



## (12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 27149 A1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/4168; A61K 31/4184; A61P 11/00; C07D 235/00; A61P 33/14; C07D 233/50; A61P 25/00**
- (43) Date de publication : **03.01.2005**

- 
- (21) N° Dépôt : **27709**
- (22) Date de Dépôt : **01.06.2004**
- (30) Données de Priorité : **21.12.2001 DE 101 63 239.8**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/EP02/13921 09.12.2002**
- (71) Demandeur(s) : **SANOFI - AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH, BRUNINGSTRASSE 50 65929 FRANKFURT (DE)**
- (72) Inventeur(s) : **HOFMEISTER, armin ; LANG, Hans-Jochen ; HEINELT, Uwe ; WIRTH, Klaus**
- (74) Mandataire : **CABINET AKSIMAN**

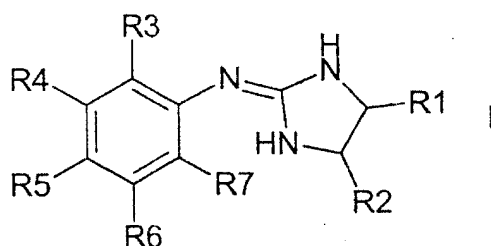
- 
- (54) Titre : **LES IMIDAZOLIDINES SUBSTITUES, LA METHODE DE LEUR PRODUCTION, LEUR UTILISATION COMME UN MEDICAMENT OU COMME UN MOYEN DE DIAGNOSTIQUE ET LE MEDICAMENT QUI CONTIENT LES IMIDAZOLIDINES SUBSTITUES**
- (57) Abrégé : L'INVENTION CONCERNE DE NOUVEAUX COMPOSÉS DU TYPE DES IMIDAZOLIDINES DE FORMULE (I), DANS LAQUELLE R1 À R7 ONT LES SIGNIFICATIONS INDICÉES DANS LES REVENDICATIONS. CES COMPOSÉS CONSTITUENT DES INHIBITEURS PUISSANTS DE L'ÉCHANGEUR NA<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> (NHE), EN PARTICULIER DU NHE3. LESDITS COMPOSÉS SERVENT À PRODUIRE UN MÉDICAMENT DESTINÉ À TRAITER OU PRÉVENIR DES TROUBLES DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL, DU LIPOMÉTABOLISME OU DE LA FONCTION BILIAIRE ET DES INFECTIONS ECTOPARASITAIRES ET À AMÉLIORER LA COMMANDE RESPIRATOIRE. ILS SONT UTILISÉS POUR TRAITER DES PROBLÈMES RESPIRATOIRES LIÉS AUX MALADIES ET ÉTATS CLINIQUES SUIVANTS : TROUBLE DE LA COMMANDE RESPIRATOIRE CENTRALE (P. EX.

APNÉE CENTRALE DU SOMMEIL, MORT SUBITE DU NOURRISSON, HYPOXIE POSTOPÉRATOIRE), TROUBLES RESPIRATOIRES D'ORIGINE MUSCULAIRE, TROUBLES RESPIRATOIRES À LA SUITE D'UNE RESPIRATION ARTIFICIELLE DE LONGUE DURÉE, TROUBLES RESPIRATOIRES LORS DE L'ADAPTATION À DES ZONES DE HAUTE MONTAGNE, FORME OBSTRUCTIVE ET FORME MIXTE D'APNÉE DU SOMMEIL, MALADIES PULMONAIRES AIGUËS ET CHRONIQUES AVEC HYPOXIE ET HYPERCAPNIE. CES COMPOSÉS AUGMENTENT PAR AILLEURS LE TONUS MUSCULAIRE DES VOIES RESPIRATOIRES SUPÉRIEURES, CE QUI PERMET DE TRAITER LE RONFLEMENT.

**Description**

**Les imidazolidines substitués, la méthode de leur production, leur utilisation comme un médicament ou comme un moyen de diagnostique et le médicament qui contient les imidazolidines substitués**

L'invention concerne les imidazolidines substitués de la formule I,



Dans laquelle

R1 et R2

10 sont indépendamment l'un de l'autre CN, alkyle  $-(C_1-C_5)$ , alkényle  $-(C_2-C_5)$ , alkynyl  $-(C_2-C_5)$ , cycloalkyl  $(C_3-C_6)$  ou cycloalkenyl  $-(C_4-C_6)$

où toutes les chaînes de carbone et les anneaux de carbone sont non substitués ou sont indépendamment l'un de l'autre, substitués par 1 – 11 des atomes de fluorine ou par deux radicaux choisis du groupe qui

15 consiste en OH,  $NH_2$ ,  $NHCH_3$ ,  $N(CH_3)_2$  et  $OCH_3$  ;

Ou

R1 et R2

jointes aux deux atomes de carbone auxquels ils sont attachés forment un anneau de carbone de cinq à huit membres saturé ou non saturé,

20 mais sans aucune liaison double entre les deux atomes de carbone auxquels R1 et R2 sont attachés,

et

où l'anneau est non substitué ou substitué par 1 – 12 atomes de fluorine ou par deux radicaux choisis du groupe qui consiste en  $CH_3$  et

25  $OCH_3$  ;

93 JAN 2005  
 CABINET AKSIMAN  
 CONSEIL EN PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
 105 Bd. Royal El Miskini  
 CASABLANCA - MAROC  
 Tél/Fax: (212.22) 31.05.50 / 31.04.51  
 9.2149

R3 est

F, Cl, Br, I, alkyle  $-(C_1-C_4)$ , alkényle  $-(C_1-C_4)$ , cycloalkyle  $-(C_3-C_6)$ , OH, alkoxy  $-(C_1-C_4)$ , Ophényle, CN, NO<sub>2</sub> ou NH<sub>2</sub> ;

5 où le phényle est non substitué ou substitué par deux radicaux choisis du groupe qui consiste en CH<sub>3</sub>, F, Cl, Br, I, OH et OCH<sub>3</sub> ;

et

où les chaînes de carbone ou les anneaux de carbone sont non substitués ou substitués par 1 – 11 des atomes de fluorine ;

R4 et R6

10 sont indépendamment l'un de l'autre H, F, Cl, Br, I, alkyle  $-(C_1-C_4)$ , alkényle  $-(C_1-C_4)$ , cycloalkyle  $-(C_3-C_6)$ , OH, alkoxy  $-(C_1-C_4)$ , CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, alkylamino  $-(C_1-C_4)$  ou dialkylamino  $-(C_1-C_4)$  ;

où les chaînes de carbone ou les anneaux de carbone sont non substitués ou substitués par 1 – 11 des atomes de fluorine ;

15 R7 est

H, F, Cl, Br, I, alkyle  $-(C_1-C_4)$ , alkényle  $-(C_1-C_4)$ , cycloalkyle  $-(C_3-C_6)$ , OH, alkoxy  $-(C_1-C_4)$ , CN, NO<sub>2</sub> ou NH<sub>2</sub> ;

où les chaînes de carbone et les anneaux de carbone sont non substitués ou substitués par 1 – 11 des atomes de fluorine ;

20 et leurs sels acceptables au niveau pharmaceutique et les sels acides trifluoroacétiques.

La préférence est donnée aux composés de la formule I dans laquelle

R1 et R2

25 sont indépendamment l'un de l'autre alkyle  $-(C_1-C_5)$ , alkényle  $-(C_2-C_5)$ , alkynyle  $-(C_2-C_5)$ , cycloalkyle  $-(C_3-C_6)$  ou cycloalkényle  $-(C_4-C_6)$ ,

où toutes les chaînes de carbone et les anneaux de carbone sont non substitués ou indépendamment l'un de l'autre, substitués par 1 – 11 des atomes de fluorine ou par deux radicaux choisis du groupe qui

30 consiste en NHCH<sub>3</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> et OCH<sub>3</sub> ;

Ou

R1 et R2

ensemble avec les deux atomes de carbone auxquels ils sont attachés forment un anneau de carbone de cinq à huit membres saturé ou non saturé, mais sans aucune liaison double entre les deux atomes de carbone auxquels R1 et R2 sont attachés,

5

et

où l'anneau est non substitué ou substitué par 1 – 12 atomes de fluorine ou par deux radicaux choisis du groupe qui consiste en CH<sub>3</sub> et OCH<sub>3</sub> ;

R3 est

10

F, Cl, Br, I, alkyle -(C<sub>1</sub> –C<sub>4</sub>), alkényle -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cycloalkyle -(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), OH, alkoxy -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), Ophényle, CN, NO<sub>2</sub> ou NH<sub>2</sub> ;

où le phényle est non substitué ou substitué par deux radicaux choisis du groupe qui consiste en CH<sub>3</sub>, F, Cl, Br, OH et OCH<sub>3</sub> ;

et

15

où les chaînes de carbone ou les anneaux de carbone sont non substitués ou substitués par 1 – 11 des atomes de fluorine ;

R4 et R6

sont indépendamment l'un de l'autre H, F, Cl, Br, CH<sub>3</sub>, OH, OCH<sub>3</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NHCH<sub>3</sub>, N (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,

20

où les groupes de méthyle sont non substitués ou substitués par 1 – 3 des atomes de fluorine ;

R7 est

H, F, Cl, Br, I, alkyle -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alkényle -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cycloalkyle -(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), OH, alkoxy -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), CN, NO<sub>2</sub> ou NH<sub>2</sub> ;

25

où les chaînes ou les anneaux de carbone sont non substitués ou substitués par 1 – 11 des atomes de fluorine ;

et leurs sels acceptables au niveau pharmaceutique et les sels d'acide trifluoroacétique.

30 Une préférence toute particulière est accordée aux composés suivants de la formule I :

Trans -(2-chloro -6-trifluorométhylephényle) -(octahydrobenzimidazole -2-ylidene) hydrochlorure aminé,

- (S, S) -(2,6-dichlorophényle) -( octahydrobenzimidazole -2-ylidene) -sel d'acide trifluoroacétique aminé,  
 cis -(2,6-dichlorophényle) -( octahydrobenzimidazole -2-ylidene) -sel d'acide trifluoroacétique aminé,
- 5 (R, R) -(2,6-dichlorophényle) -(octahydrobenzimidazol -2-ylidene) sel d'acide trifluoroacétique aminé,  
 trans -(octahydrobenzimidazol -2-ylidene) -(2-phénoxyphényle) hydrochlorure aminé,  
 trans -(2,6-dichlorophényle) -(4,5-diisopropylimidazolidine -2-ylidene) hydrochlorure aminé,
- 10 trans -(2,6-dichlorophényle) -(4,5-dicyclopropylimidazolidine -2-ylidene) sel d'acide trifluoroacétique aminé, cis -(2,6-dichlorophényle) -( 4,5-dicyclopropylimidazolidine -2-ylidene) hydrochlorure aminé,  
 trans -(2,6-dichlorophényle) -(4,5-diéthylimidazolidine -2-ylidene) hydrochlorure aminé, (2,6-dichlorophényle) -(4,5-diméthylimidazolidin -2-ylidene) sel d'acide
- 15 nitrique aminé,  
 trans -(2,6-dichlorophényle) -(hexahydrocyclopentaimidazol -2-ylidene) sel d'acide trifluoroacétique aminé.

Une préférence exceptionnelle est accordée aux composés suivants de la formule I :

- 20 (S,S) -(2,6-dichlorophényle) -(octahydrobenzimidazol -2-ylidene) sel d'acide trifluoroacétique aminé,  
 cis -(2,6-dichlorophényle) -(octahydrobenzimidazol -2-ylidene) sel d'acide trifluoroacétique aminé,  
 (R,R) -(2,6-dichlorophényle) -(octahydrobenzimidazol -2-ylidene) sel d'acide
- 25 trifluoroacétique aminé,  
 trans -(2,6-dichlorophényle) -(4,5-diisopropylimidazolidine -2-ylidene) hydrochlorure aminé,  
 trans -(2,6-dichlorophényle) -(4,5-dicyclopropylimidazolidine -2-ylidene) sel d'acide trifluoroacétique aminé, cis -(2,6-dichlorophényle) -(4,5-dicyclopropylimidazolidine -2-
- 30 ylidene) hydrochlorure aminé, trans -(2,6-dichlorophényle) -(4,5-diéthylimidazolidine -2-ylidene) hydrochlorure aminé, (2,6-dichlorophényle) -(4,5-diméthylimidazolidine -2-ylidene) sel d'acide nitrique aminé, trans -(2,6-dichlorophényle) -  
 (hexahydrocyclopentaimidazol -2-ylidene) sel d'acide trifluoroacétique aminé.

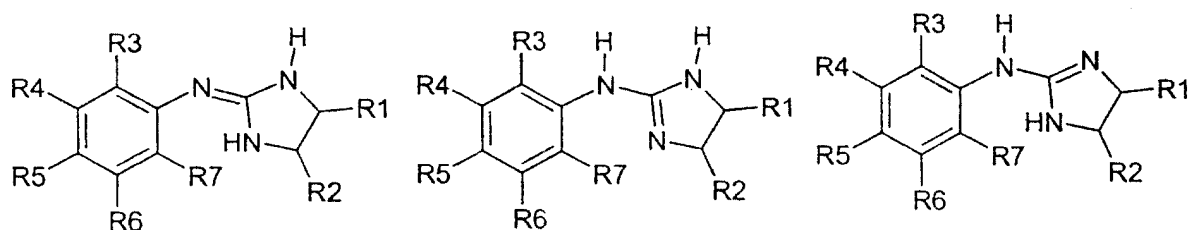
- 35 Les sels enrichis en acide appropriés sont les sels de tous les acides acceptables au

niveau pharmaceutique comme les halides, et plus particulièrement les hydrochlorures, les lactates, sulfates, citrates, tartrates, acétates, phosphates, méthylesulfonates, p-toluènesulfonates, adipinates, fumarates, gluconates, glutamates, glycerolphosphates, maléates et pamoates. Ce groupe correspond également aux anions acceptables au niveau physiologique mais aussi aux trifluoroacétates.

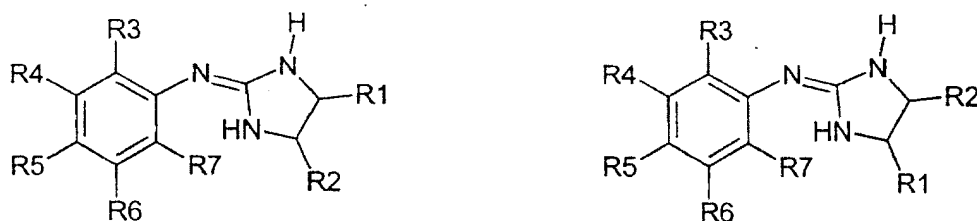
Si les composés de la formule I contiennent un ou plusieurs centres d'asymétrie, les composés peuvent être tous deux configurés en S- et R-. Les composés peuvent être présents sous forme d'isomères optiques, comme les diastéréomères, les racemates ou sous forme de mélanges de ces substances.

Les composés de la formule I peuvent en outre être présents sous forme de tautomères ou sous forme d'une mixture des structures tautomériques.

Ceci réfère en particulier aux tautomères suivants :



Si R1 et R2 sont différents et si la liaison double de nitrogène – carbone est d'une stabilité de configuration suffisante, il est possible pour deux isomères à double liaison d'exister :

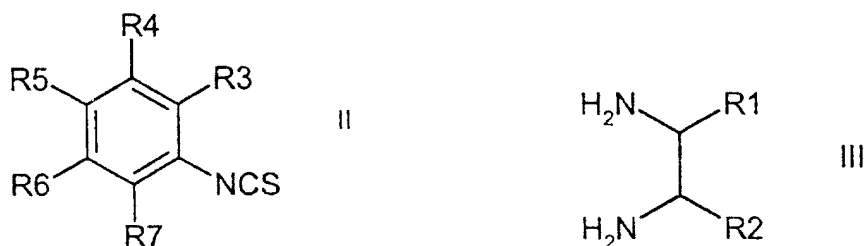


Les radicaux de carbone mentionnés ou les radicaux de carbone fluorinés ou substitués partiellement ou totalement, peuvent être sous forme de chaîne droite ou bifurquée.

Les méthodes pour la préparation des composés utilisés sont également décrites.

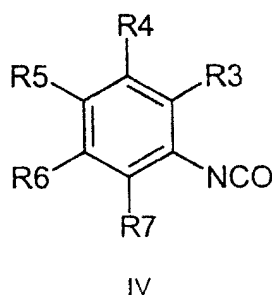
Par conséquent, les substances décrites par la formule I peuvent être préparées

d'une manière connue aux bons connaisseurs en la matière à partir des composés parents de l'isothiocyanate II et des diamines III appropriées.



Le dérivé de thiouréa qui se présente sous forme d'intermédiaire est cyclisé en utilisant l'iodure de méthyle (Synthèse, 1974, 41 – 42) ou le carbodiimide de méthyle (Synthèse, 1977, 864 – 865) pour obtenir l'imidazolidine I correspondant. Si les isothiocyanates II employés ici ne sont pas disponibles dans le commerce, ils peuvent être préparés d'une manière connue trouvable dans les documents afférents à partir des anilines correspondants, en utilisant des méthodes connues des experts en la matière, par exemple par le traitement avec le thiophosgène (J. Med. Chem., 1975, 18, 90-99) ou le diimidazole de thiocarbonyle (Justus Liebigs Ann. Chem., 1962, 657, 104).

En plus des isothiocyanates II décrites ci-dessus, il est également possible de faire réagir successivement les isocyanates IV avec les amines du type de la formule III pour obtenir les composés de la formule I. Ici, le dérivé de uréa qui constitue une sorte d'intermédiaire est cyclisé en utilisant l'oxychlorure de phosphore pour obtenir les imidazolidines correspondants de la formule I.



Dans la présente invention, il était surprenant de découvrir qu'il est possible de démontrer que les composés décrits sont des inhibiteurs puissants de l'échangeur de sodium / hydrogène (NHE), en particulier du NHE3.



Les inhibiteurs de NHE3 connus jusqu'ici sont dérivés des composés du type de l'acylguanidine (EP-A 825 178, HOE 96/F226), du type du norbornylamine (DE 199 60 204.2 –HMR 99 / L 073), du type de 2-guanidinoquinazoline (WO 01 79 186 A1) ou du type du benzamidine (WO 01 21582 A1, WO 01 72 742 A1). La squalamine qui a également été décrite comme un inhibiteur de NHE3 (M. Donowitz et al. Am. J. Physiol. 276 (Cell Physiol. 45): C136 – C144), contrairement aux composés de la formule I, n'est pas efficace immédiatement mais n'atteint sa puissance maximale que seulement une heure plus tard.

Le clonidine qui est similaire aux composés décrits ici, est connue comme un inhibiteur faible du NHE. Toutefois, son action sur le NHE3 du rat est, avec un  $IC_{50}$  de 620  $\mu$ M, extrêmement modérée. Au contraire, il montre une certaine sélectivité par rapport au NHE2, où il a un  $IC_{50}$  de 42  $\mu$ M. J. Orłowski et al J. Biol. Chem. 268, 25536). Par conséquent, il serait plus précis de se référer au clonidine comme un inhibiteur du NHE2. En plus de l'action faible du NHE, le clonidine a une grande affinité avec le récepteur alpha2 adrénergique et le récepteur de l'imidazoline, via une forte action hypotensive (Ernsberger et al Eur. J. Pharmacol. 134, 1, 1987).

Les composés de la formule I ont augmenté l'activité du NHE3 et ont réduit l'activité de I1 et de alpha2.

Le NHE3 est trouvé dans le corps de différentes espèces, de préférence dans la vésicule biliaire, l'intestin et le rein (Larry Fliegel et al, Biochem. Cell. Biol. 76 : 735 – 741, 1998), mais il peut également être détecté dans le cerveau (E. Ma et al. Neuroscience 79 : 591 – 603).

En raison de cette propriété inattendue, les composés de la formule I sont adéquats pour traiter les troubles causés par un manque d'oxygène. Comme un résultat de leurs propriétés pharmacologiques, les composés sont très appropriés à l'utilisation en tant qu'anti-arythmiques ayant un élément cardio-protecteur, pour le traitement de la prophylaxie de l'infarctus et de l'infarctus et pour le traitement de l'angine de poitrine. Ils inhibent ou réduisent fortement tout aussi bien de manière préventive, les processus pathophysiologiques qui contribuent à la blessure causée par l'ischémie, en particulier ceux qui déclenchent les arythmies cardiaques causées par l'ischémie. En raison de leur action protectrice contre les cas hypoxique et

ischémique pathologiques, les composés de la formule I selon l'invention, en tant qu'inhibiteurs des mécanismes de l'échange cellulaire  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ , peuvent être utilisés comme des médicaments pour traiter toutes les blessures aiguës ou chroniques causées par l'ischémie ou par des maladies provoquées principalement ou  
5 secondairement par cette blessure. Ceci concerne leur utilisation en tant que médicaments dans les interventions chirurgicales, par exemple, dans les transplantations d'organes, où les composés peuvent être utilisés à la fois pour protéger les organes chez le donneur avant et durant l'ablation, pour protéger les organes qui ont été enlevés, par exemple pour les traiter ou les conserver dans les  
10 bains fluides physiologiques, et également durant le transfert dans un organisme récepteur. Les composés sont également des médicaments adéquats ayant une action protectrice durant les interventions chirurgicales angioplastiques par exemple, dans le cœur, mais également dans les vaisseaux périphériques. En raison de leur action protectrice contre la blessure provoquée par ischémie, les composés sont  
15 également appropriés pour être utilisés en tant que médicaments pour traiter les ischémies du système nerveux, en particulier du CNS, où ils peuvent être utilisés, par exemple, pour traiter l'attaque cérébrale ou l'œdème cérébral. Plus encore, les composés de la formule I à utiliser suivant l'invention sont également appropriés pour traiter les formes de choc comme par exemple, le choc allergique,  
20 cardiogénique, hypovolémique et bactérien.

En outre, les composés provoquent une amélioration du système respiratoire et sont par conséquent, utilisés pour le traitement des cas respiratoires dans les conditions et les maladies cliniques suivantes : système respiratoire central perturbé (ex. apnée  
25 centrale du sommeil, la mort subite du nourrisson, l'hypoxie post-opératoire), les troubles respiratoires liés aux muscles, les troubles respiratoires après une longue ventilation, les troubles respiratoires durant l'adaptation dans une région montagneuse élevée, les formes obstructive et mixée de l'apnée du sommeil, les maladies pulmonaires aiguës et chroniques avec hypoxie et hypercapnie.

Les composés augmentent de manière additionnelle le tonus du muscle des voies aériennes supérieures, de manière à ce que le ronflement soit éliminé.

Une combinaison de l'inhibiteur du NHE avec un inhibiteur de carboanhydrase (ex.  
35 l'acétazolamide), qui produit l'acidose métabolique et par conséquent augmente

même l'activité respiratoire, s'est avérée avantageuse comme un résultat de l'action accrue et de l'utilisation réduite du composé actif.

Il a été démontré que les composés à utiliser selon la présente invention ont une  
5 légère action laxative et de ce fait, peuvent être utilisés de manière positive comme des laxatifs. Dans le cas de la menace du blocage intestinal, la prévention de la blessure ischémique accompagnant les obstructions intestinales est particulièrement avantageuse.

10 Il est en outre possible de prévenir la formation du calcul biliaire.

Plus encore, les composés de la formule I à utiliser selon la présente invention peuvent exercer une forte action inhibitrice sur la prolifération des cellules, par exemple sur la prolifération des cellules fibroblastiques et la prolifération des cellules  
15 musculaires vasculaire lisses. Les composés de la formule I sont alors appropriés en tant que thérapeutiques précieuses aux maladies dans lesquelles la prolifération cellulaire constitue une cause principale ou secondaire et peuvent de ce fait être utilisés comme des anti-athérosclérose, des agents contre les complications postérieures du diabète, les cancers, les troubles fibrotiques comme la fibrose  
20 pulmonaire, la fibrose du foie ou la fibrose du rein, l'hypertrophie et l'hyperplasie d'organe, en particulier dans l'hyperplasie de la prostate ou l'hypertrophie de la prostate.

Les composés selon la présente invention sont des inhibiteurs efficaces de l'anti-  
25 porteur de sodium / proton cellulaire (échangeur de Na/H) qui est relevé dans plusieurs troubles (essentiellement l'hypertension, l'athérosclérose, les diabètes, etc.) et même dans ces cellules qui sont facilement accessibles à la mesure, comme par exemple, dans les érythrocytes, les plaquettes ou les leucocytes. Les composés à utiliser selon la présente invention sont par conséquent appropriés en tant qu'outils  
30 scientifiques remarquables et simples, par exemple dans leur utilisation comme des diagnostiques pour la détermination et la différenciation de certaines formes d'hypertension, mais également de l'athérosclérose, des diabètes, des troubles de prolifération, etc. Plus encore, les composés de la formule I sont appropriés pour la thérapie préventive pour empêcher le développement de l'hypertension artérielle, par  
35 exemple l'hypertension essentielle.

Il a en outre été découvert que les inhibiteurs du NHE ont une influence favorable sur les lipoprotéines de sérum. Il est généralement reconnu que pour la formulation des changements vasculaires artériosclérotiques, en particulier la maladie coronarienne, les niveaux extrêmement élevés de lipide sanguin, l'hyperlipoprotéinémies', constituent un facteur de risque principal. La baisse des lipoprotéines de sérum accru est par conséquent d'une très grande importance pour la prophylaxie et la régression des changements athérosclérotiques. Les composés à utiliser selon la présente invention peuvent alors être utilisés pour la prophylaxie et la régression des changements athérosclérotiques en excluant un facteur de risque causal. Avec cette protection des vaisseaux contre le syndrome du disfonctionnement endothélial, les composés de la formule I sont des pharmaceutiques précieux pour la prévention et le traitement des spasmes vasculaire coronaires, de l'athérogenèse et de l'athérosclérose, de l'hypertrophie ventriculaire gauche et de la cardiomyopathie dilatée et les troubles thrombotiques.

Les composés mentionnés sont par conséquent avantageusement utilisés pour la préparation d'un médicament pour la prévention et le traitement de apnée du sommeil et des troubles respiratoires liés aux muscles ; pour la préparation d'un médicament pour la prévention et le traitement du ronflement, pour la préparation d'un médicament pour baisser la tension artérielle, pour la préparation d'un médicament ayant une action laxative pour la prévention et le traitement des obstructions intestinales ; pour la préparation d'un médicament pour la prévention et le traitement des troubles causés par l'ischémie et la reperfusion des organes centraux et périphériques, comme l'échec rénal aiguë, l'attaque cérébrale, l'état de choc endogène, les troubles intestinaux etc ; pour la préparation d'un médicament pour le traitement de l'hypercholestérolémie ; pour la préparation d'un médicament pour la prévention de l'athérogenèse et de l'athérosclérose ; pour la préparation d'un médicament pour la prévention et le traitement des maladies causées par des niveaux élevés de cholestérol ; pour la préparation d'un médicament pour la prévention et le traitement des maladies causées par le disfonctionnement endothélial ; pour la préparation d'un médicament pour le traitement de l'attaque par ectoparasites ; pour la préparation d'un médicament pour le traitement des maladies mentionnées en combinaison avec les substances de baisse de la tension artérielle, de préférence avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

(ACE) et les antagonistes du récepteur de l'angiotensine. Une combinaison de l'inhibiteur de NHE de la formule I avec un composé actif qui baisse le niveau de lipide sanguin, de préférence avec un inhibiteur de réductase HMG-CoA (ex. lovastatin ou pravastatin), qui produit un effet hypolipidémique et par conséquent, accroit les propriétés hypolipidémiques de l'inhibiteur du NHE de la formule I, s'est avéré être une bonne combinaison ayant une action intensifiée et une utilisation réduite de la substance active.

L'administration des inhibiteurs de l'échange sodium / proton de la formule I comme de nouvelles pharmaceutiques pour baisser les niveaux élevés de lipide dans le sang, et la combinaison des inhibiteurs de l'échange de sodium / proton avec les pharmaceutiques ayant une action de baisse de la pression artérielle et/ou une action hypolipédémique est revendiquée.

Les pharmaceutiques qui contiennent un composé I peuvent dans ce cas être administrés par voie orale, parentérale, intraveineuse, rectale ou par inhalation. L'administration préférée étant dépendante de la photo clinique particulière du trouble. Les composés I peuvent, dans ce cas, être utilisés seuls ou avec les excipients pharmaceutiques, notamment en médecine vétérinaire et humaine.

Un expert en la matière connaît bien, grâce à sa maîtrise du domaine, les excipients qui sont appropriés à la formulation pharmaceutique désirée. Outre les solvants, les constituants de gel, les bases de suppositoire, les excipients des comprimés et d'autres porteurs d'un composé actif, il est possible d'utiliser, par exemple, les anti-oxydants, les dispersants, les émulsifiants, les anti-mousses, les correcteurs d'arôme, les agents de conservation, les agents de solubilité et les colorants.

Pour une mousse à administrer par voie orale, les composés actifs sont mélangés avec les additifs appropriés, comme les excipients, les stabilisants ou les diluents inertes, et sont mis par les moyens des méthodes habituelles dans des formes d'administration adéquates, comme les comprimés, les comprimés enrobés, les capsules à forte gélatine, les solutions aqueuses, alcooliques ou grasses. Les porteurs inertes qui peuvent être utilisés sont, par exemple, la gomme arabique, la magnésie, le carbonate de magnésium, le phosphate de potassium, la lactose, le glucose et l'amidon en particulier l'amidon de maïs. Dans ce cas, le préparation peut

être réalisée soit sous forme de granules sèches ou hydratée. Les excipients et les solvants gras possibles sont par exemple, les huiles végétales ou animales, comme l'huile de tournesol ou l'huile de foie de morue.

- 5 Pour une administration sous cutanée ou intraveineuse, les composés actifs utilisés sont mis dans une solution, suspension ou émulsion, si cela est désiré avec les substances habituelles comme les agents de stabilité, les émulsifiants, ou d'autres excipients. Les solvants appropriés sont par exemple : l'eau, les solution ou alcools salines physiologiques, ex. l'éthanol, le propanol, le glycérol, ainsi que les solutions
- 10 sucrées comme les solutions de glucose ou de mannitol ou alternativement une mixture des différents solvants mentionnés.

- Les formulations pharmaceutiques appropriées à l'administration sous forme d'aérosols ou de vaporisateurs sont par exemple, les solutions, les suspensions ou
- 15 les émulsions du composé actif de la formule I dans un solvant inoffensif sur le plan pharmaceutique comme en particulier l'éthanol ou l'eau ou une mixture des ces solvants.

- Si cela est demandé, la formulation peut également contenir d'autres excipients
- 20 pharmaceutiques comme les surfactants, les émulsifiants et agents stabilisants ainsi qu'un propulsant. Une telle préparation contient normalement le composé actif dans une concentration d'approximativement de 0.1 à 10, en particulier d'approximativement 0.3 à 3, % selon le poids.

- 25 La dose du composé actif de la formule I à administrer et la fréquence de l'administration dépendent de la puissance et de la durée de l'action des composés utilisés ; de la nature et de la gravité de la maladie à traiter, du sexe, de l'âge, du poids et de la réaction individuelle du mammifère à traiter.

- 30 En moyenne, la dose quotidienne d'un composé de la formule I dans le cas d'un patient qui pèse approximativement 75 Kg est d'au moins 0.001 mg/kg, de préférence de 0.1 mg/kg, au maximum de 30 mg/kg, elle est de préférence de 1 mg/kg du poids du corps. Durant les phases critiques des maladies, par exemple, et directement après un infarctus du myocarde, même des doses plus élevées et
- 35 spécialement plus fréquentes peuvent également être nécessaires, ex. jusqu'à 4

doses individuelles par jour. En particulier dans le cas de l'administration i.v. par exemple dans le cas d'un patient souffrant d'un infarctus en réanimation, jusqu'à 200 mg/kg par jour peut être nécessaire.

5 Descriptions des expériences et des exemples :

Liste des abréviations utilisées :

Tr	temps de rétention
10 ATF	acide trifluoroacétique
SMCL	spectroscopie de masse de chromatographie liquide
SM	spectroscopie de masse
IC <sup>+</sup>	ionisation chimique, mode positif
ES <sup>+</sup>	électrospray, mode positif

Général :

Les temps de rétention (Tr) indiqués ci-dessous sont basés sur les mesures SMCL avec les paramètres suivants :

20 Méthode A :

Phase stationnaire : Merck Purosphere 3 $\mu$  2 x 55 mm

Phase mobile : 95% H<sub>2</sub>O (0.05% ATF) → 95% d'acétonitrile; 4 min; 95% d'acétonitrile; 1.5 min → 5% d'acétonitrile ; 1 min ; 0.5 ml/min.

25 Méthode B :

Phase stationnaire : YMC J'sphereODS H80 2 x 33 mm

Phase mobile : 95% H<sub>2</sub>O (0.05% ATF) → 95% d'acétonitrile; 2.3 min; 95% d'acétonitrile; 1 min → 5% d'acétonitrile ; 0.1 min ; 1 ml/min.

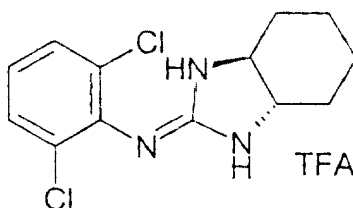
30 HPLC préparatif a été réalisé dans les conditions suivantes :

Phase stationnaire : Merck Purosphère RP18 (10 $\mu$ M) 250 x 25 mm

Phase mobile : 90% H<sub>2</sub>O (0.05% ATF) → 90% d'acétonitrile; 40 min; 25 ml/min.

Si les composés sont purs de manière énantiomérique, la configuration et/ou le signe de rotation optique est donné. Si ces données manquent, les composés sont des racemates ou ne sont pas optiquement actifs.

- 5 Exemple 1 : (S,S) –(2,6-Dichlorophényle) –(octahydrobenzimidazol –2-ylidène) sel d'acide trifluoroacétique aminé



- 2,6-Isothiocyanate de dichlorophényle (600 mg) et (1S,2S) –(+)-1,2-diaminocyclohexane (336 mg) ont été dissolus dans le toluène (30 ml) et remués à 70°C pendant 3h. La mixture a été laissée se reposer toute la nuit et le solvant a  
10 alors été éliminé sous une pression réduite et l'éther a été ajouté au résidu. Le thiouréa obtenu a alors été filtré par succion. 840 mg du produit désiré a été isolé.

- Une partie du thiouréa obtenu de cette manière (420 mg) a alors été mélangée avec du toluène (15 ml) et chauffée pendant un court laps de temps au reflux. Le  
15 N,N'-Dicyclohexylcarbodiimide (226 mg) dissolu dans le toluène (5 ml), a alors été ajouté par gouttes et la mixture a été remuée à 70°C pendant 5 h. La mixture a été laissée au repos pendant toute la nuit et le précipité obtenu a alors été filtré et le produit filtré a été concentré jusqu'à séchage. Le résidu a alors été purifié par HPLC  
20 utilisant un évaporateur rotatif et la phase a été lyophilisée. Ceci produit 70 mg du composé désiré.

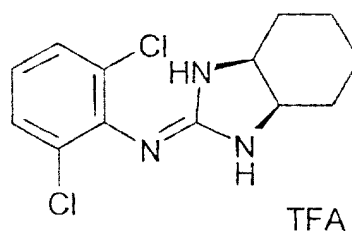
SMCL –Tr : 3.69 min, (A)

SM (ES<sup>+</sup>, M+H<sup>+</sup>) : 284.2

- 25 Exemple 2: cis –(2,6-Dichlorophényle) –(octahydrobenzimidazol –2-ylidène) sel d'acide trifluoroacétique aminé

2,6-isothiocyanate de Dichlorophényle (600 mg) et le cis-1,2-diaminocyclohexane (336 mg) a été mis en réaction et travaillé comme cela est décrit à l'Exemple 1. Des



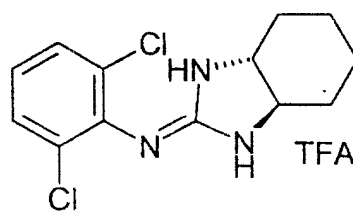


900 mg de thiouréa obtenu dans la première étape, 454 mg a été mis en réaction plus tard dans l'étape suivante. Ceci a donné lieu à 112 mg du composé désiré.

SMCL -Tr : 3.65 min, (A)

SM (IC<sup>+</sup>, M+H<sup>+</sup>) : 284.1

Exemple 3: (R,R) -(2,6-Dichlorophényle) -(octahydrobenzimidazol -2-ylidene) sel d'acide trifluoroacétique aminé

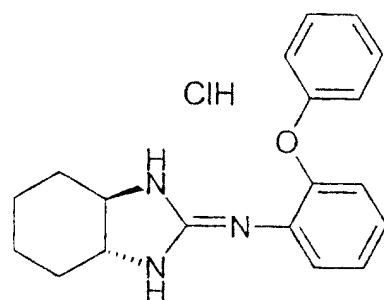


2,6-Isothiocyanate de Dichlorophényle (50 mg) et (R,R) -(-)-1,2-diaminocyclohexane (28 mg) a été initialement chargé dans le toluène (1.5 ml) et chauffé au reflux pendant 15 min. Le N,N'-Dicyclohexylcarbodiimide (76 mg) a alors été ajouté et la mixture a été gardée encore au reflux. La mixture a été laissée au repos toute la nuit et le toluène a alors été éliminé et le résidu purifié par HPLC préparatif. Puisque la première purification a donné lieu uniquement à des fractions contaminées, la chromatographie a été répétée en utilisant une colonne différente (MN Nucléoside 100-5-C18 250 x 25 mm ; taux du flux 20 ml/min), mais dans d'autres conditions identiques. Les fractions pures ont été combinées, l'acétonitrile a été éliminé en utilisant un évaporateur rotatif et la phase aqueuse a été lyophilisée. Ceci a donné lieu à 10 mg du composé désiré.

SMCL -Tr : 3.70 min, (A)

SM (IC<sup>+</sup>, M+H<sup>+</sup>) : 284.0

Exemple 4 : trans -(Octahydrobenzoimidazol -2-ylidene) -(2-phénoxyphényle) hydrochlorure aminé



a) 2-Isothiocyanate de phénoxyphényle

1.96 g (0.011 mol) de diimidazole de thiocarbonyle a été ajouté à une solution de 1.85 g (0.01 mol) de 2-phénoxyaniline dans 50 ml de THF et la mixture a été remuée en température ambiante pendant 4 heures, donnant lieu, après l'élimination du solvant par distillation, au composé sous forme de produit amorphe de couleur marron.

b) N- (trans -2-Aminocyclohexyl) -N'-(2-phénoxyphényle) thiouréa

Une solution de 1.6 g de 2-isothiocyanate de phénoxyphényle dans 10 ml de THF a été ajoutée à une solution de 0.8 g de trans -1,2-diaminocyclohexane dans 30 ml de THF et la mixture a été remuée en température ambiante pendant environ 4 heures. Le solvant a été évaporé et le résidu a été par la suite soumis à la chromatographie de la colonne sur du gel de silice en utilisant un mélange de 10 parties d'acétate d'éthyle, 5 parties de n-heptane, 5 parties de chlorure de méthylène, 5 parties de méthanol et 1 partie de la solution d'ammoniaque aqueuse concentrée, donnant lieu au composé désiré sous forme d'un produit gras amorphe.

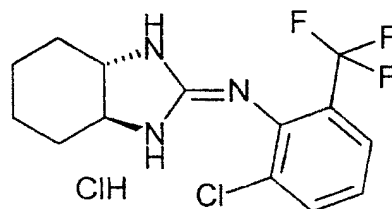
c) trans -(Octahydrobenzimidazol -2-ylidene) -(2-phénoxyphényle) hydrochlorure aminé

3.4 g d'iodure de méthyle a été ajouté à une solution de 1.03 g de N-(trans -2-aminocyclohexyl) -N'-(2-phénoxyphényle) thiouréa dans 30 ml d'éthanol, et la mixture de la réaction a été gardée au reflux pendant 5 heures. La mixture a été laissée au repos toute la nuit et le solvant a alors été distillé et le résidu traité avec de l'eau est alors devenu alcaline en utilisant une solution de bicarbonate de sodium saturée. La phase aqueuse a été extraite avec de l'acétate d'éthyle et la phase d'extraction organique a été évaporée. Le résidu gras a alors été soumis à la chromatographie sur du gel de silice en utilisant une mixture de 10 parties d'acétate

d'éthyle, 5 parties de n-heptane, 5 parties de chlorure de méthylène, 5 parties de méthanol et 1 partie de la solution d'ammoniaque aqueuse concentrée. Ceci a donné lieu à un produit gras qui a été dissolu dans l'acétate d'éthyle et acidifié en employant une solution saturée de gaz HCl dans l'éther de diéthyle. Le solvant a été  
5 distillé et le résidu a alors été dissolu dans l'eau et a été lyophilisé. Ceci a donné lieu à 0.49 g d'un solide de m.p. 110°C.

SM (ES<sup>+</sup>, M+H<sup>+</sup>) : 308.2

Exemple 5 : trans -(2-Chloro -2-trifluorométhylephényle) -(octahydrobenzimidazol -  
10 2-ylidene) hydrochlorure aminé



a) N- (trans -2-Aminocyclohexyl) -N'-(2-chloro -6-trifluorométhylephényle) uréa

Une solution de 0.46 g de trans -1,2-diaminocyclohexane dans 10 ml de THF a été ajoutée à une solution de 1.6 g de 2-chloro -6-isocyanate de trifluorométhylephényle dans 30 ml de THF et la mixture a été remuée en température ambiante pendant  
15 environ 3 heures. La mixture a été laissée au repos toute la nuit et le solvant a alors été distillé, donnant lieu à 0.57 g du composé désiré sous forme de produit jaune semi solide.

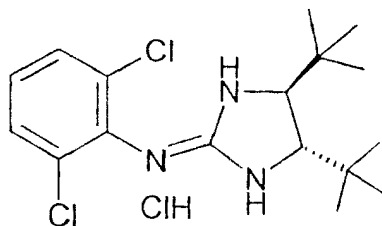
b) trans -(2-Chloro -6-trifluorométhylephényle) -(octahydrobenzimidazol -2-ylidene)  
20 hydrochlorure aminé

0.57 g de N -(trans -2-aminocyclohexyl) -N'-(2-chloro -6-trifluorométhylephényle) uréa dans 20 ml d'oxychlorure de phosphore (POCl<sub>3</sub>) a été bouilli au reflux pendant 4-5 heures. Le POCl<sub>3</sub> a été distillé, l'eau a été ajoutée au résidu et le pH ajusté à 7-8 en utilisant 2N NaOH. La mixture a alors été extraite avec de l'acétate d'éthyle, le  
25 solvant organique a été distillé et le résidu a alors été soumis à la chromatographie sur du gel de silice en utilisant une mixture composée de 20 parties d'acétate d'éthyle, 10 parties de n-heptane et 3 parties d'acide acétique glacial. Après avoir éliminé l'éluant par distillation, le résidu solide de couleur blanche a été dissolu dans

un peu de d'acétate d'éthyle et acidifié par une solution saturée de gaz d'HCl dans l'éther de diéthyle. L'élimination du solvant par distillation et le traitement du résidu avec l'éther de diisopropyl a donné lieu à 0.4 g du produit désiré sous forme de solide de m.p. 160 – 165°C.

5 SM (IC<sup>+</sup>, M+H<sup>+</sup>) : 318.3

Exemple 6: trans –(4,5-Di-tert-butylimidazolidine –2-ylidene) –(2,6-dichlorophényle) hydrochlorure aminé



10 2,6 –Isothiocyanate de dichlorophényle (150 mg) et le trans –2,2,5,5-tetraméthylehexane –3,4-diamine (127) –analogiquement à la Synthèse 1999, 2, 228 ; sous forme racémique- ont été initialement chargés dans le toluène (1.5 ml) et chauffés à reflux pendant 15 min.

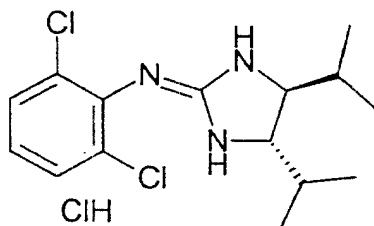
15 Le N,N'-Dicyclohexylcarbodiimide (126 mg), dissolu dans 2 ml de toluène, a alors été ajouté, et la mixture a été maintenue au reflux. Après l'avoir laissé toute la nuit au repos, le toluène a été éliminé sous pression réduite et le résidu a été purifié par HPLC préparatif. Les fractions pures ont été combinées, l'acétonitrile a été éliminé par un évaporateur rotatif et la phase aqueuse a été neutralisée avec une solution de carbonate de potassium saturée et extraite trois fois avec l'acétate d'éthyle. Les phases combinées d'acétate d'éthyle ont été lavées avec une solution saturée de  
20 chlorure de sodium, puis séchées sur du sulfate de magnésium. L'agent déshydratant a été filtré, la mixture concentrée et le résidu saisi dans l'eau, l'acide chlorhydrique 2N a été ajouté et la mixture a été lyophilisée. Ceci a donné lieu à 111 mg du composé désiré.

25 SMCL-Tr : 4.43 min, (A)

SM (Cl<sup>+</sup>, M+H<sup>+</sup>) : 342.2

**CABINET AKSIMAN**  
CONSEIL EN PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
105 Bd. Khaled El Miskini  
CASABLANCA - MAROC  
Tél/Fax : (212.22) 31.05.50 / 31.04.53

Exemple 7 : trans -(2,6-Dichlorophényle) -(4,5-diisopropylimidazolidin -2-ylidene) hydrochlorure aminé

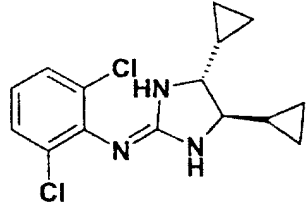
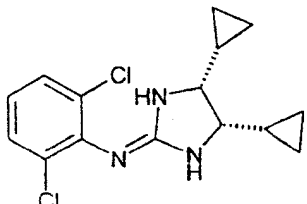
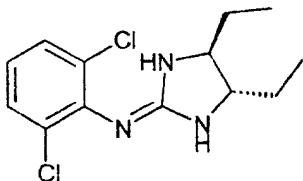
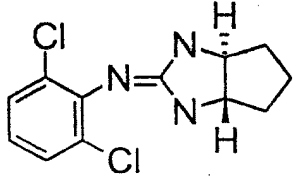
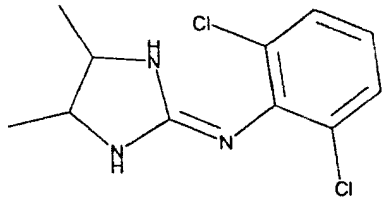


Le trans -2,5-Diméthylehexane -3,4-diamine (226 mg) – analogiquement à la Synthèse 1999, 2, 228 ; sous forme racémique – a été initialement chargé dans le THF (2.5 ml), et le 2,6-isothiocyanate de dichlorophényle a été ajouté en petite quantité à un certain moment (portions de 150, 80 et 40 mg) en température ambiante. Le N, N'-Dicyclohexylcarbodiimide (324 mg) a alors été ajouté et la mixture a alors été remuée en température ambiante. Pour compléter la réaction, quelques N,N'-dicyclohexylcarbodiimide de plus ont été ajoutés. La mixture a été laissée au repos toute la nuit, et le précipité obtenu a alors été filtré par succion et le produit filtré concentré. Le résidu a été purifié par HPLC préparatif. Les fractions pures ont été combinées, l'acétonitrile éliminé en utilisant un évaporateur rotatif et la phase aqueuse a été neutralisée avec une solution de carbonate de potassium saturée et extraites trois fois avec l'acétate d'éthyle. Les phases d'acétate d'éthyle combinées ont été lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium puis séchées sur du sulfate de magnésium. L'agent déshydratant a été filtré et la mixture concentrée. Le résidu a alors été saisi dans l'eau, l'acide chlorhydrique 2N a été ajouté et la mixture lyophilisée. Ceci a donné lieu à 220 mg du composé désiré.

SMCL-Tr : 1.93 min, (B)

20 SM (ES<sup>+</sup>, M+H<sup>+</sup>) : 314.1

Les composés décrits au tableau ci-dessous ont été synthétisés conformément aux exemples indiqués dans chaque case :

Ex- emple		Sel	Analogique à l'Exemple	SM [M+H <sup>+</sup> ]	SMCL-Tr [min]
8		TFA	7	309.0 (ES <sup>+</sup> )	1.84 (B)
9		HCl	7	309.1 (ES <sup>+</sup> )	1.87 (B)
10		HCl	7	286.1 (ES <sup>+</sup> )	1.75 (B)
11		TFA	7	270.1 (ES <sup>+</sup> )	1.56 (B)
12		HNO <sub>3</sub>			

Données pharmacologiques:

Description du test:

**CABINET AKSIMAN**  
**CONSEIL EN PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE**  
 105 Bd. Rahal El Miskini  
 CASABLANCA - MAROC  
 Tél/Fax: (212.22) 31.05.50 / 31.04.53

Dans ce test, le rétablissement du pH intracellulaire ( $\text{pH}_i$ ) après une acidification, qui commence dès que le NHE devient capable de fonctionner, même dans des conditions sans bicarbonate, a été déterminé. Pour cela, le  $\text{pH}_i$  a été déterminé en utilisant la teinture fluorescente sensible au pH BCECF (calbiochem, le BCECF-AM précurseur est employé). Les cellules ont été initialement chargées avec le BCECF. La fluorescence par BCECF a été déterminée dans le « rapport de spectromètre de fluorescence » (Photon Technology International, South Brunswick, N.J., USA) avec une longueur d'ondes d'excitation de 505 et 440 nm et une longueur d'onde d'émission de 535 nm, et a été convertie en  $\text{pH}_i$  en employant des tracés de calibrage. Les cellules ont été incubées dans un tampon  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (pH 7.4) (tampon  $\text{NH}_4\text{Cl}$  : 115 mM NaCl, 20 mM  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , 5 mM KCl, 1 mM  $\text{CaCl}_2$ , 1 mM  $\text{MgSO}_4$ , 20 mM Hepes, 5 mM de glucose, 1 mg/ml BSA ; un pH de 7.4 est établi avec 1 M NaOH) même durant le chargement du BCECF. L'acidification intracellulaire a été provoquée par l'addition de 975  $\mu\text{l}$  d'un tampon sans  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (voir ci-dessous) à 25  $\mu\text{l}$  d'aliquotes de cellules incubées dans le tampon  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Le taux ultérieur de rétablissement du pH a été enregistré dans le cas de NHE1 pendant deux minutes, dans le cas de NHE2 pendant cinq minutes et dans le cas de NHE3 pendant trois minutes. Pour calculer la puissance d'inhibition des substances testées, les cellules ont été initialement recherchées dans les tampons dans lesquels aucun rétablissement de pH total ou absolu n'a eu lieu. Pour un rétablissement total du pH (100%), les cellules ont été incubées dans un tampon contenant  $\text{Na}^+$  (133.8 mM NaCl, 4.7 mM KCl, 1.25 mM  $\text{CaCl}_2$ , 1.25 mM  $\text{MgCl}_2$ , 0.97 mM  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ , 0.23 mM  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ , 5 mM Hepes, 5 mM de glucose, un pH de 7.0 est établi avec 1 M NaOH). Afin de déterminer la valeur 0%, les cellules ont été incubées dans un tampon sans  $\text{Na}^+$  (133.8 mM de chlorure de choline, 4.7 mM KCl, 1.25 mM  $\text{CaCl}_2$ , 1.25 mM  $\text{MgCl}_2$ , 0.97 mM  $\text{K}_2\text{HPO}_4$ , 0.23 mM  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ , 5mM de Hepes, 5mM de glucose, un pH de 7.0 est établi avec 1 M KOH). Les substances à tester ont été fabriquées dans tampon qui contient  $\text{Na}^+$ . Le rétablissement du pH intracellulaire à la concentration testée d'une substance a été exprimée en pourcentage du rétablissement maximum. En utilisant le programme Sigma-Plot, la valeur IC de la substance en question a été calculée pour les sous types individuels du NHE en employant les pourcentages du rétablissement du pH.

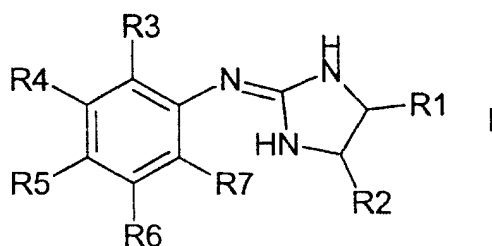
Résultats :

Exemple	IC <sub>50</sub> [ $\mu$ M], (rNHE3)
5	19
7	1.1
12	~3



Nous revendiquons:

1. Un imidazolidine de la formule



Dans laquelle

5 R1 et R2

Sont indépendamment l'un de l'autre CN, alkyle  $-(C_1-C_5)$ , alkényle  $-(C_2-C_5)$ , alkynyl  $-(C_2-C_5)$ , cycloalkyl  $(C_3-C_6)$  ou cycloalkenyl  $-(C_4-C_6)$

où toutes les chaînes de carbone et les anneaux de carbone sont non substitués ou sont indépendamment l'un de l'autre, substitués par 1 –  
10 11 des atomes de fluorine ou par deux radicaux choisis du groupe qui consiste en OH,  $NH_2$ ,  $NHCH_3$ ,  $N(CH_3)_2$  et  $OCH_3$  ;

ou

R1 et R2

15 joints aux deux atomes de carbone auxquels ils sont attachés forment un anneau de carbone de cinq à huit membres saturé ou non saturé, mais sans aucune liaison double entre les deux atomes de carbone auxquels R1 et R2 sont attachés,

et

20 où l'anneau est non substitué ou substitué par 1 – 12 atomes de fluorine ou par deux radicaux choisis du groupe qui consiste en  $CH_3$  et  $OCH_3$  ;

R3 est

F, Cl, Br, I, alkyle  $-(C_1-C_4)$ , alkényle  $-(C_1-C_4)$ , cycloalkyle  $-(C_3-C_6)$ , OH, alkoxy  $-(C_1-C_4)$ , Ophényle, CN,  $NO_2$  ou  $NH_2$  ;

25 où le phényle est non substitué ou substitué par deux radicaux choisis du groupe qui consiste en  $CH_3$ , F, Cl, Br, I, OH et  $OCH_3$  ;

et

où les chaînes de carbone ou les anneaux de carbone sont non substitués ou substitués par 1 – 11 des atomes de fluorine ;

R4 et R6

5 Sont indépendamment l'un de l'autre H, F, Cl, Br, I, alkyle  $-(C_1-C_4)$ , alkényle  $-(C_1-C_4)$ , cycloalkyle  $-(C_3-C_6)$ , OH, alkoxy  $-(C_1-C_4)$ , CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, alkylamino  $-(C_1-C_4)$  ou dialkylamino  $-(C_1-C_4)$  ;

où les chaînes de carbone ou les anneaux de carbone sont non substitués ou substitués par 1 – 11 des atomes de fluorine ;

R7 est

10 H, F, Cl, Br, I, alkyle  $-(C_1-C_4)$ , alkényle  $-(C_1-C_4)$ , cycloalkyle  $-(C_3-C_6)$ , OH, alkoxy  $-(C_1-C_4)$ , CN, NO<sub>2</sub> ou NH<sub>2</sub> ;

où les chaînes de carbone et les anneaux de carbone sont non substitués ou substitués par 1 – 11 des atomes de fluorine ;

15 et leurs sels acceptables au niveau pharmaceutique et les sels acides trifluoroacétiques.

2. Un composé de la formule I tel qu'il est revendiqué dans la revendication 1 dans laquelle

R1 et R2

20 Sont indépendamment l'un de l'autre alkyle  $-(C_1-C_5)$ , alkényle  $-(C_2-C_5)$ , alkynyle  $-(C_2-C_5)$ , cycloalkyle  $-(C_3-C_6)$  ou cycloalkényle  $-(C_4-C_6)$ ,

où toutes les chaînes de carbone et les anneaux de carbone sont non substitués ou indépendamment l'un de l'autre, substitués par 1 – 11 des atomes de fluorine ou par deux radicaux choisis du groupe qui consiste en NHCH<sub>3</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> et OCH<sub>3</sub> ;

ou

R1 et R2

30 ensemble avec les deux atomes de carbone auxquels ils sont attachés forment un anneau de carbone de cinq à huit membres saturé ou non saturé, mais sans aucune liaison double entre les deux atomes de carbone auxquels R1 et R2 sont attachés, et

où l'anneau est non substitué ou substitué par 1 – 12 atomes de fluorine ou par deux radicaux choisis du groupe qui consiste en CH<sub>3</sub> et OCH<sub>3</sub> ;

R3 est

5 F, Cl, Br, I, alkyle -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alkényle -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cycloalkyle -(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), OH, alkoxy -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), Ophényle, CN, NO<sub>2</sub> ou NH<sub>2</sub> ;

où le phényle est non substitué ou substitué par deux radicaux choisis du groupe qui consiste en CH<sub>3</sub>, F, Cl, Br, OH et OCH<sub>3</sub> ;

et

10 où les chaînes de carbone ou les anneaux de carbone sont non substitués ou substitués par 1 – 11 des atomes de fluorine ;

R4 et R6

Sont indépendamment l'un de l'autre H, F, Cl, Br, CH<sub>3</sub>, OH, OCH<sub>3</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NHCH<sub>3</sub>, N (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,

15 où les groupes de méthyle sont non substitués ou substitués par 1 – 3 des atomes de fluorine ;

R7 est

H, F, Cl, Br, I, alkyle -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alkényle -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cycloalkyle -(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), OH, alkoxy -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), CN, NO<sub>2</sub> ou NH<sub>2</sub> ;

20 où les chaînes ou les anneaux de carbone sont non substitués ou substitués par 1 – 11 des atomes de fluorine ;

et leurs sels acceptables au niveau pharmaceutique et les sels d'acide trifluoroacétique.

25 3. Un composé de la formule I tel qu'il est revendiqué dans la revendication 1 ou 2 choisi du groupe qui consiste en :

Trans -(2-chloro -6-trifluorométhylephényle) -(octahydrobenzimidazole -2-ylidene) hydrochlorure aminé,

30 (S, S) -(2,6-dichlorophényle) -( octahydrobenzimidazole -2-ylidene) -sel d'acide trifluoroacétique aminé,

cis -(2,6-dichlorophényle) -( octahydrobenzimidazole -2-ylidene) -sel d'acide trifluoroacétique aminé,

(R, R) -(2,6-dichlorophényle) -(octahydrobenzimidazol -2-ylidene) sel d'acide trifluoroacétique aminé,

- trans -(octahydrobenzimidazol -2-ylidene) -(2-phénoxyphényle) hydrochlorure aminé,  
trans -(2,6-dichlorophényle) -(4,5-diisopropylimidazolidine -2-ylidene) hydrochlorure  
aminé,  
trans -(2,6-dichlorophényle) -(4,5-dicyclopropylimidazolidine -2-ylidene) sel d'acide  
5 trifluoroacétique aminé,  
cis -(2,6-dichlorophényle) -(4,5-dicyclopropylimidazolidine -2-ylidene) hydrochlorure  
aminé,  
trans -(2,6-dichlorophényle) -(4,5-diéthylimidazolidine -2-ylidene) hydrochlorure  
aminé,  
10 (2,6-dichlorophényle) -(4,5-diméthylimidazolidine -2-ylidene) sel d'acide nitrique  
aminé,  
trans -(2,6-dichlorophényle) -(hexahydrocyclopentaimidazol -2-ylidene) sel d'acide  
trifluoroacétique aminé.
- 15 4. Un composé de la formule I tel qu'il est revendiqué dans une ou plusieurs  
revendications de 1 à 3, choisi du groupe qui consiste en :
- (S,S) -(2,6-dichlorophényle) -(octahydrobenzimidazol -2-ylidene) sel d'acide  
trifluoroacétique aminé,  
cis -(2,6-dichlorophényle) -(octahydrobenzimidazol -2-ylidene) sel d'acide  
20 trifluoroacétique aminé,  
(R,R) -(2,6-dichlorophényle) -(octahydrobenzimidazol -2-ylidene) sel d'acide  
trifluoroacétique aminé,  
trans -(2,6-dichlorophényle) -(4,5-diisopropylimidazolidine -2-ylidene) hydrochlorure  
aminé,  
25 trans -(2,6-dichlorophényle) -(4,5-dicyclopropylimidazolidine -2-ylidene) sel d'acide  
trifluoroacétique aminé,  
cis -(2,6-dichlorophényle) -(4,5-dicyclopropylimidazolidine -2-ylidene) hydrochlorure  
aminé,  
trans -(2,6-dichlorophényle) -(4,5-diéthylimidazolidine -2-ylidene) hydrochlorure  
30 aminé,  
(2,6-dichlorophényle) -(4,5-diméthylimidazolidine -2-ylidene) sel d'acide nitrique  
aminé,  
trans -(2,6-dichlorophényle) -(hexahydrocyclopentaimidazol -2-ylidene) sel d'acide  
trifluoroacétique aminé.

5. L'utilisation d'un composé I tel qu'il est revendiqué dans la revendication 1 afin de préparer un médicament pour le traitement ou la prophylaxie de troubles du système respiratoire.
- 5 6. L'utilisation d'un composé I tel qu'il est revendiqué dans la revendication 1 afin de préparer un médicament pour le traitement ou la prophylaxie de troubles respiratoires, notamment les problèmes respiratoires liés au sommeil, comme l'apnée du sommeil.
- 10 7. L'utilisation d'un composé I tel qu'il est revendiqué dans la revendication 1 afin de préparer un médicament pour le traitement ou la prophylaxie du ronflement.
8. L'utilisation d'un composé I tel qu'il est revendiqué dans la revendication 1 afin de préparer un médicament pour le traitement ou la prophylaxie des maladies rénales
- 15 aiguës ou chroniques , notamment l'échec rénal aiguë et l'échec rénal chronique.
9. L'utilisation d'un composé I tel qu'il est revendiqué dans la revendication 1 afin de préparer un médicament pour le traitement ou la prophylaxie de troubles au niveau des intestins.
10. L'utilisation d'un composé I tel qu'il est revendiqué dans la revendication 1 afin de préparer un médicament pour le traitement ou la prophylaxie de troubles de la vessie.
- 25 11. L'utilisation d'un composé I tel qu'il est revendiqué dans la revendication 1 afin de préparer un médicament pour le traitement ou la prophylaxie des états ischémiques du système nerveux périphérique et central et de choc.
12. L'utilisation d'un composé I tel qu'il est revendiqué dans la revendication 1 afin
- 30 de préparer un médicament pour le traitement ou la prophylaxie des états ischémiques des organes et membres périphériques.
13. L'utilisation d'un composé I tel qu'il est revendiqué dans la revendication 1 afin de préparer un médicament pour le traitement des états de choc.

14. L'utilisation d'un composé I tel qu'il est revendiqué dans la revendication 1 afin de préparer un médicament à utiliser dans les opérations chirurgicales et les transplantations d'organes.
- 5 15. L'utilisation d'un composé I tel qu'il est revendiqué dans la revendication 1 afin de préparer un médicament pour préserver et garder les transplants pour les interventions chirurgicales.
- 10 16. L'utilisation d'un composé I tel qu'il est revendiqué dans la revendication 1 afin de préparer un médicament pour traiter les maladies dans lesquelles la prolifération des cellules est une cause principale ou secondaire.
- 15 17. L'utilisation d'un composé I tel qu'il est revendiqué dans la revendication 1 afin de préparer un médicament pour le traitement ou la prophylaxie des troubles du métabolisme du lipide.
18. L'utilisation d'un composé I tel qu'il est revendiqué dans la revendication 1 afin de préparer un médicament pour le traitement ou la prophylaxie de l'infection par ectoparasites.
19. Un médicament qui comprend une quantité efficace d'un composé I tel qu'il est revendiqué dans une ou plusieurs revendications de 1 à 3.