(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) **N° de publication :** **2 765 580**
(à n'utiliser que pour les commandes de reproduction)

(21) **N° d'enregistrement national :** **97 08256**

(51) Int Cl^6 : **C 07 D 401/04,** A 61 K 31/445 // (C 07 D 401/04, 295:12, 233:58) (C 07 D 401/04, 295:12, 233:58, 223:00) (C 07 D 401/04, 295:12, 233:58)

(12) DEMANDE DE BREVET D'INVENTION A1

(22) **Date de dépôt :** 01.07.97.

(30) **Priorité :**

(43) **Date de mise à la disposition du public de la demande :** 08.01.99 Bulletin 99/01.

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

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

(71) **Demandeur(s) :** *SYNTHELABO SOCIETE ANONYME* — FR.

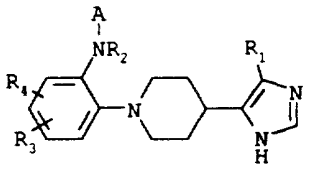
(72) **Inventeur(s) :** CREMER GERARD et HOORNAERT CHRISTIAN.

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

(74) **Mandataire(s) :**

(54) DERIVES DE (1H-IMIDAZOL-4-YL)PIPERIDINE, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE.

(57) Composés de formule (I)

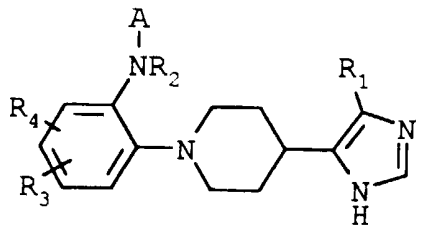


dans laquelle R_1 et R_2 représentent chacun indépendamment l'un de l'autre soit un atome d'hydrogène, soit un groupe (C_1-C_4) alkyle droit ou ramifié, R_3 et R_4 représentent chacun indépendamment l'un de l'autre soit un atome d'hydrogène ou d'halogène, soit un groupe (C_1-C_4) alkyle, trifluorométhyle, (C_1-C_4) alcoxy, S (O) $_p$ R avec R groupe (C_1-C_4) alkyle droit ou ramifié et p = 0 à 2, et A représente soit un atome d'hydrogène, soit un groupe (C_1-C_6) alkyle droit ou ramifié, phényl (C_1-C_4) alkyle, -COR_5, -$COOR_5$, -$CONHR_5$, -SO_2R_5, où R_5 est un groupe (C_1-C_6) alkyle droit ou ramifié, un groupe (C_3-C_7) cycloalkyle, un groupe (C_3-C_7) cycloalkyle (C_1-C_5) alkyle, un groupe (C_1-C_4) alcoxy (C_1-C_6) alkyle, un groupe phényle, un groupe phényl (C_1-C_4) alkyle, un groupe phényl (C_1-C_4) alkylidène, soit un groupe -$COCH_2NR_6R_7$ où R_6 est un atome d'hydrogène ou un groupe (C_1-C_4) alkyle droit ou ramifié et R_7 un groupe (C_1-C_4) alkyle droit ou ramifié ou acyle ou R_1, R_3 et R_4 étant tel que définis précédemment, A et R_2 forment un cycle de type - $(CH_2)_nCO$ - où n peut prendre une valeur comprise entre 2 et 6 à l'état de bases libres ou de sels d'addition à des acides pharmaceutiquement acceptables. Application en thérapeutique.

FR 2 765 580 - A1

La présente invention a pour objet des dérivés de (1*H*-imidazol-4-yl)pipéridine, leur préparation et leur application en thérapeutique.

Les composés de l'invention répondent à la formule (I)



(I)

dans laquelle

R_1 et R_2 représentent chacun indépendamment l'un de l'autre soit un atome d'hydrogène, soit un groupe (C_1-C_4)alkyle droit ou ramifié,

R_3 et R_4 représentent chacun indépendamment l'un de l'autre soit un atome d'hydrogène, soit un atome d'halogène, soit un groupe (C_1-C_4)alkyle, soit un groupe trifluorométhyle, soit un groupe (C_1-C_4)alcoxy, soit un groupe $S(O)_pR$ avec R groupe (C_1-C_4)alkyle droit ou ramifié et p = 0 à 2, et

A représente soit un atome d'hydrogène, soit un groupe (C_1-C_6)alkyle droit ou ramifié, soit un groupe phényl(C_1-C_4)alkyle, soit un groupe $-COR_5$, soit un groupe $-COOR_5$, soit un groupe $-CONHR_5$, soit un groupe $-SO_2R_5$, où R_5 est un groupe (C_1-C_6)alkyle droit ou ramifié, un groupe (C_3-C_7)cycloalkyle, un groupe (C_3-C_7)cycloalkyle(C_1-C_5)alkyle, un groupe (C_1-C_4)alcoxy(C_1-C_6)alkyle, un groupe phényle, un groupe phényl(C_1-C_4)alkyle, un groupe phényl(C_1-C_4)alkylidène, soit un groupe $-COCH_2NR_6R_7$ où R_6 est un atome d'hydrogène ou un groupe (C_1-C_4)alkyle droit ou ramifié et R_7 un groupe (C_1-C_4)alkyle droit ou ramifié ou un groupe acyle

ou

R_1, R_3 et R_4 étant tel que définis précédemment,

A et R_2 forment un cycle de type $-(CH_2)_nCO-$ où n peut prendre une valeur comprise entre 2 et 6,

à l'état de bases libres ou de sels d'addition à des acides pharmaceutiquement acceptables.

Des composés de structure analogue sont décrits dans les demandes de brevets européens EP 0507650, EP 0591026 et EP 0591027.

Conformément à l'invention, on peut préparer les composés de formule (I) selon le procédé illustré dans le schéma 1 dans lequel le groupe $-C(C_6H_5)_3$ représente un groupe protecteur triphénylméthyle (groupe tritYle).

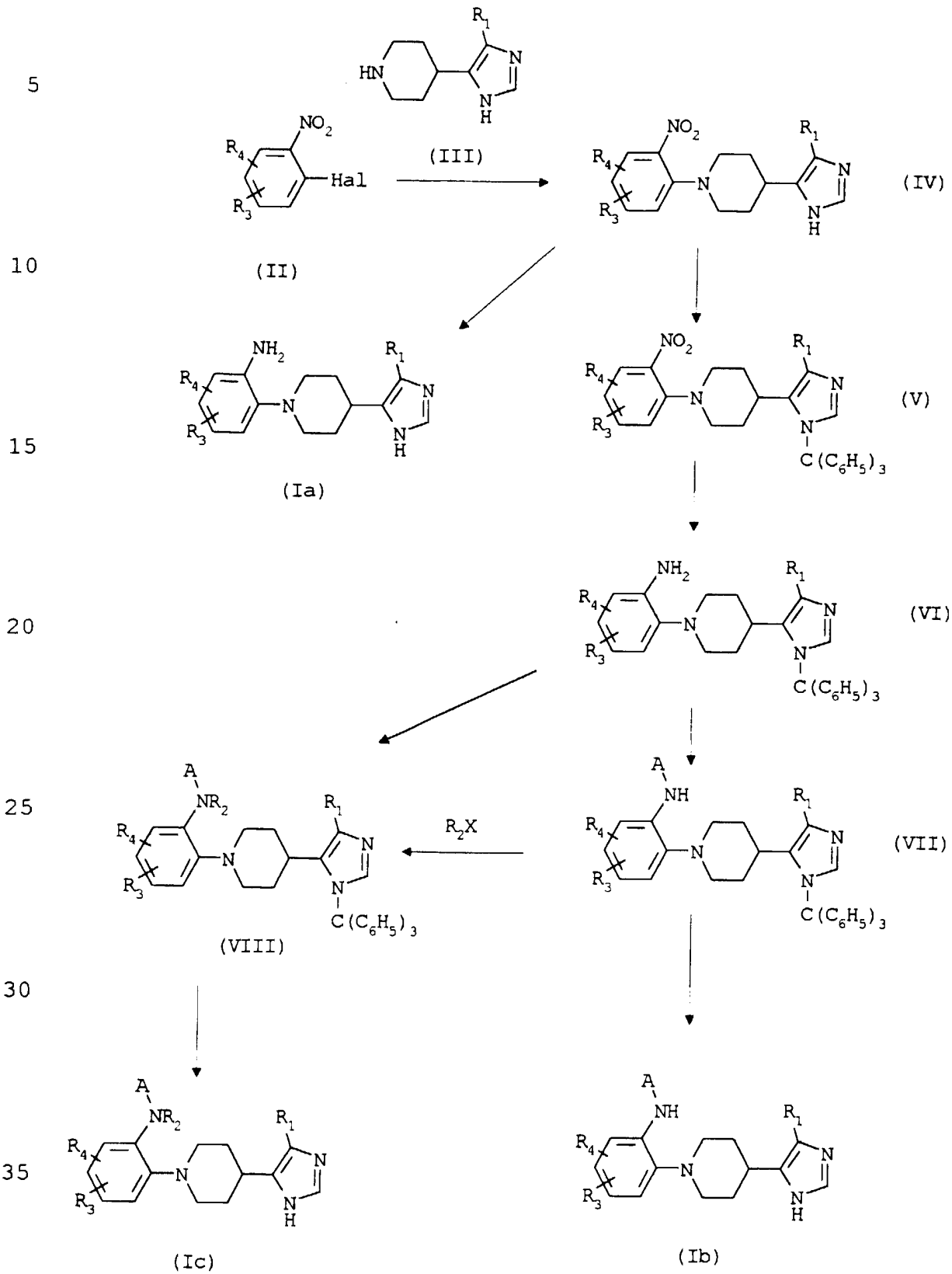
On fait réagir un composé de formule (II) dans laquelle Hal représente un atome d'halogène et R_3 et R_4 sont tels que définis précédemment, avec un composé de formule (III) dans laquelle R_1 est tel que défini précédemment, dans un solvant aprotique comme le diméthylformamide en présence d'une base comme la diisopropyléthylamine, pour obtenir un composé de formule (IV).

Ensuite lorsqu'on veut préparer un composé de formule (Ia) qui correspond à un composé de formule (I) dans laquelle A et R_2 représentent chacun un atome d'hydrogène, on soumet le composé de formule (IV) à une hydrogénation catalytique dans des conditions connues de l'homme du métier.

Lorsqu'on veut obtenir un composé de formule (Ib) qui correspond à un composé de formule (I) dans laquelle R_2 représente un atome d'hydrogène et A est différent d'un atome d'hydrogène, alors on traite le composé de formule (IV) par du chlorure de triphénylméthyle dans un solvant tel que le dichlorométhane en présence d'une base comme la *N*-méthylmorpholine pour préparer un composé de formule (V) que l'on soumet à une hydrogénation catalytique et on obtient un composé de formule (VI) puis on introduit A par acylation ou sulfonylation du composé de formule (VI), par exemple avec un chlorure de sulfonyle, un chloroformiate, un chlorure de carbamoyle, un isocyanate, un anhydride ou un chlorure d'acide carboxylique éventuellement suivie d'une réduction du groupe acyle ainsi introduit et on obtient un composé de formule (VII) dont on déprotège le noyau imidazole dans des conditions classiques connues de l'homme du métier.

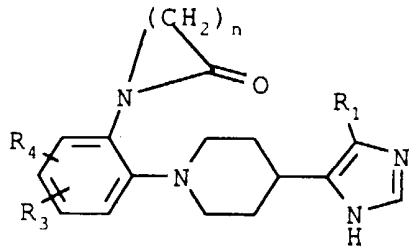
Lorsqu'on veut obtenir un composé de formule (Ic) qui correspond à un composé de formule (I) dans laquelle R_2

Schéma 1



représente un groupe (C_1-C_4)alkyle et A est différent d'un atome d'hydrogène, alors soit on réalise une alkylation réductive du composé de formule (VI), soit on fait réagir un composé de formule (VII) avec un composé de formule R_2X dans laquelle R_2 représente un groupe (C_1-C_4)alkyle et X un atome d'halogène pour préparer un composé de formule (VIII) dont on déprotège le noyau imidazole dans des conditions classiques connues de l'homme du métier.

Lorsqu'on veut obtenir un composé de formule (Id)



(Id)

qui correspond à un composé de formule (I) dans laquelle A et R_2 forment un cycle de type $-(CH_2)_nCO-$ où n peut prendre une valeur comprise entre 2 et 6, alors on fait réagir un composé de formule (VI) avec un composé de formule $X(CH_2)_nCOCl$ dans laquelle X est un atome d'halogène et n tel que défini précédemment puis on traite le composé ainsi obtenu par de l'hydrure de sodium pour donner un composé dont on déprotège le noyau imidazole dans des conditions classiques connues de l'homme du métier.

Les composés de départ sont décrits dans la littérature ou peuvent être préparés selon des méthodes qui y sont décrites ou qui sont connues de l'homme de métier.
Ainsi la préparation des composés de formule (III) est décrite dans la demande de brevet européen EP 0507650.

Les exemples qui suivent illustrent l'invention sans la limiter. Les micro-analyses et les spectres IR, RMN et de masse confirment la structure des composés obtenus. Les numéros des composés exemplifiés renvoient à ceux du tableau donné plus loin qui illustre les structures chimiques et les

propriétés physiques de quelques composés selon l'invention. Les rapports (x:y) correspondent au rapport (acide:base).

Exemple 1 (composé no 4)

N-[2-[4-(5-méthyl-1*H*-imidazol-4-yl)pipéridin-1-yl] phényl]acétamide

1.1. 4-(5-méthyl-1*H*-imidazol-4-yl)-1-(2-nitrophényl) pipéridine

On met en suspension dans 100 ml de diméthylformamide, 10 g (42 mmoles) de dichlorhydrate de 4-(5-méthyl-1*H*-imidazol-4-yl)pipéridine auxquels on ajoute 26 ml (147 mmoles) de diisopropyléthylamine et 6,52 g (46,2 mmoles) de 2-fluoronitrobenzène. On chauffe le mélange à 85 °C pendant 18 heures, on évapore les solvants, on reprend le résidu par une solution aqueuse de bicarbonate de sodium et on extrait par du dichlorométhane. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange dichlorométhane/méthanol (90/10).

On obtient 8,9 g de composé.

Rendement = 74 %

Point de fusion = 183 °C

1.2. 4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-1-(2-nitrophényl)pipéridine

Dans 50 ml de dichlorométhane, on ajoute 3,2 g (11,2 mmoles) de 4-(5-méthyl-1*H*-imidazol-4-yl)-1-(2-nitrophényl)pipéridine, 1,35 ml (12,3 mmoles) de *N*-méthylmorpholine puis 3,42 g (12,3 mmoles) de chlorure de trityle. On agite le mélange pendant une nuit, on le lave à l'eau et on évapore le solvant. On recristallise le résidu obtenu dans l'éther.

On obtient 5,57 g de produit.

Rendement = 94 %

Point de fusion = 204-207 °C

1.3. 2-[4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl] pipéridin-1-yl]benzèneamine

Dans 60 ml de tétrahydrofurane, on ajoute 5,57 g (10,54 mmoles) de 4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-1-(2-nitrophényl)pipéridine et une suspension de Nickel de Raney. On agite le mélange sous atmosphère d'hydrogène jusqu'à décoloration de la solution surnageante, on filtre et on évapore le solvant. On triture le résidu dans l'éther glacé.

On obtient 4,4 g de produit.

Rendement = 85 %

Point de fusion = 244 °C

1.4. *N*-[2-[4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]pipéridin-1-yl]phényl]acétamide

Dans 5 ml de dichlorométhane refroidi par un bain de glace, on ajoute 0,5 g (1 mmole) de 2-[4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]pipéridin-1-yl]benzèneamine, 0,22 ml (1,15 mmoles) de *N*-méthylmorpholine et 0,11 ml (1,15 mmoles) d'anhydrique acétique, on agite le mélange pendant 1 heure à cette température puis on laisse la température revenir à l'ambiante. On lave le milieu réactionnel à l'eau, on sèche et on évapore le solvant. On cristallise le produit dans l'éther.

On obtient 0,44 g de produit.

Rendement = 81 %

Point de fusion = 195-196 °C

1.5. *N*-[2-[4-(5-méthyl-1*H*-imidazol-4-yl)pipéridin-1-yl] phényl]acétamide

On met 0,58 g de *N*-[2-[4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]pipéridin-1-yl]phényl]acétamide en solution dans 70 ml d'un mélange tétrahydrofurane/eau/acide acétique (25/25/50) à la température de reflux et on laisse à cette température pendant 1 heure. On évapore le solvant, on reprend le résidu dans du dichlorométhane et on le lave par une solution aqueuse de bicarbonate de sodium. On récupère la phase organique et on la purifie par chromatographie sur

colonne de gel de silice en éluant par un mélange dichlorométhane/méthanol (90/10).
Rendement = 81 %
Point de fusion = 142 °C (éther)

Exemple 2 (composé no 1)
2-[4-(5-méthyl-1*H*-imidazol-4-yl)pipéridin-1-yl]benzèneamine

On met en solution 1 g (3,5 mmoles) de 4-(5-méthyl-1*H*-imidazol-4-yl)-1-(2-nitrophényl)pipéridine dans 30 ml de tétrahydrofurane et on ajoute une suspension de Nickel de Raney. On agite le mélange sous atmosphère d'hydrogène jusqu'à décoloration totale, on filtre et on évapore le solvant.
On obtient 0,66 g de produit.
Rendement = 74 %
Point de fusion = 180 °C (éther)

Exemple 3 (composé n° 29)
N-[2-[4-(5-méthyl-1*H*-imidazol-4-yl)pipéridin-1-yl]phényl]-3-phénylprop-2-énamide

3.1. *N*-[2-[4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl] pipéridin-1-yl]phényl]-3-phénylprop-2-énamide

On solubilise dans 15 ml de dichlorométhane, 1 g (2 mmoles) de 2-[4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl] pipéridin-1-yl]benzèneamine , on ajoute 0,17 ml (1,05 mmoles) de pyridine, on refroidit le mélange à 0-10 ° C et on introduit goutte à goutte 0,35 g (2,1 mmoles) de chlorure de cinnamoyle en solution dans 5 ml de dichlorométhane. On agite le mélange pendant 1 heure à cette température, on laisse la température revenir à l'ambiante et on verse le milieu réactionnel sur de l'eau. On recueille la phase organique, on la concentre et on triture l'huile résiduelle obtenue dans l'éther.
On obtient 0,975 mg de produit sous forme d'un solide blanc.
Rendement = 76 %

3.2. *N*-[2-[4-(5-méthyl-1*H*-imidazol-4-yl)pipéridin-1-yl] phényl]-3-phénylprop-2-énamide

On obtient ce composé à partir de *N*-[2-[4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]pipéridin-1-yl]phényl]-3-phénylprop-2-énamide selon la méthode décrite dans l'exemple 1.5.

Point de fusion = 166 °C (éther)

Exemple 4 (composé n° 25)

[2-[4-(5-méthyl-1*H*-imidazol-4-yl)pipéridin-1-yl]phényl] carbamate de 2-méthylpropyle

4.1. [2-[4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl) pipéridin-1-yl]phényl]carbamate de 2-méthylpropyle

On obtient ce composé en faisant réagir 0,5 g (1 mmole) de 2-[4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl] pipéridin-1-yl]benzèneamine avec 0,1 ml (1,05 mmoles) de chloroformiate d'isobutyle dans les conditions décrites dans l'exemple 3.1.

On obtient 0,38 g de produit.

Rendement = 64 %

Point de fusion = 190-191 °C

4.2. [2-[4-(5-méthyl-1*H*-imidazol-4-yl)pipéridin-1-yl]phényl] carbamate de 2-méthylpropyle

On obtient ce composé à partir de [2-[4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl)pipéridin-1-yl]phényl] carbamate de 2-méthylpropyle selon la méthode décrite dans l'exemple 1.5.

Point de fusion = 157-158 °C (éther)

Exemple 5 (composé n° 31)

N-éthyl-*N'*-[2-[4-(5-méthyl-1*H*-imidazol-4-yl)pipéridin-1-yl]phényl]urée

5.1. *N*-éthyl-*N'*-[2-[4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]pipéridin-1-yl]phényl]urée

On ajoute 0,5 g (1 mmole) de 2-[4-[5-méthyl-1-(triphénylmé-

thyl)-1*H*-imidazol-4-yl]pipéridin-1-yl]benzèneamine à 5 ml de dichlorométhane et on refroidit le mélange à 0 °C. On introduit 0,083 ml (1,05 mmoles) d'isocyanate d'éthyle, on agite le mélange pendant 1 heure en laissant la température remonter à l'ambiante et on évapore le solvant.
On utilise le résidu tel quel dans l'étape suivante.

5.2. *N*-éthyl-*N'*-[2-[4-(5-méthyl-1*H*-imidazol-4-yl)pipéridin-1-yl]phényl]urée

On obtient ce composé à partir de la *N*-éthyl-*N'*-[2-[4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]pipéridin-1-yl]phényl]urée selon la méthode décrite dans l'exemple 1.5.
Point de fusion = 202-203 °C (acétonitrile)

Exemple 6 (composé n° 34)
N-[2-[4-(5-méthyl-1*H*-imidazol-4-yl)pipéridin-1-yl]phényl]méthanesulfonamide

6.1. *N*-[2-[4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]pipéridin-1-yl]phényl]méthanesulfonamide

On obtient ce composé en faisant réagir 0,5 g (1 mmole) de la 2-[4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]pipéridin-1-yl]benzèneamine avec 0,082 ml (1,05 mmoles) de chlorure de méthanesulfonyle dans les conditions décrites dans l'exemple 3.1.
On obtient 0,58 g de produit.
Rendement = 100 %

6.2. *N*-[2-[4-(5-méthyl-1*H*-imidazol-4-yl)pipéridin-1-yl]phényl]méthanesulfonamide

On obtient ce composé à partir de *N*-[2-[4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]pipéridin-1-yl]phényl]méthanesulfonamide selon la méthode décrite dans l'exemple 1.5.
Point de fusion = 196 °C (acétonitrile)

Exemple 7 (composé no 6)

N-[2-[4-(5-méthyl-1*H*-imidazol-4-yl)pipéridin-1-yl]phényl] butanamide

7.1. *N*-[2-[4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]pipéridin-1-yl]phényl]butanamide

On solubilise dans 30 ml de dichlorométhane 3 g (6 mmoles) de 2-[4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl] pipéridin-1-yl]benzèneamine, on ajoute 0,51 ml (6,32 mmoles) de pyridine et on refroidit le mélange à 0-10 °C. On introduit goutte à goutte 0,66 ml (6,32 moles) de chlorure de butyryle en solution dans 5 ml de dichlorométhane et on laisse le mélange sous agitation pendant 1 heure à cette température. On laisse la température du milieu réactionnel revenir à l'ambiante et on le verse sur de l'eau. On recueille la phase organique, on la concentre et on triture l'huile résiduelle dans l'éther.

On obtient 3,33 g de produit sous forme d'un solide blanc.

Rendement = 97 %

Point de fusion = 157 °C (fusion pâteuse)

7.2. *N*-[2-[4-(5-méthyl-1*H*-imidazol-4-yl)pipéridin-1-yl] phényl]butanamide

On obtient ce composé à partir de *N*-[2-[4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]pipéridin-1-yl]phényl] butanamide selon la méthode décrite dans l'exemple 1.5.

Point de fusion = 170-173 °C (éther)

Exemple 8 (composé 37)

(*E*)-2-butènedioate de *N*-méthyl-*N*-[2-[4-(5-méthyl-1*H*-imidazol-4-yl)pipéridin-1-yl]phényl]butanamide (1:1)

8.1. *N*-méthyl-*N*-[2-[4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]pipéridin-1-yl]phényl]butanamide

On solubilise 0,5 g (0,088 mmole) de *N*-[2-[4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]pipéridin-1-yl]phényl] butanamide dans 5 ml de diméthylformamide et on ajoute 40 mg (0,92 mmole) d'hydrure de sodium à 60 %. Lorsque le

dégagement d'hydrogène a cessé on introduit 0,06 ml (0,97 mmole) d'iodure de méthyle. Après une heure de réaction, on évapore le diméthylformamide, on reprend le résidu par un mélange eau-dichlorométhane et on évapore la phase organique. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange dichlorométhane/méthanol (97,5/2,5).
Rendement = 70 %

8.2. (*E*)-2-butènedioate de *N*-méthyl-*N*-[2-[4-(5-méthyl-1*H*-imidazol-4-yl)pipéridin-1-yl]phényl]butanamide (1:1)

On obtient ce composé à partir de *N*-méthyl-*N*-[2-[4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]pipéridin-1-yl]phényl] butanamide selon la méthode décrite dans l'exemple 1.5.
On prépare le fumarate par addition d'un équivalent molaire d'acide fumarique en solution dans l'éthanol.
Point de fusion = 146 °C (éthanol-éther)

Exemple 9 (composé n° 3)

N-2-[4-(5-méthyl-1*H*-imidazol-4-yl)pipéridin-1-yl]phényl] benzèneméthanamine

9.1. *N*-2-[4-[5-méthyl-(1-triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]pipéridin-1-yl]phényl]benzèneméthanamine

A 0,5 g (1 mmole) de 2-[4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]pipéridin-1-yl]benzèneamine, en solution dans 7 ml de toluène, on ajoute 0,102 ml (1 mmole) de benzaldéhyde et 0,05 g d'acide para-toluène sulfonique. On porte le mélange à la température de reflux, on évapore le solvant et on obtient une gomme. On met la gomme ainsi obtenue en solution dans de l'éthanol et on réalise une hydrogénation catalytique à la température ambiante en présence de Nickel de Raney. On purifie le produit obtenu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange dichlorométhane/méthanol (98/2).
On obtient 0,41 g de produit.
Rendement = 69 %

9.2. *N*-2-[4-(5-méthyl-1*H*-imidazol-4-yl)pipéridin-1-yl] phényl]benzèneméthanamine

On obtient ce composé à partir de la *N*-2-[4-[5-méthyl-(1-triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]pipéridin-1-yl]phényl] benzèneméthanamine décrite dans l'exemple 1.5.
Point de fusion = 154-155 °C (acétonitrile)

Exemple 10 (composé n° 23)
N-(méthoxyméthyl)-2-[4-(5-méthyl-1*H*-imidazol-4-yl)pipéridin-1-yl]benzènamine

10.1. *N*-(méthoxyméthyl)-2-[4-[5-méthyl-(1-triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]pipéridin-1-yl]benzènamine

On obtient ce composé en faisant réagir 0,5 g (1 mmole) de 2-[4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl] pipéridin-1-yl]benzèneamine avec 0,096 ml (1,05 mmoles) de chlorure de méthoxyacétyle dans les conditions décrites dans l'exemple 3.1.
On obtient 0,4 g de produit.
Rendement = 70 %
Point de fusion = 212 °C

10.2. *N*-(méthoxyméthyl)-2-[4-(5-méthyl-1*H*-imidazol-4-yl) pipéridin-1-yl]benzènamine

On obtient ce composé à partir de la *N*-(méthoxyméthyl)-2-[4-[5-méthyl-(1-triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]pipéridin-1-yl]benzènamine selon la méthode décrite dans l'exemple 1.5.
Point de fusion = 200-203 °C

Exemple 11 (composé n° 33)
2-(diméthylamino)-*N*-[2-[4-(5-méthyl-1*H*-imidazol-4-yl) pipéridin-1-yl]phényl]acétamide

11.1. 2-(diméthylamino)-*N*-[2-[4-[5-méthyl-(1-triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]pipéridin-1-yl]phényl]acétamide

On dissout 0,2 g (1,94 mmoles) de diméthylglycine dans 10 ml de dichlorométhane et on ajoute 0,372 ml (2,13 mmoles) de

diisopropyléthylamine. On refroidit le mélange à -20 °C et on introduit goutte à goutte 0,25 ml de chloroformiate d'isobutyle. On laisse sous agitation à cette température pendant 30 minutes, puis on ajoute 0,965 g (1,94 mmoles) de 2-[4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl] pipéridin-1-yl]benzèneamine, en solution dans 5 ml de dichlorométhane. On laisse revenir la température à l'ambiante pendant une nuit. On lave le milieu réactionnel à l'eau et on concentre la phase organique. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange dichlorométhane/méthanol/méthylamine (97/2/1).

On obtient 0,712 g de composé.

Rendement = 65%

11.2. 2-(diméthylamino)-*N*-[2-[4-(5-méthyl-1*H*-imidazol-4-yl)pipéridin-1-yl]phényl]acétamide

On obtient ce composé en traitant le 2-(diméthylamino)-*N*-[2-[4-[5-méthyl-(1-triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]pipéridin-1-yl]phényl]acétamide dans les conditions décrites dans l'exemple 1.5. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniaque (92/8/0,5).

Point de fusion = 195-198 °C

Exemple 12 (composé no 39)

(*E*)-2-butènedioate de 1-[2-[4-(5-méthyl-1*H*-imidazol-4-yl)pipéridin-1-yl]phényl]pyrrolidin-2-one

12.1. 1-[2-[4-[5-méthyl-(1-triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]pipéridin-1-yl]phényl]pyrrolidin-2-one

A 0,7 g (1,4 mmoles) de 2-[4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]pipéridin-1-yl]benzèneamine en solution dans 20 ml de dichlorométhane, on ajoute 0,12 ml (1,47 mmoles) de pyridine. A une température voisine de 5 °C on introduit 0,165 ml de chlorure de 4-chlorobutyryle puis on laisse remonter la température à l'ambiante. On lave le milieu réactionnel par de l'eau, on sèche et on concentre. On met le

résidu en solution dans 20 ml de tétrahydrofurane et on ajoute à une température de 5 °C, 70 mg (1,75 mmoles) d'hydrure de sodium à 60%. On laisse le milieu réactionnel à température ambiante pendant la nuit, on reprend par de l'eau et on extrait par du dichlorométhane. Après séchage et évaporation de la phase organique, on cristallise la gomme obtenue dans l'éther.
On obtient 0,636 g de produit.
Rendement= 85%
Point de fusion= 168-169°C

12.2. (*E*)-2-butènedioate de 1-[2-[4-(5-méthyl-1*H*-imidazol-4-yl)pipéridin-1-yl]phényl]pyrrolidin-2-one

On traite la 1-[2-[4-[5-méthyl-(1-triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]pipéridin-1-yl]phényl]pyrrolidin-2-one dans les conditions définies dans l'exemple 1.5. On purifie le produit obtenu par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/méthanol (90/10). On cristallise le fumarate dans l'éthanol.
Point de fusion= 168-169 °C (éthanol)

Légende du tableau :

dans la colonne "A"

-cC_3H_7 représente un groupe cyclopropyle, cC_6H_{11} un groupe cyclohexyle et -C_6H_5 un groupe phényle

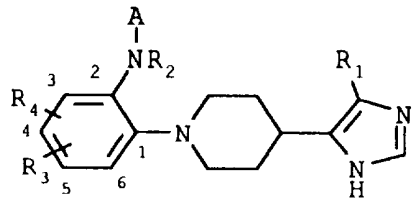
dans la colonne "Sel"

(x:y) signifie x moles d'acide pour y moles de base,
l'absence de toute mention signifie que le composé est à l'état de base,
fum. représente un fumarate, HCl un chlorhydrate

dans la colonne "Point de fusion"

N.D. signifie que le point de fusion n'a pas été déterminé

Tableau



(I)

N°	R_1	R_3	R_4	R_2	A	Sel	Point de fusion (°C)
1	$-CH_3$	-H	-H	-H	-H	-	180
2	$-CH_3$	-H	-H	-H	$-(CH_2)_3CH_3$	fum. (1:1)	N.D.
3	$-CH_3$	-H	-H	-H	$-CH_2C_6H_5$	-	154-155
4	$-CH_3$	-H	-H	-H	$-COCH_3$	-	142
5	$-CH_3$	-H	-H	-H	$-COCH_2CH_3$	-	159-160
6	$-CH_3$	-H	-H	-H	$-CO(CH_2)_2CH_3$	-	170-173
7	$-CH_2CH_3$	-H	-H	-H	$-CO(CH_2)_2CH_3$	-	139-140
8	$-CH_3$	-H	-H	-H	$-COCH(CH_3)_2$	-	192-194
9	$-CH_3$	5-F	-H	-H	$-CO(CH_2)_2CH_3$	-	183-186
10	$-CH_3$	3-Cl	-H	-H	$-CO(CH_2)_2CH_3$	-	191-194
11	$-CH_3$	4-Cl	5-Cl	-H	$-CO(CH_2)_2CH_3$	-	166-168

2765580

N°	R_1	R_3	R_4	R_2	A	Sel	Point de fusion (°C)
12	$-CH_3$	$4-CH_3$	-H	-H	$-CO(CH_2)_2CH_3$	fum (1:1)	172-175
13	$-CH_3$	$5-CH_3$	-H	-H	$-CO(CH_2)_2CH_3$	-	103
14	$-CH_3$	$5-CF_3$	-H	-H	$-CO(CH_2)_2CH_3$	fum (1:1)	120-130
15	$-CH_3$	$4-OCH_3$	-H	-H	$-CO(CH_2)_2CH_3$	fum (1:1)	173-178
16	$-CH_3$	-H	-H	-H	$-CO(CH_2)_3CH_3$	-	177-178
17	$-CH_3$	-H	-H	-H	$-COCH_2CH(CH_3)_2$	-	202-204
18	$-CH_3$	-H	-H	-H	$-COC(CH_3)_3$	-	214-215
19	$-CH_3$	-H	-H	-H	$-CO(CH_2)_4CH_3$	-	155-157
20	$-CH_3$	-H	-H	-H	$-COcC_3H_7$	-	176-181
21	$-CH_3$	-H	-H	-H	$-COCH_2cC_3H_7$	-	183-185
22	$-CH_3$	-H	-H	-H	$-COcC_6H_{11}$	-	209
23	$-CH_3$	-H	-H	-H	$-COCH_2OCH_3$	-	200-203
24	$-CH_3$	-H	-H	-H	$-COOCH_2CH_3$	-	183-185
25	$-CH_3$	-H	-H	-H	$-COOCH_2CH(CH_3)_2$	-	157-158
26	$-CH_3$	-H	-H	-H	$-COC_6H_5$	-	199-200
27	$-CH_3$	-H	-H	-H	$-COCH_2C_6H_5$	-	142-143
28	$-CH_3$	-H	-H	-H	$-CO(CH_2)_2C_6H_5$	-	146-147

2765580

N°	R_1	R_3	R_4	R_2	A	Sel	Point de fusion (°C)
29	$-CH_3$	-H	-H	-H	$-COCH=CHC_6H_5$	-	166
30	$-CH_3$	-H	-H	-H	$-COOCH_2C_6H_5$	-	135-136
31	$-CH_3$	-H	-H	-H	$-CONHCH_2CH_3$	-	202-203
32	$-CH_3$	-H	-H	-H	$-COCH_2NHCOCH_3$	-	186-193
33	$-CH_3$	-H	-H	-H	$-COCH_2N(CH_3)_2$	-	195-198
34	$-CH_3$	-H	-H	-H	$-SO_2CH_3$	-	196
35	$-CH_3$	-H	-H	-H	$-SO_2(CH_2)_2CH_3$	fum (1:1)	167
36	$-CH_3$	-H	-H	-H	$-SO_2C_6H_5$	-	129
37	$-CH_3$	-H	-H	$-CH_3$	$-CO(CH_2)_2CH_3$	fum (1:1)	146
38	$-CH_3$	-H	-H	$-CH(CH_3)_2$	$-CO(CH_2)_2CH_3$	fum (1:1)	195-196
39	$-CH_3$	-H	-H	$-CO(CH_2)_3-$		fum (1:1)	168-169
40	$-CH_3$	-H	-H	$-CO(CH_2)_4-$		fum (1:1)	156-158

2765580

Les composés de l'invention ont fait l'objet d'études pharmacologiques qui ont mis en évidence leurs propriétés inhibitrices de l'échangeur sodium/proton et leur intérêt comme substances à activité thérapeutique.

Ainsi, les composés de l'invention ont été soumis à un test d'inhibition du gonflement des plaquettes sanguines de lapin en milieu acide selon la méthode de Grinstein et al. (In Methods in Enzymology, Fleisher S. And Flusher B., Vol 173, pp 777-790, Academic Press Inc., 1984).

On prélève par ponction cardiaque du sang sur des lapins Néo-Zélandais, en utilisant un anticoagulant citrate-dextrose. On obtient le plasma riche en plaquettes (PRP) par centrifugation à 1200 rpm pendant 20 minutes à la température ambiante. Après mesure du volume moyen plaquettaire initial , on incube une fraction aliquote de PRP pendant 20 minutes dans un milieu propionate de sodium/acide propionique (140 mM) contenant du chlorure de potassium (1 mM), du chlorure de magnésium (1 mM), du glucose (10 mM) le tout tamponné par de l'Hepes (20 mM) à pH 6,7 et dont l'osmolarité est d'environ 300 mosm/l. L'acide propionique diffuse dans les plaquettes où il se dissocie, provoquant une acidification intra-cellulaire et une activation de l'antiport sodium/proton. L'influx d'ions sodium s'accompagne d'une capture d'eau qui provoque le gonflement des plaquettes. La mesure du volume moyen plaquettaire à la fin de l'incubation, diminuée du volume moyen plaquettaire initial, permet d'estimer le gonflement maximal des plaquettes. On ajoute les produits à tester au milieu d'incubation d' acide propionique aux concentrations voulues, avant l'addition de PRP. Les résultats sont exprimés en pourcentage d'inhibition du gonflement maximum permettant de calculer la CI_{50} ou concentration inhibant de 50% le gonflement maximum.
Dans ce test, les CI_{50} des composés les plus intéressants de l'invention sont inférieures à 10 µM.

A ce titre ils peuvent être utilisés dans le traitement et la

prévention de différentes formes de pathologies telles que l'hypertension artérielle et pulmonaire, l'arythmie cardiaque, l'ischémie cardiaque, l'infarctus cardiaque, l'insuffisance cardiaque et l'angine de poitrine, les ischémies des organes périphériques, des membres inférieurs et du système nerveux central, les néphropathies, les oedèmes et les fibroses, ainsi que les maladies caractérisées par des hyperplasies et hypertrophies des vaisseaux ou du coeur. Ils peuvent aussi être utilisés pour la protection des organes dans les opérations de chirurgie ou de transplantation d'organe.

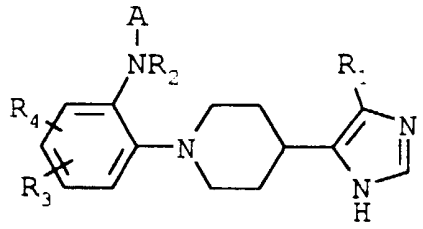
Les composés de l'invention peuvent être utilisés seuls ou en association avec d'autres substances telles que les nitrates, les antagonistes du calcium, les bêta-bloquants, les antithrombotiques, les thrombolytiques, les salicylates.

A cet effet ils peuvent être présentés sous toutes formes appropriées à l'administration orale ou parentérale, telles que comprimés, dragées, gélules, capsules, suspensions ou solutions buvables ou injectables, etc. en association avec des excipients convenables. Ces formes sont dosées pour permettre une administration de 1 à 1000 mg/kg de 1 à 4 fois par jour.

Ils peuvent également être présentés sous toutes formes appropriées à l'administration transdermique ou sublinguale.

Revendications

1. Composés de formule (I)



(I)

dans laquelle

R_1 et R_2 représentent chacun indépendamment l'un de l'autre soit un atome d'hydrogène, soit un groupe (C_1-C_4)alkyle droit ou ramifié,

R_3 et R_4 représentent chacun indépendamment l'un de l'autre soit un atome d'hydrogène, soit un atome d'halogène, soit un groupe (C_1-C_4)alkyle, soit un groupe trifluorométhyle, soit un groupe (C_1-C_4)alcoxy, soit un groupe $S(O)_pR$ avec R groupe (C_1-C_4)alkyle droit ou ramifié et p = 0 à 2, et

A représente soit un atome d'hydrogène, soit un groupe (C_1-C_6)alkyle droit ou ramifié, soit un groupe phényl(C_1-C_4)alkyle, soit un groupe $-COR_5$, soit un groupe $-COOR_5$, soit un groupe $-CONHR_5$, soit un groupe $-SO_2R_5$, où R_5 est un groupe (C_1-C_6)alkyle droit ou ramifié, un groupe (C_3-C_7)cycloalkyle, un groupe (C_3-C_7)cycloalkyle(C_1-C_5)alkyle, un groupe (C_1-C_4)alcoxy(C_1-C_6)alkyle, un groupe phényle, un groupe phényl(C_1-C_4)alkyle, un groupe phényl(C_1-C_4)alkylidène, soit un groupe $-COCH_2NR_6R_7$ où R_6 est un atome d'hydrogène ou un groupe (C_1-C_4)alkyle droit ou ramifié et R_7 un groupe (C_1-C_4)alkyle droit ou ramifié ou un groupe acyle

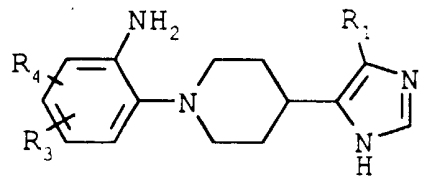
ou

R_1, R_3 et R_4 étant tel que définis précédemment,

A et R_2 forment un cycle de type $-(CH_2)_nCO-$ où n peut prendre une valeur comprise entre 2 et 6,

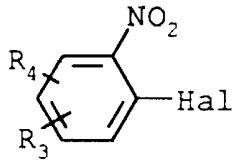
à l'état de bases libres ou de sels d'addition à des acides pharmaceutiquement acceptables.

2. Procédé de préparation des composés de formule (Ia)



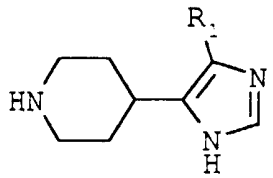
(Ia)

dans laquelle R_1, R_3 et R_4 sont tels que définis dans la revendication 1, procédé caractérisé en ce qu'on fait réagir un composé de formule (II)



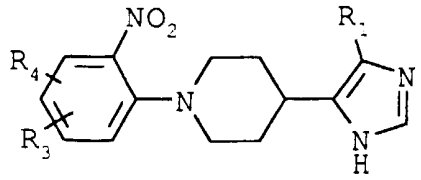
(II)

dans laquelle Hal représente un atome d'halogène avec un composé de formule (III)



(III)

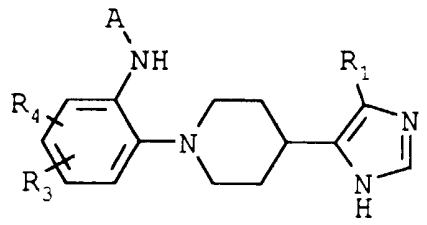
dans un solvant aprotique en présence d'une base pour obtenir un composé de formule (IV)



(IV)

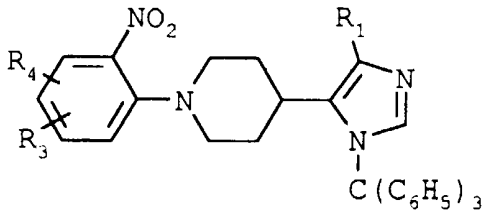
que l'on soumet à une hydrogénation catalytique.

3. Procédé de préparation des composés de formule (Ib)



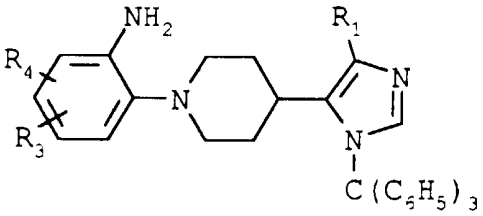
(Ib)

dans laquelle R_1, R_3, R_4 et A sont tels que définis dans la revendication 1, procédé caractérisé en ce qu'on traite le composé de formule (IV) par du chlorure de triphénylméthyle pour préparer un composé de formule (V)



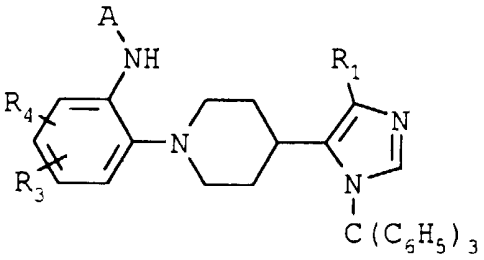
(V)

que l'on soumet à une hydrogénation catalytique et on obtient un composé de formule (VI)



(VI)

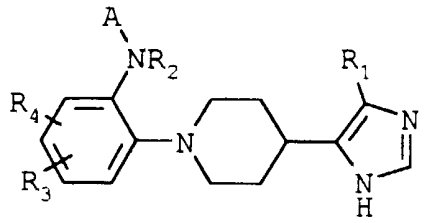
puis on introduit A par acylation ou sulfonylation, éventuellement suivie d'une réduction du groupe acyle ainsi introduit et on obtient un composé de formule (VII)



(VII)

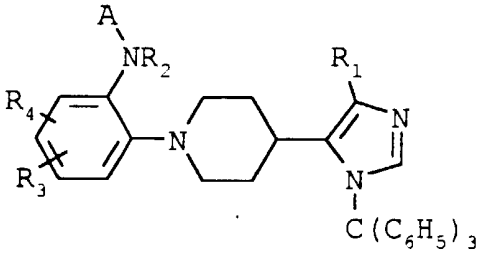
dont on déprotège le noyau imidazole.

4. Procédé de préparation des composés de formule (Ic)



(Ic)

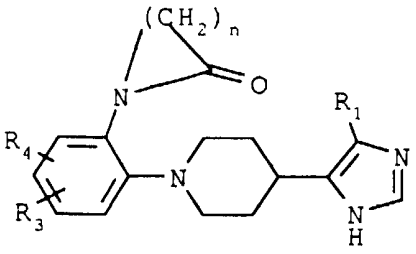
dans laquelle R_1, R_2, R_3, R_4 et A sont tels que définis dans la revendication 1, procédé caractérisé en ce que soit on réalise une alkylation réductive du composé de formule (VI), soit on fait réagir un composé de formule (VII) avec un composé de formule R_2X dans laquelle R_2 représente un groupe (C_1-C_4)alkyle et X un atome d'halogène
pour préparer un composé de formule (VIII)



(VIII)

dont on déprotège le noyau imidazole.

5. Procédé de préparation des composés de formule (Id)



(Id)

qui correspond à un composé de formule (I) dans laquelle A et R_2 forment un cycle de type $-(CH_2)_nCO-$ où n peut prendre une valeur comprise entre 2 et 6, procédé caractérisé en ce qu'on fait réagir un composé de formule (VI) avec un composé de

formule $X(CH_2)_nCOCl$ dans laquelle X est un atome d'halogène et n tel que défini précédemment puis on traite le composé ainsi obtenu par de l'hydrure de sodium pour donner un composé dont on déprotège le noyau imidazole

6. Médicament caractérisé en ce qu'il contient un composé selon la revendication 1.

7. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient un composé selon la revendication 1 en association avec un excipient pharmaceutiquement acceptable.

REPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE PRELIMINAIRE

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

2765580

N° d'enregistrement national

FA 545107
FR 9708256

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendications concernées de la demande examinée
A	US 4 357 341 A (JEFFREY S. FEDAN ET AL.) * colonne 1 - colonne 2, ligne 17 * ---	1,6
A,D	EP 0 507 650 A (SYNTHELABO) * page 2 * * page 7 - page 8 * -----	1,6

DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CL.6)

C07D

1

Date d'achèvement de la recherche: 3 avril 1998

Examinateur: Kyriakakou, G

CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES

X : particulièrement pertinent à lui seul
Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie
A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général
O : divulgation non-écrite
P : document intercalaire

T : théorie ou principe à la base de l'invention
E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure.
D : cité dans la demande
L : cité pour d'autres raisons

& : membre de la même famille, document correspondant

EPO FORM 1503 03.82 (P04C13)