(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication : **2 615 511**
(à n'utiliser que pour les commandes de reproduction)

(21) N° d'enregistrement national : **88 06787**

(51) Int Cl⁴ : C 07 D 223/16; A 61 K 31/55.

(12) DEMANDE DE BREVET D'INVENTION A1

(22) **Date de dépôt** : 20 mai 1988.

(30) **Priorité** : US, 21 mai 1987, n° 52.300.

(43) **Date de la mise à disposition du public de la demande** : BOPI « Brevets » n° 47 du 25 novembre 1988.

(60) **Références à d'autres documents nationaux apparentés** :

(71) **Demandeur(s)** : *E.R. SQUIBB & SONS, INC., Société constituée sous les lois de l'Etat de Delaware.* — US.

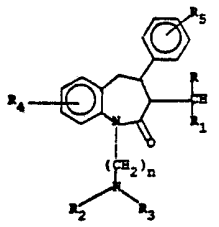
(72) **Inventeur(s)** : Jagabandhu Das ; David Mack Floyd ; John Krapcho.

(73) **Titulaire(s)** :

(74) **Mandataire(s)** : Cabinet William J. Rezac.

(54) Dérivés de benzazépines à action thérapeutique.

(57) Composés de formule



éventuellement sous la forme d'un sel pharmaceutiquement acceptable, formule dans laquelle

R et R_1 sont chacun l'hydrogène ou un radical alkyle, R est l'hydrogène et R_1 est un radical alcényle, alcynyle, aryle, hétéroaryle ou cycloalkyle, ou bien R et R_1 forment, avec l'atome de carbone auquel ils sont fixés, un radical cycloalkyle;

R_2 et R_3 sont chacun, indépendamment, l'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle, ou arylalkyle, à condition qu'au moins un de R_2 et R_3 soit l'hydrogène;

R_4 et R_5 sont chacun, indépendamment, l'hydrogène, u halogène, un radical alkyle, alcoxy, aryloxy, arylalcoxy, arylalkyle ou un groupement hydroxy, alcanoyloxy, -O-C(=O)- NX_1X_2, difluorométhoxy, trifluorométhyle, $-NX_3X_4$, $-S(O)_m$alkyle, ou $-S(O)_m$aryle

n est égal à 2 ou 3;

m est égal à 0, 1 ou 2;

X_1 et X_2 sont chacun, indépendamment, l'hydrogène, ou u radical alkyle, aryle ou hétéroaryle, ou bien X_1 et X_2 formen avec l'atome d'azote auquel ils sont fixés, un radical hétéroc ryle contenant de l'azote.

X_3 et X_4 sont chacun, indépendamment, l'hydrogène, ou u radical alkyle, alcanoyle, arylcarbonyle, hétéroaryl-carbonyle carbamoyle, alkylsulfonyle, ou arylsulfonyle; à condition que, R_4 est un radical 7-alkyle, il ait un atome de carbone tertiair lié au cycle.

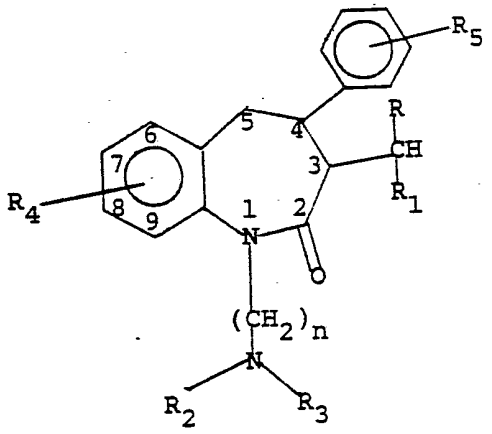
Ces composés ont une action vasodilatatrice.

FR 2 615 511 - A1

Dérivés de benzazépines à action thérapeutique.

Les composés de formule

I



et leurs sels pharmaceutiquement acceptables ont une action vasodilatatrice utile. Dans la formule I et dans l'ensemble de la description, les symboles sont tels que définis ci-dessous.

R et R_1 sont chacun l'hydrogène ou un radical alkyle, R est l'hydrogène et R_1 est un radical alkyle, alcényle, alcynyle, aryle, hétéroaryle ou cycloalkyle, ou bien R et R_1 forment, avec l'atome de carbone auquel ils sont fixés, un radical cycloalkyle;

R_2 et R_3 sont chacun, indépendamment, l'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle ou arylalkyle, à condition qu'au moins un de R_2 et R_3 soit l'hydrogène;

R_4 et R_5 sont chacun, indépendamment, l'hydrogène, un halogène, un radical alkyle, alcoxy, aryloxy, arylalcoxy, arylalkyle, un groupement hydroxy ou alcanoyloxy, $-O-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-NX_1X_2$, difluorométhoxy, trifluorométhyle, $-NX_3X_4$, $-S(O)_m$alkyle, ou $-S(O)_m$ aryle;

n est égal à 2 ou 3;

m est égal à 0,1 ou 2;

X_1 et X_2 sont chacun, indépendamment, l'hydrogène, ou un radical alkyle, aryle ou hétéroaryle, ou bien X_1 et X_2 forment, avec l'atome d'azote auquel ils sont fixés,

un radical hétéroaryle contenant de l'azote ;

X_3 et X_4 sont chacun, indépendamment, l'hydrogène ou un radical alkyle, alcanoyle, arylcarbonyle, hétéroarylcarbonyle, carbamoyle ($H_2N-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-$), alkylsulfonyle ou arylsulfonyle; à condition que si R_4 est un radical 7-alkyle, il ait un atome de carbone tertiaire lié au cycle.

On trouvera ci-dessous les définitions des différents termes utilisés pour décrire les benzazépines de cette invention. Ces définitions s'appliquent aux termes tels qu'ils sont utilisés dans l'ensemble de la description (à moins qu'ils soient plus limités dans des cas précis), soit isolément soit en tant que partie d'un groupement plus important.

Les termes "alkyle" et "alcoxy" désignent des radicaux à chaîne droite ou ramifiée. On préfère les radicaux ayant de 1 à 10 atomes de carbone.

Le terme "aryle" désigne un radical phényle éventuellement substitué. Des exemples de radicaux phényle substitués sont les radicaux phényle substitués par un,deux ou trois atomes ou groupements amine ($-NH_2$), alkylamine, dialkylamine, nitro, halogène , hydroxyle , trifluorométhyle , alkyle (de 1 à 4 atomes de carbone), alcoxy (de 1 à 4 atomes de carbone), alcanoyloxy, carbamoyle , ou carboxyle .

Le terme "alcanoyle" désigne des radicaux de formule alkyl $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-$. On préfère les radicaux alcanoyle ayant de 2 à 11 atomes de carbone.

Le therme "hétéroaryle" désigne un groupement hétérocyclique aromatique dont le cycle comporte au moins un hétéroatome. Des radicaux préférés sont les radicaux pyridinyle, pyrrolyle, imidazolyle, furyle, thiényle et thiazolyle.

Le terme "hétéroaryle contenant de l'azote" désigne un radical hétérocyclique aromatique dont le cycle contient au moins un atome d'azote. Les radicaux préférés sont les radicaux pyridinyle, pyrrolyle, imidazolyle et thiazolyle.

Le terme "cycloalkyle" désigne des radicaux ayant 3, 4, 5, 6 ou 7 atomes de carbone.

Le terme "halogène" désigne le fluor ,le chlore, le brome ou l'iode.

Les termes "alcényle" et "alcynyle" désignent des radicaux à chaîne droite ou ramifiée. On préfère les radicaux ayant de 2 à 10 atomes de carbone.

Les composés de formule I forment des sels d'addition d'acide avec des acides minéraux et organiques. Ces sels d'addition d'acide fournissent fréquemment des moyens utiles pour isoler les produits des mélanges réactionnels par formation du sel dans un milieu dans lequel il est insoluble. On peut alors obtenir la base libre par neutralisation, par exemple à l'aide d'une base telle que la soude. On peut ensuite former un autre sel quelconque à partir de la base libre et de l'acide minéral ou organique approprié. A titre d'exemples, citons les halohydrates, notamment le chlorhydrate et le bromhydrate, le sulfate, le nitrate, le phosphate, le borate, l'acétate, le tartrate, le maléate, le citrate, le succinate, le benzoate, l'ascorbate, le salicylate, le méthanesulfonate, le benzènesulfonate, le toluènesulfonate,etc..

Les atomes de carbone qui occupent les positions 3 et 4 du noyau benzazépine du composé de formule I sont des centres d'asymétrie. Les composés de formule I existent donc sous des formes énantiomères et diastéréoisomères et sous forme de mélanges racémiques. Toutes ces formes entrent dans le champ d'application de l'invention. On pense que les composés de formule I qui sont dans la configuration d-cis sont les plus puissants et sont donc préférés.

Les composés de formule I et leurs sels pharmaceutiquement acceptables sont utilisables comme agents cardiovasculaires. Ces composés agissent comme des vasodilatateurs et sont particulièrement utiles comme agents anti-hypertenseurs. En administrant une composition qui contient un ou plusieurs des composés de cette invention, on réduit la tension artérielle d'un mammifère hôte (l'homme, par exemple) hypertendu. Des doses quotidiennes d'environ

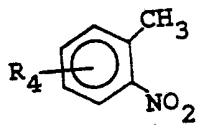
0,1 à 100 mg par kilogramme de poids corporel et par jour, de préférence d'environ 1 à 50 mg par kilogramme et par jour, sont appropriées pour réduire la pression sanguine, et peuvent être administrées en une seule dose ou en doses fractionnées. La substance est de préférence administrée par la voie orale, mais on peut également utiliser des voies parentérales telles que les voies sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse.

Par suite de l'activité vasodilatatrice des composés de formule I, on pense que ces composés, outre qu'ils sont des anti-hypertenseurs, peuvent également être utiles comme agents anti-arythmisants, comme agents anti-angineux, comme agents anti- fibrillatoires, comme agents anti-asthmatiques, et pour limiter l'infarctus du myocarde.

Les composés de cette invention peuvent également être présentés en association avec un diurétique, un agent bêta-adrénergique, ou un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Des diurétiques convenables comprennent les thiazides tels que l'hydrochlorothiazide et le bendrofluméthiazide, des agents bêta-adrénergiques convenables comprennent le nadolol, et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine convenables comprennent le captopril.

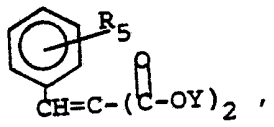
On peut préparer les composés de formule I en faisant réagir un 2-nitrotoluène de formule

II



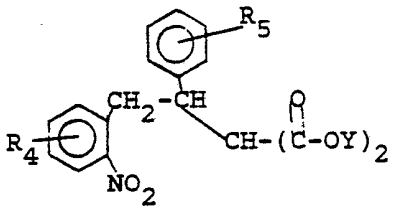
avec un malonate de benzylidène de formule

III



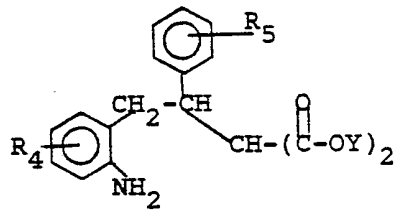
dans laquelle Y est un radical alkyle. On peut mener la réaction dans un solvant aprotique polaire (le diméthylformamide par exemple), en présence d'une base forte telle que l'hydrure de sodium, et elle fournit un produit de formule

IV



La réduction d'un composé de formule IV donne le composé correspondant, de formule

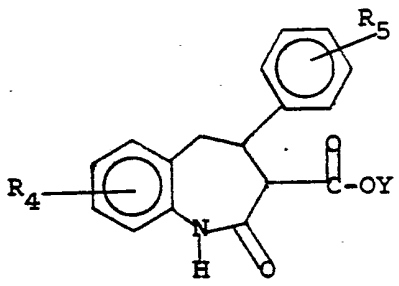
V



On peut réaliser la réduction par hydrogénation catalytique (en utilisant, par exemple, du palladium sur charbon comme catalyseur), ou bien en utilisant un agent réducteur chimique (le sulfate ferreux ou le chlorure stanneux par exemple).

Le traitement d'une amine de formule V avec un alcoolate de métal alcalin (le méthylate de sodium par exemple) et un alcool (le méthanol par exemple) donne la benzazépine correspondante de formule

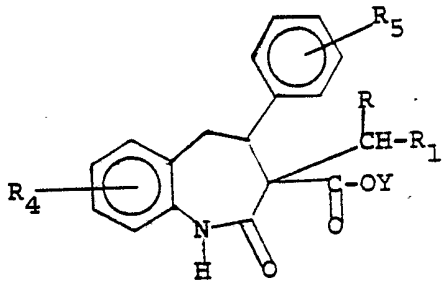
VI



La réaction d'un composé de formule VI avec une base forte (le diisopropylamide de lithium ou l'hexaméthyldisilazide de potassium, par exemple) dans un solvant éthéré tel que le tétrahydrofuranne, à température réduite, suivie de l'addition d'un agent d'alkylation (un composé de

formule R_1-CH(R)-halogénure par exemple) donne un composé de formule

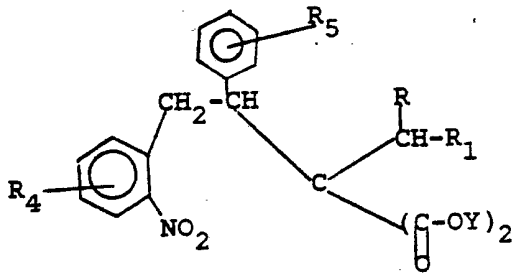
VII



Dans certains cas, la réaction d'alkylation peut se faire plus complètement si on commence par empêcher l'atome d'azote du noyau benzazépine d'un composé de formule VI de participer à la réaction, par exemple, en traitant une benzazépine de formule VI par une base telle que l'hydrure de sodium, puis en faisant réagir avec un bromure d'alcoxyméthyle. Une fois la réaction d'alkylation terminée, on élimine le groupement protecteur de l'azote.

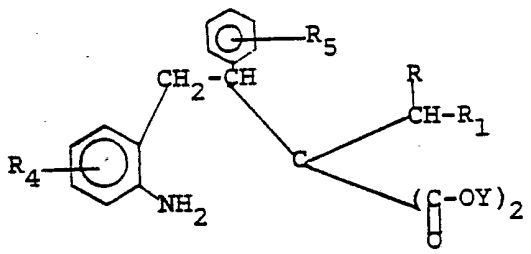
La préparation d'un composé de formule VII à partir d'un composé de formule IV peut être réalisée par un autre mode opératoire. L'alkylation d'un composé de formule IV, par traitement avec une base telle que l'hydrure de sodium, puis réaction avec un agent d'alkylation (un composé de formule R_1-CH(R)-halogénure par exemple) donne un composé de formule

VIII



La réduction d'un composé de formule VIII donne le composé correspondant, de formule

IX

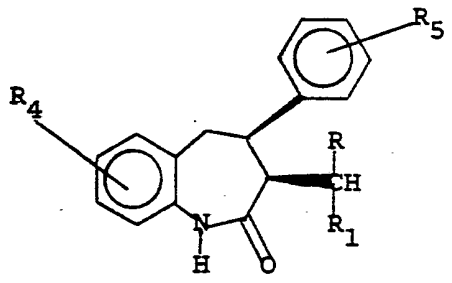


On peut réaliser la réduction à l'aide d'un agent réducteur chimique (le sulfate ferreux ou le chlorure stanneux par exemple) ou par hydrogénation catalytique (en utilisant, par exemple, le palladium sur charbon comme catalyseur).

Le traitement d'une amine de formule IX par un alcoolate de métal alcalin (le méthylate de sodium par exemple) et un alcool (le méthanol par exemple) donne la benzazépine correspondante de formule VII. On peut également préparer les benzazépines de formule VII par traitement d'un composé de formule IX par une base forte (l'hexaméthyldisilazide de potassium par exemple) dans des solvants très divers tels que le diméthylformamide, le tétrahydrofuranne ou le toluène.

On peut réaliser la décarboxylation d'un composé de formule VII en traitant ce composé par un excès d'iodure de lithium dans de la pyridine chaude pour obtenir un mélange d'isomères de formules

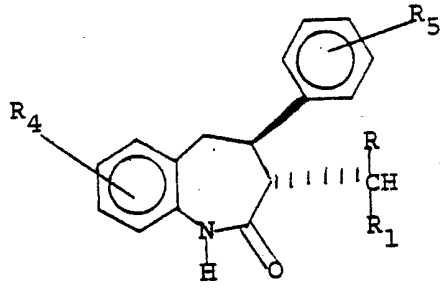
X



isomère cis

et

XI



isomère trans.

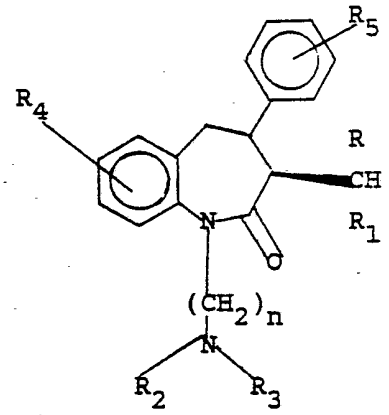
L'isomère cis préféré est généralement l'isomère prédominant qui se forme pendant la réaction précédente. L'emploi de quelques gouttes d'eau dans le mélange réactionnel décrit ci-dessus augmente le rapport de l'isomère cis à l'isomère trans. Dans certains cas, on obtient des rapports améliorés entre les produits cis et trans de formule X et XI en traitant les produits de formule VII par du bromure de lithium dans du diméthylformamide chaud en présence de p-aminothiophénol. On peut séparer les isomères en utilisant des techniques reconnues des spécialistes, telles que la cristallisation ou la chromatographie. Ou bien, on peut mener les réactions qui sont décrites ci-après en utilisant le mélange diastéréoisomère (mélange de composés de formules X et XI). On peut séparer le mélange isomère en ses isomères constituants à un stade quelconque de la séquence réactionnelle.

Le traitement d'un composé de formule X ou XI par un hydrure de métal alcalin (l'hydrure de sodium par exemple) dans un solvant inerte tel que le diméthylformamide ou le diméthylsulfoxyde , suivi d'une réaction avec un composé de formule

XII halogène-$(CH_2)_n$-NR_2R_3,

donne le composé correspondant, de formule

XIII

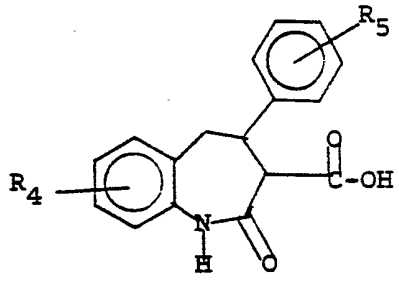


ou l'isomère trans correspondant.

Ou bien, on peut préparer un composé de formule XIII en faisant réagir un composé de formule X ou de formule XI avec un composé de formule XII dans des conditions de transfert de phase dans un mélange d'eau et de dichlorométhane ou de toluène, en présence d'une base appropriée (l'hydroxyde de baryum ou la soude par exemple) et d'un catalyseur approprié (le chlorure de benzyl triméthylammonium ou le bisulfate de tétra-n-butyl-ammonium par exemple).

On peut préparer les énantiomères dédoublés des composés de cette invention en hydrolysant d'abord un composé de formule VI pour obtenir l'acide carboxylique correspondant, de formule

XIV



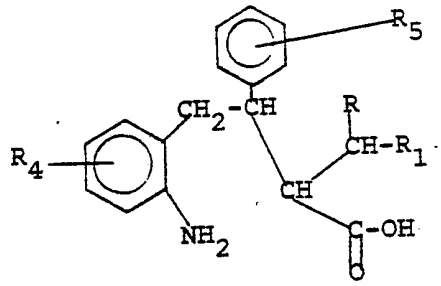
On peut réaliser l'hydrolyse, en traitant par exemple un composé de formule VI par un hydroxyde de métal alcalin dans un alcool (par la potasse dans du méthanol, par exemple).

On peut dédoubler un acide carboxylique de formule XIV à l'aide d'une amine chirale. La réaction de l'acide et de l'amine dans un solvant approprié donne les sels diastéréoisomères que l'on peut séparer en utilisant des techniques classiques telles que la cristallisation. La

régénération de l'acide carboxylique à partir du sel diastéréoisomère pur, suivie d'une estérification, donne la forme non racémique voulue d'un composé de formule VI. Ou bien, on peut produire directement les composés non racémiques de formule VI à partir des sels diastéréoisomères en les traitant par un halogénure d'alkyle dans du diméthylformamide en présence d'une base minérale (le bicarbonate de potassium par exemple). On peut transformer ce composé non racémique en le produit non racémique correspondant de formule I en passant par la forme non racémique des intermédiaires de formules VII et X ou XI, en utilisant les modes opératoires décrits ci-dessus.

Ou bien, on peut préparer les composés de cette invention sous la forme d'énantiomères dédoublés, par hydrolyse d'un composé racémique de formule X ou XI en milieu acide (par exemple, à l'aide d'acide chlorhydrique dans un mélange d'eau, de méthanol et de tétrahydrofuranne) pour obtenir un composé de formule

XV



Le traitement d'un composé de formule XV par une amine chirale optiquement pure (la (S)-α-méthyl-benzyl amine par exemple) dans un solvant convenable (le méthanol ou l'acétate d'éthyle par exemple) aboutit à la formation de sels diastéréoisomères que l'on peut séparer en utilisant des techniques classiques telles que la cristallisation. La régénération de l'acide carboxylique, suivie d'une cyclisation (en présence de dicyclohexyl-carbodiimide par exemple) fournit un énantiomère unique d'un composé de formule X et XI.

D'autres procédés de préparation des composés qui sont décrits ici seront évidents pour les spécialistes de la technique. Par exemple, on peut préparer les composés de formule I dans laquelle R_1 est un radical alkyle en

réduisant le composé correspondant de formule X ou XI dans lequel R_1 est un radical alcényle ou alcynyle, puis en traitant le composé résultant par un hydrure de métal alcalin, puis en faisant réagir avec un composé de formule XII.

Dans les réactions qui sont décrites ci-dessus pour la préparation des composés de cette invention, il peut être nécessaire de protéger les substituants réactifs (les groupements hydroxy et amine par exemple) pour les empêcher de participer aux réactions. La protection des substituants et la suppression de protection nécessaire peuvent être réalisées par des techniques courantes. Cela sera illustré dans les exemples montrant la préparation des produits de formule I.

Les membres préférés de chacun des groupes substituants des benzazépines de formule I sont les suivants : R et R_1 sont l'hydrogène, ou bien R est l'hydrogène et R_1 est le radical vinyle ou méthyle; n est égal à 2; R_2 est l'hydrogène et R_3 est le méthyle; R_4 est un halogène ou le radical trifluorométhyle (notamment 6- ou 7-trifluorométhyle) et R_5 est le radical p-méthoxy.

Les exemples suivants sont des formes de réalisation spécifiques de cette invention.

Exemple 1

Monochlorhydrate de la (cis)-1,3,4,5-tétrahydro-4-(4-méthoxyphényl)-3-méthyl -1- 2-(méthylamino)éthyl -6-(trifluorométhyl)-2H-1-benzazépin -2-one

A) Ester diméthylique de l'acide [2-(2-nitro-6-trifluorométhylphényl)-1-(4-méthoxyphényl -éthyl] propanedioïque

A un ballon à trois cols de deux litres, sec, on a ajouté 52,7 g (0,21 mole) de malonate de p-méthoxybenzylidène et 350 ml de diméthylformamide. On a agité cette solution (sous azote), on l'a traitée par 11,0 g (0,27 mole) d'une dispersion d'hydrure de sodium à 60 %, et on a traité goutte à goutte la suspension obtenue par une solution de 43,0 g (0,21 mole) de 2-nitro-6-(trifluorométhyl)toluène dans 50 ml de diméthylformamide, en 30 minutes, tout en maintenant la température à 28-30°C. On a agité le mélange à la température ambiante pendant six heures; on l'a laissée reposer pendant une nuit à la température ambiante, on l'a refroidie et on

l'a traitée petit à petit par 20 ml d'acide acétique. On a versé la suspension dans deux litres d'eau glacée et on a extrait avec 500 ml de dichlorométhane. On a extrait la couche aqueuse avec 250 ml de dichlorométhane, puis avec 100 ml de dichlorométhane (deux fois). On a rassemblé les phases organiques, on les a extraites avec 500 ml d'eau (trois fois), on les a séchées sur sulfate de magnésium, on les a filtrées, et on a fait évaporer le solvant pour obtenir 99,1 g d'un solide granuleux. On a fait digérer celui-ci par 150 ml de méthanol chaud. On a laissé la suspension obtenue se refroidir à la température ambiante, on l'a refroidie pendant une nuit, on l'a filtrée, on l'a lavée avec du méthanol froid et on l'a séchée pour obtenir 78,3 g d'un solide, point de fusion 117-119°C.

B) Ester diméthylique de l'acide [2-(2-amino-6-trifluoro-méthylphényl)-1-(4)méthoxyphényl)éthyl] propanedioïque.

On a traité une suspension de 40,4 g (0,088 mole) d'ester diméthylique d'acide [2-(2-nitro-6-trifluorométhyl - phényl)-1-(4-méthoxyphényl)-éthyl]propanedioïque dans du méthanol par une suspension froide de palladium à 5 % sur charbon dans du méthanol (sous azote) et on a placé le mélange réactionnel sur l'appareil de Parr sous 4,06 kg / cm^2 d'hydrogène. On a chauffé le mélange à 50-55°C pendant une heure pour s'assurer que la totalité du produit de départ s'était dissoute. On a retiré le mélange de l'appareil de Parr et on l'a laissé reposer à la température ambiante pendant une nuit. On a chauffé le ballon pour dissoudre le produit cristallisé, et on a filtré la solution chaude sur de la Celite (sous azote) et on l'a lavée avec du méthanol chaud. On a concentré le filtrat incolore sur un évaporateur rotatif pour obtenir 36,9 g du composé du titre, point de fusion 111-113°C. Un échantillon cristallisé dans le méthanol fondait à 112-114°C.

C) 1,3,4,5-Tétrahydro-3-(méthoxycarbonyl)-4-(méthoxyphényl) -6-(trifluorométhyl)-2H-1-benzazépin -2-one

A un ballon à trois cols de deux litres, sec, on a ajouté 34,5 g (0,081 mole) d'ester diméthylique d'acide [2-(2-amino-6-trifluorométhylphényl)-1-(4-méthoxyphényl - éthyl] - propanedioïque et 350 ml de méthanol. On a chauffé

la suspension à 45°C et on a refroidi la solution résultante à 30°C, puis on l'a traitée par 23 ml d'une solution à 25 % de méthylate de sodium dans du méthanol. On a chauffé ce mélange et on l'a mis au reflux pendant une heure. On a refroidi la suspension à 15°C et on l'a traitée par une solution de 30 ml d'acide chlorhydrique 6N dans 350 ml d'eau. Après avoir agité dans un bain de glace pendant deux heures, on a filtré et séché le solide gris pâle; rendement 30,8 g, point de fusion 214-216°C. Un échantillon cristallisé dans le méthanol fondait à 218-220°C.

D) 3-Carboxy-1,3,4,5-tétrahydro-4-(méthoxyphényl)-6-(trifluorométhyl)-2H-1-benzazépin -2-one

A une solution tiède agitée de 58,0 g (0,88 mole) de potasse à 85 % dans 500 ml de méthanol on a ajouté petit à petit 81,7 g (0,21 mole) de 1,3,4,5-tétrahydro-3-(méthoxycarbonyl)-4-(méthoxyphényl)-6-(trifluorométhyl)-2H-1-benzazépin -2-one. La majeure partie du solide s'est dissoute. On a dilué le mélange avec 100 ml de dioxanne et on a mis la solution résultante au reflux pendant 6 heures. Après avoir laissé reposer pendant une nuit à la température ambiante,on a chassé environ 50 % du solvant sur un évaporateur rotatif et on a dilué le résidu avec 4 litres d'eau froide. On a filtré et séché la matière insoluble (10 g) et on a refroidi le filtrat, puis on l'a traité petit à petit par 270 ml d'acide acétique pour obtenir un solide granuleux incolore. On a filtré ce dernier, on l'a lavé avec de l'eau froide et on l'a séché dans un dessicateur; rendement 69,0 g, point de fusion 179-181°C (frittage à 128°C).

E) Sel d'(-)-α-méthylbenzylamine de (d-trans)-3-carboxy-1,3,4,5-tétrahydro-4-(méthoxyphényl)-6-(trifluorométhyl)-2H-1-benzazépin -2-one.

On a fait tiédir un mélange de 67,0 g (0,176 mole) de 3-carboxy-1,3,4,5-tétrahydro-4-(méthoxyphényl)-6-(trifluorométhyl)2H-1-benzazépin -2-one et de 1 litre d'éthanol, et on a traité la solution résultante (52°C) par une solution de 21,4 g (0,176 mole) de (-)-α-méthylbenzylamine dans 100 ml d'éthanol. On a ensemencé cette solution et on l'a laissé reposer pendant 24 heures à la température ambiante. Le pro-

duit s'est séparé sous la forme de cristaux bien formés sur les parois du ballon.On a fait décanter la liqueur-mère du solide et on a mis ce dernier en suspension dans 70 ml d'éthanol, on a filtré et on a lavé avec de l'éthanol frais pour obtenir 34,6 g d'un solide incolore, point de fusion 156°C (décomposition); α_D = -10,3° (c = 1 %, méthanol).

F) (d-trans)-3-carboxy-1,3,4,5-tétrahydro-4-(méthoxyphényl)-6-(trifluorométhyl)-2H-1-benzazépine-2-one.

On a agité le sel de (-)-α-méthylbenzylamine de (d-trans)-3-carboxy-1,3,4,5-tétrahydro-4-(méthoxyphényl)-6-(trifluorométhyl)-2H-1-benzazépin -2-one (34,0 g, 67,9 mmoles) dans 780 ml de dichlorométhane et 390 ml d'eau, et on a traité par 78 ml d'acide chlorhydrique 1N. On a ajouté 195 ml de méthanol, par portions, pour accélérer la solvatation. Après avoir obtenu deux couches claires (15 à 20 minutes), on a séparé la couche organique. On a extrait la couche aqueuse avec du dichlorométhane (deux fois) et on a lavé l'ensemble des couches organiques avec 200 ml d'eau. On a séché la couche organique sur sulfate de magnésium et on a concentré. On a fait évaporer le résidu avec de l'acétone (trois fois). Rendement brut = 27, 1 g.

G) (d-trans)-1,3,4,5-tétrahydro-3-(méthoxycarbonyl)-4-(méthoxyphényl)-6-(trifluorométhyl)-2H-1-benzazépin -2-one.

On a dissous de la (d-trans)-3-carboxy-1,3,4,5-tétrahydro-4-(méthoxyphényl)-6-(trifluorométhyl)-2H-1-benzazépin -2-one (25,75 g; 67,87 mmoles) dans 200 ml d'acétone, et on a ajouté du 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-undéc-7-ène (10,54 g; 10,4 ml; 69,22 mmoles; 1,01 équivalent;d=1,018) en agitant à la température ambiante. (Au bout de moins d'une minute, il s'est formé un précipité blanc). On a ajouté de l'iodure de méthyle (43 ml; 96,3 g; densité 2,24-2,26; 678,7 mmoles; 10 équivalents) et on a chauffé le mélange à 45°C environ. (Au bout d'une minute environ, la solution est devenue homogène et a viré au jaune). On a continué l'agitation du mélange pendant 15 minutes avant de le concentrer et de partager le résidu entre du chloroforme et une solution saturée de bisulfate de potassium. On a extrait la phase aqueuse avec du chloroforme (4 fois), et on a séché

sur sulfate de magnésium l'ensemble des couches organiques et on les a concentrées, ce qui a donné 51,74 g d'une huile visqueuse jaune. On a obtenu un solide légèrement jaune en faisant évaporer le résidu avec de l'éther. On a pré-absorbé cette substance sur du gel de silice de 74-250 microns et on l'a fait passer dans une colonne garnie de gel de silice de 10 cm de haut. On a utilisé un mélange d'1:1 d'hexane et d'acétate d'éthyle pour éluer le produit de la colonne, en laissant la contamination de base à l'origine. On a séché le filtrat sur sulfate de magnésium, on l'a concentré, on l'a fait évaporer avec de l'éther (deux fois) et on l'a séché sous vide, ce qui a donné 24,78 g du composé du titre.

H) (d-trans)-1,3,4,5-tétrahydro-3-(méthoxycarbonyl)-1-(méthoxyméthyl)-4-(méthoxyphényl)-6-(trifluorométhyl)-2H-1-benzazépin -2-one.

A une suspension d'hydrure de sodium (860 mg; 35,92 mmoles; dispersion à 50 % dans l'huile, prélavée avec de l'éther sec à plusieurs reprises) dans du diméthylformamide sec, refroidie à 0-5°C, on a ajouté une solution de (d-trans)-1,3,4,5-tétrahydro-3-(méthoxycarbonyl)-4-(méthoxyphényl)-6-(trifluorométhyl)-2H-1-benzazépin -2-one (10,87 g; 27,63 mmoles) dans 110 ml de diméthylformamide sec, goutte à goutte et en agitant.On a agité le mélange pendant encore 20 minutes à 0-5°C, après quoi on lui a ajouté goutte à goutte du bromure de méthoxyméthyle fraîchement distillé (2,5 ml; 3,8 g; 30,39 mmoles; d=1,531), et on a continué l'agitation à cette température pendant encore une heure. On a détruit l'excès d'hydrure de sodium par addition d'eau, et on a dilué le mélange avec de l'éther et on l'a lavé avec de l'eau. On a extrait la couche aqueuse avec de l'éther (trois fois) et on séché l'ensemble des extraits sur du sulfate de magnésium et on les a concentrés. On a fait subir au résidu brut (15,83 g) une chromatographie éclair (gel de silice, 5 à 25 % d'acétate d'éthyle dans de l'hexane) pour obtenir 1,67 g du composé du titre sous la forme d'une huile.

I) (d)-1,3,4,5-tétrahydro-3-(méthoxycarbonyl)-1-(méthoxyméthyl)-4-(méthoxyphényl)-3-méthyl -6-(trifluorométhyl)-2H-1-benzazépin -2-one

A une suspension de 1,2 g (25 mmoles) d'hydrure de sodium dans 50 ml de diméthylformamide sec, refroidie dans un bain d'eau glacée, on a ajouté, en agitant, 5,2 g de (d-trans)-1,3,4,5-tétrahydro-3-(méthoxycarbonyl)-1-(méthoxyméthyl)-4-(méthoxyphényl)-6-(trifluorométhyl)-2H-1-benzazépin -2-one (12 mmoles, brute),petit à petit. Après avoir agité pendant vingt minutes à 0-5°C, on a ajouté rapidement 1,6 ml (25 mmoles) d'iodométhane. On a laissé le mélange réactionnel revenir de 0°C à la température ambiante pendant 3 heures, après quoi on a détruit l'excès d'hydrure par addition précautionneuse d'eau. On a dilué le mélange réactionnel avec de l'éther et on l'a lavé avec de l'eau. On a extrait la couche aqueuse avec de l'éther. On a séché l'ensemble des extraits éthérés sur du sulfate de magnésium anhydre et on les a concentrés sous pression réduite. On a chromatographié l'huile jaune brute dans une colonne de gel de silice, que l'on éluée avec 5 à 20 % d'acétate d'éthyle dans de l'hexane pour obtenir 4,68 g du composé du titre.

J) (d)-1,3,4,5-tétrahydro-3-(méthoxycarbonyl)-4-(méthoxyphényl)-3-méthyl -6-(trifluorométhyl)-2H-1-benzazépin -2-one

A une solution de 4,37 g (9,7 mmoles) de (d)-1,3,4,5-tétrahydro-3-(méthoxycarbonyl)-1-(méthoxyméthyl)-4-(méthoxyphényl)-3-méthyl -6-(trifluorométhyl)-2H-1-benzazépin -2-one dans 100 ml de méthanol, refroidie dans un bain d'eau glacée, on a ajouté 2,7 g de bromure de lithium anhydre, puis goutte à goutte 20 ml d'acide sulfurique concentré. On a retiré le bain de refroidissement et on a chauffé le mélange réactionnel au reflux (température du bain 80-85°C) pendant 4 heures. On a refroidi le mélange réactionnel et on l'a dilué avec de l'eau glacée. On a neutralisé l'acide en ajoutant avec précaution du bicarbonate de sodium solide, puis on a extrait avec de l'acétate d'éthyle. On a lavé l'ensemble de l'extrait organique une fois avec de la saumure et on l'a séché sur du sulfate de magnésium anhydre. La concentration sous pression réduite a laissé un résidu huileux jaune que

l'on a chromatographié dans une colonne de gel de silice. L'élution, avec 5 à 25 % d'acétate d'éthyle dans de l'hexane, a donné 1,6 g du produit cristallin blanc voulu, point de fusion 71-76°C.

K) (d-cis)-1,3,4,5-tétrahydro-4-(méthoxyphényl)-3-méthyl -6-(trifluorométhyl)-2H-1-benzazépin -2-one

A une solution de 1,5 g (4 mmoles) de (d)-1,3,4,5-tétrahydro-3-(méthoxycarbonyl)-4-(méthoxyphényl)-3-(méthyl -6-(trifluorométhyl)-2H-1-benzazépin -2-one dans 12 ml de diméthylformamide, on a ajouté, en agitant, 2 g de bromure de lithium anhydre et 920 mg (8 mmoles environ) de p-aminothiophénol. On a placé le mélange réactionnel sur un bain d'huile et on l'a chauffé à 135°C sous atmosphère d'argon pendant 5 heures. On l'a refroidi et dilué avec de l'eau glacée. On a extrait le mélange réactionnel avec de l'éther (3 fois) et on a lavé l'ensemble de l'extrait éthéré avec de l'eau, avec une solution aqueuse 1N d'acide chlorhydrique (2 fois) et enfin avec une solution saturée de chlorure de sodium. On a séché la couche éthérée sur du sulfate de magnésium anhydre et on l'a concentrée sous pression réduite pour obtenir 1,3 g d'une huile visqueuse jaune clair. Le spectre RMN du produit brut indiquait que le rapport cis/trans était égal à 20:1 environ.

L) Monochlorhydrate de la (cis)-1,3,4,5-tétrahydro-4-(4-méthoxyphényl)-3-méthyl -1[2-[méthyl(phénylméthyl)amino]-éthyl]-6-(trifluorométhyl)-2H-1-benzazépin -2-one

Sous argon, on a traité une solution agitée de 3,0 g (8,6 mmoles) de (cis)-1,3,4,5-tétrahydro-4-méthoxyphényl)-3-méthyl -6-(trifluorométhyl)-2H-1-benzazépin -2-one (préparée en utilisant le mode opératoire décrit dans la partie K) dans 90 ml de diméthylformamide, par 0,39 g (9,75 mmoles) d'hydrure de sodium à 60 %, et on a agité pendant 1 heure. On a ajouté 6,1 ml (12,9 mmoles) d'une solution toluénique 2,1N de chlorure de N-benzyl -N-méthylaminoéthyle (libérée dans le toluène à partir du chlorhydrate avec une solution aqueuse de carbonate de potassium), et on a chauffé le mélange à 75-83°C (température du bain d'huile) pendant 2 heures. La CCM (mélange 90:10 de dichlorométhane et de méthanol et 18:1:1 de dichlorométhane, de méthanol et d'acide

acétique) a montré que la réaction était complète.

Après avoir laissé reposer pendant une nuit, on a retiré la plus grosse partie du diméthylformamide sur un évaporateur rotatif sous 0,2 mm de Hg, et on a secoué le résidu avec 80 ml d'acétate d'éthyle et 100 ml d'eau contenant 18 ml d'acide chlorhydrique 1N. On a séché la couche organique, on l'a fait évaporer et on a séché le résidu à la pompe pour obtenir 4,8 g d'un solide amorphe. Après avoir laissé reposer pendant une nuit, on a agité la substance dans 500 ml d'un mélange 1:1 d'éther et d'acétate d'éthyle et 100 ml d'eau jusqu'à obtenir deux couches limpides. On a séparé celles-ci, on a lavé la phase organique avec 25 ml d'eau et de saumure, on a séché et on a fait évaporer pour obtenir 4,37 g d'une mousse collante. On a ensuite traité ce résidu, dans 150 ml de méthanol, par 1,9 ml d'acide chlorhydrique éthanolique 5N et on a fait évaporer le solvant. On a frotté le résidu collant sous de l'éther et on a répété l'évaporation. On a frotté le résidu partiellement solide sous de l'éther frais et on a refroidi pendant deux heures pour obtenir un solide pratiquement incolore que l'on a filtré sous argon, que l'on a lavé avec de l'éther et que l'on a séché sous vide; rendement 4,25 g; point de fusion 80-83°C (moussage); frittage à 76°C. Analyse - calculé pour $C_{29}H_{31}F_3N_2O_2.HCl.0,5H_2O$: C,64,26; H, 6,14; N, 5,17; Cl, 6,54 Trouvé : C, 64,40; H, 6,32; N, 5,06; Cl, 6,65.

M) Monochlorhydrate de la (cis)-1,3,4,5-tétrahydro-4-(4-methoxyphényl)-3-méthyl-1- 2(méthylamino)éthyl -6-(trifluorométhyl)-2H-1-benzazépin -2-one.

On a traité une solution de monochlorhydrate de (cis)-1,3,4,5-tétrahydro-4-(4-méthoxyphényl)-3-méthyl -1-[2-[méthyl (phénylméthyl)amino]éthyle]-6-(trifluorométhyl)-2H-1-benzazépin -2-one (3,0 g; 5,6 mmoles) dans 100 ml d'acide acétique, par 2,3 g de palladium à 10 % sur charbon, et on a secoué sur l'appareil d'hydrogénation de Parr pendant 4 heures à 3,5 kg/cm^2. On a séparé le catalyseur par filtration sous argon, on a lavé avec de l'acide acétique, et on a chassé l'acide acétique sur un évaporateur rotatif sous 0,2 mm de mercure. On a chassé les dernières traces par distilla-

tion azéotropique avec du toluène et on a frotté le résidu sirupeux sous de l'éther (solidification progressive). On a répété l'évaporation et on a séché à la pompe le solide incolore; rendement, 2,3 g. Après cristallisation (de 2,2 g) dans 15 ml de méthanol chaud et 30 ml d'éther, le solide pesait 1,88 g; point de fusion 246-248°C (décomposition); frittage à 243°C.

Analyse - calculé pour $C_{22}H_{25}F_3N_2O_2.HCl.0,5H_2O$:
C, 58,47; H, 6,02; N, 6,20; Cl, 8,01.
Trouvé : C, 58,50; H, 5,79; N, 6,22; Cl, 8,18.

Des composés supplémentaires entrant dans le champ d'application de cette invention sont :

la (cis)-6-(trifluorométhyl)-1-[2-(méthylamino) éthyl]-1,3,4,5-tétrahydro-4-(4-méthoxyphényl)-3-éthyl-2H-1-benzazépin-2-one

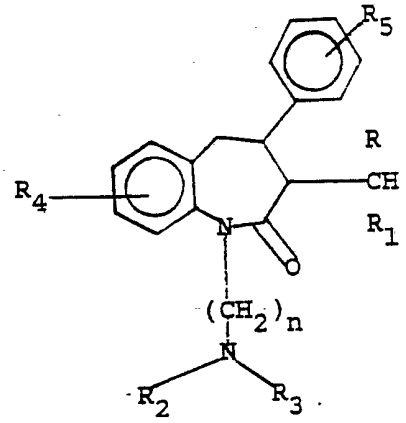
la (cis)-6-(trifluorométhyl)-1-[2-(méthylamino) éthyl]-1,3,4,5-tétrahydro-4-(méthoxyphényl)-3-(phénylméthyl)-2H-1-benzazépin-2-one

la (cis)-7-chloro-1-[2-(méthylamino)éthyl]-1,3,4,5-tétrahydro-4-(4-méthoxyphényl)-3-allyl-2H-1-benzazépin-2-one

le monochlorhydrate de la (cis)-1,3,4,5-tétrahydro-4-(4-méthoxyphényl)-3-méthyl-1-[2-[(1-méthyléthyl)amino]-éthyl]-6-(trifluorométhyl)-2H-1-benzazépin-2-one, point de fusion 278-280°C.

REVENDICATIONS

1. Composé de formule



éventuellement sous la forme d'un sel pharmaceutiquement acceptable, formule dans laquelle

R et R_1 sont chacun l'hydrogène ou un radical alkyle, R est l'hydrogène et R_1 est un radical alcényle, alcynyle, aryle, hétéroaryle ou cycloalkyle, ou bien R et R_1 forment, avec l'atome de carbone auquel ils sont fixés, un radical cycloalkyle;

R_2 et R_3 sont chacun, indépendamment, l'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle, ou arylalkyle, à condition qu'au moins un de R_2 et R_3 soit l'hydrogène;

R_4 et R_5 sont chacun, indépendamment, l'hydrogène, un halogène, un radical alkyle, alcoxy, aryloxy, arylalcoxy, arylalkyle, ou un groupement hydroxy, alcanoyloxy, $-O-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-NX_1X_2$, difluorométhoxy, trifluorométhyle, $-NX_3X_4$, $-S(O)_m$alkyle, ou $-S(O)_m$aryle;

n est égal à 2 ou 3;

m est égal à 0, 1 ou 2;

X_1 et X_2 sont chacun, indépendamment, l'hydrogène, ou un radical alkyle, aryle ou hétéroaryle, ou bien X_1 et X_2 forment, avec l'atome d'azote auquel ils sont fixés, un radical hétéroaryle contenant de l'azote.

X_3 et X_4 sont chacun, indépendamment, l'hydrogène, ou un radical alkyle, alcanoyle, arylcarbonyle, hétéroarylcarbonyle, carbamoyle, alkylsulfonyle, ou arylsulfonyle; à

condition que, si R_4 est un radical 7-alkyle, il ait un atome de carbone tertiaire lié au cycle;

le terme "aryle" désignant un radical phényle éventuellement substitué par 1,2, ou 3 atomes ou groupements amine, alkylamine, dialkylamine, nitro, halogène, hydroxyle, trifluorométhyle, alkyle de 1 à 4 atomes de carbone, alcoxy de 1 à 4 atomes de carbone, alcanoyloxy, carbamoyle, ou carboxyle;

le terme "hétéroaryle" désignant un radical pyridinyle, pyrrolyle, imidazolyle, furyle, thiényle, ou thiazolyle; et

le terme "hétéroaryle contenant de l'azote" désignant un radical pyridinyle, pyrrolyle, imidazolyle ou thiazolyle.

2. Composé selon la revendication 1, dans la formule duquel R et R_1 sont l'hydrogène.

3. Composé selon la revendication 1, dans la formule duquel R est l'hydrogène et R_1 est un radical alkyle, ou bien R et R_1 sont tous les deux un radical alkyle.

4. Composé selon la revendication 1, dans la formule duquel R est l'hydrogène et R_1 est un radical alcényle.

5. Composé selon la revendication 4, dans la formule duquel R est l'hydrogène et R_1 est le radical vinyle.

6. Composé selon la revendication 1, dans la formule duquel R est l'hydrogène et R_1 est un radical alcynyle.

7. Composé selon la revendication 1, dans la formule duquel R est l'hydrogène et R_1 est un radical aryle.

8. Composé selon la revendication 1, dans la formule duquel R est l'hydrogène et R_1 est un radical hétéroaryle.

9. Composé selon la revendication 1, dans la formule duquel R est l'hydrogène et R_1 est un radical cycloalkyle.

10. Composé selon la revendication 1, dans la formule duquel R et R_1 forment, avec l'atome de carbone auquel ils sont fixés, un radical cycloalkyle.

11. Composé selon la revendication 1, dans la formule duquel l'un de R_2 et R_3 est l'hydrogène et l'autre est un

radical alkyle.

12. Composé selon la revendication 1, dans la formule duquel R_2 et R_3 sont tous deux un radical cycloalkyle.

13. Composé selon la revendication 1, dans la formule duquel l'un de R_2 et R_3 est l'hydrogène et l'autre est un radical alkyle.

14. Composé selon la revendication 1, dans la formule duquel R_4 est l'hydrogène.

15. Composé selon la revendication 1, dans la formule duquel R_4 est un halogène ou un radical trifluorométhyle.

16. Composé selon la revendication 1, dans la formule duquel R_4 est le chlore ou le radical trifluorométhyle et occupe la position 7 du noyau benzazépine.

17. Composé selon la revendication 1, dans la formule duquel R_5 est le radical méthoxy et occupe la position 4 du noyau phényle auquel il est fixé.

18. Composé selon la revendication 1, dans la formule duquel n est égal à 2.

19. L'énantiomère d-cis d'un composé selon la revendication 1.

20. Composé selon la revendication 1, qui est la cis-1,3,4,5-tétrahydro-4-(4-méthoxyphényl)-3-méthyl -1-[2-(méthylamino)éthyl] -6-(trifluorométhyl)-2H-1-benzazépin -2-one ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci.