-3-nitrobencenosulfonamida.

Microanálisis elemental :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculado	*58,13*	*4,75*	*10,43*	*7,96*
Encontrado	*57,50*	*4,46*	*10,20*	*7,94*

Ejemplo 95: ***N*-[((4a*S*,*R*)-3-{[3-(4-clorofenil)-4-piridinil]metil}-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il)carbonil]-4-{[2-(fenilsulfanil)etil]amino}-3-nitrobencenosulfonamida, bishidrocloruro**

Se procede como en la Etapa A del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la Preparación 1 por el compuesto de la Preparación 39 y reemplazando el 4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobenceno por la 4-{[2-(fenilsulfanil)etil]amino}-3-nitrobencenosulfonamida.

Microanálisis elemental :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculado	*55,62*	*4,67*	*9,98*	*7,71*
Encontrado	*56,49*	*4,50*	*10,06*	*7,32*

Ejemplo 96: ***N*-[((4a*S*,*R*)-3-[(2-(4-piridinil)-3-piridinil)metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il)carbonil]-4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida, trishidrocloruro**

Se procede como en la Etapa A del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la Preparación 1 por el compuesto de la Preparación 40.

Microanálisis elemental :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculado	*53,98*	*5,34*	*11,99*	*6,86*
Encontrado	*53,34*	*5,48*	*12,68*	*5,78*

Ejemplo 97: ***N*-[((4a*S*,*R*)-3-[(2-(6-cloro-piridin-3-il)-3-piridinil)metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolina-8-carbonil]-4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida, trishidrocloruro**

Se procede como en la Etapa A del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la Preparación 1 por el compuesto de la Preparación 41.

Microanálisis elemental :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculado	*53,05*	*5,09*	*11,78*	*6,74*
Encontrado	*52,69*	*5,25*	*11,59*	*5,99*

Ejemplo 98: ***N*-[((4a*S*,*R*)-3-[(2-(6-hidroxi-piridin-3-il)-3-piridinil)metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolina-8-carbonil]-4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida, bishidrocloruro**

Se procede como en la Etapa A del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la Preparación 1 por el compuesto de la Preparación 42.

Ejemplo 99: ***N*-[((4a*S*,*R*)-2-{[2-(4-clorofenil)-3-piridinil]metil}-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-*a*]indol-8-carbonil]-4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida, bishidrocloruro**

Se procede como en la Etapa A del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la Preparación 1 por el compuesto de la Preparación 43.

Microanálisis elemental :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculado	*55,32*	*4,91*	*10,75*	*7,03*
Encontrado	*54,79*	*4,85*	*10,47*	*6,71*

Ejemplo 100: ***N*-[((4a*S*,*R*)-2-{[2-(6-cloro-piridin-3-il)-3-piridinil]metil}-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-*a*]indol-8-carbonil]-4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida, bishidrocloruro**

Se procede como en la Etapa A del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la Preparación 1 por el compuesto de la Preparación 44.

Ejemplo 101: ***N*-[((4a*S*,*R*)-3-{[4'-ciano[1,1'-bifenil]-2-il]metil}-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il)carbonil]-4-{[2-(fenilsulfanil)etil]amino}-3-nitrobencenosulfonamida, trifluoroacetato**

Se procede como para el Ejemplo 49 reemplazando el (4a*R*)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolina-8-carboxilato de metilo (Etapa A de la Preparación 23) por la mezcla (4a*S,R*)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolina-8-carboxilato de metilo (Etapa H de la Preparación 1) y reemplazando el 4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobenceno por la 4-{[2-(fenilsulfanil)etil]amino}-3-nitrobencenosulfonamida.

Ejemplo 102 : ***N*-[((4a*S*,*R*)-3-{[4'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]metil}-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il)carbonil]-4-{[2-(fenilsulfanil)etil]amino}-3-nitrobencenosulfonamida, trifluoroacetato**

Se procede como para el Ejemplo 50 reemplazando el (4a*R*)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolina-8-carboxilato de metilo (Etapa A de la Preparación 23) por la mezcla (4a*S,R*)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolina-8-carboxilato de metilo (Etapa H de la Preparación 1) y reemplazando el 4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobenceno por la 4-{[2-(fenilsulfanil)etil]amino}-3-nitrobencenosulfonamida.

Microanálisis elemental :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculado	*54,91*	*4,15*	*7,33*	*6,71*
Encontrado	*55,12*	*4,13*	*7,02*	*6,63*

Ejemplo 103 : *N*-[((4a*S,R*)-3-{[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]metil}-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il)carbonil]-4-{[2-(fenilsulfanil)etil]amino}-3-nitrobencenosulfonamida, trifluoroacetato

Se procede como para el Ejemplo 102 reemplazando durante la síntesis el ácido 4-trifluorometil borónico por el ácido 3-trifluorometilfenil borónico.

Ejemplo 104 : *N*-[((4a*S,R*)-3-{[4'-(*terc*-butil)[1,1'-bifenil]-2-il]metil}-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il)carbonil]-4-{[2-(fenilsulfanil)etil]amino}-3-nitrobencenosulfonamida, trifluoroacetato

Se aplica al compuesto de la Preparación 45 el procedimiento de la Etapa A del Ejemplo 1 reemplazando el 4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobenceno por la 4-{[2-(fenilsulfanil)etil]amino}-3-nitrobencenosulfonamida.

Microanálisis elemental :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculado	*61,12*	*5,35*	*7,75*	*7,09*
Encontrado	*61,17*	*5,17*	*7,85*	*6,84*

Ejemplo 105 : ***N*-[((4a*S*,*R*)-3-{[3',5'-dimetil-[1,1'-bifenil]-2-il]metil}-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il)carbonil]-4-{[2-(fenilsulfanil)etil]amino}-3-nitrobencenosulfonamida, trifluoroacetato**

Se procede como en el Ejemplo 104 reemplazando en la Preparación 45 el ácido 4-*terc*-butilfenil borónico por el ácido 3,5-dimetilfenil borónico.

Microanálisis elemental :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculado	*57,41*	*4,89*	*7,49*	*6,86*
Encontrado	*57,46*	*4,87*	*7,32*	*6,77*

Ejemplo 106 : ***N*-[((4a*S*,*R*)-3-{[2',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il]metil}-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il)carbonil]-4-{[2-(fenilsulfanil)etil]amino}-3-nitrobencenosulfonamida, trifluoroacetato**

Se procede como en el Ejemplo 104 reemplazando en la Preparación 45 el ácido 4-*terc*-butilfenil borónico por el ácido 2,4-dimetoxifenil borónico.

Microanálisis elemental :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculado	*55,43*	*4,72*	*7,23*	*6,62*
Encontrado	*55,5*	*4,74*	*7,13*	*6,21*

Ejemplo 107 : ***N*-[((4a*S*,*R*)-3-{[3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il]metil}-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il)carbonil]-4-{[2-(fenilsulfanil)etil]amino}-3-nitrobencenosulfonamida, trifluoroacetato**

Se procede como en el Ejemplo 104 reemplazando en la Preparación 45 el ácido 4-*terc*-butilfenil borónico por el ácido 3,4-dimetoxifenil borónico.

Microanálisis elemental :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculado	*58,20*	*4,88*	*7,71*	*7,06*
Encontrado	*57,25*	*4,89*	*7,68*	*7,66*

Ejemplo 108 : ***N*-[((4a*S*,*R*)-3-{[2',3'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il]metil}-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il)carbonil]-4-{[2-(fenilsulfanil)etil]amino}-3-nitrobencenosulfonamida, trifluoroacetato**

Se procede como en el Ejemplo 104 reemplazando en la Preparación 45 el ácido 4-*terc*-butilfenil borónico por el ácido 2,3-dimetoxifenil borónico.

Ejemplo 109 : ***N*-[((4a*S*,*R*)-3-{[4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il]metil}-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il)carbonil]-4-{[2-(fenilsulfanil)etil]amino}-3-nitrobencenosulfonamida, hidrocloruro**

Se procede como en el Ejemplo 104 reemplazando en la Preparación 45 el ácido 4-*terc*-butilfenil borónico por el ácido 4-fluorofenil borónico.

Microanálisis elemental :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculado	*60,94*	*4,99*	*8,88*	*8,13*
Encontrado	*61,42*	*5,18*	*8,5*	*7,48*

Ejemplo 110 : ***N*-[((4a*S*,*R*)-3-{[3'-fluoro-4'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il]metil}-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il)carbonil]-4-{[2-(fenilsulfanil)etil]amino}-3-nitrobencenosulfonamida, trifluoroacetato**

Se procede como en el Ejemplo 104 reemplazando en la Preparación 45 el ácido 4-*terc*-butilfenil borónico por el ácido 3-fluoro-4-clorofenil borónico.

Ejemplo 111 : ***N*-[((4a*S*,*R*)-3-{[3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-2-il]metil}-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il)carbonil]-4-{[2-(fenilsulfanil)etil]amino}-3-nitrobencenosulfonamida, trifluoroacetato**

Se procede como en el Ejemplo 104 reemplazando en la Preparación 45 el ácido 4-*terc*-butilfenil borónico por el ácido 3,4-diclorofenil borónico.

Ejemplo 112 : ***N*-[((4a*S*,*R*)-3-{[4'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il]metil}-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il)carbonil]-4-{[2-(fenilsulfanil)etil]amino}-3-nitrobencenosulfonamida, trifluoroacetato**

Se procede como en el Ejemplo 104 reemplazando en la Preparación 45 el ácido 4-*terc*-butilfenil borónico por el ácido 4-metilfenil borónico.

Microanálisis elemental :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculado	*59,92*	*4,91*	*8,13*	*7,44*
Encontrado	*58,77*	*4,92*	*8,07*	*6,78*

Ejemplo 113 : ***N*-[((4a*S*,*R*)-3-{[3'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il]metil}-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il)carbonil]-4-{[2-(fenilsulfanil)etil]amino}-3-nitrobencenosulfonamida, trifluoroacetato**

Se procede como en el Ejemplo 104 reemplazando en la Preparación 45 el ácido 4-*terc*-butilfenil borónico por el ácido 3-clorofenil borónico.

Microanálisis elemental :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculado	*57,17*	*4,45*	*7,94*	*7,27*
Encontrado	*56,37*	*4,50*	*7,81*	*6,67*

Ejemplo 114 : ***N*-[((4a*S*,*R*)-3-{[3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il]metil}-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il)carbonil]-4-{[2-(fenilsulfanil)etil]amino}-3-nitrobencenosulfonamida, bistrifluoroacetato**

Se procede como en el Ejemplo 104 reemplazando en la Preparación 45 el ácido 4-*terc*-butilfenil borónico por el ácido 3-fluorofenil borónico.

Ejemplo 115 : ***N*-[((4a*S*,*R*)-3-{[3',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il]metil}-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il)carbonil]-4-{[2-(fenilsulfanil)etil]amino}-3-nitrobencenosulfonamida, trifluoroacetato**

Se procede como en el Ejemplo 104 reemplazando en la Preparación 45 el ácido 4-*terc*-butilfenil borónico por el ácido 3,4-difluorofenil borónico.

Microanálisis elemental :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculado	*53*	*4,1*	*7,12*	*6,52*
Encontrado	*53,21*	*4,29*	*6,97*	*6,29*

Ejemplo 116 : ***N*-[(4a*S*,*R*)-3-{[3'-cloro-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il]metil}-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il)carbonil]-4-{[2-(fenilsulfanil)etil]amino}-3-nitrobencenosulfonamida, trifluoroacetato**

Se procede como en el Ejemplo 104 reemplazando en la Preparación 45 el ácido 4-*terc*-butilfenil borónico por el ácido 3-cloro-4-fluorofenil borónico.

Microanálisis elemental :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculado	*53,37*	*4,00*	*7,19*	*6,58*
Encontrado	*53,7*	*4,09*	*7,1*	*6,16*

Ejemplo 117 : ***N*-((4a*S*,*R*)-{3-[2-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-il)bencil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il}carbonil)-3-nitro-4-{[2-(fenilsulfanil)etil]amino}bencenosulfonamida, trifluoroacetato**

Se procede como en el Ejemplo 104 reemplazando en la Preparación 45 el ácido 4-*terc*-butilfenil borónico por el ácido 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-il borónico.

Microanálisis elemental :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculado	*55,66*	*4,13*	*7,55*	*6,91*
Encontrado	*54,95*	*3,92*	*7,51*	*7,44*

Ejemplo 118 : ***N*-((4a*S*,*R*)-{3-[2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)bencil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il}carbonil)-3-nitro-4-{[2-(fenilsulfanil)etil]amino}bencenosulfonamida, trifluoroacetato**

Se procede como en el Ejemplo 104 reemplazando en la Preparación 45 el ácido 4-*terc*-butilfenil borónico por el ácido 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il borónico.

Ejemplo 119 : ***N*-((4a*S*,*R*)-{3-[2-(1-naftil)bencil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il}carbonil)-3-nitro-4-{[2-(fenilsulfanil)etil]-amino}bencenosulfonamida, trifluoroacetato**

Se procede como en el Ejemplo 104 reemplazando en la Preparación 45 el ácido 4-*terc*-butilfenil borónico por el ácido 1-naftil borónico.

Microanálisis elemental :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculado	*59,07*	*4,62*	*8,41*	*6,78*
Encontrado	*58,92*	*4,71*	*7,2*	*6,34*

Ejemplo 120 : ***N*-((4a*S*,*R*)-{3-[2-(2-naftil)bencil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il}carbonil)-3-nitro-4-{[2-(fenilsulfanil)etil]-amino}bencenosulfonamida, trifluoroacetato**

Se procede como en el Ejemplo 104 reemplazando en la Preparación 45 el ácido 4-*terc*-butilfenil borónico por el ácido 2-naftil borónico.

Microanálisis elemental :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculado	*59,42*	*4,65*	*7,48*	*6,85*
Encontrado	*59,57*	*4,76*	*7,23*	*6,83*

Ejemplo 121 : ***N*^{1}-((4a*S*,*R*)-{3-[(4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il}carbonil)-4-[(2-fenoxietil)amino]-1,3-bencenodisulfonamida, trifluoroacetato**

Se procede como en la Etapa A del Ejemplo 1 reemplazando la 4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida por la 4-[(2-fenoxietil)amino]-1,3-bencenodisulfonamida.

Microanálisis elemental :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculado	*53,56*	*4,33*	*7,23*	*6,62*
Encontrado	*53,95*	*4,38*	*7,21*	*6,28*

Ejemplo 122 : ***N*-((4a*S*,*R*)-{3-[(4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il}carbonil)-3-nitro-4-{[3-(2-oxo-1-azepanil)propil]amino}bencenosulfonamida, bistrifluoroacetato**

Se procede como en la Etapa A del Ejemplo 1 reemplazando la 4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida por la 3-nitro-4-{[3-(2-oxo-1-azepanil)propil]amino}bencenosulfonamida.

Ejemplo 123 : ***N*-{(4a*S*,*R*)-[3-([1,1'-bifenil]-2-ilmetil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il]carbonil}-6-cloro-2-[2-(fenilsulfanil)etil]-3,4-dihidro-2*H*-1,2,4-benzotiadiazina-7-sulfonamida 1,1-dióxido, trifluoroacetato**

Se procede como en la Etapa A del Ejemplo 4 reemplazando la 4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida por la 6-cloro-2-[2-(fenilsulfanil)etil]-3,4-dihidro-2*H*-1,2,4-benzotiadiazina-7-sulfonamida 1,1-dióxido.

Microanálisis elemental :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculado	*53,82*	*4,26*	*7,15*	*9,82*
Encontrado	*53,52*	*4,20*	*7,10*	*9,86*

Ejemplo 124 : ***N*-((4a*S*,*R*)-{3-[(4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il}carbonil)-4-(2-fenoxietil)-4*H*-1,2,4-benzotiadiazina-7-sulfonamida 1,1-dióxido, trifluoroacetato**

Se procede como en la Etapa A del Ejemplo 1 reemplazando la 4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida por la 4-(2-fenoxietil)-4*H*-1,2,4-benzotiadiazina-7-sulfonamida 1,1-dióxido.

Microanálisis elemental :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculado	*55,86*	*4,23*	*7,50*	*6,87*
Encontrado	*55,01*	*4,30*	*7,23*	*6,76*

Ejemplo 125 : ***N*-{(4a*S*,*R*)-[3-(2-bencilbencil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il]carbonil}-4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida, hidrocloruro**

Se procede como en la Etapa A del Ejemplo 5 reemplazando la 3-nitro-4-{[2-(fenilsulfanil)etil]amino}bencenosulfonamida por la 4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida.

Microanálisis elemental :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculado	*60,59*	*5,88*	*9,42*	*7,19*
Encontrado	*60,50*	*5,88*	*9,43*	*6,59*

Ejemplo 126 : *N*-((4a*S*,*R*)-{3-[2-(4-clorobencil)bencil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il}carbonil)-3-nitro-4-{[2-(fenilsulfanil)etil]amino}-bencenosulfonamida, hidrocloruro

Se procede como en la Etapa A del Ejemplo 5 reemplazando el compuesto de la Preparación 5 por el compuesto de la Preparación 46.

Microanálisis elemental :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculado	*60,14*	*5,05*	*8,55*	*7,83*
Encontrado	*59,47*	*4,85*	*8,39*	*7,55*

Ejemplo 127 : *N*-((4a*S*,*R*)-{3-[2-fenoxibencil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il}carbonil)-3-nitro-4-{[2-(fenilsulfanil)etil]amino}-bencenosulfonamida, hidrocloruro

Se procede como en la Etapa A del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la Preparación 1 por el compuesto de la Preparación 47 y reemplazando la 4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida por la 3-nitro-4-{[2-(fenilsulfanil)etil]amino}bencenosulfonamida.

Microanálisis elemental :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculado	*61,10*	*5,13*	*8,91*	*8,16*
Encontrado	*61,46*	*4,96*	*8,92*	*7,83*

Ejemplo 128 : ***N*-((4a*S*,*R*)-{3-[2-fenoxibencil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il}carbonil)-3-nitro-4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil] propil}amino)bencenosulfonamida, bishidrocloruro**

Se procede como en la Etapa A del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la Preparación 1 por el compuesto de la Preparación 47.

Microanálisis elemental :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculado	*59,12*	*5,64*	*9,40*	*7,17*
Encontrado	*59,30*	*5,34*	*9,34*	*7,23*

Ejemplo 129 : ***N*-({(4a*R*)-3-[(4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il}carbonil)-4-{[(3*R*)-3-amino-4-(fenilsulfanil)butil]amino}-3-nitrobencenosulfonamida, tristrifluoroacetato**

Se procede como en el Ejemplo 20 reemplazando la 4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida por la 4-{[(3*R*)-3-amino-4-(fenilsulfanil)butil]amino}-3-nitrobencenosulfonamida.

Microanálisis elemental :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculado	*49,98*	*4,02*	*7,29*	*5,56*
Encontrado	*48,89*	*3,99*	*6,92*	*5,24*

Ejemplo 130 : ***N*-({(4a*R*)-3-[(4'-Cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il}carbonil)-4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida, sodio**

Este compuesto se obtiene a partir de una disolución de la sal de bis(hidrocloruro) descrita en el Ejemplo 20 sometiéndola a tres equivalentes de NaOH.

ESTUDIO FARMACOLÓGICO

EJEMPLO A : Inducción de la actividad caspasa *in vitro*.

Este estudio se basó en tres líneas celulares tumorales humanas :

- 1 carcinoma de pulmón de células pequeñas, H146,
- 1 leucemia mieloide aguda, MV4;11,
- 1 leucemia, RS4;11.

Estas líneas celulares se cultivan en un incubador a 37°C en presencia de 5% de CO_2. Las células H146 y RS4;11 se cultivan en medio RPMI 1640 completo que contiene 10% de suero de ternera fetal, 2 mM de glutamina, 50 unidades/ml de penicilina, 50 µg/ml de estreptomicina y 10 mM de tampón Hepes, pH = 7,4.

Las células MV4;11 se cultivan en un medio similar suplementado con GM-CSF a 5 ng/ml.

Las células se reparten en placas de 6 pocillos y se exponen a los compuestos a ensayar durante 6 horas. A continuación, se recogen y se lisan y se mide la actividad caspasa en los lisados celulares.

Esta medida enzimática se realiza dosificando la aparición de un producto de escisión fluorogénico (Pharmacia).

Los resultados muestran que los compuestos de la invención son inductores potentes de la apoptosis, evaluada midiendo la actividad caspasa 3, en las tres líneas tumorales ensayadas.

Como ejemplo, el compuesto del Ejemplo 20 muestra una actividad a 3µM de 22.000 UI en las células H146, una actividad a 0,1µM de 20.000 UI en las células MV4 ;11 y una actividad a 1µM de 23.000 UI en las células RS4 ;11.

EJEMPLO B : Citotoxicidad *in vitro*.

Los estudios de citotoxicidad se realizaron en las tres líneas tumorales presentadas en el Ejemplo A.

Las células se reparten en microplacas y se exponen a los compuestos a ensayar durante 48 horas. La viabilidad celular se cuantifica mediante un ensayo colorimétrico, el Microculture Tetrazolium Assay (Cancer Res., 1987, 47, 939-942).

Los resultados se expresan en CI_{50} (concentración del compuesto que inhibe un 50 % la viabilidad celular) y muestran que los compuestos de la invención son citotóxicos.

Como Ejemplo, el compuesto del Ejemplo 20 presenta una CI_{50} de $3{,}05.10^{-7}$M sobre H146, $2{,}95.10^{-8}$M sobre MV4 ;11 y $1{,}65.10^{-8}$M sobre RS4 ;11.

EJEMPLO C : Inducción de la actividad caspasa *in vivo*.

La capacidad de los compuestos de la invención para activar la caspasa 3 se evalúa en un modelo de xenoinjerto de células de carcinoma pulmonar de células pequeñas H146.

Se injertan 5.10^6 células H146 por vía sub-cutánea en ratones inmunodeprimidos (cepa NOD SCID). 25 a 30 días después del injerto, los compuestos a ensayar se inyectan por vía intra-peritoneal en una mezcla tween80/agua. Dieciséis horas después del tratamiento, las masas tumorales se recuperan, se lisan y se mide la actividad caspasa 3 en los lisados tumorales.

Los resultados obtenidos muestran que los compuestos de la invención son capaces de inducir apoptosis en las células tumorales H146 *in vivo*.

Como Ejemplo, se obtiene una activación superior al 700% respecto al control para el compuesto del Ejemplo 20 y el compuesto del Ejemplo 23.

EJEMPLO D : Actividad anti-tumoral *in vivo*.

La actividad anti-tumoral de los compuestos de la invención se evalúa en un modelo de xenoinjerto de células de carcinoma pulmonar de células pequeñas H146.
Se injertan 5.10^6 células H146 por vía sub-cutánea en ratones inmunodeprimidos (cepa NOD SCID). 25 a 30 días después del injerto, cuando la masa tumoral ha alcanzado aproximadamente 150 mm^3, los compuestos a ensayar se inyectan por vía intra-peritoneal (en una mezcla tween80/agua) todos los días durante 21 días. La masa tumoral se mide 2 veces por semana desde el inicio del tratamiento.

Los resultados obtenidos muestran que los compuestos de la invención son capaces de inducir una regresión tumoral durante el periodo de tratamiento.
Como Ejemplo, el compuesto del Ejemplo 20 administrado a la dosis de 100 mg/kg induce una regresión tumoral casi completa durante el periodo de tratamiento, con un efecto persistente al menos 40 días después del fin del tratamiento.

EJEMPLO E : Toxicidad plaquetaria.

Se extrae sangre de ratones BDF1 en un tubo citrado, se diluye en PBS y se incuba en presencia de diferentes concentraciones de los productos a ensayar. Después de 4 horas de incubación a 37°C, se añaden 20µl de bolas fluorescentes (1.036 bolas / µl) a cada muestra. El análisis morfológico por citometría de flujo permite identificar las plaquetas y el contaje de 200 bolas fluorescentes permite cuantificar el número absoluto de plaquetas por µl de sangre analizado. En paralelo, un marcaje con anexina-V-FITC seguido de un análisis por citometría permiten determinar el porcentaje de plaquetas en apoptosis.

Los compuestos de la invención presentan una toxicidad plaquetaria aceptable para un desarrollo en la indicación cáncer.

EJEMPLO F : Composición farmacéutica : Comprimidos

1.000 comprimidos con dosis de 5 mg de *N*-({(4a*R*)-3-[(4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il}carbonil)-4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida, bis(hidrocloruro) (Ejemplo 20) ..... 5 g

Almidón de trigo ..... 20 g

Almidón de maíz ..... 20 g

Lactosa ..... 30 g

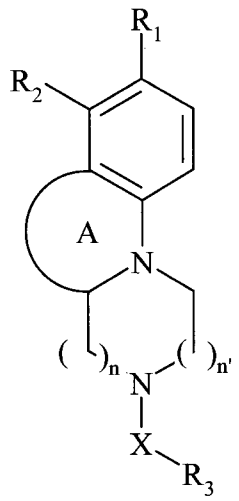
Estearato de magnesio ..... 2 g

Sílice ..... 1 g

Hidroxipropilcelulosa ..... 2 g

REIVINDICACIONES

1- Compuestos de fórmula (I) :



(I)

en la que :

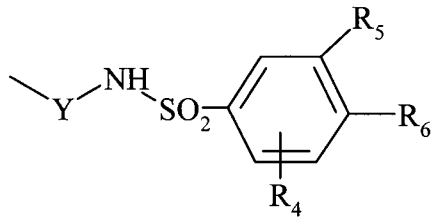
- A representa un ciclo aromático o no que contiene 5, 6 ó 7 eslabones y que puede contener 1 ó 2 heteroátomos elegidos entre oxígeno, azufre y nitrógeno, pudiendo estar éste último sustituido con un grupo alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, entendiéndose que el ciclo A así definido no puede contener 2 átomos de azufre ni 2 átomos de oxígeno y que uno de los eslabones puede representar un grupo C=O,

- n y n', idénticos o diferentes, representan 0, 1 ó 2, con $0 < n + n' < 4$,

- R_3 representa un grupo arilo o heteroarilo,

- X representa una cadena alquileno lineal o ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, de la que uno o dos de los átomos de carbono puede (pueden) estar reemplazado(s) por un átomo de oxígeno, un grupo cicloalquileno, un grupo arileno, un grupo heteroarileno o un grupo SO_2,

♦ uno de los grupos R_1 o R_2 representa un átomo de hidrógeno y el otro representa un grupo de fórmula (II) :



(II)

en la que :

- Y representa un grupo C=O o CH_2,
- R_5 representa un átomo de hidrógeno y en este caso R_6 representa un átomo de hidrógeno o un grupo $-NR_7R'_7$ o $-CH_2-NR_7R'_7$ en los que R_7 y R'_7, idénticos o diferentes, representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado sustituido con uno o varios grupos arilo, heteroarilo, ariloxi, heteroariloxi, ariltio, heteroariltio, heterocicloalquilo o $-NR_{10}R'_{10}$ en el que :
  * R_{10} y R'_{10}, idénticos o diferentes, se eligen entre hidrógeno, alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, alcoxi (C_1-C_6) lineal o ramificado, arilo y heteroarilo,
  * o bien R_{10} y R'_{10} forman un grupo cíclico o bicíclico, saturado o no, sustituido opcionalmente con un heteroátomo elegido entre oxígeno, nitrógeno o azufre, entendiéndose que uno o varios de los eslabones puede (pueden) representar un grupo C=O o puede (pueden) estar sustituido(s) como preve la definición posterior de heterocicloalquilo,

o R_5 y R_6 forman con los dos átomos de carbono a los que están unidos, un ciclo aromático o no que contiene 5 ó 6 eslabones del que un átomo de nitrógeno está en para del grupo SO_2 y que puede contener además del átomo de nitrógeno otro átomo de nitrógeno y/o un grupo SO_2, estando el ciclo así definido sustituido con un grupo R_7 tal como se ha definido anteriormente,

- R_4 representa un átomo de halógeno o un grupo NO_2, R_8, SO_2-R_9, alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado o alcoxi (C_1-C_6) lineal o ramificado, en el que R_8 puede tomar todos los valores de R_7 tal como se ha definido anteriormente,
- R_9 representa un grupo amino o un grupo alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado sustituido opcionalmente con uno o varios átomos de halógeno,

entendiéndose que :

- por "arilo", se entiende un grupo fenilo, naftilo o bifenilo,
- por "heteroarilo", se entiende cualquier grupo mono o bicíclico, que posee al menos una parte aromática y que contiene 5 a 10 eslabones y que puede contener 1 a 3 heteroátomos elegidos entre oxígeno, azufre o nitrógeno como los grupos furano, tiofeno, pirrol, imidazolina, piridina, quinoleina, isoquinoleina, cromano, indol, benzotiofeno, benzofurano, 1,3-benzodioxol y 2,3-dihidro-1,4-benzodioxina,
- por "heterocicloalquilo", se entiende cualquier grupo no aromático mono o bicíclico que contiene 4 a 10 eslabones y que puede contener 1 a 3 heteroátomos elegidos entre oxígeno, azufre o nitrógeno,
- por "cicloalquilo", se entiende cualquier grupo no aromático mono o bicíclico que contiene 4 a 10 eslabones,

pudiendo estar los grupos arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo y cicloalquilo así definidos sustituidos con 1 a 3 grupos elegidos entre alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado sustituido opcionalmente con un grupo hidroxi o amino, alcoxi (C_1-C_6) lineal o ramificado, hidroxi, carboxi, formilo, nitro, ciano, amino, polihalógenoalquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, alquiloxicarbonilo o átomos de halógeno,

- por "arileno", "heteroarileno" y "cicloalquileno", se entiende un grupo arilo, heteroarilo y cicloalquilo respectivamente tales como se han definido anteriormente, insertados en lugar de un átomo de carbono de la cadena alquileno,

sus enantiómeros y diastereoisómeros, así como sus sales de adición a un ácido o a una base aceptable farmacéuticamente.

2- Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1 para los que Y representa un grupo C=O, sus enantiómeros y diastereoisómeros así como sus sales de adición a un ácido o a una base aceptable farmacéuticamente.

3- Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1 para los que n y n' representan 1, sus enantiómeros y diastereoisómeros así como sus sales de adición a un ácido o a una base

aceptable farmacéuticamente.

4- Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1 para los que R_4 representa un grupo NO_2 o SO_2-CF_3, sus enantiómeros y diastereoisómeros así como sus sales de adición a un ácido o a una base aceptable farmacéuticamente.

5- Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1 para los que X-R_3 representa un grupo ([1,1'-bifenil]-2-il)metilo sustituido opcionalmente con uno o varios grupos elegidos entre halógeno, ciano, amino, aminometilo, trifluorometilo, sus enantiómeros y diastereoisómeros así como sus sales de adición a un ácido o a una base aceptable farmacéuticamente.

6- Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1 para los que R_5 representa un átomo de hidrógeno, sus enantiómeros y diastereoisómeros así como sus sales de adición a un ácido o a una base aceptable farmacéuticamente.

7- Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1 para los que R_7 representa el grupo 1-(*N*,*N*-dimetilamino)-4-(fenilsulfanil)-butan-3-ilo, sus enantiómeros y diastereoisómeros así como sus sales de adición a un ácido o a una base aceptable farmacéuticamente.

8- Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1 para los que R_7 representa un grupo 1-($NR_{10}R'_{10}$)-4-(fenilsulfanil)-butan-3-ilo, siendo R_{10} y R'_{10} tales que forman un grupo cíclico o bicíclico, saturado o no, sustituido opcionalmente con un heteroátomo elegido entre oxígeno, nitrógeno o azufre, sus enantiómeros y diastereoisómeros así como sus sales de adición a un ácido o a una base aceptable farmacéuticamente.

9- Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1 para los que R'_7 representa el átomo de hidrógeno, sus enantiómeros y diastereoisómeros así como sus sales de adición a un ácido o a una base aceptable farmacéuticamente.

10- Compuestos de fórmula (I) que son :

- *N*-({(4a*R*)-3-[(4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-

pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il}carbonil)-4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)-metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida,

- *N*-({(10aα)-2-[(4'-Cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-1,2,3,4,10,10a-hexahidro-pirazino[1,2-*a*]indol-8-il}carbonil)-4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- *N*-({(10aβ)-2-[(4'-Cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-1,2,3,4,10,10a-hexahidropirazino[1,2-*a*]indol-8-il}carbonil)-4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- *N*-({(10aα)-2-[(4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-1,2,3,4,10,10a-hexahidropirazino[1,2-*a*]indol-8-il}carbonil)-4-({(1*R*)-3-(4-morfolinil)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- *N*-({(10aα)-2-[(4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-1,2,3,4,10,10a-hexahidropirazino[1,2-*a*]indol-8-il}carbonil)-4-({(1*R*)-3-(4-morfolinil)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-[(trifluorometil)sulfonil]bencenosulfonamida,
- *N*-[((4a*R*)-3-{[2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohexen-1-il]metil}-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il)carbonil]-4-({(1*R*)-3-(4-morfolinil)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-[(trifluorometil)sulfonil]bencenosulfonamida,
- *N*-[((10aβ)-2-{[2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohexen-1-il]metil}-1,2,3,4,10,10a-hexahidropirazino[1,2-*a*]indol-8-il)carbonil]-4-({(1*R*)-3-(4-morfolinil)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-[(trifluorometil)-sulfonil]bencenosulfonamida,
- N-[((4a*R*)-3-{[4-(4-clorofenil)-3-piridinil]metil}-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il)carbonil]-4-({(1*R*)-2-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]etil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-({(4a*R*)-3-[(4-amino-4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il}carbonil)-4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-[((4a*R*)-3-{[4-(aminometil)-4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il]metil}-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il)carbonil]-4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida, trihidrocloruro,
- N-[((4a*R*)-3-{[3'-fluoro-4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il]metil}-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il)carbonil]-4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-

[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida,

- N-[((4a*R*)-3-{[4'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]metil}-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il)carbonil]-4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-[((4aR)-3-{[4'-ciano[1,1'-bifenil]-2-il]metil}-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il)carbonil]-4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-({(4a*R*)-3-[2-(1,3-benzodioxol-5-il)bencil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il}carbonil)-4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-({(4a*R*)-3-[(4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il}carbonil)-4-({(1*R*)-3-(4-morfolinil)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-({(4a*R*)-3-[(4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il}carbonil)-4-({(1*R*)-3-(4-morfolinil)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-[(trifluorometil)sulfonil]bencenosulfonamida,
- N-({(4a*R*)-3-[(4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il}carbonil)-4-({(1*R*)-3-(4-metil-1-piperazinil)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-({(4a*R*)-3-[(4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il}carbonil)-4-({(1*R*)-3-(1-piperidinil)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-({(4a*R*)-3-[(4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il}carbonil)-4-({(1*R*)-3-(1-pirrolidinil)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-({(4a*R*)-3-[(4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il}carbonil)-4-({(1*R*)-3-(3,6-dihidro-1(2*H*)-piridinil)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-({(4a*R*)-3-[(4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il}carbonil)-4-({(1*R*)-3-(1-azepanil)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-({(4a*R*)-3-[(4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-

pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il}carbonil)-4-({(1*R*)-3-((1*R*,5*S*)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida,

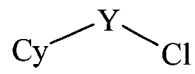
así como sus sales de adición a un ácido o a una base aceptable farmacéuticamente.

11- Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 que es la *N*-({(4a*R*)-3-[(4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il}carbonil)-4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida, así como sus sales de adición a un ácido o a una base aceptable farmacéuticamente.

12- Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 que es la *N*-({(4a*R*)-3-[(4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il}carbonil)-4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida, bis(hidrocloruro).

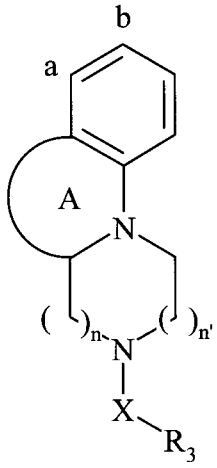
13- Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 que es la *N*-({(4a*R*)-3-[(4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolin-8-il}carbonil)-4-({(1*R*)-3-(dimetilamino)-1-[(fenilsulfanil)metil]propil}amino)-3-nitrobencenosulfonamida, sodio.

14- Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) caracterizado porque se utiliza como producto de partida el compuesto de fórmula (III) :



(III)

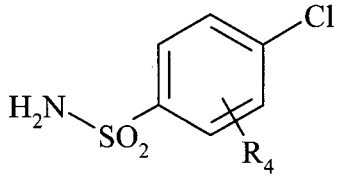
en la que Y es tal como se ha definido en la fórmula (I) y Cy representa un sistema tricíclico fusionado de fórmula (IV) :



(IV)

en la que A, X, n, n' y R_3 son tales como se han definido en la fórmula (I), estando el grupo -Y-Cl unido en posición a o b del sistema tricíclico así definido,

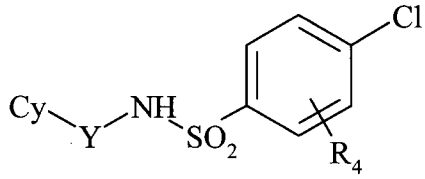
compuesto de fórmula (III) sobre el que se condensa en medio básico en presencia o no de un agente de acoplamiento el compuesto de fórmula (V) :



(V)

en la que R_4 es tal como se ha definido en la fórmula (I),

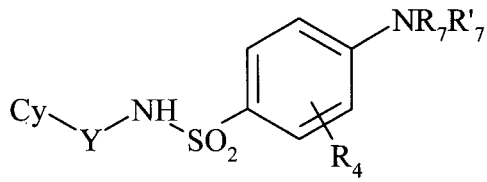
para obtener el compuesto de fórmula (VI) :



(VI)

en la que Cy, Y y R_4 son tales como se han definido anteriormente,

sobre el que se condensa el compuesto de fórmula $HNR_7R'_7$ en la que R_7 y R'_7 son tales como se han definido en la fórmula (I) para dar lugar al compuesto de fórmula (I/a), caso particular de los compuestos de fórmula (I) :

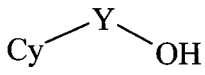


(I/a)

en la que Cy, Y, R_4, R_7 y R'_7 son tales como se han definido anteriormente,

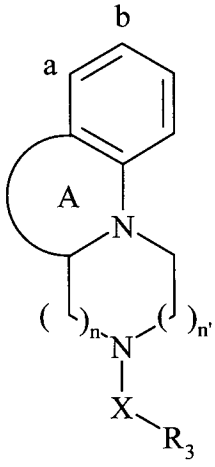
que puede purificarse según una técnica clásica de separación, que se transforma, si se desea, en sus sales de adición a un ácido o a una base aceptable farmacéuticamente y del que se separan opcionalmente los isómeros según una técnica clásica de separación.

15- Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) caracterizado porque se utiliza como producto de partida el compuesto de fórmula (III') :



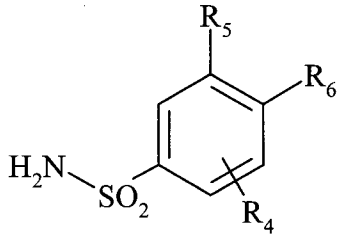
(III')

en la que Y es tal como se ha definido en la fórmula (I) y Cy representa un sistema tricíclico fusionado de fórmula (IV) :



(IV)

en la que A, X, R_3, n y n' son tales como se han definido en la fórmula (I), estando el grupo -Y-OH unido en posición a o b del sistema tricíclico así definido,
compuesto de fórmula (III') sobre el que se condensa en medio básico en presencia de un agente de acoplamiento el compuesto de fórmula (VII) :



(VII)

en la que R_4, R_5 y R_6 son tales como se han definido en la fórmula (I),

para dar lugar al compuesto de fórmula (I) que puede purificarse según una técnica clásica de separación, que se transforma, si se desea, en sus sales de adición a un ácido o a una base aceptable farmacéuticamente y del que se separan opcionalmente los isómeros según una técnica clásica de separación.

16- Composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o una de sus sales de adición a un ácido o una base aceptable farmacéuticamente en combinación con uno o varios excipientes aceptables farmacéuticamente.

17- Composiciones farmacéuticas según la reivindicación 16 útiles para la fabricación de medicamentos como agentes pro-apoptóticos.

18- Composiciones farmacéuticas según la reivindicación 16 útiles para la fabricación de medicamentos útiles en el tratamiento de los cánceres.

19- Composiciones farmacéuticas según la reivindicación 16 útiles para la fabricación de medicamentos útiles en el tratamiento de los cánceres de vejiga, de cerebro, de mama, de útero, de las leucemias linfoides crónicas, de los cánceres de colon, de esófago, de hígado, de las leucemias linfoblásticas, de los linfomas foliculares, de los melanomas, de las hemopatías malignas, de los mielomas, de los cánceres de ovario, de los cánceres de pulmón de células no pequeñas, de los cánceres de próstata y de los cánceres de pulmón de células pequeñas.

20- Asociación de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 con un agente anticanceroso elegido entre los agentes genotóxicos, los tóxicos mitóticos, los anti-metabolitos, los inhibidores del proteasoma o los inhibidores de quinasas.

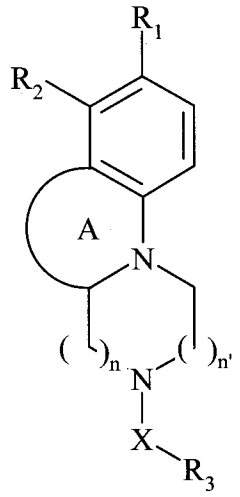
21- Utilización de una asociación según la reivindicación 20 para la fabricación de medicamentos útiles en el tratamiento de los cánceres.

22- Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 en asociación con una radioterapia en el tratamiento de los cánceres.

RESUMEN

NUEVOS DERIVADOS TRICÍCLICOS, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN

Compuestos de fórmula (I) :



(I)

en la que :

- A representa un ciclo (hetero)aromático o no que contiene 5, 6 ó 7 eslabones,
- n y n' representan 0, 1 ó 2
- X representa una cadena alquileno tal como se ha definido en la descripción,
- R_3 representa un grupo arilo o heteroarilo,
- uno de los grupos R_1 o R_2 representa un átomo de hidrógeno y el otro representa un grupo de fórmula (II) tal como se ha definido en la descripción.

Medicamentos.

ANEXO No. 2

REPORTE DE LA BÚSQUEDA INTERNACIONAL

NUEVOS DERIVADOS TRICÍCLICOS, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN.

LES LABORATOIRES SERVIER

TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS

PCT

250

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

(article 18 et règles 43 et 44 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire 44563	**POUR SUITE À DONNER** voir le formulaire PCT/ISA/220 et, le cas échéant, le point 5 ci-après.	
Demande internationale n° PCT/FR2008/000121	Date du dépôt international *(jour/mois/année)* 01/02/2008	(Date de priorité (la plus ancienne) *(jour/mois/année)* 02/02/2007
Déposant LES LABORATOIRES SERVIER		

Le présent rapport de recherche internationale, établi par l'administration chargée de la recherche internationale, est transmis au déposant conformément à l'article 18. Une copie en est transmise au Bureau international.

Ce rapport de recherche internationale comprend 3 feuilles.

[X] Il est aussi accompagné d'une copie de chaque document relatif à l'état de la technique qui y est cité.

1. **Base du rapport**
   a. En ce qui concerne la **langue**, la recherche internationale a été effectuée sur la base
      [X] de la demande internationale dans la langue dans laquelle elle a été déposée
      [ ] d'une traduction de la demande internationale dans la langue suivante _____, qui est la langue d'une traduction remise aux fins de la recherche internationale (règles 12.3.a) et 23.1.b))

   b. [ ] Le présent rapport de recherche internationale a été établi en prenant en considération la **rectification d'une erreur évidente** autorisée par ou notifiée à la presente administration vertu de la règle 91 (Règle 43.6*bis*(a)).

   c. [ ] En ce qui concerne **la ou les séquences de nucléotides ou d'acides aminés** divulguées dans la demande internationale, (le cas échéant), voir le cadre n° I.

2. [ ] **Il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche** (voir le cadre n° II).

3. [ ] **Il y a absence d'unité de l'invention** (voir le cadre n° III).

4. En ce qui concerne le **titre,**
   [X] le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant
   [ ] le texte a été établi par l'administration chargée de la recherche internationale et a la teneur suivante:

5. En ce qui concerne **l'abrégé,**
   [X] le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant
   [ ] le texte, reproduit dans le cadre n° IV, a été établi par l'administration chargée de la recherche internationale conformément à la règle 38.2(b). Le déposant peut présenter des observations à l'administration chargée de la recherche internationale dans un délai d'un mois à compter de la date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

6. En ce qui concerne les **dessins,**
   a. La figure **des dessins** à publier avec l'abrégé est la figure n° _____
      [ ] proposée par le déposant
      [ ] proposée par l'administration chargée de la recherche internationale, parce que le déposant n'a pas proposé de figure
      [ ] proposée par l'administration chargée de la recherche internationale, parce que cette figure caractérise mieux l'invention

   b. [ ] Aucune des figures n'est publiée avec l'abrégé

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°
PCT/FR2008/000121

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
INV. C07D471/04 A61K31/4985 A61P35/00

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
C07D A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela estréalisable, termes de recherche utilisés)
EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 97/40015 A (NEUROGEN CORP [US]; CHEN XI [US]; YUAN JUN [US]; THURKAUF ANDREW [US]) 30 octobre 1997 (1997-10-30) revendication 1	1-22
A	US 6 180 629 B1 (WANG XIAOJING [US] ET AL) 30 janvier 2001 (2001-01-30) colonne 2, ligne 49 - colonne 3, ligne 45	1-22
A	WO 03/040108 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; HENNEQUIN LAURENT FRANCO) 15 mai 2003 (2003-05-15) page 5, ligne 10 - page 8, ligne 32 page 109, ligne 13 - page 109, ligne 15	1-22
A	FR 2 841 243 A1 (SERVIER LAB [FR]) 26 décembre 2003 (2003-12-26) page 1, ligne 7 - page 2, ligne 12	1-22

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'inven tion revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'inven tion revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale
31 juillet 2008	06/08/2008

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale	Fonctionnaire autorisé
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Usuelli, Ambrogio

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
WO 9740015	A	30-10-1997	AU	2738297 A	12-11-1997
			CA	2251989 A1	30-10-1997
			EP	1021415 A1	26-07-2000
			JP	11508280 T	21-07-1999
			KR	20000010605 A	15-02-2000
			US	5688950 A	18-11-1997
			US	5910586 A	08-06-1999
US 6180629	B1	30-01-2001	AUCUN		
WO 03040108	A	15-05-2003	BR	0213842 A	31-08-2004
			CA	2465068 A1	15-05-2003
			CN	1585754 A	23-02-2005
			EP	1444210 A1	11-08-2004
			HU	0401646 A2	28-12-2004
			IS	7240 A	30-04-2004
			JP	2005515176 T	26-05-2005
			KR	20050042055 A	04-05-2005
			MX	PA04004219 A	10-09-2004
			NZ	532524 A	23-02-2007
			US	2007082921 A1	12-04-2007
			US	2005043336 A1	24-02-2005
FR 2841243	A1	26-12-2003	AT	323698 T	15-05-2006
			AU	2003269003 A1	06-01-2004
			BR	0311956 A	29-03-2005
			CA	2489136 A1	31-12-2003
			CN	1692110 A	02-11-2005
			DE	60304703 T2	05-04-2007
			DK	1513833 T3	21-08-2006
			EP	1513833 A1	16-03-2005
			ES	2263013 T3	01-12-2006
			WO	2004000834 A1	31-12-2003
			HK	1081191 A1	07-09-2007
			JP	2005533077 T	04-11-2005
			MA	27260 A1	01-03-2005
			MX	PA04012795 A	24-02-2005
			NZ	537314 A	27-07-2007
			PT	1513833 T	31-07-2006
			UA	78808 C2	25-04-2007
			US	2006063801 A1	23-03-2006
			ZA	200410048 A	26-07-2006

ANEXO No. 3

SOLICITUD - PETITORIO DE LA PATENTE PCT

NUEVOS DERIVADOS TRICÍCLICOS, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN.

LES LABORATOIRES SERVIER

253

PCT

REQUÊTE

Le soussigné requiert que la présente demande internationale soit traitée conformément au Traité de coopération en matière de brevets.

Réservé à l'office récepteur

Demande internationale n°

Date du dépôt international

Nom de l'office récepteur et "Demande internationale PCT"

Référence du dossier du déposant ou du mandataire *(facultatif) (12 caractères au maximum)* 44563

Cadre n° I TITRE DE L'INVENTION

Nouveaux dérivés tricycliques, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent

Cadre n° II DÉPOSANT ☐ Cette personne est aussi inventeur

Nom et adresse : *(Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays. Le pays de l'adresse indiquée dans ce cadre est l'État où le déposant a son domicile si aucun domicile n'est indiqué ci-dessous.)*

LES LABORATOIRES SERVIER
12, Place de la Défense
92415 COURBEVOIE Cedex
FRANCE

n° de téléphone 01.55.72.60.00

n° de télécopieur 01.55.72.72.13

n° de téléimprimeur

n° sous lequel le déposant est inscrit auprès de l'office

Nationalité *(nom de l'État)* : FR

Domicile *(nom de l'État)* : FR

Cette personne est déposant pour : ☐ tous les États désignés ☒ tous les États désignés sauf les États-Unis d'Amérique ☐ les États-Unis d'Amérique seulement ☐ les États indiqués dans le cadre supplémentaire

Cadre n° III AUTRE(S) DÉPOSANT(S) OU (AUTRE(S)) INVENTEUR(S)

Nom et adresse : *(Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays. Le pays de l'adresse indiquée dans ce cadre est l'État où le déposant a son domicile si aucun domicile n'est indiqué ci-dessous.)*

CASARA, Patrick
740, Chemin Pré Seigneur
78670 VILLENNES SUR SEINE
FRANCE

Cette personne est :
☐ déposant seulement
☒ déposant et inventeur
☐ inventeur seulement *(Si cette case est cochée, ne pas remplir la suite.)*

n° sous lequel le déposant est inscrit auprès de l'office

Nationalité *(nom de l'État)* : FR

Domicile *(nom de l'État)* : FR

Cette personne est déposant pour : ☐ tous les États désignés ☐ tous les États désignés sauf les États-Unis d'Amérique ☒ les États-Unis d'Amérique seulement ☐ les États indiqués dans le cadre supplémentaire

☒ D'autres déposants ou inventeurs sont indiqués sur une feuille annexe.

Cadre n° IV MANDATAIRE OU REPRÉSENTANT COMMUN; OU ADRESSE POUR LA CORRESPONDANCE

La personne dont l'identité est donnée ci-dessous est/a été désignée pour agir au nom du ou des déposants auprès des autorités internationales compétentes, comme: ☐ mandataire ☒ représentant commun

Nom et adresse : *(Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays.)*

LES LABORATOIRES SERVIER
12, Place de la Défense
92415 COURBEVOIE Cedex
FRANCE

n° de téléphone 01.55.72.60.00

n° de télécopieur 01.55.72.72.13

n° de téléimprimeur

n° sous lequel le mandataire est inscrit auprès de l'office

☐ **Adresse pour la correspondance :** cocher cette case lorsque aucun mandataire ni représentant commun n'est/n'a été désigné et que l'espace ci-dessus est utilisé pour indiquer une adresse spéciale à laquelle la correspondance doit être envoyée.

Suite du cadre n° III AUTRE(S) DÉPOSANT(S) OU (AUTRE(S)) INVENTEUR(S)

Si aucun des sous-cadres suivants n'est utilisé, cette feuille ne doit pas être incluse dans la requête.

Nom et adresse : *(Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays. Le pays de l'adresse indiquée dans ce cadre est l'État où le déposant a son domicile si aucun domicile n'est indiqué ci-dessous.)*

LE DIGUARHER, Thierry
2, rue Jean de la Fontaine
92500 RUEIL MALMAISON
FRANCE

Cette personne est :
- ☐ déposant seulement
- ☒ déposant et inventeur
- ☐ inventeur seulement *(Si cette case est cochée, ne pas remplir la suite.)*

n° sous lequel le déposant est inscrit auprès de l'office

Nationalité *(nom de l'État)* : FR

Domicile *(nom de l'État)* : FR

Cette personne est déposant pour : ☐ tous les États désignés ☐ tous les États désignés sauf les États-Unis d'Amérique ☒ les États-Unis d'Amérique seulement ☐ les États indiqués dans le cadre supplémentaire

Nom et adresse : *(Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays. Le pays de l'adresse indiquée dans ce cadre est l'État où le déposant a son domicile si aucun domicile n'est indiqué ci-dessous.)*

GENESTE, Olivier
Bâtiment A
17, rue Crevel Duval
92500 RUEIL MALMAISON
FRANCE

Cette personne est :
- ☐ déposant seulement
- ☒ déposant et inventeur
- ☐ inventeur seulement *(Si cette case est cochée, ne pas remplir la suite.)*

n° sous lequel le déposant est inscrit auprès de l'office

Nationalité *(nom de l'État)* : FR

Domicile *(nom de l'État)* : FR

Cette personne est déposant pour : ☐ tous les États désignés ☐ tous les États désignés sauf les États-Unis d'Amérique ☒ les États-Unis d'Amérique seulement ☐ les États indiqués dans le cadre supplémentaire

Nom et adresse : *(Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays. Le pays de l'adresse indiquée dans ce cadre est l'État où le déposant a son domicile si aucun domicile n'est indiqué ci-dessous.)*

HICKMAN, John
126, boulevard Pereire
75017 PARIS
FRANCE

Cette personne est :
- ☐ déposant seulement
- ☒ déposant et inventeur
- ☐ inventeur seulement *(Si cette case est cochée, ne pas remplir la suite.)*

n° sous lequel le déposant est inscrit auprès de l'office

Nationalité *(nom de l'État)* : GB

Domicile *(nom de l'État)* : FR

Cette personne est déposant pour : ☐ tous les États désignés ☐ tous les États désignés sauf les États-Unis d'Amérique ☒ les États-Unis d'Amérique seulement ☐ les États indiqués dans le cadre supplémentaire

Nom et adresse : *(Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays. Le pays de l'adresse indiquée dans ce cadre est l'État où le déposant a son domicile si aucun domicile n'est indiqué ci-dessous.)*

Cette personne est :
- ☐ déposant seulement
- ☐ déposant et inventeur
- ☐ inventeur seulement *(Si cette case est cochée, ne pas remplir la suite.)*

n° sous lequel le déposant est inscrit auprès de l'office

Nationalité *(nom de l'État)* :

Domicile *(nom de l'État)* :

Cette personne est déposant pour : ☐ tous les États désignés ☐ tous les États désignés sauf les États-Unis d'Amérique ☐ les États-Unis d'Amérique seulement ☐ les États indiqués dans le cadre supplémentaire

☐ D'autres déposants ou inventeurs sont indiqués sur une feuille annexe.

254

Cadre n° V DÉSIGNATIONS

Le dépôt de la présente requête **vaut**, selon la règle 4.9.a), **désignation** de tous les États contractants liés par le PCT à la date du dépôt international, aux fins de la délivrance de tout titre de protection disponible et, le cas échéant, aux fins de la délivrance à la fois de brevets régionaux et nationaux.

Cependant,

☐ DE Allemagne **n'est désignée** pour aucun titre de protection nationale

☐ KR République de Corée **n'est désignée** pour aucun titre de protection nationale

☐ RU Fédération de Russie **n'est désignée** pour aucun titre de protection nationale

(Les cases mentionnées ci-dessus peuvent être utilisées pour exclure (irrévocablement) les désignations concernées afin d'éviter qu'une demande nationale antérieure dont la priorité est revendiquée ne cesse de produire ses effets en vertu de la législation nationale. Voir les notes relatives au cadre n° V en ce qui concerne les conséquences de telles dispositions de la législation nationale dans ces États et dans certains autres.)

Cadre n° VI REVENDICATION DE PRIORITÉ

La priorité de la ou des demandes antérieures suivantes est revendiquée :

Date de dépôt de la demande antérieure *(jour/mois/année)*	Numéro de la demande antérieure	Lorsque la demande antérieure est une :		
		demande nationale : pays ou membre de l'OMC	demande régionale :* office régional	demande internationale : office récepteur
point 1) 02.02.2007 02 février 2007	07/00741	FR		
point 2)				
point 3)				

☐ D'autres revendications de priorité sont indiquées dans le cadre supplémentaire.

L'office récepteur est prié de préparer et de transmettre au Bureau international une copie certifiée conforme de la ou des demandes antérieures *(seulement si la demande antérieure a été déposée auprès de l'office qui, aux fins de la présente demande internationale, est l'office récepteur)* indiquées ci-dessus sous :

☐ tous les points ☐ le point 1) ☐ le point 2) ☐ le point 3) ☐ autre, voir le cadre supplémentaire

** Si la demande antérieure est une demande ARIPO, indiquer au moins un pays partie à la Convention de Paris pour la protection de la propriété industrielle ou un membre de l'Organisation mondiale du commerce pour lequel cette demande antérieure a été déposée (règle 4.10.b)ii)) :* .....

Cadre n° VII ADMINISTRATION CHARGÉE DE LA RECHERCHE INTERNATIONALE

Choix de l'administration chargée de la recherche internationale (ISA) *(si plusieurs administrations chargées de la recherche internationale sont compétentes pour procéder à la recherche internationale, indiquer l'administration choisie; le code à deux lettres peut être utilisé)* :

ISA /.....

Demande d'utilisation des résultats d'une recherche antérieure; mention de cette recherche *(si une recherche antérieure a été effectuée par l'administration chargée de la recherche internationale ou demandée à cette dernière)* :

Date *(jour/mois/année)*	Numéro	Pays *(ou office régional)*
10/07/2007	FA 690652	FR

Cadre n° VIII DÉCLARATIONS

Les **déclarations** suivantes figurent dans les cadres n° VIII.i) à v) *(cocher ci-dessous la ou les cases appropriées et indiquer dans la colonne de droite le nombre de chaque type de déclaration)* :

		Nombre de déclarations
☐ cadre n° VIII.i)	déclaration relative à l'identité de l'inventeur :	
☐ cadre n° VIII.ii)	déclaration relative au droit du déposant, à la date du dépôt international, de demander et d'obtenir un brevet :	
☐ cadre n° VIII.iii)	déclaration relative au droit du déposant, à la date du dépôt international, de revendiquer la priorité d'une demande antérieure :	
☐ cadre n° VIII.iv)	déclaration relative à la qualité d'inventeur (seulement aux fins de la désignation des États-Unis d'Amérique) :	
☐ cadre n° VIII.v)	déclaration relative à des divulgations non opposables ou à des exceptions au défaut de nouveauté :	

Cadre n° IX BORDEREAU; LANGUE DE DÉPÔT

La présente demande internationale **contient** :

a) **sous forme papier** le nombre de feuilles suivant :

requête (y compris la ou les feuilles pour déclaration)	:	4
description (à l'exception du listage des séquences ou des tableaux y relatifs)	:	109
revendications	:	11
abrégé	:	1
dessins	:	
Sous-total de feuilles	:	125
listage des séquences	:	
tableaux y relatifs	:	
(pour les deux éléments, nombre réel de feuilles s'ils sont déposés sous forme papier, qu'ils soient ou non également déposés sous forme déchiffrable par ordinateur; voir c) ci-après)		
Nombre total de feuilles	:	125

b) ☐ **seulement sous forme déchiffrable par ordinateur** (instruction 801.a)i))
- i) ☐ listage des séquences
- ii) ☐ tableaux y relatifs

c) ☐ **également sous forme déchiffrable par ordinateur** (instruction 801.a)ii))
- i) ☐ listage des séquences
- ii) ☐ tableaux y relatifs

Type et nombre de supports (disquette, CD-ROM, CD-R ou autre) sur lesquels figurent le ou les
- i) ☐ listage des séquences : .....
- ii) ☐ tableaux y relatifs : .....

(exemplaires supplémentaires à indiquer aux points 9.ii) ou 10.ii), dans la colonne de droite)

Le ou les éléments suivants sont **joints à** la présente demande internationale *(cocher la ou les cases appropriées et indiquer dans la colonne de droite le nombre de chaque élément)* :

		Nombre d'éléments
1. ☐ feuille de calcul des taxes	:	
2. ☒ original du pouvoir distinct	:	1
3. ☐ original du pouvoir général	:	
4. ☐ copie du pouvoir général; le cas échéant, numéro de référence :	:	
5. ☐ explication de l'absence d'une signature	:	
6. ☒ document(s) de priorité indiqué(s) dans le cadre n° VI au(x) point(s) :	:	1
7. ☐ traduction de la demande internationale en *(langue)* :	:	
8. ☐ indications séparées concernant des micro-organismes ou autre matériel biologique déposés	:	
9. ☐ listage des séquences sous forme déchiffrable par ordinateur *(indiquer type et nombre de supports)*		
i) ☐ copie remise aux fins de la recherche internationale en vertu de la règle 13*ter* seulement (et non en tant que partie de la demande internationale)	:	
ii) ☐ *(seulement lorsque la case b)i) ou c)i) de la colonne de gauche est cochée)* exemplaires supplémentaires, y compris, le cas échéant, copie remise aux fins de la recherche internationale en vertu de la règle 13*ter*	:	
iii) ☐ avec la déclaration pertinente quant à l'identité entre la copie – ou les exemplaires supplémentaires – et le listage des séquences mentionné dans la colonne de gauche	:	
10. ☐ tableaux sous forme déchiffrable par ordinateur relatifs au listage des séquences *(indiquer type et nombre de supports)*		
i) ☐ copie remise aux fins de la recherche internationale en vertu de l'instruction 802.b-*quater*) seulement (et non en tant que partie de la demande internationale)	:	
ii) ☐ *(seulement lorsque la case b)ii) ou c)ii) de la colonne de gauche est cochée)* exemplaires supplémentaires, y compris, le cas échéant, copie remise aux fins de la recherche internationale en vertu de l'instruction 802.b-*quater*)	:	
iii) ☐ avec la déclaration pertinente quant à l'identité entre la copie – ou les exemplaires supplémentaires – et les tableaux mentionnés dans la colonne de gauche	:	
11. ☒ autres éléments *(préciser)* : rapport de recherche	:	1

Figure des dessins qui doit accompagner l'abrégé :

Langue de dépôt de la demande internationale : français

Cadre n° X SIGNATURE DU DÉPOSANT, DU MANDATAIRE OU DU REPRÉSENTANT COMMUN

À côté de chaque signature, indiquer le nom du signataire et à quel titre l'intéressé signe (si cela n'apparaît pas clairement à la lecture de la requête).

Odile OSTERMANN,
fondée de pouvoir LES LABORATOIRES SERVIER

Réservé à l'office récepteur

1. Date effective de réception des pièces supposées constituer la demande internationale :

2. Dessins :
☐ reçus :
☐ non reçus :

3. Date effective de réception, rectifiée en raison de la réception ultérieure, mais dans les délais, de documents ou de dessins complétant ce qui est supposé constituer la demande internationale :

4. Date de réception, dans les délais, des corrections demandées selon l'article 11.2) du PCT :

5. Administration chargée de la recherche internationale (si plusieurs sont compétentes) : ISA /

6. ☐ Transmission de la copie de recherche différée jusqu'au paiement de la taxe de recherche

Réservé au Bureau international

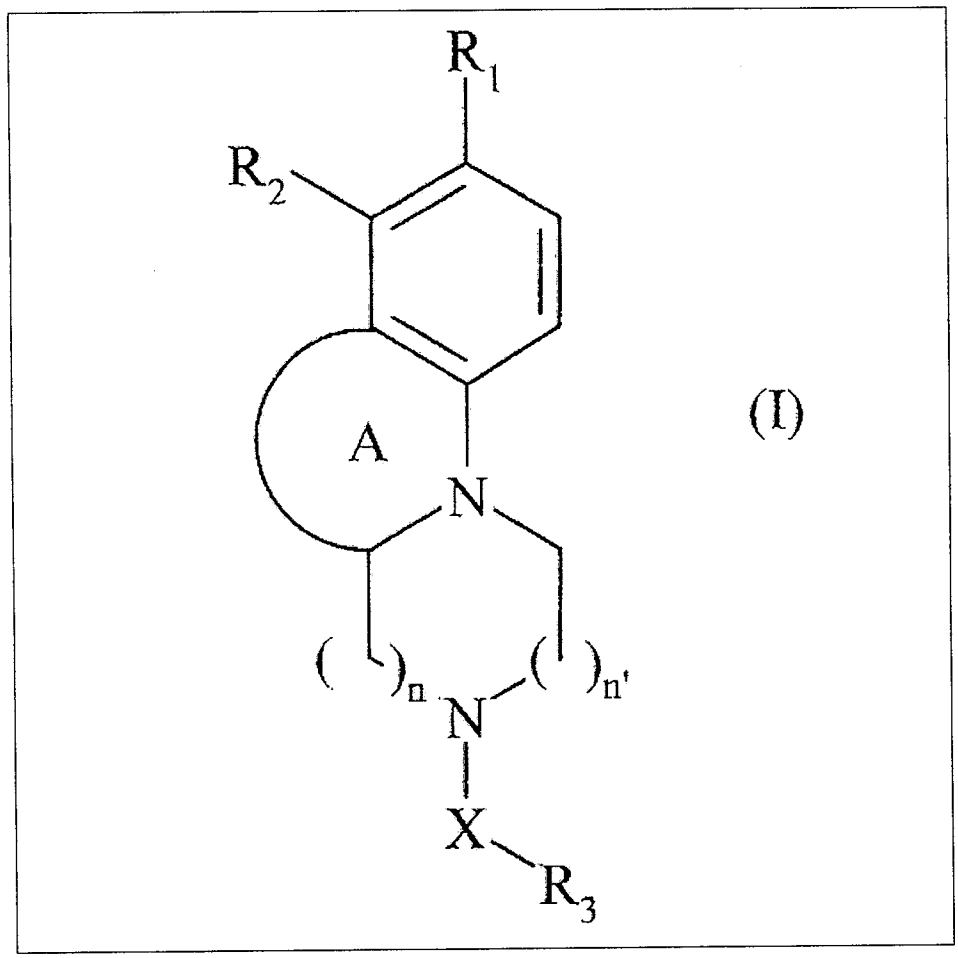
Date de réception de l'exemplaire original par le Bureau international :

ANEXO No. 4

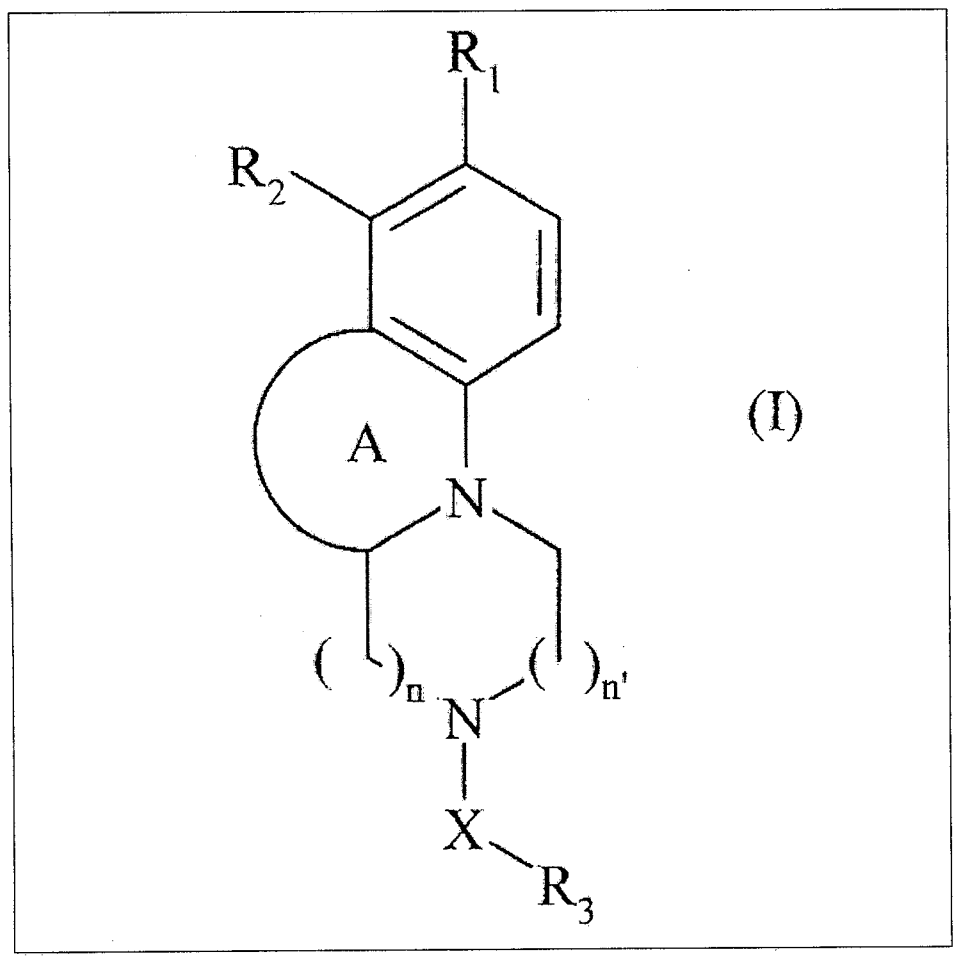
ARTE FINAL 12X12 Y 6X6 CM.

NUEVOS DERIVADOS TRICÍCLICOS, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN.

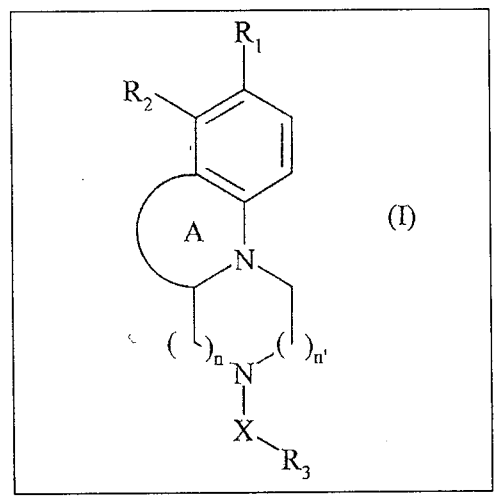
LES LABORATOIRES SERVIER



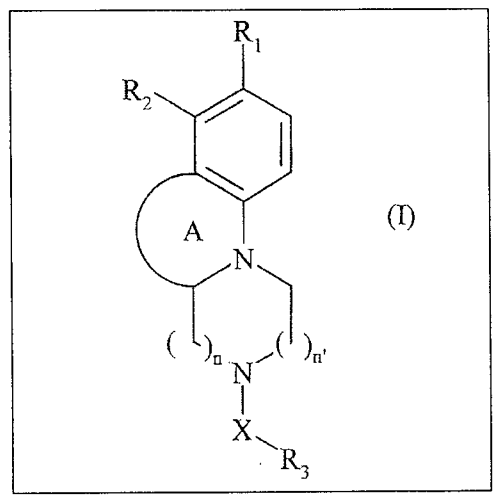
(I)



(I)



(I)



(I)

260

ANEXO No. 5

COMPROBANTE DE PAGO DE LA TASA DE PRESENTACIÓN DE LA SOLICITUD

NUEVOS DERIVADOS TRICÍCLICOS, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN.

LES LABORATOIRES SERVIER

261

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 09-080210- -00000-0000

Fecha: 2009-07-31 18:05:01 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 348

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 56,733
FECHA : JULIO 31 DE 2009

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ALEXANDER BARRETO	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	16977516	30/07/2009	3,304,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
		TOTAL : $	540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

ANEXO No. 6

PUBLICACIÓN DE LA SOLICITUD DE PATENTE

NUEVOS DERIVADOS TRICÍCLICOS, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN.

LES LABORATOIRES SERVIER

44563 PCT

263

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle
Bureau international

PCT

(43) Date de la publication internationale
18 septembre 2008 (18.09.2008)

(10) Numéro de publication internationale
WO 2008/110691 A1

(51) Classification internationale des brevets :
C07D 471/04 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2008/000121

(22) Date de dépôt international : 1 février 2008 (01.02.2008)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0700741 2 février 2007 (02.02.2007) FR

(71) Déposant *(pour tous les États désignés sauf US)* : **LES LABORATOIRES SERVIER** [FR/FR]; 12, place de la Défense, F-92415 Courbevoie Cedex (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants *(pour US seulement)* : **CASARA, Patrick** [FR/FR]; 740, chemin Pré Seigneur, F-78670 Villennes sur Seine (FR). **LE DIGUARHER, Thierry** [FR/FR]; 2, rue Jean de la Fontaine, F-92500 Rueil Malmaison (FR). **GENESTE, Olivier** [FR/FR]; Bâtiment A, 17, rue Crevel Duval, F-92500 Rueil Malmaison (FR). **HICKMAN, John** [GB/FR]; 126, Boulevard Pereire, F-75017 Paris (FR).

(74) Représentant commun : **LES LABORATOIRES SERVIER**; 12, place de la Défense, F-92415 Courbevoie Cedex (FR).

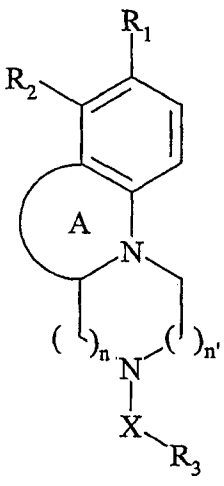
(81) États désignés *(sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible)* : AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés *(sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible)* : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :
— *avec rapport de recherche internationale*
— *avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues*

(54) Title: NOVEL TRICYCLIC DERIVATIVES, METHOD FOR PREPARING SAME AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING SAME

(54) Titre : NOUVEAUX DERIVES TRICYCLIQUES, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT



(I)

(57) **Abstract:** The invention relates to compounds of the formula (I) in which: A is a (hetero)aromatic or not cycle including 5, 6 or 7 links; n and n' are 0, 1 or 2; X is an alkyl chain such as defined in the description; R_3 is an aryl or heteroaryl group; and one of the R_1 or R_2 groups is a hydrogen atom while the other is a group of the formula (II) as defined in the description.

(57) **Abrégé :** Composés de formule (I) dans laquelle : A représente un cycle (hétéro)aromatique ou non contenant 5, 6 ou 7 chaînons, n et n' représentent 0, 1 ou 2, X représente une chaîne alkylène telle que définie dans la description, R_3 représente un groupement aryle ou hétéroaryle, un des groupements R_1 ou R_2 représente un atome d'hydrogène et l'autre représente un groupement de formule (II) tel que défini dans la description.

WO 2008/110691 A1

NOUVEAUX DERIVES TRICYCLIQUES, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT

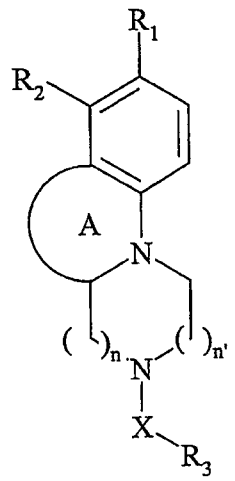
La présente invention concerne de nouveaux dérivés tricycliques, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

Les composés de la présente invention sont nouveaux et présentent des caractéristiques pharmacologiques très intéressantes dans le domaine de l'apoptose et de la cancérologie.

L'apoptose, ou mort cellulaire programmée, est un processus physiologique crucial pour le développement embryonnaire et le maintien de l'homéostasie tissulaire.
La mort cellulaire de type apoptotique fait intervenir des changements morphologiques, tels que la condensation du noyau, la fragmentation de l'ADN, ainsi que des phénomènes biochimiques, tels que l'activation des caspases qui vont dégrader des composants structuraux clés de la cellule pour induire son désassemblage et sa mort. La régulation du processus d'apoptose est complexe et implique l'activation ou la répression de plusieurs voies de signalisation intracellulaire (Cory S. et al., Nature Review Cancer, 2002, 2, 647-656).
Des dérégulations de l'apoptose sont impliquées dans certaines pathologies. Une apoptose accrue est liée aux maladies neurodégénératives telles que la maladie de Parkinson, la maladie d'Alzheimer et l'ischémie. Inversement, des déficiences dans l'exécution de l'apoptose jouent un rôle important dans le développement des cancers et leur chimiorésistance, des maladies auto-immunes, des maladies inflammatoires et des infections virales. Ainsi, l'échappement à l'apoptose fait partie des signatures phénotypiques du cancer (Hanahan D. et al., Cell 2000, 100, 57-70).

Les composés de la présente invention outre leur nouveauté, présentent des propriétés pro-apoptotiques permettant de les utiliser dans les pathologies impliquant un défaut d'apoptose, comme par exemple dans le traitement du cancer.

La présente invention concerne plus particulièrement les composés de formule (I) :



(I)

dans laquelle :

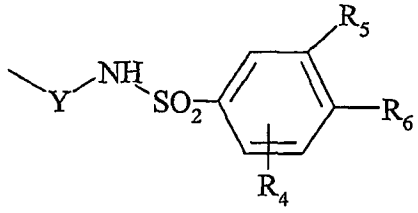
- A représente un cycle aromatique ou non contenant 5, 6 ou 7 chaînons, et pouvant contenir 1 ou 2 hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre et azote, ce dernier pouvant être substitué par un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié,
étant entendu que le cycle A ainsi défini ne peut contenir 2 atomes de soufre ni 2 atomes d'oxygène et que l'un des chaînons peut représenter un groupement C=O,

- n et n', identiques ou différents, représentent 0, 1 ou 2, avec $0 < n + n' < 4$,

- R_3 représente un groupement aryle ou hétéroaryle,

- X représente une chaîne alkylène linéaire ou ramifiée contenant de 1 à 6 atomes de carbone, dont un ou deux des atomes de carbone peut(vent) être remplacé(s) par un atome d'oxygène, un groupement cycloalkylène, un groupement arylène, un groupement hétéroarylène ou un groupement SO_2,

- un des groupements R_1 ou R_2 représente un atome d'hydrogène et l'autre représente un groupement de formule (II) :



(II)

dans laquelle :

- Y représente un groupement C=O ou CH_2,
- R_5 représente un atome d'hydrogène et dans ce cas R_6 représente un atome d'hydrogène ou un groupement $-NR_7R'_7$ ou $-CH_2-NR_7R'_7$ dans lesquels R_7 et R'_7, identiques ou différents, représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié substitué par un ou plusieurs groupements aryle, hétéroaryle, aryloxy, hétéroaryloxy, arylthio, hétéroarylthio, hétérocycloalkyle, ou $-NR_{10}R'_{10}$ dans lequel :
  - * R_{10} et R'_{10}, identiques ou différents, sont choisis parmi hydrogène, alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, aryle et hétéroaryle,
  - * ou bien R_{10} et R'_{10} forment un groupement cyclique ou bicyclique, saturé ou non, éventuellement substitué par un hétéroatome choisi parmi oxygène, azote ou soufre, étant entendu que un ou plusieurs des chaînons peut (peuvent) représenter un groupement C=O ou peut (peuvent) être substitué(s) comme le prévoit la définition de l'hétérocycle ci-dessous,

ou R_5 et R_6 forment avec les deux atomes de carbone qui les portent, un cycle aromatique ou non contenant 5 ou 6 chaînons dont un atome d'azote en para du groupement SO_2, et pouvant contenir en plus de l'atome d'azote un autre atome d'azote et/ou un groupement SO_2, le cycle ainsi défini étant substitué par un groupement R_7 tel que défini précédemment,

- R_4 représente un atome d'halogène ou un groupement NO_2, R_8, SO_2-R_9, alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, ou alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, où R_8 peut prendre toutes les valeurs de R_7 tel que défini précédemment,
- R_9 représente un groupement amino ou un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène,

étant entendu que :

- par "aryle", on entend un groupement phényle, naphtyle ou biphényle,

- par "hétéroaryle", on entend tout groupement mono ou bi-cyclique, possédant au moins une partie aromatique, et contenant 5 à 10 chaînons et pouvant contenir 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre ou azote comme les groupements furane, thiophène, pyrrole, imidazoline, pyridine, quinoléine, isoquinoléine, chromane, indole, benzothiophène, benzofurane, 1,3-benzodioxole et 2,3-dihydro-1,4-benzodioxine,
- par "hétérocycloalkyle", on entend tout groupement non aromatique mono ou bi-cyclique contenant 4 à 10 chaînons et pouvant contenir 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre ou azote,
- par "cycloalkyle", on entend tout groupement non aromatique mono ou bi-cyclique contenant 4 à 10 chaînons,

les groupements aryle, hétéroaryle, hétérocycloalkyle et cycloalkyle ainsi définis pouvant être substitués par 1 à 3 groupements choisis parmi alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un groupement hydroxy ou amino, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, hydroxy, carboxy, formyle, nitro, cyano, amino, polyhalogénoalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkyloxycarbonyle, ou atomes d'halogène,

- par "arylène", "hétéroarylène"et "cycloalkylène", on entend un groupement aryle, hétéroaryle et cycloalkyle respectivement tels que définis précédemment, insérés à la place d'un atome de carbone de la chaîne alkylène,

leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphonique, acétique, trifluoroacétique, lactique, pyruvique, malonique, succinique, glutarique, fumarique, tartrique, maléïque, citrique, ascorbique, oxalique, méthane sulfonique, camphorique, etc...

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

Y représente avantageusement un groupement C=O.

La valeur préférée pour n et n' est 1.

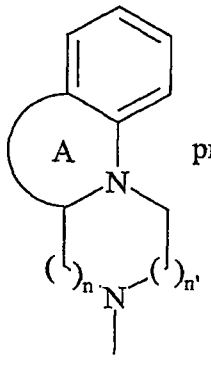
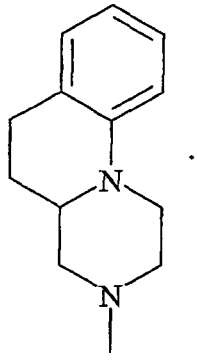
Les groupements R_4 préférés sont les groupements NO_2 et SO_2CF_3.

Les groupements $X\text{-}R_3$ préférés sont les groupements ([1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl éventuellement substitués par un ou plusieurs groupements choisis parmi halogène, cyano, amino, aminométhyl, trifluorométhyl.

R_5 représente de façon préférentielle un atome d'hydrogène.

Les groupements R_7 préférés sont les groupements 1-(*N*,*N*-diméthylamino)-4-(phénylsulfanyl)-butan-3-yle et 1-($NR_{10}R'_{10}$)-4-(phénylsulfanyl)-butan-3-yle, R_{10} et R'_{10} étant tels qu'ils forment un groupement cyclique ou bicyclique, saturé ou non, éventuellement substitué par un hétéroatome choisi parmi oxygène, azote ou soufre.

R'_7 représente avantageusement un atome d'hydrogène.

Le groupement  préféré est le groupement  .

Encore plus particulièrement, l'invention concerne les composés de formule (I) qui sont :

- le *N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phényl

sulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide,

- le *N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phényl sulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide, bistrifluoroacétate,
- le *N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-chloro[1,1'-biphényl]-3-yl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-3-nitro-4-{[2-(phénylsulfanyl)éthyl] amino}benzènesulfonamide,
- le *N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-chloro[1,1'-biphényl]-3-yl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-3-nitro-4-{[2-(phénylsulfanyl)éthyl] amino}benzènesulfonamide, chlorhydrate,
- le *N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-chloro[1,1'-biphényl]-4-yl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-3-nitro-4-{[2-(phénylsulfanyl)éthyl] amino}benzènesulfonamide,
- le *N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-chloro[1,1'-biphényl]-4-yl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-3-nitro-4-{[2-(phénylsulfanyl) éthyl]amino}benzènesulfonamide, chlorhydrate,
- le *N*-{[(4a*S*,*R*)-3-([1,1'-biphényl]-2-ylméthyl)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl]carbonyl}-4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phényl sulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide,
- le *N*-{[(4a*S*,*R*)-3-([1,1'-biphényl]-2-ylméthyl)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl]carbonyl}-4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phényl sulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide, bis(chlorhydrate),
- le *N*-{[(4a*S*,*R*)-3-(2-benzylbenzyl)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl]carbonyl}-3-nitro-4-{[2-(phénylsulfanyl)éthyl]amino}benzènesulfonamide,
- le *N*-{[(4a*S*,*R*)-3-(2-benzylbenzyl)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*] quinolin-8-yl]carbonyl}-3-nitro-4-{[2-(phénylsulfanyl)éthyl]amino}benzènesulfonamide, chlorhydrate,
- le 3-nitro-*N*-({(4a*S*,*R*)-3-[2-(2-phényléthyl)benzyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-{[2-(phénylsulfanyl)éthyl]amino} benzènesulfonamide,
- le *N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-

pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-3-nitro-4-{[2-(phénylsulfanyl)éthyl] amino}benzènesulfonamide,

- le *N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-3-nitro-4-[(2-phénoxyéthyl)amino] benzènesulfonamide,
- le *N*-{[(4a*S*,*R*)-3-([1,1'-biphényl]-2-ylméthyl)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino [1,2-*a*]quinolin-8-yl]carbonyl}-3-nitro-4-[(3-phénylpropyl)amino]benzènesulfonamide,
- le 4-[(2-anilinoéthyl)amino]-*N*-{[(4a*S*,*R*)-3-([1,1'-biphényl]-2-ylméthyl)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl]carbonyl}-3-nitrobenzènesulfonamide,
- le *N*-{[(4a*S*,*R*)-3-([1,1'-biphényl]-2-ylméthyl)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino [1,2-*a*]quinolin-8-yl]carbonyl}-4-{[3-(diméthylamino)propyl][2-(phénylsulfanyl) éthyl]amino}-3-nitrobenzènesulfonamide,
- le *N*-{[(4a*S*,*R*)-3-([1,1'-biphényl]-2-ylméthyl)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino [1,2-*a*]quinolin-8-yl]carbonyl}-4-{[3-(diméthylamino)propyl][2-(phénylsulfanyl) éthyl]amino}-3-nitrobenzènesulfonamide, chlorhydrate,
- le *N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-{[3-(diméthylamino)propyl]amino}-3-nitrobenzènesulfonamide,
- le *N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)benzènesulfonamide,
- le 4-{[(2-aminoéthyl)(2-phényléthyl)amino]méthyl}-*N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl} carbonyl)benzènesulfonamide,
- le 4-{[(2-aminoéthyl)(2-phényléthyl)amino]méthyl}-*N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl} carbonyl)benzènesulfonamide tris(trifluoroacétate),
- le *N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-7-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phényl sulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide,
- le *N*-{[(4a*S*,*R*)-3-([1,1'-biphényl]-2-ylméthyl)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino

[1,2-*a*]quinolin-7-yl]carbonyl}-4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl) méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide,

- le *N*-{[2-([1,1'-biphényl]-2-ylméthyl)-1,2,3,4-tétrahydropyrazino[1,2-*a*]indol-8-yl] carbonyl}-4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide,
- le *N*-{[2-([1,1'-biphényl]-2-ylméthyl)-1,2,3,4-tétrahydropyrazino[1,2-*a*]indol-8-yl] carbonyl}-4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide, bis(chlorhydrate),
- le *N*-({2-[(4'-chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-1,2,3,4-tétrahydro pyrazino[1,2-*a*] indol-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl] propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide,
- le *N*-({2-[(4'-chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-1,2,3,4-tétrahydro pyrazino[1,2-*a*] indol-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl] propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide, bis(chlorhydrate),
- le *N*-({(10a*S*,*R*)-2-[(4'-chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-1,2,3,4,10,10a-hexahydro pyrazino[1,2-*a*]indol-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phényl sulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide,
- le *N*-({(4a*R*)-3-[(4'-chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phényl sulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide,
- le *N*-({(4a*R*)-3-[(4'-chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phényl sulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide, bis(chlorhydrate),
- le *N*-({(4a*S*)-3-[(4'-chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phényl sulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide,
- le *N*-({(4a*S*)-3-[(4'-chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phényl sulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide, bis(chlorhydrate),
- le *N*-{[(4a*S*)-3-([1,1'-biphényl]-2-ylméthyl)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino [1,2-*a*]quinolin-8-yl]carbonyl}-4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl) méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide,

- le *N*-{[(4a*S*)-3-([1,1'-biphényl]-2-ylméthyl)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino [1,2-*a*]quinolin-8-yl]carbonyl}-4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl) méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide, bis(chlorhydrate),
- le *N*-{[(4a*R*)-3-([1,1'-biphényl]-2-ylméthyl)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino [1,2-*a*]quinolin-8-yl]carbonyl}-4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl) méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide,
- le *N*-{[(4a*R*)-3-([1,1'-biphényl]-2-ylméthyl)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino [1,2-*a*]quinolin-8-yl]carbonyl}-4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl) méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide, tris(chlorhydrate),
- le *N*-{[(4a*S,R*)-3-([1,1'-biphényl]-2-ylsulfonyl)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl]carbonyl}-3-nitro-4-{[2-(phénylsulfanyl)éthyl] amino}benzènesulfonamide,
- le *N*-({(4a*S,R*)-3-[(4'-chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-{(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phényl sulfanyl)méthyl]propyl}-3,4-dihydro-2*H*-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide 1,1-dioxide,
- le *N*-({(4a*S,R*)-3-[(4'-chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-{(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phényl sulfanyl)méthyl]propyl}-4*H*-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide 1,1-dioxide,
- *N*-({(10aα)-2-[(4'-Chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-1,2,3,4,10,10a-hexahydropyrazino[1,2-*a*]indol-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide, bischlorhydrate,
- *N*-({(10aβ)-2-[(4'-Chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-1,2,3,4,10,10a-hexahydropyrazino[1,2-*a*]indol-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide, bischlorhydrate,
- *N*-({(10aα)-2-[(4'-chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-1,2,3,4,10,10a-hexahydropyrazino[1,2-*a*]indol-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(4-morpholinyl)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide, bischlorhydrate,
- *N*-({(10aα)-2-[(4'-chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-1,2,3,4,10,10a-

hexahydropyrazino[1,2-*a*]indol-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(4-morpholinyl)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-[(trifluorométhyl)sulfonyl]benzènesulfonamide, bischlorhydrate,

- *N*-[((4a*R*)-3-{[2-(4-chlorophényl)-5,5-diméthyl-1-cyclohexén-1-yl]méthyl}-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1H-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl)carbonyl]-4-({(1*R*)-3-(4-morpholinyl)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-[(trifluorométhyl) sulfonyl]benzènesulfonamide, bischlorhydrate,
- *N*-[((10a*β*)-2-{[2-(4-chlorophényl)-5,5-diméthyl-1-cyclohexén-1-yl]méthyl}-1,2,3,4,10,10a-hexahydropyrazino[1,2-*a*]indol-8-yl)carbonyl]-4-({(1*R*)-3-(4-morpholinyl)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-[(trifluorométhyl) sulfonyl]benzènesulfonamide, bischlorhydrate,
- *N*-[((4a*R*)-3-{[4-(4-chlorophényl)-3-pyridyl]méthyl}-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1H-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl)carbonyl]-4-({(1*R*)-2-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]éthyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide, trichlorhydrate,
- *N*-({(4a*R*)-3-[(4-amino-4'-chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide, trichlorhydrate,
- *N*-[((4a*R*)-3-{[4-(aminométhyl)-4'-chloro[1,1'-biphényl]-2-yl]méthyl}-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl)carbonyl]-4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide, trichlorhydrate,
- *N*-[((4a*R*)-3-{[3'-fluoro-4'-chloro[1,1'-biphényl]-2-yl]méthyl}-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl)carbonyl]-4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide, bischlorhydrate,
- *N*-[((4a*R*)-3-{[4'-(trifluorométhyl)[1,1'-biphényl]-2-yl]méthyl}-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl)carbonyl]-4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide, bischlorhydrate,
- *N*-[((4a*R*)-3-{[4'-cyano[1,1'-biphényl]-2-yl]méthyl}-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl)carbonyl]-4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-

[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide, bischlorhydrate,

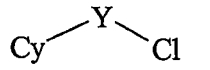
- *N*-({(4a*R*)-3-[2-(1,3-benzodioxol-5-yl)benzyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide, bischlorhydrate,
- *N*-({(4a*R*)-3-[(4'-chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(4-morpholinyl)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide, bischlorhydrate,
- *N*-({(4a*R*)-3-[(4'-chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(4-morpholinyl)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-[(trifluorométhyl)sulfonyl] benzènesulfonamide, bischlorhydrate,
- *N*-({(4a*R*)-3-[(4'-chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(4-méthyl-1-pipérazinyl)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide, bischlorhydrate,
- *N*-({(4a*R*)-3-[(4'-chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(1-pipéridyl)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide, bischlorhydrate,
- *N*-({(4a*R*)-3-[(4'-chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(1-pyrrolidinyl)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide, bischlorhydrate,
- *N*-({(4a*R*)-3-[(4'-chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(3,6-dihydro-1(2*H*)-pyridyl)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide, bischlorhydrate,
- *N*-({(4a*R*)-3-[(4'-chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(1-azépanyl)-1-

[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide, bischlorhydrate,

- *N*-({(4a*R*)-3-[(4'-chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3--((1*R*,5*S*)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide, bischlorhydrate,
- le *N*-({(4a*R*)-3-[(4'-chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phényl sulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide,sodium,

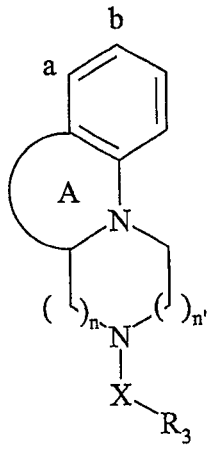
Les énantiomères, diastéréoisomères ainsi que les sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable des composés préférés de l'invention font partie intégrante de l'invention.

L'invention s'étend également au procédé de préparation des composés de formule (I) caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ le composé de formule (III) :



(III)

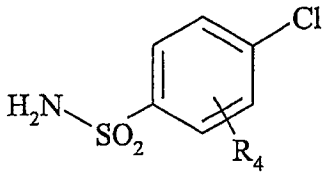
dans laquelle Y est tel que défini dans la formule (I) et Cy représente un système tricyclique fusionné de formule (IV) :



(IV)

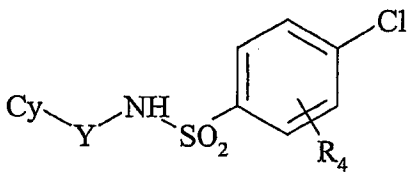
dans laquelle A, X, n, n' et R_3, sont tels que définis dans la formule (I), le groupement -Y-Cl étant rattaché en position a ou b du système tricyclique ainsi défini,

composé de formule (III) sur lequel on condense en milieu basique en présence ou non d'un agent de couplage, le composé de formule (V) :



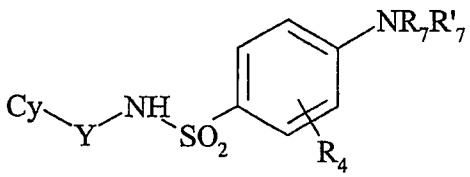
(V)

dans laquelle R_4 est tel que défini dans la formule (I),
pour obtenir le composé de formule (VI) :



(VI)

dans laquelle Cy, Y et R_4 sont tels que définis précédemment,
sur lequel on condense le composé de formule $HNR_7R'_7$ dans laquelle R_7 et R'_7 sont tels que définis dans la formule (I) pour conduire au composé de formule (I/a), cas particulier des composés de formule (I) :

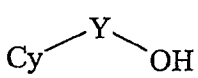


(I/a)

dans laquelle Cy, Y, R_4, R_7 et R'_7 sont tels que définis précédemment,
qui peut être purifié selon une technique classique de séparation, que l'on transforme, si on le souhaite, en ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable et dont on sépare éventuellement les isomères selon une technique classique de séparation.

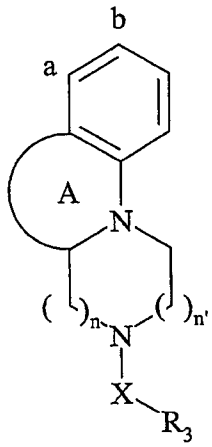
Les composés de formules (III) et (V) sont soit commerciaux, soit accessibles à l'homme du métier par des réactions chimiques classiques et décrites dans la littérature.

Une variante avantageuse concerne le procédé de préparation des composés de formule (I) caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ le composé de formule (III') :



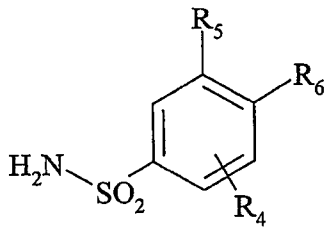
(III')

dans laquelle Y est tel que défini dans la formule (I) et Cy représente un système tricyclique fusionné de formule (IV) :



(IV)

dans laquelle A, X, R_3, n et n' sont tels que définis dans la formule (I), le groupement -Y-OH étant rattaché en position a ou b du système tricyclique ainsi défini,
composé de formule (III') sur lequel on condense en milieu basique en présence d'un agent de couplage, le composé de formule (VII) :



(VII)

dans laquelle R_4, R_5 et R_6 sont tels que définis dans la formule (I),
pour conduire au composé de formule (I) qui peut être purifié selon une technique classique de séparation, que l'on transforme, si on le souhaite, en ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable et dont on sépare éventuellement les isomères selon une technique classique de séparation.

Les composés de formule (III') et (VII) sont soit commerciaux, soit accessibles à l'homme du métier par des réactions chimiques classiques et décrites dans la littérature.

L'étude pharmacologique des dérivés de l'invention a montré qu'ils possédaient des propriétés pro-apoptotiques. La capacité à réactiver le processus apoptotique dans les cellules cancéreuses représente un intérêt thérapeutique majeur dans le traitement des cancers.
Plus particulièrement, les composés selon l'invention seront utiles dans le traitement des cancers chimio ou radiorésistants, ainsi que dans les hémopathies malignes et le cancer du poumon à petites cellules.
Parmi les traitements des cancers envisagés on peut citer, sans s'y limiter, les cancers de la vessie, du cerveau, du sein, de l'utérus, les leucémies lymphoïdes chroniques, les cancers du colon, de l'œsophage, du foie, les leucémies lymphoblastiques, les lymphomes folliculaires, les mélanomes, les hémopathies malignes, les myélomes, les cancers de l'ovaire, les cancers du poumon non à petites cellules, les cancers de la prostate et les cancers du poumon à petites cellules.

La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques contenant au moins un composé de formule (I) seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer, plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale, nasale, per ou transcutanée, rectale, perlinguale, oculaire ou respiratoire et notamment les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les sachets, les paquets, les gélules, les glossettes, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, les pommades, les gels dermiques, et les ampoules buvables ou injectables.

La posologie varie selon le sexe, l'âge et le poids du patient, la voie d'administration, la nature de l'indication thérapeutique, ou des traitements éventuellement associés et s'échelonne entre 0,01 mg et 1 g par 24 heures en une ou plusieurs prises.

Par ailleurs, la présente invention concerne également l'association d'un composé de formule (I) avec un agent anticancéreux choisi parmi les agents génotoxiques, les poisons mitotiques, les anti-métabolites, les inhibiteurs du protéasome, ou les inhibiteurs de kinase,

ainsi que l'utilisation de ce type d'association pour la fabrication de médicaments utiles dans le traitement du cancer.

Les composés de l'invention peuvent également être utilisés en association avec une radiothérapie dans le traitement du cancer.

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

Préparation 1 : Acide (4a*S*,*R*)-3-[(4'-chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylique, chlorhydrate

Stade A : 6-Méthoxy-2-quinolinecarbaldéhyde

A une solution de 6-méthoxy-2-méthylquinoline (42 g) dans 400 ml du mélange dioxane/H_2O (5 %) on ajoute par portions de l'oxyde de sélénium, puis l'ensemble est chauffé à reflux durant une nuit. On laisse refroidir on filtre le métal et on concentre à sec. Le solide marron foncé obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (Heptane/AcOEt 80/20) pour conduire au produit du titre sous la forme d'un solide blanc.

Stade B : 2-{[(6-Méthoxy-2-quinolinyl)méthyl]amino}éthanol

A une suspension du composé obtenu au Stade A (28 g) dans 200 ml de EtOH on ajoute 9,5 ml de 3-aminopropanol et l'ensemble est porté à reflux sous Dean-Stark durant une nuit. Le milieu réactionnel est ensuite concentré à sec puis repris avec un volume de 200 ml de EtOH placé à 0°C, et on ajoute 14 g de $NaBH_4$ par portions. L'ensemble est ensuite chauffé à reflux une nuit. Le milieu réactionnel est ensuite concentré à sec, hydrolysé avec H_2O et extrait avec CH_2Cl_2. Après séchage sur $MgSO_4$, concentration à sec, on obtient une huile qui cristallise progressivement. Les cristaux sont ensuite triturés dans le diisopropyl ether, filtrés et séchés pour conduire au produit du titre sous la forme de cristaux beiges.

Stade C : 2-{[(6-Méthoxy-1,2,3,4-tétrahydro-2-quinolinyl)méthyl]amino}éthanol

A une solution du composé obtenu au Stade B (33 g) dans un mélange 50/50 MeOH/KOH 1M (1,2l), on ajoute par portions 169 g de nickel de Raney. L'ensemble est ensuite agité à température ambiante une nuit. Le métal est ensuite filtré et le filtrat concentré à sec. Le résidu est ensuite repris avec CH_2Cl_2, hydrolysé avec H_2O puis extrait plusieurs fois avec CH_2Cl_2. Les extraits sont ensuite regroupés, séchés sur $MgSO_4$, filtrés et concentrés à sec. Les cristaux obtenus sont triturés dans le diisopropyl ether, filtrés et séchés pour conduire au produit du titre sous la forme de cristaux blancs.

Stade D : (4a*S*,*R*)- 8-Méthoxy-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline

A une suspension du composé obtenu au Stade C (10 g) dans 200 ml d'*o*-xylène, on ajoute P_2O_5 (18 g). L'ensemble est ensuite chauffé à 150°C une nuit. On laisse refroidir, on concentre à sec puis on hydrolyse lentement à froid avec H_2O, puis on ajoute lentement à froid NaOH 5N et l'ensemble est agité à température ambiante 30 minutes. Le milieu réactionnel est ensuite extrait plusieurs fois avec CH_2Cl_2, séché sur $MgSO_4$ et concentré à sec. On obtient une huile brune correspondant au produit du titre qui est utilisée directement sans purification pour l'étape suivante.

Stade E : (4a*S*,*R*)-3-Benzyl-8-méthoxy-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*] quinoline

Le composé obtenu au Stade D (7 g) est solubilisé dans 100 ml de DMF, puis on ajoute successivement 8,85 g de K_2CO_3, 4,2 ml de bromure de benzyle et 100 mg de NaI et l'ensemble est chauffé à 80°C pendant 2 h. On concentre à sec et on reprend avec AcOEt. On lave la phase organique avec H_2O puis avec une solution saturée de LiCl puis avec une solution saturée de NaCl. La phase organique est séchée sur $MgSO_4$ et concentrée à sec. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (Heptane/AcOEt 95/5) pour conduire au produit du titre sous la forme d'un solide blanc crémeux .

Stade F : (4a*S*,*R*)-3-Benzyl-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl trifluoro méthanesulfonate

A une solution du composé obtenu au Stade E (5 g) dans 100 ml de CH_2Cl_2 placée à 0°C on ajoute une solution de BBr_3/CH_2Cl_2 1M puis l'ensemble est agité progressivement à température ambiante. La température et l'agitation sont maintenues durant une nuit. Puis on se place à 0°C et on ajoute lentement 50 mL de MeOH et le mélange est agité à température ambiante pendant 30 minutes. Le milieu réactionnel est ensuite concentré à sec repris plusieurs fois avec du diisopropyléther. Les cristaux beiges obtenus sont alors filftrés et séchés. Ceux si sont ensuite solubilisés dans 100 ml de CH_2Cl_2, on ajoute goutte à goutte 11,6 ml de Et_3N et le donneur de triflate (8,84 g), puis l'ensemble est agité à température ambiante. On hydrolyse avec H_2O puis on extrait 2 fois avec CH_2Cl_2. Les extraits organiques sont regroupés, séchés sur $MgSO_4$ et concentrés à sec. Le résidu est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de silice (Heptane/AcOEt 9/1) pour conduire au produit du titre sous la forme de cristaux blancs crémeux.

Stade G : (4a*S*,*R*)-3-Benzyl-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylate de méthyle

Le composé obtenu au Stade F (3,6 g) est solubilisé dans 100 ml d'un mélange DMSO/MeOH (3/2) puis on ajoute successivement 2,6 ml de Et_3N, 0,19 g de $Pd(OAc)_2$ et 0,935 g de ligand dppf, on dégaze sous argon 20 minutes puis on fait buller le monoxyde de carbone pendant 30 minutes puis on sature avec le monoxyde de carbone pendant 15 minutes. L'ensemble est ensuite fermé hermétiquement et chauffé à 65 °C pendant 3 h. On laisse refroidir et on chasse le monoxyde de carbone par l'argon. Le milieu réactionnel est ensuite hydrolysé avec H_2O puis extrait avec AcOEt. Les extraits organiques sont regroupés, séchés sur $MgSO_4$ et concentrés à sec. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice pour conduire au produit du titre sous la forme d'une huile qui cristallise.

Stade H : (4a*S,R*)-2,3,4,4a,5,6-Hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylate de méthyle

A une solution du composé obtenu au Stade G (3,2 g) dans 100 ml d'un mélange THF/MeOH (50/50), on ajoute successivement 0,64 g de Pd/C 10 % puis 2,4 g de NH_4COOH et l'ensemble est chauffé à 50°C pendant 4 h. Le milieu réactionnel est ensuite refroidi puis filtré et concentré à sec. Le solide obtenu est repris dans de l'éther diisopropylique, trituré, filtré et concentré à sec pour conduire au produit du titre sous la forme d'un solide blanc.

Stade I : (4a*S,R*)-3-[(4'-Chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylate de méthyle

Le composé obtenu au Stade H (7 g) est solubilisé dans 100 ml de DMF, puis on ajoute successivement 8,85 g de K_2CO_3, 4,2 ml de 4-chloro-2'-(chlorométhyl)-1,1'-biphényle et 100 mg de NaI et l'ensemble est chauffé à 80°C pendant 2 heures. On concentre à sec, on reprend avec AcOEt et on lave avec H_2O, une solution saturée de LiCl puis avec une solution saturée de NaCl. La phase organique est séchée sur $MgSO_4$ et concentrée à sec. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (heptane/AcOEt 95/5) pour conduire au produit du titre sous la forme d'un solide blanc crémeux.

Stade J : Acide (4a*S,R*)-3-[(4'-chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylique, chlorhydrate

A une solution de 0,5 g du composé obtenu au Stade I dans 9 ml de dioxane on ajoute 9 ml d'HCl 6N. L'ensemble est ensuite chauffé à reflux 4 h puis concentré à sec. Le solide résultant est trituré dans l'éther diisopropylique, filtré et séché pour conduire au composé du titre sous la forme d'un solide blanc/bleuté.

Préparation 2 : Acide (4a*S*,*R*)-3-[(4'-chloro[1,1'-biphényl]-3-yl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylique

On procède comme dans la Préparation 1 en remplaçant au Stade I le 4-chloro-2'-(chlorométhyl)-1,1'-biphényle par le 4-chloro-3'-(chlorométhyl)-1,1'-biphényle.

Préparation 3 : Acide (4a*S*,*R*)-3-[(4'-chloro[1,1'-biphényl]-4-yl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylique, chlorhydrate

On procède comme dans la Préparation 1 en remplaçant au Stade I le 4-chloro-2'-(chlorométhyl)-1,1'-biphényle par le 4-chloro-4'-(chlorométhyl)-1,1'-biphényle.

Préparation 4 : Acide (4a*S*,*R*)-3-([1,1'-biphényl]-2-ylméthyl)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylique, chlorhydrate

On procède comme dans la Préparation 1 en remplaçant au Stade I le 4-chloro-2'-(chlorométhyl)-1,1'-biphényle par le 2-(chlorométhyl)-1,1'-biphényle.

Préparation 5 : Acide (4a*S*,*R*)-3-(2-benzylbenzyl)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*] quinoline-8-carboxylique, chlorhydrate

On procède comme dans la Préparation 1 en remplaçant au Stade I le 4-chloro-2'-(chlorométhyl)-1,1'-biphényle par le 1-benzyl-2-(chlorométhyl)benzène.

Préparation 6 : Acide (4a*S*,*R*)-3-[2-(2-phényléthyl)benzyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylique, chlorhydrate

On procède comme dans la Préparation 1 en remplaçant au Stade I le 4-chloro-2'-(chlorométhyl)-1,1'-biphényle par le 1-(chlorométhyl)-2-(2-phényléthyl)benzène.

Préparation 7 : Acide (4a*S*,*R*)-3-[(4'-chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-7-carboxylique, chlorhydrate

On procède comme dans la Préparation 1 en remplaçant au Stade A la 6-méthoxy-2-méthylquinoline par la 5-méthoxy-2-méthylquinoline.

Préparation 8 : Acide (4a*S*,*R*)-3-([1,1'-biphényl]-2-ylméthyl)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-7-carboxylique, chlorhydrate

On procède comme dans la Préparation 1 en remplaçant au Stade A la 6-méthoxy-2-méthylquinoline par la 5-méthoxy-2-méthylquinoline, et au Stade I le 4-chloro-2'-(chlorométhyl)-1,1'-biphényle par le 2-(chlorométhyl)-1,1'-biphényle.

Préparation 9 : Acide 2-([1,1'-biphényl]-2-ylméthyl)-1,2,3,4-tétrahydropyrazino[1,2-*a*]indole-8-carboxylique, chlorhydrate

Stade A : 5-Méthoxy-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle

A une suspension de 20 g d'acide 5-méthoxy-1H-indole-2carboxylique dans 100 ml d'éthanol absolu placée à 0°C on ajoute goutte à goutte via une ampoule à brome 14,5 ml de chlorure de thionyle. On laisse revenir progressivement à température ambiante après l'addition, puis on chauffe à léger reflux pendant 4 h. On concentre ensuite le milieu réactionnel puis le solide résultant est trituré dans l'éther diisopropylique, filtré et séché. Le produit du titre est obtenu sous la forme d'un solide brun foncé.

Stade B : 1-(Cyanométhyl)-5-méthoxy-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle

A une suspension de 5,7 g de NaH (60 %) dans 100 ml de DMF anhydre on ajoute goutte à goutte via une ampoule à brome 20,8 g du composé obtenu au Stade A en solution dans 150 ml de DMF anhydre, on laisse agiter 30 minutes à température ambiante puis on ajoute 12 ml de chloroacétonitrile et l'ensemble est agité la nuit à température ambiante. Le milieu réactionnel est ensuite concentré à sec, repris à l'AcOEt, hydrolysé avec H_2O, puis extrait 2 fois avec AcOEt. Les phases organiques sont ensuite combinées, lavées avec une solution saturée de LiCl puis avec une solution saturée en NaCl, séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées à sec. Le solide est ensuite purifié par chromatographie sur gel de silice (Heptane/AcOEt 95/5) pour conduire au produit du titre sous la forme d'un solide jaunâtre.

Stade C : 8-Méthoxy-1,2,3,4-tétrahydropyrazino[1,2-*a*]indole

A 7,35 g d'une solution du composé obtenu au Stade B dans 150 ml de THF anhydre placée à 0°C on ajoute goutte à goutte via une ampoule à brome 57 ml d'une solution commerciale d'hydrure d'aluminium 1M dans le THF. On laisse revenir progressivement à température ambiante puis on chauffe à léger reflux pendant 3h. On laisse refroidir puis on se place à 0 °C et on hydrolyse lentement avec une solution saturée de sel de Rochelle. Le milieu réactionnel est ensuite extrait avec AcOEt. Les extraits organiques sont regroupés, lavés avec une solution saturée NaCl, séchés sur $MgSO_4$ et concentrés à sec. On obtient 5,7 g d'une huile brune correspondant au produit du titre.

Stade D : 2-([1,1'-Biphényl]-2-ylméthyl)-8-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydropyrazino[1,2-*a*]indole

On procède comme au Stade I de la Préparation 1 à partir du composé obtenu au Stade C en remplaçant le 4-chloro-2'-(chlorométhyl)-1,1'-biphényle par le 2-(chlorométhyl)-1,1'-biphényle. Le produit du titre est obtenu sous la forme d'un solide jaunâtre.

Stade E : 2-([1,1'-Biphényl]-2-ylméthyl)-1,2,3,4-tétrahydropyrazino[1,2-*a*]indol-8-yl trifluorométhanesulfonate

On procède comme au Stade F de la Préparation 1. Le produit du titre est obtenu sous la forme d'un solide jaune-orangé.

Stade F : 2-([1,1'-Biphényl]-2-ylméthyl)-1,2,3,4-tétrahydropyrazino[1,2-*a*]indole-8-carboxylate de méthyle

On procède comme au Stade G de la Préparation 1. Le produit du titre est obtenu sous la forme d'un solide jaunâtre.

Stade G : Acide 2-([1,1'-biphényl]-2-ylméthyl)-1,2,3,4-tétrahydropyrazino[1,2-*a*]indole-8-carboxylique, chlorhydrate

On procède comme au Stade J de la Préparation 1. Le produit du titre est obtenu sous la forme d'un solide jaunâtre.

Préparation 10 : Acide 2-[(4'-chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-1,2,3,4-tétrahydro pyrazino[1,2-*a*]indole-8-carboxylique, chlorhydrate

On procède comme dans la Préparation 9 en remplaçant au Stade D le 2-(chlorométhyl)-1,1'-biphényle par le 4-chloro-2'-(chlorométhyl)-1,1'-biphényle.

Préparation 11 : Acide (10a*S*,*R*)-2-[(4'-chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-1,2,3,4,10,10a-hexahydropyrazino[1,2-*a*]indole-8-carboxylique, chlorhydrate

Stade A : 2-[(4'-Chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-1,2,3,4-tétrahydropyrazino[1,2-*a*]indole-8-carboxylate de méthyle

On procède comme dans la Préparation 9 Stades A à F en remplaçant au Stade D le 2-(chlorométhyl)-1,1'-biphényle par le 4-chloro-2'-(chlorométhyl)-1,1'-biphényle.

Stade B : (10a*S*,*R*)-2-[(4'-Chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-1,2,3,4,10,10a-hexahydropyrazino [1,2-*a*]indole-8-carboxylate de méthyle

A une solution de 0,2 g du composé obtenu au Stade A dans 5 ml d'acide acétique, on additionne à température ambiante 0,158 g de $NaBH_3CN$. Le milieu réactionnel est agité pendant 48h. On hydrolyse le milieu avec une solution saturée de $NaHCO_3$ puis on extrait avec AcOEt. Les phases organiques sont réunies puis lavées avec une solution saturée de NaCl, puis séchées sur $MgSO_4$, filtrées et évaporées à sec. Le composé du titre est ensuite purifié par chromatographie sur gel de silice.

Stade C : Acide (10a*S*,*R*)-2-[(4'-chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-1,2,3,4,10,10a-hexahydropyrazino[1,2-*a*]indole-8-carboxylique, chlorhydrate

On procède comme au Stade J de la Préparation 1 à partir du composé obtenu au Stade B.

Préparation 12 : Acide (4a*S*)-3-[(4'-chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylique, chlorhydrate

Stade A : (4a*S*)-8-Méthoxy-3-[(2*S*)-2-méthoxy-2-phényléthanoyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline

Dans un premier temps, à une solution de 4,94 g d'acide S-méthoxyphénylacétique dans 100 ml de CH_2Cl_2, on additionne 36,5 ml de chlorure de thionyle. On chauffe le milieu réactionnel à 40°C pendant une demie journée puis on le laisse refroidir à température ambiante. On évapore à sec et on obtient une huile. Dans un second temps, à une solution de 6,18 g du composé obtenu au Stade D de la Préparation 1 dans 120 ml de CH_2Cl_2 et 240 ml de NaOH 1N, on additionne l'huile obtenue précédemment dans 120 ml de CH_2Cl_2. On agite le tout vigoureusement à température ambiante pendant 1 h. On sépare les deux phases

et on extrait une fois avec CH_2Cl_2. Après un lavage avec une solution saturée en NaCl et un séchage sur $MgSO_4$, on concentre à sec. Le mélange est purifiée par chromatographie flash sur gel de silice (éther de pétrole/AcOEt 80/20) et conduit au mélange des deux diastéréoisomères sous la forme d'une huile.
La séparation des diastéréoisomères est ensuite réalisée par chromatographie liquide préparative optique sur chiralpak AD avec comme solvant et éluant EtOH.

Stade B : (4a*S*)-8-Méthoxy-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline

A une solution de 3,91 g du composé obtenu au Stade A dans 150 ml de THF on additionne 9,6 g de KO*t*Bu. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante une demie journée plus une nuit. On évapore le THF puis le milieu réactionnel est hydrolysé avec H_2O et extrait avec AcOEt. Après un lavage avec une solution saturée en NaCl puis un séchage sur $MgSO_4$, on concentre à sec. Le mélange est purifié par chromatographie flash sur gel de silice (CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH(95/5/0,5)) pour conduire au produit du titre sous la forme d'une huile.

Stade C : Acide (4a*S*)-3-[(4'-chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylique, chlorhydrate

On procède comme dans les Stades E à J de la Préparation 1 à partir du composé obtenu au Stade B.

Préparation 13 : Acide (4a*R*)-3-[(4'-chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylique, chlorhydrate

On procède comme dans la Préparation 12 en prenant au Stade A l'autre diastéréoisomère obtenu.

Préparation 14 : Acide (4a*S*)-3-([1,1'-biphényl]-2-ylméthyl)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylique, chlorhydrate

On procède comme dans la Préparation 12, et en remplaçant au Stade I de la Préparation 1 le 4-chloro-2'-(chlorométhyl)-1,1'-biphényle par le 2-(chlorométhyl)-1,1'-biphényle.

Préparation 15 : Acide (4a*R*)-3-([1,1'-biphényl]-2-ylméthyl)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylique, chlorhydrate

On procède comme dans la Préparation 13, et en remplaçant au Stade I de la Préparation 1 le 4-chloro-2'-(chlorométhyl)-1,1'-biphényle par le 2-(chlorométhyl)-1,1'-biphényle.

Préparation 16 : Acide (4a*S*,*R*)-3-([1,1'-biphényl]-2-ylsulfonyl)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylique, chlorhydrate

Stade A : 3-([1,1'-Biphényl]-2-ylsulfonyl)-8-méthoxy-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline

On procède comme dans le Stade E de la Préparation 1 en remplaçant le bromure de benzyle par le chlorure de [1,1'-biphényl]-2-sulfonyle.

Stade B : Acide 3-([1,1'-biphényl]-2-ylsulfonyl)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylique, chlorhydrate

On procède comme dans les Stades F, G et J de la Préparation 1 à partir du composé obtenu au Stade A.

Préparation 17 : Acide 3-[(4'-chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahydropyrazino[1,2-*a*][1]benzazépine-9-carboxylique

Stade A : 6-Méthoxy-3,4-dihydro-1(2*H*)-naphthalènone *O*-méthyl-oxime

A une solution de 28,64 g de 6-méthoxy-3,4-dihydro-1(2H)-naphthalènone dans 500 ml de méthanol sont additionnés 28,93 g de $Na_2HPO_4.2H_2O$ et 27,15 g de $MeONH_2.HCl$. Le mélange réactionnel est ensuite agité à température ambiante pendant 2 h. Après concentration, le résidu est repris dans un mélange CH_2Cl_2/H_2O et la phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée pour conduire au produit attendu.

Stade B : *N*-(6-Méthoxy-1,2,3,4-tétrahydro-naphthalèn-1-yl)-*O*-méthyl-hydroxylamine

A une solution de 10 g du composé obtenu au stade A dans 100 ml d'éthanol sont additionnés 17,2 ml du complexe BH3.pyridine. Après avoir porté le milieu réactionnel à 0°C, 200 ml d'une solution d'HCl, 2.5 N sont ajoutés goutte à goutte pendant une durée de 3 h. Après retour à température ambiante et agitation pendant 1 h, une solution saturée de $NaHCO_3$ est additionnée goutte à goutte à 0°C jusqu'à pH 5. La phase aqueuse est extraite au CH_2Cl_2, puis la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, concentrée et purifiée par une chromatographie sur colonne de silice (heptane/AcOEt) pour conduire au produit attendu.

Stade C : 7-Méthoxy-2-vinyl-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-1-benzazépine

A une solution de 10 g du composé précédent dans 100 ml de THF sont additionnées 145 mmol de bromovinyl magnésien dans 145 ml de THF. L'addition se fait à 0°C en 40 minutes, puis le mélange réactionnel est remonté à température ambiante. Après 1 h d'agitation, le milieu est hydrolysé à l'eau goutte à goutte à 0°C, puis la phase aqueuse est extraite au CH_2Cl_2. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium,

filtrées et concentrées. Le résidu obtenu est purifié par une chromatographie sur colonne de silice (heptane/AcOEt) pour conduire au produit attendu.

Stade D : 7-Méthoxy-2-vinyl-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-1-benzazépine-1-carboxylate de *tert*-butyle

A une solution de 1,52 g du composé du stade C dans 15 ml de THF sont additionnés 2,45 g de Boc_2O et 1,55 g de K_2CO_3. Le mélange réactionnel est porté à 60°C et agité pendant 16 h. Après dilution dans un mélange AcOEt/H_2O, la phase aqueuse est extraite à l'AcOEt, puis les phases organiques sont réunies, lavées à l'eau et à une solution saturée de NaCl, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées. Le résidu obtenu est purifié par une chromatographie sur colonne de silice (heptane/AcOEt) pour conduire au produit attendu.

Stade E : 7-Méthoxy-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-1-benzazépine-2-carboxylate de méthyle

A une solution de 1 g du composé précédent dans 50 ml de CH_2Cl_2 sont ajoutés 12 ml d'une solution de NaOH, 2.5N dans le méthanol. L'ensemble est refroidi à –78°C et un courant d'ozone est appliqué. Après apparition de la couleur bleu caractéristique, le milieu réactionnel est hydrolysé et extrait à l'AcOEt. Les phases organique sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées. Le résidu obtenu est mis en solution dans une solution d'HCl, 4N dans le dioxane. Après neutralisation, la phase aqueuse est extraite au CH_2Cl_2 et les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées. Le résidu obtenu est purifié par une chromatographie sur colonne de silice (CH_2Cl_2/MeOH) pour conduire au produit attendu.

Stade F : 1-({[(Benzyloxy)carbonyl]amino}acétyl)-7-méthoxy-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-1-benzazépine-2-carboxylate de méthyle

A une solution de 14,3 g d'acide [(benzyloxy)carbonyl]amino-acétique dans 300 ml de THF sont ajoutés 14,2 g de PCl_5 par portions à 0°C. L'ensemble est ensuite agité à cette même température pendant 2 h. Une solution de 10 g du composé du stade E dans 100 ml de THF

et 50 ml de pyridine est additionnée goutte à goutte à 0°C pendant 2 h au milieu réactionnel. Celui-ci est ensuite porté à température ambiante et agité pendant 16 h. Le milieu hétérogène obtenu est hydrolysé goutte à goutte à 0°C puis extrait à l'AcOEt. Les phases organiques sont réunies, lavées avec une solution saturée de $NaHCO_3$ et une solution saturée de NaCl, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées. Le résidu obtenu est purifié par une chromatographie sur colonne de silice (heptane/AcOEt) pour conduire au produit attendu.

Stade G : 9-Méthoxy-2,3,4a,5,6,7-hexahydropyrazino[1,2-*a*][1]benzazépine-1,4-dione

A une solution de 10 g du composé obtenu au stade F dans 400 mL d'un mélange THF/MeOH (1/3), on ajoute successivement 2 g de Pd/C 10 % et 4,1 g de NH_4COOH. L'ensemble est chauffé à 50°C pendant 10 h. Le milieu réactionnel est ensuite refroidi, puis filtré et concentré à sec. Le solide obtenu est repris dans diisopropyl éther, trituré, filtré et concentré à sec pour conduire au composé attendu.

Stade H : 3-Benzyl-9-méthoxy-2,3,4a,5,6,7-hexahydropyrazino[1,2-*a*][1]benzazépine-1,4-dione

A une solution hétérogène de 1,6 g de NaH 60 % dans 50 ml de DMF sont additionnés, goutte à goutte, 7 g du composé du stade G dans 450 ml de DMF à 0°C pendant 2 h. Après retour à température ambiante, 4 ml de bromure de benzyle sont ajoutés en 30 min, puis le milieu réactionnel est agité pendant 16 h. Après concentration, le résidu est repris à 0°C dans un mélange AcOEt et une solution saturée de $NaHCO_3$. La phase aqueuse est extraite à l'AcOEt, puis les phases organiques sont réunies, lavées avec une solution saturée de LiCl, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées. Le résidu obtenu est purifié par une chromatographie sur colonne de silice (heptane/AcOEt) pour conduire au composé attendu.

Stade I : 3-Benzyl-9-méthoxy-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahydropyrazino[1,2-*a*][1] benzazépine

A une solution de 7 g du composé du stade H dans 150 ml de THF sont additionnés, par portions, 2,27 g de $NaBH_4$ à 0°C. Le mélange réactionnel est ensuite agité à cette même température pendant 30 minutes. Puis, 11,4 ml du complexe de BF_3 . Et_2O sont additionnés goutte à goutte à 0°C pendant 1 h. Après retour à température ambiante, le mélange réactionnel est reflué pendant 16 h, et 50 ml d'une solution d'HCl, 5N sont ajoutés goutte à goutte à 0°C. Le milieu réactionnel est ensuite chauffé à reflux pendant 1 h avant d'être hydrolysé par 50 ml de NaOH, 5N jusqu'à pH 5. La phase aqueuse est extraite à l'AcOEt, puis les phases organiques sont réunies et lavées à une solution saturée de $NaHCO_3$, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées. Le résidu obtenu est purifié par une chromatographie sur colonne de silice (heptane/AcOEt) pour conduire au composé attendu.

Stade J : 3-Benzyl-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahydropyrazino[1,2-*a*][1]benzazépin-9-yl trifluorométhane sulfonate

On procède comme au stade F de la préparation 1.

Stade K : 3-Benzyl-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahydropyrazino[1,2-*a*][1]benzazépine-9-carboxylate de méthyle

On procède comme au stade G de la préparation 1.

Stade L : 1,2,3,4,4a,5,6,7-Octahydropyrazino[1,2-*a*][1]benzazépine-9-carboxylate de méthyle, chlorhydrate

A une solution de 1,5 g du composé précédent dans 35 ml d'une solution d'HCl, 1N dans le méthanol sont additionnés 300 mg du catalyseur au palladium. La solution hétérogène est ensuite hydrogénée pendant 48 h à une pression de 2 bars. Le milieu réactionnel est filtré et rincé au méthanol pour conduire au composé du titre sous la forme chlorhydrate.

Stade M : 3-[(4'-Chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahydropyrazino[1,2-*a*][1]benzazépine-9-carboxylate de méthyle

On procède comme au stade I de la préparation 1.

Stade N : Acide 3-[(4'-chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahydropyrazino[1,2-*a*][1]benzazépine-9-carboxylique

A une solution de 850 mg du composé du stade M dans 15 mL d'un mélange dioxane/H_2O (4/1) sont ajoutés 387 mg de LiOH. L'ensemble est ensuite agité pendant 4 h, puis concentré à sec. Après dilution dans HCl, 0.5 N, la phase aqueuse est extraite à l'AcOEt. Les phases organiques sont ensuite réunies, lavées avec une solution saturée de $NaHCO_3$ et avec une solution saturée de NaCl, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées. Le solide résultant est lyophilisé dans un mélange ACN/H_2O pour conduire au composé du titre.

Préparation 18 : Acide (10aα)-2-[(4'-chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-1,2,3,4, 10,10a-hexahydropyrazino[1,2-*a*]indole-8-carboxylique (α=*R* ou *S*)

Le composé est obtenu par séparation sur colonne Chiralpak AD-H du mélange racémique obtenu à la Préparation 11 en utilisant le méthanol, l'acétonitile et la diéthylamine comme éluants.

Temps de rétention : 8,7 min

Préparation 19 : Acide (10aβ)-2-[(4'-chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-1,2,3,4,10,10a-hexahydropyrazino[1,2-*a*]indole-8-carboxylique (β=*S* ou *R*)

Le composé est obtenu par séparation sur colonne Chiralpak AD-H du mélange racémique obtenu à la Préparation 11 en utilisant le méthanol, l'acétonitile et la diéthylamine comme éluants.

Temps de rétention : 9,6 min

Préparation 20 : Acide 6-(*tert*-butoxycarbonyl)-3-[(4'-chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoxaline-8-carboxylique

Stade A : Acide 4-[(benzyloxy)carbonyl]-1-(2-nitrophényl)-2-pipérazine carboxylique

A une solution de 5 g d'acide 2-pipérazine carboxylique dichlorhydrate dans 20 ml d'eau sont additionnés 19,5 ml d'une solution de NaOH, 2,5N, puis une solution de 2,07 g de sulfate de cuivre dans 40 ml d'eau. La solution bleue ainsi obtenue est refroidie à 5°C, puis on y ajoute en une fois 2,5 g de Na_2CO_3 et, goutte à goutte, une solution de 3,85 ml de chloroformate de benzyle dans 20 ml de dioxane. Après retour à température ambiante, le mélange réactionnel est agité pendant 24 h. Le précipité est filtré pour donner l'acide 4-[(benzyloxy)carbonyl]-2-pipérazine carboxylique chélaté avec du cuivre. Ce dernier composé est mis en solution dans 375 ml d'eau, puis on y ajoute 4,5 g d'EDTA . Le mélange réactionnel est chauffé à 80°C pendant 3 h, puis concentré à sec. Le résidu est repris dans 75 ml de DMSO. Y sont additionnés 3,43 g de 2-fluoro-nitrobenzène et 15 ml d'Et_3N, puis le mélange réactionnel est porté à 60°C pendant 48 h. Après retour à température ambiante, la solution est amenée à pH 3 à l'aide de HCl, 5N, puis diluée dans 250 ml d'eau, et extraite à l'AcOEt. Les phases organiques sont lavées à l'eau, séchées sur sulfate de magnésium, concentrées et purifiées par une chromatographie sur colonne de silice (CH_2Cl_2/MeOH) pour conduire au produit attendu.

Stade B: 5-Oxo-1,2,4,4a,5,6-hexahydro-3*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoxaline-3-carboxylate de benzyle

A une solution de 5,7 g du composé du Stade A dans 100 ml d'acide acétique sont additionnés, par portion, 8 g de poudre de fer. Le mélange est chauffé à 60°C pendant 3 h, puis après retour à température ambiante, 50 ml d'HCl, 1N sont additionnés. La solution est extraite au dichlorométhane et les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium puis concentrées. Le résidu est purifié par une chromatographie sur colonne de silice (heptane/AcOEt) pour conduire au produit attendu.

Stade C: **8-Bromo-5-oxo-1,2,4,4a,5,6-hexahydro-3*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoxaline-3-carboxylate de benzyle**

A une solution de 4,4 g du composé du Stade B dans 40 ml de DMF sont additionnés à 0°C en 25 minutes une solution de 2,55 g de N-bromosuccinimide dans 30 ml de DMF. La solution orange est mélangée à cette même température pendant 1,5 h, puis est diluée dans un mélange H_2O/AcOEt (1/1). La phase aqueuse est extraite à l'AcOEt, puis les phases organiques sont réunies et lavées à l'eau, puis à une solution saturée de LiCl avant d'être séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées. Le résidu obtenu est purifié par une chromatographie sur colonne de silice (heptane/AcOEt) pour conduire au produit attendu.

Stade D: **8-Bromo-1,2,4,4a,5,6-hexahydro-3*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoxaline-3-carboxylate de benzyle**

On procède comme au Stade I de la Préparation 17 en utilisant le composé obtenu à l'étape précédente.

Stade E: **3-Benzyl-6-*tert*-butyl-8-bromo-4a,5-dihydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*] quinoxaline-3,6(2*H*,4*H*)-dicarboxylate**

On procède comme au Stade D de la Préparation 17 en utilisant le composé obtenu à l'étape précédente.

Stade F: **3-Benzyl-6-*tert*-butyl-8-méthyl 4a,5-dihydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*] quinoxaline-3,6,8(2*H*,4*H*)-tricarboxylate**

On procède comme au Stade G de la Préparation 1 en utilisant le composé obtenu à l'étape précédente.

Stade G: **6-*tert*-Butyl-8-méthyl-1,2,3,4,4a,5-hexahydro-6*H*-pyrazino[1,2-*a*] quinoxaline-6,8-dicarboxylate**

A une solution de 1,1 g du composé obtenu au Stade F dans 40 mL d'un mélange THF/MeOH (1/1), on ajoute successivement 0,22 g de Pd/C,10 %, puis 144 mg de NH_4COOH. L'ensemble est chauffé à 50°C pendant 4 h. Le milieu réactionnel est ensuite refroidi, puis filtré et concentré à sec. Le solide obtenu est repris dans diisopropyl éther, trituré, filtré et concentré à sec pour conduire au composé du titre.

Stade H: **6-*tert*-Butyl-8-méthyl-3-[(4'-chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-1,2,3,4,4a,5-hexahydro-6*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoxaline-6,8-dicarboxylate**

On procède comme au Stade I de la Préparation 1 en utilisant le composé obtenu à l'étape précédente.

Stade I: **Acide 6-(*tert*-butoxycarbonyl)-3-[(4'-chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoxaline-8-carboxylique**

On procède comme au Stade N de la Préparation 17 en utilisant le composé obtenu à l'étape précédente.

Préparation 21 : **Acide 6-(*tert*-butoxycarbonyl)-3-[(4'-chloro[1,1'-biphényl]-2-yl) méthyl]-5-oxo-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*] quinoxaline-8-carboxylique**

Le composé du titre est obtenu en suivant les mêmes étapes développées à la Préparation 20 à deux différences près : le stade D est supprimé, tandis que dans le stade E, l'addition du groupement Boc se fait en présence de HNa (et non plus de K_2CO_3) dans le DMF (et non plus le THF).

Préparation 22 : **1-Bromo-2-(bromométhyl)-4,4-diméthyl-1-cyclohexène**

Stade A: **4,4-Diméthyl-cyclohexanone**

A une solution de 4,4-diméthyl-2-cyclohexén-1-one (0,0805 mol, 10,6 ml) dans 110 ml de AcOEt, on ajoute 1 g, par portion, de Pd/C, 5%, puis l'ensemble est agité durant 2 h à température ambiante sous pression atmosphérique d'hydrogène. On filtre le palladium et on concentre à sec. L'huile ainsi obtenue cristallise progressivement. On obtient ainsi le composé du titre sous forme d'un solide blanc.

Stade B: **2-Bromo-5,5-diméthyl-1-cyclohexène-1-carbaldéhyde**

A un mélange de 110 mL de CH_2Cl_2 et de 18,7 mL de DMF placé à 0°C dans un bain de glace, on ajoute, goutte à goutte, 20,1 ml de tribromure de phosphore. L'ensemble est agité à température ambiante pendant 30 minutes. On refroidit ensuite à 0°C le milieu réactionnel et on ajoute 10,5 g du composé du Stade A en solution dans 90 mL de CH_2Cl_2. Puis, l'ensemble est agité progressivement à température ambiante durant 4 heures, avant d'être versé dans un mélange glace / solution saturée de $NaHCO_3$. Il est ensuite agité pendant une heure et extrait avec Et_2O. Les phases organiques sont alors regroupées, lavées avec une solution saturée de NaCl, séchées sur sulfate de magnésium puis concentrées à sec .Le résidu est alors purifié sur colonne de silice (heptane AcOEt gradient 0% à 5% AcOEt). On obtient le composé du titre sous forme d'une huile incolore.

Stade C: **(2-Bromo-5,5-diméthyl-1-cyclohexén-1-yl)-méthanol**

A une solution de 12,48 g du composé du Stade B placée à 0°C dans 120 mL de méthanol, on ajoute, par portion, 3,23 g de borohydrure de sodium. L'ensemble est agité progressivement à température ambiante durant 5 heures. Le milieu réactionnel est ensuite refroidi à 0°C, puis hydrolysé et extrait avec CH_2Cl_2. Les phases organiques sont alors regroupées, lavées avec une solution saturée de NaCl, séchées sur sulfate de magnésium et finalement concentrées à sec. On obtient le composé du titre sous forme d'une huile incolore qui est purifiée par chromatographie sur colonne de silice (heptane/ AcOEt).

Stade D: **1-Bromo-2-(bromométhyl)-4,4-diméthyl-1-cyclohexène**

3,96 g du composé du Stade C sont mis en solution dans 70 mL de Et_2O, le tout étant placé à 0°C. On y ajoute ensuite, goutte à goutte, 1,7 ml de tribromure de phosphore. L'ensemble est agité à cette température pendant 1h30. Puis, le milieu réactionnel est hydrolysé avant d'être extrait par Et_2O. Les phases organiques sont alors regroupées, lavées avec une solution saturée de $NaHCO_3$, puis une solution de NaCl saturée, séchées sur sulfate de magnésium et finalement concentrées à sec. Le composé du titre est obtenu sous forme d'une huile incolore qui est purifiée par chromatographie sur colonne de silice (heptane/ AcOEt).

Préparation 23 : Acide (4a*R*)-3-{[2-(4-chlorophényl)-5,5-diméthyl-1-cyclohexén-1-yl]méthyl}-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylique, chlorhydrate

Stade A: (4a*R*)-2,3,4,4a,5,6-Hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylate de méthyle

On procède comme dans les Stades A et B de la Préparation 12 en sélectionnant l'autre diastéréoisomère. On applique ensuite au composé obtenu les mêmes traitements que ceux présentés aux Stades E, F, G et H de la Préparation 1.

Stade B: (4a*R*)-3-[(2-Bromo-5,5-diméthyl-1-cyclohexén-1-yl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylate de méthyle

A une solution de 0,76 g du composé du Stade A dans 20 mL de DMF, on ajoute successivement 0,98 ml d'Et_3N ,0,1 g de NaI et 1,06 g du composé de la préparation 22. L'ensemble est ensuite chauffé à 80°C pendant 3 heures. Après refroidissement à température ambiante, le milieu réactionnel est hydrolysé puis extrait avec AcOEt . Les phases organiques sont regroupées, lavées avec une solution saturée de LiCl, avec une une solution saturée de NaCl, puis séchées sur sulfate de magnésium et concentrées à sec. Le solide résultant est alors repris dans l'ether diisopropylique, trituré puis filtré. On obtient le

composé du titre sous forme d'un solide blanc suffisamment pur pour être utilisé à l'étape suivante.

Stade C: **(4a*R*)-3-{[2-(4-Chlorophényl)-5,5-diméthyl-1-cyclohexén-1-yl]méthyl}-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylate de méthyle**

A une suspension de 1,33 g du composé du Stade B dans un mélange DME/ H_2O/ EtOH (15 mL/6 mL/4 mL), on ajoute successivement 0,14 g de $PdCl_2(Ph_3)_2$, puis 0,697 g d'acide 4-chlorophényl boronique et 2,4 ml d'une solution aqueuse 2M de Na_2CO_3. L'ensemble est dégazé sous argon pendant 15 minutes, puis chauffé à 80°C pendant 16 heures. Le milieu réactionnel est ensuite filtré à température ambiante. Le filtrat est alors hydrolysé et extrait avec CH_2Cl_2. Les phases organiques sont regroupées, lavées avec une solution saturée de NaCl, puis séchées sur sulfate de magnésium et concentrées à sec. L'huile verte résultante est alors purifiée par chromatographie sur gel de silice (heptane /AcOEt : 95/5) pour conduire au composé du titre sous forme d'un solide blanc.

Stade D: **Acide (4a*R*)-3-{[2-(4-chlorophényl)-5,5-diméthyl-1-cyclohexén-1-yl]méthyl}-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylique, chlorhydrate**

Une suspension de 0,910 g du composé du Stade C dans un mélange dioxane/ HCl, 6N (10 mL/ 15 mL) est porté à 70°C pendant 20 heures. On laisse ensuite revenir le milieu réactionnel à température ambiante. Le précipité obtenu est alors filtré, puis lavé avec l'ether diisopropylique et séché. On obtient le composé du titre sous forme d'un solide vert clair.

Préparation 24: **Acide (10aα)-2-{[2-(4-Chlorophényl)-5,5-diméthyl-1-cyclohexén-1-yl]méthyl}-1,2,3,4,10,10a-hexahydropyrazino[1,2-*a*]indole-8-carboxylique (α=*R* ou *S*)**

Stade A: **2-{[2-(4-Chlorophényl)-5,5-diméthyl-1-cyclohexén-1-yl]méthyl}-8-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydropyrazino[1,2-*a*]indole**

On applique au composé obtenu au Stade C de la Préparation 9 les procédés développés aux Stades B et C de la Préparation 23.

Stade B: **2-{[2-(4-Chlorophényl)-5,5-diméthyl-1-cyclohexén-1-yl]méthyl}-1,2,3,4-tétrahydropyrazino[1,2-*a*]indole-8-carboxylate de méthyle**

On applique au composé du Stade A les procédés des Stades E et F de la Préparation 9.

Stade C: **Acide 2-{[2-(4-chlorophényl)-5,5-diméthyl-1-cyclohexén-1-yl]méthyl}-1,2,3,4,10,10a-hexahydropyrazino[1,2-*a*]indole-8-carboxylique, chlorhydrate**

On applique au composé du Stade précédent les procédés des Stades B et C de la préparation 11.

Stade D: **Acide (10aα)-2-{[2-(4-chlorophényl)-5,5-diméthyl-1-cyclohexén-1-yl]méthyl}-1,2,3,4,10,10a-hexahydropyrazino[1,2-*a*]indole-8-carboxylique (α=*R* ou *S*)**

Le composé est obtenu par séparation du mélange d'énantiomères obtenu au Stade C.

Préparation 25: **Acide (4a*R*)-3-{[4-(4-chlorophényl)-3-pyridyl]méthyl}-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylique, trifluoroacétate**

Stade A: **(4-Bromo-3-pyridyl)méthanol**

A une solution de 1 g de 4-bromonicotinaldéhyde dans 50 mL de MeOH placée à 0°C, on ajoute, par portion, 0,2 g de borohydrure de sodium. L'ensemble est ensuite agité progressivement à température ambiante durant 6 heures. Le milieu réactionnel est refroidi à 0°C, puis hydrolysé avec une solution saturée de NH_4Cl et extrait avec CH_2Cl_2. Les phases organiques sont alors regroupées, lavées avec une solution saturée de NaCl, séchées sur sulfate de magnésium, puis concentrées à sec. On obtient le composé du titre sous forme d'un gel marron clair utilisé tel que à l'étape suivante.

Stade B: **[4-(4-Chlorophényl)-3-pyridyl]méthanol**

A une suspension de 0,545 g du composé du Stade A dans un mélange DME/ EtOH (7,5 mL/ 3 mL), on ajoute successivement 0,335g de $Pd(Ph_3)_4$, 0,453 g d'acide 4-chlorophényl boronique, puis 2,9 ml d'une solution aqueuse 2M de Na_2CO_3. L'ensemble est dégazé sous argon pendant 15 minutes puis chauffé à 80°C pendant 18 heures. Le milieu réactionnel est ensuite filtré à température ambiante. Le filtrat est alors hydrolysé et extrait avec CH_2Cl_2. Les phases organiques sont regroupées, lavées avec une solution saturée de NaCl, puis séchées sur sulfate de magnésium et concentrées à sec. Le solide résultant est finalement purifié par chromatographie sur gel de silice (CH_2Cl_2 / MeOH) pour conduire au composé du titre.

Stade C: **3-(Chlorométhyl)-4-(4-chlorophényl)pyridine**

A une solution de 0,176 g du composé du Stade B dans 5 mL de CH_2Cl_2 placée à 0°C, on ajoute, goutte à goutte, une solution de 0,590 ml de chlorure de thionyle (0,008 mole) dans 5 mL de CH_2Cl_2. L'ensemble est agité progressivement à température ambiante durant 2 heures. Le milieu réactionnel est ensuite concentré à sec. Le solide obtenu est lavé à l'heptane et séché. On obtient le composé du titre sous forme d'un solide beige clair utilisé tel que à l'étape suivante.

Stade D: **(4a*R*)-3-{[4-(4-Chlorophényl)-3-pyridyl]méthyl}-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylate de méthyle**

On procède comme au Stade B de la Préparation 23 en faisant réagir le composé du Stade A de la Préparation 23 avec le composé du Stade C précédent.

Stade E: **Acide (4a*R*)-3-{[4-(4-chlorophényl)-3-pyridyl]méthyl}-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylique, trifluoroacétate**

On applique au composé précédent le procédé du Stade N de la Préparation 17. On obtient

un dérivé non cristallin qui est purifié par chromatographie en phase inverse (C-18) (gradient H_2O, CH_3CN, 0,1% de TFA). Après lyophilisation, on obtient le produit du titre sous forme d'un sel de TFA.

Préparation 26: **Acide (4a*R*)-3-{[2-(4-chlorophényl)-3-pyridyl]méthyl}-2,3,4,4a, 5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylique, trifluoroacétate**

On procède comme à la préparation 25 en remplaçant le 4-bromonicotinaldéhyde par le 2-bromonicotinaldéhyde.

Préparation 27: **Acide (4a*R*)-3-{[3-(4-chlorophényl)-2-pyridyl]méthyl}-2,3,4,4a, 5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylique, trifluoroacétate**

On procède comme à la préparation 25 en remplaçant le 4-bromonicotinaldéhyde par le 3-bromo-2-pyridinecarbaldéhyde.

Préparation 28: **Acide (4a*R*)-3-{[3-(4-chlorophényl)-4-pyridyl]méthyl}-2,3,4,4a, 5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylique, trifluoroacétate**

On procède comme à la préparation 25 en remplaçant le 4-bromonicotinaldéhyde par le 3-bromoisonicotinaldéhyde.

Préparation 29: **Acide (4a*R*)-3-[(4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4'-chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylique**

Stade A: **4-Nitro-4'-chloro[1,1'-biphényl]-2-carboxylate de méthyle**

Ce composé est obtenu en utilisant la méthode de couplage décrite au Stade B de la Préparation 25 en remplaçant la (4-bromo-3-pyridyl)méthanol par le 2-bromo-5-nitro-benzoate de méthyle. On obtient le produit attendu après une étape de purification sur gel de silice (éther de pétrole/AcOEt) sous forme d'un solide jaune.

Stade B: **4-Nitro-4'-chloro[1,1'-biphén-2-yl]méthanol**

A une solution de 2,38 g du composé du Stade A dans 20 mL de MeOH placée à 0°C, on ajoute, par portion, 0,617 g de borohydrure de sodium 0,617 g. L'ensemble est agité progressivement à température ambiante durant 6 heures, puis chauffé à reflux pendant 24 heures. Le milieu réactionnel est ensuite refroidi à 0°C, hydrolysé avec une solution saturée de NH_4Cl et extrait avec CH_2Cl_2. Les phases organiques sont alors regroupées et lavées avec une solution saturée de NaCl, séchées sur sulfate de magnésium puis concentrées à sec. Après purification sur gel de silice (éther de pétrole / AcOEt), on obtient le composé attendu sous forme d'un solide jaune.

Stade C: **4-Amino-4'-chloro[1,1'-biphén-2-yl]méthanol**

A une solution de 0,890 g du composé du Stade B dans un mélange THF (15 ml) / MeOH (20 ml), on ajoute, par portion, 3,8 g de chlorure stannique ($SnCl_2$). L'ensemble est agité progressivement à reflux durant 3 heures. Le milieu réactionnel est ensuite concentré à sec, repris avec CH_2Cl_2, refroidi à 0°C avant d'être hydrolysé avec une solution de NaOH, 5N et extrait avec CH_2Cl_2. Les phases organiques sont alors regroupées, lavées avec une solution saturée de NaCl, séchées sur sulfate de magnésium puis concentrées à sec. On obtient le composé attendu sous forme d'un solide jaune utilisé tel que à l'étape suivante.

Stade D: **4-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-4'-chloro-2-(hydroxyméthyl)-1,1'-biphényl**

A une solution de 0,76 g du composé du Stade C dans 25 ml d'éthanol, on ajoute 0,71 g de Boc_2O. L'ensemble est agité progressivement à 35°C durant 20 heures. Le milieu réactionnel est ensuite concentré à sec, repris avec Et_2O, puis hydrolysé et extrait avec Et_2O. Les phases organiques sont alors regroupées, lavées avec une solution saturée de NaCl,

séchées sur sulfate de magnésium, puis concentrées à sec. Après purification sur gel de silice (éther de pétrole / AcOEt), on obtient le composé du titre sous forme d'un solide beige.

Stade E: **4-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-4'-chloro-2-(chlorométhyl)-1,1'-biphényl**

A une solution de 0,634 g du composé du Stade D dans 15 ml de THF placée à 0°C, on ajoute successivement 0,532 mL d' Et_3N, 0,22 ml de chlorure de mésyle (0,00284 mole). L'ensemble est ensuite agité progressivement à température ambiante durant 96 heures. Puis, le milieu réactionnel est concentré à sec. Après purification sur gel de silice (éther de pétrole / AcOEt), on obtient le composé attendu sous forme d'une huile jaune qui cristallise.

Stade F: **(4a*R*)-3-({4-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-4'-chloro[1,1'-biphényl]-2-yl} méthyl)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylate de méthyle**

On procède comme au Stade B de la Préparation 23 en faisant réagir le composé du Stade A de la Préparation 23 avec le composé du Stade E précédent.

Stade G: **Acide (4a*R*)-3-[(4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4'-chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl] -2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylique**

On applique au composé précédent le procédé du Stade N de la Préparation 17.

Préparation 30: **Acide (4a*R*)-3-[(4-{[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]méthyl}-4'-chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*] quinoline-8-carboxylique**

Stade A: **4-Méthoxy-4'-chloro[1,1'-biphényl]-2-carboxylate de méthyle**

Ce composé est obtenu en utilisant la méthode de couplage décrite au Stade B de la Préparation 25 en remplaçant la (4-bromo-3-pyridyl)méthanol par le 2-bromo-5-méthoxy-

benzoate de méthyle. On obtient le produit attendu après une étape de purification sur gel de silice (heptane/AcOEt) sous forme d'un solide.

Stade B: 4'-Chloro-4-hydroxy-[1,1'-biphényl]-2-carboxylate de méthyle

A une solution de 1,6 g du composé du Stade A dans 20 ml de CH_2Cl_2 placée à –78°C, on ajoute lentement une solution 1 M de BBr_3 dans 42 ml de CH_2Cl_2. L'ensemble est agité à cette température pendant 1h30. On ajoute ensuite un mélange H_2O/ MeOH (40 mL/ 10 mL). L'ensemble est agité durant 45 minutes toujours à –78°C, puis extrait au CH_2Cl_2.Les phases organiques sont alors regroupées et séchées sur sulfate de magnésium avant d'être concentrées à sec. On obtient une mousse brune qui est utilisée telle que à l'étape suivante.

Stade C: 4'-Chloro-4-trifluorométhanesulfonyl-[1,1'-biphényl]-2-carboxylate de méthyle

A une solution de 1,5 g du composé du Stade B dans 20 ml de CH_2Cl_2 placée à 0°C, on ajoute successivement 4 ml d'Et_3N (0,029 mol), 3,1 g de N-phényl-bis(trifluorométhane sulfonamide). Puis, l'ensemble est agité progressivement à température ambiante durant 20 h. Le milieu réactionnel est ensuite concentré à sec, repris avec AcOEt et lavé successivement avec une solution de HCl, 1N, une solution saturée de $NaHCO_3$ et une solution saturée de NaCl, puis séché sur sulfate de magnésium. On obtient le composé attendu après purification sur gel de silice (heptane/ AcOEt) une huile incolore.

Stade D: 4'-Chloro-4-cyano-[1,1'-biphényl]-2-carboxylate de méthyle

A une solution de 1,2 g du composé du Stade C dans 50 ml de DMF, on ajoute successivement 0,44 g de $Pd_2(dba)_3$, 0,066 g de dppf, et 0,422 g $Zn(CN)_2$. Puis, l'ensemble est agité progressivement à 90°C durant 3 heures. Le milieu réactionnel est ensuite concentré, repris avec AcOEt et lavé successivement avec une solution saturée de LiCl et une solution saturée de NaCl avant d'être séché sur sulfate de magnésium. On obtient le composé attendu après purification sur gel de silice (heptane/ AcOEt) sous forme d'une huile incolore qui cristallise progressivement.

Stade E: **4-Aminométhyl-4'-chloro-[1,1'-biphényl]-2-carboxylate de méthyle**

A une suspension de 3,52 g du composé du Stade D dans 40 mL de MeOH placée à 0°C, on ajoute 1,68 g de $NiCl_2$, et 1,47 g de borohydrure de sodium par portion. L'ensemble est ensuite agité progressivement à température ambiante durant 6 h. Le milieu réactionnel est ensuite filtré, et le filtrat est dilué avec AcOEt avant d'être hydrolysé. Les phases organiques sont alors regroupées, lavées avec une solution saturée de NaCl, séchées sur sulfate de magnésium puis concentrées. On obtient le composé du titre sous forme d'une mousse blanche utilisée telle que à l'étape suivante.

Stade F: **4-{[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]méthyl}-4'-chloro[1,1'-biphényl]-2-carboxylate de méthyle**

A une solution de 3,02 g du composé du Stade E dans 60 ml de CH_2Cl_2, on ajoute 2,82g de Boc_2O. Puis, l'ensemble est agité à température ambiante durant 20 heures. Le milieu réactionnel est ensuite concentré à sec. Après purification sur gel de silice (éther de pétrole/ AcOEt); le composé du titre est obtenu sous forme d'un solide blanc.

Stade G: **4-{[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]méthyl}-4'-chloro-2-(hydroxyméthyl)-1,1'-biphényl**

A une solution de 1,6 g du composé du Stade F placée à 0°C dans 60 ml de THF, on ajoute, goutte à goutte, une solution 2,4M de LAH dans le THF. L'ensemble est agité à température ambiante durant 2 h. Le milieu réactionnel est ensuite hydrolysé avec une solution saturée de sel de Rochelle à température ambiante pendant 1h30. Il est ensuite extrait avec AcOEt. Les extraits organiques sont alors regroupés, lavés avec une solution saturée de NaCl et séchés sur sulfate de magnésium, puis concentrés à sec. Après purification sur gel de silice (éther de pétrole/ AcOEt), le composé du titre est obtenu sous forme d'une huile translucide.

Stade H: **4-{[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]méthyl}-4'-chloro-2-(chlorométhyl)-1,1'-biphényl**

A une solution de 1,56 g du composé du Stade G dans 50 ml de THF placée à 0°C, on ajoute successivement 1,26 ml d'Et_3N (0,00896 mole), 0,52 mL de chlorure de mésyle (0,00672 mole). Puis, l'ensemble est agité progressivement à température ambiante durant 96 h. Le milieu réactionnel est ensuite concentré à sec. Après purification sur gel de silice (éther de pétrole/ AcOEt), le composé attendu est obtenu sous forme d'une huile qui cristallise.

Stade I: **(4a*R*)-3-[(4-{[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]méthyl}-4'-chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylate de méthyle**

On procède comme au Stade B de la Préparation 23 en faisant réagir le composé du Stade A de la Préparation 23 avec le composé du Stade H précédent. Après une étape de purification sur gel de silice (heptane / AcOEt), on obtient le composé du titre.

Stade J: **Acide (4a*R*)-3-[(4-{[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]méthyl}-4'-chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylique**

On applique au composé précédent le procédé du Stade N de la Préparation 17. Le produit attendu est obtenu sous forme d'un solide blanc.

Préparation 31: **Acide (4a*R*)-3-[(3'-fluoro-4'-chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylique**

Stade A: **(4a*R*)-3-(2-Bromobenzyl)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylate de méthyle**

On procède comme au Stade B de la Préparation 23 en faisant réagir le composé du Stade A de la Préparation 23 avec le 1-bromo-2-(bromométhyl)benzène.

Stade B: **(4a*R*)-3-[(3'-Fluoro-4'-chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylate de méthyle**

On procède comme au Stade B de la Préparation 25 en remplaçant l'acide 4-chlorophényl boronique par l'acide 3-fluoro-4-chlorophényl boronique.

Stade C: **Acide (4a*R*)-3-[(3'-Fluoro-4'-chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylique**

On applique au composé précédent le procédé du Stade N de la Préparation 17.

Préparation 32: **Acide (4a*R*)-3-[(4'-cyano[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylique**

On procède comme à la Préparation 31 en remplaçant l'acide 3-fluoro-4-chlorophényl boronique au stade B par l'acide 4-cyano boronique.

Préparation 33: **Acide (4a*R*)-3-[(4'-trifluoro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylique**

On procède comme à la Préparation 31 en remplaçant l'acide 3-fluoro-4-chlorophényl boronique au stade B par l'acide 4-trifluorométhyl boronique.

Préparation 34: **Acide (4a*R*)-3-[2-(1,3-benzodioxol-5-yl)benzyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylique**

On procède comme à la Préparation 31 en remplaçant l'acide 3-fluoro-4-chlorophényl boronique au stade B par l'acide 1,3-benzodioxol-5-yl boronique.

Préparation 35: **Acide (4a*R*)-3-benzhydryl-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylique**

Stade A: **(4a*R*)-3-Benzhydryl-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylate de méthyle**

On procède comme au Stade B de la Préparation 23 en faisant réagir le composé du Stade A de la Préparation 23 avec le [bromo(phényl)méthyl]benzène.

Stade B: **Acide (4a*R*)-3-benzhydryl-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*] quinoline-8-carboxylique**

On applique au composé précédent le procédé du Stade N de la Préparation 17.

Préparation 36: **Acide (4a*S*,*R*)-3-{[4-(4-chlorophényl)-3-pyridyl]méthyl}-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylique, trifluoroacétate**

On procède comme à la Préparation 25 en remplaçant au Stade D le composé du Stade A de la Préparation 23 par le mélange énantiomérique du Stade H de la Préparation 1.

Préparation 37: **Acide (4a*S*,*R*)-3-{[2-(4-chlorophényl)-3-pyridyl]méthyl}-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylique, trifluoroacétate**

On procède comme à la Préparation 26 en remplaçant au Stade D le composé du Stade A de la Préparation 23 par le composé du Stade H de la Préparation 1.

Préparation 38: **Acide (4a*S*,*R*)-3-{[3-(4-chlorophényl)-2-pyridyl]méthyl}-2,3,4,4a, 5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylique, trifluoroacétate**

On procède comme à la Préparation 27 en remplaçant au Stade D le composé du Stade A de la Préparation 23 par le composé du Stade H de la Préparation 1.

Préparation 39: **Acide (4a*S*,*R*)-3-{[3-(4-chlorophényl)-4-pyridyl]méthyl}-2,3,4,4a, 5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylique, trifluoroacétate**

On procède comme à la Préparation 28 en remplaçant au Stade D le composé du Stade A de la Préparation 23 par le composé du Stade H de la Préparation 1.

Préparation 40: **Acide (4a*S*,*R*)-3-[(2-(4-pyridyl)-3-pyridyl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylique, trifluoroacétate**

On procède comme à la Préparation 25 en utilisant le 2-bromo-nicotinaldéhyde au Stade A, l'acide 4-pyridyl boronique au Stade B et en prenant au Stade D comme synthon tricyclique le mélange énantiomérique du Stade H de la Préparation 1.

Préparation 41: **Acide (4a*S*,*R*)-3-[(2-(6-chloro-pyridin-3-yl)-3-pyridyl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylique, trifluoroacétate**

On procède comme à la Préparation 25 en utilisant le 2-bromo-nicotinaldéhyde au Stade A, l'acide 6-chloro-3-pyridyl boronique au Stade B et en prenant au Stade D comme synthon tricyclique le mélange énantiomérique du Stade H de la Préparation 1.

Préparation 42: **Acide (4a*S*,*R*)-3-[(2-(6-hydroxy-pyridin-3-yl)-3-pyridyl)méthyl] - 2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylique, trifluoroacétate**

On procède comme à la Préparation 25 en utilisant le 2-bromo-nicotinaldéhyde au Stade A, l'acide 6-hydroxy-3-pyridyl boronique au Stade B et en prenant au Stade D comme synthon tricyclique le mélange énantiomérique du Stade H de la Préparation 1.

Préparation 43: **Acide 2-{[2-(4-chlorophényl)-3-pyridyl]méthyl}-1,2,3,4-tétrahydropyrazino[1,2-*a*]indole-8-carboxylique, trifluoroacétate**

On procède comme à la Préparation 25 en utilisant le 2-bromonicotinaldéhyde au Stade A, l'acide 4-chlorophényl boronique au Stade B et en prenant au Stade D comme synthon tricyclique le composé du Stade F de la Préparation 9.

Préparation 44: **Acide 2-{[2-(6-chloro-pyridin-3-yl)-3-pyridyl]méthyl}-1,2,3,4-tétrahydropyrazino[1,2-*a*]indole-8-carboxylique, trifluoroacétate**

On procède comme à la Préparation 25 en utilisant le 2-bromonicotinaldéhyde au Stade A, l'acide 6-chloro-3-pyridyl boronique au Stade B et en prenant au Stade D comme synthon tricyclique le composé du Stade F de la Préparation 9.

Préparation 45: **Acide (4a*S*,*R*)-3-[(4'-*tert*-butyl-[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylique**

On procède comme à la Préparation 31 en remplaçant l'acide 3-fluoro-4-chlorophényl boronique au stade B par l'acide 4-*tert*-butyl-phényl boronique, et en remplaçant au Stade C le (4a*R*)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylate de méthyle

(Stade A de la Préparation 23) par le mélange (4a*S*,*R*)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylate de méthyle (Stade H de la Préparation 1).

Préparation 46: Acide (4a*S*,*R*)-3-[2-(4-chlorobenzyl)benzyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylique

On procède comme dans la Préparation 1 en remplaçant au Stade I le 4-chloro-2'-(chlorométhyl)-1,1'-biphényle par le 1-chloro-2-(4-chlorobenzyl)benzène.

Préparation 47: Acide 3-(2-phénoxybenzyl)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylique

Stade A : 3-(2-Phénoxybenzyl)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylate de méthyle

On soumet le composé du Stade H de la Préparation 1 à une amination réductive en le faisant réagir avec le 2-phénoxybenzaldéhyde en présence de $NaBH(OAc)_3$. Le milieu réactionnel est ensuite traité en présence d'acide acétique, puis extrait avec CH_2Cl_2.

Stade B : Acide 3-(2-phénoxybenzyl)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylique

On procède comme dans le Stade J de la Préparation 1.

Exemple 1 : *N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-Chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide, bistrifluoroacétate

Stade A : ***N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-Chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide**

A une solution de 1,26 g du composé obtenu dans la Préparation 1 dans 50 ml d'un mélange CH_2Cl_2/THF(1/1), on ajoute à température ambiante 2,05 ml de DIEA puis 1,5 g de 4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide puis 0,783 g d'EDC et 0,5 g de DMAP. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 2 jours. On évapore à sec puis on reprend le résidu obtenu dans une solution saturée en NH_4Cl et on extrait 2 fois avec CH_2Cl_2. On lave la phase organique avec une solution saturée en NaCl, puis sèche sur $MgSO_4$, on filtre et on évapore à sec. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie flash sur gel de silice (CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH 84/16/1,6) puis lyophilisé pour conduire au produit du titre sous la forme d'un solide jaune.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%S*
Calculé	*62,95*	*5,64*	*10,01*	*7,64*
Trouvé	*63,20*	*5,62*	*9,78*	*7,22*

Stade B : ***N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-Chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide, bistrifluoroacétate**

Le composé obtenu au Stade A (0,3 g) est solubilisé dans 10 ml de CH_2Cl_2 placés à 0°C, puis on ajoute goutte à goutte l'acide trifluoroacétique (56 µl). L'ensemble est ensuite agité à température ambiante pendant 30 minutes, puis concentré à sec. Le solide résultant est alors repris dans H_2O et l'on ajoute goutte à goutte du CH_3CN jusqu'à dissolution complète

du milieu réactionnel, qui est ensuite lyophilisé à basse température pendant 24 heures. On obtient un solide cotonneux jaune correspondant au produit du titre.

Exemple 2 : *N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-Chloro[1,1'-biphényl]-3-yl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-3-nitro-4-{[2-(phénylsulfanyl)éthyl]amino}benzènesulfonamide, chlorhydrate

Stade A : *N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-Chloro[1,1'-biphényl]-3-yl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-3-nitro-4-{[2-(phénylsulfanyl) éthyl]amino}benzènesulfonamide

On procède comme dans le Stade A de l'Exemple 1 en remplaçant le composé de la Préparation 1 par le composé de la Préparation 2, et en remplaçant le 4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide par le 3-nitro-4-{[2-(phénylsulfanyl)éthyl]amino}benzènesulfonamide.

Stade B : *N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-Chloro[1,1'-biphényl]-3-yl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-3-nitro-4-{[2-(phénylsulfanyl) éthyl]amino}benzènesulfonamide, chlorhydrate

Le composé obtenu au Stade A (0,3 g) est solubilisé dans 10 ml de CH_2Cl_2 placés à 0°C, puis on ajoute goutte à goutte une solution d'acide chlorhydrique dans Et_2O (2M) (375 µl). L'ensemble est ensuite agité à température ambiante pendant 30 minutes, puis concentré à sec. Le solide obtenu est alors repris dans H_2O et l'on ajoute goutte à goutte du CH_3CN jusqu'à dissolution complète du milieu réactionnel, qui est ensuite lyophilisé à basse température pendant 24 heures.

Exemple 3 : *N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-Chloro[1,1'-biphényl]-4-yl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-3-nitro-4-{[2-(phénylsulfanyl)éthyl]amino}benzènesulfonamide, chlorhydrate

Stade A : *N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-Chloro[1,1'-biphényl]-4-yl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-

hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-3-nitro-4-{[2-(phénylsulfanyl) éthyl]amino}benzènesulfonamide

On procède comme dans le Stade A de l'Exemple 1 en remplaçant le composé de la Préparation 1 par le composé de la Préparation 3, et en remplaçant le 4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide par le 3-nitro-4-{[2-(phénylsulfanyl)éthyl]amino}benzènesulfonamide.

Stade B : ***N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-Chloro[1,1'-biphényl]-4-yl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-3-nitro-4-{[2-(phénylsulfanyl) éthyl]amino}benzènesulfonamide, chlorhydrate**

On procède comme dans le Stade B de l'Exemple 2.

Exemple 4 : ***N*-{[(4a*S*,*R*)-3-([1,1'-Biphényl]-2-ylméthyl)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl]carbonyl}-4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide, bis(chlorhydrate)**

Stade A : ***N*-{[(4a*S*,*R*)-3-([1,1'-Biphényl]-2-ylméthyl)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl]carbonyl}-4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide**

On procède comme dans le Stade A de l'Exemple 1 en remplaçant le composé de la Préparation 1 par le composé de la Préparation 4.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%S*
Calculé	*65,65*	*6,01*	*10,44*	*7,97*
Trouvé	*65,24*	*5,94*	*10,24*	*7,89*

Stade B : ***N*-{[(4a*S*,*R*)-3-([1,1'-Biphényl]-2-ylméthyl)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-**

pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl]carbonyl}-4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide, bis(chlorhydrate)

On procède comme dans le Stade B de l'Exemple 2.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculé	*59,21*	*5,69*	*9,42*	*7,19*
Trouvé	*58,54*	*5,92*	*9,06*	*6,50*

Exemple 5 : *N*-{[(4a*S*,*R*)-3-(2-Benzylbenzyl)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl]carbonyl}-3-nitro-4-{[2-(phénylsulfanyl)éthyl] amino}benzènesulfonamide, chlorhydrate

Stade A : *N*-{[(4a*S*,*R*)-3-(2-Benzylbenzyl)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl]carbonyl}-3-nitro-4-{[2-(phénylsulfanyl)éthyl] amino}benzènesulfonamide

On procède comme dans le Stade A de l'Exemple 1 en remplaçant le composé de la Préparation 1 par le composé de la Préparation 5, et en remplaçant le 4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide par le 3-nitro-4-{[2-(phénylsulfanyl)éthyl]amino}benzènesulfonamide.

Stade B : *N*-{[(4a*S*,*R*)-3-(2-Benzylbenzyl)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl]carbonyl}-3-nitro-4-{[2-(phénylsulfanyl)éthyl] amino}benzènesulfonamide, chlorhydrate

On procède comme dans le Stade B de l'Exemple 2.

Exemple 6 : 3-Nitro-*N*-({(4a*S*,*R*)-3-[2-(2-phényléthyl)benzyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-{[2-(phénylsulfanyl) éthyl]

amino}benzènesulfonamide

On procède comme dans le Stade A de l'Exemple 1 en remplaçant le composé de la Préparation 1 par le composé de la Préparation 6, et en remplaçant le 4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide par le 3-nitro-4-{[2-(phénylsulfanyl)éthyl]amino}benzènesulfonamide.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%S*
Calculé	*66,21*	*5,69*	*9,19*	*8,42*
Trouvé	*65,98*	*5,93*	*8,89*	*8,08*

Exemple 7 : *N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-Chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-3-nitro-4-{[2-(phénylsulfanyl) éthyl]amino}benzènesulfonamide

On procède comme dans le Stade A de l'Exemple 1 en remplaçant le 4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide par le 3-nitro-4-{[2-(phénylsulfanyl)éthyl]amino}benzènesulfonamide.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%S*
Calculé	*62,53*	*4,98*	*9,11*	*8,35*
Trouvé	*62,53*	*5,12*	*8,70*	*8,12*

Exemple 8 : *N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-Chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-3-nitro-4-[(2-phénoxyéthyl) amino]benzènesulfonamide

On procède comme dans le Stade A de l'Exemple 1 en remplaçant le 4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide par le 3-nitro-4-[(2-phénoxyéthyl)amino]benzènesulfonamide.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%S*
Calculé	*63,86*	*5,09*	*9,31*	*4,26*
Trouvé	*63,82*	*5,23*	*8,98*	*3,82*

Exemple 9 : *N*-{[(4a*S*,*R*)-3-([1,1'-Biphényl]-2-ylméthyl)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl]carbonyl}-3-nitro-4-[(3-phénylpropyl) amino]benzènesulfonamide

On procède comme dans le Stade A de l'Exemple 1 en remplaçant le composé obtenu dans la Préparation 1 par le composé obtenu dans la Préparation 4, et en remplaçant le 4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide par le 3-nitro-4-[(3-phénylpropyl)amino]benzènesulfonamide.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%S*
Calculé	*68,79*	*5,77*	*9,78*	*4,48*
Trouvé	*68,15*	*5,85*	*9,76*	*3,63*

Exemple 10 : 4-[(2-Anilinoéthyl)amino]-*N*-{[(4a*S*,*R*)-3-([1,1'-biphényl]-2-ylméthyl)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl]carbonyl}-3-nitrobenzènesulfonamide

On procède comme dans le Stade A de l'Exemple 1 en remplaçant le composé obtenu dans la Préparation 1 par le composé obtenu dans la Préparation 4, et en remplaçant le 4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide par le 4-[(2-anilinoéthyl)amino]-3-nitrobenzènesulfonamide.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%S*
Calculé	*67,02*	*5,62*	*11,72*	*4,47*

Trouvé	*65,93*	*5,80*	*11,61*	*3,72*

Exemple 11 : *N*-{[(4a*S*,*R*)-3-([1,1'-Biphényl]-2-ylméthyl)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl]carbonyl}-4-{[3-(diméthylamino)propyl] [2-(phénylsulfanyl)éthyl]amino}-3-nitrobenzènesulfonamide, chlorhydrate

Stade A : *N*-{[(4a*S*,*R*)-3-([1,1'-Biphényl]-2-ylméthyl)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino [1,2-*a*]quinolin-8-yl]carbonyl}-4-{[3-(diméthylamino)propyl][2-(phényl sulfanyl)éthyl]amino}-3-nitrobenzènesulfonamide

On procède comme dans le Stade A de l'Exemple 1 en remplaçant le composé obtenu dans la Préparation 1 par le composé obtenu dans la Préparation 4, et en remplaçant le 4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide par le 4-{[3-(diméthylamino)propyl][2-(phénylsulfanyl)éthyl]amino}-3-nitrobenzènesulfonamide.

Stade B : *N*-{[(4a*S*,*R*)-3-([1,1'-Biphényl]-2-ylméthyl)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino [1,2-*a*]quinolin-8-yl]carbonyl}-4-{[3-(diméthylamino)propyl][2-(phénylsulfanyl) éthyl]amino}-3-nitrobenzènesulfonamide, chlorhydrate

On procède comme dans le Stade B de l'Exemple 2.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculé	*64,55*	*6,08*	*10,04*	*7,66*
Trouvé	*64,67*	*5,99*	*10,03*	*7,47*

Exemple 12 : *N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-Chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-{[3-(diméthylamino)propyl]amino}-3-nitrobenzènesulfonamide

On procède comme dans le Stade A de l'Exemple 1 en remplaçant le 4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide par le 4-{[3-(diméthylamino)propyl]amino}-3-nitrobenzènesulfonamide.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%S*
Calculé	*61,96*	*5,76*	*11,72*	*4,47*
Trouvé	*62,36*	*6,08*	*11,50*	*4,94*

Exemple 13 : *N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-Chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)benzènesulfonamide

On procède comme dans le Stade A de l'Exemple 1 en remplaçant le 4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide par le benzènesulfonamide.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%S*
Calculé	*67,18*	*5,29*	*7,34*	*5,60*
Trouvé	*66,74*	*5,22*	*7,19*	*5,48*

Exemple 14 : 4-{[(2-Aminoéthyl)(2-phényléthyl)amino]méthyl}-*N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)benzènesulfonamide tris(trifluoroacétate)

Stade A : 4-{[(2-Aminoéthyl)(2-phényléthyl)amino]méthyl}-*N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)benzènesulfonamide

On procède comme dans le Stade A de l'Exemple 1 en remplaçant le 4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide par le 4-{[(2-aminoéthyl)(2-phényléthyl)amino]méthyl}benzènesulfonamide.

Stade B : 4-{[(2-Aminoéthyl)(2-phényléthyl)amino]méthyl}-*N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*] quinolin-8-yl}carbonyl)benzènesulfonamide tris(trifluoroacétate)

On procède comme dans le Stade B de l'Exemple 1.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculé	*53,97*	*4,53*	*6,42*	*2,94*
Trouvé	*53,22*	*4,78*	*6,20*	*2,46*

Exemple 15 : *N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-Chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-7-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide

On procède comme dans le Stade A de l'Exemple 1 en remplaçant le composé obtenu dans la Préparation 1 par le composé obtenu dans la Préparation 7.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculé	*62,95*	*5,64*	*10,01*	*7,64*
Trouvé	*62,07*	*5,60*	*9,47*	*7,34*

Exemple 16 : *N*-{[(4a*S*,*R*)-3-([1,1'-Biphényl]-2-ylméthyl)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino [1,2-*a*]quinolin-7-yl]carbonyl}-4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide

On procède comme dans le Stade A de l'Exemple 1 en remplaçant le composé obtenu dans la Préparation 1 par le composé obtenu dans la Préparation 8.

m/z théorique : 805,3206
m/z mesurée : 805,3207

Exemple 17 : *N*-{[2-([1,1'-Biphényl]-2-ylméthyl)-1,2,3,4-tétrahydropyrazino[1,2-*a*]indol-8-yl]carbonyl}-4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl) méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide, bis(chlorhydrate)

Stade A : *N*-{[2-([1,1'-Biphényl]-2-ylméthyl)-1,2,3,4-tétrahydropyrazino[1,2-*a*]indol-8-yl]carbonyl}-4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl] propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide

On procède comme dans le Stade A de l'Exemple 1 en remplaçant le composé obtenu dans la Préparation 1 par le composé obtenu dans la Préparation 9.

Stade B : *N*-{[2-([1,1'-Biphényl]-2-ylméthyl)-1,2,3,4-tétrahydropyrazino[1,2-*a*]indol-8-yl]carbonyl}-4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl] propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide, bis(chlorhydrate)

On procède comme dans le Stade B de l'Exemple 2.

Exemple 18 : *N*-({2-[(4'-Chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-1,2,3,4-tétrahydro pyrazino[1,2-*a*]indol-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide, bis(chlorhydrate)

Stade A : *N*-({2-[(4'-Chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-1,2,3,4-tétrahydro pyrazino[1,2-*a*]indol-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide

On procède comme dans le Stade A de l'Exemple 1 en remplaçant le composé obtenu dans la Préparation 1 par le composé obtenu dans la Préparation 10.

Stade B : ***N*-({2-[(4'-Chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-1,2,3,4-tétrahydro pyrazino[1,2-*a*]indol-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide, bis(chlorhydrate)**

On procède comme dans le Stade B de l'Exemple 2.

Exemple 19 : ***N*-({(10a*S*,*R*)-2-[(4'-Chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-1,2,3,4,10,10a-hexahydropyrazino[1,2-*a*]indol-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide**

On procède comme dans le Stade A de l'Exemple 1 en remplaçant le composé obtenu dans la Préparation 1 par le composé obtenu dans la Préparation 11.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%S*
Calculé	*57,49*	*5,27*	*9,35*	*7,14*
Trouvé	*57,31*	*5,47*	*9,06*	*6,95*

Exemple 20 : ***N*-({(4a*R*)-3-[(4'-Chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide, bis(chlorhydrate)**

Stade A : ***N*-({(4a*R*)-3-[(4'-Chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide**

On procède comme dans le Stade A de l'Exemple 1 en remplaçant le composé obtenu dans la Préparation 1 par le composé obtenu dans la Préparation 13.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%S*
Calculé	*62,95*	*5,64*	*10,01*	*7,64*
Trouvé	*62,30*	*5,59*	*9,66*	*7,40*

Stade B : ***N*-({(4a*R*)-3-[(4'-Chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide, bis(chlorhydrate)**

On procède comme dans le Stade B de l'Exemple 2.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%S*
Calculé	*57,92*	*5,41*	*9,21*	*7,03*
Trouvé	*58,44*	*5,21*	*9,19*	*6,14*

Exemple 21 : *N*-({(4a*S*)-3-[(4'-Chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide, bis(chlorhydrate)

Stade A : ***N*-({(4a*S*)-3-[(4'-Chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide**

On procède comme dans le Stade A de l'Exemple 1 en remplaçant le composé obtenu dans la Préparation 1 par le composé obtenu dans la Préparation 12.

Stade B : ***N*-({(4a*S*)-3-[(4'-Chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide, bis(chlorhydrate)**

On procède comme dans le Stade B de l'Exemple 2.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%S*
Calculé	*57,92*	*5,41*	*9,21*	*7,03*
Trouvé	*57,58*	*5,29*	*8,75*	*6,97*

Exemple 22 : ***N*-{[(4a*S*)-3-([1,1'-Biphényl]-2-ylméthyl)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl]carbonyl}-4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide, tris (chlorhydrate)**

Stade A : ***N*-{[(4a*S*)-3-([1,1'-Biphényl]-2-ylméthyl)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl]carbonyl}-4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide**

On procède comme dans le Stade A de l'Exemple 1 en remplaçant le composé obtenu dans la Préparation 1 par le composé obtenu dans la Préparation 14.

Stade B : ***N*-{[(4a*S*)-3-([1,1'-Biphényl]-2-ylméthyl)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl]carbonyl}-4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide, tris (chlorhydrate)**

On procède comme dans le Stade B de l'Exemple 2.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%S*
Calculé	*59,21*	*5,69*	*9,42*	*7,19*
Trouvé	*58,5*	*6,05*	*9,12*	*6,48*

Exemple 23 : *N*-{[(4a*R*)-3-([1,1'-Biphényl]-2-ylméthyl)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl]carbonyl}-4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide, bis(chlorhydrate)

Stade A : *N*-{[(4a*R*)-3-([1,1'-Biphényl]-2-ylméthyl)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl]carbonyl}-4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide

On procède comme dans le Stade A de l'Exemple 1 en remplaçant le composé obtenu dans la Préparation 1 par le composé obtenu dans la Préparation 15.

Stade B : *N*-{[(4a*R*)-3-([1,1'-Biphényl]-2-ylméthyl)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl]carbonyl}-4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide, bis (chlorhydrate)

On procède comme dans le Stade B de l'Exemple 2.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%S*
Calculé	*58,73*	*5,67*	*9,34*	*7,13*
Trouvé	*58,78*	*5,9*	*9,17*	*7,29*

Exemple 24 : *N*-{[(4a*S*,*R*)-3-([1,1'-Biphényl]-2-ylsulfonyl)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl]carbonyl}-3-nitro-4-{[2-(phénylsulfanyl)

éthyl]amino}benzènesulfonamide

On procède comme dans le Stade A de l'Exemple 1 en remplaçant le composé de la Préparation 1 par le composé de la Préparation 16, et en remplaçant le 4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide par le 3-nitro-4-{[2-(phénylsulfanyl)éthyl]amino}benzènesulfonamide.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%S*
Calculé	*59,75*	*4,76*	*8,93*	*12,27*
Trouvé	*60,02*	*4,98*	*8,41*	*11,81*

Exemple 25 : *N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-Chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-{(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}-3,4-dihydro-2*H*-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide 1,1-dioxide

On procède comme dans le Stade A de l'Exemple 1 en remplaçant le 4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide par le 4-{(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}-3,4-dihydro-2*H*-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide 1,1-dioxide.

Exemple 26 : *N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-Chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-{(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}-4*H*-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide 1,1-dioxide

On procède comme dans le Stade A de l'Exemple 1 en remplaçant le 4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide par le 4-{(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}-4*H*-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide 1,1-dioxide.

Exemple 27 : *N*-({3-[(4'-Chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahydropyrazino[1,2-*a*][1]benzazépin-9-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide

On procède comme au Stade A de l'Exemple 1 en remplaçant le composé de la Préparation 1 par le composé de la Préparation 17.

Exemple 28 : *N*-({(4a*S*)-3-[(4'-Chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahydropyrazino[1,2-*a*][1]benzazépin-9-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide

Le mélange d'énantiomères décrit à la Préparation 17 est séparé sur colonne. Le composé du titre est obtenu en soumettant l'énantiomère choisi au procédé du Stade A de l'Exemple 1.

Exemple 29 : *N*-({(4a*R*)-3-[(4'-Chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahydropyrazino[1,2-*a*][1]benzazépin-9-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide

On procède comme à l'Exemple 28 en prenant l'autre énantiomère.

Exemple 30 : *N*-({3-[(4'-Chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahydropyrazino[1,2-*a*][1]benzazépin-9-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(4-morpholinyl)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide

On procède comme au Stade A de l'Exemple 1 en remplaçant le composé de la Préparation 1 par le composé de la Préparation 17, et en remplaçant le 4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-

[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide par le 4-({(1*R*)-3-(4-morpholinyl)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide.

Exemple 31 : *N*-({3-[(4'-Chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahydropyrazino[1,2-*a*][1]benzazépin-9-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(4-morpholinyl)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-[(trifluorométhyl)sulfonyl]benzènesulfonamide

On procède comme au Stade A de l'Exemple 1 en remplaçant le composé de la Préparation 1 par le composé de la Préparation 17, et en remplaçant le 4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide par le 4-({(1*R*)-3-(4-morpholinyl)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-[(trifluorométhyl)sulfonyl] benzènesulfonamide.

Exemple 32 : *N*-({(10aα)-2-[(4'-Chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-1,2,3,4,10,10a-hexahydropyrazino[1,2-*a*]indol-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide, bischlorhydrate (α=*R* ou *S*)

Le composé du titre est obtenu selon le procédé du Stade A de l'Exemple 1 en remplaçant le composé de la Préparation 1 par celui de la Préparation 18.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%S*
Calculé	*57,49*	*5,27*	*9,35*	*7,14*
Trouvé	*57,72*	*4,57*	*9,40*	*7,46*

Exemple 33 : *N*-({(10aβ)-2-[(4'-Chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-1,2,3,4,10,10a-hexahydropyrazino[1,2-*a*]indol-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide, bischlorhydrate (β=*S* ou *R*)

Le composé du titre est obtenu selon le procédé du Stade A de l'Exemple 1 en remplaçant le composé de la Préparation 1 par celui de la Préparation 19.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculé	*57,49*	*5,27*	*9,35*	*7,14*
Trouvé	*57,31*	*4,29*	*9,48*	*7,87*

Exemple 34 : *N*-({(10aα)-2-[(4'-Chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-1,2,3,4,10,10a-hexahydropyrazino[1,2-*a*]indol-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(4-morpholinyl)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide, bischlorhydrate (α=*R* ou *S*)

On procède comme au Stade A de l'Exemple 1 en remplaçant le composé de la Préparation 1 par le composé de la Préparation 18, et en remplaçant le 4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide par le 4-({(1*R*)-3-(4-morpholinyl)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculé	*57,47*	*5,25*	*8,94*	*6,82*
Trouvé	*57,56*	*5,14*	*9,16*	*6,31*

Exemple 35 : *N*-({(10aα)-2-[(4'-Chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-1,2,3,4,10,10a-hexahydropyrazino[1,2-*a*]indol-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(4-morpholinyl)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-[(trifluorométhyl)sulfonyl]benzènesulfonamide, bischlorhydrate (α=*R* ou *S*)

On procède comme au Stade A de l'Exemple 1 en remplaçant le composé de la Préparation 1 par le composé de la Préparation 18, et en remplaçant le 4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide par le 4-({(1*R*)-3-(4-

morpholinyl)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-[(trifluorométhyl)sulfonyl] benzènesulfonamide.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%S*
Calculé	*53,77*	*4,81*	*6,82*	*9,36*
Trouvé	*53,63*	*4,82*	*7,28*	*8,79*

Exemple 36 : *N*-({3-[(4'-Chloro[1,1'-biphényl]-3-yl)méthyl]-5-oxo-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoxalin-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide

On procède comme au Stade A de l'Exemple 1 en remplaçant le composé de la Préparation 1 par le composé de la Préparation 21. S'ensuit une étape de déprotection où le résidu précédemment isolé est mis en solution dans une solution d'HCl, 4N dans le dioxane. Après neutralisation, la phase aqueuse est extraite au CH_2Cl_2 et les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées. Le résidu obtenu est purifié par une chromatographie sur colonne de silice (CH_2Cl_2/MeOH) pour conduire au produit attendu.

Exemple 37 : *N*-({3-[(4'-Chloro[1,1'-biphényl]-3-yl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoxalin-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide

On procède comme au Stade A de l'Exemple 1 en remplaçant le composé de la Préparation 1 par le composé de la Préparation 20. S'ensuit une étape de déprotection où le résidu précédemment isolé est mis en solution dans une solution d'HCl, 4N dans le dioxane. Après neutralisation, la phase aqueuse est extraite au CH_2Cl_2 et les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées. Le résidu obtenu est purifié par une chromatographie sur colonne de silice (CH_2Cl_2/MeOH) pour conduire au produit attendu.

Exemple 38 : *N*-({3-[(4'-Chloro[1,1'-biphényl]-3-yl)méthyl]-6-méthyl-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoxalin-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide

On déprotège l'azote en position 6 de la partie tricyclique du composé du Stade H de la Préparation 20 à l'aide d'une solution d'HCl, 4N dans le dioxane. Après neutralisation, extraction et purification, le résidu obtenu est soumis à une réaction d'alkylation en présence d'iodure de méthyle et de K_2CO_3. Après traitement avec LiOH, on obtient l'acide 3-[(4'-chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-6-méthyl-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1H-pyrazino[1,2-a]quinoxaline-8-carboxylique. On applique à ce dernier composé le procédé du Stade A de l'Exemple 1 et on obtient ainsi le composé du titre.

Exemple 39 : *N*-[((4a*R*)-3-{[2-(4-Chlorophényl)-5,5-diméthyl-1-cyclohexén-1-yl]méthyl}-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl)carbonyl]-4-({(1*R*)-2-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]éthyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide, bischlorhydrate

On procède comme au Stade A de l'Exemple 1 en remplaçant le composé de la Préparation 1 par le composé de la Préparation 23.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%S*
Calculé	*58,50*	*6,08*	*8,90*	*6,79*
Trouvé	*58,06*	*5,94*	*8,84*	*6,85*

Exemple 40 : *N*-[((4a*R*)-3-{[2-(4-Chlorophényl)-5,5-diméthyl-1-cyclohexén-1-yl]méthyl}-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl)carbonyl]-4-({(1*R*)-3-(4-morpholinyl)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-[(trifluorométhyl)sulfonyl]benzènesulfonamide, bischlorhydrate

On procède comme au Stade A de l'Exemple 1 en remplaçant le composé de la Préparation 1 par le composé de la Préparation 23, et en remplaçant le 4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide par le 4-({(1*R*)-3-(4-morpholinyl)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-[(trifluorométhyl)sulfonyl] benzènesulfonamide.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%S*
Calculé	*54,82*	*5,54*	*6,52*	*8,96*
Trouvé	*54,56*	*5,13*	*6,67*	*8,45*

Exemple 41 : *N*-[((10aα)-2-{[2-(4-Chlorophényl)-5,5-diméthyl-1-cyclohexén-1-yl]méthyl}-1,2,3,4,10,10a-hexahydropyrazino[1,2-*a*]indol-8-yl) carbonyl]-4-({(1*R*)-3-(4-morpholinyl)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl] propyl}amino)-3-[(trifluorométhyl)sulfonyl]benzènesulfonamide, bischlorhydrate (α=*R* ou *S*)

On procède comme au Stade A de l'Exemple 1 en remplaçant le composé de la Préparation 1 par le composé de la Préparation 24, et en remplaçant le 4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide par le 4-({(1*R*)-3-(4-morpholinyl)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-[(trifluorométhyl)sulfonyl] benzènesulfonamide.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%S*
Calculé	*54,41*	*5,42*	*6,61*	*9,08*
Trouvé	*53,66*	*5,51*	*6,50*	*8,71*

Exemple 42 : *N*-[((4a*R*)-3-{[4-(4-Chlorophényl)-3-pyridyl]méthyl}-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl)carbonyl]-4-({(1*R*)-2-

(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]éthyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide, trichlorhydrate

On procède comme au Stade A de l'Exemple 1 en remplaçant le composé de la Préparation 1 par le composé de la Préparation 25.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%S*
Calculé	*54,37*	*5,20*	*10,32*	*6,75*
Trouvé	*54,70*	*5,12*	*10,35*	*6,71*

Exemple 43 : *N*-[((4a*R*)-3-{[2-(4-Chlorophényl)-3-pyridyl]méthyl}-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl)carbonyl]-4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide

On procède comme au Stade A de l'Exemple 1 en remplaçant le composé de la Préparation 1 par le composé de la Préparation 26.

Exemple 44 : *N*-[((4a*R*)-3-{[3-(4-Chlorophényl)-2-pyridyl]méthyl}-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl)carbonyl]-4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide

On procède comme au Stade A de l'Exemple 1 en remplaçant le composé de la Préparation 1 par le composé de la Préparation 27.

Exemple 45 : *N*-[((4a*R*)-3-{[3-(4-Chlorophényl)-4-pyridyl]méthyl}-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl)carbonyl]-4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide

On procède comme au Stade A de l'Exemple 1 en remplaçant le composé de la Préparation 1 par le composé de la Préparation 28.

Exemple 46 : *N*-({(4a*R*)-3-[(4-Amino-4'-chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide, trichlorhydrate

On procède comme au Stade A de l'Exemple 1 en remplaçant le composé de la Préparation 1 par le composé de la Préparation 29. S'ensuit une étape de déprotection où le résidu précédemment isolé est mis en solution dans une solution d'HCl, 4N dans le dioxane. Après neutralisation, la phase aqueuse est extraite au CH_2Cl_2 et les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées. Le résidu obtenu est purifié par une chromatographie sur colonne de silice (CH_2Cl_2/MeOH) pour conduire au produit attendu.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%S*
Calculé	*54,83*	*5,33*	*10,17*	*6,65*
Trouvé	*54,97*	*5,25*	*10,07*	*6,62*

Exemple 47 : *N*-[((4a*R*)-3-{[4-(Aminométhyl)-4'-chloro[1,1'-biphényl]-2-yl]méthyl}-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl)carbonyl]-4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide, trichlorhydrate

On procède comme au Stade A de l'Exemple 1 en remplaçant le composé de la Préparation 1 par le composé de la Préparation 30. S'ensuit une étape de déprotection où le résidu précédemment isolé est mis en solution dans une solution d'HCl, 4N dans le dioxane. Après neutralisation, la phase aqueuse est extraite au CH_2Cl_2 et les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées. Le résidu obtenu est purifié par

une chromatographie sur colonne de silice (CH_2Cl_2/MeOH) pour conduire au produit attendu.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%S*
Calculé	*55,27*	*5,46*	*10,03*	*6,56*
Trouvé	*55,98*	*5,55*	*9,82*	*6,31*

Exemple 48 : *N*-[((4a*R*)-3-{[3'-Fluoro-4'-chloro[1,1'-biphényl]-2-yl]méthyl}-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl)carbonyl]-4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide, bischlorhydrate

On procède comme au Stade A de l'Exemple 1 en remplaçant le composé de la Préparation 1 par le composé de la Préparation 31.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%S*
Calculé	*56,80*	*5,20*	*9,03*	*6,89*
Trouvé	*56,06*	*5,20*	*9,08*	*6,55*

Exemple 49 : *N*-[((4a*R*)-3-{[4'-Cyano[1,1'-biphényl]-2-yl]méthyl}-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl)carbonyl]-4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide, bischlorhydrate

On procède comme au Stade A de l'Exemple 1 en remplaçant le composé de la Préparation 1 par le composé de la Préparation 32.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%S*
Calculé	*59,86*	*5,47*	*10,86*	*7,10*

Trouvé	*59,86*	*5,19*	*10,86*	*6,72*

Exemple 50 : *N*-[((4a*R*)-3-{[4'-(Trifluorométhyl)[1,1'-biphényl]-2-yl]méthyl}-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl)carbonyl]-4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide, bischlorhydrate

On procède comme au Stade A de l'Exemple 1 en remplaçant le composé de la Préparation 1 par le composé de la Préparation 33.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculé	*57,14*	*5,22*	*8,88*	*6,78*
Trouvé	*57,72*	*5,10*	*8,83*	*6,34*

Exemple 51 : *N*-[((4a*S*,*R*)-3-{[4'-(Trifluorométhyl)[1,1'-biphényl]-2-yl]méthyl}-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl)carbonyl]-4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide, trifluoroacétate

On procède comme pour l'Exemple 50 en remplaçant le (4a*R*)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylate de méthyle (Stade A de la Préparation 23) par le mélange (4a*S*,*R*)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylate de méthyle (Stade H de la Préparation 1).

Exemple 52 : *N*-({(4a*R*)-3-[2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)benzyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide, bischlorhydrate

On procède comme au Stade A de l'Exemple 1 en remplaçant le composé de la Préparation 1 par le composé de la Préparation 34.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%S*
Calculé	*58,62*	*5,47*	*9,12*	*6,96*
Trouvé	*58,76*	*5,25*	*9,19*	*6,83*

Exemple 53 : *N*-({(4a*S*,*R*)-3-[2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)benzyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl-4-{[2-(phénylsulfanyl)éthyl]amino})-3-nitrobenzènesulfonamide, trifluoroacétate

On procède comme pour l'Exemple 52 en remplaçant le (4a*R*)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylate de méthyle (Stade A de la Préparation 23) par le mélange (4a*S*,*R*)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylate de méthyle (Stade H de la Préparation 1), et en utilisant le 4-{[2-(phénylsulfanyl)éthyl]amino}3-nitrobenzènesulfonamide à la place du 4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%S*
Calculé	*55,64*	*4,38*	*7,4*	*6,78*
Trouvé	*55,42*	*4,37*	*7,35*	*6,87*

Exemple 54 : *N*-{[(4a*R*)-3-Benzhydryl-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl]carbonyl}-4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide

On procède comme au Stade A de l'Exemple 1 en remplaçant le composé de la Préparation 1 par le composé de la Préparation 35.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculé	*65,65*	*6,01*	*10,44*	*7,97*
Trouvé	*64,63*	*5,91*	*10,11*	*7,81*

Exemple 55 : *N*-[((4a*R*)-3-{2-Bromobenzyl}-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl)carbonyl]-4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide, bischlorhydrate

On applique au composé obtenu au Stade A de la Préparation 31 le procédé du Stade N de la Préparation 17. On soumet ensuite le produit ainsi obtenu au procédé du Stade A de l'Exemple 1.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculé	*51,82*	*5,15*	*9,54*	*7,28*
Trouvé	*51,33*	*5,14*	*9,66*	*7,08*

Exemple 56 : *N*-[((4a*S*,*R*)-3-{2-Bromobenzyl}-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl)carbonyl]-4-([2-(phénylsulfanyl)éthyl]amino)-3-nitrobenzènesulfonamide, chlorhydrate

On procède comme pour l'Exemple 55 en remplaçant le (4a*R*)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylate de méthyle (Stade A de la Préparation 23) par le mélange (4a*S*,*R*)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylate de méthyle (Stade H de la Préparation 1), et en utilisant le 4-{[2-(phénylsulfanyl)éthyl]amino}3-nitrobenzènesulfonamide à la place du 4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%S*
Calculé	*52,82*	*4,56*	*9,06*	*8,29*
Trouvé	*52,92*	*4,48*	*8,84*	*8,47*

Exemple 57 : *N*-({(4a*R*)-3-[(4'-Chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(4-morpholinyl)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide, bischlorhydrate

On procède comme au Stade A de l'Exemple 1 en remplaçant le composé de la Préparation 1 par le composé de la Préparation 13, et en remplaçant le 4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide par le 4-({(1*R*)-3-(4-morpholinyl)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%S*
Calculé	*57,89*	*5,39*	*8,81*	*6,72*
Trouvé	*57,11*	*5,06*	*8,48*	*7,46*

Exemple 58 : *N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-Chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(4-morpholinyl)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide, bischlorhydrate

On procède comme pour l'Exemple 57 en remplaçant le (4a*R*)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylate de méthyle (Stade A de la Préparation 23) par le mélange (4a*S*,*R*)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylate de méthyle (Stade H de la Préparation 1).

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%S*
Calculé	*57,89*	*5,39*	*8,81*	*6,72*
Trouvé	*57,38*	*5,22*	*8,80*	*6,57*

Exemple 59 : *N*-({(4a*R*)-3-[(4'-Chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(4-morpholinyl)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-[(trifluorométhyl)sulfonyl]benzènesulfonamide, bischlorhydrate

On procède comme au Stade A de l'Exemple 1 en remplaçant le composé de la Préparation 1 par le composé de la Préparation 13, et en remplaçant le 4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide par le 4-({(1*R*)-3-(4-morpholinyl)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-[(trifluorométhyl)sulfonyl] benzènesulfonamide.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%S*
Calculé	*54,20*	*4,94*	*6,72*	*9,24*
Trouvé	*54,31*	*4,58*	*6,75*	*8,90*

Exemple 60 : *N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-Chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-({(1*S*)-3-(4-morpholinyl)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide, bischlorhydrate

On procède comme pour l'Exemple 59 en remplaçant le (4a*R*)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1H-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylate de méthyle (Stade A de la Préparation 23) par le mélange (4a*S*,*R*)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1H-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylate de méthyle (Stade H de la Préparation 1), et en remplaçant le 4-({(1*R*)-3-(4-morpholinyl)-1-

[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-[(trifluorométhyl)sulfonyl]benzènesulfonamide par le 4-({(1*S*)-3-(4-morpholinyl)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%S*
Calculé	*57,89*	*5,39*	*8,81*	*6,72*
Trouvé	*57,69*	*5,32*	*9,05*	*6,54*

Exemple 61 : *N*-({(4a*R*)-3-[(4'-Chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(4-méthyl-1-pipérazinyl)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide, bischlorhydrate

On procède comme au Stade A de l'Exemple 1 en remplaçant le composé de la Préparation 1 par le composé de la Préparation 13, et en remplaçant le 4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide par le 4-({(1*R*)-3-(4-méthyl-1-pipérazinyl)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide.

Exemple 62 : *N*-({(4a*R*)-3-[(4'-Chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(1-pipéridyl)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide, bischlorhydrate

On procède comme au Stade A de l'Exemple 1 en remplaçant le composé de la Préparation 1 par le composé de la Préparation 13, et en remplaçant le 4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide par le 4-({(1*R*)-3-(1-pipéridyl)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%S*
Calculé	*59,27*	*5,61*	*8,82*	*6,73*
Trouvé	*59,23*	*5,21*	*8,75*	*6,78*

Exemple 63: *N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-Chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(1-pipéridyl)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide, bischlorhydrate

On procède comme pour l'Exemple 62 en remplaçant le (4a*R*)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1H-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylate de méthyle (Stade A de la Préparation 23) par le mélange (4a*S*,*R*)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylate de méthyle (Stade H de la Préparation 1).

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%S*
Calculé	*59,27*	*5,61*	*8,82*	*6,73*
Trouvé	*58,65*	*5,48*	*8,56*	*6,37*

Exemple 64: *N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-Chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-({(1*S*)-3-(1-pipéridyl)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide, bischlorhydrate

On procède comme pour l'Exemple 63 en remplaçant le 4-({(1*R*)-3-(1-pipéridyl)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide par le 4-({(1*S*)-3-(1-pipéridyl)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%S*
Calculé	*59,27*	*5,61*	*8,82*	*6,73*
Trouvé	*59,00*	*5,39*	*8,58*	*6,70*

Exemple 65: *N*-({(4a*R*)-3-[(4'-Chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(1-pyrrolidinyl)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide, bischlorhydrate

On procède comme au Stade A de l'Exemple 1 en remplaçant le composé de la Préparation 1 par le composé de la Préparation 13, et en remplaçant le 4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide par le 4-({(1*R*)-3-(1-pyrrolidinyl)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%S*
Calculé	*58,88*	*5,48*	*8,96*	*6,83*
Trouvé	*58,53*	*5,04*	*8,81*	*6,60*

Exemple 66: *N*-({(4a*R*)-3-[(4'-Chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(3,6-dihydro-1(2H)-pyridyl)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide, bischlorhydrate

On procède comme au Stade A de l'Exemple 1 en remplaçant le composé de la Préparation 1 par le composé de la Préparation 13, et en remplaçant le 4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide par le 4-({(1*R*)-3-(3,6-dihydro-1(2*H*)-pyridyl)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide.

Exemple 67: *N*-({(4a*R*)-3-[(4'-Chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(1-azépanyl)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide, bischlorhydrate

On procède comme au Stade A de l'Exemple 1 en remplaçant le composé de la Préparation 1 par le composé de la Préparation 13, et en remplaçant le 4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide par le 4-({(1*R*)-3-(1-azépanyl)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%S*
Calculé	*59,65*	*5,74*	*8,70*	*6,64*
Trouvé	*60,01*	*5,60*	*8,40*	*6,39*

Exemple 68: *N*-({(4a*R*)-3-[(4'-Chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-((1*R*,5*S*)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide, bischlorhydrate

On procède comme au Stade A de l'Exemple 1 en remplaçant le composé de la Préparation 1 par le composé de la Préparation 13, et en remplaçant le 4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide par le 4-({(1*R*)-3-((1*R*,5*S*)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%S*
Calculé	*59,39*	*5,41*	*8,84*	*6,75*
Trouvé	*59,51*	*5,17*	*8,90*	*6,43*

Les exemples 69 à 78 suivants sont obtenus par couplage du composé tricyclique décrit à la Préparation 1 avec le dérivé de benzènesulfonamide approprié selon le procédé décrit au Stade A de l'Exemple 1:

Exemple 69: *N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-Chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-[(4-phénylbutyl)amino]-3-nitrobenzènesulfonamide, bistrifluoroacétate

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%S*
Calculé	*58,24*	*4,73*	*7,58*	*3,47*
Trouvé	*58,61*	*4,87*	*7,54*	*2,97*

Exemple 70: *N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-Chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-{[2-(1-méthyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)éthyl]amino}-3-nitrobenzènesulfonamide, tristrifluoroacétate

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%S*
Calculé	*50,91*	*3,83*	*8,66*	*2,83*
Trouvé	*51,19*	*4,03*	*8,76*	*2,34*

Exemple 71: *N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-Chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-{[2-(1*H*-benzimidazol-2-yl)éthyl]amino}-3-nitrobenzènesulfonamide, tristrifluoroacétate

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%S*
Calculé	*52,06*	*3,85*	*9,24*	*3,02*
Trouvé	*52,1*	*3,9*	*9,1*	*2,38*

Exemple 72: ***N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-Chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-({2-[(4-méthoxyphényl)sulfanyl]éthyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide, trifluoroacétate**

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculé	*54,52*	*4,31*	*7,22*	*6,62*
Trouvé	*53,91*	*4,51*	*7,15*	*6,32*

Exemple 73: ***N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-Chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-{(1*H*-benzimidazol-2-yl)méthylamino}-3-nitrobenzènesulfonamide, bistrifluoroacétate**

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculé	*52,29*	*3,77*	*9,57*	*3,13*
Trouvé	*52,66*	*3,89*	*10,13*	*2,6*

Exemple 74: ***N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-Chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-({2-[(2-méthoxyphényl)sulfanyl]éthyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide, chlorhydrate**

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculé	*58,99*	*4,95*	*8,39*	*7,68*
Trouvé	*59,14*	*4,92*	*8,45*	*7,45*

Exemple 75: ***N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-Chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-({2-[(2-pyridyl)sulfanyl]éthyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide, chlorhydrate**

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%S*
Calculé	*58,13*	*4,75*	*10,43*	*7,96*
Trouvé	*57,62*	*4,23*	*9,96*	*7,55*

Exemple 76: ***N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-Chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-{[2-(2-nitroanilino)éthyl]amino}-3-nitrobenzènesulfonamide, chlorhydrate**

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%S*
Calculé	*57,69*	*4,72*	*11,77*	*3,85*
Trouvé	*58,14*	*4,54*	*11,81*	*4,01*

Exemple 77: ***N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-Chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-[(2-{[2-(hydroxyméthyl)phényl]sulfanyl}éthyl)amino]-3-nitrobenzènesulfonamide, chlorhydrate**

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%S*
Calculé	*58,99*	*4,95*	*8,39*	*7,68*
Trouvé	*59,00*	*4,64*	*8,22*	*7,27*

Exemple 78: ***N*-({(4a*S*,*R*)-3-[(4'-Chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-({(1*S*,*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide**

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%S*
Calculé	*62,95*	*5,64*	*10,01*	*7,64*
Trouvé	*63,37*	*5,50*	*10,00*	*7,76*

Les exemples 79 à 90 suivants sont obtenus par couplage du composé tricyclique décrit à la Préparation 10 avec le dérivé de benzènesulfonamide approprié selon le procédé décrit au Stade A de l'Exemple 1:

Exemple 79: *N*-({2-[(4'-Chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-1,2,3,4-tétrahydropyrazino[1,2-*a*]indol-8-yl}carbonyl)-4-({3-(4-méthyl-1-pipérazinyl)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide, tristrifluoroacétate

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%S*
Calculé	*50,35*	*4,12*	*7,81*	*5,11*
Trouvé	*50,26*	*4,22*	*7,91*	*4,72*

Exemple 80: *N*-({2-[(4'-Chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-1,2,3,4-tétrahydropyrazino[1,2-*a*]indol-8-yl}carbonyl)-4-{[3-(diméthylamino)-1-(2-phényléthyl)propyl]amino}-3-nitrobenzènesulfonamide, bischlorhydrate

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%S*
Calculé	*60,17*	*5,39*	*9,57*	*3,65*
Trouvé	*59,55*	*5,6*	*9,64*	*2,58*

Exemple 81: *N*-({2-[(4'-Chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-1,2,3,4-tetrahydro pyrazino[1,2-*a*]indol-8-yl}carbonyl)-4-({3-((3a*R*,6a*S*)-hexahydrocyclo-

penta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-yl)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide, bischlorhydrate

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculé	*59,9*	*5,34*	*8,73*	*6,66*
Trouvé	*59,66*	*5,47*	*8,46*	*6, 3*

Exemple 82: ***N*-({2-[(4'-Chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-1,2,3,4-tetrahydro pyrazino[1,2-*a*]indol-8-yl}carbonyl)-4-{[1-[(phénylsulfanyl)méthyl]-3-(1-pipéridyl)propyl]amino}-3-nitrobenzènesulfonamide, bischlorhydrate**

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculé	*59,00*	*5,27*	*8,97*	*6,85*
Trouvé	*58,95*	*5,4*	*8,68*	*6,59*

Exemple 83: ***N*-({2-[(4'-Chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-1,2,3,4-tétrahydropyrazino [1,2-*a*]indol-8-yl}carbonyl)-4-{[1-[(phénylsulfanyl)méthyl]-3-(1-pyrrolidinyl)propyl]amino}-3-nitrobenzènesulfonamide, bischlorhydrate**

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculé	*59,06*	*5,15*	*9,18*	*7,01*
Trouvé	*59,31*	*5,21*	*9,08*	*7,43*

Exemple 84: ***N*-({2-[(4'-Chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-1,2,3,4-tétrahydropyrazino[1,2-*a*]indol-8-yl}carbonyl)-4-{[3-(diméthylamino)-1-(phénoxyméthyl)propyl]amino}-3-nitrobenzènesulfonamide, bischlorhydrate**

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculé	*58,67*	*5,15*	*9,55*	*3,64*
Trouvé	*58,65*	*4,99*	*9,44*	*3,31*

Exemple 85: *N*-({2-[(4'-Chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-1,2,3,4-tétrahydropyrazino[1,2-*a*]indol-8-yl}carbonyl)-4-({3-(4-morpholinyl)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide, bischlorhydrate

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculé	*57,6*	*5,05*	*8,96*	*6,83*
Trouvé	*58,45*	*5,03*	*8,78*	*6,61*

Exemple 86: *N*-({2-[(4'-Chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-1,2,3,4-tétrahydropyrazino [1,2-*a*]indol-8-yl}carbonyl)-4-{[1-(anilinométhyl)-3-(diméthylamino) propyl]amino}-3-nitrobenzènesulfonamide, bistrifluoroacétate

On peut noter que l'azote du groupement anilinométhyl du dérivé de benzènesulfonamide est protégé par une fonction Boc au moment du couplage sur le tricycle. L'étape de déprotection qui conduit au produit du titre est réalisée en présence d'HCl, 6N et de dioxane.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculé	*51,86*	*4,19*	*8,71*	*2,85*
Trouvé	*52,17*	*4,5*	*9,55*	*2,29*

Exemple 87: ***N*-({2-[(4'-Chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-1,2,3,4-tétrahydropyrazino[1,2-*a*]indol-8-yl}carbonyl)-4-({3-(diméthylamino)-1-[2-(2-furyl)éthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide, chlorhydrate**

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculé	*58,10*	*5,22*	*9,68*	*3,69*
Trouvé	*57,85*	*4,90*	*9,66*	*3,70*

Exemple 88: ***N*-({2-[(4'-Chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-1,2,3,4-tétrahydropyrazino[1,2-*a*]indol-8-yl}carbonyl)-4-{[1-[(phénylsulfanyl)méthyl]-3-(4-thiomorpholinyl)propyl]amino}-3-nitrobenzènesulfonamide, bischlorhydrate**

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculé	*56,63*	*4,96*	*8,81*	*10,08*
Trouvé	*56,44*	*4,71*	*8,82*	*10,10*

Exemple 89: ***N*-({2-[(4'-Chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-1,2,3,4-tétrahydropyrazino[1,2-*a*]indol-8-yl}carbonyl)-4-({3-[méthoxy(méthyl)amino]-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide, chlorhydrate**

Exemple 90: ***N*-({2-[(4'-Chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-1,2,3,4-tétrahydropyrazino[1,2-*a*]indol-8-yl}carbonyl)-4-({3-(4,4-difluoro-1-pipéridyl)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide, bischlorhydrate**

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculé	*56,82*	*4,87*	*8,64*	*6,60*

Trouvé	*56,88*	*4,65*	*8,64*	*6,49*

Exemple 91 : ***N*-[((4a*S*,*R*)-3-{[4-(4-Chlorophényl)-3-pyridyl]méthyl}-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl)carbonyl]-4-{[2-(phénylsulfanyl)éthyl]amino}-3-nitrobenzènesulfonamide, chlorhydrate**

On procède comme au Stade A de l'Exemple 1 en remplaçant le composé de la Préparation 1 par le composé de la Préparation 36, et en remplaçant le 4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide par le 4-({2-(phénylsulfanyl)éthyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculé	*58,13*	*4,75*	*10,43*	*7,96*
Trouvé	*57,15*	*4,36*	*10,20*	*7,46*

Exemple 92 : ***N*-[((4a*S*,*R*)-3-{[2-(4-Chlorophényl)-3-pyridyl]méthyl}-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl)carbonyl]-4-{[2-(phénylsulfanyl)éthyl]amino}-3-nitrobenzènesulfonamide, bistrifluoroacétate**

On procède comme au Stade A de l'Exemple 1 en remplaçant le composé de la Préparation 1 par le composé de la Préparation 37, et en remplaçant le 4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide par le 4-({2-(phénylsulfanyl)éthyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculé	*51,78*	*3,94*	*8,43*	*6,43*
Trouvé	*52,38*	*4,12*	*8,47*	*6,68*

Exemple 93: ***N*-[((4a*S*,*R*)-3-{[2-(4-Chlorophényl)-3-pyridyl]méthyl}-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl)carbonyl]-4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide, trichlorhydrate**

On procède comme au Stade A de l'Exemple 1 en remplaçant le composé de la Préparation 1 par le composé de la Préparation 37.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%S*
Calculé	*54,37*	*5,20*	*10,32*	*6,75*
Trouvé	*53,74*	*5,23*	*10,15*	*5,97*

Exemple 94: ***N*-[((4a*S*,*R*)-3-{[3-(4-Chlorophényl)-2-pyridyl]méthyl}-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl)carbonyl]-3-nitro-4-{[2-(phénylsulfanyl)éthyl]amino}benzènesulfonamide, chlorhydrate**

On procède comme au Stade A de l'Exemple 1 en remplaçant le composé de la Préparation 1 par le composé de la Préparation 38, et en remplaçant le 4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide par le 4-({2-(phénylsulfanyl)éthyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%S*
Calculé	*58,13*	*4,75*	*10,43*	*7,96*
Trouvé	*57,50*	*4,46*	*10,20*	*7,94*

Exemple 95: ***N*-[((4a*S*,*R*)-3-{[3-(4-Chlorophényl)-4-pyridyl]méthyl}-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl)carbonyl]-4-{[2-(phénylsulfanyl)éthyl]amino}-3-nitrobenzènesulfonamide, bischlorhydrate**

On procède comme au Stade A de l'Exemple 1 en remplaçant le composé de la Préparation 1 par le composé de la Préparation 39, et en remplaçant le 4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide par le 4-({2-(phénylsulfanyl)éthyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%S*
Calculé	*55,62*	*4,67*	*9,98*	*7,71*
Trouvé	*56,49*	*4,50*	*10,06*	*7,32*

Exemple 96: ***N*-[((4a*S*,*R*)-3-[(2-(4-Pyridyl)-3-pyridyl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl)carbonyl]-4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide, trischlorhydrate**

On procède comme au Stade A de l'Exemple 1 en remplaçant le composé de la Préparation 1 par le composé de la Préparation 40.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%S*
Calculé	*53,98*	*5,34*	*11,99*	*6,86*
Trouvé	*53,34*	*5,48*	*12,68*	*5,78*

Exemple 97: ***N*-[((4a*S*,*R*)-3-[(2-(6-Chloropyridin-3-yl)-3-pyridyl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carbonyl]-4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide, trischlorhydrate**

On procède comme au Stade A de l'Exemple 1 en remplaçant le composé de la Préparation 1 par le composé de la Préparation 41.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculé	*53,05*	*5,09*	*11,78*	*6,74*
Trouvé	*52,69*	*5,25*	*11,59*	*5,99*

Exemple 98: ***N*-[((4a*S*,*R*)-3-[(2-(6-Hydroxypyridin-3-yl)-3-pyridyl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carbonyl]-4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide, bischlorhydrate**

On procède comme au Stade A de l'Exemple 1 en remplaçant le composé de la Préparation 1 par le composé de la Préparation 42.

Exemple 99: ***N*-[((4a*S*,*R*)-2-{[2-(4-Chlorophényl)-3-pyridyl]méthyl}-1,2,3,4-tétrahydropyrazino[1,2-*a*]indole-8-carbonyl]-4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide, bischlorhydrate**

On procède comme au Stade A de l'Exemple 1 en remplaçant le composé de la Préparation 1 par le composé de la Préparation 43.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculé	*55,32*	*4,91*	*10,75*	*7,03*
Trouvé	*54,79*	*4,85*	*10,47*	*6,71*

Exemple 100: ***N*-[((4a*S*,*R*)-2-{[2-(6-Chloropyridin-3-yl)-3-pyridyl]méthyl}-1,2,3,4-tétrahydropyrazino[1,2-*a*]indole-8-carbonyl]-4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide, bischlorhydrate**

On procède comme au Stade A de l'Exemple 1 en remplaçant le composé de la Préparation 1 par le composé de la Préparation 44.

Exemple 101: ***N*-[((4a*S*,*R*)-3-{[4'-Cyano[1,1'-biphényl]-2-yl]méthyl}-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl)carbonyl]-4-{[2-(phénylsulfanyl)éthyl]amino}-3-nitrobenzènesulfonamide, trifluoroacétate**

On procède comme pour l'Exemple 49 en remplaçant le (4a*R*)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1H-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylate de méthyle (Stade A de la Préparation 23) par le mélange (4a*S,R*)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylate de méthyle (Stade H de la Préparation 1) et en remplaçant le 4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzène par le 4-{[2-(phénylsulfanyl) éthyl]amino}-3-nitrobenzènesulfonamide.

Exemple 102 : ***N*-[((4a*S*,*R*)-3-{[4'-(Trifluorométhyl)[1,1'-biphényl]-2-yl]méthyl}-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl)carbonyl]-4-{[2-(phényl sulfanyl)éthyl]amino}-3-nitrobenzènesulfonamide, trifluoroacétate**

On procède comme pour l'Exemple 50 en remplaçant le (4a*R*)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylate de méthyle (Stade A de la Préparation 23) par le mélange (4a*S,R*)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoline-8-carboxylate de méthyle (Stade H de la Préparation 1) et en remplaçant le 4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzène par le 4-{[2-(phénylsulfanyl) éthyl]amino}-3-nitrobenzènesulfonamide.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%S*
Calculé	*54,91*	*4,15*	*7,33*	*6,71*
Trouvé	*55,12*	*4,13*	*7,02*	*6,63*

Exemple 103 : ***N*-[((4a*S*,*R*)-3-{[3'-(Trifluorométhyl)[1,1'-biphényl]-2-yl]méthyl}-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl)carbonyl]-4-{[2-(phényl sulfanyl)éthyl]amino}-3-nitrobenzènesulfonamide, trifluoroacétate**

On procède comme pour l'Exemple 102 en remplaçant au cours de la synthèse l'acide 4-trifluorométhyl boronique par l'acide 3- trifluorométhylphényl boronique.

Exemple 104 : ***N*-[((4a*S*,*R*)-3-{[4'-(*tert*-Butyl)-[1,1'-biphényl]-2-yl]méthyl}-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl)carbonyl]-4-{[2-(phényl sulfanyl)éthyl]amino}-3-nitrobenzènesulfonamide, trifluoroacétate**

On applique au composé de la Préparation 45 le procédé du Stade A de l'Exemple 1 en remplaçant le 4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzène par le 4-{[2-(phénylsulfanyl)éthyl]amino}-3-nitrobenzènesulfonamide.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%S*
Calculé	*61,12*	*5,35*	*7,75*	*7,09*
Trouvé	*61,17*	*5,17*	*7,85*	*6,84*

Exemple 105 : ***N*-[((4a*S*,*R*)-3-{[3',5'-Diméthyl-[1,1'-biphényl]-2-yl]méthyl}-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl)carbonyl]-4-{[2-(phénylsulfanyl)éthyl] amino}-3-nitrobenzènesulfonamide, trifluoroacétate**

On procède comme à l'Exemple 104 en remplaçant dans la Préparation 45 l'acide 4-*tert*-butylphényl boronique par l'acide 3,5-diméthylphényl boronique.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%S*
Calculé	*57,41*	*4,89*	*7,49*	*6,86*
Trouvé	*57,46*	*4,87*	*7,32*	*6,77*

Exemple 106 : ***N*-[((4a*S*,*R*)-3-{[2',4'-Diméthoxy-[1,1'-biphényl]-2-yl]méthyl}-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl)carbonyl]-4-{[2-(phényl sulfanyl)éthyl]amino}-3-nitrobenzènesulfonamide, trifluoroacétate**

On procède comme à l'Exemple 104 en remplaçant dans la Préparation 45 l'acide 4-*tert*-butylphényl boronique par l'acide 2,4-diméthoxyphényl boronique.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%S*
Calculé	*55,43*	*4,72*	*7,23*	*6,62*
Trouvé	*55,5*	*4,74*	*7,13*	*6,21*

Exemple 107 : ***N*-[((4a*S*,*R*)-3-{[3',4'-Diméthoxy-[1,1'-biphényl]-2-yl]méthyl}-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl)carbonyl]-4-{[2-(phényl sulfanyl)éthyl]amino}-3-nitrobenzènesulfonamide, trifluoroacétate**

On procède comme à l'Exemple 104 en remplaçant dans la Préparation 45 l'acide 4-*tert*-butylphényl boronique par l'acide 3,4-diméthoxyphényl boronique.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%S*
Calculé	*58,20*	*4,88*	*7,71*	*7,06*
Trouvé	*57,25*	*4,89*	*7,68*	*7,66*

Exemple 108 : ***N*-[((4a*S*,*R*)-3-{[2',3'-Diméthoxy-[1,1'-biphényl]-2-yl]méthyl}-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl)carbonyl]-4-{[2-(phényl sulfanyl)éthyl]amino}-3-nitrobenzènesulfonamide, trifluoroacétate**

On procède comme à l'Exemple 104 en remplaçant dans la Préparation 45 l'acide 4-*tert*-butylphényl boronique par l'acide 2,3-diméthoxyphényl boronique.

Exemple 109 : ***N*-[((4a*S*,*R*)-3-{[4'-Fluoro-[1,1'-biphényl]-2-yl]méthyl}-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl)carbonyl]-4-{[2-(phényl sulfanyl)éthyl]amino}-3-nitrobenzènesulfonamide, chlorhydrate**

On procède comme à l'Exemple 104 en remplaçant dans la Préparation 45 l'acide 4-*tert*-butylphényl boronique par l'acide 4-fluorophényl boronique.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%S*
Calculé	*60,94*	*4,99*	*8,88*	*8,13*
Trouvé	*61,42*	*5,18*	*8,5*	*7,48*

Exemple 110 : ***N*-[((4a*S*,*R*)-3-{[3'-Fluoro-4'-chloro-[1,1'-biphényl]-2-yl]méthyl}-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl)carbonyl]-4-{[2-(phényl sulfanyl)éthyl]amino}-3-nitrobenzènesulfonamide, trifluoroacétate**

On procède comme à l'Exemple 104 en remplaçant dans la Préparation 45 l'acide 4-*tert*-butylphényl boronique par l'acide 3-fluoro-4-chlorophényl boronique.

Exemple 111 : ***N*-[((4a*S*,*R*)-3-{[3',4'-Dichloro-[1,1'-biphényl]-2-yl]méthyl}-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl)carbonyl]-4-{[2-(phénylsulfanyl)éthyl] amino}-3-nitrobenzènesulfonamide, trifluoroacétate**

On procède comme à l'Exemple 104 en remplaçant dans la Préparation 45 l'acide 4-*tert*-butylphényl boronique par l'acide 3,4-dichlorophényl boronique.

Exemple 112 : ***N*-[((4a*S*,*R*)-3-{[4'-Méthyl-[1,1'-biphényl]-2-yl]méthyl}-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl)carbonyl]-4-{[2-(phényl sulfanyl)éthyl]amino}-3-nitrobenzènesulfonamide, trifluoroacétate**

On procède comme à l'Exemple 104 en remplaçant dans la Préparation 45 l'acide 4-*tert*-butylphényl boronique par l'acide 4-méthylphényl boronique.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculé	*59,92*	*4,91*	*8,13*	*7,44*
Trouvé	*58,77*	*4,92*	*8,07*	*6,78*

Exemple 113 : *N*-[((4a*S*,*R*)-3-{[3'-Chloro-[1,1'-biphényl]-2-yl]méthyl}-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl)carbonyl]-4-{[2-(phényl sulfanyl)éthyl]amino}-3-nitrobenzènesulfonamide, trifluoroacétate

On procède comme à l'Exemple 104 en remplaçant dans la Préparation 45 l'acide 4-*tert*-butylphényl boronique par l'acide 3-chlorophényl boronique.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculé	*57,17*	*4,45*	*7,94*	*7,27*
Trouvé	*56,37*	*4,50*	*7,81*	*6,67*

Exemple 114 : *N*-[((4a*S*,*R*)-3-{[3'-Fluoro-[1,1'-biphényl]-2-yl]méthyl}-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl)carbonyl]-4-{[2-(phényl sulfanyl)éthyl]amino}-3-nitrobenzènesulfonamide, bistrifluoroacétate

On procède comme à l'Exemple 104 en remplaçant dans la Préparation 45 l'acide 4-*tert*-butylphényl boronique par l'acide 3-fluorophényl boronique.

Exemple 115 : *N*-[((4a*S*,*R*)-3-{[3',4'-Difluoro-[1,1'-biphényl]-2-yl]méthyl}-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl)carbonyl]-4-{[2-(phényl sulfanyl)éthyl]amino}-3-nitrobenzènesulfonamide, trifluoroacétate

On procède comme à l'Exemple 104 en remplaçant dans la Préparation 45 l'acide 4-*tert*-butylphényl boronique par l'acide 3,4-difluorophényl boronique.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculé	*53*	*4,1*	*7,12*	*6,52*
Trouvé	*53,21*	*4,29*	*6,97*	*6,29*

Exemple 116 : ***N*-[(4a*S*,*R*)-3-{[3'-Chloro-4'-fluoro-[1,1'-biphényl]-2-yl]méthyl}-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl)carbonyl]-4-{[2-(phényl sulfanyl)éthyl]amino}-3-nitrobenzènesulfonamide, trifluoroacétate**

On procède comme à l'Exemple 104 en remplaçant dans la Préparation 45 l'acide 4-*tert*-butylphényl boronique par l'acide 3-chloro-4-fluorophényl boronique.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculé	*53,37*	*4,00*	*7,19*	*6,58*
Trouvé	*53,7*	*4,09*	*7,1*	*6,16*

Exemple 117 : ***N*-((4a*S*,*R*)-{3-[2-(2,2-Difluoro-1,3-benzodioxol-4-yl)benzyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-3-nitro-4-{[2-(phénylsulfanyl) éthyl]amino}benzènesulfonamide, trifluoroacétate**

On procède comme à l'Exemple 104 en remplaçant dans la Préparation 45 l'acide 4-*tert*-butylphényl boronique par l'acide 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-yl boronique.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculé	*55,66*	*4,13*	*7,55*	*6,91*
Trouvé	*54,95*	*3,92*	*7,51*	*7,44*

Exemple 118 : ***N*-((4a*S*,*R*)-{3-[2-(2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)benzyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-3-nitro-4-{[2-(phénylsulfanyl)éthyl]amino}benzènesulfonamide, trifluoroacétate**

On procède comme à l'Exemple 104 en remplaçant dans la Préparation 45 l'acide 4-*tert*-butylphényl boronique par l'acide 2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl boronique.

Exemple 119 : ***N*-((4a*S*,*R*)-{3-[2-(1-Naphtyl)benzyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-3-nitro-4-{[2-(phénylsulfanyl)éthyl]amino}benzènesulfonamide, trifluoroacétate**

On procède comme à l'Exemple 104 en remplaçant dans la Préparation 45 l'acide 4-*tert*-butylphényl boronique par l'acide 1-naphtyl boronique.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculé	*59,07*	*4,62*	*8,41*	*6,78*
Trouvé	*58,92*	*4,71*	*7,2*	*6,34*

Exemple 120 : ***N*-((4a*S*,*R*)-{3-[2-(2-Naphtyl)benzyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-3-nitro-4-{[2-(phénylsulfanyl)éthyl]amino}benzènesulfonamide, trifluoroacétate**

On procède comme à l'Exemple 104 en remplaçant dans la Préparation 45 l'acide 4-*tert*-butylphényl boronique par l'acide 2-naphtyl boronique.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*
Calculé	*59,42*	*4,65*	*7,48*	*6,85*
Trouvé	*59,57*	*4,76*	*7,23*	*6,83*

Exemple 121 : ***N*^{1}-((4a*S*,*R*)-{3-[(4'-Chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-[(2-phénoxyéthyl)amino]-1,3-benzènedisulfonamide, trifluoroacétate**

On procède comme au Stade A de l'Exemple 1 en remplaçant le 4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide par le 4-[(2-phénoxyéthyl)amino]-1,3-benzènedisulfonamide.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%S*
Calculé	*53,56*	*4,33*	*7,23*	*6,62*
Trouvé	*53,95*	*4,38*	*7,21*	*6,28*

Exemple 122 : *N*-((4a*S*,*R*)-{3-[(4'-Chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-3-nitro-4-{[3-(2-oxo-1-azépanyl)propyl]amino}benzènesulfonamide, bistrifluoroacétate

On procède comme au Stade A de l'Exemple 1 en remplaçant le 4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide par le 3-nitro-4-{[3-(2-oxo-1-azépanyl)propyl]amino}benzènesulfonamide.

Exemple 123 : *N*-{(4a*S*,*R*)-[3-([1,1'-Biphényl]-2-ylméthyl)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl]carbonyl}-6-chloro-2-[2-(phénylsulfanyl)éthyl]-3,4-dihydro-2*H*-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide 1,1-dioxide, trifluoroacétate

On procède comme au Stade A de l'Exemple 4 en remplaçant le 4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide par le 6-chloro-2-[2-(phénylsulfanyl)éthyl]-3,4-dihydro-2*H*-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide 1,1-dioxide.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%S*
Calculé	*53,82*	*4,26*	*7,15*	*9,82*
Trouvé	*53,52*	*4,20*	*7,10*	*9,86*

Exemple 124 : ***N*-((4a*S*,*R*)-{3-[(4'-Chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-(2-phénoxyéthyl)-4*H*-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide 1,1-dioxide, trifluoroacétate**

On procède comme au Stade A de l'Exemple 1 en remplaçant le 4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide par le 4-(2-phénoxyéthyl)-4*H*-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide 1,1-dioxide.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%S*
Calculé	*55,86*	*4,23*	*7,50*	*6,87*
Trouvé	*55,01*	*4,30*	*7,23*	*6,76*

Exemple 125 : ***N*-{(4a*S*,*R*)-[3-(2-Benzylbenzyl)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino [1,2-*a*]quinolin-8-yl]carbonyl}-4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl] propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide, chlorhydrate**

On procède comme au Stade A de l'Exemple 5 en remplaçant le 3-nitro-4-{[2-(phénylsulfanyl)éthyl]amino}benzènesulfonamide par le 4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%S*
Calculé	*60,59*	*5,88*	*9,42*	*7,19*
Trouvé	*60,50*	*5,88*	*9,43*	*6,59*

Exemple 126 : ***N*-((4a*S*,*R*)-{3-[2-(4-Chlorobenzyl)benzyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-3-nitro-4-{[2-(phénylsulfanyl)éthyl]amino} benzènesulfonamide, chlorhydrate**

On procède comme au Stade A de l'Exemple 5 en remplaçant le composé de la Préparation 5 par le composé de la Préparation 46.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%S*
Calculé	*60,14*	*5,05*	*8,55*	*7,83*
Trouvé	*59,47*	*4,85*	*8,39*	*7,55*

Exemple 127 : *N*-((4a*S*,*R*)-{3-[2-phénoxybenzyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-3-nitro-4-{[2-(phénylsulfanyl)éthyl]amino} benzènesulfonamide, chlorhydrate

On procède comme au Stade A de l'Exemple 1 en remplaçant le composé de la Préparation 1 par le composé de la Préparation 47, et en remplaçant le 4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide par le 3-nitro-4-{[2-(phénylsulfanyl)éthyl]amino}benzènesulfonamide.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%S*
Calculé	*61,10*	*5,13*	*8,91*	*8,16*
Trouvé	*61,46*	*4,96*	*8,92*	*7,83*

Exemple 128 : *N*-((4a*S*,*R*)-{3-[2-phénoxybenzyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-3-nitro-4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)benzènesulfonamide, bischlorhydrate

On procède comme au Stade A de l'Exemple 1 en remplaçant le composé de la Préparation 1 par le composé de la Préparation 47.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%S*
Calculé	*59,12*	*5,64*	*9,40*	*7,17*
Trouvé	*59,30*	*5,34*	*9,34*	*7,23*

Exemple 129 : ***N*-({(4a*R*)-3-[(4'-Chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-{[(3*R*)-3-amino-4-(phénylsulfanyl)butyl]amino}-3-nitrobenzènesulfonamide, tristrifluoroacétate**

On procède comme à l'Exemple 20 en remplaçant le 4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide par le 4-{[(3*R*)-3-amino-4-(phénylsulfanyl)butyl]amino}-3-nitrobenzènesulfonamide.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%S*
Calculé	*49,98*	*4,02*	*7,29*	*5,56*
Trouvé	*48,89*	*3,99*	*6,92*	*5,24*

Exemple 130 : ***N*-({(4a*R*)-3-[(4'-Chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide, sodium**

Ce composé est obtenu à partir d'une solution du sel de bis(chlorhydrate) décrit à l'Exemple 20 en le soumettant à trois équivalents de NaOH.

ETUDE PHARMACOLOGIQUE

EXEMPLE A : Induction de l'activité caspase *in vitro*.

Cette étude a porté sur trois lignées cellulaires tumorales humaines :

- 1 carcinome du poumon à petites cellules, H146,
- 1 leucémie myéloïde aiguë, MV4;11,
- 1 leucémie, RS4;11.

Ces lignées cellulaires sont cultivées dans un incubateur à 37°C en présence de 5% de CO_2. Les cellules H146 et RS4;11 sont cultivées dans du milieu RPMI 1640 complet contenant 10% de sérum de veau fœtal, 2 mM de glutamine, 50 unités/ml de pénicilline, 50 µg/ml de streptomycine et 10 mM de tampon Hepes, pH = 7,4.

Les cellules MV4;11 sont cultivées dans un milieu similaire supplémenté en GM-CSF à 5 ng/ml.

Les cellules sont réparties dans des plaques 6 puits et exposées aux composés à tester pendant 6 heures. Elles sont ensuite collectées et lysées et l'activité caspase est mesurée dans les lysats cellulaires.

Cette mesure enzymatique est réalisée en dosant l'apparition d'un produit de clivage fluorigénique (Pharmacia).

Les résultats montrent que les composés de l'invention sont de puissants inducteurs d'apoptose, évaluée en mesurant l'activité caspase 3, dans les trois lignées tumorales testées.

A titre d'exemple, le composé de l'Exemple 20 montre une activité à 3µM de 22000 UI dans les cellules H146, une activité à 0,1µM de 20000 UI dans les cellules MV4 ;11, et une activité à 1µM de 23000 UI dans les cellules RS4 ;11.

EXEMPLE B : Cytotoxicité *in vitro*.

Les études de cytotoxicité ont été réalisées sur les trois lignées tumorales présentées dans l'Exemple A.
Les cellules sont réparties dans des microplaques et exposées aux composés à tester pendant 48 heures. La viabilité cellulaire est ensuite quantifiée par un essai colorimétrique, le Microculture Tetrazolium Assay (Cancer Res., 1987, 47, 939-942).

Les résultats sont exprimés en IC_{50} (concentration en composé qui inhibe à 50 % la viabilité cellulaire), et montrent que les composés de l'invention sont cytotoxiques.
A titre d'Exemple, le composé de l'Exemple 20 présente une IC_{50} de $3{,}05.10^{-7}$M sur H146, $2{,}95.10^{-8}$M sur MV4 ;11 et de $1{,}65.10^{-8}$M sur RS4 ;11.

EXEMPLE C : Induction de l'activité caspase *in vivo*.

La capacité des composés de l'invention à activer la caspase 3 est évaluée dans un modèle de xénogreffe de cellules de carcinome pulmonaire à petites cellules H146.
5.10^6 cellules H146 sont greffées par voie sous-cutanée dans des souris immunodéprimées (souche NOD SCID). 25 à 30 jours après la greffe, les composés à tester sont injectés par voie intra-péritonéale dans un mélange tween80/eau. Seize heures après le traitement, les masses tumorales sont récupérées, lysées et l'activité caspase 3 est mesurée dans les lysats tumoraux.

Les résultats obtenus montrent que les composés de l'invention sont capables d'induire l'apoptose dans les cellules tumorales H146 *in vivo*.
A titre d'Exemple, une activation supérieure à 700% par rapport au contrôle est obtenue pour le composé de l'Exemple 20 et le composé de l'Exemple 23.

EXEMPLE D : Activité anti-tumorale *in vivo*.

L'activité anti-tumorale des composés de l'invention est évaluée dans un modèle de xénogreffe de cellules de carcinome pulmonaire à petites cellules H146.
5.10^6 cellules H146 sont greffées par voie sous-cutanée dans des souris immunodéprimées (souche NOD SCID). 25 à 30 jours après la greffe, lorsque la masse tumorale a atteint environ 150 mm^3, les composés à tester sont injectés par voie intra-péritonéale (dans un mélange tween80/eau) tous les jours pendant 21 jours. La masse tumorale est mesurée 2 fois par semaine depuis le début du traitement.

Les résultats obtenus montrent que les composés de l'invention sont capables d'induire une régression tumorale durant la période de traitement.
A titre d'Exemple, le composé de l'Exemple 20 administré à la dose de 100 mg/kg induit une régression tumorale quasi complète durant la période de traitement, avec un effet persistant au moins 40 jours après la fin du traitement.

EXEMPLE E : Toxicité plaquettaire.

Du sang de souris BDF1 est prélevé sur tube citraté, dilué dans du PBS et incubé en présence de différentes concentrations des produits à tester. Après 4 heures d'incubation à 37°C, 20µl de billes fluorescentes (1036 billes / µl) sont ajoutés dans chaque échantillon. L'analyse morphologique par cytométrie en flux permet d'identifier les plaquettes, et le comptage de 200 billes fluorescentes permet de quantifier le nombre absolu de plaquettes par µl de sang analysé. En parallèle, un marquage à l'annexin-V-FITC suivi d'une analyse par cytométrie permettent de déterminer le pourcentage de plaquettes en apoptose.

Les composés de l'invention présentent une toxicité plaquettaire acceptable pour un développement dans l'indication cancer.

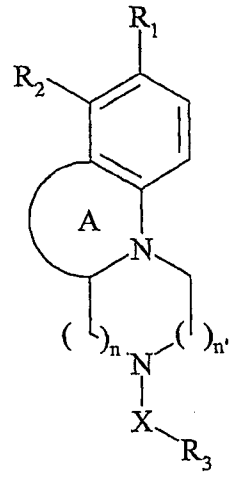
EXEMPLE F : Composition pharmaceutique : Comprimés

1000 comprimés dosés à 5 mg de *N*-({(4a*R*)-3-[(4'-chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(diméthyl

amino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide, bis(chlorhydrate) (Exemple 20)	5 g
Amidon de blé	20 g
Amidon de maïs	20 g
Lactose	30 g
Stéarate de magnésium	2 g
Silice	1 g
Hydroxypropylcellulose	2 g

REVENDICATIONS

1- Composés de formule (I) :



(I)

dans laquelle :

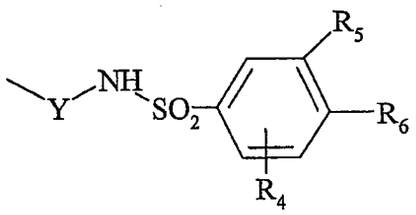
- A représente un cycle aromatique ou non contenant 5, 6 ou 7 chaînons, et pouvant contenir 1 ou 2 hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre et azote, ce dernier pouvant être substitué par un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié,
  étant entendu que le cycle A ainsi défini ne peut contenir 2 atomes de soufre ni 2 atomes d'oxygène et que l'un des chaînons peut représenter un groupement C=O,

- n et n', identiques ou différents, représentent 0, 1 ou 2, avec $0 < n + n' < 4$,

- R_3 représente un groupement aryle ou hétéroaryle,

- X représente une chaîne alkylène linéaire ou ramifiée contenant de 1 à 6 atomes de carbone, dont un ou deux des atomes de carbone peut(vent) être remplacé(s) par un atome d'oxygène, un groupement cycloalkylène, un groupement arylène, un groupement hétéroarylène ou un groupement SO_2,

- un des groupements R_1 ou R_2 représente un atome d'hydrogène et l'autre représente un groupement de formule (II) :



(II)

dans laquelle :

- Y représente un groupement C=O ou CH_2,
- R_5 représente un atome d'hydrogène et dans ce cas R_6 représente un atome d'hydrogène ou un groupement $-NR_7R'_7$ ou $-CH_2-NR_7R'_7$ dans lesquels R_7 et R'_7, identiques ou différents, représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié substitué par un ou plusieurs groupements aryle, hétéroaryle, aryloxy, hétéroaryloxy, arylthio, hétéroarylthio, hétérocycloalkyle, ou $-NR_{10}R'_{10}$ dans lequel :
  - * R_{10} et R'_{10}, identiques ou différents, sont choisis parmi hydrogène, alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, aryle et hétéroaryle,
  - * ou bien R_{10} et R'_{10} forment un groupement cyclique ou bicyclique, saturé ou non, éventuellement substitué par un hétéroatome choisi parmi oxygène, azote ou soufre, étant entendu que un ou plusieurs des chaînons peut (peuvent) représenter un groupement C=O ou peut (peuvent) être substitué(s) comme le prévoit la définition de l'hétérocycle ci-dessous,

ou R_5 et R_6 forment avec les deux atomes de carbone qui les portent, un cycle aromatique ou non contenant 5 ou 6 chaînons dont un atome d'azote en para du groupement SO_2, et pouvant contenir en plus de l'atome d'azote un autre atome d'azote et/ou un groupement SO_2, le cycle ainsi défini étant substitué par un groupement R_7 tel que défini précédemment,

- R_4 représente un atome d'halogène ou un groupement NO_2, R_8, SO_2-R_9, alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, ou alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, où R_8 peut prendre toutes les valeurs de R_7 tel que défini précédemment,
- R_9 représente un groupement amino ou un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène,

étant entendu que :

- par "aryle", on entend un groupement phényle, naphtyle ou biphényle,
- par "hétéroaryle", on entend tout groupement mono ou bi-cyclique, possédant au moins une partie aromatique, et contenant 5 à 10 chaînons et pouvant contenir 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre ou azote comme les groupements furane, thiophène, pyrrole, imidazoline, pyridine, quinoléine, isoquinoléine, chromane, indole, benzothiophène, benzofurane, 1,3-benzodioxole et 2,3-dihydro-1,4-benzodioxine,
- par "hétérocycloalkyle", on entend tout groupement non aromatique mono ou bi-cyclique contenant 4 à 10 chaînons et pouvant contenir 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre ou azote,
- par "cycloalkyle", on entend tout groupement non aromatique mono ou bi-cyclique contenant 4 à 10 chaînons,

les groupements aryle, hétéroaryle, hétérocycloalkyle et cycloalkyle ainsi définis pouvant être substitués par 1 à 3 groupements choisis parmi alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un groupement hydroxy ou amino, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, hydroxy, carboxy, formyle, nitro, cyano, amino, polyhalogénoalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkyloxycarbonyle, ou atomes d'halogène,

- par "arylène", "hétéroarylène"et "cycloalkylène", on entend un groupement aryle, hétéroaryle et cycloalkyle respectivement tels que définis précédemment, insérés à la place d'un atome de carbone de la chaîne alkylène,

leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

2- Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels Y représente un groupement C=O, leurs énantiomères et diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

3- Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels n et n' représentent 1,

leurs énantiomères et diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

4- Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R_4 représente un groupement NO_2 ou SO_2-CF_3, leurs énantiomères et diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

5- Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels X-R_3 représente un groupement ([1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements choisis parmi halogène, cyano, amino, aminométhyl, trifluorométhyl, leurs énantiomères et diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

6- Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R_5 représente un atome d'hydrogène, leurs énantiomères et diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

7- Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R_7 représente le groupement 1-(*N*,*N*-diméthylamino)-4-(phénylsulfanyl)-butan-3-yle, leurs énantiomères et diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

8- Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R_7 représente un groupement 1-($NR_{10}R'_{10}$)-4-(phénylsulfanyl)-butan-3-yle, R_{10} et R'_{10} étant tels qu'ils forment un groupement cyclique ou bicyclique, saturé ou non, éventuellement substitué par un hétéroatome choisi parmi oxygène, azote ou soufre, leurs énantiomères et diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

9- Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R'_7 représente l'atome d'hydrogène, leurs énantiomères et diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

10- Composés de formule (I) qui sont :

- le *N*-({(4a*R*)-3-[(4'-chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl) méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide,
- le *N*-({(10aα)-2-[(4'-Chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-1,2,3,4,10,10a-hexahydro pyrazino[1,2-*a*]indol-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide,
- le *N*-({(10aβ)-2-[(4'-Chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-1,2,3,4,10,10a-hexahydropyrazino[1,2-*a*]indol-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide,
- le *N*-({(10aα)-2-[(4'-chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-1,2,3,4,10,10a-hexahydropyrazino[1,2-*a*]indol-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(4-morpholinyl)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide,
- le *N*-({(10aα)-2-[(4'-chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-1,2,3,4,10,10a-hexahydropyrazino[1,2-*a*]indol-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(4-morpholinyl)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-[(trifluorométhyl)sulfonyl]benzène sulfonamide,
- le *N*-[((4a*R*)-3-{[2-(4-chlorophényl)-5,5-diméthyl-1-cyclohexén-1-yl]méthyl}-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl)carbonyl]-4-({(1*R*)-3-(4-morpholinyl)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-[(trifluorométhyl) sulfonyl]benzènesulfonamide,
- le *N*-[((10aβ)-2-{[2-(4-chlorophényl)-5,5-diméthyl-1-cyclohexén-1-yl]méthyl}-1,2,3,4,10,10a-hexahydropyrazino[1,2-*a*]indol-8-yl)carbonyl]-4-({(1*R*)-3-(4-morpholinyl)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-[(trifluorométhyl) sulfonyl]benzènesulfonamide,
- le *N*-[((4a*R*)-3-{[4-(4-chlorophényl)-3-pyridyl]méthyl}-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl)carbonyl]-4-({(1*R*)-2-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]éthyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide,
- le N-({(4a*R*)-3-[(4-amino-4'-chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide,

- le *N*-[((4a*R*)-3-{[4-(aminométhyl)-4'-chloro[1,1'-biphényl]-2-yl]méthyl}-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1H-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl)carbonyl]-4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide, trichlorhydrate,
- le *N*-[((4a*R*)-3-{[3'-fluoro-4'-chloro[1,1'-biphényl]-2-yl]méthyl}-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl)carbonyl]-4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide,
- le *N*-[((4a*R*)-3-{[4'-(trifluorométhyl)[1,1'-biphényl]-2-yl]méthyl}-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl)carbonyl]-4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide,
- le *N*-[((4a*R*)-3-{[4'-cyano[1,1'-biphényl]-2-yl]méthyl}-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl)carbonyl]-4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide,
- le *N*-({(4a*R*)-3-[2-(1,3-benzodioxol-5-yl)benzyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide,
- le *N*-({(4a*R*)-3-[(4'-chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(4-morpholinyl)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide,
- le *N*-({(4a*R*)-3-[(4'-chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(4-morpholinyl)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-[(trifluorométhyl)sulfonyl] benzènesulfonamide,
- le *N*-({(4a*R*)-3-[(4'-chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(4-méthyl-1-pipérazinyl)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide,
- le *N*-({(4a*R*)-3-[(4'-chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(1-pipéridyl)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide,
- le *N*-({(4a*R*)-3-[(4'-chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(1-pyrrolidinyl)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide,

- le *N*-({(4a*R*)-3-[(4'-chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(3,6-dihydro-1(2*H*)-pyridyl)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide,
- le *N*-({(4a*R*)-3-[(4'-chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(1-azépanyl)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide,
- le *N*-({(4a*R*)-3-[(4'-chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-((1*R*,5*S*)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide,

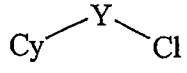
ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

11- Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est le *N*-({(4a*R*)-3-[(4'-chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide, ainsi que ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

12- Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est le *N*-({(4a*R*)-3-[(4'-chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide, bis(chlorhydrate).

13- Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est le *N*-({(4a*R*)-3-[(4'-chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide, sodium.

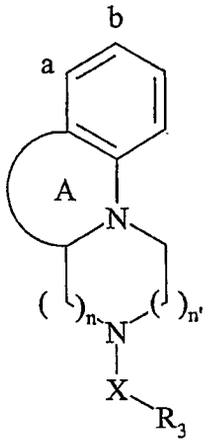
14- Procédé de préparation des composés de formule (I) caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ le composé de formule (III) :



(III)

dans laquelle Y est tel que défini dans la formule (I) et Cy représente un système tricyclique

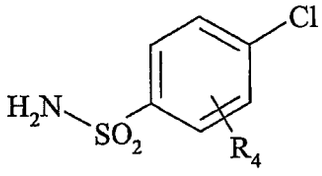
fusionné de formule (IV) :



(IV)

dans laquelle A, X, n, n' et R_3, sont tels que définis dans la formule (I), le groupement -Y-Cl étant rattaché en position a ou b du système tricyclique ainsi défini,

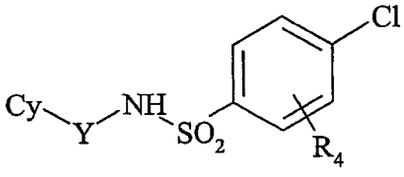
composé de formule (III) sur lequel on condense en milieu basique en présence ou non d'un agent de couplage, le composé de formule (V) :



(V)

dans laquelle R_4 est tel que défini dans la formule (I),

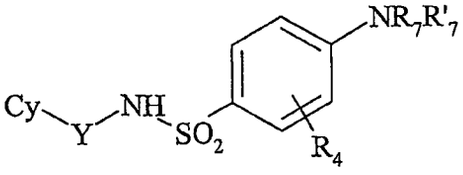
pour obtenir le composé de formule (VI) :



(VI)

dans laquelle Cy, Y et R_4 sont tels que définis précédemment,

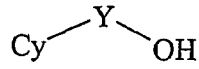
sur lequel on condense le composé de formule $HNR_7R'_7$ dans laquelle R_7 et R'_7 sont tels que définis dans la formule (I) pour conduire au composé de formule (I/a), cas particulier des composés de formule (I) :



(I/a)

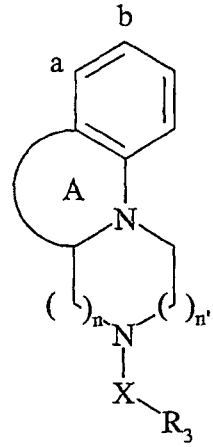
dans laquelle Cy, Y, R_4, R_7 et R'_7 sont tels que définis précédemment,
qui peut être purifié selon une technique classique de séparation, que l'on transforme, si on le souhaite, en ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable et dont on sépare éventuellement les isomères selon une technique classique de séparation.

15- Procédé de préparation des composés de formule (I) caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ le composé de formule (III') :



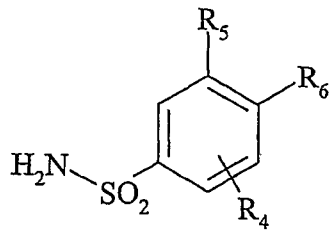
(III')

dans laquelle Y est tel que défini dans la formule (I) et Cy représente un système tricyclique fusionné de formule (IV) :



(IV)

dans laquelle A, X, R_3, n et n' sont tels que définis dans la formule (I), le groupement -Y-OH étant rattaché en position a ou b du système tricyclique ainsi défini,
composé de formule (III') sur lequel on condense en milieu basique en présence d'un agent de couplage, le composé de formule (VII) :



(VII)

dans laquelle R_4, R_5 et R_6 sont tels que définis dans la formule (I),
pour conduire au composé de formule (I) qui peut être purifié selon une technique classique de séparation, que l'on transforme, si on le souhaite, en ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable et dont on sépare éventuellement les isomères selon une technique classique de séparation.

16- Compositions pharmaceutiques contenant les composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 13 ou un de leurs sels d'addition avec un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable en combinaison avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

17- Compositions pharmaceutiques selon la revendication 16 utiles pour la fabrication de médicaments en tant qu'agents pro-apoptotiques.

18- Compositions pharmaceutiques selon la revendication 16 utiles pour la fabrication de médicaments utiles dans le traitement des cancers.

19- Compositions pharmaceutiques selon la revendication 16 utiles pour la fabrication de médicaments utiles dans le traitement des cancers de la vessie, du cerveau, du sein, de l'utérus, des leucémies lymphoïdes chroniques, des cancers du colon, de l'œsophage, du foie, des leucémies lymphoblastiques, des lymphomes folliculaires, des mélanomes, des hémopathies malignes, des myélomes, des cancers de l'ovaire, des cancers du poumon non à petites cellules, des cancers de la prostate et des cancers du poumon à petites cellules.

20- Association d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 13 avec un agent anticancéreux choisi parmi les agents génotoxiques, les poisons mitotiques, les anti-métabolites, les inhibiteurs du protéasome, ou les inhibiteurs de kinases.

21- Utilisation d'une association selon la revendication 20 pour la fabrication de médicaments utiles dans le traitement des cancers.

22- Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 13 en association avec une radiothérapie dans le traitement des cancers.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°
PCT/FR2008/000121

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
INV. C07D471/04 A61K31/4985 A61P35/00

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
C07D A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela estréalisable, termes de recherche utilisés)
EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 97/40015 A (NEUROGEN CORP [US]; CHEN XI [US]; YUAN JUN [US]; THURKAUF ANDREW [US]) 30 octobre 1997 (1997-10-30) revendication 1	1-22
A	US 6 180 629 B1 (WANG XIAOJING [US] ET AL) 30 janvier 2001 (2001-01-30) colonne 2, ligne 49 - colonne 3, ligne 45	1-22
A	WO 03/040108 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; HENNEQUIN LAURENT FRANCO) 15 mai 2003 (2003-05-15) page 5, ligne 10 - page 8, ligne 32 page 109, ligne 13 - page 109, ligne 15	1-22
A	FR 2 841 243 A1 (SERVIER LAB [FR]) 26 décembre 2003 (2003-12-26) page 1, ligne 7 - page 2, ligne 12	1-22

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents.

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale
31 juillet 2008	06/08/2008

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale	Fonctionnaire autorisé
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Usuelli, Ambrogio

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°
PCT/FR2008/000121

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
WO 9740015	A	30-10-1997	AU	2738297 A	12-11-1997
			CA	2251989 A1	30-10-1997
			EP	1021415 A1	26-07-2000
			JP	11508280 T	21-07-1999
			KR	20000010605 A	15-02-2000
			US	5688950 A	18-11-1997
			US	5910586 A	08-06-1999
US 6180629	B1	30-01-2001	AUCUN		
WO 03040108	A	15-05-2003	BR	0213842 A	31-08-2004
			CA	2465068 A1	15-05-2003
			CN	1585754 A	23-02-2005
			EP	1444210 A1	11-08-2004
			HU	0401646 A2	28-12-2004
			IS	7240 A	30-04-2004
			JP	2005515176 T	26-05-2005
			KR	20050042055 A	04-05-2005
			MX	PA04004219 A	10-09-2004
			NZ	532524 A	23-02-2007
			US	2007082921 A1	12-04-2007
			US	2005043336 A1	24-02-2005
FR 2841243	A1	26-12-2003	AT	323698 T	15-05-2006
			AU	2003269003 A1	06-01-2004
			BR	0311956 A	29-03-2005
			CA	2489136 A1	31-12-2003
			CN	1692110 A	02-11-2005
			DE	60304703 T2	05-04-2007
			DK	1513833 T3	21-08-2006
			EP	1513833 A1	16-03-2005
			ES	2263013 T3	01-12-2006
			WO	2004000834 A1	31-12-2003
			HK	1081191 A1	07-09-2007
			JP	2005533077 T	04-11-2005
			MA	27260 A1	01-03-2005
			MX	PA04012795 A	24-02-2005
			NZ	537314 A	27-07-2007
			PT	1513833 T	31-07-2006
			UA	78808 C2	25-04-2007
			US	2006063801 A1	23-03-2006
			ZA	200410048 A	26-07-2006

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2008/000121

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D471/04 A61K31/4985 A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 97/40015 A (NEUROGEN CORP [US]; CHEN XI [US]; YUAN JUN [US]; THURKAUF ANDREW [US]) 30 October 1997 (1997-10-30) claim 1	1-22
A	US 6 180 629 B1 (WANG XIAOJING [US] ET AL) 30 January 2001 (2001-01-30) column 2, line 49 - column 3, line 45	1-22
A	WO 03/040108 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; HENNEQUIN LAURENT FRANCO) 15 May 2003 (2003-05-15) page 5, line 10 - page 8, line 32 page 109, line 13 - page 109, line 15	1-22
A	FR 2 841 243 A1 (SERVIER LAB [FR]) 26 December 2003 (2003-12-26) page 1, line 7 - page 2, line 12	1-22

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
31 juillet 2008	06/08/2008

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31–70) 340–2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31–70) 340–3016	Usuelli, Ambrogio

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/FR2008/000121

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9740015 A	30-10-1997	AU 2738297 A	12-11-1997
		CA 2251989 A1	30-10-1997
		EP 1021415 A1	26-07-2000
		JP 11508280 T	21-07-1999
		KR 20000010605 A	15-02-2000
		US 5688950 A	18-11-1997
		US 5910586 A	08-06-1999
US 6180629 B1	30-01-2001	NONE	
WO 03040108 A	15-05-2003	BR 0213842 A	31-08-2004
		CA 2465068 A1	15-05-2003
		CN 1585754 A	23-02-2005
		EP 1444210 A1	11-08-2004
		HU 0401646 A2	28-12-2004
		IS 7240 A	30-04-2004
		JP 2005515176 T	26-05-2005
		KR 20050042055 A	04-05-2005
		MX PA04004219 A	10-09-2004
		NZ 532524 A	23-02-2007
		US 2007082921 A1	12-04-2007
		US 2005043336 A1	24-02-2005
FR 2841243 A1	26-12-2003	AT 323698 T	15-05-2006
		AU 2003269003 A1	06-01-2004
		BR 0311956 A	29-03-2005
		CA 2489136 A1	31-12-2003
		CN 1692110 A	02-11-2005
		DE 60304703 T2	05-04-2007
		DK 1513833 T3	21-08-2006
		EP 1513833 A1	16-03-2005
		ES 2263013 T3	01-12-2006
		WO 2004000834 A1	31-12-2003
		HK 1081191 A1	07-09-2007
		JP 2005533077 T	04-11-2005
		MA 27260 A1	01-03-2005
		MX PA04012795 A	24-02-2005
		NZ 537314 A	27-07-2007
		PT 1513833 T	31-07-2006
		UA 78808 C2	25-04-2007
		US 2006063801 A1	23-03-2006
		ZA 200410048 A	26-07-2006

ANEXO No. 7

CERTIFICADO DE LA FECHA DE PRESENTACIÓN DE LA SOLICITUD DE PRIORIDAD EXPEDIDA POR LA AUTORIDAD CORRESPONDIENTE

NUEVOS DERIVADOS TRICÍCLICOS, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN.

LES LABORATOIRES SERVIER

TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS

WO 2008/110691
PCT/FR2008/000121

Expéditeur : le BUREAU INTERNATIONAL

PCT

PREMIER AVIS INFORMANT LE DÉPOSANT DE LA COMMUNICATION DE LA DEMANDE INTERNATIONALE (AUX OFFICES DÉSIGNÉS QUI N'APPLIQUENT PAS LE DÉLAI DE 30 MOIS SELON L'ARTICLE 22.1))

(règle 47.1.c) du PCT)

Destinataire :

LES LABORATOIRES SERVIER
12, place de la Défense
F-92415 Courbevoie Cedex
FRANCE

REÇU LE
06 OCT 2008

Date d'expédition *(jour/mois/année)* 25 septembre 2008 (25.09.2008)	
Référence du dossier du déposant ou du mandataire 44563	**AVIS IMPORTANT**

Demande internationale n° PCT/FR2008/000121	Date du dépôt international *(jour/mois/année)* 01 février 2008 (01.02.2008)	Date de priorité *(jour/mois/année)* 02 février 2007 (02.02.2007)

Déposant
LES LABORATOIRES SERVIER etc

1. **ATTENTION** : Pour tout office désigné auquel le délai selon l'article 22.1) tel qu'il est en vigueur depuis le 1er avril 2002 (30 mois à compter de la date de priorité) **s'applique**, se reporter au formulaire PCT/IB/308(Deuxième avis supplémentaire) (qui sera émis à bref délai après l'expiration du délai de 28 mois à compter de la date de priorité).

2. Il est notifié par la présente que l'office ou les offices désignés suivants – auxquels le délai selon l'article 22.1) tel qu'il est en vigueur depuis le 1er avril 2002 **ne s'applique pas** – ont demandé que la communication de la demande internationale, prévue à l'article 20, soit effectuée conformément à la règle 93*bis*.1. Le Bureau international a adressé cette communication à la date indiquée ci-dessous :
18 septembre 2008 (18.09.2008)

   Aucun

   Conformément à la règle 47.1.c-*bis*)i), ces offices accepteront le présent avis comme preuve déterminante du fait que la communication de la demande internationale a bien été effectuée à la date d'expédition indiquée ci-dessus et il ne sera pas exigé du déposant qu'il fournisse une copie de la demande internationale à l'office ou aux offices désignés.

3. Les offices désignés suivants, auxquels le délai selon l'article 22.1) tel qu'il est en vigueur depuis le 1er avril 2002 **ne s'applique pas**, n'ont pas demandé, à la date d'expédition du présent avis, que la communication de la demande internationale soit effectuée conformément à la règle 93*bis*.1 :

   LU, TZ, UG

   Conformément à la règle 47.1.c-*bis*)ii), ces offices accepteront le présent avis comme preuve déterminante du fait que l'État contractant pour lequel cet office agit en tant qu'office désigné n'exige pas du déposant qu'il fournisse en vertu de l'article 22 une copie de la demande internationale.

4. **DÉLAIS pour l'ouverture de la phase nationale**

   Pour le ou les offices désignés mentionnés ci-dessus et à moins qu'une demande d'examen préliminaire international ait été présentée avant l'expiration du délai de **19 mois** à compter de la date de priorité (voir l'article 39.1)), le délai applicable pour l'ouverture de la phase nationale sera, **sous réserve de ce qui est dit au paragraphe suivant,** de **20 MOIS** à compter de la date de priorité.

   En pratique, **des délais autres que celui de 20 mois** continueront de s'appliquer, pour des durées diverses, en ce qui concerne certains offices désignés mentionnés ci-dessus. Pour obtenir **les mises à jour régulières relatives aux délais applicables** (20 ou 21 mois, ou autre délai), office par office, on se reportera à la *Gazette du PCT*, au bulletin *PCT Newsletter* ainsi qu'aux chapitres nationaux pertinents dans le volume II du *Guide du déposant du PCT*, accessibles sur le site Internet de l'OMPI à l'adresse suivante : http://www.wipo.int/pct/fr/index.html.

   Le déposant est **seul responsable** du respect de tous les délais visés ci-dessus.

Bureau international de l'OMPI
34, chemin des Colombettes
1211 Genève 20, Suisse

n° de télécopieur +41 22 338 82 70

Fonctionnaire autorisé
Beate Giffo-Schmitt

courriel : pt03.pct@wipo.int

TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS

WO 2008/110691
PCT/FR2008/000121

Expéditeur : le BUREAU INTERNATIONAL

PCT

DEUXIÈME AVIS SUPPLÉMENTAIRE INFORMANT LE DÉPOSANT DE LA COMMUNICATION DE LA DEMANDE INTERNATIONALE (AUX OFFICES DÉSIGNÉS QUI APPLIQUENT LE DÉLAI DE 30 MOIS SELON L'ARTICLE 22.1))

(règle 47.1.c) du PCT)

Destinataire :

328

LES LABORATOIRES SERVIER
12, place de la Défense
F-92415 Courbevoie Cedex
FRANCE

RE... LE
16 JUIN 2009

Date d'expédition *(jour/mois/année)* 04 juin 2009 (04.06.2009)	
Référence du dossier du déposant ou du mandataire 44563	**AVIS IMPORTANT**

Demande internationale n° PCT/FR2008/000121	Date du dépôt international *(jour/mois/année)* 01 février 2008 (01.02.2008)	Date de priorité *(jour/mois/année)* 02 février 2007 (02.02.2007)

Déposant
LES LABORATOIRES SERVIER etc

1. **ATTENTION** : Pour tout office désigné auquel le délai selon l'article 22.1) tel qu'il est en vigueur depuis le 1er avril 2002 (30 mois à compter de la date de priorité) **ne s'applique pas**, se reporter au formulaire PCT/IB/308(Premier avis) émis antérieurement.

2. Il est notifié par la présente que l'office ou les offices désignés suivants – auxquels le délai selon l'article 22.1) tel qu'il est en vigueur depuis le 1er avril 2002 **s'applique** – ont demandé que la communication de la demande internationale, prévue à l'article 20, soit effectuée conformément à la règle 93*bis*.1. Le Bureau international a adressé cette communication à la date indiquée ci-dessous :
18 septembre 2008 (18.09.2008)

   AU, AZ, BY, CN, CO, DZ, EP, HU, KG, KP, KR, MD, MK, MY, MZ, NA, NG, PG, RU, SY, TM, US

   Conformément à la règle 47.1.c-*bis*)i), ces offices accepteront le présent avis comme preuve déterminante du fait que la communication de la demande internationale a bien été effectuée à la date d'expédition indiquée ci-dessus et il ne sera pas exigé du déposant qu'il fournisse une copie de la demande internationale à l'office ou aux offices désignés.

3. Les offices désignés suivants, auxquels le délai selon l'article 22.1) tel qu'il est en vigueur depuis le 1er avril 2002 **s'applique**, n'ont pas demandé, à la date d'expédition du présent avis, que la communication de la demande internationale soit effectuée conformément à la règle 93*bis*.1 :

   AE, AG, AL, AM, AO, AP, AT, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BZ, CA, CH, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, EA, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KM, KN, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LY, MA, ME, MG, MN, MW, MX, NI, NO, NZ, OA, OM, PH, PL, PT, RO, RS, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, TJ, TN, TR, TT, UA, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

   Conformément à la règle 47.1.c-*bis*)ii), ces offices accepteront le présent avis comme preuve déterminante du fait que l'État contractant pour lequel cet office agit en tant qu'office désigné n'exige pas du déposant qu'il fournisse en vertu de l'article 22 une copie de la demande internationale.

4. **DÉLAIS pour l'ouverture de la phase nationale**

   Pour le ou les offices désignés ou élus mentionnés ci-dessus, le délai applicable pour l'ouverture de la phase nationale sera, **sous réserve de ce qui est dit au paragraphe suivant,** de **30 MOIS** à compter de la date de priorité.

   En pratique, **des délais autres que celui de 30 mois** continueront de s'appliquer, pour des durées diverses, en ce qui concerne certains offices désignés ou élus mentionnés ci-dessus. Pour obtenir **les mises à jour régulières relatives aux délais applicables** (30 ou 31 mois, ou autre délai), office par office, on se reportera à la *Gazette du PCT*, au bulletin *PCT Newsletter* ainsi qu'aux chapitres nationaux pertinents dans le volume II du *Guide du déposant du PCT*, accessibles sur le site Internet de l'OMPI à l'adresse suivante : http://www.wipo.int/pct/fr/index.html.

   Le déposant est **seul responsable** du respect de tous les délais visés ci-dessus.

Bureau international de l'OMPI
34, chemin des Colombettes
1211 Genève 20, Suisse

n° de télécopieur +41 22 338 82 70

Fonctionnaire autorisé
Beate Giffo-Schmitt

courriel : pt03.pct@wipo.int

ANEXO No. 8

INFORMACIÓN DE LOS INVENTORES.

NUEVOS DERIVADOS TRICÍCLICOS, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN.

LES LABORATOIRES SERVIER

Los inventores son los siguientes, tal y como obra en el contrato de cesión:

Inventor / cedente	Domicilio
Patrick CASARA	740, Chemin Pré Seigneur 78670 Villennes-sur-Seine (Francia)
Thierry LE DIGUARHER	2, rue J. de La Fontaine 92500 Rueil-Malmaison (Francia)
Olivier GENESTE	Bâtiment A/17, rue Crevel Duval 92500 Rueil-Malmaison (Francia)
John HICKMAN	126, Boulevard Pereire 75017 Paris (Francia)

ANEXO No. 9

PODER Y CERTIFICADO NOTARIAL DE LA SOCIEDAD LES LABORATOIRES SERVIER (CONTENIDO EN LA ESCRITURA PÚBLICA)

NUEVOS DERIVADOS TRICÍCLICOS, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN.

LES LABORATOIRES SERVIER

331

REPÚBLICA DE COLOMBIA

36

NOTARIA

DEL CIRCULO DE BOGOTÁ

Teléfonos: PBX: (57-1) 257 6232 - FAX: (57-1) 257 6230
Calle 85 No. 10 - 74
E-mail: notaria36@gmail.com

COPIA NUMERO 49

DE LA ESCRITURA NUMERO: 1585
FECHA: 03 DE MAYO DEL AÑO 2007

ACTO O CONTRATO:
PROTOCOLIZACION Y SUSTITUCION DE PODER
OTORGANTES:
VERNOT HERNANDEZ CLAUDETTE MONIQUE y otros
GOMEZ OBREGON JOSE ALEJANDRO y otros

ICONTEC CERTIFICADO ISO 9001
Certificado No. SC4403-1

CERTIFIED IQNet MANAGEMENT SYSTEM

Ma. del Pilar Moreno de Alvarado
NOTARIA

EL MOLDE GRAFICAS LTDA • 2007

AA 29817665

Nº 1585

03 MAYO 2007

ESCRITURA PUBLICA NUMERO: 1585

MIL QUINIENTOS OCHENTA Y CINCO ----

FECHA: TRES (03) DE MAYO ----------

DE DOS MIL SIETE (2.007). ----------

I. Acto. ----------

PROTOCOLIZACIÓN DE PODER Y SUSTITUCIÓN. ---------- ----------

---

II.- Otorgante: ----------

CLAUDETTE MONIQUE VERNOT HERNÁNDEZ, CON CÉDULA DE CIUDADANÍA NÚMERO 51.722.517 DE BOGOTÁ, D.C. Y T.P. NÚMERO 57.111 DEL C.S.J. ----------

A: JUAN MANUEL SERRANO CASTILLO, CON CÉDULA DE CIUDADANÍA NÚMERO 19.205.192 DE BOGOTÁ. Y T.P. NÚMERO 124.953 DEL C.S.J. ----------

Y ANDRÉS FELIPE ZAPATA OCAMPO, CON CÉDULA DE CIUDADANÍA NÚMERO 79.598.546 DE BOGOTÁ, Y T.P. NÚMERO 107.240 DEL C.S.J. ----------

---

En la Ciudad de Bogotá, Distrito Capital, Departamento de Cundinamarca, República de Colombia, a los tres (03) días del mes Mayo de dos mil siete (2.007), ante el Despacho de la Notaria Treinta y seis (36) del Círculo de Bogotá D.C, cuyo(a) Titular es ***MARÍA DEL PILAR MORENO DE ALVARADO*** *se otorgó Escritura Pública que se consigna en los siguientes términos:----------*

I.- PROTOCOLIZACIÓN PODER. ----------

Compareció: ***CLAUDETTE MONIQUE VERNOT HERNÁNDEZ,*** *mayor de edad, vecina de esta ciudad de Bogotá, D.C., identificada con la cédula de ciudadanía número 51.722.517 expedida en Bogotá, y T.P. Número 57.111 DEL C.S.J., de estado civil casada con sociedad conyugal vigente, quien obra en nombre propio en calidad de PROTOCOLIZANTE y manifestó:*

PRIMERO*: Que presenta para su guarda y protocolización en esta Notaría*

ESTE PAPEL NO TIENE COSTO ALGUNO PARA EL USUARIO

los siguientes documentos: ----------

1.- *Poder General otorgado por la sociedad LES LABORATORIES SERVIER, a CLAUDETTE VERNOT y GUSTAVO PALACIO el cual obra en 1 folio, debidamente diligenciado y apostillado en fotocopia auténtica.* ----------

2. *Inscripción en el Registro de Comercio y de Sociedad – Extracto del 14 de Febrero de 2.007, debidamente traducido y apostillado en fotocopias autenticas, el cual obra en ocho (8) folios útiles.* ----------

---

SEGUNDO: *En consecuencia, la suscrita Notaria declara protocolizado dicho documento para que surta los efectos legales y puedan los interesados solicitar las copias que de ellos se necesite.* ----------

---

II.- SUSTITUCIÓN DE PODER.

Compareció (nuevamente): ***CLAUDETTE MONIQUE VERNOT HERNÁNDEZ,*** *mayor de edad, vecina de esta ciudad de Bogotá, D.C., identificada con la cédula de ciudadanía número 51.722.517 expedida en Bogotá, y T.P. Número 57.111 DEL C.S.J., de estado civil casada con sociedad conyugal vigente, quien obra en nombre propio, obrando en mi calidad de Representante Legal de LES LABORATORIES SERVIER, sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Francia y con domicilio en Paris –, por el presente sustituyo el poder a mi conferido a favor de:* ***JUAN MANUEL SERRANO CASTILLO****, mayor de edad, vecino de esta ciudad, identificado con la cédula de ciudadanía número 79.875.670 expedida en Bogotá, D.C., y* ***ANDRÉS FELIPE ZAPATA OCAMPO****, mayor de edad, vecino de esta ciudad, identificado con la cédula de ciudadanía número 79.598.546 expedida en Bogotá, D.C., para que en su nombre y representación ejecute y celebre, los actos y contratos, relacionados en el poder general otorgado a ella por* ***LES LABORATOIRES SERVIER.*** ----

---

EL COMPARECIENTE HACE CONSTAR QUE: ----------

1.- *Ha verificado cuidadosamente sus nombres y apellidos, estado civil, el número de su documento de identificación y aprueba este instrumento sin reserva alguna, en la forma como quedó redactado.* ----------

ESTRATEGIA JURIDICA

Estrategia Juridica Nacional e Internacional
Carrera 11 No. 84-42 Int. 9
Tels. +57 (1) 5300936 – Fax +57 (1) 5300958
Bogotá D.C. – Colombia
www.estrategiajuridica.com

333

PODER GENERAL

Yo, abajo firmado,_____
Actuando como_____
de_____
domiciliada en_____

por el presente conferimos poder a CLAUDETTE VERNOT, tpa. 57.111;GUSTAVO PALACIO, tpa. 82082; domiciliados en la Carrera 11 No.84-42 Interior (9), Bogota, Colombia, para: (1) Administren los bienes de la poderdante, recauden sus productos y celebre toda clase de contratos relativos a la administración de ellos: (2) exijan, cobren o perciban cualesquiera cantidad de dinero o de otras especies, que se adeuden a la poderdante, expidan los recibos y haga las cancelaciones correspondientes; (3) paguen a los acreedores de la poderdante y hagan con ellos los arreglos sobre los términos de pago de sus respectivas acreencias; (4) exijan y admitan cauciones, reales o personales, para asegurar los créditos reconocidos, o que se reconozcan a favor de la poderdante; (5) por cuenta de los créditos reconocidos o que se reconozcan a la poderdante, admitan a los deudores en pago bienes distintos de los que estén obligados a dar, y para que rematen tales bienes en juicio; (6) exijan cuentas a quienes tienen obligación de rendirlas a la poderdante, aprobarlas o improbarlas, pagar o percibir, según el caso, el saldo respectivo, y otorgar el finiquito correspondiente; (7) enajenen a titulo oneroso los bienes muebles o inmuebles de la poderdante y que estos tengan ya adquiridos o adquieran en lo futuro; (8) aseguren las obligaciones contraídas por la poderdante o que se contraigan en su nombre con prenda de sus bienes muebles; (9) transijan los pleitos, dudas o diferencias que ocurran. relativos a los derechos y a las obligaciones de la poderdante; (10) tomen para la poderdante dinero en mutuo y estipulen la tasa de interés, ya a plazo fijo, ya como crédito flotante; (II) representen a la poderdante en las sociedades anónimas o de otra clase de que la poderdante sea accionista; para que constituyan sociedades de cualquier clase o las transformen; para que lleve la voz y emita el voto en las respectivas asambleas o juntas de accionistas; y para que paguen los instalamentos y reciban los dividendos o utilidades que correspondan a la poderdante; (12) representen a la poderdante ante cualquiera corporaciones, funcionarios o empleados del orden judicial o del administrativo en cualesquiera juicios y actuaciones, actos, diligencias o gestiones en que la poderdante tenga que intervenir directa o indirectamente, sea como demandante, o como demandada, o como coadyuvante de cualesquiera de las partes; sea para iniciar o seguir tales juicios, actuaciones, actos diligencias o gestiones, (13) en general asuman la personería de la poderdante siempre que lo estimen conveniente de manera que en ningún tiempo quede sin representación en asuntos que le interesan; y (14) para obtener la protección de la poderdante en sus asuntos, a cuyo efecto autorizamos a la dicha apoderada para que nos represente ante cualesquiera autoridades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso administrativo y judicial; (15) y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir y renunciar.

GENERAL POWER OF ATTORNEY

1585

I, the undersigned,___LES LABORATOIRES SERVIER_____
Acting as_____
of_____
domiciled in __12, Place de la Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE

hereby grant to CLAUDETTE VERNOT, tpa. 57.111;GUSTAVO PALACIO, tpa. 82082; domiciled at Carrera 11 No.84-42 Interior (9), Bogotá, Colombia, Power of Attorney to (1) administer the assets of the grantor, receive its products and enter into all kind of contracts relating to its administration; (2) request, collect or receive any monies or goods due to the grantor giving the necessary receipts and cancellations; (3) pay the creditors of the grantor and agree with them the terms of payment of their respective credit; (4) request and receive bonds, real or personal, in order to assure the credits recognized or to be recognized to the grantor; (5) to receive on account of recognized credits in favour of the grantor other different goods than those to which the obligation refer, and to make a forced sale of them in Court; (6) to request accounts from those obliged to render them to the grantor, to approve or disapprove them, pay or receive the balance according to case and to give the quittance therof; (7) to sell for a consideration the assets of the grantor, whether movables or real estate, either those already in its possession or those to be acquired in the future; (8) to guarantee the obligations of the grantor or those taken on its name with chattel mortage of its movables; (9) to settle the suits, doubts or differences occurring with respect to rights and obligations of the grantor; (10) to receive money loans for the grantor stipulating the interest thereof, being them at term or as an exigible credit; (II) represent the grantor in corporations or other companies where the grantor is shareholder or partner; to form corporations or companies of any kind, or transform them; to represent and vote in the corresponding shareholders meetings; and to pay the instalments and receive the dividends or profits of the grantor; (12) to represent the grantor before any corporations, officials or employees of the Courts or the administration in any suits and proceedings or acts where the grantor has to intervene as plaintiff or defendant or as adjuvant of any party; be it to institute or follow up with those suits or proceedings or acts; (13) in general, to represent the grantor whenever it is considered convenient so as to assure that the grantor would not remain unrepresented in the matters of its interest; and (14) to obtain the protection of the grantor in your matters, which purpose we authorize the said attorneys to represent us before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial; and (15) that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit of the facts of the case, desist, cancel, receive and renounce.

Dado y firmado hoy /Given and signed this 6 March 2012
En / in Courbevoie
Por / by

Firma / Signature Odile OSTERMANN proxy for LES LABORATOIRES SERVIER

Verification
matérielle de
la signature de Mme OSTERMANN
apposée ci-contre

NOTARIO TREINTA Y SEIS DE BOGOTÁ
ENCARGADO
LEON FLOREZ GONZALEZ
7 ABR 2001

Mº Yves ROBERT, Notaire
SCEAUX (Hauts-de-Seine)
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française — COLOMBIE
   Le signataire est public
2. a été signé par — Me YVES ROBERT
3. agissant en qualité de — NOTAIRE A
4. est revêtu de la dignité de — SÈVRES

Attesté

5. à VERSAILLES
6. le — 2 AVR. 2007
7. par le Procureur Général près la Cour d'Appel de Versailles
8. sous le n° — 7823/07
9. Sceau — 10. Signature

"Cette apostille atteste seulement l'authenticité de la signature, du sceau ou timbre figurant sur l'acte public qu'elle accompagne. Elle ne signifie pas que le contenu du document est exempt de toute irrégularité ou que la République française approuve son contenu."

Pour copie conforme à l'original qui m'a été présenté à ce jour
Fait à Bogotá D.C. le 27 ABR 2007

NELSON FLOREZ GONZALEZ
NOTARIO TREINTA Y SEIS DE BOGOTA
ENCARGADO

NOTARIO TREINTA Y SEIS
ENCARGADO

Traducción oficial de una **Apostilla en Francés.** República Francesa; Colombia; acta notarial firmada por el Abogado Yves Robert; actuando en calidad de Notario; con el sello de la oficina del Notario de Sèvres; certificado en Versalles; el 2 de abril de 2007; por el Procurador General del Tribunal de Casación de Versalles; bajo el número 7823/07; firma (ilegible).
"La Apostilla confirma únicamente la autenticidad de la firma, del sello o de la estampilla en el documento; ella no significa que el contenido del documento es correcto o que la República Francesa aprueba su contenido"

(Sello)
Procurador General del Tribunal de Casación de Versalles

Certifico que la anterior es traducción fiel y completa de la Apostilla y sello en referencia, la cual se sella con el sello del traductor Germán Fonseca Chaparro, Resolución Minjusticia No.2110 del 12 de diciembre de 2003. Bogotá, D. C., 25 de abril de 2007.

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

597589

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2007 ABR 27 P 2:39
JEFE DE LEGALIZACIONES BOGOTA D.C.

El suscrito Notario Treinta y Seis de Bogotá, Encargado Hace constar que esta fotocopia coincide en su contenido con un documento igual cuyo original ha tenido a la vista (Art. 74 Decreto 960 de 1970).
27 ABR 2007
NELSON FLOREZ GONZALEZ
NOTARIO TREINTA Y SEIS (36) DE BOGOTA
ENCARGADO

IDENTIFI

Dénomina

Sigle :

Numéro d

Numéro d

Date d'im

RENSEIG

Forme jur

Au capita

Adresse d

Durée de

Date d'ar

Constitut

Publicati

Transfer

Dépôt de

Publicat

ADMINI

Présider

Vice pr

Vice pr

Toute reproc

335

Extrait Kbis

IMMATRICULATION AU REGISTRE DU COMMERCE ET DES SOCIETES
Extrait au 14 Février 2007

IDENTIFICATION

Dénomination sociale :	**LES LABORATOIRES SERVIER**
Sigle :	(VOIR OBSERVATIONS)
Numéro d'identification :	085 480 796 R.C.S. NANTERRE
Numéro de gestion :	1988 B 02123
Date d'immatriculation :	01 Juin 1988

RENSEIGNEMENTS RELATIFS A LA PERSONNE

Forme juridique :	Société par actions simplifiée
Au capital de :	34 590 852,00 Euros
Adresse du siège :	22 Rue Garnier 92200 Neuilly Sur Seine
Durée de la société :	Jusqu'au 30 NOVEMBRE 2047
Date d'arrêté des comptes :	30 Septembre
Constitution - Dépôt de l'acte constitutif :	Au Greffe du Tribunal de Commerce de ORLEANS le 28 Janvier 1949
Publication :	LES PETITES AFFICHES DE L'ORLEANAIS du 29 Janvier 1949
Transfert de :	ORLEANS
Dépôt de l'acte :	Au Greffe du Tribunal de Commerce de NANTERRE le 03 Novembre 1995 sous le numéro 25805
Publication au Greffe du nouveau siège :	*Journal* Gazette du palais du 24 Octobre 1995

ADMINISTRATION

Président

SERVIER SAS
(324 444 991 R.C.S. NANTERRE)
6 Des Pleiades 92415 Courbevoie Cedex
Forme juridique Société par actions simplifiée
représentée par
Monsieur SERVIER JACQUES
né(e) le 09/02/1922 à VATAN 36150
de nationalité Française
- DEMEURANT : 92 RUE CHARLES LAFFITTE 92200 NEUILLY SUR SEINE

Vice président

Monsieur LE RIDANT ALAIN VICTOR LUCIEN HENRI
né(e) le 31/10/1935 à EPINAY SUR ORGE 91360
de nationalité Française
demeurant 47 Boulevard Du Cdt Charcot 92200 Neuilly

Vice président

Madame BANZET MARIE-NOELLE
né(e) le 20/12/1951 à COURBEVOIE 92400
de nationalité Française
demeurant 9 Rue Freville Le Vingt 92310 Sevres

El suscrito Notario Treinta y Seis de Bogotá, Encargado Hace constar que esta fotocopia coincide en su contenido con un documento igual cuyo original ha tenido a la vista (Art. 74 Decreto 960 de 1970)
NELSON FLOREZ GOMEZ
NOTARIO TREINTA Y SEIS
ENCARGADO
27 ABR 2007
BOGOTA

Toute reproduction du présent extrait est sans valeur. L'original délivré par le greffe du tribunal de commerce est établi sur papier [illegible]

Greffe du Tribunal de Commerce de NANTERRE
4, Rue Pablo Neruda
92020 NANTERRE CEDEX

085 480 796 R.C.S. NANTERRE
Nos références : ALT
(1988 B 02123)

Extrait Kbis

IMMATRICULATION AU REGISTRE DU COMMERCE ET DES SOCIETES
Extrait au 14 Février 2007 .

Pharmacien responsable	Monsieur LE RIDANT ALAIN *né(e) le* 30/10/1935 à EPINAY SUR ORGE 91360 *de nationalité* Française *demeurant* 47 Boulevard Du Cdt Charcot 92200 Neuilly Sur Seine
Commissaire aux comptes titulaire	Monsieur DUVERNOIS STEPHANE *né(e) le* 13/07/1953 à PARIS 75 *de nationalité* Française *demeurant* 111 Rue Cardinet 75017 Paris
Commissaire aux comptes suppléant	DUVERNOIS ET ASSOCIES SA (412 029 357 R.C.S. PARIS) 111 Rue Cardinet 75017 Paris *Forme juridique* société anonyme

RENSEIGNEMENTS RELATIFS A L'ACTIVITE COMMERCIALE

Origine de la société :	Transfert du siège et de l'établissement principal 905 ROUTE DE SARAN 45520 GIDY *à compter du* 20 Octobre 1995 *ancien numéro R.C.S.* 000054B79
Origine du fonds :	Création d'un fonds de commerce
Activité :	Exploitation de laboratoires de produits chimiques ou pharmaceutiques
Nom commercial :	SERVIER-ARDIX-EUTHERAPIE-BIOPHARMA-ORIL
Adresse de l'établissement principal :	22 Rue Garnier 92200 Neuilly Sur Seine
Commencement d'activité le :	01 Décembre 1948
Mode d'exploitation	Exploitation directe

OBSERVATION

3 juillet 1990 , *numéro 24322*	Fusion avec les sociétés : Ardix 1 rue Carle Hebert 92400 Courbevoie Rcs Nanterre b 318 109 907 _ laboratoires Biopharmaceutiques de France (Biopharma) 29 rue du pont 92200 Neuilly sur seine Rcs Nanterre b 542 073 499 et Eutherapie 27.29 rue du pont 92200 Neuilly sur seine Rcs Nanterre b 642 020 036 à compter du 29 mars 1996
1er Janvier 1996 , *numéro 24348*	Sigle : Servier - Ardix - Eutherapie - Biopharma -
18 Aout 2000 , *numéro 56121*	Fusion-absorption de la société Oril sa (b 582080172 Rcs Nanterre) - à compter du : 29-06-2000--
17 Octobre 2001 , *numéro 73636*	Fusion absorption de la société Adir et compagnie (329 211 650 Rcs Nanterre) à compter du 31 août 2001 -

ETABLISSEMENTS DANS LE RESSORT DU GREFFE

Adresse :	192 Avenue Charles De Gaulle 92200 Neuilly Sur Seine

1585

336

IMMATRICULATION AU REGISTRE DU COMMERCE ET DES SOCIETES

Extrait au 14 Février 2007

Nom commercial :	SERVIER-ARDIX-EUTHERAPIE-BIOPHARMA-ORIL
Activité :	Toutes opérations administratives se rapportant directement ou indirectement à l'exploitation de laboratoires de produits chimiques ou pharmaceutiques
Commencement d'activité le :	29 Juin 2000
Origine du fonds de commerce :	Fonds de commerce acquis par apport
Précédent exploitant :	ORIL
	n° identification B582080172
Déclaration de créances :	
	Au greffe de NANTERRE
Mode d'exploitation :	Exploitation directe
Adresse :	12 Place De La Defense 92400 Courbevoie
Nom commercial :	SERVIER-ARDIX-EUTHERAPIE-BIOPHARMA-ORIL
Activité :	EXPLOITATION DE LABORATOIRES DE PRODUITS CHIMIQUES OU PHARMACEUTIQUES
Commencement d'activité le :	17 Mai 2002
Origine du fonds de commerce :	Création d'un fonds de commerce
Mode d'exploitation :	Exploitation directe
Adresse :	6 Place Des Pléiades 92415 Courbevoie Cedex
Activité :	Toutes opérations administratives se rapportant directement ou indirectement à l'exploitation de laboratoires pharmaceutiques
Commencement d'activité le :	01 Septembre 2006
Origine du fonds de commerce :	Création d'un fonds de commerce
Mode d'exploitation :	Exploitation directe

ETABLISSEMENTS HORS LE RESSORT DU GREFFE

Greffe de ORLEANS (4502)	Numéro de gestion 1996 B 00646
Etablissement Secondaire	

Extrait délivré à NANTERRE, le 15 février 2007 sur 3 page(s)

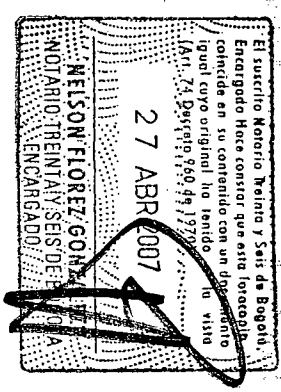
Le Greffier,

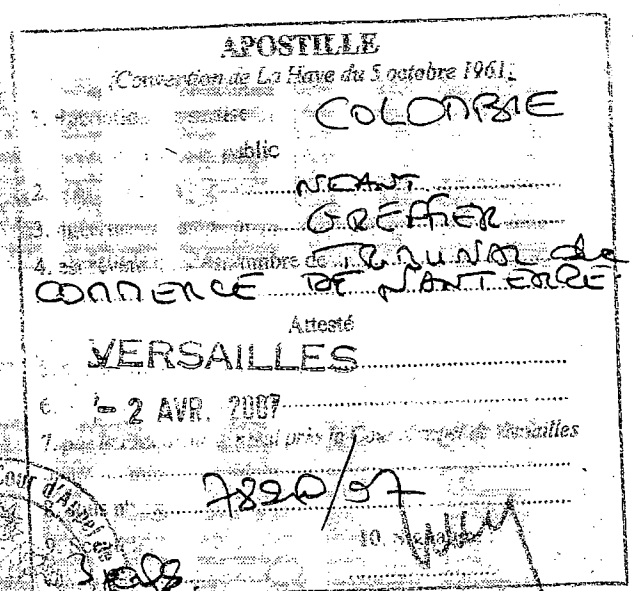
NELSON FLOREZ GONZALEZ
NOTARIO TREINTA Y SEIS ENCARGADO DE BOGOTA
27 ABR 200

El suscrito Notario Treinta y Seis de Bogotá, Encargado Hace constar que esta fotocopia coincide en su contenido con un documento igual cuyo original ha tenido a la vista (Art. 74 Decreto 960 de 1970).

Fin de l'extrait

Toute reproduction du présent extrait est sans valeur. L'original délivré par le greffe du tribunal de commerce est établi sur papier







confirme seulement l'authenticité de la signature, la sceau ou
timbre de ce document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est
exact ou que la République française approuve son contenu."

337

N° 1585

Secretaría del Tribunal de Comercio de NANTERRE
4 Rue Pablo Neruda
92020 NANTERRE CEDEX

085 480 796 R.C.S NANTERRE
Nuestras referencias: ALT
(1988 B 02123)

(Sello)
Tribunal de Comercio-Secretaría
(Manuscrito)
43826 Colombia

Extracto Kbis

INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE COMERCIO Y DE SOCIEDADES
Extracto del 14 de Febrero de 2007

IDENTIFICACIÓN

Denominación social:	**LES LABORATOIRES SERVIER**
Sigla:	(VER OBSERVACIONES)
Número de identificación:	085 480 796 R.C.S. NANTERRE
Número de trámite:	1988 B 02123
Fecha de inscripción:	1 de junio de 1988

INFORMACIONES RELACIONADAS CON LA PERSONA

Forma jurídica:	sociedad simplificada por acciones
Con un capital de:	34. 590. 852,00 Euros
Dirección de la sede:	22 Rue Garnier 92200 Neuilly Sur Seine
Duración de la sociedad:	Hasta el 30 DE NOVIEMBRE de 2047
Fecha de corte de cuentas:	30 de septiembre
Constitución-Depósito del acto constitutivo:	En la Secretaría del Tribunal de Comercio de ORLEÁNS el 28 de enero de 1949
Publicación:	LES PETITES AFFICHES DE L'ORLÉANAIS del 29 de enero de 1949
Transferencia desde:	ORLÉANS
Depósito del acto:	En la Secretaría del Tribunal de Comercio de NANTERRE el 3 de noviembre de 1995 bajo el número 25805
Publicación de la Secretaría de la nueva	*Diario* Gazette du Palais del 24 de octubre de 1995

El suscrito Notario Treinta y Seis del Círculo de Bogotá, encargado mediante Resolución No. 2110 del 12 de diciembre de 2003 del Despacho del Señor Ministro de Justicia y del Derecho, hace constar que el presente documento coincide fielmente con el original que tuvo a la vista.
NELSON FLOREZ RODRIGUEZ
NOTARIO TREINTA Y SEIS (E) DE BOGOTA
ENCARGADO
2 ABR 2007

GERMAN FONSECA CHARARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

Toda reproducción del presente extracto no posee valor el original expedido por la

ADMINISTRACIÓN

Presidente: SERVIER SAS
(324 444 991 R.C.S. NANTERRE)
6 Des Pleiades 92415 Courbevoie Cedex
Forma Jurídica sociedad simplificada por acciones
representada por
el Señor SERVIER JACQUES
nacido el 09/02/1922 en VATAN 36150
de nacionalidad Francesa
- DOMICILIADO EN: 92 RUE CHARLES LAFFITTE 92200 NEUILLY SUR SEINE

Vicepresidente: Señor LE RIDANT ALAIN VICTOR LUCIEN HENRI
nacido el 31/10/1935 en ÉPINAY SUR ORGE 91360
de nacionalidad Francesa
domiciliado en 47 Boulevard Du Cdt Charcot 92200 NEUILLY

Vicepresidente: Señora BANZET MARIE-NOELLE
nacida el 20/12/1951 en COURBEVOIE 92400
de nacionalidad Francesa
domiciliada en 9 Rue Freville Le Vingt 92310 Sevres

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

El suscrito Notario Treinta y Seis de Bogotá, Encargado Hace constar que esta fotocopia coincide en su contenido con un documento igual cuyo original ha tenido a la vista (Art. 74 Decreto 960 de 1970) 27 ABR 2007
NELSON FLOREZ GOMEZ
NOTARIO TREINTA Y SEIS D BOGOTA
ENCARGADO

Toda reproducción del presente extracto no posee valor el original expedido por la

339

Extracto Kbis

INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE COMERCIO Y DE SOCIEDADES
Extracto del 14 de Febrero de 2007

Farmaceuta responsable: Señor LE RIDANT ALAIN
nacido el 31/10/1935 en ÉPINAY SUR ORGE 91360
de nacionalidad Francesa
domiciliado en 47 Boulevard Du Cdt Charcot 92200 NEUILLY SUR SEINE

Comisario titular de cuentas: Señor DUVERNOIS STÉPHANE
nacido el 13/07/1953 en PARIS 75
111 Rue Cardinet 75017 Paris
de nacionalidad francesa
domiciliado en 111 Rue Cardinet 75017 Paris

Comisario suplente de cuentas: DUVERNOIS ET ASSOCIÉS SA
(412 029 357 R.C.S. PARIS)
111 Rue Cardinet 75017 Paris
Forma jurídica sociedad anónima

INFORMACIONES RELACIONADAS CON LA ACTIVIDAD COMERCIAL

Origen de la sociedad: Transferencia de la sede y del establecimiento principal
905 ROUTE DE SARAN 45520 GIDY
a partir del 20 de octubre de 1995
antiguo número R.C.S. 000054B79

Origen del fondo: Creación de un fondo de comercio

Actividad: Explotación de laboratorios de productos químicos o farmacéuticos

Denominación comercial: SERVIER-ARDIX-EUTHÉRAPIE-BIOPHARMA-ORIL

Dirección de la sede principal: 22 Rue Garnier 92200 Neuilly Sur Seine

Inicio de actividades el: 1 de diciembre de 1948

Forma de explotación: Explotación directa

OBSERVACIONES

de julio de 1996
número 2422

Fusión con las sociedades: Ardix 1 rue Carle Hebert 92400 Courbevoie Rcs Nanterre b 318 109 907 laboratoires Biopharmaceutiques de France

NOTARIO TREINTA Y SEIS DE BOGOTA
ENCARGADO

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110

Toda reproducción del presente extracto no posee valor el original expedido por la

340

NO 1585

(Biopharma) 29 rue du pont 92200 Neuilly sur Seine Rcs Nanterre b 542 073 499 y Euthérapie 27.29 rue du pont 92200 Neuilly sur Seine Rcs Nanterre b 642 020 036 a partir del 29 de marzo de 1996

15 de julio de 1996
Número 24348

Sigla: Servier – Ardix – Euthérapie – Biopharma –

18 de agosto de 2000
Número 56121

Fusión - absorción de la sociedad Oril sa (b 582080172 Rcs Nanterre) a partir del: 29-06-2000

17 de octubre de 2001
Número 73636

Fusión absorción de la sociedad Adir y compañía (329 211 650 Rcs Nanterre) a partir del 31 de agosto de 2001

ESTABLECIMIENTOS DE COMPETENCIA DE LA SECRETARÍA

Dirección: 192 Avenue Charles De Gaulle 92200 Neuilly Sur Seine

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

El suscrito Notario Treinta y Seis de Bogotá, Encargado Hace constar que esta fotocopia coincide en su contenido con un documento igual cuyo original ha tenido a la vista (Art. 74 Decreto 960 de 1970).

27 ABR 2007

NELSON FLOREZ GONZALEZ
NOTARIO TREINTA Y SEIS DE BOGOTA
ENCARGADO

NOTARIA TREINTA Y SEIS DE BOGOTA
ENCARGADO

Toda reproducción del presente extracto no posee valor el original expedido por la

341

Secretaría del Tribunal de Comercio de NANTERRE
4 Rue Pablo Neruda
92020 NANTERRE CEDEX

085 480 796 R.C.S NANTERRE
Nuestras referencias: ALT
(1988 B 02123)

(Sello)
Tribunal de Comercio-Secretaría

1585

Extracto Kbis

INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE COMERCIO Y DE SOCIEDADES
Extracto del 14 de Febrero de 2007

Denominación comercial: SERVIER-ARDIX-EUTHÉRAPIE-BIOPHARMA-ORIL
Actividad: Todas las operaciones administrativas relacionadas directamente o indirectamente con la explotación de los laboratorios de productos químicos o farmacéuticos
Inicio de la explotación: 29 de junio de 2000
Origen del fondo comercial: Fondo de comercio adquirido por aporte
Anterior explotador: ORIL
nº de identificación B582080172

Declaración de acreencias:
En la Secretaría de NANTERRE
Forma de explotación: Explotación directa
Dirección: 12 Place De la Défense 92400 Courbevoie
Denominación comercial: SERVIER-ARDIX-EUTHÉRAPIE-BIOPHARMA-ORIL
Actividad: EXPLOTACIÓN DE LOS LABORATORIOS DE PRODUCTOS QUÍMICOS O FARMACÉUTICOS
Inicio de la explotación: 17 de mayo de 2002
Origen del fondo comercial: Creación de un fondo de comercio
Forma de explotación: Explotación directa
Dirección: 6 Place Des Pléiades 92415 Courbevoie Cedex
Actividad: Todas las operaciones administrativas relacionadas directamente o indirectamente con la explotación de los laboratorios de productos químicos o farmacéuticos
Inicio de la explotación: 1 de septiembre de 2006
Origen del fondo comercial: Creación de un fondo de comercio
Forma de explotación: Explotación directa

27 ABR 2007

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA

Toda reproducción del presente extracto no posee valor el original expedido por la

342

Traducción oficial de una **Apostilla en Francés.** República Francesa; Colombia; acta notarial firmada por ilegible; actuando en calidad de Secretario; con el sello del Tribunal de Comercio de Nanterre; certificado en Versalles; el 2 de Abril de 2007; por el Procurador General del Tribunal de Casación de Versalles; bajo el número 7820/07; firma (ilegible); en 3 páginas.
"La Apostilla confirma únicamente la autenticidad de la firma, del sello o de la estampilla en el documento; ella no significa que el contenido del documento es correcto o que la República Francesa aprueba su contenido"

(Sello)
Procurador General del Tribunal de Casación de Versalles

Certifico que la anterior es traducción fiel y completa de la Apostilla y sello en referencia, la cual se sella con el sello del traductor Germán Fonseca Chaparro, Resolución Minjusticia No.2110 del 12 de diciembre de 2003. Bogotá, D.C., 25 de abril de 2007.

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS
5 9 7 5 9 4
NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2007 ABR 27 P 2:41
JEFE DE LEGALIZACIONES BOGOTA D.C.

El suscrito Notario Treinta y Seis de Bogotá, Encargado Hace constar que esta fotocopia coincide en su contenido con un documento igual cuyo original ha tenido a la vista (Art. 74 Decreto 960 de 1970)
27 ABR 2007
NELSON FLOREZ GONZALEZ
NOTARIO TREINTA Y SEIS DE BOGOTA
ENCARGADO

Toda reproducción del presente extracto no posee valor el original expedido por la

EL MOLDE GRAFICAS LTDA • 2007

NO 1585 AA 29817666

343

2.- *Las declaraciones consignadas en este instrumento corresponden a la verdad y en consecuencia, asume la responsabilidad de lo manifestado en caso de utilizarse esta escritura con fines ilegales.* ----------

3.- *Conoce la ley y sabe que el notario responde de la regularidad formal de los instrumentos que autoriza, pero no de la veracidad de las declaraciones de los otorgantes, ni de la autenticidad de los documentos que forma parte de este instrumento.* ----------

4.- *Solo solicitare correcciones o modificaciones al texto de la presente escritura en la forma y en los casos previstos por la Ley.* ----------

---

ADVERTENCIA, OTORGAMIENTO Y AUTORIZACIÓN. *Leído el presente instrumento por la compareciente y advertida sobre las formalidades legales, lo aprobó y firma conmigo el Notario que doy fe. Derechos notariales resolución número 7880 de 2006.* ----------

$38.110.00 ----------

Se emplearon las hojas de papel notarial números: AA **29817665** / **29817666** ----------

---

CLAUDETTE MONIQUE VERNOT HERNÁNDEZ

C.C. No. 51.722.517 de Bogotá

TEL.: 5310652

ESTE PAPEL NO TIENE COSTO ALGUNO PARA EL USUARIO

MARÍA DEL PILAR MORENO DE ALVARADO.

NOTARIA TREINTA Y SEIS (36) DE BOGOTA.

Elaborada por: Juan F.

Escritura Pública No. 1565 de fecha 3 MAYO 2007

ES FIEL Y COPIA TOMADA DE SU

ORIGINAL EN DOCE (12) HOJAS CON DESTINO A

EXPEDIDA EN BOGOTA 16 SEP 2008

36 NOTARIA

NOTAS IMPORTANTES ACERCA DEL REGISTRO

Señor Usuario:
La Notaría 36 del Círculo de Bogotá D.C., Lo orienta para que usted proceda a la correspondiente inscripción en la oficina de Registro de manera rápida y dentro del término legal, evitando así, multa por extemporaneidad o improcedencia de inscripción por vencimiento de término perentorio.

COMO TRAMITAR EL REGISTRO?

1. Si la escritura pública se refiere a bienes inmuebles, para que produzca efectos jurídicos; DEBE INSCRIBIRSE EN LA OFICINADE REGISTRO DE INSTRUMENTOS PÚBLICOS correspondiente. (Ver lista de oficinas de Registro).

2. Si la escritura pública se refiere a constitución de sociedad, venta o cesión de cuotas de interés social, aumento de capital, ingreso de nuevos socios, reforma de estatutos sociales, cambio de razón social entre otros. DEBE INSCRIBIRSE o registrarse en la CÁMARA DE COMERCIO del domicilio de la sociedad. (Ver lista de oficinas de Cámara de Comercio).

LAS COPIAS

Cuando usted se dirija a estas oficinas de Registro, lleve todas las copias de la escritura pública que se le ha entregado en la Notaría, en especial la copia con destino a la oficina de Registro y la copia con destino a la oficina de Catastro. En los eventos de hipoteca hay una copia que se denomina primera copia, la cual presta mérito ejecutivo y está destinada al acreedor hipotecario, debe presentarla en la oficina de Registro.

DERECHOS DE BENEFICENCIA Y REGISTRO

El costo aproximado total es de $ 15 x 1000 sobre el valor del ACTO o CONTRATO.

TIEMPOS LÍMITES

Su escritura tiene una fecha de otorgamiento, a partir de ésta, cuenta con dos (2) meses calendario para inscribirla en la oficina de Registro. Si usted se pasa de este periodo de tiempo, aún lo puede hacer, pero cancelando una multa.

QUE OCURRE CON LAS HIPOTECAS Y EL PATRIMONIO DE FAMILIA?

Solo hay un término perentorio de 90 días hábiles, (es decir cuente únicamente los días laborales y descuente sábados, domingos y festivos), si usted se pasa de los 90 días, así proponga pagar multa, no es procedente el registro y debe asumir todos los costos de elaboración de nueva escritura de hipoteca o patrimonio de familia.

OFICINAS DE REGISTRO EN BOGOTÁ

Existen tres oficinas de Registro de Instrumentos Públicos para acudir de acuerdo al lugar donde se encuentra ubicado el inmueble:

Of. Zona Sur:
Ubicados entre la Calle 1a. Sur y el sur de la ciudad.
Venecia Autop. Sur Diag. 44 sur No. 50-61 / Tel.: 238 1158

Of. Zona Centro:
Ubicados entre la Calle 1a. y la Calle 99
Calle 26 No. 13-49 Int.101 / Tels.: 286 8626 - 328 2121

Of. Zona Norte
Ubicados entre la Calle 100 y el norte de la ciudad.
Calle 74 No. 13-40 / Tel.: 345 0500

OFICINAS CÁMARA DE COMERCIO EN BOGOTÁ

Principal: Av. El Dorado No.68D-35	Tel.: 594 1000
Centro: Cra. 9 No. 16-21	Tel.: 560 0280
Norte: Cra. 15 No.93A-10	Tel.: 610 9988
Cedritos: Av. 19 No. 140-29	Tel.: 592 7000
Salitre: Calle 26 No. 68D-35	Tel.: 383 0679
Cazucá: Autop. Sur No. 12-92	Tel.: 780 1010
Corferias: Cra. 40 No. 22C-67	Tel.: 344 5499
Paloquemao: Cra. 27 No. 15-10	Tel.: 360 3938
Restrepo: Calle 16 Sur No. 16-85	Tel.: 366 1114
Chapinero: Cra. 13 No. 52-30	Tel.: 211 4085

Cualquier inquietud consúltela, y de inmediato le atenderemos

NOTARIA 36

PBX : 257 62 32 - FAX : 257 62 30 - CALLE 85 No. 10 - 74

ANEXO No. 10

CONTRATO DE CESIÓN

(En español e inglés, debidamente legalizado)

NUEVOS DERIVADOS TRICÍCLICOS, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN.

LES LABORATOIRES SERVIER

Colombie
44563

346

ASSIGNMENT OF RIGHTS

Witnesseth hereby, the Assignment of Rights Agreement entered into by and between **1/Patrick CASARA ; 2/ Thierry LE DIGUARHER; 3/ Olivier GENESTE ; 4/ John HICKMAN** domiciled for these purposes in France on the one hand and on the other hand, LES LABORATOIRES SERVIER , domiciled for these purposes in France , duly represented by Christine BRUNEL in the following terms and conditions:

PREAMBLE

1. **1/Patrick CASARA ; 2/ Thierry LE DIGUARHER; 3/ Olivier GENESTE ; 4/ John HICKMAN** are the authors of the patent

"NEW TRICYCLIC COMPOUNDS, A PROCESS FOR THEIR PREPARATION AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEM"

2. **1/Patrick CASARA ; 2/ Thierry LE DIGUARHER; 3/ Olivier GENESTE ; 4/ John HICKMAN** have decided to assign all their rights over the patent referred in the above-mentioned clause.

3. LES LABORATOIRES SERVIER, wishes to acquire the rights for the economic exploitation of the design referred to in clause 1).

AGREEMENTS

1. **1/Patrick CASARA ; 2/ Thierry LE DIGUARHER; 3/ Olivier GENESTE ; 4/ John HICKMAN** assign in favor of LES LABORATOIRES SERVIER, without reserve and limitation whatsoever, all their rights over the patent referred to in clause 1) of the Preamble.

2. The assignment is made on gratuitous basis.

3. Both parties agree that ESTRATEGIA JURIDICA can file the application for registration of the patent referred to in clause 1) of the Preamble, before the Superintendencia de Industria y Comercio de Colombia.

In witness whereof, this document is executed at Suresnes, On June 16, 2009.

Assignor	Assignor
1. Patrick CASARA F-78670 VILLENNES-SUR-SEINE FRANCE	4. John HICKMAN F-75017 PARIS FRANCE
Assignor	**Assignor**
2. Thierry LE DIGUARHER F-92500 RUEIL-MALMAISON FRANCE	
Assignor	
3. Olivier GENESTE F-92500 RUEIL-MALMAISON FRANCE	
Assignor	**Assignee**
	1. Christine BRUNEL proxy for LES LABORATOIRES SERVIER

Vu pour la certification matérielle de la signature de MRS P. CASARA T. LE DIGUARHER O. GENESTE J. HICKMAN C. BRUNEL apposée ci-contre

Général près la Cour d'Appel de Versailles

Me François GUILLERMAIN, Notaire à SEVRES (Hauts-de-Seine) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. République française

Le présent acte public

2. a été signé par Ubertha Fauveris GUILLEMAUD

3. agissant en qualité de Notaire

4. est revêtu du sceau/timbre de Notaire

5. à VERSAILLES

6. le 19 JUIN 2009

7. *par le Procureur général près la Cour d'appel de Versailles*

8. sous le n° 13841/2009

9. sceau :

10. Signature :

"L'Apostille confirme seulement l'authenticité de la signature, du sceau ou timbre qui orne le document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est correct ou que la République française approuve son contenu".

CESIÓN DE DERECHOS

Por la presente se deja constancia de la Cesión de Derechos celebrada por y entre **1/Patrick CASARA; 2/ Tierry LE DIGUARHE; 3/Olivier GENESTE; 4/John HICKMAN**, domiciliados a efectos del presente documento en Francia, por una parte, y LES LABORATOIRES SERVIER, domiciliados a efectos del presente documento en Francia y debidamente representados por Christine BRUNEL, en los siguientes términos y condiciones:

PREÁMBULO

1. **1/Patrick CASARA; 2/ Tierry LE DIGUARHE; 3/Olivier GENESTE; 4/John HACKMAN** son los autores de la patente
"NUEVOS COMPUESTOS TRICÍCLICOS, PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN"

2. **1/Patrick CASARA; 2/ Tierry LE DIGUARHE; 3/Olivier GENESTE; 4/John HICKMAN** han decidido ceder todos sus derechos en la patente a la que se refiere la cláusula anterior.

3. LES LABORATOIRES SERVIER desea adquirir los derechos de explotación económica del diseño al que se refiere la cláusula 1).

ACUERDOS

1. **1/Patrick CASARA; 2/ Tierry LE DIGUARHE; 3/Olivier GENESTE; 4/John HICKMAN**, ceden a favor de LES LABORATOIRES SERVIER, sin reservas ni limitaciones de ninguna índole, todos sus derechos en la patente a la que se refiere la cláusula 1) del Preámbulo.

2. La cesión se hace a título gratuito.

3. Ambas partes acuerdan que ESTRATEGIA JURÍDICA podrá presentar la solicitud de registro de la patente a la que se refiere la cláusula 1) del preámbulo ante la Superintendencia de Industria y Comercio de Colombia.

En constancia, el presente documento se celebra en *Suresnes el 16 de junio de 2009.*

Cedente	**Cedente**
1. *[Firmado]* **Patrick CASARA** **F-78670 VULLEINES-SUR-SEINE** **FRANCIA**	**4.** *[Firmado]* **John HACKMAN** **F-75017 PARÍS** **FRANCIA**
Cedente	
2. *[Firmado]* **Thierry LE DIGUARHER** **F-92500 RUEIL-MALMAISON** **FRANCIA**	
Cedente	
3. *[Firmado]* **Olivier GENESTE** **F-92500 RUEIL-MALMAISON** **FRANCIA**	
Cedente	**Cesionario**
	1. *[Firmado]* **Christine BRUNEL**, Apoderada de LES LABORATOIRES SERVIER
[Firma y Sello de Mº. François GUILLERMAIN, Notario de SÉVRES (Hauts-de-Seine), República Francesa	
Visto para la certificación material de las firmas de los Sres. P. CASARA; T. Le DIGAURHER; O GENESTE; J. HACKMAN; C. BRUNEL, estampadas en este documento.	

[El documento lleva adjunta una apostilla y sellos en francés, con la correspondiente traducción].

JORGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res Minjusticia
No. 2788 de Nov. 14 de 1986

Traducción oficial de una **Apostilla en Francés.** República Francesa; Colombia; acta notarial firmada por el Abogado François Guillermain; actuando en calidad de Notario; con el sello de la oficina del Notario de Sèvres; certificado en Versalles; el 19 de junio de 2009; por el Procurador General del Tribunal de Casación de Versalles; 2 páginas; bajo el número 13841/2009; firma (ilegible).
"La Apostilla confirma únicamente la autenticidad de la firma, del sello o de la estampilla en el documento; ella no significa que el contenido del documento es correcto o que la República Francesa aprueba su contenido"

(Sello)
Procurador General del Tribunal de Casación de Versalles

Certifico que la anterior es traducción fiel y completa de la Apostilla y sello en referencia, la cual se sella con el sello del traductor Germán Fonseca Chaparro, Resolución Minjusticia No.2110 del 12 de diciembre de 2003. Bogotá, D. C., 23 de julio de 2009.

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

94112

LA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA AS FUNCIONES INDICADAS

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
2009 JUL 30 A 7:46
JEFE DE LEGALIZACIONES BOGOTA D.C.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION [ ] MODELO DE UTILIDAD [ ]

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Descripción de la invención [ ]
- Dibujos de ser estos pertinentes [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

ESQUEMA DE TRAZADO [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica del esquema trazado [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

Firma Responsable

Fec

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-080210- -00000-0000
Fecha: 2009-07-31 18:05:01 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 348

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
SERRANO CASTILLO JUAN MANUEL
Apoderado(a) y/o Representante de
LES LABORATOIRES SERVIER

REFERENCIA	Radicación No.	9 80210
	Solicitud internacional	PCT/FR2008/000121
	Fecha inicio fase nacional	02/09/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	10790

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. El solicitante debe presentar un nuevo titulo que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el titulo relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular única 5.2.9)

2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

Continua en la página siguiente...

REPUBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación No.:9 80210

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 25 SET. 2009
adpa11

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
SERRANO CASTILLO JUAN MANUEL
Apoderado(a) y/o Representante de
LES LABORATOIRES SERVIER

REFERENCIA	Radicación No.	9 80210
	Solicitud internacional	PCT/FR2008/000121
	Fecha inicio fase nacional	02/09/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	10791

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de quince reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del titulo primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 25 SET. 2009
adpa11