



CONFÉDÉRATION SUISSE
OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

⑤① Int. Cl.³: C 07 D 513/04

Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein
Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein



⑫ FASCICULE DU BREVET A5

⑪

625 249

②① Numéro de la demande: 599/77

⑦③ Titulaire(s):
Diamond Shamrock Corporation, Cleveland/OH (US)

②② Date de dépôt: 18.01.1977

③① Priorité(s): 19.01.1976 US 650318
22.12.1976 US 753350

⑦② Inventeur(s):
Robert Eugene Moser, Mentor/OH (US)
Larry James Powers, Madison/OH (US)
Zaven Stephen Ariyan, Mentor/OH (US)

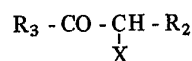
②④ Brevet délivré le: 15.09.1981

④⑤ Fascicule du brevet
publié le: 15.09.1981

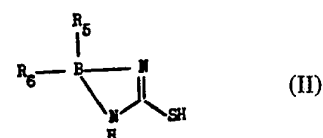
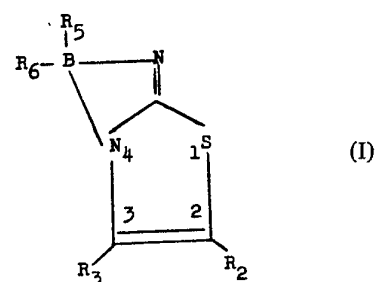
⑦④ Mandataire:
Kirker & Cie, Genève

⑤④ Procédé de préparation de dérivés d'imidazothiazole.

⑤⑦ Les composés de formules I, dans laquelle B est un radical éthylène, R₂ est de l'hydrogène ou un radical alkylsulfonyle ou carbamoyle N-substitué, R₃ est un radical alkyle ou phényle ou 2-benzofuranyle et R₅ et R₆ sont H ou un radical alkyle, où B est un radical 1, 2'-cyclohexylène, R₂, R₅ et R₆ sont H et R₃ est un radical alkyle, sont thérapeutiquement actifs comme anti-inflammatoires. On les obtient en condensant une 2-mercaptoimidazoline de formule II avec une α-halogénocétone de formule

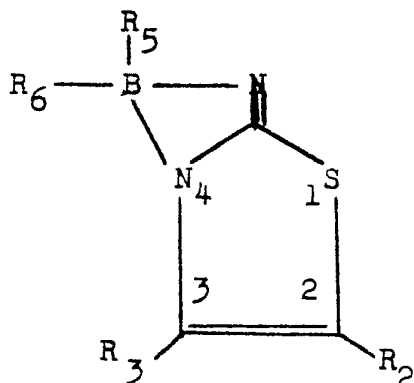


dans laquelle X représente un halogène.



REVENDECATIONS

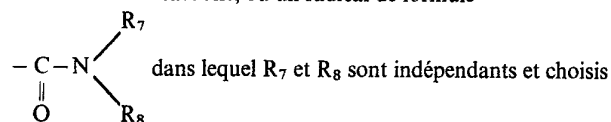
1. Procédé de préparation d'un composé de formule:



dans laquelle:

B est un radical éthylène ou 1',2'-cyclohexylène, et quand B est le radical éthylène;

R₂ est un radical alkylsulfonyl dont le groupe alkyle contient de 1 à 3 atomes de carbone, ou un radical de formule



parmi l'hydrogène, un radical monofluorophényle, trifluorométhylphényle ou triméthylphényle, sous réserve que R₇ et R₈ ne soient pas simultanément l'hydrogène; ou dans lequel R₇ et R₈ peuvent former ensemble avec l'atome d'azote un groupement cisdiméthylpyrrolidine;

R₃ est un radical alkyle contenant de 1 à 4 atomes de carbone ou le radical phényle;

R₅ et R₆ sont indépendants et choisis parmi l'hydrogène ou un radical alkyle contenant de 1 à 4 atomes de carbone,

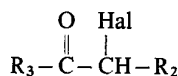
ou encore R₂, R₅ et R₆ sont tous de l'hydrogène, et R₃ est un radical 2-benzofuranyle, et quand B est le radical 1',2'-cyclohexylène;

R₂ est l'hydrogène;

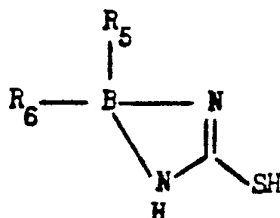
R₃ est un radical alkyle contenant de 1 à 4 atomes de carbone ou le radical phényle, et

R₅ et R₆ sont chacun l'hydrogène,

caractérisé en ce que l'on condense une α-halogénocétone de formule:



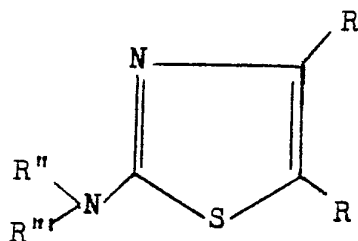
dans laquelle Hal représente un halogène avec une 2-mercaptoimidazoline de formule:



et, si désiré, transforme le produit en sel d'addition d'acide.

2. Procédé de préparation du chlorhydrate de trans-3-méthyl-4,5,6,7,8,9-hexahydrobenzimidazole thiazole, caractérisé en ce que l'on traite du trans-diaminocyclohexane par du sulfure de carbone en milieu acide, et sépare le trans-2-mercapto-4,5,6,7,8,9-hexahydrobenzimidazole ainsi formé, puis on fait réagir le trans-2-mercapto-4,5,6,7,8,9-hexahydrobenzimidazole avec de la chloroacétone, et on recueille le chlorhydrate de trans-3-méthyl-4,5,6,7,8,9-hexahydrobenzimidazole thiazole ainsi formé.

(I) On connaît de nombreux composés chimiques présentant une activité anti-inflammatoire plus ou moins importante. Par exemple, le brevet anglais N° 1099389 décrit certains thiazoles disubstitués en position 2 et 4, qui possèdent des propriétés anti-inflammatoires. Cependant, ces composés ont leurs propres défauts qui limitent leur utilité comme médicaments anti-inflammatoires. Le brevet américain N° 3796800 décrit aussi un autre groupe de thiazoles possédant des propriétés anti-inflammatoires. Ces composés ont la formule suivante:



dans laquelle R est un radical alkyle contenant peu d'atomes de carbone (par exemple un radical -CH₃), ou un radical N-amino-carbamoyl;

R'' et R''' sont choisis indépendamment dans le groupe formé par l'hydrogène, un radical alkyle à faible nombre de carbone (par exemple -C₂H₅) et un radical acyle à faible nombre de carbone (par exemple -COCH₃), et

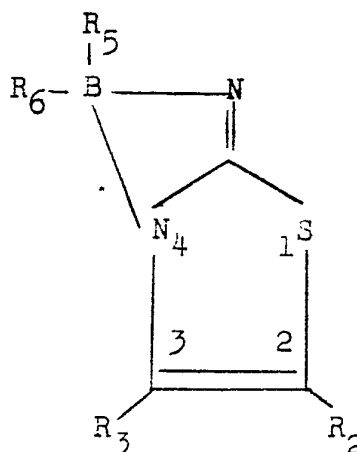
R' est l'hydrogène, -CONHR₁ ou -CONR₂R₃, R₁ étant un radical phényle, mono-, di- ou trialkyle (à faible nombre de carbone), phényle, cyclohexyle ou amino; R₂ étant un radical alkyle à faible nombre de carbone (C₁ à C₃); R₃ étant un radical alkyle à faible nombre de carbone (C₂ ou C₃) ou phényle, ou R₂ et R₃ formant ensemble avec l'atome d'azote un noyau morpholinyle. Le brevet américain N° 3796800 décrit aussi des sels d'acide acceptables pharmaceutiquement de ces composés, tels que l'hydrochlorate.

Bien que les composés décrits ci-dessus présentent des propriétés anti-inflammatoires, ils ont aussi certaines autres propriétés qui limitent leur emploi comme médicaments.

Dans le «Canadian Journal of Chemistry», vol. 42, p. 2847, 1969, on décrit certains [2,1-b]-thiazoles et thiazolo-[3,2-a]-pyrimidines comme étant des vermifuges. Le brevet américain N° 2969369 mentionne que les 3-(hydroxy ou méthoxy)phényl 5,6-dihydroimidazo-[2,1-b]-thiazoles possèdent des activités pharmacologiques variées, y compris une action anti-inflammatoire. De plus, le brevet américain N° 3860718 décrit l'utilisation de composés quaternaires substitués en position 7 d'imidazo-[2,1-b]-thiazolium, comme agents hypoglycémiques (agents abaissant le taux de sucre dans le sang), mais ne donne aucune indication quant aux propriétés anti-inflammatoires de tels composés.

On a découvert de nouveaux composés anti-inflammatoires ayant la formule suivante:

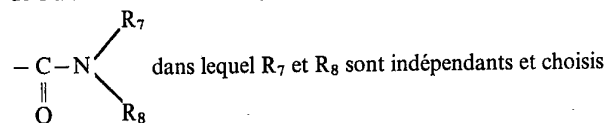
(II)



(I)

dans laquelle B est un radical éthylène ou 1',2'-cyclohexylène, et quand B est le radical éthylène;

R₂ est un radical alkylsulfonyle dont le groupe alkyle contient de 1 à 3 atomes de carbone, ou un radical de formule

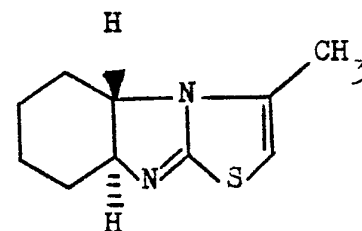
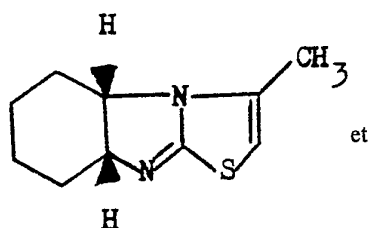


parmi l'hydrogène, un radical monofluorophényle, trifluorométhylphényle ou triméthylphényle, sous réserve que R₇ et R₈ ne soient pas simultanément l'hydrogène; ou dans lequel R₇ et R₈ peuvent former ensemble avec l'atome d'azote un groupement cis-diméthylpyrrolidine;

R₃ est un radical alkyle contenant de 1 à 4 atomes de carbone (de préférence le radical méthyle) ou le radical phényle;

R₅ et R₆ sont indépendants et choisis parmi l'hydrogène ou un radical alkyle contenant de 1 à 4 atomes de carbone (de préférence le radical méthyle),

ou encore R₂, R₅ et R₆ sont tous de l'hydrogène, et R₃ est un radical 2-benzofuranyle, et quand B est le radical 1',2'-cyclohexylène,



ainsi que les mélanges de leurs stéréo-isomères et les sels d'addition d'acides organiques et minéraux des composés précédents tels que, par exemple, les chlorhydrates, bromhydrates, tartrates ou phosphates.

Bien que les composés présentent eux-mêmes une activité anti-inflammatoire excellente, ils peuvent être employés, et le sont souvent, sous forme de leurs sels d'addition avec les acides acceptables pharmacologiquement. Par exemple, on peut employer les acides halohydriques, tels que HBr ou HCl, ou l'acide tartrique pour former des sels d'addition. Les critères de choix et les méthodes de préparation de ces sels sont bien connus par l'homme de l'art.

Pour préparer les compositions pharmaceutiques sous forme d'unités dosées, on mélange une quantité non toxique, et donnant une activité anti-inflammatoire, de un ou plusieurs des composés de la présente invention avec des supports et/ou des diluants appropriés. En général, la quantité à administrer est d'environ 10 à 500 mg/j/kg, de préférence d'environ 50 à 300 mg/j/kg.

Par exemple, dans le cas de comprimés, la composition peut comprendre, en plus du constituant actif, des charges, des liants et diluants tels que le lactose, la méthylcellulose, le talc, la gomme de tragacanth, la gomme d'acacia, l'agar, la polyvinylpyrrolidone, l'acide stéarique, et/ou l'amidon de blé, etc. Dans le cas d'une suspension liquide, pour être administrée par voie orale, la composition peut comprendre, en plus des constituants actifs, une charge telle que le sel de sodium, de la carboxyméthylcellulose et/ou du sirop, par exemple un sirop à base de glycérine. Dans le cas d'une solution ou d'une suspension devant être absorbées par voie parentérale, la composition peut comprendre, en plus du constituant actif, un solvant ou un autre liquide convenable tel qu'une solution saline. Dans le cas d'une pommade superficielle, un support tel que de la gelée de pétrole ou du pétrole hydrophile convient bien.

Conformément à la présente invention, on prépare les composés de formule I par condensation d'une α-halocétone, premièrement avec une 2-mercapto-imidazoline, ou son dérivé substitué, pour donner le 5,6-dihydro-4H-imidazo-[2,1-b]-thiazole éventuellement substitué que l'on désire, ou deuxièmement avec du 1,2,3,4-tétrahydro-2-pyrimidinethiol, ou son dérivé substitué,

R₂ est l'hydrogène;

R₃ est un radical alkyle contenant de 1 à 4 atomes de carbone (de préférence le radical méthyle) ou le radical phényle, et R₅ et R₆ sont chacun l'hydrogène.

- 5 Parmi les composés de formule I que l'on préfère, on peut citer: 2',4',6'-triméthyl 3-méthyl 5,6-dihydro-4H-imidazo-[2,1-b]-thiazole 2-carboxanilide; 2'-fluoro-3-méthyl 5,6-dihydro-4H-imidazo-[2,1-b]-thiazole 2-carboxanilide; 10 3'-trifluorométhyl 3-méthyl 5,6-dihydro-4H-imidazo-[2,1-b]-thiazole 2-carboxanilide; 2',4',6'-triméthyl 3,5-diméthyl 5,6-dihydro-4H-imidazo-[2,1-b]-thiazole 2-carboxanilide; 2',4',6'-triméthyl 3-phényl 5,6-dihydro-4H-imidazo-[2,1-b]-thiazole 2-carboxanilide; 15 cis-2',5'-diméthyl 3-méthyl 5,6-dihydro-4H-imidazo-[2,1-b]-thiazole 2-pyrrolidamide; 3-(benzofuranyl)-5,6-dihydro-4H-imidazo-[2,1-b]-thiazole; cis-3-méthyl 4,5,6,7,8,9-hexahydrobenzimidazothiazole; 20 trans-3-méthyl 4,5,6,7,8,9-hexahydrobenzimidazothiazole, correspondant respectivement aux formules suivantes:

pour donner la tétrahydrothiazolo-[3,2-a]-pyrimidine, éventuellement substituée, que l'on désire. De telles préparations sont décrites dans le «Canadian Journal of Chemistry», vol. 47, p. 2843, (1969).

- 35 Les dérivés 2-carboxanilide de la présente invention peuvent être synthétisés en faisant réagir la 2-mercapto-imidazoline appropriée avec un 2-chloroacétoacétanilide dans l'alcool à reflux. Les 2-chloroacétoacétanilides peuvent être préparés de manière habituelle par chloration de l'acétoacétanilide correspondant avec du chlorure de sulfuryle dans le benzène. Les acétoacétanilides de 40 départ peuvent être obtenus en chauffant de l'acétoacétate d'éthyle avec une aniline substituée.

- En général, les isomères cis et trans du 3-méthyl 4,5,6,7,8,9-hexahydrobenzimidazothiazole peuvent être obtenus par la 45 méthode de synthèse stéréospécifique suivante: on sépare du diaminocyclohexane (mélange cis/trans) vendu dans le commerce en ses deux stéréo-isomères respectifs, selon la méthode de R. Saito et Y. Kidani, «Chemistry letters», p. 123-126, (1976). L'isomère pur (cis ou trans) est ensuite mis à réagir avec du disulfure de carbone dans un mélange eau/alcool. Après traitement avec du HCl 50 concentré, on obtient le 2-mercapto-4,5,6,7,8,9-hexahydrobenzimidazole. Si on fait réagir le 2-mercaptobenzimidazole avec la chloroacétone à 25°C, on obtient des 3-méthyl 3-hydroxyoctahydrobenzimidazothiazoles. Cependant, si on fait réagir le 2-mercapto- 55 benzimidazole avec la chloroacétone dans de l'alcool à reflux, on obtient des 3-méthylhexahydrobenzimidazothiazoles.

- La description qui va suivre, en référence aux exemples indiqués à titre non limitatif, permet de bien comprendre comment 60 l'invention peut être mise en pratique.

Exemple 1

- On dissout de la m-trifluorométhylaniline (32,22 g) dans du 65 benzène et on ajoute du dicétène lentement, en mélangeant. Le mélange réactionnel est maintenu à 25°C. Le produit solide résultant est recristallisé dans l'éthanol pour donner le 3'-trifluorométhyl acétoacétanilide.

Exemple 2

Le 3'-trifluorométhyl acétoacétanilide (28,45 g), obtenu dans l'exemple 4, est dissous dans le benzène chaud. On ajoute lentement du chlorure de sulfuryle (9,4 ml, 0,116 mol) et la réaction est effectuée à 25°C pendant environ 2 h. On enlève le solvant et on dissout l'huile résiduelle dans l'éthanol (absolu, 100 ml), et on ajoute de l'éthylène-thio-urée (11,8 g, 0,116 mol). Le mélange est ensuite chauffé à reflux pendant 2 h et le solide, qui se sépare par refroidissement, est filtré, séché et recristallisé dans l'éthanol absolu pour donner 36,2 g de chlorhydrate de 3-méthyl 3'-trifluorométhyl 5,6-dihydro-4H-imidazo-[2,1-b]-thiazole 2-carboxanilide (P.F. 271-275°C).

Exemple 3

On délaie du 2',4',6'-triméthylbenzoylacétanilide (17,5 g, 0,062 mol) dans 250 ml de benzène chaud et on ajoute lentement à la solution 8,4 g de chlorure de sulfuryle. Le mélange réactionnel est laissé au repos pendant environ 2 h, puis il se forme un précipité blanc lourd qui est séparé par filtration et séché. Puis on fait réagir 17 g (0,053 mol) du précipité avec de l'éthylène-thio-urée (5,4 g) dans 350 ml d'éthanol absolu, et on chauffe à reflux pendant environ 25 h. On enlève le solvant et on obtient un solide blanc jaunâtre qui est recristallisé dans l'acétate d'éthyle/méthanol pour donner 9,9 g de chlorhydrate de 3-phényl 2',4',6'-triméthyl 5,6-dihydro-4H-imidazo-[2,1-b]-thiazole 2-carboxanilide (P.F. 270-271°C).

Exemple 4

On chauffe à 60°C du trans-diaminocyclohexane (20 g) dans un mélange éthanol/eau (50 ml 50%). Puis on ajoute goutte à goutte du disulfure de carbone (16 ml) pendant 1 h. Après chauffage à reflux pendant 1 h, on ajoute du HCl concentré (1,5 ml), et le mélange est chauffé à reflux pendant 18 h. Le mélange réactionnel chaud est versé dans un erlenmeyer et refroidi à 5°C pendant 2 h. On sépare par filtration le précipité résultant et on le lave dans de l'éthanol/eau à 50%. Le résidu est séché et donne 16,74 g d'un produit, dont le P.F. est 196-197°C. La liqueur mère est concentrée et donne des cristaux (P.F. 190-195°C, 1,9 g) qui sont des cristaux de trans-2-mercapto-4,5,6,7,8,9-hexahydrobenzimidazole.

Exemple 5

Le trans-2-mercapto-4,5,6,7,8,9-hexahydrobenzimidazole, (2,0 g) obtenu dans l'exemple 4, et la chloroacétone (1,05 ml) sont

délaysés dans l'éthanol et le mélange est chauffé à reflux pendant 18 h. Le mélange réactionnel est refroidi et concentré à environ 20 ml. On ajoute de l'éther de diéthyne (60 ml) qui donne un précipité blanc. Celui-ci est séparé, lavé avec de l'éther de diéthyne et séché pour donner 2,31 g (78%) (P.F. 212-214°C) de chlorhydrate du trans-3-méthyl 4,5,6,7,8,9-hexahydrobenzimidazothiazole.

Les composés de la présente invention ont une activité pharmacologique en tant qu'agents anti-inflammatoires, pour éviter et empêcher la formation de tissus à granulomes. Cette activité est démontrée par un test qui mesure la diminution de l'œdème expérimental, induit dans la patte postérieure d'un rat par injection de carraghénine.

Le procédé utilisé pour mesurer l'inhibition de l'œdème, induit par la carraghénine, est une légère modification de la méthode de Winter *et al.*, «Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.», 111: 544 (1962). Le dispositif utilisé pour mesurer le volume de la patte est une adaptation du procédé de déplacement de l'eau décrit par Adamkiewicz *et al.*, «Can. J. Biochem. Physiol.», 33: 332 (1955). On étudie les produits, décrits ci-dessus, pour leur efficacité à prévenir l'œdème provoqué par une injection intraplantaire de 0,05 ml d'une solution stérile à 1% de carraghénine. On administre les composés par voie orale, sauf quand on indique qu'on les injecte dans le péritoine (i.p.), 1 h avant de faire l'injection de la carraghénine dans la patte gauche postérieure des rats. Au temps maximum de gonflement (3 h), on calcule le volume de l'œdème par des différences de volumes des pattes.

Les résultats sont donnés dans le tableau II-A.

De même, on évalue les effets anti-inflammatoires des dérivés de 1',2'-cyclohexylène, donnés dans le tableau II-B.

Comme on le voit sur le tableau II-B, chacun des stéréoisomères cis et trans respectifs des composés contenant un fragment 1',2'-cyclohexylène présente une activité anti-inflammatoire excellente. De même, les composés, qui sont des mélanges au hasard de chacun des stéréoisomères cis et trans sont aussi des agents anti-inflammatoires actifs. Alors que les isomères trans purs semblent posséder une activité anti-inflammatoire légèrement supérieure à celle des composés cis purs ou à celle des mélanges au hasard de stéréoisomères, si on se fonde sur des résultats à des doses comparables, le choix préférentiel d'un composé ou d'un stéréoisomère particulier dépend, bien sûr, de la façon dont on l'administre et du dosage, de l'importance de l'inflammation à traiter, des contre-indications en relation avec le dosage, si il y en a, et d'autres considérations analogues.

Tableau II-A

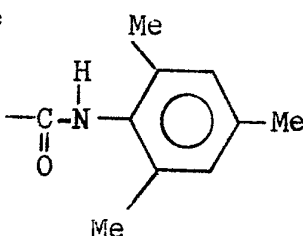
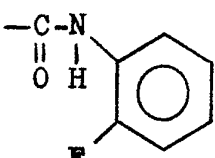
B	R ₂	R ₃	R ₅	R ₆	A	X	Dose (mg/kg)	Réduction (%)
Ethylène		CH ₃	H	H	H	Cl	200	11
Ethylène		CH ₃	H	H	H	Cl	200	15

Tableau II-A (suite)

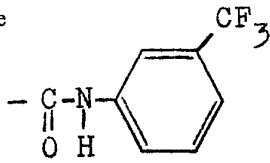
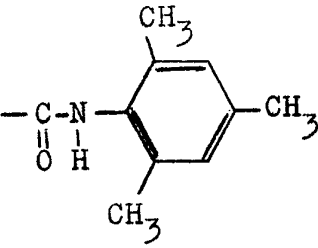
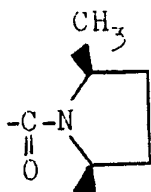
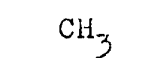
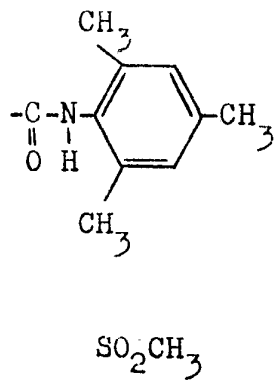
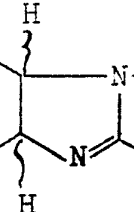
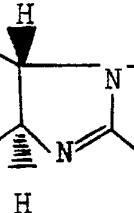
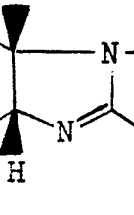
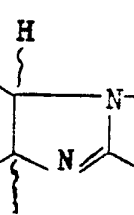
B	R ₂	R ₃	R ₅	R ₆	A	X	Dose (mg/kg)	Réduction (%)
Ethylène		CH ₃	H	H	H	Cl	200	66
Ethylène		CH ₃	CH ₃	H	-	-	200	24
Ethylène		C ₆ H ₅	H	H	H	Cl	50	23
Ethylène		CH ₃	H	H	H	Cl	200	20
Ethylène		CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	Cl	40	3
Ethylène	SO ₂ CH ₃	C ₆ H ₅	H	H	-	-	200	43

Tableau II-B

Composé	Dose (mg/kg)	Réduction (%)
 <chem>Cc1cc2sc3nc4c(c3)CCCC4N2</chem> $\cdot\text{HBr}$	10	46
 <chem>Cc1cc2sc3nc4c(c3)CCCC4N2</chem> $\cdot\text{HCl}$	25 50	76 100
 <chem>Cc1cc2sc3nc4c(c3)CCCC4N2</chem> $\cdot\text{HCl}$	25 50	57 80
 <chem>c1ccc(cc1)c2cc3sc4nc5c(c3)CCCC5N2</chem> $\cdot\text{HBr}$	40	29