



(22) Date de dépôt/Filing Date: 1991/07/04

(41) Mise à la disp. pub./Open to Public Insp.: 1992/01/06

(45) Date de délivrance/Issue Date: 2005/10/18

(30) Priorités/Priorities: 1990/07/05 (90 08 538) FR;
1991/04/19 (91 04 882) FR

(51) Cl.Int.⁷/Int.Cl.⁷ C07D 417/10, A61K 31/395,
C07D 413/12, C07D 233/90, C07D 233/84,
C07D 403/12, C07F 7/10, C07D 403/10, C07D 401/10

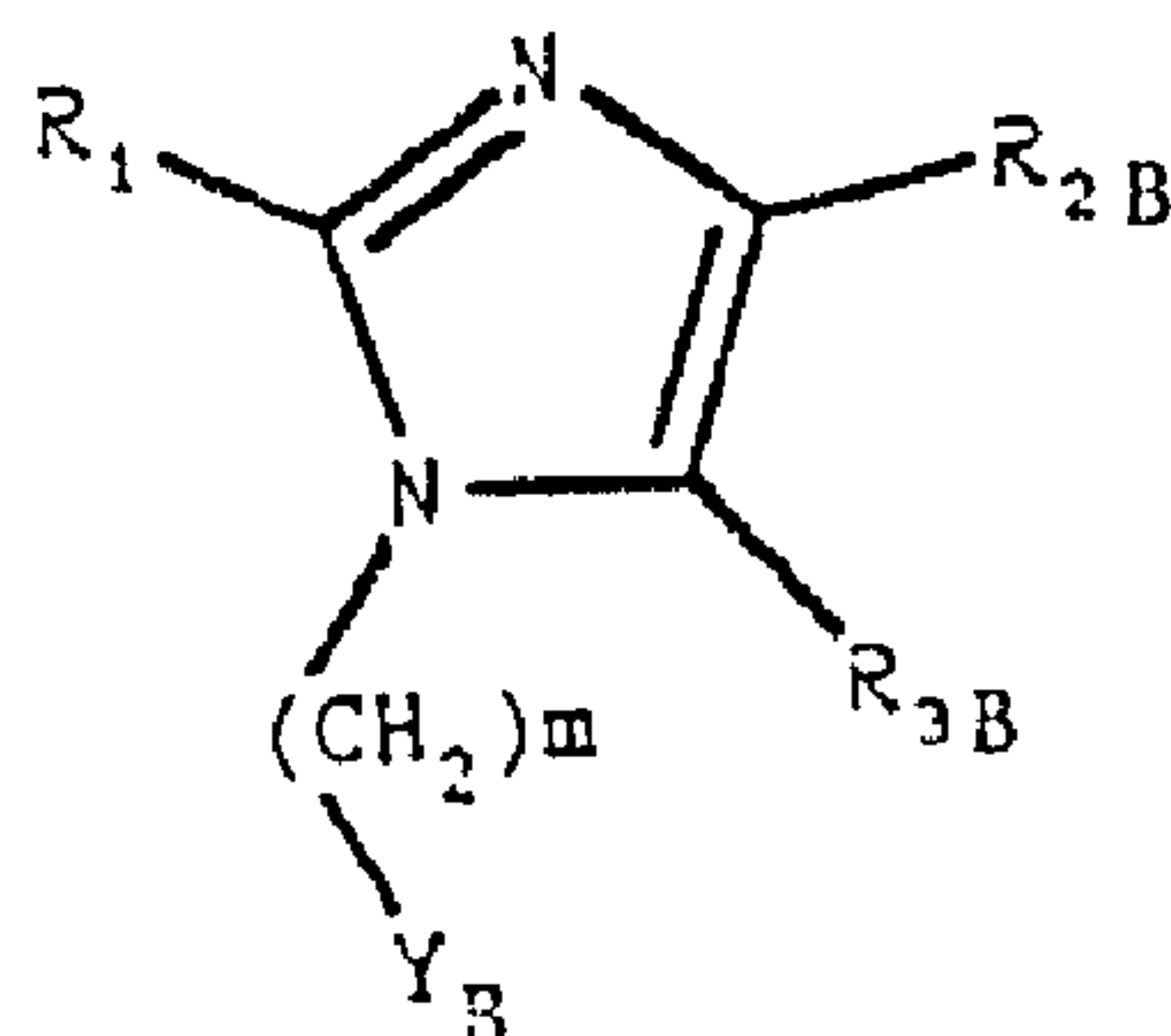
(72) Inventeurs/Inventors:
CAILLE, JEAN-CLAUDE, FR;
CORBIER, ALAIN, FR;
FORTIN, MICHEL, FR;
HAMON, GILLES, FR;
JOUQUEY, SIMONE, FR;
VEVERT, JEAN-PAUL, FR

(73) Propriétaire/Owner:
AVENTIS PHARMA S.A., FR

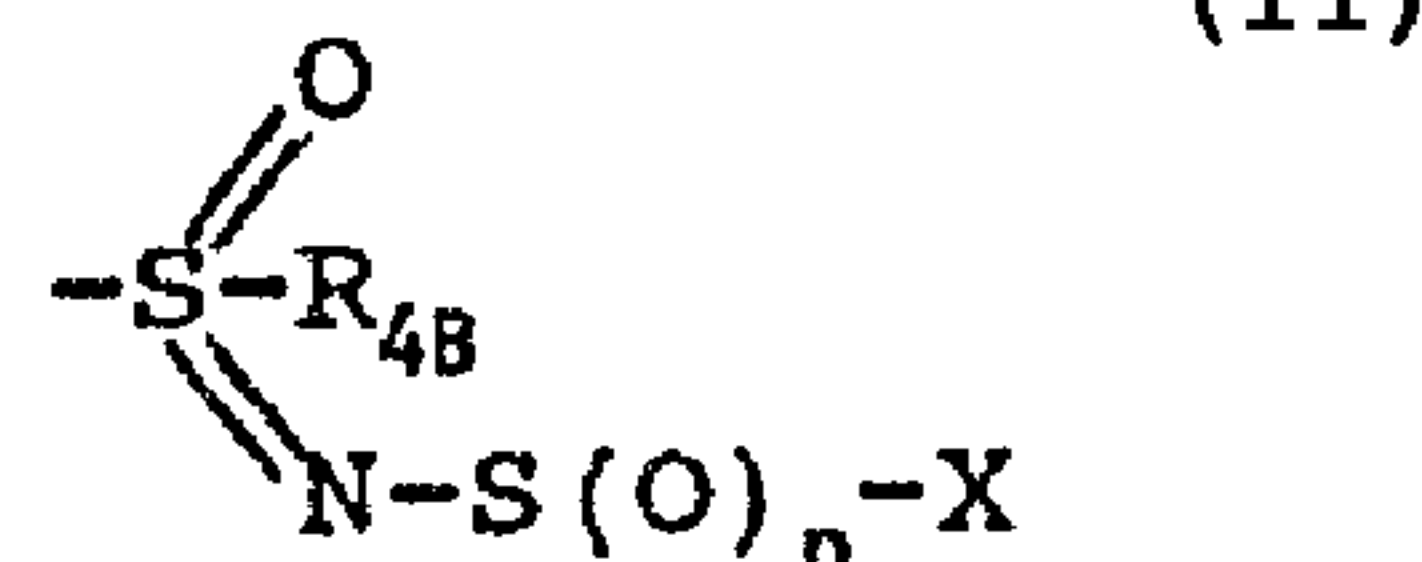
(74) Agent: ROBIC

(54) Titre : DERIVES SOUFRES DE L'IMIDAZOLE, LEUR PROCEDE DE PREPARATION, LES NOUVEAUX
INTERMEDIAIRES OBTENUS, LEUR APPLICATION A TITRE DE MEDICAMENTS ET LES COMPOSITIONS
PHARMACEUTIQUES LES RENFERMANT

(54) Title: SULPHURED IMADAZOLE DERIVATIVES, THEIR PREPARATION PROCESS, THE NEW INTERMEDIATES
OBTAINED, THEIR APPLICATION AS DRUGS AND THE PHARMACEUTICAL PREPARATIONS CONTAINING
THEM



(I_B)



(II)

(57) **Abrégé/Abstract:**

L'invention a pour objet les produits de formule (I_B) : (voir formule I_B) dans laquelle : R₁ représente un radical alkyle, alkényle, alkynyle ou alkylthio, éventuellement substitué, R_{2B} et R_{3B}, sont choisis parmi : a) l'atome d'hydrogène, les radicaux mercapto, formyle, acyle, carboxy libre, salifié ou estérifié, nitro, cyano, -PO₃(R)₂ dans lequel R représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou aryle, les radicaux amino ou carbamoyle éventuellement substitués par un ou deux radicaux choisis parmi les radicaux -(CH₂)_{m1}-S(O)_{m2}-X-R₁₀ tels que définis ci-dessous et les radicaux alkyle et alkynyle, b) les radicaux R_{4B} ; -S(O)_n R_{4B} ; (voir formule II) et -OR_{4B} dans lesquels : n représente les valeurs 0, 1 ou 2, X' représente un radical aryle éventuellement substitué et ou bien R_{4B} représente un radical -(CH₂)_{2m1}-S(O)_{m2}-X-R₁₀ dans lequel m1 représente un entier de 0 à 4, m2 représente un entier de 0 à 2 de préférence 2, et soit quand m1 est différent de 0, X-R₁₀ représente un radical amino éventuellement substitué, soit quelle que soit la valeur de m1, X représente une simple liaison ou les radicaux -NH-, -NH-CO- et -NH-CO-NH-, et R₁₀ représente un radical alkyle, alkényle ou aryle, ou bien R_{4B} représente l'atome d'hydrogène, ou des radicaux choisis parmi les radicaux alkyle, alkényle, alkynyle et acyle, ou bien R_{4B} représente un radical amino éventuellement substitué, c) le radical -S-S-R_{4B}' dans lequel R_{4B}' représente les valeurs définies pour R_{4B} à l'exception des radicaux amino et alcoxy, étant entendu que l'un au moins de R_{2B} et R_{3B} représente le radical -OR_{4B} ou l'un des radicaux : -S(O)_n R_{4B} ; (voir formule II) ou -S-S-R_{4B}', sachant que R_{2B} et R_{3B} ne peuvent pas représenter simultanément le radical -S-S-R_{4B}', m représente la valeur 0, 1 ou 2, Y_B représente le radical -Y_{1B}-B-Y_{2B} dans lequel : Y_{1B} représente un radical aryle monocyclique, B représente : soit une simple liaison entre Y_{1B} et Y_{2B}, soit l'un des radicaux divalents suivants : -CO-, -O-, -NH-CO-, -CO-NH- ou -O-(CH₂)_p- avec p représentant les valeurs 1, 2 ou 3, Y_{2B} représente : soit, quelque soit la valeur de B et Y_{2B} étant identique ou différent de Y_{1B}, les valeurs définies pour Y_{1B}, soit, si B

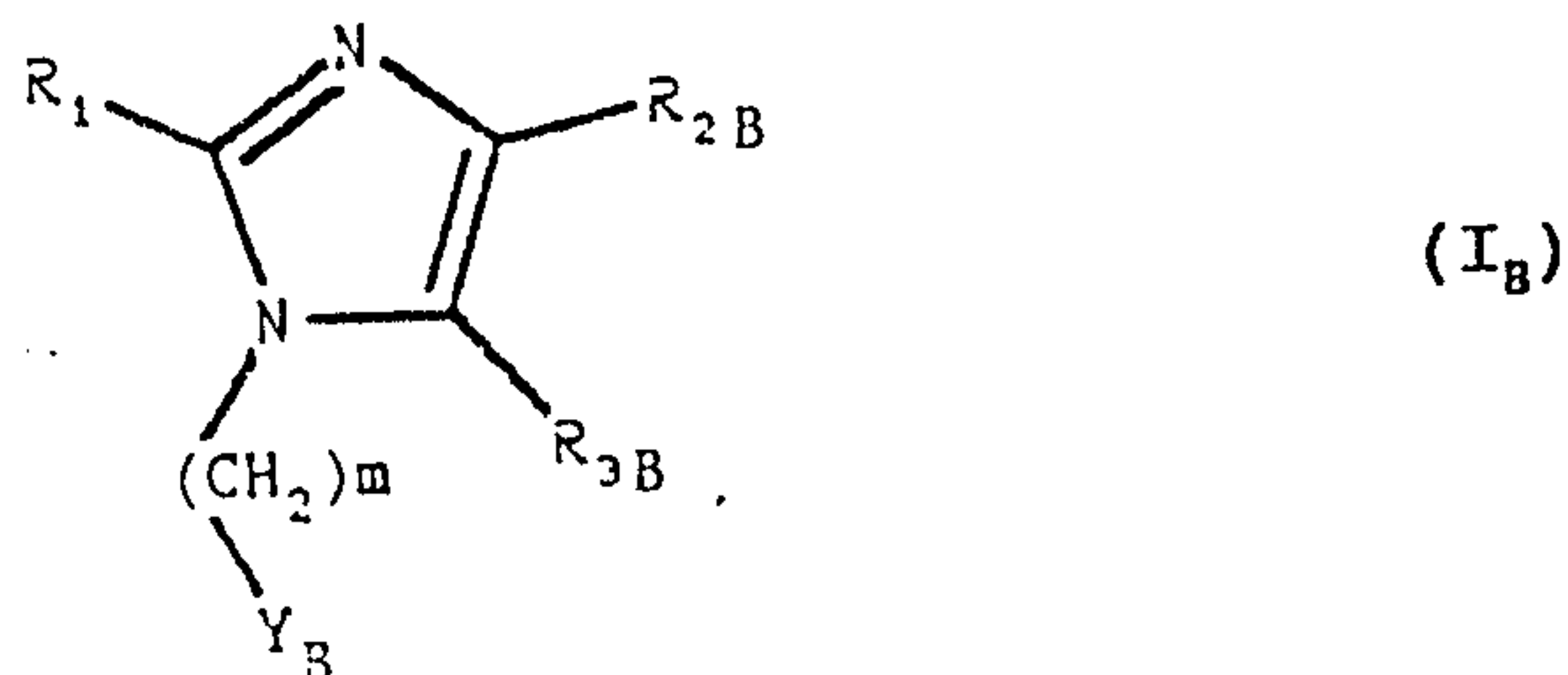


(57) Abrégé(suite)/Abstract(continued):

représente une simple liaison, un atome d'hydrogène, un radical cyano, carboxy libre, salifié ou estérifié, lesdits produits de formule (I_B) étant sous toutes les formes isomères racémiques, énantiomères et diastéréoisomères possibles, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I_B). Ces produits présentent d'intéressantes propriétés pharmacologiques qui justifient leur utilisation à titre de médicaments. L'invention concerne également un procédé pour la préparation desdits produits.

PRECIS DE LA DIVULGATION:

L'invention a pour objet les produits de formule (I_B) :



dans laquelle :

R₁ représente un radical alkyle, alkényle, alkynyle ou alkylthio, éventuellement substitué,

R_{2B} et R_{3B}, sont choisis parmi :

a) l'atome d'hydrogène, les radicaux mercapto, formyle, acyle, carboxy libre, salifié ou estérifié, nitro, cyano, -PO₃(R)₂ dans lequel R représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou aryle, les radicaux amino ou carbamoyle éventuellement substitués par un ou deux radicaux choisis parmi les radicaux -(CH₂)_{m1}-S(O)_{m2}-X-R₁₀ tels que définis ci-dessous et les radicaux alkyle et alkinyle,

b) les radicaux R_{4B} ; -S(O)_nR_{4B} ; $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{S}-\text{R}_{4B} \\ \parallel \\ \text{N}-\text{S}(\text{O})_n-\text{X} \end{array}$ et -OR_{4B}

dans lesquels :

n représente les valeurs 0, 1 ou 2,

X' représente un radical aryle éventuellement substitué et ou bien R_{4B} représente un radical -(CH₂)_{m1}-S(O)_{m2}-X-R₁₀ dans lequel m₁ représente un entier de 0 à 4, m₂ représente un entier de 0 à 2 de préférence 2, et

soit quand m₁ est différent de 0, X-R₁₀ représente un radical amino éventuellement substitué,

soit quelle que soit la valeur de m₁, X représente une simple liaison ou les radicaux -NH-, -NH-CO- et -NH-CO-NH-,

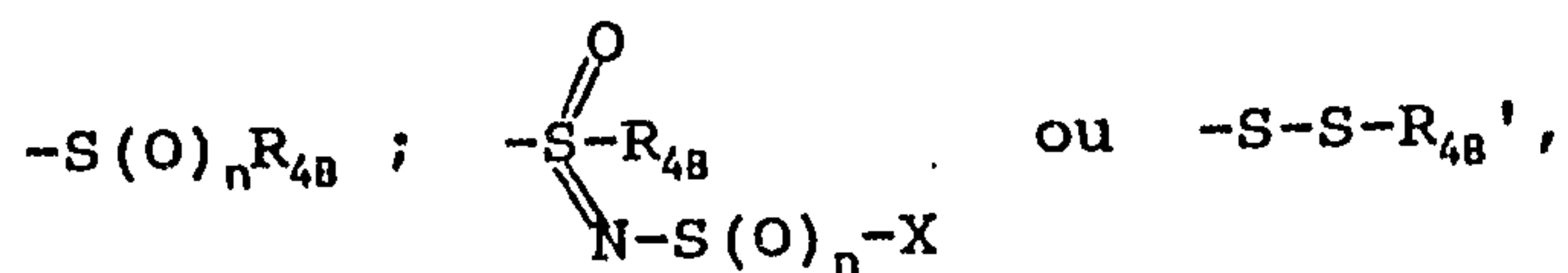
et R₁₀ représente un radical alkyle, alkényle ou aryle,

ou bien R_{4B} représente l'atome d'hydrogène, ou des radicaux choisis parmi les radicaux alkyle, alkényle, alkynyle et acyle,

ou bien R_{4B} représente un radical amino éventuellement substi-

tué,

c) le radical $-S-S-R_{4B}'$ dans lequel R_{4B}' représente les valeurs définies pour R_{4B} à l'exception des radicaux amino et alcoxy, étant entendu que l'un au moins de R_{2B} et R_{3B} représente le radical $-OR_{4B}$ ou l'un des radicaux :



sachant que R_{2B} et R_{3B} ne peuvent pas représenter simultanément le radical $-S-S-R_{4B}'$,

m représente la valeur 0, 1 ou 2,

Y_B représente le radical $-Y_{1B}-B-Y_{2B}$ dans lequel :

Y_{1B} représente un radical aryle monocyclique,

B représente :

soit une simple liaison entre Y_{1B} et Y_{2B} ,

soit l'un des radicaux divalents suivants : $-CO-$, $-O-$,

$-NH-CO-$, $-CO-NH-$ ou $-O-(CH_2)_p-$ avec p représentant les valeurs 1, 2 ou 3,

Y_{2B} représente :

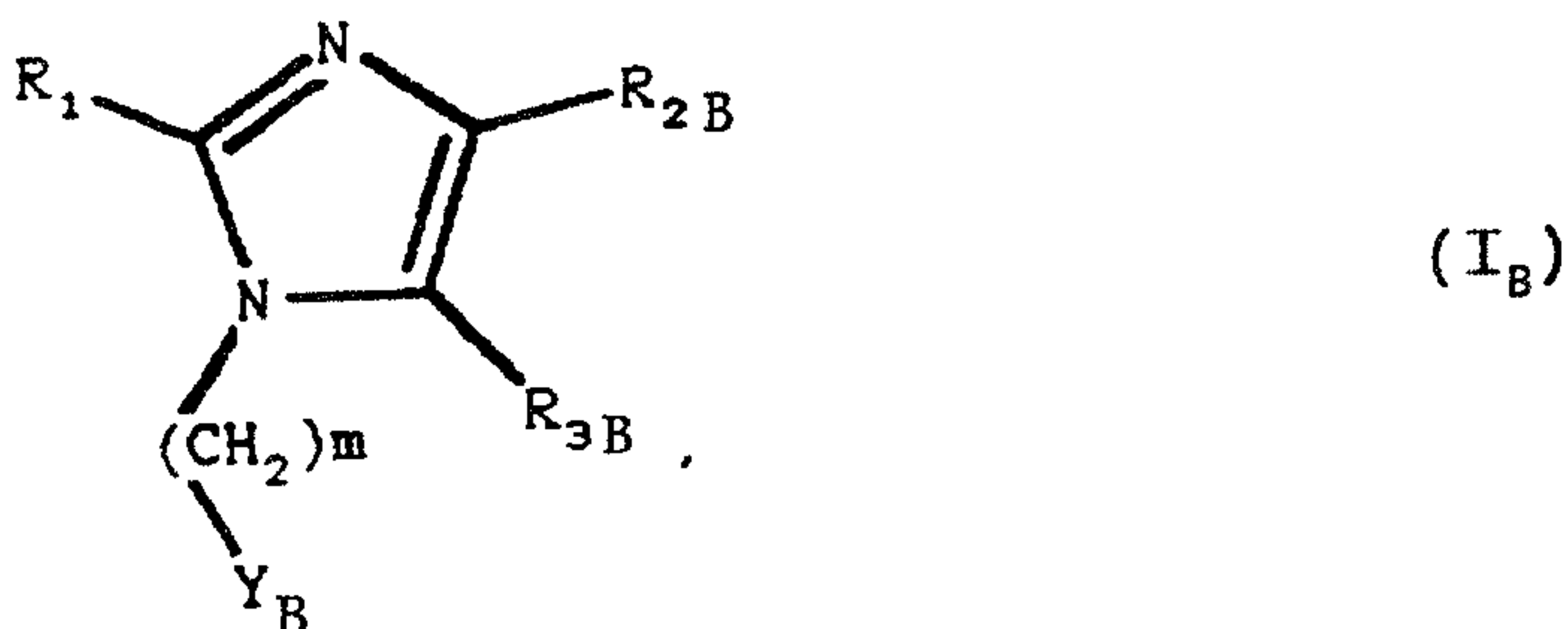
soit, quelque soit la valeur de B et Y_{2B} étant identique ou différent de Y_{1B} , les valeurs définies pour Y_{1B} ,

soit, si B représente une simple liaison, un atome d'hydrogène, un radical cyano, carboxy libre, salifié ou estérifié, lesdits produits de formule (I_B) étant sous toutes les formes isomères racémiques, énantiomères et diastéréoisomères possibles, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I_B) . Ces produits présentent d'intéressantes propriétés pharmacologiques qui justifient leur utilisation à titre de médicaments. L'invention concerne également un procédé pour la préparation desdits produits.

Nouveaux dérivés soufrés de l'imidazole, leur procédé de
préparation, les nouveaux intermédiaires obtenus, leur
application à titre de médicaments et les compositions
pharmaceutiques les renfermant.

La présente invention concerne de nouveaux dérivés soufrés de l'imidazole, leur procédé de préparation, les nouveaux intermédiaires obtenus, leur application à titre de médicaments et les compositions pharmaceutiques les renfermant.

La présente invention telle que décrite de façon
large ci-après a pour objet les produits de formule (I_B):



dans laquelle :

R₁ représente un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkylthio, chacun de ces radicaux étant linéaire ou ramifié et renfermant au plus 10 atomes de carbone, ou un radical cycloalkyle renfermant de 3 à 7 atomes de carbone, tous ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, alcoxy renfermant au plus 6 atomes de carbone, alkylthio, acyle, carboxy libre, salifié ou estérifié, cyano, nitro, amino éventuellement substitué par un ou deux radicaux alkyles identiques ou différents renfermant au plus 6 atomes de carbone, cycloalkyle renfermant de 3 à 7 atomes de carbone et aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, alkyle, alkényle et alcoxy renfermant au plus 6 atomes de carbone, haloalkyle, alkylthio, haloalkylthio, haloalcoxy, aryloxy, arylalcoxy, carbamoyle, acyle, acyloxy, carboxy libre, salifié ou estérifié, tétrazolyle, cyano, nitro, amino éventuellement substitué par un ou deux radicaux alkyles identiques ou différents

renfermant au plus 6 atomes de carbone et phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, alkyle et alcoxy renfermant au plus 4 atomes de carbone, trifluorométhyle, carboxy libre, salifié ou estérifié et tétrazolyle, R_{2B} et R_{3B} , identiques ou différents, sont choisis parmi :

a) l'atome d'hydrogène, les radicaux mercapto, formyle, acyle, carboxy libre, salifié ou estérifié, nitro, cyano, $-PO_3(R)_2$ dans lequel R représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou aryle, les radicaux amino ou carbamoyle éventuellement substitués par un ou deux radicaux choisis parmi le groupe $-(CH_2)_{m1}-S(O)_{m2}-X-R_{10}$ tel que défini ci-dessous et les radicaux alkyle et alkinyle, ayant au plus 4 atomes de carbone,

b) les radicaux R_{4B} ; $-S(O)_n R_{4B}$; $\begin{array}{c} O \\ || \\ -S-R_{4B} \\ || \\ N-S(O)_n-X' \end{array}$ et $-OR_{4B}$

dans lesquels :

n représente les valeurs 0, 1 ou 2,

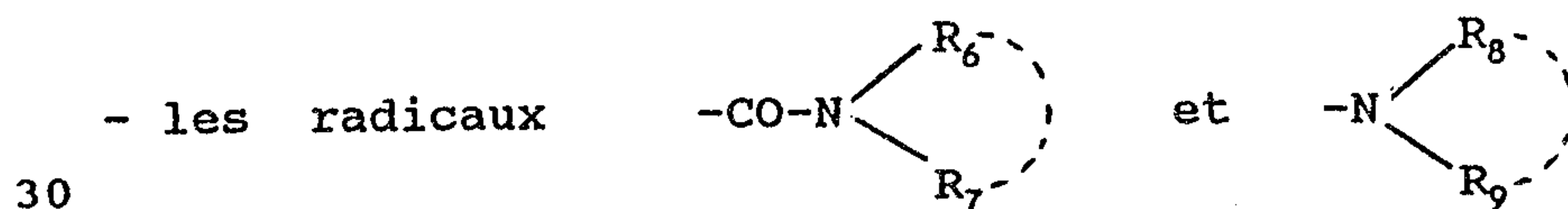
X' représente un radical aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, alkyle, alkényle et alcoxy renfermant au plus 6 atomes de carbone, haloalkyle, alkylthio, haloalkylthio, haloalcoxy, aryloxy, arylalcoxy, carbamoyle, acyle, acyloxy, carboxy libre, salifié ou estérifié, tétrazolyle, cyano, nitro, amino éventuellement substitué par un ou deux radicaux alkyles identiques ou différents renfermant au plus 6 atomes de carbone et phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, alkyle et alcoxy renfermant au plus 4 atomes de carbone, trifluorométhyle, carboxy libre, salifié ou estérifié et tétrazolyle, et ou bien R_{4B} représente un radical $-(CH_2)_{m1}-S(O)_{m2}-X-R_{10}$ dans lequel $m1$ représente un entier de 0 à 4, $m2$ représente un entier de 0 à 2 de préférence 2, et soit quand $m1$ est différent de 0,

$X-R_{10}$ représente un radical amino éventuellement substitué par un ou deux radicaux alkyle renfermant au plus 6

atomes de carbone,
soit quelle que soit la valeur de m_1 ,
X représente une simple liaison ou les radicaux -NH-,
-NH-CO- et -NH-CO-NH-,
5 et R_{10} représente un radical alkyle, alkényle ou aryle,
ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou
plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi
les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, alcoxy
renfermant au plus 6 atomes de carbone, alkylthio, acyle,
10 carboxy libre, salifié ou estérifié, cyano, nitro, amino
éventuellement substitué par un ou deux radicaux alkyles
identiques ou différents renfermant au plus 6 atomes de
carbone, cycloalkyle renfermant de 3 à 7 atomes de car-
bone et aryle éventuellement substitué par un ou plu-
15 sieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi
les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, alkyle,
alkényle et alcoxy renfermant au plus 6 atomes de car-
bone, haloalkyle, alkylthio, haloalkylthio, haloalcoxy,
aryloxy, arylalcoxy, carbamoyle, acyle, acyloxy, carboxy
20 libre, salifié ou estérifié, tétrazolyle, cyano, nitro,
amino éventuellement substitué par un ou deux radicaux
alkyles identiques ou différents renfermant au plus 6
atomes de carbone et phényle éventuellement substitué par
un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halo-
25 gène, les radicaux hydroxyle, alkyle et alcoxy renfermant
au plus 4 atomes de carbone, trifluorométhyle, carboxy
libre, salifié ou estérifié et tétrazolyle,
ou bien R_{4B} représente l'atome d'hydrogène, ou un radical
choisi parmi les radicaux alkyle, alkényle, alkynyle et acyle,
30 chacun de ces radicaux étant linéaire ou ramifié et renfermant
au plus 6 atomes de carbone, et étant éventuellement interrom-
pu par un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes
de soufre, d'oxygène ou d'azote,
ou bien R_{4B} représente un radical amino éventuellement substi-
35 tué par un ou deux radicaux alkyles identiques ou différents
renfermant au plus 6 atomes de carbone, un radical cycloalkyle
renfermant de 3 à 6 atomes de carbone ou un radical aryle, les
radicaux alkyle, alkényle, cycloalkyle et aryle étant éven-
tuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques

ou différents choisis parmi :

- les atomes d'halogène,
- les radicaux hydroxyle, haloalkyle, alkylthio, alkénylthio, alkynylthio, mercapto, acylthio, haloalkylthio, haloalcoxy,
- 5 cyano, azido, nitro,
- le radical $-O-Si(R_5)_3$ ou $-Si(R_5)_3$ dans lesquels R_5 représente un radical alkyle renfermant au plus 4 atomes de carbone,
- les radicaux aryle, arylalkyle, arylalkényle, arylthio, aryloxy et arylalcoxy dans lesquels, le cas échéant, les
- 10 radicaux alkyle, alkényle et alcoxy renferment au plus 6 atomes de carbone et le radical aryle est éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, alkyle, alkényle et alcoxy renfermant au plus 6 atomes
- 15 de carbone, haloalkyle, alkylthio, haloalkylthio, haloalcoxy, aryloxy, arylalcoxy, carbamoyle, acyle, acyloxy, carboxy libre, salifié ou estérifié, tétrazolyle, cyano, nitro, amino éventuellement substitué par un ou deux radicaux alkyles identiques ou différents renfermant au plus 6 atomes de car-
- 20 bone et phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, alkyle et alcoxy renfermant au plus 4 atomes de carbone, trifluorométhyle, carboxy libre, salifié ou estérifié et tétrazolyle,
- 25 - les radicaux alkyle, alkényle et alcoxy renfermant au plus 6 atomes de carbone, carboxy libre, salifié ou estérifié, tétrazolyle, acyle, formyle, acyloxy, $-SO_3H$, et



dans lesquels :

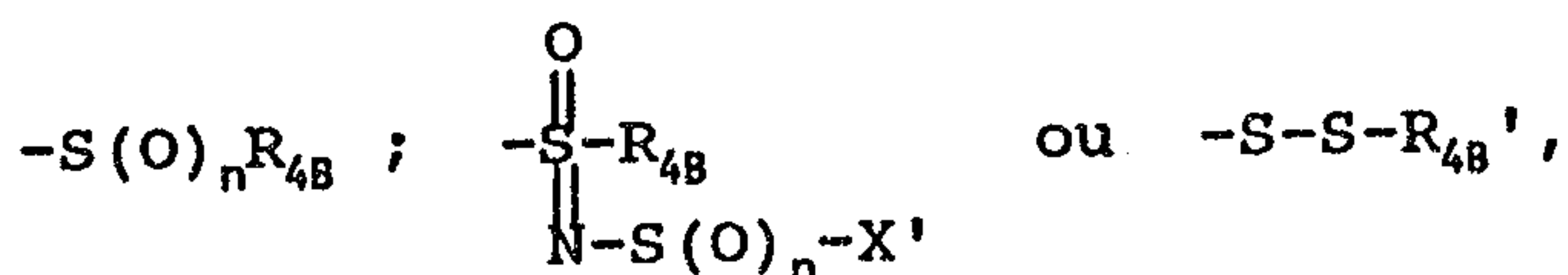
ou bien R_6 et R_7 ou R_8 et R_9 , identiques ou différents, sont choisis parmi :

- l'atome d'hydrogène,
- 35 - les acides aminés,
- les radicaux alkyle et alkényle renfermant au plus 6 atomes de carbone et éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène, le radical hydroxyle ou les radicaux alcoxy

renfermant au plus 6 atomes de carbone,
- les radicaux aryle, arylalkyle et arylalkényle dans lesquels
les radicaux alkyle et alkényle linéaires ou ramifiés renfer-
ment au plus 6 atomes de carbone, ces radicaux aryle, arylal-
5 kyle et arylalkényle étant tels que le radical aryle qu'ils
constituent ou qu'ils renferment représente un radical monocyc-
clique comprenant 5, 6 ou 7 chaînons ou un radical constitué
de cycles condensés comprenant 8 à 14 chaînons, ces radicaux
renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis
10 parmi les atomes d'oxygène, d'azote et de soufre, et étant
éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis
parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, nitro,
les radicaux alkyle, alkényle, haloalkyle, alcoxy et acyle,
ces radicaux renfermant au plus 6 atomes de carbone, amino
15 éventuellement substitué par un ou deux radicaux alkyles
identiques ou différents renfermant au plus 6 atomes de car-
bone, les radicaux carboxy libre, salifié ou estérifié, tétra-
zolye, aryle et arylalkyle, ces deux derniers radicaux étant
éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis
20 parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, trifluo-
rométhyle, nitro, carboxy libre, salifié ou estérifié et
tétrazolye,
- un radical $-(CH_2)_{m_1}-S(O)_{m_2}-X-R_{10}$ tel que défini ci-dessus,
ou bien R_6 et R_7 ou R_8 et R_9 forment respectivement avec l'atome
25 d'azote auxquels ils sont liés un radical monocyclique compre-
nant 5, 6 ou 7 chaînons ou un radical constitué de cycles
condensés comprenant 8 à 14 chaînons, ces radicaux identiques
ou différents renfermant éventuellement un ou plusieurs autres
hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote et de
30 soufre, et étant éventuellement substitués par un ou plusieurs
radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux
hydroxyle, nitro, les radicaux alkyle, alkényle, haloalkyle,
alcoxy et acyle, ces radicaux renfermant au plus 6 atomes de
carbone, amino éventuellement substitué par un ou deux radi-
35 caux alkyles identiques ou différents renfermant au plus 6
atomes de carbone, les radicaux carboxy libre, salifié ou
estérifié, tétrazolye, aryle et arylalkyle, ces deux derniers
radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs
radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux

hydroxyle, trifluorométhyle, nitro, carboxy libre, salifié ou estérifié et tétrazolyle,

ou bien R_8 et R_9 , identiques ou différents, représentent un radical acyle ou l'un de R_8 ou R_9 représente un radical car-
 5 bamoyle, alcoxycarbone ou benzyloxycarbone ou R_8 et R_9 forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical phtalimido ou succinimido,
 c) le radical $-S-S-R_{4B}'$ dans lequel R_{4B}' représente les valeurs définies pour R_{4B} à l'exception des radicaux amino et alcoxy,
 10 étant entendu que l'un au moins de R_{2B} et R_{3B} représente le radical $-OR_{4B}$ ou l'un des radicaux :



15 sachant que R_{2B} et R_{3B} ne peuvent pas représenter simultanément le radical $-S-S-R_{4B}'$,

m représente la valeur 0, 1 ou 2,

Y_8 représente le radical $-Y_{1B}-B-Y_{2B}$ dans lequel :

Y_{1B} représente un radical aryle monocyclique comprenant 5, 6 ou
 20 7 chaînons ou constitué de cycles condensés comprenant 8 à 10 chaînons, ces radicaux renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote et de soufre, et étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux que peuvent

25 représenter R_{2B} et R_{3B} ,

B représente :

soit une simple liaison entre Y_{1B} et Y_{2B} ,

soit l'un des radicaux divalents suivants : $-CO-$, $-O-$,

$-NH-CO-$, $-CO-NH-$ ou $-O-(CH_2)_p-$ avec p représentant les valeurs

30 1, 2 ou 3,

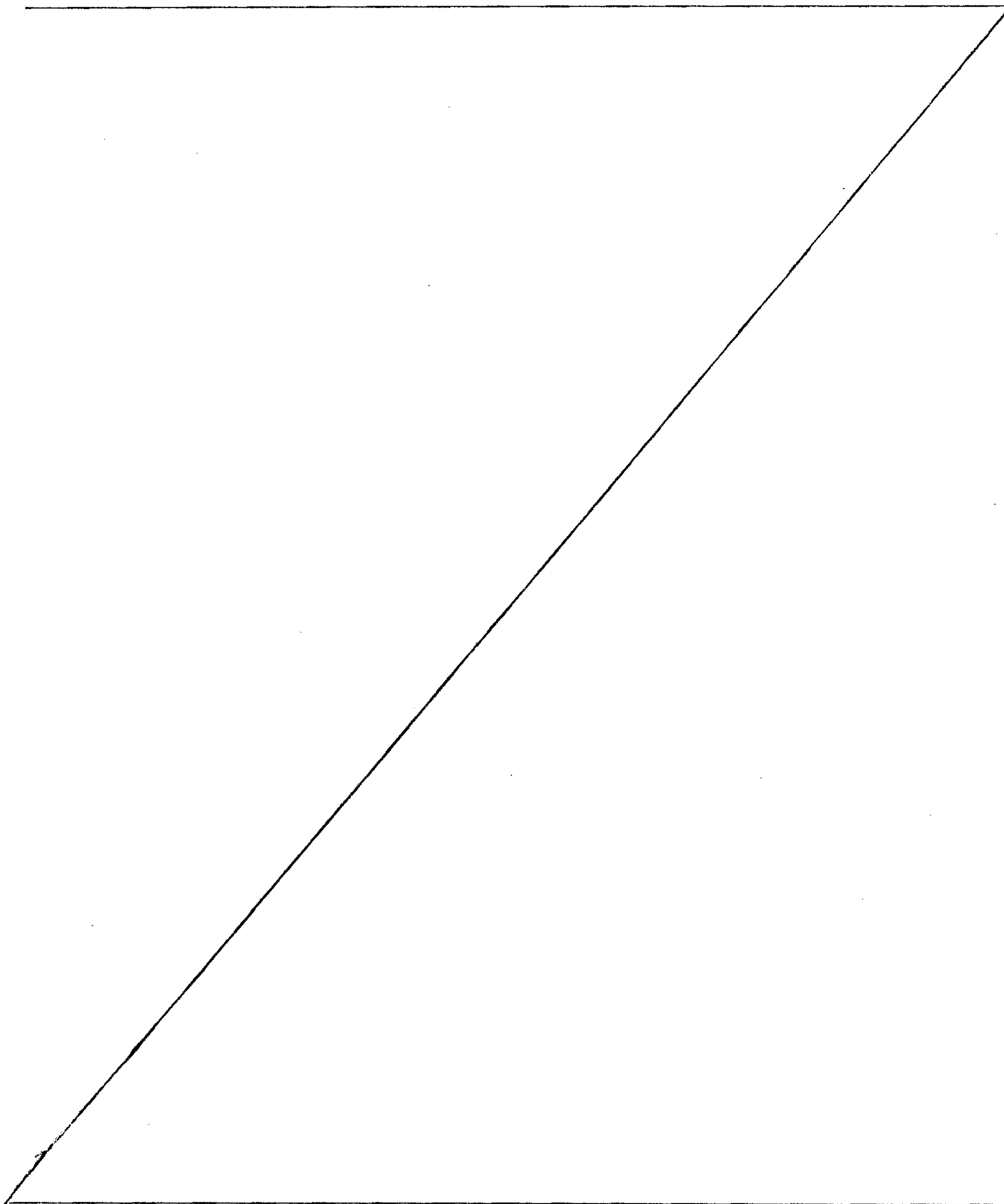
Y_{2B} représente :

soit, quelque soit la valeur de B et Y_{2B} étant identique ou différent de Y_{1B} , les valeurs définies pour Y_{1B} ,

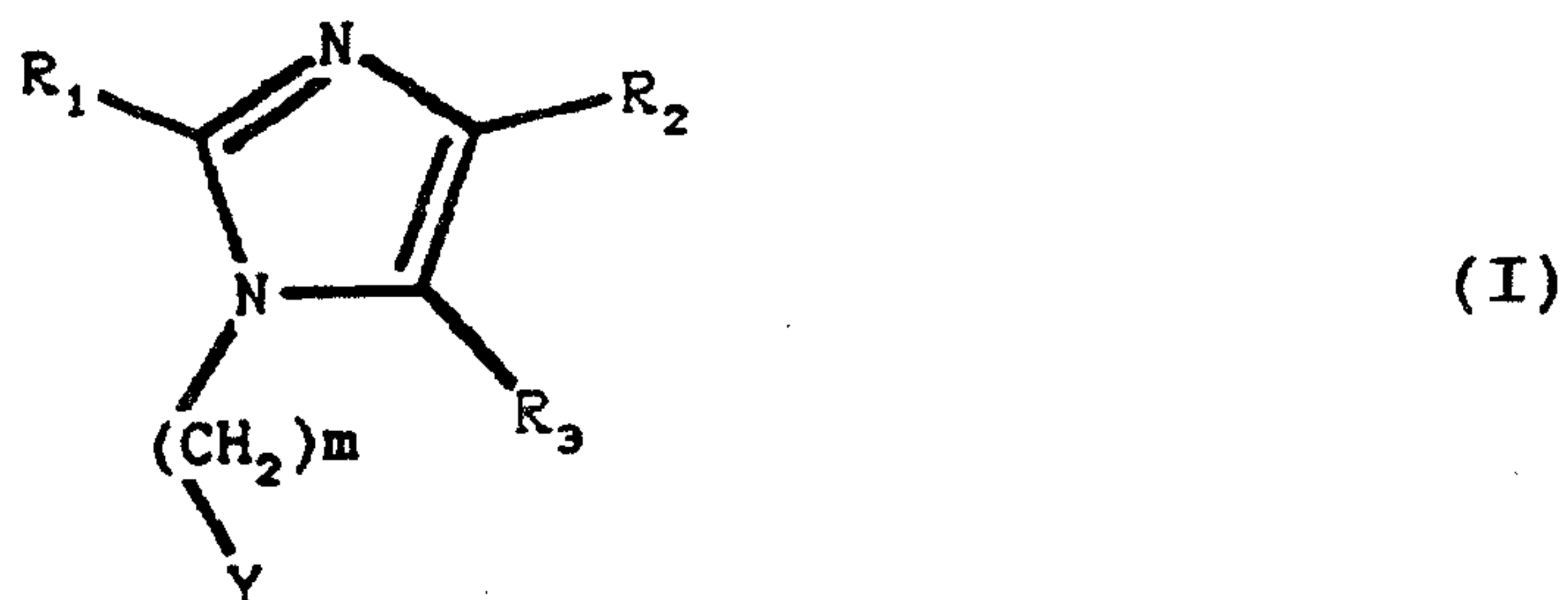
soit, si B représente une simple liaison, un atome d'hydro-
 35 gène, un radical cyano, carboxy libre, salifié ou estérifié, lesdits produits de formule (I_8) étant sous toutes les formes isomères racémiques, énantiomères et diastéréoisomères possi-

6a

bles, ainsi que les sels d'addition avec les acides, minéraux ou organiques, pharmaceutiquement acceptables, ou avec les bases, minérales ou organiques, pharmaceutiquement acceptables desdits produit de formule (Ib).



La présente invention telle que décrite de façon large a également pour objet les produits de formule (I_B) telle que définie ci-dessus et répondant à la formule (I):

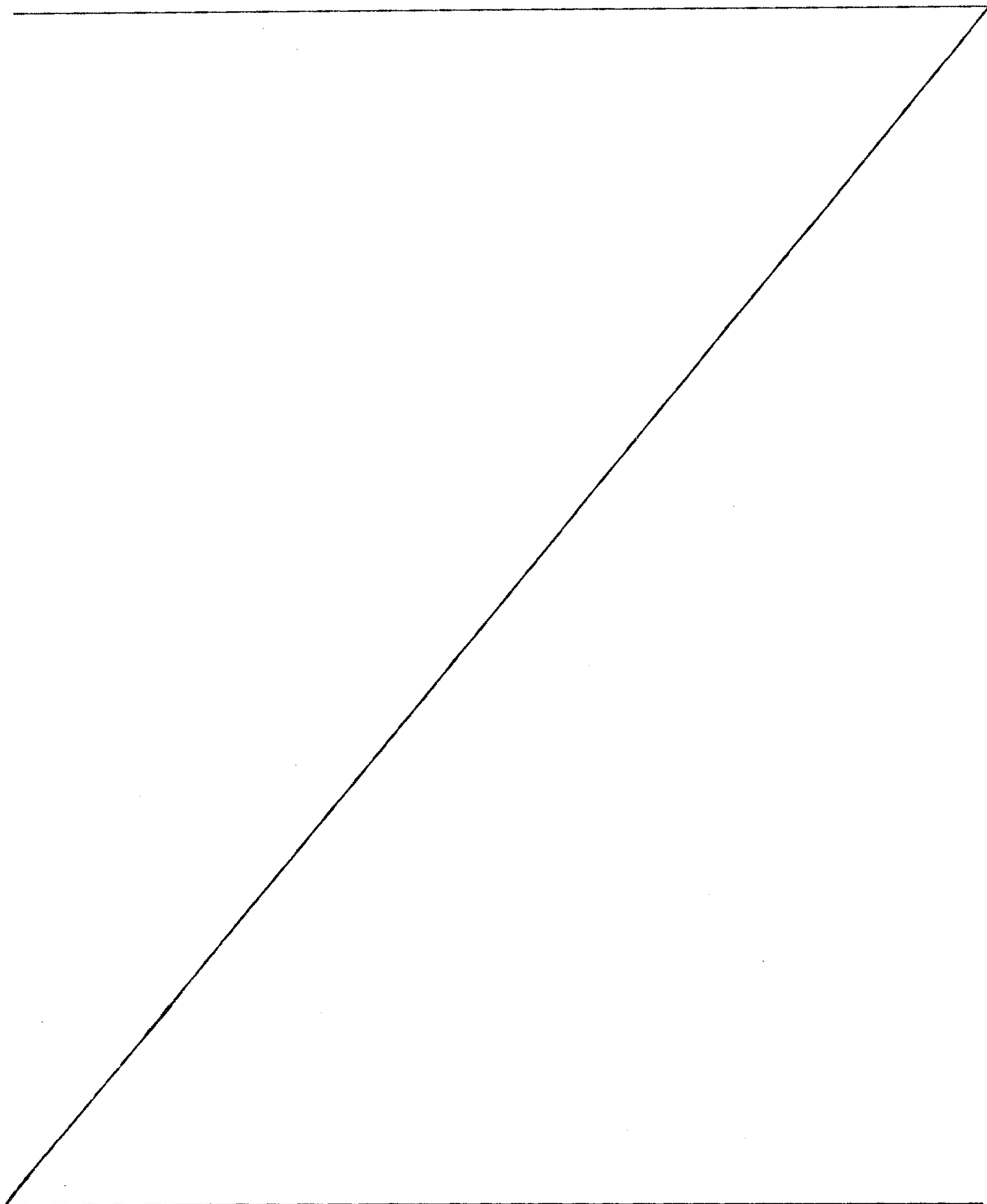


dans laquelle :

- 10 R₁ représente un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkylthio, chacun de ces radicaux étant linéaire ou ramifié et renfermant au plus 10 atomes de carbone, ou un radical cycloalkyle renfermant de 3 à 7 atomes de carbone, tous ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, alcoxy renfermant au plus 6 atomes de carbone, alkylthio, acyle, carboxy libre, salifié ou estérifié, cyano, nitro, amino éventuellement substitué par un ou deux radicaux alkyles identiques ou différents renfermant au plus 6 atomes de carbone, cycloalkyle renfermant de 3 à 7
- 20 atomes de carbone et aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, alkyle, alkényle et alcoxy renfermant au plus 6 atomes de carbone, haloalkyle, alkylthio, haloalkylthio, haloalcoxy, aryloxy, arylalcoxy, carbamoyle, acyle, acyloxy, carboxy libre, salifié ou estérifié, tétrazolyle, cyano, nitro, amino éventuellement substitué par un ou deux radicaux alkyles identiques ou différents renfermant au plus 6 atomes de carbone et phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, alkyle et alcoxy renfermant au plus 4 atomes de carbone, trifluorométhyle,
- 30 carboxy libre, salifié ou estérifié et tétrazolyle, R₂ et R₃, identiques ou différents, sont choisis parmi :

7a

a) l'atome d'hydrogène, les radicaux mercapto, formyle, acyle, carboxy libre, salifié ou estérifié, nitro, cyano, $-\text{PO}_3(\text{R})_2$ dans lequel R représente un atome d'hydrogène, un radical



alkyle ou aryle,

b) les radicaux R_4 ; $-S(O)_n R_4$; $\begin{array}{c} O \\ || \\ -S-R_4 \\ || \\ N-S(O)_n-X' \end{array}$ et $-OR_4$

5 dans lesquels :

n représente les valeurs 0, 1 ou 2,

X' représente un radical aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, alkyle, alkényle et alcoxy renfermant au plus 6 atomes de carbone, haloalkyle, alkylthio, haloalkylthio, haloalcoxy, aryloxy, arylalcoxy, carbamoyle, acyle, acyloxy, carboxy libre, salifié ou estérifié, tétrazolyle, cyano, nitro, amino éventuellement substitué par un ou deux radicaux alkyles identiques ou différents renfermant au plus 6 atomes de carbone et phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, alkyle et alcoxy renfermant au plus 4 atomes de carbone, trifluorométhyle, carboxy libre, salifié ou estérifié et tétrazolyle, R_4 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkényle, alkynyle, ou acyle, chacun de ces radicaux étant linéaire ou ramifié et renfermant au plus 6 atomes de carbone, un radical amino éventuellement substitué par un ou deux radicaux alkyles identiques ou différents renfermant au plus 6 atomes de carbone, un radical cycloalkyle renfermant de 3 à 6 atomes de carbone ou un radical aryle, les radicaux alkyle, alkényle, cycloalkyle et aryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi :

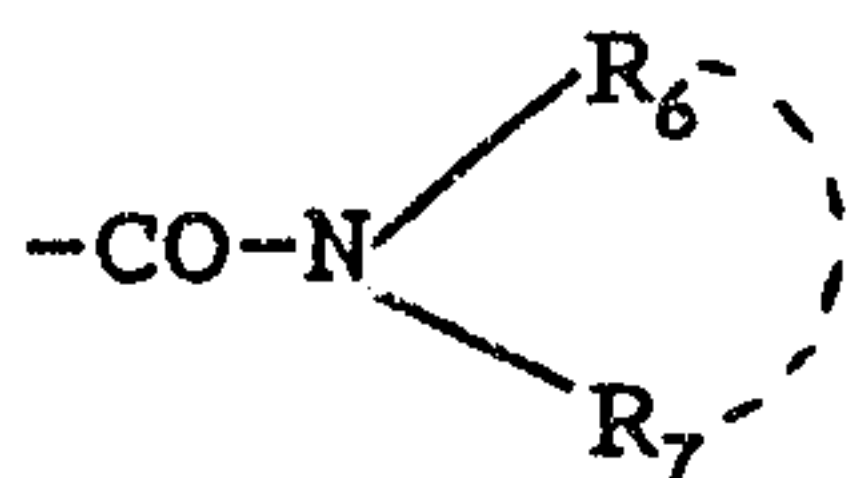
- les atomes d'halogène,
- 30 -- les radicaux hydroxyle, haloalkyle, alkylthio, mercapto, acylthio, haloalkylthio, haloalcoxy, cyano, azido, nitro,
- le radical $-O-Si(R_5)_3$ ou $-Si(R_5)_3$ dans lesquels R_5 représente un radical alkyle renfermant au plus 4 atomes de carbone,
- les radicaux aryle, arylalkyle, arylalkényle, arylthio, aryloxy et arylalcoxy dans lesquels, le cas échéant, les
- 35 radicaux alkyle, alkényle et alcoxy renferment au plus 6 atomes de carbone et le radical aryle est éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux

hydroxyle, alkyle, alkényle et alcoxy renfermant au plus 6 atomes de carbone, haloalkyle, alkylthio, haloalkylthio, haloalcoxy, aryloxy, arylalcoxy, carbamoyle, acyle, acyloxy, carboxy libre, salifié ou estérifié, tétrazolyle, cyano, 5 nitro, amino éventuellement substitué par un ou deux radicaux alkyles identiques ou différents renfermant au plus 6 atomes de carbone et phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, alkyle et alcoxy renfermant au plus 4 10 atomes de carbone, trifluorométhyle, carboxy libre, salifié ou estérifié et tétrazolyle,

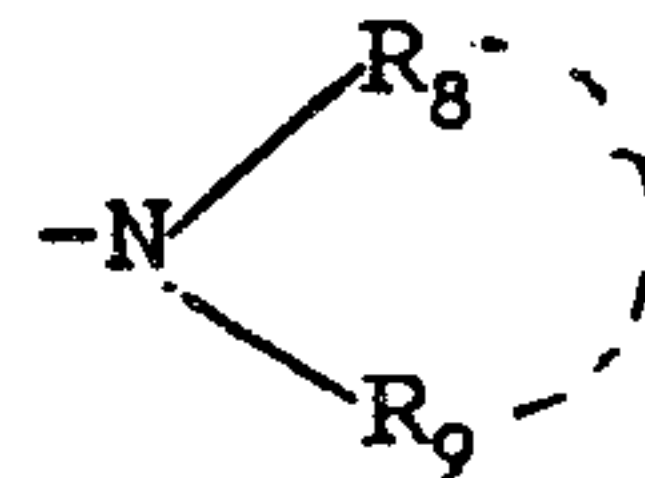
-- les radicaux alkyle, alkényle et alcoxy renfermant au plus 6 atomes de carbone, carboxy libre, salifié ou estérifié, tétrazolyle, acyle, acyloxy, $-SO_3H$, et

15

-- les radicaux



et



dans lesquels :

ou bien R_6 et R_7 ou R_8 et R_9 , identiques ou différents, sont

20

choisis parmi :

- l'atome d'hydrogène,
- les radicaux alkyle et alkényle renfermant au plus 6 atomes de carbone et éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes 25 d'halogène, le radical hydroxyle ou les radicaux alcoxy renfermant au plus 6 atomes de carbone,
- les radicaux aryle, arylalkyle et arylalkényle dans lesquels les radicaux alkyle et alkényle linéaires ou ramifiés renferment au plus 6 atomes de carbone, ces radicaux aryle, arylal- 30 kyle et arylalkényle étant tels que le radical aryle qu'ils constituent ou qu'ils renferment représente un radical monocyclique comprenant 5, 6 ou 7 chaînons ou un radical constitué de cycles condensés comprenant 8 à 14 chaînons, ces radicaux renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis 35 parmi les atomes d'oxygène, d'azote et de soufre, et étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, nitro, les radicaux alkyle, alkényle, haloalkyle, alcoxy et acyle, ces radicaux renfermant au plus 6 atomes de carbone, amino

éventuellement substitué par un ou deux radicaux alkyles identiques ou différents renfermant au plus 6 atomes de carbone, les radicaux carboxy libre, salifié ou estérifié, tétrazolyle, aryle et arylalkyle, ces deux derniers radicaux étant
5 éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, trifluorométhyle, nitro, carboxy libre, salifié ou estérifié et tétrazolyle,

ou bien R_6 et R_7 ou R_8 et R_9 forment respectivement avec l'atome
10 d'azote auxquels ils sont liés un radical monocyclique comprenant 5, 6 ou 7 chaînons ou un radical constitué de cycles condensés comprenant 8 à 14 chaînons, ces radicaux identiques ou différents renfermant éventuellement un ou plusieurs autres hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote et de
15 soufre, et étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, nitro, les radicaux alkyle, alkényle, haloalkyle, alcoxy et acyle, ces radicaux renfermant au plus 6 atomes de carbone, amino éventuellement substitué par un ou deux radi-
20 caux alkyles identiques ou différents renfermant au plus 6 atomes de carbone, les radicaux carboxy libre, salifié ou estérifié, tétrazolyle, aryle et arylalkyle, ces deux derniers radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux
25 hydroxyle, trifluorométhyle, nitro, carboxy libre, salifié ou estérifié et tétrazolyle,

ou bien R_8 et R_9 , identiques ou différents, représentent un radical acyle ou l'un de R_8 ou R_9 représente un radical carbamoyle, alcoxycarbonyle ou benzyloxycarbonyle ou R_8 et R_9
30 forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical phtalimido ou succinimido,

c) le radical $-S-S-R_4'$ dans lequel R_4' représente les valeurs définies pour R_4 à l'exception des radicaux amino et alcoxy, m représente la valeur 0, 1 ou 2,

35 Y représente le radical $-Y_1-B-Y_2$ dans lequel :

Y_1 représente un radical aryle monocyclique comprenant 5, 6 ou 7 chaînons ou constitué de cycles condensés comprenant 8 à 10 chaînons, ces radicaux renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène,

d'azote et de soufre, et étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux que peuvent représenter R_2 et R_3 ,

B représente :

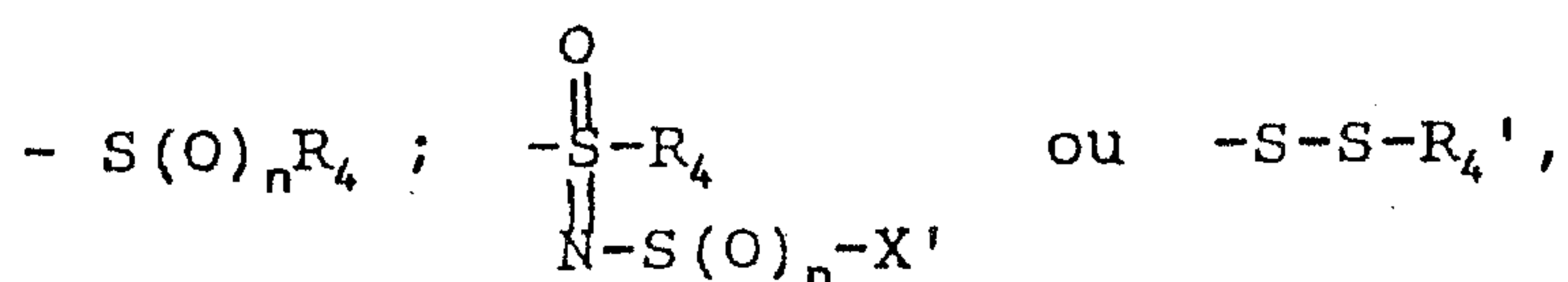
soit une simple liaison entre Y_1 et Y_2 ,

soit l'un des radicaux divalents suivants : $-CO-$, $-O-$, $-NH-CO-$, $-CO-NH-$ ou $-O-(CH_2)_p-$ avec p représentant les valeurs 1, 2 ou 3,

Y_2 représente :

soit, quelque soit la valeur de B et Y_2 étant identique ou différent de Y_1 , les valeurs définies pour Y_1 ,

10 soit, si B représente une simple liaison, un atome d'hydrogène, un radical cyano, carboxy libre, salifié ou estérifié, étant entendu que l'un au moins de R_2 et R_3 représente l'un des radicaux :



sachant que R_2 et R_3 ne peuvent pas représenter simultanément le radical $-S-S-R_4'$,

20 lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères racémiques, énantiomères et diastéréoisomères possibles, ainsi que les sels d'addition avec les acides, minéraux ou organiques, pharmaceutiquement acceptables, ou avec les bases, minérales ou organiques, pharmaceutiquement acceptables, desdits produits de formule (I).

L'invention telle que ci-après revendiquée est toutefois limitée aux produits de formule I_B et leur usage, dans laquelle:

R_1 représente un radical alkyle renfermant au plus 4 atomes de carbone,

R_2B et R_3B , identiques ou différents, sont choisis parmi:

30 - l'atome d'hydrogène,

11a

- un radical carboxy libre, salifié ou estérifié par un radical alkyle,
 - des radicaux formyle et acyloxy choisis dans le groupe consistant en formyloxy, acétyloxy, propionyloxy, butyryloxy et benzoyloxy,
 - des radicaux alkyle et alcoxy substitués ou non, et
 - des radicaux phénylthio, phénylsulfonyle, phénylsulfinyle, alkylthio, alkylsulfonyle et alkylsulfinyle substitués ou non,
- 10 étant entendu que dans tous ces radicaux que représentent R_{2B} et R_{3B} , les radicaux alkyle et alcoxy renferment au plus 6 atomes de carbone, et les radicaux alkyle, alcoxy et phényle sont substitués ou non par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, trifluorométhyle, acyloxy, carboxy libre salifié ou estérifié, phényle, pyridylo, tétrazolyle, alkyle et alcoxy renfermant au plus 4 atomes de carbone et eux-mêmes substitués ou non par un radical alcoxy renfermant au plus 4 atomes de carbone,
- 20 étant entendu également que l'un au moins des groupes R_{2B} et R_{3B} représente un radical choisi parmi les radicaux phénylthio, phénylsulfonyle, phénylsulfinyle, alkylthio, alkylsulfonyle et alkylsulfinyle substitués ou non; et Y_B représente un radical $-Y_{1B}-B-Y_{2B}$ dans lequel Y_{1B} représente un radical phényle, B représente une liaison simple carbone-carbone et Y_{2B} représente un radical carboxy libre ou estérifié par un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant au plus 4 atomes de carbone ou un radical phényle substitué ou non par un radical carboxy
- 30 libre ou estérifié par un radical alkyle linéaire ou

11b

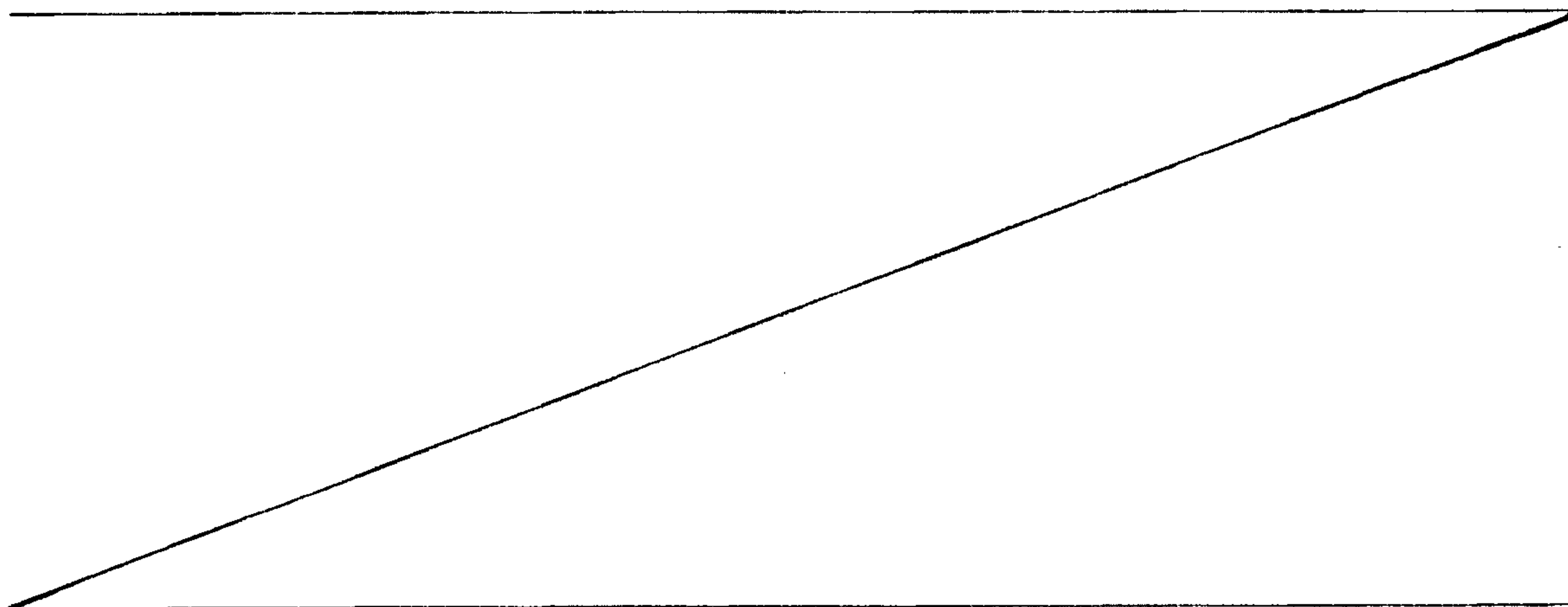
ramifié renfermant au plus 4 atomes de carbone, un radical cyano ou un radical tétrazolyle salifié, et m est égal à 0, 1 ou 2,

ledit produit de formule (I_B) étant sous une de ses formes isomères, racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ou sous la forme d'un sel addition avec un acide minéral ou organique ou avec une base minérale ou organique, pharmaceutiquement acceptable, du produit de formule (I_B).

10 Dans les produits de formules (I_B) et (I) et dans ce qui suit :

- le terme radical alkyle linéaire ou ramifié désigne de préférence les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, sec-butyle et tert-butyle mais peut également représenter un radical pentyle ou hexyle et particulièrement isopentyle et isohexyle,
- le terme radical alkényle linéaire ou ramifié désigne de préférence un radical vinyle, allyle, 1-propényle, butényle et particulièrement 1-butényle, ou pentényle,
- le terme radical alkynyle linéaire ou ramifié désigne de préférence un radical éthynyle, propargyle, butynyle ou pentynyle,

20 Parmi les radicaux alkyles interrompus par un ou plu-



- sieurs hétéroatomes, on peut citer les radicaux méthoxy-méthyle, méthoxyéthoxyméthyle, propylthiopropyle, propyloxypropyle, propylthioéthyle, méthylthiométhyle,
- le terme atome d'halogène désigne de préférence l'atome de
5 chlore, mais peut aussi représenter un atome de fluor, de brome ou d'iode,
 - le terme radical alcoxy linéaire ou ramifié désigne de préférence les radicaux méthoxy, éthoxy, propoxy ou isopropoxy, mais peut aussi représenter un radical butoxy linéaire,
10 secondaire ou tertiaire,
 - le terme radical acyle désigne de préférence un radical ayant de 1 à 6 atomes de carbone tel que par exemple le radical formyle, acétyle, propionyle, butyryle ou benzoyle, mais également le radical pentanoyle, hexanoyle, acryloyle, croto-
15 noyle ou carbamoyle,
 - le terme amino substitué par un ou deux radicaux alkyle désigne de préférence des radicaux dans lesquels le ou les radicaux alkyle sont choisis parmi les radicaux alkyle tels que définis ci-dessus comme par exemple pour monoalkylamino
20 dans méthylamino ou éthylamino, ou par exemple pour dialkylamino dans diméthylamino ou encore méthyléthylamino,
 - le terme radical acyloxy désigne par exemple un radical dans lequel le radical acyle a les valeurs indiquées ci-dessus et désigne de préférence un radical formyloxy, acétyloxy, propio-
25 nyloxy, butyryloxy ou benzoyloxy,
 - le terme radical cycloalkyle désigne de préférence les radicaux cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle ou cyclohexyle.
 - les termes radical monocyclique et radical constitué de
30 cycles condensés désignent de préférence des radicaux carboxycliques ou hétérocycliques saturés ou insaturés étant entendu que les radicaux hétérocycliques tels que définis ci-dessus peuvent renfermer un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre et que lorsque ces
35 radicaux hétérocycliques comportent plus d'un hétéroatome, les hétéroatomes de ces radicaux hétérocycliques peuvent être identiques ou différents :
 - le terme radical monocyclique désigne de préférence les radicaux qui renferment 5 à 7 chaînons : parmi les radicaux

monocycliques carbocycliques saturés, on peut citer, par exemple, les radicaux cyclohexyle et cyclopentyle ; parmi les radicaux monocycliques carbocycliques insaturés, on peut citer, par exemple, les radicaux cyclopentényle, cyclohexényle, cyclopentadiényle, cyclohexadiényle et les radicaux aryles carbocycliques comme le radical phényle ; parmi les radicaux monocycliques hétérocycliques saturés, on peut citer, par exemple, les radicaux pyrrolidinyle, imidazolidinyle, pyrazolidinyle, pipéridyle, pipérazinyle, morpholinyle, thio- morpholinyle, azépinyle, parmi les radicaux monocycliques hétérocycliques insaturés, on peut citer par exemple, les radicaux thiényle, furyle, pyrannyle, pyrrolyle, imidazolyle, pyrazolyle, pyridyle, pyrazinyle, pyrimidinyle, pyridazinyle, thiazolyle, thiadiazolyle, oxazolyle, furazannyle, pyrrolinyle tel que delta 2-pyrrolinyle, imidazolinyle tel que delta 2-imidazolinyle, pyrazolinyle tel que delta 3-pyrazolinyle ainsi que les isomères de position du ou des hétéroatomes que ces radicaux peuvent renfermer tels que, par exemple, les radicaux isothiazolyle ou isoxazolyle,

20 - le terme radical constitué de cycles condensés désigne de préférence les radicaux qui renferment 8 à 14 chaînons : parmi les radicaux constitué de cycles condensés carbocycliques saturés, on peut citer, par exemple, les radicaux indanyle bicyclo[4,4,0]décyle ou bicyclo[4,4,1]undécyle ; parmi les radicaux constitué de cycles condensés carbocycliques insaturés, on peut citer les radicaux aryliques, par exemple, naphthyle ou phénanthryle, les radicaux indényle ; parmi les radicaux constitués de cycles condensés hétérocycliques saturés, on peut citer, par exemple, le 1-oxa spiro[4,5]décyle, le tétrahydropyranne-2-spirocyclohexyle, le cyclohexanespiro-2'-(tétrahydrofuranne) ou le 1,10-diaza anthr-4-yle, parmi les radicaux constitués de cycles condensés hétérocycliques insaturés, on peut citer les radicaux aryliques tels que, par exemple, le benzothiényle, le naphto[2,3-b]thiényle, l'indényle, le thianthrényle, l'isobenzofurannyle, le chroményle, le xanthényle, le phénoxathiinyle, l'indolizinyle, l'isoindolyle, le 3H-indolyle, l'indolyle, l'indazolyle, le purinyle, le quinolizinyle, l'isoquinolyle, le quinolyle, le phtalazinyle, le naphtyridinyle, le quinoxalinyle, le quinazolinyle, le

cinnolinyle, le ptéridinyle, le carbazolyne, le b β -carbolinyle, l'acridinyle, le ph $\acute$ énazinyle, le ph $\acute$ énothiazinyle, le ph $\acute$ énoxazinyle, l'indolinyle, l'isoindolinyle ou encore les syst $\acute$ emes polycycliques condens $\acute$ s constitu $\acute$ s de monocycliques h $\acute$ t $\acute$ erocycliques tels que d $\acute$ efinis, par exemple, ci-dessus comme par exemple le furo[2,3-b]pyrrole ou le thi $\acute$ eno[2,3-b]furanne, - le terme radical aryle d $\acute$ esigne de pr $\acute$ férence les radicaux insatur $\acute$ s, monocycliques ou constitu $\acute$ s de cycles condens $\acute$ s, carbocycliques ou h $\acute$ t $\acute$ erocycliques, $\acute$ tant entendu que les radicaux h $\acute$ t $\acute$ erocycliques peuvent renfermer un ou plusieurs h $\acute$ t $\acute$ eroatomes choisis parmi les atomes d'oxyg $\acute$ ene, d'azote ou de soufre et que lorsque ces radicaux h $\acute$ t $\acute$ erocycliques comportent plus d'un h $\acute$ t $\acute$ eroatome, les h $\acute$ t $\acute$ eroatomes de ces radicaux h $\acute$ t $\acute$ erocycliques peuvent $\acute$ tre identiques ou diff $\acute$ erents : ainsi, ces radicaux que d $\acute$ esigne le terme radical aryle peuvent $\acute$ tre choisis parmi les radicaux tels que d $\acute$ efinis ci-dessus.

Comme exemples de tel radical aryle, on peut citer les radicaux ph $\acute$ enyle, naphtyle, thi $\acute$ enyle tel que 2-thi $\acute$ enyle et 3-thi $\acute$ enyle, furyle tel que 2-furyle, pyridyle tel que 3-pyridyle, pyrimidyle, pyrrolyle, thiazolyne, isothiazolyne, diazolyne, triazolyne, t $\acute$ t $\acute$ razolyne, thiadiazolyne, thiatriazolyne, oxazolyne, oxadiazolyne, 3- ou 4-isoxazolyne ; des groupes h $\acute$ t $\acute$ erocycliques condens $\acute$ s contenant au moins un h $\acute$ t $\acute$ eroatome choisi parmi le soufre, l'azote et l'oxyg $\acute$ ene, par exemple benzothi $\acute$ enyle tel que 3-benzothi $\acute$ enyle, benzofuryle, benzopyrrolyle, benzimidazolyne, benzoxazolyne, thionaphtyle, indolyne ou purinyne.

- les termes arylalkyle et arylalk $\acute$ enyle d $\acute$ esignent de pr $\acute$ férence des radicaux dans lesquels respectivement les radicaux alkyle, alk $\acute$ enyle et aryle peuvent prendre les valeurs d $\acute$ efinies ci-dessus pour ces radicaux ; comme exemples de tels radicaux arylalkyle on peut citer les radicaux benzyle, diph $\acute$ énylm $\acute$ ethyle, triph $\acute$ énylm $\acute$ ethyle, naphtylm $\acute$ ethyle, ind $\acute$ énylm $\acute$ ethyle, thi $\acute$ énylm $\acute$ ethyle tel que 2-thi $\acute$ ényl-m $\acute$ ethyle, furylm $\acute$ ethyle tel que furfuryle, pyridyl-m $\acute$ ethyle, pyrimidylm $\acute$ ethyle ou pyrrolylm $\acute$ ethyle, $\acute$ tant entendu que dans la liste non exhaustive d'exemples de radicaux telle que cit $\acute$ ee ci-dessus, le radical alkyle peut $\acute$ tre repr $\acute$ sent $\acute$ tout aussi $\acute$ galement par les radicaux $\acute$ thyle, propyle ou butyle tel que, par exemple, dans le radical ph $\acute$ ényl $\acute$ thyle ;

- comme exemples de radicaux arylalkényle, on peut citer les exemples donnés ci-dessus de radicaux arylalkyle dans lesquels le radical alkyle est remplacé par un radical alkényle tel que par exemple dans les radicaux phénylvinyle ou phénylallyle, 5 étant entendu que dans ces radicaux le radical phényle peut être remplacé tout aussi également par un radical naphtyle, pyridyle ou encore par exemple l'un des radicaux aryles tels que définis ci-dessus dans la liste non exhaustive des radicaux aralkyle,
- 10 - le terme radical haloalkyle désigne de préférence les radicaux dans lesquels le radical alkyle est tel que défini ci-dessus et est substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène tel que défini ci-dessus comme par exemple dans bromoéthyle, trifluorométhyle, trifluoroéthyle ou encore pentafluoroéthyle,
- 15 - le terme radical alkylthio désigne de préférence les radicaux dans lesquels le radical alkyle est tel que défini ci-dessus comme par exemple dans méthylthio ou éthylthio,
- le terme radical haloalkylthio désigne de préférence les radicaux dans lesquels le radical alkyle est tel que défini 20 ci-dessus et est substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène tel que défini ci-dessus comme par exemple dans bromoéthylthio, trifluorométhylthio, trifluoroéthylthio ou encore pentafluoroéthylthio,
- le terme radical haloalcoxy désigne de préférence les radicaux dans lesquels le radical alcoxy est tel que défini ci- 25 dessus et est substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène tel que défini ci-dessus comme par exemple dans bromoéthoxy, trifluorométhoxy, trifluoroéthoxy ou encore pentafluoroéthoxy,
- le terme radical aryloxy désigne de préférence les radicaux 30 dans lesquels le radical aryle est tel que défini ci-dessus comme par exemple dans phénoxy,
- le terme radical arylalcoxy désigne de préférence les radicaux dans lesquels le radical aryle et le radical alcoxy représentent les radicaux tels que définis ci-dessus comme par 35 exemple dans benzyloxy, phényléthoxy ou phénylisopropoxy,
- le terme radical carbamoyle désigne également les radicaux carbamoyle substitué par exemple un groupe N-monoalkyl inférieur carbamoyle, tel que N-méthylcarbamoyle, N-éthylcarbamoyle, un groupe N,N-dialkyl inférieur carbamoyle, tel

- que N,N-diméthylcarbamoyle, N,N-diéthylcarbamoyle ; un groupe N-(hydroxyalkyl inférieur) carbamoyle, tel que N-(hydroxyméthyl) carbamoyle, N-(hydroxyéthyl) carbamoyle, un groupe carbamoylalkyle inférieur, tel que carbamoylméthyle, carba-
5 moyléthyle,
- le terme radical acyloxy désigne les radicaux dans lesquels les radicaux acyle ont la signification indiquée ci-dessus et par exemple de préférence les radicaux acétoxy ou propion-
nyloxy,
- 10 - le terme radical arylthio désigne de préférence les radicaux dans lesquels le radical aryle représente les radicaux tels que défini ci-dessus comme par exemple dans phénylthio,
- le terme radical aryle substitué par un radical alkylthio représente par exemple le radical benzylthio.
- 15 Dans les produits de formules (I_g) et (I) et dans ce qui suit, les radicaux alkyle, alkényle, alkynyle, cycloalkyle et aryle :
- que peuvent représenter R₂ et R₃,
 - que peut renfermer le radical -S(O)_nR₄ que peuvent repré-
20 senter R₂ et R₃,
 - ou - que peuvent porter R₂ et R₃,
- peuvent prendre les valeurs définies ci-dessus pour ces radicaux qui peuvent ou non être substitués par un ou plusieurs substituants identiques ou différents tels que définis ci-
25 dessus pour ces radicaux.
- R₂ et R₃ peuvent ainsi, par exemple, représenter un radical alkylthio, arylthio, alkylsulfinyle, arylsulfinyle, alkylsulfonyle ou arylsulfonyle mais également un radical cycloalkylthio tel que par exemple cyclohexylthio :
- 30 - les termes radical alkylthio, alkylsulfinyle et alkylsulfonyle désignent les radicaux dans lesquels le radical alkyle linéaire ou ramifié peut représenter, par exemple, les valeurs indiquées ci-dessus pour le radical alkyle ; ces radicaux représentent ainsi de préférence les radicaux méthylthio,
35 hydroxyméthylthio, éthylthio, aminoéthylthio, méthylsulfinyle, éthylsulfinyle, méthylsulfonyle, éthylsulfonyle mais peut aussi représenter un radical propylthio, isopropylthio, butylthio, sec-butylthio, tert-butylthio, isopentylthio ou isohexylthio ou ces radicaux dans lesquels le radical thio est

oxydé en radical sulfinyle ou sulfonyle,

- le terme radical arylthio, arylsulfinyle et arylsulfonyle désigne les radicaux dans lesquels le radical aryle peut représenter, par exemple, les valeurs indiquées ci-dessus pour le radical aryle comme, par exemple, dans phénylthio, pyridylthio ou pyrimidylthio, imidazolylthio, N-méthylimidazolylthio ou ces radicaux dans lesquels le radical thio est oxydé en radical sulfinyle ou sulfonyle tel que par exemple dans phénylsulfinyle ou phénylsulfonyle.

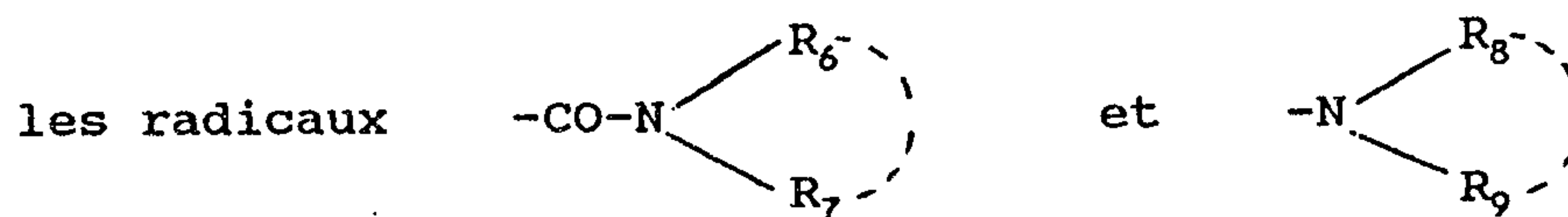
10 Comme exemples de radicaux alkyle substitués par un radical aryle, on peut citer, par exemple, les radicaux benzyle, diphénylméthyle, triphénylméthyle, naphtylméthyle, indénylméthyle, thiénylméthyle tel que 2-thiényl méthyle, furylméthyle tel que furfuryle, pyridylméthyle, pyrimidyl-
15 méthyle ou pyrrolylméthyle, étant entendu que dans la liste non exhaustive d'exemples de radicaux telle que citée ci-dessus, le radical alkyle peut être représenté tout aussi également par les radicaux éthyle, propyle ou butyle tel que, par exemple, dans le radical phénéthyle.

20 Comme exemples de radicaux alkényle substitués par un radical aryle, on peut citer, par exemple, les exemples donnés ci-dessus de radicaux arylalkyle dans lesquels le radical alkyle est remplacé par un radical alkényle tel que par exemple dans les radicaux phénylvinyle ou phénylallyle, étant
25 entendu que dans ces radicaux le radical phényle peut être remplacé tout aussi également par un radical naphtyl, pyridyle ou encore par exemple l'un des radicaux aryles tels que définis ci-dessus.

Les radicaux tels que définis ci-dessus, carbocycliques
30 ou hétérocycliques, désignent de préférence phényle, benzyle, phénéthyle, naphtyle, indolyle, indolinyle, thiényle, furyle, pyrrolyle, pyridyle, pyrrolidinyle, pipéridino, morpholino, pipérazinyle, ces radicaux pouvant être substitués par un ou plusieurs radicaux tels que définis ci-dessus comme par exem-
35 ple dans méthylpipérazinyle, fluorométhylpipérazinyle, éthylpipérazinyle, propylpipérazinyle, phénylpipérazinyle ou benzylpipérazinyle.

Les radicaux carbamoyle et amino que peuvent représenter ou porter l'un ou plusieurs des éventuels substituants des

radicaux définis dans les produits de formules (I_g) et (I) et dans ce qui suit et que peuvent représenter, en particulier :



désigne des radicaux dans lesquels à l'atome d'azote sont liés deux radicaux, identiques ou différents, choisis parmi l'atome d'hydrogène pour donner le radical amino ; les radicaux alkyle tels que définis ci-dessus pour donner les radicaux monoalkyl- ou dialkylamino dans lesquels les radicaux alkyles linéaires ou ramifiés renferment de 1 à 6 atomes de carbone et en particulier des radicaux méthyle, éthyle, isopropyle, méthoxyméthyle, méthoxyéthyle, éthoxyéthyle ; les radicaux carbocycliques ou hétérocycliques que peuvent représenter R₆, R₇, R₈ et R₉ peuvent prendre les valeurs définies ci-dessus pour ces radicaux et en particulier phényle, benzyle, phénéthyle, naphtyle, indolyle, indolinyle, thiényle, furyle, pyrrolyle, pyridyle, pyrrolidinyle, pipéridino, morpholino, pipérazinyle, ces radicaux pouvant être substitués par un ou plusieurs radicaux tels que définis ci-dessus comme par exemple dans méthylpipérazinyle, fluorométhylpipérazinyle, éthylpipérazinyle, propylpipérazinyle, phénylpipérazinyle ou benzylpipérazinyle.

L'expression acide aminé désigne de préférence un reste dérivé d'un des acides aminés naturels tels que la glycine, l'alanine, la valine ou l'un des autres acides aminés naturels connus de l'homme de métiers.

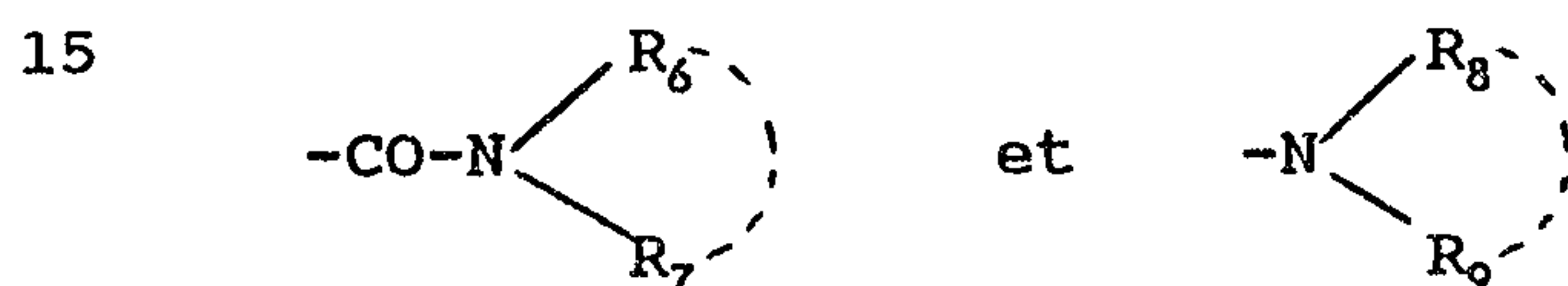
Lorsque R₆ et R₇ d'une part ou R₈ et R₉ d'autre part forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un hétérocycle, il s'agit, par exemple, d'un cycle pyrrolyle, imidazolyle, pyrazinyle, indolyle, indolinyle, purinyle, pyrrolidinyle, pipéridyle, pipéridino, morpholino, pipérazinyle, imidazolidinyle, pyrazolidinyle, thiomorpholinyle, azépine ; ces radicaux peuvent être éventuellement substitués par les substituants déjà mentionnés précédemment et en particulier par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes de chlore et de fluor, les radicaux méthyle, éthyle, isopropyle, tert-butyle, méthoxy, éthoxy, propoxy, benzoyle, méthoxycarbonyle, éthoxycarbonyle, comme par exemple dans méthylpipérazinyle, éthylpipérazinyle, propylpipérazinyle, phényl-

pipérazinyle ou benzylpipérazinyle : dans ces deux derniers radicaux, les radicaux phényle et benzyle peuvent être substitués comme indiqué précédemment dans les radicaux aryle, arylalkyle et arylalkényle, comme par exemple dans chlorophényle ou trifluorophényle.

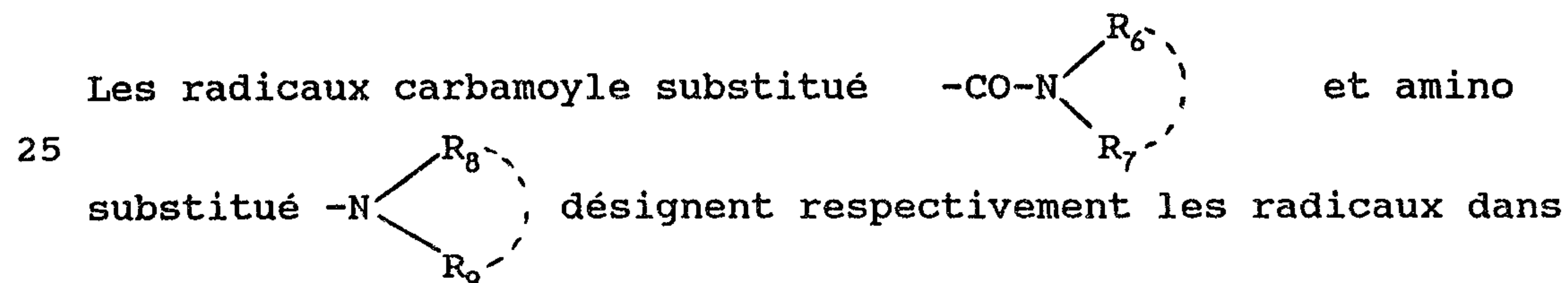
L'hétérocycle que peuvent former R_6 et R_7 d'une part ou R_8 et R_9 d'autre part respectivement avec l'atome d'azote auquel ils sont liés représente de préférence un hétérocycle saturé.

Les radicaux acyle que peuvent représenter R_8 et R_9 sont tels que définis précédemment et peuvent être choisis par exemple parmi les radicaux acétyle, propionyle, butyryle, pentanoyle ou carbamoyle.

Dans le cas où l'un ou les deux de R_2 et R_3 , identiques ou différents, renferment un radical carbamoyle ou amino soit :



R_6 , R_7 , R_8 et R_9 , identiques ou différents, peuvent représenter tous les quatre des chaînes aliphatiques ou cyclisées ou l'un ou les deux de R_6 et R_7 d'une part et R_8 et R_9 d'autre part peuvent former avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un hétérocycle tel que défini ci-dessus.



lesquels l'atome d'azote peut être substitué par un ou deux radicaux choisis parmi les radicaux tels que définis précédemment : à titre d'exemple et de façon non exhaustive, on peut citer comme radical carbamoyle substitué le groupe N-monoalkyl inférieur carbamoyle, par exemple, N-méthylcarbamoyle, N-éthylcarbamoyle ; le groupe N,N-dialkyl inférieur carbamoyle, par exemple, N,N-diméthylcarbamoyle, N,N-diéthylcarbamoyle ; le groupe N-(hydroxyalkyl inférieur) carbamoyle, par exemple, N-(hydroxyméthyl) carbamoyle, N-(hydroxyéthyl) carbamoyle ; le groupe carbamoylalkyle inférieur, par exemple carbamoylméthyle, carbamoyléthyle ; phénylcarbamoyle ; pyridylcarbamoyle ; benzylcarbamoyle ; N-méthyl N-phénylcarbamoyle ;

pyridylméthylcarbamoyle.

Le radical amino substitué peut être par exemple un radical monoalkyl- ou dialkylamino dans lequel le radical alkyle est choisi parmi les radicaux méthyle, éthyle ou iso-5 propyle.

Des exemples d'un tel radical amino substitué sont donnés dans la partie expérimentale ci-après.

Lorsque R_8 ou R_9 représente un radical alcoxycarbonyle, ce radical est de préférence le radical tert-butyloxycarbonyle ou 10 le radical benzyloxycarbonyle.

Selon que m représente la valeur 0, 1 ou 2, le radical $-(CH_2)_m-$ représente une simple liaison, le radical méthylène ou le radical éthylène.

Les radicaux Y_1 et Y_2 peuvent représenter les valeurs 15 définies ci-dessus pour les radicaux aryles monocyclique ou constitué de cycles condensés, étant entendu que dans le cas où B représente une simple liaison Y_2 peut également représenter un atome d'hydrogène, un radical cyano ou un radical carboxy, libre, salifié ou estérifié.

20 Les radicaux Y_1 ou Y_2 , identiques ou différents, représente un radical aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis, de préférence, parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, nitro, tétrazolyle, carboxy libre, salifié ou estérifié, les radicaux alkyle, alké-25 nyle, alcoxy et acyle, ces radicaux étant tels que définis ci-dessus.

Parmi les produits préférés de formule (I), se trouvent les produits dans lesquels Y_1 n'est pas substitué et Y_2 est substitué par un radical carboxy libre ou estérifié ou par un 30 radical tétrazolyle.

Le ou les radicaux carboxy des produits de formule (I) peuvent être salifiés ou estérifiés par les groupements divers connus de l'homme du métier parmi lesquels on peut citer, par exemple :

35 - parmi les composés de salification, des bases minérales telles que, par exemple, un équivalent de sodium, de potassium, de lithium, de calcium, de magnésium ou d'ammonium ou des bases organiques telles que, par exemple, la méthylamine, la propylamine, la triméthylamine, la diéthylamine, la tri-

éthylamine, la N,N-diméthyléthanolamine, le tris (hydroxyméthyl) amino méthane, l'éthanolamine, la pyridine, la picoline, la dicyclohexylamine, la morpholine, la benzylamine, la procaine, la lysine, l'arginine, l'histidine, la N-méthyl-
5 glucamine,

- parmi les composés d'estérification, les radicaux alkyle pour former des groupes alcoxy carbonyle tel que, par exemple, méthoxycarbonyle, éthoxycarbonyle, tert-butoxycarbonyle ou benzyloxycarbonyle, ces radicaux alkyles pouvant être substitués par des radicaux choisis par exemple parmi les atomes
10 d'halogène, les radicaux hydroxyle, alcoxy, acyle, acyloxy, alkylthio, amino ou aryle comme, par exemple, dans les groupements chlorométhyle, hydroxypropyle, méthoxyméthyle, propionylloxyméthyle, méthylthiométhyle, diméthylaminoéthyle, benzyle
15 ou phénéthyle.

Les sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques des produits de formule (I) peuvent être, par exemple, les sels formés avec les acides chlorhydrique, bromhydrique, iodhydrique, nitrique, sulfurique, phosphorique, propionique,
20 acétique, formique, benzoïque, maléique, fumarique, succinique, tartrique, citrique, oxalique, glyoxylique, aspartique, ascorbique, les acides alcoylmonosulfoniques tels que par exemple l'acide méthanesulfonique, l'acide éthanesulfonique, l'acide propanesulfonique, les acides alcoyldisulfoniques tels
25 que par exemple l'acide méthanedisulfonique, l'acide alpha, bêta-éthanedisulfonique, les acides arylmonosulfoniques tels que l'acide benzènesulfonique et les acides aryldisulfoniques.

Lorsque R_2 et R_3 représentent tous deux un groupement soufré de formule $-S(O)_nR_4$, R_2 et R_3 étant identiques ou différents,
30 rents, les produits préférés de l'invention sont en particulier les produits de formule (I) dans lesquels ces groupements soufrés ont le même degré d'oxydation.

Parmi les produits préférés de l'invention, se trouvent en particulier les produits de formule (I) dans lesquels l'un
35 de R_2 et R_3 représente un groupement soufré éventuellement oxydé tel que défini ci-dessus par $-S(O)_nR_4$ et l'autre de R_2 et R_3 représente un radical R_4 tel que défini ci-dessus et de préférence un radical alkyle, alkényle ou aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants ainsi qu'il est

défini ci-dessus.

Parmi les produits préférés de l'invention, se trouvent tout particulièrement les produits de formule (I) dans lesquels R_2 représente un radical soufré.

5 Dans le cas où R_2 ou R_3 représente un radical $-S(O)_nR_4$ et R_4 représente un radical amino, n est de préférence égal à 2.

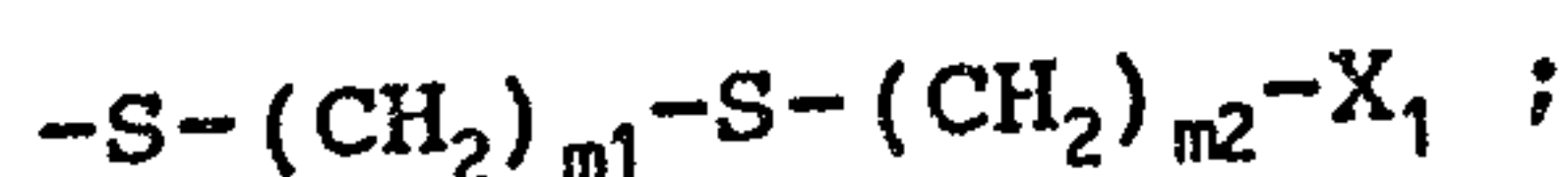
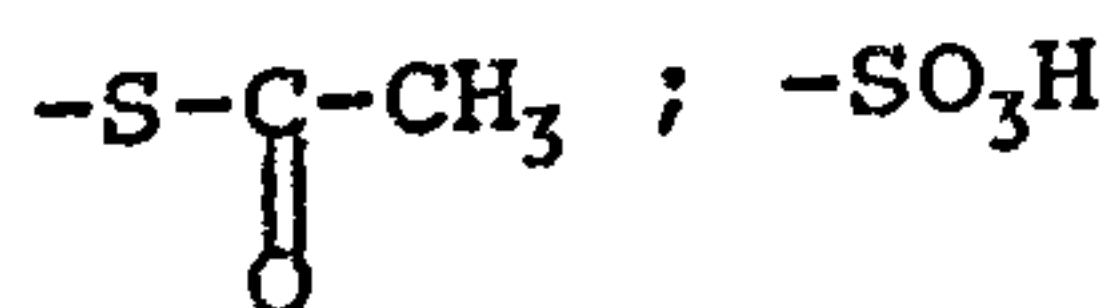
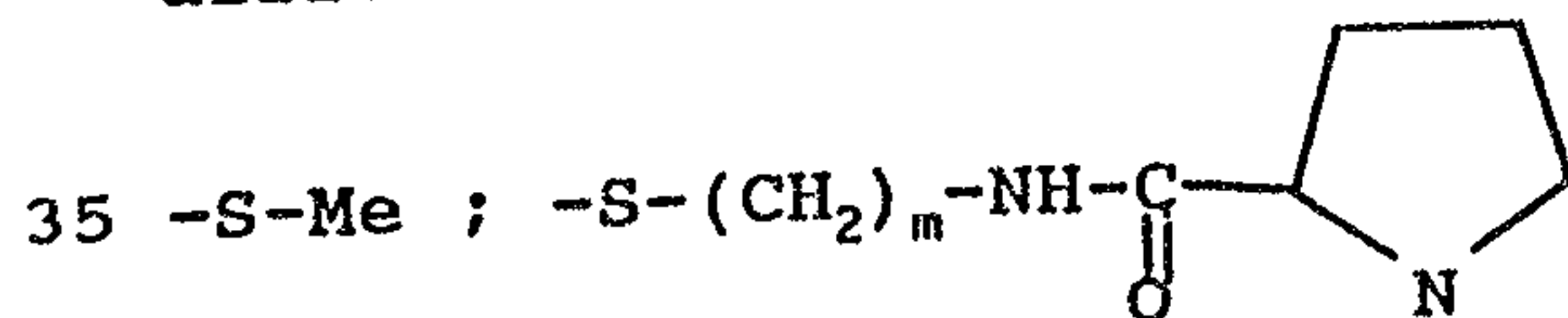
R_{2B} et R_{3B} peuvent notamment représenter les radicaux alkylthio, alkénylthio ou alkynylthio, éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux
10 formyle ; hydroxyle ; alcoxy ; acyloxy ; carboxy libre, salifié ou estérifié ; amino ; amino substitué ; carbamoyle ; carbamoyle substitué ; mercapto ; alkylthio ; acylthio tel que acétylthio ; arylthio tel que phénylthio ; sulfo, cycloalkyle tel que cyclohexyle ; pyridinyle ; pyrimidinyle ; phényle.

15 Parmi les substituants que peuvent porter les radicaux R_{2B} et R_{3B} , les radicaux amino et carbamoyle peuvent notamment être substitués par un ou deux radicaux choisis parmi les radicaux alkyle et les acides aminés choisis parmi les 20 acides aminés naturels tels que notamment la proline ou par exemple la
20 glycine, l'alanine, la leucine, l'isoleucine, la valine ou la phénylalanine.

Les radicaux amino et carbamoyle que peuvent porter les radicaux R_{2B} et R_{3B} peuvent également constituer des dérivés cyclisés par la formation d'un radical cyclique entre l'atome
25 d'azote et ses substituants ainsi qu'il est indiqué ci-dessus et ci-après.

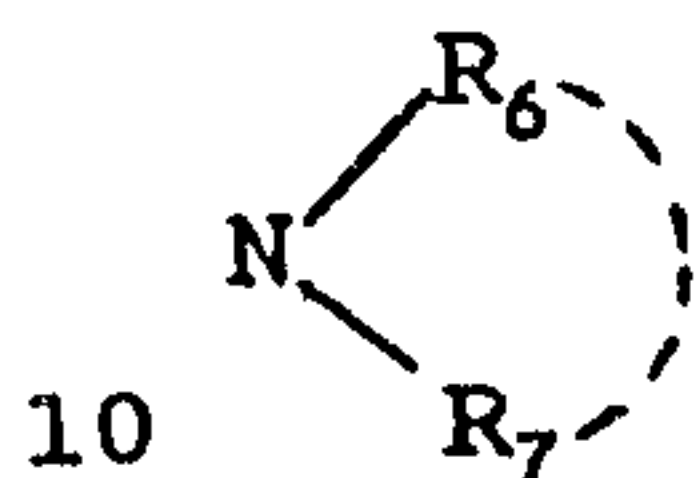
R_{2B} et R_{3B} peuvent ainsi notamment représenter les radicaux alkylthio, substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène tels que chlore et fluor, tels que par exemple les radicaux :
30 $-S-CF_3$; $-S-CHF_2$; $-S-CH_2F$; $-S-CF_2-CHF_2$; $-S-CF_2-CHFCl$.

Les radicaux R_{2B} et R_{3B} peuvent ainsi représenter les radicaux suivants dans lesquels m , m_1 et m_2 , identiques ou différents représentent les valeurs 0 à 2,



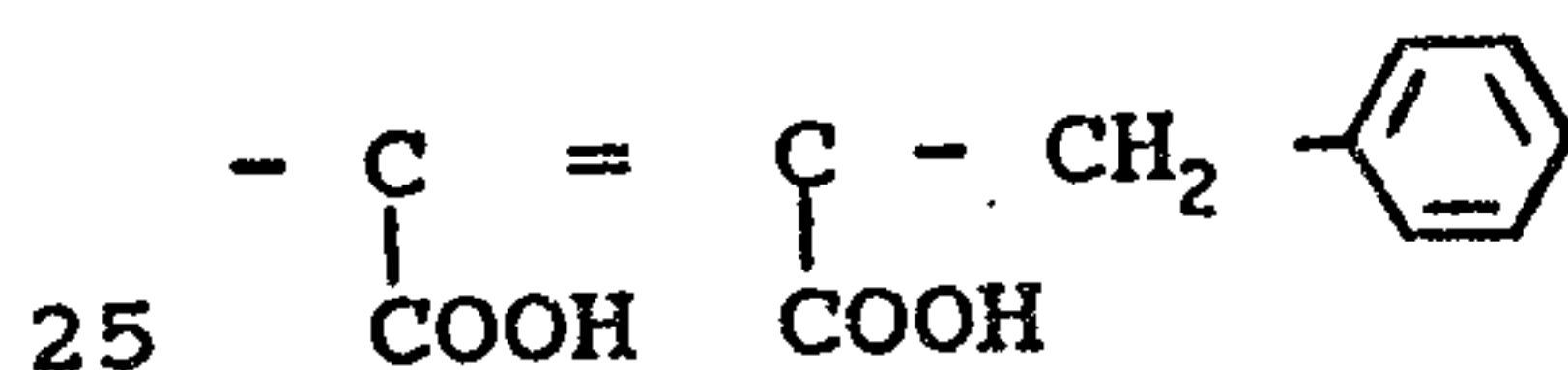
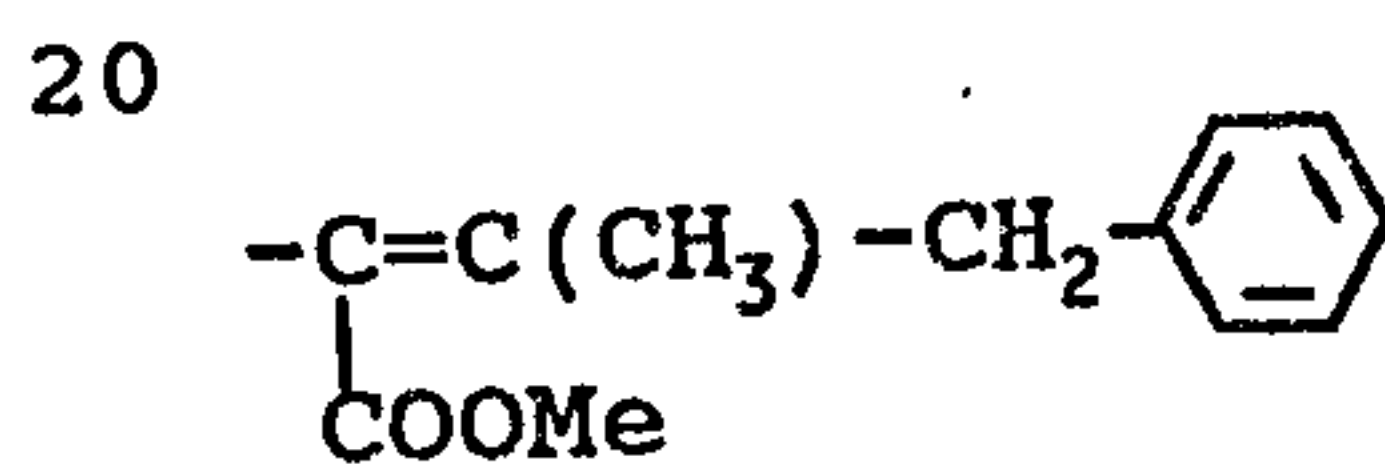
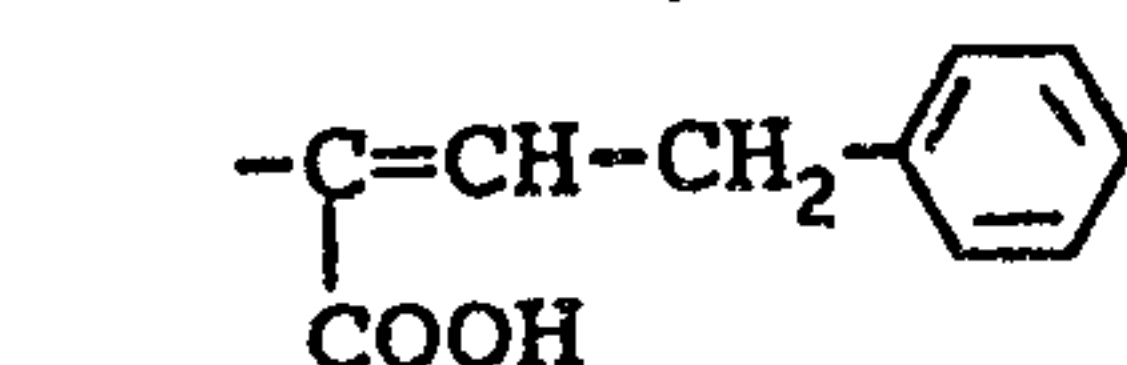
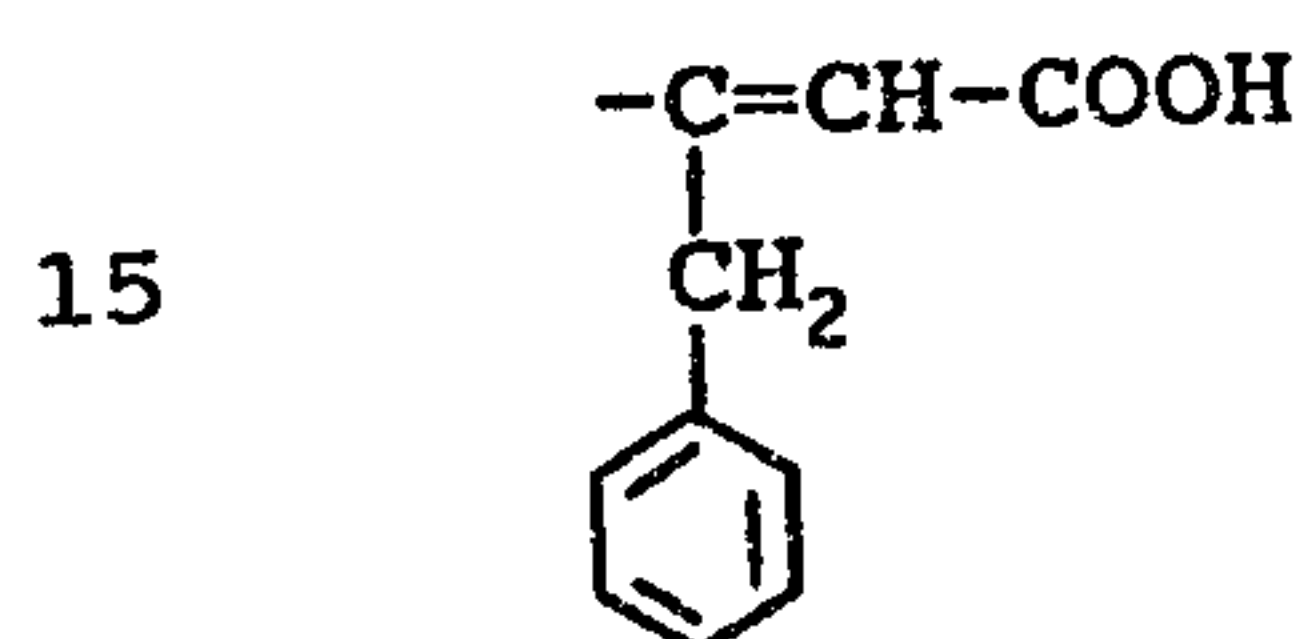
- $-S-(CH_2)_m-X_1$;
 $-S-(CH_2)_{m1}-NH-(CH_2)_{m2}-X_1$;
 $-S-CH=CH-(CH_2)_m-X_1$;
 $-S-(CH_2)_{m1}-CH=CH-(CH_2)_{m2}-X_1$;
 5 $-S-C\equiv C-(CH_2)_m-X_1$;

dans lesquels X_1 représente H, OH, cyclohexyle, pyridyle, pyrimidyle, phényle, naphtyle, CHO, COOH, NH_2 ou

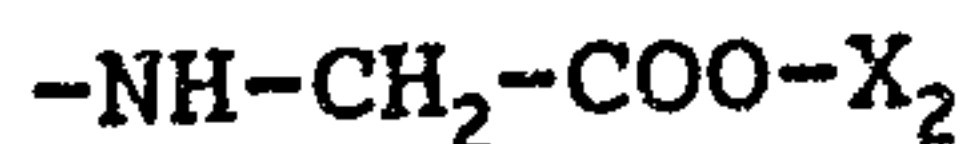
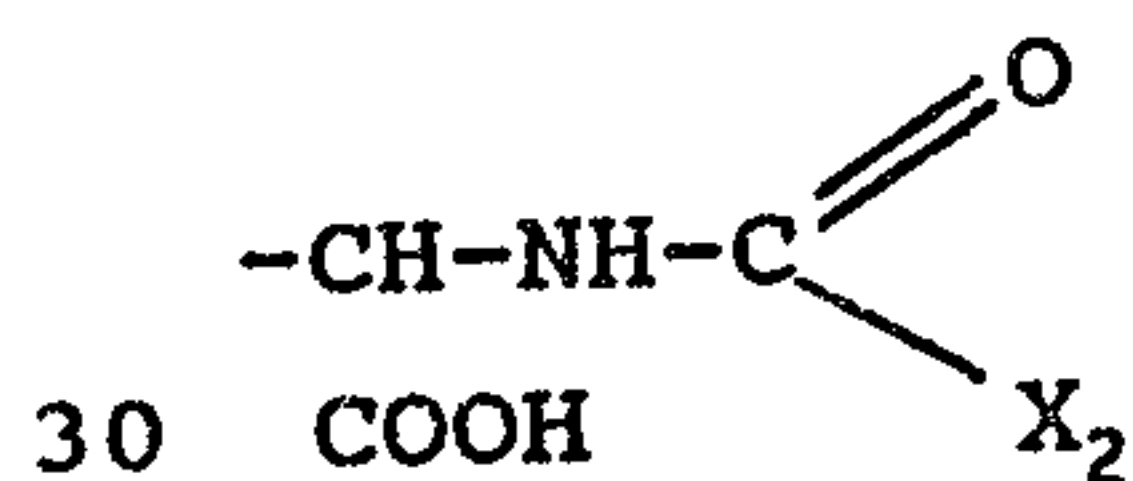


Les radicaux R_{28} et R_{38} peuvent également représenter, particulièrement, les radicaux suivants :

- $-COOH$; $-NH_2$; $-C\equiv N$; $-OMe$; $-OEt$; $-CH=CH-COOH$; tétrazolye ;

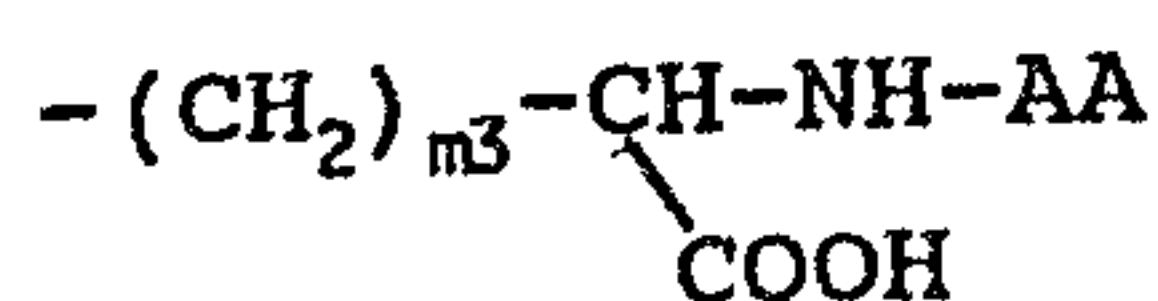


sous toutes leurs formes isomères, isomères cis-trans,

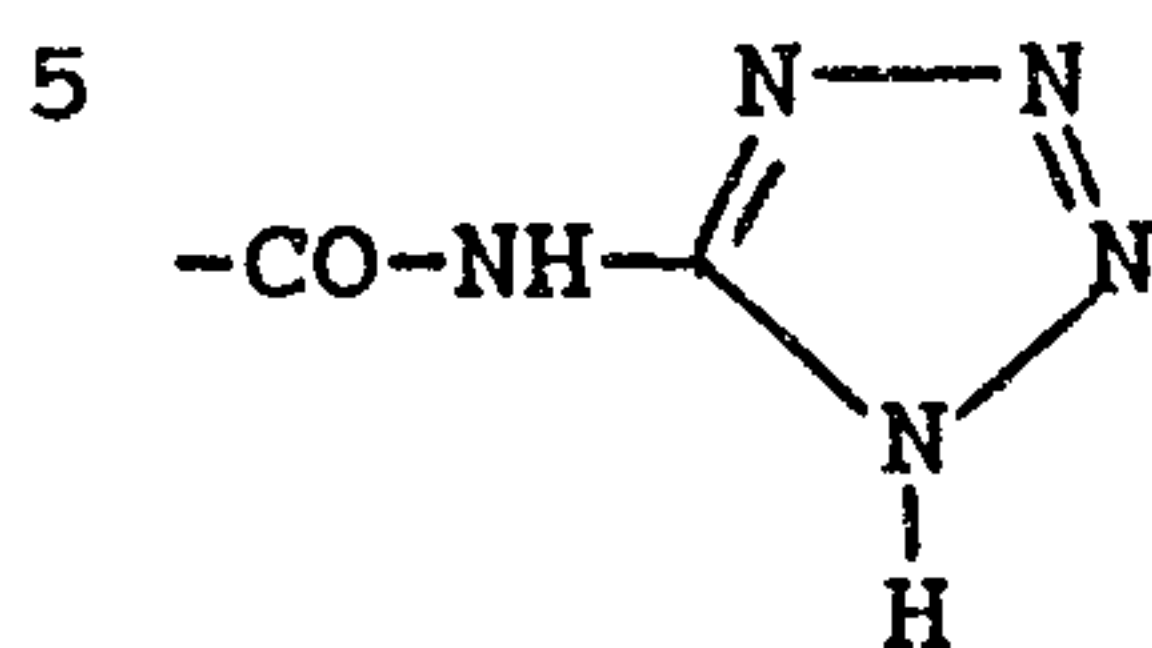


X_2 représentant un radical alkyle ou aryle.

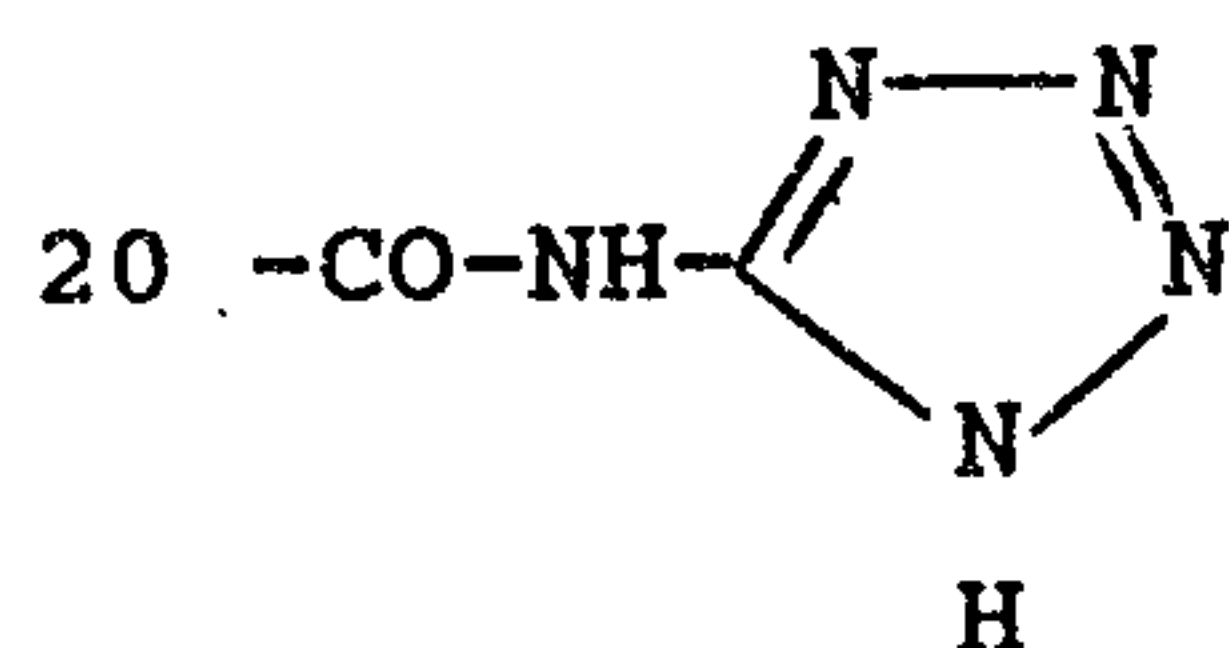
- 35 Les radicaux R_{28} et R_{38} peuvent tout particulièrement représenter le radical :



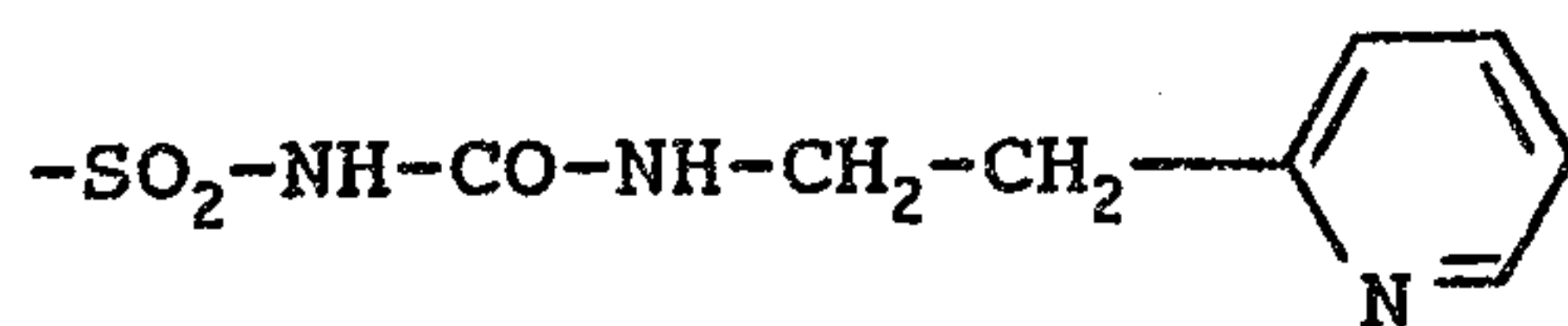
dans lequel m_3 représente les valeurs 0 à 4 et AA représente un acide aminé naturel tel que notamment le proline ou le glycine et le radical :



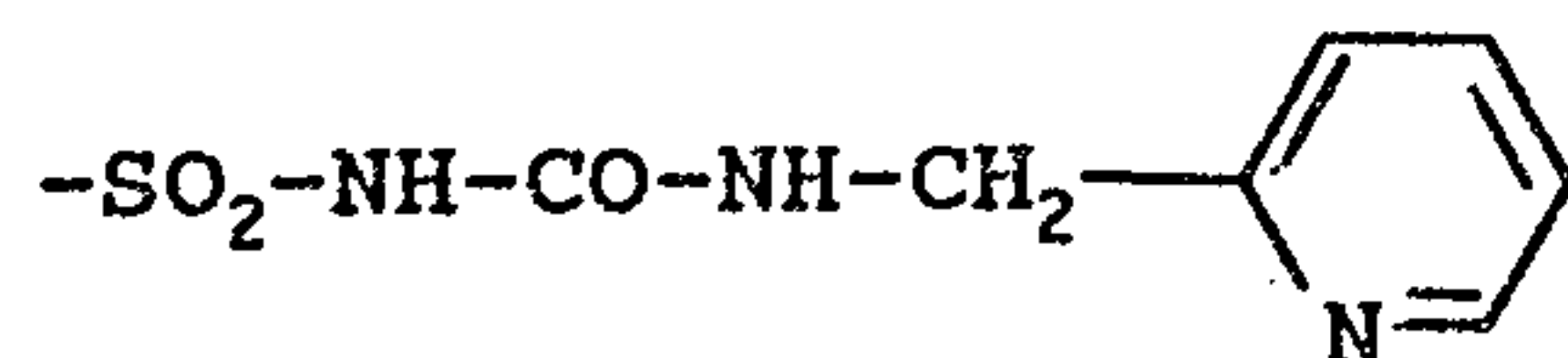
10 Les produits de formule (I_B) représentent donc particulièrement les produits dans lesquels R_{2B} et R_{3B} ont les significations indiquées ci-dessus et tout particulièrement les produits dans lesquels R_{2B} représente un radical alkylthio éventuellement substitué tel que défini ci-dessus ou alcoxy
15 tel que par exemple méthoxy et R_{3B} représente un radical carboxy libre, salifié ou estérifié, ou amidifié tel que notamment $-COOH$, $-COO$ méthyl, $-CONH_2$ ou



A ces significations indiquées ci-dessus de R_{2B} et R_{3B} dans
25 les produits de formule (I_B) sont associées les valeurs indiquées ci-dessus pour Y_B et notamment le radical biphényle substitué en ortho par un radical formyle, carboxy libre salifié ou estérifié, cyano, tétrazolyle éventuellement substitué ou le radical $-(CH_2)_{m_1}-SO_2-X-R_{10}$ tel que défini ci-dessus
30 et notamment les radicaux indiqués ci-dessous :

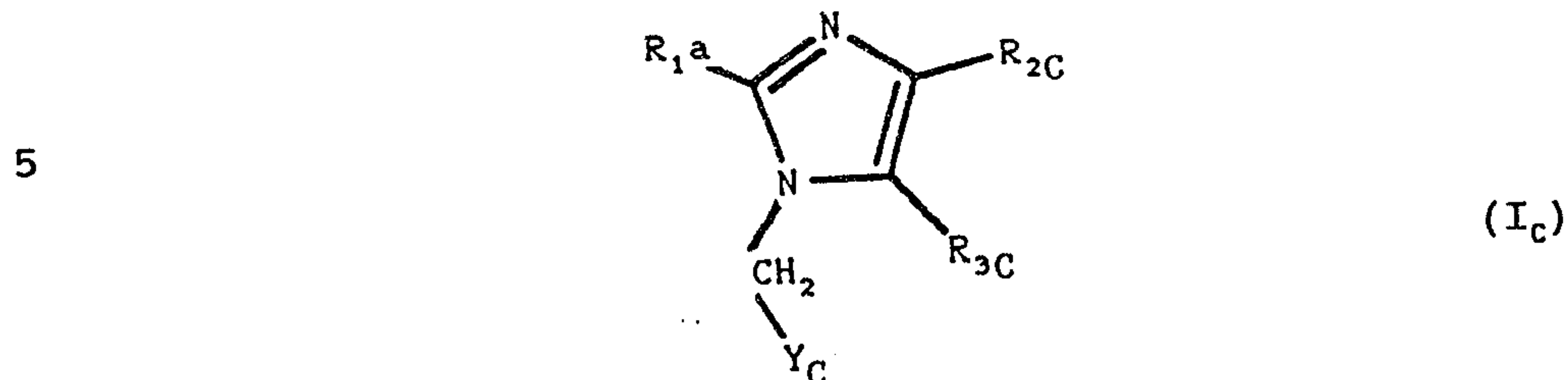


35



L'invention a notamment pour objet les produits de

formule (I_b) telle que définie ci-dessus et répondant à la formule (I_c) :



10 dans laquelle :

R_{1a} représente un radical alkyle ou alkényle linéaire ou ramifié renfermant au plus 4 atomes de carbone,

R_{2c} et R_{3c}, identiques ou différents, sont choisis parmi :

a) l'atome d'hydrogène ; le radical mercapto ; les radicaux
15 formyle ; carboxy libre, salifié ou estérifié ; les atomes d'halogène ; le radical hydroxyle ; les radicaux alcoxy renfermant au plus 6 atomes de carbone ; cyano ; nitro ; benzoyle ; acyle ;

b) les radicaux R_{4c} ; -S(O)_nR_{4c} tel que n représente la valeur
20 0, 1 ou 2, et -OR_{4c} ;

dans lesquels R_{4c} représente un radical alkyle ou alkényle linéaire ou ramifié renfermant au plus 6 atomes de carbone, un radical cyclohexyle, un radical phényle, pyridyle, pyrimidinyle ou imidazolyle, tous ces radicaux étant éventuellement
25 substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi :

-- les atomes d'halogène,

-- les radicaux hydroxyle, mercapto, acylthio, trifluorométhyle, trifluorométhylthio, trifluorométhoxy, cyano, azido,

30 nitro, formyle, sulfo,

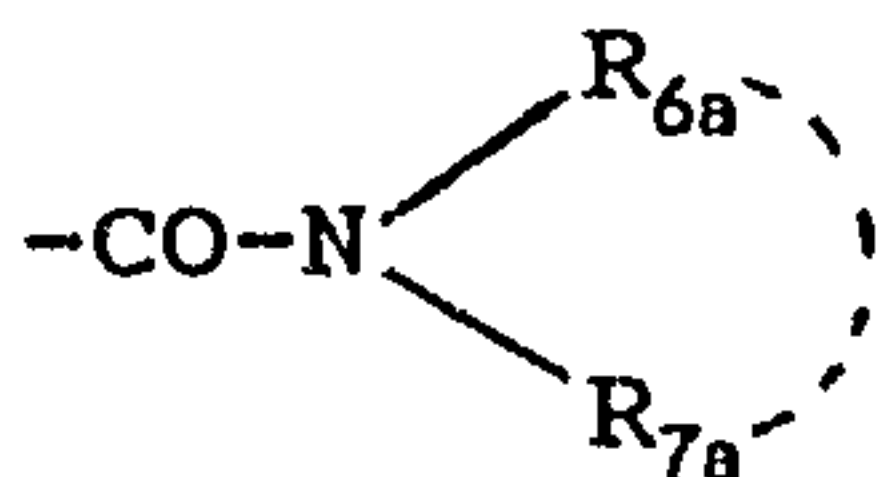
-- les radicaux phényle, phénylthio, cycloalkyle, alkyle, alkylthio et alcoxy renfermant au plus 6 atomes de carbone, ces radicaux étant eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, le
35 radical hydroxyle, les radicaux alcoxy renfermant au plus 4 atomes de carbone, phényle et carboxy, libre, salifié ou estérifié,

-- les radicaux carboxy libre, salifié ou estérifié, acyle, acyloxy,

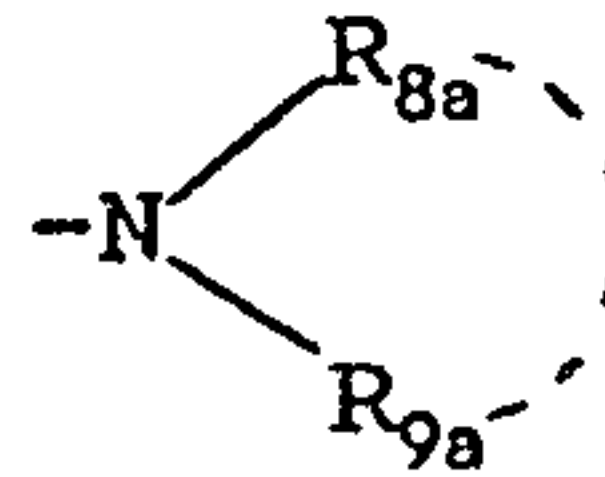
-- isoxazolyle, pyrrolidinyle, pyrrolidinylcarbonyle pyridyle, pyrimidyle, thiazolyle, diazolyle, pipéridinyle, tétrazolyle, tétrahydrofurannyle, tous ces radicaux étant éventuellement substitués par un radical méthyle, éthyle ou nitro,

5

-- les radicaux



et



dans lesquels :

ou bien R_{6a} , R_{7a} , R_{8a} et R_{9a} , identiques ou différents, sont
 10 choisis parmi l'atome d'hydrogène, le radical hydroxyle, les acides aminés, les radicaux alkyle, alcoxy, acyloxy ou acyle, ces radicaux renfermant au plus 6 atomes de carbone, carboxy libre, salifié ou estérifié, phényle, benzyle, phénéthyle, azépine, pipéridyle, morpholine, pyrrolidinyle, pipérazinyle,
 15 ou bien d'une part R_{6a} et R_{7a} et d'autre part R_{8a} et R_{9a} forment respectivement avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés un radical hétérocyclique, ces radicaux identiques ou différents étant choisis parmi les radicaux imidazolyle, pyrrolyle, pyrrolinyle, pyrrolidinyle, pyridyle, pipéridinyle, pyrimidinyle, pyridazinyle, pyrazinyle, pipérazinyle, phénylpipérazinyle, pipéridyle, oxazolyle, morpholinyle et thiomorpholinyle, azépine, indolyle, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle,
 25 nitro, cyano, acyle, trifluorométhyle, alkyle et alcoxy, ces radicaux renfermant au plus 6 atomes de carbone, carboxy libre, salifié ou estérifié, tétrazolyle, phényle et oxazolyle,

Y_c représente le radical $-\text{Y}_{1c}-\text{B}_a-\text{Y}_{2c}$ dans lequel :

30 - Y_{1c} représente un radical phényle,

- B_a représente une simple liaison ou le radical $-\text{CO}-\text{NH}-$,

- Y_{2c} est tel que :

soit, si B_a représente une simple liaison ou un radical $-\text{CO}-\text{NH}-$, Y_{2c} représente un radical phényle éventuellement

35 substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les

radicaux carboxy libre, salifiés ou estérifiés, le radical

cyano, le radical tétrazolyle et le radical $-(\text{CH}_2)_p-\text{SO}_2-\text{X}_c-\text{R}_{10c}$

dans lequel p représente les valeurs 0 et 1, X_c représente les

radicaux $-\text{NH}-$, $-\text{NH}-\text{CO}-$, $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-$ ou une simple liaison et

R_{10c} représente un radical méthyle, éthyle, propyle, vinyle, allyle, pyridyle, phényle, benzyle, pyridylméthyle, pyridyléthyle, pyrimidyle, tétrazolyle, thiazolyle, diazolyle, pipéridinyle ou tétrahydrofurannyle, tous ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, alkyle et alcoxy renfermant au plus 4 atomes de carbone trifluorométhyle et nitro,

soit, si B_a représente une simple liaison, Y_{2c} représente un radical cyano ou carboxy libre, salifié ou estérifié ou un radical tétrazolyle,

lesdits produits de formule (I_c) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides, minéraux ou organiques, pharmaceutiquement acceptables, ou avec les bases, minérales ou organiques, pharmaceutiquement acceptables, desdits produits de formule (I_c) .

L'invention a particulièrement pour objet les produits de formule (I_b) telle que définie ci-dessus, dans laquelle :

R_1 représente un radical alkyle renfermant au plus 4 atomes de carbone,

R_{2b} et R_{3b} identiques ou différents sont choisis parmi :

- l'atome d'hydrogène,
- un radical carboxy libre, salifié ou estérifié par un radical alkyle,

- formyle, acyloxy, sulfo,

- alkyle et alcoxy éventuellement substitué,

- phénylthio, phénylsulfonyl, phénylsulfinyle, alkylthio, alkylsulfonyl et alkylsulfinyle, éventuellement substitués,

tel que dans tous ces radicaux que peuvent représenter R_{2b} et R_{3b} , les radicaux alkyle et alcoxy renferment au plus 6 atomes de carbone, et les radicaux alkyle, alcoxy et phényle sont éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis

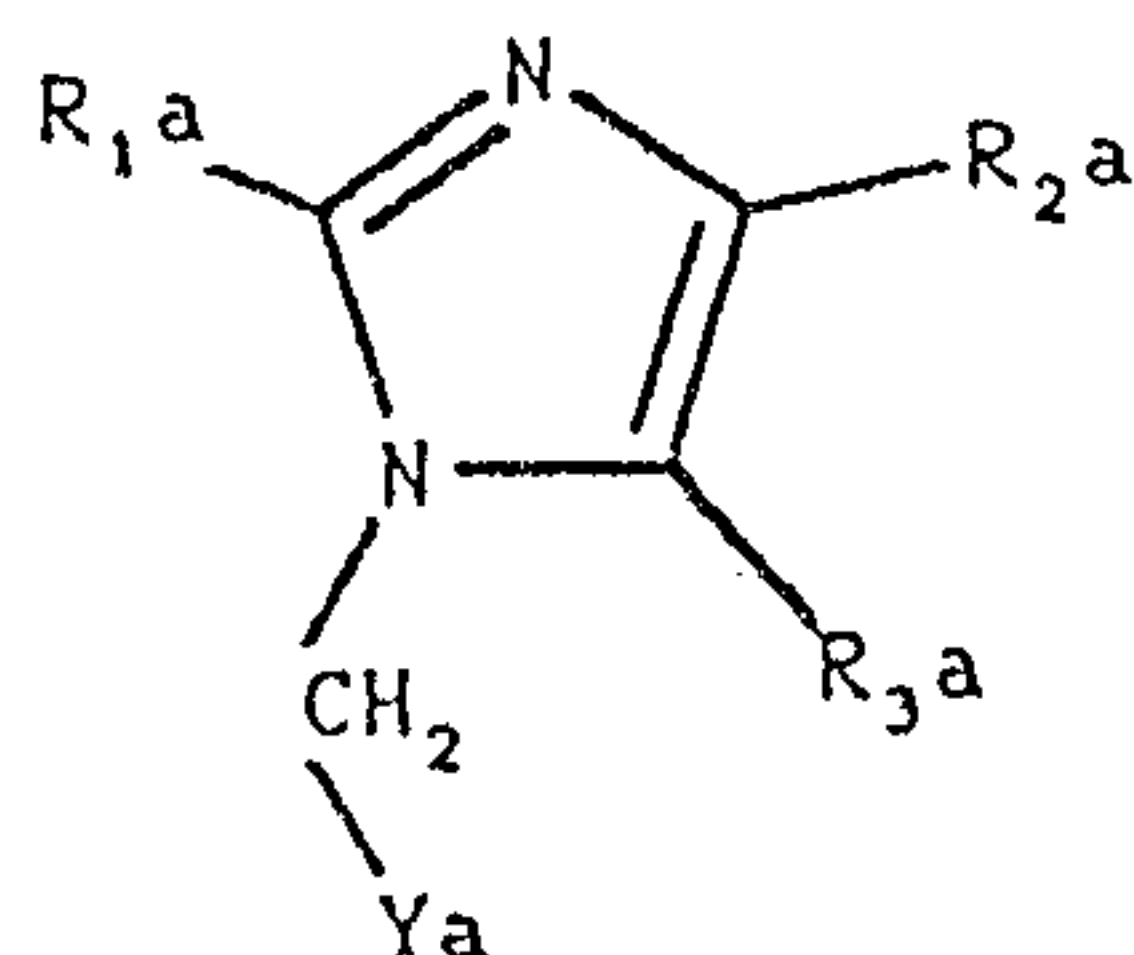
parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, trifluorométhyle, acyloxy, carboxy libre salifié ou estérifié, phényle, pyridyle, tétrazolyle, alkyle et alcoxy renfermant au plus 4 atomes de carbone et eux-mêmes éventuellement substitués par un radical alcoxy renfermant au plus 4 atomes de carbone,

et Y_b représente le radical $-Y_{1b}-B-Y_{2b}$ dans lequel Y_{1b} représente

un radical phényle, B représente une liaison simple carbone-carbone et Y_{2B} représente un radical carboxy libre ou estérifié par un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant au plus 4 atomes de carbone ou un radical phényle éventuellement substitué par un radical carboxy libre ou estérifié par un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant au plus 4 atomes de carbone, un radical cyano ou un radical tétrazolyle éventuellement salifié,

lesdits produits de formule (I_B) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides, minéraux ou organiques, pharmaceutiquement acceptables ou avec les bases, minérales ou organiques, pharmaceutiquement acceptables, desdits produits de formule (I_B) .

L'invention a plus particulièrement pour objet les produits de formule (I_B) telle que définie ci-dessus et répondant à la formule (I_a) :



(I_a)

dans laquelle :

R_{1a} représente un radical alkyle ou alkényle linéaire ou ramifié renfermant au plus 4 atomes de carbone,

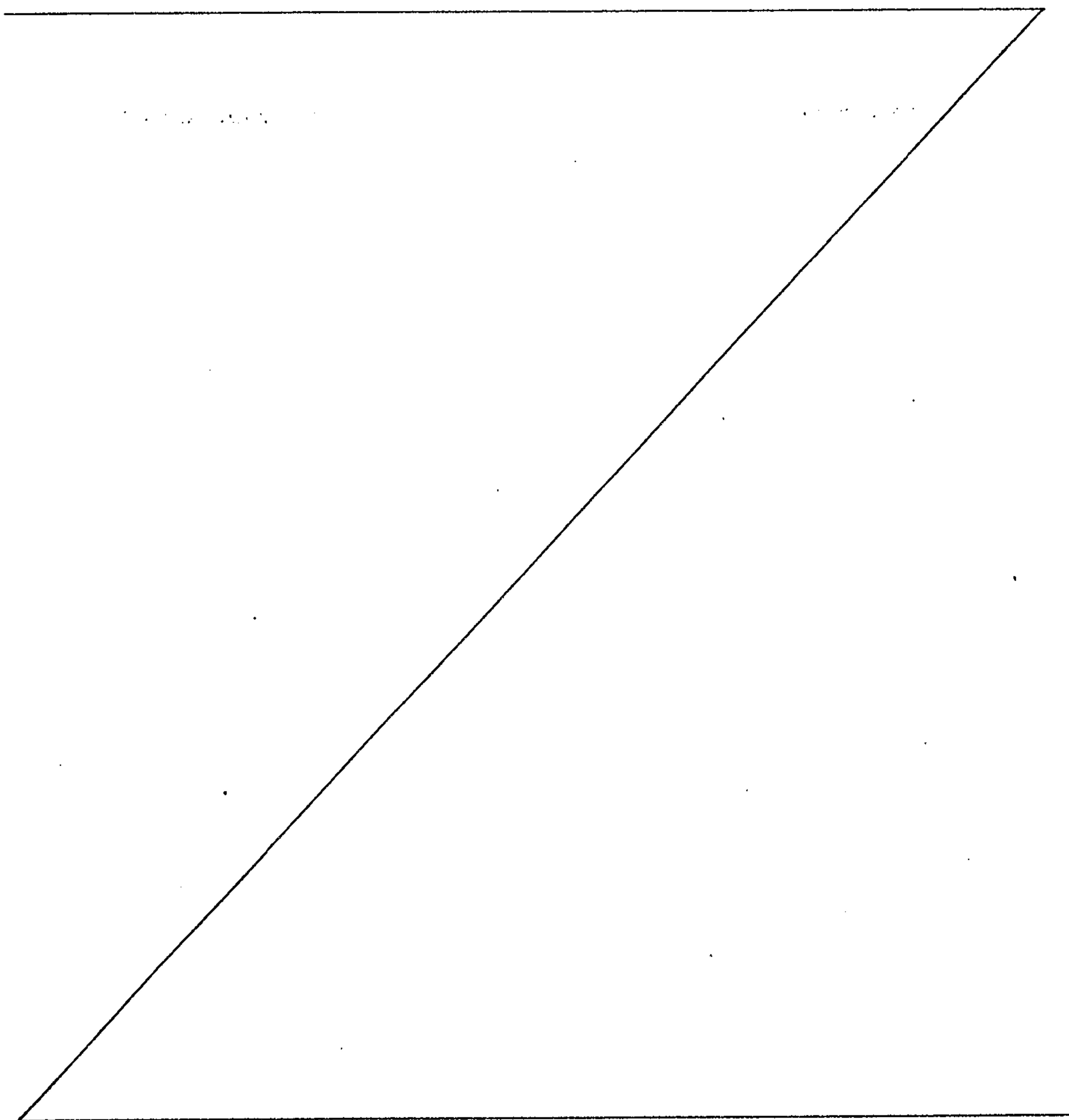
R_{2a} et R_{3a} , identiques ou différents, sont choisis parmi :

a) l'atome d'hydrogène, le radical mercapto, les radicaux formyle, carboxy libre, salifié ou estérifié,

b) les radicaux R_{4a} et $-S(O)_n R_{4a}$ tel que n représente la valeur 0, 1 ou 2,

dans lesquels R_a représente un radical alkyle ou alkényle linéaire ou ramifié renfermant au plus 4 atomes de carbone, un radical cyclohexyle, un radical phényle, pyridyle, pyrimidinyle ou imidazolyle, tous ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi :

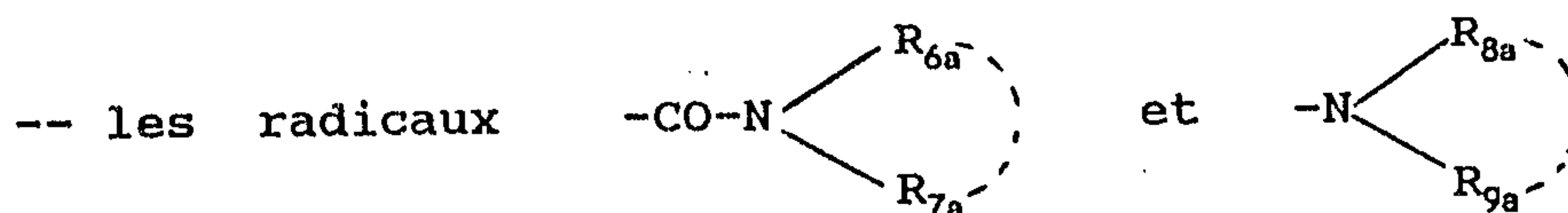
- les atomes d'halogène,
- les radicaux hydroxyle, mercapto, acylthio, trifluoro-



méthyle, trifluorométhylthio, trifluorométhoxy, cyano, azido, nitro,

-- le radical phényle,

-- les radicaux alkyle et alcoxy renfermant au plus 4 atomes de carbone, carboxy libre, salifié ou estérifié, tétrazolyle, acyle, acyloxy, et



10 dans lesquels :

ou bien R_{6a} , R_{7a} , R_{8a} et R_{9a} , identiques ou différents, sont choisis parmi l'atome d'hydrogène, le radical hydroxyle, les radicaux alkyle, alcoxy, acyloxy ou acyle, ces radicaux renfermant au plus 6 atomes de carbone, carboxy libre, salifié ou

15 estérifié, phényle, benzyle, phénéthyle, azépine, pipéridyle, morpholine, pyrrolidinyle, pipérazinyle,

ou bien d'une part R_{6a} et R_{7a} et d'autre part R_{8a} et R_{9a} forment respectivement avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés un radical, ces radicaux identiques ou différents étant choisis

20 parmi les radicaux imidazolyle, pyrrolyle, pyrrolinyle, pyrrolidinyle, pyridyle, pipéridinyle, pyrimidinyle, pyridazinyle, pyrazinyle, pipérazinyle, phénylpipérazinyle, pipéridyle, oxazolyle, morpholinyle et thiomorpholinyle, azépine, indoly-

le, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou

25 plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, trifluorométhyle, alkyle et alcoxy, ces radicaux renfermant au plus 6 atomes de carbone, étant entendu que l'un au moins de R_{2a} ou R_{3a} représente le radical $\text{-S(O)}_n\text{R}_{4a}$,

30 Y_a représente le radical $\text{-Y}_{1a}\text{-B}_a\text{-Y}_{2a}$ dans lequel :

- Y_{1a} représente un radical phényle,

- B_a représente une simple liaison ou le radical -CO-NH- ,

- Y_{2a} est tel que :

soit, si B_a représente une simple liaison ou un radical -CO-NH-

35 , Y_{2a} représente un radical phényle substitué en ortho par un radical carboxy libre, salifié ou estérifié ou un radical tétrazolyle,

soit, si B_a représente une simple liaison, Y_{2a} représente un radical cyano ou carboxy libre, salifié ou estérifié ou un

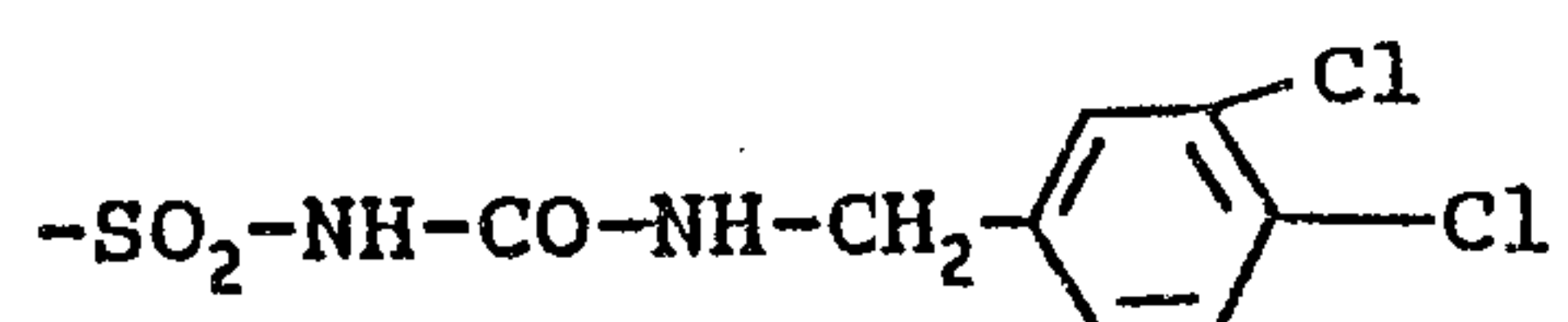
radical tétrazolyle,

lesdits produits de formule (I_a) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides, minéraux ou organiques, pharmaceutiquement acceptables, ou avec les bases, minérales ou organiques, pharmaceutiquement acceptables, desdits produits de formule (I_a).

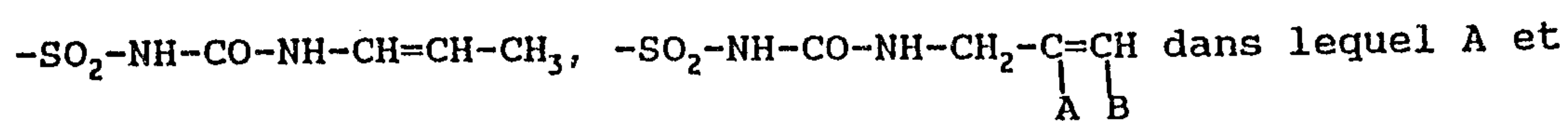
Le radical $-(CH_2)_{m1}-S(O)_{m2}-X-R_{10}$ tel que défini ci-dessus peut représenter par exemple les radicaux dans lesquels $(CH_2)_{m1}$ représente les valeurs des radicaux alkylène telles que, par exemple, méthylène, éthylène, n-propylène ou n-butylène et R_{10} peut représenter un radical alkyle ou alkényle choisis parmi les valeurs définies ci-dessus ou un radical aryle également choisi parmi les valeurs indiquées ci-dessus telles que par exemple phényle, biphényle, naphtyle, tétrazolyle, le radical alkyle ou alkényle que peut représenter le radical R_{10} peut éventuellement être substitué par un radical aryle choisi parmi les valeurs définies ci-dessus, pour former un radical aralkyle ou aralkényle.

Ces radicaux alkyle ou alkényle, aryle, aralkyle et arylalkényle peuvent eux-mêmes être substitués ainsi qu'il est indiqué ci-dessus pour ces radicaux.

On peut citer par exemple et de façon non exhaustive les radicaux : $-SO_2-NH_2$, $-SO_2-NH-CH_3$, $-SO_2-NH-CF_3$, $-SO_2-NH-C_6H_5$, $-SO_2-NH-CH_2-C_6H_5$, $-CH_2-SO_2-NH_2$, $-CH_2-SO_2-NH-C_6H_5$, $-SO_2-NH-CO-NH-CH_3$, $-SO_2-NH-CO-NH-C_6H_5$, $-SO_2-NH-CO-NH-CF_3$, $-SO_2-NH-CO-NH-CH_2-C_6H_5$, $-SO_2-NH-CO-NH-D$ dans lequel D représente un radical phényle, pyridine ou pyrimidine éventuellement substitué par un atome de chlore,

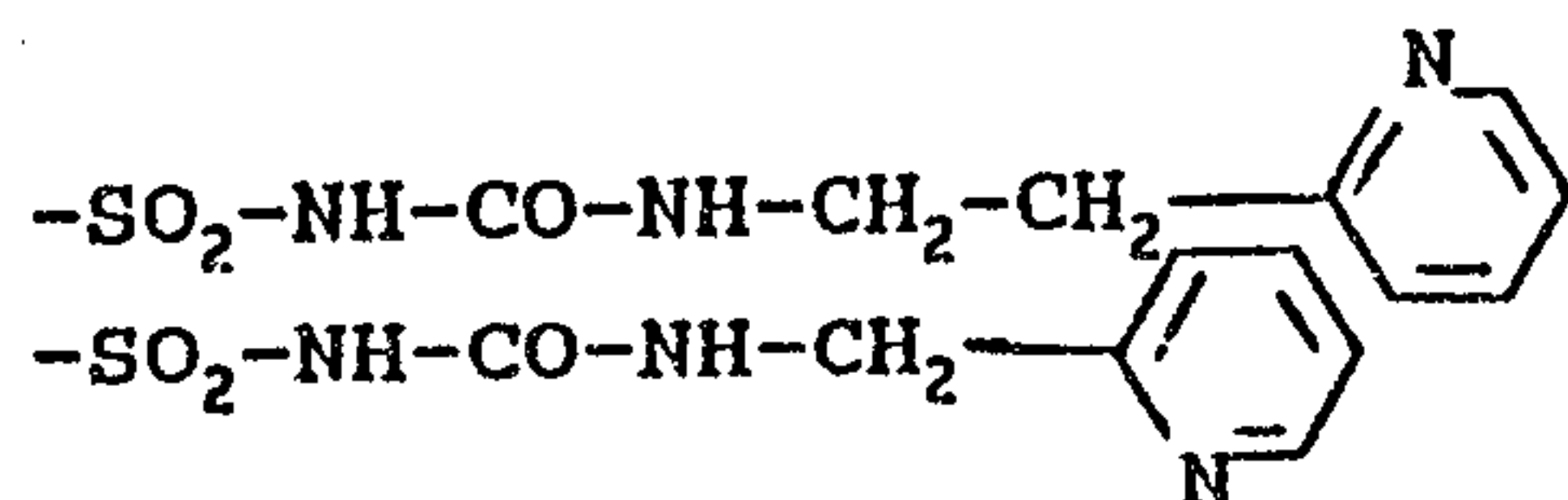


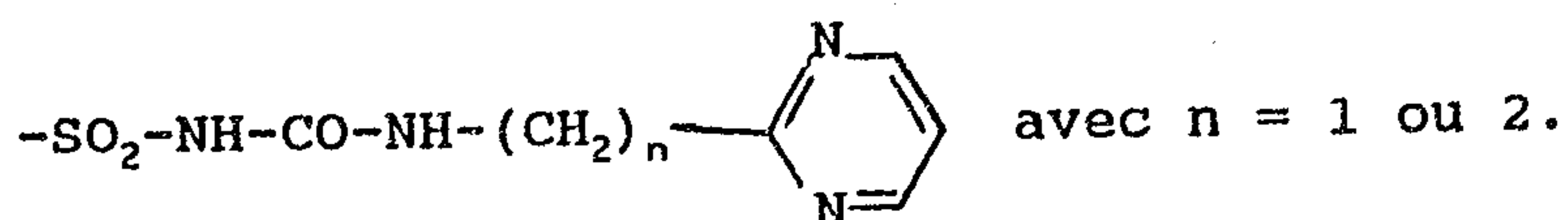
5



B, identiques ou différents, sont choisis parmi l'atome d'hydrogène, les radicaux phényle, pyridyle et pyrimidyle,

10





Le radical aryle que représente Y_{18} peut être substitué
 5 par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les valeurs de R_{28}
 et R_{38} et en particulier par les radicaux $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_{m1}-\text{SO}_2-\text{X}-R_{10}$
 et $-\text{CO}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_{m1}-\text{SO}_2-\text{X}-R_{10}$ dans lesquels le radical
 $(\text{CH}_2)_{m1}-\text{SO}_2-\text{X}-R_{10}$ peut prendre par exemple les valeurs indiquées
 ci-dessus.

10 On peut citer par exemple et de façon non exhaustive les
 radicaux :

$-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{CH}_3$, $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{CF}_3$, $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_5$,
 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{CH}_3$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$.

L'invention a particulièrement pour objet les produits de
 15 formule (I) telle que définie ci-dessus dans laquelle :

R_1 représente un radical alkyle renfermant au plus 4 atomes de
 carbone,

R_2 et R_3 identiques ou différents sont choisis parmi les radi-
 caux :

20 - carboxy libre, salifié ou estérifié par un radical alkyle
 linéaire ou ramifié renfermant au plus 4 atomes de carbone,
 formyle, acyloxy,

- alkyle renfermant au plus 4 atomes de carbone éventuellement
 substitués par un radical hydroxyle

25 - phénylthio, phénylsulfonyle, phénylsulfinyle,

- alkylthio, alkylsulfonyle et alkylsulfinyle,

dans lesquels le radical alkyle renferme au plus 4 atomes de
 carbone,

et Y représente le radical $-\text{Y}_1-\text{B}-\text{Y}_2$ dans lequel Y_1 représente

30 un radical phényle, B représente une liaison simple carbone-
 carbone et Y_2 représente un radical carboxy libre ou estérifié
 par un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant au plus 4
 atomes de carbone ou un radical phényle éventuellement substi-
 tué par un radical carboxy libre ou estérifié par un radical

35 alkyle linéaire ou ramifié renfermant au plus 4 atomes de
 carbone,

lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes
 isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-
 isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides,

minéraux ou organiques, pharmaceutiquement acceptables, ou avec les bases, minérales ou organiques, pharmaceutiquement acceptables, desdits produits de formule (I).

L'invention a tout particulièrement pour objet les produits de formule (I_B) répondant à la formule (I) telles que définies ci-dessus, dans laquelle l'un de R₂ ou R₃ représente un radical alcoxy, alkylthio ou arylthio ces deux derniers étant éventuellement oxydés sous forme de sulfoxyde ou de sulfone et ces trois radicaux étant éventuellement substitués et l'autre représente un radical carboxy libre salifié ou estérifié, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

Parmi les substituants des radicaux alkylthio, alcoxy, arylthio et aryloxy, éventuellement oxydés, on peut citer par exemple les radicaux hydroxyle, alcoxy, carboxy libre, salifié ou estérifié, acyle, acyloxy, alkyle, phényle, les atomes d'halogène.

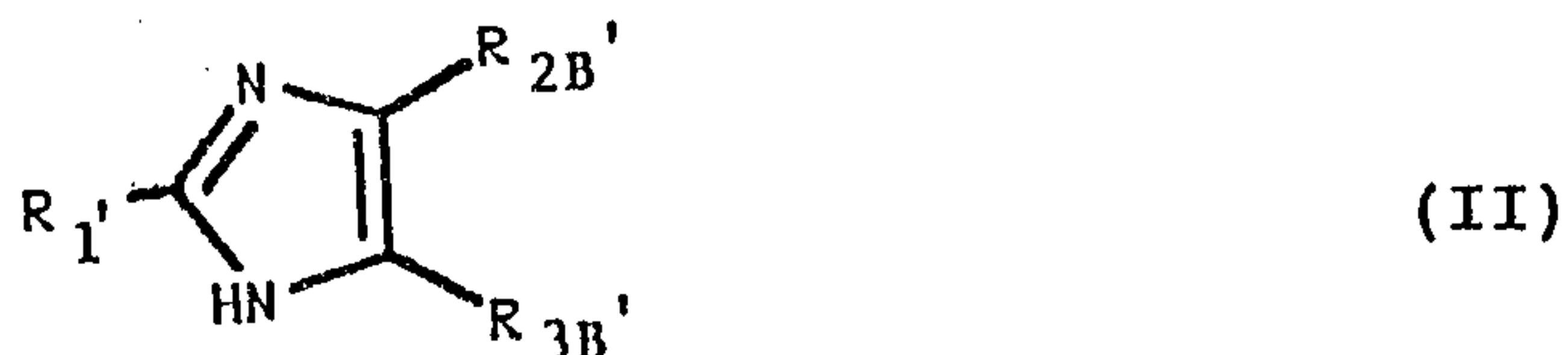
Parmi les produits objet de l'invention, peuvent être cités tout particulièrement les produits de formule (I) répondant aux formules suivantes :

- 1'acide 2-butyl 1-[[2'-carboxy (1,1'-biphényle)-4-yl] méthyl] 4-(phénylthio) 1H-imidazole-5-carboxylique
- 1'acide 2-butyl 1-[[2'-carboxy (1,1'-biphényle)-4-yl] méthyl] 4-(méthylthio) 1H-imidazole-5-carboxylique
- 1'acide 4'-[[2-butyl 4-(éthylthio) 5-(hydroxyméthyl) 1H-imidazol-1-yl] méthyl] (1,1'-biphényle)-2-carboxylique
- 1'acide 2-butyl 1-[[2'-carboxy (1,1'-biphényle)-4-yl] méthyl] 4-(éthylsulfonyl) 1H-imidazole-5-carboxylique
- 1'acide 2-butyl 1-[[2'-carboxy (1,1'-biphényle)-4-yl] méthyl] 4-(éthylsulfinyl) 1H-imidazole-5-carboxylique
- 1'acide 2-butyl 1-[[2'-carboxy (1,1'-biphényle)-4-yl] méthyl]

- 4-(éthylthio) 1H-imidazole-5-carboxylique
- 1'acide 2-butyl 1-[[2'-carboxy (1,1'-biphényl)-4-yl] méthyl]
- 4-(phénysulfonyl) 1H-imidazole-5-carboxylique
- 1'acide 2-butyl 1-[[2'-carboxy (1,1'-biphényl)-4-yl] méthyl]
- 5 4-(phénysulfinyl) 1H-imidazole-5-carboxylique
- 1'acide 2-butyl 1-[[2'-tétrazolyl (1,1'-biphényl)-4-yl]

méthyl] 4-(méthylthio) 1H-imidazole-5-carboxylique.

L'invention a également pour objet un procédé de préparation de produits de formule (I_B) telle que définie ci-dessus, caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (II) :



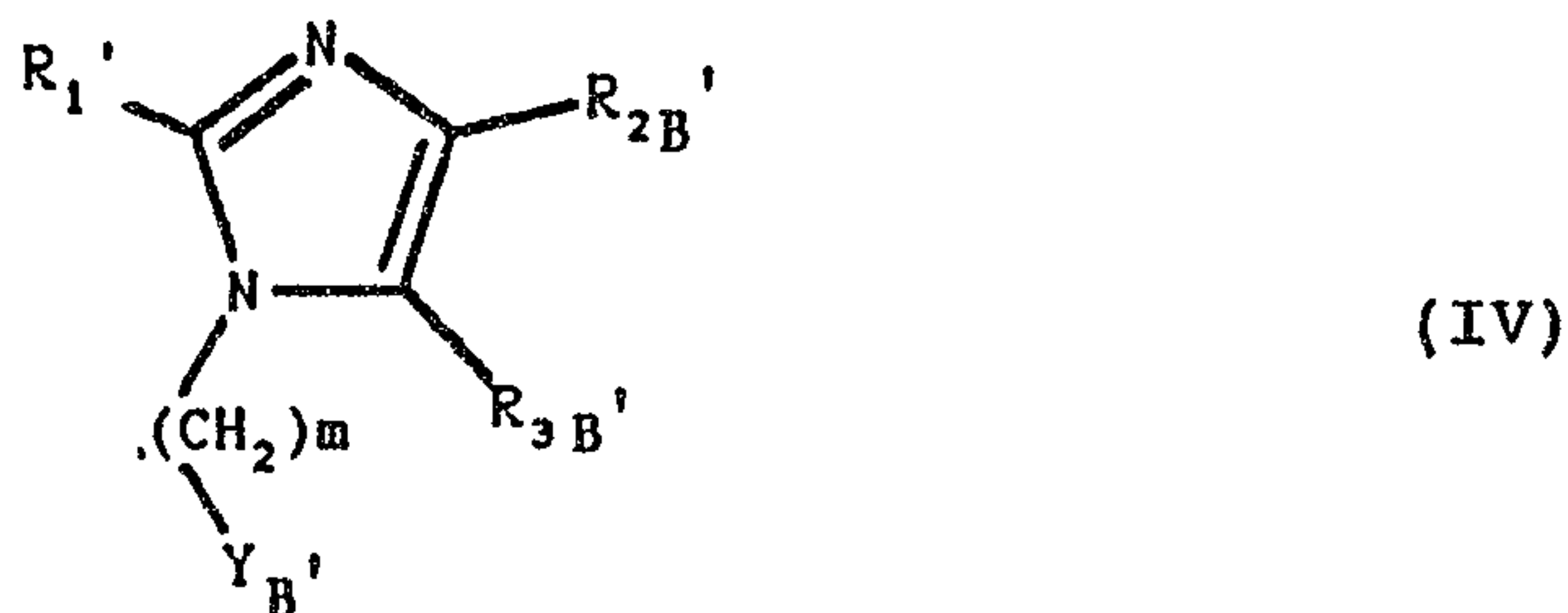
10

dans laquelle R₁' , R_{2B}' et R_{3B}' ont les significations indiquées ci-dessus, respectivement pour R₁, R_{2B} et R_{3B} et dans lesquelles les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs, avec un composé de formule (III) :



dans laquelle Z représente un atome d'halogène ou un sulfonate et Y_B' a la signification indiquée ci-dessus, pour Y_B dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs, pour obtenir un produit de formule (IV) :

25



30

dans laquelle R₁' , R_{2B}' , R_{3B}' et Y_B' ont les significations indiquées ci-dessus, produit de formule (IV) que l'on soumet, si désiré et si nécessaire, à l'une ou plusieurs des réactions suivantes, dans un ordre quelconque :

- 5 a) une réaction d'élimination des groupements protecteurs que peuvent porter les fonctions réactives,
b) une réaction de salification par un acide, minéral ou organique, pharmaceutiquement acceptables, ou par une base, minérale ou organique, pharmaceutiquement acceptables pour obtenir le sel correspondant,
c) une réaction d'estérification de fonction acide,
-

- d) une réaction de saponification de fonction ester en fonction acide,
e) une réaction de transformation de la fonction cyano en fonction acide,
5 f) une réaction de réduction de la fonction carboxy en fonction alcool,
g) une réaction de transformation de fonction alcoxy en fonction hydroxyle,
h) une réaction d'oxydation de groupement alkylthio ou aryl-
10 thio en sulfoxyde ou sulfone correspondant,
i) une réaction de transformation de fonction sulfoxyde ou sulfone en fonction sulfoximine correspondante,
j) une réaction d'oxydation de fonction alcool en fonction aldéhyde ou acide,
15 k) une réaction de transformation de fonction nitrile en tétrazole,
l) une réaction de dédoublement des formes racémiques en produits dédoublés,
m) une réaction de transformation du radical formyle en radical
20 carbamoylé,
n) une réaction de transformation du radical carbamoylé en radical nitrile,
lesdits produits de formule (I_g) ainsi obtenus étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères
25 et diastéréoisomères.

Dans des conditions préférentielles de mise en oeuvre de l'invention, le produit de formule (IV) peut être obtenu par addition du produit de formule (III) sur la fonction amine libre de l'imidazole de formule (II) :

- 30 dans le produit de formule (III), quand Z représente un atome d'halogène, Z représente de préférence un atome de brome mais peut également représenter un atome de chlore ou d'iode ; dans le produit de formule (III), Z peut également représenter un sulfonate de formule $-O-SO_2-A$ dans laquelle A représente de
35 préférence un radical alkyle renfermant au plus 4 atomes de carbone tel que par exemple méthyle ou un radical aryle tel que par exemple phényle éventuellement substitué par exemple par un radical alkyle renfermant au plus 4 atomes de carbone tel que par exemple méthyle : A peut ainsi représenter, par

exemple, le radical méthyle ou encore le radical tolyl pour donner par exemple un tosylate.

La réaction du produit de formule (III) sur le produit de formule (II) peut être réalisée dans un solvant tel que par exemple le diméthylformamide ou encore le tétrahydrofurane, le diméthoxyéthane ou le diméthylsulfoxyde au reflux du solvant ou à la température ambiante, de préférence sous agitation ; la réaction est réalisée de préférence en présence d'une base telle que par exemple l'hydrure de sodium ou de potassium ou encore du carbonate de sodium ou de potassium, du méthylate ou éthylate ou tert-butylate de sodium ou de potassium.

Selon les valeurs de R_1' , R_{28}' , R_{38}' et Y_8' , les produits de formule (IV) constituent ou non des produits de formule (I₈).

Les diverses fonctions réactives que peuvent porter certains composés des réactions définies ci-dessus peuvent, si nécessaire, être protégées : il s'agit par exemple des radicaux hydroxyle, acyle, carboxy libres ou encore amino et monoalkylamino qui peuvent être protégés par les groupements protecteurs appropriés.

La liste suivante, non exhaustive, d'exemples de protection de fonctions réactives peut être citée :

- les groupements hydroxyle peuvent être protégés par exemple par les radicaux alkyle tels que tert-butyle, triméthylsilyle, tert-butyldiméthylsilyle, méthoxyméthyle, tétrahydropyrannyle, benzyle ou acétyl,
- les groupements amino peuvent être protégés par exemple par les radicaux acétyl, trityl, benzyle, tert-butoxycarbonyl, phthalimido ou d'autres radicaux connus dans la chimie des peptides,
- les groupements acyles tel que le groupement formyle peuvent être protégés par exemple sous forme de cétaux cycliques ou non cycliques tels que le diméthyl ou diéthylcétal ou l'éthylène dioxycétal,
- les fonctions acide des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, amidifiées par une amine primaire ou secondaire par exemple dans du chlorure de méthylène en présence, par exemple, de chlorhydrate de 1-éthyl-3-(diméthylamino-propyl) carbodiimide à la température ambiante :

- les fonctions acide peuvent être protégées par exemple sous forme d'esters formés avec les esters facilement clivables tels que les esters benzyliques ou ter butyliques ou des esters connus dans la chimie des peptides.

5 Les réactions auxquelles les produits de formule (IV) telle que définie ci-dessus peuvent être soumis, si désiré ou si nécessaire, peuvent être réalisées, par exemple, comme indiqué ci-après.

a) L'élimination de groupements protecteurs tels que par exem-
10 ple ceux indiqués ci-dessus peut être effectuée dans les conditions usuelles connues de l'homme de métier notamment par une hydrolyse acide effectuée avec un acide tel que l'acide chlorhydrique, benzène sulfonique ou para-toluène sulfonique, formique ou trifluoroacétique ou encore par une hydrogénation
15 catalytique.

Le groupement phtalimido peut être éliminé par l'hydrazine.

On trouvera une liste de différents groupements protecteurs utilisables par exemple dans le brevet Français BF 2 499 995.

20 b) Les produits décrits ci-dessus peuvent, si désiré, faire l'objet de réactions de salification par exemple par un acide minéral ou organique selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier.

c) Les produits décrits ci-dessus peuvent, si désiré, faire
25 l'objet, sur les éventuelles fonctions carboxy, de réactions de salification par une base minérale ou organique ou d'estérification : ces réactions d'estérification et de salification peuvent être réalisées selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier.

30 d) Les éventuelles transformations de fonctions ester en fonction acide des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, réalisées dans les conditions usuelles connues de l'homme du métier notamment par hydrolyse acide ou alcaline par exemple par de la soude ou de la potasse en milieu alcoolique tel que, par exemple, dans du méthanol ou encore par de
35 l'acide chlorhydrique ou sulfurique.

e) Les éventuelles fonctions cyano des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, transformées en fonction acide dans les conditions usuelles connues de l'homme du métier par

exemple par une double hydrolyse réalisée en milieu acide tel que par exemple dans un mélange d'acide sulfurique, d'acide acétique glacial et d'eau, ces trois composés étant de préférence en proportions égales, ou encore dans un mélange de soude, d'éthanol et d'eau au reflux.

f) Les éventuelles fonctions carboxy libre ou estérifié des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, réduites en fonction alcool par les méthodes connues de l'homme de métier : les éventuelles fonctions carboxy estérifié peuvent être, si désiré, réduites en fonction alcool par les méthodes connues de l'homme du métier et notamment par de l'hydrure de lithium et d'aluminium dans un solvant tel que par exemple le tétrahydrofuranne ou encore le dioxane ou l'éther éthylique.

Les éventuelles fonctions carboxy libre des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, réduites en fonction alcool notamment par de l'hydrure de bore.

g) Les éventuelles fonctions alcoxy telles que notamment méthoxy des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, transformées en fonction hydroxyle dans les conditions usuelles connues de l'homme du métier par exemple par du tribromure de bore dans un solvant tel que par exemple le chlorure de méthylène, par du bromhydrate ou chlorhydrate de pyridine ou encore par de l'acide bromhydrique ou chlorhydrique dans de l'eau ou de l'acide acétique au reflux.

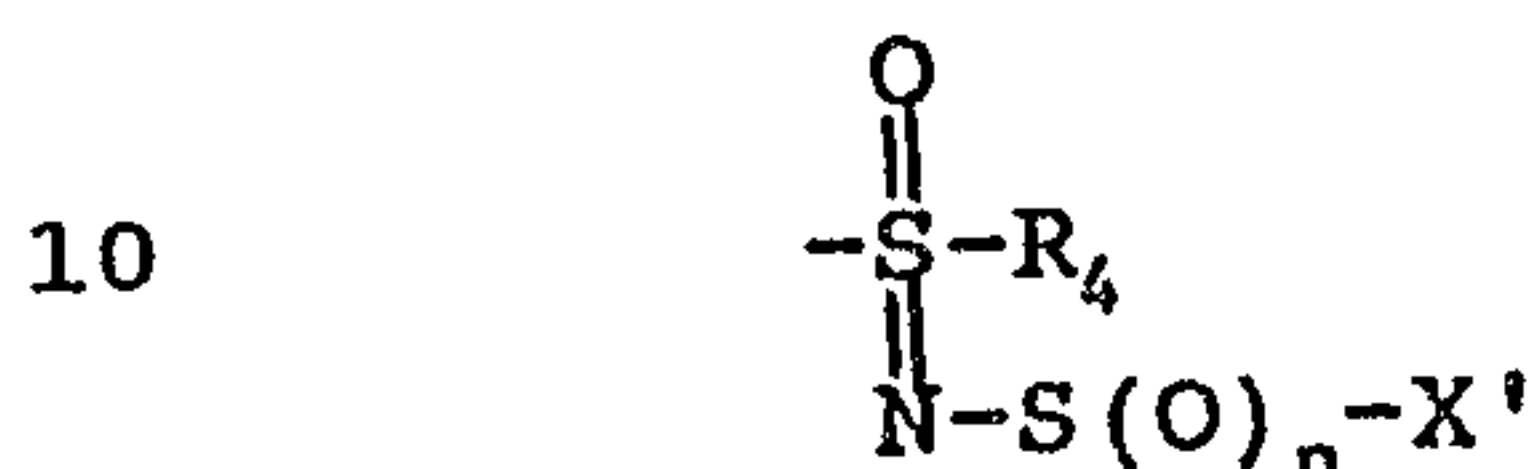
h) Les éventuels groupements alkylthio ou arylthio des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, transformés en les fonctions sulfoxyde ou sulfone correspondantes dans les conditions usuelles connues de l'homme du métier telles que par exemple par les peracides comme par exemple l'acide peracétique ou l'acide métachloroperbenzoïque ou encore par l'ozone, l'oxone, le périodate de sodium dans un solvant tel que par exemple le chlorure de méthylène ou le dioxanne à la température ambiante.

L'obtention de la fonction sulfoxyde peut être favorisée par un mélange équimolaire du produit renfermant un groupement alkylthio ou arylthio et du réactif tel que notamment un peracide.

L'obtention de la fonction sulfone peut être favorisée par un mélange du produit renfermant un groupement alkylthio

ou arylthio avec un excès du réactif tel que notamment un peracide.

i) Les éventuelles fonctions sulfure, sulfoxyde ou sulfone des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, transformées en les fonctions sulfoximine correspondantes pour préparer les produits dans lesquels R_2 ou R_3 représente un radical :



dans les conditions usuelles connues de l'homme du métier : des exemples non exhaustifs de préparation de produits renfermant une fonction sulfoximine sont décrites ci-dessous.

Ainsi par exemple pour la préparation de composés tels que les N-(arylsulfonyl) sulfoximines et par exemple dans le cas où le groupement aryle que représente X' est un radical toluène, la sulfoximine peut être obtenue par action de l'azoture de paratoluènesulfonyle sur le sulfoxyde correspondant soit $-\text{S}(\text{O})\text{CH}_3$ de préférence en présence de cuivre ainsi qu'il est indiqué, par exemple, dans la référence suivante : J. A. C. S., 95, pp. 4287 (1973) JOHNSON C.R. & coll.

Une autre méthode également utilisée consiste à traiter la N-tosylsulfilimine, elle-même préparée à partir du sulfure par action, par exemple, de la chloramine "T", par un agent oxydant comme par exemple, l'hypochlorite de sodium dans des conditions de transfert de phase ainsi qu'il est indiqué, par exemple, dans la référence suivante :

30 J. Org. Chem., 49, pp. 2282 (1984) AKUTAGAWA K. & coll.

j) Les éventuelles fonctions alcool des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, transformées en fonction aldéhyde ou acide par oxydation dans les conditions usuelles connues de l'homme du métier telles que par exemple par action de l'oxyde de manganèse pour obtenir les aldéhydes ou du réactif de Jones pour accéder aux acides.

k) Les éventuelles fonctions nitrile des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, transformées en tétrazole dans les conditions usuelles connues de l'homme du métier telles

que par exemple par cycloaddition d'un azidure métallique tel que par exemple un azidure de trialkylétain sur la fonction nitrile ainsi qu'il est indiqué dans la méthode décrite dans l'article référencé comme suit :

5 J. Organometallic Chemistry., 33, 337 (1971) KOZIMA S.& coll.
1) Les éventuelles formes optiquement actives des produits de formule (I_B) peuvent être préparées par dédoublement des racémiques selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier.

10 Les réactions de transformation de radical formyle en radical carbamoyle et de radical carbamoyle en radical nitrile sont réalisées selon les conditions usuelles connues de l'homme du métier. Ces réactions ainsi que la transformation
15 du radical nitrile en tétrazole sont effectuées de préférence lorsque ces substituants sont portés en alpha du substituant biphenyle que peut représenter $-Y_B$.

Les composés de formule (I_B) tels que définis ci-dessus ainsi que leurs sels d'addition avec les acides présentent d'intéressantes propriétés pharmacologiques.

20 L'invention concerne donc l'usage de produits de formule (I_B), (de préférence I , I_C ou I_a) tels que définis précédemment, lesdits produits de formule (I_B) (de préférence I , I_C ou I_a) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-
25 isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides, minéraux ou organiques, pharmaceutiquement acceptables, ou avec les bases, minérales ou organiques, pharmaceutiquement acceptables, desdits produits de formule (I_B) (de préférence I , I_C ou I_a), pour la préparation d'un médicament.

Les produits sont doués de propriétés antagonistes pour le récepteur à l'angiotensine II et sont ainsi notamment inhibiteurs des effets de l'angiotensine II, en particulier de l'effet vasoconstricteur et également de l'effet trophique au niveau des myocytes.

Ces propriétés justifient leur application en thérapeutique et l'invention a également pour objet à titre de médicaments, les produits tels que définis par la formule (I_g) ci-dessus, lesdits produits de formule (I_g) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques ou optiquement actives, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I_g).

L'invention a particulièrement pour objet à titre de médicaments, les produits de formules (I), (I_c) et (I_g) telles que définies ci-dessus et les produits de formule (I_g) telle que définie ci-dessus dans laquelle :

R₁ représente un radical alkyle renfermant au plus 4 atomes de carbone,

R₂ et R₃ identiques ou différents sont choisis parmi les

radicaux :

- carboxy libre, salifié ou estérifié par un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant au plus 4 atomes de carbone, formyle, acyloxy,

5 - alkyle renfermant au plus 4 atomes de carbone éventuellement substitués par un radical hydroxyle

- phénylthio, phénylsulfonyle, phénylsulfinyle,

- alkylthio, alkylsulfonyle et alkylsulfinyle,

dans lesquels le radical alkyle renferme au plus 4 atomes de
10 carbone,

et Y représente le radical $-Y_1-B-Y_2$ dans lequel Y_1 représente un radical phényle, B représente une liaison simple carbone-

carbone et Y_2 représente un radical carboxy libre ou estérifié par un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant au plus 4

15 atomes de carbone ou un radical phényle éventuellement substitué par un radical carboxy libre ou estérifié par un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant au plus 4 atomes de carbone,

lesdits produits de formule (I_b) étant sous toutes les formes

20 isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I_b) .

L'invention a tout particulièrement pour objet à titre de
25 médicaments, les produits de formule (I_b) répondant à la formule (I_a) telles que définies ci-dessus, dans laquelle l'un de R_{2a} ou R_{3a} représente un radical alkylthio ou arylthio éventuellement oxydés sous forme de sulfoxyde ou de sulfone et éventuellement substitués comme indiqué ci-dessus, et l'autre

30 représente un radical carboxy libre salifié ou estérifié,

lesdits produits de formule (I_a) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques

35 pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I_a) .

L'invention a plus particulièrement pour objet, à titre de médicaments, les produits décrits ci-après dans les exemples et notamment les produits de formule (I) suivants :

- 1'acide 2-butyl 1-[[2'-carboxy (1,1'-biphényl)-4-yl] méthyl] 4-(phénylthio) 1H-imidazole-5-carboxylique
 - 1'acide 2-butyl 1-[[2'-carboxy (1,1'-biphényl)-4-yl] méthyl] 4-(méthylthio) 1H-imidazole-5-carboxylique
 - 5 - 1'acide 4'-[[2-butyl 4-(éthylthio) 5-(hydroxyméthyl) 1H-imidazol-1-yl] méthyl] (1,1'-biphényl)-2-carboxylique
 - 1'acide 2-butyl 1-[[2'-carboxy (1,1'-biphényl)-4-yl] méthyl] 4-(éthylsulfonyl) 1H-imidazole-5-carboxylique
 - 1'acide 2-butyl 1-[[2'-carboxy (1,1'-biphényl)-4-yl] méthyl] 4-(éthylsulfinyl) 1H-imidazole-5-carboxylique
 - 10 - 1'acide 2-butyl 1-[[2'-carboxy (1,1'-biphényl)-4-yl] méthyl] 4-(éthylthio) 1H-imidazole-5-carboxylique
 - 1'acide 2-butyl 1-[[2'-carboxy (1,1'-biphényl)-4-yl] méthyl] 4-(phénylsulfonyl) 1H-imidazole-5-carboxylique
 - 15 - 1'acide 2-butyl 1-[[2'-carboxy (1,1'-biphényl)-4-yl] méthyl] 4-(phénylsulfinyl) 1H-imidazole-5-carboxylique
 - 1'acide 2-butyl 1-[[2'-tétrazolyl (1,1'-biphényl)-4-yl] méthyl] 4-(méthylthio) 1H-imidazole-5-carboxylique
- ainsi que leurs sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques pharmaceutiquement acceptables.

20 Les médicaments, objet de l'invention, peuvent être utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle, des insuffisances cardiaques, des insuffisances rénales et dans la prévention des resténoses post-angioplastie.

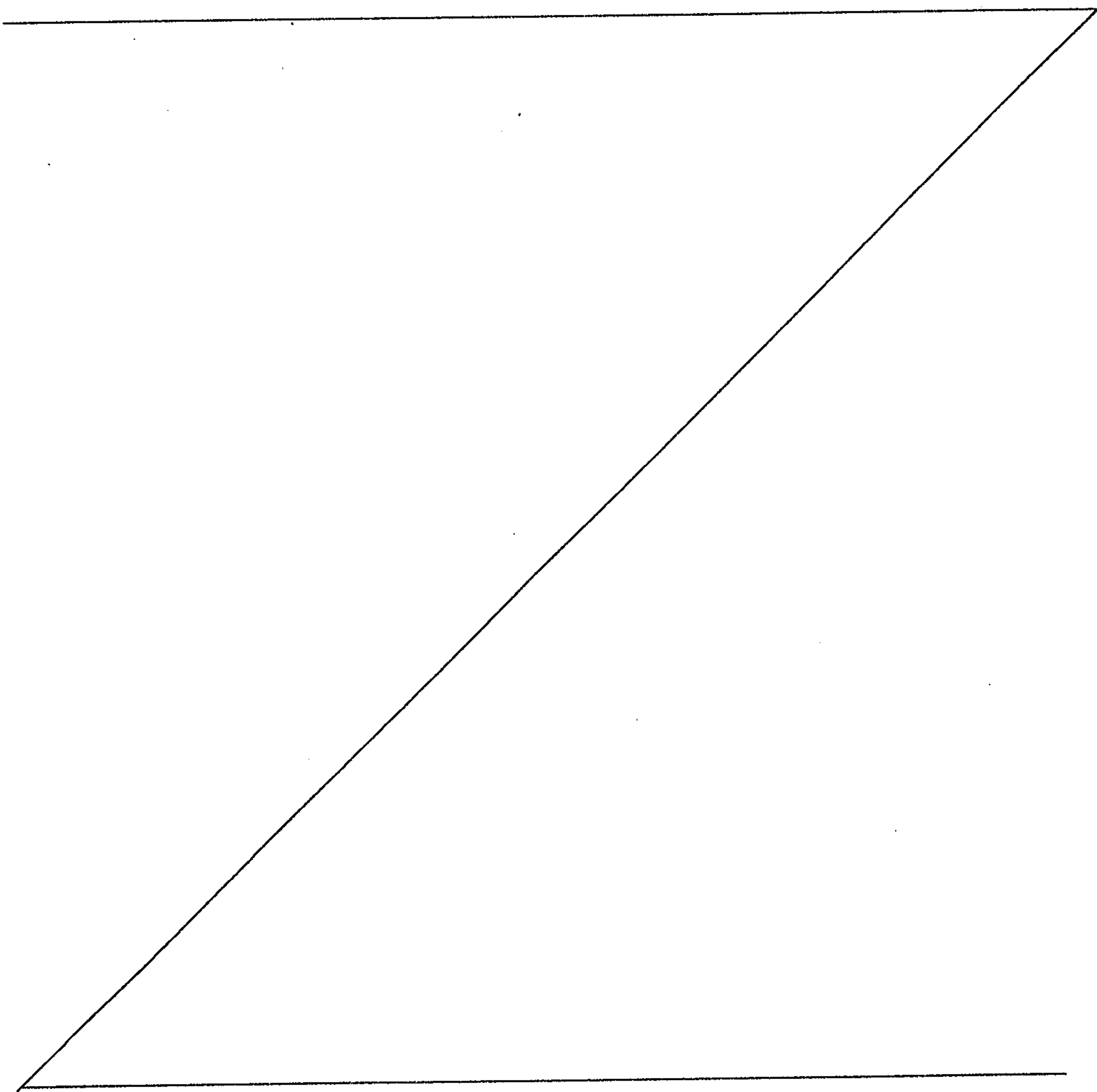
25 Ils peuvent également être utilisés dans le traitement de certains désordres gastro-intestinaux, gynécologiques et en particulier pour un effet relaxant au niveau de l'utérus.

30 L'invention s'étend aux compositions pharmaceutiques renfermant à titre de principe actif associé à un excipient pharmaceutiquement acceptable, l'un au moins des produits de formule I_B (de préférence I , I_C ou I_a) tels que définis ci-dessus.

Ces compositions pharmaceutiques peuvent être administrées par voie buccale, rectale, par voie parentérale ou par voie locale en application topique sur la peau et les muqueuses.

5

Ces compositions peuvent être solides ou liquides et se présenter sous toutes les formes pharmaceutiques couramment utilisées en médecine humaine comme, par exemple, les comprimés simples ou dragéifiés, les gélules, les granulés, les suppositoires, les préparations injectables, les pommades, les



crèmes, les gels et les préparations en aérosols ; elles sont préparées selon les méthodes usuelles. Le principe actif peut y être incorporé à des excipients habituellement employés dans ces compositions pharmaceutiques, tels que le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de cacao, les véhicules aqueux ou non, les corps gras d'origine animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les conservateurs.

10 La posologie usuelle, variable selon le produit utilisé, le sujet traité et l'affection en cause, peut être, par exemple, de 1 à 100 mg par jour chez l'adulte, par voie orale.

Certains produits de départ de formule (II) sont connus et peuvent être préparés par exemple comme indiqué dans le 15 brevet européen EP 168 950.

Les produits de départ de formule (II) peuvent en particulier être préparés suivant un nouveau procédé et la présente invention concerne ainsi également ce nouveau procédé de préparation des produits de départ de formule (II) telle que 20 définie ci-dessus, caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule (II_a) :



25

dans laquelle R_{2B}' a la signification indiquée ci-dessus, pour R_{2B} dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs, que l'on soumet à l'action d'un agent réducteur, pour obtenir 30 l'amine correspondante de formule (II_b) :



35 dans laquelle R_{2B}' a la signification indiquée précédemment, que l'on soumet à l'action d'un composé de formule (II_c) :



dans laquelle R_1' a la signification indiquée ci-dessus, pour R_1 dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs et W représente un radical hydroxyle ou un atome d'halogène, pour
5 obtenir un produit de formule (II_d) :



10

dans laquelle R_1' et R_{2B}' ont les significations indiquées précédemment, que l'on fait réagir avec un composé de formule (II_e) :

15



dans laquelle R_{3B}' a la signification indiquée ci-dessus pour R_{3B} dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs, pour
20 obtenir un produit de formule (II_f) :



dans laquelle R_1' , R_{2B}' et R_{3B}' ont les significations indiquées
25 précédemment, que l'on soumet à une réaction de cyclisation pour obtenir un produit de formule (II) , produit de formule (II) que l'on soumet, si désiré et si nécessaire, à l'une ou plusieurs des réactions suivantes, dans un ordre quelconque :

- a) une réaction d'élimination des groupements protecteurs que
30 peuvent porter les fonctions réactives protégées,
- b) une réaction de salification par un acide minéral ou organique ou par une base pour obtenir le sel correspondant,
- c) une réaction d'estérification de fonction acide,
- d) une réaction de saponification de fonction ester en fonc-
35 tion acide,
- e) une réaction de transformation de la fonction cyano en fonction acide,
- f) une réaction de réduction de la fonction carboxy en fonction alcool,

- g) une réaction de transformation de fonction alcoxy en fonction hydroxyle,
h) une réaction d'oxydation de groupement alkylthio ou arylthio en sulfoxyde ou sulfone correspondant,
5 i) une réaction de transformation de fonction sulfoxyde ou sulfone en fonction sulfoximine correspondante,
j) une réaction d'oxydation de fonction alcool en fonction aldéhyde ou acide,
k) une réaction de transformation de fonction nitrile en
10 tétrazole,
l) une réaction de dédoublement des formes racémiques en produits dédoublés,
m) une réaction de transformation du radical formyle en radical carbamoyle,
15 n) une réaction de transformation du radical carbamoyle en radical nitrile,
lesdits produits de formule (II) ainsi obtenus étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères.
- 20 Dans des conditions préférentielles de mise en oeuvre de l'invention, le procédé ci-dessus est réalisé de la manière suivante :
- la réduction de l'oxime de formule (II_a) pour donner le composé de formule (II_b) peut être réalisée selon les méthodes
25 usuelles connues de l'homme du métier telles que par exemple par un amalgame d'aluminium préparé dans les conditions usuelles telles que par exemple par action du chlorure de mercure sur de l'aluminium : la réaction est réalisée dans un solvant tel que par exemple le tétrahydrofurane ou le toluène, de
30 préférence à une température d'environ 50°C ;
 - l'addition du produit de formule (II_c) dans laquelle W représente de préférence un atome de chlore mais peut aussi représenter un atome de brome sur l'amine de formule (II_b) ainsi obtenue peut être réalisée selon les méthodes connues de
35 l'homme du métier telle que par exemple en présence d'une base telle que par exemple la pyridine ou encore la triéthylamine ; la réaction est réalisée de préférence à une température d'environ 0°C,
 - l'addition du dérivé soufré de formule (II_e) sur l'amide de

formule (II_d) ainsi obtenue pour obtenir le produit de formule (II_f) est réalisée, par exemple, par mise en solution de l'amide de formule (II_d) dans un solvant tel que par exemple un alcool tel que l'éthanol ou le méthanol, puis addition successive d'une base telle que par exemple la triéthylamine et du composé de formule (II_e) de préférence sous agitation et à la température ambiante,

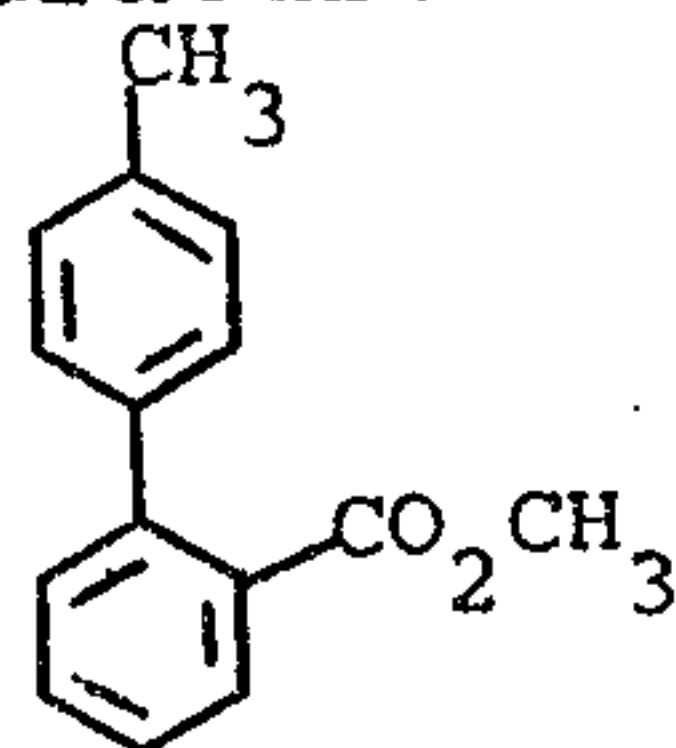
- la réaction de cyclisation du composé de formule (II_f) ainsi obtenu en produit de formule (II) peut être réalisée dans un solvant tel que, par exemple, le dichlorométhane, le dichloroéthane ou encore le chloroforme : la réaction peut être réalisée par exemple en présence de pentachlorure de phosphore (PCl₅) dissous au préalable dans du dichlorométhane à une température d'environ -78°C en présence d'une base telle que par exemple la pyridine ou la diméthylaminopyridine : la réaction peut être réalisée sous agitation à la température ambiante.

Le produit de formule (II) ainsi obtenu peut être soumis à l'une ou plusieurs des réactions indiquées ci-dessus, ces réactions pouvant être réalisées dans les mêmes conditions que celles définies ci-dessus pour les produits de formule (IV).

Le composé de formule (II_a) peut être, par exemple, l'éthylisonitrosocyanoacétate que l'on peut trouver, par exemple, sous forme de produit commercialisé par LANCASTER sous la référence 8930.

Les composés de départ de formule (III) peuvent être disponibles dans le commerce ou peuvent être préparés selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier.

Un procédé de préparation de certains produits de formule (III) telle que définie ci-dessus, peut consister à soumettre le iodobenzoate de méthyle par exemple, sous forme de produit commercialisé par JANSSEN, à l'action du iodotoluène par exemple, sous forme de produit commercialisé par FLUKA, la réaction se réalisant par exemple en présence de cuivre en poudre à une température d'environ 100°C à 300°C, pour obtenir un produit :



dont le radical carboxy estérifié peut, si désiré, être libéré du radical alkyle par les méthodes classiques connues de l'homme du métier ou indiquées ci-dessus, par exemple d'hydrolyse acide ou alcaline, que l'on peut soumettre à une réaction 5 de bromation sur le radical méthyle par les méthodes classiques connues de l'homme du métier par exemple par action du n-bromosuccinimide dans le tétrachlorure de carbone.

Des exemples de préparation de composés de formule (III) sont décrits dans la littérature et des exemples en sont 10 donnés notamment dans le brevet US 4,880,804 ou par exemple dans la référence Chemistry and Industry 7 september 1987 HOWARD and COLQUHOUN pp. 612-617.

La présente invention a enfin pour objet à titre de produits industriels nouveaux et notamment à titre de produits 15 intermédiaires nécessaire à la préparation des produits de formule (I), les composés de formule (II) dans laquelle R_1' ne représente pas le radical méthyle.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

20 PREPARATION 1 : 2-butyl 4-(éthylthio) 1H-imidazole-5-carboxylate d'éthyle

STADE A : Aminocyano acétate d'éthyle.

On agite pendant 2 minutes 4 g d'aluminium dans 40 cm³ d'une solution de chlorure mercurique à 5 % dans l'eau, on 25 décante, lave à l'eau (2 fois 30 cm³) puis avec du tétrahydrofurane. On ajoute 150 cm³ de tétrahydrofurane puis en 3 minutes on introduit une solution de 10 g de cyano (hydroximino) acétate d'éthyle dans 60 cm³ de tétrahydrofurane. On maintient la température inférieure à 60°C mais supérieure à 30 47°C. Après 15 minutes d'agitation le milieu réactionnel est filtré, l'insoluble est lavé avec du tétrahydrofurane. On évapore le filtrat sous pression réduite et obtient 7 g du produit recherché utilisé tel quel pour le stade suivant.

STADE B : cyano[(1-oxo pentyl) amino] acétate d'éthyle.

35 A une solution agitée à 0°C de 6,71 g du produit obtenu au stade A, ci-dessus, dans 100 cm³ de chlorure de méthylène, on ajoute à 0°C 4,24 cm³ de pyridine puis, en 30 minutes, 6,31 cm³ de chlorure de pentanoyle en maintenant la température inférieure à 6°C. On évapore ensuite, à sec sous pression

réduite, entraîne l'excès de pyridine avec du toluène et reprend le résidu avec 200 cm³ de chlorure de méthylène, on lave deux fois avec de l'eau puis évapore à nouveau sous vide. Après empâtage, du résidu obtenu, dans l'éther isopropylique, 5 on recueille 8,4 g du produit recherché. F = 88°C.

STADE C : 3-amino 3-(éthylthio) 2-[(1-oxo pentyl) amino] propénoate d'éthyle.

A une solution de 11,6 g de produit obtenu comme au stade B dans 250 cm³ d'éthanol, on ajoute 0,76 cm³ de triéthylamine 10 et 8 cm³ d'éthanethiol. On agite à température ambiante 4 à 5 jours en procédant à des ajouts quotidiens de 8 cm³ d'éthane- thiol jusqu'à absence de produit de départ. On évapore à sec sous pression réduite et empâte le résidu dans l'éther et obtient 10,8 g de produit recherché F = 110°C. Un second jet 15 de 1,2 g de produit attendu est recueilli des liqueurs mères d'empâtage.

STADE D : 2-butyl 4-(éthylthio) 1H-imidazole-5-carboxylate d'éthyle.

A une solution de 3,035 g de pentachlorure de phosphore 20 dans 50 cm³ de chlorure de méthylène, refroidie à -78°C, on ajoute 1,96 g de diméthyl amino pyridine en solution dans 10 cm³ de chlorure de méthylène puis ensuite une solution de 2 g du produit obtenu au stade C dans 20 cm³ de chlorure de méthylène. On agite 16 heures à température ambiante. On verse 25 le milieu réactionnel dans 200 cm³ d'une solution de bicarbonate de sodium, on agite 1 heure et extrait avec du chlorure de méthylène, on lave à l'eau saturée de chlorure de sodium, sèche, filtre et évapore à sec sous pression réduite. On obtient 2,6 g de résidu que l'on chromatographie sur silice, 30 (éluant : chlorure de méthylène-acétone (9-1)). On obtient 1,24 g du produit recherché.

Analyse pour C₁₂H₂₀N₂O₂S = 256,355

	C	H	N	S
% calculés	56,30	7,86	10,94	12,52
35 % trouvés	56,20	7,90	10,70	12,40

Spectre de RMN : 250 MHz ppm CDCl₃

CH ₃ -CH ₂	0,93 (t)
CO ₂ -CH ₂ -CH ₃	1,37 (t)
S-CH ₂ -CH ₃	1,39 (t)



5 S-CH₂-CH₃ 3,19 (q)

CO₂-CH₂-CH₃ 4,35 (q)

proton mobile 10,0

PREPARATION 2 : 2-butyl 4-(phénylthio) 1H-imidazole-5-carboxylate d'éthyle

10 **STADE A** : 3-amino 2-[(1-oxo pentyl) amino] 3-(phénylthio) propénoate d'éthyle.

On opère comme au stade C de la préparation 1 à partir de 3 g de produit obtenu au stade B de la préparation 1 en utilisant 2,9 cm³ de thiophénol, puis après 16 heures, à nouveau on ajoute 1,45 cm³ de thiophénol, on agite 48 heures supplémentaires et obtient 3,92 g du produit recherché, isolé après empâtage dans l'éther isopropylique. F = 115°C.

Analyse pour C₁₆H₂₂N₂O₃S = 322,34

	C	H	N	S
20 % calculés	59,60	6,88	8,69	9,94
% trouvés	59,50	7,00	8,60	9,80

STADE B : 2-butyl 4-(phénylthio) 1H-imidazole-5-carboxylate d'éthyle.

On opère comme au stade D de la préparation 1 à partir de 322 mg du produit obtenu au stade A ci-dessus. On obtient, après chromatographie sur silice (éluant : chlorure de méthylène-acétone (9-1)) 210 mg du produit recherché. F = 74°C.

Analyse pour C₁₆H₂₀N₂O₂S = 304,41

	C	H	N	S
30 % calculés	63,13	6,62	9,20	10,53
% trouvés	62,70	6,60	9,10	10,30

PREPARATION 3 : 4-(éthylthio) 2-méthyl 1H-imidazole-5-méthanol

A une solution de 1 g de 4-(éthylthio) 2-méthyl 1H-imidazole-5-carboxylate d'éthyle (obtenu comme à la préparation 1 en utilisant, au stade B, du chlorure d'acétyle à la place de chlorure de pentanoyl) dans 100 cm³ de chlorure de méthylène, on ajoute en 10 minutes à -70°C : 11,64 cm³ d'une solution 1,2 M d'hydrure de diisobutylaluminium dans le

toluène. On agite 3 heures à température ambiante puis, on hydrolyse par ajout de 1 cm³ d'eau. On agite 15 minutes, filtre, lave l'insoluble avec 20 cm³ de chlorure de méthylène puis 5 fois 20 cm³ de mélange chlorure de méthylène-méthanol (9-1). Après séchage, le filtrat est amené à sec sous pression réduite. On empâte le résidu (760 mg) dans 7,6 cm³ de chlorure de méthylène et obtient 614 mg du produit attendu. F = 153°C.

Spectre IR :

Absence $\text{>C} = \text{O}$

10 Absorption complexe région OH/NH

Hétéroaromatique 1582 cm⁻¹ - 1524 cm⁻¹

PREPARATION 4 : 2-butyl 4-(éthylthio) 1H-imidazole-5-méthanol

On opère comme à la préparation 3 à partir de 500 mg du produit obtenu à la préparation 1, on obtient ainsi 320 mg du produit recherché. F = 128/130°C.

Spectre de RMN : DMSO

CH ₃ -(CH ₂) ₃	0,91 (t)
CH ₃ -(CH ₂) ₂ -CH ₂	1,37 (m) - 1,68 (m)
S-CH ₂ -CH ₃	1,18 (t)
20 S-CH ₂ -CH ₃	3,09 (m)
=C-CH ₂ -OH	4,64 (s)
OH	4,56

EXEMPLE 1 : 4'-[[5-(éthylthio) 4-(hydroxyméthyl) 2-méthyl 1H-imidazol-1-yl] méthyl] (1,1'-biphényl)-2-carboxylate de

25 méthyle

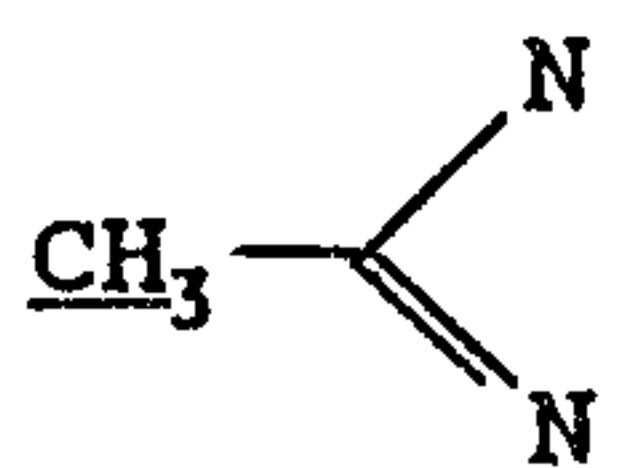
A une suspension de 95 mg de méthylate de sodium avec 5 cm³ de diméthylformamide, on ajoute 300 mg de produit obtenu à la préparation 3 en solution dans 3 cm³ de diméthylformamide. On agite 20 minutes à température ambiante puis ajoute 1,19 g de 4'-(bromométhyl) (1,1'-biphényl)-2-carboxylate de méthyle en solution dans 5 cm³ de diméthylformamide, on agite 1 heure à température ambiante, verse dans 100 cm³ d'eau, extrait avec de l'acétate d'éthyle, lave à l'eau saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore à sec sous pression réduite. On chromatographie le résidu (1,5 g) sur silice (éluant : chlorure de méthylène-acétate d'éthyle-méthanol (5-4-1)). On obtient 390 mg du produit recherché. F = 150°C et 165 mg de produit de l'exemple 3.

Analyse pour C₁₆H₂₀N₂O₂S = 304,41

	C	H	N	S
% calculés	63,13	6,62	9,20	10,53
% trouvés	62,70	6,60	9,10	10,30

Spectre de RMN : CDCl_3 250 MHz

5	$\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	1,14 (t)
	$\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	2,42 (q)
	CH_2-OH	4,74 (s)

10		2,37 (s)
----	---	----------

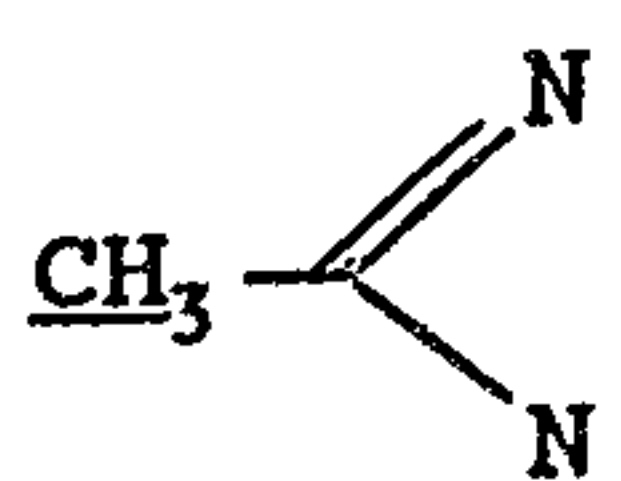
	$\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4$	5,28 (s)
	CO_2-CH_3	3,63 (s)
	les aromatiques	7,03 - 7,84

- 15 **EXEMPLE 2** : Acide 4'-[[5-(éthylthio) 4-(hydroxyméthyl) 2-méthyl 1H-imidazol-1-yl] méthyl] (1,1'-biphényl)-2-carboxylique

On agite pendant 7 heures au reflux une solution de 300 mg du produit obtenu à l'exemple 1 avec 15 cm^3 d'éthanol et 0,75 cm^3 de solution 2N d'hydroxyde de sodium. On refroidit puis neutralise par ajout de 0,75 cm^3 d'acide chlorhydrique 2N. On évapore à sec sous pression réduite. On agite 15 minutes avec 2 cm^3 d'eau, essore et obtient 255 mg de produit dont on recrystallise 100 mg dans 10 cm^3 d'isopropanol contenant 0,5 cm^3 d'eau. On obtient 80 mg du produit recherché. $F = 205^\circ\text{C}$.
Analyse pour $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3\text{S} = 382,49$

	C	H	N	S
% calculés	65,94	5,79	7,32	8,38
% trouvés	66,10	5,80	7,20	8,20

30 Spectre de RMN : DMSO 250 MHz

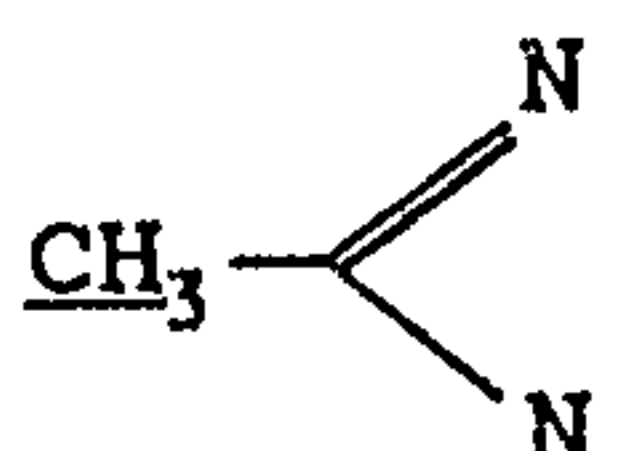
		2,28 (s)
	CH_2-OH	4,40 (s)
35	CH_2-OH	4,77 (s)
	$\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4$	5,30 (s)
	$\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	1,05 (t)
	$\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	2,41 (q)
	CO_2H	12,70

les aromatiques 7,04 à 7,72

EXEMPLE 3 : 4'-[[4-(éthylthio) 5-(hydroxyméthyl) 2-méthyl 1H-imidazol-1-yl] méthyl] (1,1'-biphényl)-2-carboxylate de méthyle

5 Le produit recherché est obtenu par chromatographie à l'exemple 1. On obtient 165 mg de produit.

Spectre de RMN : CDCl_3 250 MHz

10		2,35 (s)
	S-CH ₂ -CH ₃	1,22 (t)
	S-CH ₂ -CH ₃	2,81 (q)
	CH ₂ -C ₆ H ₄	5,26 (s)
	CH ₂ -OH	4,64 (s)
15	CO ₂ CH ₃	3,64 (s)
	les aromatiques	7,02 à 7,84

EXEMPLE 4 : Acide 4'-[[4-(éthylthio) 5-(hydroxyméthyl) 2-méthyl 1H-imidazol-1-yl] méthyl] (1,1'-biphényl)-2-carboxylique

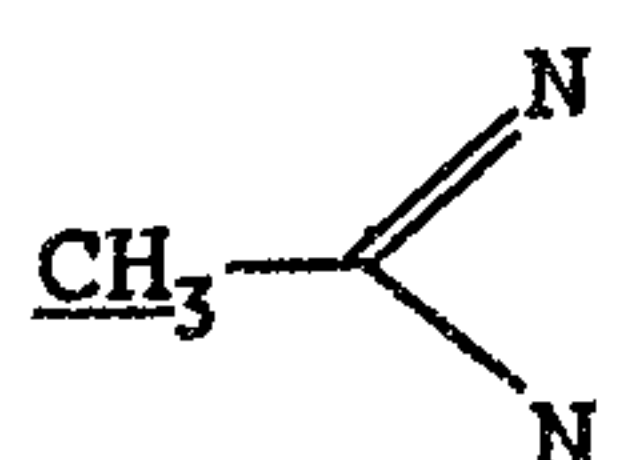
20 On opère comme à l'exemple 2 à partir de 170 mg du produit obtenu comme à l'exemple 3. On obtient 70 mg du produit recherché, isolé après empâtage dans l'acétate d'éthyle.

F = 250°C.

Analyse pour $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ = 382,49

25		C	H	N	S
	% calculés	65,94	5,79	7,32	8,38
	% trouvés	62,40	5,40	6,70	7,80

Spectre de RMN : DMSO 300 MHz

30		2,19 (s)
	S-CH ₂ -CH ₃	2,70 (q)
	S-CH ₂ -CH ₃	1,14 (t)
	CH ₂ -OH	4,44 (s)
35	CO ₂ -CH ₃	5,15 (m)
	-CH ₂ -C ₆ H ₄	5,28 (s)
	les aromatiques	7,09 - 7,70

EXEMPLE 5 : 2-butyl 4-(éthylthio) 1-[[2'-(méthoxycarbonyl) (1,1'-biphényl)-4-yl] méthyl] 1H-imidazole-5-carboxylate

d'éthyle

On agite pendant 24 heures au reflux : 257 mg du produit obtenu à la préparation 1 avec 340 mg de 4'-(bromométhyl) (1,1'-biphényl)-2-carboxylate de méthyle, 180 mg de carbonate de potassium et 20 cm³ de diméthylformamide. On extrait avec 4 fois 100 cm³ d'acétate d'éthyle, lave avec une solution saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore à sec sous pression réduite. On chromatographie le résidu (500 mg) sur silice, éluant (essence G-acétate d'éthyle (8-2)). On obtient 258 mg 10 du produit recherché.

Spectre de RMN : CDCl₃ ppm

	CH ₃ -CH ₂ -CH ₂	0,89 (t)
	CO ₂ -CH ₂ -CH ₃	1,33 (t)
	S-CH ₂ -CH ₃	1,41 (t)
15	CH ₃ -CH ₂	1,2 à 1,5 (m)
		1,67 (m)
	=C-CH ₂ -CH ₂	2,65 (t)
	S-CH ₂ -CH ₃	3,21 (q)
	CO ₂ -CH ₂ -CH ₃	4,27 (q)
20	N-CH ₂ -C ₆ H ₄	5,56 (s)

EXEMPLE 6 : Acide 2-butyl 1-[[2'-carboxy (1,1'-biphényl)-4-yl] méthyl] 4-(éthylthio) 1H-imidazole-5-carboxylique

On opère comme à l'exemple 2 à partir de 250 mg du produit obtenu à l'exemple 5. On obtient 180 mg de produit que 25 l'on recristallise dans 10 cm³ d'acétone. On recueille 88 mg du produit recherché. F = 196°C.

Analyse pour C₂₄H₂₆N₂O₄S = 438,55

	C	H	N	S
% calculés	65,73	5,97	6,39	7,31
30 % trouvés	65,50	6,0	6,20	7,30

Spectre de RMN : DMSO 250 MHz

	CH ₃ -CH ₂ -CH ₂	0,82 (t)
	CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	1,30 - 1,55 (m)
	CH ₂ -C	2,62
35	S-CH ₂ -CH ₃	1,30 (t)
	S-CH ₂ -CH ₃	3,07 (q)
	N-CH ₂ -C ₆ H ₄	5,59 (s)
	H aromatiques	7,04 - 7,71

EXEMPLE 7 : 2-butyl 1-[[2'-[(1,1-diméthyl éthoxy) carbonyl]

(1,1'-biphényl)-4-yl] méthyl] 4-(éthylthio) 1H-imidazole-5-carboxylate d'éthyle

On opère comme à l'exemple 5 à partir de 200 mg du produit obtenu à la préparation 1 en utilisant 405 mg de 4'-(bromométhyl) (1,1'-biphényl)-2-carboxylate de tert-butyle. On obtient après chromatographie sur silice (éluant : essence G-chlorure de méthylène-acétate d'éthyle (50-45-5)) 325 mg du produit recherché.

RMN : CDCl₃ ppm

10	CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	0,91 (t)
	S-CH ₂ -CH ₃ , CO ₂ -CH ₃	1,3 - 1,43
	CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	
	CH ₂ -CH ₂ -C=	1,7 (m)
	CH ₂ -CH ₂ -C=	2,65 (t)
15	S-CH ₂ -CH ₃	3,21 (q)
	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3 \end{array}$	4,26 (q)
	N-CH ₂ -C ₆ H ₄	5,27 (s)
	aromatiques	7,02 - 7,77

20 **EXEMPLE 8** : Acide 2-butyl 1-[[2'-carboxy (1,1'-biphényl)-4-yl] méthyl] 4-(éthylthio) 1H-imidazole-5-carboxylique

On agite pendant 2 heures, 325 mg du produit obtenu à l'exemple 7 avec 3 cm³ de chlorure de méthylène et 1,1 cm³ d'acide trifluoroacétique. On évapore à sec, entraîne avec 25 3 fois 5 cm³ de toluène, on obtient 183 mg de produit brut. F = 156°C.

Après recristallisation obtenue par dissolution dans 2 cm³ de chlorure de méthylène chaud et ajout de 2 cm³ d'éther isopropylique, on obtient 120 mg du produit recherché.

30 F = 156°C.

Analyse pour C₂₆H₃₀N₂O₄S = 466,6

	C	H	N	S
% calculés	66,93	6,48	6,0	6,87
% trouvés	66,50	6,4	5,8	6,80

35 **Spectre de RMN** : CDCl₃

CH ₃ -CH ₂	0,83 (t)
CH ₃ -(CH ₂) ₂ -	1,30 masqué, 1,57 (m)
$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{CH}_2 \end{array}$	2,66 (t)
2-CH ₃ -CH ₂	1,21 (t)

CO ₂ Et et S-Et	1,31 (t)
S-CH ₂	3,10 (q)
CO ₂ -CH ₂ -CH ₃	4,17 (q)
N-CH ₂ -C ₆ H ₄	5,58 (s)
5 aromatiques	7,03 - 7,71

EXEMPLE 9 : 2-butyl 4-(éthylthio) 1-[[(4-méthoxy carbonyl) phényl] méthyl] 1H-imidazole-5-carboxylate d'éthyle

On agite pendant 30 minutes, 20,6 mg d'hydruure de sodium à 50 % dans l'huile dispersé dans 4 cm³ de diméthylformamide et une solution de 100 mg du produit obtenu à la préparation 1 dans 1 cm³ de diméthylformamide. On ajoute ensuite 107,1 mg de 4-(bromométhyl) benzoate de méthyle. On agite 5 heures au reflux, on verse dans l'eau, extrait à l'acétate d'éthyle, lave, sèche et évapore à sec sous pression réduite. On obtient 177 mg de produit recherché.

Spectre de RMN : CDCl₃

CH ₃ -(CH ₂) ₃ -	0,86 (t)
COO-CH ₂ -CH ₃	1,29 (m)
CH ₃ -CH ₂ -CH ₂	
20 CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	1,63 (m)
CH ₂ -CH ₂ -C<	2,59 (t)
S-CH ₂ -CH ₃	3,21 (q)
S-CH ₂ -CH ₃	1,41 (t)
COO-CH ₃	3,90 (s)
25 COO-CH ₂ -CH ₃	4,24 (q)
N-CH ₂ - 	5,56 (s)
	7,04 (d)
 -COOCH ₃	7,97 (d)

EXEMPLE 10 : Acide 2-butyl 1-[(4-carboxy phényl) méthyl] 4-(éthylthio) 1H-imidazole-5-carboxylique

On opère comme à l'exemple 2 à partir de 117 mg du produit obtenu à l'exemple 9. On obtient 60 mg de produit brut que l'on recristallise dans l'acétone, on recueille ainsi 35 mg de produit recherché. F = 168°C.

Analyse pour C₁₈H₂₂N₂O₄S = 362,45

	C	H	N	S
% calculés	59,65	6,12	7,73	8,84
% trouvés	59,70	6,3	7,5	8,80

Spectre de RMN : DMSO

	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_3$	0,79 (t)
	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_2-$	1,25 (m)
		1,51 (m)
5	>C-CH_2	2,59 (t)
	$\text{S-CH}_2-\text{CH}_3$	1,3 (t)
	$\text{S-CH}_2-\text{CH}_3$	3,08 (q)
	$\text{N-CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4$	5,62 (s)
	H_3, H_5	7,09 (d,1)
10	H_2, H_6	7,09 (d,1)

EXEMPLE 11 : 4'-[[2-butyl 4-(éthylthio) 5-(hydroxyméthyl) 1H-imidazol-1-yl] méthyl] (1,1'-biphényl)-2-carboxylate de méthyle

On opère comme à l'exemple 1, à partir de 2,35 g du produit obtenu à la préparation 4, en utilisant 3,99 g de 4'-(bromométhyl) (1,1'-biphényl)-2-carboxylate de méthyle. On obtient 6,3 g de produit que l'on chromatographie sur silice (éluant : chlorure de méthylène-acétone (5-5)). On obtient 609 mg du produit recherché et 2,48 g du produit correspondant à l'exemple 13.

Spectre de RMN : CDCl_3 250 MHz

	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_3$	0,88 (t)
	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_2$	1,35 (m)
		1,69 (m)
25	$\text{N}=\text{C}-\text{CH}_2$ N	2,63 (m)
	$\text{S-CH}_2-\text{CH}_3$	1,22 (t), 1,83 (q)
	CH_2-OH	4,62 (s)
30	CO_2-CH_3	3,63 (s)
	$\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4$	5,27 (s)
	Aromatiques	7,01 - 7,84

EXEMPLE 12 : Acide 4'-[[2-butyl 5-(éthylthio) 4-(hydroxyméthyl) 1H-imidazol-1-yl] méthyl] (1,1'-biphényl)-2-carboxylique

On opère comme à l'exemple 2 à partir de 200 mg du produit obtenu à l'exemple 11. On obtient 176 mg que l'on recristallise dans 2,1 cm³ d'isopropanol contenant 0,5 cm³ d'eau. On recueille 154 mg de produit recherché. F = 208°C.

Analyse pour $C_{24}H_{28}N_2O_3S = 424,54$

	C	H	N	S
% calculés	67,9	6,65	6,6	7,55
% trouvés	67,9	6,5	6,5	7,50

5 Spectre de RMN : DMSO 250 MHz

	$\underline{CH_3}-(CH_2)_3$	0,83 (t)
	$CH_3-\underline{(CH_2)_2}-CH_2$	1,29 (m) - 1,57 (m)
	$S-CH_2-\underline{CH_3}$	1,03 (t)
	$S-\underline{CH_2}$	2,42 (q)
10	$CH_3-(CH_2)_2-\underline{CH_2}$	2,58 (m)
	$N-CH_2-C_6H_4$	5,32 (s)
	$-\underline{CH_2}-OH$	4,41 (s, l)
	1H mobile	4,81 (m)
	Aromatiques	7,01 - 7,71

15 EXEMPLE 13 : 4'-[[2-butyl 5-(éthylthio) 4-(hydroxyméthyl) 1H-imidazol-1-yl] méthyl] (1,1'-biphényl)-2-carboxylate de méthyle

Le produit est obtenu lors de la chromatographie à l'exemple 11.

20 On obtient 2,48 g de produit recherché. F = 110°C.

Spectre de RMN : $CDCl_3$ 250 MHz

	$\underline{CH_3}-(CH_2)_3$	0,88 (m)
	$CH_3-\underline{(CH_2)_2}-CH_2$	1,35 (m)
		1,68 (m)
25	$CH_3-(CH_2)_2-\underline{CH_2}$	2,63 (m)
	$\text{>}N-CH_2-C_6H_4$	5,30 (s)
	$-\underline{CH_2}-OH$	4,76 (s)
30	$S-CH_2-\underline{CH_3}$	1,12 (t)
		2,40 (q)
	$CO_2-\underline{CH_3}$	3,63 (s)
	Aromatiques	7,00 à 7,83

35 EXEMPLE 14 : Acide 4'-[[2-butyl 4-(éthylthio) 5-(hydroxyméthyl) 1H-imidazol-1-yl] méthyl] (1,1'-biphényl)-2-carboxylique

On opère comme à l'exemple 2 à partir de 163 mg du produit obtenu à l'exemple 13. On obtient 130 mg de produit que l'on recristallise dans 1,5 cm³ d'isopropanol et 0,5 cm³ d'eau.

On recueille 26 mg du produit recherché. $F = 160^{\circ}\text{C}$.

Analyse pour $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3\text{S} = 424,57$

	C	H	N	S
% calculés	67,89	6,64	6,59	7,55
5 % trouvés	66,8	6,7	6,5	7,80

Spectre de RMN : DMSO 250 MHz

	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_3$	0,82 (t)
	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_2$	1,27 (m) - 1,52 (m)
	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_2$	2,50 (masqué)
10	$\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4$	5,27 (s, l)
	$\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	1,14 (t) - 2,70 (q)
	$-\text{CH}_2-\text{OH}$	4,44 (s, l)
	1H mobile	5,20 (m, large)
	Aromatiques	7,02 - 7,60
15	EXEMPLE 15 : 2-butyl 4-(éthylsulfinyl) 1-[[2'-(méthoxy-carbonyl) (1,1'-biphényl)-4-yl] méthyl] 1H-imidazole-5-carboxylate d'éthyle	

On agite pendant 2 heures à température ambiante 500 mg de produit obtenu à l'exemple 5 avec 5 cm³ de chlorure de méthylène et 215 mg d'acide méta-chloroperbenzoïque. On verse dans 50 cm³ d'eau, extrait avec 3 fois 50 cm³ de chlorure de méthylène, sèche, filtre et amène à sec, sous pression réduite. On chromatographie le résidu (675 mg) sur silice, (éluant : chlorure de méthylène-acétone (6-4)). On obtient 25 400 mg du produit recherché.

Spectre IR : CHCl_3

$\text{S}=\text{O}$ 1038 cm⁻¹

$>\text{C}=\text{O}$ 1716 cm⁻¹

Spectre de RMN : CDCl_3 250 MHz

30	$\left. \begin{array}{l} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3 \\ \text{O} \\ \parallel \\ \text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3 \end{array} \right\}$	1,32 (t)
		1,35 (t)
35	$\text{O} \\ \parallel \\ \text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	3,20
	CO_2-CH_3	3,63 (d)
	CO_2Et	4,32 (q)
	$\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4$	5,6 (AB)
	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_2$	0,89 (t)

2046205

$\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_2$	1,4 (m) - 1,72 (m)
$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_2$	2,74 (m)
Aromatiques	7,02 à 7,84

EXEMPLE 16 : Acide 2-butyl 1-[[2'-carboxy (1,1'-biphényl)-4-yl] méthyl] 4-(éthylsulfinyl) 1H-imidazole-5-carboxylique

On opère comme à l'exemple 2, à partir de 0,2 g du produit obtenu à l'exemple 15. On obtient 154 mg de produit que l'on recristallise dans un mélange isopropanol-eau (3-7). On recueille 100 mg du produit recherché. F = 186°C.

10 Spectre de RMN : DMSO 250 MHz

$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_2$	0,82 (t)
$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_2$	1,29 - 1,57
$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_2$	2,67
O $\parallel$ $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	1,12 (t)
$>\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4$	3,10 (q)
	5,69
Aromatiques	7,07 - 7,71

EXEMPLE 17 : 2-butyl 4-(éthylsulfonyl) 1-[[(2'-méthoxy-carbonyl) (1,1'-biphényl)-4-yl] méthyl] 1H-imidazole-5-carboxylate d'éthyle

On opère comme à l'exemple 15 à partir de 220 mg du produit obtenu à l'exemple 15 en utilisant 120 mg d'acide métachloroperbenzoïque. On obtient 400 mg de produit brut que l'on chromatographie sur silice (éluant : chlorure de méthylène-acétate d'éthyle (7-3)). On obtient 209 mg de produit recherché.

Spectre IR :

SO_2	1324 cm^{-1} - 1136 cm^{-1}
---------------	---

Spectre de RMN : CDCl_3 250 MHz

30 $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_2$	0,83 (t)
$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_2$	1,36 - 1,67
$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_2$	2,70
$\text{SO}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ et $\left. \begin{array}{l} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3 \end{array} \right\}$	1,36 et 1,42
35 $\text{SO}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	3,5
CO_2Et	4,36
CO_2Me	3,64
Aromatiques	7,05 à 7,85

EXEMPLE 18 : Acide 2-butyl 1-[[2'-carboxy (1,1'-biphényl)-4-yl] méthyl] 4-(éthylsulfonyl) 1H-imidazole-5-carboxylique

On opère comme à l'exemple 2 à partir de 304 mg du produit obtenu à l'exemple 17. On obtient 210 mg de produit que l'on recristallise dans un mélange de 2 cm³ d'isopropanol et 6 cm³ d'eau. On recueille 111 mg du produit recherché.

F = 192°C.

Analyse pour C₂₄H₂₆N₂O₆S = 470,26

	C	H	N	S
10 % calculés	61,29	5,52	5,95	6,80
% trouvés	61,4	5,6	5,8	6,80

Spectre de RMN : DMSO 250 MHz

	CH ₃ -(CH ₂) ₂ -CH ₂	0,82 (t)
	CH ₃ -CH ₂ -(CH ₂) ₂	1,27 (m)
15	CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	1,54 (m)
	CH ₃ -(CH ₂) ₂ -CH ₂	2,66 (t)
	S-CH ₂ -CH ₃	1,20 (t)
	N-CH ₂ -C ₆ H ₄	5,55 (s,1)
	Aromatiques	7,10 - 7,72

20 **EXEMPLE 19 : 2-butyl 1-[[2'-(méthoxycarbonyl) (1,1'-biphényl)-4-yl] méthyl] 4-(phénylthio) 1H-imidazole-5-carboxylate d'éthyle**

On opère comme à l'exemple 5, à partir de 165 mg du produit obtenu à la préparation 2. On obtient 410 mg de produit que l'on chromatographie sur silice (éluant chlorure de méthylène-acétate d'éthyle (95-5), on recueille 163 mg de produit recherché et 102 mg de produit de l'exemple 23.

	CH ₃ -(CH ₂) ₂ -CH ₂	0,86 (t)	
	CH ₃ -CH ₂ -(CH ₂) ₂	1,33 (m)	
30	CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	1,62 (m)	
	CH ₃ -(CH ₂) ₂ -CH ₂	2,63 (t)	
	CO ₂ Et	1,27 (t)	4,25 (q)
	CO ₂ Me	3,62 (s)	
	N-CH ₂ -C ₆ H ₄	5,58 (s)	
35	Aromatiques	7,03 - 7,82	

EXEMPLE 20 : Acide 2-butyl 1-[[2'-carboxy (1,1'-biphényl)-4-yl] méthyl] 4-(phénylthio) 1H-imidazole-5-carboxylique

On opère comme à l'exemple 2 à partir de 122 mg du produit obtenu à l'exemple 19. On obtient 101 mg de produit que

l'on recristallise dans 2 cm³ d'isopropanol et 0,4 cm³ d'eau.

On recueille 86 mg de produit recherché. F = 155°C.

Analyse pour C₂₈H₂₆N₂O₄S = 486,59

	C	H	N	S
5 % calculés	69,12	5,39	5,76	6,59
% trouvés	69,4	5,4	5,6	6,60

EXEMPLE 21 : 2-butyl 1-[[2'-(méthoxycarbonyl) (1,1'-biphényl)-4-yl] méthyl] 4-(méthylthio) 1H-imidazole-5-carboxylate d'éthyle

- 10 On opère comme à l'exemple 5, à partir de 0,6 g de 2-butyl 4-(méthylthio) 1H-imidazole-5-carboxylate d'éthyle (préparé comme indiqué aux stades C et D de la préparation 1, en remplaçant l'éthanethiol par le méthaneethiol), en utilisant 907 mg de 4'-(bromométhyl) (1,1'-biphényl)-2-carboxylate de
- 15 méthyle. On obtient, après chromatographie sur silice (éluant : chlorure de méthylène-acétate d'éthyle (97-3)), 0,8 g du produit recherché.

Spectre de RMN : CDCl₃ 250 MHz

	CH ₃ -(CH ₂) ₃ -	0,83 (t)	
20	CH ₃ -CH ₂ -(CH ₂) ₂	1,38 (m)	
	CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	1,67 (m)	
	CH ₃ -(CH ₂) ₂ -CH ₂	2,67 (t)	
	S-CH ₃	2,61 (s)	
	CO ₂ Et	1,3 (t)	4,28 (q)
25	CO ₂ Me	3,62 (s)	
	N-CH ₂ -C ₆ H ₄	5,57 (s)	
	Aromatiques	7,03 à 7,82	

EXEMPLE 22 : Acide 2-butyl 1-[[2'-carboxy (1,1'-biphényl)-4-yl] méthyl] 4-(méthylthio) 1H-imidazole-5-carboxylique

- 30 On opère comme à l'exemple 2 à partir de 505 mg du produit obtenu à l'exemple 21. On obtient 395 mg de produit que l'on recristallise dans un mélange de 12 cm³ d'isopropanol et 8 cm³ d'eau. On recueille 305 mg du produit recherché. F = 220°C.

Analyse pour C₂₃H₂₄N₂O₄S = 424,52

	C	H	N	S
35 % calculés	65,11	5,70	6,60	7,55
% trouvés	65,3	5,9	6,4	7,40

Spectre de RMN : DMSO 250 MHz

CH ₃ -(CH ₂) ₃ -	0,82 (t)
--	----------

$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_2$	1,23 - 1,54 (m)
$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_2-\underline{\text{CH}_2}$	2,63 (t)
$\text{S}-\text{CH}_3$	2,46 (s)
$\text{N}-\underline{\text{CH}_2}-\text{C}_6\text{H}_4$	5,6 (s)
5 Aromatiques	7,04 à 7,70
1H mobile	12,74 (s)

EXEMPLE 23 : 2-butyl 1-[[2'-(méthoxycarbonyl) (1,1'-biphényl)-4-yl] méthyl] 5-(phénylthio) 1H-imidazole-4-carboxylate d'éthyle

10 On opère comme à l'exemple 19 et recueille après chromatographie 102 mg du produit recherché.

Spectre de RMN : CDCl_3 250 MHz

$\underline{\text{CH}_3}-(\text{CH}_2)_3-$	0,87 (t)
$\text{CH}_3-\underline{\text{CH}_2}-(\text{CH}_2)_2-$	1,63 (m)
15 $\text{CH}_3-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}_2-$	1,65 (m)
$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_2-\underline{\text{CH}_2}$	2,68 (m)
CO_2Et	1,33 (t) - 4,39 (q)
CO_2CH_3	3,62 (s)
$\text{N}-\underline{\text{CH}_2}-\text{C}_6\text{H}_4$	5,26 (s)
20 Aromatiques	7,05 à 7,84

EXEMPLE 24 : Acide 2-butyl 1-[[2'-carboxy (1,1'-biphényl)-4-yl] méthyl] 5-(phénylthio) 1H-imidazole-4-carboxylique

On opère comme à l'exemple 2, à partir de 160 mg du produit obtenu à l'exemple 23. On obtient 146 mg de produit que l'on recristallise dans un mélange de 3 cm^3 d'isopropanol et 0,6 cm^3 d'eau. On recueille 113 mg de produit recherché.
F = 214°C.

Analyse pour $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ = 486,59

	C	H	N	S
30 % calculés	69,12	5,39	5,76	6,59
% trouvés	69,3	5,5	5,6	6,50

Spectre de RMN : DMSO 300 MHz

$\underline{\text{CH}_3}-(\text{CH}_2)_3-$	0,82 (t)
$\text{CH}_3-\underline{\text{CH}_2}-(\text{CH}_2)_2-$	1,28 (m)
35 $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}_2-$	1,55 (m)
$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_2-\underline{\text{CH}_2}$	2,64 (m)
$\text{N}-\underline{\text{CH}_2}-\text{C}_6\text{H}_4$	5,31 (s, 1)
Aromatiques	6,96 à 7,71

EXEMPLE 25 : 2-butyl 1-[[2'-(méthoxycarbonyl) (1,1'-biphényl)-

4-yl] méthyl] 4-(phénylsulfonyl) 1H-imidazole-5-carboxylate d'éthyle

On opère comme à l'exemple 17 à partir de 264 mg du produit obtenu à l'exemple 19. On obtient, après chromatographie sur silice (éluant : chlorure de méthylène-acétate d'éthyle (95-5)), 176 mg du produit recherché.

Spectre IR : CHCl_3

	C=O	1719 cm^{-1}
10	Aromatiques + hétérocycles	1598, 1575, 1518, 1491, 1482 cm^{-1}

SO_2 1327 cm^{-1} - 1155 cm^{-1}

Spectre de RMN : CDCl_3 300 MHz

	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_3-$	0,86 (t)
15	$\text{CH}_3-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_3-$	1,31 (m)
	$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	1,62 (m)
	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_2$	2,66 (m)
	CO_2Et	1,31 - 4,33 (q)
	CO_2Me	3,61 (s)
20	$\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4$	5,42 (s)
	Aromatiques	7,04 à 8,08

EXEMPLE 26 : Acide 2-butyl 1-[[2'-carboxy (1,1'-biphényl)-4-yl] méthyl] 4-(phénylsulfonyl) 1H-imidazole-5-carboxylique

On opère comme à l'exemple 2, à partir de 150 mg du produit obtenu à l'exemple 25. Après recristallisation dans l'isopropanol aqueux, on obtient 110 mg du produit recherché. $F = 140^\circ\text{C}$.

Analyse pour $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6\text{S} = 518,59$

	C	H	N	S
30 % calculés	64,85	5,05	5,40	6,18
% trouvés	64,3	5,1	5,3	6,00

Spectre de RMN : DMSO 250 MHz

	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_3-$	0,78 (t)
	$\text{CH}_3-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_2-$	1,23 (m)
35	$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	1,46 (m)
	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_2$	2,58 (m)
	$\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4$	5,44 (s)
	Aromatiques	7,10 - 7,95

EXEMPLE 27 : 2-butyl 1-[[2'-(méthoxycarbonyl) (1,1'-biphényl)-

4-yl] méthyl] 4-(phénylsulfinyl) 1H-imidazole-5-carboxylate d'éthyle

On opère comme à l'exemple 15, à partir de 264 mg du produit obtenu à l'exemple 19, en utilisant 101 mg d'acide 5 métachloroperbenzoïque. Après chromatographie sur silice (éluant : chlorure de méthylène-acétate d'éthyle (9-1)). On obtient 160 mg de produit recherché.

Spectre IR : CHCl_3

C=O	1716 cm^{-1}
10 Aromatiques + hétérocycles	1600, 1515, 1484 cm^{-1}
S = O	
	1036 cm^{-1}

Spectre de RMN : CDCl_3 250 MHz

15 $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_3-$	0,84 (t)
$\text{CH}_2-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_2-$	1,27 (m)
$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	1,60 (m)
$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_2$	2,67 (m)
CO_2Et	1,37 (t) - 4,36 (q)
20 CO_2Me	3,62 (s)
Aromatiques	6,98 à 7,83

EXEMPLE 28 : Acide 2-butyl 1-[[2'-carboxy (1,1'-biphényl)-4-yl] méthyl] 4-(phénylsulfinyl) 1H-imidazole-5-carboxylique

On opère comme à l'exemple 2, à partir de 138 mg du produit obtenu à l'exemple 27. On obtient après recristallisation dans l'isopropanol aqueux : 106 mg du produit recherché. $F = 195^\circ\text{C}$.

Analyse pour $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5\text{S} = 502,59$

	C	H	N	S
30 % calculés	66,91	5,21	5,57	6,37
% trouvés	66,4	5,1	5,5	6,20

Spectre IR : Absorption générale NH/OH 3340 cm^{-1}

C=O	1695 cm^{-1}
35 Aromatiques + hétérocycles	1597, 1580, 1520, 1487 cm^{-1}
S = O	
	1025 cm^{-1}

Spectre de RMN : DMSO 250 MHz

$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_3-$	0,75 (t)
--------------------------------	----------

$\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-}$	1,19 (m)
$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$	1,43 (m)
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-CH}_2\text{-}$	2,59 (m)
$\text{N-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4$	5,65 (système A, B)
5 Aromatiques	7,05 à 7,70

EXEMPLE 29 : 2-butyl 1-[[2'-(méthoxycarbonyl) (1,1'-biphényl)-4-yl] méthyl] 5-(phénylsulfonyl) 1H-imidazole-4-carboxylate d'éthyle

On opère comme à l'exemple 25, à partir de 264 mg du produit obtenu à l'exemple 23, en utilisant 242 mg d'acide métachloroperbenzoïque à 85 %. Après chromatographie sur silice, (éluant : chlorure de méthylène-acétate d'éthyle (9-1)). On obtient 216 mg de produit recherché.

Spectre de RMN : CDCl_3 250 MHz

15 $\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-}$	0,87 (t)
$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-}$	1,34 (m)
$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$	1,66 (m)
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-CH}_2\text{-}$	2,65 (m)
$\text{N-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4$	5,63 (s)
20 CO_2CH_3	3,66 (s)
CO_2Et	1,42 (t) 4,46 (q)
H aromatiques	6,88 à 7,87

Spectre IR : CHCl_3

C=O	1728 cm^{-1}
25 Aromatiques + hétérocycles	1597, 1585, 1565, 1518, 1499 cm^{-1}
SO_2	
	1130 cm^{-1} - 1149 cm^{-1}

EXEMPLE 30 : Acide 2-butyl 1-[[2'-carboxy (1,1'-biphényl)-4-yl] méthyl] 5-(phénylsulfonyl) 1H-imidazole-4-carboxylique

On opère comme à l'exemple 2, à partir de 190 mg du produit obtenu à l'exemple 29. On obtient 160 mg d'un produit que l'on recristallise dans le méthanol aqueux, on recueille 135 mg du produit recherché. F = 155°C.

35 Analyse pour $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ = 518,59

	C	H	N	S
% calculés	64,85	5,05	5,40	6,18
% trouvés	65,0	5,1	5,4	6,10

Spectre de RMN : DMSO 250 MHz

5 Aromatiques

10 - R₁ représente un radical butyle,
- Y représente un radical biphényle substitué en ortho du
radical phényle non lié au radical CH₂ par un radical carboxy
libre ou estérifié ou un radical tétrazolyle,
- et R₂ et R₃, identiques ou différents, sont choisis parmi les
15 radicaux suivants :

35 constituent des produits pouvant être obtenus dans le cadre de la présente invention.

On opère comme à l'exemple 15 en utilisant au départ

500 mg de produit obtenu comme à l'exemple 13 dans 7,5 cm³ de chlorure de méthylène et 239 mg d'acide métachloroperbenzoïque. On obtient 287 mg de produit attendu.

Spectre de RMN : CDCl₃

5	$\text{CH}_2\text{-OH}$	4,78 (s)
	$\text{-S-CH}_2\text{-CH}_3$ $\parallel$ O	2,51 (m) et 3,12 (m)
	$\text{-S-CH}_2\text{-CH}_3$ $\parallel$ O	1,13
10	$\text{CH}_2\text{-(CH}_2)_2\text{-CH}_3$	0,93 (t)
	$\text{CH}_2\text{-(CH}_2)_2\text{-CH}_3$	1,40 (m) 1,74 (m)
	$\text{CH}_2\text{-(CH}_2)_2\text{-CH}_3$	2,70 (t)
	$\text{N-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4$	5,23 (d, J=16,5) 5,46 (d, J=16,5)
	$\text{CO}_2\text{-CH}_3$	3,67 (s)
15	aromatiques	7,05 à 7,87

EXEMPLE 32 : Acide 4'-[[2-butyl 5-(éthylsulfinyl) 4-(hydroxyméthyl) 1H-imidazol-1-yl] méthyl] (1,1'-biphényl)-2-carboxylique

On opère comme à l'exemple 2 à partir de 287 mg du produit obtenu à l'exemple 31. On obtient 170 mg de produit attendu. F = 240°C.

Analyse pour C₂₄H₂₈N₂O₄S = 440,27

	C	H	N	S
% calculés	65,40	6,40	6,36	7,26
25 % trouvés	65,5	6,4	6,5	7,40

Spectre de RMN : DMSO 250 MHz

	$\text{CH}_2\text{-OH}$	4,49
	$\text{-S-CH}_2\text{-CH}_3$ $\parallel$ O	2,75 (m) et 3,06 (m)
30	$\text{-S-CH}_2\text{-CH}_3$ $\parallel$ O	1,01 (t)
	$\text{N-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4$	5,54 (m)
	$\text{CH}_2\text{-(CH}_2)_2\text{-CH}_3$	0,84 (t)
	$\text{CH}_2\text{-(CH}_2)_2\text{-CH}_3$	1,3 (m) 1,57 (m)
35	$\text{CH}_2\text{-(CH}_2)_2\text{-CH}_3$	2,65 (t)
	aromatiques	7,12 à 7,74

EXEMPLE 33 : 4'-[[2-butyl 5-(éthylsulfonyl) 4-(hydroxyméthyl) 1H-imidazol-1-yl] méthyl] (1,1'-biphényl)-2-carboxylate de méthyle

On opère comme à l'exemple 15 en utilisant au départ 500 mg de produit obtenu comme à l'exemple 13 dans 5 cm³ de chlorure de méthylène et 474 mg d'acide métachloroperbenzoïque. On obtient 328 mg de produit attendu.

5 Spectre de RMN : CDCl₃

	$\text{CH}_2\text{-OH}$	4,79 (s)
	$\text{-S-CH}_2\text{-CH}_3$ $\text{O} \quad \text{O}$	2,79 (q)
10	$\text{-S-CH}_2\text{-CH}_3$ $\text{O} \quad \text{O}$	1,13 (t)
	$\text{CH}_2\text{-(CH}_2)_2\text{-CH}_3$	0,94 (t)
	$\text{CH}_2\text{-(CH}_2)_2\text{-CH}_3$	1,42 (m) 1,78 (m)
	$\text{CH}_2\text{-(CH}_2)_2\text{-CH}_3$	2,75 (t)
	$\text{N-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4$	5,49 (s)
15	$\text{CO}_2\text{-CH}_3$	3,67 (s)
	aromatiques	7,04 à 7,85

EXEMPLE 34 : Acide 4'-[[2-butyl 5-(éthylsulfonyl) 4-(hydroxyméthyl) 1H-imidazol-1-yl] méthyl] (1,1'-biphényl)-2-carboxylique

20 On opère comme à l'exemple 2 à partir de 300 mg du produit obtenu à l'exemple 33. On obtient 160 mg de produit attendu. F = 210°C.

Analyse pour C₂₄H₂₈N₂O₅S = 456,27

	C	H	N	S
25 % calculés	63,17	6,18	6,13	7,02
% trouvés	63,5	6,2	6,2	7,0

Spectre de RMN : DMSO 250 MHz

	$\text{CH}_2\text{-OH}$	4,61 (s)
	$\text{-S-CH}_2\text{-CH}_3$ $\text{O} \quad \text{O}$	2,89 (q)
30	$\text{-S-CH}_2\text{-CH}_3$ $\text{O} \quad \text{O}$	1,04 (t)
	$\text{N-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4$	5,53 (s)
	$\text{CH}_2\text{-(CH}_2)_2\text{-CH}_3$	0,85 (t)
35	$\text{CH}_2\text{-(CH}_2)_2\text{-CH}_3$	1,31 (m) - 1,60 (m)
	$\text{CH}_2\text{-(CH}_2)_2\text{-CH}_3$	2,74 (t)
	$\text{CO}_2\text{-CH}_3$	3,67 (s)
	aromatiques	7,09 à 7,74

EXEMPLE 35 : 2-butyl 4-(méthylsulfonyl) 1-[[2'-(méthoxy-

carbonyl) (1,1'-biphényl)-4-yl] méthyl] 1H-imidazole-5-carboxylate d'éthyle

On opère comme à l'exemple 15 à partir de 244 mg du produit obtenu à l'exemple 21 en utilisant 222 mg d'acide 5 méta-chloroperbenzoïque. On obtient 480 mg de produit brut que l'on chromatographie sur silice (éluant : chlorure de méthylène-acétate d'éthyle (7-3)). On obtient 300 mg de produit recherché.

Spectre IR :

10 SO₂ 1318 cm⁻¹ - 1157 cm⁻¹

Spectre de RMN : CDCl₃ 250 MHz

CH₃-(CH₂)₂-CH₂ 0,90 (t)
CH₃-(CH₂)₂-CH₂ 1,37 (m) - 1,68 (m)
CH₃-(CH₂)₂-CH₂ 2,70 (m)

15 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3 \end{array}$ 1,37 (t) et 4,37 (q)
SO₂-CH₃- 3,34 (s)
N-CH₂-C₆H₄ 5,54 (s)
CO₂Me 3,64 (m)

20 Aromatiques 7,06 à 7,85

EXEMPLE 36 : Acide 2-butyl 1-[[2'-carboxy (1,1'-biphényl)-4-yl] méthyl] 4-(méthylsulfonyl) 1H-imidazole-5-carboxylique

On opère comme à l'exemple 2 à partir de 217 mg du produit obtenu à l'exemple 35. On obtient 210 mg de produit que l'on recristallise dans un mélange de (80-20) d'isopropanol et d'eau. On recueille 150 mg du produit recherché. F = 196°C.

Analyse pour C₂₄H₂₆N₂O₆S = 470,26

	C	H	N	S
% calculés	60,5	5,25	6,13	7,00
30 % trouvés	60,8	5,3	6,1	6,90

Spectre de RMN : DMSO 250 MHz

CH₃-(CH₂)₂-CH₂ 0,83 (t)
CH₃-(CH₂)₂-CH₂ 1,29 (m)
1,55 (m)
35 CH₃-(CH₂)₂-CH₂ 2,66 (t)
 $\begin{array}{c} \text{S}-\text{CH}_3 \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$ 1,20 (t)
N-CH₂-C₆H₄ 5,58 (s)
Aromatiques 7,10 - 7,72

EXEMPLE 37 : 4-[2-(acétyloxy) éthylthio] 2-butyl 1-[[2'-(méthoxycarbonyl) (1,1'-biphényl)-4-yl] méthyl] 1H-imidazole-5-carboxylate d'éthyle

On opère comme à l'exemple 5 à partir de 6,49 g de 4-[2-(acétyloxy) éthylthio] 2-butyl 1H-imidazole-5-carboxylate d'éthyle obtenu comme indiqué à la préparation ci-dessous et 7,56 g de dérivé bromé. On obtient 10,31 g de produit attendu après chromatographie sur silice (éluant : chlorure de méthylène-acétone (98-2)).

10 Spectre de RMN :

$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_2$	0,89 (t)
$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_2$	1,33 (m) 1,67 (m)
$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_2$	2,63 (m)
$\text{CO}-\text{CH}_3$ (imidazole)	2,08 (s)
15 $\text{CO}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	1,33 (t)
$\text{CO}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	4,27 (q)
$\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-$	3,44 (t)
$\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}$	4,39 (t)
CO_2-CH_3 (phényle)	3,62 (s)
20 $\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4$	5,55 (s)
Aromatiques	7,02 à 7,81

Préparation du 4-[2-(acétyloxy) éthylthio] 2-butyl 1H-imidazole-5-carboxylate d'éthyle utilisé au départ de l'exemple 37

STADE A : 2-(acétyloxy) éthylthio

25 On ajoute lentement à une température inférieure à 40°C, de l'anhydride acétique dans un mélange comprenant 55 g de mercaptoéthanol et 2,2 cm³ d'une solution à 10 % d'acide sulfurique dans l'acide acétique. On chauffe le mélange à 60°C pendant 1 heure puis abandonne 20 heures à température

30 ambiante. On ajoute 500 cm³ d'éther, lave à l'eau, sèche, évapore les solvants. Après distillation du résidu à 62-64°C (16 mmHg) on obtient 75,78 g de produit attendu.

STADE B : 3-amino 3-(2-acétyloxy éthylthio) 2-[(1-oxo pentyl) amino] propénoate d'éthyle.

35 On dissout 14 g de produit obtenu au stade B de la préparation 1 dans 300 cm³ d'éthanol, ajoute goutte à goutte 668 mg de triéthylamine puis 9,52 g de produit obtenu au stade A ci-dessus. On abandonne 5 jours à température ambiante, élimine le solvant sous pression réduite à température

ambiante, reprend le résidu huileux dans l'éther isopropylique, laisse cristalliser à 4°C, essore et sèche le produit obtenu. On recueille 13,26 g de produit attendu. F = 84°C.

STADE C : 4-[2-(acétyloxy) éthylthio] 2-butyl 1H-imidazole-5-
5 carboxylate d'éthyle

On opère comme indiqué au stade D de la préparation 1 en utilisant 13,22 g de produit obtenu au stade B. On obtient 6,55 g de produit attendu. F = 68°C.

Spectre de RMN :

10	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_2$	0,93 (t)
	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_2$	1,39 (m) 1,71 (m)
	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_2$	2,71 (t)
	$\text{CO}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	1,39 (t) 4,35 (q)
	$\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-$	3,41 (m)
15	$\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}$	4,35 (m)
	$\text{O}-\text{CO}-\text{CH}_3$	2,08 (s)
	NH-	9,62

EXEMPLE 38 : Acide 2-butyl-1-[[2'-carboxy (1,1'-biphényl)-
4-yl] méthyl] 4-(2-hydroxy éthylthio) 1H-imidazole-5-carbo-
20 xylique

On opère comme à l'exemple 2 en utilisant au départ 254,4 mg de produit obtenu à l'exemple 37. On obtient 147,4 mg de produit brut que l'on recristallise dans 2 cm³ d'isopropanol et 1 cm³ d'eau. On recueille ainsi 120,7 mg de produit attendu.

25 F = 194°C.

Spectre de RMN :

	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_2$	0,89 (t)
	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_2$	1,36 (m)
	$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$	1,68 (m)
30	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_2$	2,71 (t)
	$\text{C}-\text{S}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}$	3,30 (m) 3,98 (m)
	CO_2Me	5,59 (s)
	$\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4$	5,59 (s)
	Aromatiques	7,03 - 7,84

35 EXEMPLE 39 : 4'-[[2-butyl 4-(hydroxyméthyl) 5-(phénylthio) 1H-
imidazol-1-yl] méthyl] (1,1'-biphényl)-2-carboxylate de
méthyle

On opère comme à l'exemple 1 à partir de 474 mg de produit obtenu à la préparation indiquée ci-dessous et 610 mg de

dérivé bromé, on obtient après chromatographie sur silice (éluant : chlorure de méthylène-acétate d'éthyle (6-4)) 530 mg de produit attendu isomère 4-hydroxyméthyl 5-phénylthio et 225 mg d'isomère 5-hydroxyméthyl 4-phénylthio correspondant à 5 l'exemple 41 isomère 4-hydroxyméthyl 5-phénylthio.

Spectre de RMN : DMSO 250 MHz

	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_2$	0,88 (t)
	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_2$	1,37 (m)
		1,67 (m)
10	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_2$	2,65 (t)
	$\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4$	5,15 (s)
	CH_2OH	4,77 (s)
	CO_2-CH_3	3,62 (s)
	Aromatiques	6,92 à 7,55 (m) 7,82 (dd)

15 Préparation du 2-butyl 4-phénylthio 1H-imidazole-5-méthanol

On opère comme à la préparation 3 en utilisant 609 mg de l'imidazole préparé au stade B de la préparation 2 et 5 cm³ d'une solution 1,2 M d'hydruure de diisobutylaluminium dans le toluène. On obtient 474 mg de produit attendu. F = 145°C.

20 EXEMPLE 40 : Acide 4'-[[2-butyl 4-(hydroxyméthyl) 5-(phénylthio) 1H-imidazol-1-yl] méthyl] (1,1'-biphényl)-2-carboxylique

On opère comme à l'exemple 2 à partir de 508 mg de produit obtenu comme à l'exemple 39 (isomère 5-phénylthio) on obtient 386 mg de produit attendu. F = 220°C.

25 Spectre de RMN : DMSO 250 MHz

	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_3$	0,82 (t)
	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_2$	1,28 (m) - 1,56 (m)
	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_2$	2,60 (m)
	$>\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4$	5,17 (s)
30	CH_2-OH	4,44 (d, s après échange)
	CO_2-H	12,75 (m)
	Aromatiques	6,90 à 7,72

EXEMPLE 41 : 4'-[[2-butyl 5-(hydroxyméthyl) 4-(phénylthio) 1H-imidazol-1-yl] méthyl] (1,1'-biphényl)-2-carboxylate de 35 méthyle

Le produit est obtenu lors de la chromatographie à l'exemple 39.

On obtient 225 mg de produit recherché.

Spectre de RMN : CDCl₃ 250 MHz

$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_3$	0,88 (t)
$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_2$	1,35 (m) - 1,70 (m)
$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_2$	2,65 (m)
$>\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4$	5,32 (s)
5 CH_2-OH	4,60 (s)
CO_2-CH_3	3,62 (s)
Aromatiques	7,00 à 7,55 ; 7,84 (dd)

EXEMPLE 42 : Acide 4'-[[2-butyl 5-(hydroxyméthyl) 4-(phénylthio) 1H-imidazol-1-yl] méthyl] (1,1'-biphényl)-2-carboxylique

10 On opère comme à l'exemple 2 à partir de 183 mg du produit obtenu à l'exemple 41. On obtient 177 mg de produit que l'on recristallise dans 1,77 cm³ d'isopropanol et 0,17 cm³ d'eau. On recueille 103 mg du produit recherché. F = 215°C.

Analyse pour C₂₄H₂₈N₂O₃S = 424,57

15		C	H	N	S
	% calculés	71,16	5,97	5,92	6,78
	% trouvés	72,2	6,1	5,6	6,5

Spectre de RMN : DMSO 250 MHz

	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_3$	0,80 (t)
20	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_2$	1,26 (m) - 1,52 (m)
	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_2$	2,54 (masqué)
	$\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4$	5,38 (s)
	$-\text{CH}_2-\text{OH}$	4,49 (d,s après échange)
	CO_2-H	12,75 (s,l)
25	Aromatiques	7,10 à 7,75 (m)

EXEMPLE 43 : 2-butyl 1-[[2'-carboxy (1,1'-biphényl)-4-yl] méthyl] 4-(2-fluoro éthylthio) 1H-imidazole-5-carboxylate d'éthyle

STADE A : 2-butyl 1-[[2'-carboxy (1,1'-biphényl)-4-yl] méthyl] 4-[2-hydroxy éthylthio] 1H-imidazole-5-carboxylate d'éthyle

30 On dissout 10,17 g de produit obtenu à l'exemple 37 dans 50 cm³ d'éthanol, ajoute lentement 47 cm³ de carbonate de potassium (1M) et agite 3 heures à température ambiante. On ajoute 1 l d'eau, extrait à l'acétate d'éthyle, lave les extraits organiques à l'eau salée, sèche et élimine le solvant sous pression réduite. Après chromatographie sur silice (éluant acétate d'éthyle-chlorure de méthylène (15-75)). On obtient 8,3 g de produit attendu.

Spectre de RMN : CDCl₃ 250 MHz

$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_3$	0,90 (t)
$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_2$	1,34 (m) 1,70 (m)
$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_2$	2,64 (m)
$\text{CO}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	1,34 (t) 4,30 (q)
5 S-(CH_2) ₂ -O	3,29 (m) 4,02 (m)
CO_2-CH_3	3,62 (s)
N- $\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4$	5,57 (s)
Aromatiques	7,04 à 7,82

STADE B : 2-butyl 1-[[2'-carboxy (1,1'-biphényl)-4-yl] méthyl]
 10 4-(2-fluoro éthylthio) 1H-imidazole-5-carboxylate d'éthyle

On refroidit à -78°C , 779,5 mg de trifluorure de diéthyl
 amino sulfure dans 50 cm³ de chlorure de méthylène. On ajoute
 2 g de produit obtenu au stade A dans 50 cm³ de chlorure de
 méthylène, laisse revenir à température ambiante, ajoute 1 l
 15 d'eau glacée et extrait à l'acétate d'éthyle. On élimine le
 solvant sous pression réduite, chromatographie le résidu sur
 silice (éluant acétone-chlorure de méthylène (2-98)). On
 obtient 1,06 g de produit attendu. F = 79°C .

Spectre de RMN : CDCl_3

20 $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_3$	0,90 (t)
$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_2$	1,33 (m) 1,67 (m)
$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_2$	2,63 (m)
$\text{CO}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	1,33 (t) 4,27 (q)
CO_2-CH_3	3,62 (s)
25 N- $\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4$	5,55 (s)
S- CH_2-	3,51 (dt, J=18 et 7)
CH_2-F	4,70 (dt, J=47 et 7)
Aromatiques	7,03 à 7,82

EXEMPLE 44 : Acide 2-butyl 1-[[2'-carboxy (1,1'-biphényl)-4-
 30 yl] méthyl] 4-(2-fluoroéthylthio) 1H-imidazole-5-carboxylique

On ajoute à température ambiante 2,25 cm³ d'une solution
 2N d'hydroxyde de sodium à 450 mg du produit obtenu à l'exem-
 ple 43 dissous dans 10 cm³ d'éthanol, puis abandonne 3 jours.
 On évapore les solvants sous pression réduite, reprend le
 35 résidu dans l'eau, ajoute 2,25 cm³ d'acide chlorhydrique 2M/l.
 On filtre le précipité formé, le lave à l'eau, le sèche sous
 pression réduite et obtient 380 mg de produit attendu que l'on
 recristallise dans l'isopropanol. F = $185-186^\circ\text{C}$.

Analyse pour $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{FN}_2\text{O}_4\text{S}$ = 456,54

	C	H	F	N
% calculés	63,14	5,52	4,16	6,13
% trouvés	63,40	5,60	4,10	6,10

EXEMPLE 45 : 2-butyl 1-[[2'-carboxy (1,1'-biphényl)-4-yl]

5 méthyl] 4-(méthylsulfinyl) 1H-imidazole-5-carboxylate d'éthyle

On opère comme à l'exemple 15 à partir de 1,55 g du produit obtenu à l'exemple 21 en utilisant 213 mg d'acide métachloroperbenzoïque. On obtient 1,8 g de produit brut que l'on chromatographie sur silice (éluant : chlorure de méthylène-acétone (7-3)). On obtient 1,5 g de produit recherché.

Spectre de RMN : CDCl_3 250 MHz

	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_2$	0,90 (t)	
	$\text{CH}_3-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_2$	1,37 (m)	1,75 (m)
	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_2$	2,74 (t)	
15	S_2-CH_3 $\parallel$ O	2,97 (s)	
	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4$	5,61	
	$\text{CO}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	1,36 (t)	4,35 (q)
	CO_2Me	3,64 (s)	
20	Aromatiques	7,04 à 7,84	

EXEMPLE 46 : Acide 2-butyl 1-[[2'-carboxy (1,1'-biphényl)-

4-yl] méthyl] 4-(méthylsulfinyl) 1H-imidazole-5-carboxylique

On opère comme à l'exemple 2 à partir de 380 mg du produit obtenu à l'exemple 45. On obtient 360 mg de produit que l'on recristallise dans un mélange de 3 cm^3 d'isopropanol et 1 cm^3 d'eau. On recueille 300 mg du produit recherché.

F = 208°C.

Analyse pour $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ = 440,52

	C	H	N	S
30 % calculés	61,7	5,45	6,36	7,26
% trouvés	63,0	5,5	6,3	7,20

Spectre de RMN : DMSO 250 MHz

	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_2$	0,90 (t)	
	$\text{CH}_3-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_2$	1,36 (m)	
35	$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$	1,70 (m)	
	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_2$	2,72 (m)	
	$\text{S}-\text{CH}_3$ $\parallel$ O	3,01 (s)	
	$\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4$	5,69 (s)	

Aromatiques 7,05 - 7,85

EXEMPLE 47 : 2-butyl 1-[[2'-(méthoxycarbonyl) (1,1'-biphényl)-4-yl] méthyl] 4-(phénylméthylthio) 1H-imidazole-5-carboxylate d'éthyle et l'isomère 5-(phénylméthylthio) correspondant

- 5 On opère comme à l'exemple 5, à partir de 172 mg du produit obtenu à la préparation ci-dessous. On obtient 34 mg de produit que l'on chromatographie sur silice (éluant chlorure de méthylène-acétate d'éthyle (95-5), on recueille 250 mg de produit recherché et 30 mg de l'isomère 5-phénylthio
- 10 correspondant.

Spectre de RMN : CDCl_3 300 MHz

1 - Isomère 4-(phénylméthylthio)

	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_2$	0,91 (t)	
	$\text{CH}_3-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_2$	1,36 (m)	
15	$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$	1,71 (m)	
	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_2$	2,67 (m)	
	CO_2Et	1,29 (t)	4,24 (q)
	CO_2Me	3,61 (s)	
	$\text{S}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4$	4,45 (d)	
20	$\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4$	5,55 (s)	
	Aromatiques	7,01 - 7,82	

2 - Isomère 5-(phénylméthylthio)

	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_2$	0,87 (t)	
	$\text{CH}_3-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_2$	1,29 (m)	
25	$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$	1,54 (m)	
	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_2$	2,55 (m)	
	CO_2Et	1,47 (t)	4,48 (q)
	CO_2Me	3,60 (s)	
	$\text{S}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4$	4,02 (s)	
30	$\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4$	4,74 (s)	
	Aromatiques	6,83 - 7,82	

EXEMPLE 48 : Acide 2-butyl 1-[[2'-carboxy (1,1'-biphényl)-4-yl] méthyl] 4-[(phénylméthyl) thio] 1H-imidazole-5-carboxylique

- 35 On introduit 214 mg du produit obtenu à l'exemple 47, dans 4,28 ml d'éthanol et 0,78 ml de soude (2N), amène au reflux et agite durant 3 heures.

On concentre sous pression réduite, dissout dans 5 ml d'eau, neutralise par addition de 0,78 ml d'acide chlorhydri-

que 2N, agite environ 15 minutes, essore et rince par de l'eau.

On recristallise dans 1 ml d'isopropanol à chaud additionné de 0,5 ml d'eau, laisse plusieurs heures au repos et 5 essore. On obtient 170 mg du produit attendu. $F = 190^{\circ}\text{C}$.

Microanalyse :

	C	H	N	S
% calculés	69,58	5,64	5,6	6,4
% trouvés	69,5	5,7	5,7	6,4

10 Spectre IR dans NUJOL

C=O	1662 cm^{-1}
Systèmes	1610 cm^{-1}
conjugués	1574 cm^{-1}
+ aromatiques	1500 cm^{-1}

15 EXEMPLE 49 : 2-butyl 4-(méthylthio) 1-[[2'-cyano (1,1'-biphényl)-4-yl] méthyl] 1H-imidazole-5-carboxylate d'éthyle

On introduit 0,5 g de 2-butyl 4-(méthylthio) 1H-imidazole 5-carboxylate d'éthyle dans 7,5 ml de diméthylformamide, 0,313 g de bicarbonate de potassium et 0,616 g de 4'-(bromo-20 méthyl) (1,1'-biphényl) 2-carbonitrile et laisse à température ambiante pendant environ 24 heures.

On verse dans 50 ml d'eau et 50 ml d'acétate d'éthyle, décante, réextrait avec 2 x 50 ml d'acétate d'éthyle, lave avec 2 x 100 ml d'eau, sèche, filtre et concentre sous pres-25 sion réduite.

Après chromatographie (éluant : chlorure de méthylène-acétate d'éthyle (95-5)), on sèche et obtient 0,737 g de produit attendu.

Spectre IR dans chloroforme

30 -C $\equiv$ O	2226 cm^{-1}
C=O	1690 cm^{-1}
aromatiques	1600 - 1597 - 1560 - 1509 - 1500 cm^{-1}

EXEMPLE 50 : 2-butyl 4-(méthylthio) 1-[[2'-(1H-tétrazol-5-yl) (1,1'-biphényl)-4-yl] méthyl] 1H-imidazole-5-carboxylate

35 d'éthyle

On introduit 1 g du produit obtenu à l'exemple 49 dans 20 ml de xylène et environ 1,3 à 1,7 g d'azoture de triméthyl-étain.

Après environ 40 à 48 heures à une température d'environ

115°C, on sèche, reprend par 50 ml d'eau, extrait avec 3 x 100 ml de chlorure de méthylène, sèche, filtre et sèche à nouveau.

Après chromatographie (éluant : chlorure de méthylène-5 méthanol (85-15)), on sèche sous pression réduite et obtient 858 mg de produit attendu.

Spectre IR dans chloroforme

=C-NH	3410 cm ⁻¹
C=O	1688 cm ⁻¹
10 Système conjugué	1615 - 1600 - 1575 cm ⁻¹
+ aromatique	1538 - 1509 cm ⁻¹

EXEMPLE 51 : Acide 2-butyl 4-(méthylthio) 1-[[2'-(1H-tétrazol-5-yl) (1,1'-biphényl)-4-yl] méthyl] 1H-imidazole-5-carboxylique

15 On introduit 0,9 g du produit obtenu à l'exemple 50 dans 9 ml d'éthanol et ajoute 2,85 ml de soude (2N).

On laisse environ 1 heure au reflux, sèche, reprend par 7 ml d'eau et ajoute 2,85 ml d'acide chlorhydrique 2N.

On filtre, lave à l'eau et sèche. On reprend par 23 ml 20 d'isopropanol à chaud, ajoute à chaud 25 ml d'eau et laisse environ 48 heures à environ 0°C. On filtre, lave à l'eau et sèche.

On obtient 716 mg de produit attendu. F = 180°C.

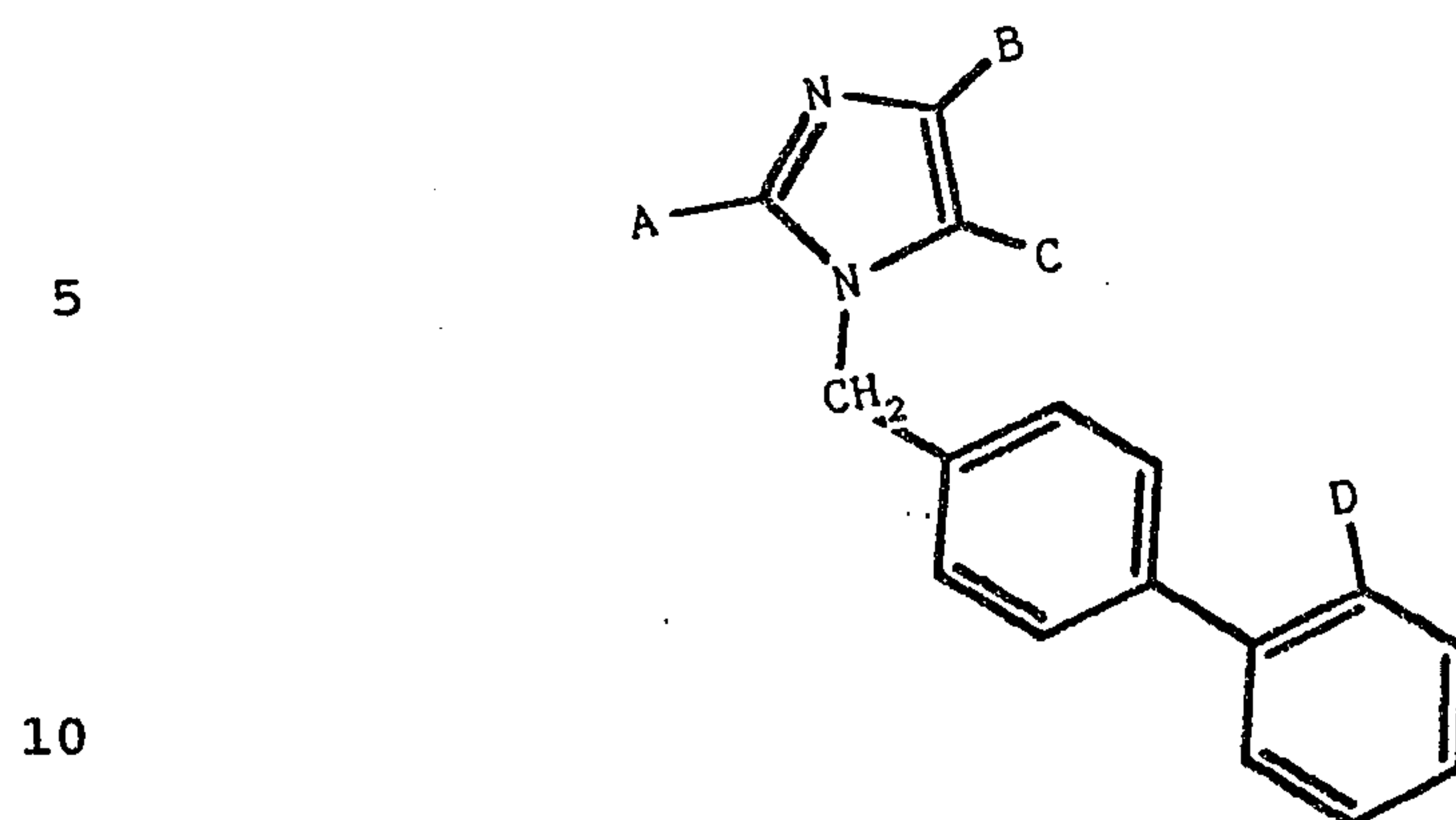
Microanalyse :

25	C	H	N	S
% calculés	61,58	5,39	18,73	7,14
% trouvés	61,7	5,3	18,4	7,1

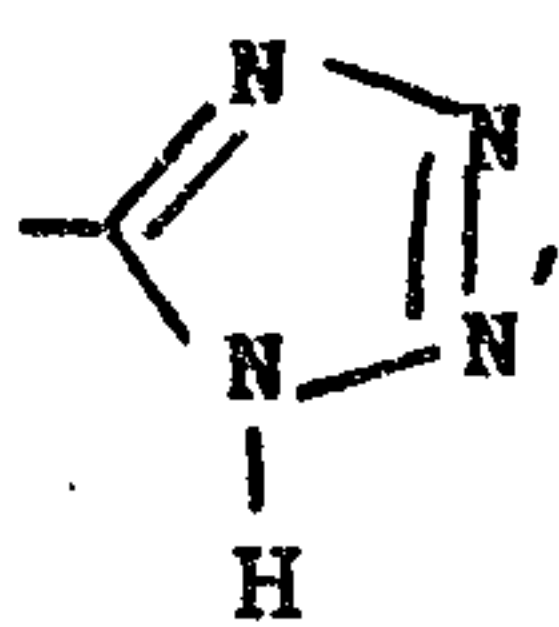
Spectre IR dans NUJOL

Aromatiques	1608 - 1516 cm ⁻¹
30 Hétéroatome	1482 cm ⁻¹

Les produits décrits dans le tableau ci-dessous qui constituent les exemples 52 à 113 répondent à la formule :



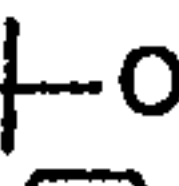
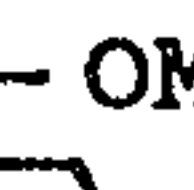
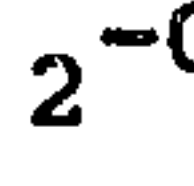
dans laquelle A, B et C ont les significations indiquées dans le tableau ci-dessous et D représente les valeurs, 1, 2, 3, 4, 5 et 6 telles que 1 représente $-\text{CO}_2\text{Me}$, 2 représente $-\text{COOH}$,

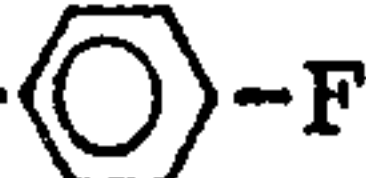
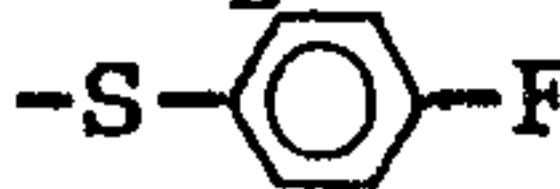
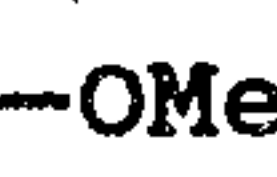
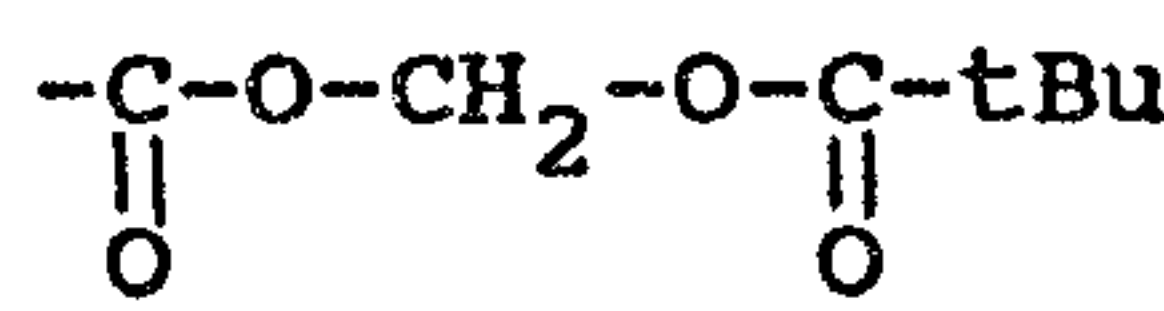
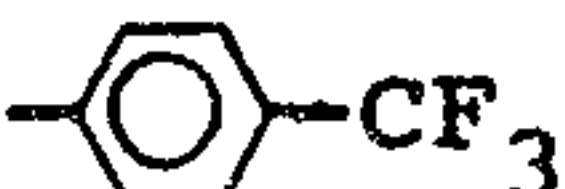
3 représente $-\text{C}\equiv\text{N}$, 4 représente , 5 représente

20 le radical tétrazole salifié et 6 représente $-\text{CO}_2\text{tBu}$.

Ces produits ont été obtenus selon les mêmes procédés que ceux indiqués ci-dessus. F°C désigne le point de fusion des produits.

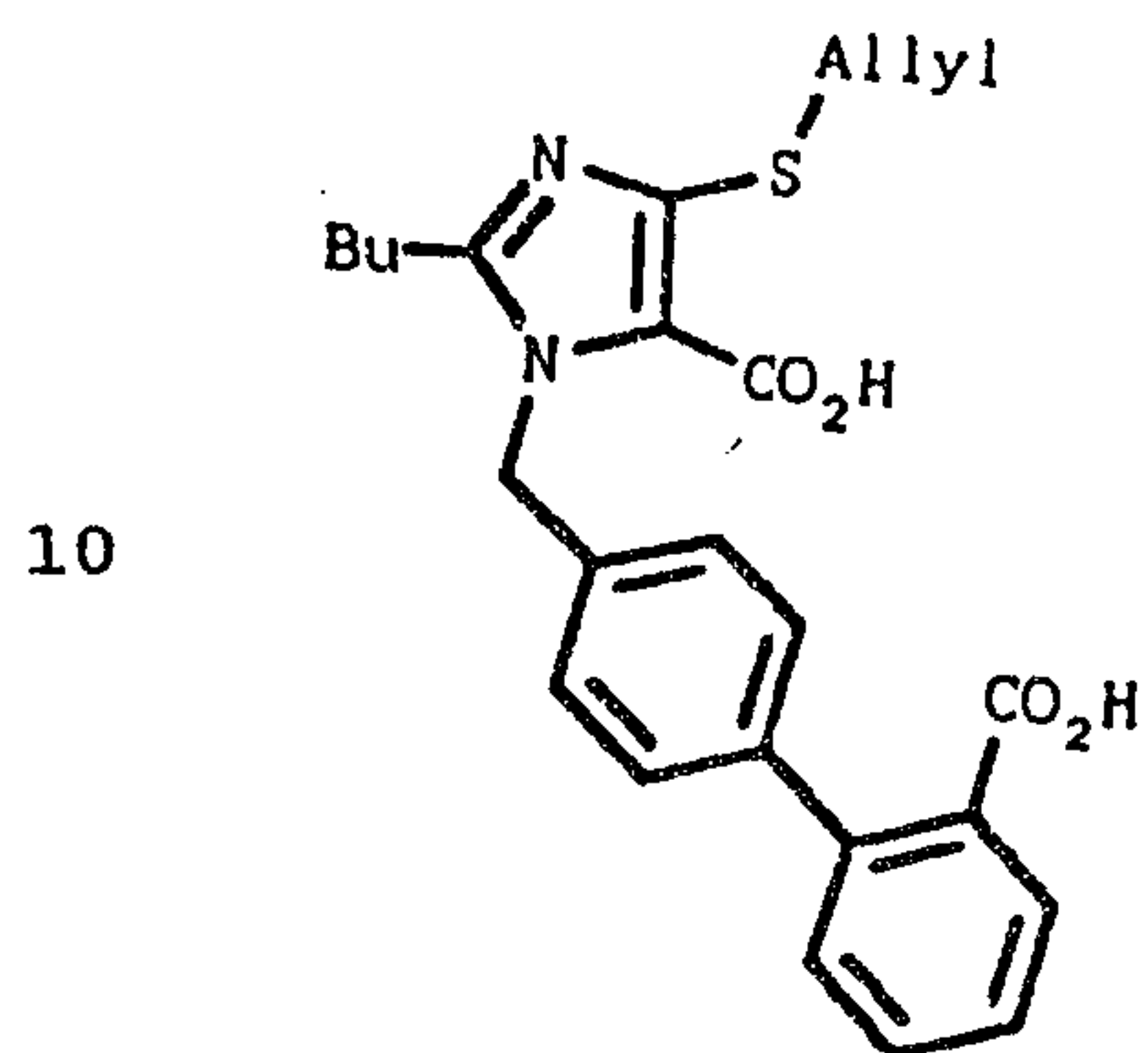
	N° Ex	A	B	C	D	F° C
5	52	nBu	$-\text{S}-\text{C}_6\text{H}_5$	$-\text{CH}_2-\text{O}-\text{O}-$	1	
		nBu	$-\text{CH}_2-\text{O}-\text{O}-$	$-\text{S}-\text{C}_6\text{H}_5$	1	
10	53	nBu	$-\text{S}(=\text{O})_2-\text{C}_6\text{H}_5$	$-\text{CH}_2\text{OH}$	1	125
	54	nBu	"	"	2	185
	55	nBu	"	$-\text{CH}_2-\text{O}-\text{O}-$	1	
	56	nBu	"	"	2	≈ 170
	57	nBu	$-\text{S}-\text{C}_6\text{H}_5$	$-\text{CO}_2\text{Et}$	1	
	58	nBu	"	"	2	
15	59	nBu	$-\text{S}(=\text{O})_2-\text{C}_6\text{H}_5$	$-\text{CO}_2\text{Et}$	1	
	60	nBu	"	$-\text{COOH}$	1	
	61	nBu	$-\text{S}(=\text{O})_2-(\text{CH}_2)_2-\text{F}$	$-\text{CO}_2\text{Et}$	1	
20	62	nBu	$-\text{S}(=\text{O})_2-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$	$-\text{COOH}$	2	162
	63	nBu	$-\text{S}-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2\text{OH}$	1	
	64	nBu	$-\text{CH}_2-\text{OH}$	$-\text{S}-\text{CH}_3$	1	132
25	64	nBu	$-\text{S}-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2\text{OH}$	2	192
	65	nBu	$-\text{S}(=\text{O})_2-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2\text{OH}$	1	
	66	nBu	"	"	2	210
	67	nBu	$-\text{S}(=\text{O})_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	$-\text{CO}_2\text{Et}$	1	160
	68	nBu	"	$-\text{COOH}$	2	≈ 195
30	69	nBu	$-\text{CO}_2\text{Et}$	$-\text{S}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OMe}$	1	
		nBu	$-\text{S}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OMe}$	$-\text{CO}_2\text{Et}$	1	
	70	nBu	"	$-\text{COOH}$	2	176

	N° Ex	A	B	C	D	F° C
5	71	nBu	-COOH	-S-CH ₂ -  -OMe	2	215
	72	nBu	-S-CH ₂ - 	-CH ₂ -O-  -OMe	1	
		nBu	-CH ₂ -O-  -OMe-	-S-CH ₂ - 	1	
	73	nBu	-S-CH ₂ - 	-CH ₂ -OH	1	122
		nBu	-CH ₂ -OH-	-S-CH ₂ - 	1	
10	74	nBu	-S-CH ₂ - 	-CH ₂ -OH	2	120
	75	nBu	-CH ₂ -OH-	-S-CH ₂ - 	2	
	76	nBu	-S-CH ₂ - 	-CHO	1	
		nBu	-CHO	-S-CH ₂ - 	1	
	15	77	nBu	 -CH ₂ - 	-CH ₂ -OH	1
78		nBu	"	"	2	200
79		nBu	 -CH ₂ - 	-CO ₂ Et	1	79
80		nBu	"	-COOH	2	130
81		nBu	 -CH ₃	-CO ₂ Et	3	
25	82	nBu	"	"	4	
	83	nBu	"	-COOH	4	160
	84	nBu	"	-COO-K	5	~ 250
	85	nBu	 -CH ₂ - 	-CO ₂ Et	1	~ 210
	86	nBu	"	-COOH	2	200
30	87	nBu	-S-  -OMe	-CO ₂ Et	1	
		nBu	-CO ₂ Et	-S-  -OMe	1	
	88	nBu	-S- 	-COOH	2	174
	89	nBu	-COOH	-S- 	2	
	90	nBu	-S- 	-CO ₂ Et	3	
nBu		-CO ₂ Et	-S- 	3		

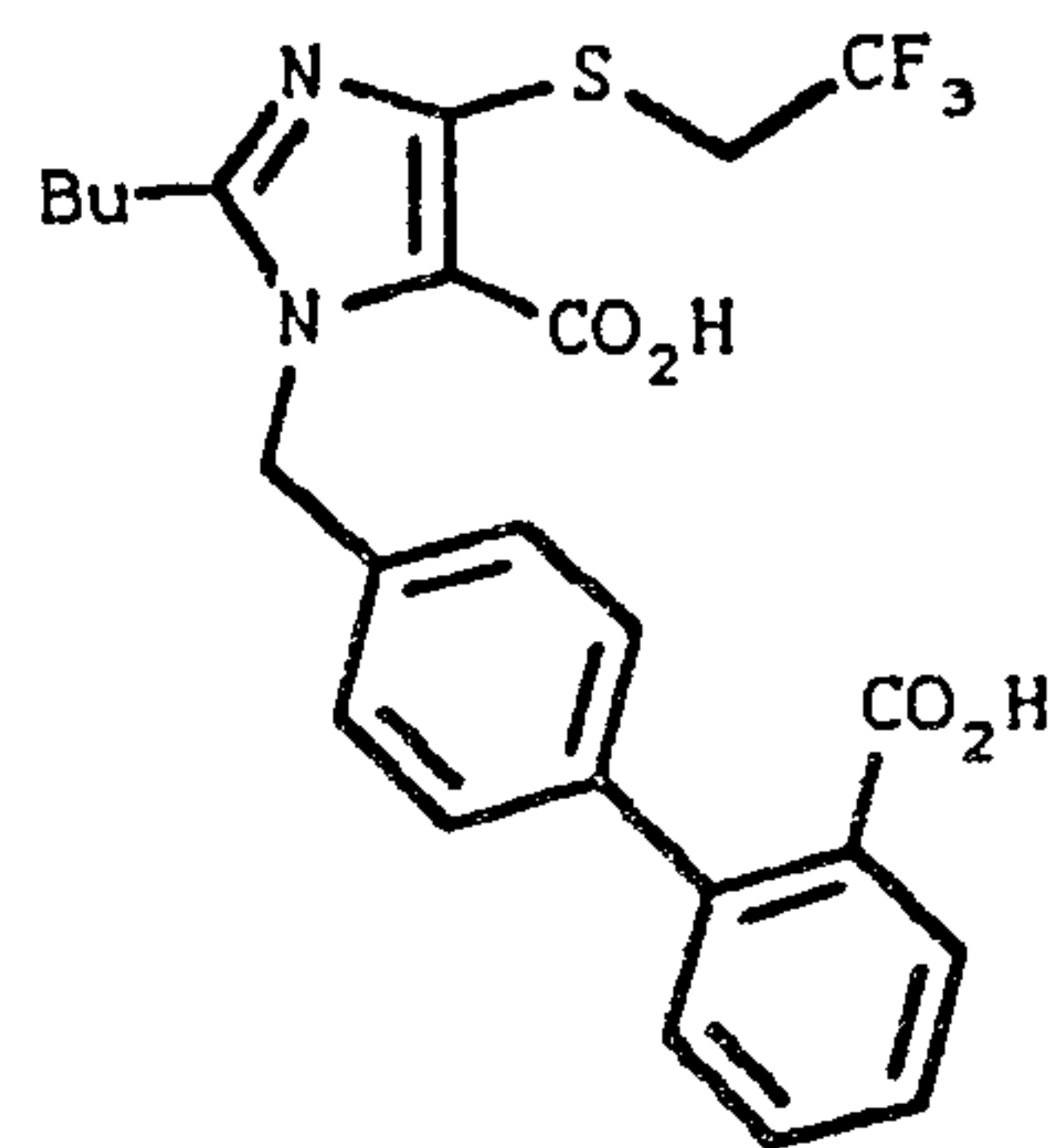
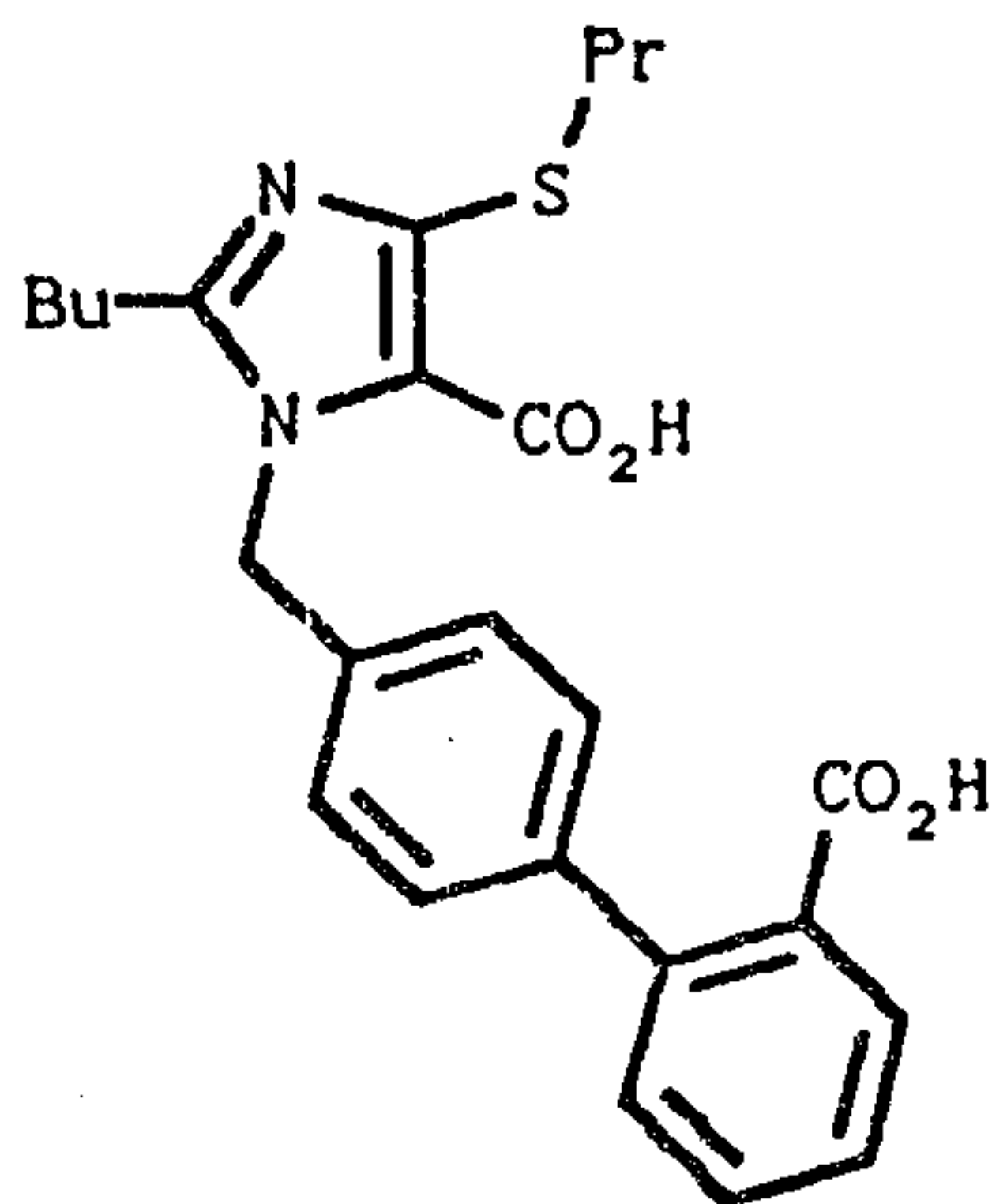
	N° Ex	A	B	C	D	F° C
5	91	nBu		-CO ₂ Et	4	
	92	nBu	"	-COOH	4	144
	93	nBu		-CO ₂ Et	1	
		nBu	-CO ₂ Et		1	
	94	nBu		-COOH	2	214
10	95	nBu	-S-nBu	-CO ₂ Et	1	
	96	nBu	"	-COOH	2	178
	97	nBu		H	1	
		nBu	-H		1	
	98	nBu		H	2	218
15	99	nBu	-S-CH ₂ - 	-CHO	1	
		nBu	-CHO	-S-CH ₂ - 	1	
	100	nBu	-S-CH ₂ - 	-CH ₂ OH	1	120
	101	nBu	"	"	2	125
	20	102	nBu	 -S(=O) ₂ -CH ₂ -	"	1
103		nBu	"	"	2	192
104		nBu	-S-CH ₃	-COOH	3	
105		nBu	"		3	
25		106	nBu	"	"	4
	107	nBu	-S-CH ₂ - 	-CO ₂ Et	1	
		nBu	-CO ₂ Et	-S-CH ₂ - 	1	
	108	nBu	-S-CH ₂ - 	-COOH	2	188
30	109	nBu	 -S(=O)-CH ₃	-CO ₂ tBu	6	
	110	nBu	-S-CH ₂ -F	"	6	
	111	nBu	"	-COOH	2	192
	112	nBu	-S-CF ₃	-CO ₂ Et	1	
	113	nBu	"	-COOH	2	200
35						

De plus les produits suivants qui constituent les exemples 114 à 143 peuvent être obtenus par les procédés indiqués ci-dessus.

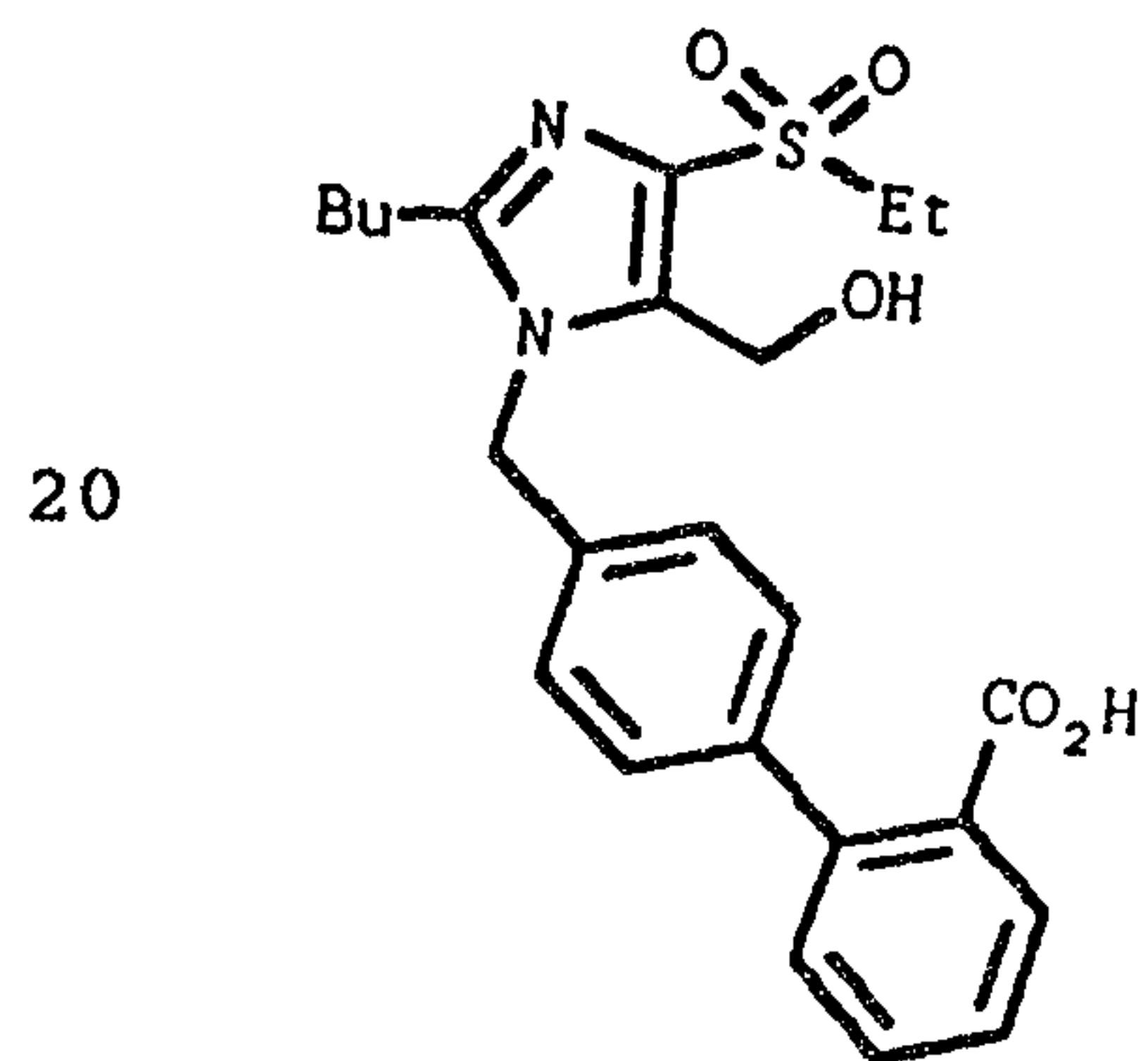
5



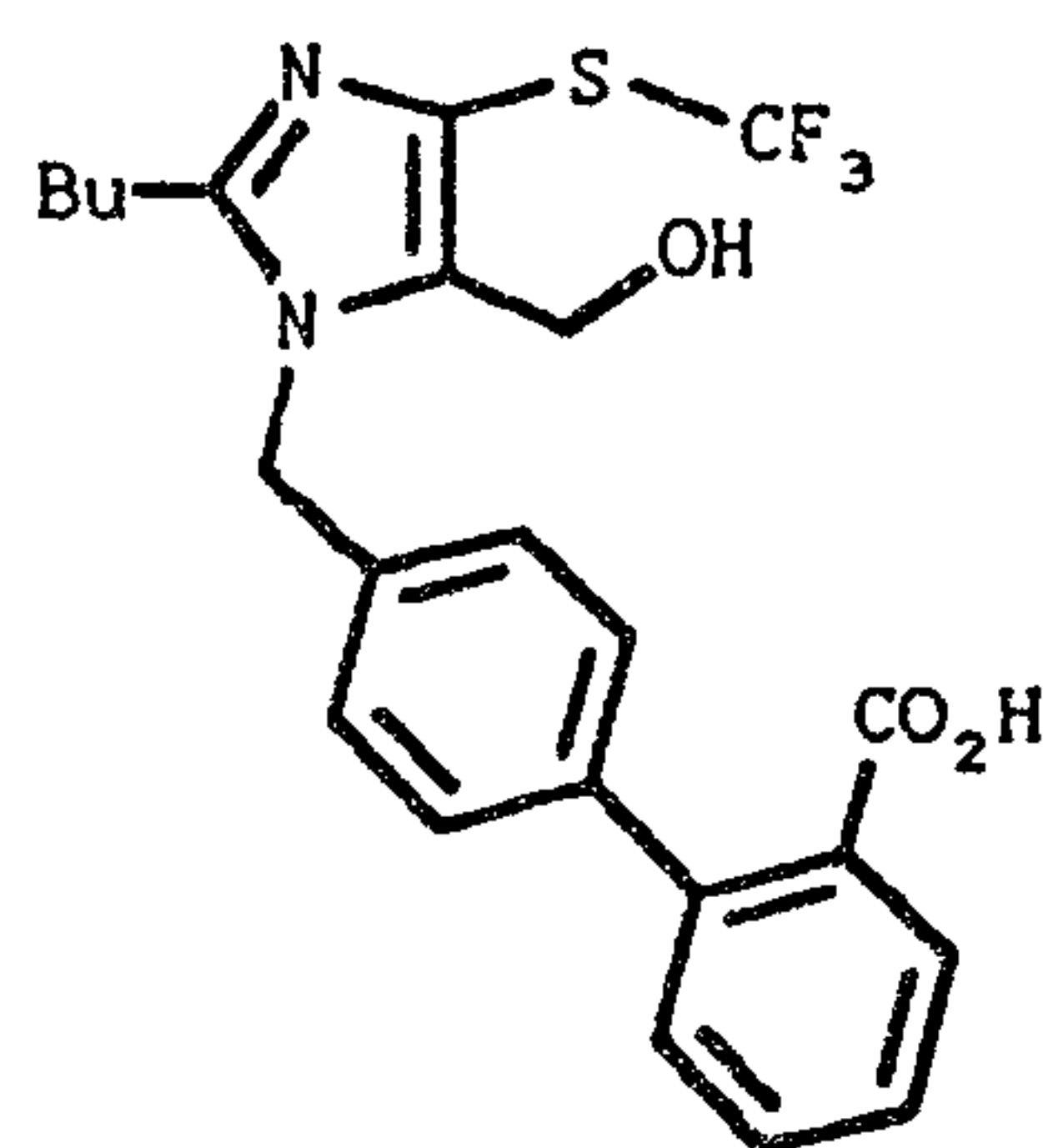
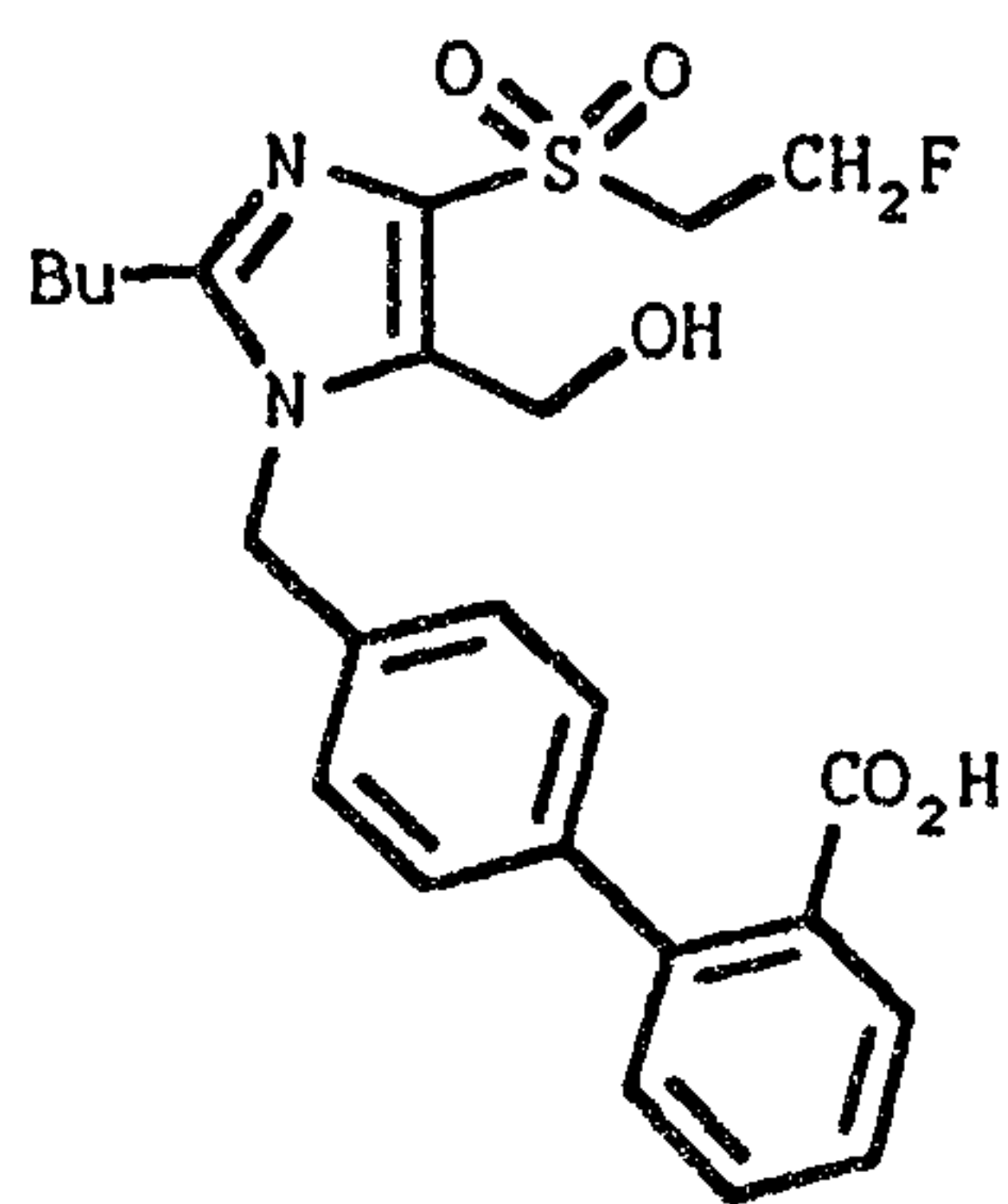
10



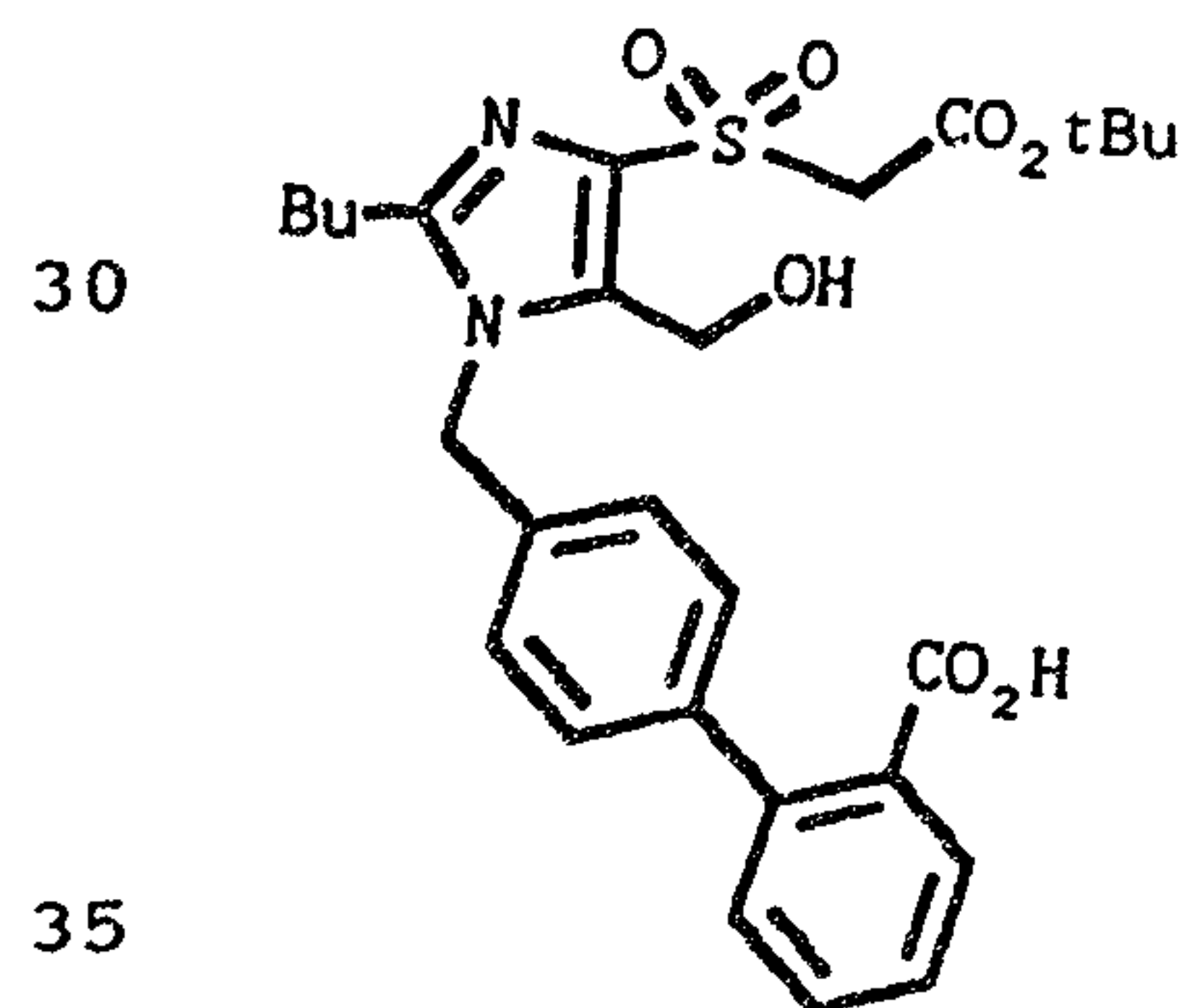
15



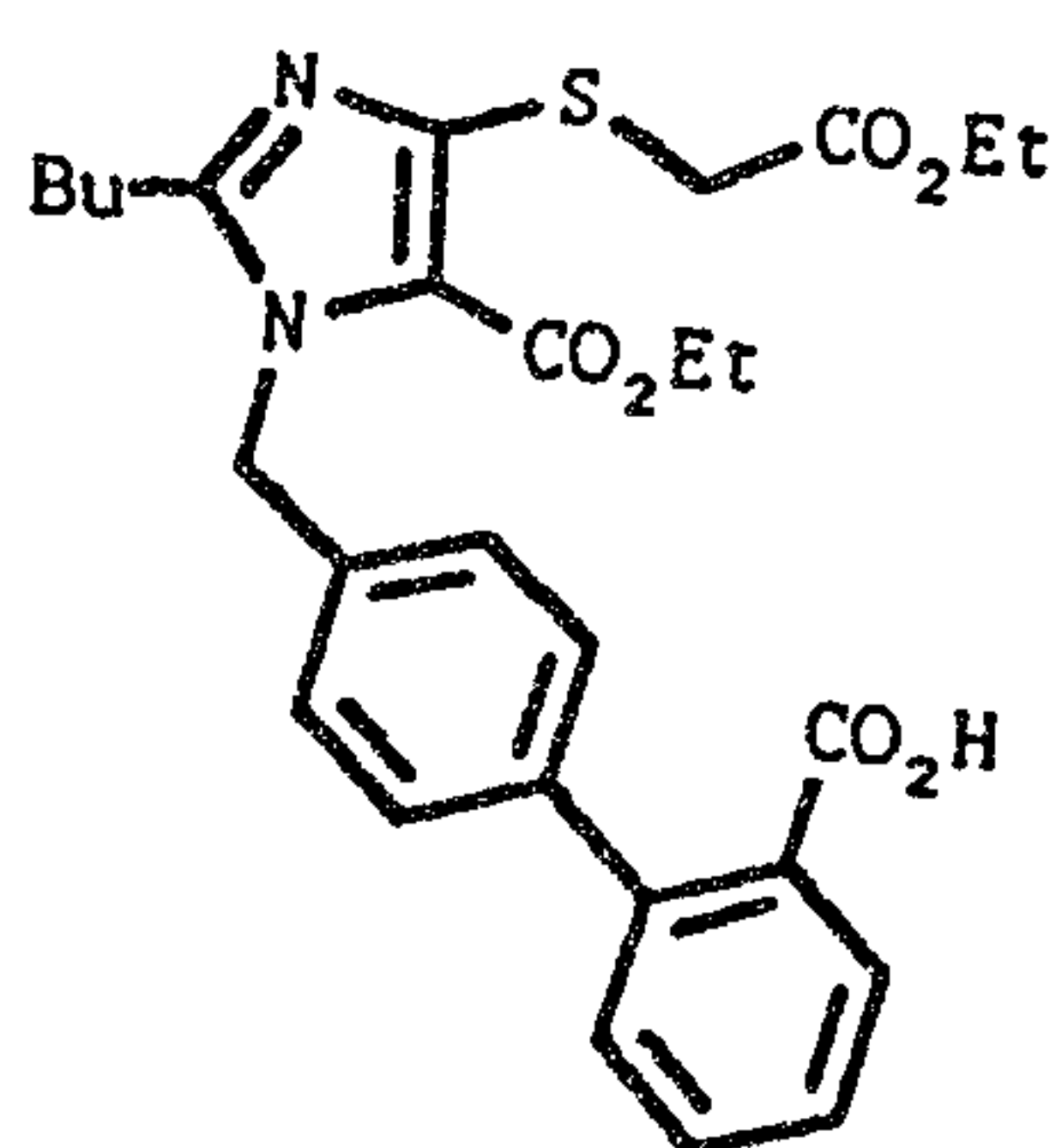
20



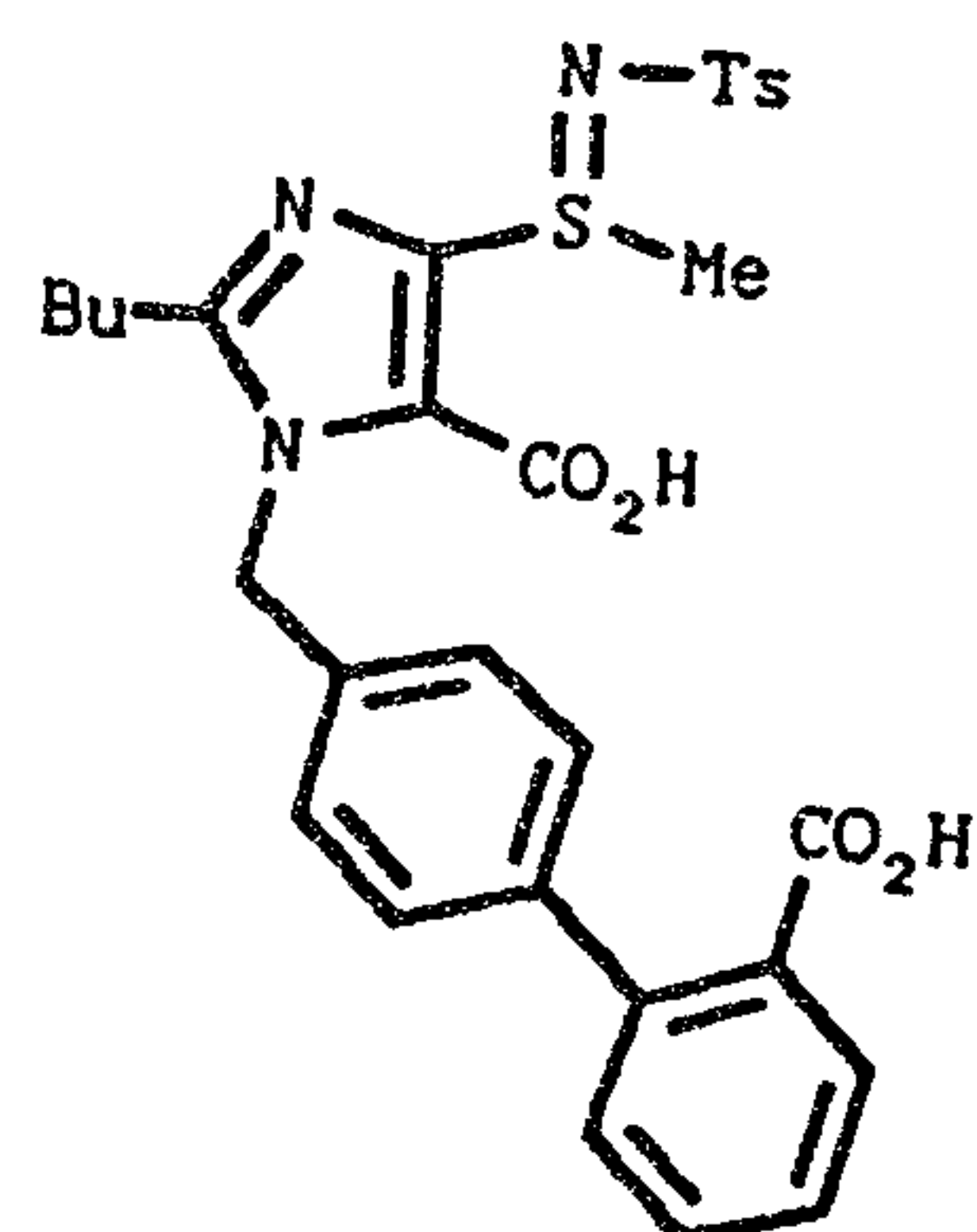
25

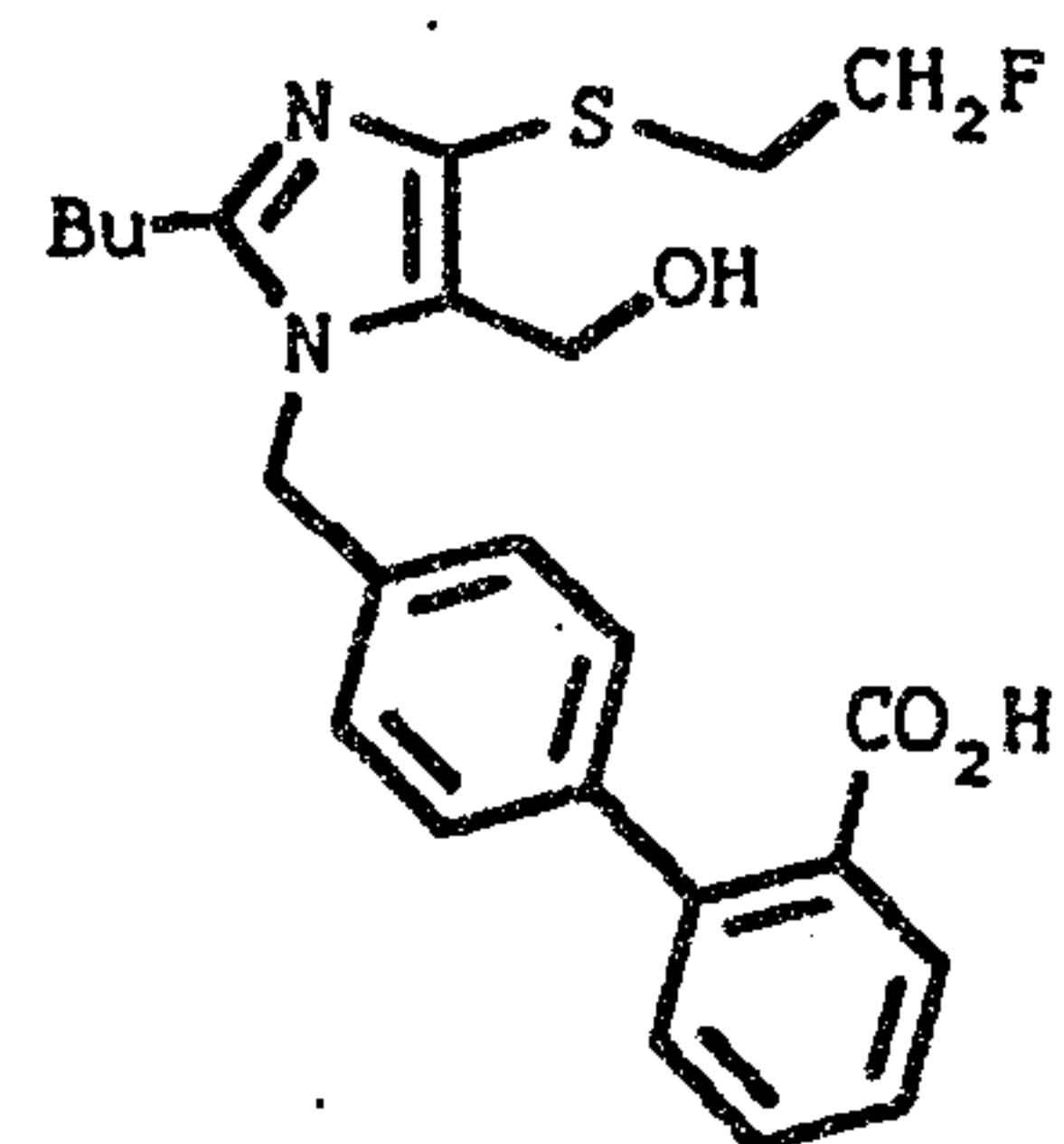
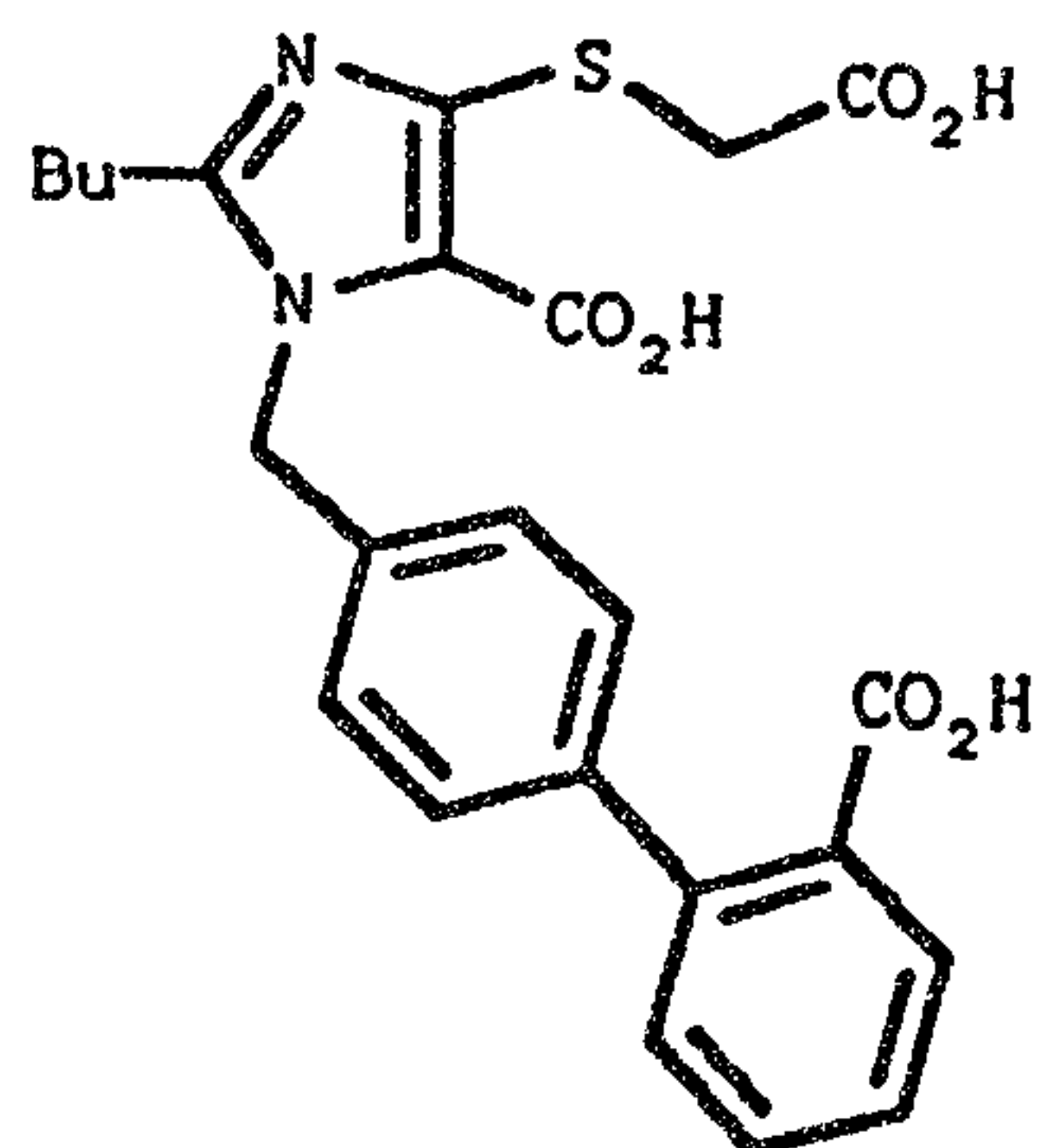
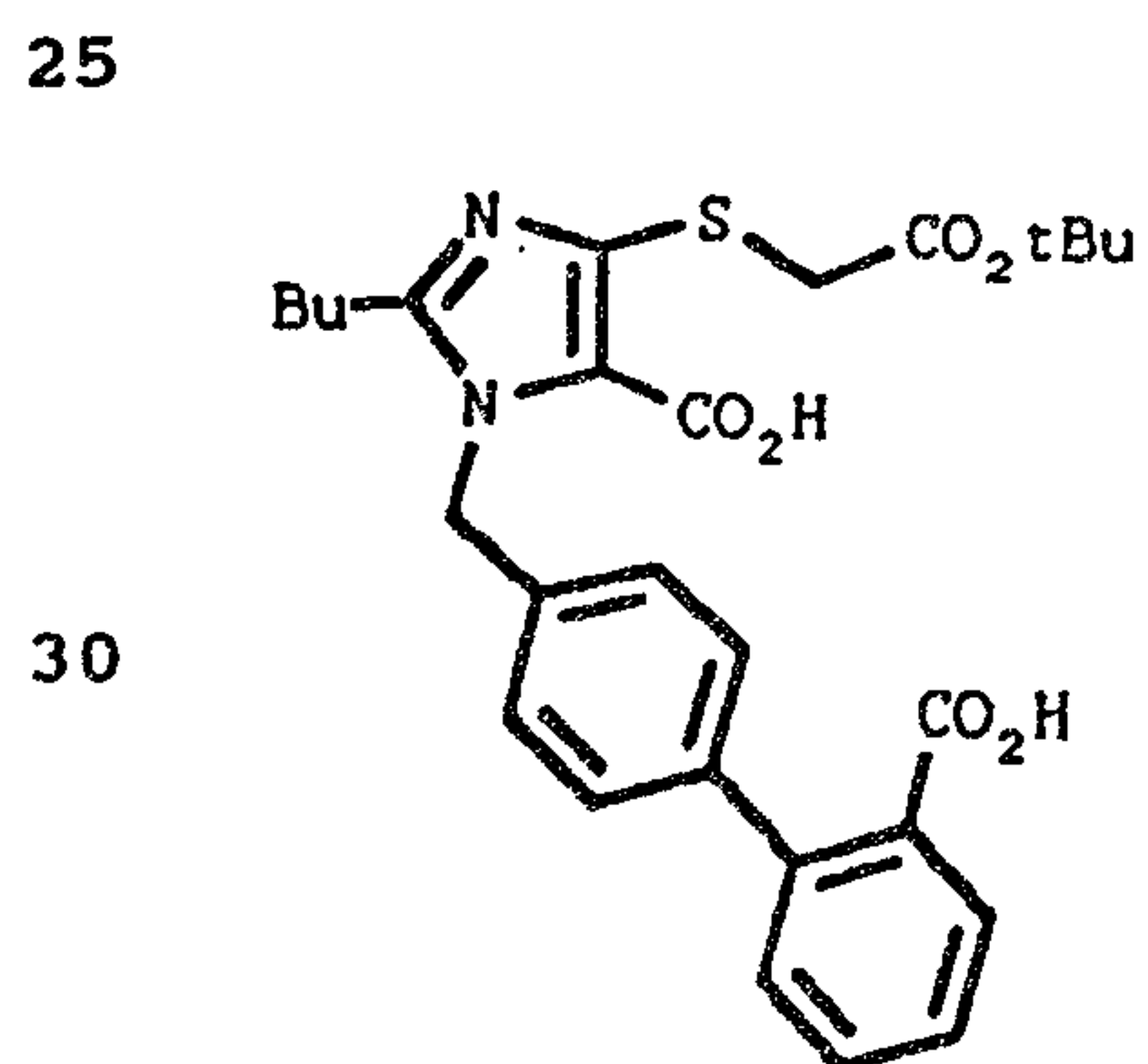
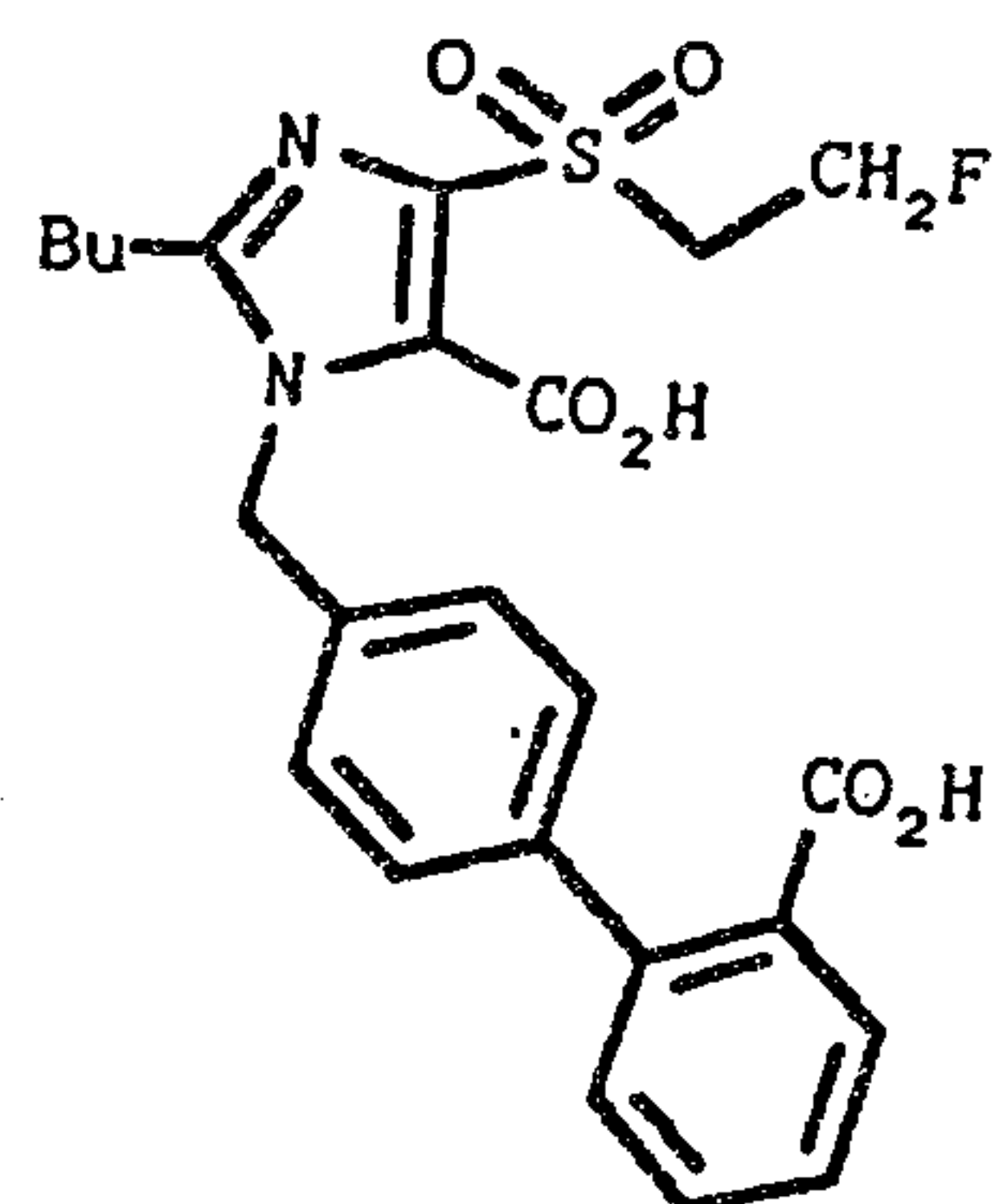
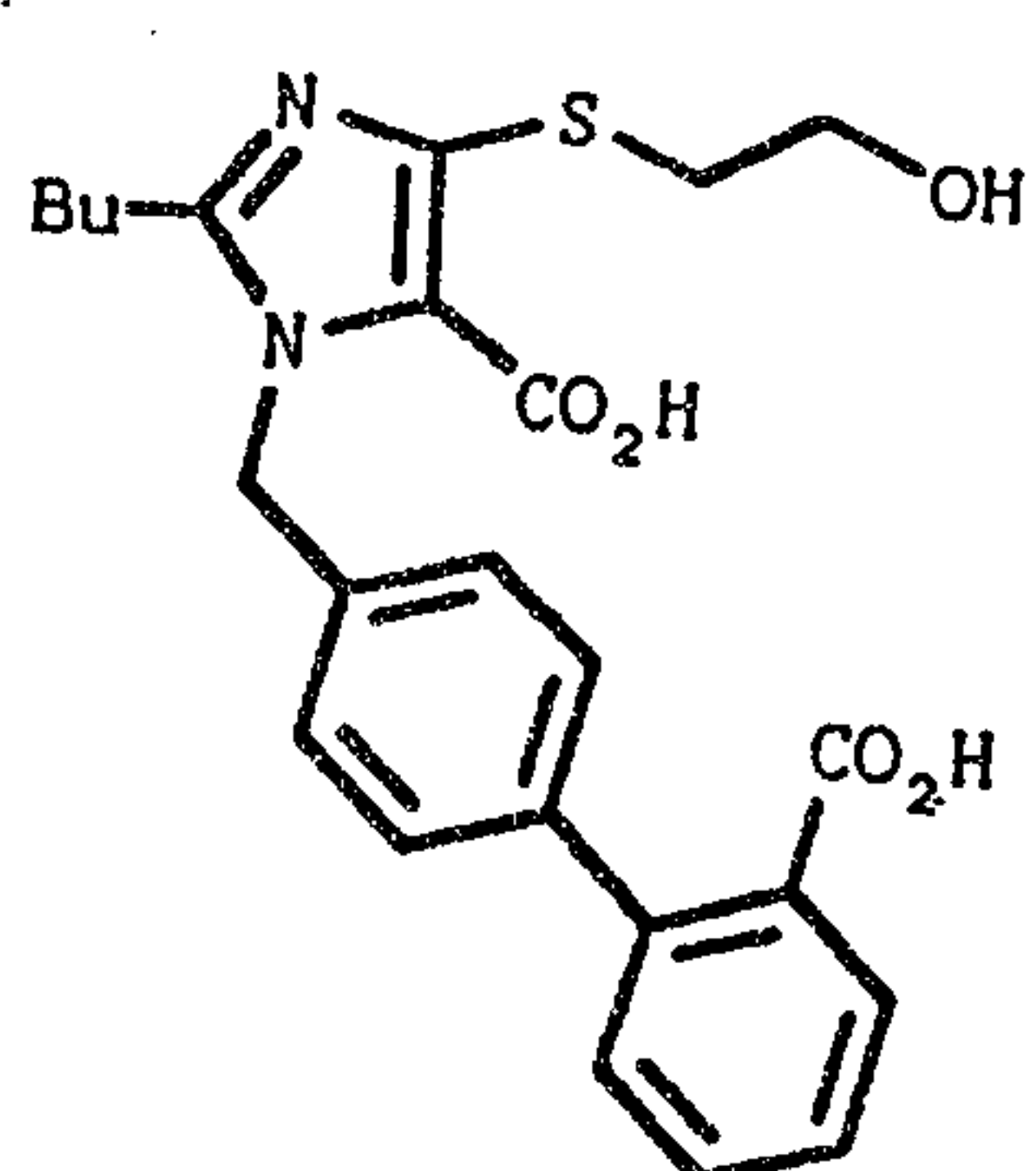
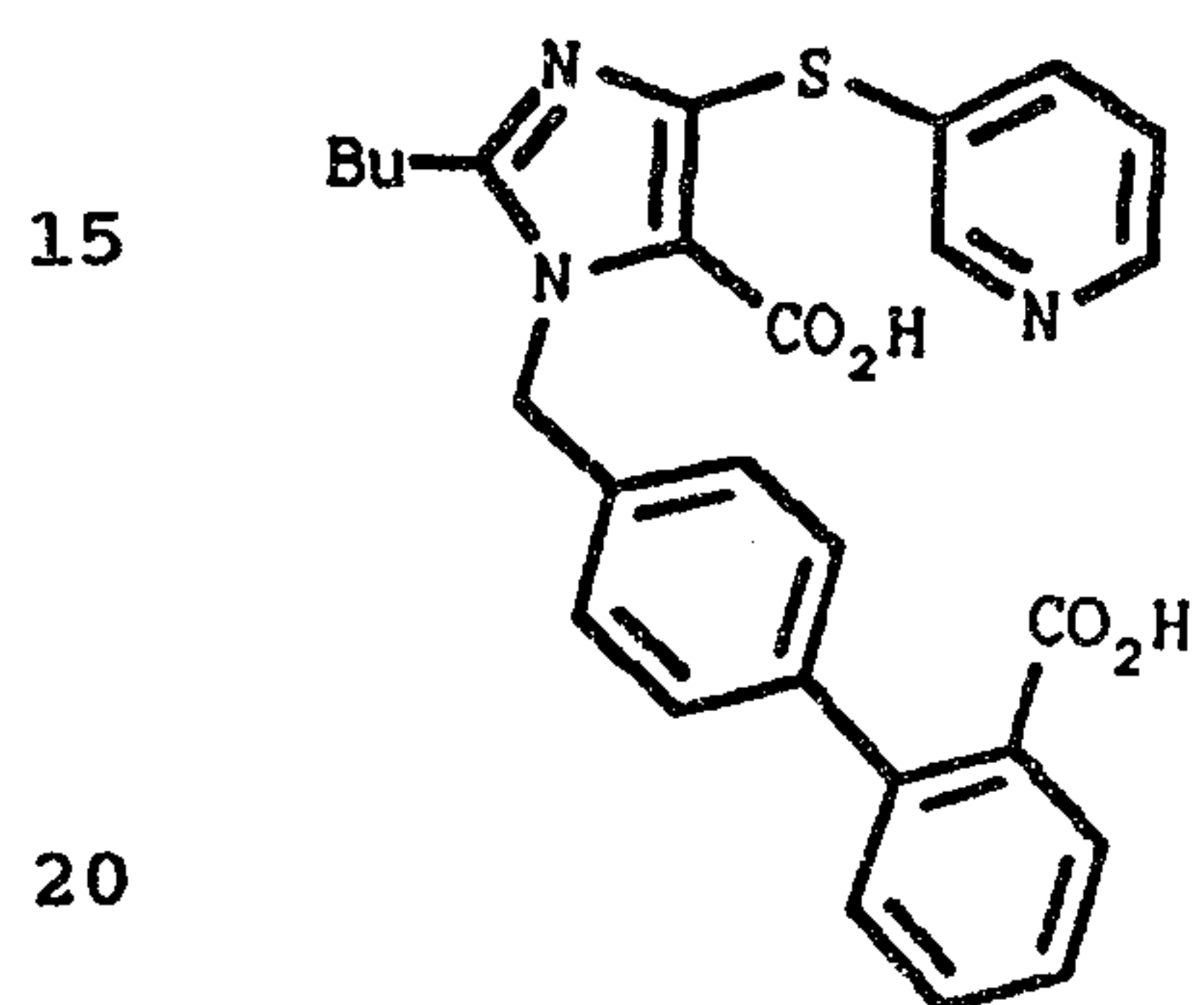
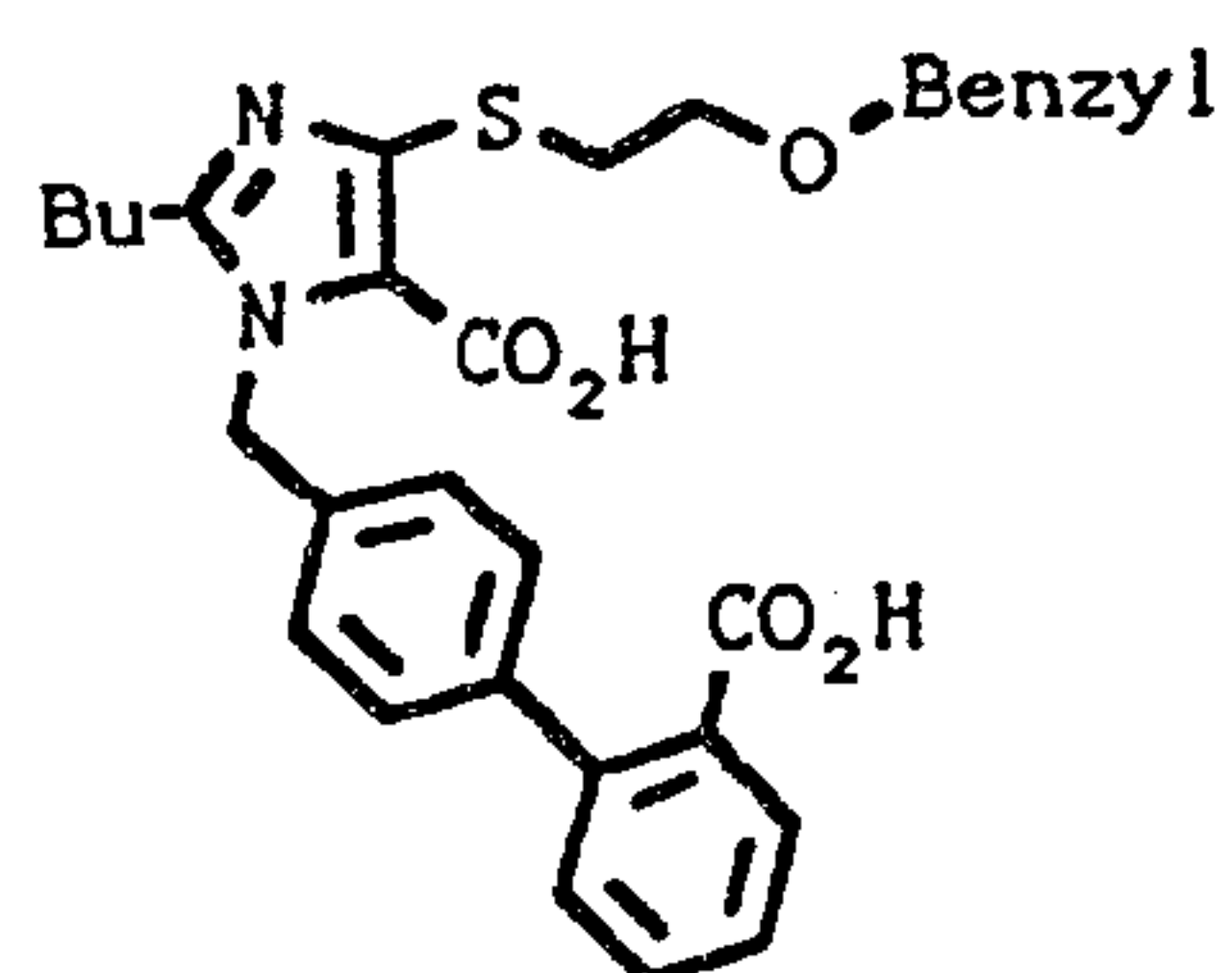
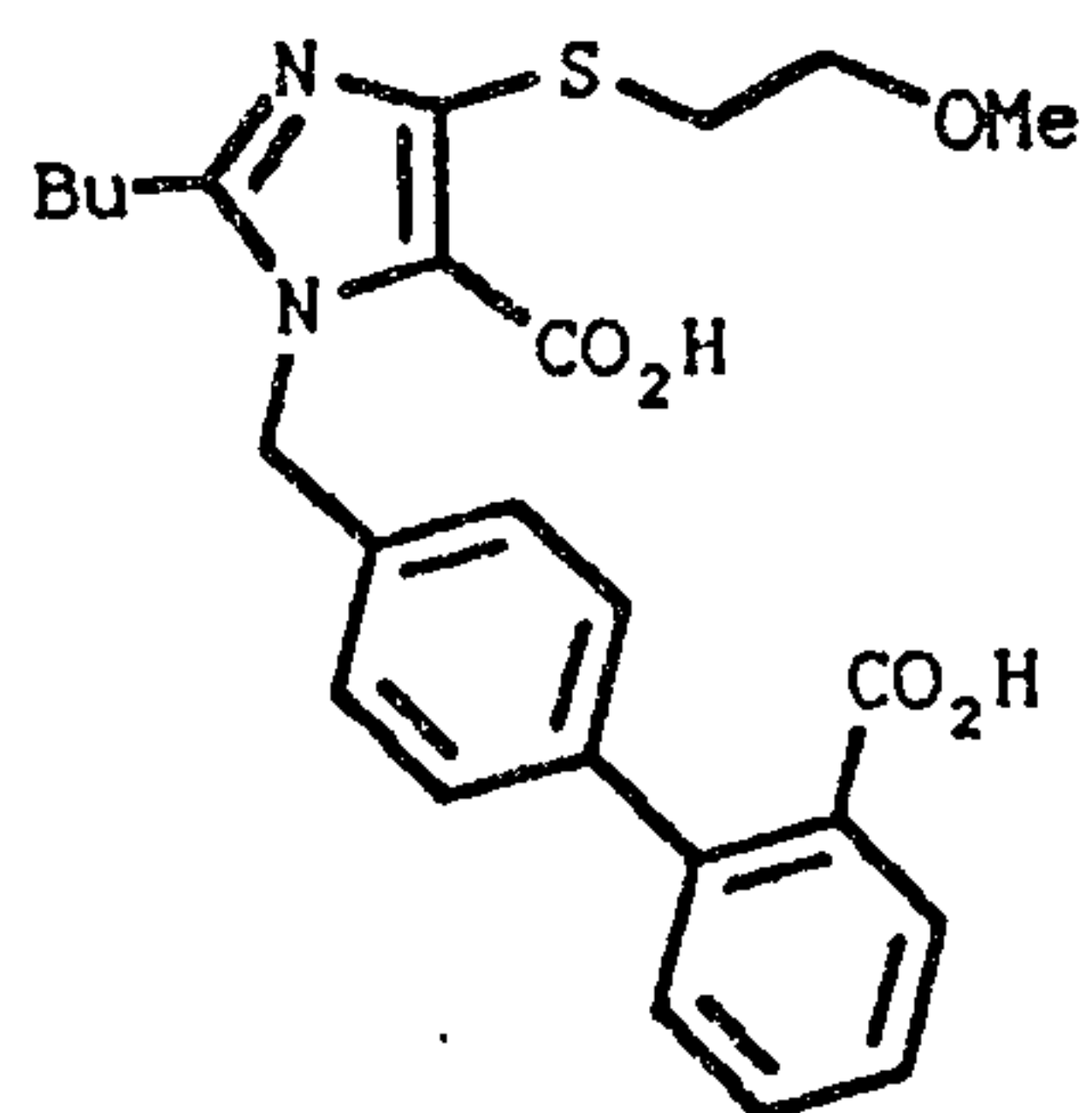
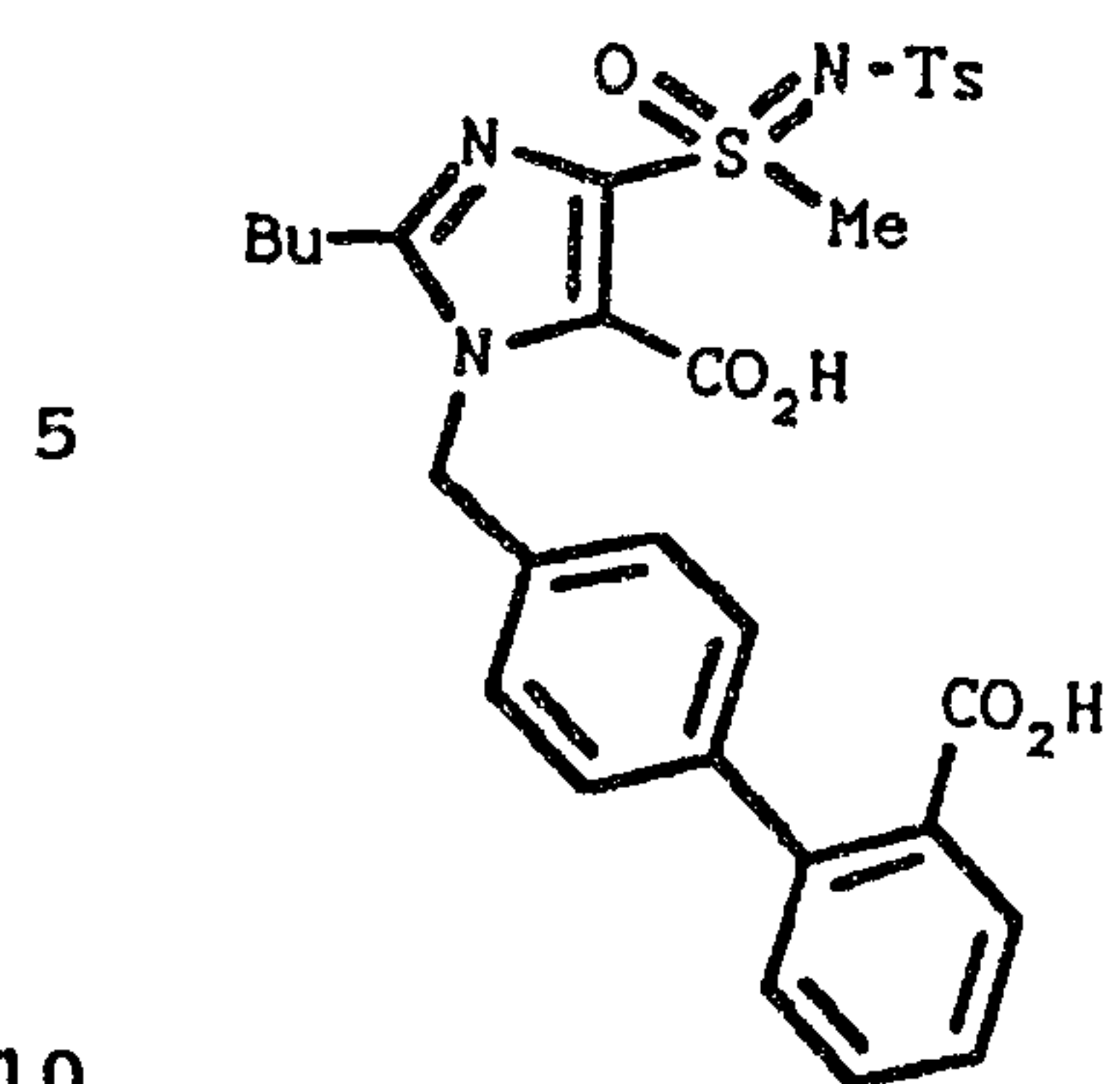


30



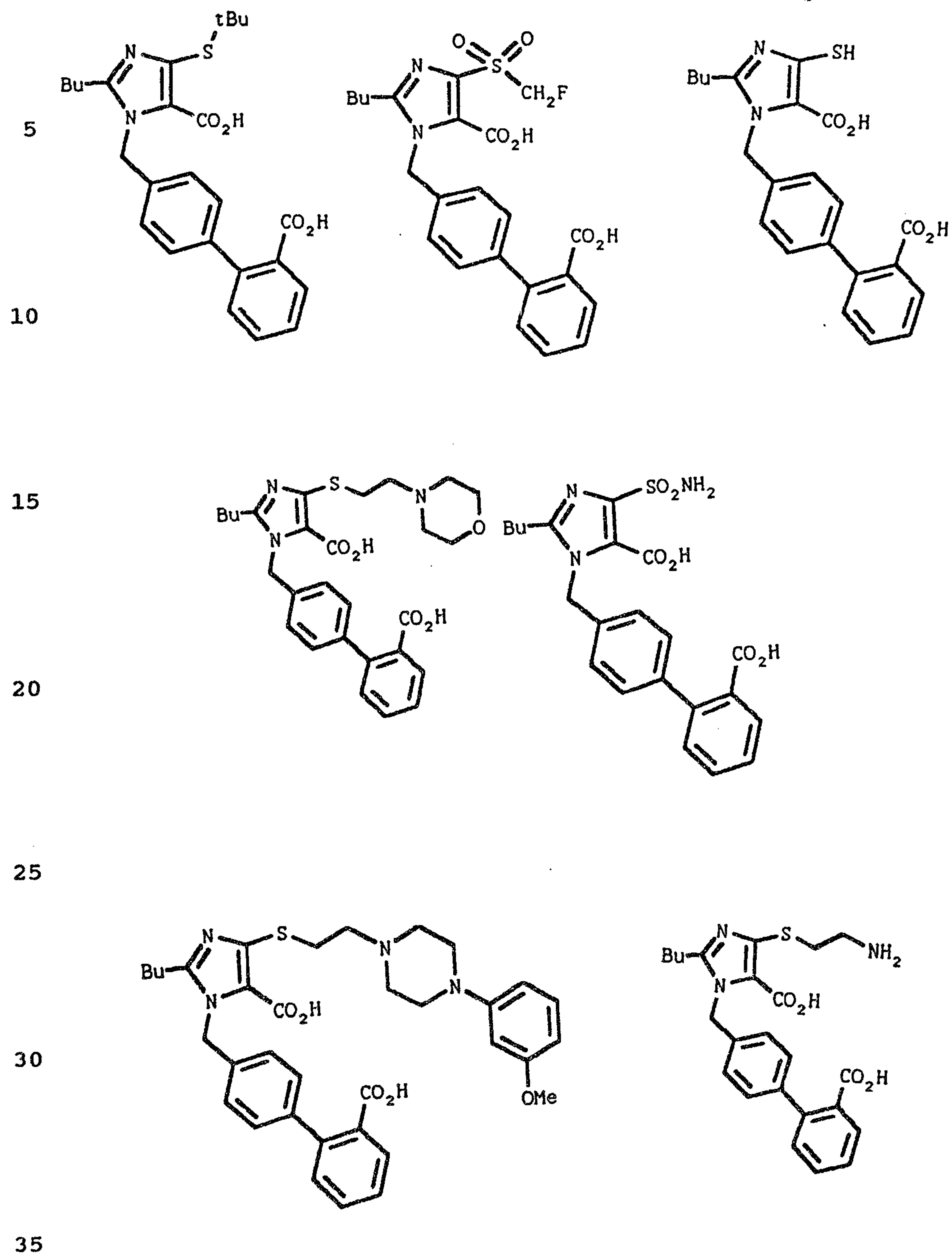
35

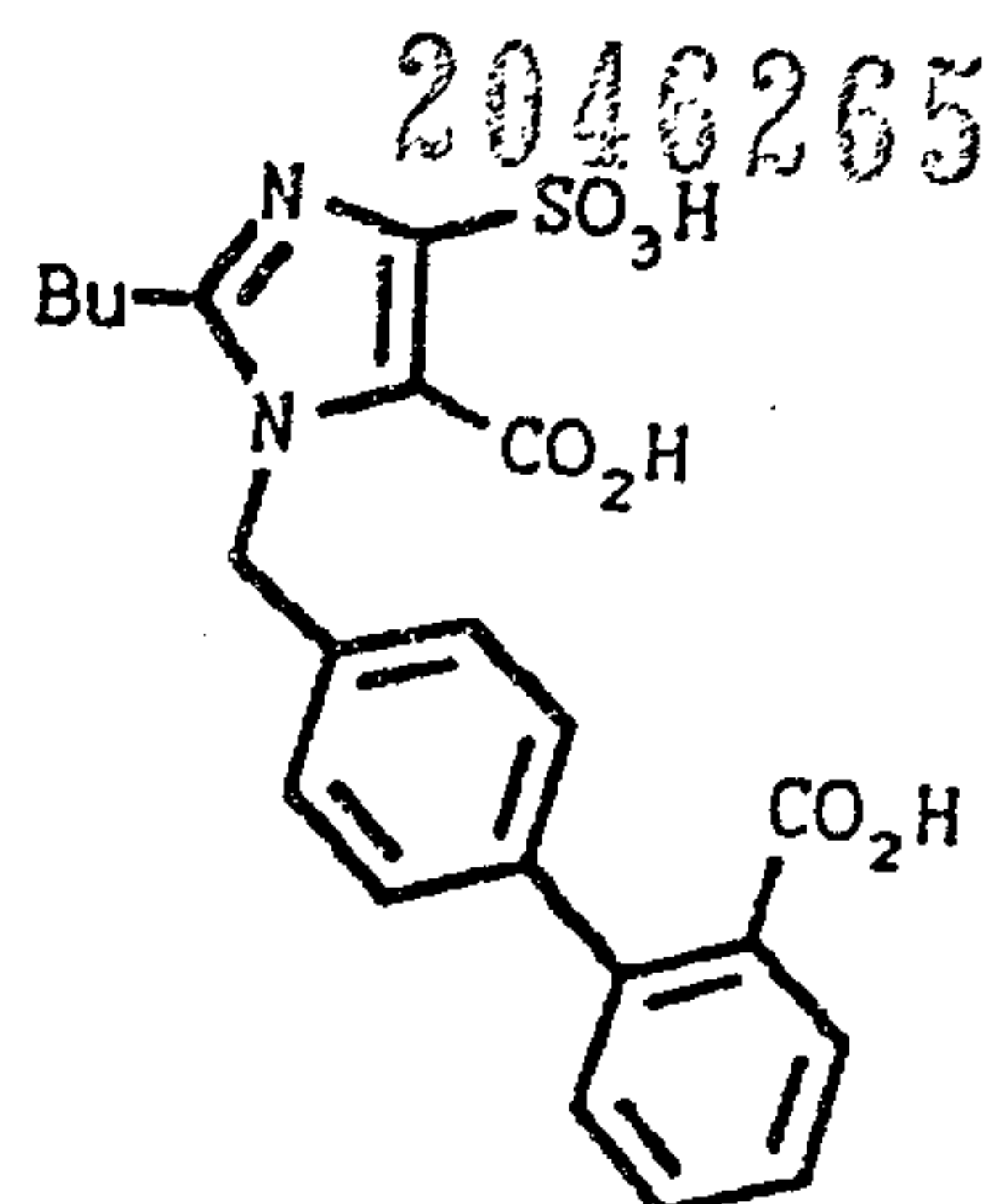
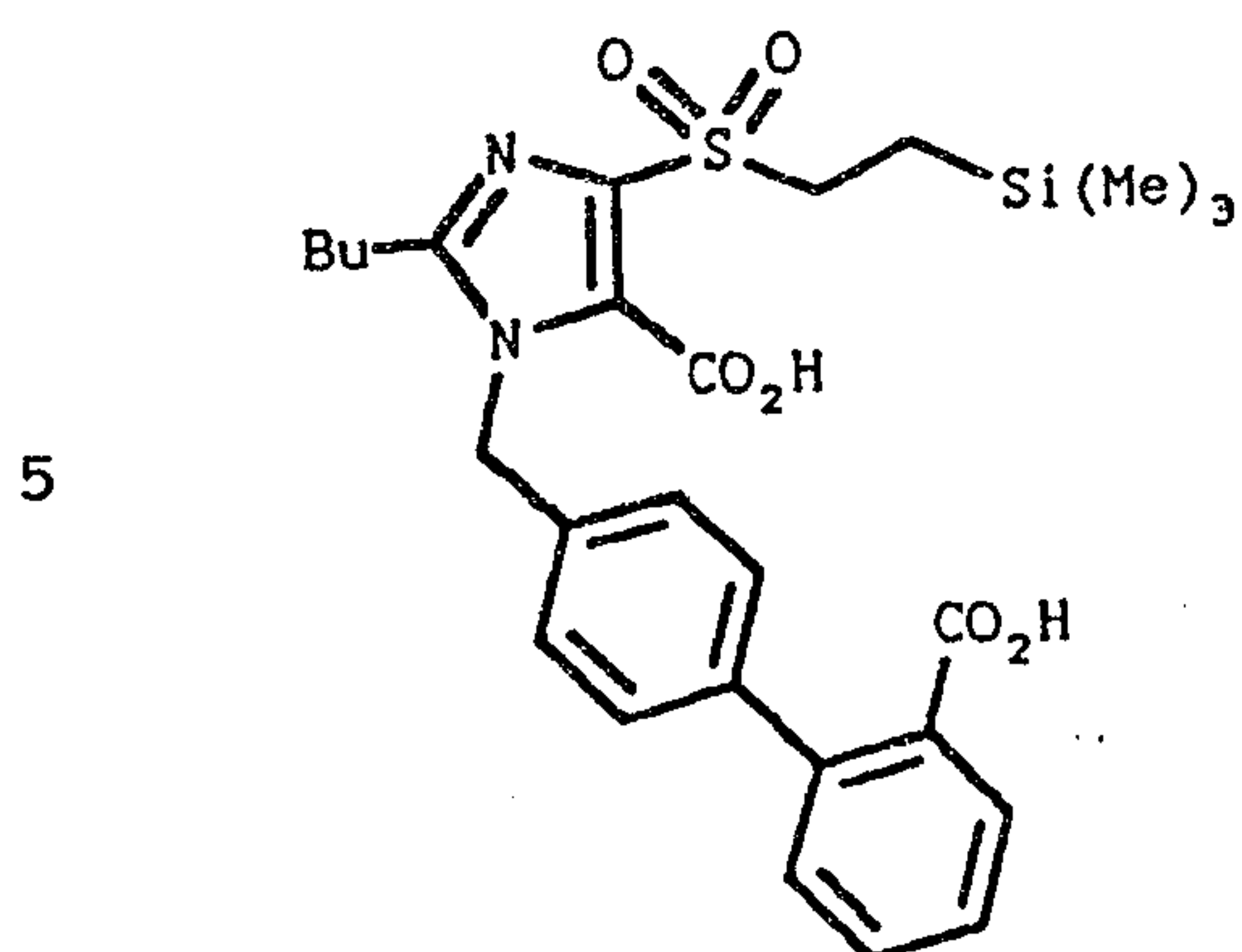




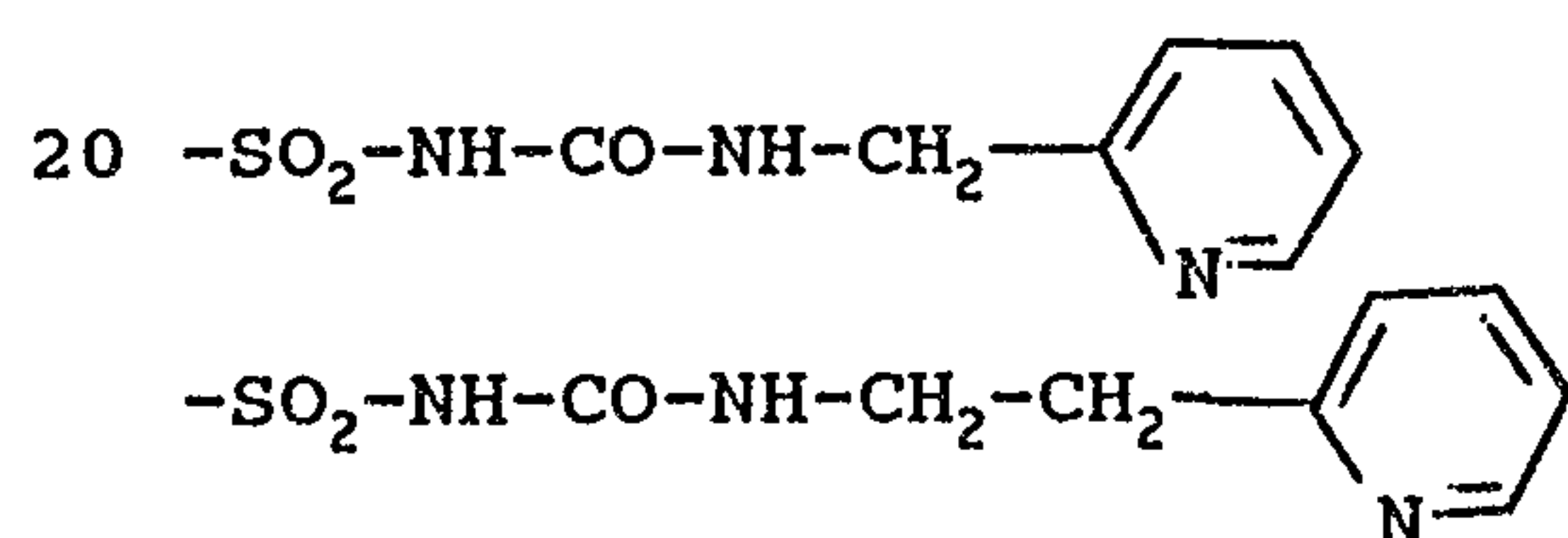
35

2046265

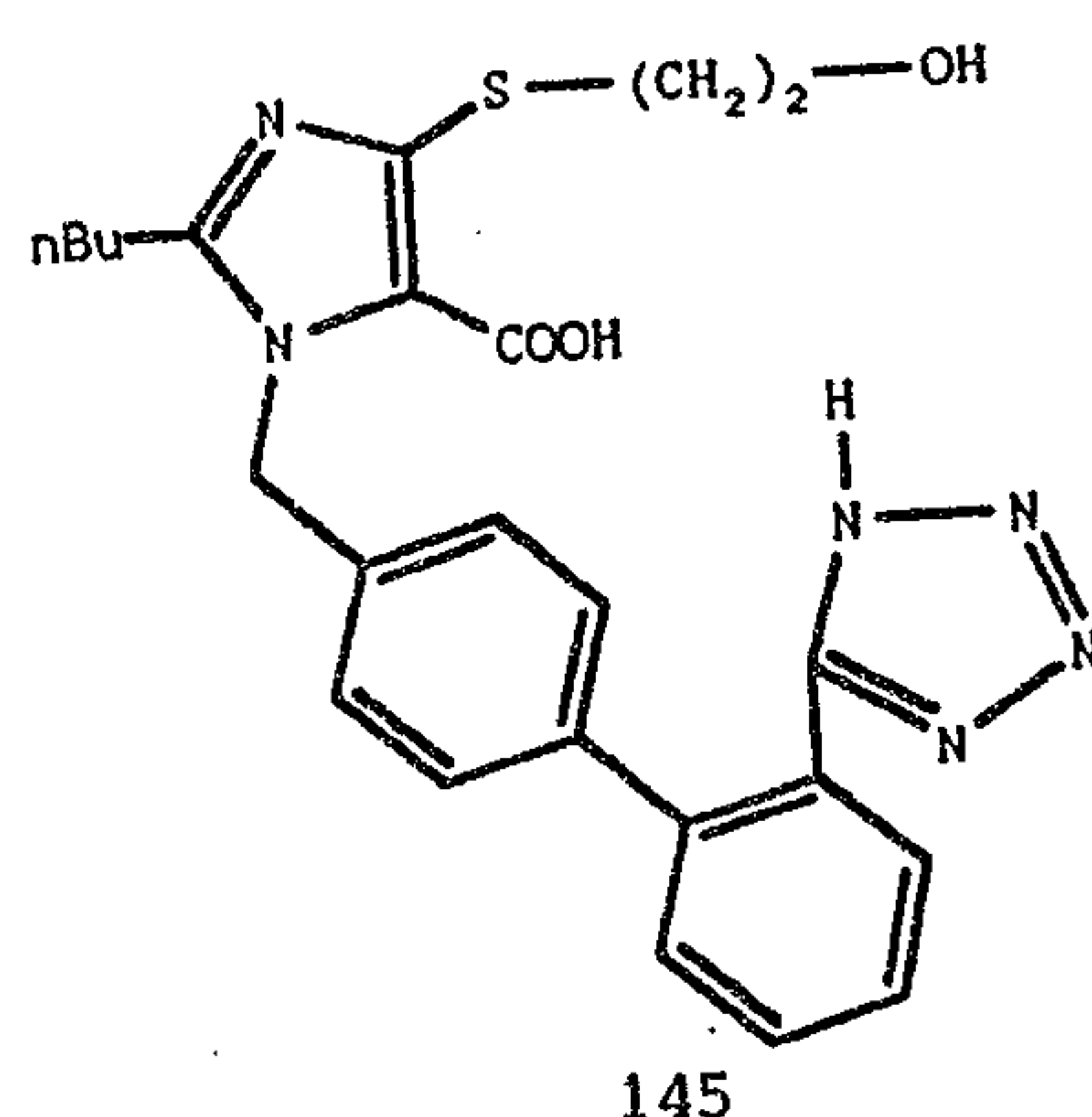
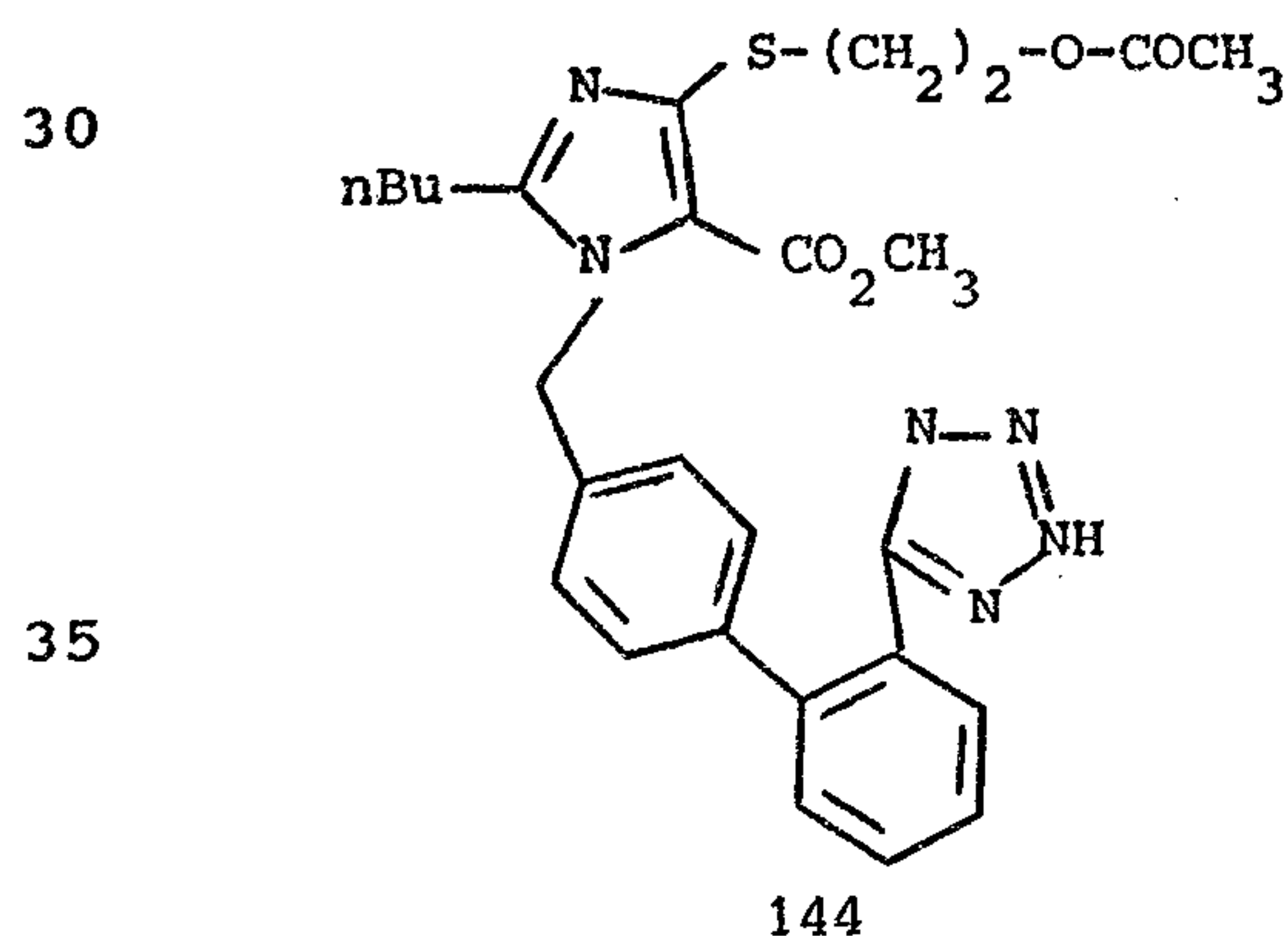


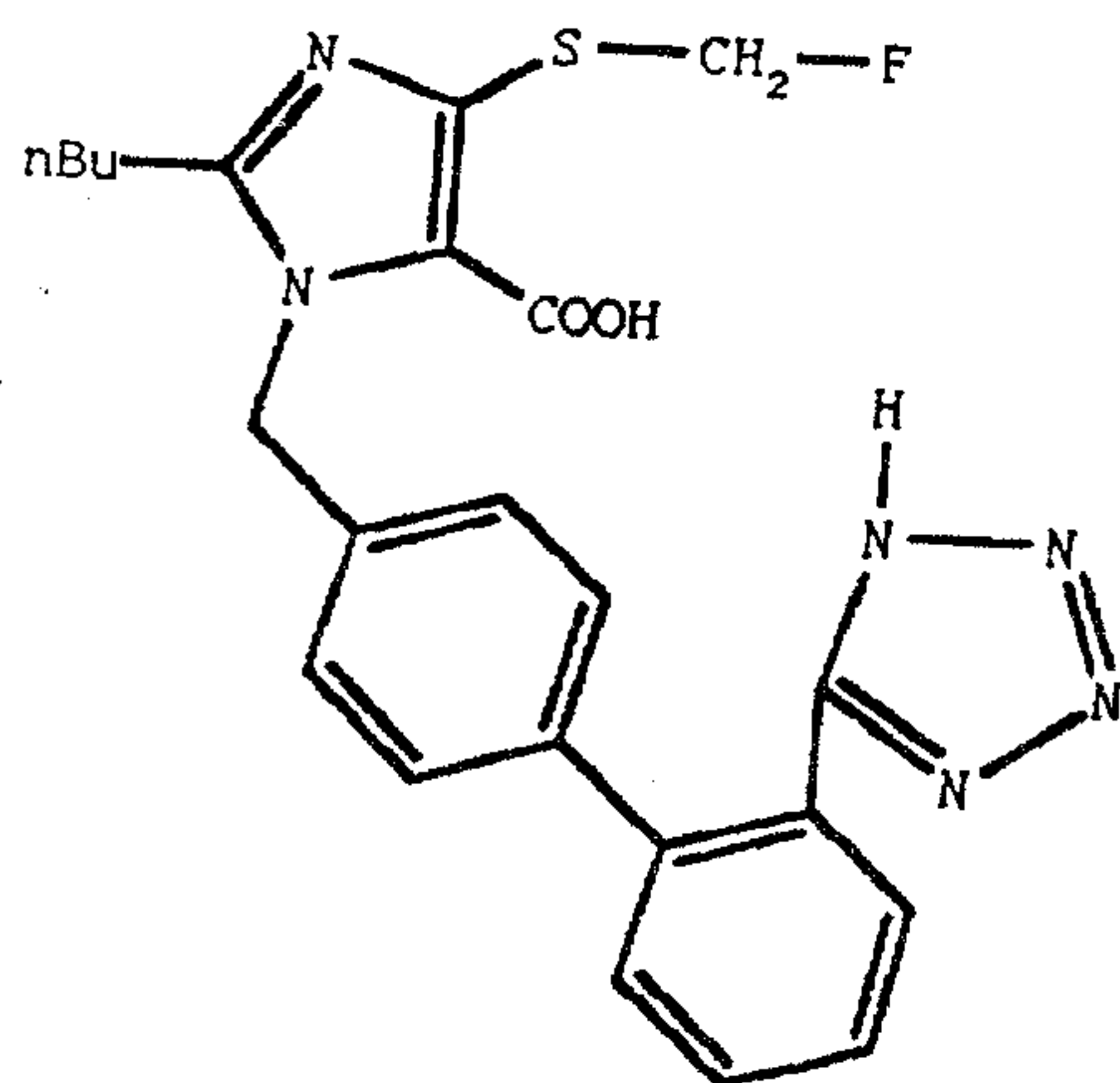


10 Les produits décrits dans les exemples ci-dessus peuvent également, et notamment à la place du substituant carboxy que porte le radical biphényle lié par un radical méthylène à un atome d'azote du radical imidazole, comporter un radical tétrazole éventuellement salifié ou un radical $-(CH_2)_{m1}-S(O)_{m2}-X-R_{10}$, tel que défini ci-dessus et tout particulièrement les radicaux :

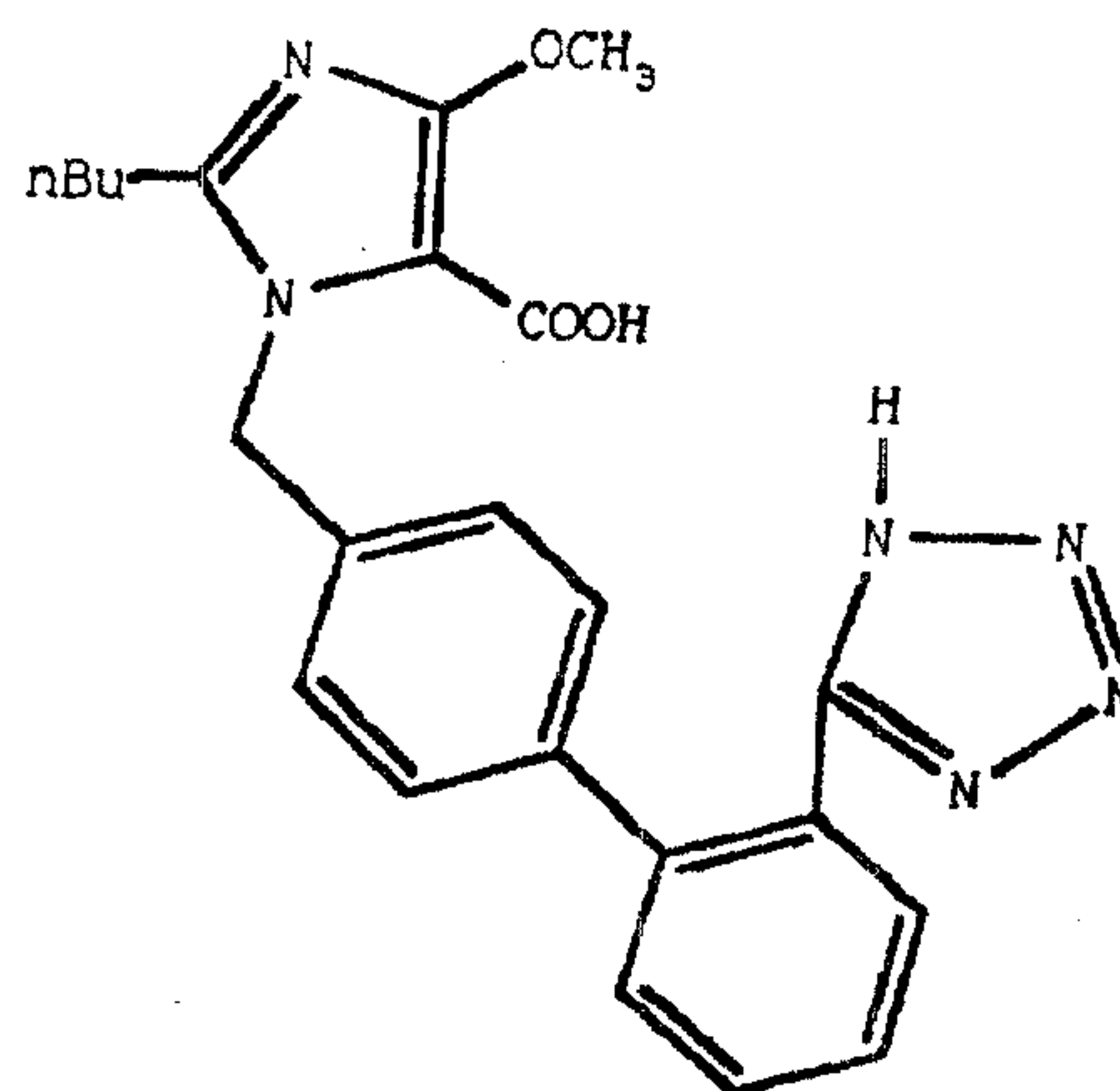


25 Les 4 produits suivants ont notamment été préparés suivant les conditions expérimentales décrites ci-dessus et constituent les exemples 144 à 147 suivants :





146



147

Le produit de l'exemple 145 tel que défini ci-dessus peut être caractérisé par les résultats analytiques suivants :

IR cm⁻¹ Nujol* :

absorption OH/NH

>=O	:	1660 cm ⁻¹
système conjugué		1604 cm ⁻¹
+		1574 cm ⁻¹
aromatiques		1520 cm ⁻¹

20 UV dans EtOH pour MM = 478,56
 infl. 225 nm epsilon = 28900
 infl. 246 nm epsilon = 16500
 max. 282 nm epsilon = 14700

Parmi les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus qui constituent des produits pouvant être obtenus dans le cadre de la présente invention, les produits préférés sont ceux dans lesquels R₂ représente un radical -Alk et R₃ représente un radical -S(O)Alk, ainsi que ceux dans lesquels R₂

représente un radical soufré, notamment -S-Alk, $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{-S-Alk}$ et

30 $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{-S-Alk}$ ou un radical O-Alk et R₃ représente un radical -COOH

* (marque de commerce)

ou -CH₂OH, le radical -Alk dans les radicaux ci-dessus représentant un radical alkyle renfermant au plus 4 atomes de carbones linéaire ou ramifié et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène ;
 5 le radical hydroxyle ; le radical amino lui-même éventuellement substitué par un ou deux radicaux alkyles renfermant au plus 4 atomes de carbone ; le radical phényle lui-même éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux alkyle ou alkoxy renfermant au plus 4
 10 atomes de carbone, les atomes d'halogène, les radicaux cyano, nitro, carboxy libre, salifié ou estérifié et tétrazolyle.

EXEMPLE 144 de composition pharmaceutique.

On a préparé des comprimés répondant à la formule suivante :

15 Produit de l'exemple 51 50 mg
 Excipient pour un comprimé terminé à 200 mg
 (détail de l'excipient : lactose, talc, amidon, stéarate de magnésium).

RESULTATS PHARMACOLOGIQUES :

20 1 - Test sur le récepteur de l'angiotensine II

On utilise une préparation membranaire fraîche obtenue à partir de foie de rat. Le tissu est broyé au polytron dans un tampon Tris 50 mM pH 7,4, le broyage est suivi de 3 centrifugations à 30 000 g 15' avec reprises intermédiaires des culots
 25 dans le tampon Tris pH 7,4.

Les derniers culots sont remis en suspension dans un tampon d'incubation (Tris 20 mM, NaCl 135 mM, KCl 10 mM, glucose 5 mM, MgCl₂ 135 mM, KCl 10 mM, glucose 5 mM, MgCl₂ 10 mM, PMSF 0,3 mM, bacitracine 0,1 mM, BSA 0,2 %).

30 On répartit des fractions aliquotées de 2 ml dans des tubes à hémolyse et ajoute de la ¹²⁵I angiotensine II (25 000 DPM/tube) et le produit à étudier. (Le produit est d'abord testé à 3 x 10⁻⁵M en triple). Lorsque le produit testé déplace de plus de 50 % la radioactivité liée spécifiquement au récep-
 35 teur, il est testé à nouveau selon une gamme de 7 doses afin de déterminer la dose qui inhibe de 50 % la radioactivité liée spécifiquement au récepteur. On détermine ainsi la concentration inhibitrice 50 %).

La liaison non spécifique est déterminée par addition du

produit de l'exemple 94 du brevet européen 0253310, à 10^{-5} M (en triple). On incube à 25°C pendant 150 minutes, remet au bain-marie à 0°C, 5 minutes, filtre sous vide, rince au tampon Tris pH 7,4 et compte la radioactivité en présence du scintillant 5 Triton.

Le résultat est exprimé directement en concentration inhibitrice 50 % (CI_{50}), c'est-à-dire en concentration de produit étudié, exprimée en nM, nécessaire pour déplacer 50 % de la radioactivité spécifique fixée sur le récepteur étudié.

10

Résultats :

	Produit de l'exemple	CI_{50} en nanomoles
	28	10,2
	20	17,0
15	26	47,0
	22	49,0
	48	5,7
	70	3,6
	74	5,8
20	51	1,9
	83	1,3
	92	0,5
	84	0,8

25 2 - Mise en évidence de l'activité antagoniste de l'angiotensine II sur la veine porte isolée

La veine porte est prélevée, sur des rats mâles Wistar (350 g environ) (IFFA Crédo France) après dislocation cervicale, et mise rapidement dans une solution physiologique (voir 30 ci-dessous) à température ambiante. Un anneau de 1 mm environ est monté dans un bain à organe isolé contenant 20 ml de la solution physiologique suivante (composition en mM : NaCl 118,3 - KCl 4,7 - $MgSO_4$ 1,2 - KH_2PO_4 1,2 - $NaHCO_3$ 25 - glucose 11,1 - $CaCl_2$ 2,5) le milieu est maintenu à 37°C et oxygéné par 35 un mélange oxygène 95 %, gaz carbonique 5 %. La tension initiale imposée est de 1 g, les anneaux sont laissés au repos pendant 60 à 90 minutes. Afin d'éviter les contractions spontanées, du vérapamil est ajouté au bain d'incubation (1.10^{-6} M).

A la fin de la période de repos l'angiotensine II (hyper-

tensine liba) $3.10^{-8}M$ est ajoutée dans le bain d'incubation et laissée au contact de la préparation pendant 1 minute. Cette opération est répétée chaque 30 minutes, le tissu étant lavé 3 ou 4 fois entre deux stimulations à l'angiotensine. Le composé 5 à étudier est introduit dans le bain 15 minutes avant une nouvelle stimulation par l'angiotensine. On utilise des concentrations croissantes du produit à étudier et on calcule la CI_{50} (dose qui produit une inhibition de 50 % de la réponse à l'angiotensine) du produit à étudier, celle-ci est exprimée 10 en nanomoles.

Résultats :

	Produit	de l'exemple	CI_{50} en nanomoles
	20		5
15	22		8
	14		10
	6		13
	48		0,9
	70		0,56
20	74		2
	51		0,14
	83		0,21

3 - Test d'activité antagoniste de l'angiotensine II chez le 25 rat déméduillé

Des rats mâles Sprague-Dawley (250 à 350 g) sont anesthésiés par une injection intra-péritonéale de pentobarbital sodique (60 mg/kg). La pression artérielle diastolique est enregistrée grâce à un cathéter (PE50) hépariné introduit dans 30 la carotide gauche de l'animal, et relié à un calculateur de pression (Gould, Pressure Processor) par l'intermédiaire d'un capteur de pression Gould.*

Un cathéter est introduit dans la jugulaire droite de l'animal afin de permettre l'injection des molécules à 35 étudier.

L'animal est placé sous respiration assistée. Une section bilatérale des nerfs vagues est effectuée. Le rat est alors déméduillé.

Après une période de stabilisation suffisante, l'étude de
* (marques de commerce)

l'antagonisme des molécules vis-à-vis de l'angiotensine II (Hypertensine, CIBA) est abordée de la façon suivante :

5 1 - Trois injections consécutives d'angiotensine II (0,75 microgrammes/kg) espacées de 15 minutes permettent d'obtenir une réponse pressive reproductible et stable.

10 2 - Tout en gardant une périodicité de 15 minutes pour l'administration d'angiotensine II, les molécules (0,01 à 10 mg/kg) sont injectées 5 minutes avant l'angiotensine II.

15 Les effets presseurs de l'angiotensine II en présence de l'antagoniste sont exprimés en pourcentage des effets presseurs de l'angiotensine II administrée seule. La dose inhibitrice à 50 % de l'effet étudié est ainsi déterminée.

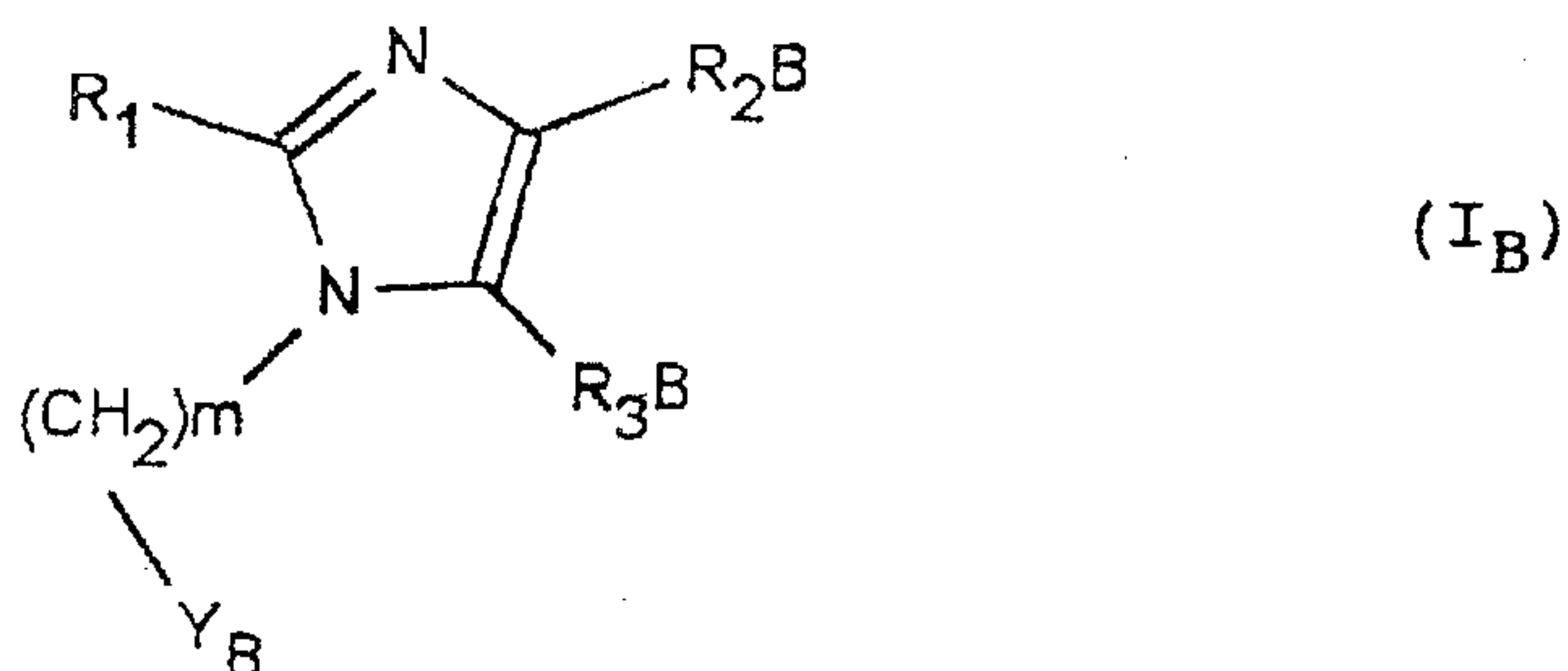
Chaque animal est considéré comme son propre témoin.

Résultats :

	Produit	de l'exemple	CI ₅₀ en mg/kg
20	16		0,29
	22		0,47
	14		0,78
	18		0,79
	70		0,33
25	74		0,34
	51		0,054
	83		0,022
	92		0,08
	106		0,04
30			

REVENDICATIONS

1. Un produit de formule (I_B) :



10

dans laquelle:

R₁ représente un radical alkyle renfermant au plus 4 atomes de carbone,

R_{2B} et R_{3B}, identiques ou différents, sont choisis parmi:

- l'atome d'hydrogène,
- un radical carboxy libre, salifié ou estérifié par un radical alkyle,
- des radicaux formyle et acyloxy choisis dans le groupe consistant en formyloxy, acétyloxy, propionyloxy, butyryloxy et benzoyloxy,
- des radicaux alkyle et alcoxy substitués ou non, et
- des radicaux phénylthio, phénylsulfonyle, phénylsulfinyle, alkylthio, alkylsulfonyle et alkylsulfinyle substitués ou non

étant entendu que dans tous ces radicaux que représentent R_{2B} et R_{3B}, les radicaux alkyle et alcoxy renferment au plus 6 atomes de carbone, et les radicaux alkyle, alcoxy et phényle sont substitués ou non par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, trifluorométhyle, acyloxy, carboxy libre salifié

30

ou estérifie, phényle, pyridylo, tétrazolyle, alkyle et alcoxy renfermant au plus 4 atomes de carbone et eux-mêmes substitués ou non par un radical alcoxy renfermant au plus 4 atomes de carbone,

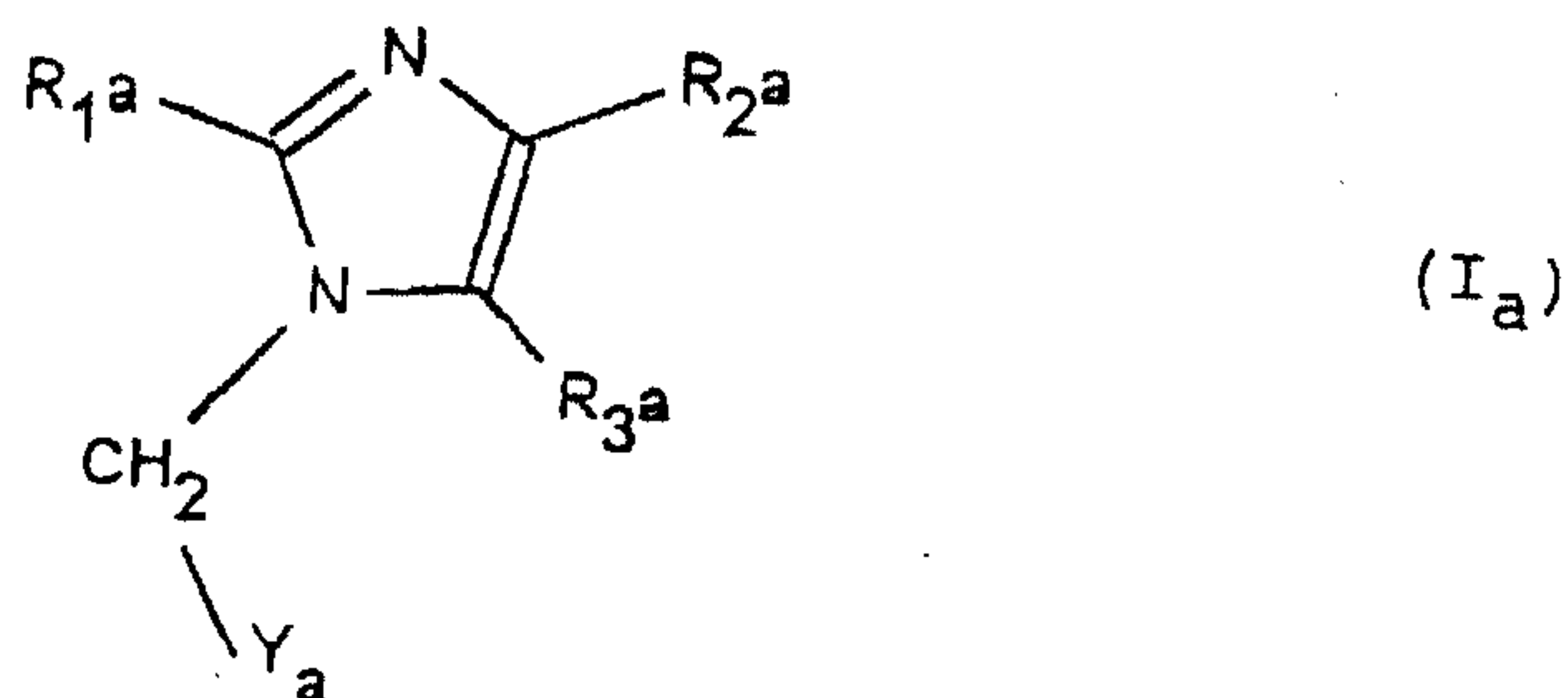
étant entendu également que l'un au moins des groupes R_{2B} et R_{3B} représente un radical choisi parmi les radicaux phénylthio, phénylsulfonyl, phénylsulfinyl, alkylthio, alkylsulfonyl et alkylsulfinyl substitués ou non; et

Y_B représente un radical $-Y_{1B}-B-Y_{2B}$ dans lequel Y_{1B} 10 représente un radical phényle, B représente une liaison simple carbone-carbone et Y_{2B} représente un radical carboxy libre ou estérifié par un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant au plus 4 atomes de carbone ou un radical phényle substitué ou non par un radical carboxy libre ou estérifié par un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant au plus 4 atomes de carbone, un radical cyano ou un radical tétrazolyle salifié, et

m est égal à 0, 1 ou 2,

ledit produit de formule (I_B) étant sous une de ses formes 20 isomères, racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ou sous la forme d'un sel addition avec un acide minéral ou organique ou avec une base minérale ou organique, pharmaceutiquement acceptable, du produit de formule (I_B).

2. Un produit de la formule (I_a):



dans laquelle:

10 R_{1a} représente un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant au plus 4 atomes de carbone,

R_{2a} et R_{3a}, identiques ou différents, sont choisis parmi:

a) l'atome d'hydrogène, le radical mercapto, les radicaux formyle, carboxy libre, salifié ou estérifié, et

b) les radicaux R_{4a} et -S(O)_nR_{4a}, n représentant la valeur 0, 1 ou 2,

dans lesquels R_{4a} représente un radical alkyle ou alkényle linéaire ou ramifié renfermant au plus 4 atomes de carbone, un radical cyclohexyle, un radical phényle, pyridyle,

20 pyrimidinyle ou imidazolyle, tous ces radicaux étant substitués ou non par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi:

- les atomes d'halogène,

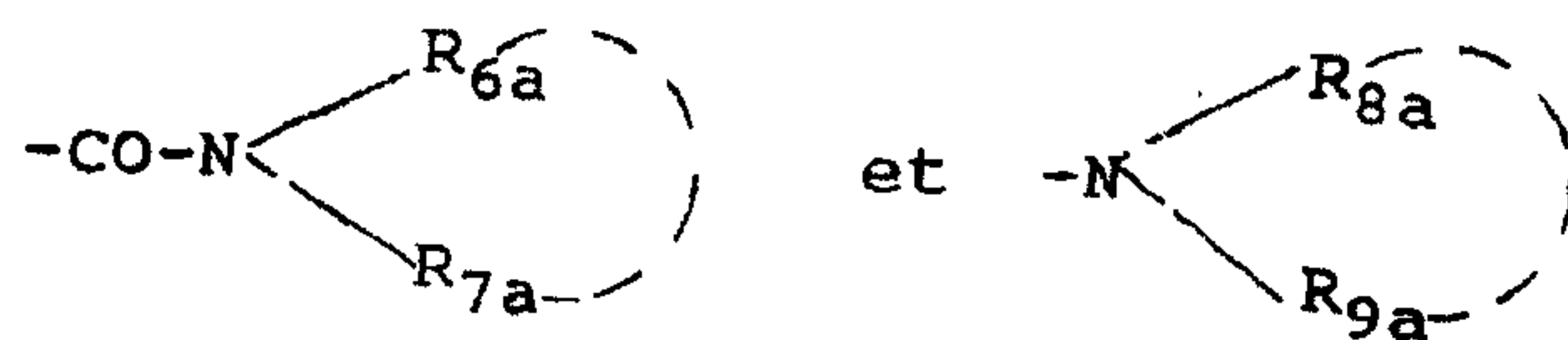
- les radicaux hydroxyle, mercapto, acylthio, trifluorométhyle, trifluorométhylthio, trifluorométhoxy, cyano, azido, nitro,

- le radical phényle,

- les radicaux alkyle et alcoxy renfermant au plus 4 atomes de carbone, carboxy libre, salifié ou estérifié,

30 tétrazolyle, acyle, acyloxy, et

- les radicaux



dans lesquels:

ou bien R_{6a} , R_{7a} , R_{8a} et R_{9a} , identiques ou
 différents, sont choisis parmi l'atome d'hydrogène, le
 radical hydroxyle, les radicaux alkyle, alcoxy,
 10 acyloxy ou acyle, ces radicaux renfermant au plus 6
 atomes de carbone, carboxy libre, salifié ou
 estérifié, phényle, benzyle, phénéthyle, azépine,
 pipéridyle, morpholine, pyrrolidinyle, piperazinyle,
 ou bien d'une part R_{6a} et R_{7a} et d'autre part R_{8a} et
 R_{9a} forment respectivement avec l'atome d'azote
 auxquels ils sont liés un radical, ces radicaux
 identiques ou différents étant choisis parmi les
 radicaux imidazolyle, pyrrolyle, pyrrolinyle, pyrroli-
 dinyle, pyridyle, pipéridinyle, pyrimidinyle, pyrida-
 20 zinyle, pyrazinyle, pipérazinyle, phénylpipérazinyle,
 pipéridyle, oxazolyle, morpholinyle et thiomorpholi-
 nyle, azépine, indolyle, ces radicaux étant éventuel-
 lement substitués par un ou plusieurs radicaux
 identiques ou différents choisis parmi les atomes
 d'halogène, les radicaux hydroxyle, trifluorométhyle,
 alkyle et alcoxy, ces radicaux renfermant au plus 6
 atomes de carbone,
 étant entendu que l'un au moins de R_{2a} ou R_{3a}
 représentent le radical $\text{-S(O)}_n\text{R}_{4a}$; et

30

Y_a représente le radical $\text{-Y}_{1a}\text{-B}_a\text{-Y}_{2a}$ dans lequel:

- Y_{1a} représente un radical phényle,
- B_a représente une simple liaison ou le radical -CO-NH-,
et
- Y_{2a} est tel que:

soit, si B_a représente une simple liaison ou un radical -CO-NH-, Y_{2a} représente un radical phényle substitué en ortho par un radical carboxy libre, salifié ou estérifié ou un radical tétrazolyle,

soit, si B_a représente une simple liaison, Y_{2a}
10 représente un radical cyano ou carboxy libre, salifié ou estérifié ou un radical tétrazolyle,

ledit produit de formule (I_a) étant sous une de ses formes isomères racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ou sous la forme d'un sel d'addition avec un acide minéral ou organique ou avec une base minérale ou organique, pharmaceutiquement acceptable, du produit de formule (I_a).

3. Produit de formule (I_B) telle que définie à la revendication 1, dans laquelle:

20 R₁ représente un radical alkyle renfermant au plus 4 atomes de carbone,

R_{2B} et R_{3B} identiques ou différents sont choisis parmi les radicaux:

- carboxy libre, salifié ou estérifié par un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant au plus 4 atomes de carbone, formyle, acyloxy choisi dans le groupe consistant en formyloxy, acétyloxy, propionyloxy, butyryloxy et benzoyloxy,
- alkyle renfermant au plus 4 atomes de carbone substitués ou non par un radical hydroxyle,

- phénylthio, phénysulfonyle, phénysulfinyle, et
 - alkylthio, alkylsulfonyle et alkylsulfinyle,
 dans lesquels le radical alkyle renferme au plus 4
 atomes de carbone, et

Y_B représente le radical -Y_{1B}-B-Y_{2B} dans lequel Y_{1B}
 représente un radical phényle, B représente une
 liaison simple carbone-carbone et Y_{2B} représente un
 radical carboxy libre ou estérifié par un radical
 alkyle linéaire ou ramifié renfermant au plus 4 atomes
 10 de carbone ou un radical phényle substitué ou non par
 un radical carboxy libre ou estérifié par un radical
 alkyle linéaire ou ramifié renfermant au plus 4 atomes
 de carbone.

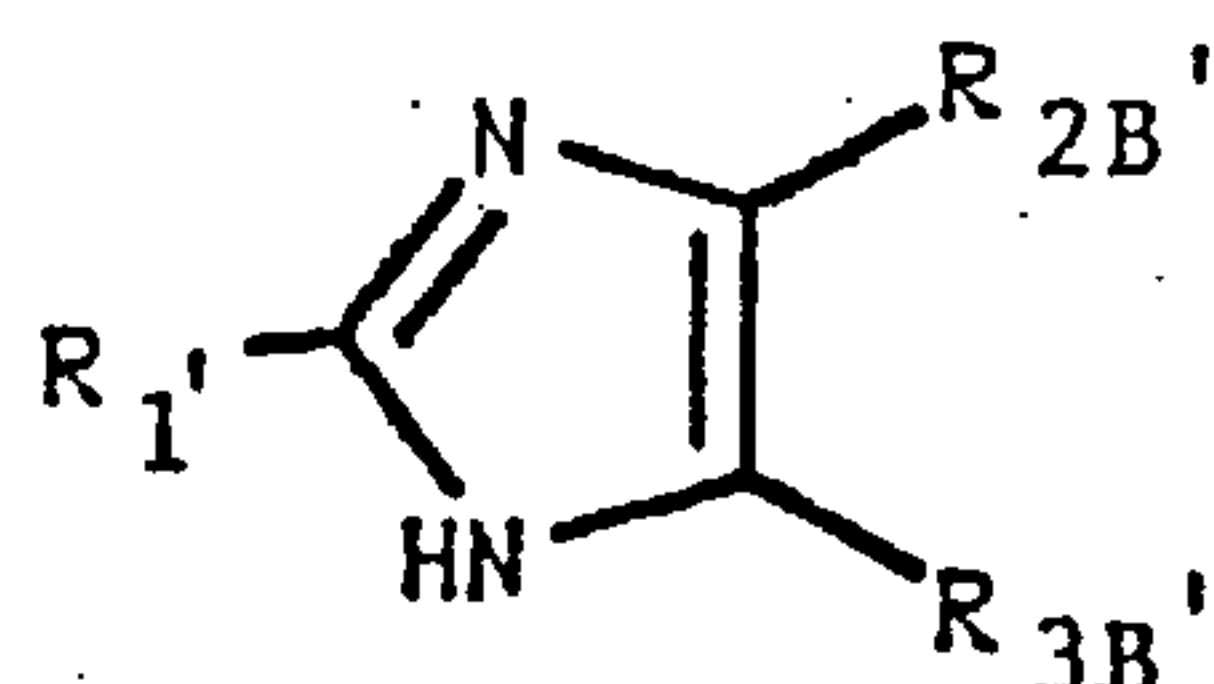
4. Produit de formule (I_B) telle que définie à la
 revendication 1, dans laquelle l'un de R_{2B} ou R_{3B}
 représente un radical alkylthio ou phénylthio, ces deux
 radicaux étant oxydés ou non sous forme de sulfoxyde ou de
 sulfone et étant substitués ou non, et l'autre représente
 un radical carboxy libre salifié ou estérifié.

20 5. Un produit choisi parmi ceux répondant aux formules
 suivantes:

- l'acide 2-butyl 1-[[2'-carboxy(1,1'-biphényl)-4-yl]
 méthyl]4-(phénylthio) 1H-imidazole-5-carboxylique
- l'acide 2-butyl 1-[[2'-carboxy(1,1'-biphényl)-4-yl]
 méthyl] 4-(méthylthio) 1H-imidazole-5-carboxylique
- l'acide 4'-[[2-butyl 4-(éthylthio)5-(hydroxyméthyl) 1H-
 imidazol-1-yl]méthyl](1,1'-biphényl)-2-carboxylique
- l'acide 2-butyl 1-[[2'-carboxy(1,1'-biphényl)-4-yl]
 méthyl] 4-(éthylsulfonyl) 1H-imidazole-5-carboxylique

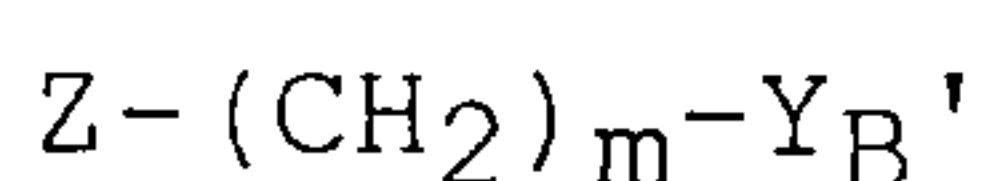
- l'acide 2-butyl 1-[[2'-carboxy(1,1'-biphényl)-4-yl]méthyl] 4-(éthylsulfinyl) 1H-imidazole-5-carboxylique
- l'acide 2-butyl 1-[[2'-carboxy(1,1'-biphényl)-4-yl]méthyl] 4-(éthylthio) 1H-imidazole-5-carboxylique
- l'acide 2-butyl 1-[[2'-carboxy(1,1'-biphényl)-4-yl]méthyl] 4-(phénylsulfonyl) 1H-imidazole-5-carboxylique
- l'acide 2-butyl 1-[[2'-carboxy(1,1'-biphényl)-4-yl]méthyl] 4-(phénylsulfinyl) 1H-imidazole-5-carboxylique,
- l'acide 2-butyl 1-[[2'-tétrazolyl(1,1'-biphényl)-4-yl]méthyl] 4-(méthylthio) 1H-imidazole-5-carboxylique, et
- les sels d'addition avec un acide minéral ou organique pharmaceutiquement acceptables des produits ci-dessus listés.

6. Procédé de préparation d'un produit de formule (I_B) telle que définie à la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formula (II):

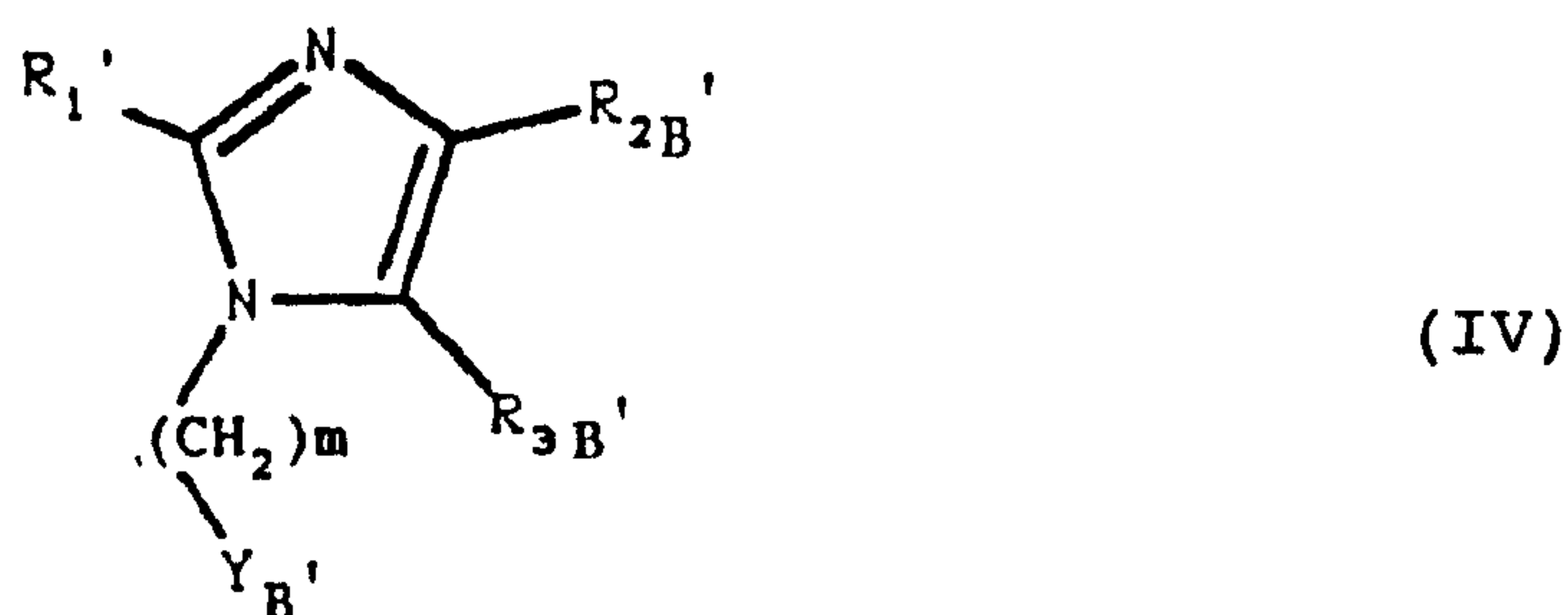


(II)

dans laquelle R₁', R_{2B}' et R_{3B}' ont les significations indiquées à la revendication 1, respectivement pour R₁, R_{2B} et R_{3B} et dans lesquelles les éventuelles fonctions réactives sont protégées ou non par des groupements protecteurs, avec un composé de formule (III):



dans laquelle Z représente un atome d'halogène ou un sulfonate et Y_B' a la signification indiquée à la revendication 1 pour Y_B dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont protégées ou non par des groupements protecteurs, pour obtenir un produit de formule (IV):



dans laquelle R_1' , R_{2B}' et R_{3B}' ont les significations indiquées ci-dessus, produit de formule (IV) que l'on soumet, le cas échéant, à l'une ou plusieurs des réactions suivantes, dans un ordre quelconque:

- 20
- a) une réaction d'élimination des groupements protecteurs que peuvent porter les fonctions réactives protégées,
 - b) une réaction de salification par un acide minéral ou organique ou par une base, pharmaceutiquement acceptable, pour obtenir le sel correspondant,
 - c) une réaction d'estérification de fonction acide,
 - d) une réaction de saponification de fonction ester en fonction acide,
 - e) une réaction de transformation de la fonction cyano en fonction acide,
- 30

- f) une réaction de réduction de la fonction carboxy en fonction alcool,
- g) une réaction de transformation de fonction alcoxy en fonction hydroxyle,
- h) une réaction d'oxydation de groupement alkylthio ou arylthio en sulfoxyde ou sulfone correspondant,
- i) une réaction d'oxydation de fonction alcool en fonction aldéhyde ou acide,
- j) une réaction de transformation de radical nitrile en tétrazole,
- k) une réaction de dédoublement des formes racémiques en produits dédoublés,
- l) une réaction de transformation du radical formyle en radical carbamoyle,
- m) une réaction de transformation du radical carbamoyle en radical nitrile,

ledit produit de formule (I_B) ainsi obtenu étant sous une de ses formes isomères, racémiques, énantiomères et diastéréoisomères.

20 7. Usage d'un produit de formule (I_B) telle que définie dans l'une quelconque des revendications 1, 3 et 4, sous une de ses formes isomères, racémiques, énantiomères et diastéréoisomères ou sous la forme d'un sel d'addition avec un acide minéral ou organique ou avec une base minérale ou organique, pharmaceutiquement acceptable, dudit produit de formule (I_B), pour la préparation d'un médicament destiné à l'inhibition des effets de l'angiotensine II.

30 8. Usage d'un produit tel que défini dans la revendication 5, ou sous la forme d'un sel d'addition avec

un acide minéral ou organique pharmaceutiquement acceptable dudit produit, pour la préparation d'un médicament destiné à l'inhibition des effets de l'angiotensine II.

9. Usage d'un produit de formule (IA) telle que définie dans la revendication 2, sous une de ses formes isomères, racémiques, énantiomères et diasté-réoisomères ou sous la forme d'un sel d'addition avec un acide minéral ou organique ou avec une base minérale ou organique, pharmaceutiquement acceptable, dudit produit de formule (IA), pour la préparation d'un médicament destiné à l'inhibition des effets de l'angiotensine II.

10. Procédé de préparation d'un produit de départ de formule (II) telle que définie à la revendication 6, caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule (II_a):



dans laquelle R₂B' a la signification indiquée à la revendication 1 pour R₂B dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont protégées ou non par des groupements protecteurs, que l'on soumet à l'action d'un agent réducteur, pour obtenir l'amine correspondante de formule (II_b):

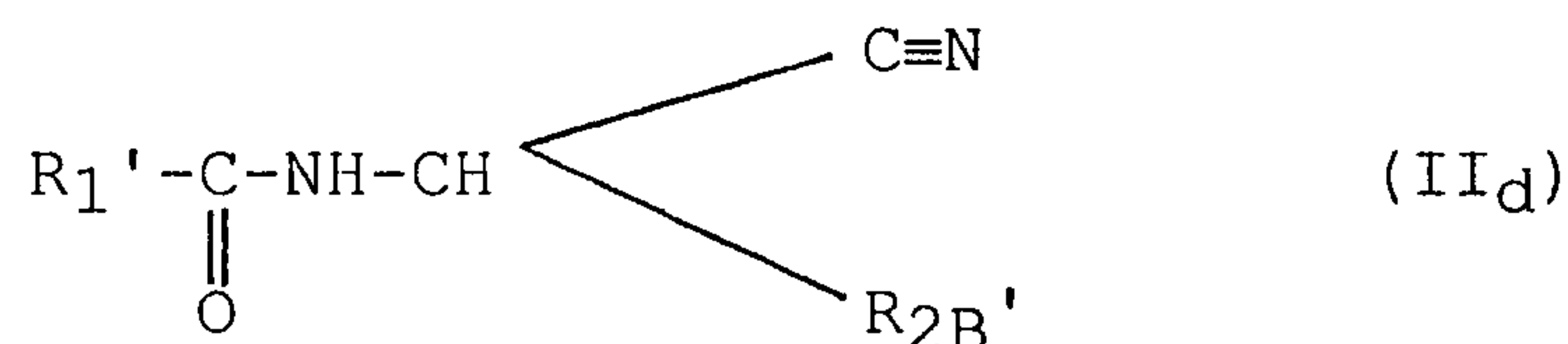


101

dans laquelle R_{2B}' a la signification indiquée précédemment, que l'on soumet à l'action d'un composé de formule (II_C):



dans laquelle R_1' a la signification indiquée à la revendication 1 pour R_1 dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont protégées ou non par des groupements protecteurs et W représente un radical hydroxyle ou un atome d'halogène, pour obtenir un produit de formule (II_D):

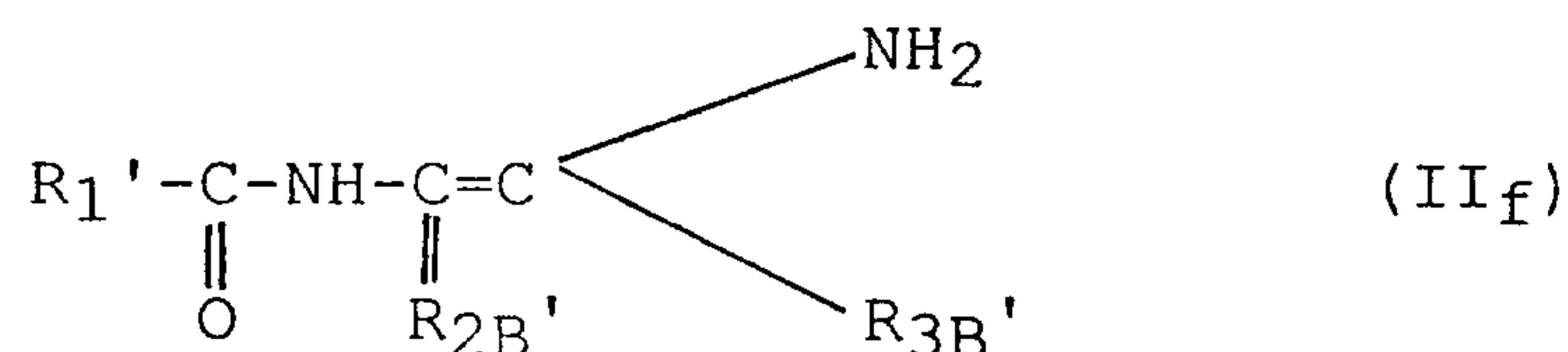


dans laquelle R_1' et R_{2B}' ont les significations indiquées précédemment que l'on fait réagir avec un composé de formule (II_E):



20 dans laquelle R_{3B}' a la signification indiquée à la revendication 1 pour R_{3B} dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont protégées ou non par des groupements protecteurs, pour obtenir un produit de formule (II_F):

102



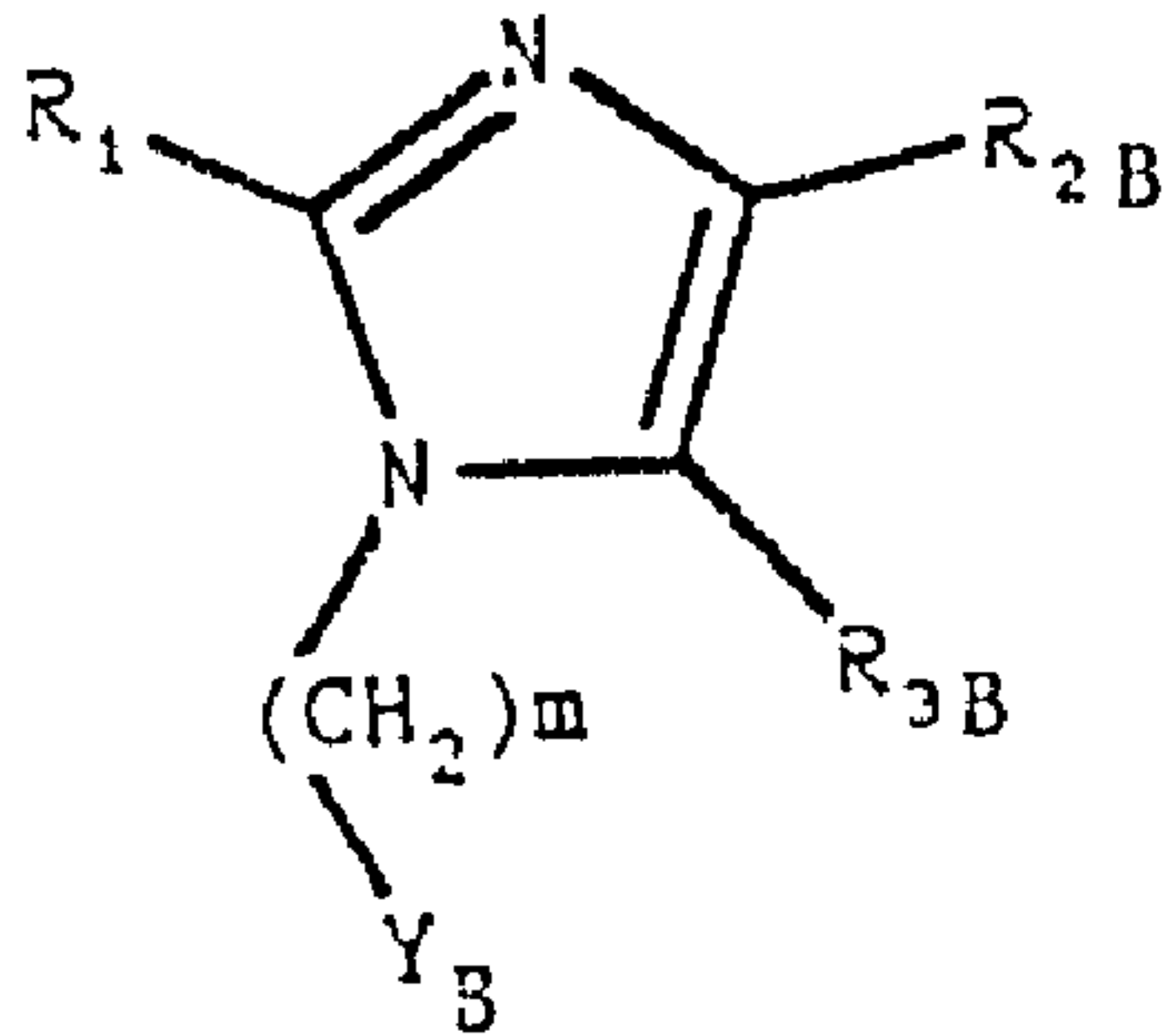
dans laquelle R_1' , $\text{R}_{2\text{B}}'$ et $\text{R}_{3\text{B}}'$ ont les significations indiquées précédemment, que l'on soumet à une réaction de cyclisation pour obtenir un produit de formula (II), produit de formule (II) que l'on soumet, le cas échéant à l'une ou plusieurs des réactions suivantes, dans un ordre quelconque:

- 10 a) une réaction d'élimination des groupements protecteurs que peuvent porter les fonctions réactives protégées,
- b) une réaction de salification par un acide minéral ou organique ou par une base, pharmaceutiquement acceptable, pour obtenir le sel correspondant,
- c) une réaction d'estérification de fonction acide,
- d) une réaction de saponification de fonction ester en fonction acide,
- e) une réaction de transformation de la fonction cyano en fonction acide,
- 20 f) une réaction de réduction de la fonction carboxy en fonction alcool,
- g) une réaction de transformation de fonction alcoxy en fonction hydroxyle,
- h) une réaction d'oxydation de groupement alkylthio ou arylthio en sulfoxyde ou sulfone correspondant,
- i) une réaction d'oxydation de fonction alcool en fonction aldéhyde ou acide,
- j) une réaction de transformation de fonction nitrile en tétrazole,
- 30

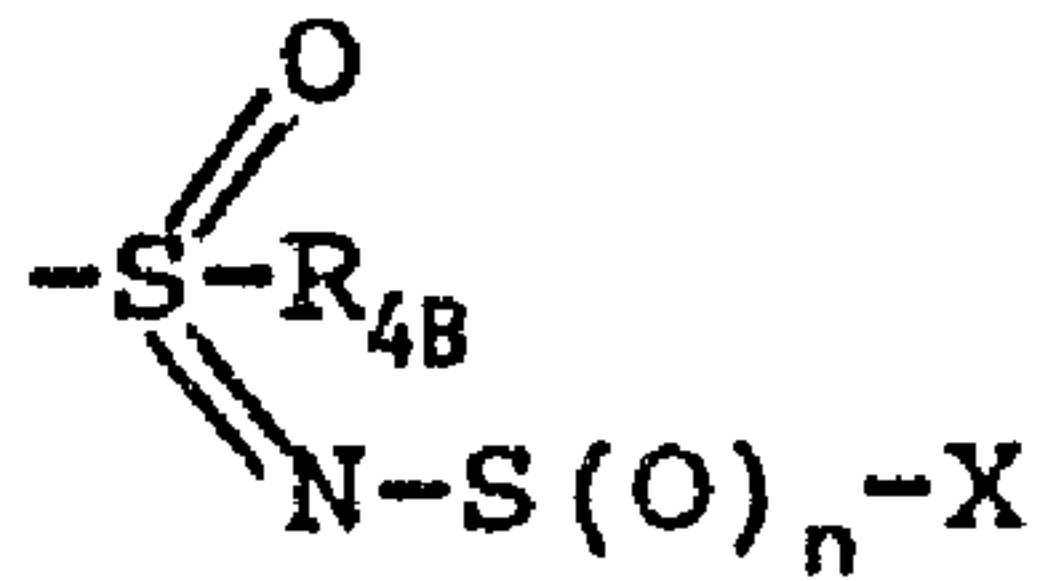
- k) une réaction de dédoublement des formes racémiques en produits dédoublés,
- l) une réaction de transformation du radical formyle en radical carbamoyle,
- m) une réaction de transformation du radical carbamoyle en radical nitrile,

ledit produit de formule (II) ainsi obtenu étant sous une de ses formes isomères, racémiques, énantiomères et diastéréoisomères.

- 10 11. Un composé de formule (II) tel que défini dans la revendication 6, dans laquelle R_1' ne représente pas le radical méthyle.



(I_B)



(II)