

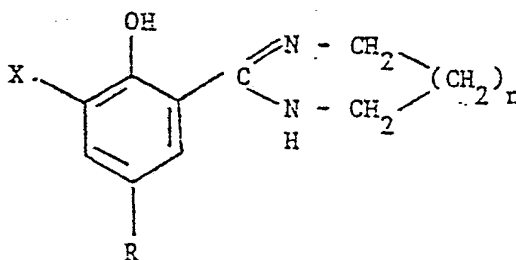


DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets³ : C07D233/22, 239/06, 243/04 C07C121/75, 147/00, 149/415 A61K 31/395	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 83/ 00333 (43) Date de publication internationale: 3 février 1983 (03.02.83)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR82/00120 (22) Date de dépôt international: 19 juillet 1982 (19.07.82) (31) Numéro de la demande prioritaire: 81/14011 (32) Date de priorité: 17 juillet 1981 (17.07.81) (33) Pays de priorité: FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): CARPI-BEM (CENTRE D'ACTIVITÉ ET DE RECHERCHE PHARMACEUTIQUE INDUSTRIELLE BIOLOGIQUE ET MÉDICALE) [FR/FR]; 128, rue Danton, F-92500 Rueil-Malmaison, (FR). (72) Inventeur; et (75) Inventeur/Déposant (US seulement) : TEULON, Jean-Marie [FR/FR]; 12, Résidence du Bel Ebat, 56, avenue de Verdun, F-78170 La Celle Saint Cloud (FR). (74) Mandataires: RICHEBOURG, Michel etc.; Cabinet Beau de Loménie, 55, rue d'Amsterdam, F-75008 Paris (FR).		(81) Etats désignés: AU, BR, CF (brevet OAPI), CG (brevet OAPI), CM (brevet OAPI), DK, FI, GA (brevet OAPI), HU, JP, KP, MC, MG, MW, NO, RO, SN (brevet OAPI), SU, TD (brevet OAPI), TG (brevet OAPI), US. Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i> <i>Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si de telles modifications sont reçues.</i>

(54) Title: ANTI-HYPERTENSOR, HETEROCYCLICALLY DI-ORTHO-SUBSTITUTED PHENOLS**(54) Titre:** PHENOLS DI-ORTHO-SUBSTITUES A SUBSTITUTION HETEROCYCLIQUE, ANTI-HYPERTENSEURS.**(57) Abstract**

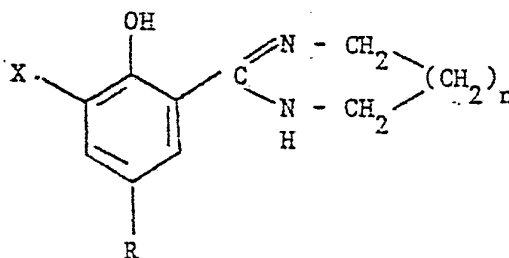
Compounds having the formula:



wherein X is a halogen atom, a nitro, methoxy, thiomethyl, SOCH_3 , SO_2CH_3 , acetamido or allyl group. R is a hydrogen atom, an alkyl radical particularly the tertbutyl or isobutyl radical, a cycloalkyl radical particularly the cyclohexyl radical, an alkylcycloalkyl radical particularly the methylcyclopentyl radical, an alkoxy radical, a thioalkyl radical or a halogen atom. n is an integer equal to 0, 1 or 2, and the acid addition salts thereof, useful as anti-hypertensors, as well as the preparation method thereof and some intermediaries.

(57) Abrégé

Composés de formule:



dans laquelle X représente un atome d'halogène, un groupement nitro, méthoxy, thiométhyl, SOCH_3 , SO_2CH_3 , acétamido ou allyle. R représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle notamment le radical tertbutyle ou isobutyle, un radical cycloalkyle notamment le radical cyclohexyle, un radical alkylcycloalkyle notamment le radical méthylcyclopentyle, un radical alcoxy, un radical thiolakyle ou un atome d'halogène. n est un nombre entier égal à 0, 1 ou 2, et leurs sels d'addition d'acides, utiles comme anti-hypertenseurs, ainsi que leurs méthodes de préparation, et certains intermédiaires.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

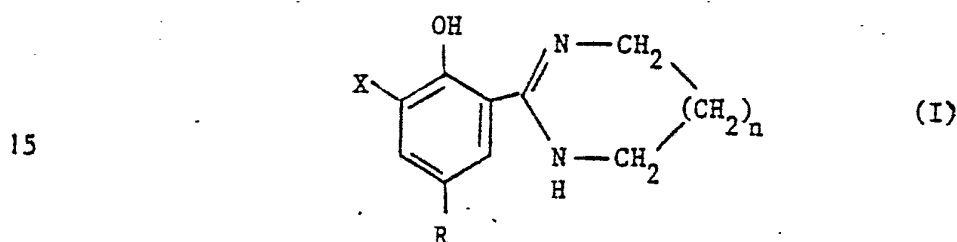
AT	Autriche	KP	République populaire démocratique de Corée
AU	Australie	LI	Liechtenstein
BE	Belgique	LK	Sri Lanka
BR	Brésil	LU	Luxembourg
CF	République Centrafricaine	MC	Monaco
CG	Congo	MG	Madagascar
CH	Suisse	MW	Malawi
CM	Cameroun	NL	Pays-Bas
DE	Allemagne, République fédérale d'	NO	Norvège
DK	Danemark	RO	Roumanie
FI	Finlande	SE	Suede
FR	France	SN	Sénégal
GA	Gabon	SU	Union soviétique
GB	Royaume-Uni	TD	Tchad
HU	Hongrie	TG	Togo
JP	Japon	US	Etats-Unis d'Amérique

Nouveaux phénols di-orthosubstitués dont une des substitutions est un hétérocycle, leur procédé de préparation, médicaments les contenant notamment anti-hypertenseurs et nouveaux intermédiaires de synthèse.

5 La présente invention concerne les phénols aminés de formule (I) et leurs sels d'addition d'acides. Elle concerne également le procédé de préparation desdits produits et leur application en thérapeutique. Elle concerne en outre les composés intermédiaires nouveaux permettant la synthèse desdits produits.

10 Les nouveaux composés selon l'invention sont choisis parmi l'ensemble constitué par :

a) les composés de formule générale (I) :



dans laquelle :

20 X représente un atome d'halogène, un groupement nitro, méthoxy, thiométhyl, SO CH_3 , $\text{SO}_2 \text{CH}_3$, acétamido ou allyle.

R représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle notamment le radical tertiaire ou isobutyle, un radical cycloalkyle notamment le radical cyclohexyle, un radical alkylcycloalkyle notamment le radical méthylcyclopentyle, un radical alcoxy, 25 un radical thioalkyle ou un atome d'halogène.

n est un nombre entier égal à 0, 1 ou 2

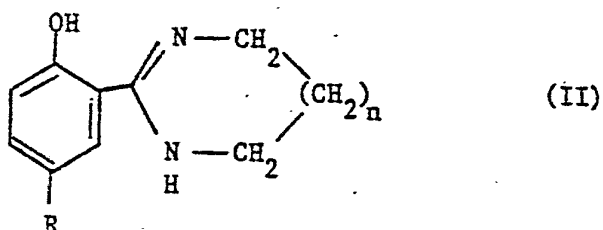
b) leurs sels d'addition d'acides.

Les composés de formule (I) selon l'invention peuvent être synthétisés:

30 1 - Soit par action d'un halogène ou d'un chlorure d'halogène sur un composé de formule (II) dans un solvant tel que par exemple l'acide acétique, à température ambiante, soit par action d'un N-halogénosuccinimide sur le composé de formule (II) dans un solvant tel que le diméthyl formamide, à température

ambiante, soit par action du chlorure de sulfuryle dans un solvant tel que par exemple l'acide acétique, à température ambiante, soit par nitration à l'aide de l'acide nitrique dans l'acide acétique, à température ambiante.

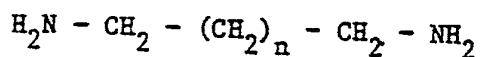
5



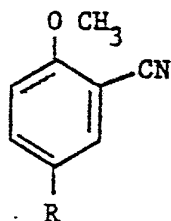
10

Dans la formule (II) R et n sont définis comme ci-dessus. D'une façon générale, les composés de formule (II) peuvent être obtenus par réaction d'un composé de formule (III) avec une diamine de formule :

15



où n est défini comme ci-dessus, à une température comprise entre 160°C et 250°C, en tube scellé, si nécessaire.



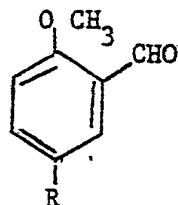
(III)

20

Dans la formule (III), R est défini comme ci-dessus.

Les nitriles de formule (III) peuvent être obtenus à partir d'aldéhydes de formule (IV) par des méthodes connues en soi telles que par exemple l'action de l'acide formique, du chlorhydrate d'hydroxylamine et du formiate de sodium au reflux.

25



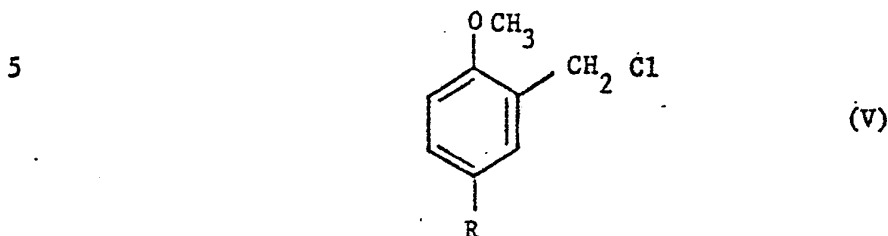
(IV)

30

Dans la formule (IV), R est défini comme ci-dessus.

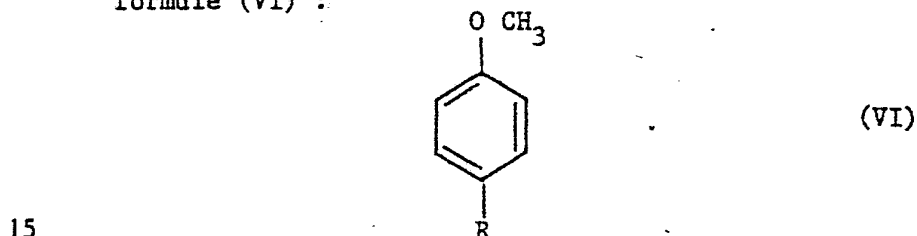
Les aldéhydes de formule (IV) peuvent être préparés par des méthodes classiques telles que la réaction de Sommelet :

action de l'hexaméthylène tétramine sur les dérivés chlorométhylés de formule (V) ou encore l'action du sel de sodium du nitropropane sur les mêmes dérivés de formule (V) :



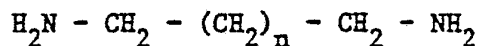
Dans la formule (V), R est défini comme ci-dessus.

Les dérivés chlorométhylés de formule (V) sont préparés par une réaction classique de chlorométhylation de Blanc : action de formol en présence d'acide chlorhydrique sur les dérivés de formule (VI) :

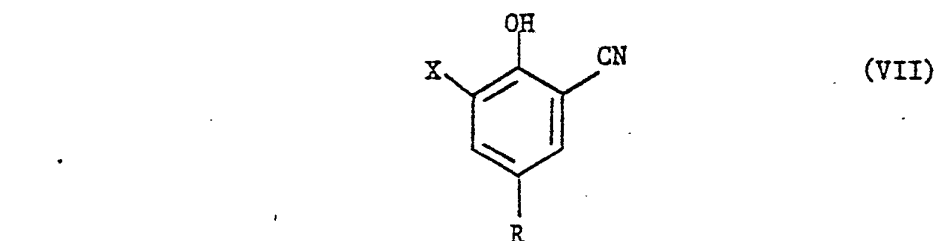


Dans la formule (VI), R est défini comme ci-dessus.

2 - Soit par action d'une diamine de formule :



où n est défini comme ci-dessus, à une température comprise entre 160°C et 250°C en tube scellé si nécessaire sur un phénol ortho nitrile de formule (VII) :



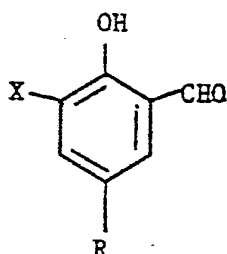
dans la formule (VII), R et X sont définis comme ci-dessus.

Les nitriles de formule (VII) peuvent être obtenus à partir d'aldéhydes de formule (VIII) par des méthodes connues en soi telles que par exemple l'action de l'acide formique, du chlorhydrate d'hydroxylamine et du formiate de sodium au reflux

30

ou par chauffage dans l'anhydride acétique de l'oxime obtenue à partir de l'aldéhyde de formule (VIII)

5

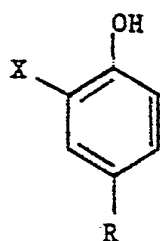


(VIII)

dans la formule (VIII) R et X sont définis comme ci-dessus.

Les aldéhydes de formule (VIII) peuvent être obtenus soit par halogénéation des aldéhydes de formule (VIII) dans lesquels X = H soit dans le cas où X = allyle par la réaction classique de réarrangements de Claisen sur un aldéhyde de formule (VIII) où X = H ou encore peuvent être obtenus par une réaction classique d'introduction de la fonction aldéhyde en ortho d'un phénol tel que par exemple la réaction de Duff sur un phénol de formule (IX).

15



(IX)

20

dans la formule (IX), R et X sont définis comme ci-dessus.

Les sels d'addition d'acides des composés de formule (I) peuvent être obtenus par réaction avec un acide minéral ou organique, selon une méthode connue en soi. Parmi les acides utilisables à cet effet, on peut notamment citer les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphorique, oxalique, succinique, méthane sulfonique, cyclohexylsulfamique, formique, aspartique, glutamique, N-acétyl aspartique, N-acétyl glutamique, ascorbique, maléïque, malique, fumarique, lactique, benzoïque, cinnamique, p-toluène

25

sulfonique.

Selon l'invention, on propose des compositions thérapeu-
tiques utiles notamment pour le traitement de l'hypertension,
caractérisées en ce qu'elles renferment, en association avec
5 un excipient physiologiquement acceptable, au moins un composé
de formule (I) ou l'un de ses sels d'addition d'acides non toxiques.

L'invention concerne en outre les produits intermé-
diaires nouveaux de formule (II), (III) et (VII) notamment.

D'autres caractéristiques et avantages de l'invention
10 seront mieux compris à la lecture qui va suivre de quelques
exemples de préparation nullement limitatifs mais donnés à titre
d'illustration.

Le tableau I, ci-après donne la formule développée de
certains produits.

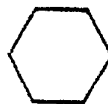
15

EXEMPLE I

p-Cyclohexyl o-chlorométhylanisole

formule (V)

R =



On porte à 60°C durant 26 h un mélange de 120 g de
p-cyclohexylanisole, 17,1 g de formol(trioxyméthylène) et 190 ml
20 d'acide chlorhydrique 36 %.

Le mélange réactionnel est ensuite refroidi et extrait
à l'éther.

La phase éthérée est ensuite lavée à l'eau, à la soude
5% puis encore à l'eau et séchée sur sulfate de sodium. L'éther est
25 évaporé et le résidu est soumis à distillation sous vide. On
récupère ainsi 93,9 g de p-cyclohexyl o-chlorométhylanisole.
E. = 130 - 145°C/1mm Hg.

EXEMPLE 2

2-Méthoxy 5-ter butylbenzaldéhyde

30

formule (IV)

R =



(t-Bu)



A une solution de méthylate de sodium préparée à partir de 10,8 g de sodium dans 470 ml de méthanol, on ajoute goutte à goutte 43,2 g de nitro-2 propane. On laisse le mélange sous agitation durant 30 min puis on additionne goutte à goutte, en maintenant la température inférieure à 45°C, 100 g de p-ter butyl o-chlorométhylanisole. Après la fin de l'addition, le mélange est agité durant 3 h en maintenant la température entre 40 et 45°C.

Le mélange réactionnel est ensuite concentré sous vide, repris à l'eau et extrait à l'éther. La phase étherée est soigneusement lavée à l'eau, à la soude 10% et encore à l'eau, puis séchée sur sulfate de sodium.

L'éther est évaporé après filtration et le résidu obtenu est soumis à distillation sous vide. On récupère ainsi 68,2 g de 2-méthoxy 5-ter butylbenzaldéhyde. E. = 156-164°C/15 mm Hg.

15

EXEMPLE 32-Méthoxy 5-isobutylbenzaldéhyde

formule (IV)



On porte au reflux durant 3 h le mélange de 117,3 g de p-isobutyl o-chlorométhylanisole, 47 ml d'eau distillée et 77 g d'hexaméthylènetétramine.

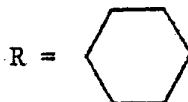
Le mélange réactionnel est ensuite soumis à l'entraînement à la vapeur d'eau.

La phase entraînée est alors extraite à l'éther qu'on lave soigneusement à l'eau, à la soude 5% et encore à l'eau, puis qu'on sèche sur sulfate de sodium.

L'éther est évaporé après filtration et le résidu obtenu est soumis à distillation sous vide. On récupère ainsi 56 g de 2-méthoxy 5-isobutylbenzaldéhyde. E. = 161-171°C/18 mm Hg.

EXEMPLE 42-Méthoxy 5-cyclohexylbenzaldéhyde

formule (IV)

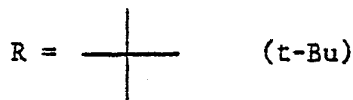


- Selon le mode opératoire décrit à l'exemple 2, mais à
 5 partir de 93,9 g de p-cyclohexyl o-chlorométhylanisole préparé à
 l'exemple 1 et 36,2 g de nitro-2 propane sodé par une solution de
 méthylate de sodium préparée à partir de 9,1 g de sodium dans 400 ml
 de méthanol, on obtient après distillation sous vide 70 g de
 2-méthoxy 5-cyclohexylbenzaldéhyde. E. = 140-150°C/0,5 mm Hg.

10

EXEMPLE 52-Méthoxy 5-ter butylbenzonitrile

formule (III)



- On porte au reflux durant 1 h un mélange de 68,2 g de
 2-méthoxy 5-ter butylbenzaldéhyde préparé à l'exemple 2, 53,5 ml
 15 d'acide formique 98%, 25,4 g de chlorhydrate d'hydroxylamine et
 25,4 g de formiate de sodium.

- Le mélange réactionnel est ensuite refroidi, repris
 par un mélange d'eau et de glace et extrait à l'éther. La phase
 étherée est lavée à l'eau, avec une solution aqueuse de bicarbonate,
 20 puis encore à l'eau et enfin séchée sur sulfate de sodium. Après
 filtration et évaporation de l'éther, le résidu obtenu est soumis à
 distillation sous vide. On récupère ainsi 48 g de 2-méthoxy 5-ter -
 butylbenzonitrile. E. = 120-130°C/0,5 mm Hg.

EXEMPLE 625 2-Méthoxy 5-isobutylbenzonitrile

formule (III)



Selon le mode opératoire décrit à l'exemple 5, mais en utilisant 56 g de 2-méthoxy 5-isobutylbenzaldéhyde préparé à l'exemple 3, 44 ml d'acide formique 98%, 20,8 g de chlorhydrate d'hydroxylamine et 20,8 g de formiate de sodium, on obtient après
 5 distillation sous vide 47,2 g de 2-méthoxy 5-isobutylbenzonitrile.
 E. = 120-132°C/0,6 mm Hg.

EXEMPLE 72-Méthoxy 5-cyclohexylbenzonitrile

formule (III)

R =



10 Selon le mode opératoire décrit à l'exemple 5, mais en utilisant 69,9 g de 2-méthoxy 5-cyclohexylbenzaldéhyde préparé à l'exemple 4, 48 ml d'acide formique 98%, 22,9 g de chlorhydrate d'hydroxylamine et 22,9 g de formiate de sodium, on obtient après
 15 distillation sous vide 49 g de 2-méthoxy 5-cyclohexylbenzonitrile.
 E. = 160-170°C/0,9 mm Hg.

EXEMPLE 82-(2'-Imidazolinyl) 4-ter butylphénol

formule (II)

n = 0

R =



(t-Bu)

On porte à 165°C en tube scellé, 7 h, un mélange de 48 g
 20 de 2-méthoxy 5-ter butylbenzonitrile préparé à l'exemple 5 et 116 ml
 d'éthylènediamine.

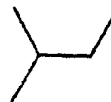
Le mélange réactionnel est ensuite refroidi et les cristaux formés sont essorés et soigneusement lavés à l'isopropanol puis à l'éther. On récupère ainsi 35,2 g de cristaux. Par concentra-
 25 tion des eaux mères, on obtient encore 8,5 g de cristaux de même point de fusion, soit au total 43,5 g de 2-(2'-imidazolinyl) 4-ter - butylphénol sous forme de cristaux de point de fusion 188-190°C.

EXEMPLE 92-(2'-Imidazoliny) 4-isobutylphénol

formule (II)

n = 0

R =



(iso-Bu)

Selon le mode opératoire de l'exemple 8, mais en utilisant

- 5 85 g de 2-méthoxy 5-isobutylbenzonitrile préparé à l'exemple 6 et
206 ml d'éthylènediamine, on obtient 72,3 g de 2-(2'-imidazoliny)
4-isobutylphénol sous forme de cristaux de point de fusion 185-187°C.

EXEMPLE 102-(2'-Imidazoliny) 4-cyclohexylphénol

10

formule (II)

n = 0

R =



Selon le mode opératoire de l'exemple 8, mais en utilisant

- 49 g de 2-méthoxy 5-cyclohexylbenzonitrile préparé à l'exemple 7 et
118 ml d'éthylènediamine, on obtient 47,1 g de 2-(2'-imidazoliny)
4-cyclohexylphénol sous forme de cristaux de point de fusion 194-196°C.

15

EXEMPLE 11Bromhydrate de 2-(2'-imidazoliny) 4-ter butyl 6-bromophénol

formule (I)

n = 0

R =



X = Br

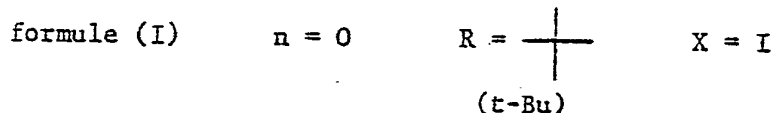
(t-Bu)

- A une solution de 13 g de 2-(2'-imidazoliny) 4-ter -
20 butylphénol préparé à l'exemple 8 dans 100 ml d'acide acétique
glacial, on ajoute goutte à goutte, sous bonne agitation, une solution
de 3,1 ml de brome dans 35 ml d'acide acétique glacial. Après la fin
de l'addition, on continue l'agitation. Au bout de 1 h, on constate

que le produit commence à cristalliser. On continue l'agitation encore 4 h, puis les cristaux formés sont essorés, lavés avec un peu d'acétonitrile puis à l'éther. Le composé obtenu, 19 g, est recristallisé dans 70 ml d'isopropanol. On obtient ainsi 15,4 g de bromhydrate de 2-(2'-imidazoliny1) 4-ter butyl 6-bromophénol sous forme de cristaux blancs de point de fusion 226-227°C.

EXEMPLE 12

Chlorhydrate de 2-(2'-imidazoliny1) 4-ter butyl 6-iodophénol

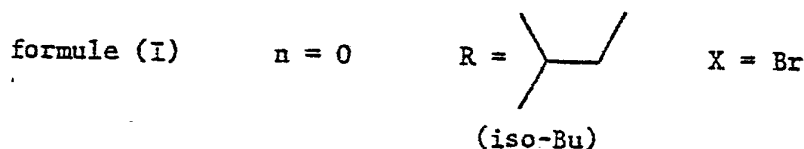


10

A une solution de 15 g de 2-(2'-imidazoliny1) 4-ter - butylphénol préparé à l'exemple 8 dans 120 ml d'acide acétique glacial, on ajoute par petites fractions 11,3 g de chlorure d'iode sous bonne agitation. Après la fin de l'addition, l'agitation est continuée durant 5 h puis le mélange réactionnel est laissé au repos durant une nuit. On ajoute ensuite au mélange 200 ml d'éther et les cristaux formés sont essorés puis lavés à l'éther. Les 12,3 g ainsi obtenus sont recristallisés dans 100 ml d'isopropanol. On récupère ainsi 6,5 g de chlorhydrate de 2-(2'-imidazoliny1) 4-ter butyl 6-iodophénol sous forme de cristaux blancs de point de fusion 196-200°C.

15
20EXEMPLE 13

Bromhydrate de 2-(2'-imidazoliny1) 4-isobutyl 6-bromophénol



25

Selon le mode opératoire de l'exemple 11, mais en utilisant 12 g de 2-(2'-imidazoliny1) 4-isobutylphénol préparé à l'exemple 9 et 2,8 ml de brome, on obtient après recristallisation dans l'isopropanol 13,3 g de bromhydrate de 2-(2'-imidazoliny1) 4-isobutyl 6-bromophénol sous forme de cristaux blancs de point de fusion 235-236°C.

30

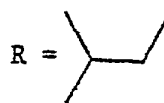
Selon le mode opératoire de l'exemple 12, mais en utilisant 15 g de 2-(2'-imidazoliny1) 4-cyclohexylphénol préparé à l'exemple 10 et 10 g de chlorure d'iode, on obtient 16,4 g de chlorhydrate de 2-(2'-imidazoliny1) 4-cyclohexyl 6-iodophénol sous
5 forme de cristaux blancs de point de fusion 193-195°C.

EXEMPLE 17

2-(2'-Tétrahydro-3',4',5',6' pyrimidinyl) 4-isobutylphénol

formule (II)

n = 1



(iso-Bu)

On porte à 165°C en tube scellé durant 8 h un mélange
10 de 15 g de 2-méthoxy 5-isobutylbenzonitrile préparé à l'exemple 6 et 125 ml de 1,3-diaminopropane.

Le mélange réactionnel est ensuite refroidi et les cristaux formés sont essorés et soigneusement lavés à l'isopropanol puis à l'éther.

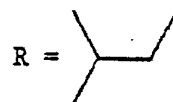
15 On récupère ainsi 14,1 g de 2-(2'-tétrahydro-3',4',5',6' pyrimidinyl) 4-isobutylphénol sous forme de cristaux de point de fusion 229-232°C.

EXEMPLE 18

Bromhydrate de 2-(2'-tétrahydro-3',4',5',6' pyrimidinyl) 4-isobutyl
20 6-bromophénol

formule (I)

n = 1



(iso-Bu)

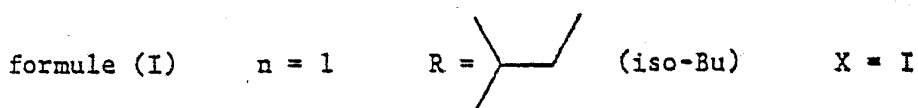
X = Br

A une solution de 7 g de 2-(2'-tétrahydro-3',4',5',6' pyrimidinyl) 4-isobutylphénol préparé à l'exemple 17 dans 50 ml
25 d'acide acétique glacial, on ajoute goutte à goutte, sous bonne agitation, une solution de 1,6 ml de brome dans 15 ml d'acide acétique glacial. Après la fin de l'addition, on continue l'agitation.

Au bout de 1 h, on observe que le produit commence à cristalliser. On continue l'agitation encore 4 h, puis on laisse au repos une nuit. Les cristaux formés sont ensuite essorés puis soigneusement lavés avec un peu d'acide acétique puis de l'éther. On récupère ainsi 10,2 g de bromhydrate de 2-(2'-tétrahydro-3',4',5',6' pyrimidinyl) 4-iso-butyl 6-bromophénol sous forme de cristaux blancs de point de fusion 196-199°C.

EXEMPLE 19

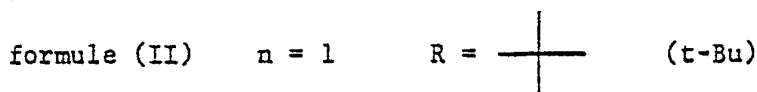
10 Chlorhydrate de 2-(2'-tétrahydro-3',4',5',6' pyrimidinyl) 4-isobutyl 6-iodophénol



A une solution de 1,6 g de 2-(2'-tétrahydro-3',4',5',6' pyrimidinyl) 4-isobutylphénol préparé à l'exemple 17 dans 15 ml d'acide acétique glacial, on ajoute par petites fractions 1,15 g de chlorure d'iode sous bonne agitation. Après la fin de l'addition, l'agitation est continuée durant 5 h puis le mélange réactionnel est laissé au repos durant une nuit. On ajoute ensuite au mélange 30 ml d'éther et les cristaux formés sont essorés puis lavés à l'éther. Après recristallisation dans l'isopropanol, on récupère 1,1 g de chlorhydrate de 2-(2'-tétrahydro-3',4',5',6' pyrimidinyl) 4-isobutyl 6-iodophénol sous forme de cristaux blancs de point de fusion 190-192°C.

EXEMPLE 20

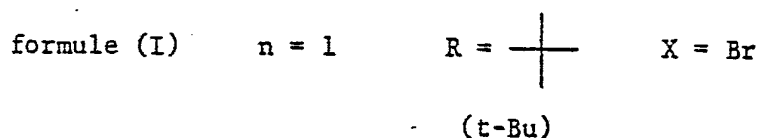
2-(2'-Tétrahydro-3',4',5',6' pyrimidinyl) 4-ter butylphénol



25 Selon le mode opératoire de l'exemple 17, mais en utilisant 20 g de 2-méthoxy 5-ter butylbenzonitrile préparé à l'exemple 5 et 165 ml de 1,3-diaminopropane, on obtient 18,6 g de 2-(2'-tétrahydro-3',4',5',6' pyrimidinyl) 4-ter butylphénol sous forme de cristaux de point de fusion 285-287°C.

EXEMPLE 21

Bromhydrate de 2-(2'-tétrahydro-3',4',5',6' pyrimidinyl) 4-ter butyl 6-bromophénol



5

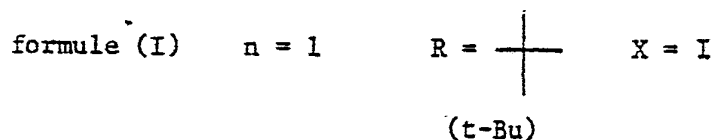
Selon le mode opératoire de l'exemple 18, mais en utilisant 5 g de 2-(2'-tétrahydro-3',4',5',6' pyrimidinyl) 4-ter - butylphénol préparé à l'exemple 20 et 1,1 ml de brome, on obtient 7,6 g qui, recristallisés dans le mélange acétonitrile-isopropanol 7-3, donnent 4,7 g de bromhydrate de 2-(2'-tétrahydro-3',4',5',6' pyrimidinyl) 4-ter butyl 6-bromophénol sous forme de cristaux blancs de point de fusion 210-211°C.

10

EXEMPLE 22

Chlorhydrate de 2-(2'-tétrahydro-3',4',5',6' pyrimidinyl) 4-ter - butyl 6-iodophénol

15

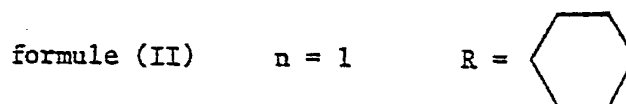


Selon le mode opératoire de l'exemple 19, mais en utilisant 6 g de 2-(2'-tétrahydro-3',4',5',6' pyrimidinyl) 4-ter - butylphénol préparé à l'exemple 20 et 4,2 g de chlorure d'iode, on obtient 8,5 g qui, recristallisés dans le mélange acétonitrile-isopropanol 7-3, donnent 5,9 g de chlorhydrate de 2-(2'-tétrahydro-3',4',5',6' pyrimidinyl) 4-ter butyl 6-iodophénol sous forme de cristaux blancs de point de fusion 207-209°C décomposition.

25

EXEMPLE 23

2-(2'-Tétrahydro-3',4',5',6' pyrimidinyl) 4-cyclohexylphénol



Selon le mode opératoire de l'exemple 17, mais en utilisant 30 g de 2-méthoxy 5-cyclohexylbenzonitrile préparé à l'exemple 7 et 72 ml de 1,3-diaminopropane, on obtient 20,5 g de 2-(2'-tétrahydro-3',4',5',6' pyrimidinyl) 4-cyclohexylphénol sous forme de cristaux de point de fusion 244-248°C.

EXEMPLE 24

Bromhydrate de 2-(2'-tétrahydro-3',4',5',6' pyrimidinyl) 4-cyclohexyl 6-bromophénol

formule (I)

n = 1

R =



X = Br

10 Selon le mode opératoire de l'exemple 18, mais en utilisant 7,5 g de 2-(2'-tétrahydro-3',4',5',6' pyrimidinyl) 4-cyclohexylphénol préparé à l'exemple 23 et 1,5 ml de brome, on obtient 10,9 g de cristaux qui, recristallisés dans 60 ml d'isopropanol, donnent 8,9 g de bromhydrate de 2-(2'-tétrahydro-3',4',5',6' pyrimidinyl) 4-cyclohexyl 6-bromophénol sous forme de cristaux blancs de point de fusion 195-197°C.

EXEMPLE 25

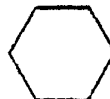
Chlorhydrate de 2-(2'-tétrahydro-3',4',5',6' pyrimidinyl) 4-cyclohexyl 6-iodophénol

20

formule (I)

n = 1

R =



X = I

Selon le mode opératoire de l'exemple 19, mais en utilisant 7,5 g de 2-(2'-tétrahydro-3',4',5',6' pyrimidinyl) 4-cyclohexylphénol préparé à l'exemple 23 et 4,7 g de chlorure d'iode, on obtient 9,6 g de cristaux qui, recristallisés dans 100 ml d'isopropanol, conduisent à 6,9 g de chlorhydrate de 2-(2'-tétrahydro-3',4',

5',6' pyrimidinyl) 4-cyclohexyl 6-iodophénol sous forme de cristaux blancs de point de fusion 203-205°C décomposition.

EXAMPLE 26

2-(2'-tétrahydro-4',5',6',7' [1H diazépine(1.3)])4-ter butylphénol

5 formule (II) n = 2 R =  (t-Bu)

On porte à 160°C dans un ballon sous bonne agitation durant 8 h un mélange de 40 g de 2-méthoxy 5-ter butylbenzonitrile préparé à l'exemple 5 et de 96 ml de 1,4-diaminobutane.

Le mélange réactionnel est ensuite refroidi et les
10 cristaux formés sont agités avec 50 ml d'isopropanol puis essorés et
soigneusement lavés à l'isopropanol puis à l'éther. Après recristal-
lisation dans le méthanol, on obtient 30,1 g de 2-(2'-tétrahydro-
4',5',6',7' [1H diazépine(1,3)])4-ter.butylphénol sous forme de
cristaux de point de fusion 285-286°C.

15

EXAMPLE 27

Bromhydrate de 2-(2'-tétrahydro-4',5',6',7' [1H diazépine(1,3)])
4-ter butyl 6-bromophénol

formule (I) n = 2 R =  X = Br
(t-Bu)

20 A une solution de 7 g de 2-(2'-tétrahydro-4',5',6',7'
[1H diazépine(1,3)]) 4-ter butylphénol préparé à l'exemple 26 dans
40 ml d'acide acétique glacial, on ajoute goutte à goutte, sous
bonne agitation, une solution de 1,5 ml de brome dans 5 ml d'acide
acétique glacial. Après la fin de l'addition, on continue l'agitation.

25 Au bout de 1 h, on constate que le produit commence à cristalliser. On continue l'agitation encore 4 h et on laisse au repos une nuit. Les cristaux formés sont ensuite essorés puis soigneusement lavés à l'éther. On récupère ainsi 6,5 g de 2-(2'-tétrahydro-4',5',6',7' [1H diazépine(1,3)]) 4-ter butyl 6-bromophénol sous forme de cristaux
30 blancs de point de fusion 190-193°C.

Par addition de l'éther de lavage avec les eaux mères, on peut encore récupérer 4 g du même composé de même point de fusion, soit au total 10,5 g.

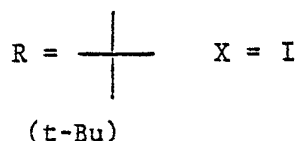
La recristallisation de 10 g dans 80 ml d'acétonitrile conduit à 7,2 g de cristaux blancs de point de fusion 192-193°C.

EXEMPLE 28

Chlorhydrate de 2-(2'-tétrahydro-4',5',6',7' [1H diazépine(1,3)])
4-ter butyl 6-iodophénol

formule (I)

n = 2



10

A une solution de 7 g de 2-(2'-tétrahydro-4',5',6',7' [1H diazépine(1,3)]) 4-ter butylphénol préparé à l'exemple 26 dans 40 ml d'acide acétique glacial, on ajoute par petites fractions 4,6 g de chlorure d'iode sous bonne agitation. Après la fin de l'addition, l'agitation est continuée pendant 5 h puis le mélange réactionnel est laissé au repos durant une nuit. On ajoute ensuite au mélange 40 ml d'éther et les cristaux formés sont essorés puis soigneusement lavés à l'éther, avec un peu d'isopropanol puis encore à l'éther. On récupère ainsi 9,5 g de chlorhydrate de 2-(2'-tétrahydro-4',5',6',7' [1H diazépine(1,3)]) 4-ter butyl 6-iodophénol sous forme de cristaux blancs de point de fusion 179-182°C.

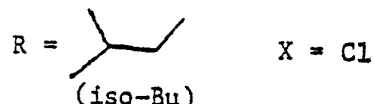
La recristallisation de 9 g dans 100 ml d'acétonitrile conduit à 5,5 g de cristaux blancs de point de fusion 182-183°C décomposition.

EXEMPLE 29

Chlorhydrate de 2-(2'-imidazoliny1) 4-isobutyl 6-chloro phénol

Formule (I)

n = 0



30

Dans une solution de 10 g de 2-(2'-imidazoliny1) 4-isobutyl phénol préparé à l'exemple 9, on fait barboter sous agitation du chlore gazeux jusqu'à absorption de 4 g. La réaction est exothermique. Une fois l'absorption terminée, le mélange réactionnel est

agité 2 heures puis abandonné une nuit. En ajoutant de l'éther, un précipité se forme qui cristallise dans l'acétone pour donner 8,1 g d'un mélange du phénol de départ et du produit attendu. Ce mélange est repris dans un minimum d'eau puis alcalinisé par du bicarbonate de sodium. L'eau est ensuite décantée et le résidu gommeux cristallise dans l'éther pour donner 6,7 g de base. On filtre cette base sur une colonne de 150 g de Silicagel dans le chlorure de méthylène. Les 6,7 g de base précédemment obtenus sont déposés sur la colonne puis élués par un mélange de chlorure de méthylène et de méthanol (90-10). On obtient deux fractions. La première fraction est concentrée sous vide puis lavée à l'éther pour donner 3,5 g de 2-(2'-imidazoliny) 4-isobutyl 6-chloro phénol sous forme de base fondant à 250°C.

Chlorhydrate :

La base précédemment obtenue est mise en suspension dans l'acétone et acidifiée par une solution saturée d'éther chlorhydrique. Le mélange réactionnel est agité pendant 2 heures et le précipité est alors essoré. Après lavage à l'acétone puis à l'éther, on obtient 3,7 g de chlorhydrate de 2-(2'-imidazoliny) 4-isobutyl 6-chloro phénol sous forme de cristaux blancs fondant à 237°C.

EXEMPLE 30

2-hydroxy 3-chloro 5-terbutyl benzonitrile

formule VII X = Cl R = terbutyle.

On porte au reflux durant 1 h un mélange de 31,3 g de 2-hydroxy 3-chloro 5-terbutyl benzaldéhyde, 31,3 ml de pyridine et 31,3 g de chlorhydrate d'hydroxylamine dans 125 ml d'éthanol. La solution est ensuite concentrée sous vide, additionnée d'eau et extraite à éther qu'on sèche sur sulfate de sodium, filtre et qu'on évapore. Le résidu obtenu : 38,8 g d'oxime est repris dans 210 ml d'anhydride acétique et chauffé au reflux durant 3 h 30. Après concentration sous vide, on additionne une solution aqueuse de 22,2 g de potasse dans 450 ml d'eau et on chauffe à 80-90°C jusqu'à passage en solution : 15 minutes. La solution aqueuse refroidie est lavée à l'éther puis acidifiée par une solution aqueuse d'acide chlorhydrique normale et les produits organiques

sont extraits de l'éther. Après avoir séché la phase étherée sur sulfate de sodium, filtré et évaporé on récupère 29,8 g de 2-hydroxy 3-chloro 5-terbutyl benzonitrile sous forme de cristaux de point de fusion 80-82°C.

5

EXEMPLE 312-(2'-imidazolinyl) 4-terbutyl 6-chlorophénol

formule I. n = 0 R = terbutyle X = Cl

On porte à 165°C en tube scellé, 8 h, un mélange de 2-hydroxy 3-chloro 5-terbutyl benzonitrile préparé à l'exemple 30 et 72 ml d'éthylène diamine.

Le mélange réactionnel est ensuite refroidi et les cristaux formés sont essorés et soigneusement lavés à l'isopropanol puis à l'éther et séchés.

On récupère ainsi 21,6 g de 2-(2'-imidazolinyl) 4-terbutyl 6-chlorophénol sous forme de cristaux de point de fusion 257-260°C. (La recristallisation dans un mélange isopropanol-éthanol 50-50 donne le même point de fusion).

Chlorhydrate

Les 21,6 g de base sont dissous à chaud dans le méthanol et additionnés d'éther chlorhydrique jusqu'à pH acide. La solution est ensuite concentrée sous vide et reprise à l'éther. Les cristaux formés sont essorés, lavés à l'éther, à l'acétone puis encore à l'éther et séchés. On récupère 23,2 g de chlorhydrate de 2-(2'-imidazolinyl) 4-terbutyl 6-chlorophénol sous forme de cristaux de point de fusion 236-242°C. Après recristallisation dans 220 ml du mélange acétonitrile-eau 92-8 on récupère 20,6 g fondant à 240-4°C.

EXEMPLE 322-hydroxy 3-fluoro 5-terbutyl benzaldéhyde

30

formule VIII X = F R = terbutyle

Selon la méthode de DUFF, on opère de la façon suivante :

On chauffe à 165°C un mélange de 490 g de glycérol et 114,2 g d'acide borique et on laisse distiller l'azéotrope glycérol-eau jusqu'à l'obtention d'une température de 165°C dans le ballon réactionnel. On laisse alors refroidir jusqu'à 150°C et

on ajoute un mélange intime de 81,6 g de 2-fluoro 4-terbutyl phénol et de 81,6 g d'hexaméthylène tétramine par petites fractions en maintenant la température du mélange réactionnel entre 150°C et 165°C ; après la fin de l'addition cette température est encore
5 maintenue durant 20 minutes.

On refroidit ensuite à 115°C et on ajoute un mélange de 86 ml d'acide sulfurique dans 246 ml d'eau.

On opère ensuite un entraînement à la vapeur en maintenant la température du ballon réactionnel à 140°C.

10 On distille ainsi 4 litres d'eau qui sont extraits au dichlorométhane qu'on sèche sur sulfate de sodium, filtre et qu'on évapore. On obtient ainsi 28,3 g de 2-hydroxy 3-fluoro 5-terbutyl benzaldéhyde sous forme d'un liquide qu'on utilise ainsi pour la suite des opérations.

15

EXEMPLE 332-hydroxy 3-fluoro 5-terbutyl benzonitrile

formule VII

X = F

R = terbutyle

Selon le mode opératoire de l'exemple 30 mais en utilisant 28,3 g de 2-hydroxy 3-fluoro 5-terbutyl benzaldéhyde préparé
20 à l'exemple 32, on obtient 25,2 g de 2-hydroxy 3-fluoro 5-terbutyl benzonitrile sous forme de cristaux de point de fusion 110-112°C.

EXEMPLE 34Chlorhydrate de 2-(2'-imidazolinyl) 4-terbutyl 6-fluorophénol

formule I

n = 0

R = terbutyle X = F

25

Selon le mode opératoire de l'exemple 31 mais en utilisant 18,5 g de 2-hydroxy 3-fluoro 5-terbutyl benzonitrile préparé à l'exemple 33 et 44 ml d'éthylène diamine on récupère 17,9 g de base. Cette base est dissoute dans le méthanol et additionnée d'éther chlorhydrique jusqu'à pH acide. La solution est ensuite
30 concentrée sous vide, reprise à l'éther et les cristaux obtenus sont lavés à l'éther, puis séchés.

On obtient ainsi 18 g de cristaux qui sont recristallisés dans 50 ml d'isopropanol ce qui conduit à 15 g du chlorhydrate de 2-(2'-imidazolinyl) 4-terbutyl 6-fluoro phénol sous forme de
35 cristaux de point de fusion 272-3°C.

EXEMPLE 352-(2'-imidazolinyl) 4-terbutyl 6-nitrophénolformule I $n = 0$ $R = \text{terbutyle}$ $X = \text{NO}_2$

On additionne à une solution de 16 g de 2-(2'-imidazo-
5 liny) 4-terbutylphénol préparés à l'exemple 8 du 1er texte dans
75 ml d'acide acétique 3,6 ml d'acide nitrique de densité 1,49.

Le mélange réactionnel est agité à température ambiante
(20-25°C) durant 1 h 30 minutes puis détruit sur de la glace.

La solution est neutralisée au bicarbonate de sodium et
10 les cristaux obtenus sont essorés, lavés à l'eau puis à l'éther et
enfin à l'isopronanol. Après séchage les cristaux sont recristal-
lisés dans le méthanol. On récupère ainsi 4,1 g de 2-(2'-imida-
zolinyl) 4-terbutyl 6-nitrophénol sous forme de cristaux de point
de fusion 301-303°C.

15 EXEMPLE 362-hydroxy 3-thiométhyl 5-terbutyl benzaldéhydeformule VIII $X = \text{S CH}_3$ $R = \text{terbutyle}$

Selon la méthode de DUFF, en utilisant le mode opératoire
de l'exemple 32 mais à partir de 112 g de 2-thiométhyl 4-terbutyl
20 phénol on récupère 41,7 g de 2-hydroxy 3-thiométhyl 5-terbutyl
benzaldéhyde sous forme de cristaux de point de fusion < 50°C

EXEMPLE 372-hydroxy 3-thiométhyl 5-terbutyl benzonitrileformule VII $X = \text{S CH}_3$ $R = \text{terbutyle}$

Selon le mode opératoire de l'exemple 30 mais en utili-
sant 11,7 g de 2-hydroxy 3-thiométhyl 5-terbutyl benzaldéhyde
25 préparé à l'exemple 36, on récupère 8,9 g de 2-hydroxy 3-thiométhyl
5-terbutyl benzonitrile sous forme de cristaux de point de fusion
70-3°C.

30 EXEMPLE 382-(2'-imidazolinyl) 4-terbutyl 6-thiométhyl phénolformule I $n = 0$ $R = \text{terbutyle}$ $X = \text{S CH}_3$

Selon le mode opératoire de l'exemple 31 mais en utili-
sant 11 g de 2-hydroxy 3-thiométhyl 5-terbutyl benzonitrile pré-
35 paré à l'exemple 37 et 30 ml d'éthylène diamine on récupère 9 g

de 2-(2'-imidazoliny1) 4-terbutyl 6-thiométhyl phénol sous forme de cristaux de point de fusion 227-231°C.

Chlorhydrate

Les 9 g de base sont dissous à chaud dans le méthanol et additionnés d'éther chlorhydrique jusqu'à pH acide. La solution est ensuite concentrée sous vide et reprise à l'éther et les cristaux formés sont essorés, lavés à l'éther et séchés. Par recristallisation dans 200 ml d'acétonitrile on récupère 8,4 g de chlorhydrate de 2-(2'-imidazoliny1) 4-terbutyl 6-thiométhyl phénol sous forme de cristaux de point de fusion 193-7°C.

EXEMPLE 39

2-(2'imidazoliny1) 4-terbutyl 6-méthyl sulfinyl phénol

formule I n = 0 R = terbutyle X = S OCH₃

A une solution de 6,6 g de 2-(2'imidazoliny1) 4-terbutyl 6-thiométhyl phénol préparés à l'exemple 38 dans 200 ml de méthanol, on ajoute à 0°C par petites quantités 5,3 g d'acide métachloroperbenzoïque. Après la fin de l'addition on laisse revenir le mélange réactionnel à température ambiante puis on le maintient sous agitation durant 12 h. On ajoute ensuite un mélange d'eau et de glace et on extrait au chloroforme.

La phase chloroformique est lavée au carbonate de sodium puis à l'eau et enfin après avoir séché et filtré on évapore le chloroforme. Le résidu obtenu cristallise dans l'acétone. On essore les cristaux qu'on lave avec un peu d'acétone et qu'on sèche. On obtient ainsi 4,7 g de 2-(2'-imidazoliny1) 4-terbutyl 6-méthyl sulfinyl phénol sous forme de cristaux de point de fusion 242-6°C.

Maléate

Les 4,7 g de base sont dissous dans le minimum de méthanol et additionnés de 1,9 g d'acide maléïque dissous dans le minimum de méthanol. Par addition d'un peu d'éther le sel cristallise. On essore les cristaux qu'on lave à l'éther et qu'on sèche. On récupère ainsi 4,8 g de maléate de 2-(2'-imidazoliny1) 4-terbutyl 6-méthyl sulfinyl phénol sous forme de cristaux de point de fusion 138-141°C.

EXEMPLE 402-hydroxy 3-méthoxy 5-terbutyl benzaldéhydeformule VIII $X = OCH_3$ R = terbutyle

- 5 Selon la méthode de DUFF en utilisant le mode opératoire de l'exemple 32, mais à partir de 16,5 g de 2-méthoxy 4-terbutyl phénol on récupère 5,9 g de 2-hydroxy 3-méthoxy 5-terbutyl benzaldéhyde sous forme de cristaux de point de fusion 63-65°C.

EXEMPLE 412-hydroxy 3-méthoxy 5-terbutyl benzonitrile

- 10 formule VII $X = OCH_3$ R = terbutyle

- 15 Selon le mode opératoire de l'exemple 30 mais en utilisant 22,6 g de 2-hydroxy 3-méthoxy 5-terbutyl benzaldéhyde préparé à l'exemple 40 on récupère 20,5 g de 2-hydroxy 3-méthoxy 5-terbutyl benzonitrile sous forme de cristaux de point de fusion 74-76°C.

EXEMPLE 422-(2'-imidazoliny) 4-terbutyl 6-méthoxy phénolformule I n = 0. R = terbutyle $X = OCH_3$

- 20 Selon le mode opératoire de l'exemple 31 mais en utilisant 20,5 g de 2-hydroxy 3-méthoxy 5-terbutyl benzonitrile préparé à l'exemple 41 et 50 ml d'éthylène diamine on récupère 19 g de 2-(2'-imidazoliny) 4-terbutyl 6-méthoxy phénol sous forme de cristaux de point de fusion 243-6°C.

Chlorhydrate

- 25 10 g de base sont dissous dans le méthanol à chaud et additionnés d'éther chlorhydrique jusqu'à pH acide. La solution est ensuite concentrée sous vide et reprise à l'éther et les cristaux formés sont essorés, lavés à l'éther et séchés. Les 10,9 g ainsi récupérés sont recristallisés dans 100 ml d'acétonitrile
- 30 conduisant à 9 g du chlorhydrate de 2-(2'-imidazoliny) 4-terbutyl 6-méthoxy phénol sous forme de cristaux de point de fusion 190-4°C.

EXEMPLE 432-hydroxy 3-allyl 5-terbutyl benzaldéhyde

formule VIII X = allyle R = terbutyle

On chauffe au reflux durant 8 h une solution de 40 g de 2-hydroxy 5-terbutyl benzaldéhyde, 22,6 ml de bromure d'allyle dans 90 ml d'acétone anhydre en présence de 30,9 g de carbonate de potassium sec.

Après refroidissement le mélange réactionnel est additionné d'eau puis extrait à l'éther. La phase étherée est lavée à la soude puis à l'eau et séchée. Après évaporation de l'éther, le résidu : 47,4 g est repris dans 180 ml de diphényl éther et porté à la température de 240°C durant 1 h 30.

Après refroidissement on ajoute de l'éther et on extrait avec une solution de soude. La phase basique est lavée à l'éther puis acidifiée avec une solution d'acide chlorhydrique normale. Le phénol est alors extrait à l'éther qu'on lave à l'eau, sèche sur sulfate de sodium, filtre et évapore. On obtient ainsi 27,2 g de 2-hydroxy 3-allyl 5-terbutyl benzaldéhyde sous forme d'une huile qu'on utilise pour la suite des opérations.

EXEMPLE 44

2-hydroxy 3-allyl 5-terbutyl benzonitrile

formule VII X = allyle R = terbutyle

Selon le mode opératoire de l'exemple 30 mais en utilisant 27,2 g de 2-hydroxy 3-allyl 5-terbutyl benzaldéhyde préparé à l'exemple 43 on récupère 19,3 g de 2-hydroxy 3-allyl 5-terbutyl benzonitrile sous forme de cristaux de point de fusion 72-4°C.

EXEMPLE 45

2-(2'-imidazoliny) 4-terbutyl 6-allyl phénol

formule I n = 0 R = terbutyle X = allyle

Selon le mode opératoire de l'exemple 31 mais en utilisant 19,3 g de 2-hydroxy 3-allyl 5-terbutyl benzonitrile préparé à l'exemple 44 et 48 ml d'éthylène diamine on récupère 12 g de 2-(2'-imidazoliny) 4-terbutyl 6-allyl phénol sous forme de cristaux de point de fusion 132-4°C.

Chlorhydrate

10 g de base sont dissous dans le méthanol et additionnés d'éther chlorhydrique jusqu'à pH acide. La solution est ensuite concentrée sous vide et reprise à l'éther. Les cristaux formés sont

FEUILLE DE REMPLACEMENT



essorés puis lavés à l'éther, à l'acétone et séchés. Après recristallisation dans un mélange acétonitrile-eau 97,5-2,5 on obtient 9 g de chlorhydrate de 2-(2'-imidazoliny1) 4-terbutyl 6-allyl phénol sous forme de cristaux de point de fusion 211-4°C.

5

EXEMPLE 462-hydroxy 3-nitro 5-terbutyl benzonitrileformule VII $X = NO_2$ R = terbutyle

On porte au reflux durant 1 h un mélange de 26,5 g de 2-hydroxy 3-nitro 5-terbutyl benzaldéhyde, 60 ml d'acide formique 98 %, 8,5 g de formiate de sodium et 8,5 g de chlorhydrate d'hydroxylamine.

10

Le mélange réactionnel est ensuite refroidi, repris par un mélange d'eau et de glace et extrait à l'éther. La phase éthérée est lavée à l'eau, avec une solution aqueuse de bicarbonate puis encore à l'eau et enfin séchée sur sulfate de sodium. Après filtration et évaporation de l'éther on récupère 26 g d'un résidu qui cristallise dans l'éther isopropylique. Les cristaux sont essorés, lavés à l'éther isopropylique puis au pentane et séchés. On récupère ainsi 19,2 g de 2-hydroxy 3-nitro 5-terbutyl benzonitrile sous forme de cristaux de point de fusion 103-5°C.

15

20

EXEMPLE 472-hydroxy 3-amino 5-terbutyl benzonitrileformule VII $X = NH_2$ R = terbutyle

On soumet à l'hydrogénation à pression ordinaire et à température ambiante en présence de Ni/Raney une solution de 9,2 g de 2-hydroxy 3-nitro 5-terbutyl benzonitrile obtenu à l'exemple 46 dans 250 ml d'éthanol.

25

Après absorption de la théorie d'hydrogène le mélange réactionnel est filtré pour séparer le catalyseur puis concentrer sous vide et le résidu repris dans le dichlorométhane est filtré sur gel de silice. On obtient ainsi 5 g de 2-hydroxy 3-amino 5-terbutyl benzonitrile sous forme de cristaux de point de fusion 132-6°C.

30

EXEMPLE 482-(2'-imidazoliny1) 4-terbutyl 6-aminophénolformule I $n = 0$ R = terbutyle $X = NH_2$

35

On porte à 165°C en tube scellé durant 8 h un mélange de 5 g de 2-hydroxy 3-amino 5-terbutyl benzonitrile préparé à l'exemple 47 et 15 ml d'éthylène diamine.

Le mélange réactionnel est ensuite amené à sec sous vide et le résidu cristallise dans l'acétonitrile.

Les cristaux sont essorés et lavés avec de l'acétonitrile, et séchés. On récupère ainsi 3 g de 2-(2'-imidazoliny) 4-terbutyl 6-aminophénol sous forme de cristaux de point de fusion 211-213°C.

EXEMPLE 49

10 Chlorhydrate de 2-(2'-imidazoliny) 4-terbutyl 6-acétamido phénol
formule I $n = 0$ $R = \text{terbutyle}$ $X = -\text{NHCOCH}_3$

A une solution de 3 g de 2-(2'-imidazoliny) 4-terbutyl 6-aminophénol préparé à l'exemple 48 dans 20 ml d'acide acétique on ajoute goutte à goutte à température ambiante une solution de 1,3 ml d'anhydride acétique dans 10 ml d'acide acétique.

Après la fin de l'addition on agite 6 h à température ambiante puis on laisse au repos une nuit.

Le mélange réactionnel est ensuite additionné d'éther chlorhydrique puis évaporé à sec. Le résidu est ensuite repris à chaud par 100 ml d'isopropanol et les cristaux formés sont essorés. On récupère ainsi 2,3 g du chlorhydrate de 2-(2'-imidazoliny) 4-terbutyl 6-acétamido phénol sous forme de cristaux de point de fusion 149-151°C.

EXEMPLE 50

25 2-(2'-imidazoliny) 4-isobutyl 6-nitrophénol

formule I $n = 0$ $R = \text{isobutyle}$ $X = \text{NO}_2$

Selon le mode opératoire de l'exemple 35 mais à partir de 16 g de 2-(2'-imidazoliny) 4-isobutyl phénol préparé à l'exemple 9 du 1er texte on obtient après recristallisation dans le méthanol 6,6 g de 2-(2'-imidazoliny) 4-isobutyl 6-nitrophénol sous forme de cristaux de point de fusion 293°C décomposition.

EXEMPLE 51

2-hydroxy 3-thiométhyl 5-isobutyl benzaldéhyde.

formule VIII $X = \text{SCH}_3$ $R = \text{isobutyle}$

35 Selon la méthode de DUFF, en utilisant le mode opératoire de l'exemple 32, mais à partir de 118 g de 2-thiométhyl 4-isobutyl

phénol on récupère 34,6 g de 2-hydroxy 3-thiométhyl 5-isobutyl benzaldéhyde sous forme d'un liquide qu'on utilise brut pour l'étape suivante.

EXEMPLE 52

5 2-hydroxy 3-thiométhyl 5-isobutyl benzonitrile

formule VII $X = \text{SCH}_3$ $R = \text{isobutyle}$

Selon le mode opératoire de l'exemple 30 mais en utilisant 34,6 g de 2-hydroxy 3-thiométhyl 5-isobutyl benzaldéhyde préparé à l'exemple 51 on récupère 27,4 g de 2-hydroxy 3-thiométhyl
10 5-isobutyl benzonitrile sous forme de cristaux de point de fusion 74-7°C

EXEMPLE 53

2-(2'-imidazolinyl) 4-isobutyl 6-thiométhyl phénol

formule I $n = 0$ $R = \text{isobutyle}$ $X = \text{SCH}_3$

15 Selon le mode opératoire de l'exemple 31 mais en utilisant 27,4 g de 2-hydroxy 3-thiométhyl 5-isobutyl benzonitrile préparé à l'exemple 52 et 62 ml d'éthylène diamine, on récupère 20,5 g de 2-(2'-imidazolinyl) 4-isobutyl 6-thiométhyl phénol sous forme de cristaux de point de fusion 195-7°C.

20 Chlorhydrate

10 g de base sont dissous dans le méthanol et additionnés d'éther chlorhydrique. Après évaporation de la solution le résidu est repris à l'éther et les cristaux formés sont essorés, lavés à l'éther et séchés. Par recristallisation dans l'acétonitrile
25 on récupère 9,6 g de chlorhydrate de 2-(2'-imidazolinyl) 4-isobutyl 6-thiométhyl phénol sous forme de cristaux de point de fusion 113-116°C.

EXEMPLE 54

2-(2'-imidazolinyl) 4-isobutyl 6-méthyl sulfinyl phénol

30 formule I $n = 0$ $R = \text{isobutyle}$ $X = \text{SOCH}_3$

Selon le mode opératoire de l'exemple 39 mais à partir de 10,5 g de 2-(2'-imidazolinyl) 4-isobutyl 6-thiométhyl phénol préparé à l'exemple 53, on obtient 5,2 g de 2-(2'-imidazolinyl) 4-isobutyl 6-méthyl sulfinyl phénol sous forme de cristaux de
35 point de fusion 198-201°C.

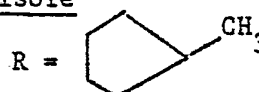
maléate

Les 5,2 g de base sont dissous dans le minimum de méthanol et additionnés de 2,1 g d'acide maléique dissous dans le minimum de méthanol. La solution est évaporée et le résidu repris par un mélange acétone-éther cristallise. Les cristaux sont essorés, lavés à l'éther et séchés. On récupère ainsi 6,3 g de maléate de 2-(2'-imidazoliny) 4-isobutyl 6-méthyl sulfinyl phénol sous forme de cristaux de point de fusion 112-116°C.

EXEMPLE 55

10 2-méthyl cyclopentyl o-chlorométhyl anisole

formule V



On porte à 60°C durant 14 h un mélange de 197 g de p-méthylcyclopentyl anisole, 31 g de formol (trioxy méthylène) et 346 ml d'acide chlorhydrique 36 %.

Le mélange réactionnel est ensuite refroidi et extrait à l'éther.

La phase étherée est ensuite lavée à l'eau, à la soude 5 % puis encore à l'eau et séchée sur sulfate de sodium. L'éther est évaporé et le résidu est soumis à distillation sous vide. On récupère ainsi 153 g de p-méthylcyclopentyl o-chlorométhyl anisole Eb = 140-160°C/ 4 mm Hg.

EXEMPLE 56

25 2-méthoxy 3-méthylcyclopentyl benzaldéhyde

formule IV



A une solution de méthylate de sodium préparée à partir de 14,8 g de sodium dans 640 ml de méthanol, on ajoute goutte à goutte 59 g de nitro-2 propane. On laisse le mélange sous agitation durant 30 minutes puis on additionne goutte à goutte, en maintenant la température inférieure à 45°C, 153 g de p-méthyl cyclopentyl o-chlorométhyl anisole préparé à l'exemple 55. Après la fin de l'addition le mélange est agité durant 3 h en maintenant la température entre 40 et 45°C.

Le mélange réactionnel est ensuite concentré sous vide, repris à l'eau et extrait à l'éther. La phase étherée est soigneusement lavée à l'eau, à la soude 10 % et encore à l'eau puis séchée sur sulfate de sodium.

L'éther est évaporé après filtration et le résidu obtenu est soumis à distillation sous vide. On récupère ainsi 110,3 g de 2-méthoxy 5-méthylcyclopentyl benzaldéhyde sous forme d'un liquide Eb = 140-150°C/2 mm Hg.

5

EXEMPLE 572-méthoxy 5-méthylcyclopentyl benzonitrile

formule III

R =



Selon le mode opératoire décrit à l'exemple 46 mais en utilisant 110,3 g de 2-méthoxy 5-méthylcyclopentyl benzaldéhyde préparé à l'exemple 56, 76 ml d'acide formique 98 %, 36,2 g de chlorhydrate d'hydroxylamine et 36,2 g de formiate de sodium, on obtient après distillation sous vide 71,6 g de 2-méthoxy 5-méthylcyclopentyl benzonitrile sous forme d'un liquide Eb = 158-168°C/1,5 mm Hg.

15

EXEMPLE 582-(2'-imidazoliny) 4-méthyl cyclopentyl phénol

formule II

n = 0

R =



On porte à 165°C en tube scellé, 8 h, un mélange de 35,6 g de 2-méthoxy 5-méthylcyclopentyl benzonitrile préparé à l'exemple 57 et 36 ml d'éthylène diamine.

Le mélange réactionnel est ensuite refroidi et les cristaux formés sont essorés et soigneusement lavés à l'isopropanol puis à l'éther et séchés. On récupère ainsi 27,8 g de 2-(2'-imidazoliny) 4-méthylcyclopentylphénol sous forme de cristaux de point de fusion 223-5°C.

25

EXEMPLE 59Chlorhydrate de 2-(2'-imidazoliny) 4-méthylcyclopentyl 6-iodophénol

formule I

n = 0

R =



X = I

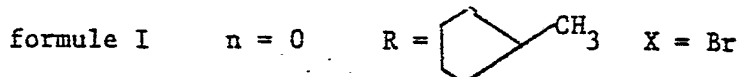
A une solution de 8,5 g de 2-(2'-imidazoliny) 4-méthylcyclopentyl phénol préparé à l'exemple 58 dans 60 ml d'acide acétique glacial, on ajoute par petites fractions 6,2 g de chlorure d'iode sous bonne agitation. Après la fin de l'addition, l'agitation est continuée durant 5 h puis le mélange réactionnel est laissé au repos durant une nuit. Les cristaux formés sont

30

ensuite essorés, lavés avec un peu d'acide acétique, avec de l'acé-
tonitrile puis à l'éther et séchés. On récupère ainsi 5,8 g de
chlorhydrate de 2-(2'-imidazoliny1) 4-méthylcyclopentyl
6-iodophénol sous forme de cristaux de point de fusion 185-187°C.

5 EXEMPLE 60

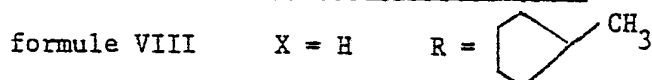
Bromhydrate de 2-(2'-imidazoliny1) 4-méthylcyclopentyl 6-bromophénol



A une solution de 8 g de 2-(2'-imidazoliny1) 4-méthylcy-
clopentyl phénol préparé à l'exemple 58 dans 60 ml d'acide acétique
10 glacial, on ajoute goutte à goutte, sous bonne agitation, une
solution de 1,8 ml de brome dans 10 ml d'acide acétique glacial.
Après la fin de l'addition, on continue l'agitation. Au bout de
1 h, on constate que le produit commence à cristalliser. On
continue l'agitation encore 4 h puis les cristaux formés sont
15 essorés, lavés avec un peu d'acide acétique, d'acétonitrile
puis à l'éther et séchés. Après recristallisation dans un mélange
de 200 ml d'acétonitrile et 10 ml d'isopropanol, on récupère 7,4 g
de bromhydrate de 2-(2'-imidazoliny1) 4-méthylcyclopentyl
6-bromophénol sous forme de cristaux de point de fusion 211-4°C.

20 EXEMPLE 61

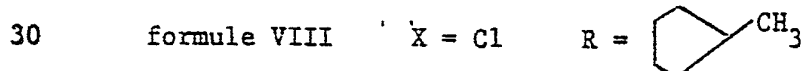
2-hydroxy 5-méthylcyclopentyl benzaldéhyde



Selon la méthode de DUFF, en utilisant le mode opératoire
de l'exemple 32 mais à partir de 100 g de p-méthylcyclopentyl
25 phénol on récupère 31,1 g de 2-hydroxy 5-méthylcyclopentyl
benzaldéhyde sous forme d'une huile qu'on utilise brute pour
l'étape suivante.

EXEMPLE 62

2-hydroxy 3-chloro 5-méthylcyclopentyl benzaldéhyde



A une solution de 30,6 g de 2-hydroxy 5-méthylcyclopentyl
benzaldéhyde préparé à l'exemple 61 dans 300 ml de chloroforme,
on ajoute goutte à goutte sous agitation une solution de 15 g de
chlore dans 600 ml de chloroforme. Après la fin de l'addition

l'agitation est maintenue durant 6 h puis la solution est laissée au repos une nuit. Elle est ensuite soigneusement lavée à l'eau puis séchée et concentrée sous vide. Le résidu est repris à l'isopropanol et les cristaux formés sont essorés et lavés avec un peu d'isopropanol puis au pentane et séchés. On récupère ainsi 15,2 g de 2-hydroxy 3-chloro 5-méthylcyclopentyl benzaldéhyde sous forme de cristaux de point de fusion 73-4°C.

EXEMPLE 632-hydroxy 3-chloro 5-méthylcyclopentyl benzonitrile

10 formule VII X = Cl R = 

Selon le mode opératoire de l'exemple 30 mais en utilisant 15,2 g de 2-hydroxy 3-chloro 5-méthylcyclopentyl benzaldéhyde préparé à l'exemple 62 (oxime : F = 163-5°C) on récupère 13,4 g de 2-hydroxy 3-chloro 5-méthylcyclopentyl benzonitrile sous forme de cristaux de point de fusion 93-4°C.

EXEMPLE 642-(2'-imidazoliny) 4-méthylcyclopentyl 6-chlorophénol

formule I n = 0 R =  X = Cl

Selon le mode opératoire de l'exemple 31 mais en utilisant 13,4 g de 2-hydroxy 3-chloro 5-méthylcyclopentyl benzonitrile préparé à l'exemple 63 et 32 ml d'éthylène diamine on récupère 12,5 g de 2-(2'-imidazoliny) 4-méthylcyclopentyl 6-chlorophénol sous forme de cristaux de point de fusion 288-294°C.

Chlorhydrate

25 Ces 12,5 g de base sont dissous dans le méthanol et additionnés d'éther chlorhydrique jusqu'à pH acide. La solution est concentrée sous vide et le résidu repris à l'éther. Les cristaux formés, sont essorés, lavés à l'éther, à l'acétonitrile puis encore à l'éther et séchés. On récupère ainsi 13,3 g du chlorhydrate de 2-(2'-imidazoliny) 4-méthylcyclopentyl 6-chlorophénol sous forme de cristaux de point de fusion 228-232°C.

EXEMPLE 65p-méthyl o-chlorométhyl anisole

formule V R = CH₃

Selon le mode opératoire de l'exemple 55 mais en utilisant 70,3 g de p-méthyl anisole on récupère 79,7 g de p-méthyl o-chloro-méthyl anisole sous forme de liquide Eb = 116-125°C/10 mm Hg.

EXEMPLE 665 2-méthoxy 5-méthyl benzaldéhyde

formule IV $R = CH_3$

Selon le mode opératoire décrit à l'exemple 56 mais à partir de 79,7 g de p-méthyl o-chlorométhyl anisole préparé à l'exemple 65 et 42,9 g de nitro-2 propane sodé par une solution de méthylate de sodium préparée à partir de 10,8 g de sodium dans 465 ml de méthanol, on obtient après distillation sous vide 56,2 g de 2-méthoxy 5-méthyl benzaldéhyde Eb = 127-137°C/10 mm Hg.

EXEMPLE 6715 2-méthoxy 5-méthyl benzonitrile

formule III $R = CH_3$

Selon le mode opératoire décrit à l'exemple 46 mais en utilisant 56,2 g de 2-méthoxy 5-méthyl benzaldéhyde préparé à l'exemple 66, 56 ml d'acide formique 98 %, 26,7 g de chlorhydrate d'hydroxylamine et 26,7 g de formiate de sodium, on obtient après distillation sous vide 41,3 g de 2-méthoxy 5-méthyl benzonitrile sous forme d'un liquide Eb = 112-116°C/1,5 mm Hg.

EXEMPLE 6825 2-(2'-imidazoliny) 4-méthyl phénol

formule II $n = 0$ $R = CH_3$

Selon le mode opératoire de l'exemple 58 mais en utilisant 41,3 g de 2-méthoxy 5-méthyl benzonitrile préparé à l'exemple 67 et 99 ml d'éthylène diamine, on obtient 37,1 g de 2-(2'-imidazoliny) 4-méthyl phénol sous forme de cristaux de point de fusion 267-271°C.

EXEMPLE 6930 Chlorhydrate de 2-(2'-imidazoliny) 4-méthyl 6-iodophénol

formule I $n = 0$ $R = CH_3$ $X = I$

Selon le mode opératoire de l'exemple 59 mais en utilisant 11 g de 2-(2'-imidazoliny) 4-méthyl phénol préparé à l'exemple 68 et 10,3 g de chlorure d'iode, on obtient 6,5 g de chlorhydrate de 2-(2'-imidazoliny) 4-méthyl 6-iodophénol sous

forme de cristaux de point de fusion 190-2°C.

EXEMPLE 70

Bromhydrate de 2-(2'-imidazolinyl) 4-méthyl 6-bromophénol

formule I n = 0 R = CH₃ X = Br

5 Selon le mode opératoire de l'exemple 60, mais en utilisant 11 g de 2-(2'-imidazolinyl) 4-méthyl phénol préparé à l'exemple 68 et 3,3 ml de brome, on obtient 17,5 g du bromhydrate de 2-(2'-imidazolinyl) 4-méthyl 6-bromo phénol sous forme de cristaux de point de fusion 249-250°C.

10 EXEMPLE 71

2-(2'-imidazolinyl) 4-méthyl 6-chlorophénol

formule I n = 0 R = CH₃ X = Cl

A une solution de 12,8 g de 2-(2'-imidazolinyl) 4-méthyl phénol préparé à l'exemple 68 dans 130 ml d'acide acétique
15 glacial, on ajoute sous bonne agitation 11,5 ml de chlorure de sulfuryle goutte à goutte.

Après la fin de l'addition le mélange réactionnel est agité encore durant 6 h puis laissé au repos une nuit.

Les cristaux formés sont essorés, lavés avec un peu
20 d'acide acétique, un peu d'isopropanol puis à l'éther et séchés. Les 9 g ainsi obtenus sont dissous dans l'eau et traités par une solution aqueuse d'ammoniaque. Les cristaux formés alors sont essorés, soigneusement lavés à l'eau et séchés. On récupère ainsi
6,4 g de 2-(2'-imidazolinyl) 4-méthyl 6-chlorophénol sous forme
25 de cristaux de point de fusion 305-308°C.

Chlorhydrate

Les 6,4 g de base sont dissous dans le méthanol et additionnés d'éther chlorhydrique jusqu'à pH acide. La solution est concentrée sous vide et le résidu repris à l'éther cristallise.
30 Les cristaux sont essorés, lavés à l'éther et séchés. Après recristallisation dans le mélange isopropanol-éthanol 75-25, on récupère 5 g de chlorhydrate de 2-(2'-imidazolinyl) 4-méthyl 6-chlorophénol sous forme de cristaux de point de fusion 263-270°C

EXEMPLE 72

35 p-éthyl o-chlorométhyl anisole

formule V R = C₂H₅

FEUILLE DE REMPLACEMENT



Selon le mode opératoire de l'exemple 55 mais en utilisant 143,1 g de p-éthylanisole on récupère 163,8 g de p-éthyl o-chlorométhylanisole sous forme de liquide Eb = 115-125°C/5 mm Hg.

EXEMPLE 735 2-méthoxy 5-éthyl benzaldéhyde

formule IV $R = C_2H_5$

Selon le mode opératoire de l'exemple 56 mais à partir de 163,8 g de p-éthyl o-chlorométhylanisole préparé à l'exemple 72 et 81,6 g de nitro-2 propane sodé par une solution de méthylate de sodium préparée à partir de 20,4 g de sodium dans 890 ml de méthanol, on obtient après distillation sous vide 116,3 g de 2-méthoxy 5-éthyl benzaldéhyde Eb = 123-131°C/5 mm Hg.

EXEMPLE 742-méthoxy 5-éthyl benzonitrile

15 formule III $R = C_2H_5$

Selon le mode opératoire décrit à l'exemple 46 mais en utilisant 95 g de 2-méthoxy 5-éthyl benzaldéhyde préparé à l'exemple 73, 86 ml d'acide formique 98%, 41,2 g de chlorhydrate d'hydroxylamine et 41,2 g de formiate de sodium, on obtient après 20 distillation sous vide 67,5 g de 2-méthoxy 5-éthyl benzonitrile sous forme d'un liquide Eb = 115-130°C/2 mm Hg.

EXEMPLE 752-(2'-imidazolinyl) 4-éthyl phénol

formule II $n = 0$ $R = C_2H_5$

25 Selon le mode opératoire de l'exemple 58, mais en utilisant 67,5 g de 2-méthoxy 5-éthyl benzonitrile préparé à l'exemple 74 et 162 ml d'éthylène diamine, on obtient 59,8 g de 2-(2'-imidazolinyl) 4-éthyl phénol sous forme de cristaux de point de fusion 208-213°C.

30 EXEMPLE 76Chlorhydrate de 2-(2'-imidazolinyl) 4-éthyl 6-iodophénol

formule I $n = 0$ $R = C_2H_5$ $X = I$

Selon le mode opératoire de l'exemple 59 mais en utilisant 11 g de 2-(2'-imidazolinyl) 4-éthyl phénol préparé à l'exemple 75 et 9,9 g de chlorure d'iode, on obtient 6,1 g de chlorhydrate de 2-(2'-imidazolinyl) 4-éthyl 6-iodophénol sous forme de cristaux de point de fusion 175-6°C.

EXEMPLE 77Bromhydrate de 2-(2'-imidazoliny1) 4-éthyl 6-bromophénolformule I $n = 0$ $R = C_2H_5$ $X = Br$

Selon le mode opératoire de l'exemple 60 mais en utilisant 5 11 g de 2-(2'-imidazoliny1) 4-éthyl phénol préparé à l'exemple 75 et 3,1 ml de brome, on obtient 18 g du bromhydrate de 2-(2'-imidazoliny1) 4-éthyl 6-bromophénol sous forme de cristaux de point de fusion 241-3°C.

EXEMPLE 7810 2-(2'-imidazoliny1) 4-éthyl 6-chlorophénolformule I $n = 0$ $R = C_2H_5$ $X = Cl$

Selon le mode opératoire de l'exemple 71 mais en utilisant 13,9 g de 2-(2'-imidazoliny1) 4-éthyl phénol préparé à l'exemple 75 et 11,5 ml de chlorure de sulfuryle on récupère 7,1 g de 15 2-(2'-imidazoliny1) 4-éthyl 6-chlorophénol sous forme de cristaux de point de fusion 284-7°C.

Chlorhydrate

Les 7,1 g de base sont dissous dans le méthanol et additionnés d'éther chlorhydrique jusqu'à pH acide. La solution est 20 concentrée sous vide et le résidu repris à l'éther cristallise. Les cristaux sont essorés, lavés à l'éther et séchés. Après recristallisation dans un mélange acétonitrile-eau 94-6, on récupère 6,5 g du chlorhydrate de 2-(2'-imidazoliny1) 4-éthyl 6-chlorophénol sous forme de cristaux de point de fusion 243-6°C.

25 EXEMPLE 792-hydroxy 5-éthyl benzaldéhydeformule VIII $X = H$ $R = C_2H_5$

Selon la méthode de DUFF, en utilisant le mode opératoire de l'exemple 32 mais à partir de 200 g de p-éthyl phénol, on 30 récupère 53,2 g de 2-hydroxy 5-éthyl benzaldéhyde sous forme d'une huile qu'on utilise brute pour l'étape suivante.

EXEMPLE 802-hydroxy 3-allyl 5-éthyl benzaldéhydeformule VIII $X = \text{allyle}$ $R = C_2H_5$

35 Selon le mode opératoire de l'exemple 43 mais en utilisant 15 g de 2-hydroxy 5-éthyl benzaldéhyde préparé à l'exemple 79 et

FEUILLE DE REMPLACEMENT

10,1 ml de bromure d'allyle, on obtient après le réarrangement de Claisen 12 g de 2-hydroxy 3-allyl 5-éthyl benzaldéhyde sous forme d'une huile qu'on utilise brute pour la suite des opérations.

5 EXEMPLE 81

2-hydroxy 3-allyl 5-éthyl benzonitrile

formule VII X = allyle R = C₂H₅

Selon le mode opératoire de l'exemple 30 mais en utilisant 15,2 g de 2-hydroxy 3-allyl 5-éthyl benzaldéhyde préparé à l'exemple 10 80, on récupère 10,1 g de 2-hydroxy 3-allyl 5-éthyl benzonitrile sous forme de cristaux de point de fusion 28-30°C.

EXEMPLE 82

2-(2'-imidazolinyl) 4-éthyl 6-allyl phénol

formule I n = 0 R = C₂H₅ X = allyle

15 Selon le mode opératoire de l'exemple 31 mais en utilisant 10,2 g de 2-hydroxy 3-allyl 5-éthyl benzonitrile préparé à l'exemple 81 et 25 ml d'éthylène diamine on récupère 5,6 g de 2-(2'-imidazolinyl) 4-éthyl 6-allyl phénol sous forme de cristaux de point de fusion 115-117°C.

20 Chlorhydrate

5,6 g de base sont dissous dans le méthanol et additionnés d'éther chlorhydrique jusqu'à pH acide. La solution est concentrée sous vide et le résidu repris à l'éther cristallise. Les cristaux sont essorés, lavés à l'éther, à l'acétonitrile, encore à l'éther 25 et séchés. Après recristallisation dans un mélange acétonitrile-eau 97,5-2,5 on obtient 4,5 g de chlorhydrate de 2-(2'-imidazolinyl) 4-éthyl 6-allyl phénol sous forme de cristaux de point de fusion 207-211°C.

EXEMPLE 83

30 p-isopropyl o-chlorométhyl anisole

formule V R = isopropyle

Selon le mode opératoire de l'exemple 55 mais en utilisant 195,1 g de p-isopropyl anisole, on récupère 205,4 g de p-isopropyl o-chlorométhyl anisole sous forme de liquide Eb = 123-140°C/10 mm 35 Hg.

FEUILLE DE REMPLACEMENT



EXEMPLE 842-méthoxy 5-isopropyl benzaldéhyde

formule IV R = isopropyle

Selon le mode opératoire de l'exemple 56 mais à par-

5 tir de 205,4 g de p-isopropyl o-chlorométhyl anisole préparée à l'exemple 83 et 95 g de nitro-2 propane sodé par une solution de méthylate de sodium, préparée à partir de 23,8 g de sodium dans 1000 ml de méthanol, on obtient après distillation sous vide 159 g de 2-méthoxy 5-isopropyl benzaldéhyde Eb = 135-145°C/10 mm Hg.

10 EXEMPLE 852-méthoxy 5-isopropyl benzonitrile

formule III R = isopropyle

Selon le mode opératoire décrit à l'exemple 46 mais en utilisant 80 g de 2-méthoxy 5-isopropyl benzaldéhyde préparé

15 à l'exemple 84, 67 ml d'acide formique 98 %, 32 g de chlorhydrate d'hydroxylamine et 32 g de formiate de sodium, on obtient après distillation sous vide 57,9 g de 2-méthoxy 5-isopropyl benzonitrile sous forme d'un liquide Eb = 115-130°C/1 mm Hg.

EXEMPLE 8620 2-(2'-imidazolinyl) 4-isopropyl phénol

formule II n = 0 R = isopropyl

Selon le mode opératoire de l'exemple 58 mais en utilisant 40 g de 2-méthoxy 5-isopropyl benzonitrile préparé à l'exemple 85 et 96 ml d'éthylène diamine, on obtient 22 g de

25 2-(2'-imidazolinyl) 4-isopropyl phénol sous forme de cristaux de point de fusion 175-180°C.

EXEMPLE 87Chlorhydrate de 2-(2'-imidazolinyl) 4-isopropyl 6-iodophénol

formule I n = 0 R = isopropyle X = I

30 Selon le mode opératoire de l'exemple 59 mais en utilisant 11 g de 2-(2'-imidazolinyl) 4-isopropyl phénol préparé à l'exemple 86 et 9,2 g de chlorure d'iode, on obtient 11,3 g de chlorhydrate de 2-(2'-imidazolinyl) 4-isopropyl 6-iodophénol sous forme de cristaux de point de fusion 173-175°C.

35 EXEMPLE 88Bromhydrate de 2-(2'-imidazolinyl) 4-isopropyl 6-bromophénol

formule I n = 0 R = isopropyle X = Br

FEUILLE DE REMPLACEMENT



Selon le mode opératoire de l'exemple 60 mais en utilisant 11 g de 2-(2'-imidazolinyl) 4-isopropyl phénol préparé à l'exemple 86 et 2,9 ml de brome, on obtient 16,3 g de bromhydrate de 2-(2'-imidazolinyl) 4-isopropyl 6-bromophénol sous forme de cristaux de point de fusion 232-233°C.

EXEMPLE 89

2-(2'-imidazolinyl) 4-isopropyl 6-chlorophénol

formule I n = 0 R = isopropyle X = Cl

Selon le mode opératoire de l'exemple 71 mais en utilisant 11,7 g de 2-(2'-imidazolinyl) 4-isopropyl phénol préparé à l'exemple 86 et 9,1 ml de chlorure de sulfuryle, on récupère 7,7 g de 2-(2'-imidazolinyl) 4-isopropyl 6-chlorophénol sous forme de cristaux de point de fusion 242-5°C.

Chlorhydrate

Les 7,7 g de base sont dissous dans le méthanol et additionnés d'éther chlorhydrique jusqu'à pH acide. La solution est concentrée sous vide et le résidu repris à l'éther cristallise. Les cristaux sont essorés, lavés à l'éther et séchés. Après recristallisation dans un mélange acétonitrile-eau 97,5-2,5 on récupère 6,4 g de chlorhydrate de 2-(2'-imidazolinyl) 4-isopropyl 6-chlorophénol sous forme de cristaux de point de fusion 225-227°C.

EXEMPLE 90

2-(2'-imidazolinyl) 6-chlorophénol

formule I n = 0 R = H X = Cl

Selon le mode opératoire de l'exemple 31 mais à partir de 10 g de 2-hydroxy 3-chloro benzonitrile et 25 ml d'éthylène diamine, on obtient 10,8 g de 2-(2'-imidazolinyl) 6-chlorophénol sous forme de cristaux de point de fusion 355-360°C.

Chlorhydrate

Les 10,8 g de base sont dissous dans le méthanol et additionnés d'éther chlorhydrique jusqu'à pH acide. La solution est concentrée sous vide, et le résidu repris à l'éther cristallise. Les cristaux sont essorés, lavés à l'éther et séchés. On obtient ainsi 12,5 g de chlorhydrate de 2-(2'-imidazolinyl) 6-chlorophénol sous forme de cristaux de point de fusion 249-253°C.

FEUILLE DE REMPLACEMENT



EXEMPLE 912-(2'-imidazolinyl) 4,6 dichlorophénol

formule I n = 0 R = Cl X = Cl

5 Selon le mode opératoire de l'exemple 31 mais à partir de 16 g de 2-hydroxy 3,5-dichloro benzonitrile et 40 ml d'éthylène diamine on obtient 13 g de 2-(2'-imidazolinyl) 4,6 dichlorophénol sous forme de cristaux de point de fusion > 360°C.

Chlorhydrate

10 Les 13 g de base sont dissous dans le méthanol et additionnés d'éther chlorhydrique jusqu'à pH acide. La solution est concentrée sous vide et le résidu repris à l'éther cristallise. Les cristaux sont essorés, lavés à l'acétone puis à l'éther et séchés. On récupère ainsi 14,6 g de chlorhydrate de 2-(2'-imidazolinyl) 4,6-dichlorophénol sous forme de cristaux de point de fusion 249-
15 252°C.

EXEMPLE 922-(2'-imidazolinyl) 6-méthoxy phénolformule I n = 0 R = H X = OCH₃

20 Selon le mode opératoire de l'exemple 31, mais à partir de 46,5 g de 2-hydroxy 3-méthoxy benzonitrile et 100 ml d'éthylène diamine on obtient 48 g de 2-(2'-imidazolinyl) 6-méthoxy phénol sous forme de cristaux de point de fusion 303-308°C.

Chlorhydrate

25 15 g de base sont dissous dans le minimum de méthanol et additionnés d'éther chlorhydrique jusqu'à pH acide. On additionne à la solution un peu d'éther et on laisse cristalliser. Les cristaux formés sont essorés, lavés à l'éther et séchés. On récupère ainsi 14 g de chlorhydrate de 2-(2'-imidazolinyl) 6-méthoxy phénol sous forme de cristaux de point de fusion 223-226°C.

EXEMPLE 93Bromhydrate de 2-(2'-imidazolinyl) 4-bromo 6-méthoxy phénolformule I n = 0 R = Br X = OCH₃

35 Selon le mode opératoire de l'exemple 60 mais en utilisant 10 g de 2-(2'-imidazolinyl) 6-méthoxy phénol préparé à l'exemple 92 et 2,7 ml de brome, on obtient 16 g de bromhydrate de 2-(2'-imidazolinyl) 4-bromo 6-méthoxy phénol sous forme de cristaux de point de fusion 225-228°C.

EXEMPLE 94Chlorhydrate de 2-(2'-imidazoliny1) 4-iodo 6-méthoxyphénolformule I $n = 0$ $R = I$ $X = OCH_3$

5 Selon le mode opératoire de l'exemple 59, mais en utilisant 10 g de 2-(2'-imidazoliny1) 6-méthoxy phénol préparé à l'exemple 92 et 8,5 g de chlorure d'iode, on obtient 8,4 g de chlorhydrate de 2-(2'-imidazoliny1) 4-iodo 6-méthoxy phénol sous forme de cristaux de point de fusion 205-8°C.

EXEMPLE 9510 2-(2'-imidazoliny1) 4-méthoxy phénolformule II $n = 0$ $R = OCH_3$

15 Selon le mode opératoire de l'exemple 31 mais à partir de 41,5 g de 2-hydroxy 5-méthoxy benzonitrile et 100 ml d'éthylène diamine, on obtient 27 g de 2-(2'-imidazoliny1) 4-méthoxy phénol sous forme de cristaux de point de fusion 230°C.

Chlorhydrate

20 10 g de base sont dissous dans le minimum de méthanol et additionnés d'éther chlorhydrique jusqu'à pH acide. On additionne à la solution un peu d'éther et on laisse cristalliser. Les cristaux formés sont essorés, lavés à l'éther et séchés. On récupère ainsi 7,7 g de chlorhydrate de 2-(2'-imidazoliny1) 4-méthoxy phénol sous forme de cristaux de point de fusion 279-280°C.

ACTIVITE ANTI-HYPERTENSIVE1- Méthode

25 Des rats mâles âgés de 13 à 21 semaines présentant une hypertension spontanée génétiquement transmissible (souche OKAMOTO provenance IFFA-CREDO) sont placés dans une enceinte thermostatée à 38°C. Les rats sont laissés en situation libre. La pression artérielle est mesurée par un sphygmomanomètre Narco Biosystem. Un manchon est placé à la base de la queue et un détec-
30 teur enregistre le pouls en aval du manchon. Celui-ci est gonflé jusqu'à suppression du pouls, il est ensuite progressivement dégonflé. La pression mesurée à la reprise des battements cardiaques est la pression artérielle systolique. On calcule la fréquence cardiaque à
35 partir de l'enregistrement du pouls artériel. Les produits à étudier

FEUILLE DE REMPLACEMENT



sont mis en suspension et administrés par voie orale sous un volume de 1 ml pour 100 g de poids corporel. Les mesures sont répétées à intervalles réguliers.

2- Résultats

5 Les valeurs moyennes avant traitement pour les différents lots de rats sont pour la pression artérielle systolique de 200 à 220 mm Hg et pour la fréquence cardiaque de 315 à 350 battements par minute.

10 Le Tableau II ci-après donne la moyenne des variations de la pression systolique (mm Hg), de la fréquence cardiaque (battements/minute) et les écarts à la moyenne obtenus 1 h, 3 h et 5 h après administration orale.

3- Conclusion

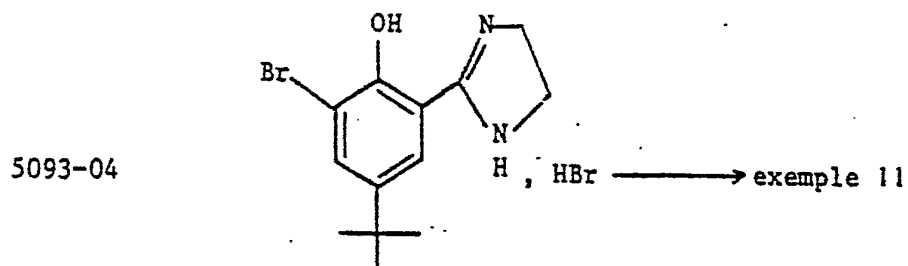
15 Les composés décrits possèdent une activité hypertensive remarquable car ils ne provoquent que peu ou pas de tachycardie réactionnelle. Ils sont peu toxiques : les doses létales 50 chez le rat par voie intrapéritonéale sont comprises entre 128 et 500 mg/kg ou supérieures à 500 mg/kg.

20 En thérapeutique humaine, les composés de formule (I) et leurs sels d'addition non toxiques peuvent être administrés notamment par voie orale ou injectable. Par voie orale, on préconise des gélules ou comprimés renfermant de 10 à 200 mg d'ingrédient actif et par voie injectable, des ampoules renfermant de 2 à 50 mg d'ingrédient actif.

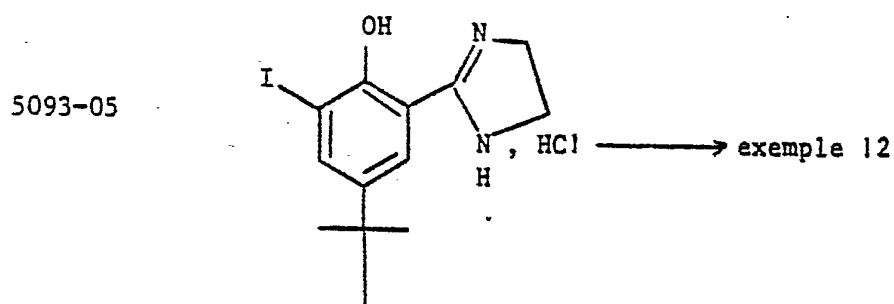
25 Les composés de formule (I) permettent le traitement de l'hypertension, notamment sous forme de gélules ou sous une forme injectable.

FEUILLE DE REMPLACEMENT

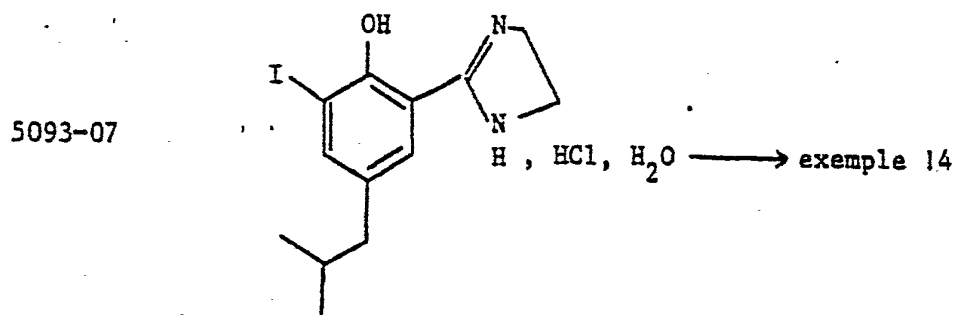
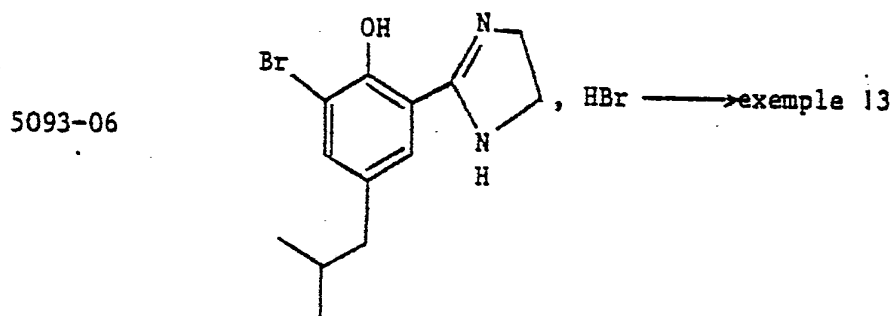


TABLEAU I

5



10



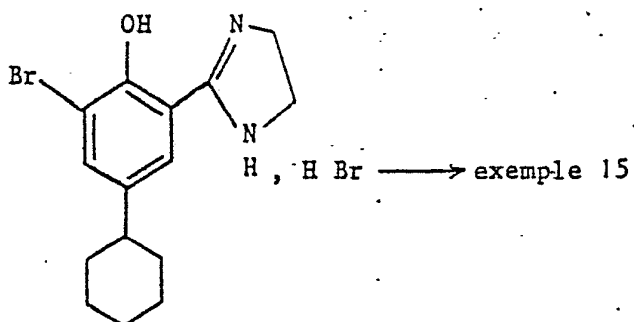
FEUILLE DE REMPLACEMENT



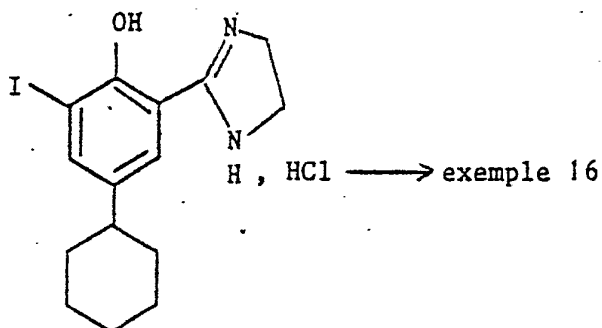
TABLEAU I (suite 1)

5

5093-08

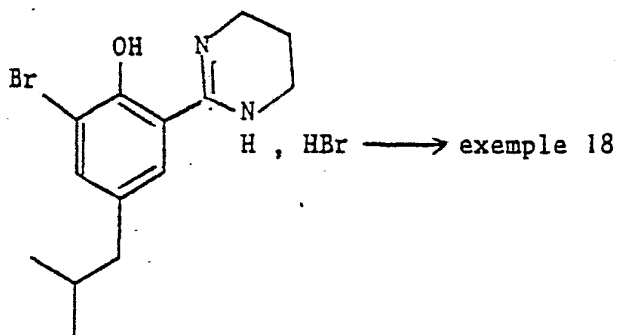


5093-09



10

5093-11



15

5093-39

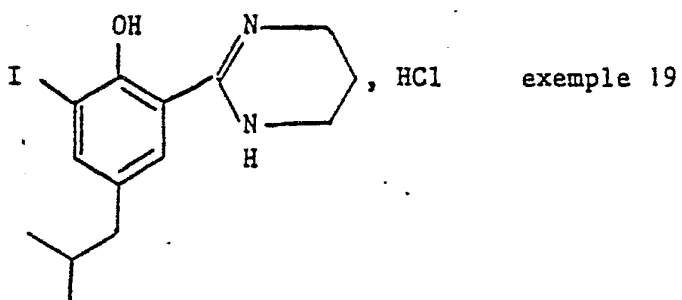
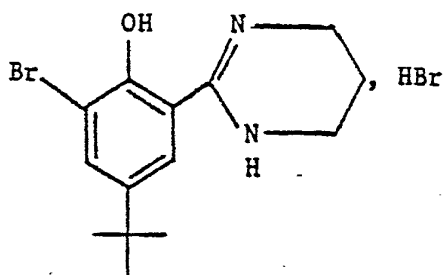


TABLEAU I (suite 2)

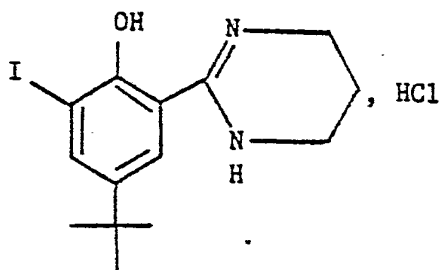
5

5093-13



exemple 21

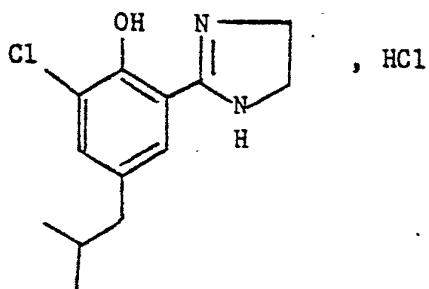
5093-14



exemple 22

10

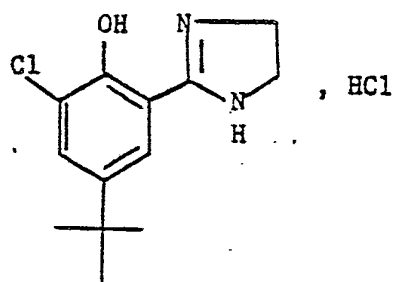
5093-19



exemple 29

15

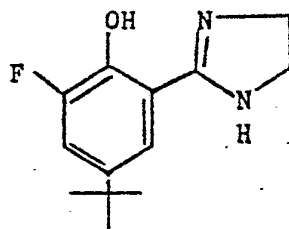
5093-34



exemple 31

TABLEAU I (suite 3)

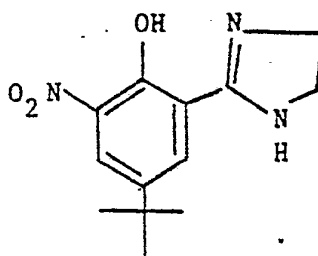
5093-55



, HCl

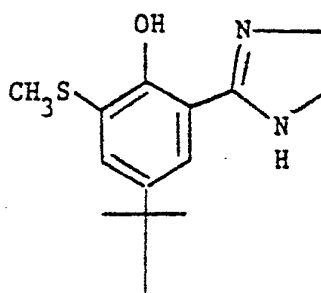
exemple 34

5093-60



exemple 35

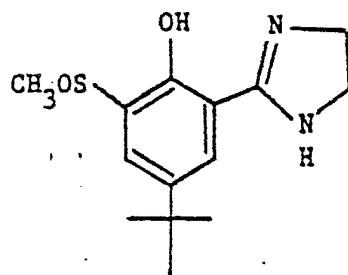
5093-64



, HCl

exemple 38

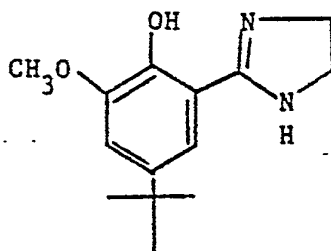
5093-71



exemple 39

TABLEAU I (suite 4)

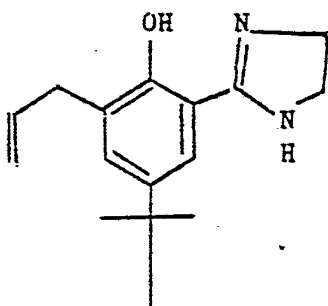
5093-70



exemple 42

5

5093-73

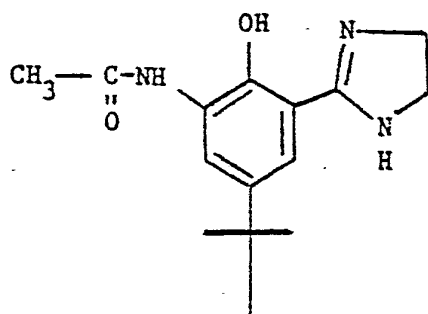


, HCl

exemple 45

10

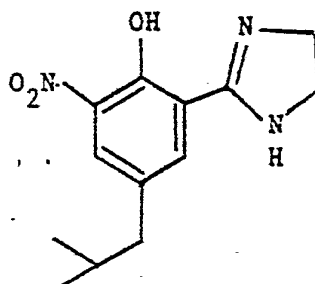
5093-67



, HCl

exemple 49

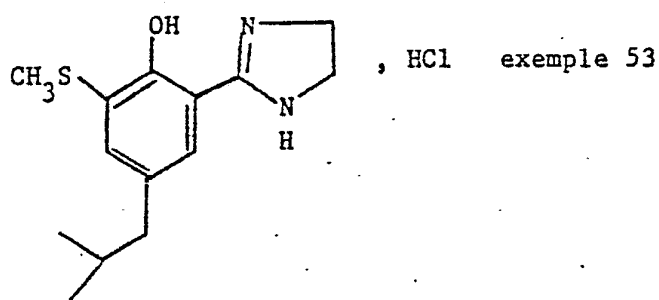
5093-49



exemple 50

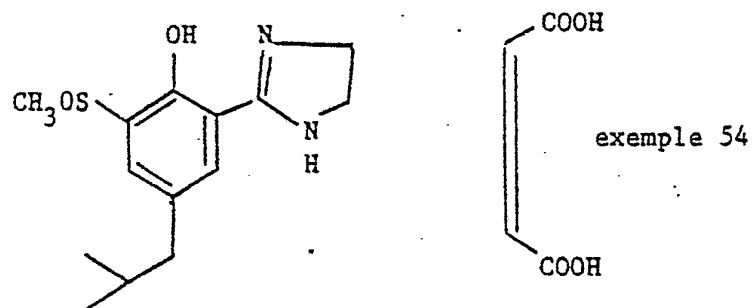
TABLEAU I (suite 5)

5093-72



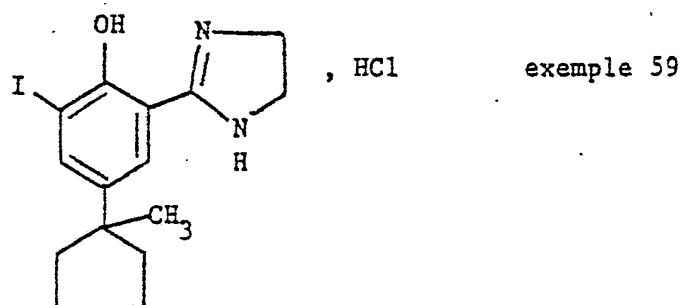
5

5093-74



10

5093-32



15

5093-35

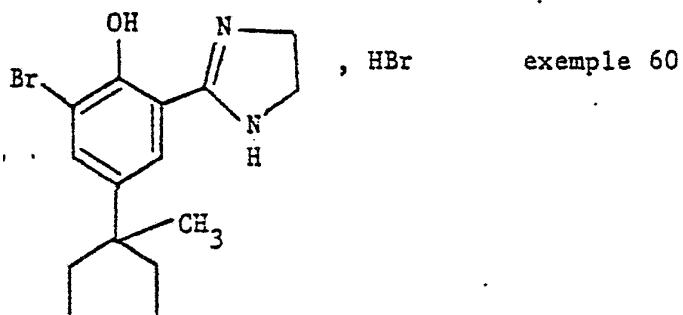
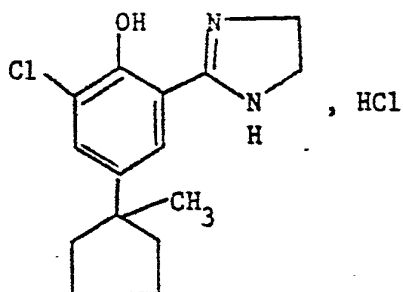


TABLEAU I (suite 6)

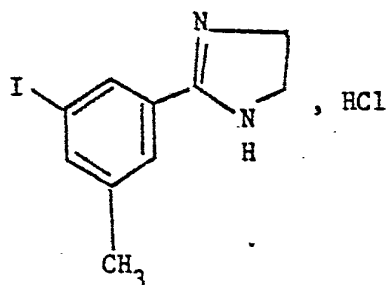
5093-63



exemple 64

5

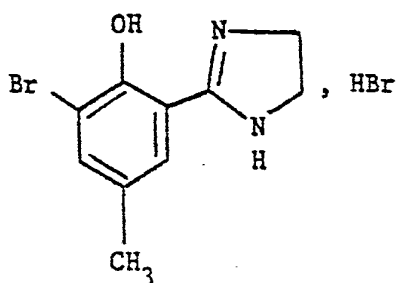
5093-59



exemple 69

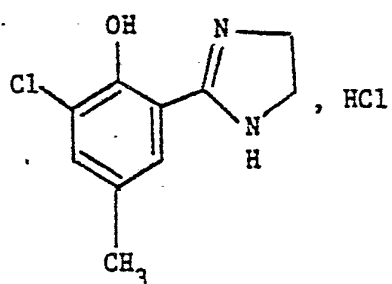
10

5093-58



exemple 70

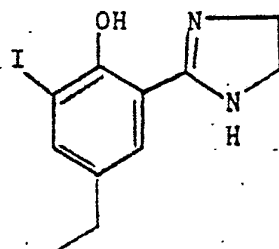
5093-65



exemple 71

TABLEAU I (suite 7)

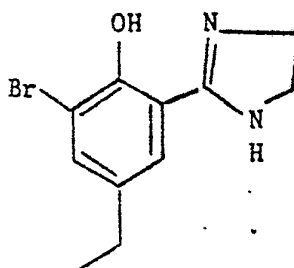
5093-62



,HCl exemple 76

5

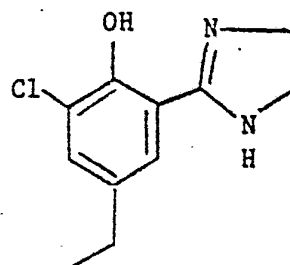
5093-61



,HBr exemple 77

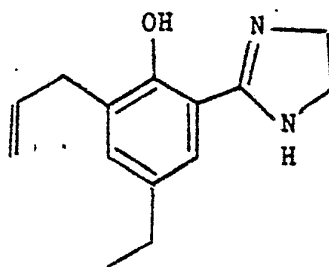
10

5093-66



,HCl exemple 78

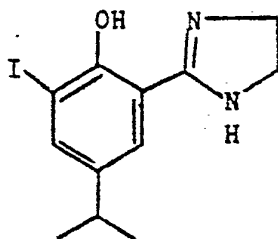
5093-69



,HCl exemple 82

TABLEAU I (suite 8)

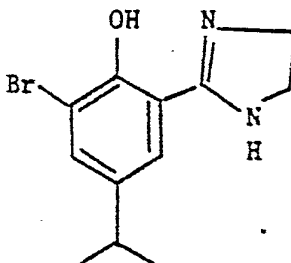
5093-57



, HCl exemple 87

5

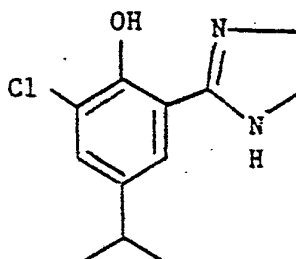
5093-56



, HBr exemple 88

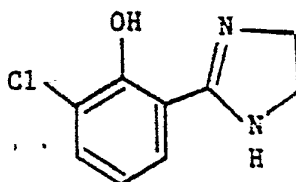
10

5093-68



, HCl exemple 89

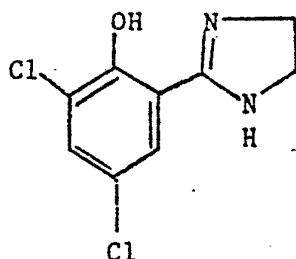
5116-04



, HCl exemple 90

TABLEAU I (suite 9)

5116-12

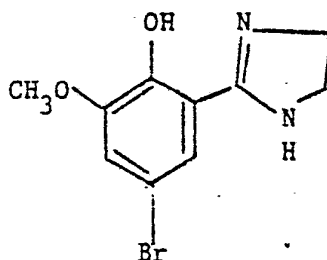


, HCl

exemple 91

5

5116-08

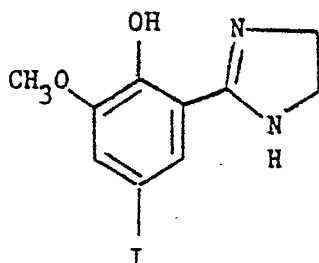


, HBr

exemple 93

10

5116-09

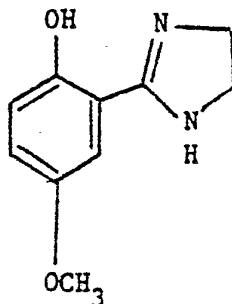


, HCl

exemple 94

15

5116-06



, HCl

exemple 95

FEUILLE DE REMPLACEMENT



TABLEAU II

Exemples	Nombre de rats/dose	Doses en mg/kg VO	Pression systolique Δ (mmHg)				Fréquence cardiaque Δ (battements/min)			
			T + 1 heure m (sm)	T + 3 heures m (sm)	T + 5 heures m (sm)	T + 1 heure m (sm)	T + 3 heures m (sm)	T + 5 heures m (sm)	T + 1 heure m (sm)	T + 3 heures m (sm)
exemple 11	6	16	-69 (13.6)	-75 (20.0)	-48 (11.8)	+37 (20.3)	-17 (8.0)	-10 (15.03)		
	6	32	-108 (9.1)	-89 (10.9)	-80 (7.6)	+67 (11.2)	+33 (6.7)	-7 (6.7)		
	6	64	-111 (12.1)	-108 (12.0)	-95 (12.0)	+54 (9.5)	+60 (16.3)	+51 (18.9)		
	5	128	-133 (6.0)	-147 (9.3)	-145 (6.9)	+64 (25.6)	+20 (17.9)	+36 (27.9)		
exemple 12	6	8	-41 (6.2)	-32 (8.7)	-26 (9.3)	-3 (14.9)	-17 (12.0)	-30 (11.2)		
	6	16	-34 (10.0)	-28 (13.7)	-26 (6.5)	-7 (12.3)	-7 (22.9)	-33 (17.7)		
	6	32	-78 (14.0)	-73 (12.0)	-70 (4.7)	+13 (13.3)	-17 (12.0)	-10 (16.1)		
	6	64	-107 (16.8)	-103 (14.6)	-87 (12.7)	+63 (15.8)	+37 (15.8)	+17 (9.5)		
exemple 13	6	128	-69 (11.8)	-78 (14.4)	-84 (11.9)	+3 (15.9)	+3 (22.8)	-17 (17.5)		
exemple 14	6	128	-52 (18.9)	-73 (16.1)	-58 (14.2)	+30 (11.3)	+20 (7.3)	+7 (11.2)		
exemple 15	5	128	-7 (6.8)	-36 (5.8)	-20 (2.0)	-13 (16.9)	-28 (5.8)	-33 (17.0)		
exemple 16	6	128	-11 (5.9)	-29 (7.4)	-18 (11.2)	+10 (13.4)	-23 (6.2)	-17 (12.3)		
exemple 18	7	128	-47 (9.3)	-53 (10.3)	-44 (8.8)	+16 (7.5)	+20 (10.7)	+27 (12.9)		

TABLEAU II (Suite 1)

Exemples	Nombre de rats/dose	Doses en mg/kg VO^{-1}	Pression artérielle systolique Δ (mmHg)			Fréquence cardiaque Δ (battements/min)		
			T + 1 heure	T + 3 heures	T + 5 heures	T + 1 heure	T + 3 heures	T + 5 heures
			m (sm)	m (sm)	m (sm)	m (sm)	m (sm)	m (sm)
Exemple 21	6	128	-43 $\pm$ 13	- 72 $\pm$ 9	- 63 $\pm$ 10	+ 32 $\pm$ 15	+ 73 $\pm$ 14	+ 47 $\pm$ 17
Exemple 22	6	128	-58 $\pm$ 19	- 73 $\pm$ 8	- 77 $\pm$ 8	+ 53 $\pm$ 20	+ 60 $\pm$ 18	+ 58 $\pm$ 13
Exemple 29	5	128	-46 $\pm$ 7	- 68 $\pm$ 15	- 38 $\pm$ 12	+ 4 $\pm$ 13	- 12 $\pm$ 15	- 16 $\pm$ 11
Exemple 31	5	64	+98 $\pm$ 9	-106 $\pm$ 12	- 82 $\pm$ 15	+ 68 $\pm$ 17	+ 50 $\pm$ 10	+ 26 $\pm$ 18
Exemple 34	6	32	-24 $\pm$ 4	- 19 $\pm$ 4	- 19 $\pm$ 6	- 25 $\pm$ 6	- 2 $\pm$ 8	- 2 $\pm$ 3
Exemple 35	6	128	-50 $\pm$ 1	- 60 $\pm$ 4	- 58 $\pm$ 6	+ 64 $\pm$ 17	+103 $\pm$ 16	+ 94 $\pm$ 18
Exemple 38	6	64	-99 $\pm$ 7	-105 $\pm$ 5	- 80 $\pm$ 11	+ 98 $\pm$ 12	+ 68 $\pm$ 8	+ 35 $\pm$ 14

TABLEAU II (Suite 2)

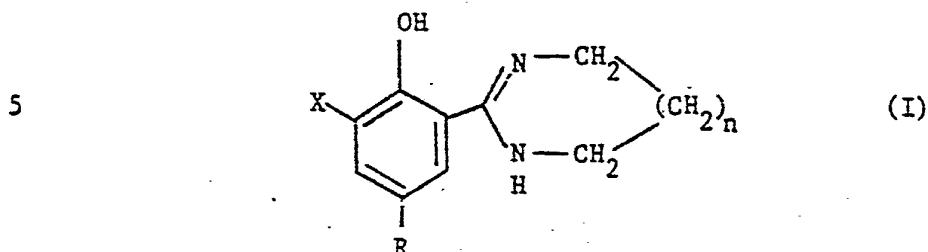
Exemples	Nombre de rats/dose	Doses en -1 mg/kg VO	Pression artérielle systolique Δ (mmHg)			Fréquence cardiaque Δ (batttements/min)			
			T + 1 heure m (sm)	T + 3 heures m (sm)	T + 5 heures m (sm)	T + 1 heure m (sm)	T + 3 heures m (sm)	T + 5 heures m (sm)	
Exemple 49	6	128	- 33 $\pm$ 10	- 30 $\pm$ 10	- 55 $\pm$ 6	+ 12 $\pm$ 19	- 13 $\pm$ 12	- 19 $\pm$ 16	
Exemple 59	6	128	- 70 $\pm$ 11	- 87 $\pm$ 16	- 83 $\pm$ 13	+ 3 $\pm$ 23	+ 3 $\pm$ 22	- 10 $\pm$ 18	
Exemple 60	6	128	- 63 $\pm$ 19	- 64 $\pm$ 12	- 46 $\pm$ 10	+ 16 $\pm$ 12	+ 22 $\pm$ 14	+ 4 $\pm$ 14	
Exemple 64	6	64	- 55 $\pm$ 8	- 51 $\pm$ 10	- 54 $\pm$ 10	+ 26 $\pm$ 16	- 12 $\pm$ 12	- 26 $\pm$ 13	
Exemple 70	6	32	- 36 $\pm$ 9	- 38 $\pm$ 16	- 27 $\pm$ 6	+ 7 $\pm$ 16	- 17 $\pm$ 15	- 11 $\pm$ 13	
Exemple 71	6	128	- 61 $\pm$ 6	- 63 $\pm$ 11	- 52 $\pm$ 9	- 21 $\pm$ 33	+ 7 $\pm$ 15	- 4 $\pm$ 20	
Exemple 77....	6	64	- 73 $\pm$ 12	- 81 $\pm$ 9	- 74 $\pm$ 7	+ 19 $\pm$ 21	+ 8 $\pm$ 19	+ 6 $\pm$ 16	

TABLEAU II (suite 3)

Exemples	Nombre de rats/dose	Doses en mg/kg VO^{-1}	Pression artérielle systolique Δ (mmHg)				Fréquence cardiaque Δ (battements/min)			
			T + 1 heure	T + 3 heures	T + 5 heures	T + 1 heure	T + 3 heures	T + 5 heures	T + 1 heure	T + 3 heures
			m (sm)	m (sm)	m (sm)	m (sm)	m (sm)	m (sm)	m (sm)	m (sm)
Exemple 78	6	128	- 57 $\pm$ 12	- 53 $\pm$ 21	- 73 $\pm$ 13	+ 26 $\pm$ 20	+ 67 $\pm$ 20	+ 10 $\pm$ 17		
Exemple 87	6	16	44 $\pm$ 10	- 27 $\pm$ 11	- 24 $\pm$ 10	+ 2 $\pm$ 7	- 10 $\pm$ 11	- 32 $\pm$ 16		
Exemple 88	6	32	- 69 $\pm$ 12	- 57 $\pm$ 9	- 39 $\pm$ 9	+ 42 $\pm$ 17	- 16 $\pm$ 21	+ 6 $\pm$ 16		
Exemple 90	6	32	- 64 $\pm$ 10	- 67 $\pm$ 9	- 58 $\pm$ 7	+ 118 $\pm$ 25	+ 97 $\pm$ 27	+ 76 $\pm$ 13		
Exemple 93	6	128	- 27 $\pm$ 7	- 21 $\pm$ 9	- 19 $\pm$ 11	- 4 $\pm$ 5	- 6 $\pm$ 13	- 11 $\pm$ 11		
Exemple 95	6	128	- 25 $\pm$ 7	- 15 $\pm$ 11	- 30 $\pm$ 6	+ 34 $\pm$ 27	+ 30 $\pm$ 30	+ 20 $\pm$ 24		

REVENDEICATIONS

1. Nouveaux composés caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule :



dans laquelle :

10 X représente un atome d'halogène, un groupement nitro, méthoxy, thiométhyl, SOCH_3 , SO_2CH_3 , acétamido ou allyle.

R représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle notamment le radical t-terbutyle ou isobutyle, un radical cycloalkyle notamment le radical cyclohexyle, un radical alkylcycloalkyle notamment le radical méthylcyclopentyle, un radical alcoxy, 15 un radical thioalkyle ou un atome d'halogène.

n est un nombre entier égal à 0, 1 ou 2, et leurs sels d'addition d'acides.

2. Nouveaux composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que R est choisi parmi : t-butyle, iso-butyle, cyclohexyle, méthylcyclopentyle, méthyle, éthyle, isopropyle, H, Cl, Br, 20 I et OCH_3

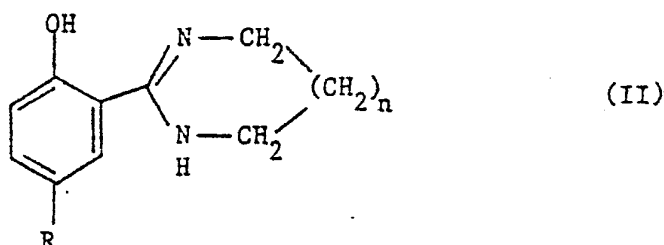
3. Nouveaux composés selon la revendication 1 ou 2, caractérisés en ce que X est choisi parmi : Br, I, Cl, F, NO_2 , SCH_3 , SOCH_3 , OCH_3 , allyle, NH_2 , et $-\text{NHCOCH}_3$.

25 4. Procédé de préparation des composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que l'on opère :

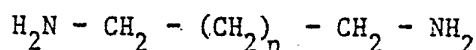
1 - soit par action d'un halogène ou d'un chlorure d'halogène sur un composé de formule (II) dans un solvant tel que par exemple l'acide acétique, à température ambiante, soit par action d'un 30 N-halogénosuccinimide sur le composé de formule (II) dans un solvant tel que le diméthyl formamide, à température ambiante, soit par action du chlorure de sulfuryle dans un solvant tel que par exemple l'acide acétique, à température ambiante, soit par nitration à

l'aide de l'acide nitrique dans l'acide acétique, à température ambiante

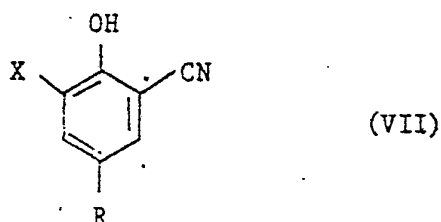
5



2 - soit par action d'une diamine de formule :



10 où n est défini comme ci-dessus, à une température comprise entre 160°C et 250°C en tube scellé si nécessaire sur un phénol ortho nitrile de formule (VII) :



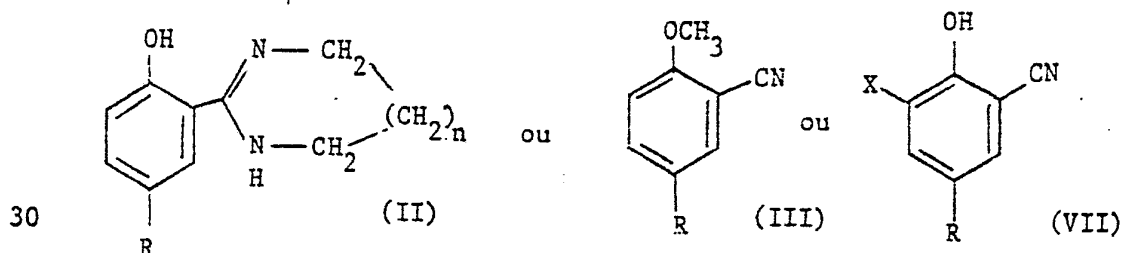
15

R, dans les formules (II) et (VII), étant défini comme dans l'une quelconque des revendications 1 à 3,

5. Nouveaux médicaments utiles notamment comme anti-hypertenseurs, caractérisés en ce qu'ils consistent en les nouveaux
20 composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 3.

6. Compositions pharmaceutiques contenant au moins un médicament selon la revendication 5, en association avec un excipient pharmaceutiquement acceptable.

7. Nouveaux composés caractérisés en ce qu'ils consistent en les composés de formule :



30

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/FR 82/00120

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all) ³		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC Int. Cl. ³ : C 07 D 233/22; C 07 D 239/06; C 07 D 243/04; C 07 C 121/75 C 07 C 147/00; C 07 C 149/415; A 61 K 31/395		
II. FIELDS SEARCHED		
Minimum Documentation Searched ⁴		
Classification System	Classification Symbols	
Int. Cl. ³	C 07 D 233/00; C 07 D 239/00; C 07 D 243/00; C 07 C 121/00; C 07 C 147 /00; C 07 C 149/00; A 61 K 31/00	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁵		
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ¹⁴		
Category ⁶	Citation of Document, ¹⁶ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹⁷	Relevant to Claim No. ¹⁸
X	Chemical Abstracts, volume 77, No 9, 28 August 1972 (Columbus Ohio, US) V.I. Isagulyants et al. "Catalytic preparation of 2-aryl derivatives of imidazolines" see pages 497-8, abstract 61886e Khim. Geterotsikl. Soedin, 1972, (3) 383-5 (Russ.)	7
X	Chemical Abstracts, volume 92, No 17, 28 April 1980 (Columbus Ohio, US) see page 560, abstract 146463z JP, A, 79145632 (UBE) 14 November 1979	7
X	Chemical Abstracts, volume 92, No 17, 28 April 1980 (Columbus Ohio, US) see page 560, abstract 146464a JP, A, 79145631 (UBE) 14 November 1979	7
X	Chemical Abstracts, volume 91, No 19, 05 November 1979 (Columbus Ohio, US) R. Loic et al "Research on nitro-derivatives of biological interest. XVII. 3-amino-2-nitrobenzofurans" see page 621, abstract 157534d, Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther. 1979, 14(3), 281-2 (Fr.)	7
X	Chemical Abstracts, volume 78, No 7, 19 February 1973 (Columbus Ohio, US) D. Brown et al. "Factors affecting the activities of nitrophenol fungicides. III. Influence of substituents on the hydrogen bonding characteristics of nitro- and halogeno-phenols" see page 138, abstract 39320q, Pestic. Sci. 1972, 3(5), 551-9 (eng.)	7
---/---		
[*] Special categories of cited documents: ¹⁵ "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family		
IV. CERTIFICATION		
Date of the Actual Completion of the International Search ¹ November 1982 (11.82)	Date of Mailing of this International Search Report ² 08 December 1982 (08.12.82)	
International Searching Authority ¹ European Patent Office	Signature of Authorized Officer ¹⁰	

III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT (CONTINUED FROM THE SECOND SHEET)		
Category *	Citation of Document, ¹⁶ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹⁷	Relevant to Claim No ¹⁸
X	Chemical Abstracts, volume 95, No1, 06 July 1981 (Columbus Ohio, US) see page 647, abstract 6865u, JP, A, 8102951 (UBE) 13 January 1981	7
X	Chemical Abstracts, volume 66, No 21, 22 May 1967 (Columbus Ohio, US) R. L. Wain et al. "New phenolic plant growth-regulating compounds" see page 8788, abstract 94108d, Nature, 213, (5081), 1155-6 (1967)	7
A	GB, A, 614032 (BOOTS) 08 December 1948	
A	GB, A, 591683 (BOOTS) 26 August 1947	
A	FR, A, 2081505 (AMERICAN HOME) 03 December 1971	

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM THE SECOND SHEET

V. ☐ OBSERVATIONS WHERE CERTAIN CLAIMS WERE FOUND UNSEARCHABLE ¹⁰

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2) (a) for the following reasons:

1. ☐ Claim numbers because they relate to subject matter ¹² not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claim numbers because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out ¹³, specifically:

VI. ☐ OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING ¹¹

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application as follows:

Claims 1-6: Compounds of formula I, preparation thereof and pharmaceutical compositions.

claim 7 : the intermediaries per se:

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims of the international application.

2. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims of the international application for which fees were paid, specifically claims:

3. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claim numbers:

4. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, the International Searching Authority did not invite payment of any additional fee.

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by applicant's protest.

☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale N° PCT/FR 82/00120

I. CLASSEMENT DE L'INVENTION (si plusieurs symboles de classification sont applicables, les indiquer tous) ³
 Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB
 CIB. ³: C 07 D 233/22; C 07 D 239/06; C 07 D 243/04; C 07 C 121/75
 C 07 C 147/00; C 07 C 149/415; A 61 K 31/395

II. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTÉ

Documentation minimale consultée ⁴

Système de classification

Symboles de classification

CIB. ³: C 07 D 233/00; C 07 D 239/00; C 07 D 243/00;
 C 07 C 121/00; C 07 C 147/00; C 07 C 149/00;
 A 61 K 31/00

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure
 où de tels documents font partie des domaines sur lesquels la recherche a porté ⁵

III. DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS ¹⁴

Catégorie ⁶	Identification des documents cités, ¹⁵ avec indication, si nécessaire, des passages pertinents ¹⁷	N° des revendications visées ¹⁸
X	Chemical Abstracts, volume 77, no. 9, 28 août 1972 (Columbus Ohio, US) V.I. Isagulyants e.a. "Catalytic preparation of 2-aryl derivatives of imidazolines" voir pages 497-8, abrégé 61886e Khim. Geterotsikl. Soedin, 1972, (3) 383-5 (Russ.)	7
X	Chemical Abstracts, volume 92, no. 17, 28 avril 1980 (Columbus Ohio, US) voir page 560, abrégé 146463z JP, A, 79145632 (UBE) 14 novembre 1979	7
X	Chemical Abstracts, volume 92, no. 17, 28 avril 1980 (Columbus Ohio, US) voir page 560, abrégé 146464a JP, A, 79145631 (UBE) 14 novembre 1979	7
X	Chemical Abstracts, volume 91, no. 19, 5 novembre 1979 (Columbus Ohio, US) R. Loic e.a. "Research on nitro-derivatives of biological interest. XVII. ./.	

* Catégories spéciales de documents cités: ¹⁵

« A » document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

« E » document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

« L » document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

« O » document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

« P » document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

« T » document ultérieur publié postérieurement à la date de dépôt international ou à la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

« X » document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive

« Y » document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier.

« & » document qui fait partie de la même famille de brevets

IV. CERTIFICATION

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée ²

novembre 1982

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale ²

8 décembre 1982

Administration chargée de la recherche internationale ¹

OFFICE EUROPEEN DES BREVETS

Signature du fonctionnaire autorisé ²⁰

G.L.M. Kruydenberg

III. DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS ¹⁴			(SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUÉS SUR LA DEUXIÈME FEUILLE)	
Catégorie *	Identification des documents cités, ¹⁶ avec indication, si nécessaire des passages pertinents ¹⁷	N° des revendications visées ¹⁵		
	3-amino-2-nitrobenzofurans" voir page 621, abrégé 157534d, Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther. 1979, 14(3), 281-2 (Fr.) --	7		
X	Chemical Abstracts, volume 78, no. 7, 19 février 1973 (Columbus Ohio, US) D. Brown et al. "Factors affecting the activities of nitrophenol fungicides. III. Influence of substituents on the hydrogen bonding characteristics of nitro- and halogeno-phenols" voir page 138, abrégé 39320q, Pestic. Sci. 1972, 3(5), 551-9 (Eng.) --	7		
X	Chemical Abstracts, volume 95, no. 1, 6 juillet 1981 (Columbus Ohio, US) voir page 647, abrégé 6865u, JP, A, 8102951 (UBE) 13 janvier 1981 --	7		
X	Chemical Abstracts, volume 66, no. 21, 22 mai 1967 (Columbus Ohio, US) R.L. Wain et al. "New phenolic plant growth-regulating compounds" voir page 8788, abrégé 94108d, Nature, 213, (5081), 1155-6 (1967) --	7		
A	GB, A, 614032 (BOOTS) 8 December 1948 --			
A	GB, A, 591683 (BOOTS) 26 August 1947 --			
A	FR, A, 2081505 (AMERICAN HOME) 3 December 1971 -----			

SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUÉS SUR LA DEUXIEME FEUILLE

V. OBSERVATIONS LORSQU'IL A ÉTÉ ESTIMÉ QUE CERTAINES REVENDICATIONS NE POUVAIENT PAS FAIRE L'OBJET D'UNE RECHERCHE ¹⁰

Selon l'article 17.2) a) certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:

1. ☐ Les revendications numéros se rapportent à un objet à l'égard duquel la présente administration n'a pas l'obligation de procéder à la recherche, ¹² à savoir:

2. ☐ Les revendications numéros se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas les conditions prescrites dans une mesure telle qu'une recherche significative ne peut être effectuée, ¹³ précisément:

VI. OBSERVATIONS LORSQU'IL Y A ABSENCE D'UNITÉ DE L'INVENTION ¹¹

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la présente demande internationale, c'est-à-dire:

revendications 1-6: Composés de formule I, leur préparation
et compositions pharmaceutiques
revendication 7: Les intermédiaires en soi

1. ☒ Comme toutes les taxes additionnelles demandées ont été payées dans les délais, le présent rapport de recherche internationale couvre toutes les revendications de la demande internationale pouvant faire l'objet d'une recherche.
2. ☐ Comme seulement une partie des taxes additionnelles demandées ont été payées dans les délais, le présent rapport de recherche internationale couvre seulement celles des revendications de la demande pour lesquelles les taxes ont été payées, c'est-à-dire les revendications:
3. ☐ Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale est limité à l'invention mentionnée en premier dans les revendications; elle est couverte par les revendications numéros:
4. ☐ Etant donné que toutes les revendications susceptibles de faire l'objet d'une recherche le pouvaient sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration chargée de la recherche internationale n'a sollicité le paiement d'aucune taxe additionnelle.

Remarque quant à la réserve

- ☐ Les taxes additionnelles de recherche étaient accompagnées d'une réserve du déposant.
- ☒ Aucune réserve n'a été faite lors du paiement des taxes additionnelles de recherche.