RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication : **2 526 794**
(A n'utiliser que pour les commandes de reproduction).

A1

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

(21) **N° 83 07923**

(54) **Procédé de préparation d'acides mercaptotétrazolylalcanohydroxamiques, nouveaux produits ainsi obtenus et leur utilisation pour le traitement de l'alcoolisme et comme intermédiaires.**

(51) Classification internationale (Int. Cl. ³). C 07 D 257/04; A 61 K 31/41.

(22) Date de dépôt..... 11 mai 1983.
(33) (32) (31) Priorité revendiquée : *JP, 13 mai 1982, n° 81128/1982.*

(41) Date de la mise à la disposition du public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 46 du 18-11-1983.

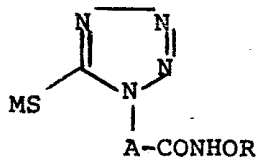
(71) Déposant : Société dite : SHIONOGI & CO., LTD. — JP.

(72) Invention de : Wataru Nagata et Tsutomu Aoki.

(73) Titulaire :

(74) Mandataire : Novapat, cabinet Chereau,
107, bd Péreire, 75017 Paris.

La présente invention se rapporte à un dérivé d'acide tétrazolealcanohydroxamique représenté par la formule suivante :



où A est un groupe alkylène;

M est un atome d'hydrogène ou un atome de métal léger; et

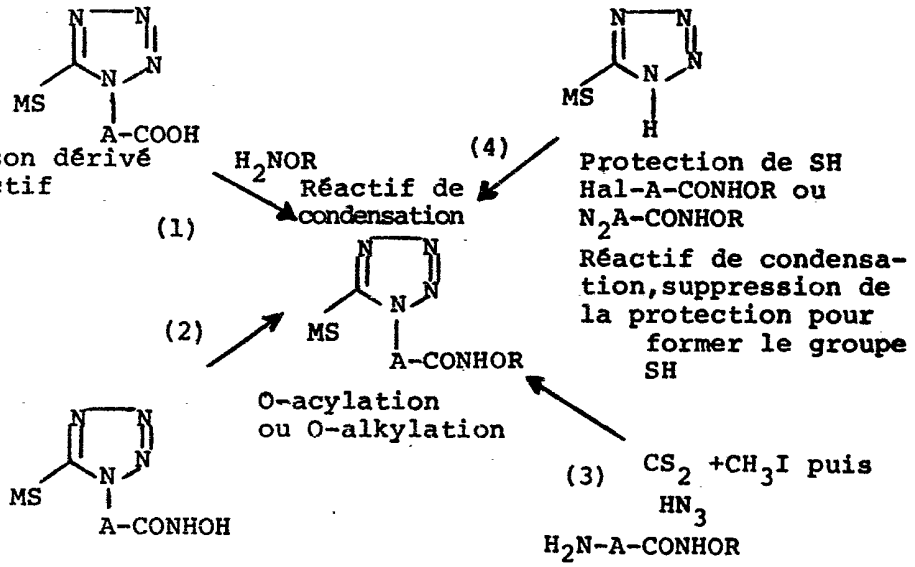
R est un atome d'hydrogène, un groupe alkyle ou un groupe de protection du radical hydroxy.

Dans la formule ci-dessus, A est un groupe alkylène à chaîne droite ou ramifiée, par exemple un groupe alkylène ayant 1 à 3 atomes de carbone, M est un atome d'hydrogène ou un atome de métal léger, par exemple le lithium, le sodium, le potassium, le calcium, l'aluminium, etc., R est un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur, par exemple un groupe alkyle ayant 1 à 5 atomes de carbone, ou un groupe de protection du radical hydroxy, par exemple un groupe alcanoyle ayant 1 à 6 atomes de carbone, un groupe tertio-alkyle ayant 4 à 7 atomes de carbone, un groupe aralkyle ou aryle monocyclique à substitution

éventuelle, par exemple alkyle ou alcoxy ayant 1 à 3 atomes de carbone, nitro, halogène, phényle ou analogues.

Ces dérivés d'acide tétrazolealcanohydroxamique sont utiles comme additifs à des résines synthétiques, comme produits pharmaceutiques pour le traitement de l'alcoolisme, à une dose quotidienne orale de 500 mg à 2 g, et comme matière de départ pour des produits chimiques pour l'agriculture pour des produits pharmaceutiques fortement efficaces, par exemple des céphalosporines.

Les composés de la présente invention peuvent être synthétisés selon les réactions du schéma suivant en utilisant un procédé classique dans la technique.



1. Selon un des procédés de synthèse, un acide 5-mercapto-1H-tétrazole-1-alcanoïque est dissous dans un solvant et mélangé avec un composé d'oxyamine H_2NOR en présence d'un réactif de condensation, par exemple la N,N'-dicyclohexylcarbodiimide, la 2-éthoxy-1-éthyl-1,2-dihydroquinoléine, le N,N'-carbonyldiimidazole etc., en présence d'une base aromatique à une température entre -50°C et 100°C pendant un temps compris entre 10 minutes et 10 heures.

De manière semblable, un ester réactif peut être utilisé à la place de l'acide libre, par exemple, un

énolester, par exemple un ester vinylique, un ester isopropénylique, etc.,un ester arylique, par exemple un ester phénylique, un ester halophénylique, un ester nitrophénylique, un ester hétérocyclique, par exemple un ester pyridylique, un ester benzotriazolylique, un ester avec un composé N-hydroxylé par exemple la N-hydroxysuccinimide, la N-hydroxyphtalimide, ou un thiolester, par exemple un ester de méthylthiol, un ester de tétrazolylthiol, ou analogues, de l'acide tétrazole-1-alcanoïque.

En outre, un halogénure, un anhydride symétrique ou un anhydride mixte avec un acide carbonique, l'acide sulfurique, l'acide phosphorique, un acide carboxylique, un acide sulfonique ou analogues peut être aussi utilisé, si on l'exige, le groupe mercapto pouvant être protégé de manière classique, en présence d'un produit de balayage d'acide, par exemple une base minérale, une amine tertiaire, une base aromatique, l'oxirane, un adsorbant ou analogues, en tant que réactif de condensation dans un solvant, à une température de préférence entre -50°C et 30°C, par exemple, pendant 10 minutes à 10 heures.

Des procédés équivalents comprennent les procédés suivants :

2. Quand R est l'hydrogène, l'acide mercapto-1H-tétrazole-1-alcanohydroxamique est acylé ou alkylé de manière classique pour former la matière correspondante O-acylée ou O-alkylée. Dans l'alkylation, le groupe mercapto est de préférence protégé et ultérieurement on supprime la protection.

3. Un dérivé d'acide aminoalcanohydroxamique peut être traité avec du sulfure de carbone et de l'iodure de méthyle dans un milieu basique et puis avec de l'acide azothydrique, par exemple à une température comprise entre la température ambiante et 100°C d'une manière classique.

4. Le 5-mercapto-1H-tétrazole, protégé sur son groupe mercapto sous la forme d'un thiolester ou d'un thioéther, est traité avec un haloalcanooxamate ou un

diazoalcanooxamate en présence d'un réactif de condensation,par exemple un hydrure de métal alcalin ou un alkylate de métal alcalin, une trialkylamine, une base aromatique, à une température comprise par exemple entre -20°C et 50°C. Le groupe de protection du radical mercapto est alors retiré de manière classique.

Les réactions auxquelles on s'est référé ci-dessus sont généralement réalisées à une température comprise entre -30°C et 100°C, de préférence entre -20°C et 50°C pendant un temps compris entre 10 minutes et 10 heures dans un solvant, si on l'exige dans des conditions anhydres, selon un procédé classique, par exemple une protection du milieu réactionnel par un milieu anhydre ou un gaz inerte, une agitation, etc. Le solvant pour la réaction peut être un solvant industriel appartenant aux hydrocarbures (par exemple le pentane, l'hexane, l'octane, le benzène, le toluène, le xylène),des halohydrocarbures (le dichlorométhane, le chloroforme, le tétrachlorure de carbone, le dichloroéthane, le trichloroéthane, le chlorobenzène) un éther (par exemple l'éther diéthylique, l'éther de méthyle et d'isobutyle, le dioxane, le tétrahydrofurane),une cétone (par exemple l'acétone, la méthyléthylcétone, la cyclohexanone), un ester (par exemple l'acétate d'éthyle, l'acétate d'isobutyle, le benzoate de méthyle), un hydrocarbure nitré (par exemple le nitrométhane, le nitrobenzène),un nitrile (par exemple l'acétonitrile, le benzonitrile), une amide (par exemple la formamide, l'acétamide, la diméthylformamide, la diméthylacétamide, l'hexaméthylphosphorotriamide), un sulfoxyde (par exemple le diméthylsulfoxyde, le 1,1-dioxyde de thiane), un acide carboxylique (par exemple l'acide formique, l'acide acétique, l'acide propionique), une base organique (par exemple la diéthylamine, la triéthylamine, la pyridine, la picoline, la collidine, la quinoléine), un alcool (par exemple le méthanol, l'éthanol, le propanol, l'hexanol, l'octanol, l'alcool benzylique), de l'eau ou analogues ou un mélange de plus de deux des solvants industriels ci-dessus, lorsque cela est approprié pour la réaction à utiliser.

Le produit des réactions ci-dessus peut être isolé en retirant des matières de départ n'ayant pas réagi, des sous-produits, des solvants ou analogues, par extraction, évaporation, lavage, concentration, précipitation, filtration, séchage ou autre procédé classique analogue, et puis purifié par exemple par adsorption, élution, distillation, précipitation, séparation, chromatographie ou un mode opératoire de traitement classique analogue.

Des composés spécifiques selon la présente invention comprennent le composé (I) dans lequel :

M=H, A=CH_2, R=H;

M=Na, A=CH_2, R=H;

M=K, A=CH_2, R=H;

M=H, A=CH_2, R=CH_3;

M=Na; A=CH_2, R=CH_3;

M=K, A=CH_2, R=CH_3;

M=H, A=CH_2, R=C_2H_5;

M=Na, A=CH_2, R=C_2H_5;

M=H, A=CH_2, R=$CH(CH_3)_2$;

M=Na, A=CH_2, R=$CH(CH_3)_2$;

M=H, A=CH_2, R=$CH_2C_6H_4OCH_3$-p ;

M=Na, A=CH_2, R=$CH_2C_6H_4OCH_3$-p;

M=H, A=$CH(CH_3)$, R=H;

M=H, A=CH_2CH_2, R=CH_3;

M=Na; A=CH_2CH_2, R=CH_3;

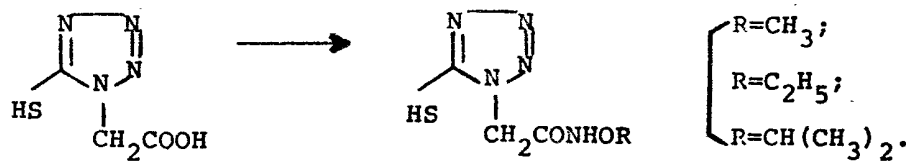
M=K, A=CH_2CH_2, R=CH_3; ou

M=H, A=$C(CH_3)_2$, R=CH_3;

Les exemples suivants sont donnés pour illustrer les exemples de réalisations de la présente invention. Les abréviations utilisées sont celles classiques dans la technique.

EXEMPLE 1

Ester méthylique d'acide α-(5-mercapto-1H-tétrazol-1-yl)-acétohydroxamique



(Acide libre et N,N'-carbonyldiimidazole)

A une solution, agitée et refroidie par de la glace, d'acide 5-mercapto-1H-tétrazole-1-acétique (9,6 g) dans de la N,N-diméthylformamide (60 ml), on ajoute du N,N'-carbonyldiimidazole (11,6 g) et le mélange est agité à 0°C pendant 1 heure. Dans ce mélange, on ajoute une solution de chlorhydrate de méthoxyamine (11,6 g) dans un mélange de N,N-diméthylformamide (45 ml) et de solution méthanolique de méthylate de sodium 4,6 N (28,5 ml), et tout le mélange est agité en refroidissant par de la glace pendant 1 heure. Le mélange réactionnel est déversé sur de l'eau et de la glace et extrait avec un mélange d'acétate d'éthyle et de méthyléthylcétone (2 : 1). La solution d'extrait est lavée avec de l'eau, séchée et concentrée sous vide. Le résidu est cristallisé dans un mélange d'acétone et d'éther pour donner l'ester méthylique d'acide 5-mercapto-1H-tétrazole-1-acétohydroxamique (7,73 g), p.f. 175 - 176°C (décomposition).

IR (Nujol) ν : 3120, 1670 cm^{-1}.

RMN (CD_3COCD_3) δ: 3,77 (s, 3H), 5,08 (large, 2H).

De manière semblable à ce qu'on a indiqué ci-dessus, mais en remplaçant le chlorhydrate de méthoxyamine par l'équivalent molaire d'acétate d'éthoxyamine ou de sulfate d'isopropoxyamine, on peut préparer l'ester correspondant éthylique ou isopropylique de l'acide hydroxyamique.

Ester éthylique RMN ($CDCl_3$+CD_3OD) δ: 1,13 (t, J=6Hz, 3H),

3,88 (q, J=6Hz, 2H), 5,08 (s, 2H).

Ester isopropylique RMN ($CDCl_3$+CD_3OD) δ : 1,20 (d, J=7Hz), 6H), 4,02 (septet, J=7Hz, 1H), 5,10 (s, 2H).

(Acide libre et N,N'-dicyclohexylcarbodiimide)

Dans une solution, agitée et refroidie par de la glace, d'acide 5-mercapto-1H-tétrazole-1-acétique (320 mg) dans du méthanol (3 ml), on ajoute de la triéthylamine (0,33 ml) et de la N,N'-dicyclohexylcarbodiimide (495 mg) et le mélange est agité pendant 7 heures. A cette solution, on ajoute une solution de chlorhydrate de méthoxyamine (33,4 mg) et de triéthylamine (56 µl) dans du méthanol (0,3 ml). Après l'addition d'une autre quantité de N,N'-dicyclohexylcarbodiimide (124 mg), on laisse reposer le mélange à la température ambiante toute la nuit. Le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite jusqu'à environ 1 ml et puis dilué avec de l'acétate d'éthyle (8 ml) et une solution à 5 % de bicarbonate de sodium (7 ml). Après que le solide séparé (461 mg) a été retiré par filtration, le filtrat est saturé de chlorure de sodium et dilué avec un mélange d'acétate d'éthyle-méthyléthylcétone (1 : 1). Le mélange est acidifié jusqu'à un pH de 1 avec de l'acide chlorhydrique et extrait avec de l'acétate d'éthyle. L'extrait est séché sur du sulfate de magnésium et concentré sous pression réduite pour donner l'ester méthylique d'acide 5-mercapto-1H-tétrazole-1-acétohydroxamique (375 mg) identique au produit préparé avec le N,N'-carbonyldiimidazole.

(Chlorure d'acide)

Dans une solution, refroidie par de la glace, d'acide 5-mercapto-1H-tétrazole-1-acétique (160 mg) dans de l'acétonitrile (3,2 ml), on ajoute de la tri-n-butylamine (476 µl) et de l'oxychlorure de phosphore (183 µl). Après une agitation pendant 80 minutes, on ajoute à la solution ci-dessus une solution de chlorhydrate de méthoxyamine (167 mg) et de la tri-n-butylamine (476 µl) dans de l'hexaméthylphosphorotriamide. Après une agitation pendant encore 1 heure à 0°C le mélange est extrait avec une solution aqueuse à 5 % de bicarbonate de sodium (40 ml). La

solution d'extrait est lavée avec de l'acétate d'éthyle, acidifiée avec de l'acide chlorhydrique concentré jusqu'à un pH de 2,5, saturée avec du chlorure de sodium et extraite avec de la méthyléthylcétone. L'extrait est séché sur du sulfate de magnésium et concentré pour donner de l'ester méthylique d'acide 5-mercapto-1H-tétrazole-1-acétohydroxamique (134 mg), p.f. 165 - 167°C (décomposition).

De manière semblable à celle ci-dessus, mais en remplaçant l'oxychlorure de phosphore par la triphénylphosphine (1,2 équivalent molaire) et le tétrachlorure de carbone (320 mg) et du fait que le chlorure d'acide est formé en présence de méthoxyamine libre dans de la N,N-diméthylformamide (2,5 ml), on peut obtenir le même produit avec un fort rendement.

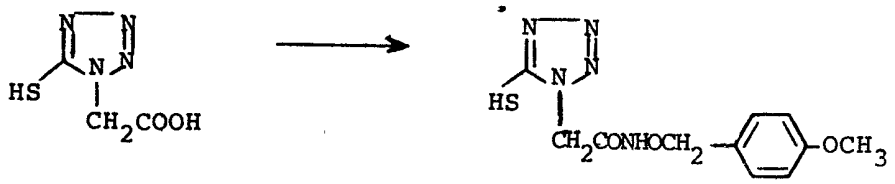
(Anhydride mixte)

A une solution, refroidie jusqu'à -28°C à -35°C, d'acide 5-mercapto-1H-tétrazole-1-acétique (0,8 g) dans du tétrahydrofurane (40 ml), on ajoute de la N-méthylmorpholine (1,26 ml) et du chloroformiate d'éthyle (0,62 ml). Après agitation pendant 1 heure,on ajoute au mélange à -50°C une solution de chlorhydrate de méthoxyamine (0,34 g) et de N-méthylmorpholine (0,71 ml) dans du tétrahydrofurane (11 ml). Après 2 heures d'agitation à environ -30°C, le mélange est concentré sous pression réduite, et le mélange résultant est dilué avec de l'eau (50 ml) et de l'acétate d'éthyle (50 ml). Le mélange est acidifié à un pH de 2 avec de l'acide chlorhydrique et extrait à l'acétate d'éthyle. La solution d'extrait est séchée sur du sulfate de magnésium et concentrée pour donner l'ester méthylique d'acide 5-mercapto-1H-tétrazole-1-acétohydroxamique p.f. 165 - 167°C (décomposition).

De manière semblable à celle ci-dessus, mais en remplaçant le chloroformiate d'éthyle par du chlorophosphonate de diphényle, la N-méthylmorpholine par la tri-n-butylamine (2 équivalents molaires) et le tétrahydrofurane par de l'acétonitrile, on peut préparer le même produit.

EXEMPLE 2

(1) Ester p-méthoxybenzylique d'acide α-(5-mercapto-1H-tétrazol-1-yl)acétohydroxamique



Dans une solution, refroidie par de la glace, d'acide 5-mercapto-1H-tétrazole-1-acétique (4,4 g) dans de la N,N-diméthylformamide (40 ml), on ajoute du N,N'-carbonyldiimidazole (4,86 g) et le mélange est agité sous de l'azote pendant 1 heure. Dans cette solution, on ajoute une solution de p-méthoxybenzyloxyamine (7,9 g) dans de la N,N-diméthylformamide (10 ml), et le mélange est agité en refroidissant par de la glace pendant 45 minutes. Le mélange réactionnel est déversé sur de l'eau et de la glace contenant de l'acide chlorhydrique et extrait à l'acétate d'éthyle. La solution d'extrait est lavée avec de l'eau, séchée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est cristallisé dans un mélange d'acétone et d'éther pour donner le composé indiqué en titre (7,3 g), p.f. 167 - 168°C.

IR (Nujol) ν: 3060, 1630, 1605 cm^{-1}.

RMN (CD_3COCD_3) δ: 3,80 (s, 3H), 4,90 (s, 2H), 5,06 (large s, 2H), 6,97d + 7,46d (ABq, J=9Hz, 4H).

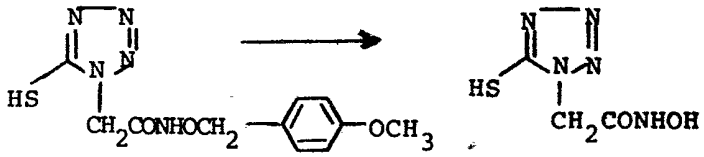
(p-méthoxybenzyloxyamine, une des matières de départ)

A une solution de N-hydroxyphtalimide (11,1 g) et de bromure de p-méthoxybenzyle (13,7 ml) dans de la N,N-diméthylformamide (100 ml), on ajoute de la triéthylamine (6,8 g), et le mélange est agité à la température ambiante pendant 1 heure et entre 60 et 70°C pendant 1 heure. Le mélange réactionnel est déversé dans de l'eau et de la glace et extrait à l'acétate d'éthyle. La solution d'extrait est lavée avec de l'acide chlorhydrique dilué et de

l'eau, séchée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est cristallisé dans du méthanol pour donner la N-p-méthoxybenzyloxyphtalimide (17 g), p.f. 139 - 141°C.
IR (Nujol) ν : 1720 cm^{-1}
RMN ($CDCl_3$) δ: 3,80 (s, 3H), 5,16 (s, 2H), 6,96d + 7,55d (ABq, J=9Hz, 4H), 7,83 (s, 4H).

A une solution de N-p-méthoxybenzyloxyphtalimide (10,55 g), préparée comme ci-dessus, dans un mélange de N,N-diméthylformamide (70 ml) et de méthanol (20 ml), on ajoute de l'hydrate d'hydrazine (3,7 ml) en agitant à la température ambiante et le mélange est agité pendant 1 heure à la même température. Ensuite, le mélange est mélangé avec de l'acide chlorhydrique 2N (61,5 ml) et agité pendant 20 minutes à la même température. Le mélange réactionnel est dilué avec de l'eau (30 ml) et les cristaux séparés sont retirés par filtration. Le filtrat est lavé avec de l'acétate d'éthyle, rendu alcalin avec du carbonate de potassium et extrait à l'acétate d'éthyle. La solution d'extrait est lavée avec de l'eau, séchée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est la p-méthoxybenzyloxyamine recherchée (6,09 g).
IR (film) ν: 3400, 3280, 1660, 1600, 1580 cm^{-1}
RMN ($CDCl_3$) δ : 3,78 (s, 3H), 4,63 (s, 2H), 5,33 (large s, 2H), 6,91d + 7,33d (ABq, J=9Hz, 4H).

(2) Acide α-(5-mercapto-1H-tétrazol-1-yl)acétohydroxamique



Dans un solvant mélangé, formé d'acide trifluoroacétique (15 ml) et d'anisol (15 ml), on ajoute l'ester p-méthoxybenzylique d'acide 5-mercapto-1H-tétrazole-1-acétohydroxamique (3 g), et le mélange est agité à la température ambiante pendant 2 heures sous de l'azote gazeux. Le mélange réactionnel est concentré sous pres-

sion réduite, la matière résultante est dissoute dans l'eau et on la fait passer à travers une colonne d'adsorbant formé de résine synthétique (dite Diaion HP-20 distribuée par la société dite Mitsubishi Chemical K.K.) (95 ml). La résine est lavée avec de l'eau. Les fractions contenant le produit principal sont combinées et concentrées sous pression réduite. Le solide résultant est cristallisé dans un mélange d'éther et d'hexane pour donner le composé indiqué en titre (1,83 g). p.f. 105 - 107°C.

IR (Nujol) ν : 3100, 1655 cm^{-1}.

RMN (CD_3COCD_3) δ: 5,08 (large s, 2H).

EXEMPLE 3

1-N-méthoxycarbamoylméthyl-1H-tétrazol-5-ylmercaptide de sodium

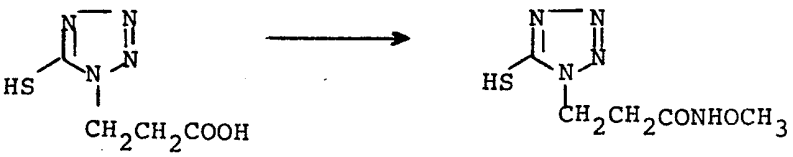
Une solution d'ester méthylique d'acide 5-mercapto-1H-tétrazole-1-acétohydroxamique (945 mg) et de bicarbonate de sodium (420 mg) dans l'eau (30 ml) est congelée et lyophilisée toute la nuit pour donner le sel de sodium hygroscopique d'ester méthylique d'acide 5-mercapto-1H-tétrazole-1-acétohydroxamique sous forme de solide à aspect de mousse.

IR (Nujol) ν : 3300br, 1670br cm^{-1}.

RMN (D_2O) δ : 4,19 (s, 3H), 5,47 (s, 2H).

EXEMPLE 4

Ester méthylique d'acide β-(5-mercapto-1H-tétrazol-1-yl) propiohydroxamique



A une solution, agitée et refroidie par de la

glace, d'acide 5-mercapto-1H-tétrazole-1-propionique (1,04 g) dans de la N,N-diméthylformamide (60 ml), on ajoute du N,N'-carbonyldiimidazole (1,16 g). Après agitation pendant 15 minutes à 0°C,le mélange est mélangé avec une solution de chlorhydrate de méthoxyamine (600 mg) et de triéthylamine (720 mg) dans de la N,N-diméthylformamide (6 ml) et agitée pendant 1 heure à 0°C. Le mélange réactionnel est déversé dans de l'acide chlorhydrique dilué et extrait avec un mélange d'acétate d'éthyle et de méthyléthylcétone (2 : 1). Le solvant est évaporé à partir de l'extrait pour laisser l'ester méthylique d'acide 5-mercapto-1H-tétrazole-1-propionohydroxamique cristallin (1,2 g), p.f. 170 - 171°C (décomposition).

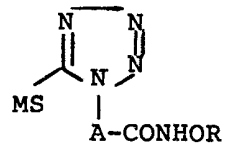
RMN (CD_3COCD_3) δ : 2,77 (large s, 2H), 3,66 (s, 3H), 4,52 (t, J=7Hz, 2H).

IR (Nujol) ν ; 3110, 1645 cm^{-1}.

La présente invention n'est pas limitée aux exemple de réalisation qui viennent d'être décrits, elle est au contraire susceptible de modifications et de variantes qui apparaîtront à l'homme de l'art.

REVENDICATIONS

1 - A titre de produit industriel nouveau, acide tétrazolylalcanohydroxamique ou son ester représenté par la formule suivante :



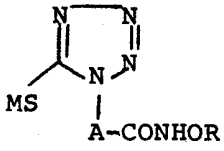
où A est un groupe alkylène;
M est un atome d'hydrogène ou de métal léger; et
R est un atome d'hydrogène, un groupe alkyle ou un groupe de protection du radical hydroxy.

2 - Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que A est le groupe méthylène ou éthylène.

3 - Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que R est l'hydrogène, le groupe méthyle, éthyle, isopropyle ou p-méthoxybenzyle.

4 - Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que M est l'hydrogène, le sodium ou le potassium.

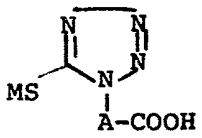
5 - Procédé de préparation d'un composé représenté par la formule suivante



où A, M et R sont comme définis dans la revendication 1, caractérisé en ce qu'il consiste à acyler un composé d'oxyamine ayant la formule suivante :

H_2NOR

où R est comme défini ci-dessus, ou son sel, avec un acide carboxylique représenté par la formule suivante :



où M et A sont comme définis ci-dessus, ou son dérivé réactif, en présence d'un réactif de condensation.

6 - Procédé selon la revendication 5, caractérisé en ce que l'acide carboxylique est sous la forme d'acide libre et le réactif de condensation est le N,N'-carbonyldiimidazole ou la N,N'-dicyclohexylcarbodiimide.

7 - Procédé selon la revendication 5, caractérisé en ce que le dérivé d'acide tétrazolealcanoïque est sous la forme de chlorure d'acide ou d'anhydride mixte.

8 - Procédé selon la revendication 5, caractérisé en ce que le dérivé d'acide tétrazolealcanoïque est sous la forme d'un ester réactif.

9 - Procédé selon la revendication 5, caractérisé en ce que le réactif de condensation est la N-méthylmorpholine, une trialkyl(inférieur)amine ou la N,N-diméthylformamide.

10 - Composition pharmaceutique pour le traitement de l'alcoolisme, caractérisée en ce qu'elle renferme, en tant qu'ingrédient actif, au moins un des acides tétrazolylalcanohydroxamiques ou leurs esters indiqués dans la revendication 1.