



MINISTERE DES AFFAIRES ECONOMIQUES

NUMERO DE PUBLICATION : 1006419A3

NUMERO DE DEPOT : 09300523

Classif. Internat. : C07D A61K

Date de délivrance le : 23 Aout 1994

Le Ministre des Affaires Economiques,

Vu la Convention de Paris du 20 Mars 1883 pour la Protection de la propriété industrielle;

Vu la loi du 28 Mars 1984 sur les brevets d'invention, notamment l'article 22;

Vu l'arrêté royal du 2 Décembre 1986 relatif à la demande, à la délivrance et au maintien en vigueur des brevets d'invention, notamment l'article 28;

Vu le procès verbal dressé le 19 Mai 1993 à 11H25 à l'Office de la Propriété Industrielle

ARRETE:

ARTICLE 1.- Il est délivré à : KOTOBUKI SEIYAKU CO., LTD.
6351, Oaza-Sakaki-Sakaki-machi, Hanishina-gun, NAGANO-KEN(JAPON)

représenté(e)s par : DONNE Eddy, BUREAU M.F.J. BOCKSTAEL, Arenbergstraat, 13 - B
2000 ANTWERPEN.

un brevet d'invention d'une durée de 20 ans, sous réserve du paiement des taxes annuelles, pour : DERIVES DU CYCLOHEPTIMIDAZOLE, PROCEDE DE PREPARATION DE CES DERNIERS ET AGENTS THERAPEUTIQUES CONTENANT CES COMPOSES.

PRIORITE(S) 22.05.92 JP JPA 4131142

ARTICLE 2.- Ce brevet est délivré sans examen préalable de la brevetabilité de l'invention, sans garantie du mérite de l'invention ou de l'exactitude de la description de celle-ci et aux risques et périls du(des) demandeurs(s).

Bruxelles, le 23 Aout 1994
PAR DELEGATION SPECIALE :

J. DE
J. DE

SPECIFICATION

TITRE DE L'INVENTION

DERIVES DU CYCLOHEPTIMIDAZOLE, PROCEDE DE PREPARATION DE CES
5 DERNIERS ET AGENTS THERAPEUTIQUES CONTENANT CES COMPOSES

FONDEMENT DE L'INVENTION

1. Domaine de l'invention

10

La présente invention concerne un nouveau dérivé du cycloheptimidazole, un procédé de préparation de ce dernier, ainsi qu'un agent de traitement pour l'hypertension, l'insuffisance cardiaque et la sthénie de la pression intra-
15 oculaire contenant les cycloheptimidazoles.

2. Description de la technique antérieure

On a mis au point bon nombre d'agents thérapeutiques à
20 titre d'anti-hypertenseurs, d'agents luttant contre la défaillance cardiaque et d'agents abaissant la pression intra-oculaire. Une approche consiste à utiliser des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE). Dans le système rénine-angiotensine (RAS),
25 l'angiotensinogène est hydrolysé en angiotensine I (AI) par la rénine et AI est transformée en produit final, l'angiotensine II (AII) qui manifeste une action prononcée de vasoconstriction. Il est bien connu que AII est apparentée à la provocation d'hypertension et de défaillance
30 cardiaque. On utilise couramment ces inhibiteurs de l'ACE pour inhiber la formation de AII. Une autre approche consiste à bloquer l'action de AII au niveau des récepteurs de AII et on rapporte divers antagonistes des récepteurs peptidiques de AII. Toutefois, ces antagonistes des
35 récepteurs de AII possèdent une activité orale médiocre.

Pour ce motif, on a eu besoin d'antagonistes non peptidiques des récepteurs ayant une bonne activité orale. Récemment, on a proposé divers types de composés non peptidiques comme antagonistes du récepteur de l'angiotensine II. Par exemple, dans les publications de brevets japonais 1-117876 et 3-2169, on décrit des dérivés de l'imidazole et dans les publications de brevets japonais 3-5480 et 3-5464, on décrit des dérivés de l'imidazopyridine.

10 3. Problèmes que doit résoudre l'invention.

Un objet principal de la présente invention est de trouver un nouveau dérivé du cycloheptimidazole ayant un effet antagoniste contre le récepteur de l'angiotensine II et de procurer un agent de traitement pour l'hypertension et pour la défaillance cardiaque ou encore un agent réduisant la pression intra-oculaire, ainsi qu'un procédé de préparation de ces derniers.

20 SOMMAIRE DE L'INVENTION

L'objet principal de la présente invention est de procurer des composés manifestant des activités antagonistes pour les récepteurs de l'angiotensine II.

25

Un autre objet de la présente invention est de procurer des compositions pharmaceutiques utiles comme agents anti-hypertenseurs.

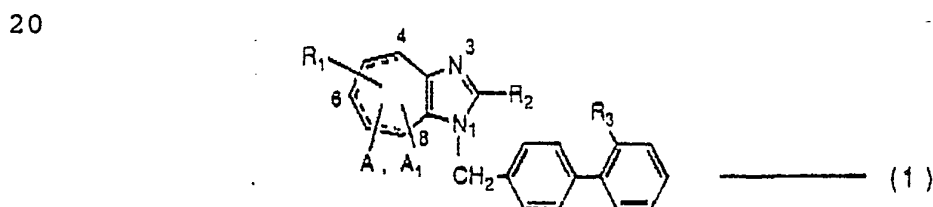
30 D'autres objets encore de la présente invention concerne le fait de procurer de nouveaux dérivés du cycloheptimidazole, ainsi qu'un procédé pour la préparation de ces derniers.

Ces objets de l'invention, ainsi que d'autres se dégageront de la description qui suit.

DESCRIPTION DETAILLEE DE L'INVENTION

Les inventeurs ont consacré des études poussées à des composés manifestant des effets antagonistes du récepteur de l'angiotensine II et ils ont trouvé qu'il existe des composés dans les dérivés du cycloheptimidazole, qui possèdent des effets antagonistes du récepteur de l'angiotensine II, supérieurs à ceux des dérivés d'imidazole ou des dérivés d'imidazopyridine de la technique antérieure, qui mettent en oeuvre la présente invention.

Conformément à la présente invention, on procure un nouveau dérivé du cycloheptimidazole, à savoir un composé de formule (1) ou son sel, capable d'être utilisé pour un traitement médical, ainsi qu'un procédé de préparation de ce dernier.



25 (dans laquelle R_1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe isopropyle; R_2 représente un groupe alkyle inférieur; R_3 représente un groupe carboxyle ou un groupe tétrazolyne; A et A_1 représentent, de manière individuelle, des substituants à la position 4 ou 8; et A_1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe hydroxyle lorsque A représente un atome d'hydrogène, ou bien A et A_1 peuvent former un groupe oxo; la ligne ---- représente deux doubles liaisons ou bien deux liaisons simples saturées).

35

Les composés apparentés à la formule générale (1) possèdent un antagonisme puissant du récepteur de l'angiotensine II et sont considérés comme étant thérapeutiquement utiles.

5

Les composés apparentés à la formule générale (1) sont donnés à titre d'exemple ci-après.

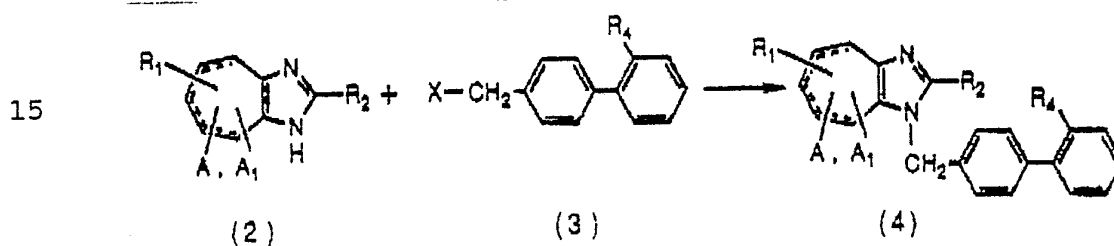
1. 5-[2-(4-(2-méthyl-8-oxo-1(8H)-cycloheptimidazolyl)méthyl-
10 biphénylyl)]tétrazole (composé 1),
2. 5-[2-(4-(2-éthyl-8-oxo-1(8H)-cycloheptimidazolyl)méthyl-
biphénylyl)]tétrazole (composé 2),
3. 5-[2-(4-(2-propyl-8-oxo-1(8H)-cycloheptimidazolyl)méthyl-
biphénylyl)]tétrazole (composé 3),
- 15 4. 5-[2-(4-(2-butyl-8-oxo-1(8H)-cycloheptimidazolyl)méthyl-
biphénylyl)]tétrazole (composé 4),
5. 5-[2-(4-(2-pentyl-8-oxo-1(8H)-cycloheptimidazolyl)méthyl-
biphénylyl)]tétrazole (composé 5),
6. acide 4-(2-butyl-8-oxo-1(8H)-cycloheptimidazolyl)-méthyl-
20 biphénylyl-2-carboxylique (composé 6),
7. 5-[2-(4-(2-butyl-5-isopropyl-8-oxo-1(8H)-cyclo-
heptimidazolyl)méthylbiphénylyl)]tétrazole (composé 7),
8. 5-[2-(4-(2-butyl-6-isopropyl-8-oxo-1(8H)-cyclo-
heptimidazolyl)méthylbiphénylyl)]tétrazole (composé 8),
- 25 9. 5-[2-(4-(2-isopropyl-8-oxo-1(8H)-cycloheptimidazolyl)-
méthylbiphénylyl)]tétrazole (composé 9),
10. 5-[2-(4-(2-isobutyl-8-oxo-1(8H)-cycloheptimidazolyl)-
méthylbiphénylyl)]tétrazole (composé 10),
11. 5-[2-(4-(2-butyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-1-cyclo-
30 heptimidazolyl)méthylbiphénylyl)]tétrazole (composé 11),
12. 5-[2-(4-(2-butyl-6-isopropyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-1-
cycloheptimidazolyl)méthylbiphénylyl)]tétrazole (composé
12),

13. 5-[2-(4-(2-butyl-5-isopropyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-1-cycloheptimidazolyl)méthylbiphénylyl)]tétrazole (composé 13),
14. 5-[2-(4-(2-butyl-7-isopropyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-1-cycloheptimidazolyl)méthylbiphénylyl)]tétrazole (composé 14),
15. 5-[2-(4-(2-méthyl-8-oxo-5,6,7,8-tétrahydro-1-cycloheptimidazolyl)méthylbiphénylyl)]tétrazole (composé 15),
16. 5-[2-(4-(2-éthyl-8-oxo-5,6,7,8-tétrahydro-1-cycloheptimidazolyl)méthylbiphénylyl)]tétrazole (composé 16),
17. 5-[2-(4-(2-propyl-8-oxo-5,6,7,8-tétrahydro-1-cycloheptimidazolyl)méthylbiphénylyl)]tétrazole (composé 17),
18. 5-[2-(4-(2-butyl-8-oxo-5,6,7,8-tétrahydro-1-cycloheptimidazolyl)méthylbiphénylyl)]tétrazole (composé 18),
19. 5-[2-(4-(2-pentyl-8-oxo-5,6,7,8-tétrahydro-1-cycloheptimidazolyl)méthylbiphénylyl)]tétrazole (composé 19),
20. 5-[2-(4-(2-butyl-4-oxo-5,6,7,8-tétrahydro-1-cycloheptimidazolyl)méthylbiphénylyl)]tétrazole (composé 20),
21. 5-[2-(4-(2-butyl-5-isopropyl-8-oxo-5,6,7,8-tétrahydro-1-cycloheptimidazolyl)méthylbiphénylyl)]tétrazole (composé 21),
22. 5-[2-(4-(2-butyl-6-isopropyl-8-oxo-5,6,7,8-tétrahydro-1-cycloheptimidazolyl)méthylbiphénylyl)]tétrazole (composé 22),
23. acide 4-(2-butyl-8-oxo-5,6,7,8-tétrahydro-1-cycloheptimidazolyl)méthylbiphénylyl-2-carboxylique (composé 23),
24. 5-[2-(4-isopropyl-8-oxo-5,6,7,8-tétrahydro-1-cycloheptimidazolyl)méthylbiphénylyl)]tétrazole (composé 24),
25. 5-[2-(4-isobutyl-8-oxo-5,6,7,8-tétrahydro-1-cycloheptimidazolyl)méthylbiphénylyl)]tétrazole (composé 25),
26. 5-[2-(4-(2-butyl-8-hydroxy-1,4,5,6,7,8-hexahydro-1-cycloheptimidazolyl)méthylbiphénylyl)]tétrazole (composé 26),

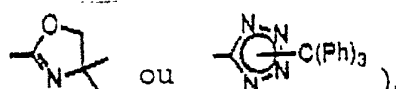
27. 5-[2-(4-(2-butyl-4-hydroxy-1,4,5,6,7,8-hexahydro-1-cycloheptimidazolyl)méthylbiphényl)]tétrazole (composé 27).

5 Les composés mentionnés ci-dessus, numérotés de 1 à 27, seront désignés ci-après comme étant les composés 1, 2,, 27, respectivement.

On peut obtenir le composé de formule générale (1) à
10 partir de la formule générale (4), préparé en faisant réagir le composé représenté par la formule générale (2) avec un composé de formule générale (3)

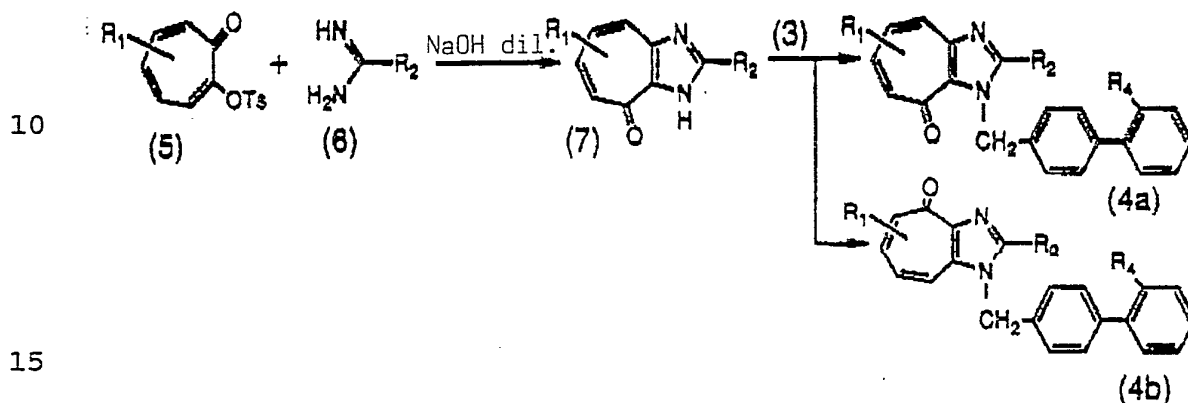


(dans laquelle R_1 , R_2 , A et A_1 sont les mêmes que ceux mentionnés ci-dessus; R_4 représente COOR_5 (R_5 = un groupe alkyle inférieur), CN,



25 En général, on peut effectuer la mise en réaction du cycloheptimidazole (2) et d'un composé halogénométhylbiphényle (3) en présence d'une base. Dans cette réaction, on utilise une base du type de l'hydrure de sodium, de l'hydroxyde de sodium et du carbonate de potassium. Comme
30 solvant utilisé dans cette réaction, on peut utiliser le diméthylformamide (DMF), le diméthylsulfoxyde (DMSO), le tétrahydrofuranne (THF), l'acétone et le dioxanne. En outre, dans cette réaction, on peut appliquer un catalyseur de transfert de phase, tel que l'hydrogénosulfate de
35 tétrabutylammonium et on utilise H_2O et le benzène comme solvant.

Lorsque A et A₁ représentent un groupe oxo et possèdent deux doubles liaisons dans le composé répondant à la formule générale (4a, b), on les prépare en procédant aux réactions ci-après.



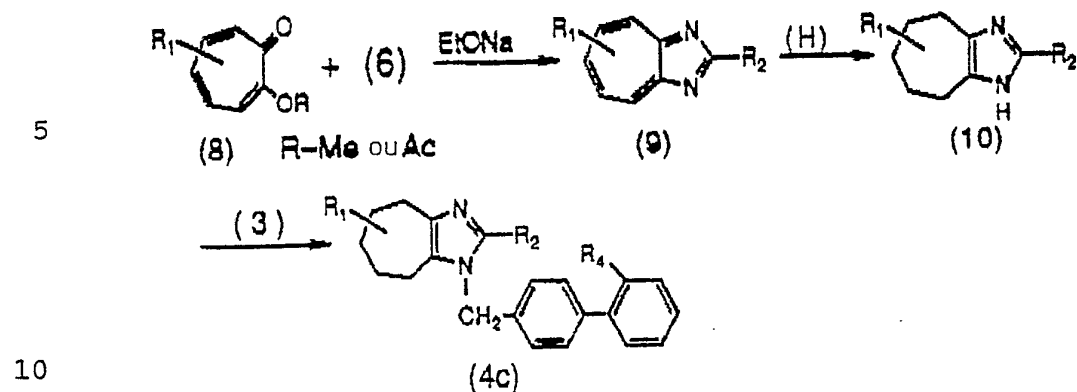
(où R₁, R₂ et R₄ sont les mêmes que ceux mentionnés ci-dessus; Ts représente un groupe tosylyle).

20

On fait réagir la tosyltropolone (5) avec de l'amidine (6) en présence d'une base pour obtenir le cétoimidazole (7) (C.A. 74.53785a, J. Pat. 7031.171) et on fait réagir le cétoimidazole (7) résultant avec un composé d'halogéno-méthylbiphényle (3) pour obtenir le mélange de (4a) et (4b) que l'on sépare par chromatographie.

Lorsque A et A₁ représentent un atome d'hydrogène et possèdent des liaisons simples dans le composé répondant à la formule générale (4c), on le prépare par les réactions ci-après :

30



(dans lesquelles R_1 , R_2 et R_4 sont les mêmes que ceux mentionnés ci-dessus).

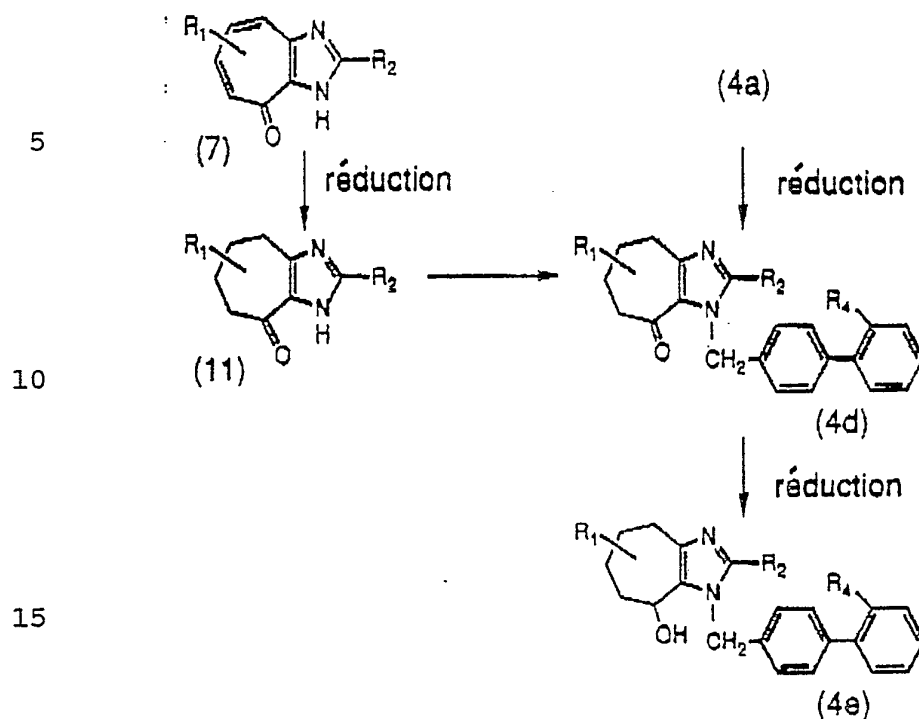
15

On fait réagir la méthyltropolone (8) avec de l'amidine (6) pour obtenir le cycloheptimidazole (9) et on soumet (9) à une hydrogénation sur du PtO_2 et analogues, pour obtenir le 1,4,5,6,7,8-hexahydrocycloheptimidazole (10); après quoi, on le fait réagir avec le composé (3) pour obtenir le composé (4c). Dans cette réaction, R_1 étant un groupe alkyle inférieur, on obtient le régio-isomère. On purifie le composé (4) de la manière habituelle.

20

25

Lorsque A et A_1 représentent un groupe oxo et possèdent des liaisons simples dans les composés de la formule générale (4d), on le prépare par les réactions ci-après :

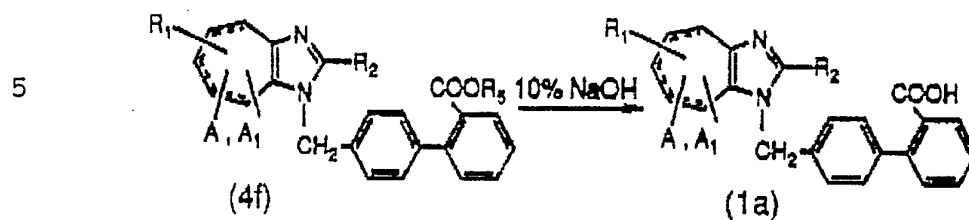


(dans lesquelles R_1 , R_2 et R_4 sont les mêmes que ceux mentionnés ci-dessus).

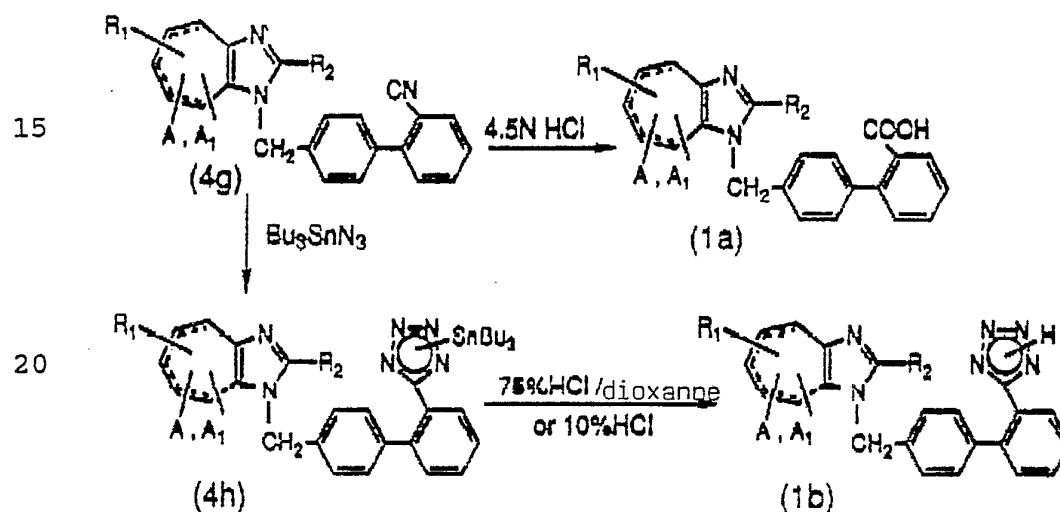
On obtient le composé (4d) par la mise en réaction du
 25 tétrahydroimidazole (11) préparé par réduction du
 cétoimidazole (7) avec l'halogénométhylbiphényle (3), ou
 bien on obtient le composé (4d) par réduction du composé
 (4a). On réduit le composé (4d) pour obtenir le composé
 hydroxylé (4e) en utilisant un agent de réduction tel que le
 30 borohydrure de sodium.

La préparation du composé de formule générale (1) à
 partir du composé (4) est la suivante :

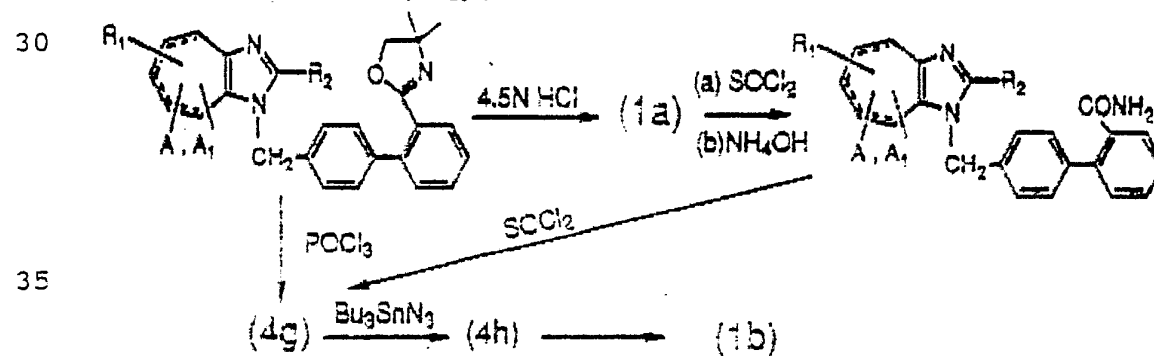
a) R_4 représente COOR_5 (R_5 = un groupe alkyle inférieur)

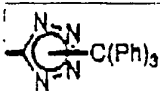


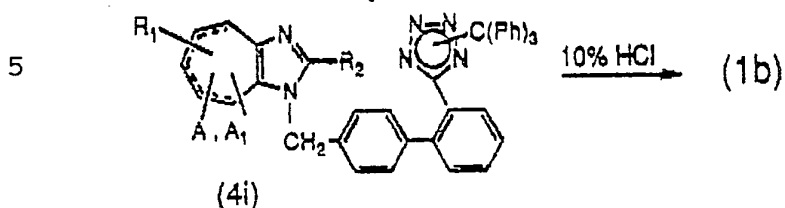
10 b) R_4 représente CN



25 c) R_4 représente



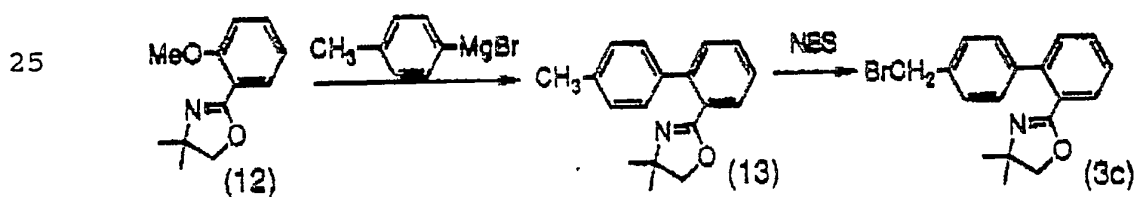
d) R_4 représente 



10 (où R_1 , R_2 , A et A_1 sont les mêmes que ceux mentionnés ci-dessus).

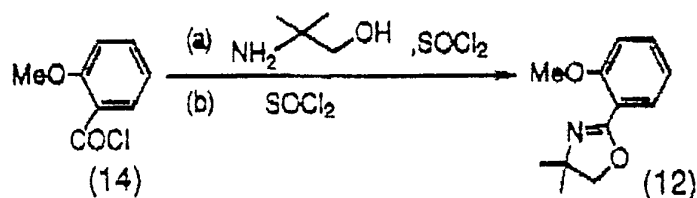
On prépare le composé d'halogénométhylbiphényle (3), à savoir la matière de départ, comme suit. Lorsque R_4
15 représente l'oxazoline dans le composé (3), on prépare ce composé conformément au procédé de A.I. Meyer et collaborateurs (J. Am. Chem. Soc., 97, 7383, (1975)).

On soumet le composé d'oxazoline (12) à une réaction de
20 Grignard pour obtenir le composé biphényle (13); après quoi, on le soumet à une halogénéation pour obtenir le composé d'halogénométhylbiphényle (3c).



30 Au cours de cette étape, on obtient le composé (12) à partir du chlorure d'acide (14), conformément au procédé de A.I. Meyer et collaborateurs (J. Org. Chem. 39, 2787 (1974)).

5



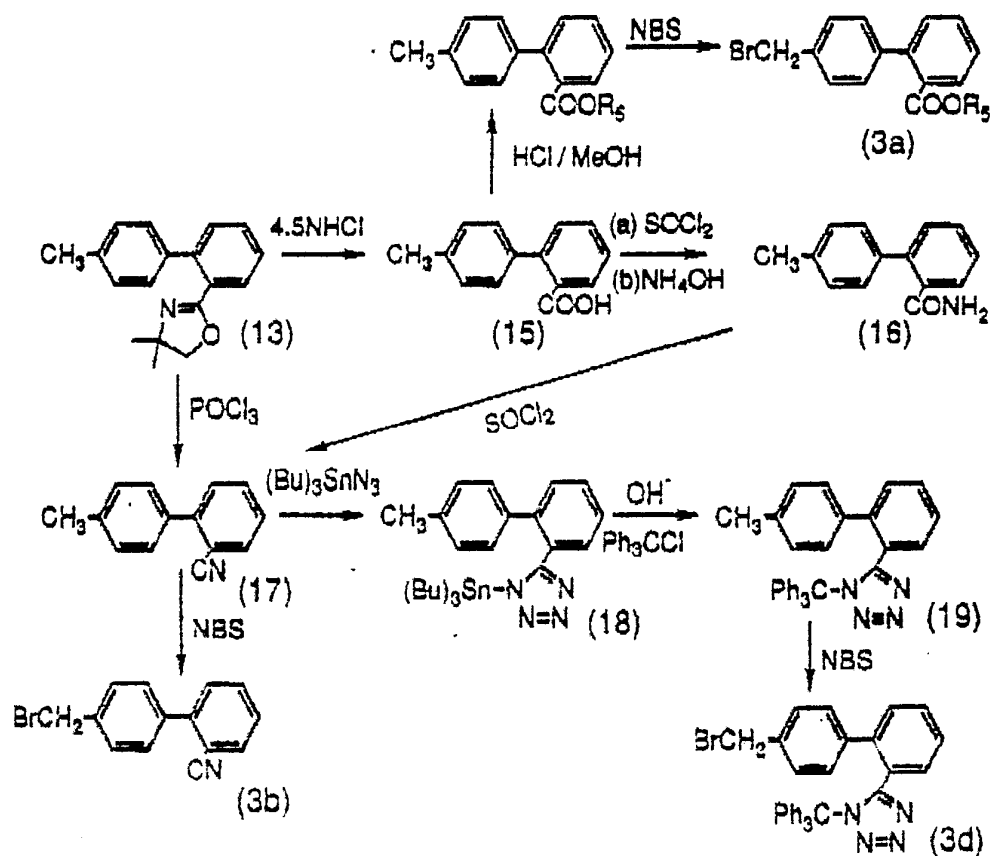
Dans un autre cas, lorsque R_4 représente COOR_5 (R_5 représente un groupe alkyle inférieur), CN ou un groupe
 10 tétrazole protégé par un groupe trityle dans le composé (3),
 on prépare ces composés comme suit.

15

20

25

30



35

On hydrolyse le composé de méthylbiphényle (13) pour obtenir le composé d'acide carboxylique (15), puis on estérifie le composé et on le soumet à une hydrogénation pour obtenir le composé halogénométhyle (3a). On transforme
5 le composé d'acide carboxylique (15) en amide (16), puis on soumet ce composé à une déshydroxylation pour obtenir le nitrile (17), puis à une halogénéation pour obtenir le composé halogénométhyle (3b).

10 On chauffe le nitrile (17) à reflux avec de l'azide de tributylétain (Bn_3SnN_3) dans du toluène pour obtenir le tétrazole de tributylétain (18); après quoi, on le soumet à une tritylation avec du chlorure de trityle et de l'hydroxyde de sodium pour obtenir le tétrazole de trityle
15 (19). Ensuite, on soumet ce composé à une halogénéation pour obtenir le composé halogénométhylbiphényle (3d).

On peut également obtenir le nitrile (17) directement à partir du composé biphényle (13) et de POCl_3 conformément au
20 procédé de I.M. Dordor et collaborateurs (Trtra. Let., 24, 1437 (1983) sans passer par l'amide (16). En outre, on obtient le tétrazole (19) en faisant réagir le nitrile (17) et l'azide de sodium (NaN_3) (Comprehensive Heterocyclic Chemistry. Volume 5, 828 (1984), édition Katritzky A.R.,
25 Pergamon Press).

Les composés (1) de l'invention possèdent un effet antagoniste contre le récepteur de l'angiotensine II, que l'on expliquera ultérieurement. On peut les administrer par
30 voie orale sous forme de comprimés, de capsules, de granulés et de sirops, et on peut les administrer, non seulement par voie orale, mais également sous forme d'une administration directe par voie rectale et sous la forme d'injections.

Une posologie efficace du composé est de 10 à 100 mg de une à plusieurs fois par jour pour des adultes, bien que l'on puisse l'adapter à l'âge et aux symptômes.

5 EXPERIENCES PHARMACOLOGIQUES

On soumet l'activité antagoniste vis-à-vis du récepteur de l'angiotensine II à des expériences conformément à P.C. Wong et collaborateurs (Hypertension. 15, 823 (1990)).

10

On isole l'aorte thoracique du lapin et on la contracte par l'angiotensine II. On exprime l'inhibition de la contraction par le composé (1) comme pA_2 à partir de la courbe de réponse à la dose (Schild, Brit. J. Pharmacol. 14, 48 (1959)).

15

	Composé n°	pA_2	Composé n°	pA_2
20	1	7,95	18	9,3
	2	8,7	18-sel de K	9,50
	3	9,48	19	9,4
25	4	9,3	20	7,2
	9	8,12	24	8,75
	11	7,7	25	9,07
	15	8,3	26	8,01
30	16	9,0	27	7,2
	17	9,9		

Etude quant à la toxicité aiguë

On a étudié la toxicité aiguë des composés de la présente invention sur des rats et des singes conformément
5 au "Directives japonaises pour les études de toxicité requises pour l'application et pour l'approbation de médicaments fabriqués (importés)".

Procédés : on administre par voie orale un nombre
10 approprié de niveaux de doses de solutions médicamenteuses aqueuses à 5 rats mâles et à 5 rats femelles (CD - BR) et à 2 singes mâles et à 2 singes femelles (Cynomolgus) pour le composé 17 et à 5 rats mâles (CD - BR) pour les composés 3,
18 et 25. On évalue les doses létales sur base de la
15 mortalité à différents niveaux de doses au cours d'une période d'observation de 14 jours.

Résultats : la DL_{50} des composés d'essai se situe au-
dessus de 3200 mg/kg.

20

EXEMPLES

Exemple 1 : 5-[2-(4-(2-méthyl-8-oxo-1-cycloheptimidazolyl)-
méthylbiphénylyl)]tétrazole (composé 1)

25

(a) 2-méthyl-8-oxo-1-cycloheptimidazole

A une solution d'hydroxyde de sodium (1,0 g) dans de
l'eau (2 ml), on ajoute du dioxanne-1,4 (30 ml) et 1,0 g de
30 chlorhydrate de méthylamidine; ensuite, goutte à goutte, on
ajoute de la tosyltropolone (2,7 g). On agite le mélange
réactionnel séparé à la température ambiante pendant 6
heures et on le verse dans de l'eau glacée. On traite goutte
à goutte la solution aqueuse avec du HCl à 10% pour régler
35 le pH à 5,0. On récolte le précipité résultant par

filtration et on le recrystallise dans de l'acétate d'éthyle. On obtient le produit sous forme de cristaux jaunes (0,5 g) :

point de fusion ($^{\circ}\text{C}$) : 179,5-198; IR (KBr, cm^{-1}) : 3100, 1625, 1572, 1530, 1300, 800; ^1H -RMN (CDCl_3 , ppm) δ 2,75 (3H, s, CH_3), 6,90-7,95 (4H, m, aromatique).

(b) 1-trityl-5-[2-(4-(2-méthyl-8-oxo-1(8H)-cycloheptimidazolyl)méthylbiphénylyl)]tétrazole

10

Dans du toluène (20 ml), on ajoute du 2-méthyl-8-oxo-1-cycloheptimidazole (0,5 g). On ajoute une solution aqueuse de NaOH à 50% (1,5 ml) et on agite le mélange à la température ambiante pendant 30 minutes. On ajoute alors du 1-trityl-5-(2-(4-bromométhylbiphénylyl))tétrazole (1,91 g) et de l'hydrogénosulfate de tétrabutylammonium (53 mg), et on agite le mélange réactionnel à 40°C pendant 24 heures. On filtre la solution, on extrait le filtrat dans de l'acétate d'éthyle et on sèche la couche d'acétate d'éthyle (MgSO_4), on la filtre et on la concentre sous vide. On purifie l'huile résultante par chromatographie en colonne sur 80 g de gel de silice et on l'élue avec du n-hexane-acétate d'éthyle (1:1). On obtient le produit sous forme d'une huile jaune pâle (0,4 g) :

25

IR (KBr, cm^{-1}) : 3424, 2974, 1734, 1578, 1470, 1240, 747; ^1H -RMN (CDCl_3 , ppm) δ 2,34 (3H, s, CH_3), 5,9 (2H, s, CH_2), 6,75-7,97 (27H, m, aromatique).

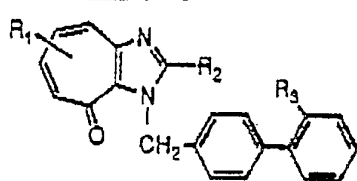
30 (c) 5-[2-(4-(2-méthyl-8-oxo-1(H)-cycloheptimidazolyl)-méthylbiphénylyl)]tétrazole

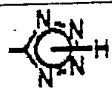
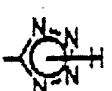
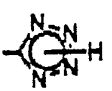
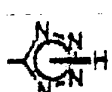
Dans du THF (2 ml), on dissout du 1-trityl-5-[2-(4-(2-méthyl-8-oxo-1(H)-cycloheptimidazolyl)méthylbiphénylyl)]-tétrazole (0,08 g). On ajoute une solution aqueuse de HCl à

35

- 10% (1 ml) et on agite le mélange à la température ambiante pendant 4 heures. On traite le mélange avec du NaOH à 10% pour régler le pH à 3-3,5 et ensuite, on l'extrait dans de l'acétate d'éthyle. On sèche la couche organique (MgSO_4), on la filtre et on la concentre sous vide. On purifie l'huile résultante par chromatographie sur colonne sur 10 g de gel de silice, on élue avec du chloroforme/méthanol (30/1). On obtient le composé (1) sous forme de cristaux jaunes (30 mg) :
- 10 point de fusion ($^{\circ}\text{C}$) : 138-141; SM (m/e) : 391 (M^+-1), 178 (BP); IR (KBr, cm^{-1}) : 3412, 3004, 1575, 1476, 909; ^1H -RMN (CDCl_3 , ppm) δ 2,31 (3H, s, CH_3), 5,74 (2H, s, $-\text{CH}_2-$), 6,65-7,85 (12H, m, aromatique).
- 15 Exemples 2-10 (composés 2-10)

- Conformément au procédé décrit à l'exemple 1, on prépare chacun des composés 2-10 en utilisant des matières de départ correspondant aux composés recherchés. La formule et les points de fusion des composés 2-10 sont indiqués ci-après :
- 20



Composé	R1	R2	R3	pf (°C)
2	H	C ₂ H ₅		115-8
3	H	C ₃ H ₇		116-8
4	H	C ₄ H ₉		95-6
5	H	C ₅ H ₁₁		97,5-99
6	H	C ₄ H ₉	-COOH	215-7
7	5-i-Pro	C ₄ H ₉		116-8
8	6-i-Pro	C ₄ H ₉		116-8
9	H	i-C ₃ H ₇		126-8
10	H	i-C ₄ H ₉		98-102

Exemple 11 : 5-[2-(4-(2-butyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-1-cycloheptimidazolyl)méthylbiphényl)]tétrazole (composé 11)

(a) 2-butylcycloheptimidazole

Dans de l'éthanol absolu (20 ml), on dissout du métal de sodium (0,186 g) et, tout en agitant à 0°C, on ajoute à cette solution du chlorhydrate de butylamidine (1,2 g). On ajoute de la méthyltropolone (1,0 g) dissoute dans de l'éthanol absolu (1,5 ml) et on chauffe le mélange

réactionnel à reflux pendant 4 heures. On filtre ce mélange à la température ambiante et on concentre le filtrat sous vide. On dissout le concentré dans de l'acétate d'éthyle et on le lave avec de la saumure, puis on le soumet à une
5 purification par chromatographie en colonne en utilisant du gel de silice et on l'élue avec de l'acétate d'éthyle/méthanol (20/1). On obtient le composé sous-rubrique sous forme d'une huile jaune : SM (m/e) 186 (M^+), 144 (BP).

10

(b) 2-butyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-1-cycloheptimidazole

On dissout du 2-butylcycloheptimidazole (0,30 g) dans du méthanol (50 ml). On ajoute du PtO_2 (40 mg) à titre de
15 catalyseur et on met en oeuvre la réduction catalytique (hydrogénation). On filtre le mélange réactionnel et on concentre le filtrat sous vide. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice de la manière habituelle et on l'élue avec de l'acétate d'éthyle/méthanol
20 (20/1). On obtient le composé sous-rubrique sous forme de cristaux blancs :

point de fusion ($^{\circ}C$) : 85-87; SM (m/e) 192 (M^+) 82 (BP); 1H -RMN ($CDCl_3$, ppm) δ 0,85-1,03 (3H, t, $-CH_2-CH_3$), 1,19-1,91 (8H, m, $cyclo(CH_2)_2+-CH_2-(CH_2)_2-CH_3$), 2,55-2,71 (6H, m,
25 $-(CH_2)_3-$), 8,6 (1H, s, NH).

(c) 1-trityl-5-[2-(4-(2-butyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-1-cycloheptimidazolyl)méthylbiphénylyl)]tétrazole

30 Tout en refroidissant à environ $0^{\circ}C$, par addition de NaOH (23 mg), on rend alcaline une solution de 2-butyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-1-cycloheptimidazole (0,10 g) dans du DMF (5 ml) et on agite le mélange pendant 30 minutes. On ajoute du 1-trityl-5-(2-(4-bromométhylbiphénylyl))tétrazole
35 (0,435 g) et on laisse le mélange réactionnel se reposer

pendant une nuit. Après addition d'acétate d'éthyle, on lave le mélange avec de la saumure, on le sèche (Na_2SO_4), on le filtre et on évapore le solvant organique sous vide. On purifie l'huile résultante par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec de l'acétate d'éthyle pour obtenir le composé pur sous-rubrique sous forme d'une huile incolore (0,65 g) :

IR (cm^{-1}) : 3004, 2926, 2854, 1722, 1638, 1446, 1215, 747, 696, 435; H-RMN (CDCl_3 , ppm) δ 0,78-0,94 (3H, t, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,05-1,08 (8H, m, $(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_3$ + cyclo-4H), 2,2-2,9 (8H, m, cyclo $(\text{CH}_2)_4$), 4,88 (2H, s, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), 6,41-7,52 (23H, m, aromatique).

(d) 5-[2-(4-(2-butyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-1-cycloheptimidazolyl)méthylbiphénylyl)]tétrazole

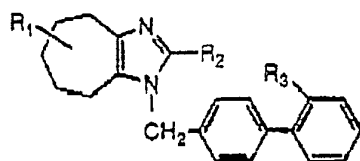
On dissout du 1-trityl-5-[2-(4-(2-butyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-1-cycloheptimidazolyl)méthylbiphénylyl)]tétrazole (0,60 g) dans du dioxanne-1,4 (2 ml) et ensuite, on ajoute de l'acide acétique à 75% (15 ml), puis on laisse le mélange réactionnel au repos à la température ambiante pendant une nuit. On concentre le mélange réactionnel sous vide. On purifie le produit résultant par chromatographie sur colonne de gel de silice de la manière habituelle. Après élution avec du chloroforme/méthanol (10/1), on obtient le composé sous-rubrique sous forme de cristaux blancs (0,35 g) :

SM (m/e) 426 (M^+), 140 (DD); II-RMN (CDCl_3 , ppm) δ 0,80 (3H, t, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0,92-1,78 (10H, m, cyclo $\text{CH}_2 \times 2$ + $(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_3$), 2,3-2,7 (8H, m, cyclo $\text{CH}_2 \times 3$ + CH_2), 5,09 (2H, s, $\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$), 6,68-6,78 (2H, d, aromatique), 6,55-7,20 (4H, dd, aromatique), 7,23-7,59 (4H, m, aromatique).

Exemples 12-14 (composés 12-14).

On réduit la 2-acétyl-4-isopropyltolopolone ou la 2-acétyl-5-isopropyltolopolone conformément au procédé de réduction catalytique mentionné en (b) à l'exemple 11. On transforme la 2-acétyl-4- ou la 5-isopropyl-2,3,4,5,6,7-hexahydrotolopolone résultante en 2-alkyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-1,6-cycloheptimidazoles conformément au procédé mentionné en (a) à l'exemple 11. Ensuite, on amène ces cycloheptimidazoles aux produits finals, comme représenté dans le tableau 3, selon le procédé mentionné en (b) et (c) à l'exemple 1. Lorsqu'on utilise la 2-acétyl-5-isopropyltolopolone comme matière de départ, on obtient les régio-isomères du composé (13) et du composé (14) (51,0 et 45,2%, respectivement).

Tableau 3



Composé	R1	R2	R3	pf (°C)
12	6-i-Pro	C ₄ H ₉		63-4
13	5-i-Pro	C ₄ H ₉		61-2
14	7-i-Pro	C ₄ H ₉		78-9

Exemple 15 : 5-[2-(4-(2-méthyl-8-oxo-5,6,7,8-tétrahydro-1(4H)-cycloheptimidazolyl)méthylbiphénylyl)]tétrazole (composé 15).

- 5 (a) 1-trityl-5-[2-(4-(2-méthyl-8-oxo-5,6,7,8-tétrahydro-1(4H)-cycloheptimidazolyl)méthylbiphénylyl)]tétrazole.

Après avoir remplacé l'air dans le récipient par un courant d'argon, on prépare une solution de 1-trityl-5-[2-
10 (4-(2-méthyl-8-oxo-1-cycloheptimidazolyl)méthylbiphénylyl)]-tétrazole (0,4 g) en suivant le procédé (b) de l'exemple 1 dans du THF (4 ml), on le soumet à une hydrogénation sur du PtO_2 (38 mg) à la température ambiante. On filtre le mélange réactionnel et on concentre le filtrat sous vide. On purifie
15 le produit résultant par chromatographie sur colonne de gel de silice de la manière habituelle. On effectue l'élution avec du n-hexane/acétate d'éthyle (1/3) : H-RMN (CDCl_3 , ppm) δ 1,68-1,98, 2,05-3,05 (8H, m, noyau cyclohepta), 2,19 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 5,44 (2H, s, $-\text{CH}_2-$), δ 6,67-7,95 (23H, m,
20 aromatique).

(b) 5-[2-(4-(2-méthyl-8-oxo-5,6,7,8-tétrahydro-1(4H)-cycloheptimidazolyl)méthylbiphénylyl)]tétrazole.

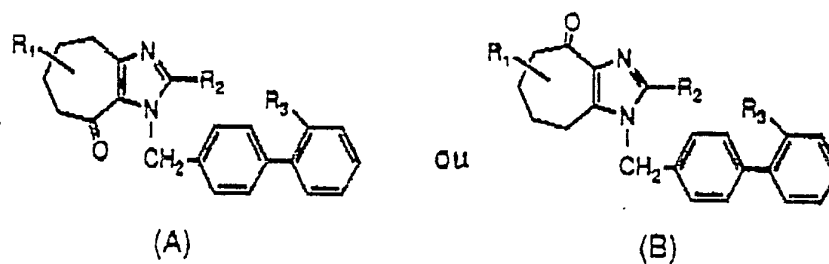
- 25 Pendant 3 heures à la température ambiante, on agite un mélange de 1-trityl-5-[2-(4-(2-méthyl-8-oxo-5,6,7,8-tétrahydro-1(4H)-cycloheptimidazolyl)méthylbiphénylyl)]-tétrazole (0,35 g) et de HCl à 10% (13,5 ml) dans du THF (7 ml). On règle le pH du mélange à 3-3,5 avec du NaOH à 10%
30 et on l'extrait dans de l'acétate d'éthyle. On concentre la couche d'acétate d'éthyle. On purifie le produit résultant par chromatographie sur colonne de gel de silice de la manière habituelle. On effectue l'élution avec du chloroforme/méthanol (30/1). On obtient le composé sous-
35 rubrique sous forme de cristaux blancs (0,173 g) :

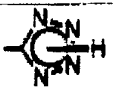
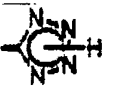
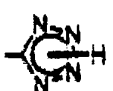
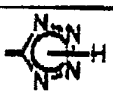
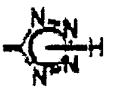
point de fusion ($^{\circ}\text{C}$) : 142-143,5; SM (m/e) 398 (M^+), 178 (BP), IR (cm^{-1} , KBr) : 2920, 1638, 1479, 1422, 1392, 753; H-RMN (CDCl_3 , ppm) δ 1,55-1,90, 2,30-2,70 (8H, m, noyau cyclohepta), 2,06 (3H, s, CH_3), 5,44 (2H, s, $-\text{CH}_2-$), 6,65-7,04, 7,28-7,86 (8H, m, aromatique).

Exemples 16-25 : (composés 16-25).

On prépare les composés 16-25, comme représenté dans le tableau 4, de manière similaire à celle décrite à l'exemple 15.

Tableau 4



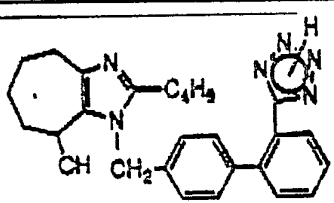
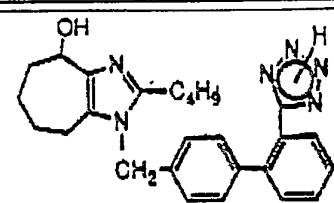
Comp.		R1	R2	R3	pf (°C)
16	A	H	C ₂ H ₅		124-6
17	A	H	C ₃ H ₇		134-6
18	A	H	C ₄ H ₉		109-110,5
19	A	H	C ₅ H ₁₁		103-104
20	B	H	C ₄ H ₉		118-120
21	A	5-i-Pro	C ₄ H ₉		87-9
22	A	6-i-Pro	C ₄ H ₉		83-5
23	A	H	C ₄ H ₉	COOH	210 (décomposition)
24	A	H	i-C ₃ H ₇		108-110
25	A	H	i-C ₄ H ₉		110-113

Dans le cas de la préparation du composé 20, on réduit le 2-butyl-3-oxo-1-cycloheptimidazole par le procédé tel que décrit à l'étape (a) de l'exemple 13 pour obtenir le composé tel que représenté en formule (26). On fait réagir le composé résultant avec du 1-trityl-5-[2-(4-bromométhylbiphényl)]tétrazole en présence de NaH dans du DMF. On obtient le composé 18 (14,6%) et son régio-isomère, le composé 20 (50,0%).

Exemples 26 et 27 : (composés 26 et 27).

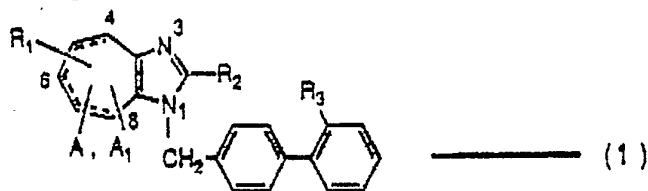
On réduit à 0°C pendant 2 heures, dans du THF, le 1-
 5 trityl-5-[2-(4-(2-butyl-8-oxo-5,6,7,8-tétrahydro-1(4H)-
 cycloheptimidazolyl)méthylbiphénylyl)]-tétrazole et le 1-
 trityl-5-[2-(4-(2-butyl-4-oxo-4,5,6,7-tétrahydro-1(8H)-
 cycloheptimidazolyl)méthylbiphénylyl)]-tétrazole que l'on
 obtient comme produits intermédiaires à partir du procédé
 10 des composés 18 et 19, respectivement, d'une manière
 habituelle en utilisant du LiAlH_4 comme agent réducteur. On
 soumet chacun des composés résultants à une détritylation
 par le procédé décrit en (b) à l'exemple 15 pour obtenir les
 composés 26 et 27, respectivement, comme représenté dans le
 15 tableau 5.

Tableau 5

Composé		Point de fusion (°C)
26		112,5-3
27		121-3

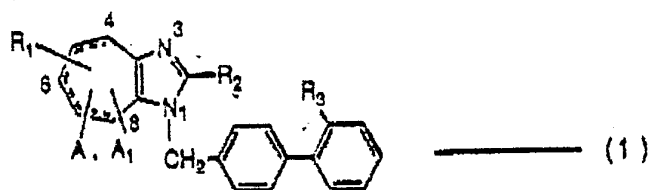
REVENDICATIONS

1. Composé répondant à la formule générale (1) ou un de ses sels



(dans laquelle R_1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe isopropyle; R_2 représente un groupe alkyle inférieur; R_3 représente un groupe carboxyle ou un groupe tétrazolyle; A et A_1 représentent, de manière individuelle, des substituants à la position 4 ou 8; et A_1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe hydroxyle lorsque A représente un atome d'hydrogène, ou bien A et A_1 peuvent former un groupe oxo; la ligne ---- représente deux doubles liaisons ou bien deux liaisons simples saturées).

2. Procédé pour préparer un composé répondant à la formule générale (I) ou un de ses sels



(dans laquelle R_1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe isopropyle; R_2 représente un groupe alkyle inférieur; R_3 représente un groupe carboxyle ou un groupe tétrazolyle; A et A_1 représentent, de manière individuelle, des substituants à la position 4 ou 8; et A_1 représente un atome

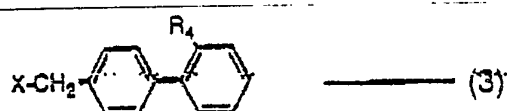
d'hydrogène ou un groupe hydroxyle lorsque A représente un atome d'hydrogène, ou bien A et A₁ peuvent former un groupe oxo; la ligne ---- représente deux doubles liaisons ou bien deux liaisons simples saturées),

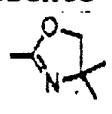
- 5 comprenant la mise en réaction d'un composé répondant à la formule générale (2)



- (dans laquelle R₁ représente un atome d'hydrogène ou un groupe isopropyle; R₂ représente un groupe alkyle inférieur; A et A₁ représentent, de manière individuelle, des substituants à la position 4 ou 8; et A₁ représente un atome d'hydrogène ou un groupe hydroxyle lorsque A représente un atome d'hydrogène, ou bien A et A₁ peuvent former un groupe oxo; la ligne ---- représente deux doubles liaisons ou bien deux liaisons simples saturées),

- 20 avec un composé répondant à la formule générale (3)

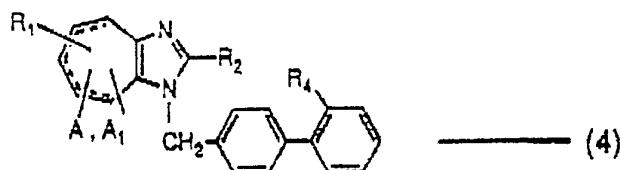


- 25 (dans laquelle R₄ représente -COOR₅ (R₅ représente un groupe alkyle inférieur), -CN,  ou  ;

X représente un atome de chlore ou un atome de brome)

- 30 et ensuite, le fait d'hydrolyser et de détrityliser le produit de formule générale (4) dans la réaction ci-dessus

5

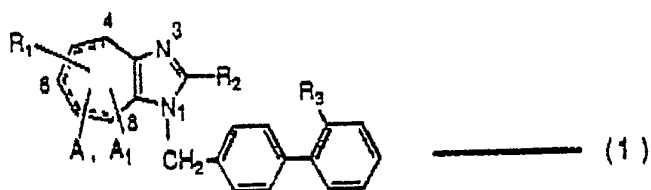


(dans laquelle R_1 , R_2 , R_4 , A , A_1 et la ligne en pointillé sont les mêmes que ceux mentionnés ci-dessus).

10

3. Composition pharmaceutique comprenant, comme ingrédient actif, un composé répondant à la formule générale (1) ou un de ses sels avec une base pharmaceutiquement acceptable, conjointement avec un support pharmaceutiquement acceptable

20



(dans laquelle R_1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe isopropyle; R_2 représente un groupe alkyle inférieur; R_3 représente un groupe carboxyle ou un groupe tétrazolyle; A et A_1 représentent, de manière individuelle, des substituants à la position 4 ou 8; et A_1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe hydroxyle lorsque A représente un atome d'hydrogène, ou bien A et A_1 peuvent former un groupe oxo; la ligne ---- représente deux doubles liaisons ou bien deux liaisons simples saturées).

4. Agent de traitement pour l'hypertension, comprenant un composé tel que revendiqué à la revendication 1, comme ingrédient actif.

5 5. Agent de traitement pour la défaillance cardiaque, comprenant un composé tel que revendiqué à la revendication 1, comme ingrédient actif.

10 6. Agent abaissant la pression intra-oculaire, comprenant un composé tel que revendiqué à la revendication 1, comme ingrédient actif.



Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE

établi en vertu de l'article 21 § 1 et 2
de la loi belge sur les brevets d'invention
du 28 mars 1984

Numero de la demande
nationale

BO 4435
BE 9300523

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int.Cl.5)
A	EP-A-0 432 737 (SEARLE) 19 Juin 1991 * revendications 1,15-19 * -----	1,3-5	C07D235/02 C07D403/10 A61K31/415
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.Cl.5)
			C07D A61K
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
30 Novembre 1993		Aifaro Faus, I	
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES			
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire			
T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant			

BO 4435
BE 9300523

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

30-11-1993

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP-A-0432737	19-06-91	US-A- 5104891	14-04-92
