

12

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22 Date de dépôt : 11.06.96.

30 Priorité :

43 Date de la mise à disposition du public de la
demande : 12.12.97 Bulletin 97/50.

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

60 Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

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

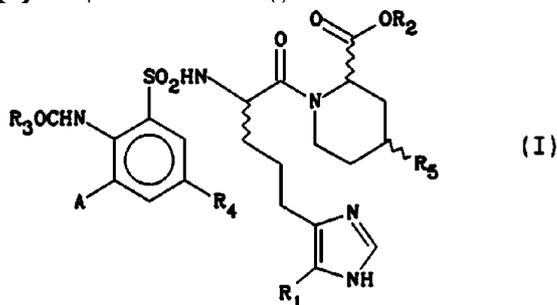
72 Inventeur(s) : ALTENBURGER JEAN MICHEL,
GALTIER DANIEL et LASSALLE GILBERT.

73 Titulaire(s) : .

74 Mandataire :

54 DERIVES DE 1-OXO-2-(1H-IMIDAZOL-4-YL)PENTYLPIPERIDINE, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE.

57 Composés de formule (I):



avec R₁₀ et R₁₁ étant chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₄) alkyle droit ou ramifié et n compris entre 0 et 6, sous forme de base libre ou de sels d'addition à des acides pharmaceutiquement acceptables.

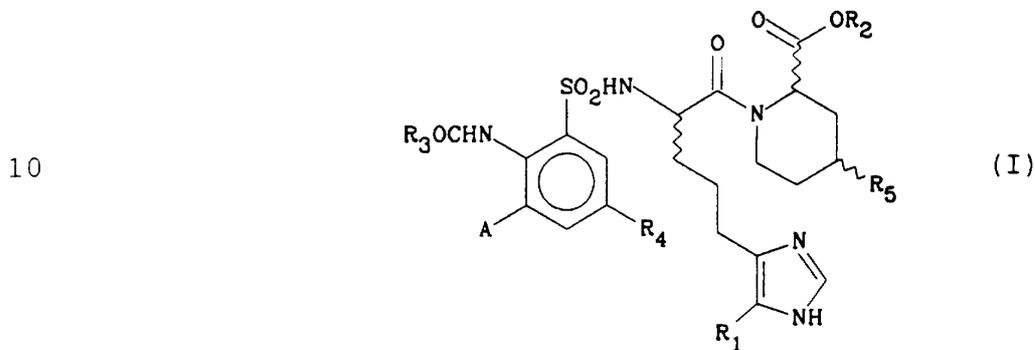
Application thérapeutique.

dans laquelle R₁ représente hydrogène ou (C₁-C₄) alkyle, R₂ représente hydrogène ou (C₁-C₄) alkyle droit ou ramifié, R₃ représente (C₁-C₄) alkyle droit ou ramifié, R₄ représente hydrogène ou halogène, R₅ représente (C₁-C₄) alkyle droit ou ramifié et A représente un groupe phényle, pyrimidyle ou thiazolyle, lesdits groupes pouvant être substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi les groupes formule, -CH₂OR₁₀, -CH₂OCOR₁₀, -CH₂OCONR₁₀R₁₁, -COOR₁₀, -CONR₁₀R₁₁, nitro, NR₁₀R₁₁, -NHCOR₁₀, -NH(CH₂)_nOR₁₀



La présente invention a pour objet des dérivés de 1-oxo-2-(1H-imidazol-4-yl)pentylpipéridine, leur préparation et leur application en thérapeutique.

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



15 dans laquelle

R_1 représente soit un atome d'hydrogène, soit un groupe (C₁-C₄)alkyle,

R_2 représente soit un atome d'hydrogène, soit un groupe (C₁-C₄)alkyle droit ou ramifié,

20 R_3 représente un groupe (C₁-C₇)alkyle droit ou ramifié,

R_4 représente soit un atome d'hydrogène, soit un atome d'halogène,

R_5 représente un groupe (C₁-C₄)alkyle droit ou ramifié et

A représente un groupe phényle, pyrimidyle ou thiazolyle, les

25 dits groupes pouvant être substitués par un ou plusieurs

substituants choisis parmi les groupes formyle, -CH₂OR₁₀,

-CH₂OCOR₁₀, -CH₂OCONR₁₀R₁₁, -COOR₁₀, -CONR₁₀R₁₁, nitro, NR₁₀R₁₁,

-NHCOR₁₀, -NH(CH₂)_nOR₁₀ avec R₁₀ et R₁₁ étant chacun

indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un

30 groupe (C₁-C₄)alkyle droit ou ramifié et n compris entre 0 et

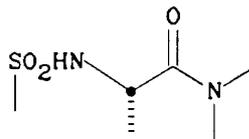
6.

Les composés de l'invention possèdent 3 centres asymétriques.

La configuration préférentielle du groupe pipéridinyle est

35 [2R, 4R].

La configuration préférée de la partie acide aminé centrale



5

est [S].

Les composés peuvent exister sous forme de bases libres ou de sels d'addition à des acides pharmaceutiquement acceptables.

10

Toutes ces formes font partie de l'invention.

Dans les schémas qui suivent, le groupe $-CPh_3$ représente le groupe triphénylméthyle.

15

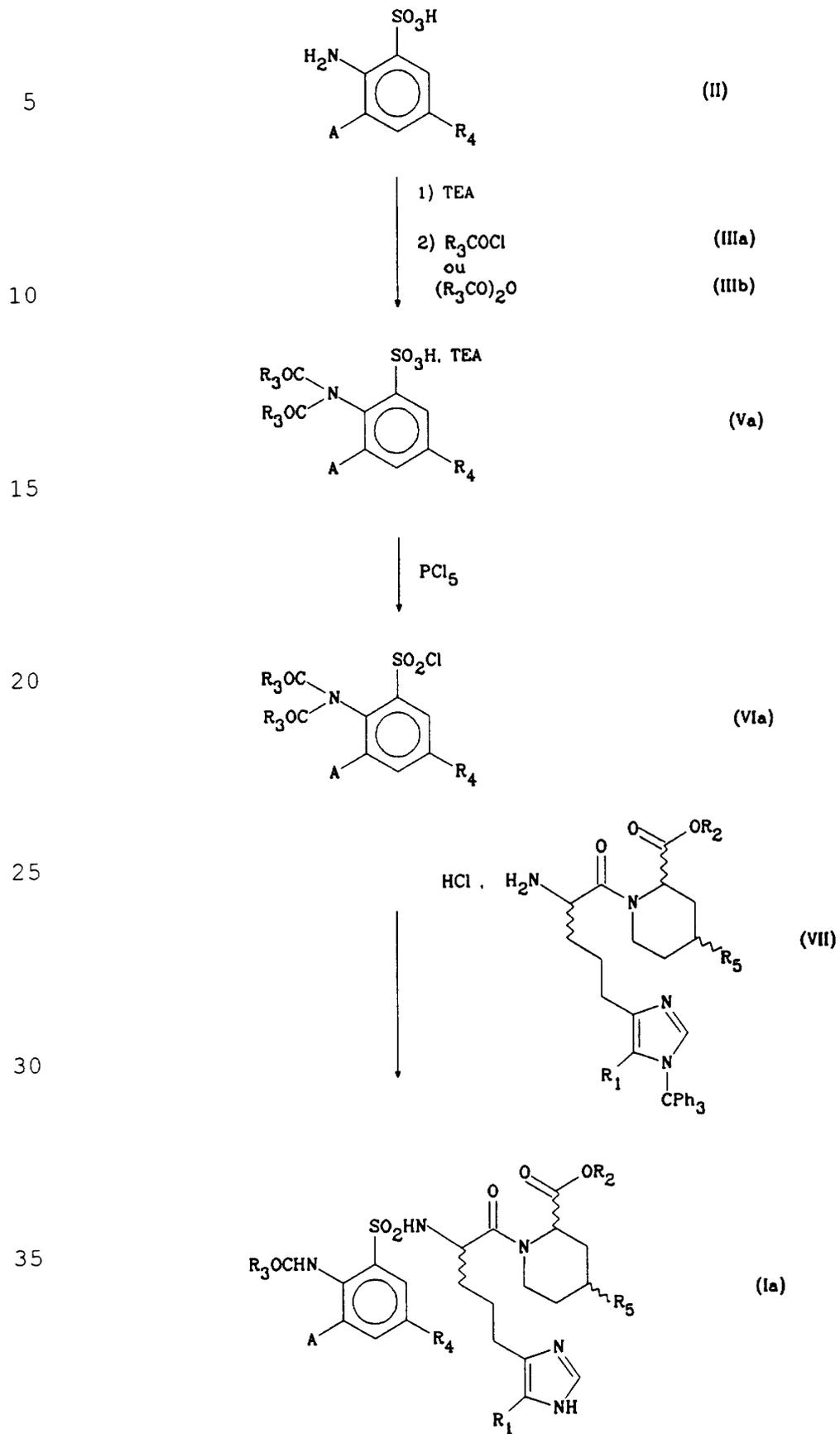
Selon l'invention les composés de formule (I) peuvent être synthétisés selon le schéma 1.

On fait réagir un acide sulfonique de formule (II) dans laquelle A et R_4 sont tels que définis précédemment avec de la triéthylamine pour former un sel de triéthylamine que l'on fait réagir avec un chlorure d'acide de formule (IIIa) ou avec un anhydride de formule (IIIb) et on obtient un imide symétrique sous forme de sel de triéthylamine de formule (Va), sel que l'on traite par du pentachlorure de phosphore pour obtenir un composé de formule (VIa) sur lequel on fait réagir le chlorhydrate de l'amine de formule (VII) dans laquelle R_1 et R_5 sont tels que définis précédemment et R_2 représente un groupe (C_1-C_4) alkyle droit ou ramifié, dans un solvant aprotique tel que le dichlorométhane en présence d'une base comme la triéthylamine puis on déprotège le noyau imidazolyle et on enlève un des résidus $-COR_3$ dans un mélange acide acétique:éthanol, acide acétique:eau ou acide acétique:tétrahydrofurane:eau au reflux et on obtient un composé de formule (Ia) (dans laquelle R_2 représente un groupe (C_1-C_4) alkyle droit ou ramifié).

35

Dans le cas où l'on souhaite obtenir un composé de formule (I) dans laquelle R_2 représente un atome d'hydrogène, alors on réalise une saponification du composé de formule (Ia) correspondant (dans laquelle R_2 représente un groupe

Schéma 1



(C₁-C₄)alkyle droit ou ramifié) dans des conditions classiques connues de l'homme du métier.

5 On peut également utiliser le procédé illustré par le schéma 2.

On traite le composé de formule (IIb) dans laquelle R₄ représente un atome d'halogène avec de la triéthylamine et on fait réagir le sel ainsi obtenu avec un chlorure d'acide de
10 formule (IIIa) dans laquelle R₃ est tel que défini précédemment et on obtient un composé de formule (Vb) à partir duquel on prépare un composé de formule (VIb) par action du pentachlorure de phosphore dans un solvant tel que le dichlorométhane puis on fait réagir le composé (VIb) avec le
15 chlorhydrate de l'amine de formule (VII) dans un solvant aprotique tel que le dichlorométhane puis on enlève un résidu -COR₃ par un traitement à l'ammoniac dans un solvant aprotique et on obtient un composé de formule (VIII) que l'on fait réagir avec un composé de formule (IX) (dans laquelle A est
20 tel que défini précédemment et R est un groupe (C₁-C₄)alkyle) dans un solvant comme le diméthylformamide en présence d'un catalyseur comme le tétrakis(triphénylphosphine)palladium (0) pour former un composé de formule (Xa) que l'on chauffe à la température de reflux en milieu acide, par exemple dans un
25 mélange acide acétique:eau, et on obtient un composé de formule (Ia) dans laquelle R₄ représente un atome d'halogène. Si l'on souhaite obtenir un composé de formule (Ia) dans laquelle R₄ est un atome d'hydrogène, alors on soumet le composé de formule (Ia) correspondant (dans laquelle R₄ est
30 un atome d'halogène) à une hydrogénolyse.

Dans le cas où l'on souhaite obtenir un composé de formule (I) dans laquelle R₂ représente un atome d'hydrogène, alors on réalise une saponification du composé de formule (Ia) correspondant (dans laquelle R₂ représente un groupe
35 (C₁-C₄)alkyle droit ou ramifié) dans des conditions classiques connues de l'homme du métier.

Schéma 2

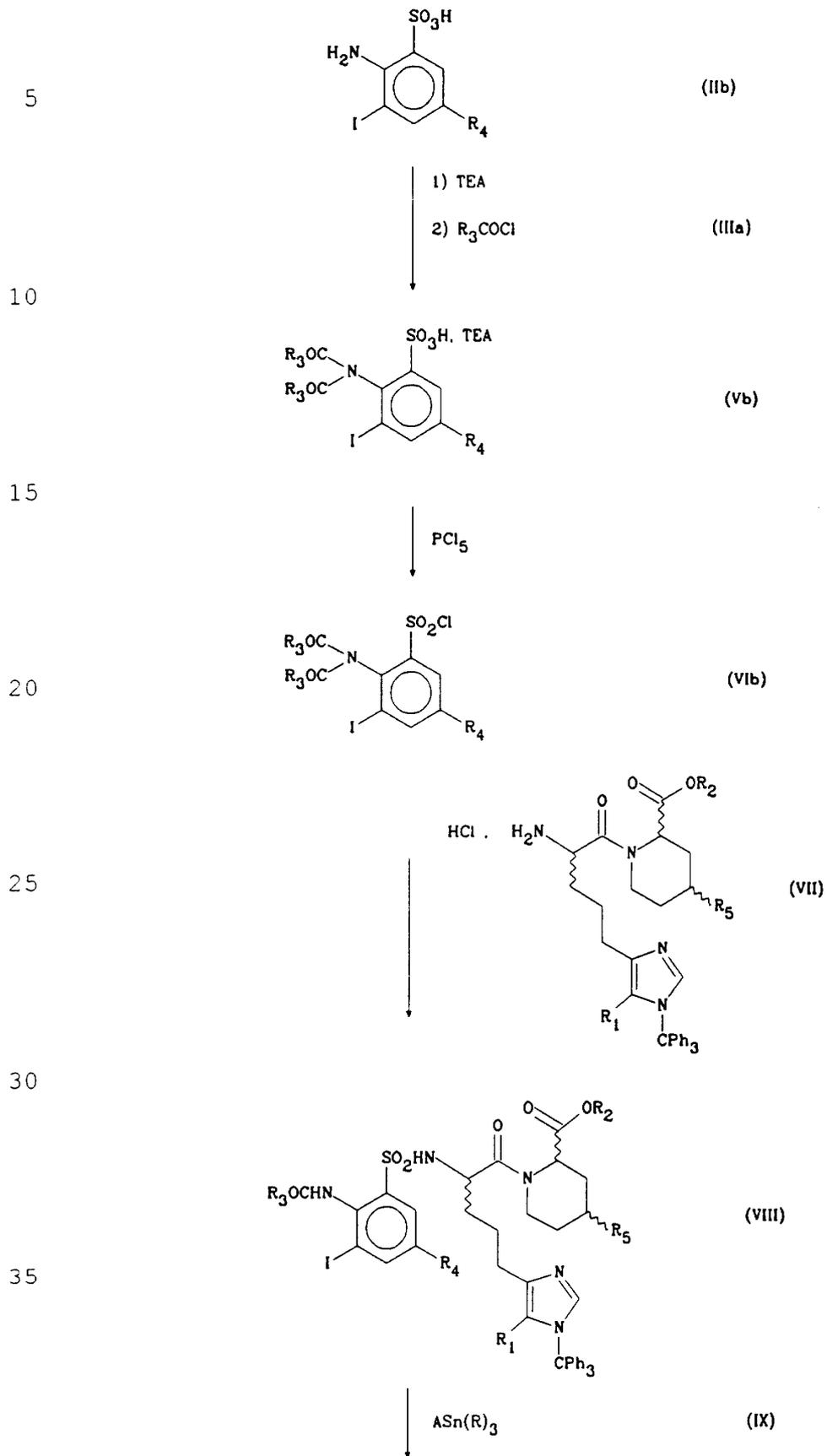
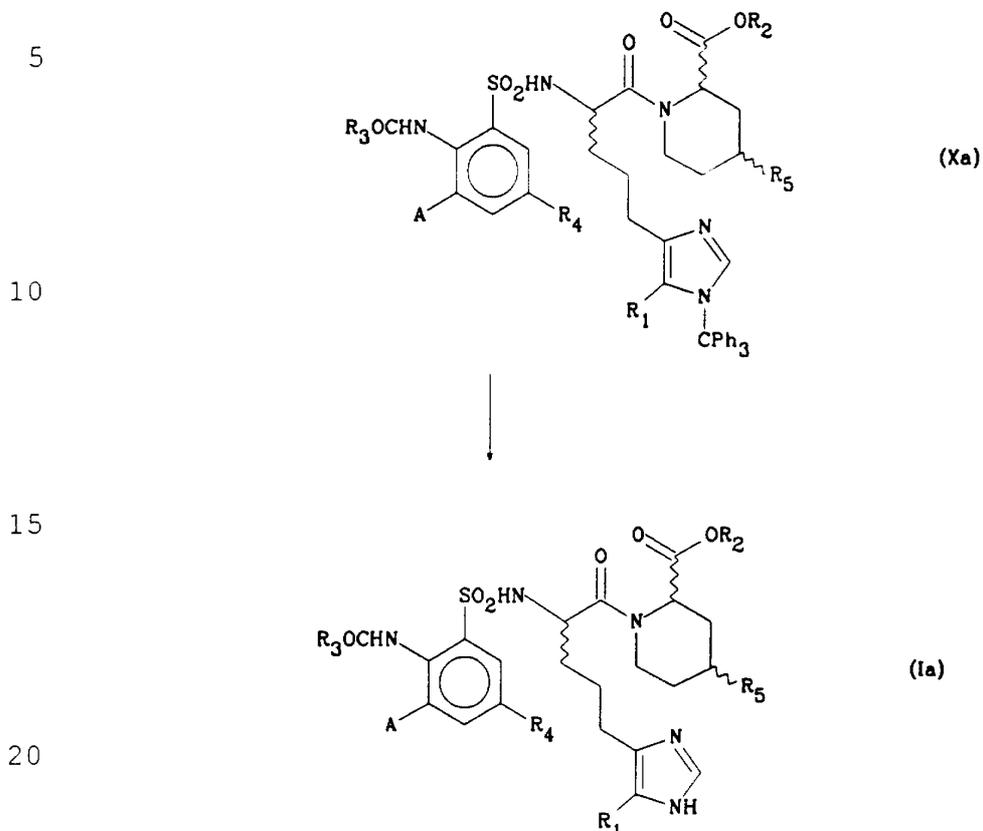


Schéma 2 (suite)



25 Dans une variante on peut aussi préparer les composés de
formule (I) selon le schéma 3.

On fait réagir un acide sulfonique de formule (II) avec un
chlorure d'acide de formule (IIIa) en présence d'une base
comme la pyridine ou la triéthylamine et on obtient un amide
de formule (Vc) sous forme de sel basique que l'on traite par
30 du pentachlorure de phosphore pour obtenir un composé de
formule (VIc) sur lequel on fait réagir le chlorhydrate de
l'amine de formule (VII) pour préparer un composé de formule
(XI) que l'on traite par de l'acide acétique pour obtenir un
composé de formule (Ia) (dans laquelle R_2 représente un
35 groupe (C_1-C_4)alkyle droit ou ramifié).

Dans le cas où l'on souhaite obtenir un composé de formule
(I) dans laquelle R_2 représente un atome d'hydrogène, alors
on réalise une saponification du composé de formule (Ia)
correspondant (dans laquelle R_2 représente un groupe

Schéma 3

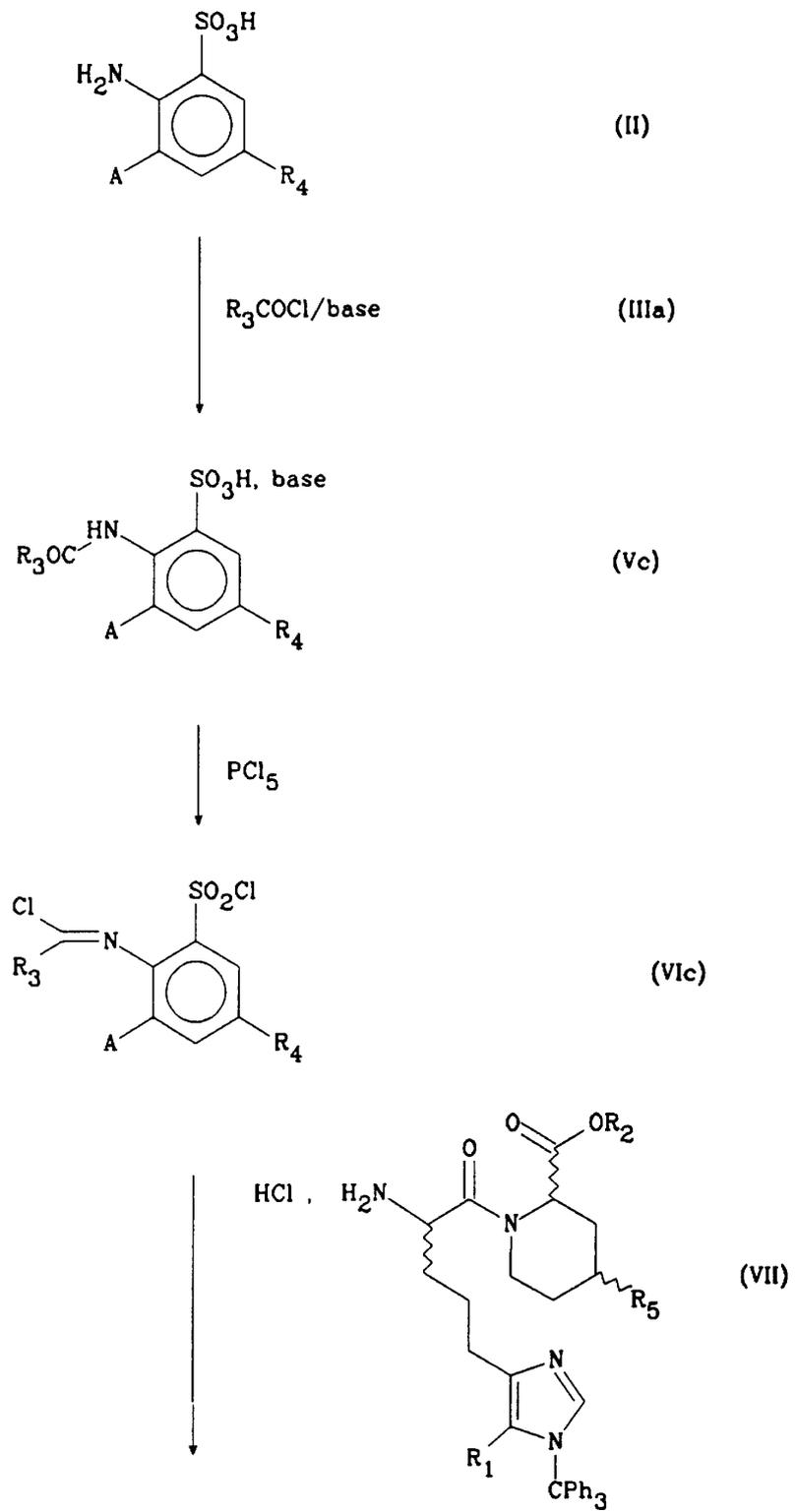
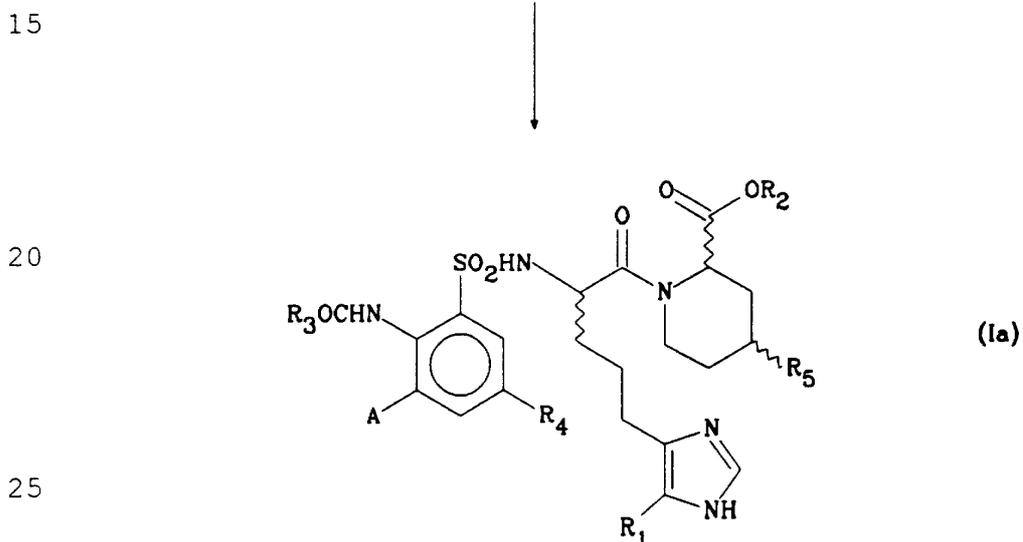
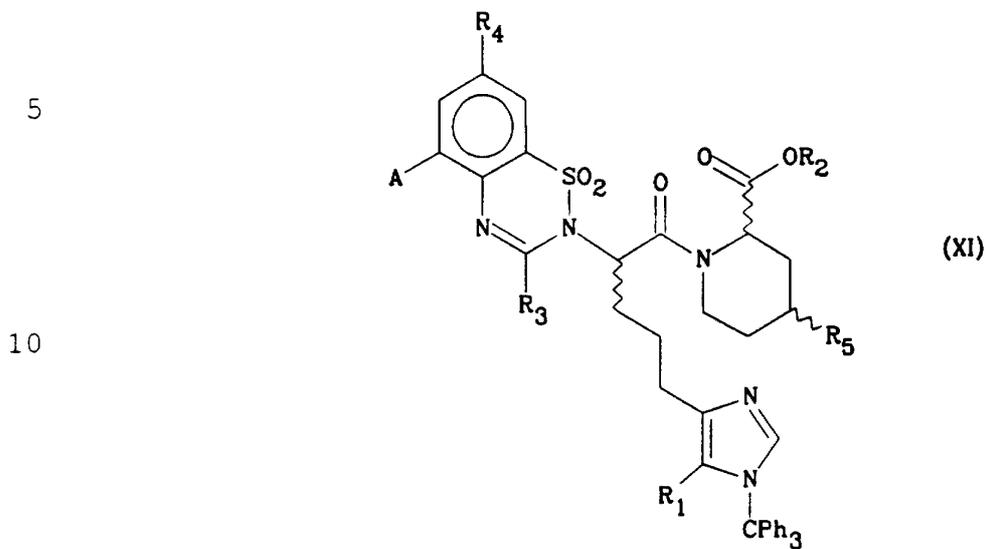


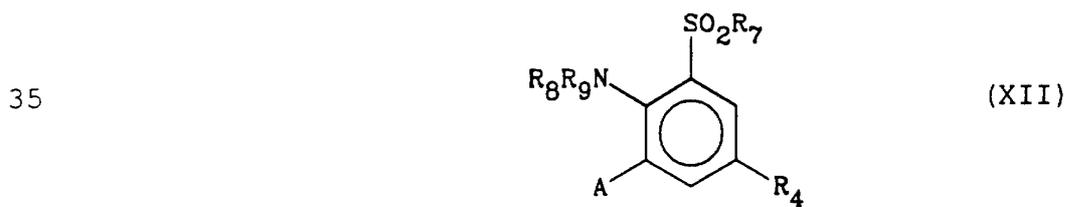
Schéma 3 (suite)



(C₁-C₄) alkyle droit ou ramifié) dans des conditions classiques connues de l'homme du métier.

30

Les composés intermédiaires de formule (XII)



dans laquelle

A et R_4 sont tels que définis précédemment et quand R_7 représente un atome de chlore, R_8 et R_9 représentent chacun un groupe $-COR_3$ (où R_3 est tel que défini précédemment) ou forment ensemble un groupe $=Cl(R_3)$ et quand R_7 représente un
5 groupe hydroxy, R_8 représente un atome d'hydrogène ou un groupe $-COR_3$ et R_9 un groupe $-COR_3$, R_3 étant tel que défini précédemment,
sont nouveaux et font également partie de l'invention.

10

Les composés de départ sont disponibles dans le commerce ou décrits dans la littérature ou peuvent être préparés selon des méthodes qui y sont décrites ou qui sont connues de l'homme du métier.

15

Les composés de formule (II) et leur préparation sont décrits dans la demande de brevet européen EP 954026076.

Les composés de formule (VII) sont décrits dans la demande de brevet européen EP 0643047.

20

Les exemples suivants illustrent la préparation de certains composés conformément à l'invention.

25 Les microanalyses et les spectres IR et RMN confirment la structure des composés obtenus.

Les numéros des composés exemplifiés renvoient à ceux du tableau donné plus loin qui illustre les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques composés selon l'invention.

30 Les rapports entre parenthèses représentent le rapport (acide:base).

Exemple 1 (composé no 5)

chlorhydrate de [2R-[1(S), 2 α , 4 β]]-1-[2-[[[3'-amino-2-[(1-oxopropyl)amino][1,1'-biphényle]-3-yl]sulfonyl]amino]-5-(5-méthyl-1*H*-imidazol-4-yl)-1-oxopentyl]-4-éthylpiperidine-2-carboxylate d'éthyle (2:1)

1.1. sel de pyridine de l'acide 5-bromo-3'-nitro-2-[(1-oxopropyl)amino][1,1'-biphényle]-3-sulfonique

A une solution de 3,15 g (8,45 mmoles) d'acide 2-amino-5-bromo-3'-nitro[1,1'-biphényle]-3-sulfonique et 2,4 ml (29,6 mmoles) de pyridine dans 10 ml de dichlorométhane on ajoute goutte à goutte à 0 °C sous atmosphère d'azote 1,62 ml (18,6 mmoles) de chlorure de propionyle. On laisse la température du mélange revenir à la température ambiante et on poursuit l'agitation pendant 18 heures. On concentre le milieu réactionnel sous pression réduite. On utilise le résidu tel quel dans l'étape suivante.

1.2. chlorure de 5-bromo-2-[(1-chloropropylidène)amino]-3'-nitro[1,1'-biphényle]-3-sulfonyle

On dissout le résidu obtenu précédemment dans 20 ml de dichlorométhane et on ajoute à 0 °C sous atmosphère d'azote 4,6 g (21,2 mmoles) de pentachlorure de phosphore. On laisse la température du mélange revenir à l'ambiante et on maintient le mélange pendant 5 heures sous agitation à cette température. On concentre le milieu réactionnel sous pression réduite, on reprend le résidu par 150 ml d'éther et on filtre sur fritté. On lave le filtrat par 2 fois 100 ml d'eau puis 100 ml d'une solution saturée de chlorure de sodium, on le sèche sur sulfate de magnésium et on concentre sous pression réduite.

On obtient 3 g de produit que l'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

Rendement = 77 %

1.3. [2R-[1(S), 2 α , 4 β]]-1-[2-[7-bromo-3-éthyl-5-(3-nitrophényl)-1,1-dioxo-2H-1,2,4-benzothiazin-2-yl]-5-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1H-imidazol-4-yl]-1-oxopentyl]-4-éthylpipéridine-2-carboxylate d'éthyle

5 A un mélange de 1,02 g (2,2 mmoles) de chlorure de 5-bromo-2-[(1-chloropropylidène)amino]-3'-nitro[1,1'-biphényle]-3-sulfonyle et de 1,28 g (2 mmoles) de chlorhydrate de [2R-[1(S), 2 α , 4 β]]-1-[2-amino-5-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1H-imidazol-4-yl]-1-oxopentyl]-4-éthylpipéridine-2-
10 carboxylate d'éthyle dans 20 ml de dichlorométhane, on ajoute goutte à goutte à 0 °C sous atmosphère d'azote 0,98 ml (7 mmoles) de triéthylamine. On laisse le milieu réactionnel sous agitation pendant 3 heures à cette température puis on poursuit l'agitation pendant 3 heures à la température
15 ambiante et on évapore sous pression réduite. On reprend le résidu par 100 ml d'acétate d'éthyle et on lave cette solution successivement par 2 fois 50 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 0,5 N, 2 fois 50 ml d'une solution saturée en hydrogénocarbonate de sodium puis par 50 ml d'une
20 solution saturée de chlorure de sodium, on sèche sur sulfate de magnésium et on concentre sous pression réduite. On obtient 1,8 g de produit sous forme d'une huile visqueuse que l'on utilise telle quelle dans l'étape suivante.
Rendement = 90 %

25

1.4. [2R-[1(S), 2 α , 4 β]]-1-[2-[[[5-bromo-3'-amino-2-[(1-oxopropyl)amino][1,1'-biphényl]-3-yl]sulfonyl]amino]-5-(5-méthyl-1H-imidazol-4-yl)-1-oxopentyl]-4-éthylpipéridine-2-carboxylate d'éthyle

30 On chauffe pendant 9 heures à la température de reflux une solution de 1,8 g (1,8 mmoles) de [2R-[1(S), 2 α , 4 β]]-1-[2-[7-bromo-3-éthyl-5-(3-nitrophényl)-1,1-dioxo-2H-1,2,4-benzothiazin-2-yl]-5-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1H-imidazol-4-yl]-1-oxopentyl]-4-éthylpipéridine-2-carboxylate
35 d'éthyle dans un mélange de 80 ml d'acide acétique et 30 ml d'eau. On laisse refroidir le milieu réactionnel à la température ambiante et on concentre sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel

de silice en éluant par un mélange méthanol:dichlorométhane (5:95).

On obtient 1,32 g de produit.

Rendement = 84 %

5 Point de fusion = 108-112 °C

1.5. [2R-[1(S), 2 α , 4 β]]-1-[2-[[[3'-amino-2-[(1-oxopropyl) amino][1,1'-biphényl]-3-yl]sulfonyl]amino]-5-(5-méthyl-1H-imidazol-4-yl)-1-oxopentyl]-4-éthylpipéridine-2-
10 carboxylate d'éthyle

On hydrogène à 0,35 MPa (50 psi) pendant 10 heures à la température ambiante un mélange de 1,25 g (1,58 mmoles) de [2R-[1(S), 2 α , 4 β]]-1-[2-[[[5-bromo-3'-amino-2-[(1-oxopropyl) amino][1,1'-biphényl]-3-yl]sulfonyl]amino]-5-(5-méthyl-1H-
15 imidazol-4-yl)-1-oxopentyl]-4-éthylpipéridine-2-carboxylate d'éthyle et 0,2 g de palladium sur charbon dans 20 ml d'éthanol. On filtre le milieu réactionnel sur célite[™], on concentre le filtrat sous pression réduite et on purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en
20 éluant par un mélange méthanol:dichlorométhane (7,5:92,5). On isole 0,78 g de produit sous forme de base.
Rendement = 72 %

1.6. chlorhydrate de [2R-[1(S), 2 α , 4 β]]-1-[2-[[[3'-amino-2-
25 [(1-oxopropyl) amino][1,1'-biphényl]-3-yl]sulfonyl] amino]-5-(5-méthyl-1H-imidazol-4-yl)-1-oxopentyl]-4-éthylpipéridine-2-carboxylate d'éthyle (2:1)

On met en solution dans 8 ml d'acide chlorhydrique 0,1 N 0,2 g (0,3 mmoles) de [2R-[1(S), 2 α , 4 β]]-1-[2-[[[3'-amino-2-
30 [(1-oxopropyl) amino][1,1'-biphényl]-3-yl]sulfonyl] amino]-5-(5-méthyl-1H-imidazol-4-yl)-1-oxopentyl]-4-éthylpipéridine-2-carboxylate d'éthyle et on concentre sous pression réduite. On purifie le résidu obtenu par chromatographie sur colonne de phase type RP 18 en éluant par un mélange acétonitrile:eau
35 (3:7).

On obtient 0,18 g de produit.

Rendement = 82 %

Point de fusion = 175 °C

$[\alpha]_D^{20} = + 88^\circ$ (c = 0,2 ; méthanol)

Exemple 2 (composé 7)

chlorhydrate de [2R-[1(S), 2 α , 4 β]]-4-éthyl-1-[2-[[[3'-(éthylamino)-2-[(1-oxopropyl)amino][1,1'-biphényle]-3-yl]sulfonyl]amino]-5-(5-méthyl-1H-imidazol-4-yl)-1-oxopentyl]pipéridine-2-carboxylate d'éthyle (2:1)

A 0,18 g (0,27 mmoles) de [2R-[1(S), 2 α , 4 β]]-1-[2-[[[3'-amino-2-[(1-oxopropyl)amino][1,1'-biphényle]-3-yl]sulfonyl]amino]-5-(5-méthyl-1H-imidazol-4-yl)-1-oxopentyl]-4-éthylpipéridine-2-carboxylate d'éthyle on ajoute 22 μ l (0,4 mmole) d'acétaldéhyde, 30 mg de palladium sur charbon à 10 % et 10 ml d'éthanol. On laisse le mélange sous agitation pendant 8 heures sous une pression de 0,35 MPa (50 psi) et on filtre sur célite[™]. On concentre le filtrat sous pression réduite, on reprend le résidu dans 8 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 0,1 N dans l'isopropanol et on concentre sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de phase type RP 18 en éluant par un mélange acétonitrile:eau (3:7).

On obtient 0,15 g de produit.

Rendement = 60 %

Point de fusion = 160 °C

$[\alpha]_D^{20} = + 94^\circ$ (c = 0,2 ; méthanol)

Exemple 3 (composé no 6)

chlorhydrate de [2R-[1(S), 2 α , 4 β]]-1-[2-[[[2,3'-bis(acétylamino)[1,1'-biphényle]-3-yl]sulfonyl]amino]-5-(5-méthyl-1H-imidazol-4-yl)-1-oxopentyl]-4-éthylpipéridine-2-carboxylate d'éthyle (1:1)

30

3.1. sel de N,N-diéthyléthanamine de l'acide 2,3'-bis(diacétylamino)[1,1'-biphényle]-3-sulfonique

On chauffe pendant 18 heures à la température de reflux une solution de 2,5 g (5,8 mmoles) du sel de N,N-diéthyléthanamine de l'acide 2,3'-diamino[1,1'-biphényle]-3-sulfonique dans 60 ml d'anhydride acétique. On concentre le milieu réactionnel sous pression réduite et on purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange méthanol:dichlorométhane (5:95).

On obtient 2,5 g de produit sous forme d'une huile visqueuse que l'on utilise telle quelle dans l'étape suivante.

Rendement = 80 %

5 3.2. chlorure de 2,3'-bis(diacétylamino)[1,1'-biphényle]-3-sulfonyle

A une solution de 1,7 g (3,1 mmoles) de sel *N,N*-diéthyléthamine de l'acide 2,3'-bis(diacétylamino)[1,1'-biphényle]-3-sulfonique dans 7 ml de dichlorométhane, on ajoute, à 0 °C
10 sous azote, 0,73 g (3,5 mmoles) de pentachlorure de phosphore. On chauffe le mélange pendant 2 heures à la température de reflux puis on concentre sous pression réduite. On purifie le résidu ainsi obtenu par chromatographie sur colonne de florisil™ en éluant par de
15 l'acétate d'éthyle.

On obtient 0,68 g de produit sous forme d'une huile visqueuse que l'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

Rendement = 47 %

20 3.3. [2*R*-[1(*S*), 2 α , 4 β]]-1-[2-[[[2,3'-bis(diacétylamino)[1,1'-biphényl]-3-yl]sulfonyl]amino]-5-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-1-oxopentyl]-4-éthylpipéridine-2-carboxylate d'éthyle

A un mélange de 0,65 g (1,45 mmoles) de chlorure de
25 2,3'-bis(diacétylamino)[1,1'-biphényle]-3-sulfonyle et de 0,95 g (1,45 mmoles) de chlorhydrate de [2*R*-[1(*S*), 2 α , 4 β]]-1-[2-amino-5-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-1-oxopentyl]-4-éthylpipéridine-2-carboxylate d'éthyle, dans 3 ml de dichlorométhane, on ajoute à 0 °C sous azote, 0,52 ml
30 (3,6 mmoles) de triéthylamine. On laisse le mélange pendant 4 heures sous agitation à cette température puis on le concentre sous pression réduite. On reprend le résidu obtenu dans 100 ml d'acétate d'éthyle et on lave la solution successivement par 2 fois 50 ml d'une solution d'acide
35 chlorhydrique 0,5 N, 2 fois 50 ml d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et 50 ml d'une solution saturée de chlorure de sodium. Finalement on la sèche sur sulfate de magnésium puis on concentre sous pression réduite. On obtient 1,2 g de produit sous forme d'une huile visqueuse

que l'on utilise telle quelle dans l'étape suivante.

Rendement = 80 %

3.4. chlorhydrate de [2R-[1(S), 2 α , 4 β]]-1-[2-[[[2,3'-bis
5 (acétylamino)[1,1'-biphényl]-3-yl]sulfonyl]amino]-5-(5-
méthyl-1H-imidazol-4-yl)-1-oxopentyl]-4-éthylpipéridine-
2-carboxylate d'éthyle (1:1)

On chauffe pendant 8 heures à la température de reflux une
solution de 1,2 g (1,16 mmoles) de [2R-[1(S), 2 α , 4 β]]-1-[2-
10 [[[2,3'-bis (diacétylamino)[1,1'-biphényl]-3-yl]sulfonyl]
amino]-5-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1H-imidazol-4-yl]-1-
oxopentyl]-4-éthylpipéridine-2-carboxylate d'éthyle dans
30 ml d'acide acétique et 10 ml d'eau puis on concentre le
milieu réactionnel sous pression réduite.

15 On reprend le résidu dans 20 ml d'une solution d'acide
chlorhydrique 0,1 N dans l'isopropanol et on concentre sous
pression réduite. On purifie le résidu ainsi obtenu par
chromatographie sur colonne de phase de type RP 18 en éluant
par un mélange eau:acétonitrile (6:4).

20 On obtient 0,4 g de produit sous forme de poudre blanche.

Rendement = 47 %

Point de fusion = 136-140 °C

$[\alpha]_D^{20} = + 100^\circ$ (c = 0,2 ; méthanol)

25 Exemple 4 (composé no 8)

chlorhydrate de [2R-[1(S), 2 α , 4 β]]-4-éthyl-1-[5-(5-méthyl-
1H-imidazol-4-yl)-1-oxo-2-[[[2-[(1-oxopropyl)amino]-3-
(pyrimidin-2-yl)phényl]sulfonyl]amino]pentyl]pipéridine-2-
carboxylate d'éthyle (1:1)

30

4.1. sel de N,N-diéthyléthanamine de l'acide 2-[bis(1-
oxopropyl)amino]-5-bromo-3-iodobenzènesulfonique

On chauffe pendant 16 heures à la température de reflux une
solution de 31,7 g (66 mmoles) de sel de N,N-diéthylétha-
35 namine de l'acide 2-amino-5-bromo-3-iodobenzènesulfonique
dans 114 ml (1,32 moles) de chlorure de propionyle. On
concentre le milieu réactionnel sous pression réduite et on
cristallise le résidu brut dans 100 ml d'acétate d'éthyle.

On obtient 32,5 g de produit sous forme de cristaux blancs.

Rendement = 84 %

Point de fusion = 124-128 °C

5 4.2. chlorure de 2-[bis(1-oxopropyl)amino]-5-bromo-3-iodobenzènesulfonyle

A une solution de 32,5 g (55 mmoles) de sel de *N,N*-diéthyléthamine de l'acide 2-[bis(1-oxopropyl)amino]-5-bromo-3-iodobenzènesulfonique dans le dichlorométhane, on
10 ajoute par petites quantités, à 0 °C sous azote, 16,8 g (82,4 mmoles) de pentachlorure de phosphore. On laisse la température du milieu réactionnel revenir à la température ambiante et on chauffe le mélange pendant 4 heures à la température de reflux. On verse 200 ml d'éther, on filtre et
15 on concentre le filtrat sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de florisil™ en éluant par un mélange éther/hexane (2:8). On recristallise le produit dans un mélange éther/pentane.

On obtient 12 g de produit sous forme de cristaux blancs.

20 Rendement = 43 %

Point de fusion = 127-132 °C

4.3. [2*R*-[1(*S*), 2 α , 4 β]]-1-[2-[[[5-bromo-3-iodo-2-[(1-oxopropyl)amino]phényl]sulfonyl]amino]-5-[5-méthyl-1-
25 (triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-1-oxopentyl]-4-éthylpipéridine-2-carboxylate d'éthyle

A une solution de 1,28 g (2 mmoles) de chlorhydrate de [2*R*-[1(*S*), 2 α , 4 β]]-1-[2-amino-5-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-1-oxopentyl]-4-éthylpipéridine-2-
30 carboxylate d'éthyle dans 4 ml de dichlorométhane, on ajoute successivement à 0 °C sous azote, 1,02 g (2 mmoles) de chlorure de 2-[bis(1-oxopropyl)amino]-5-bromo-3-iodobenzènesulfonyle puis goutte à goutte 0,69 ml (5 mmoles) de triéthylamine. On laisse le milieu réactionnel pendant
35 6 heures sous agitation à 0 °C puis on ajoute 100 ml d'acétate d'éthyle. Ensuite on le lave successivement avec 2 fois 50 ml d'acide chlorhydrique 0,5 N, 50 ml d'une solution saturée d'hydrogencarbonate de sodium et 50 ml d'une solution saturée en chlorure de sodium. Finalement on

sèche sur sulfate de magnésium et on concentre sous pression réduite. On obtient 2,1 g de produit sous forme d'une huile visqueuse que l'on reprend dans 100 ml de tétrahydrofurane et que l'on traite à 0 °C par de l'ammoniac gaz. On laisse le milieu réactionnel sous agitation pendant 2 heures à cette température et on concentre sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange dichlorométhane/méthanol (98:2). On obtient 1,4 g de produit sous forme d'une huile visqueuse que l'on utilise telle quelle dans l'étape suivante.

Rendement = 70 %

4.4. [2R-[1(S), 2 α , 4 β]]-1-[2-[[[5-bromo-2-[(1-oxopropyl) amino]-3-(pyrimidin-2-yl)phényl]sulfonyl]amino]-5-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-1-oxopentyl]-4-éthylpipéridine-2-carboxylate d'éthyle

On chauffe pendant 7 heures sous argon à 80 °C un mélange de 0,24 g (0,65 mmole) de 2-(tributylstannyl)pyrimidine, 0,5 g (0,5 mmole) de [2R-[1(S), 2 α , 4 β]]-1-[2-[[[5-bromo-3-iodo-2-[(1-oxopropyl) amino]phényl]sulfonyl]amino]-5-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-1-oxopentyl]-4-éthylpipéridine-2-carboxylate d'éthyle, 0,015 g (0,08 mmole) de iodure de cuivre, 0,048 g (0,16 mmole) de triphénylarsine et 0,05 g (0,04 mmole) de palladium bis(dibenzylidèneacétone) dans 1,5 ml de diméthylformamide. On concentre le milieu réactionnel sous pression réduite et on purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange de méthanol/dichlorométhane (3/97). On obtient 0,36 g de produit sous forme d'une huile visqueuse que l'on utilise telle quelle dans l'étape suivante.

Rendement = 72 %

4.5. [2R-[1(S), 2 α , 4 β]]-1-[2-[[[5-bromo-2-[(1-oxopropyl) amino]-3-(pyrimidin-2-yl)phényl]sulfonyl]amino]-5-[5-méthyl-1*H*-imidazol-4-yl]-1-oxopentyl]-4-éthylpipéridine-2-carboxylate d'éthyle

On chauffe à 100 °C pendant 1,5 heures 0,78 g (0,8 mmole) de [2R-[1(S), 2 α , 4 β]]-1-[2-[[[5-bromo-2-[(1-oxopropyl) amino]-3-(pyrimidin-2-yl)phényl]sulfonyl]amino]-5-[5-méthyl-1-

(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-1-oxopentyl]-4-éthylpipéridine-2-carboxylate d'éthyle dans un mélange de 25 ml d'acide acétique et 8 ml d'eau, puis on concentre le milieu réactionnel sous pression réduite. On reprend le

5 résidu par 50 ml de dichlorométhane, on neutralise la solution par un courant d'ammoniac et on la concentre sous pression réduite. On purifie le résidu ainsi obtenu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange méthanol/dichlorométhane (5/95).

10 On isole 0,38 g de produit sous forme d'une huile visqueuse que l'on utilise telle quelle dans l'étape suivante.
Rendement = 65 %

4.6. chlorhydrate de [2*R*-[1(*S*), 2 α , 4 β]]-4-éthyl-1-[5-(5-méthyl-1*H*-imidazol-4-yl)-1-oxo-2-[[[2-[(1-oxopropyl)amino]-3-(pyrimidin-2-yl)phényl]sulfonyl]amino]pentyl]pipéridine-2-carboxylate d'éthyle (1:1)

15 On chauffe pendant 4 heures à la température de reflux un mélange de 0,38 g (0,52 mmole) de [2*R*-[1(*S*), 2 α , 4 β]]-1-[2-[[[5-bromo-2-[(1-oxopropyl)amino]-3-(pyrimidin-2-yl)phényl]sulfonyl]amino]-5-[5-méthyl-1*H*-imidazol-4-yl]-1-oxopentyl]-4-éthylpipéridine-2-carboxylate d'éthyle, 0,65 g (10,4 mmoles) de formiate d'ammonium et 0,038 g de palladium sur charbon à 10 %, dans 8 ml de méthanol et 0,2 ml d'acide acétique. On

20 dilue le mélange par addition de 100 ml de dichlorométhane, on filtre sur fritté et on concentre le filtrat sous pression réduite. On reprend le résidu dans 50 ml de dichlorométhane, on neutralise la solution obtenue par un courant d'ammoniac et on concentre sous pression réduite. On purifie le résidu

30 par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange méthanol/dichlorométhane (5/95).
On prépare le chlorhydrate par addition de 9 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 0,1 N dans l'isopropanol à 0,24 g (0,37 mmole) de base puis concentration sous pression

35 réduite.

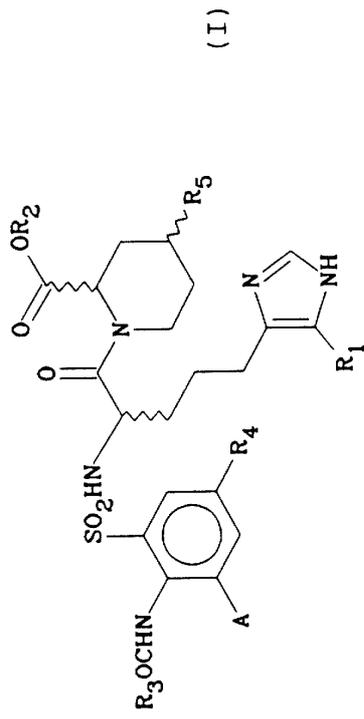
On obtient 0,24 g de produit sous forme de chlorhydrate.

Rendement = 70 %

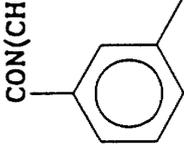
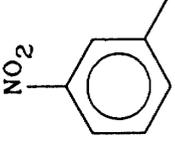
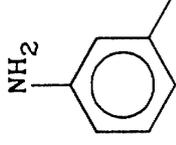
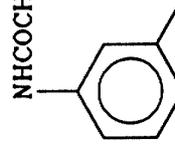
Point de fusion = 105-110 °C

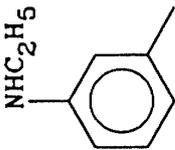
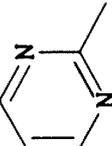
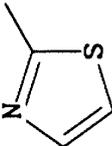
$[\alpha]_D^{20} = -8$ (c = 0,2 ; méthanol)

Tableau



NO	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	A	Sol	F (° C)	[α] _D ²⁰ (°)
1	-CH ₃	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	-H	-C ₂ H ₅		chlor. (1:1)	150	+ 50
2	-CH ₃	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	-H	-C ₂ H ₅		chlor. (1:1)	110-114	+ 82

No	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	A	Sol	F (° C)	[α] _D ²⁰ (°)
3	-CH ₃	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	-H	-C ₂ H ₅	 <chem>CN(C)C(=O)c1cccc(C)c1</chem>	chlor. (1:1)	94-98	+ 33
4	-CH ₃	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	-H	-C ₂ H ₅	 <chem>CN(C)C(=O)c1cccc(C)[N+](=O)[O-]</chem>	chlor. (1:1)	93-97	+ 68
5	-CH ₃	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	-H	-C ₂ H ₅	 <chem>CN(C)C(=O)c1cccc(C)N</chem>	chlor. (2:1)	175	+ 88
6	-CH ₃	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-H	-C ₂ H ₅	 <chem>CN(C)C(=O)c1cccc(C)c1NC(=O)c2ccccc2C</chem>	chlor. (1:1)	136-140	+ 100

NO	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	A	Sel	F (° C)	$[\alpha]_D^{20}$ (°)
7	-CH ₃	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	-H	-C ₂ H ₅		chlor. (2:1)	160	+ 94
8	-CH ₃	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	-H	-C ₂ H ₅		chlor. (1:1)	105-110	- 8
9	-CH ₃	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	-H	-C ₂ H ₅		chlor. (1:1)	115-120	+ 41

Légende du tableau :

dans la colonne "Sel" :

"chlor." représente un chlorhydrate ; les rapports entre parenthèses représentent le rapport (acide:base) et l'absence de mention correspond au produit sous forme de base.

dans la colonne " $[\alpha]_D^{20}$ " :

c = 0,2 ; solvant = méthanol

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

5

1. Détermination des constantes d'inhibition (K_i) vis à vis de la thrombine

Sur une microplaque de 96 puits, on dépose dans chaque puits 25 μ l d'une solution de composé à tester (on étudie 7 concentrations), 50 μ l d'une solution de substrat chromogène (on étudie 2 concentrations ; S2238 Chromogénix™) en solution dans du tampon Tris à pH 7,5 (Tris 50 mM, NaCl 100 mM et BSA 0,1 %) et finalement 25 μ l d'une solution de thrombine à 300 U/ml. On suit la libération de 4-nitroaniline à 405 nm à l'aide d'un lecteur de plaques.

On détermine le K_i par la méthode de Dixon.

Les composés de l'invention sont des inhibiteurs de la thrombine et leur K_i est compris entre 0,001 et 100 μ M.

20 2. Coagulation du plasma de rat par la thrombine humaine ex-vivo

On traite des rats mâles CD pesant 150 à 200 g avec le composé à tester ou avec le véhicule, par voie i.v., orale ou sous-cutanée. Ensuite on anesthésie les animaux au Nembutal™ (60 mg/kg ; 0,1 ml/kg), on prélève le sang sur du citrate trisodique à 3,8% (1 vol/9 vol de sang) au niveau du sinus rétro-orbital et on prépare le plasma par centrifugation à 3600 g pendant 15 minutes à la température ambiante. On incube alors à 37 °C, 200 μ l de plasma avec 200 μ l d'une solution de thrombine humaine, la concentration finale en thrombine humaine étant de 0,75 unités NIH/ml et on note le temps de coagulation. L'effet anticoagulant est exprimé par la dose qui augmente le temps de coagulation de 100 %.

Ils inhibent la coagulation du plasma de rat à des doses de 0,01 à 5 mg/kg i.v. Ils sont également actifs par les voies orale et sous-cutanée.

35

3. Agrégation des plaquettes de lapin induite par la thrombine humaine.

On prélève le sang par ponction cardiaque sur du citrate trisodique à 3,8 % (1 vol/9 vol de sang). On le centrifuge à 5 250 g pendant 10 minutes. On prélève le plasma riche en plaquettes (P₃P) ainsi obtenu et on réalise la numération des plaquettes.

Au P₃P, on ajoute 2 ng/ml de prostacycline en solution dans du tampon tris à pH 9,0 glacé. On centrifuge à 110 g, pendant 10 10 minutes et on décante. On ajoute à nouveau de la prostacycline, en solution dans de l'hydroxyde de sodium 50 mM à pH 12, de manière à avoir une concentration finale de 200 ng/ml. On centrifuge à nouveau le P₃P à 800 g pendant 10 minutes. On élimine le plasma pauvre en plaquettes et on 15 met le culot en suspension dans un volume de tyrode contenant 200 ng/ml de prostacycline, volume égal au volume initial de P₃P. On centrifuge cette suspension à 800 g pendant 10 minutes. On recommence une seconde fois et dans les mêmes 20 conditions, la mise en suspension du culot et la centrifugation. On remet le culot final en suspension dans une solution de tyrode sans prostacycline et on laisse au repos pendant 2 heures pour permettre l'élimination complète de la prostacycline. On induit l'agrégation de ces plaquettes avec de la thrombine humaine à la concentration finale de 25 0,3 unités NIH/ml. On enregistre les variations de densité optique au moyen d'un agrégomètre à 4 canaux. On ajoute le composé à tester ou son véhicule à la suspension de plaquettes (volume maximal ajouté de 3 µl), 2 minutes avant l'addition de thrombine. On détermine la concentration qui 30 inhibe l'agrégation de 50 % (CI₅₀).

Les composés de l'invention peuvent être utiles dans toutes les indications cliniques liées à la thrombose ou dans celles où des complications thrombotiques pourraient intervenir.

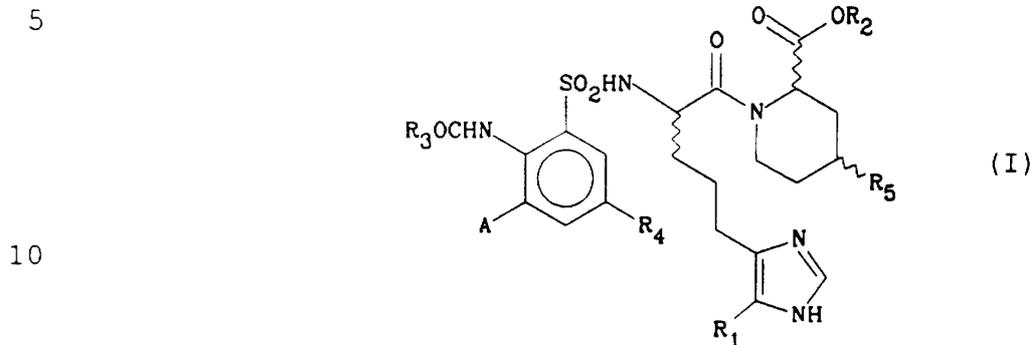
35

A cet effet ils peuvent être présentés sous toutes formes appropriées à l'administration orale, parentérale ou intraveineuse, telles que comprimés, dragées, gélules, capsules, suspensions ou solutions buvables ou injectables,

etc. en association avec des excipients convenables. Toutes ces formes sont dosées pour permettre une administration de 1 à 1000 mg par jour et par patient, en une ou plusieurs doses.

Revendications

1. Composés de formule (I)



dans laquelle

15 R_1 représente soit un atome d'hydrogène, soit un groupe (C_1-C_4) alkyle,

R_2 représente soit un atome d'hydrogène, soit un groupe (C_1-C_4) alkyle droit ou ramifié,

R_3 représente un groupe (C_1-C_7) alkyle droit ou ramifié,

20 R_4 représente soit un atome d'hydrogène, soit un atome d'halogène,

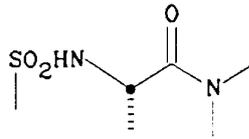
R_5 représente un groupe (C_1-C_4) alkyle droit ou ramifié et

A représente un groupe phényle, pyrimidyle ou thiazolyle, les
dits groupes pouvant être substitués par un ou plusieurs
substituants choisis parmi les groupes formyle, $-CH_2OR_{10}$,
25 $-CH_2OCOR_{10}$, $-CH_2OCONR_{10}R_{11}$, $-COOR_{10}$, $-CONR_{10}R_{11}$, nitro, $NR_{10}R_{11}$,
 $-NHCOR_{10}$, $-NH(CH_2)_nOR_{10}$ avec R_{10} et R_{11} étant chacun
indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un
groupe (C_1-C_4) alkyle droit ou ramifié et n compris entre 0
et 6,

30 sous forme de bases libres ou de sels d'addition à des acides pharmaceutiquement acceptables.

2. Composés selon la revendication 1 caractérisés en ce que
la configuration préférentielle du groupe pipéridinyle est
35 $[2R, 4R]$.

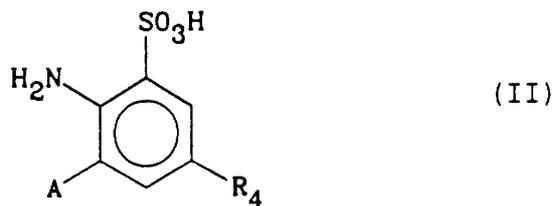
3. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 2
caractérisés en ce que la configuration de la partie acide
aminé centrale



5

est [S].

4. Procédé de préparation des composés selon la revendication
1 caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de
10 formule (II)



15

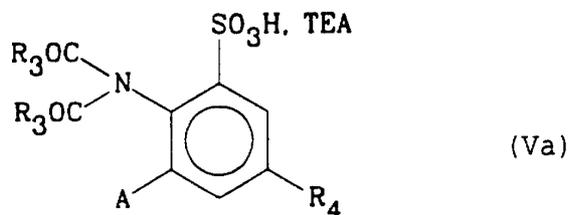
dans laquelle A et R₄ sont tels que définis dans la
revendication 1 avec de la triéthylamine pour former un sel
20 de triéthylamine que l'on fait réagir un chlorure d'acide de
formule (IIIa)



25 ou avec un anhydride de formule (IIIb)

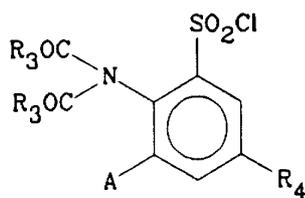


et on obtient un imide symétrique de formule (Va)
30



35

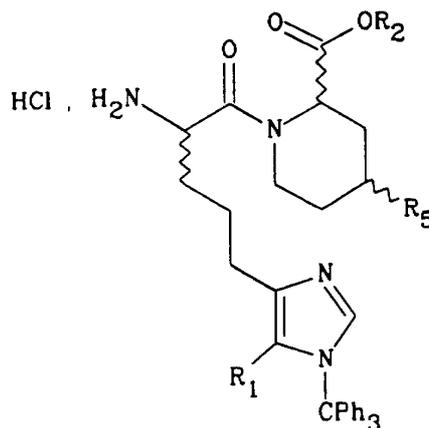
que l'on traite par du pentachlorure de phosphore pour
obtenir un composé de formule (VIa).



(VIa)

5

sur lequel on fait réagir le chlorhydrate de l'amine de formule (VII)



(VII)

10

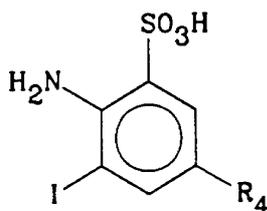
15

20

dans laquelle R_1 et R_5 sont tels que définis dans la revendication 1 et R_2 représente un groupe (C₁-C₄)alkyle droit ou ramifié

puis on traite en milieu acide et on obtient un composé de formule (Ia) (dans laquelle R_2 représente un groupe (C₁-C₄)alkyle droit ou ramifié) que l'on saponifie si on souhaite obtenir un composé de formule (I) dans laquelle R_2 représente un atome d'hydrogène.

5. Procédé de préparation des composés selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (IIb)



(IIb)

35

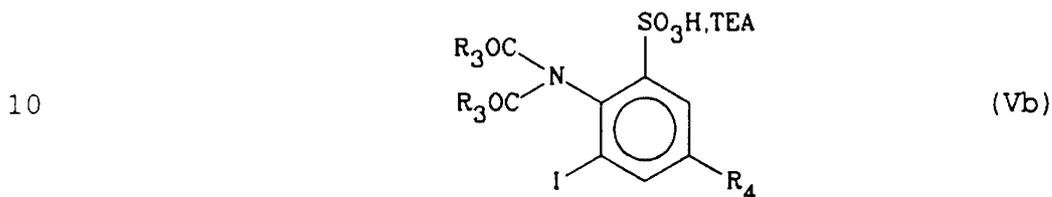
dans laquelle R_4 représente un atome d'halogène avec de la

triéthylamine et on fait réagir le sel ainsi obtenu avec un chlorure d'acide de formule (IIIa)



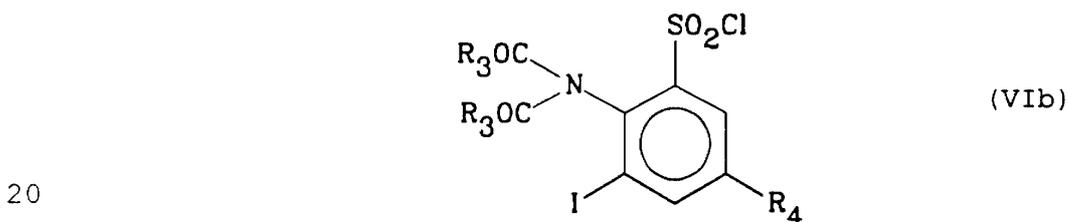
5

et on obtient un composé de formule (Vb)



à partir duquel on prépare un composé de formule (VIb)

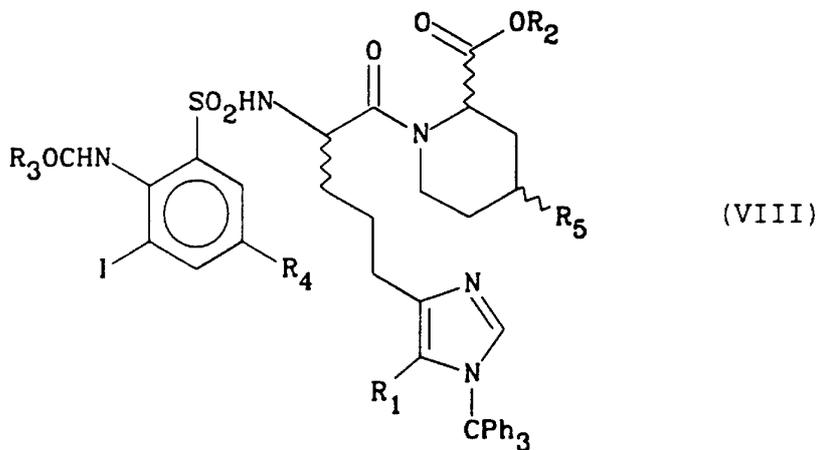
15



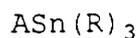
par action du pentachlorure de phosphore puis on fait réagir le composé (VIb) avec le chlorhydrate de l'amine de formule (VII) puis on traite en milieu basique et on obtient un composé de formule (VIII)

30

35

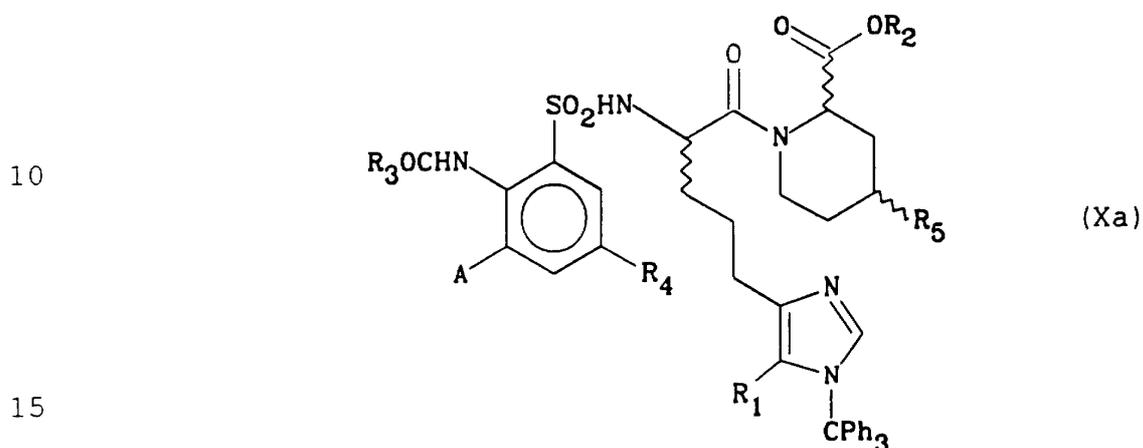


que l'on fait réagir avec un composé de formule (IX)



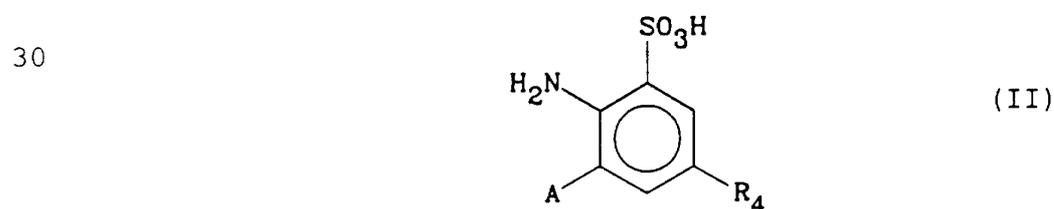
(IX)

dans laquelle A est tel que défini dans la revendication 1 et
 R est un groupe (C₁-C₄)alkyle, pour former un composé de
 5 formule (Xa)



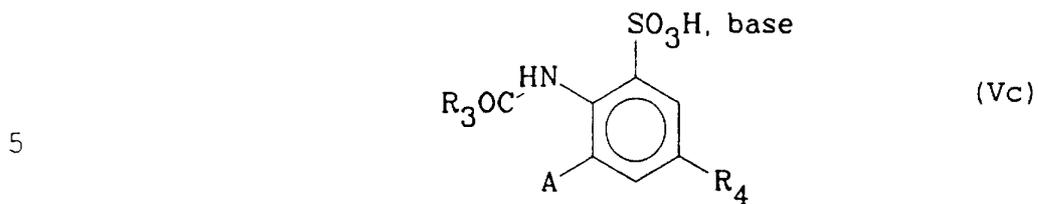
que l'on chauffe à la température de reflux en milieu acide,
 et on obtient un composé de formule (Ia) dans laquelle R₄
 représente un atome d'halogène, composé que l'on soumet à une
 20 hydrogénolyse si l'on souhaite obtenir un composé de formule
 (Ia) dans laquelle R₄ est un atome d'hydrogène, puis que l'on
 saponifie si l'on veut préparer un composé de formule (I)
 dans laquelle R₂ représente un atome d'hydrogène.

25 6. Procédé de préparation des composés selon la revendication
 1 caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de
 formule (II)

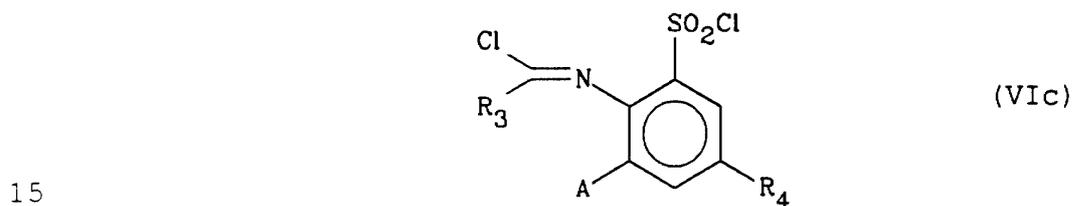


35 dans laquelle A et R₄ sont tels que définis dans la
 revendication 1 avec un chlorure d'acide de formule (IIIa)

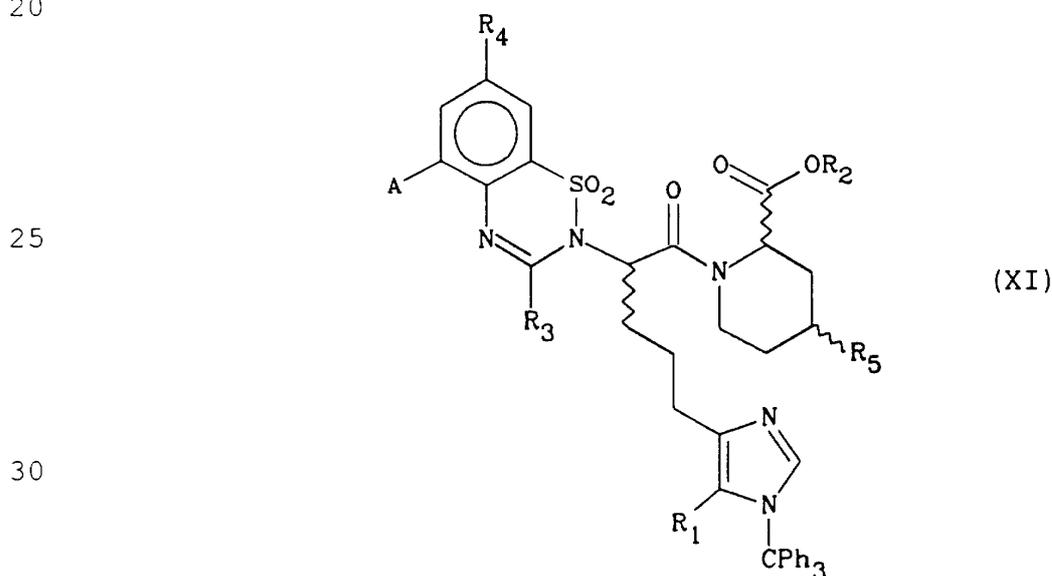
en présence d'une base et on obtient un amide de formule (Vc)



10 sous forme de sel basique que l'on traite par du pentachlorure de phosphore pour obtenir un composé de formule (VIc)

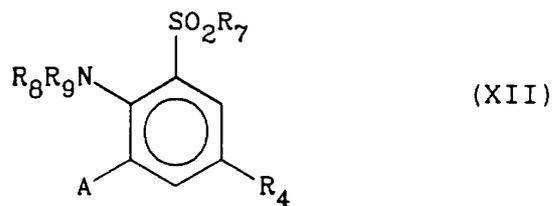


20 sur lequel on fait réagir le chlorhydrate de l'amine de formule (VII) pour préparer un composé de formule (XI)



35 que l'on traite par de l'acide acétique pour obtenir un composé de formule (Ia) (dans laquelle R₂ représente un groupe (C₁-C₄)alkyle droit ou ramifié) que l'on saponifie si l'on veut préparer un composé de formule (I) dans laquelle R₂ représente un atome d'hydrogène.

7. Composés de formule (XII)



dans laquelle
 A et R₄ sont tels que définis dans la revendication 1 et
 10 quand R₇ représente un atome de chlore, R₈ et R₉ représentent
 chacun un groupe -COR₃ (où R₃ est tel que défini dans la
 revendication 1) ou forment ensemble un groupe =Cl(R₃) et
 quand R₇ représente un groupe hydroxy, R₈ représente un atome
 d'hydrogène ou un groupe -COR₃ et R₉ un groupe -COR₃, R₃
 15 étant tel que défini dans la revendication 1,
 utiles comme intermédiaires de synthèse des composés selon la
 revendication 1.

8. Médicament caractérisé en ce qu'il contient un composé
 20 selon l'une quelconque des revendications 1 à 3.

9. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle
 contient un composé selon l'une quelconque des revendications
 1 à 3 en association avec tout excipient pharmaceutiquement
 25 acceptable.

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
E	EP 0 718 307 A (SYNTHELABO) 26 Juin 1996 * le document en entier * ---	1-9
A	FR 2 727 413 A (SYNTHELABO) 31 Mai 1996 * le document en entier * ---	1-9
A,D	EP 0 713 865 A (SYNTHELABO) 29 Mai 1996 * le document en entier * ---	4-7
A,D	EP 0 643 047 A (SYNTHELABO) 15 Mars 1995 * le document en entier * -----	4,5
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. CL. 6)
		C07D A61K
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
11 Février 1997		Bosma, P
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>		

1
EPO FORM 1500 03.82 (F04C11)