

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
—
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
—
PARIS
—

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

2 529 547

②1 N° d'enregistrement national :

83 11098

⑤1 Int Cl³ : C 07 D 405/04; A 61 K 31/415; C 07 D 233/58.

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 4 juillet 1983.

③0 Priorité GB, 5 juillet 1982, n° 82.19412.

④3 Date de la mise à disposition du public de la demande : BOPI « Brevets » n° 1 du 6 janvier 1984.

⑥0 Références à d'autres documents nationaux apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : Société dite : FARMITALIA CARLO ERBA SPA. — IT.

⑦2 Inventeur(s) : Paolo Cozzi, Germano Carganico, Antonio Pillan et Umberto Branzoli.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : Beau de Loménie.

⑤4 Dérivés N-imidazolyliques de composés bicycliques, leur procédé de préparation et leur utilisation dans le réglage de l'hémostase vasculaire.

⑤7 L'invention concerne des dérivés N-imidazolyliques de composés bicycliques.

L'invention concerne plus particulièrement les dérivés N-imidazolyliques du 3,4-dihydro-2H-1-benzopyrane, du 2H-1-benzopyrane, du 1,2,3,4-tétrahydronaphtalène, du 1,2-dihydronaphtalène, de l'indane et de l'indène.

L'invention concerne aussi un procédé de préparation de ces composés ainsi que les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

Les composés de l'invention sont des inhibiteurs sélectifs de la synthèse du Tx_A₂, des stimulateurs de la synthèse de la prostacycline (PGI₂) et certains dérivés sont dotés d'une puissante activité hypolipémique.

FR 2 529 547 - A1

La présente invention concerne de nouveaux dérivés N-imidazolyliques de composés bicycliques, plus particulièrement des dérivés N-imidazolyliques du 3,4-dihydro-2H-1-benzopyrane, du 2H-1-benzopyrane, du 1,2,3,4-tétrahydronaphtalène, du 1,2-dihydronaphtalène, de l'indane et de l'indène, un procédé de préparation de ces composés et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

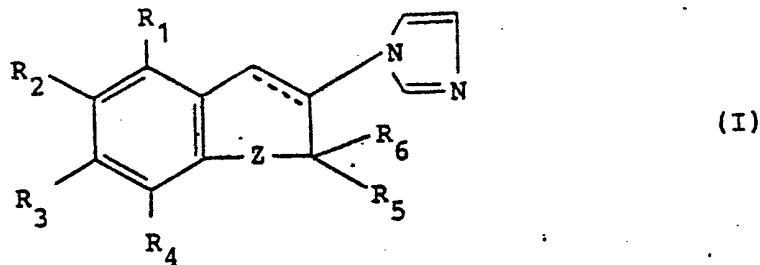
Il est connu que certains composés qui possèdent un squelette d'imidazole, par exemple l'imidazole lui-même, les 1-alkylimidazoles et le 1-(2-isopropylphényl)-imidazole sont capables d'inhiber la thromboxane A_2 (TXA₂) synthétase, [Prostaglandins, vol. 13, N° 4, 611 (1977); Biochemical and Biophysical Research Communications, vol. 80, N° 1, 236 (1978)].

Cependant, étant donné que l'imidazole et les 1-(alkyl inférieur)-imidazoles ne manifestent qu'une très faible activité inhibitrice du TXA₂ seulement, ces composés sont dépourvus de tout intérêt pratique comme médicaments. Il est par conséquent extrêmement important de pouvoir obtenir des composés qui exercent un effet inhibiteur plus puissant et plus spécifique sur la TXA₂ synthétase.

Récemment, on a procédé à la synthèse d'autres composés imidazolyliques et, plus précisément, les dérivés N-imidazolyliques du 1-chromane (brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 4 342 961) et les dérivés N-imidazolyliques du 1,2,3,4-tétrahydro-naphtalène, de l'indane et du 1-chromane substitué en position 2 (demande de brevet britannique publiée N° 2 106 509 A) qui sont doués d'une puissante activité antithrombo-agglutination, mais qui n'exercent aucune activité en tant qu'inhibiteurs de la TXA₂ synthétase. On a découvert à présent, non sans surprise, que certains dérivés imidazolyliques, bien qu'apparentés du point

de vue structural à ceux décrits dans le brevet des
 Etats-Unis d'Amérique N° 4 342 961 et dans la demande
 de brevet britannique publiée N° 2 106 509 A, consti-
 tuent de puissants inhibiteurs sélectifs de la synthèse
 5 du TXA₂ et, au surplus, des stimulateurs de la synthèse
 de la PGI₂. Ces composés sont décrits dans le mémoire
 descriptif de la présente invention qui, au surplus,
 concerne également certains dérivés imidazolyliques doués
 d'une puissante activité hypolipémique, mais sans
 10 aucun effet sur le système TXA₂/PGI₂.

La présente invention a plus précisément pour objet des
 composés qui répondent à la formule de structure générale
 suivante (I)



20 dans laquelle le symbole ---- représente une liaison
 simple ou double,

Z représente une simple liaison ou un atome d'oxygène
 ou un radical -CH₂-,

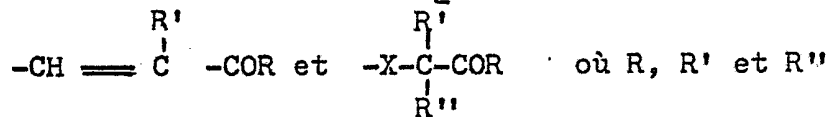
25 chacun des symboles R₁, R₂, R₃ et R₄, qui peuvent
 avoir des significations identiques ou différentes,
 représente

(a) un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un
 radical hydroxyle, cyano, alkyle en C₁-C₆,
 30 alcoxy en C₁-C₆, acyle en C₂-C₄ ou acylamino
 en C₂-C₄,

-SR', -N $\begin{matrix} \diagup R' \\ \diagdown R'' \end{matrix}$, -CH₂OR', -COR ou -CH₂COR, où

35 R est -OR' ou -N $\begin{matrix} \diagup R' \\ \diagdown R'' \end{matrix}$ et chacun des symboles

R' et R'' qui peuvent avoir des significations identiques ou différentes, représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C₁-C₆, ou
 5 (b) l'un des symboles R₁, R₂, R₃ et R₄ représente le radical 5-tétrazolyle ou un radical choisi parmi les groupes -COCH₂OR' ,



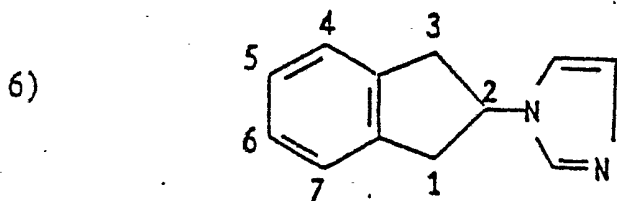
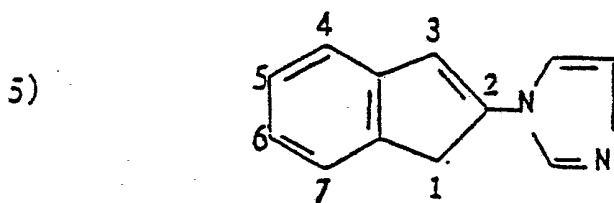
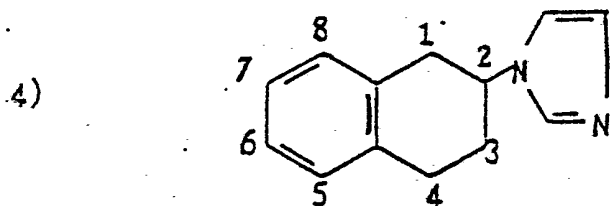
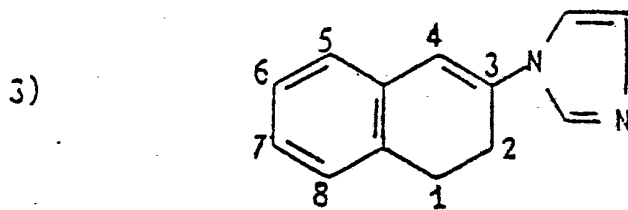
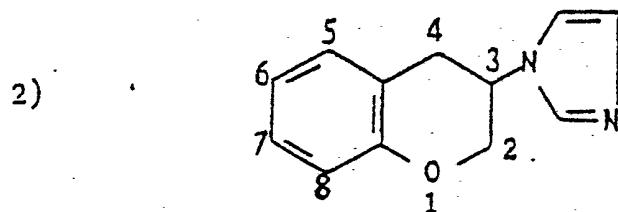
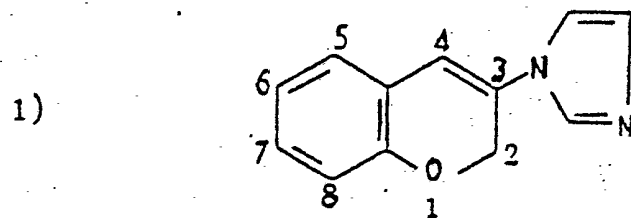
10 possèdent les significations qui leur ont été précédemment attribuées et X représente -O-, -S- ou -NH- , cependant que les symboles résiduels possèdent les significations qui leur ont été attribuées sous (a) ci-dessus;

15 l'un des symboles R₅ et R₆ représente un atome d'hydrogène, cependant que l'autre représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle en C₁-C₆, cycloalkyle en C₃-C₆ ou un radical phényle ou pyridyle, ce radical phényle ou pyridyle n'étant pas substitué ou étant substitué par de 1 à 3 substituants choisis parmi les radicaux hydroxyles et
 20 alcoxy en C₁-C₄.

ainsi que les sels pharmaceutiquement compatibles de ces composés.

25 La présente invention concerne également tous les isomères possibles (par exemple les isomères cis et trans et les isomères optiques) des composés de la formule (I) et leurs mélanges, comme aussi les métabolites et les précurseurs métaboliques des composés de la formule (I).

30 La numérotation utilisée pour identifier les positions dans les composés de la formule (I) est la numérotation classique, telle que présentée dans les exemples qui suivent :



Les sels pharmaceutiquement compatibles des composés de la formule (I) comprennent les sels d'addition d'acides, obtenus avec des acides inorganiques, par exemple les acides nitrique, chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, perchlorique et phosphorique ou des acides organiques, par exemple les acides acétique, propionique, glycolique, lactique, oxalique, malonique, malique, maléique, tartrique, citrique, benzoïque, cinnamique, mandélique et salicylique, comme aussi des sels avec des bases inorganiques, par exemple des bases à métaux alcalins, plus particulièrement le sodium ou le potassium, ou des bases à métaux alcalino-terreux, plus particulièrement le calcium ou le magnésium, ou avec des bases organiques, par exemple les alkylamines, de préférence la triéthylamine. Les radicaux alkyle, alcoxy et alkylthio peuvent être des groupes à chaîne ramifiée ou à chaîne droite.

L'atome d'halogène est, par exemple, un atome de fluor, de chlore ou de brome, de préférence de chlore ou de brome.

Les radicaux alkyle en C_1-C_6 sont, de préférence, des radicaux alkyle en C_1-C_4 .

Les radicaux alcoxy en C_1-C_6 sont, de préférence, les radicaux alcoxy en C_1-C_4 , plus particulièrement méthoxy, éthoxy ou isopropoxy.

Le terme acyle, tel qu'il se présente dans les radicaux acyle en C_2-C_4 et acylamino en C_2-C_4 , se rapporte à des radicaux acyle qui proviennent d'acides carboxyliques tant saturés qu'insaturés, de préférence des acides alcanoniques, par exemple les radicaux acétyle, propionyle et butyryle.

Les radicaux cycloalkyle en C_3-C_6 sont, de préférence, les radicaux cyclopropyle et cyclohexyle, plus particulièrement cyclopropyle.

Lorsque un ou plus d'un des symboles R^1 , R^2 , R^3 et R^4 représente un atome d'halogène, ce dernier est

de préférence un atome de chlore ou de brome.

Lorsqu'un ou plus d'un des symboles R_1 , R_2 , R_3 et R_4 représente un radical alkyle en C_1-C_6 , ce dernier est, de préférence, le radical méthyle, éthyle, isopropyle ou tert.butyle.

Lorsqu'un ou plus d'un des symboles R_1 , R_2 , R_3 et R_4 représente un radical acyle en C_2-C_4 , ce dernier est, de préférence, le radical acétyle ou propionyle.

Lorsqu'un ou plus d'un des symboles R_1 , R_2 , R_3 et R_4 représente un groupe acylamino en C_2-C_4 , ce dernier est, de préférence, le radical acétylamino ou propionylamino.

Lorsque les symboles R' et/ou R'' représentent les radicaux alkyle en C_1-C_6 , ceux-ci sont, de préférence, des groupes alkyle en C_1-C_4 , plus particulièrement méthyle ou éthyle.

Lorsque l'un des symboles R_1 , R_2 , R_3 et R_4 représente un radical $-COCH_2OR'$, ce dernier est, de préférence, un groupe $-COCH_2OH$ ou $-COCH_2O(C_1-C_4\text{-alkyle})$, plus particulièrement $-COCH_2OCH_3$ ou $-COCH_2OC_2H_5$.

Lorsqu'un ou plus d'un des symboles R_1 , R_2 , R_3 et R_4 représente un radical $-SR'$, ce dernier est, de préférence, un groupe $-SH$ ou $-S$ alkyle en C_1-C_4 , plus particulièrement méthylthio, éthylthio ou isopropylthio.

Lorsqu'un ou plus d'un des symboles R_1 , R_2 , R_3 et R_4 représente un radical $-N \begin{matrix} R' \\ < \\ R'' \end{matrix}$, ce dernier est, de préférence, le radical $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-NHC_2H_5$, $-N(CH_3)_2$ ou $-N(C_2H_5)_2$.

Lorsqu'un ou plus d'un des symboles R_1 , R_2 , R_3 et R_4 représente un groupe $-CH_2OR'$, ce dernier est, de préférence, le radical $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$ ou $-CH_2OC_2H_5$.

Lorsqu'un ou plus d'un des symboles R_1 , R_2 , R_3 et R_4 représente un radical $-COR$, ce dernier est, de préférence, un radical carboxyle ou (alcoxy en C_1-C_4)-carbonyle, plus particulièrement méthoxy-carbonyle ou

éthoxy-carbonyle, ou représente un groupe amino-carbonyle ou di(alkyl en C₁-C₄)amino-carbonyle, plus particulièrement diméthylamino-carbonyle ou diéthylamino-carbonyle.

5 Lorsque l'un ou plus d'un des symboles R₁, R₂, R₃ et R₄ représente un groupe -CH₂COR, ce dernier est, de préférence, un radical carboxyméthyle ou (alcoxy en C₁-C₄)carbonylméthyle, plus particulièrement méthoxy-carbonylméthyle ou éthoxy-carbonylméthyle, ou représente un groupe aminocarbonylméthyle ou di(alkyl en
10 C₁-C₄)-aminocarbonylméthyle, plus particulièrement diméthylamino-carbonylméthyle ou diéthylamino-carbonylméthyle.

Lorsque l'un des symboles R₁, R₂, R₃ et R₄ représente un radical
$$-X-\overset{\text{R}'}{\underset{\text{R}''}{\text{C}}}-\text{COR}$$
, ce dernier représente,

15 de préférence, un groupe
$$-\text{O}-\overset{\text{R}'}{\underset{\text{R}''}{\text{C}}}-\text{COR}$$
 où R' et R'' qui

peuvent être identiques ou différents, représentent des atomes d'hydrogène, les radicaux méthyle ou éthyle et R représente le radical hydroxyle, un groupe alcoxy en C₁-C₄, de préférence méthoxy ou éthoxy, ou bien R
20 représente un radical amino ou (alkyl en C₁-C₄)amino, plus particulièrement méthylamino ou éthylamino, ou est un groupe di(alkyl en C₁-C₄)amino, plus particulièrement diméthylamino ou diéthylamino.

Lorsque l'un des symboles R₁, R₂, R₃ et R₄ représente un radical
$$-\overset{\text{R}'}{\text{C}}=\text{C}-\text{COR}$$
, R' est, de préférence, un
25 atome d'hydrogène un radical méthyle ou éthyle et R représente, de préférence, le radical hydroxyle, méthoxy, éthoxy, amino, méthylamino, éthylamino, diméthylamino ou diéthylamino.

30 Lorsque R₅ ou R₆ est un radical alkyle en C₁-C₆, c'est, de préférence, un groupe alkyle en C₁-C₄, plus particulièrement méthyle ou éthyle.

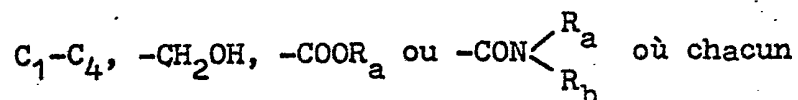
Lorsque R_5 ou R_6 représente un groupe cycloalcoyle en C_3-C_6 , c'est, de préférence, un groupe cyclopropyle.

5 Lorsque R_5 ou R_6 représente un noyau phényle ou pyridyle, ce noyau n'est de préférence pas substitué, ou bien, lorsqu'il est substitué, il l'est de préférence par de 1 à 3 substituants choisis parmi les radicaux hydroxyle et alcoxy en C_1-C_3 , plus particulièrement méthoxy.

10 Les composés suivant la présente invention préférés, sont les composés de la formule (I) dans laquelle le symbole \equiv représente une double liaison, Z possède les significations qui lui ont été attribuées plus haut,

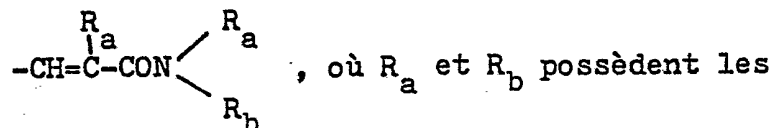
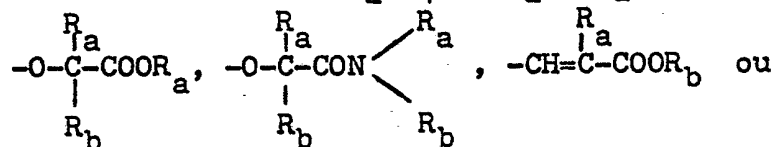
15 chacun des symboles R_1, R_2, R_3 et R_4 , qui peuvent être identiques ou différents, représente

(a') un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical hydroxyle, alkyle en C_1-C_4 , alcoxy en



20 des symboles R_a et R_b représente indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C_1-C_4 , ou

(b') l'un des symboles R_1, R_2, R_3 et R_4 représente un groupe acyle en C_2-C_4 , $-CH_2COOR_a$,



30 significations qui leur ont été attribuées ci-dessus et les symboles résiduels possèdent les significations qui leur ont été attribuées au paragraphe (a') ci-dessus,

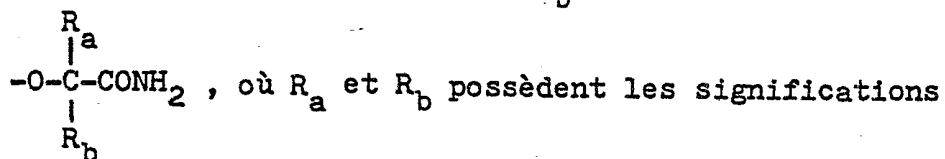
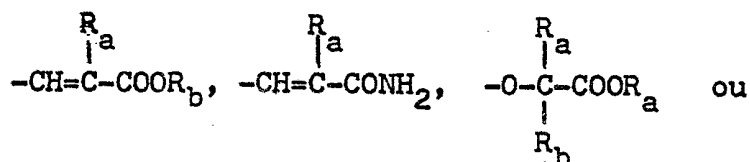
l'un des symboles R_5 et R_6 représente un atome d'hydrogène, cependant que l'autre de ces symboles représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C_1-C_3 , cyclopropyle ou un noyau phényle ou pyridyle, non substitué ou substitué par de 1 à 3 substituants choisis parmi les radicaux hydroxyle et les radicaux alcoxy en C_1-C_2 ,

ainsi que les sels pharmaceutiquement compatibles de ces composés.

Des composés suivant l'invention plus avantageux encore sont les composés qui répondent à la formule (I) dans laquelle

le symbole --- représente une double liaison, Z représente un atome d'oxygène ou un radical $-\text{CH}_2-$ l'un des symboles R_1, R_2, R_3 et R_4 représente un radical $-\text{COOR}_a$, où R_a possède les significations qui lui ont été précédemment attribuées, cependant que les autres symboles concernés sont indépendamment choisis parmi l'hydrogène et le radical hydroxyle,

ou bien, l'un des symboles R_1, R_2, R_3 et R_4 représente un radical $-\text{CONH}_2, -\text{CH}_2\text{OH}, -\text{COCH}_3, -\text{CH}_2\text{COOR}_a,$



qui leur ont été précédemment attribuées, cependant que les autres symboles concernés sont indépendamment choisis parmi l'hydrogène et le radical hydroxyle,

R_5 et R_6 représentent tous deux des atomes d'hydrogène,

ainsi que les sels pharmaceutiquement compatibles de ces composés.

Les composés suivant la présente invention tout particulièrement avantageux sont les composés qui répondent à la formule (I) dans laquelle

le symbole --- représente une double liaison, Z représente un atome d'oxygène ou le radical $-\text{CH}_2-$, l'un des symboles R_1 , R_2 , R_3 et R_4 représente un radical $-\text{O}-\overset{\text{R}_a}{\underset{\text{R}_b}{\text{C}}}-\text{COR}_g$, où R_g représente un radical $-\text{NH}_2$

ou $-\text{OR}_a$ et R_a et R_b possèdent les significations qui leur ont été précédemment attribuées, cependant que les symboles résiduels représentent des atomes d'hydrogène,

R_5 et R_6 représentent des atomes d'hydrogène, ainsi que les sels pharmaceutiquement compatibles de ces composés.

A titre de composés suivant la présente invention tout spécialement avantageux, on peut également citer les composés qui répondent à la formule (I) dans laquelle,

le symbole --- représente une double liaison,

Z représente le radical $-\text{CH}_2-$

l'un des symboles R_1 , R_2 , R_3 et R_4 représente un

radical $-\text{COR}_g$, $-\text{CH}_2-\text{COOR}_a$ ou

$-\text{CH}=\overset{\text{R}_a}{\text{C}}-\text{COR}_g$, où R_a et R_g possèdent les significations

qui leur ont été attribuées ci-dessus, cependant que les symboles résiduels sont indépendamment choisis parmi l'hydrogène et le radical hydroxyle,

R_5 et R_6 représentent des atomes d'hydrogène, ainsi que les sels pharmaceutiquement compatibles de ces composés.

Parmi les composés suivant la présente invention tout particulièrement avantageux et auxquels on donne une préférence toute particulière, on peut citer les composés qui répondent à la formule (I) dans laquelle

5 le symbole --- représente une double liaison,

Z représente le radical $-\text{CH}_2-$,

l'un des symboles R_1 , R_2 , R_3 et R_4 représente un radical $-\text{COR}_g$ où R_g possède les significations qui lui ont été attribuées plus haut, cependant que les

10 symboles résiduels représentent des atomes d'hydrogène,

R_5 et R_6 représentent des atomes d'hydrogène,

ainsi que les sels pharmaceutiquement compatibles de ces composés.

15 A titre d'exemples des composés suivant la présente invention que l'on préfère tout particulièrement, on peut citer les substances qui suivent :

- 1) 3-(1-imidazolyl)-2H-1-benzopyrane;
- 2) 3-(1-imidazolyl)-6-chloro-2H-1-benzopyrane;
- 20 3) 3-(1-imidazolyl)-6-méthoxy-2H-1-benzopyrane;
- 4) 3-(1-imidazolyl)-6-carboxy-2H-1-benzopyrane;
- 5) 3-(1-imidazolyl)-6-(2-carboxyisopropoxy)-2H-1-benzopyrane;
- 25 6) 3-(1-imidazolyl)-6-(2-carboxyvinyl)-2H-1-benzopyrane;
- 7) 2-méthyl-3-(1-imidazolyl)-6-méthoxy-2H-1-benzopyrane;
- 8) 2-méthyl-3-(1-imidazolyl)-6-carboxy-2H-1-benzopyrane;
- 9) 2-méthyl-3-(1-imidazolyl)-7-carboxy-2H-1-benzopyrane;
- 30 10) 2-méthyl-3-(1-imidazolyl)-6-carbamoyl-2H-1-benzopyrane;
- 11) 2-méthyl-3-(1-imidazolyl)-6-(2-carboxyvinyl)-2H-1-benzopyrane;
- 12) 2-méthyl-3-(1-imidazolyl)-6-(2-carboxyisopropoxy)-2H-1-benzopyrane;

- 13) 2-isopropyl-3-(1-imidazolyl)-6-carboxy-2H-1-benzopyrane;
- 14) 2-methyl-3-(1-imidazolyl)-6-ethoxycarbonyl-2H-1-benzopyrane;
- 5 15) 2-cyclopropyl-3-(1-imidazolyl)-6-carboxy-2H-1-benzopyrane;
- 16) 2-(3,4-dimethoxyphenyl)-3-(1-imidazolyl)-6-methoxy-2H-1-benzopyrane;
- 17) 2-(3,4-dihydroxyphenyl)-3-(1-imidazolyl)-6-hydroxy-2H-1-benzopyrane;
- 10 18) 2-(3-pyridyl)-3-(1-imidazolyl)-6-carboxy-2H-1-benzopyrane;
- 19) 2-(4-hydroxyphényl)-3-(1-imidazolyl)-5,7-dihydroxy-2H-1-benzopyrane;
- 20) 3,4-dihydro-3-(1-imidazolyl)-6-carboxy-1-benzopyrane
- 15 21) 3,4-dihydro-2-méthyl-3-(1-imidazolyl)-6-carboxy-1-benzopyrane
- 22) 3,4-dihydro-2-méthyl-3-(1-imidazolyl)-6-(2-carboxyvinyl)-1-benzopyrane
- 23) 1,2-dihydro-3-(1-imidazolyl)-naphtalène;
- 20 24) 1,2-dihydro-3-(1-imidazolyl)-6-méthoxynaphtalène;
- 25) 1,2-dihydro-3-(1-imidazolyl)-7-méthoxynaphtalène;
- 26) 1,2-dihydro-3-(1-imidazolyl)-6-méthoxy-7-bromonaphtalène;
- 27) 1,2-dihydro-3-(1-imidazolyl)-8-méthoxynaphtalène;
- 25 28) 1,2-dihydro-3-(1-imidazolyl)-6-carboxynaphtalène;
- 29) 1,2-dihydro-3-(1-imidazolyl)-6-carbamoylnaphtalène;
- 30) 1,2-dihydro-3-(1-imidazolyl)-6-éthoxycarbonylnaphtalène;
- 31) 1,2-dihydro-3-(1-imidazolyl)-6-hydroxyméthylnaphtalène;
- 30

- 32) 1,2-dihydro-3-(1-imidazolyl)-7-carboxynaphtalène;
- 33) 1,2—dihydro-3-(1-imidazolyl)-5-carboxynaphtalène;
- 34) 1,2-dihydro-3-(1-imidazolyl)-5-carbamoylnaphtalène;
- 35) 1,2-dihydro-3-(1-imidazolyl)-6-éthoxycarbonylmethyloxy-
5 naphtalène;
- 36) 1,2-dihydro-3-(1-imidazolyl)-6-(2-éthoxycarbonyliso-
propoxy)-naphtalène;
- 37) 1,2-dihydro-3-(1-imidazolyl)-6-carboxyméthylloxynaphta-
lène;
- 10 38) 1,2-dihydro-3-(1-imidazolyl)-6-(2-carboxyiso-
propoxy)-naphtalène;
- 39) 1,2-dihydro-3-(1-imidazolyl)-6-(2-carboxyvinyl)-
-naphtalène;
- 40) 1,2-dihydro-3-(1-imidazolyl)-6-(2-éthoxycarbonyl-
15 vinyl)-naphtalène;
- 41) 1,2-dihydro-3-(1-imidazolyl)-6-hydroxy-7-acétylnaph-
talène;
- 42) 1,2-dihydro-3-(1-imidazolyl)-6-hydroxy-7-carboxy-
naphtalène;
- 20 43) 1,2-dihydro-3-(1-imidazolyl)-6-tert-butyl-7-hydroxy-
naphtalène;
- 44) 1,2-dihydro-3-(1-imidazolyl)-6-carboxyméthylnaphta-
lène;
- 45) 1,2-dihydro-3-(1-imidazolyl)-8-carboxynaphtalène;
- 25 46) 1,2,3,4-tétrahydro-2-(1-imidazolyl)-7-carboxynaphta-
lène;
- 47) 1,2,3,4-tétrahydro-2-(1-imidazolyl)-6-carboxynaph-
talène;

- 48) 1,2,3,4-tétrahydro-2-(1-imidazolyl)-7-(2-carboxyvinyl)-naphtalène;
- 49) 2-(1-imidazolyl)-5-carboxyindène;
- 50) 2-(1-imidazolyl)-5-(2-carboxyvinyl)indène.

5 ainsi que les sels pharmaceutiquement compatibles de ces composés et, lorsque cela se révèle être approprié, les esters alkyliques en C₁-C₄ de ces substances.

10 Le tableau qui suit représente les formules structurales des composés énumérés ci-dessus, indiqués dans l'ordre de leurs numéros progressifs.

Comp	Z	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	----- -----
1	-0-	H	H	H	H	H	H	double liaison
2	-0-	H	Cl	H	H	H	H	double liaison
3	-0-	H	OCH ₃	H	H	H	H	double liaison
5 4	-0-	H	COOH	H	H	H	H	double liaison
5 5	-0-	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{O}-\text{C}-\text{COOH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	H	H	H	H	double liaison
6	-0-	H	CH=CH-COOH	H	H	H	H	double liaison
7	-0-	H	OCH ₃	H	H	H	CH ₃	double liaison
8	-0-	H	COOH	H	H	H	CH ₃	double liaison
10 9	-0-	H	H	COOH	H	H	CH ₃	double liaison
10 10	-0-	H	CONH ₂	H	H	H	CH ₃	double liaison
11	-0-	H	CH=CH-COOH	H	H	H	CH ₃	double liaison
12	-0-	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{O}-\text{C}-\text{COOH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	H	H	H	CH ₃	double liaison
13	-0-	H	COOH	H	H	H	i-Pr	double liaison

Comp	Z	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	----- -----
14	-O-	H	COOEt	H	H	H	CH ₃	double liaison
15	-O-	H	COOH	H	H	H	cy-Pr	double liaison
16	-O-	H	OCH ₃	H	H	H	Ph(3,4-OCH ₃)	double liaison
5 17	-O-	H	OH	H	H	H	Ph(3,4-OH)	double liaison
18	-O-	H	COOH	H	H	H	3-Py	double liaison
19	-O-	OH	H	OH	H	H	Ph(4 OH)	double liaison
20	-O-	H	COOH	H	H	H	H	simple liaison
21	-O-	H	COOH	H	H	H	CH ₃	simple liaison
10 22	-O-	H	CH=CH-COOH	H	H	H	CH ₃	simple liaison
23	-CH ₂ -	H	H	H	H	H	H	double liaison
24	-CH ₂ -	H	OCH ₃	H	H	H	H	double liaison
25	-CH ₂ -	H	H	OCH ₃	H	H	H	double liaison
26	-CH ₂ -	H	OCH ₃	Br	H	H	H	double liaison
15 27	-CH ₂ -	H	H	H	OCH ₃	H	H	double liaison

Comp	Z	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	----- -----
28	-CH ₂ -	H	COOH	H	H	H	H	double liaison
29	-CH ₂ -	H	CONH ₂	H	H	H	H	double liaison
30	-CH ₂ -	H	COOEt	H	H	H	H	double liaison
5 31	-CH ₂ -	H	CH ₂ OH	H	H	H	H	double liaison
32	-CH ₂ -	H	H	COOH	H	H	H	double liaison
33	-CH ₂ -	COOH	H	H	H	H	H	double liaison
34	-CH ₂ -	CONH ₂	H	H	H	H	H	double liaison
35	-CH ₂ -	H	OCH ₂ COOEt	H	H	H	H	double liaison
10 36	-CH ₂ -	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{O}-\text{C}-\text{COOEt} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	H	H	H	H	double liaison
37	-CH ₂ -	H	OCH ₂ COOH	H	H	H	H	double liaison
38	-CH ₂ -	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{O}-\text{C}-\text{COOH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	H	H	H	H	double liaison
39	-CH ₂ -	H	CH=CH-COOH	H	H	H	H	double liaison
40	-CH ₂ -	H	CH=CH-COOEt	H	H	H	H	double liaison
15 41	-CH ₂ -	H	OH	CH ₃ CO	H	H	H	double liaison

Comp	Z	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	-----
42	-CH ₂ -	H	OH	COOH	H	H	H	double liaison
43	-CH ₂ -	H	t-Bu	OH	H	H	H	double liaison
44	-CH ₂ -	H	CH ₂ COOH	H	H	H	H	double liaison
5 45	-CH ₂ -	H	H	H	COOH	H	H	double liaison
46	-CH ₂ -	H	COOH	H	H	H	H	simple liaison
47	-CH ₂ -	H	H	COOH	H	H	H	simple liaison
48	-CH ₂ -	H	CH=CH-COOH	H	H	H	H	simple liaison
49	liaison directe	H	COOH	H	H	H	H	double liaison
10 50	liaison directe	H	CH=CH-COOH	H	H	H	H	double liaison

Les abréviations i-Pr, cy-Pr, t-Bu, Ph, Py et Et signifient respectivement isopropyle, cyclopropyle, tert-butyle, phényle, pyridyle et éthyle.

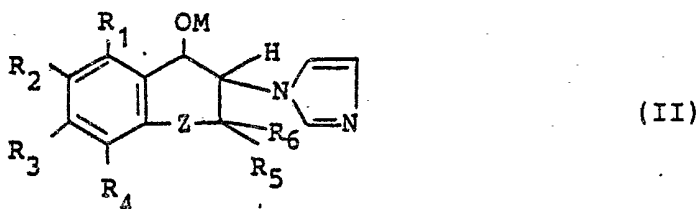
15 Parmi les composés suivant la présente invention, les plus avantageux sont les substances qui suivent : 1,2-dihydro-3-(1-imidazolyl)-6-carboxynaphtalène, les esters alkyliques en C₁-C₄ et les sels pharmaceutiquement compatibles de ces composés;

20 1,2-dihydro-3-(1-imidazolyl)-6-(2-carboxyisopropoxy)-naphtalène, les esters alkyliques en C₁-C₄ et les sels

pharmaceutiquement compatibles de ces composés,
1,2-dihydro-3-(1-imidazolyl)-6-carbamoylnaphtalène et
les sels pharmaceutiquement compatibles de ce composé.

On peut préparer les composés suivant la présente
invention par un procédé caractérisé en ce que :

a) on transforme un composé de la formule (II)

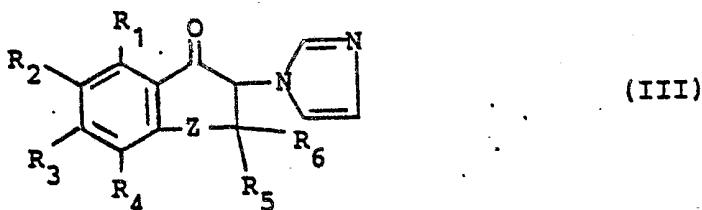


dans laquelle

$R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6$ et Z possèdent les significations qui leur ont été précédemment attribuées et M représente un atome d'hydrogène, ou le reste d'un dérivé actif d'un acide, en un composé de la formule (I) dans laquelle $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6$ et Z possèdent les significations qui leur ont été précédemment attribuées et le symbole \equiv représente une double liaison, ou

b) on réduit un composé de la formule (II) telle que définie ci-dessus, de façon à obtenir un composé de la formule (I) dans laquelle $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6$ et Z possèdent les significations qui leur ont été précédemment attribuées et le symbole \equiv représente une simple liaison, ou

c) on réduit un composé de la formule (III)

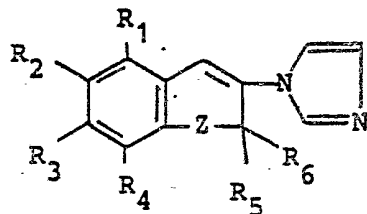


dans laquelle

$R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6$ et Z possèdent les significations qui leur ont été précédemment attribuées, de

manière à obtenir un composé de la formule (I) dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 et Z possèdent les significations qui leur ont été précédemment attribuées et le symbole représente une simple liaison, ou

d) on réduit un composé de la formule (IV).



(IV)

dans laquelle

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 et Z possèdent les significations qui leur ont été précédemment attribuées, de manière à obtenir un composé de la formule (I) dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 possèdent les significations qui leur ont été précédemment attribuées et le symbole représente une simple liaison et

si on le souhaite, on transforme un composé de la formule (I) en un autre composé de la formule (I) et/ou, si on le souhaite, on transforme un composé de la formule (I) en un de ses sels pharmaceutiquement compatibles et/ou, si on le souhaite, on transforme un sel en un composé libre et/ou si on le souhaite, on sépare un mélange d'isomères de la formule (I) en les isomères singuliers.

Lorsque, dans un composé de la formule (II), M représente le reste d'un dérivé actif d'un acide, c'est-à-dire un radical acyle, ce dernier est, de préférence, un radical acyle en C_2-C_4 , plus particulièrement acétyle, ou bien ce peut être un groupe mésyle ou tosyle.

La transformation du composé (II) en un composé de la formule (I) par mise en oeuvre du procédé a) décrit ci-dessus, peut se réaliser en présence d'un solvant approprié, tel que, par exemple, l'acide

acétique glacial, des mélanges anhydride acétique-pyridine, le diméthylformamide (DMF) ou le sulfoxyde de diméthyle (DMSO), ou le benzène, en présence de quantités convenables, même des quantités catalytiques, d'un acide fort, par exemple l'acide p-toluènesulfonique, l'acide chlorhydrique, l'acide sulfurique concentré, à des températures qui varient d'environ 50°C à la température de reflux. On peut également réaliser la même transformation en portant un composé de la formule (II) au reflux dans des acides concentrés, par exemple l'acide chlorhydrique ou l'acide bromhydrique. Lorsque M représente un radical acyle, plus particulièrement acétyle, dans un composé de la formule (II), on peut également mettre la réaction en oeuvre en procédant à une pyrolyse à des températures qui varient, de préférence, d'environ 200°C à environ 300°C. La réduction des composés des formules (II), (III) et (IV) pour obtenir un composé de la formule (I) suivant les procédés b), c) et d), peut se réaliser, par exemple, par hydrogénation catalytique en présence d'un catalyseur convenable, par exemple le palladium, le platine, PtO_2 , le ruthénium ou le nickel de Raney, dans un solvant approprié, de préférence choisi parmi l'alcool méthylique, l'alcool éthylique, l'acide acétique, le cyclohexane, le n-hexane, l'acétate d'éthyle, le benzène ou le toluène, en opérant à une pression qui fluctue de la pression atmosphérique à environ 30 atmosphères et à des températures qui varient de la température ambiante à environ 100°C. Plus particulièrement, on peut réduire un composé de la formule (II) dans laquelle M représente le radical tosyle ou mésyle à l'aide de $Li(C_2H_5)_3BH$, dans un solvant aprotique anhydre, choisi, de préférence, parmi l'éther diéthylique ou le tétrahydrofurane (THF). On peut également réduire un composé de la formule (III) par mise en oeuvre du procédé de Clemmensen, c'est-à-dire avec un amalgame de zinc dans de l'acide chlorhydrique.

Si on le souhaite, on peut transformer un composé de la formule (I) en un autre composé de la formule (I).

On peut procéder à ces transformations éventuelles par mise en oeuvre de procédés en soi connus.

5 Ainsi, par exemple, on peut transformer un composé de la formule (I) dans laquelle un ou plus d'un des symboles R_1 , R_2 , R_3 et R_4 représente un atome d'hydrogène, en un composé de la formule (I) dans laquelle un ou plus d'un des symboles R_1 , R_2 , R_3 et R_4 représente un atome d'halogène, par exemple de chlore ou
10 de brome, par la réaction de chlore ou de brome en présence d'un catalyseur de Friedel-Crafts, de préférence $AlCl_3$, en opérant dans un solvant approprié, par exemple CH_2Cl_2 .

15 On peut transformer un composé de la formule (I) dans laquelle un ou plus d'un des symboles R_1 , R_2 , R_3 et R_4 représente un atome d'hydrogène, en un composé de la formule (I) dans laquelle un ou plus d'un des symboles R_1 , R_2 , R_3 et R_4 représente un groupe alkyle en C_1-C_6 , par alkylation effectuée selon une réaction de
20 Friedel-Crafts, par exemple par réaction sur

a) un halogénure d'alkyle en C_1-C_6 , de préférence le chlorure, le bromure ou l'iodure, ou

b) un alcool en C_1-C_6 dans un solvant approprié,
25 par exemple nitrobenzène ou CH_2Cl_2 ou CS_2 .

Dans les deux cas, a) et b), on réalise la réaction en présence de quantités convenables d'un catalyseur de Friedel-Crafts, tels que $AlCl_3$, $ZnCl_2$ ou BF_3 , et, lorsque l'on utilise un alcool aliphatique en C_1-C_6 , également en présence d'un acide minéral fort, tel que
30 HF , $HClO_4$ ou, si on le souhaite, dans de l'acide sulfurique concentré ou dans de l'acide phosphorique concentré, sans solvant supplémentaire, à des températures qui fluctuent de la température ambiante à $100^\circ C$.

35 On peut convertir un composé de la formule (I) dans laquelle un ou plus d'un des symboles R_1 , R_2 , R_3 et R_4

représente un groupe alcoxy en C_1-C_6 , en un composé de la formule (I) dans laquelle un ou plus d'un des symboles R_1 , R_2 , R_3 et R_4 représente un groupe hydroxyle, en suivant des modes opératoires classiques bien connus des spécialistes de la chimie organique, par exemple, par traitement à l'aide d'un acide minéral fort, par exemple l'acide chlorhydrique, l'acide bromhydrique, l'acide iodhydrique, de préférence l'acide bromhydrique, à des températures qui fluctuent de $30^\circ C$ à la température de reflux, de préférence à la température de reflux, ou par traitement à l'aide d'un acide de Lewis, par exemple $AlCl_3$ ou BF_3 , dans un solvant convenable, par exemple le CH_2Cl_2 ou le nitrobenzène, à des températures qui varient de la température ambiante à $80^\circ C$.

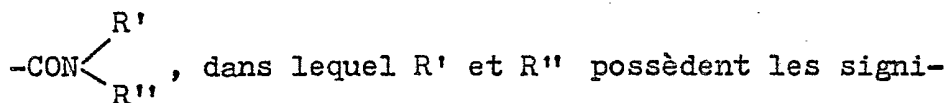
On peut convertir un composé de la formule (I) contenant un groupe carboxyle estérifié en un composé de la formule (I) contenant un groupe carboxyle libre, par hydrolyse acide ou alcaline, en travaillant à une température qui varie de la température ambiante à environ $100^\circ C$.

On peut transformer un composé de la formule (I) contenant un groupe carboxyle libre, en un composé de la formule (I) contenant un groupe carboxyle estérifié par estérification, par exemple à l'aide de l'halogénure d'acide correspondant, par exemple le chlorure, réaction sur un excès d'un alcool alkylique en C_1-C_6 approprié, ou par estérification directe à l'aide d'une catalyse acide, c'est-à-dire en présence d'éthérate de BF_3 , de $SOCl_2$ ou d' HCl sec.

On peut convertir un composé de la formule (I) contenant un groupe carbamoyle en un composé de la formule (I) contenant un groupe carboxyle libre, par hydrolyse, de préférence par hydrolyse acide, dans un solvant approprié, tel que l'eau, ou par mise en oeuvre d'un procédé de Bouveault, c'est-à-dire par traitement à l'aide de $NaNO_2$ et d'un acide inorganique fort en solution aqueuse, par exemple l'acide

sulfurique, en opérant à des températures qui varient de la température ambiante à 100°C.

On peut convertir un composé de la formule (I) contenant un radical carboxyle libre ou estérifié en un composé de la formule (I) contenant un radical



fications qui leur ont été précédemment attribuées.

En conséquence, on peut réaliser la transformation d'un radical carboxyle estérifié en l'amide correspondant par la réaction directe sur de l'ammoniac ou une amine appropriée, dans un solvant convenable, par exemple l'éther ou le benzène, ou en utilisant un excès de l'amine à titre de solvant, à des températures qui varient de la température ambiante à la température de reflux. On peut procéder à la transformation du groupe carboxyle libre en les amides correspondants en passant par un dérivé réactif intermédiaire que l'on peut isoler ou non.

Les dérivés réactifs intermédiaires peuvent être des composés du type ester actif, par exemple des esters NO₂-phényliques, ou des esters N-hydroxysuccinimidiques, des halogénures d'acides, de préférence les chlorures, des anhydrides mixtes, par exemple les anhydrides éthoxycarboxyliques ou tert.-butylcarboxyliques ou les intermédiaires réactifs obtenus in situ par la réaction de l'acide sur le dicyclohexylcarbodiimide ou le carbonyldiimidazole.

Les intermédiaires réactifs obtenus par mise en oeuvre de procédés classiques, tels que ceux habituellement utilisés pour procéder à la synthèse des peptides, sont mis en réaction avec de l'ammoniac ou une amine appropriée, dans un solvant convenable, ou avec un excès de l'amine elle-même, à des températures qui varient d'environ -10 à environ 50°C.

On peut transformer un composé de la formule (I)

dans laquelle l'un des symboles R_1 , R_2 , R_3 et R_4 représente un groupe carboxyle libre ou estérifié, plus particulièrement un groupe alcoxy inférieur carboxyle, en un composé de la formule (I) dans laquelle l'un des symboles R_1 , R_2 , R_3 et R_4 représente un radical CH_2OH , par réduction effectuée selon des voies classiques, de préférence en se servant de LiAlH_4 dans un solvant convenable, par exemple l'éther éthylé ou le tétrahydrofurane.

On peut transformer un composé de la formule (I) dans laquelle l'un des symboles R_1 , R_2 , R_3 et R_4 représente un groupe carboxyle libre ou estérifié, plus particulièrement un groupe alcoxy inférieur carbonyle, en un composé de la formule (I) dans laquelle l'un des symboles R_1 , R_2 , R_3 et R_4 représente, par exemple, un groupe $-\text{CH}=\underset{\text{R}_a}{\text{C}}\text{COOR}'$ où R_a et R' possèdent les signifi-

cations qui leur ont été précédemment attribuées, en réduisant tout d'abord le radical carboxyle libre ou estérifié en un groupe formyle, en condensant ensuite l'aldéhyde ainsi obtenu à l'aide du phosphorane-acétate ou du phosphonate-acétate souhaité, selon une réaction de Wittig ou de Horner-Emmons, ou, en outre, dans le cas où le symbole R_a souhaité est un atome d'hydrogène, en condensant l'aldéhyde susmentionné avec du malonate de diéthyle, cette opération étant suivie de la mise en oeuvre d'un procédé de synthèse malonique, en chauffant ensuite le malonate ainsi obtenu avec des acides minéraux forts pour l'hydrolyser et le décarboxyler.

On peut réaliser la réduction susmentionnée en aldéhyde de la manière suivante :

a) en partant d'un radical carboxyle estérifié en utilisant de l'hydrure de diisobutyl aluminium (DIBAH) ou avec des hydrures de diamino-aluminium,

b) en partant d'un radical carboxyle libre en

utilisant l'hydrure de bis-(4-méthyl pipérazinyl) aluminium dans le tétrahydrofuranne, ou de l'hydrure de diisobutylaluminium, ou des hydrures de diaminoaluminium,

5 c) en partant d'un groupe carboxyle libre préalablement transformé en le chlorure d'acide par mise en oeuvre de moyens classiques, par exemples à l'aide de SOCl_2 , en réduisant le chlorure à l'aide d'hydrure de lithium-tri-t-butoxy-aluminium ou par mise en oeuvre d'un procédé d'hydrogénation de Rosenmund
10 classique, en utilisant un catalyseur à base de platine empoisonné ou en se servant d'hydrure de tributylétain.

La condensation de Wittig susmentionnée peut se réaliser, par exemple, avec un composé de la formule
15 $(Q)_2-P-C-COOR'$ dans laquelle Q représente un radical

$$\begin{array}{c} | \\ R_a \end{array}$$

phényle ou alkyle inférieur, R_a possède les significations qui lui ont été précédemment attribuées et R' , possédant les significations qui lui ont été précédemment attribuées, est, de préférence, le radical
20 méthyle ou éthyle, dans un solvant convenable, de préférence, dans du diméthoxyéthane ou du THF ou du DMSO à des températures qui varient de la température ambiante à environ 60°C . On peut mettre le procédé d'Horner-Wittig analogue en oeuvre, par exemple, à
25 l'aide d'un composé de la formule $(C_2H_5O)_2-P-CH-COOR'$

$$\begin{array}{c} || \\ O \\ | \\ R_a \end{array}$$

dans laquelle R_a possède les significations qui lui ont été précédemment attribuées et R' est, de préférence, le radical méthyle ou éthyle, dans le même solvant que celui mentionné plus haut à propos du
30 procédé de Wittig, en présence d'une base forte, telle que l'hydrure de sodium, le butyl-lithium ou l'amidure de sodium.

On peut réaliser la synthèse malonique sus-
mentionnée en utilisant, à titre d'agent de condensa-
tion, un alcoolate de métal alcalin, par exemple le
tert.butylate de potassium dans le tert.-butanol et
5 en procédant à l'hydrolyse et à la décarboxylation
subséquente par ébullition dans un acide convenable,
par exemple l'acide chlorhydrique concentré. On peut
transformer un composé de la formule (I) dans laquelle
l'un des symboles R_1 , R_2 , R_3 et R_4 représente un radical
10 carbamoyle ou un groupe carboxyle libre ou estérifié,
en un composé de la formule (I) dans laquelle l'un des
symboles R_1 , R_2 , R_3 et R_4 représente un radical 5-tétraz-
zolye en transformant d'abord le groupe carboxyle ou
carbamoyle en un radical CN et en faisant ensuite réagir
15 le nitrile ainsi obtenu sur du NaN_3 dans du diméthyl-
formamide ou un mélange d'acide acétique et d'alcool
butylique tertiaire, de façon à obtenir un dérivé
5-tétrazolylique de la formule (I).

On peut obtenir le nitrile susmentionné, par
20 exemple :

a') directement à partir du groupe carboxyle libre,
par réaction sur l'isocyanate de chlorosulfonyle et
décomposition subséquente par chauffage du chloro-
sulfonylamide correspondant dans du DMF,

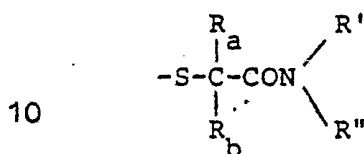
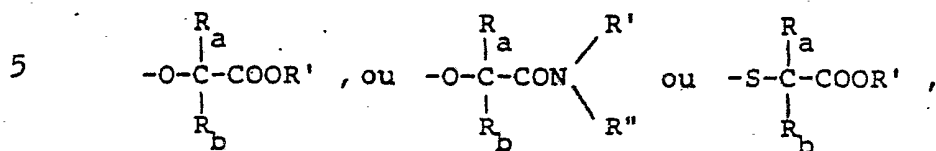
25 b') directement à partir du radical carbamoyle
par déshydratation à l'aide d'isocyanate de chloro-
sulfonyle ou de POCl_3 ou de dicyclohexylcarbodiimide
(DCC), ou

c') à partir du radical carboxyle libre ou esté-
30 rifié, préalablement transformé en un radical formyle,
par l'un des procédés de réduction susmentionnés.

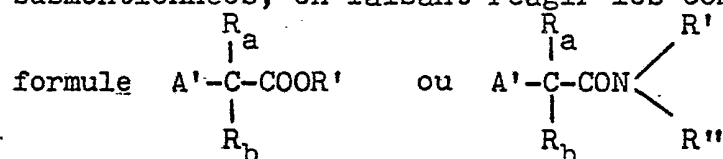
On transforme ensuite l'aldéhyde ainsi obtenu en
l'oxyme correspondante que l'on transforme, isolée ou
non, en nitrile à l'aide d'agents déshydratants, par
35 exemple tels que DCC.

On peut transformer un composé de la formule (I)
dans laquelle l'un des symboles R_1 , R_2 , R_3 et R_4

représente un radical -OH ou -SH en un composé de la formule (I) dans laquelle l'un des symboles R_1 , R_2 , R_3 et R_4 représente un groupe



15 où R_a , R_b , R' et R'' possèdent les significations susmentionnées, en faisant réagir les composés de la



20 dans laquelle A' représente un atome d'halogène, de préférence un atome de chlore ou de brome, ou un radical ester actif, de préférence un radical tosylate, en présence d'une base appropriée, dans un solvant convenable, par exemple le tert.-butylate de potassium

25 dans l'alcool butylique tertiaire, ou à l'aide de K_2CO_3 anhydre dans de l'acétone, ou à l'aide d'hydrure de sodium dans du DMF, à des températures qui varient de la température ambiante à la température de reflux.

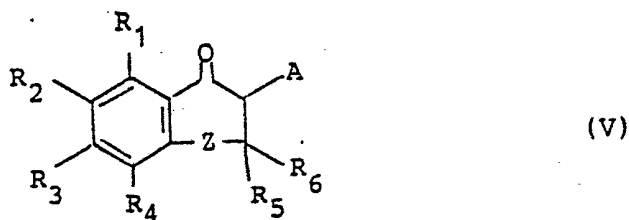
30 La salification éventuelle d'un composé de la formule (I) comme aussi la transformation d'un sel en le composé libre et la séparation d'un mélange d'isomères en les isomères singuliers peuvent se réaliser par mise en oeuvre de procédés classiques.

Par exemple, on peut procéder à la séparation d'un mélange d'isomères géométriques, par exemple les isomères cis et trans, par mise en oeuvre d'une cristallisation fractionnée dans un solvant approprié ou par chromatographie, que ce soit une chromatographie sur colonne ou une chromatographie en phase liquide à pression élevée.

On peut obtenir un composé de la formule (II) dans laquelle M représente un atome d'hydrogène, par la réduction d'un composé de la formule (III) suivant des procédés bien connus, par exemple, par traitement à l'aide d'un borohydrure de métal alcalin, par exemple NaBH_4 , dans un solvant approprié, par exemple l'alcool méthylique ou l'alcool éthylique, ou dans un mélange d'eau et d'alcool éthylique, ou par traitement par du LiAlH_4 dans un solvant anhydre, par exemple l'éther diéthylique ou le tétrahydrofurane, à une température qui fluctue, dans les deux cas, de préférence, de 0°C à la température de reflux, pendant des durées réactionnelles qui varient d'approximativement de 1 à 6 heures. On peut obtenir un composé de la formule (II) dans laquelle M représente le reste d'un dérivé actif d'un acide, tel que défini précédemment, par mise en oeuvre de procédés connus, par exemple, en faisant réagir un composé de la formule (II) dans laquelle M représente un atome d'hydrogène, sur un halogénure d'acyle ou de sulfonyle convenable, de préférence le chlorure, par exemple, sur le chlorure d'acétyle ou sur le chlorure de tosyloxy ou de mésyloxy, en travaillant, par exemple, dans de la pyridine anhydre ou dans un solvant inerte, par exemple le benzène anhydre, si on le souhaite, en présence d'une quantité équimolaire d'une base, telle que la triéthylamine, à des températures qui varient de la température ambiante à environ 60°C .

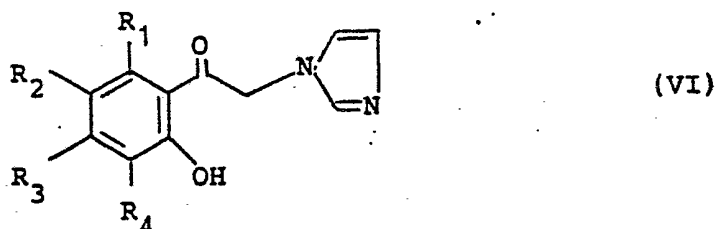
On peut préparer les composés de la formule (III) par exemple, par mise en oeuvre d'un procédé caractérisé en ce que :

a) on fait réagir un composé de la formule (V) ou un dérivé de ce composé :



10 dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 et Z possèdent les significations qui leur ont été attribuées plus haut et A représente un atome d'halogène ou un radical du type ester actif, sur l'imidazole ou un sel de l'imidazole, ou bien, lorsque Z représente un atome d'oxygène dans un composé de la formule (II),

15 b) on fait également réagir un composé de la formule (VI)



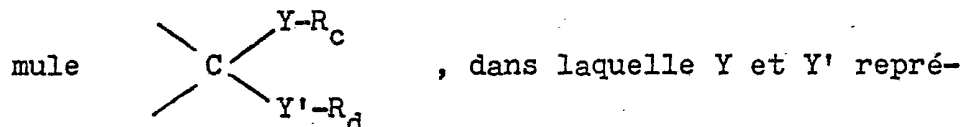
dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et R_4 possèdent les significations qui leur ont été attribuées plus haut, sur un composé de la formule (VII)



25 dans laquelle R_5 et R_6 possèdent les significations qui leur ont été attribuées plus haut, ou sur un dérivé réactif de ce composé.

30 Un dérivé d'un composé de la formule (V) peut être un composé dans lequel le radical carbonyle est protégé avant que la réaction sur l'imidazole ou un sel de ce dernier ne se produise, protection que l'on enlève ensuite, à la fin de la réaction, par mise en oeuvre de procédés connus.

Le groupe carboxyle peut être protégé, par exemple, sous la forme d'un radical cétal de la for-



sentent, indépendamment, des atomes d'oxygène ou de
5 soufre et chacun des symboles R_c et R_d , identiques ou différents, représente un groupe alkyle en C_1-C_6 , ou bien R_c et R_d , considérés ensemble, forment une chaîne alkylène en C_2-C_6 droite ou ramifiée.

10 Le groupe carbonyle est de préférence protégé sous la forme du radical 1,3-dioxolane.

Lorsque A représente un atome d'halogène dans un composé de la formule (V), cet atome d'halogène est de préférence un atome de chlore ou de brome et lorsque A représente un groupe ester actif, c'est de préfé-
15 rence un radical -O-tosyle ou -O-mésyle.

Le sel de l'imidazole est de préférence un sel d'un métal alcalin, par exemple de sodium ou de potassium, ou un sel d'argent. La réaction du composé de la formule (V) ou d'un dérivé de celui-ci sur
20 l'imidazole ou un sel de ce dernier, se réalise de préférence :

a) en l'absence de solvant, à une température qui varie, de préférence, de la température ambiante à environ 180°C et pendant des durées réactionnelles
25 qui peuvent varier de quelques minutes à environ 20 heures en utilisant, si cela se révèle nécessaire, un excès d'imidazole ou d'un sel de ce dernier, ou bien

b) en présence d'un solvant approprié, de préférence le diméthylformamide, le diméthylacétamide,
30 l'hexaméthylphosphotriamide, le benzène, le toluène, l'acétate d'éthyle, l'alcool éthylique, le dioxane ou l'acétone, à une température qui varie, de préférence, d'environ 0°C à la température de reflux, pendant des périodes réactionnelles qui fluctuent de quelques

minutes à environ 12 heures et en utilisant, si cela se révèle nécessaire, un excès d'imidazole ou une quantité stoechiométrique d'une base tertiaire, de préférence la triéthylamine.

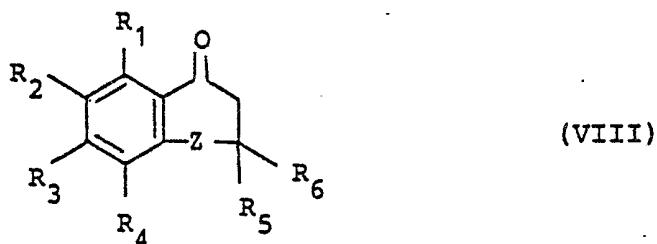
5 La protection d'un composé de la formule (V) sous la forme d'un radical 1,3-dioxolane peut se réaliser par mise en oeuvre de procédés bien connus, par exemple en faisant réagir un composé de la formule (V) sur le diéthylène-glycol, en présence d'acides
10 inorganique ou organiques forts, par exemple l'acide t-toluène sulfonique, de façon à obtenir le 1,3-dioxolane, c'est-à-dire le dérivé du type 1,2-éthylène-dioxy. Comme on l'a mentionné plus haut, on peut enlever le groupe protecteur, après le déroulement
15 de la réaction, par mise en oeuvre des procédés usuels suivants, par exemple par traitement à l'aide d'acides inorganiques aqueux dilués.

 On peut réaliser la réaction d'un composé de la formule (VI) avec un composé de la formule (VII) ou
20 un dérivé réactif d'un tel composé qui peut être, par exemple, un composé d'addition de bisulfite, en se servant d'un solvant convenable, par exemple l'eau, l'alcool méthylique ou éthylique, ou l'acide acétique, ou des mélanges de ces solvants avec l'eau ou, si on
25 le souhaite, en utilisant, à titre de solvant, un excès du composé (VII), à une température qui varie de préférence, d'environ la température ambiante à la température de reflux, pendant des périodes réactionnelles qui fluctuent de quelques minutes à plusieurs
30 heures. Dans le cas où le composé de la formule (VII) est le formaldéhyde, R_5 et R_6 étant des atomes d'hydrogène, le dérivé réactif de ce composé peut être le paraformaldéhyde ou le trioxyméthylène.

 Les composés de la formule (IV) sont des composés
35 couverts par la formule générale (I) dans laquelle le symbole représente une double liaison et peuvent s'obtenir, par exemple, suivant le procédé a)

décrit plus haut.

On peut obtenir un composé de la formule (V)
dans laquelle A représente un atome d'halogène par
l'halogénéation du composé correspondant de la formule
(VIII)



dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 et Z possèdent
les significations qui leur ont été précédemment
attribuées. L'halogénéation d'un composé de la formule
(VIII) pour obtenir un composé de la formule (V) peut
se réaliser :

a) avec une quantité stoechiométrique d'halogène,
de préférence de brome ou de chlore, dans un solvant
approprié, par exemple l'éther diéthylique, le chlorure
de méthylène, le CHCl_3 , le CCl_4 , le CS_2 ou l'acide
acétique, à une température qui varie d'environ 0°C à
environ 100°C ,

b) par réaction avec une quantité stoechiométrique
de CuBr_2 dans un solvant approprié, par exemple l'acé-
tate d'éthyle, à des températures qui varient d'environ
 50°C à la température de reflux,

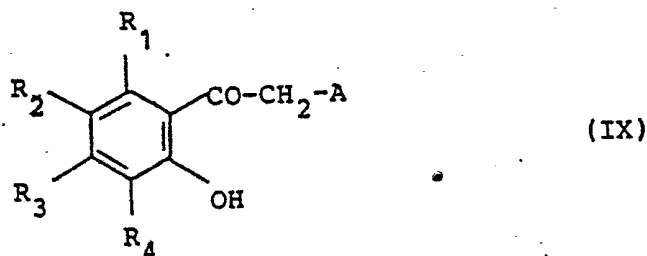
c) en utilisant une quantité stoechiométrique
de chlorure de sulfuryle dans un solvant approprié,
par exemple le chlorure de méthylène, le chloroforme
ou le benzène, à des températures qui varient de la
température ambiante à la température de reflux.

Dans tous les cas susmentionnés sous a), b) et
c), les durées de la réaction peuvent varier de 3 à
12 heures.

On peut obtenir un composé de la formule (V)
dans laquelle A représente un radical -O-tosyle ou
-O-mésyle en faisant réagir l'alcool correspondant

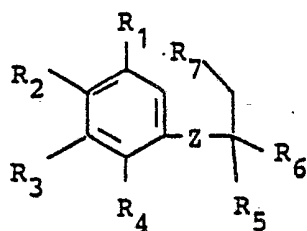
qui est pratiquement un composé de la formule (V) dans laquelle, mais uniquement dans ce composé, A représente un radical hydroxyle [qui est connu ou que l'on peut préparer par mise en oeuvre de procédés connus], sur un halogénure, de préférence le chlorure, de p-toluènesulfonyle ou de méthanesulfonyle.

On peut réaliser la réaction dans un solvant inerte anhydre, par exemple l'acétone, à une température qui varie de la température ambiante à la température de reflux. On peut obtenir un composé de la formule (VI) en faisant réagir un composé de la formule (IX)



dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 et A possèdent les significations qui leur ont été précédemment attribuées, sur l'imidazole ou un sel de l'imidazole, de préférence un sel de métal alcalin, par exemple de sodium ou de potassium, ou un sel d'argent.

On peut procéder à la réaction en utilisant les mêmes conditions réactionnelles que celles indiquées plus haut à propos de la réaction entre un composé de la formule (V) et l'imidazole ou un sel de l'imidazole. Les composés de la formule (VII) sont des substances connues. De même, les composés de la formule (VIII) sont des composés connus ou peuvent se préparer par mise en oeuvre de procédés bien connus à partir de composés également connus. Par exemple, on peut obtenir un composé de la formule (VIII) dans laquelle les symboles R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 et Z possèdent les significations qui leur ont été précédemment attribuées, en procédant à la cyclisation d'un composé de la formule (X)



(X)

5

dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 et Z possèdent les significations qui leur ont été précédemment attribuées et R_7 représente un radical cyano, carboxyle (alcoxy en C_1-C_7) carbonyle ou le radical $-COR_8$ où R_8 représente un atome d'halogène.

10

On peut entreprendre la cyclisation d'un composé de la formule (X) dans laquelle R_7 représente un radical cyano, carboxy ou alcoxy (C_1-C_7) carbonyle, par traitement avec un agent de cyclisation convenable, par exemple l'anhydride phosphorique, l'acide polyphosphorique, l'acide chlorosulfonique ou l'acide sulfurique, éventuellement en présence d'un solvant approprié, de préférence, un solvant choisi parmi le benzène, le toluène et le xylène, à une température qui peut varier d'environ 20°C à environ 130°C . La cyclisation d'un composé de la formule (X) dans laquelle R_7 représente le radical $-COR_8$ et R_8 possède les significations qui lui ont été précédemment attribuées, se réalise, de préférence, en utilisant AlCl_3 en présence d'un solvant approprié, par exemple le sulfure de carbone, à des températures qui varient d'environ 0°C à environ 50°C .

15

20

25

30

35

Les composés des formules (IX) et (X) sont des substances connues ou peuvent se préparer par mise en oeuvre de procédés connus, au départ de substances connues. Lorsque dans les composés qui répondent aux formules (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX) et (X), sont présents des radicaux qui doivent être protégés au cours des réactions susmentionnées, par exemple des radicaux amino, hydroxyle ou d'autres radicaux carboxyle, etc., ces radicaux peuvent être protégés de manière classique avant

d'entreprendre la réaction.

A titre d'exemples de groupes protecteurs, on peut citer ceux habituellement employés pour procéder à la synthèse de peptides, par exemple, pour protéger des radicaux amino, on peut employer des radicaux protecteurs du type acétyle, benzoyle, tert-butoxy-carbonyle, p-méthoxybenzoyloxy-carbonyle, o-nitro-phénylsulfonyle, dichloracétyle.

Pour protéger des radicaux hydroxyle, les radicaux protecteurs employés peuvent être, par exemple, les groupes acétyle, benzoyle, benzyloxy, tétrahydropyranyle, β -méthoxyéthoxyméthyle (MEM) ou un radical trialkylsilyle tel que tert-butyldiméthylsilyle. Pour protéger les radicaux carboxyle, on peut se servir des groupes tert.-butyle, benhydryle et p-méthoxy-benzyle.

Les groupes protecteurs sont ensuite enlevés à la fin de la réaction, par mise en oeuvre d'un procédé connu, par exemple par hydrolyse acide modérée ou par réduction catalytique modérée, par exemple, à l'aide de Pd/C servant de catalyseur, à la pression atmosphérique.

Les groupes protégeant les fonctions amino, carboxyle et hydroxyle, sont ensuite enlevés à la fin de la réaction, habituellement d'une manière connue. Par exemple, lorsque le groupe protégeant la fonction amino est un radical monochloracétyle, on peut enlever ce radical par traitement à l'aide de thiourée; on peut enlever les radicaux formyle et trifluoracétyle par traitement à l'aide de carbonate de potassium dans du méthanol aqueux et on peut éliminer le groupe trityle par traitement à l'aide d'acide formique ou d'acide trifluoracétique.

On peut enlever les groupes protégeant la fonction carboxyle, par exemple, par hydrogénation catalytique ou par hydrolyse acide modérée, par exemple en se servant de Pd/C à la pression ambiante.

On peut enlever les groupes protégeant la fonction hydroxyle, par exemple, dans des conditions de réaction modérées, par exemple par hydrolyse à l'acide.

5 Les composés suivant la présente invention sont des inhibiteurs sélectifs de la synthèse du thromboxane A₂ (TxA₂) et des stimulateurs de la synthèse de la prostacycline (PGI₂).

10 On a évalué l'activité sur les TxA₂ et PGI₂ in vivo. Par exemple, on a traité des rats par une dose orale unique de composé et on les a tués 2 heures plus tard.

On a déterminé les concentrations en TxB₂ et 6-céto-PGF_{1α}, les métabolites stables de TxA₂ et de PGI₂ respectivement dans le sérum et dans le plasma.

15 Par exemple, le composé 1,2-dihydro-3-(1-imidazolyl)-6-carboxy-naphtalène, (code interne composé FCE 22178) utilisé jusqu'à une dose de 9 mg/kg, a réduit la concentration en TxB₂ dans le sérum jusqu'à 70 % et a augmenté la concentration en 6-céto-PGF_{1α} dans le plasma jusqu'à 30 %. Le même composé, en une dose de 20 100 mg/kg, a réduit la concentration en TxB₂ dans le sérum de 90 % et a doublé la concentration en 6-céto-PGF_{1α} dans le plasma.

25 Dans la plupart des tissus, les produits principaux du métabolisme de l'acide arachidonique sont la PGI₂ et le TxA₂ et leur rapport joue un rôle de premier plan dans l'hémostase vasculaire. La PGI₂ possède une activité anti-agglutination et une activité vasodilatatrice, alors que le TxA₂ est un composé qui favorise l'agglutination (ou agglutinant) et une substance vasoconstrictrice. L'enzyme qu'est la TxA₂ est 30 principalement localisée dans les cellules endothéliales et produit la PGI₂ qui évite l'adhérence des thrombocytes à la paroi artérielle et la production de thrombi et possède une activité vasodilatatrice.

35 L'enzyme qu'est la TxA₂ synthétase est, à son tour, principalement localisée dans les thrombocytes

et produit le TxA_2 qui bloque l'hémorragie par une thrombo-agglutination et une vasoconstriction. En équilibrant ces activités opposées, on règle l'hémostase vasculaire.

5 Les composés conformes à la présente invention, capables d'inhiber sélectivement la formation du TxA_2 , peuvent s'utiliser en tant qu'agents vasodilatateurs et anti-agglutination, par exemple, dans tous les cas de thrombose, de vascularopathies périphériques, et de coronaropathies. En fait, l'inhibition de la production de TxA_2 réduit la probabilité de la formation de thrombi et d'une vasoconstriction par des accidents ischémiques concomittants et, du fait de laisser la production de la PGI_2 inaltérée (ou de 10 l'augmenter), améliore la vasodilatation, l'apport sanguin aux tissus et protège les parois des vaisseaux sanguins.

Un autre emploi des composés conformes à la présente invention réside dans le traitement de la migraine. Ainsi qu'on le sait parfaitement, par 20 exemple dans le cas de la migraine, on a démontré l'existence d'une vasoconstriction diffuse induite par une surproduction de TxA_2 thrombocytaire. [*H. Clin. Pathol.* (1971) 24, 250; *J. Headache* (1977) 17, 101].

25 On a démontré l'existence d'une surproduction thrombocytaire de TxA_2 et de MDA (maldondialdéhyde) dans le diabète sucré et on l'a mise en corrélation avec des défauts microcirculatoires qui se produisent au cours de la maladie. [*Metabolism* (1979) 28, 394; *Eu. J. Clin. Invest.* (1979) 9, 223; *Thrombosis Haemost.* (1979), 42, 983; *J. Lab. Clin. Med.* (1981) 97, 87].

On peut par conséquent utiliser les composés suivant la présente invention, par exemple pour le traitement de la microangiopathie diabétique.

35 Au surplus, on peut utiliser les composés suivant la présente invention à titre d'agents anti-inflammatoires. Par exemple, ainsi qu'on le sait

parfaitement, le liquide recueilli du granulome induit à la carragénine transforme l'acide arachidonique en TxA₂ in vitro et les taux de TxA₂ sont augmentés dans le liquide synovial de patients souffrant de poly-
 5 arthrite chronique évolutive et dans le liquide d'inflammations induites à la carragénine chez des rats [Prostaglandins (1977) 13, 17; Scand. J. Rheum. (1977) 6, 151]. Tout récemment, on a démontré qu'une sur-
 10 production de TxA₂ intervenait dans la pathogénèse de l'hypertension et que la production d'un inhibiteur spécifique du TxA₂ pouvait être utilisé pour l'élimination d'un tel facteur causant l'hypertension [Eu. J. Pharmacol. (1981) 70, 247]. En fait, les composés conformes à l'invention peuvent s'utiliser comme
 15 agents hypotenseurs.

Par exemple, on a administré l'un des composés suivant la présente invention, c'est-à-dire le composé FCE 22178, par la voie orale à 9 rats mâles SHR pendant 7 semaines, à la dose de 9 mg/kg. On a surveillé la
 20 pression systémique moyenne à l'aide d'un polygraphe de Beckman à 8 canaux à l'aide d'un transducteur de pression Statham, raccordé à un cathéter PE 60 introduit dans l'artère carotide gauche 24 heures avant de pro-
 céder à la surveillance.

25 Le composé a diminué le développement de l'hypertension dans ce cas, comme le montre le tableau I.

TABLEAU I

30 Traitement	Pression systémique moyenne	
	Témoins mm Hg ± E.S.	Traités mm Hg ± E.S.
7	177 ± 5,06	154,8 ± 14,1

Au surplus, on a montré que le TxA₂ jouait un rôle dans la pathogénèse de troubles ulcéchants de l'estomac, en conséquence de sa puissante activité

vasoconstructrice gastrique, si bien qu'un inhibiteur de TxA_2 est également intéressant dans ce domaine [Nature (1981) 292, 472]. En fait, les composés conformes à la présente invention sont d'un emploi
5 indiqué pour le traitement d'ulcères peptiques. Les composés suivant la présente invention peuvent également s'utiliser à titre d'agents antitumoraux.

Par exemple, il est connu que l'on a pu démontrer l'existence d'une inhibition sélective de la synthèse
10 du TxA_2 telle qu'elle réduisit le nombre de métastases pulmonaires et ralentit la croissance tumorale [Nature (1982) 295, 188].

En raison de la corrélation qui existe entre la synthèse du TxA_2 et le transport du calcium, récemment
15 mise en évidence par certains auteurs, des inhibiteurs spécifiques de la TxA_2 synthétase, tels que les composés conformes à la présente invention, trouvent également leur emploi pour le traitement de l'ostéoporose, par exemple de l'ostéoporose post-ménopausale.

20 [Prostaglandins (1981) 21, 401].

Au surplus, les composés conformes à l'invention sont d'un emploi indiqué pour le traitement de l'angine de poitrine.

A cet égard, il est connu, par exemple, que l'on
25 a constaté l'existence de taux élevés de TxB_2 chez des patients souffrant d'angine de Prinzmetal [Prostaglandins and Med. (1979) 2, 243] et chez des patients avec des attaques d'angine récurrentes. [Sixth Intern. Congress on Thrombosis, Monte Carlo October
30 1980 Abs N° 140].

On a évalué l'activité antithrombo-agglutination des composés suivant la présente invention, tant in vitro qu'in vivo, par exemple, selon les procédés modifiés de Born [Born G.V.R., Nature 194, 927 (1962)]
35 et Silver [Silver M.J., Science 183, 1085 (1974)].

On a constaté que les composés conformes à la présente invention exerçaient, in vitro, une activité

inhibitrice sur la thrombo-agglutination induite par le collagène de l'ADP (adénosine-5'-disphosphate) dans du plasma de cobaye riche en thrombocytes [Dunkin Hantley Iva: PDH (SPF) Ivanovas HmBH, Allemagne]. Par exemple, on a constaté que le composé 1,2-dihydro-3-(1-imidazolyl)-6-méthoxy-naphtalène (code interne composé FCE 22466) était actif sur la thrombo-agglutination induite par le collagène et l'ADP : à 25 mcg/ml, il inhibe totalement la thrombo-agglutination induite par le collagène dans 3 des 4 échantillons de plasma riche en thrombocytes.

Les composés suivant la présente invention sont plus puissants, en tant qu'inhibiteurs de la thrombo-agglutination induite in vitro, par exemple par le collagène, que les composés antérieurement décrits dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 4 342 961 et dans la demande de brevet britannique N° 2 106 509 A.

Les résultats obtenus, par exemple, en testant le composé suivant la présente invention FCE 22466 et les composés connus 3-(1-imidazolyl)-2,3-dihydro-6-chloro-4H-1-benzopyran-4-one (code interne composé FCE 20204) qui se trouve décrit dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 4 342 961 et 2-(1-imidazolyl)-3,4-dihydro-7-méthoxy-1(2H)-naphtalénone (code interne composé FCE 21848) qui se trouve décrit dans la demande de brevet britannique publiée N° 2 106 509 A, sont présentés dans le tableau II.

TABLEAU II

Composé	Concentration in vitro mcg/ml	% Inhibition
FCE 22466	12,33	50.
FCE 20204	12,50	0
FCE 21848	12,50	0

On a également mis le composé FCE 22178 en suspension dans du Methocel^R et on l'a administré sous cette forme, par gavage oral, à des lapins (New Zealand White) à raison de 2 mg/kg, 1 heure avant de procéder à l'injection de 1,4 mg/kg d'acide arachidonique.

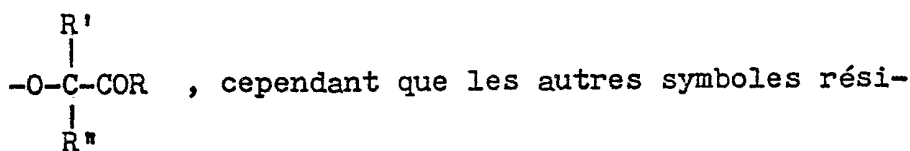
On a constaté que le composé testé diminuait fortement la mortalité induite à l'acide arachidonique (tableau III).

TABLEAU III

Traitement	Dose mg/kg/os	Mortalité
Méthocel ^R	-	9/9
Composé FCE 22178	2	3/9

Tableau III : effet du composé FCE 22178 sur la mortalité induite à l'acide arachidonique (1,4 mg/kg) chez des lapins.

Ainsi qu'on l'a mentionné précédemment, certains des composés suivant la présente invention et, plus précisément, ceux dans lesquels l'un des symboles R₁, R₂, R₃ et R₄ représente un radical



duels possèdent les significations indiquées à propos de la définition de la formule (I), n'exercent aucune activité sur le système TxA₂/PGI₂, mais sont étonnamment doués d'une activité extrêmement élevée d'abaissement du cholestérol et des triglycérides, d'élévation du HDL cholestérol sérique total, comme aussi d'élévation du rapport entre le cholestérol total des α-lipoprotéines et celui des β-lipoprotéines. Ainsi qu'il est connu, les médicaments qui exercent de

telles activités, conviennent pour la prévention et la thérapie de l'athérosclérose : Glueck C.J., Artery, 2, 196 (1976) : Day C.E. in Frank-H-Clarke (Ed.) Annual reports in Medicinal Chemistry, 13, 184
 5 chapitre 2- Academic Press, N.Y. 1978.

Le substituant $\begin{array}{c} \text{R}' \\ | \\ -\text{O}-\text{C}-\text{COR} \\ | \\ \text{R}'' \end{array}$ fait défaut dans les

composés du brevet des Etats-Unis d'Amérique susmentionné N° 4 342 961 et dans la demande de brevet britannique publiée précitée N° 2 106 509 A, mais
 10 ces composés connus sont néanmoins doués d'une activité d'abaissement des lipides et anti-athérosclérotique.

L'introduction de ce nouveau substituant dans les nouveaux composés bicycliques a par conséquent
 15 inespérément renforcé ces activités. L'activité de ce groupe particulier de composés suivant l'invention et celle des composés du brevet des Etats-Unis d'Amérique et de la demande de brevet britannique publiée que l'on vient de citer, a été évaluée sur
 20 des groupes de rats mâles Icem : CER (SPF Caw), alimentés pendant 6 jours d'un régime hypercholestérolémique suivant C.E. Day [Schurr P.R., Schultz H.R. Day C.E. (Eds) Atherosclerosis and drug discovery - Plenum Pub. Corp., 217 (1976)] (Expérience N° 1) ou
 25 alimentés d'un régime standard [Altromin] (Expérience N° 2). 'Altromin' est une marque de fabrique.

On a mis les composés en suspension dans du 'Méthocel' (méthylcellulose, suspension à 0,5 % dans de l'eau) et on les a administrés pendant 4 jours
 30 par l'intermédiaire d'un tube stomacal.

On a traité des groupes d'animaux par l'agent de mise en suspension seul (groupes témoins).

On a déterminé le cholestérol sérique total par le procédé de Trinder P.J. [J. Clin. Pathol., 22, 246
 35 (1969)] On a déterminé les triglycérides sériques par

le procédé de Mendez J. [J. Clin. Chem., 21, 768 (1975)]7. On a déterminé le HDL-cholestérol sérique total suivant la procédé de Demacker P.N.M. (Clin. Chem., 23 1238, (1977)).

5 On a réalisé l'analyse statistique au cours de l'expérience N° 1 par l'essai t de Student avec des échantillons indépendants ou par l'essai de Cochran lorsque les variances n'étaient pas homogènes à l'essai de rapport F (Bliss C.I. - Statistics in
10 Biology, Vol. 1, page 213 - Mc Graw Hill Book Company, New York, 1967; Cochran W.G., Cox G.M. - Experimental designs - J. Wiley and Sons Inc., New York, II Ed. (1968) page 100).

15 Pour l'expérience N° 2, on a appliqué les méthodes statistiques qui suivent : analyse de la variance, essai de Bartlett (Properties of sufficiency and Statistical Tests - Proc. of the Royal Soc. of London A 160 (1937) pages 268-282) pour prouver l'homogénéité de la variance et essai de Dunnette (Dunnett C.W. -
20 J. Amer. Stat. Ass. 50, 1096 (1955)).

Chez l'animal traité par le régime hypercholestérolémique, on a constaté que les composés suivant l'invention testés diminuaient le cholestérol sérique total et augmentaient le HDL-cholestérol sérique
25 total de manière très conséquente, alors qu'aux doses similaires, les composés de la technique antérieure n'étaient que faiblement actifs.

Le tableau IV illustre les résultats obtenus, par exemple en testant le composé suivant l'invention
30 1,2-dihydro-3-(1-imidazolyl)-6-(2-carboxy-isopropoxy)-naphtalène (code interne FCE 22473) et le composé connu FCE 20204.

TABLEAU IV (Expérience N° 1)

Traitement	Dose mg/kg/os	Cholestérol sérique total % variation/témoins	HDL-cholestérol sérique % variation/témoins
FC 22473	27	-73	+77
FC 20204	25	+7	+49

5

10

15

Chez l'animal ayant reçu le régime standard "Altromin" on a constaté que les composés suivant la présente invention testés diminuaient tant le cholestérol sérique total que les triglycérides sériques, alors que les composés de la technique antérieure étaient moins actifs et ne manifestaient une activité similaire que lorsqu'on les administrait à des doses supérieures. Le tableau V illustre les résultats obtenus, par exemple en testant le composé suivant la présente invention FCE 22473 et le composé connu FCE 21848.

TABLEAU V (Expérience N° 2)

Traitement	Dose mg/kg/os	Cholestérol sérique total % variation/témoins	Triglycérides sériques % variation/témoins
FCE 22473	16,67	-32	-57
FCE 21848	50,00	inactif	inactif

20

30

En raison de leur activité élevée d'abaissement du taux des lipides et de leur effet sur le HDL-cholestérol, les composés conformes à la présente invention chez lesquels l'un des substituants R_1 , R_2 , R_3 et R_4

représente un radical
$$\begin{array}{c} R' \\ | \\ -O-C-COR \\ | \\ R'' \end{array}$$
, cependant que les

substituants résiduels possèdent les significations indiquées à propos de la définition de la formule (I) peuvent par conséquent s'utiliser dans le domaine thérapeutique pour le traitement de dyslipidémies et d'athéroscléroses

La dose des composés conformes à la présente invention qui convient pour l'administration par la voie orale à des êtres humains adultes, par exemple du 1,2-dihydro-3-(1-imidazolyl)-6-carboxy-naphtalène peut varier d'environ 5 mg à environ 500 mg par dose de 1 à 3 fois par jour, de préférence d'environ 20 mg à environ 150 mg par dose de 1 à 3 fois par jour, en fonction de la maladie, de l'âge et du poids des patients concernés.

La toxicité des composés suivant la présente invention est négligeable et par conséquent on peut les utiliser en toute sécurité dans le domaine thérapeutique.

Des souris et des rats privés de nourriture pendant 9 heures furent traités par la voie orale par simple administration de doses croissantes, puis encagés et nourris normalement. On a évalué la toxicité aiguë orientative (LD_{50}) le 7ème jour après le traitement et elle se révéla être supérieure à 3000 mg/kg.

Au contraire, la valeur de la LD_{50} de certains composés connus à structure chimique similaire, par exemple celle des composés 1,2-dihydro-3-(1-imidazolyl-méthyl)-naphtalène et 1,2-dihydro-3-(1-imidazolyl-méthyl)-7-méthoxy-naphtalène décrits dans la demande de brevet japonais publiée N° 158435/1979 (mise à la disposition du public N° 81566/1981), comme étant très actifs pour l'inhibition de la TxA_2 synthétase, se révéla être inférieure à 200 mg/kg/os, lorsqu'elle fut vérifiée sur la souris suivant le même mode opératoire.

On peut administrer les composés conformes à la présente invention sous diverses formes de dosage, par

la voie orale, sous la forme de comprimés, de gélules, de comprimés enrobés de sucre ou d'une pellicule, de suspensions ou de solutions liquides, par la voie rectale sous la forme de suppositoires, par la voie parentérale, par exemple intramusculaire ou par perfusion ou injection intraveineuse.

Dans des situations d'urgence, le mode d'administration préféré est l'administration intraveineuse. La dose exacte dépend de la maladie, de l'âge, du poids, de l'état du patient et du mode d'administration.

La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques qui comprennent un composé suivant l'invention en association avec un excipient pharmaceutiquement compatible (qui peut être un véhicule ou un diluant).

Les compositions pharmaceutiques qui contiennent les composés conformes à la présente invention se préparent habituellement en suivant des procédés classiques et s'administrent sous une forme pharmaceutiquement appropriée.

Par exemple, les formes solides à administrer par la voie orale peuvent contenir, en même temps que l'ingrédient actif, des diluants, par exemple le lactose, le dextrose, le saccharose, la cellulose, l'amidon de maïs ou la fécule de pomme de terre, des lubrifiants, par exemple la silice, le talc, l'acide stéarique, le stéarate de magnésium ou de calcium et/ou des polyéthylène-glycols, des agents liants, par exemple des amidons, des gommes arabiques, la gélatine, la méthylcellulose, la carboxyméthylcellulose ou la polyvinyl-pyrrolidone, des agents de désintégration, par exemple un amidon, l'acide alginique, des alginates ou l'amidon-glycolate de sodium, des mélanges effervescents, des colorants, des édulcorants, des mouillants, tels que la lécithine, des polysorbates, des laurylsulfates et, en général,

des substances atoxiques et pharmacologiquement inactives utilisées dans des compositions pharmaceutiques. Ces préparations pharmaceutiques peuvent se fabriquer de manière connue, par exemple par mélange, granulation, mise en comprimés, enrobage de sucre ou enrobage d'une pellicule.

Les dispersions liquides destinées à l'administration par la voie orale peuvent se présenter sous la forme de sirops, d'émulsions et de suspensions. Les sirops peuvent contenir un véhicule, par exemple le saccharose ou le saccharose avec de la glycérine et/ou du mannitol et/ou du sorbitol, plus particulièrement, un sirop destiné à être administré à des patients diabétiques peut ne contenir comme véhicules que des produits non métabolisables en glucose ou métabolisables en très faible quantité seulement en glucose, par exemple le sorbitol.

Les suspensions et les émulsions peuvent contenir, à titre de véhicule, par exemple, une gomme naturelle, la gélose, l'alginate de sodium, la pectine, la méthylcellulose, la carboxyméthylcellulose ou l'alcool polyvinylique. Les suspensions ou solutions destinées aux injections intramusculaires peuvent contenir, en même temps que le composé actif, un véhicule pharmaceutiquement compatible, par exemple l'eau stérile, l'huile d'olive, l'oléate d'éthyle, les glycols, par exemple le propylène glycol et, si on le souhaite, une quantité appropriée de chlorhydrate de lidocaïne.

Les solutions destinées aux perfusions ou aux injections intraveineuses peuvent contenir, à titre de véhicule, par exemple, l'eau stérile ou, de préférence, elles peuvent se présenter sous la forme de solutions aqueuses salines isotoniques et stériles.

Les suppositoires peuvent contenir, en même temps que l'ingrédient actif, un véhicule pharmaceutiquement compatible, par exemple le beurre de cacao, le polyéthylène-glycol, un surfactif du type ester d'acide

gras de polyoxyéthylène-sorbitan ou la lécithine.

On a mesuré le spectre infra-rouge (I.R.) des composés en phase solide (KBr) ou en solution de Nujol ou dans une solution d'un solvant approprié, tel que CHCl_3 , en se servant d'un spectrophotomètre de Perkin-Elmer 125.

On a mesuré le spectre de résonance magnétique nucléaire (N.M.R.) de préférence, en solution dans du sulfoxyde de diméthyle- d_6 ou du CDCl_3 , en se servant d'un appareil Bruker HFX de 90 M-hertz.

On a déterminé les valeurs R_f par chromatographie en couche mince sur des plaques de gel de silice prêtes à utiliser, d'une épaisseur de revêtement de 0,25 mm.

L'abréviation T.L.C. signifie chromatographie en couche mince.

Les exemples qui suivent illustrent la présente invention sans pour autant limiter cette dernière.

EXEMPLE 1

On a chauffé une solution de 3-(1-imidazolyl)-2,3-dihydro-6-chloro-4H-1-benzopyran-4-ol (5,4 g), d'acide acétique (80 ml) et d'acide sulfurique (27 ml) à 80°C pendant 8 heures. La solution, versée dans de l'eau glacée (200 ml), neutralisée à l'aide de NH_4OH , extraite par du CH_2Cl_2 , séchée et évaporée jusqu'à siccité, a donné 3,9 g de 3-(1-imidazolyl)-6-chloro-2H-1-benzopyrane, P.F. 118-120°C (alcool isopropylique)

Analyse des éléments :

Trouvé : C 61,61; H 3,93; N 11,89; Cl 15,35
Calculé pour : $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}$: 61,94; H 3,90; N 12,04; Cl 15,24

T.L.C. : éluant CH_2Cl_2 : CH_3OH (170:30)

Rf 0,66

N.M.R. (CDCl_3) δ p.p.m.: 5,11 (2H, d, $-\text{O}-\text{CH}_2-$)
6,49 (1H, ls, $-\text{OCH}_2-\text{C}=\text{CH}-$)

6,84-7,78 (6H, m, aromati-
ques + imidazole)

D'une manière analogue, on a préparé les composés
qui suivent :

5 2-méthyl-3-(1-imidazolyl)-6-carboxy-2H-1-benzopyrane,
P.F. 216-220°C et 225-227°C (selon forme de cristal-
lisation)

Analyse des éléments :

Trouvé : C 65,20; H 4,75; N 10,54

10 Théorique pour : $C_{14}H_{12}N_2O_3$: C 65,61; H 4,72; N 10,93

N.M.R. (DMSO- d_6) δ p.p.m. : 1,36 (3H, d, $-CH_3-$)
5,76 (1H, q, $-O-CH-$)
6,99 (1H, s, $-O-CH-C=CH-$)
15 8,29 (1H, 1 s, $-N-CH=N-$)

I.R. (KBr) : ν (O-H) acide carboxylique 3000-2300 cm^{-1}
 ν (C=O) acide carboxylique 1600 cm^{-1}

20 3-(1-imidazolyl)-6-méthoxy-2H-1-benzopyrane, P.F. 104-
106°C

Analyse des éléments :

Trouvé : C 68,20; H 5,33; N 12,24

Calculé pour : $C_{13}H_{12}N_2O_2$: C 68,40; H 5,30; N 12,27

25 T.L.C. : éluant CH_2Cl_2 : CH_3OH (180:20)

Rf = 0,4

N.M.R. ($CDCl_3$) δ p.p.m. : 3,77 (3H, s, $-O-CH_3$)
5,00 (2H, d, $-O-CH_2-$)
30 6,46 (1H, 1 s, $-CH_2-C=CH-$)
6,61-7,74 (6H, m, aromatique)
imidazole)

3-(1-imidazolyl)-6-carboxy-2H-1-benzopyrane, P.F. > 290°C

35

Analyse des éléments:

Trouvé C 64,1; H 4,12; N 11,59

Calculé pour $C_{13}H_{10}N_2O_3$: C 64,45; H 4,16; N 11,56

T.L.C éluant CH_2Cl_2 : CH_3OH : CH_3COOH (160:40:5)

Rf = 0.4

N.M.R. (DMSO- d_6) δ p.p.m.: 5,32 (2H; s; -O- $\underline{CH_2}$)
6,90-8,10 (7H, m, aromatiques
imidazole + - $\underline{CH_2}$ - $\overset{|}{C}$ = \underline{CH} -)

2-(3,4-diméthoxyphényl)-3-(1-imidazolyl)-6-méthoxy-2H-
-1-benzopyrane

Analyse des éléments:

Trouvé: C 69,00; H 5,49; N 7,61

Calculé pour : $C_{21}H_{20}N_2O_4$: C 69,22; H 5,53; N 7,68;

T.L.C. éluant CH_2Cl_2 : CH_3OH (180:20)

Rf = 0,32

sm: m/e 364(M^+ , 100%); 349(M-15, 20%); 296(M-68, 17%)

281(296-15, 23%); 68 (92%)

3-(1-imidazolyl)-6-(2-carboxyisopropoxy) -2H-1-benzopyrane;

3-(1-imidazolyl)-6-(2-carboxyvinyl)-2H-1-benzopyrane;

2-méthyl-3-(1-imidazolyl)-2H-1-benzopyrane;

2-méthyl-3-(1-imidazolyl)-6-hydroxy-2H-1-benzopyrane;

2-méthyl-3-(1-imidazolyl)-6-méthoxy-2H-1-benzopyrane;

2-méthyl-3-(1-imidazolyl)-7-carboxy-2H-1-benzopyrane;

2-méthyl-3-(1-imidazolyl)-6-carbamoyl-2H-1-benzopyrane;

2-méthyl-3-(1-imidazolyl)-6-(2-carboxyvinyl)-2H-1-

-benzopyrane;

2-méthyl-3-(1-imidazolyl)-6-(2-carboxyisopropoxy)-2H-1-

-benzopyrane;

2-méthyl-3-(1-imidazolyl)-6-hydroxy-7-tert-butyl-2H-1-

-benzopyrane;

2-iso-propyl-3-(1-imidazolyl)-6-carboxy-2H-1-benzopyran;
 2-iso-propyl-3-(1-imidazolyl)-6-méthoxy-2H-1-benzopyran;
 2-cyclopropyl-3-(1-imidazolyl)-6-carboxy-2H-1-benzopyran;
 2-(3,4-dihydroxyphenyl)-3-(1-imidazolyl)-6-hydroxy-2H-
 5 -1-benzopyran;
 2-(3-pyridyl)-3-(1-imidazolyl)-6-carboxy-2H-1-benzopyran;
 3-(1-imidazolyl)-6-hydroxy-2H-1-benzopyran;
 2-méthyl-3-(1-imidazolyl)-6-éthoxycarbonyl-2H-1-benzopyran;
 2-(4-hydroxyphenyl)-5,7-dihydroxy-2H-1-benzopyran;
 10 2-(3-pyridyl)-3-(1-imidazolyl)-6-méthoxy-2H-1-benzopyran;

On a préparé le 3-(1-imidazolyl)-2,3-dihydro-6-chloro-4H-1-benzopyrane-4-ol utilisé ci-dessus de la manière suivante :

on a ajouté du NaBH_4 (1 g) par fractions à une
 15 solution de 3-(1-imidazolyl)-2,3-dihydro-6-chloro-4H-
 1-benzopyrane-4-one (2,7 g) dans du MeOH (70 ml) à
 5-10°C. Le mélange, agité à la température ambiante
 pendant 2 heures, additionné d'eau (300 ml), extrait
 par du CHCl_3 , séché et évaporé jusqu'à siccité, a
 20 donné 2,7 g de 3-(1-imidazolyl)-2,3-dihydro-6-chloro-
 4H-1-benzopyrane-4-ol.

Analyse élémentaire :

Trouvé: C 56,78; H 4,44; N 10,86; Cl 13,85

25 Calculé pour : $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{OCl}$: C 57,48; H 4,42; N 11,17;
 Cl 14,14

N.M.R. (pyridine- d_5) δ p.p.m.: 4,26-5,00 (3H, m, $-\text{OCH}_2-$
 $-\text{CH}-\text{N}<$)

30 5,18 (1H, d, $\text{HO}-\text{CH}-$)
 6,96-8,12 (6H, m, aromatiques +
 imidazole)

On a préparé la 3-(1-imidazolyl)-2,3-dihydro-6-chloro-4H-1-benzopyran-4-one utilisée ci-dessus de la manière suivante :

5 on a porté une solution de 2-hydroxy-5-chloro- α -(1-imidazolyl)-acétophénone (2,4 g), de paraformaldéhyde (0,3 g) et d'acide acétique (45 ml) au reflux pendant 30 minutes. On a chassé le solvant sous pression réduite, on a ajouté de l'éthanol et on a séparé les traces d'impuretés par filtration. On a évaporé le
10 solvant et le résidu a donné 2 g de 3-(1-imidazolyl)-2,3-dihydro-6-chloro-4H-1-benzopyran-4-one,

P.F. 123-125°C (MeOH/H₂O)

15 N.M.R. (CDCl₃) δ p.p.m.: 4,6-5,1 (2H, m, -O-CH₂-CH<)
 5,84 (1H, m, -O-CH₂-CH)
 6,92-7,84 (6H, m, aromatiques + imidazole)

20 On a préparé la 2-hydroxy-5-chloro- α -(1-imidazolyl)-acétophénone utilisée ci-dessus de la manière suivante :

on a chauffé une solution de 2-hydroxy-5-chloro- α -bromo-acétophénone (7 g), d'imidazole (6 g) et de N,N-diméthylformamide (50 ml), à 40°C pendant 2 heures.
25 On a versé la solution dans de l'eau glacée et le solide, séparé par filtration, a donné 6 g de 2-hydroxy-5-chloro- α -(1-imidazolyl)-acétophénone,
P.F. 201-203°C (éthanol).

EXEMPLE 2

30 On a traité 7,8 g de 1,2,3,4-tétrahydro-2-(1-imidazolyl)-7-carboxyl-1-naphtalénol par de l'acide acétique glacial (80 ml) et de l'acide sulfurique concentré (10 ml) et on a chauffé le tout à 100°C
35 pendant 4 heures.

On a versé le mélange réactionnel dans 100 ml d'un mélange de glace et d'eau et on a ajusté le pH jusqu'à la neutralité par l'addition de NaOH à 35 %. On a recueilli le précipité, on l'a filtré et lavé avec de l'eau, de manière à obtenir 6,7 g de 1,2-dihydro-3-(1-imidazolyl)-6-carboxy-naphtalène, P.F. 323-6°C.

Analyse des éléments :

Trouvé: C 69,32; H 4,96; N 11,51

Calculé pour $C_{14}H_{12}N_2O_2$: C 69,98; H 5,03; N 11,65

T.L.C.: éluant $CHCl_3$: CH_3OH : CH_3COOH (45:5:2.5)

Rf 0,45

N.M.R. ($CDCl_3$; CF_3COOD) δ p.p.m.: 2,8-3,4 (4H, m, $-CH_2-$
 $-CH_2-$)
 6,95 (1H, 1 s, $-CH=C-$)
 7,38-8.89 (7H, m, COOH+
 aromatiques + imidazole)

I.R. (KBr): ν C=O 1685 cm^{-1}

En procédant de manière analogue, on a pu préparer les composés qui suivent :

1,2-dihydro-3-(1-imidazolyl)-naphtalène

Analyse des éléments :

Trouvé: C 78,3; H 6,22; N 13,95

Calculé pour $C_{13}H_{12}N_2$: C 79,56; H 6,16; N 14,27

T.L.C.: éluant CH_2Cl_2 : CH_3OH (170:30)

Rf = 0,71

N.M.R. ($CDCl_3$) δ p.p.m.: 2,6-3,1 (4H, m, $-CH_2-CH_2-$)
 6,4 (1H, 1 s, $-CH=C-$)
 7-7,8 (7H, m, aromatiques, imidazole)

1,2-dihydro-3-(1-imidazolyl)-6-tert-butyl-7-hydroxy-naphtalène

P.F. 241-243°C

Analyse des éléments :

5 Trouvé: C 75,43; H 7,39; N 9,95

Calculé pour $C_{17}H_{20}N_2O$: C 76,08; H 7,51; N 10,43

T.L.C.: éluant $CHCl_3$: CH_3OH (180:20)

Rf = 0,35

N.M.R. (DMSO- d_6) p.p.m.: 1,34 (9H, s, tert-butyl)

10 2,79 (4H, m, $-CH_2-CH_2-$)

6,70 (1H, s, $-CH=C-$)

6,61-8,06 (5H, m, aromatiques + imidazole)

9,34 (1H, 1 s, $-OH$)

15 1,2-dihydro-3-(1-imidazolyl)-7-carboxy-naphtalène recueilli sous forme de chlorhydrate

P.F. 290-295°C

Analyse des éléments :

Trouvé: C 60,50; H 4,80; N 10,05; Cl 12,65

20 Calculé pour $C_{15}H_{13}ClN_2O_2$: C 60,87; H 4,71; N 10,10;

Cl 12,70

T.L.C.: éluant $CHCl_3$: CH_3OH : CH_3COOH (80:20:5)

Rf = 0,6

N.M.R. (DMSO) p.p.m.: 3,04 (4H, m, CH_2-CH_2)

25 7,17 (1H, 1 s, $CH=C-$)

7,72-9,38 (6H, m, aromatiques + imidazole)

1,2-dihydro-3-(1-imidazolyl)-6-(2-carboxyvinyl)naphtalène

Analyse des éléments :

30 Trouvé: C 72,71; H 5,26; N 10,65

Calculé pour $C_{16}H_{14}N_2O_2$: C 72,18; H 5,26; N 10,56

T.L.C. : éluant $CHCl_3$: CH_3OH (90:10)

Rf = 0,30

N.M.R. (DMSO - d_6) δ p.p.m.: 2,8-3,2 (4H, m, CH_2-CH_2)
 5 6,45 (1H, d, $C-\underline{CH}=\underline{CH}$)
 6,84 (1H, m s, $\underline{CH}=\underline{C}-$)
 7,34 (1H, d, $\overset{O}{\parallel}C-\underline{CH}=\underline{CH}$)
 7,10-8,16 (6H, m, aromatiques
 + imidazole)

10 1,2-dihydro-3-(1-imidazolyl)-6-hydroxy-7-acétyl-naphtalène
 lène,

P.F. 135-140°C

Analyse des éléments :

Trouvé : C 70,33; H 5,54; N 10,88

15 Calculé pour $C_{15}H_{14}N_2O_2$: C 70,85; H 5,55; N 11,01

T.L.C. : éluant $CHCl_3$: CH_3OH (180:20)

Rf = 0,6

N.M.R. ($CDCl_3$) δ p.p.m.: 2,60 (3H, s, CH_3)
 2,93 (4H, m, CH_2-CH_2)
 20 6,51 (1H, d, $\underline{CH}=\underline{C}-$)
 6,70-7,89 (5H, m, aromatiques +
 imidazole)
 12,33 (1H, l s, OH)

1,2-dihydro -3-(1-imidazolyl)-7-cyano-naphtalène

25 Analyse des éléments :

Trouvé : C 75,51; H 5,07; N 18,69

Calculé pour $C_{14}H_{11}N_3$: C 76,01; H 4,98; N 19,00

T.L.C.: éluant $CHCl_3$: CH_3OH (90:10)

Rf = 0,45

I.R. (KBr) ν C=N 2220 cm^{-1}

5 1,2-dihydro-3-(1-imidazolyl)-7-bromo-naphtalène

Analyse des éléments :

Trouvé: C 56,55; H 3,95; N 10,16; Br 28,92

Calculé pour $C_{13}H_{11}BrN_2$: C 56,73; H 4,00; N 10,18
Br 29,10

10 T.L.C.: éluant $CHCl_3$: CH_3OH (90:10)

Rf = 0,5

N.M.R. ($CDCl_3$) δ p.p.m.: 2,6-3,2 (4H, m, CH_2-CH_2)

6,45 (1H, 1 s, $CH=C$)

6,11-7,80 (7H, m, aromatiques +

15 imidazole)

1,2-dihydro-3-(1-imidazolyl)-6-méthoxy-naphtalène

P.F. 63-65°C

Analyse des éléments :

Trouvé: C 73,96; H 6,11; N 12,30

20 Calculé pour $C_{14}H_{14}N_2O$: C 74,31; H 6,23; N 12,38

T.L.C.: éluant $CHCl_3$: CH_3OH (190:10)

Rf = 0,7

N.M.R. ($CDCl_3$) δ p.p.m.: 2,56-3,05 (4H, m, $-CH_2-CH_2-$)

3,72 (3H, s, $-OCH_3$)

6,41 (1H, dd, $-CH=C-$)

25 6,62-7,78 (6H, m, aromatiques +
imidazole)

1,2-dihydro-3-(1-imidazolyl)-5-bromo-6-méthoxy-naphtalène

P.F. 140-144°C

Analyse des éléments :

Trouvé: C 54,76; H 4,25; N 9,09; Br 26,02

5 Calculé pour $C_{14}H_{13}BrN_2O$: C 55,1; H 4,29; N 9,18;
Br 26,18

T.L.C.: éluant $CHCl_3$: CH_3OH (190:10)

Rf = 0,28

10 N.M.R. ($DMSO-d_6$) p.p.m.: 2,89 (4H, m, $-CH_2-CH_2-$)
3,82 (3H, s, $-OCH_3$)
6,96 (1H, 1 s, $-CH=C-$)
6,84-8,18 (5H, m, aromatiques +
imidazole)

1,2-dihydro-3-(1-imidazolyl)-7-méthoxynaphtalène

15 P.F. 108-110°C

Analyse des éléments :

Trouvé: C 73,89; H 6,09; N 12,19

Calculé pour $C_{14}H_{14}N_2O$: C 74,31; H 6,23; N 12,38

T.L.C.: éluant $CHCl_3$: CH_3OH (195:5)

20 Rf = 0,3

N.M.R. ($CDCl_3$) p.p.m.: 2,5-3,2 (4H, m, CH_2-CH_2)
3,78 (3H, s, OCH_3)
6,47 (1H, s, $CH=C-N$)
6,70-7,80 (6H, m, aromatiques +
imidazole);

25

1,2-dihydro-3-(1-imidazolyl)-8-méthoxynaphtalène

- 1,2-dihydro-3-(1-imidazolyl)-6-hydroxyméthyl-naphtalène;
 1,2-dihydro-3-(1-imidazolyl)-5-carboxy-naphtalène;
 1,2-dihydro-3-(1-imidazolyl)-6-méthoxy-7-bromo-naphtalène;
 5 1,2-dihydro-3-(1-imidazolyl)-6-(2-éthoxycarbonylvinyl)-
 -naphtalène;
 1,2-dihydro-3-(1-imidazolyl)-5-carbamoyl-naphtalène;
 1,2-dihydro-3-(1-imidazolyl)-6-hydroxy-7-carboxynaphtalène;
 10 1,2-dihydro-3-(1-imidazolyl)-6-carboxyméthylnaphtalène;
 1,2-dihydro-3-(1-imidazolyl)-8-carboxy-naphtalène;
 2-(1-imidazolyl)-5-carboxy-indène
 2-(1-imidazolyl)-5-méthoxy-indène.

On a préparé le 1,2,3,4-tétrahydro-2-(1-imidazolyl)-
 15 6-carboxy-1-naphtalénol utilisé ci-dessus en réduisant
 le 2-(1-imidazolyl)-3,4-dihydro-7-carboxy-1-(2H)-
 naphtalénone par du NaBH_4 (3,6 g) dans du méthanol
 (200 ml).

On a agité le mélange réactionnel à la température
 20 ambiante pendant 4 heures et on l'a ensuite traité par
 200 ml d'eau. On a évaporé le solvant organique sous
 vide et on y a ajouté du HCl à 8 % jusqu'à obtenir un
 pH de 6. On a filtré le précipité et on l'a lavé à
 l'acétate d'éthyle de façon à obtenir 7,8 g de produit
 25 P.F. 175°C

Analyse des éléments :

Trouvé: C 64,51; H 5,30; N 10,81

Calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$: C 65,10; H 5,46; N 10,84

30

N.M.R. (DMSO- d_6) δ p.p.m.: 2,14 (2H, m, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH-}$)
 2,97 (2H, m, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH-}$)
 4,23 (1H, dt, -CH-N-)
 4,78 (1H, d, -CH-OH)
 5 6,10 (2H, 1 s, OH+COOH)
 6,9-8,2 (6H, m, aromatiques +
 imidazole).

On a préparé la 2-(1-imidazolyl)-3,4-dihydro-7-
 10 carboxy-1-(2H)-naphtalénone utilisée ci-dessus de la
 manière suivante :

on a dissous 11,2 g de 2-bromo-3,4-dihydro-7-
 carboxy-1-(2H)-naphtalénone dans du DMF (50 ml) et
 on a ajouté la solution goutte à goutte à la tempé-
 15 rature ambiante, à une solution d'imidazole (14 g)
 dans du DMF (70 ml).

Après agitation à la température ambiante pendant
 10 heures, on a évaporé le solvant organique sous vide
 et on a dissous le produit brut dans de l'éthanol
 20 (100 ml). Par l'addition d'éther diéthylique et fil-
 tration, on a obtenu 8 g de 2-(1-imidazolyl)-3,4-
 dihydro-7-carboxy-1-(2H)-naphtalénone

P.F. > 290°C

I.R. (KBr) ν C=O 1700 cm^{-1}

25 N.M.R. (CF_3COOD) δ p.p.m.: 2,92 (2H, m, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH-}$)
 3,52 (2H, m, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH-}$)
 5,67 (1H, dd, -CH-)
 7,57-8,83 (6H, m, aromatiques +
 30 imidazole)

T.L.C: éluant $\text{CH}_3\text{COCH}_3/\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{COOH}$ (90:10:5)

Rf = 0,45

On a préparé la 2-bromo-3,4-dihydro-7-carboxy-1-(2H)-naphtalénone utilisée ci-dessus par la réaction de la 3,4-dihydro-7-carboxy-1-(2H)-naphtalénone (8 g), sur du CuBr_2 (18,78 g) dans de l'acétate d'éthyle (400 ml).

On a chauffé la suspension pendant 5 heures, puis on l'a refroidie et filtrée. On a lavé le solide obtenu avec de l'acétate d'éthyle, on a lavé les couches organiques recueillies à l'aide d'eau, on les a séchées sur du Na_2SO_4 anhydre et on les a évaporées sous vide, de façon à obtenir 8 g de produit,

P.F. 185°C

Analyse des éléments :

Trouvé: C 49,15; H 3,25; Br 29,51

Calculé pour $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{BrO}_3$: C 49,10; H 3,37; Br 29,69

N.M.R. (CD_3COCD_3) δ p.p.m.: 2,6 (2H, m, $-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}-$)
 3,2 (2H, m, $-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}_2-\text{CH}-$)
 4,95 (1H, dd, $-\text{CH}-$)
 7,53-8,63 (3H, m, aromatiques +

EXEMPLE 3

On a porté une solution de 3,4-dihydro-2-(1-imidazolyl)-7-méthoxy-1-naphtalénol (8 g) et d'acide bromhydrique concentré (140 ml) au reflux pendant 8 heures. On a versé la solution dans un mélange de glace et d'eau et on a amené le pH dans la zone alcaline par l'intermédiaire de Na_2CO_3 . On a séparé le solide précipité par filtration, on l'a lavé à l'eau et on l'a séché.

On a purifié le produit brut par élution sur du gel de silice [solvant CHCl_3 : CH_3OH (180:20)] de façon à obtenir 4,5 g de 1,2-dihydro-3-(1-imidazolyl)-6-hydroxy-naphtalène,

P.F. 218-220°C.

Analyse des éléments :

Trouvé: C 72,55; H 5,65; N 13,04

Calculé pour $C_{13}H_{12}N_2O$: C 73,56; H 5,7; N 13,19

5 T.L.C.: éluant $CHCl_3$: CH_3OH (180:20)

Rf = 0,28

N.M.R. ($DMSO-d_6$) δ p.p.m.: 2,82 (4.H, m, $-\underline{CH}_2-\underline{CH}_2-$)
6,54-8,13 (6H, m, aromatiques +

10 imidazole)

6,61 (1H, 1 s, $-\underline{CH}=\underline{C}-$)

I.R. (KBr): ν max cm^{-1}

3440 (OH phénolique)

15 2690 et 2610 (NH^+ s'étirant)

1645 (C=C s'étirant)

En procédant de manière analogue, on a pu préparer les composés qui suivent :

20 3-(1-imidazolyl)-2H-1-benzopyrane,

P.F. 50-52°C

Analyse des éléments :

Trouvé: C 71,98; H 5,03; N 14,01

25 Calculé pour : $C_{12}H_{10}N_2O$: C 72,71; H 5,08; N 14,13

T.L.C.: éluant CH_2Cl_2 : CH_3OH (180:20)

Rf = 0,5

N.M.R. ($CDCl_3$) δ p.p.m.: 5,04 (2H, d, $-O-CH_2$)

30 6,50 (1H, 1 s, $-\underline{CH}_2-\underline{C}=\underline{CH}-$)

6,80-7,70 (7H, m, aromatiques + imidazole)

- 1,2-dihydro-3-(1-imidazolyl)-6-carboxynaphtalène;
 1,2-dihydro-3-(1-imidazolyl)-7-carboxynaphtalène;
 1,2-dihydro-3-(1-imidazolyl)-5-carboxynaphtalène;
 1,2-dihydro-3-(1-imidazolyl)-8-carboxynaphtalène;
 5 1,2-dihydro-3-(1-imidazolyl)-6-tert-butyl-7-hydroxy-
 -naphtalène .

On a préparé le 3,4-dihydro-2-(1-imidazolyl)-7-méthoxy-1-naphtalénol utilisé ci-dessus, par réduction de la 3,4-dihydro-2-(1-imidazolyl)-7-méthoxy-1-(2H)-naphtalénone avec du NaBH_4 , en répétant le même mode opératoire que celui décrit à l'exemple 2 à propos du dérivé 7-carboxylique;

P.F. 159-162°C.

Analyse des éléments :

15 Trouvé: C 68,55; H 6,84; N 11,40

Calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$: C 68,83; H 6,6; N 11,46

T.L.C. éluant CHCl_3 : CH_3OH (180:20)

Rf = 0,3

N.M.R. (CDCl_3)^δ p.p.m.: 1,95-2,70 (2H, m, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}-$)

20 2,91 (2H, m, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}-$)
 3,79 (3H, s, OCH_3)
 3,88-4,40 (1H, m, $-\text{CH}-\text{N}-$)
 4,72-6,20 (1H, m, $-\text{CH}-\text{OH}$)
 6,20 (1H, l s, OH)
 25 6,64-7,50 (6H, m, aromatiques + imidazole)

On a préparé la 3,4-dihydro-2-(1-imidazolyl)-7-méthoxy-1-(2H)-naphtalénone utilisée ci-dessus à partir de la 3,4-dihydro-2-bromo-7-méthoxy-1-(2H)-naphtalénone et d'imidazole en suivant le même mode opératoire que celui décrit à l'exemple 2,

P.F. 115-116°C

Analyse des éléments :

Trouvé: C 69,44; H 5,82; N 11,59

Calculé pour $C_{14}H_{14}N_2O_2$: C 69,40; H 5,82; N 11,56

T.L.C.: éluant $CHCl_3$: CH_3OH (180:20)

Rf = 0,55

N.M.R. ($CDCl_3$) δ p.p.m.: 2,42-2,72 (2H, m, CH_2-CH_2-CH-)
 3,02-3,35 (2H, m, CH_2-CH_2-CH-)
 3,84 (3H, s, OCH_3)
 4,96 (1H, dd, $-CH-$)
 6,96-7,58 (6H, aromatiques + imidazole)

I.R. (KBr) ν C=O 1700 cm^{-1}

On a obtenu la 3,4-dihydro-2-bromo-7-méthoxy-1-(2H)-naphtalénone utilisée ci-dessus par bromation de la 3,4-dihydro-7-méthoxy-1-(2H)-naphtalénone connue à l'aide $CuBr_2$, en suivant le même mode opératoire que celui décrit à l'exemple 2,

P.F. 78-80°C

T.L.C.: éluant $CHCl_3$: CH_3OH (170:30)

Rf = 0,55

	N.M.R. (CDCl ₃) δ p.p.m.:	2,45 (2H, m, -CH ₂ - <u>CH</u> ₂ - -CH-)
		2,95 (2H, m, - <u>CH</u> ₂ -CH ₂ - -CH-)
5		3,78 (3H, s, -OCH ₃)
		4,66 (1H, dd, -CH-)
		6,91-7,49 (3H, m, aroma- tiques)

10 EXEMPLE 4

On a hydrogéné une solution de 3-(1-imidazolyl)-
2,3-dihydro-6-méthoxy-4H-1-benzopyran-4-one (0,5 g)
dans de l'éthanol (50 ml) d'acide acétique glacial
(20 ml) et d'acide sulfurique concentré (5 ml) en
15 présence de 100 mg de palladium à 10 % sur du carbone
activé, à une pression de 3,42 atmosphères, à 80°C,
pendant 8 heures. On a séparé le catalyseur par fil-
tration, on a neutralisé la solution acide à l'aide
de NH₄OH, on l'a extraite par du CH₂Cl₂, on l'a
20 séchée et évaporée, de façon à obtenir 0,3 g de 3,4-
dihydro-3-(1-imidazolyl)-6-méthoxy-1-benzopyrane.

Analyse des éléments :

Trouvé: C 67,1; H 6,08; N 12,08

Calculé pour C₁₃H₁₄N₂O₂: C 67,8; H 6,13; N 12,16

25	N.M.R. (CDCl ₃) δ p.p.m.:	3,10 (1H, dd, -O-CH ₂ -CH- <u>CH</u>) H
		3,42 (1H, dd, -O-CH ₂ -CH- <u>C</u> -H) H
		3,80 (3H, s, -O-CH ₃)
30		4,10-4,25 (2H, m, -O- <u>CH</u> ₂ -CH-)
		4,67 (1H, m, -O-CH ₂ - <u>CH</u> -)
		6,60-7,64 (6H, m, aromatiques + imidazole)

De manière analogue, on a pu préparer les composés qui suivent :

3,4-dihydro-3-(1-imidazolyl)-6-carboxy-1-benzopyrane;
1,2,3,4-tétrahydro-2-(1-imidazolyl)-7-carboxy-naphtalène;

5

1,2,3,4-tétrahydro-2-(1-imidazolyl)-6-carboxy-naphtalène;

1,2,3,4-tétrahydro-2-(1-imidazolyl)-7-methoxy-naphtalène.

On a préparé la 3-(1-imidazolyl)-2,3-dihydro-6-méthoxy-4H-1-benzopyran-4-one utilisée ci-dessus de la manière suivante :

10

on a maintenu une solution de 3-bromo-6-méthoxy-2,3-dihydro-4H-1-benzopyran-4-one (7 g), d'imidazole (8 g) et de N,N-diméthylformamide (200 ml) à 60°C pendant 5 heures.

15

On a évaporé le solvant sous pression réduite et on a lavé le résidu, repris avec du CH_2Cl_2 (100 ml), à l'aide de H_2O , puis on a extrait la solution ainsi obtenue avec une solution à 8 % de HCl.

20

On a séché et évaporé la solution acide, neutralisée par du NaHCO_3 et extraite au CH_2Cl_2 , pour obtenir 2 g de 3-(1-imidazolyl)-2,3-dihydro-6-méthoxy-4H-1-benzopyran-4-one

P.F. 150-152°C (EtOH 70%)

25

N.M.R. (CDCl_3) δ p.p.m.: 3,85 (3H, s, $-\text{O}-\text{CH}_3$)
4,7 (2H, m, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}<$)
5,04 (1H, m, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}<$)
6,9-7,6 (6H, m, aromatiques + imidazole).

30

EXEMPLE 5

On a hydrogéné un mélange de 1,2-dihydro-3-(1-imidazolyl)-6-carboxynaphtalène (1,6 g), de palladium à 10 % sur du carbone activé (0,3 g), d'éthanol à 99 % (70 ml), d'acide acétique glacial (30 ml) et d'acide chlorhydrique concentré (5 ml) pendant 12 heures, à la température ambiante, dans un hydrogénateur à basse pression de Parr-Burgess, à une pression initiale de 3,42 atmosphères.

Au cours de cette période, 96 % de la quantité théorique d'hydrogène avaient été absorbés.

La filtration du catalyseur, l'évaporation du solvant et le traitement par de l'eau (50 ml) ont donné 1,3 g de chlorhydrate de 1,2,3,4-tétrahydro-2-(1-imidazolyl)-7-carboxy-naphtalène

P.F. 280°C

Analyse des éléments :

Trouvé: C 60,08; H 5,37; N 9,85; Cl 12,54

Calculé pour $C_{14}H_{15}ClN_2O_2$: C 60,32; H 5,42; N 10,05;
Cl 12,72

T.L.C.: éluant $CHCl_3$: CH_3OH : CH_3COOH (170:30:1.5)

Rf = 0,26

N.M.R. (DMSO- d_6) δ p.p.m.: 2,34 (2H, m, CH_2-CH_2-CH-)
3,03 (2H, m, CH_2-CH_2-CH-)
3,38 (2H, m, $=C-CH_2-CH-$)
4,88 (1H, m, $CH_2-CH-CH_2-$)
7,30-9,30 (7H, m, COOH+aromatiques + imidazole)

I.R. (KBr) ν C=O 1690 cm^{-1}

En procédant de manière analogue, on a préparé les composés qui suivent :

cis-3,4-dihydro-2-méthyl-3-(1-imidazolyl)-6-carboxy-1-benzopyrane, chlorhydrate

P.F. 228-235°C

5 Analyse des éléments :

Trouvé: C 56,2; H 5,23; N 9,10; Cl⁻ 11,89

Calculé pour C₁₄H₁₄N₂O₃. HCl: C 57,05; H 5,13; N 9,50;
Cl⁻ 12,02

10 N.M.R. (CDCl₃) δ p.p.m.: 1,17 (3H, d, -CH₃)
3,25-3.67 (2H, m, -O-CH-CH-CH₂)
4,70 (1H, m, -O-CH-CH-)
5,23 (1H, m, -O-CH-CH-)
15 6,98-9,10 (6H, m, aromatiques + imidazole)

I.R. (KBr) (NH) 2800-2300 cm⁻¹.

(OH) acide carboxylique 3000-2300 cm⁻¹

20 (C=O) " " 1700 cm⁻¹

(C-O-C) 1250 cm⁻¹

1,2,3,4-tétrahydro-2-(1-imidazolyl)-naphtalène, chlorhydrate qui, traité par la quantité stoechiométrique de NaHCO₃, a donné le 1,2,3,4-tétrahydro-2-(1-imidazolyl)-naphtalène

25 P.F. 95-98°C

Analyse des éléments :

Trouvé: C 78,26; H 7,16; N 13,81

Calculé pour C₁₃H₁₄N₂: C 78,75; H 7,11; N 14,12

30 T.L.C.: éluant CH₂Cl₂: CH₃OH (170:30)

Rf = 0,57

N.M.R. (CDCl_3) δ p.p.m.: 1,97-2,5 (2H, m, =C-CH₂-CH-CH₂-
-CH₂-)
2,96 (2H, m, =C-CH₂-CH-CH₂-CH₂-)
3,26 (2H, m, =C-CH₂-CH-CH₂-CH₂-)
4,46 (1H, m, =C-CH₂-CH-CH₂-CH₂-)
7,03-7,62 (7H, m, aromatiques +
imidazole)

1,2,3,4-tétrahydro-2-(1-imidazolyl)-7-méthoxy-
naphtalène, chlorhydrate, qui, traité par la quantité
stoechiométrique de NaHCO_3 , a donné le 1,2,3,4-tétra-
hydro-2-(1-imidazolyl)-7-méthoxy-naphtalène.

Analyse des éléments :

Trouvé: C 73,14; H 6,95; N 12,21

Calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$: C 73,65; H 7,06; N 12,27

T.L.C.: éluant CHCl_3 : CH_3OH (190:10)

Rf = 0,31

N.M.R. (CDCl_3) δ p.p.m.: 2,22 (2H, m, CH₂-CH₂-CH-)
2,88 (2H, m, CH₂-CH₂-CH-)
3,20 (2H, m, -CH₂-CH-)
3,76 (3H, s, CH₃O-)
4,40 (1H, m, -CH-)
6,61-7,78 (6H, m, aromatiques +
imidazole)

et, de manière analogue, après traitement avec la
quantité stoechiométrique de NaHCO_3 , on a obtenu les
composés qui suivent :

3,4-dihydro-3-(1-imidazolyl)-6-methoxy-1-benzopyrane;
 3,4-dihydro-3-(1-imidazolyl)-6-carboxy-1-benzopyrane;
 3,4-dihydro-2-(3-pyridyl)-3-(1-imidazolyl)-6-carboxy-
 -1-benzopyrane;
 5 1,2,3,4-tetrahydro-2-(1-imidazolyl)-6-carboxy-naphta-
 lène;
 1,2,3,4-tétrahydro-2-(1-imidazolyl)-7-(2-carboxyiso-
 propoxy)-naphtalène;
 2-(1-imidazolyl)-5-carboxy-indane;
 10 2-(1-imidazolyl)-5-carboxyméthoxy-indane;
 1,2,3,4-tétrahydro-2-(1-imidazolyl)-7-carboxyméthyl-
 naphtalène.

EXEMPLE 6

15 On a porté un mélange de 1,2-dihydro-3-(1-imida-
 zolyl)-6-hydroxynaphtalène (1,85 g), de tert.-butylate
 de potassium (1,17 g), de bromacétate d'éthyle (1,12 ml)
 et de tert.-butanol (50 ml) au reflux pendant 4 heures.
 On a évaporé le solvant organique sous vide et on a
 traité le résidu par de l'eau (100 ml) et du CH_2Cl_2
 20 (100 ml). On a séparé la couche organique et on l'a
 lavée avec une saumure, on l'a séchée sur du Na_2SO_4
 et on l'a évaporée sous pression réduite. On a purifié
 le produit brut par élution sur du gel de silice
 CHCl_3 : CH_3OH - 180:20, de façon à obtenir 2,6 g de
 25 1,2-dihydro-3-(1-imidazolyl)-6-éthoxycarbonylméthoxy-
 naphtalène sous forme d'huile.

Analyse des éléments :

Trouvé: C 68,35; H 6,81; N 9,35

Calculé pour $C_{17}H_{18}N_2O_3$: C 68,44; H 6,88; N 9,39

N.M.R. ($CDCl_3$) \int p.p.m.: 1,29 (3H, t, $\underline{CH_3}-CH_2-$)
 5 2,6-3,1 (4H, m, $\underline{CH_2}-\underline{CH_2}-CH-$)
 4,24 (2H, q, $\underline{CH_2}-CH_3$)
 4,58 (2H, s, $O-\underline{CH_2}-COO$)
 6,44 (1H, l s, $-\underline{CH}=C-$)
 10 6,67-7,80 (6H, m, aromatiques +
 imidazole).

De manière analogue, on a préparé les composés
 qui suivent

1,2-dihydro-3-(1-imidazolyl)-6-(2-éthoxycarbonyliso-
 propoxy)-naphtalène

15 T.L.C.: éluant $CHCl_3:CH_3OH(180:20)$

Rf = 0,75

N.M.R. ($CDCl_3$) \int p.p.m.: 1,26 (3H, t, $\underline{CH_3}-CH_2$)
 1,57 (6H, s, $(\underline{CH_3})_2C<$)
 2,63-3,1-(4H, m, $-\underline{CH_2}-\underline{CH_2}$)
 20 4,23 (2H, q, $-\underline{CH_2}-CH_3$)
 6,41 (1H, l s, $-\underline{CH}=C-$)
 6,63-7,80 (6H, m, aromatiques +
 imidazole).

25 De manière analogue, la réaction sur de l'acide
 α -bromisobutyrique a permis de préparer le composé
 qui suit :

1,2-dihydro-3-(1-imidazolyl)-6-(2-carboxyisopropoxyl)-
 naphtalène.

EXEMPLE 7

On a porté une solution de 1,2-dihydro-3-(1-imidazolyl)-6-éthoxycarbonylméthoxy-naphtalène (1 g) et d'hydroxyde de potassium méthanolique N/2 (25 ml) au reflux pendant 4 heures.

On a évaporé le solvant organique sous vide et on a dissous le résidu dans de l'eau (100 ml).

L'acidification à l'aide d'acide acétique, la filtration du solide précipité et le lavage à l'eau ont donné 800 mg de 1,2-dihydro-3-(1-imidazolyl)-6-carboxyméthoxynaphtalène

P.F. 106°-108°C (déc.)

Analyse des éléments :

Trouvé: C 66,53; H 5,21; N 10,25

Calculé pour $C_{15}H_{14}N_2O_3$: C 66,65; H 5,22; N 10,36

T.L.C: éluant $CHCl_3$: CH_3OH : CH_3COOH (40:10:2,5)

RF = 0,36

N.M.R. (DMSO- d_6) δ p.p.m.: 2,85 (5H, br s, $-CH_2-CH_2$)

4,65 (2H; s, $O-CH_2-COOH-$)

6,80 (1H, l s, $-CH=C-$)

6,68-8,15 (6H, m, aromatiques + imidazole)

I.R. (KBr) \backslash C=O 1735 cm^{-1}

En procédant de manière analogue, on a préparé les composés qui suivent :

1,2-dihydro-3-(1-imidazolyl)-6-(2-carboxyisopropoxy)-naphtalène,

P.F. 206-209°C

Analyse des éléments :

Trouvé: C 68,05; H 6,11; N 8,97

Calculé pour $C_{17}H_{18}N_2O_3$: C 68,46; H 6,08; N 9,39

T.L.C.: éluant $CHCl_3$: CH_3OH : CH_3COOH (40:10:2.5)

5 Rf = 0,69

N.M.R. (DMSO- d_6) δ p.p.m.: 1,50 (6H, s, $(CH_3)_2-C-$)
 2,85 (4H, 1 s, $-CH_2-CH_2-$)
 6,65 (1H, 1 s, $-CH=C-$)
 6,60-8,11' (6H, m, aromatiques +
 10 imidazole)

3-(1-imidazolyl)-6-carboxy-2H-1-benzopyran \ddagger

3-(1-imidazolyl)-6-(2-carboxyisopropoxy)-2H-1-benzopyran \ddagger

3-(1-imidazolyl)-6-(2-carboxyvinyl)-2H-1-benzopyran \ddagger

2-méthyl-3-(1-imidazolyl)-6-carboxy-2H-1-benzopyran \ddagger

15 2-méthyl-3-(1-imidazolyl)-7-carboxy-2H-1-benzopyran \ddagger

2-méthyl-3-(1-imidazolyl)-6-(2-carboxyvinyl)-2H-1-benzopyran \ddagger

2-méthyl-3-(1-imidazolyl)-6-(2-carboxyisopropoxy)-2H-1-benzopyran \ddagger

20 2-iso-propyl-3-(1-imidazolyl)-6-carboxy-2H-1-benzopyran \ddagger

2-cyclopropyl-3-(1-imidazolyl)-6-carboxy-2H-1-benzopyran \ddagger

2-(3-pyridyl)-3-(1-imidazolyl)-6-carboxy-2H-1-benzopyran \ddagger

3,4-dihydro-3-(1-imidazolyl)-6-carboxy-1-benzopyran \ddagger

3,4-dihydro-2-méthyl-3-(1-imidazolyl)-6-carboxy-1-benzopyran \ddagger

25 3,4-dihydro-2-méthyl-3-(1-imidazolyl)-6-(2-carboxyvinyl)-1-benzopyran \ddagger

3,4-dihydro-2-(3-pyridyl)-3-imidazolyl)-6-carboxy-1-benzopyran \ddagger

- 1,2-dihydro-3-(1-imidazolyl)-7-carboxy-naphtalène;
 1,2-dihydro-3-(1-imidazolyl)-5-carboxy-naphtalène;
 1,2-dihydro-3-(1-imidazolyl)-6-carboxynaphtalène;
 1,2-dihydro-3-(1-imidazolyl)-8-carboxynaphtalène;
 5 1,2-dihydro-3-(1-imidazolyl)-6-(2-carboxyvinyl)-naphtalène;
 1,2,3,4-tétrahydro-2-(1-imidazolyl)-7-carboxy-naphtalène;
 10 1,2,3,4-tétrahydro-2-(1-imidazolyl)-6-carboxy-naphtalène;
 1,2,3,4-tétrahydro-2-(1-imidazolyl)-7-(2-carboxyisopropoxy)-naphtalène;
 15 1,2,3,4-tétrahydro-2-(1-imidazolyl)-7-(2-carboxyvinyl)-naphtalène;
 1,2,3,4-tétrahydro-2-(1-imidazolyl)-7-carboxyméthyl-naphtalène;
 20 2-(1-imidazolyl)-5-carboxy-indène;
 2-(1-imidazolyl)-5-(2-carboxyvinyl)-indène
 2-(1-imidazolyl)-5-carboxy-indane.

EXEMPLE 8

- 25 On a lentement ajouté de l'éthanol absolu (14,4 ml) à du SOCl_2 (2,2 ml) à 0°C et on a chauffé le mélange à la température ambiante et on y a ensuite ajouté du 1,2-dihydro-3-(1-imidazolyl)-6-carboxy-naphtalène (7 g).
 On a porté le mélange réactionnel au reflux pendant
 30 1 jour, puis on l'a agité jusqu'au lendemain à la température ambiante. On a chassé le solvant et l'excès de SOCl_2 par évaporation sous pression réduite et on a soumis le résidu à une chromatographie sur du gel de silice en se servant de $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH}$ (50:5) à titre d'éluant, de manière à obtenir le

1,2-dihydro-3-(1-imidazolyl)-6-éthoxycarbonyl-naphtalène(6,8 g),

P.F. 113-116°C

Analyse des éléments :

5 Trouvé: C 71,50; H 5,82; N 10,50

Calculé pour $C_{16}H_{16}N_2O_3$: C 71,64; H 5,97; N 10,45

T.L.C.: éluant $CHCl_3:CH_3OH$ (50:5) $R_f=0,74$

N.M.R. ($CDCl_3$) δ p.p.m.: 1,62 (3H, t, $\underline{CH_3}-CH_2-$)
2,80-3.40 (4H, m, $-CH_2-CH_2-\overset{N}{C}=\overset{O}{C}-$)

10 4,39 (2H, q, $\underline{CH_2}-O-\overset{O}{C}$)

6,92 (1H, s, $-CH=$)

7,28-8 (6H, m, aromatiques + imidazole).

De manière analogue, on a préparé le composé qui

15 1,2-dihydro-3-(1-imidazolyl)-6-(2-éthoxycarbonylvinyl)-
-naphtalène

Analyse des éléments :

Trouvé: C 72,81; H 6,07; N 9,45

Calculé pour $C_{18}H_{18}N_2O_2$: C 73,47; H 6,12; N 9,52

20 T.L.C.: éluant $CHCl_3:CH_3OH$ (90:10)

$R_f = 0,48$

N.M.R. ($CDCl_3$) δ p.p.m.: 1,33 (3H, t, CH_3)

2,65-3.20 (4H, m, CH_2-CH_2)

4,26 (2H, q, $\underline{CH_2}-CH_3$)

25 6,40 (1H, d, $CH=\underline{CH}-COO$)

6,55 (1H, l s, $CH=\overset{N}{C}-$)

7,1-7,9 (6H, m, aromatiques imidazole)

7,62 (1H, d, $\underline{CH} = CH-COO$)

EXEMPLE 9

On a ajouté du SOCl_2 (2 ml) à une suspension de 1,2-dihydro-3-(1-imidazolyl)-6-carboxy-naphtalène (500 mg) dans du DMF (10 ml). Sous refroidissement à l'aide d'un bain de glace, on a fait passer du NH_3 à travers le mélange réactionnel, sous agitation, pendant 5 heures. On a laissé reposer le mélange réactionnel pendant 12 heures. On a séparé le sel d'ammonium par filtration et on y a ajouté de l' Et_2O de façon à obtenir un précipité que l'on a chromatographié sur du gel de silice en se servant de $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH}:\text{CH}_3\text{COOH}$ (45:5:2,5) à titre d'éluant; on a ainsi obtenu 350 mg de 1,2-dihydro-3-(1-imidazolyl)-6-carbamoyl-naphtalène.

T.L.C.: éluant $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH}$ (50:5) $R_f=0,45$

N.M.R. (CD_3OH) δ p.p.m. 2,88 (2H, t, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C=}$)
 3,11 (2H, t, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C=}$)
 6,78 (1H, s, -CH=)
 7,06-8,06 (6H, m, aromatiques + imidazole)

I.R. (KBr) ν max cm^{-1} 1670 (C=O)
 3520-3410 (N-H)

S.M. m/e 239 (M^+).

En procédant de manière analogue, on a préparé les composés qui suivent :
 2-méthyl-3-(1-imidazolyl)-6-carbamoyl-2H-1-benzopyrane.

EXEMPLE 10

A une suspension de LiAlH_4 (202 mg) dans du THF sec (2,4 ml), on a ajouté une solution de 1,2-dihydro-3-(1-imidazolyl)-6-éthoxy-carbonyl-naphtalène (2,8 g) dans du THF sec (22 ml), l'addition se faisant goutte à goutte, à 0°C , sous atmosphère d'azote. On a porté

le mélange réactionnel au reflux pendant un jour et on l'a ensuite agité jusqu'au lendemain à la température ambiante. On a ajouté de l'eau (40 ml) et on a séparé le précipité formé par filtration. On a concentré le filtrat, on l'a extrait à l'aide de CHCl_3 , on l'a séché (Na_2SO_4) et on l'a évaporé sous vide de façon à obtenir le 1,2-dihydro-3-(1-imidazolyl) 6-hydroxyméthyl-naphtalène (2 g),

P.F. 88-91°C

10 Analyse des éléments :

Trouvé: C 74,00; H 6,13; N 12,03

Calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$: C 74,33; H 6,19; N 12,39

T.L.C.: éluant $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH}$ (50:5) $R_f=0,29$

N.M.R. (CDCl_3) δ p.p.m.: 2,80 (4H, m, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$)

15

4,60 (2H, s, $\text{CH}_2\text{-OH}$)

5,26 (1H, s, -OH)

6,40 (1H, s, -CH=)

7,08-7,63 (6H, m, aromatiques + imidazole).

20

EXEMPLE 11

On a traité du 1,2-dihydro-3-(1-imidazolyl)-6-méthoxy-naphtalène par une quantité stoechiométrique d'acide chlorhydrique, de façon à obtenir le chlorhydrate de 1,2-dihydro-3-(1-imidazolyl)-6-méthoxy-naphtalène.

25

P.F. 70-72°C

F.L.C.: éluant $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH}$ (180:20)

Rf = 0,61

N.M.R. (DMSO- d_6) δ p.p.m.: 2,92 (4H, m, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$)
 5 7,10 (1H, 1 s, -CH=C-)
 6,77-8,27 (6H, m, aromatiques+
 imidazole)
 9,65 (1H, 1 s, H^+).

10 EXEMPLE 12

On a fabriqué des comprimés, chacun d'entre eux pesant 150 mg et contenant 50 mg de la substance active, comme suit :

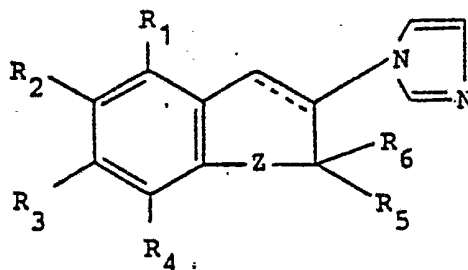
Composition (pour 10.000 comprimés)

15	1,2-dihydro-3-(1-imidazolyl)-6-carboxy-naphtalène naphtalène	500 g
	Lactose	710 g
	Amidon de maïs	237,5 g
	Talc en poudre	37,5 g
20	Stéarate de magnésium	15 g

On a mélangé le 1,2-dihydro-3-(1-imidazolyl)-6-carboxy-naphtalène, le lactose et la moitié de l'amidon de maïs, on a ensuite forcé le passage du mélange à travers d'un tamis à ouvertures de 0,5 mm. On a mis
 25 de l'amidon de maïs (18 g) en suspension dans de l'eau chaude (180 ml). On a utilisé la pâte ainsi obtenue pour granuler la poudre. On a séché les granules, on les a broyés sur un tamis d'un calibre de 1,4 mm, puis
 30 on a ajouté la quantité résiduelle d'amidon, de talc et de stéarate de magnésium, on a soigneusement mélangé le tout et on l'a transformé en comprimés en se servant de poisons d'un diamètre de 8 mm.

REVENDICATIONS

1. Composés qui répondent à la formule de structure générale suivante :



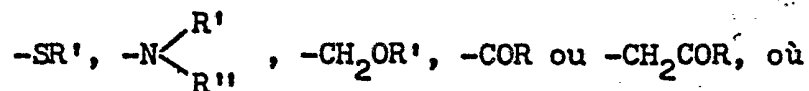
(I)

dans laquelle le symbole --- représente une liaison simple ou double,

Z représente une simple liaison ou un atome d'oxygène ou un radical $-\text{CH}_2-$,

25 chacun des symboles R_1 , R_2 , R_3 et R_4 , qui peuvent avoir des significations identiques ou différentes, représente

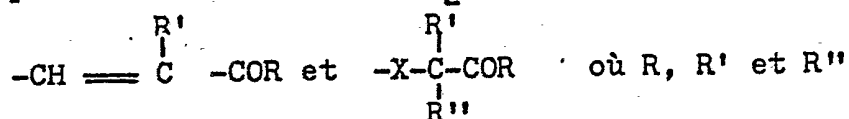
30 (a) un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical hydroxyle, cyano, alkyle en C_1-C_6 , alcoxy en C_1-C_6 , acyle en C_2-C_4 ou acylamino en C_2-C_4 ,



35 R est $-\text{OR}'$ ou $-\text{N} \begin{array}{l} \text{R}' \\ \text{R}'' \end{array}$ et chacun des symboles

R' et R'' qui peuvent avoir des significations identiques ou différentes, représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C_1-C_6 , ou

(b) l'un des symboles R_1 , R_2 , R_3 et R_4 représente le radical 5-tétrazolyle ou un radical choisi parmi les groupes $-\text{COCH}_2\text{OR}'$,



5

possèdent les significations qui leur ont été précédemment attribuées et X représente $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ ou $-\text{NH}-$, cependant que les symboles résiduels possèdent les significations qui leur ont été attribuées sous (a) ci-dessus;

10

l'un des symboles R_5 et R_6 représente un atome d'hydrogène, cependant que l'autre représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle en C_1-C_6 , cycloalkyle en C_3-C_6 ou un radical phényle ou pyridyle ce radical phényle ou pyridyle n'étant pas substitué ou étant substitué par de 1 à 3 substituants choisis parmi les radicaux hydroxyles et alcoxy en C_1-C_4 .

15

ainsi que les sels pharmaceutiquement compatibles de ces composés.

20

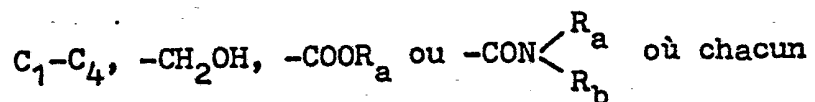
2. Composés de la formule (I) suivant la revendication 1, dans laquelle le symbole $---$ représente une double liaison,

Z est tel que défini dans la revendication 1;

25 chacun des symboles R_1 , R_2 , R_3 et R_4 , qui peuvent être identiques ou différents, représente

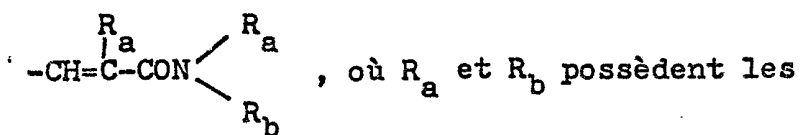
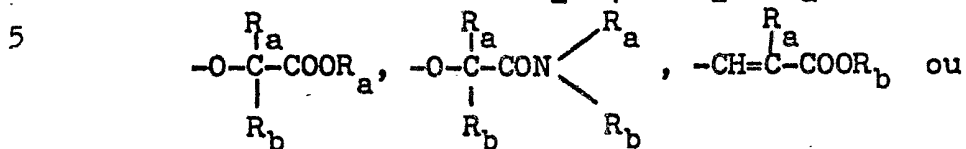
(a') un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical hydroxyle, alkyle en C_1-C_4 , alcoxy en

30



des symboles R_a et R_b représente indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C_1-C_4 , ou

(b') l'un des symboles R_1 , R_2 , R_3 et R_4 représente un groupe acyle en C_2-C_4 , $-CH_2COOR_a$,



10 significations qui leur ont été attribuées ci-dessus et les symboles résiduels possèdent les significations qui leur ont été attribuées au paragraphe (a') ci-dessus,

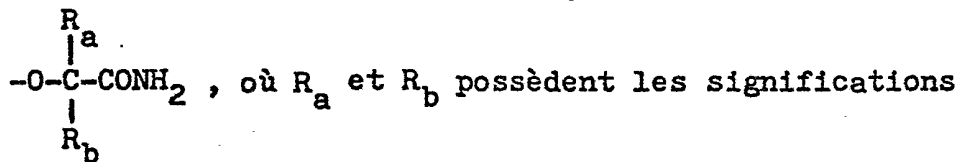
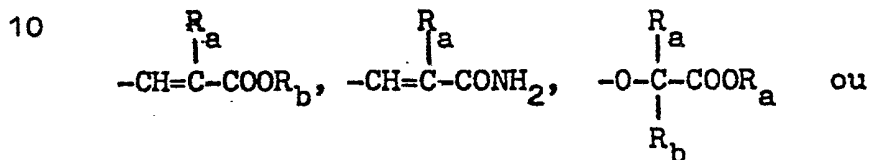
15 l'un des symboles R_5 et R_6 représente un atome d'hydrogène, cependant que l'autre de ces symboles représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C_1-C_3 , cyclopropyle ou un noyau phényle ou pyridyle, non substitué ou substitué par de 1 à 3 substituants choisis parmi les

20 radicaux hydroxyle et les radicaux alcoxy en C_1-C_2 ,

ainsi que les sels pharmaceutiquement compatibles de ces composés.

25 3. Composés de la formule (I) suivant la revendication 1, dans laquelle

le symbole --- représente une double liaison,
 Z représente un atome d'oxygène ou un radical $-\text{CH}_2-$
 l'un des symboles R_1, R_2, R_3 et R_4 représente un
 radical $-\text{COOR}_a$, où R_a est tel que défini dans
 5 la revendication 2, cependant que les
 autres symboles concernés sont indépendamment choisis
 parmi l'hydrogène et le radical hydroxyle,
 ou bien, l'un des symboles R_1, R_2, R_3 et R_4 représente
 un radical $-\text{CONH}_2, -\text{CH}_2\text{OH}, -\text{COCH}_3, -\text{CH}_2\text{COOR}_a,$



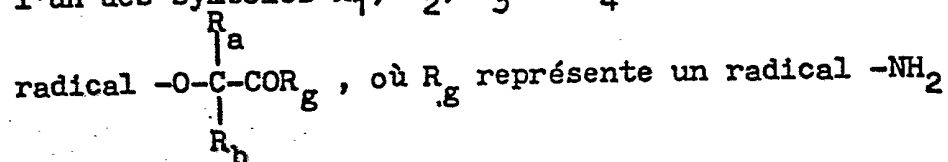
15 telles que définies dans la revendication 2, cependant
 que les autres symboles concernés sont indépendamment
 choisis parmi l'hydrogène et le radical hydroxyle,
 R_5 et R_6 représentent tous deux des atomes d'hydrogène,
 ainsi que les sels pharmaceutiquement compatibles de
 ces composés.
 20

4. Composés de la formule (I) suivant la reven-
 dication 1, dans laquelle

le symbole --- représente une double liaison,

Z représente un atome d'oxygène ou le radical $-\text{CH}_2-$,

25 l'un des symboles R_1, R_2, R_3 et R_4 représente un



ou $-OR_a$ et R_a et R_b possèdent les significations telles que définies dans la revendication 2, cependant que les symboles résiduels représentent des atomes d'hydrogène,

- 5 R_5 et R_6 représentent des atomes d'hydrogène, ainsi que les sels pharmaceutiquement compatibles de ces composés.

5. Composés de la formule (I) suivant la revendication 1, dans laquelle

- 10 le symbole --- représente une double liaison,

Z représente le radical $-CH_2-$

l'un des symboles R_1 , R_2 , R_3 et R_4 représente un radical $-COR_g$, $-CH_2-COOR_a$ ou

- 15 $-CH=C-COR_g$, où R_a et R_g possèdent les significations telles que définies dans la revendications 2, et R_g est tel que défini dans la revendication 4, cependant que les symboles résiduels sont indépendamment choisis parmi l'hydrogène et le radical hydroxyle,

- 20 R_5 et R_6 représentent des atomes d'hydrogène, ainsi que les sels pharmaceutiquement compatibles de ces composés.

6. Composés de la formule (I) suivant la revendication 1, dans laquelle

le symbole --- représente une double liaison,

- 25 Z représente le radical $-CH_2-$,

l'un des symboles R_1 , R_2 , R_3 et R_4 représente un radical $-COR_g$ où R_g est tel que défini dans la revendication 4, cependant que les symboles résiduels représentent des atomes d'hydrogène,

R₅ et R₆ représentent des atomes d'hydrogène, ainsi que les sels pharmaceutiquement compatibles de ces composés.

5 7. 1,2-dihydro-3-(1-imidazolyl)-6-carboxy naphthalène, ses esters alkyliques en C₁-C₄ et les sels pharmaceutiquement compatibles de ces composés.

8. 1,2-dihydro-3-(1-imidazolyl)-6-(2-carboxyisopropoxy)-naphthalène, ses esters alkyliques en C₁-C₄ et les sels pharmaceutiquement compatibles de ces
10 composés.

9. 1,2-dihydro-3-(1-imidazolyl)-6-carbamoylnaphtalène et ses sels pharmaceutiquement compatibles.

10. Composé choisi dans le groupe formé par les substances qui suivent :

- 15 3-(1-imidazolyl)-2H-1-benzopyrane;
3-(1-imidazolyl)-6-chloro-2H-1-benzopyrane;
3-(1-imidazolyl)-6-methoxy-2H-1-benzopyrane;
3-(1-imidazolyl)-6-carboxy-2H-1-benzopyrane;
20 3-(1-imidazolyl)-6-(2-carboxyisopropoxy)-2H-1-benzopyrane;
3-(1-imidazolyl)-6-(2-carboxyvinyl)-2H-1-benzopyrane;
2-méthyl-3-(1-imidazolyl)-6-methoxy-2H-1-benzopyrane;
2-méthyl-3-(1-imidazolyl)-6-carboxy-2H-1-benzopyrane;
25 2-méthyl-3-(1-imidazolyl)-7-carboxy-2H-1-benzopyrane;
2-méthyl-3-(1-imidazolyl)-6-carbamoyl-2H-1-benzopyrane;
2-méthyl-3-(1-imidazolyl)-6-(2-carboxyvinyl)-2H-1-benzopyrane;
30 2-méthyl-3-(1-imidazolyl)-6-(2-carboxyisopropoxy)-2H-1-benzopyrane;
2-isopropyl-3-(1-imidazolyl)-6-carboxy-2H-1-benzopyrane;
2-méthyl-3-(1-imidazolyl)-6-ethoxycarbonyl-2H-1-benzopyrane;
35

- 2-cyclopropyl-3-(1-imidazolyl)-6-carboxy-2H-1-benzopyrane;
- 2-(3,4-diméthoxyphényl)-3-(1-imidazolyl)-6-méthoxy-2H-1-benzopyrane;
- 5 2-(3,4-dihydroxyphényl)-3-(1-imidazolyl)-6-hydroxy-2H-1-benzopyrane;
- 2-(3-pyridyl)-3-(1-imidazolyl)-6-carboxy-2H-1-benzopyrane;
- 2-(4-hydroxyphényl)-3-(1-imidazolyl)-5,7-dihydroxy-2H-1-benzopyrane;
- 10 3,4-dihydro-3-(1-imidazolyl)-6-carboxy-1-benzopyrane;
- 3,4-dihydro-2-méthyl-3-(1-imidazolyl)-6-carboxy-1-benzopyrane;
- 3,4-dihydro-2-méthyl-3-(1-imidazolyl)-6-(2-carboxyvinyl)-1-benzopyrane;
- 15 1,2-dihydro-3-(1-imidazolyl)-naphtalène;
- 1,2-dihydro-3-(1-imidazolyl)-6-méthoxynaphtalène;
- 1,2-dihydro-3-(1-imidazolyl)-7-méthoxynaphtalène;
- 1,2-dihydro-3-(1-imidazolyl)-6-méthoxy-7-bromonaphtalène;
- 20 1,2-dihydro-3-(1-imidazolyl)-8-méthoxynaphtalène;
- 1,2-dihydro-3-(1-imidazolyl)-6-ethoxycarbonylnaphtalène;
- 1,2-dihydro-3-(1-imidazolyl)-6-hydroxyméthylnaphtalène;
- 25 1,2-dihydro-3-(1-imidazolyl)-7-carboxynaphtalène;
- 1,2-dihydro-3-(1-imidazolyl)-5-carboxynaphtalène;
- 1,2-dihydro-3-(1-imidazolyl)-5-carbamoylnaphtalène;

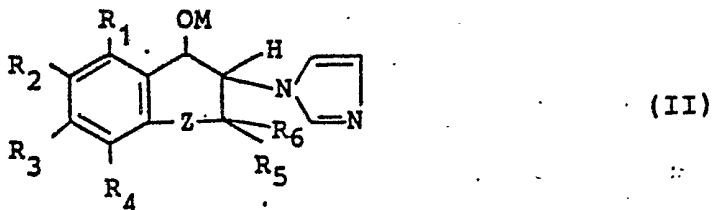
- 1,2-dihydro-3-(1-imidazolyl)-6-éthoxycarbonylméthoxy-
naphtalène;
- 1,2-dihydro-3-(1-imidazolyl)-6-(2-éthoxycarbonyliso-
propoxy)-naphtalène;
- 5 1,2-dihydro-3-(1-imidazolyl)-6-carboxyméthoxynaphta-
lène;
- 1,2-dihydro-3-(1-imidazolyl)-6-(2-carboxyvinyl)-
-naphtalène;
- 10 1,2-dihydro-3-(1-imidazolyl)-6-(2-éthoxycarbonyl-
vinyl)-naphtalène;
- 1,2-dihydro-3-(1-imidazolyl)-6-hydroxy-7-acétylnaph-
talène;
- 1,2-dihydro-3-(1-imidazolyl)-6-hydroxy-7-carboxy-
naphtalène;
- 15 1,2-dihydro-3-(1-imidazolyl)-6-tert-butyl-7-hydroxy-
naphtalène;
- 1,2-dihydro-3-(1-imidazolyl)-6-carboxymethylnaphta-
lène;
- 1,2-dihydro-3-(1-imidazolyl)-8-carboxynaphtalène;
- 20 1,2,3,4-tétrahydro-2-(1-imidazolyl)-7-carboxynaphtalène;
- 1,2,3,4-tétrahydro-2-(1-imidazolyl)-6-carboxynaph-
talène;
- 1,2,3,4-tétrahydro-2-(1-imidazolyl)-7-(2-carboxy-
vinyl)-naphtalène;
- 25 2-(1-imidazolyl)-5-carboxyindene ;
- 2-(1-imidazolyl)-5-(2-carboxyvinyl) indene,

les sels pharmaceutiquement compatibles de ces composés et, le cas échéant, leurs esters alkyliques en C₁-C₄.

11. Procédé de préparation de composés de la formule (I) suivant la revendication 1, caractérisé en ce que :

5

a) on transforme un composé de la formule (II)



10

dans laquelle

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ et Z possèdent les significations indiquées dans la revendication 1 et M

représente un atome d'hydrogène, ou le reste d'un

15

dérivé actif d'un acide, en un composé de la formule

(I) dans laquelle R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ et Z possèdent

les significations qui leur ont été attribuées dans la revendication 1

et le symbole représente une

double liaison, ou

20

b) on réduit un composé de la formule (II) telle

que définie ci-dessus, de façon à obtenir un composé

de la formule (I) dans laquelle R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆

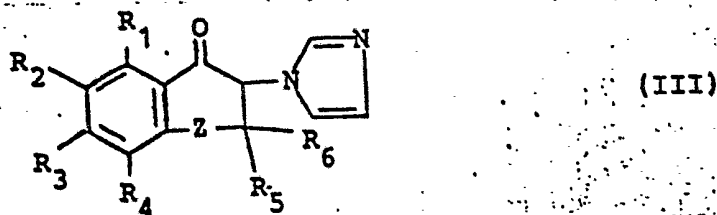
et Z possèdent les significations qui sont indiquées dans

la revendication 1 et le symbole représente

25

une simple liaison, ou

c) on réduit un composé de la formule (III)



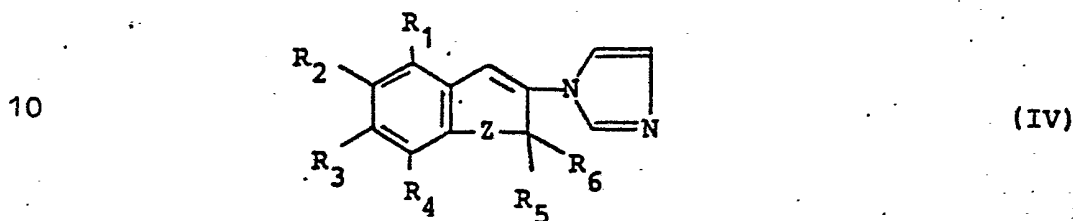
30

dans laquelle

$R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6$ et Z possèdent les significations qui sont indiquées dans la revendication 1, de

5 manière à obtenir un composé de la formule (I) dans laquelle $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6$ et Z possèdent les significations qui sont indiquées dans le revendication 1 et le symbole représente une simple liaison, ou

d) on réduit un composé de la formule (IV)



dans laquelle

15 $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6$ et Z possèdent les significations qui sont indiquées dans la revendication 1, de manière à obtenir un composé de la formule (I) dans laquelle $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6$ possèdent les significations qui sont indiquées dans la revendication 1 et le symbole représente une simple liaison et

20 si on le souhaite, on transforme un composé de la formule (I) en un autre composé de la formule (I) et/ou, si on le souhaite, on transforme un composé de la formule (I) en un de ses sels pharmaceutiquement compatibles et/ou, si on le souhaite, on transforme

25 un sel en un composé libre et/ou si on le souhaite, on sépare un mélange d'isomères de la formule (I) en les isomères singuliers.

30 12. Compositions pharmaceutiques contenant un véhicule et/ou diluant approprié et, à titre de principe actif, au moins un composé suivant l'une quelconque des revendications 1 à 10 ou obtenu par mise en oeuvre du procédé suivant la revendication 11.