

Brevet N°

du 22 mai 1987

Titre délivré

20 JAN. 1988

GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG



Monsieur le Ministre
de l'Économie et des Classes Moyennes
Service de la Propriété Intellectuelle
LUXEMBOURG

Demande de Brevet d'Invention

I. Requête

La société dite: BRISTOL-MYERS COMPANY, 345 Park Avenue, NEW YORK, N.Y. 10154, Etats-Unis d'Amérique, représentée par Monsieur Jacques de Muyser, agissant en qualité de mandataire

dépose(nt) ce vingt-deux mai 1987 quatre-vingt sept à 15 heures, au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes, à Luxembourg:

1. la présente requête pour l'obtention d'un brevet d'invention concernant:

"Composés dérivés de l'imidazoquinolinyléther, et leur procédé de préparation."

2. la description en langue française de l'invention en trois exemplaires;

3. // planches de dessin, en trois exemplaires;

4. la quittance des taxes versées au Bureau de l'Enregistrement à Luxembourg, le 22 mai 1987;

5. la délégation de pouvoir, datée de le

6. le document d'ayant cause (autorisation);

déclare(nt) en assumant la responsabilité de cette déclaration, que l'(es) inventeur(s) est (sont):

- voir désignation séparée: pas à mentionner

revendique(nt) pour la susdite demande de brevet la priorité d'une (des) demande(s) de brevet déposée(s) en (8) aux Etats-Unis d'Amérique

le (9) 23 mai 1986

sous le N° (10) 866.813

au nom de (11) l'inventeur

élit(élisent) domicile pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg

35, boulevard Royal

solicite(nt) la délivrance d'un brevet d'invention pour l'objet décrit et représenté dans les annexes susmentionnées, avec ajournement de cette délivrance à 6 mois.

Le déposant / mandataire:

II. Procès-verbal de Dépôt

La susdite demande de brevet d'invention a été déposée au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes, Service de la Propriété Intellectuelle à Luxembourg, en date du: 22 mai 1987

à 15 heures

Pr. le Ministre de l'Économie et des Classes Moyennes,
p. d.

Le chef du service de la propriété intellectuelle,

A 68007

EXPLICATIONS RELATIVES AU FORMULAIRE DE DÉPÔT

(1) s'il y a lieu "Demande de certificat d'addition au brevet principal, à la demande de brevet principal No. du" - (2) inscrire les nom, prénom, profession, adresse du demandeur, lorsque celui-ci est un particulier ou les dénomination sociale, forme juridique, adresse du siège social, lorsque le demandeur est une personne morale - (3) inscrire les nom, prénom, adresse du mandataire agréé, conseil en propriété industrielle, muni d'un pouvoir spécial, s'il y a lieu: "représenté par agissant en qualité de mandataire" - (4) date de dépôt en toutes lettres - (5) titre de l'invention - (6) inscrire les noms, prénoms, adresses des inventeurs ou l'indication "(voir) désignation séparée (suivra)". lorsque la désignation se fait ou se fera dans un document séparé, ou encore l'indication "ne pas mentionner", lorsque l'inventeur signe ou signera un document de non-mention à joindre à une désignation séparée présente ou future - (7) brevet, certificat d'addition, modèle d'utilité, brevet européen (CBE), protection internationale (PCT) - (8) Etat dans lequel le premier dépôt a été effectué ou, le cas échéant, Etats désignés dans la demande européenne ou internationale prioritaire - (9) date du premier dépôt - (10) numéro du premier dépôt complet, le cas échéant, par l'indication de l'office receveur CBE/PCT - (11) nom du titulaire du premier dépôt - (12) adresse du domicile effectif ou élu au Grand-Duché de Luxembourg - (13) 2, 6, 12 ou 18 mois - (14)

Brevet N°

8689

du 22 mai 1987

Titre délivré

GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG



Monsieur le Ministre
de l'Économie et des Classes Moyennes
Service de la Propriété Intellectuelle
LUXEMBOURG

Demande de Brevet d'Invention

I. Requête

La société dite: BRISTOL-MYERS COMPANY, 345 Park Avenue, (2)
NEW YORK, N.Y. 10154, Etats-Unis d'Amérique, représentée par
Monsieur Jacques de Muyser, agissant en qualité de mandataire (3)

dépose(nt) ce vingt-deux mai 1987 quatre-vingt sept (4)
à 15 heures, au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes, à Luxembourg:

1. la présente requête pour l'obtention d'un brevet d'invention concernant:
"Composés dérivés de l'imidazoquinolinyléther, et leur (5)
procédé de préparation."

2. la description en langue française de l'invention en trois exemplaires;

3. // planches de dessin, en trois exemplaires;

4. la quittance des taxes versées au Bureau de l'Enregistrement à Luxembourg, le 22 mai 1987 ;

5. la délégation de pouvoir, datée de _____ le _____ ;

6. le document d'ayant cause (autorisation);

déclare(nt) en assumant la responsabilité de cette déclaration, que l'(es) inventeur(s) est (sont): (6)

- voir désignation séparée: pas à mentionner

revendique(nt) pour la susdite demande de brevet la priorité d'une (des) demande(s) de (7)
brevet déposée(s) en (8) aux Etats-Unis d'Amérique

le (9) 23 mai 1986

sous le N° (10) 866.813

au nom de (11) l'inventeur

élit(élisent) domicile pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg

35, boulevard Royal (12)

sollicite(nt) la délivrance d'un brevet d'invention pour l'objet décrit et représenté dans les annexes susmentionnées,

avec ajournement de cette délivrance à 6 mois. (13)

Le déposant / mandataire: (14)

II. Procès-verbal de Dépôt

La susdite demande de brevet d'invention a été déposée au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes,
Service de la Propriété Intellectuelle à Luxembourg, en date du: 22 mai 1987

à 15 heures

Pr. le Ministre de l'Économie et des Classes Moyennes,

p. d.

Le chef du service de la propriété intellectuelle,

A 68007

EXPLICATIONS RELATIVES AU FORMULAIRE DE DÉPÔT.

(1) s'il y a lieu "Demande de certificat d'addition au brevet principal, à la demande de brevet principal N° _____ du _____" - (2) inscrire les nom, prénom, profession, adresse du demandeur, lorsque celui-ci est un particulier ou les dénomination sociale, forme juridique, adresse du siège social, lorsque le demandeur est une personne morale - (3) inscrire les nom, prénom, adresse du mandataire agréé, conseil en propriété industrielle, muni d'un pouvoir spécial, s'il y a lieu, "représenté par _____ agissant en qualité de mandataire" - (4) date de dépôt en toutes lettres - (5) titre de l'invention - (6) inscrire les noms, prénoms, adresses des inventeurs ou l'indication "(voir) désignation séparée (suivra)" lorsque la désignation se fait ou se fera dans un document séparé, ou encore l'indication "ne pas mentionner" lorsque l'inventeur signe ou signera un document de non-mention à joindre à une désignation séparée présente ou future - (7) brevet, certificat d'addition, modèle d'utilité, brevet européen (CBE), protection internationale (PCT) - (8) Etat dans lequel le premier dépôt a été effectué ou, le cas échéant, Etats désignés dans la demande européenne ou internationale prioritaire - (9) date du premier dépôt - (10) numéro du premier dépôt complété, le cas échéant, par l'indication de l'office receveur CBE/PCT - (11) nom du titulaire du premier dépôt - (12) adresse du domicile effectif ou enu au Grand-Duché de Luxembourg - (13) 2, 6, 12 ou 18 mois - (14)

REVENDEICATION DE LA PRIORITE

de la demande de brevet / ~~du modèle de brevet~~

~~En~~ Aux Etats-Unis d'Amérique

Du 23 mai 1986 (No. 866.813)

Mémoire Descriptif

déposé à l'appui d'une demande de

BREVET D'INVENTION

au

Luxembourg

au nom de : BRISTOL-MYERS COMPANY

NEW YORK, N.Y. 10154 (Etats-Unis d'Amérique)

pour : "Composés dérivés de l'imidazoquinolinyléther, et leur
procédé de préparation."

La présente invention se rapporte d'une manière générale aux dérivés d'imidazoquinolinyléther.

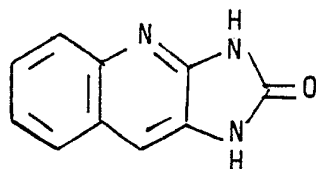
Elle vise également le procédé de préparation de ces dérivés.

Plus précisément, cette invention a pour objet des composés carbonés hétérocycliques possédant des propriétés de médicament et affectant la biologie, ainsi que leur préparation et utilisation.

Cette invention a en particulier pour objet une série de nouveaux composés dérivés de 2,3-dihydro-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]quinolinyléther qui sont des inhibiteurs de phosphodiesterase, des agents empêchant l'agrégation des plaquettes sanguines et des agents cardiotoniques. Selon la nomenclature classique, la structure hétérocyclique de base s'apparente à une structure de 1,3-dihydro-2H-imidazo[4,5-b]quinolin-2-one.

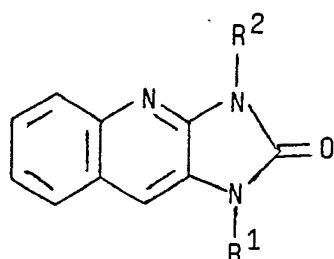
Si l'on considère cette classe de structure, relativement peu de 1,3-dihydro-2H-imidazo[4,5-b]quinolin-2-ones sont connues de la demanderesse, et on peut se référer à la littérature chimique suivante qui illustre l'état de la technique.

Kozak et autres, Bull. Intern. Acad. Polonaise, 1930A, 432-438 (Chem. Abs., 25, 5400) décrivent le composé non substitué de 1,3-dihydro-2H-imidazo[4,5-b]-quinolin-2-one de formule (1).



(1)

Musial, Roczniki Chem., 1951, 25, 46-52 (Chem. Abs.,
 5 1953, 47, 4885f) a synthétisé des dérivés 1,3 de (1) comme
 illustré par la formule (2).

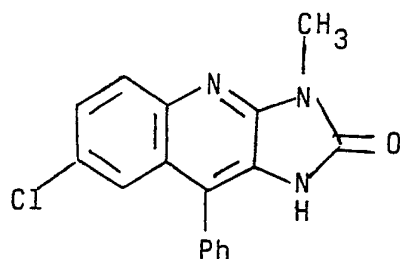


(2)

$R^1 = \text{Br}, \text{NO}_2, \text{NH}_2$

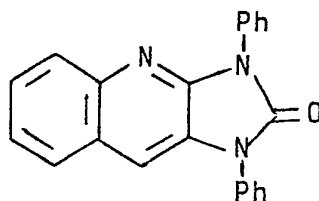
$R^2 = \text{H}, \text{Br}$

15 Fryer et autres, J. Org. Chem., 1977, 42, 2212-2219
 décrivent le composé 3,7,9-trisubstitué de formule (3).



(3)

Reid et autres, Chem. Ber., 1956, 89, 2684-2687
 25 décrivent la synthèse du dérivé 1,3-diphényle de formule (4).

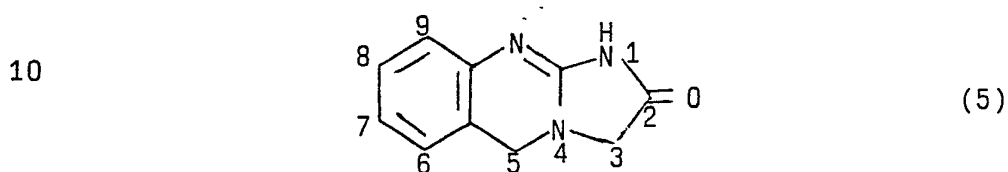


(4)

30

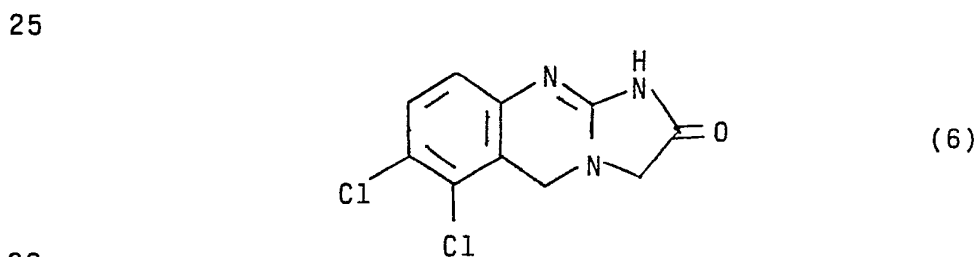
Aucune utilité pharmacologique n'est donnée pour les structures de 1,3-dihydro-2H-imidazo[4,5-b]quinolin-2-one décrites dans les documents ci-dessus qui sont d'une nature chimique.

5 Divers dérivés de l'hétérocycle de tétrahydroimidazo-[2,1-b]quinazolin-2-one (5) ont été étudiés pour leur inhibition plaquettaire et leurs propriétés cardiotoniques.

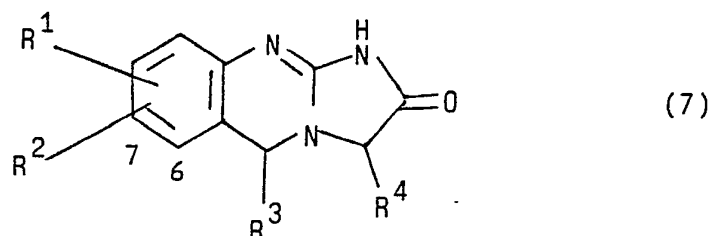


Par exemple :

15 Beverung, Jr. et autres, brevet américain N° 3 932 407 décrivent une série de composés utiles comme agents broncho-dilatateurs et/ou d'antihypertension et/ou empêchant l'agrégation plaquettaire, de la classe de la tétrahydroimidazo[2,1-b]-quinazolin-2-one. L'anagrélide (6), qui
20 est un corps particulièrement préféré de la série décrite par Beverung Jr. et autres, a été étudié d'une manière extensive, par exemple par J. S. Fleming et autres, New Drugs Annual: Cardiovascular Drugs, Raven Press, pages 277-294, New York (1983).



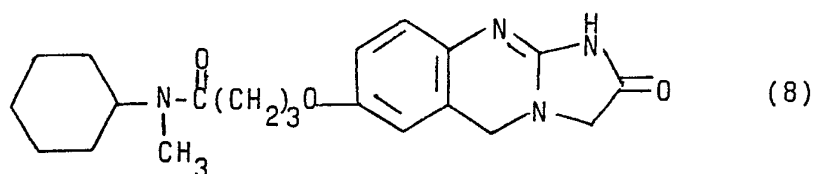
30 Chodnekar et autres, brevet américain N° 4 256 748, décrivent une série de tétrahydroimidazo[2,1-b]quinazolin-2-ones de formule (7) comme inhibiteurs de l'agrégation des plaquettes sanguines et comme possédant une activité
35 cardiotonique.



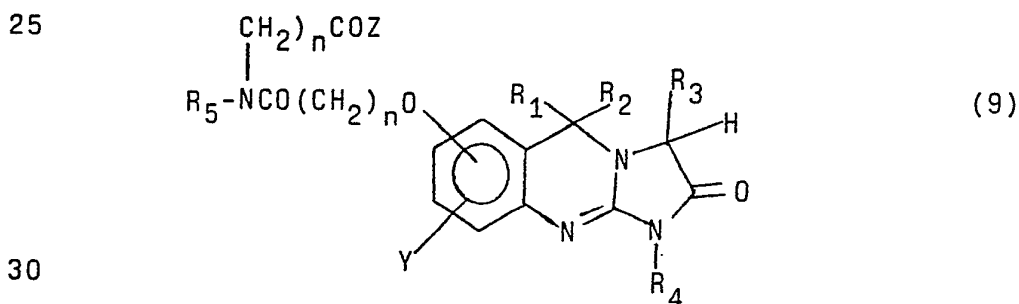
5 Parmi les composés représentatifs cités par
 Chodneker, on peut citer RO 15-2041 ($R^4=CH_3$, $R^3=H$, $R^2=6-CH_3$,
 $R^1=7-Br$) et RO 13-6438, ($R^4=CH_3$, $R^3=H$, $R^2=6-CH_3$, $R^1=H$).

10 Jones et autres, brevet américain N° 4 490 371 ont
 décrit une autre série de dérivés de tétrahydroimidazo-
 [2,1-b]quinazolin-2-one comme inhibiteurs de phospho-
 diestérase AMP cyclique utiles comme agents thrombogènes.
 Parmi les composés décrits, on peut citer l'amide de la
 formule (8) ci-après, identifié dans la technique par
 RS82856.

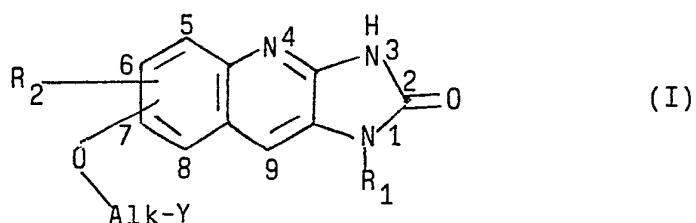
15



20 Jones et autres, demande de brevet européenne
 N° 153152 décrivent en outre des tétrahydroimidazo[2,1-b]-
 quinazolin-2-ones de formule (9) et constituant des
 inhibiteurs de phosphodiésterase AMP cyclique. utiles
 comme agents antithrombogènes.



D'une manière générale, la présente invention a pour objet une nouvelle série de dérivés de 2,3-dihydro-2-oxo-imidazo [4,5-b] quinolinyle possédant des propriétés pharmacologiques valables qui les rendent particulièrement utiles comme agents cardiotoniques et/ou inhibiteurs de phosphodiesterase et d'agrégation plaquettaire chez les mammifères. La formule I illustre les composés de cette invention et le système de numérotation du noyau utilisé dans cette formule.



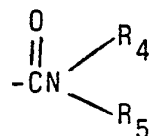
Dans la formule précédente :

R_1 est hydrogène, alcoyle inférieur, benzyle;

R_2 est hydrogène, halogène, alcoyle inférieur, alcoxy inférieur;

Alk est une chaîne alcoylène ramifiée ou non ramifiée de 1 à 8 atomes de carbone;

Y est hydroxyle et ses esters formés avec un acide alcanoïque de 1 à 6 atomes de carbone ou un acide arylalcanoïque de 7 à 12 atomes de carbone, alcoxy dans lequel avec Alk le nombre d'atomes de carbone est compris entre 2 et 10, oxo formant une cétone, di-(alcoyle inférieur)amino, $-CO_2H$, $-CO_2R_3$ où R_3 est alcoyle inférieur;

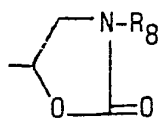


où R_4 est hydrogène, alcoyle inférieur

benzyle, cyclohexyle, $-(CH_2)_nCO_2R_6$ où n est un nombre entier compris entre 1 et 8 et la chaîne alcoylène $(CH_2)_n$ est non ramifiée ou

ramifiée et R_6 est hydrogène ou alcoyle inférieur; R_5 est hydrogène, alcoyle inférieur, benzyle, adamantanamyle, cycloalcoyle de 3 à 7 atomes de carbone où le noyau cycloalcoyle est non substitué ou substitué par alcoyle inférieur ou alcoxy inférieur; R_4 et R_5 sont réunis ensemble pour former la morpholinyle, la pipéridinyle facultativement substituée par $-CO_2R_7$ où R_7 est hydrogène ou alcoyle inférieur, la 4-phénylpipérazinyle où le groupe phényle est non substitué ou indépendamment substitué par jusqu'à 2 halogènes ou groupes alcoxy inférieur ou alcoyle inférieur;

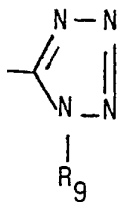
15

où R_8 est alcoyle inférieur;

20

-CHCH₂NH- R_8 où R_8 est alcoyle inférieur;

25

où R_9 est alcoyle inférieur,

30

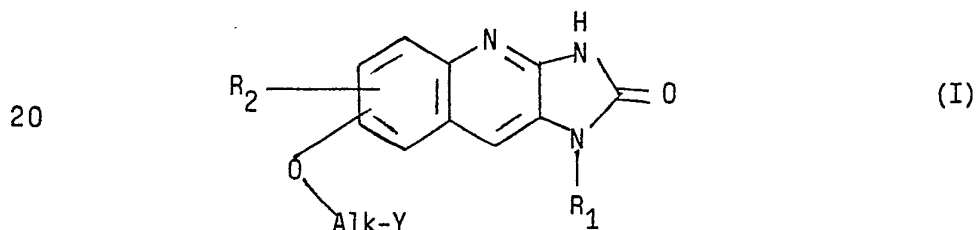
cycloalcoyle de 5 à 7 atomes de carbone;
 $-SO_2$ -phényle où le groupe phényle est non substitué ou indépendamment substitué par jusqu'à 2 halogènes ou groupes alcoyle inférieur ou alcoxy inférieur.

L'invention, suivant un autre aspect, se rapporte aux compositions pharmaceutiquement acceptables comprenant un composé de formule I combiné avec au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable. Selon encore un autre aspect,

35

l'invention se rapporte à une méthode d'inhibition de la phosphodiesterase et de l'agrégation plaquettaire chez les mammifères, laquelle méthode consiste à administrer une quantité thérapeutiquement efficace d'un composé de formule I ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé à un mammifère ayant besoin d'un tel traitement. Selon un aspect supplémentaire, l'invention vise une méthode pour augmenter l'activité inotrope du coeur qui consiste à administrer une quantité thérapeutiquement efficace d'un composé de formule I ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé à un mammifère ayant besoin d'un tel traitement. L'invention vise également un procédé de préparation des composés de formule I ci-dessus, mais on décrira ci-après d'une manière détaillée la présente invention.

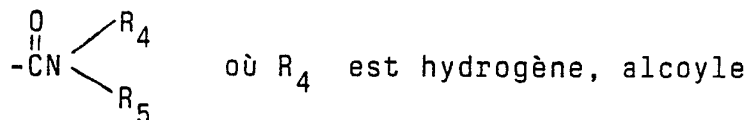
Les composés selon cette invention sont ceux répondant à la formule I



dans laquelle :

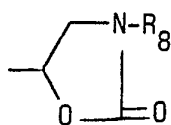
- 25 R_1 est hydrogène, alcoyle inférieur, benzyle;
 R_2 est hydrogène, halogène, alcoyle inférieur, alcoxy inférieur;
 Alk est une chaîne alcoylène ramifiée ou non ramifiée de 1 à 8 atomes de carbone;
 30 Y est hydroxyle et ses esters formés avec un acide alcanoïque de 1 à 6 atomes de carbone ou un acide arylalcanoïque de 7 à 12 atomes de carbone, alcoxy où avec Alk le nombre d'atomes de carbone est compris entre 2 et 10, oxo formant

une cétone, di-(alcoyl inférieur)amino, $-\text{CO}_2\text{H}$,
 $-\text{CO}_2\text{R}_3$ où R_3 est alcoyle inférieur;



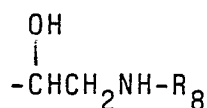
5 inférieur, benzyle, cyclohexyle, $-(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{R}_6$
 où n est un nombre entier compris entre
 1 et 8 et la chaîne alcoylène $(\text{CH}_2)_n$ est non
 ramifiée ou ramifiée et R_6 est hydrogène ou
 alcoyle inférieur ; R_5 est hydrogène, alcoyle
 10 inférieur, benzyle, adamantanamyle, cycloalcoyle
 de 3 à 7 atomes de carbone où le noyau cyclo-
 alcoyle est non substitué ou substitué par
 alcoyle inférieur ou alcoxy inférieur; R_4 et
 R_5 sont réunis ensemble pour former la
 morpholinyle, la pipéridinyle facultativement
 15 substituée par- CO_2R_7 où R_7 est hydrogène ou
 alcoyle inférieur, la 4-phénylpipérazinyle où
 le groupe phényle est non substitué ou indé-
 pendamment substitué par jusqu'à 2 halogènes
 ou groupes alcoyle inférieur ou alcoxy inférieur;

20

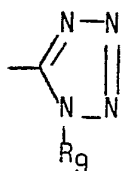


où R_8 est alcoyle inférieur;

25



où R_8 est alcoyle inférieur;



où R_9 est alcoyle inférieur,

30

cycloalcoyle de 5 à 7 atomes de carbone;
 $-\text{SO}_2$ -phényle où le groupe phényle est non

substitué ou indépendamment substitué par
jusqu'à 2 halogènes, ou groupes alcoxy inférieur
ou alcoyle inférieur;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable dudit composé.

5 Il faut comprendre que, telles qu'utilisées présente-
ment, les limitations de la formule I sont définies comme
suit :

Le terme "halogène" ou "halo" englobe le fluor,
l'iode et plus préférentiellement le brome et le chlore.

10 Le terme "alcoyle inférieur" signifie une chaîne
hydrocarbonée saturée ramifiée ou non ramifiée contenant de
1 à 4 atomes de carbone; plus particulièrement, un groupe
méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, butyle
secondaire et tert.-butyle. Les termes "alcoyle de 1 à
15 4 atomes de carbone" et "alcoyle inférieur" sont utilisés
d'une manière interchangeable et des termes spécifiques ou
particuliers peuvent être représentés par des symboles
classiques, c'est-à-dire $\text{Me} = \text{CH}_3$, $\text{Et} = \text{C}_2\text{H}_5$ etc.

L'expression "alcoxy inférieur" englobe les éthers
20 contenant de 1 à 4 atomes de carbone comme défini pour
alcoyle, et tels que le groupe méthoxy, éthoxy, isopropoxy,
tert.-butoxy, et analogues.

Le terme "Alk" est dérivé d'une chaîne hydrocarbonée
saturée de 1 à 8 atomes de carbone qui est ramifiée ou non
25 ramifiée, dans laquelle, lorsqu'un carbone terminal est
attaché à l'oxygène de l'éther et que le substituant "Y"
est un radical hydroxyle ou oxo formant une cétone, un
carbone terminal différent lui est attaché. Ainsi, le
substituant "Y" peut être attaché au même carbone que
30 l'oxygène de l'éther à moins que "Y" soit hydroxy ou oxo
formant une cétone.

Le terme " $-(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{R}_6$ " englobe des esters alcoyle
inférieur d'acide carboxylique-alcoyle, dans lequel la
chaîne alcoylène " $-(\text{CH}_2)_n-$ " constitue un radical divalent

dérivant d'un alcane ramifié ou non ramifié de 1 à 8 atomes de carbone.

Les expressions "cycloalcoyle de 3 à 7 atomes de carbone" et "cycloalcoyle de 5 à 7 atomes de carbone" comprennent un noyau aliphatique saturé contenant le nombre désigné d'atomes de carbone. De tels radicaux sont par exemple les radicaux cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle et cycloheptyle.

Le terme "-SO₂-phényle" signifie un groupe dans lequel phényle est non substitué ou possède un ou plusieurs substituants facultatifs choisis parmi le groupe comprenant halogène, alcoyle inférieur, alcoxy inférieur.

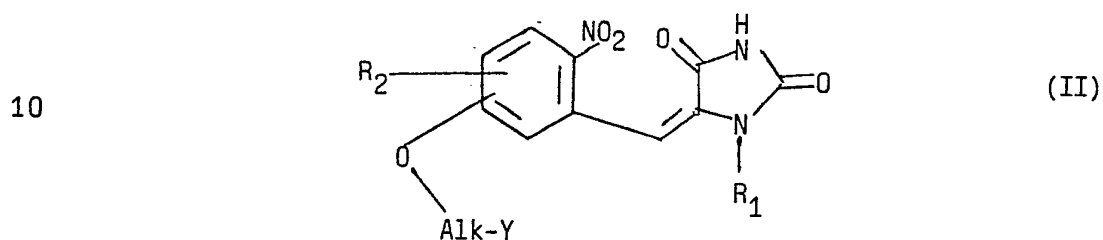
Le terme "hydroxyle" pour le substituant "Y" signifie une fonction alcool qui peut être transformée en un ester par réaction avec un acide carboxylique. Un tel acide peut être n'importe quel acide aliphatique ramifié ou non ramifié possédant de 1 à 6 atomes de carbone tel que, par exemple, l'acide formique, l'acide acétique, l'acide propanoïque, l'acide butyrique, l'acide pentanoïque, l'acide hexanoïque ou n'importe quel isomère de ces acides qui possède jusqu'à 6 atomes de carbone et est totalement saturé. En outre, l'acide carboxylique peut être un acide carboxylique aryle possédant de 7 à 12 atomes de carbone. Des acides représentatifs sont l'acide benzoïque, l'acide phénylacétique, l'acide 3-phénylpropionique, l'acide 4-phénylbutyrique, l'acide 6-phénylhexanoïque ou analogues.

Le terme "alcoxy" lorsqu'il est utilisé pour le substituant "Y" signifie, en combinaison avec "Alk" un groupe alcoyloxoalcoyle dans lequel le nombre total d'atomes de carbone est compris entre 2 et 10 et peut être facultativement ramifié lorsque le nombre d'atomes de carbone est égal à 3 ou plus. Des exemples de tels groupes sont le méthoxyméthyle, l'éthoxyméthyle, l'éthoxyéthyle, le propoxyéthyle, l'isopropoxyéthyle, le n-heptyloxyéthyle, le n-butoxybutyle, l'isobutoxybutyle, le n-heptyloxybutyle

ou analogues.

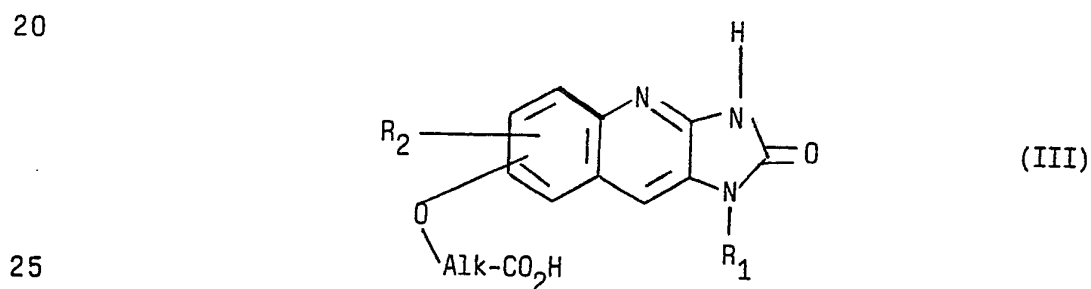
Conformément à la présente invention, les composés caractérisés par la formule I et les sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptables de ces composés sont obtenus à l'aide d'un procédé consistant à :

(a) réduire une hydantoïne substituée de formule II



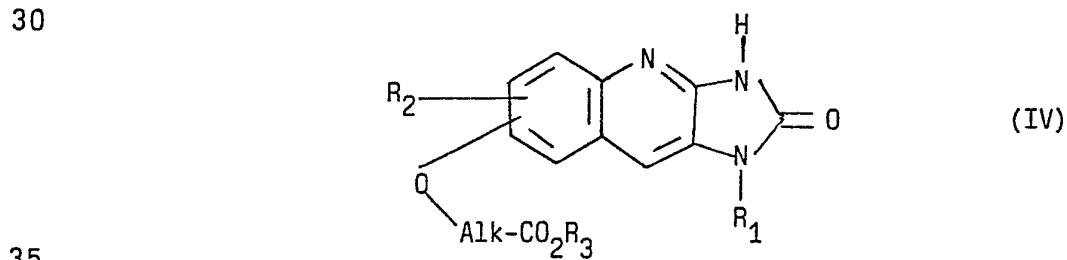
15 dans laquelle Alk, R_1 , R_2 et Y sont définis comme ci-dessus, et à traiter le matériau réduit si nécessaire avec un oxydant tel que l'iode, ou

(b) convertir un composé de formule III



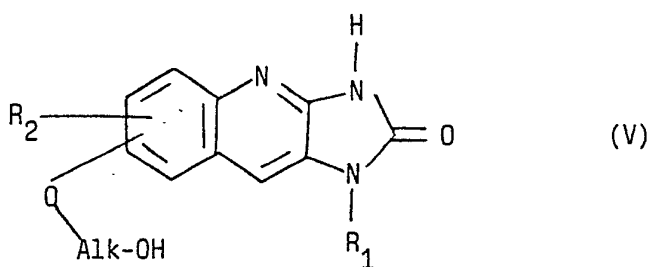
dans laquelle Alk, R_1 et R_2 sont définis comme ci-dessus, en un amide ou ester de formule I, ou

(c) hydrolyser un composé de formule IV



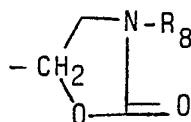
dans laquelle Alk, R_1 et R_2 sont comme définis ci-dessus et R_3 est alcoyle inférieur, en un composé de formule I dans laquelle Y est $-CO_2H$ caractérisé par la formule III;

- 5 (d) traiter un composé de formule V



dans laquelle Alk, R_1 et R_2 sont comme définis ci-dessus avec un acide alcanoïque de 1 à 6 atomes de carbone ou un acide arylalcanoïque de 7 à 12 atomes de carbone pour produire son ester;

- 15
- (e) réduire un composé de formule I dans laquelle Y est un oxo formant une cétone en l'alcool correspondant;
- 20
- (f) convertir un composé de formule I dans laquelle Y est



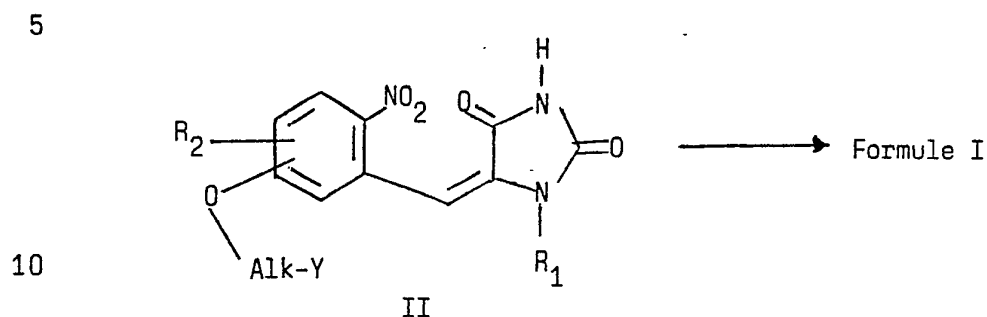
en l' amino alcool correspondant dans lequel Y

- 25
- est $-CH(OH)CH_2NH-R_8$;

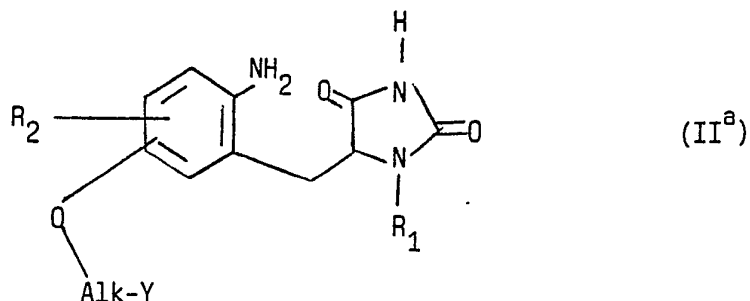
- (g) et à convertir la base libre d'un composé de formule I en un sel pharmaceutiquement acceptable si on le désire.

30 Les schémas réactionnels illustrant le procédé de la présente invention pour préparer des composés de formule I sont donnés ci-après.

Schéma 1 - (a) réduction d'une hydantoïne substituée de formule II et traitement du matériau réduit avec un oxydant

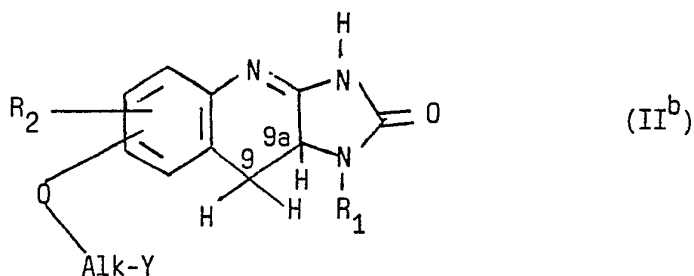


La réduction est réalisée par des méthodes chimiques ou catalytiques classiques. Par exemple, les hydantoïnes de formule II peuvent être chimiquement réduites par traitement avec de l'acide iodhydrique et du phosphore rouge selon le procédé de Kozak et autres (voir supra). L'hydrogénation catalytique est particulièrement préférée et accomplie avec un catalyseur de métal de transition, préférablement palladium sur carbone, dans un solvant inerte réactionnel approprié tel que le diméthylformamide (DMF). La réduction est réalisée à la température ambiante et lorsque l'hydrogénation est pratiquement complète, le mélange réactionnel est tiédi et filtré ou facultativement chauffé jusqu'à environ 100°C pendant une période de 1 à 4 heures avant filtration. Dans quelques cas, le matériau résiduel (obtenu par concentration du filtrat) consiste de façon prédominante du produit désiré de formule I qui est produit facilement par cyclisation et aromatisation pour donner le système de noyau de quinoline fusionné. Dans d'autres cas, le matériau résiduel consiste de façon prédominante de l'amino cétone non cyclisée de formule II^a



5 dans laquelle R_1 , R_2 , Alk et Y sont comme définis ci-dessus, ou de l'intermédiaire de 1,3,9,9a-tétrahydroquinoline de formule II^b résultant de la cyclisation de II^a,

10



20 dans laquelle R_1 , R_2 , Alk et Y sont comme définis ci-dessus. Dans d'autres cas, le matériau résiduel comprend d'une façon prédominante un mélange d'intermédiaires de formule II^a, II^b en même temps que le produit désiré de formule I.

25 Sans être lié par la théorie, on pense que la transformation de la nitro-hydantoïne de formule II en le produit de formule I implique la réduction du groupe nitro et de la double liaison oléfinique en l'amine correspondante de formule II^a. La cyclisation du noyau suit ou se produit simultanément

30 au composé de formule I ou à l'intermédiaire de 1,3,9,9a-tétrahydroquinoline de formule II^b qui est aromatisé par déshydrogénation. Dans les cas où la réaction est incomplète, le matériau résiduel est traité avec un oxydant tel que l'iode dans un solvant d'alcanol tel que le méthanol ou un solvant inerte tel que le diméthylformamide, l'acétonitrile

ou analogue à la température de reflux. Dans ces conditions, la cyclisation des amines de formule II^a en les intermédiaires de tétrahydroquinoline de formule II^b avec oxydation de ces derniers en les dérivés désirés de 2,3-dihydro-2-oxo-1H-imidazo [4,5-b] quinolinylléther de formule I, est effectuée. Les composés de formule II^a et II^b avec les nitrohydantoïnes de formule II sont considérés comme faisant partie de la présente invention. Lorsque l'iode est utilisé, le produit de formule I est isolé sous la forme de base en traitant le mélange réactionnel avec du thiosulfate de sodium aqueux et du carbonate de métal alcalin tel que le carbonate de sodium.

Dans le cas des composés de formule II où Y est CO₂R₃, le changement en ester peut avoir lieu si un solvant d'alcanol est utilisé dans la phase d'oxydation. Par exemple, lorsque du méthanol est utilisé et que "R₃" n'est pas méthyle, le produit de formule I peut comprendre un mélange du "R₃" et des esters méthylés, ces derniers étant généralement prédominants. Les esters de formule II (Y est CO₂R₃) sont classiquement transformés en acides correspondants par hydrolyse avec une base. Dans le cas des composés de formule II dans lesquels Y est CO₂H, l'estérification peut avoir lieu dans des conditions acides relatives de la phase d'oxydation. Par exemple, l'oxydation du produit réduit de l'acide 4- [3-(2,4-dioxoimidazolidin-5-ylidène)méthyl] -4-nitrophénoxy] butanoïque avec de l'iode dans du méthanol donne du méthyl 4- [(2,3-dihydro-2-oxo-1H-imidazo [4,5-b] quinolin-7-yl)oxy] butanoate.

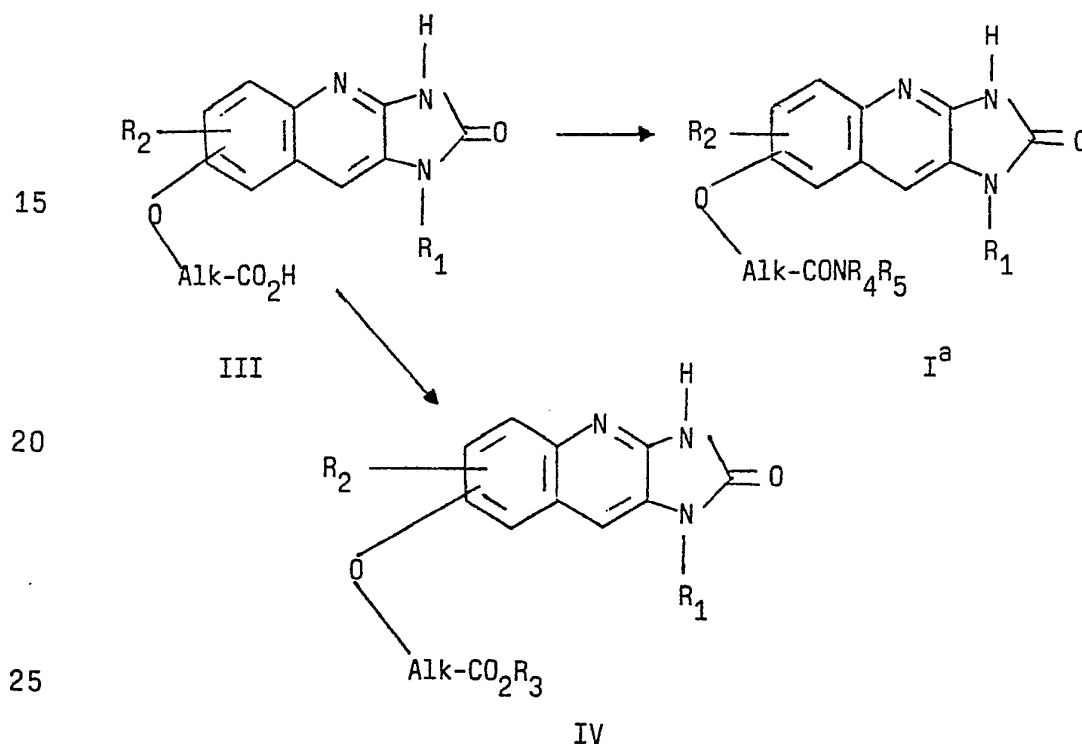
Dans le cas des composés de formule II dans lesquels Y est hydroxyle, le groupe alcool peut être protégé, si on le désire par un groupe de blocage convenable tel que 2-pyranyle ou par un ester d'acide dicarboxylique tel que l'acide acétique ou analogue. Lorsqu'un solvant d'alcanol tel que le méthanol est utilisé dans la phase d'oxydation à l'iode, l'ester de carboxylate est hydrolysé

pour donner le produit de formule I dans lequel Y est OH. Lorsque la rétention de l'ester carboxylate est désirée, un solvant inerte tel que l'acétonitrile est employé.

Dans le cas des composés de formule II où Y est oxo, le groupe cétone peut être protégé, si on le désire, par un groupe bloquant approprié tel que le 1,2-dihydroxyéthane pour former un 1,3-dioxolane.

Schéma 2 - (b) conversion d'un composé de formule III en un amide (I^a) ou ester (IV) de formule I

10



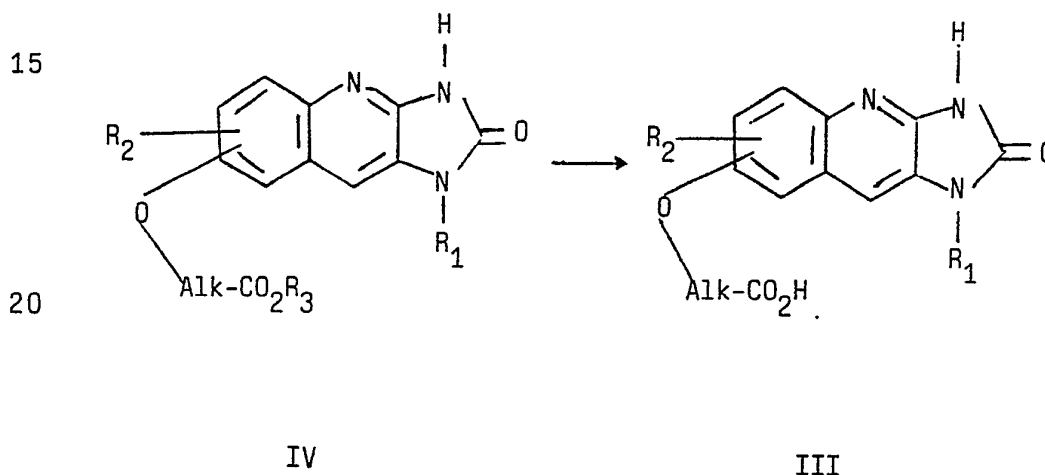
25

Le procédé est classiquement réalisé en utilisant des réactifs et des conditions bien connus. Ainsi, des amides sont formés en transformant les acides de formule III en le chlorure d'acide et ensuite en l'amide, comme décrit par Jones et autres, brevet américain N° 4 490 371 qui a été cité précédemment. Un procédé autre et préféré de formation de l'amide utilise les acides de formule III comme substrats et le diphénylphosphoryl-azide comme réactif

de couplage dans du diméthylformamide, suivant la méthode de S. Yamada et autres, J. Amer. Chem. Soc., 1972, 94, 6203-6205.

La réaction du chlorure d'acide d'un acide de formule I avec R_3OH où R_3 est alcoyle inférieur donne l'ester correspondant de formule I (Y est CO_2R_3) qui peut également être obtenu à partir des acides de formule III par d'autres méthodes communément utilisées, telles que l'estérification catalysée par acide.

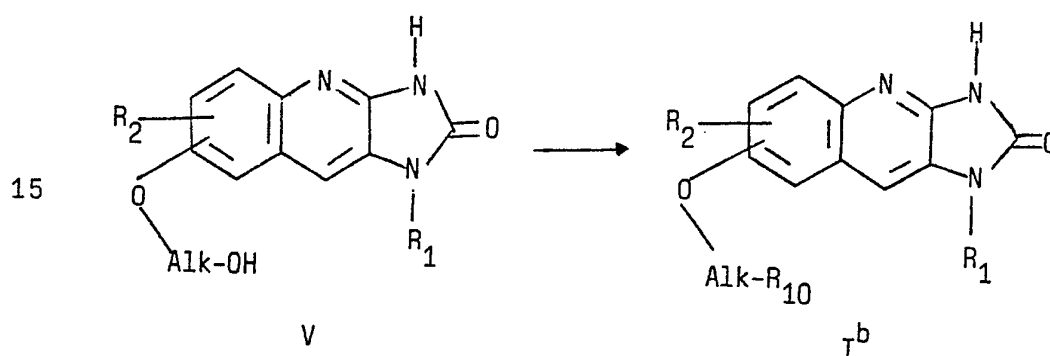
Schéma 3 - (c) hydrolyse d'un composé de formule IV donnant un composé de formule I où Y est $-CO_2H$ (caractérisé par la formule III)



L'hydrolyse d'un composé de formule IV pour donner l'acide correspondant est classiquement réalisée en utilisant des réactifs et des conditions bien connus; par exemple, on traite l'ester de formule IV avec une base forte pendant environ 0,5 à 24 heures à une température comprise entre 0° et 50°C. Les bases qui peuvent être utilisées pour effectuer cette réaction sont de préférence les bases de métal alcalin telles que l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium et analogues. Généralement, la réaction pourra se poursuivre pendant environ 2 heures à la

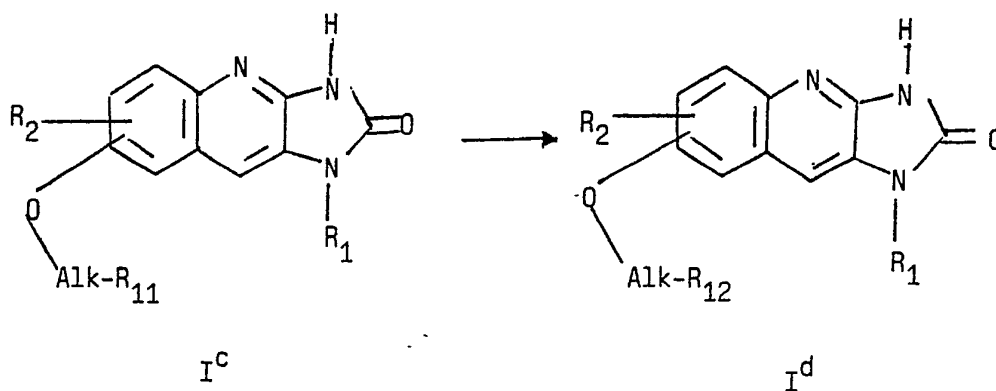
température ambiante pour donner un sel alcalin de l'acide qui peut être neutralisé, si on le désire, par acidification avec un acide tel que l'acide chlorhydrique pour donner l'acide libre.

- 5 Schéma 4 - (d) traitement d'un composé de formule V avec un acide alcanoïque de 1 à 6 atomes de carbone ou un acide arylalcanoïque de 7 à 12 atomes de carbone pour donner son ester (caractérisé par la formule I^b où R_{10} correspond au radical carboxylate de l'acide choisi)



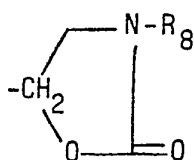
- 20 Le traitement d'un composé de formule V avec un acide pour donner un ester est effectué par des méthodes classiques. Par exemple, la réaction de la 1,3-dihydro-7-(3-hydroxypropoxy)-2H-imidazo[4,5-b]quinolin-2-one avec du chlorure de butyryle dans un solvant inerte tel que le tétrahydrofurane, le chloroforme, le dioxane, le diméthylformamide ou analogue, donne du méthyl 3-[(2,3-dihydro-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]quinolin-7-yl)oxo]propyl butanoate.

- 25 Schéma 5 - (e) réduction d'un composé de formule I où Y est un oxo formant une cétone (caractérisé par la formule I^c où R_{11} est oxo) pour donner l'alcool correspondant (caractérisé par la formule I^d dans laquelle R_{12} est OH)
- 30



La réaction est réalisée par des méthodes chimiques ou catalytiques classiques et de préférence avec du borohydrure de sodium dans un solvant inerte tel que le diméthylformamide.

En se référant au procédé ci-dessus" (f) conversion d'un composé de formule I dans lequel Y est



en l'amino alcool correspondant dans lequel Y est $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{NH}-\text{R}_8$, la réaction est réalisée par hydrolyse catalysée avec base (par exemple hydroxyde de sodium), du carbamate cyclisé.

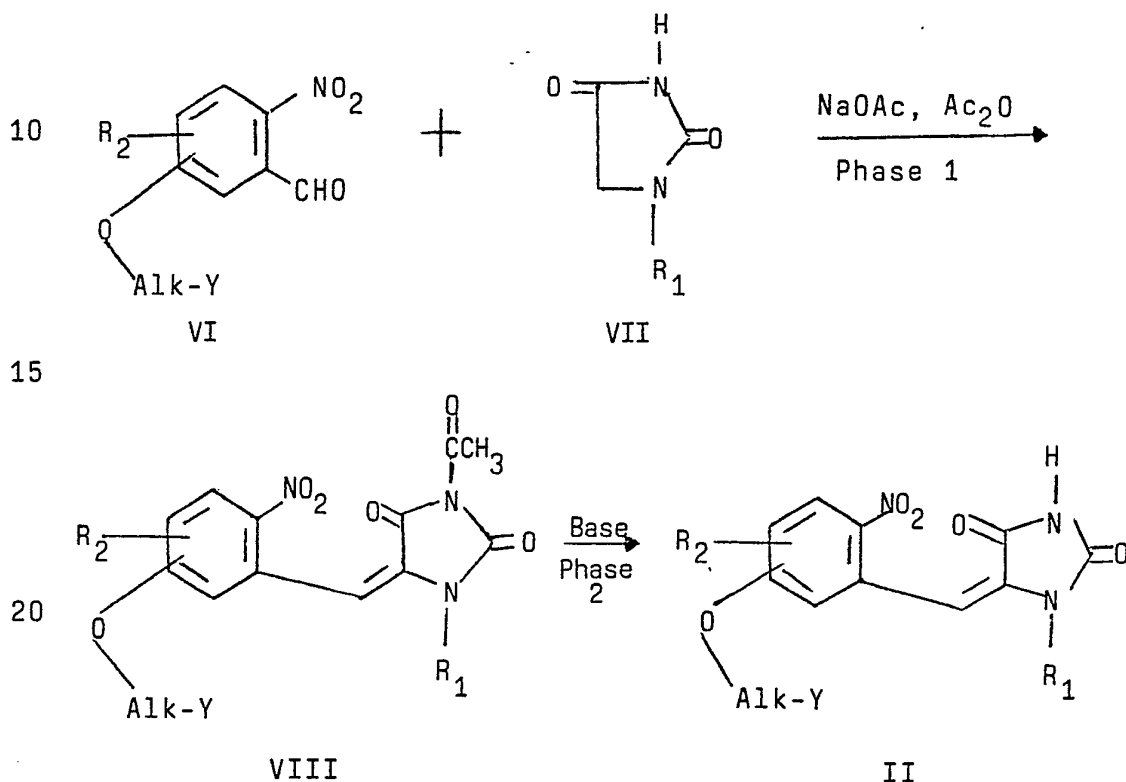
En se référant au procédé ci-dessus "(g) conversion de la base libre d'un composé de formule I en son sel pharmaceutiquement acceptable", des méthodes classiques sont utilisées. Par exemple, les sels pharmaceutiquement acceptables de formule I sont obtenus en traitant une base de formule I avec l'acide choisi de préférence en solution. Ils peuvent également être obtenus par métathèse ou traitement avec une résine échangeuse d'ions sous des conditions dans lesquelles l'anion d'un sel de la substance

de formule I est remplacé par un autre anion sous des conditions qui permettent la séparation de l'espèce désirée, tel que par précipitation à partir de la solution ou extraction dans un solvant, ou élution à partir de ou
5 rétention sur une résine échangeuse d'ions. Les sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptables de la présente invention sont ceux dans lesquels l'anion ne contribue pas d'une manière significative à la toxicité ou l'activité pharmacologique du sel et, comme tels, ils
10 sont des équivalents pharmacologiques des bases de formule I. Ils sont généralement préférés pour un usage médical. Dans certains cas, ils ont des propriétés physiques qui les rendent plus désirables pour un but de formulation pharmaceutique, telles que la solubilité, le manque
15 d'hygroscopicité, la compressibilité eu égard à la réalisation de comprimés et la compatibilité avec d'autres ingrédients avec lesquels la substance peut être utilisée pour des buts pharmaceutiques. Les acides pharmaceutiquement acceptables dans le but de former le sel des substances
20 de formule I comprennent les acides chlorhydrique, bromhydrique, iodhydrique, citrique, acétique, propionique, benzoïque, mandélique, sulfurique, phosphorique, nitrique, mucique, iséthionique, méthanesulfonique, éthanesulfonique, p-toluènesulfonique, palmitique, heptanoïque, et d'autres
25 acides.

Dans le cas de composés de formule I dans laquelle Y est $-CO_2H$, des sels de métaux pharmaceutiquement acceptables, en particulier les sels de métal alcalin ou de terre alcaline (de préférence sodium et potassium) sont
30 utiles et sont préparés par des techniques classiques telles que l'évaporation d'un mélange équimolaire de l'acide de formule I et de méthylate de sodium dans le méthanol.

Les hydantoïnes de formule II utilisées dans le procédé pour préparer les composés de formule I peuvent être préparées selon les méthodes décrites par Billek, Montash, 1961, 92, 352-360 (Chem. Abs., 1962, 56, 394b) illustrées par le schéma réactionnel suivant.

METHODE A



La méthode A implique la condensation d'un benzaldéhyde substitué de formule VI avec l'hydantoïne (VII) en présence d'acétate de sodium fondu dans de l'anhydride acétique à des températures élevées (par exemple 100-160°C). L'hydrolyse de l'intermédiaire N-acétyl (VIII) obtenu dans la phase 1 est réalisée de manière classique avec un hydroxyde de métal alcalin tel que l'hydroxyde de sodium pour donner l'hydantoïne de benzyldine de formule II.

Une méthode autre et préférée pour préparer les

5

METHODE 8



La réaction est réalisée d'une manière classique à la température ambiante en ajoutant le phosphonate (IX) à un équivalent molaire de sodium dissous dans un solvant d'alcanol tel que l'éthanol, ce après quoi on ajoute le benzaldéhyde (VI). Alternativement, du phosphonate (IX) peut être ajouté à une base organique telle que la triéthylamine dans un solvant tel que l'acétonitrile à la température ambiante. Une relativement courte période de temps est exigée pour achever la réaction (par exemple 0,5 à 2 heures) et l'hydantoïne (II) est isolée en concentrant le mélange réactionnel et en lavant le résidu avec de l'eau. Les dérivés d'hydantoïne de benzyldine (II) ainsi obtenus comprennent fréquemment un mélange d'isomères géométriques dans lesquels l'isomère prédominant possède un proton de vinyle (s'il est présent) qui résonne à un champ plus faible dans le spectre RMN. Dans le procédé de cette invention pour préparer des composés de formule I à partir des hydantoïnes (II), peu importe l'isomère qui est utilisé étant donné que la double liaison est réduite.

Jones et autres, (voir supra) qui a été cité précédemment, décrit la préparation de composés de formule VI dans laquelle Y est CO_2H (acide), CO_2R_3 (ester), et CONR_4R_5 (amide). En général le procédé consiste à alcoyler
5 l'hydroxy-2-nitrobenzaldéhyde approprié avec un bromoalcanoate, ce après quoi on procède à une hydrolyse alcaline de l'ester pour donner l'acide. Les amides de formule VI sont préparés par la méthode au chlorure acide de Jones et autres (voir supra) , ou de préférence par la méthode à l'anhydride
10 carbonique de Anderson et autres, J. Amer. Chem. Soc., 1967, 89, 5012-5017.

Les phosphonates de formule (IX) sont préparés par bromation de la R_1 -imidazolidine-2,4-dione appropriée et le couplage du produit avec du triéthylphosphite comme établi
15 dans la préparation typique suivante du diéthyl 1-méthyl-2,4-dioxoimidazolidine-5-phosphonate et des composés analogues.

Un mélange de 1-méthylimidazolidine-2,4-dione (202,5 g, 1,8 M) et d'acide acétique glacé (1L) fut chauffé à 90°C dans un bain d'huile. Un entonnoir de remplissage fut
20 chargé de brome (311,5 g, 100 mL, 1,95 M), et une petite quantité de brome fut introduite dans le mélange réactionnel. Après dissipation de la couleur orange, le restant du brome fut ajouté goutte à goutte suivant des proportions telles que la décoloration immédiate s'est produite. Après
25 achèvement de l'addition, le mélange fut agité à 90°C pendant 60 minutes, refroidi à la température ambiante et agité pendant toute la nuit. L'acide acétique fut décanté à partir d'un précipité blanc, concentré sous vide et le résidu combiné avec le précipité et mis en suspension dans
30 du diéthyléther (approximativement 2 L). Du triéthyl phosphite (295 g, 320 mL, 1,8 M) fut ajouté par portions avec agitation. Une réaction exothermique s'est produite et cette réaction a été contrôlée avec de l'eau du robinet pour refroidir le récipient réactionnel. On a ainsi obtenu une
35 solution qui, par agitation continue, a donné un précipité

blanc. Après repos pendant 60 minutes, le mélange fut versé dans du diéthyléther (4 L) et a été laissé au repos pendant toute la nuit. La filtration a donné du diéthyl-1-méthyl-2,4-dioxoimidazolidine-5-phosphonate (331,7 g, 75%),

5 P.F. 95-96°C. Un échantillon d'analyse cristallisé à partir de MeOH/Et₂O, avait un point de fusion de 95-95°C.

Analyse. Calculé pour C₈H₁₅N₂O₅P : C, 38,41; H, 6,04; N, 11,20. Trouvé : C, 38,22; H, 6,07; N, 11,04.

Les intermédiaires suivants de 5-phosphonate

10 'hydantoïne peuvent être préparés d'une manière analogue en substituant l'imidazolidine-2,4-dione appropriée à la 1-méthylimidazolidine-2,4-dione dans le processus ci-dessus

- diéthyl 2,4-dioxoimidazolidine-5-phosphonate,

P.F. 161-163°C, cristallisé à partir de l'éthanol,

15 -diéthyl 1-éthyl-2,4-dioxoimidazolidine-5-phosphonate,

- diéthyl 1-propyl-2,4-dioxoimidazolidine-5-

phosphonate,

- diéthyl 1-isopropyl-2,4-dioxoimidazolidine-5-

phosphonate,

20 - diéthyl 1-butyl-2,4-dioxoimidazolidine-5-phosphonate,

- diéthyl 1-iso-butyl-2,4-dioxoimidazolidine-5-

phosphonate,

- diéthyl 1-tert-butyl-2,4-dioxoimidazolidine-5-

phosphonate.

25 Comme décrit ci-dessus, les composés de formule I ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables possèdent des propriétés pharmacologiques qui les rendent particulièrement utiles comme inhibiteurs de phosphodiesterase, comme agents

30 empêchant l'agrégation des plaquettes sanguines et/ou comme agents cardiotoniques. En ce qui concerne ces derniers, les composés de l'invention renforcent sélectivement la force de contraction du myocarde par laquelle les ventricules du coeur pompent le sang dans la périphérie. Ainsi, les présents composés sont utiles dans le traitement prophylac-

35 tique ou curatif des états cardiaques, tels que

l'insuffisance myocardique où un accroissement de l'activité inotrope positive est désirable. Des composés préférés augmentent la force contractile sans accroissement indu des battements du coeur.

5 L'agrégation plaquettaire est considérée comme partie d'un mécanisme physiologique complexe pour la formation d'un thrombus dans le système vasculaire. Les phénomènes thromboemboliques, c'est-à-dire la formation de thrombus, sont impliqués dans l'hémostase et un certain nombre de
10 maladies chez les mammifères comprenant la thrombophlébite, la phlébothrombose, la thrombose cérébrale, la thrombose coronaire et la thrombose des vaisseaux rétinien. Une augmentation en propension pour l'agrégation plaquettaire, parfois appelée adhésion plaquettaire, est observée à la
15 suite des parturitions, des opérations chirurgicales telles que la chirurgie de pontage de l'artère coronaire, la transplantation d'organes, l'angioplastie, les implantations de prothèses formant valves pour le coeur, pour n'en citer que quelques-unes; et, dans les maladies du coeur
20 ischémiques, on peut citer l'athérosclérose, la sclérose multiple, les tumeurs intracrâniennes, le thromboembolisme et l'hyperlipémie; voir A. Poplawski et autres, J. Atherosclerosis Research, 8, 721 (1978). Ainsi, les composés de l'invention qui présentent des propriétés antithrombogènes
25 (inhibition de l'agrégation plaquettaire) et d'inhibition de la phosphodiesterase sont utiles pour la prévention ou le traitement d'états impliquant l'agrégation plaquettaire et la thrombose tels que décrits ci-dessus. La littérature se rapportant aux activités thérapeutiques et prophylactiques
30 des composés inhibant la phosphodiesterase est la suivante: S. M. Amer, "Cyclic Nucleotides as Targets for Drug design", Advances in Drug Research, Vol; 12, 1977, Academic Press Londres, pp 1-38; I. Weinryb et autres, J. Pharm. Sci., pp 1556-1567 (1972); S. M. Amer et autres, J. Pharm. Sci.,
35 Vol. 64, pp 1-37 (1975); et D. N. Harris et autres,

Enzyme Inhibitors As Drugs, McMillan & Co., Ed - M. Standler, pp. 127-146 (1980). Les présents composés sont considérés comme ayant un potentiel antimétastatique en vue de leurs propriétés d'inhibition des plaquettes.

5 Les propriétés pharmacologiques des composés de cette invention peuvent être démontrées par des essais biologiques classiques in vitro et in vivo, tels que ceux qui suivent.

Inhibition in vitro de l'Agrégation Plaquettaire

10 L'appareil de mesure de l'agrégation de Born (1), tel que modifié par Mustard et autres (2) fut utilisé pour établir l'activité in vitro des divers composés en ce qui concerne l'inhibition de l'agrégation plaquettaire induite par du collagène et du diphosphate d'adénosine (ADP). Un
15 plasma riche en plaquettes (PRP) fut séparé par centrifugation à partir de sang de lapin citré (3,8 %). De l'ADP suivant une concentration finale de 0,5 mcg/ml ou 0,05 ml d'une suspension de collagène, préparé suivant la méthode décrite par Evans et autres (3) fut utilisé pour induire
20 l'agrégation. Les divers composés testés furent dissous dans du diméthylsulfoxyde (DMSO), de sorte que 5 mcl ajoutés au plasma riche en plaquettes donnent la concentration désirée pour l'essai. Des essais témoins de véhicule furent faits et comparés avec l'agrégation induite dans le
25 plasma riche en plaquettes contenant diverses concentrations des composés d'essai. Des courbes de réponse de dose furent obtenues et les valeurs de Concentration Effective (EC₅₀) calculées. Dans cet essai, les valeurs EC₅₀ pour le dipyridamole, qui est un agent antithrombogène cliniquement utile, sont > 512 mcg/ml avec l'ADP et 245 mcg/ml
30 avec le collagène. Les résultats sont donnés dans le Tableau I ci-après pour divers composés de formule I.

(1) Born, G. V. R., J. Physiol., Londres, 162, 67P (1962).

(2) Mustard, J. F., Hegardt, B. Rowsell, H. C. et McMillan, R. L., J. Lab. Clin. Med., 64, 548 (1964).

5 (3) Evans G., Marian M. C., Packham, M. A., Nishizawa, E. E., Mustard, J. F. et Murphy, E. A., J. Exp. Med., 128, 877 (1968).

Inhibition de l'Agrégation Plaquettaire suivant une administration orale

Cet essai est parfois appelé dans la technique
10 "méthode Ex vivo", et fut initialement décrit par Fleming et autres, Arch. Int. Pharmacodyn. Ther., 199, 164 (1972). Brièvement parlant, l'essai est essentiellement réalisé comme suit.

Une mesure de l'agrégation est réalisée in vitro
15 comme décrit précédemment sur des échantillons de plasma riche en plaquettes obtenus à partir de rats dosés avec soit des composés d'essai soit le véhicule. Dans tous les cas, l'activité est déterminée 2 heures après que le médicament est administré oralement à des doses variées par gavage
20 sous la forme d'une suspension dans 0,9% d'eau plus quelques gouttes de Tween 20. L'activité du médicament est exprimée en valeurs ED_{50} (dose requise pour inhiber l'agrégation induite de 50%), calculées à partir de résultats obtenus sur des groupes de 10 animaux traités avec diverses doses
25 de composés d'essai comparativement à des groupes témoins séparés.

Dans cet essai, l' ED_{50} de dipyrïdamole est plus grande que 100 mg/kg et celle de l'anagrélide est de 4,9 mg/kg. Les résultats sont donnés dans le Tableau I ci-après pour
30 divers composés de formule I.

Inhibition de la Phosphodiesterase AMP cyclique

Cet essai est réalisé essentiellement comme décrit par Thompson et autres, Methods in Enzymology, 38, 205-212 (1974). Brièvement parlant, du monophosphate d'adénosine
35 cyclique marqué au tritium (cAMP) est incubé avec un enzyme

de phosphodiesterase (PDE) obtenu à partir de plaquettes humaines, qui transforme une partie du cAMP en 5'AMP, dans des tubes de culture. Cette réaction est terminée en immergeant les tubes dans un bain d'eau bouillante après
 5 quoi ils sont placés sur de la glace et un aliquot de venin de serpent est ajouté à chaque tube. Ceci, pendant une seconde incubation, transforme le 5'AMP en adénosine. Une résine échangeuse d'ions est ajoutée pour lier l'AMP cyclique restant. Les tubes sont centrifugés pour provoquer
 10 la sédimentation de la résine et une portion du liquide surnageant clair (qui contient de l'adénosine radioactive) est comptée dans un compteur à scintillations à liquide. L'activité d'inhibition de la phosphodiesterase cAMP d'un agent d'essai est déterminée par pré-incubation
 15 de la préparation d'enzyme PDE avec l'agent d'essai. Des valeurs de réponse de dose sont obtenues et l'activité de l'agent d'essai notée comme la concentration molaire (M) de l'agent d'essai inhibant 50% de l'activité de PDE (unités IC_{50}). Dans cet essai, la valeur IC_{50} de la milrinone, qui est un agent inotrope connu, est de 2×10^{-7} molaire.
 20 Les résultats sont donnés dans le Tableau I ci-après pour divers composés de formule I.

Activité Inotrope in vivo

Cet essai est réalisé sur des furets comme suit.

25 Des furets anesthésiés et attachés sont soumis à des instruments pour étudier les paramètres hémodynamiques aussi bien que la force contractile ventriculaire droite (RVCF) en utilisant un arceau formant jauge de contrainte ouverte du type Walton-Brodie ("Walton-Brodie open strain
 30 gauge arch"). Les médicaments sont administrés intraduodénalement sous la forme solutions dans du DMSO (1 mL ou moins) et les effets sur la force de contraction myocardique et d'autres paramètres sont mesurés pendant 60 minutes après dosage. Les changements de la force de contraction en
 35 réponse au traitement par le médicament sont exprimés en

termes de changement en pourcent à partir d'un prédosage témoin.

Dans cet essai, la milrinone produit une augmentation de 52% de RVCF à 3 mg/kg. Les résultats sont donnés
5 dans le Tableau II qui suit pour divers composés de formule I.

TABLEAU I

Inhibition agrégation plaquettaire
et Phosphodiesterase cAMP

Exemple ^a	Inhibition plaquettaire In vitro - PRP lapin EC ₅₀ (mcg/ml)		Ex vivo avec ADP ED ₅₀ (mg/kg)	Phospho- diesterase cAMP Plaquettes humaines IC ₅₀ (M)
	avec ADP	avec collagène		
4	0,3	0,1	3,4	5 x 10 ⁻⁹
6	>32	>32		6 x 10 ⁻⁷
8	>32	>32		5 x 10 ⁻⁹
9	>32	>32		8 x 10 ⁻⁷
7				7 x 10 ⁻⁸
10	0,02	0,006	4,4	4 x 10 ⁻⁷
11	0,6	0,08	15,7	7 x 10 ⁻⁶
13	0,3	0,03	>10	3 x 10 ⁻⁸
14	3	0,2		5 x 10 ⁻⁶
12	8	2,5		2 x 10 ⁻⁶
30	0,002	0,001	2,4	2 x 10 ⁻⁹
31	0,02	0,018	2,1	2 x 10 ⁻⁷
32	0,003	0,0008	3,8	2 x 10 ⁻⁹
27	0,06	0,03		5 x 10 ⁻⁷
22	0,007	0,002	6,2	3 x 10 ⁻⁹
23	0,03	0,005		3 x 10 ⁻⁵
33	0,002	0,0006	1,7	4 x 10 ⁻¹⁰
28	0,06	0,03		6 x 10 ⁻⁷
21	0,0025	0,0008	<3	5 x 10 ⁻¹⁰
24	0,04	0,03		2 x 10 ⁻⁸
25	4	0,8		2 x 10 ⁻⁶
16	0,05	0,02	4	1 x 10 ⁻⁹

TABLEAU 1 - Suite -

Exemple ^a	Inhibition plaquettaire In vitro - PRP lapin		Ex vivo avec ADP ED ₅₀ (mg/kg)	Phospho- diestérase cAMP IC ₅₀ (M)
	EC ₅₀ (mcg/ml) avec ADP	avec collagène		
18	0,015	0,0025	<10	3 x 10 ⁻⁸
19	0,07	0,009	8,3	7 x 10 ⁻⁷
15	0,1	0,007	>10	4 x 10 ⁻⁸
26	0,125	0,009		2 x 10 ⁻⁹
36	0,11	0,02	>10	4 x 10 ⁻⁹
35	0,07	0,03	4,3	1 x 10 ⁻⁹
34	1,5	0,4		3 x 10 ⁻⁷
41	3	7		6 x 10 ⁻⁸
42	6	0,4		7 x 10 ⁻⁸
43	>32	>32		3 x 10 ⁻⁷

a. voir exemples ci-après pour l'identification des composés.

TABLEAU II

Activité inotrope in vivo furet
changement pourcentage maximum
suivant administration intraduodénale

Exemple ^a	Dose (mg/kg)	Force contractile ventricule droit	Pression sanguine	Nombre d'animaux
4	3	3 $\pm$ 5	-3 $\pm$ 2	3
10	3	-9 $\pm$ 1	-14 $\pm$ 8	3
	0,3	9.0 $\pm$ 10	-14 $\pm$ 9	3
11	3	-10	-4	1
30	3	35 $\pm$ 2	-30 $\pm$ 2	2
30	0,3	41 $\pm$ 5	-27 $\pm$ 6	3
30	0,03	8 $\pm$ 2	-3 $\pm$ 0	2
31	3	3 $\pm$ 6	-36 $\pm$ 3	3
31	0,3	0 $\pm$ 6	-28 $\pm$ 5	3
32	0,3	18 $\pm$ 4	-27 $\pm$ 10	3
27	3	35	-24	1
22	0,3	29 $\pm$ 5	-26 $\pm$ 4	3
23	3	24	-16	1
33	0,3	27 $\pm$ 8	-34 $\pm$ 2	3
28	3	27	-12	1
21	3	26	-26	1
24	3	32	-19	1
16	3	6 $\pm$ 3	-10 $\pm$ 4	3
18	3	5	-8	1
15	3	2	-5	1
35	3	11 $\pm$ 5	-10 $\pm$ 8	3

a. Voir exemples ci-après pour l'identification
des composés.

Comme établi ci-dessus, un aspect de cette invention concerne une méthode thérapeutique pour inhiber la phosphodiesterase et l'agrégation plaquettaire chez les mammifères, laquelle consiste à administrer une quantité thérapeutiquement efficace d'un composé de formule I ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci à un mammifère qui nécessite un tel traitement. Un autre aspect de cette invention, comme décrit ci-dessus, concerne une méthode thérapeutique pour augmenter l'activité inotrope du coeur, laquelle consiste à administrer à un animal à sang chaud, incluant l'homme, qui exige un tel traitement, une quantité thérapeutiquement efficace d'un composé de formule I, de préférence un composé choisi parmi le groupe comprenant :

- le N-cyclohexyl-N-méthyl-4- [(2,3-dihydro-2-oxo-1H-imidazo [4,5-b] quinolin-7-yl)oxy] butanamide
- le N-cyclohexyl-N-méthyl-5- [(2,3-dihydro-2-oxo-1H-imidazo [4,5-b] quinolin-7-yl)oxo] pentanamide
- le N-cyclohexyl-5- [(2,3-dihydro-1-méthyl-2-oxo-1H-imidazo [4,5-b] quinolin-7-yl)oxy] -N-méthyl-pentanamide
- le N-cycloheptyl-N-méthyl-4- [(2,3-dihydro-2-oxo-1H-imidazo [4,5-b] quinolin-7-yl)oxy] butanamide
- le N-cycloheptyl-4- [(2,3-dihydro-1-méthyl-2-oxo-1H-imidazo [4,5-b] quinolin-7-yl)oxy] -N-méthylbutanamide
- le N-cycloheptyl-N-méthyl-5- [(2,3-dihydro-2-oxo-1H-imidazo [4,5-b] quinolin-7-yl)oxy] pentanamide
- le N-cycloheptyl-5- [(2,3-dihydro-1-méthyl-2-oxo-1H-imidazo [4,5-b] quinolin-7-yl)oxy-] N-méthylpentanamide
- le N-cyclohexyl-N- [4- [(2,3-dihydro-2-oxo-1H-imidazo [4,5-b] quinolin-7-yl)oxy] -1-oxobutyl] -glycine méthyl ester, et
- la 1- [4- [(2,3-dihydro-2-oxo-1H-imidazo [4,5-b] -quinolin-7-yl)oxy] 1-oxobutyl] pipéridine.

La dose utilisée dans les présentes méthodes thérapeutiques varie en fonction de la forme de l'administration, du composé particulier choisi, du sujet à tester et de l'effet désiré. Des doses efficaces appropriées chez les animaux sont de 0,5-30 mg/kg en poids du corps par voie orale et de 0,05-10 mg/kg en poids du corps par voie parentérale (généralement caractérisée par une injection sous-cutanée, intramusculaire et intraveineuse). On observera que la dose unitaire efficace chez l'homme peut varier de 0,1 à 30 mg et de préférence de 0,5 à 20 mg administrée une à trois fois par jour. Selon la pratique clinique classique, la dose efficace peut être déterminée en administrant un composé de formule I suivant une dose sensiblement moindre que la dose du composé que l'on pense être efficace, et ensuite en augmentant la dose suivant de petits incréments jusqu'à ce que l'effet désiré soit obtenu.

Pour mettre en oeuvre les méthodes thérapeutiques en question, l'ingrédient actif de formule I et ses sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptables sont de préférence administrés avec un support pharmaceutiquement acceptable et de telles compositions font partie de la présente invention. Des formes de dose convenables pour l'administration orale sont des comprimés, des poudres dispersibles, des granulés, des capsules, des sirops et des élixirs. Des exemples de formes de dose pour administration parentérale sont des solutions, des suspensions, des dispersions, des émulsions et analogues. Les compositions pour l'utilisation orale peuvent contenir un ou plusieurs adjuvants classiques, tels que des agents édulcorants, des arômes, des agents colorants et des agents de conservation, afin de procurer une composition présentant un attrait pharmaceutique convenable. Les comprimés peuvent contenir un ingrédient actif en mélange avec des excipients classiques pharmaceutiquement acceptables comprenant des diluants inertes tels que le carbonate de calcium, le carbonate de

sodium, le lactose et le talc; des agents de granulation et de désintégration tels que l'amidon et l'acide alginique; des agents de liaison tels que l'amidon, la gélatine et l'acacia et des agents de lubrification tels que le stéarate de magnésium, l'acide stéarique et le talc. Les comprimés peuvent être non revêtus ou revêtus par des techniques connues pour retarder la désintégration et l'absorption dans le tractus gastro-intestinal, et cela de façon à procurer une action prolongée pendant une période plus longue. De la même façon, les suspensions, les sirops et les élixirs peuvent contenir l'ingrédient actif en mélange avec l'un quelconque des excipients classiques utilisés pour la préparation des compositions et tels que des agents de suspension (par exemple méthylcellulose, gomme adragante, et alginate de sodium), des agents mouillants (par exemple lécithine, stéarate de polyoxyéthylène) et des conservateurs tels que l'éthyl-p-hydroxybenzoate. Les capsules peuvent contenir l'ingrédient actif seul ou en mélange avec un diluant solide inerte tel que le carbonate de calcium, le phosphate de calcium et le kaolin. Les compositions injectables sont formulées comme connu dans la technique et peuvent contenir des agents mouillants ou dispersants appropriés et des agents de suspension identiques ou similaires à ceux mentionnés ci-dessus.

Les exemples suivants sont donnés à titre d'illustration de l'invention mais ne doivent pas être interprétés comme limitant sa portée, étant donné que de nombreuses variantes de l'invention sont possibles sans sortir du cadre et de l'esprit de l'invention. Toutes les températures sont données en degrés centigrades et les points de fusion pris avec un appareil capillaire Thomas Hoover ne sont pas corrigés. Des abréviations classiques sont utilisées pour donner les résultats des spectres de Résonance Magnétique Nucléaire (RMN), avec le tétraméthylsilane comme référence interne, et les valeurs de déplacement chimique sont

exprimées en parties par million.

EXEMPLE 1

METHODE A - Préparation des intermédiaires d'hydantoïne de formule II par condensation des 2-nitrobenz-

5 aldéhydes (VI) avec les hydantoïnes (VII) par adaptation de la méthode de Billek, Montash Chem., 92, 352-360 (1961)

(1-1) 5-[[5-[3-[(cyclohexyl)méthylamino]-carbonyl]propoxy]-2-nitrophényl]méthylène]imidazolidine-

10 2,4-dione . - Un mélange de N-cyclohexyl-4-(3-formyl-4-nitrophénoxy)-N-méthylbutanamide (20 g, 57 mmol), d'hydantoïne (5,75 g, 57 mmol), d'acétate de sodium (4,71 g, 57 mmol) et d'anhydride acétique (110 mL) fut chauffé au reflux sous atmosphère d'argon. Après 45 minutes, le

15 mélange fut refroidi et dilué avec de l'eau (40 mL), pour produire une réaction exothermique. Le mélange fut refroidi dans un bain de glace et dilué additionnellement avec de l'eau (150 mL) ajoutée par portions pendant 5 minutes. Le mélange fut extrait avec du dichlorométhane (4 x 250 mL),

20 les extraits combinés furent séchés sur du sulfate de sodium et concentrés sous vide. Le résidu fut dissous dans un mélange de méthanol (150 mL) et d'une solution d'hydroxyde de sodium 4N (300 mL). Après 30 minutes, le mélange réactionnel fut acidifié avec une solution d'acide chlorhydrique

25 6N et le précipité brun fut enlevé par filtration, lavé à l'eau et séché à l'air pour donner de la 5-[[5-[3-[(cyclohexyl)-méthylamino]carbonyl]propoxy]-2-nitrophényl]méthylène]-imidazolidine-2,4-dione (20,55 g, 83%). Un échantillon d'analyse fut purifié en dissolvant dans de

30 l'acétate d'éthyle et en ajoutant assez d'hexane pour précipiter du matériau goudronneux. Après décantation, une dilution supplémentaire avec de l'hexane a donné du matériau pur sous la forme d'un hydrate partiel avec un point de fusion non distinct.

Analyse: Calculé pour $C_{21}H_{26}N_4O_6 \cdot 0,1H_2O$: C, 58,35; H, 6,11; N, 12,96; H_2O , 0,42. Trouvé: C, 58,85; H, 6,24; N, 12,27; H_2O , 0,57.

- (1-2) Acide 4-[[4-nitro-3- [(2,4-dioxoimidazolidin-5-ylidène)méthyl] phényl] oxy] butanoïque.- Un mélange d'éthyl 4-[3-formyl-4-nitrophénoxy] butanoate (2 g, 7,1 mmol), d'hydantoïne (0,71 g, 7,1 mmol), et d'acétate de sodium anhydre (0,58 g, 7,1 mmol) et d'anhydride acétique (20 mL) fut chauffé au reflux pendant 1 heure.
- Après refroidissement, de l' H_2O fut ajouté et le mélange fut extrait avec du dichlorométhane. La portion organique fut lavée avec de l'eau, évaporée, et le résidu dissous dans une solution de méthanol (20 mL) et de NaOH 4N (30 mL). Après agitation pendant 1 heure, le mélange fut acidifié à pH=2 par addition de HCl 2N. Le précipité fut recueilli et trituré avec MeOH/ CH_2Cl_2 pour donner de l'acide 4-[[4-nitro-3- [(2,4-dioxoimidazolidin-5-ylidène)méthyl] - phényl] oxy] butanoïque (0,88 g, 37%). Un échantillon d'analyse fut préparé par cristallisation à partir de DMF/ H_2O pour donner des plaques dorées, P.F. 181-184°C.

Analyse: Calculé pour $C_{14}H_{13}N_3O_7$: C, 50,15; H, 3,91; N, 12,53. Trouvé: C, 50,27; H, 3,89; N, 12,54.

- (1-3) Acide 5-[[4-nitro-3- [(2,4-dioxoimidazolidin-5-ylidène)méthyl] phényl] oxy] pentanoïque.- Cet acide a été préparé à partir d'éthyl 4-[3-formyl-4-nitrophénoxy)-pentanoate et d'hydantoïne suivant un processus analogue à celui de l'Exemple (1-2), P.F. 191-193°C.

Analyse: Calculé pour $C_{15}H_{15}N_3O_7$: C, 51,58; H, 4,33; N, 12,03. Trouvé: C, 51,34; H, 4,30; N, 11,89.

- (1-4) N-cyclohexyl-N-méthyl-5- [3- [(2,4-dioxoimidazolidin-5-ylidène)méthyl] -4-nitrophénoxy] pentanamide.- Ce composé a été préparé sous la forme d'un hydrate partiel, P.F. 104-108°C , à partir de N-cyclohexyl-4-(3-formyl-4-nitrophénoxy)-N-méthylpentanamide et d'hydantoïne suivant

un processus analogue à celui de l'Exemple (1-1).

Analyse: Calculé pour $C_{22}H_{28}N_4O_6 \cdot 0,6H_2O$: C, 58,04; H, 6,46; N, 12,31; H_2O , 2,37. Trouvé: C, 58,28; H, 6,52; N, 12,07; H_2O , 2,52.

5 (1-5) N-cycloheptyl-N-méthyl-5-[[4-nitro-3-(2,4-dioxoimidazolidin-5-yl)méthylène]phénoxy]pentanamide.-

Ce composé a été préparé sous la forme d'un hydrate partiel, P.F. 122-126°C, à partir de N-cycloheptyl-4-(3-formyl-4-nitrophénoxy-N-méthylpentanamide et d'hydantoïne suivant

10 un processus analogue à celui de l'Exemple (1-1).

Analyse: Calculé pour $C_{23}H_{30}N_4O_6 \cdot 0,75H_2O$: C, 58,53; H, 6,73; N, 11,87; H_2O , 2,86. Trouvé: C, 58,18; H, 6,79; N, 11,59; H_2O , 2,76.

EXEMPLE 2

15 METHODE B - Préparation d'intermédiaires d'hydantoïne de formule II par condensation de 2-nitrobenzaldéhyde (VI) avec de l'hydantoïne-5-phosphonate (IX)

(2-1) Ethyl 4-[3-[(2,4-dioxoimidazolidin-5-yl-idène)méthyl]-4-nitrophénoxy]butanoate.- Du sodium (4,92 g, 20 0,21 atome gramme) fut dissous dans de l'éthanol absolu (600 mL) et du diéthyl 2,4-dioxoimidazolidine-5-phosphonate (50,5 g, 0,21 mol) fut ajouté. Après 10 minutes, une solution d'éthyl 4-(3-formyl-4-nitrophénoxy)butanoate (50 g, 0,18 mol) dans de l'éthanol (100 mL) fut ajoutée en une seule portion.

25 Le mélange fut agité pendant 2 heures, concentré sous vide jusqu'à environ 250 mL et dilué avec de l'eau. Après 20 minutes, le précipité fut enlevé par filtration. Deux récoltes supplémentaires furent par la suite recueillies à partir des liqueurs mère. Les produits solides combinés
30 furent séchés sous vide sur P_2O_5 pour donner de l'éthyl 4-[3-[(2,4-dioxoimidazolidin-5-ylidène)méthyl]-4-nitrophénoxy]butanoate (61,3 g, 95%), qui par RMN, était un mélange 4:1 d'isomères géométriques. Un échantillon d'analyse de l'isomère principal fut obtenu par cristallisation
35 à partir d'éthanol aqueux et avait un point de fusion de

131-134°C.

Analyse. Calculé pour $C_{16}H_{17}N_3O_7$: C, 52,89; H, 4,72; N, 11,57. Trouvé: C, 52,94; H, 4,71; N, 11,57.

(2-2) Ethyl [3-[(2,4-dioxoimidazolidin-5-ylidène)-méthyl]-4-nitrophénoxy] acétate.- Ce composé a été préparé à partir de diéthyl 2,4-dioxoimidazolidin-5-phosphonate et d'éthyl 4-(3-formyl-4-nitrophénoxy)acétate, suivant un processus analogue à celui de l'Exemple (2-1), P.F. 268-270°C.

10 Analyse. Calculé pour $C_{14}H_{13}N_3O_7$: C, 50,16; H, 3,91; N, 12,54. Trouvé: C, 50,06; H, 3,89; N, 12,51.

(2-3) Ethyl 5-[3-[(2,4-dioxoimidazolidin-5-ylidène)méthyl]-4-nitrophénoxy] pentanoate.- Ce composé a été préparé à partir de diéthyl 2,4-dioxoimidazolidine-5-phosphonate et d'éthyl 4-(3-formyl-4-nitrophénoxy)pentanoate, suivant un processus analogue à celui de l'Exemple (2-1), P.F. 127-129°C.

Analyse. Calculé pour $C_{17}H_{19}N_3O_7$: C, 54,11; H, 5,08; N, 11,14. Trouvé: C, 54,28; H, 5,14; N, 11,29.

20 (2-4) Ethyl 4-[3-[(1-méthyl-2,4-dioxoimidazolidin-5-ylidène)méthyl]-4-nitrophénoxy] butanoate.- Ce composé a été préparé à partir de diéthyl 1-méthyl-2,4-dioxoimidazolidine-5-phosphonate et de 4-(3-formyl-4-nitrophénoxy)butanoate suivant un processus analogue à celui de l'Exemple (2-1), P.F. 161-163°C.

Analyse. Calculé pour $C_{17}H_{19}N_3O_7$: C, 54,11; H, 5,08; N, 11,14. Trouvé: C, 54,01; H, 5,08; N, 11,12.

(2-5) Ethyl 5-[3-[(1-méthyl-2,4-dioxoimidazolidin-5-ylidène)méthyl]-4-nitrophénoxy] pentanoate.- Ce composé a été préparé à partir de diéthyl 1-méthyl-2,4-dioxoimidazolidine-5-phosphonate et d'éthyl 4-(3-formyl-4-nitrophénoxy)pentanoate d'une façon analogue à la méthode de l'Exemple (2-1), P.F. 121-123°C.

35 Analyse. Calculé pour $C_{18}H_{21}N_3O_7$: C, 55,24; H, 5,41; N, 10,74. Trouvé: C, 55,22; H, 5,47; N, 10,80.

- (2-6) N-cyclohexyl-N-méthyl-4-[3-[(1-méthyl-2,4-dioxoimidazolidin-5-ylidène)méthyl]-4-nitrophénoxy]-butanamide.- Du sodium (0,079 g, 0,03 atome gramme) fut dissous dans de l'éthanol (20 mL) et du diéthyl 1-méthyl-2,4-dioxoimidazolidine-5-phosphanate (0,86 g, 3,4 mmol) fut ajouté. Après 5 minutes, du N-cyclohexyl-4-(3-formyl-4-nitrophénoxy)-N-méthyl-butanamide (1 g, 2,9 mmol) fut ajouté et le mélange fut agité à la température ambiante pendant 90 minutes. Le solvant fut évaporé et le résidu dilué à l'eau et extrait avec du dichlorométhane pour donner une mousse. Une cristallisation à partir d'hexane/dichlorométhane a donné du N-cyclohexyl-N-méthyl-4-[3-[(1-méthyl-2,4-dioxoimidazolidin-5-ylidène)méthyl]-4-nitrophénoxy] butanamide (0,96 g, 75%) sous la forme d'un mélange 3:1 d'isomères géométriques, P.F. 149-154 °C.

Analyse. Calculé pour $C_{22}H_{28}N_4O_6$: C, 59,45; H, 6,36; N, 12,61. Trouvé: C, 59,27; H, 6,29; N, 12,44.

- (2-7) 5-[[5-[4-(1-cyclohexyl-1H-tétrazol-5-yl)-butoxy]-2-nitrophényl]méthylène]-2,4-imidazolidinedione.- Du sodium (1,38 g, 0,06 atome gramme) fut dissous dans de l'éthanol (250 mL) et du diéthyl 2,4-dioxoimidazolidine-5-phosphonate (14,22 g, 60 mmol) fut ajouté. Après 5 minutes une solution de 5-[4-(1-cyclohexyl-1H-tétrazol-5-yl)-butoxy]-2-nitrobenzaldéhyde (17,30 g, 46 mmol) fut obtenue selon T. Nishi et autres, Chem. Pharm. Bull., **33**, 1140-1147 (1985) dans l'éthanol (50 mL) et du dichlorométhane (50 mL) fut ajoutée en une seule portion. Ce mélange fut agité pendant 10 minutes, le solvant évaporé et le résidu dilué avec de l'eau et une solution d'acide chlorhydrique 2N.
- Le précipité jaune fut enlevé par filtration, lavé à l'eau et séché à l'air pour donner de la 5-[[5-[4-(1-cyclohexyl-1H-tétrazol-5-yl)butoxy]-2-nitrophényl]méthylène]-2,4-imidazolidinedione (18,38 g, 87%). Un échantillon d'analyse (sous la forme d'un hydrate partiel) fut préparé par

cristallisation à partir de diméthylformamide aqueux et avait un point de fusion non distinct.

Analyse: Calculé pour $C_{21}H_{25}N_7O_5 \cdot 0,2H_2O$: C, 54,95; H, 5,558; N, 21,36; H_2O , 0,79. Trouvé: C, 54,78; H, 5,74; N, 21,08; H_2O , 0,86.

(2-8) 5-[[2-nitro-5-[4-(phénylsulfonyl)butoxy]-phényl]méthylène]-2,4-imidazolidinedione. - Du sodium (0,386 g, 0,017 atome gramme) fut dissous dans de l'éthanol (70 mL) et du diéthyl 2,4-dioxoimidazolidine-5-phosphonate (3,96 g, 17 mmol) fut ajouté. Après 1 heure, une solution de 2-nitro-5-[4-(phényl-sulfonyl)butoxy]benzaldéhyde (4,70 g, 13 mmol) (préparé par alcoylation du 5-hydroxy-2-nitrobenzaldéhyde avec du bromure de 4-phényl-sulfonylbutyle) dans de l'éthanol et du chloroforme, fut ajoutée. Après 20 minutes, le solvant fut évaporé et le résidu extrait avec du chloroforme pour donner un solide sous forme de mousse qui fut dissous dans de l'acétonitrile. Du diéthyléther fut ajouté au moment de la précipitation et le mélange fut laissé au repos pendant toute la nuit. Un produit solide (0,86 g) fut recueilli et ensuite purifié par cristallisation à partir d'acétonitrile-diéthyléther pour donner de la 5-[[2-nitro-5-[4-(phénylsulfonyl)butoxy]-phényl]méthylène]-2,4-imidazolidinedione (0,5 g). La concentration des liqueurs mère combinées a donné 4,1 g de matériau qui fut utilisé sans purification ultérieure. Rendement (4,6 g, 61%). La matière cristallisée avait un point de fusion de 150-152°C.

Analyse : Calculé pour $C_{20}H_{19}N_3O_7S$: C, 53,93; H, 4,30; N, 9,43. Trouvé: C, 54,12; H, 4,31; N, 9,44.

(2-9) 5-[[5-[(2-diéthylamino)éthoxy]-2-nitro-phényl]méthylène]-2,4-imidazolidinedione. - Un mélange de 5-hydroxy-2-nitrobenzaldéhyde (10 g, 60 mmol), de chlorhydrate de 2-diéthyl-aminoéthyl chlorure (13,4 g, 78 mmol); de carbonate de potassium pulvérulent (24,8 g, 180 mmol) et de diméthylformamide (200 mL) fut chauffé

à 100°C dans un bain d'huile. Après 2 heures, le mélange fut refroidi , dilué avec de l'eau et extrait avec du diéthyldéther. Les extraits combinés furent lavés deux fois avec de l'eau, séchés et le solvant évaporé pour laisser
 5 une huile (14,60 g, 92%) qui fut ajoutée , en une seule fois, à une solution éthanolique de sel de sodium de diéthyl 2,4-dioxoimidazolidine-5-phosphonate [préparé par dissolution du sodium (1,46 g, 0,06 atome gramme) dans l'éthanol (200 mL) et addition de diéthyl 2,4-dioxoimidazoli-
 10 dine-5-phosphonate (13 g, 49 mmoles)]. Après 30 minutes, le mélange fut dilué avec de l'eau, filtré, le produit solide fut lavé à l'eau et séché à l'air pour donner de la 5-[[5- [(2-diéthylamino)éthoxy] -2-nitrophényl] méthylène] -2,4-imidazolidinedione (11 g, 65%). Un échantillon d'analyse
 15 fut préparé par cristallisation à partir de diméthylformamide aqueux et avait un point de fusion de 208-211°C (décomposition).

Analyse : Calculé pour $C_{16}H_{20}N_4O_5$: C, 55,17; H, 5,79; N, 16,09. Trouvé: C, 55,12; H, 5,80; N, 15,98.

20 (2-10) 5-[[5-[[[3-(1-méthyléthyl)-2-oxooxazolidin-5-yl] méthyl] oxy] -2-nitrophényl] méthylène] -2,4-imidazolidinedione.-

Phase 1. 2- (2-nitro-5-(oxiranylméthoxy)phényl] -1,3-dioxolane.- Un mélange de 2-(2-nitro-5-hydroxyphényl)-
 25 1,3-dioxolane (29,5 g, 0,14 mole), d'épibromohydrine (29,03 g, 18,15 mL, 0,21 mol), de carbonate de potassium (48,67 g, 0,35 mol) et de diméthylformamide (250 mL) fut chauffé avec agitation à 100°C. Après 30 minutes, le mélange fut refroidi , dilué avec de l'eau et extrait avec
 30 du diéthyldéther. Les extraits organiques combinés furent lavés avec de l'eau (x3), séchés sur du sulfate de sodium et concentrés pour donner un produit solide cristallin (34,50 g, 92%), qui fut utilisé sans purification ultérieure. Un échantillon d'analyse fut préparé par dissolution de 1 g

dans le dichlorométhane (15 mL). L'addition d'hexane (environ 50 mL) a provoqué la précipitation d'un produit solide jaune qui fut enlevé par filtration. Une dilution ultérieure avec de l'hexane a permis la précipitation de
 5 2- [2-nitro-5-(oxiranylméthoxy)phényle] -1,3-dioxolane (0,8 g)
 P.F. 78-79,5°C.

Analyse : Calculé pour $C_{12}H_{13}NO_6$: C, 53,94; H, 4,91; N, 5,25. Trouvé: C, 53,38; N, 4,82; H, 5,25.

Phase 2. 1- [3-(1,3-dioxolan-2-yl)-4-nitrophényle] -
 10 3- [(1-méthyléthyle)amino] -2-propanol.- Un mélange de
 2- [2-nitro-5-(oxiranylméthoxy)phényle] -1,3-dioxolane (2 g,
 7,5 mmol) et d'isopropylamine (10 mL) fut soumis au reflux
 pendant 23 heures. L'isopropylamine fut enlevée sous vide
 et le résidu dissous dans du dichlorométhane, lavé à l'eau,
 15 séché et concentré pour donner un produit solide. Une
 purification fut effectuée par dissolution dans du dichloro-
 méthane et filtration à travers un tampon de silicagel en
 utilisant du chloroforme/méthanol 10% comme éluant. Le
 produit solide isolé fut dissous dans du dichlorométhane et
 20 dilué avec de l'hexane pour fournir du 1- [3-(1,3-dioxolan-2-
 yl)-4-nitrophényle] -3- [(1-méthyléthyle)amino] -2-propanol
 (0,8 g, 32%), P.F. 97-99°C.

Analyse : Calculé pour $C_{15}H_{22}N_2O_6$: C, 55,20; H, 6,80; N, 8,59. Trouvé: C, 54,80; H, 6,69; N, 8,54.

Phase 3. 5- [[3-(1-méthyléthyle)-2-oxooxazolidin-
 25 5-yl] méthyle] oxo] -2-nitrobenzaldéhyde .- Du phosgène
 (11,12 g, 0,11 mole) dans du toluène (50 mL) fut ajouté
 goutte à goutte à une solution agitée de 1- [3-(1,3-dioxolan-
 2-yl)- 4-nitrophényle] -3- [(1-méthyléthyle) amino] -2-
 30 propanol (14,65 g, 0,05 mol.) et de pyridine (8,88 g, 9,1 mL,
 0,11 mol) dans du dichlorométhane (150 mL) maintenu à 0°C
 dans un bain de glace. Après achèvement de l'addition, le
 bain de glace fut enlevé et le mélange réchauffé à la
 température ambiante et agité pendant 15 minutes avant d'être

dilué avec de l'eau. Le mélange fut extrait avec du dichlorométhane, l'extrait combiné séché et concentré pour donner une huile qui fut dissoute dans du tétrahydrofurane (300 mL). Une solution d'acide chlorhydrique dilué (75 mL)
 5 fut ajoutée et le mélange fut chauffé au reflux. Après 90 minutes, le tétrahydrofurane fut évaporé et le résidu extrait avec du dichlorométhane. les extraits combinés furent séchés sur du sulfate de sodium et le solvant évaporé pour laisser une huile qui a cristallisé pour donner un
 10 produit solide jaune (12 g, 86%) . Un échantillon d'analyse fut préparé par dissolution d'une partie (1 g) dans du dichlorométhane et addition de diéthyléther pour précipiter un produit solide collant. Après décantation, la solution fut diluée avec du diéthyléther et ensuite de l'hexane
 15 pour fournir du 5-[[[3-(1-méthyléthyl)-2-oxooxazolidin-5-yl] méthyl] oxy] -2-nitrobenzaldéhyde (0,7 g, 74%), P.F. 94-97°C.

Analyse : Calculé pour $C_{14}H_{16}N_2O_6$: C, 54,54; H, 5,23; N, 9,09. Trouvé: C, 54,26; H, 5,21; N, 9,04.

20 Phase 4. 5-[[[5-[[[3-(1-méthyléthyl)-2-oxooxazolidin-5-yl] méthyl] oxy] -2-nitrophényl] méthylène] -2,4-imidazolidinedione.- Du sodium (0,9 g, 0,04 atome gramme) fut dissous dans de l'éthanol (150 mL) et du diéthyl 2,4-dioxo-imidazolidine-5-phosphonate (9,19 g, 40 mmol) fut
 25 ajouté. Après 30 minutes, du 5-[[[3-(1-méthyléthyl)-2-oxooxazolidin-5-yl] méthyl] oxy] -2-nitrobenzaldéhyde solide (10 g, 32 mmol) fut ajouté et le mélange fut agité vigoureusement. Après 30 minutes, le mélange fut dilué avec de l'eau (150 mL), filtré et le produit solide fut lavé
 30 avec de l'eau et séché à l'air pour donner de la 5-[[[5-[[[3-(1-méthyléthyl)-2-oxooxazolidin-5-yl] méthyl] oxy] -2-nitrophényl] méthylène] -2,4-imidazolidinedione (9,80 g, 77%). Un échantillon d'analyse fut préparé par cristallisation à partir de diméthylformamide et d'eau et avait un point de
 35 fusion de 285-287° (décomposition).

Analyse : Calculé pour $C_{17}H_{18}N_4O_7$; C, 52,31; H, 4,65; N, 14,35. Trouvé: C, 51,84; H, 4,64; N, 14,25.

(2-11) 5-[[5-[3-(1,1-diméthyléthyl)-2-oxo-oxazolidin-5-yl]-méthoxy]-2-nitrophényl]méthylène]-imidazolidine-2,4-dione.- Ce composé fut préparé à partir de 5-[[[3-(1,1-diméthyléthyl)-2-oxooxazolidin-5-yl]méthyl]-oxy]-2-nitrobenzaldéhyde et de diéthyl 2,4-dioxoimidazolidine-5-phosphonate d'une manière analogue au processus de l'Exemple (2-10) (Phase 4), P.F. 273-275°C (décomposition).

10 Analyse: Calculé pour $C_{18}H_{20}N_4O_7$: C, 53,46; H, 4,99; N, 13,86. Trouvé: C, 53,35; H, 5,08; N, 13,86.

(2-12) 5-[[2-nitro-5-[3-tétrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]propoxy]phényl]méthylène]-2,4-imidazolidinedione.- Un mélange de 5-hydroxy-2-nitrobenzaldéhyde (8,18 g, 49 mmol), de 1-bromo-3-(tétrahydro-2H-pyran-2-yl)oxypropane (11,5 g, 51 mmol), de carbonate de potassium (7,16 g, 51 mmol), d'iodure de potassium (quantité catalytique) et de diméthylformamide (800 mL) fut chauffé avec agitation à 110°C pendant 30 minutes. Le mélange fut refroidi, dilué avec de l'eau (150 mL) et extrait avec du dichlorométhane. Les extraits combinés furent lavés avec de l'eau (3 fois), séchés sur du sulfate de sodium et concentrés sous vide pour laisser une huile qui fut dissoute dans de l'éthanol (15 mL) et ajoutée à une solution d'éthoxyde de sodium (3,99 g, 58 mmol) et de diéthyl 2,4-dioxoimidazolidine-5-phosphonate (13,87 g, 58 mmol) dans l'éthanol (200 mL). Après 90 minutes, l'éthanol fut évaporé, le résidu dilué avec de l'eau et extrait avec du dichlorométhane. Les extraits combinés furent séchés sur du sulfate de sodium et concentrés sous vide pour donner une huile qui fut dissoute dans du dichlorométhane et filtrée au travers d'un tampon de silicagel en utilisant du diéthyléther comme éluant. L'évaporation du solvant à l'essai de la 5-[[2-nitro-5-[3-tétrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]propoxy]phényl]-méthylène-2,6-imidazolidinedione sous la forme d'une huile

visqueuse qui fut utilisée sans purification ultérieure.
Un échantillon d'analyse de la 2,4-imidazolidine sous la
forme d'un hydrate partiel fut préparé par précipitation
à partir du dichlorométhane avec de l'hexane et avait un
5 point de fusion de 128-134°C.

Analyse : Calculé pour $C_{18}H_{21}N_3O_7 \cdot 0,05H_2O$: C, 55,12;
H, 5,43; N, 10,72; H_2O , 0,23. Trouvé: C, 54,80; H, 5,33;
N, 10,85; H_2O , 0,1.

(2-13) 5-[[5-(2-éthoxyéthoxy)-2-nitrophényl] -
10 méthylène]-2,4-imidazolidinedione.- Un mélange de 5-hydroxy-
2-nitrobenzaldéhyde (1 g, 6 mmol), de 2-bromoéthyl éthyl-
éther (1 g, 0,74 mL, 6,5 mmol), de carbonate de potassium
pulvérulent (0,91 g, 6,5 mmol), d'iodure de potassium
(quantité catalytique) et de diméthylformamide (10 mL) fut
15 chauffé avec agitation à 110°C. Après 30 minutes, le mélange
fut refroidi, dilué avec de l'eau et extrait avec du
dichlorométhane (3 fois). Les extraits combinés furent lavés
à l'eau (2 fois), séchés sur du thiosulfate de sodium et
concentrés sous vide pour laisser une huile qui fut dissoute
20 dans de l'éthanol (3 mL) et ajoutée à une solution agitée
d'éthoxyde de sodium (0,53 g, 78 mmol) et de diéthyl 2,4-
dioxoimidazolidine-5-phosphonate (1,83 g, 77 mmol) dans
l'éthanol (15 mL). Après 10 minutes, le mélange fut dilué
avec une solution d'acide chlorhydrique 2N et le produit
25 solide enlevé par filtration et séché à l'air pour donner
de la 5-[[5-(2-éthoxyéthoxy)-2-nitrophényl] méthylène]-
2,4-imidazolidinedione sous la forme d'un hydrate partiel
(1,40 g, 73%), P.F. 228-233°C (décomposition).

Analyse : Calculé pour $C_{14}H_{15}N_3O_6 \cdot 0,12H_2O$: C, 51,99;
30 H, 4,75; N, 13,00; H_2O , 0,67. Trouvé: C, 51,59; H, 4,72;
N, 12,82; H_2O , 0,25. Une deuxième récolte (0,2 g, 10%) fut
recueillie subséquentement.

(2-14) 5-[[5-[3-(2-méthyl-1,3-dioxolan-2-yl)-
propoxy]-2-nitrophényl] méthylène]-2,4-imidazolidinedione.-
35 Un mélange de 5-hydroxy-2-nitrobenzaldéhyde (20 g, 0,12 mol)

de 5-chloro-2-pentanone éthylène céta1 (21,7 g, 0,132 mol),
 de carbonate de potassium (20 g, 0,14 mol), d'iodure de
 potassium (0,5 g) et de diméthylformamide (200 mL) fut
 chauffé avec agitation à 120°C. Après 4 heures, le mélange
 5 fut refroidi, dilué avec de l'eau et extrait avec du diéthyléther.
 Les extraits étherés combinés furent lavés à l'eau, séchés
 sur du sulfate de magnésium et le solvant évaporé. L'huile
 résiduelle comprenant du 5- [3-(2-méthyl-1,3-dioxolan-2-yl)-
 propoxy] -2-nitrobenzaldéhyde (utilisé sans purification)
 10 fut dissoute dans de l'éthanol (200 mL) et ajoutée en une
 seule fois à une solution d'éthoxyde de sodium (10,05 g,
 0,15 mmol) et de diéthyl 2,4-dioxoimidazolidine-5- phos-
 phonate (35 g, 0,15 mol) dans l'éthanol (300 mL). Le
 mélange fut agité à température ambiante pendant 90 minutes,
 15 concentré jusqu'à un volume d'approximativement 300 mL et
 dilué avec de l'eau. Le précipité jaune fut enlevé par
 filtration, lavé à l'eau et séché sous vide à 70°C pour
 donner de la 5-[[5-[3-(2-méthyl-1,3-dioxolan-2-yl)-propoxy] -
 2-nitrophényl] méthylène] -2,4-imidazolidinedione (38,01 g,
 20 84%). Un échantillon d'analyse fut préparé par cristallisa-
 tion à partir de l'éthanol et avait un point de fusion de
 175-180°C.

Analyse : Calculé pour $C_{17}H_{19}N_3O_7$: C, 54,11; H, 5,08;
 N, 11,14; Trouvé: C, 54,34; H, 5,08; N, 10,85.

25 (2-15) 5-[[2-nitro-5-[3-(phénylsulfonyl)propoxy] -
 phényl] méthylène] -2,4-imidazolidinedione.- Ce composé a
 été préparé à partir de 2-nitro-5-[3-(phénylsulfonyl)-
 propoxy] benzaldéhyde (obtenu par alcoylation du 5-hydroxy-
 2-nitrobenzaldéhyde avec du bromure de 3-phényl-sulfonylpropyle)
 30 et de diéthyl 2,4-dioxoimidazolidine-5-phosphonate d'une
 manière analogue au processus de l'Exemple (2-8), P.F.
 125-157°C.

Analyse : Calculé pour $C_{19}H_{17}N_3O_7S$: C, 52,90;
 H, 3,97; N, 9,74. Trouvé: C, 52,81; H, 4,10; N, 9,71.

(2-16) 1-méthyl-5-[[2-nitro-5-[3-(phénylesulfonyl)-propoxy]phényl] méthylène] -2,4-imidazolidinedione.-

Ce composé a été préparé à partir de 2-nitro-5- [3-(phénylesulfonyl)propoxy] benzaldéhyde et de diéthyl 1-méthyl-2,4-dioxoimidazolidine-5-phosphonate d'une manière analogue au processus de l'Exemple (2-8), P.F. 147-158°C.

Analyse : Calculé pour $C_{20}H_{19}N_3O_7S$: C, 53,93; H, 4,30; N, 9,43. Trouvé: C, 54,07; H, 4,50; N, 9,21.

(2-17) Acétate de 2-[3-[(2,4-dioxoimidazolidin-5-ylidène)-méthyl] -4-nitrophénoxy] éthyle.- Du diéthyl 2,4-dioxoimidazolidine-5-phosphonate fut ajouté à de la triéthylamine (équimolaire) dans l'acétonitrile. Après une heure, une quantité équimolaire d'acétate de 4-[3-formyl-4-nitrophénoxy] éthyle (obtenu par alcoylation du 5-hydroxy-2-nitrobenzaldéhyde avec de l'acétate de 2-bromoéthyle) fut ajoutée et le mélange fut agité pendant 2 heures. L'isolation du produit selon le processus de l'Exemple (2-1) a donné de l'acétate de 2-[3- [(2,4-dioxoimidazolidin-5-ylidène)méthyl] -4-nitrophénoxy] éthyle, à point de fusion non distinct.

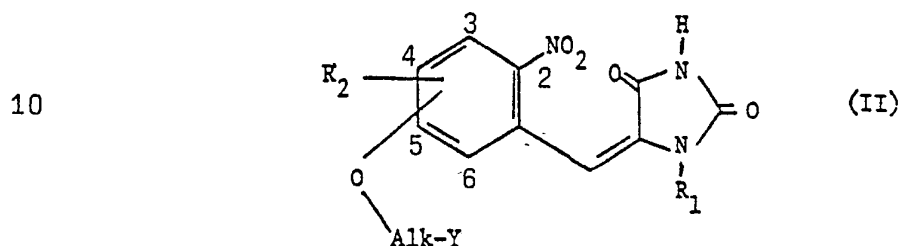
Analyse : Calculé pour $C_{14}H_{13}N_3O_7$: C, 50,16; H, 3,91; N, 12,54. Trouvé: C, 49,90; H, 3,98; N, 12,68.

(2-18) Acétate de 3-[3- [(2,4-dioxoimidazolidin-5-ylidène)-méthyl] -4-nitrophénoxy] propyle.- Ce composé a été préparé à partir du diéthyl 2,4-dioxoimidazolidine-5-phosphonate et d'acétate d'éthyle 4-[3-formyl-4-nitrophénoxy] propyle (obtenu par alcoylation du 5-hydroxy-2-nitrobenzaldéhyde avec de l'acétate de 3-bromopropyle) d'une manière analogue à la méthode de l'Exemple (2-17), P.F. 94-130°C.

Analyse : Calculé pour $C_{15}H_{15}N_3O_7$: C, 51,58; H, 4,33; N, 12,03. Trouvé: C, 51,56; H, 4,36; N, 12,27.

EXEMPLE 3

Les intermédiaires supplémentaires d'hydantoïne de formule II illustrés ci-dessous peuvent être préparés en suivant les procédures de l'Exemple 2 (Méthode B) et en utilisant des 2-nitrobenzaldéhydes et des hydantoïne-5-phosphonates appropriés.



15

Référence	R_1	R_2		O-Alk-Y	
		Position	Radical	Position	Radical
3-1	H	6	Cl	5	$O(CH_2)_3CO_2Et$
3-2	H	3	Cl	5	$O(CH_2)_3CO_2Et$
3-3	H	4	Cl	5	$O(CH_2)_3CO_2Et$
20 3-4	H	3	F	5	$O(CH_2)_3CO_2Et$
3-5	H	6	F	5	$O(CH_2)_3CO_2Et$
3-6	H	6	Me	5	$O(CH_2)_3CO_2Et$
3-7	H	5	F	6	$O(CH_2)_3CO_2Et$
25 3-8	H	3	Cl	6	$O(CH_2)_3CO_2Et$
3-9	H	4	F	6	$O(CH_2)_3CO_2Et$
3-10	H	-	H	6	$O(CH_2)_3CO_2Et$
3-11	H	4	Me	6	$O(CH_2)_3CO_2Et$
30 3-12	H	5	F	6	$O(CH_2)_3CO_2Et$
3-13	H	-	H	3	$O(CH_2)_3CO_2Et$
3-14	H	5	Me	3	$O(CH_2)_3CO_2Et$
3-15	H	5	F	4	$O(CH_2)_3CO_2Et$

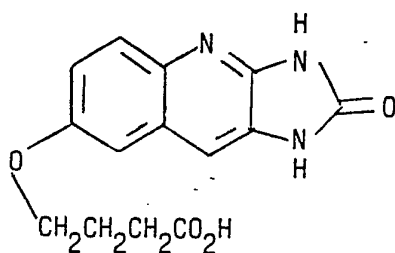
<u>Référence</u>	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>		<u>O-Alk-Y</u>	
		<u>Position</u>	<u>Radical</u>	<u>Position</u>	<u>Radical</u>
3-16	H	5	Cl	4	O(CH ₂) ₃ CO ₂ Et
3-17	H	-	H	4	O(CH ₂) ₃ CO ₂ Et
3-18	H	6	Me	4	O(CH ₂) ₃ CO ₂ Et
3-19	H	4	F	3	O(CH ₂) ₃ CO ₂ Et
3-20	H	4	Cl	3	O(CH ₂) ₃ CO ₂ Et
3-21	H	-	H	5	O(CH ₂) ₆ CO ₂ Et
3-22	H	6	Cl	5	O(CH ₂) ₆ CO ₂ Et
3-23	H	6	Me	5	O(CH ₂) ₆ CO ₂ Et
3-24	H	3	Cl	5	O(CH ₂) ₆ CO ₂ Et
3-25	H	-	H	6	O(CH ₂) ₆ CO ₂ Et
3-26	H	3	F	6	O(CH ₂) ₆ CO ₂ Et
3-27	H	4	Me	6	O(CH ₂) ₆ CO ₂ Et
3-28	H	4	Cl	6	O(CH ₂) ₆ CO ₂ Et
3-29	H	-	H	3	O(CH ₂) ₆ CO ₂ Et
3-30	H	6	F	3	O(CH ₂) ₆ CO ₂ Et
3-31	H	4	Cl	3	O(CH ₂) ₆ CO ₂ Et
3-32	H	5	Me	3	O(CH ₂) ₆ CO ₂ Et
3-33	H	-	H	4	O(CH ₂) ₆ CO ₂ Et
3-34	H	6	Me	4	O(CH ₂) ₆ CO ₂ Et
3-35	H	-	H	6	O(CH ₂) ₄ CO ₂ Et
3-36	H	3	Cl	6	O(CH ₂) ₄ CO ₂ Et
3-37	H	3	Me	6	O(CH ₂) ₄ CO ₂ Et
3-38	H	5	Me	6	O(CH ₂) ₄ CO ₂ Et
3-39	H	3	Cl	5	O(CH ₂) ₄ CO ₂ Et
3-40	H	6	Cl	5	O(CH ₂) ₄ CO ₂ Et
3-41	H	-	H	5	O(CH ₂) ₄ CO ₂ Et

Référence	R_1	R_2		O-Alk-Y	
		Position	Radical	Position	Radical
3-42	H	-	H	4	$O(CH_2)_4CO_2Et$
3-43	H	6	Me	4	$O(CH_2)_4CO_2Et$
3-44	H	5	Cl	4	$O(CH_2)_4CO_2Et$
3-45	H	4	Cl	5	$O(CH_2)_4CO_2Et$
3-46	H	-	H	3	$O(CH_2)_4CO_2Et$
3-47	H	6	Me	3	$O(CH_2)_4CO_2Et$
3-48	H	4	Cl	3	$O(CH_2)_4CO_2Et$
3-49	H	-	H	6	$O(CH_2)_5CO_2Et$
3-50	H	3	Cl	6	$O(CH_2)_5CO_2Et$
3-51	H	5	Cl	6	$O(CH_2)_5CO_2Et$
3-52	H	-	H	5	$O(CH_2)_5CO_2Et$
3-53	H	4	Cl	5	$O(CH_2)_5CO_2Et$
3-54	H	3	Me	5	$O(CH_2)_5CO_2Et$
3-55	H	-	H	3	$O(CH_2)_5CO_2Et$
3-56	H	4	F	3	$O(CH_2)_5CO_2Et$
3-57	H	5	Me	3	$O(CH_2)_5CO_2Et$
3-58	H	-	H	4	$O(CH_2)_5CO_2Et$
3-59	H	5	Me	4	$O(CH_2)_5CO_2Et$
3-60	H	6	Cl	4	$O(CH_2)_5CO_2Et$
3-61	H	6	Cl	5	OCH_2CO_2Et
3-62	H	-	H	5	OCH_2CO_2Et
3-63	H	3	Cl	5	OCH_2CO_2Et
3-64	H	4	Cl	5	OCH_2CO_2Et
3-65	H	3	F	5	OCH_2CO_2Et
3-66	H	-	H	5	$O(CH_2)_2CO_2Et$
3-67	H	4	Cl	5	$O(CH_2)_5CO_2Et$

Référence	R_1	R_2		O-Alk-Y	
		Position	Radical	Position	Radical
3-68	CH_3	-	H	5	$\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$
3-69	CH_3	-	H	5	$\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{Et}$
3-70	CH_3	-	H	5	$\text{O}(\text{CH}_2)_5\text{CO}_2\text{Et}$
3-71	CH_3	-	H	5	$\text{O}(\text{CH}_2)_6\text{CO}_2\text{Et}$
3-72	CH_3	-	H	6	$\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{Et}$
3-73	CH_3	-	H	3	$\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{Et}$
3-74	CH_3	-	H	4	$\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{Et}$
3-75	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}$	-	H	5	$\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{Et}$
3-76	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$	-	H	5	$\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{Et}$
3-77	H	6	OMe	5	$\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{Et}$
3-78	H	3	OMe	5	$\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{Et}$
3-79	H	4	OMe	5	$\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{Et}$
3-80	H	4	$\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$	5	$\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{Et}$
3-81	H	-	H	5	$\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{SO}_2$  Cl

EXEMPLE 4

Acide 4- [(2,3-dihydro-2-oxo-1H-imidazo-
[4,5-b] quinolin-7-yl)oxy] butanoïque



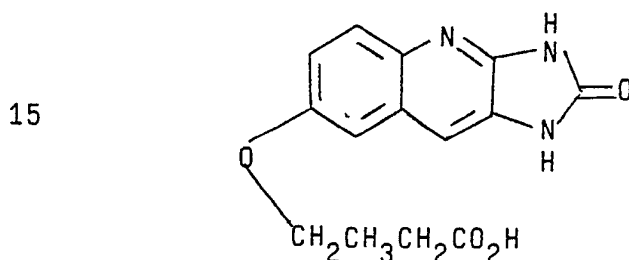
Une solution d'éthyl 4- [3-[(2,4-dioxoimidazolidin-5-ylidène] méthyl] -4-nitrophénoxy] butanoate (40 g, 0,11 mol) dans du diméthylformamide (300 mL) fut hydrogénée sur du palladium 10% sur charbon (4 g) à 3,85 kg/cm². Après 42 heures, le mélange fut filtré sur de la terre d'infusoires, le solvant fut évaporé et du méthanol (500 mL) ajouté. Le mélange fut chauffé au reflux et de l'iode (27,9 g, 0,11 mol) ajouté par fractions. Le mélange fut soumis au reflux pendant 45 minutes, refroidi et dilué avec une solution de thiosulfate de sodium 10% et une solution de carbonate de sodium 10% jusqu'à pH=7. Le mélange fut concentré à environ 250 mL sous vide et filtré pour donner un solide gris (31,6 g) qui fut mis en suspension dans un mélange de méthanol (500 mL) et d'eau (250 mL). Une solution d'hydroxyde de sodium (4N, 72 mL) fut ajoutée et le mélange agité à la température ambiante pendant 16 heures et partiellement évaporé. Une acidification avec une solution d'acide chlorhydrique 6N (jusqu'à pH=2) a précipité l'acide 4- [(2,3-dihydro-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b] -quinolin-7-yl)-oxy] butyrique (26,2 g, 83%). Un échantillon d'analyse fut préparé par cristallisation à partir de diméthylformamide aqueux et avait un point de fusion de 321-323°C (décomposition).

Analyse : Calculé pour $C_{14}H_{13}N_3O_4$: C, 58,53; H, 4,56; N, 14,63. Trouvé: C, 58,43; H, 4,62; N, 14,69.

RMN (DMSO- d_6) delta 2,08 (2H, m, OCH_2CH_2), 2,51 (2H, m, CH_2CO_2H), 4,11 (2H, m, OCH_2), 7,21 (1H, dd, $J=9\text{Hz}$, $J'=2\text{Hz}$, H aromatique en ortho de -O-), 7,36 (1H, d, $J=2\text{Hz}$, H aromatique en ortho de -O-), 7,59 (1H, s, H aromatique en ortho de $NH.CO$), 7,77 (1H, d, $J=9\text{Hz}$, H aromatique en méta de -O-), 11,05 (1H, bs, NH) et 11,84 (2H, bs, $NH + COOH$).

EXEMPLE 5

10 Acide 4-[(2,3-dihydro-2-oxo-1H-imidazo-
[4,5-b]quinolin-7-yl)oxy] butanoïque



20 Du méthyl 4-[(2,3-dihydro-2-oxo-1H-imidazo [4,5-b] -
 quinolin-7-yl)oxy] butanoate (1 g, 3,3 mmol) fut ajouté
 à une solution de méthanol aqueux 50% contenant du NaOH 4N
 (2 mL). Après agitation pendant 1 heure, le mélange fut
 acidifié à pH=3 par l'addition de HCl 2N. Le précipité
 25 fut lavé avec de l'eau, du méthanol et du diéthyléther pour
 donner de l'acide 4-[(2,3-dihydro-2-oxo-1H-imidazo [4,5-b] -
 quinolin-7-yl)oxy] butyrique, sous la forme d'un hydrate
 partiel (0,84 g, 88%). Un échantillon d'analyse fut préparé
 par cristallisation à partir de diméthylformamide/ H_2O et
 30 avait un point de fusion $> 320^\circ\text{C}$.

Analyse : Calculé pour $C_{14}H_{13}N_3O_4 \cdot 0,1H_2O$: C, 58,17; H, 4,60; N, 14,54; H_2O , 0,62. Trouvé: C, 57,87; H, 4,90; N, 14,47; H_2O , 0,63.

RMN (DMSO- d_6) : delta 2,15 (2H, m, OCH_2CH_2),

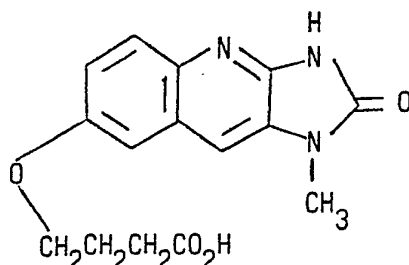
2,49 (2H, t, J=7Hz, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$), 4,11 (2H, t, J=6Hz, OCH_2),
 7,19 (1H, dd, J=9Hz, J'=2Hz, H aromatique en ortho de -O-), 7,36 (1H,
 d, J=2Hz, H aromatique en ortho de -O-), 7,55 (1H, s, H
 aromatique en ortho de NH.CO), 7,75 (1H, d, J=9Hz, H aroma-
 5 tique en méta de -O-), 10,96 (1H, bs, NH), et 11,60 (2H, bs,
 $\text{NH} + \text{CO}_2\text{H}$).

EXEMPLE 6

Acide 4- [(2,3-dihydro-1-méthyl-2-oxo-1H-
imidazo [4,5-b] quinolin-7-yl)oxy] butanoïque

10

15



20

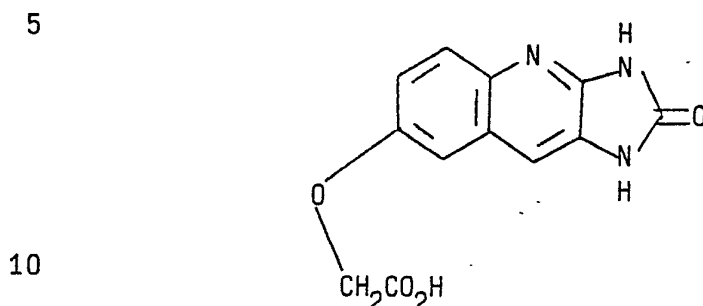
Ce composé fut préparé à partir d'éthyl 4- [3- [(1-
 méthyl-2,4-dioxoimidazolidin-5-ylidène)méthyl] -4-nitro-
 phénoxy] butanoate d'une façon analogue à l'Exemple 4,
 P.F. 286-288,5°C.

Analyse : Calculé pour $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4$: C, 59,80;
 H, 5,02; N, 13,95. Trouvé: C, 59,70; H, 5,11; N, 13,77.

RMN (DMSO-d_6): delta 2,00 à 2,04 (2H, m, $-\text{CH}_2$),
 25 2,45 (2H, t, J=7Hz, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$), 3,34 (3H, s, N-CH_3), 4,08 (2H, t,
 J=6Hz, O-CH_2), 7,18 (1H, dd, J=9Hz, J'=2Hz, H aromatique en
 ortho de -O-), 7,28 (1H, d, J=2Hz, H aromatique en ortho
 de -O-), 7,62 (1H, s, H aromatique en ortho de $-\text{NHCO}$),
 7,72 (1H, d, J=9Hz, H aromatique en méta de -O-), et
 30 11,00 à 12,20 (2H, bs, NHCO et CO_2H).

EXEMPLE 7

Acide 2- [(1,3-dihydro-2-oxo-2H-imidazo-
[4,5-b] quinolin-7-yl)oxy] acétique



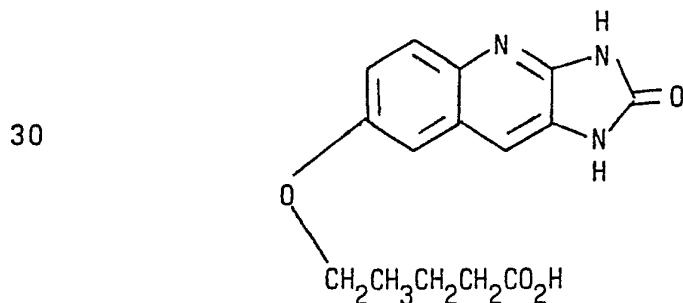
15 Ce composé fut préparé à partir de l'éthyl [3- [(2,4-dioxoimidazolidin-5-ylidène)méthyl] -4-nitrophénoxy] acétate d'une façon analogue à l'Exemple 4, et fut obtenu sous la forme d'un hydrate partiel, P.F. 340-342°C (décomposition).

Analyse : Calculé pour $C_{12}H_9N_3O_4 \cdot 0,15H_2O$: C, 55,03; H, 3,58; N, 16,05; H_2O , 1,03. Trouvé: C, 54,65; H, 3,79; N, 15,91; H_2O , 0,67.

20 RMN (DMSO- d_6 /CF₃CO₂H): delta 4,34 (2H, s, CH₂CO₂H), 7,14 (2H, m, H aromatique en ortho de -O-), 7,43 (1H, H aromatique en ortho de -NHCO), 7,64 (1H, d, J=9Hz, H aromatique en méta de -O-).

EXEMPLE 8

25 Acide 5- [(2,3-dihydro-2-oxo-1H-imidazo-
[4,5-b] quinolin-7-yl)oxy] pentanoïque



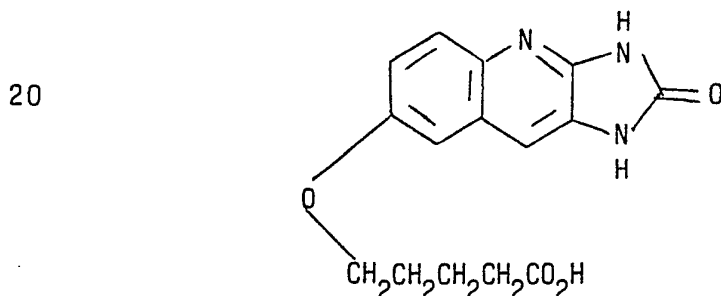
Ce composé fut préparé à partir d'acide 5-[[4-nitro-3-[(2,4-dioxoimidazolidin-5-ylidène)méthyl]pentyl]oxy]-pentanoïque ou d'éthyl 5-[3-[(2,4-dioxoimidazolidin-5-ylidène)méthyl]-4-nitrophénoxy]pentanoate d'une façon analogue à l'Exemple 4, P.F. 317-318°C.

Analyse: Calculé pour $C_{15}H_{15}N_3O_4$: C, 59,80; H, 5,02; N, 13,95. Trouvé: C, 59,46; H, 5,34; N, 13,95.

RMN (DMSO- d_6): delta 1,70 à 1,90 (4H, m, $OCHCH_2CH_2-$), 2,39 (2H, m, CH_2CO_2H), 4,08 (2H, bs, $-OCH_2-$), 7,21 (1H, d, $J=9\text{Hz}$, H aromatique en ortho de $-O-$), 7,34 (1H, s, H aromatique en ortho de $-O-$), 7,60 (1H, s, H aromatique en ortho de $-NH.CO$), 7,78 (1H, $J=9\text{Hz}$, H aromatique en méta de $-O-$), 11,06 (1H, s, $NH.CO$) et 11,50-12,10 (1H, bs, CO_2H).

EXEMPLE 9

Acide 5-[(2,3-dihydro-1-méthyl-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]quinolin-7-yl)oxy]pentanoïque



25

Ce composé fut préparé à partir d'éthyl 5-[3-[(1-méthyl-2,4-dioxoimidazolidin-5-ylidène)méthyl]-4-nitrophénoxy]pentanoate d'une façon analogue à l'Exemple 4, P.F. 311-313°C.

Analyse: Calculé pour $C_{16}H_{17}N_3O_4$: C, 60,95; H, 5,43; N, 13,33. Trouvé: C, 60,72; H, 5,42; N, 13,20.

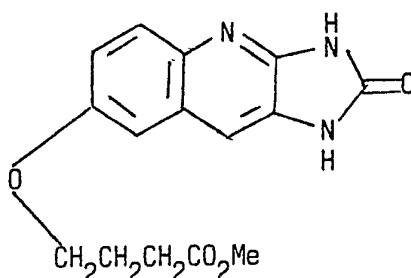
RMN (DMSO- d_6): delta 1,69-1,80 (4H, m, $OCH_2CH_2CH_2-$), 2,31 (1H, t, $J=7\text{Hz}$, CH_2CO_2H), 3,34 (3H, s, NCH_3), 4,08 (2H, t, $J=6\text{Hz}$, OCH_2), 7,17 (1H, dd, $J=9\text{Hz}$, $J'=2,5\text{Hz}$, H aromatique

en ortho de -O-), 7,30 (1H, d, J=2,5Hz, H aromatique en ortho de -O-), 7,64 (1H, s, H aromatique en ortho de NH.CO), 7,71 (1H, d, J=9Hz, H aromatique en méta de -O-).

EXEMPLE 10

5 Méthyl 4-[(2,3-dihydro-2-oxo-1H-imidazo-
[4,5-b]quinolin-7-yl)oxy] butanoate

10



15 Une solution d'acide 4-[3-(2,4-dioxoimidazolidin-5-ylidène)méthyl]-4-nitrophénoxy] butanoïque (12,75 g, 38 mmol) dans du diméthylformamide (85 mL) fut hydrogénée sur du palladium 10% sur charbon (1,28 g) à 4,2 kg/cm² dans un appareil d'hydrogénation basse pression. Après 28 heures,

20 le mélange fut filtré sur la terre d'infusoires, le solvant fut évaporé et le résidu dilué avec du méthanol (250 mL). Le mélange fut chauffé au reflux, de l'iode (9,64 g, 38 mmol) fut ajouté par fractions et le reflux a continué pendant 30 minutes. le mélange fut concentré jusqu'à environ

25 250 mL et dilué avec une solution de thiosulfate de sodium 10% et une solution de carbonate de sodium 10% jusqu'à pH=7. Le précipité fut enlevé par filtration, lavé à l'eau et au méthanol et séché à l'air pour donner du méthyl 4-[(2,3-dihydro-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]quinolin-7-yl)oxy] butanoate

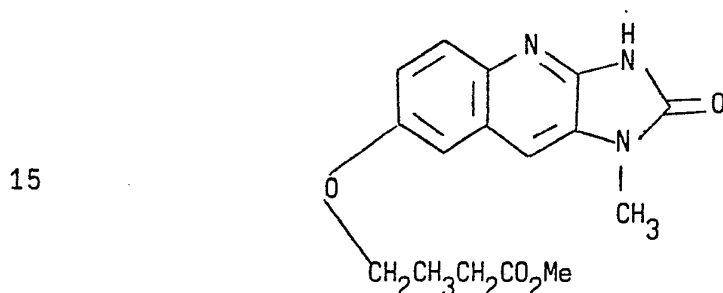
30 (8,77 g, 77%). Un échantillon d'analyse fut préparé en cristallisant deux fois à partir de diméthylformamide aqueux et avait un point de fusion de 299-301°C.

Analyse : Calculé pour C₁₅H₁₅N₃O₄: C, 59,80; H, 5,02; N, 13,95. Trouvé: C, 59,62; H, 5,00; N, 13,90.

RMN (DMSO- d_6): delta 2,05 (2H, m, OCH_2CH_2), 2,53 (2H, t, $J=7\text{Hz}$ $CH_2CO_2H_3$), 3,63 (3H, s, CO_2CH_3), 4,08 (2H, t, $J=6\text{Hz}$, OCH_2), 7,15 (1H, dd, $J=9\text{Hz}$, $J'=2,5\text{Hz}$, H aromatique en ortho de -O-), 7,33 (1H, d, $J=2,5\text{Hz}$, H aromatique en ortho de -O-), 7,53 (1H, s, H aromatique en ortho de $NH.CO$), 7,70 (1H, d, $J=9\text{Hz}$, H aromatique en méta de -O-), 10,97 (1H, s, NH) et 11,38 (1H, s, NH).

EXEMPLE 11

Méthyl 4- [(2,3-dihydro-1-méthyl-2-oxo-1H-imidazo [4,5-b] quinolin-7-yl)oxy] butanoate



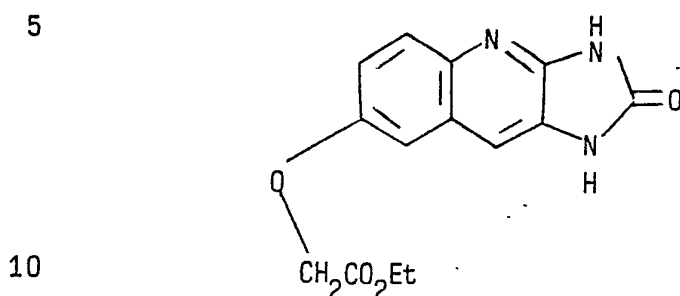
Ce composé fut préparé à partir d'éthyl 4- [3- [(1-méthyl-2,4-dioxoimidazolidin-5-ylidène)méthyl] -4-nitrophénoxy] butanoate d'une façon analogue à l'Exemple 10, P.F. 222-224°C.

Analyse : Calculé pour $C_{16}H_{17}N_3O_4$: C, 60,95, H, 5,43; N, 13,33. Trouvé: C; 61,14; H, 5,46; N, 13,41.

RMN (DMSO- d_6): delta 2,05 (1H, q, $J=7\text{Hz}$, $-OCH_2CH_2$), 2,53 (2H, s, $J=7\text{Hz}$, $-CH_2CO_2CH_2$), 3,34 (3H, s, NCH_3), 3,63 (3H, s, $-CO_2CH_3$), 4,08 (2H, t, $J=7\text{Hz}$, $-OCH_2$), 7,16 (1H, dd, $J=9\text{Hz}$, $J'=2,7\text{Hz}$, H aromatique en ortho de -O-), 7,28 (1H, d, $J=2,7\text{Hz}$, H aromatique en ortho de -O-), 7,63 (1H, s, H aromatique en ortho de $NH.CO$), 7,71 (1H, d, $J=9\text{Hz}$, H aromatique en méta de -O-), et 11,58 (1H, s, NH).

EXEMPLE 12

Ethyl [(2,3-dihydro-2-oxo-1H-imidazo-
[4,5-b] quinolin-7-yl)oxy] acétate



Ce composé fut préparé à partir d'éthyl [3- [(2,4-dioxoimidazolidin-5-ylidène)méthyl] -4-nitrophénoxy] acétate d'une manière analogue à l'Exemple 10. Le matériau obtenu à partir du traitement à l'iode fut prélevé dans de l'éthanol saturé avec du chlorure d'hydrogène. Après repos pendant 2 à 12 heures, le mélange fut concentré et cristallisé à partir d'éthanol/éther pour donner sous la forme d'un sel de chlorhydrate partiellement hydraté le composé du titre, P.F. 304-306°C.

Analyse : Calculé pour C₁₄H₁₃N₃O₄.HCl ,0,3H₂O :
 C, 51,09; H, 4,48; N, 12,77; H₂O, 1,64. Trouvé: C, 51,29;
 H, 4,52; N, 12,81; H₂O, 1,89.

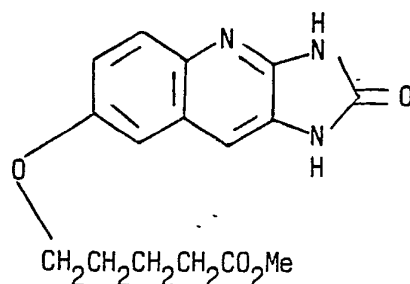
RMN (DMSO-d₆): delta 1,24 (3H, t, J=7Hz, OCH₂CH₃),
 4,11 (2H, q, J=7Hz, O.CH₂.CH₃), 4,89 (2H, s, O.CH₂.CO₂Et),
 7,32 (1H, dd, J=9Hz, J'=2,7Hz, H aromatique en ortho de
 -O-CH₂), 7,47 (1H, d, J=2,7Hz, H aromatique en ortho de
 -O-CH₂), 7,77 (1H, s, H aromatique en ortho de -NH.CO), et
 7,93 (1H, d, J=9Hz, H aromatique en méta de -O-CH₂-).

EXEMPLE 13

Méthyl 5- [(2,3-dihydro-2-oxo-1H-imidazo-
[4,5-b] quinolin-7-yl)oxy] pentanoate

5

10



15

Ce composé fut préparé à partir d'éthyl 5- [3- [(2,4-dioxoimidazolidin-5-ylidène)méthyl] -4-nitrophénoxy] -pentanoate d'une manière analogue à celle de l'Exemple 11, P.F. 281-282°C.

20

25

Analyse : Calculé pour $C_{16}H_{17}N_3O_4$: C, 60,94; H, 5,43; N, 13,33. Trouvé: C, 60,90; H, 5,48; N, 13,28.

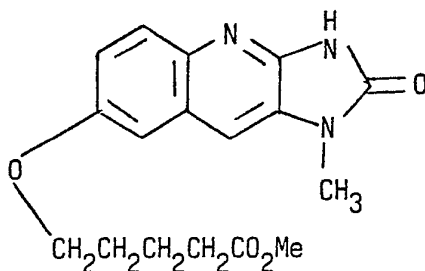
RMN (DMSO- d_6) : delta 1,73 à 1,79 (4H, m, -O-CH₂.CH₂.CH₂), 2,41 (2H, t, J=7Hz, CH₂.CO₂CH₃), 3,61 (3H, s, CO₂CH₃), 4,06 (2H, t, J=6Hz, -O-CH₂), 7,16 (1H, dd, J=9Hz, J'=2,6Hz, H aromatique en ortho de -O-), 7,33 (1H, d, J=2,6Hz, H aromatique en ortho de -O-), 7,53 (1H, s, H aromatique en ortho de NH.CO), 7,70 (1H, d, J=9Hz, H aromatique en méta de -O-), 10,98 (1H, s, NHCO), et 11,40 (1H, s, NH.CO).

EXEMPLE 14

Méthyl 5- [(2,3-dihydro-1-méthyl-2-oxo-1H
imidazo [4,5-b] quinolin-7-yl)oxy] pentanoate

30

35



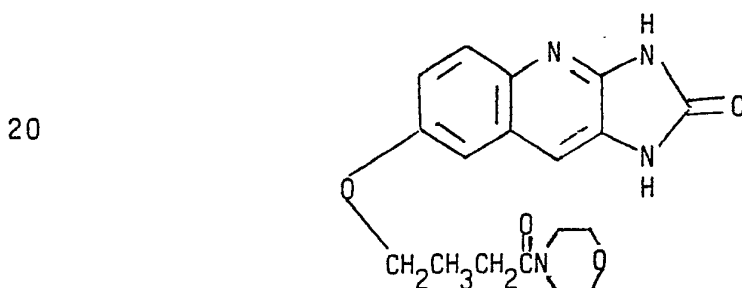
Ce composé fut préparé à partir d'éthyl 5- [3- [(1-méthyl-2,4-dioxoimidazolidin-5-ylidène)méthyl] -4-nitrophénoxy] pentanoate d'une manière analogue à celle de l'Exemple 11, P.F. 223-225°C.

5 Analyse : Calculé pour $C_{17}H_{19}N_3O_4$: C, 62,00; H, 5,82; N, 12,76. Trouvé: C, 61,97; H, 5,87; N, 13,08.

 RMN (DMSO- d_6); delta 1,73 à 1,79 (4H, m, -O-CH₂-CH₂-CH₂), 2,41 (2H, t, J=7Hz, CH₂-CO₂H₃), 3,34 (3H, s, NCH₃), 3,60 (3H, s, CO₂CH₃), 4,06 (2H, t, J=6Hz, -O-CH₂),
10 7,17 (1H, dd, J=9Hz, J'=2,5Hz, H aromatique en ortho de -O-), 7,29 (1H, d, J=2,5Hz, H aromatique en ortho de -O-), 7,63 (1H, s, H aromatique en ortho de NH.CO), 7,71 (1H, d, J=9,1Hz, H aromatique en méta de -O-), et 11,57 (s, NH.CO).

EXEMPLE 15

15 4- [4- [(2,3-dihydro-2-oxo-1H-imidazo- [4,5-b] quinolin-7-oxy] -1-oxobutyl] morpholine



25 Un mélange agité d'acide 4- [(2,3-dihydro-2-oxo-1H-imidazo [4,5-b] quinolin-7-yl)oxy] butyrique (2,01 g, 7 mmol), de morpholine (0,68 g, 7,8 mmol) et de diméthylformamide (60 mL) fut refroidi à -20°C, et de la triéthylamine (1,53 g, 2,1 mL, 15 mmol) et du diphenylphosphoryl
30 azide (2,15 g, 1,68 mL, 7,8 mmol) furent ajoutés. Le mélange fut maintenu à -20°C pendant 2 heures, réchauffé à la température ambiante et agité toute la nuit. Du dichlorométhane (200 mL) fut ajouté et le mélange fut filtré pour donner de la 4- [4- [(2,3-dihydro-2-oxo-1H-imidazo-
35 [4,5-b] quinolin-7-yl)oxy] -1-oxobutyl] morpholine (2,08 g,

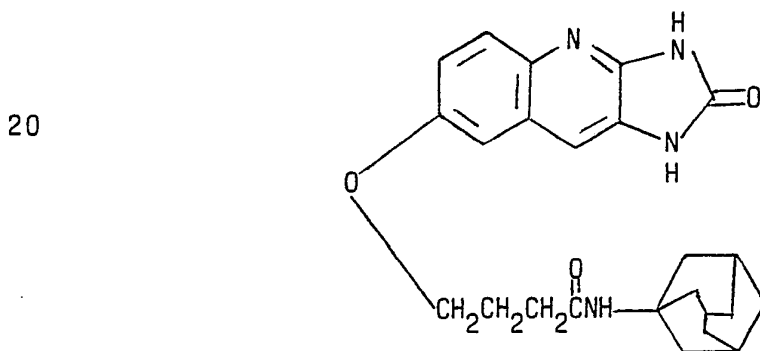
84%). Un échantillon d'analyse fut préparé par cristallisation à partir de diméthylformamide aqueux et avait un point de fusion de 274-276°C.

Analyse: Calculé pour $C_{18}H_{20}N_4O_4$: C, 60,67; H, 5,66; N, 15,72. Trouvé: C, 60,73; H, 5,70; N, 16,03.

RMN (DMSO- d_6): δ 2,03 (2H, m, OCH_2CH_2); 2,52 (2H, m, CH_2CO), 3,47 (4H, bs, morpholine H), 3,56 (4H, bs, morpholino H), 4,09 (2H, m, OCH_2); 7,17 (1H, dd, $J=9$ Hz, $J'=2$ Hz, H aromatique en ortho de -O-), 7,34 (1H, d, $J=2$ Hz, H aromatique en ortho de -O-), 7,54 (1H, s, H aromatique en ortho de $NH.CO$), 7,71 (1H, d, $J=9$ Hz, H aromatique en méta de -O-), 11,00 (1H, s, NH), et 11,42 (1H, s, NH).

EXEMPLE 16

4- [(2,3-dihydro-2-oxo-1H-imidazo [4,5-b] quinolin-7-yl)oxy] -N-(tricyclo [3.3.1^{3,7}] décan-7-yl)-butanamide



Un mélange agité d'acide 4- [(2,3-dihydro-2-oxo-1H-imidazo [4,5-b] quinolin-7-yl)oxy] butyrique (2,87 g, 10 mmol) , d'adamantanamine (1,87 g, 12 mmol) , de diméthylformamide (250 mL) et de tétrahydrofurane (65 mL) fut refroidi à -20°C. De la triéthylamine (2,12 g, 2,9 mL, 21 mmol) et du diphénylphosphoryl azide (4,16 g, 2,6 mL, 12 mmol) furent ajoutés , le mélange fut agité à -20°C pendant 2 heures et ensuite réchauffé à la température

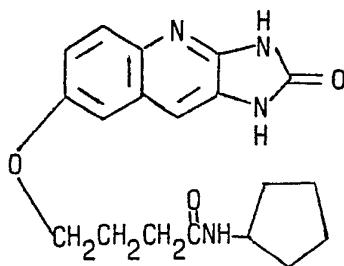
ambiante. Après 18 heures, le tétrahydrofurane fut évaporé sous vide, le résidu dilué avec du dichlorométhane (200 mL), lavé avec une solution de carbonate de sodium dilué et de l'eau. La phase organique fut séchée sur du sulfate de sodium et le solvant enlevé pour donner un produit solide qui fut mis en suspension dans le méthanol et filtré pour donner du 4-[(2,3-dihydro-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]quinolin-7-yl)oxy]-N-(tricyclo[3.3.1^{3,7}]décan-7-yl)-butanamide partiellement hydraté (2,65 g, 63%), P.F. 304-306°C.

Analyse : Calculé pour $C_{24}H_{28}N_4O_3$: C, 68,55; H, 6,71; N, 13,32. Trouvé: C, 68,34; H, 6,64; N, 13,30.

RMN (DMSO- d_6): δ 1,61 (11H, s, H adamantyle, 1,95-2,05 (6H, m, H adamantyle + CH_2CH_2O), 2,28 (2H, m, $CH_2.CO$), 4,06 (2H, t, $J=6Hz$, $-OCH_2-$), 7,18 (1H, d, $J=9Hz$, H aromatique en ortho de $-O-$), 7,33 (2H, s, H aromatique en ortho de $-O-$ + NH), 7,54 (1H, s, H aromatique en ortho de NH.CO), 7,72 (1H, d, $J=9Hz$, H aromatique en méta de $-O-$), et 11,19 (2H, bs NH).

EXEMPLE 17

N-cyclopentyl-4-[(2,3-dihydro-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]quinolin-7-yl)oxy]butanamide



Ce composé, P.F. > 320°C, fut préparé d'une manière analogue à l'Exemple 15 à partir de l'acide 4-[(2,3-dihydro-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]quinolin-7-yl)oxy]butyrique et de cyclopentylamine.

Analyse : Calculé pour $C_{19}H_{22}N_4O_3$: C, 64,39; H, 6,26; N, 15,81. Trouvé: C, 64,01; H, 6,18; N, 15,73.

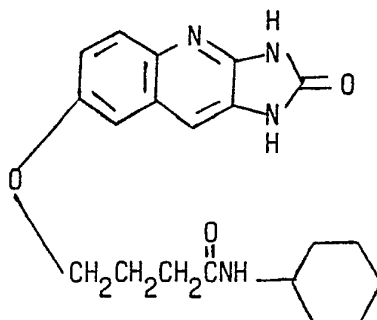
RMN (DMSO- d_6): delta 1,45 (2H, m, $\underline{CH_2}$), 1,48 (2H, m, $\underline{CH_2}$), 1,59 (2H, m, $\underline{CH_2}$), 1,78 (2H, m, $\underline{CH_2}$), 2,00 (2H, m, -O- $\underline{CH_2}$ · $\underline{CH_2}$), 2,27 (2H, t, J=7Hz, - $\underline{CH_2}$ ·CONH-), 3,98 à 4,07 (3H, m, O- $\underline{CH_2}$ et N- $\underline{CH}$), 7,15 (1H, dd, J=9Hz, J'=2,5Hz, $\underline{H}$ aromatique en ortho de -O-), 7,32 (1H, d, J=2,5Hz, $\underline{H}$ aromatique en ortho de -O-), 7,52 (1H, s, $\underline{H}$ aromatique en ortho de NH.CO), 7,69 (1H, d, J=9Hz, $\underline{H}$ aromatique en méta de -O-), 7,82 (1H, d, J=7Hz, CO.NH-cyclopentyle), 10,97 (1H, s, NHCO) et 11,37 (1H, s, NH.CO).

EXEMPLE 18

N-cyclohexyl-4-[(2,3-dihydro-2-oxo-1H-imidazo-
[4,5-b] quinolin-7-yl)oxy] butanamide

15

20



Ce composé, P.F. > 320°C, fut préparé d'une façon analogue à l'Exemple 15 à partir d'acide 4-[(2,3-dihydro-2-oxo-1H-imidazo [4,5-b] quinolin-7-yl)oxy] butyrique et de cyclohexylamine.

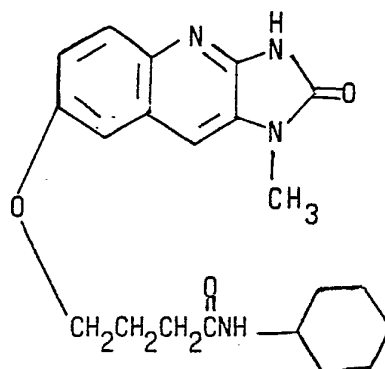
Analyse: Calculé pour $C_{20}H_{24}N_4O_3$: C, 65,20. H, 6,57; N, 15,21. Trouvé: C, 65,19; H, 6,68; N, 15,38.

RMN (DMSO- d_6): delta 1,00 à 1,80 (10H, m, $\underline{CH_2}$), 1,99 (2H, m, -O- $\underline{CH_2}$ · $\underline{CH_2}$), 2,27 (2H, t, J=7Hz, $\underline{CH_2}$ ·CO.NH), 3,55 (1H, m, CO.NH. $\underline{CH}$), 4,04 (2H, t, J=6Hz, -O- $\underline{CH_2}$), 7,15 (1H, dd, J=9Hz, J'=2Hz, $\underline{H}$ aromatique en ortho de -O-), 7,31 (1H, d, J=2Hz, $\underline{H}$ aromatique en ortho de -O-), 7,51 (1H, s, $\underline{H}$ aromatique en ortho de NH.CO), 7,68 (1H, d, J=9Hz,

H aromatique en méta de -O-), 7,73 (1H, d, J=7Hz, CO.NH-cyclohexyle), 10,96 (1H, s, NH.CO), et 11,37 (1H, s, NH.CO).

EXEMPLE 19

N-cyclohexyl-4- [(2,3-dihydro-1-méthyl-2-oxo-1H-imidazo [4,5-b] quinolin-7-yloxy) butanamide



Ce composé , P.F. 282-284°C, fut préparé d'une façon analogue à l'Exemple 15 à partir d'acide 4- [(2,3-dihydro-1-méthyl-2-oxo-1H-imidazo [4,5-b] quinolin-7-yl)oxy] butanoïque et de cyclohexylamine.

Analyse: Calculé pour $C_{21}H_{26}N_4O_3$: C, 65,95; H, 6,85; N, 14,65. Trouvé: C, 65,87; H, 6,85; N, 14,70.

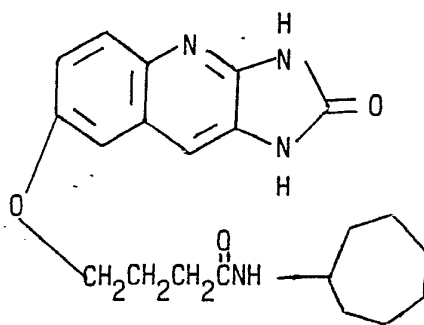
RMN (DMSO- d_6 /CF₃CO₂H): delta 1,10 à 2,00 (10H, m, CH₂), 2,30 (2H, m, -O-CH₂.CH₂), 2,76 (2H, m, CH₂CO.NH), 3,57 (3H, s, N-CH₃), 3,88 (1H, m, CO.NH.CH), 4,24 (2H, m, -O-CH₂), 7,47 (2H, m, H aromatique en ortho de -O-), 7,94 (1H, d, J=9Hz, H aromatique en méta de -O-) et 8,07 (2H, s, H aromatique en ortho de NH.CO et de NH.CO).

EXEMPLE 20

N-cycloheptyl-4-[(2,3-dihydro-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]quinolin-7-yl)oxy]butanamide

5

10



Ce composé, P.F. 314-316°C, fut préparé d'une façon analogue à l'Exemple 15 à partir d'acide 4-[(2,3-dihydro-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]quinolin-7-yl)oxy]butyrique et de N-cycloheptylamine.

Analyse : Calculé pour $C_{21}H_{26}N_4O_3$: C, 65,95; H, 6,85; N, 14,65. Trouvé: C, 66,05; H, 6,93; N, 14,76.

20 RMN (DMSO- d_6): δ 1,35 à 1,90 (12H, m, CH_2), 2,00 (2H, m, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 2,27 (2H, t, $J=7\text{Hz}$, $\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}$), 3,75 (1H, m, $\text{NH}-\text{CH}$), 4,05 (2H, t, $J=6\text{Hz}$, $-\text{O}-\text{CH}_2$), 7,15 (1H, dd, $J=9\text{Hz}$, $J'=2,5\text{Hz}$, H aromatique en ortho de $-\text{O}-$), 7,31 (1H, d, $J=2,5\text{Hz}$, H aromatique en ortho de $-\text{O}-$), 7,52 (1H, s, H aromatique en ortho de $\text{NH}-\text{CO}$), 7,69 (1H, d, $J=9\text{Hz}$, H aromatique en méta de $-\text{O}-$), 7,78 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, CONH-cycloheptyle), 10,98 (1H, s, $\text{NH}-\text{CO}$), et 11,38, s, $\text{NH}-\text{CO}$).

25

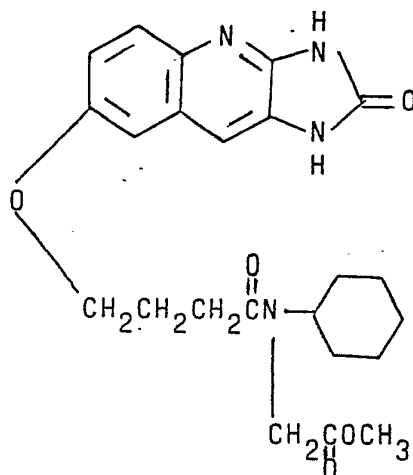
EXEMPLE 21

N-cyclohexyl-N- [4- [(2,3-dihydro-2-oxo-1H-imidazo [4,5-b] quinolin-7-yl)oxy] -1-oxobutyl] glycine méthyl ester.

5

10

15



Ce composé obtenu sous la forme d'un hydrate partiel, P.F. 215-218°C, fut préparé d'une façon analogue à l'Exemple 15 à partir d'acide 4- [(2,3-dihydro-2-oxo-1H-imidazo [4,5-b] quinolin-7-yl)oxo] butyrique et de N-cyclohexylglycine méthyl ester.

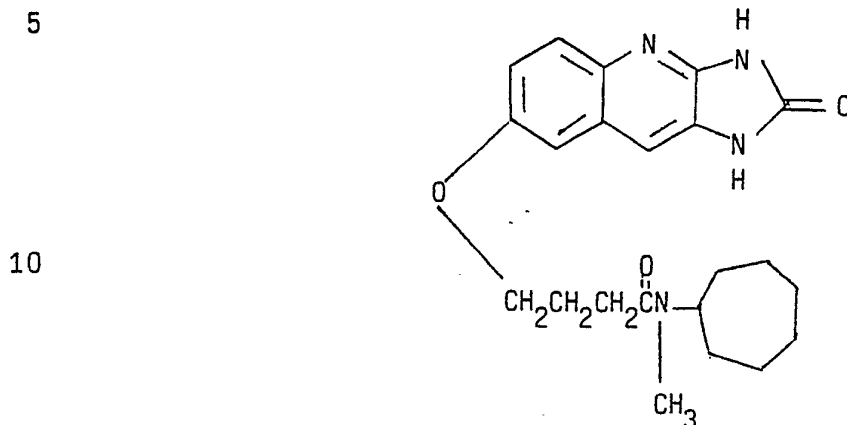
Analyse: Calculé pour $C_{23}H_{28}N_4O_5$, $0,25H_2O$: C, 62,08; H, 6,46; N, 12,59; H_2O , 1,01. Trouvé: C, 61,98; H, 6,24; N, 12,68; H_2O , 0,94.

RMN (DMSO- d_6): delta 1,05 à 1,80 (10H, m, $\underline{CH_2}$), 2,06 (2H, bs, $-O-\underline{CH_2}\cdot\underline{CH_2}$), 2,63 (2H, m, $\underline{CH_2}CON$), 3,64 (3H, s, $CO_2\underline{CH_3}$), 3,71 et 3,95 (2H, s, $N-\underline{CH_2}-CO_2CH_3$, isomères rotationnels), 4,12 (2H, m, $-O-\underline{CH_2}$), 4,19 (1H, s, $CO.N-\underline{CH}$), 7,19 1H, m, $\underline{H}$ aromatique en ortho de $-O-$), 7,35 (1H, s, $\underline{H}$ aromatique en ortho de $-O-$), 7,56 (1H, s, $\underline{H}$ aromatique en ortho de $NH.CO$), 7,73 (1H, d, $J=8,4Hz$, $\underline{H}$ aromatique en méta de $-O-$), 11,01 (1H, s, $NH.CO$) et 11,43 (1H, s, $NH.CO$).

30

EXEMPLE 22

N-cycloheptyl-N-méthyl-4- [(2,3-dihydro-2-oxo-1H-imidazo [4,5-b] quinolin-7-yl)oxy] butanamide



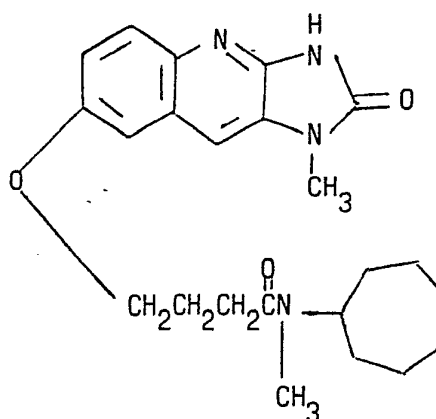
15 Ce composé obtenu sous la forme d'un sel de chlorhydrate, P.F. 180-182°C, fut préparé d'une façon analogue à l'Exemple 15 à partir d'acide 4- [(2,3-dihydro-2-oxo-1H-imidazo [4,5-b] quinolin-7-yl)oxy] butyrique et de N-méthylcycloheptylamine.

20 Analyse: Calculé pour $C_{22}H_{28}N_4O_3 \cdot HCl$: C, 61,03; H, 6,75; N, 12,94. Trouvé: C, 60,70; H, 6,81; N, 13,06.

RMN (DMSO- d_6): delta 1,44-1,65 (12H, m, $\underline{CH_2}$), 2,00 (2H, m, $-O-\underline{CH_2}-\underline{CH_2}-$), 2,44 à 2,52 (2H, m, $\underline{CH_2}CON$), 2,68 et 2,80 (3H, s, $N-\underline{CH_3}$, isomères rotationnels), 25 3,81 et 4,46 (1H, s, $CO.N-\underline{CH}$, isomère rotationnel), 4,08 (2H, m, $-O\underline{CH_2}$), 7,22 (1H, d, $J=9Hz$, $\underline{H}$ aromatique en ortho de $-O-$), 7,41 (1H, s, $\underline{H}$ aromatique en ortho de $-O-$), 7,66 (1H, s, $\underline{H}$ aromatique en ortho de $NH.CO$), 7,79 (1H, d, $J=9Hz$, $\underline{H}$ aromatique en méta de $-O-$) et 11,30 (1H, s, 30 $NH.CO$).

EXEMPLE 23

N-cycloheptyl-4- [(2,3-dihydro-1-méthyl-2-oxo-1H-imidazo [4,5-b] quinolin-7-yl)oxy] -N-méthylbutanamide



15

Ce composé, P.F. 234,5-236,5°C, fut préparé d'une façon analogue à l'Exemple 15 à partir d'acide 4- [(2,3-dihydro-1-méthyl-2-oxo-1H-imidazo [4,5-b] quinolin-7-yl)-oxy] butanoïque et de N-méthylcycloheptylamino.

20

Analyse: Calculé pour $C_{23}H_{30}N_4O_3$: C, 67,29; H, 7,37; N, 13,65. Trouvé: C, 66,93; H, 7,33; N, 13,90.

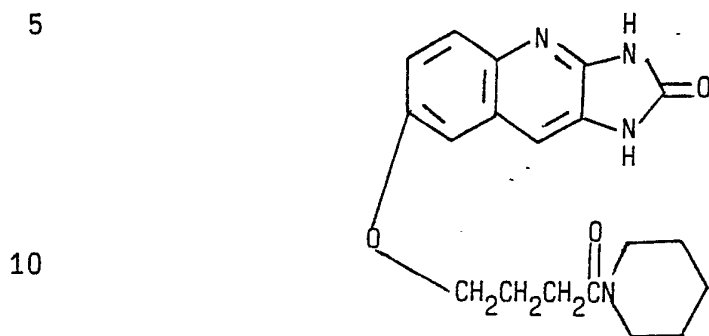
25

RMN (DMSO- d_6): delta 1,50 à 1,75 (12H, m, $\underline{CH_2}$), 2,00 (2H, m, $-O-CH_2.\underline{CH_2}$), 2,42 à 2,54 (2H, m, $\underline{CH_2}.CO.N$), 2,68 et 2,81 (3H, s, $N-\underline{CH_3}$, isomères rotationnels), 3,34 (3H, s, $NH.CO.N\underline{CH_3}$), 3,80 et 4,45 (1H, m, $CO.N-\underline{CH}$, isomères rotationnels), 4,08 (2H, m, $-O-\underline{CH_2}$), 7,18 (1H, dd, $J=9Hz$, $J=2,5Hz$, $\underline{H}$ aromatique en ortho de $-O-$), 7,29 (1H, d, $J=2,6Hz$, $\underline{H}$ aromatique en ortho de $-O-$), 7,64 (1H, s, $\underline{H}$ aromatique en ortho de $NH.CO$), 7,71 (1H, d, $J=9Hz$, $\underline{H}$ aromatique en méta de $-O-$), et 11,58 (1H, s, $NH.CO$).

30

EXEMPLE 24

1- [4- [(2,3-dihydro-2-oxo-1H-imidazo [4,5-b] -
quinolin-7-yl)oxy] -1-oxobutyl] pipéridine



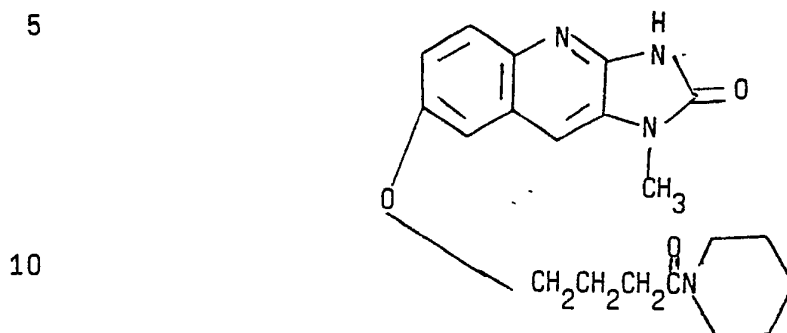
15 Ce composé, P.F. 284,5-285,5°C, fut préparé d'une façon analogue à l'Exemple 15 à partir d'acide 4- [(2,3-dihydro-2-oxo-1H-imidazo [4,5-b] quinolin-7-yl)oxy] -butyrique et de pipéridine.

20 Analyse: Calculé pour $C_{19}H_{22}N_4O_3$: C, 64,39; H, 6,26; N, 15,81. Trouvé: C, 64,19; H, 6,33; N, 16,05.

RMN (DMSO- d_6): delta 1,41 à 1,56 (6H, m, $\underline{CH_2}$), 2,00 (2H, m, $-O-CH_2-\underline{CH_2}$), 2,49 (2H, t, $J=7\text{Hz}$, $\underline{CH_2}\cdot CO\cdot N$), 3,37 à 3,45 (4H, m, $\underline{CH_2}\cdot N-CH_2$), 4,08 (2H, t, $J=6\text{Hz}$, $-O-\underline{CH_2}$), 7,16 (1H, dd, $J=9\text{Hz}$, $J'=2\text{Hz}$, $\underline{H}$ aromatique en ortho de $-O-$), 7,33 (1H, d, $J=2\text{Hz}$, $\underline{H}$ aromatique en ortho de $-O-$), 7,52 (1H, s, $\underline{H}$ aromatique en ortho de $NH\cdot CO$), 7,69 (1H, d, $J=9\text{Hz}$, $\underline{H}$ aromatique en méta de $-O-$), 10,96 (1H, s, $\underline{NH}\cdot CO$) et 11,38 (1H, s, $\underline{NH}\cdot CO$).

EXEMPLE 25

1- [4- [(2,3-dihydro-1-méthyl-2-oxo-1H-imidazo-
[4,5-b] quinolin-7-yl)oxy] -1-oxobutyl] pipéridine



15 Ce composé, P.F. 215-217°C, fut préparé d'une manière analogue à l'Exemple 15 à partir de l'acide 4- [(2,3-dihydro-1-méthyl-2-oxo-1H-imidazo [4,5-b] - quinolin-7-yl)oxy] butanoïque et de pipéridine.

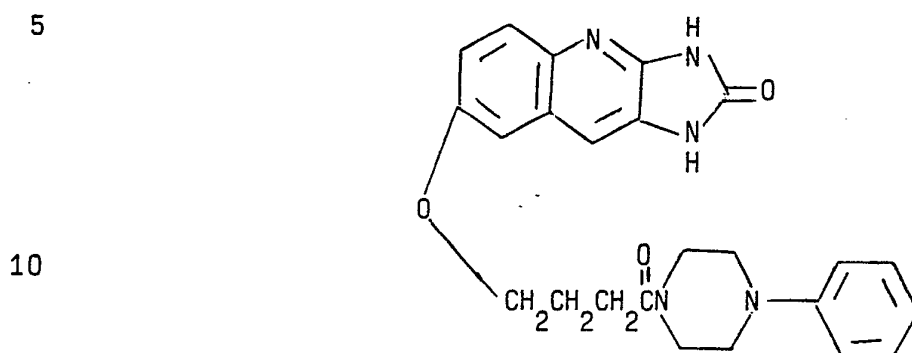
Analyse: Calculé pour $C_{20}H_{24}N_4O_3$: C, 65,20; H, 6,57; N, 15,21. trouvé: C, 65,19; H, 6,57; N, 15,18.

20 RMN (DMSO- d_6): delta 1,40 à 1,70 (6H, m, $\underline{CH_2}$), 2,02 (2H, m, $-O-CH_2.\underline{CH_2}$), 2,49 (2H, t, $J=7\text{Hz}$, $\underline{CH_2.CO.N}$), 3,34 (3H, s, $N-CH_3$), 3,42 (4H, bs, $\underline{CH_2.N-CH_2}$), 4,09 (2H, t, $J= \text{Hz}$, $-O-\underline{CH_2}$), 7,17 (1H, dd, $J=9\text{Hz}$, $J'=2\text{Hz}$, $\underline{H}$ aromatique en ortho de $-O-$), 7,28 (1H, d, $J=2\text{Hz}$, $\underline{H}$ aromatique en ortho de $-O-$), 7,59 (1H, s, $\underline{H}$ aromatique en ortho de $NH.CO$), 7,71 (1H, d, $J=9\text{Hz}$, $\underline{H}$ aromatique en méta de $-O-$) et 11,49 (1H, s, $\underline{NH.CO}$).

25

EXEMPLE 26

1-[4-[(2,3-dihydro-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]quinolin-7-yl)oxy]-1-oxobutyl]-4-phénylpipérazine



15 Ce composé, P.F. 277-279°C, obtenu sous la forme d'un solvat de diméthylformamide fut préparé d'une façon analogue à l'Exemple 15 à partir d'acide 4-[(2,3-dihydro-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]quinolin-7-yl)oxy] butyrique et de 4-phénylpipérazine.

20 Analyse : Calculé pour C₂₄H₂₅N₅O₃, 0,15 C₃H₇NO: C, 66,37; H, 5,93; N, 16,30. Trouvé: C, 66,13; H, 5,92; N, 16,26.

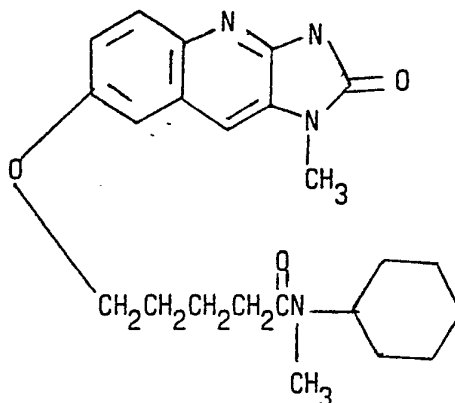
RMN (DMSO-d₆): delta 2,04 (2H, q, J=7Hz, -O-CH₂.CH₂), 2,57 (2H, t, J=7Hz, CH₂.CO.N), 3,09 (4H, bs, CH₂.N-CH₂), 3,60 (4H, bs, CH₂), 4,10 (2H, t, J=6Hz, -O-CH₂), 25 6,82 (1H, t, J=7Hz, H aromatique en para de N), 6,95 (2H, d, J=8Hz, H aromatique en ortho de N), 7,15 à 7,24 (3H, m, 2 H aromatiques en méta de N et 1 H aromatique en ortho de -O-), 7,34 (1H, d, J=2,7Hz, H aromatique en ortho de -O-), 7,51 (1H, s, H aromatique en ortho de NH.CO), 7,69 (1H, d, 30 J=9Hz, H aromatique en méta de -O-), 10,96 (1H, s, NH.CO), et 11,35 (1H, s, NH.CO).

EXEMPLE 27

N-cyclohexyl-5- [(2,3-dihydro-1-méthyl-2-oxo-1H-imidazo [4,5-b] quinolin-7-yl)oxy] -N-méthyl-pentanamide

5

10



15

Ce composé obtenu sous la forme d'un hydrate partiel, P.F. 190-192°C, fut préparé d'une façon analogue à l'Exemple 15 à partir d'acide 5- [(2,3-dihydro-1-méthyl-2-oxo-1H-imidazo [4,5-b] quinolin-7-yl)oxy] pentanoïque et de N-méthylcyclohexylamine.

20

Analyse: Calculé pour $C_{23}H_{30}N_4O_3$, $0,1H_2O$:
C, 67,00; H, 7,38; N, 13,59; H_2O , 0,44. Trouvé: C, 66,60; H, 7,37; N, 13,58; H_2O , 0,04.

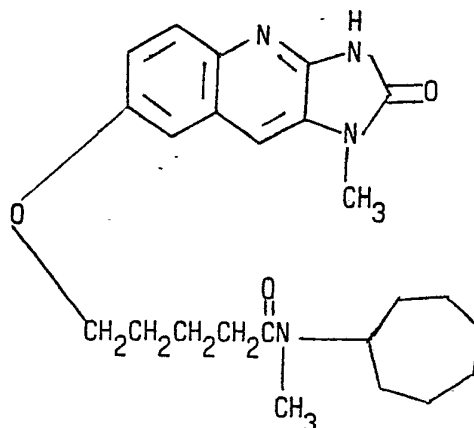
RMN (DMSO- d_6): delta 1,00 à 1,90 (14H, m, CH_2),
25 2,35 (2H, m, $CH_2.CO.N$), 2,68 et 2,79 (3H, s, $N-CH_3$,
isomères rotationnels), 3,34 (3H, s, $NH.CO.NCH_3$), 3,63
et 4,29 (1H, m, $N-CH$, isomères rotationnels), 4,07 (2H, m,
-O- CH_2), 7,16 (1H, dd, $J=9Hz$, $J'=2,4Hz$, H aromatique en
ortho de -O-), 7,28 (1H, d, $J=2,4Hz$, H aromatique en ortho
de -O-) , 7,62 (1H, s, H aromatique en ortho de $NH.CO$),
30 7,71 (1H, d, $J=9Hz$, H aromatique en méta de -O-), et
16,32 (1H, s, $NH.CO$).

EXEMPLE 28

N-cycloheptyl-5- [(2,3-dihydro-1-méthyl-2-oxo-1H-imidazo [4,5-b] quinolin-7-yl)oxy] N-méthyl-pentanamide

5

10



15

Ce composé obtenu sous la forme d'un hydrate partiel, P.F. 183-185°C, fut préparé d'une façon analogue à l'Exemple 15 à partir d'acide 5- [(2,3-dihydro-1-méthyl-2-oxo-1H-imidazo [4,5-b] quinolin-7-yl)oxy] pentanoïque et de N-méthylcycloheptylamine.

20

Analyse: Calculé pour $C_{24}H_{32}N_4O_3$, $0,1H_2O$:
C, 67,62; H, 7,62; N, 13,15; H_2O , 0,42. Trouvé: C, 67,48; H, 7,52; N, 13,22; H_2O , 0,37.

RMN (DMSO- d_6): delta 1,40 à 1,95 (16H, m, CH_2),
25 2,32 et 2,43 (2H, t, $J=7Hz$, $CH_2.CO.N$, isomères rotationnels),
2,67 et 2,79 93H, s, $N-CH_3$, isomères rotationnels), 3,35 (3H, s, $NH.CO.NCH_3$), 3,79 et 4,48 (1H, m, $N-CH$, isomères rotationnels), 4,05 (2H, m, $-O-CH_2$), 7,16 (1H, d, $J=9Hz$, H aromatique en ortho de -O-), 7,25 (1H, d, $J=1,5Hz$, H aromatique en ortho de -O-), 7,57 (1H, s, H aromatique en ortho de $NH.CO$), 7,73 (1H, d, $J=9Hz$, H aromatique en méta de -O-) et 11,61 (1H, s, $NH.CO$).

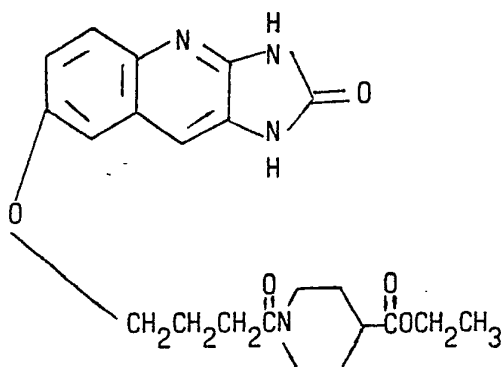
30

EXEMPLE 29

Ethyl 1- [4- [(2,3-dihydro-2-oxo-1H-imidazo-
[4,5-b] quinolin-7-yl)oxy]-1-oxobutyl] -4-
pipéridinecarboxylate

5

10



15

Ce composé, P.F. 251-253°C, fut préparé d'une façon analogue à l'Exemple 15 à partir d'acide 4- [(2,3-dihydro-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b] quinolin-7-yl)oxy] butyrique et d'éthyl 4-pipéridinecarboxylate.

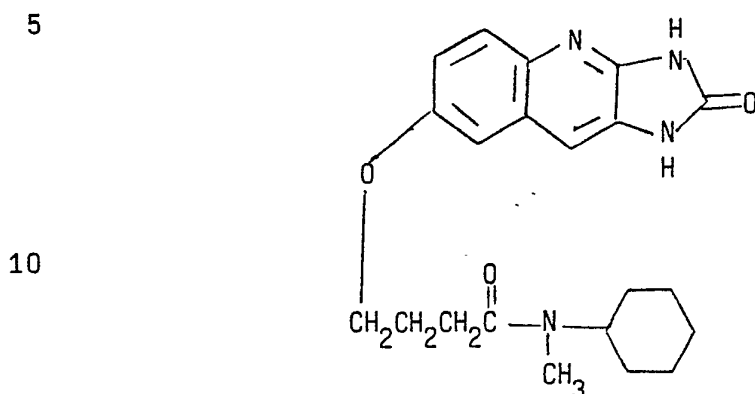
20 Analyse: Calculé pour $C_{22}O_{26}N_4$: C, 61,96; H, 6,15; N, 13,14. Trouvé: C, 61,78; H, 6,13; N, 13,10.

RMN (DMSO- d_6) : delta 1,18 (3H, t, J=7Hz, OCH_2CH_3), 1,35 à 1,90 (7H, m, CH_2 du noyau), 2,02 (2H, m, OCH_2CH_2), 2,50 (2H, m, $CH_2CO.N$), 2,74 et 3,10 (2H, t, J=12Hz, un de chaque CH_2-NCH_2), 3,88 et 4,31 (2H, d, J=12Hz, un de chaque CH_2-NCH_2), 4,03 à 4,09 (4H, m, OCH_2), 7,17 (1H, dd, J=9Hz, J'=2Hz, H aromatique en ortho de -O-), 7,33 (1H, d, J=2Hz, H aromatique en ortho de -O-), 7,53 (1H, s, H aromatique en ortho de NH.CO), 7,71 (1H, d, J=9Hz, H aromatique en méta de -O-), 10,95 (1H, s, NH.CO) et 11,37 (1H, s, NH.CO).

30

EXEMPLE 30

N-cyclohexyl-N-méthyl-4-[(2,3-dihydro-2-oxo-1H-imidazo [4,5-b]quinolin-7-yl)oxy] butanamide



Une solution d'hydrate de 5-[[5-[3-[[(cyclohexyl)-
15 méthylamino]-carbonyl] propoxy] -2-nitrophényl] méthylène] -
imidazolidine-2,4-dione (19,5 g, 45 mmol) dans du diméthyl-
formamide (500 mL) fut hydrogénée à 4,2 kg/cm² sur du
palladium 10% sur charbon (2 g) dans un appareil d'hydrogé-
nation basse pression. Après 18 heures, le mélange fut
20 filtré sur de la terre d'infusoires et le solvant enlevé sous vide.
Le résidu fut dissous dans du méthanol au reflux (400 mL)
et de l'iode (10 g, 39 mmol) fut ajouté par fractions
pendant 15 minutes. Le mélange fut soumis au reflux pendant
15 minutes, concentré sous vide jusqu'à environ 75 mL et
25 dilué avec une solution de thiosulfate de sodium 10%
(environ 400 mL), pour donner un précipité de couleur kaki .
Une cristallisation à partir d'acétate d'éthyle a donné
le produit du titre (5 g, 28%) qui fut dissous dans du
chlorure d'hydrogène 10% dans le méthanol et précipité
30 par l'addition de diéthyléther pour donner du chlorhydrate
de N-cyclohexyl-N-méthyl-4-[(2,3-dihydro-2-oxo-1H-imidazo-
[4,5-b] quinolin-7-yl)-oxy] butanamide partiellement
hydraté (4,78 g, 87%) , P.F. 198-201°C.

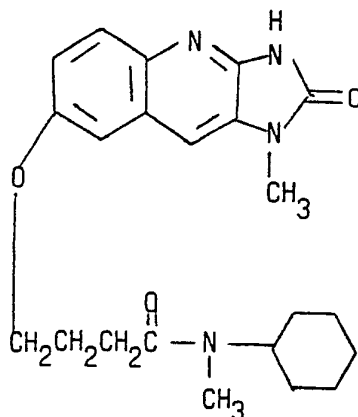
Analyse: Calculé pour C₂₁H₂₆N₄O₃·HCl, 0,4H₂O:

C, 59,19; H, 6,58; N, 13,15; H₂O, 1,69. Trouvé: C, 59,27; H, 6,42; N, 12,91; H₂O, 1,44.

RMN (DMSO-d₆): delta 0,80 à 2,30 (12H, m, -CH₂-), 2,55 (2H, m, -CH₂CO), 2,72 et 2,83 (3H, singlets, N-CH₃), 3,65 (1H, m, NCH), 4,12 (2H, t, J=6Hz, OCH₂), 7,26 (1H, dd, J=9Hz, J'=3Hz, H aromatique en ortho de -O-), 7,48 (1H, d, J=3Hz, H aromatique en ortho de -O-), 7,81 (1H, s, H aromatique en ortho de NH.CO), 7,96 (1H, d, J=9Hz, H aromatique en méta de -O-), 10,55 (1H, bs, NH) et 11,68 (1H, bs, NH).

EXEMPLE 31

N-cyclohexyl-N-méthyl-4- [(2,3-dihydro-1-méthyl-2-oxo-1H-imidazo [4,5-b] quinolin-7-yl) oxo] -butanamide



Une solution de N-cyclohexyl-N-méthyl-4- [3- [(1-méthyl-2,4-dioxoimidazolidin-5-ylidène)méthyl] -4-nitrophénoxy] butanamide (9,5 g, 21 mmol) dans du diméthylformamide (250 mL) fut hydrogénée à 4,2 kg/cm² sur du palladium 10% sur charbon (1 g), dans un appareil d'hydrogénation basse pression. Après 18 heures, du catalyseur supplémentaire (0,5 g) fut ajouté et l'hydrogénation a continué pendant 23 heures supplémentaires. Le mélange fut filtré sur de la terre d'infusoires, le solvant enlevé sous vide et le résidu dissous dans du méthanol (200 mL). De l'iode (5 g) fut ajouté en petites fractions pendant 5 minutes et le

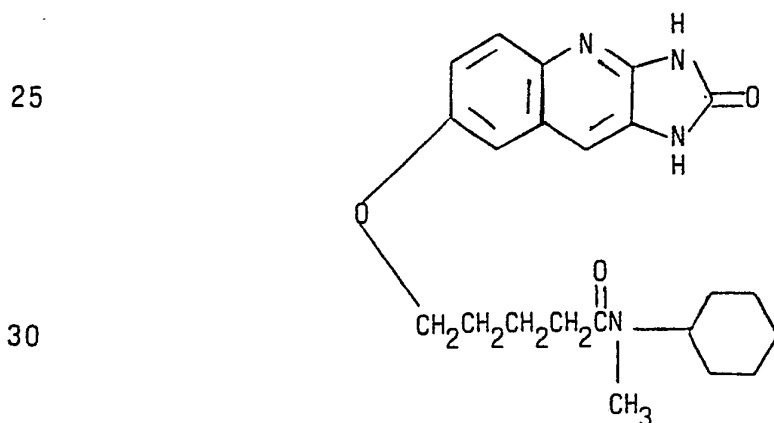
mélange fut soumis au reflux pendant 10 minutes avant d'être concentré jusqu'à environ 50 mL. Le mélange fut dilué avec une solution de thiosulfate de sodium 10% (100 mL) et une solution de carbonate de sodium 10% (100 mL) et extrait avec du dichlorométhane pour donner un solide qui fut dissous dans du dichlorométhane, filtré et dilué avec du diéthyléther pour précipiter du N-(cyclohexyl)-N-méthyl-4-[(2,3-dihydro-1-méthyl-2-oxo-1H-imidazo [4,5-b] quinolin-7-yl)oxy] butanamide partiellement hydraté (4,5 g, 53%), P.F. 218-220°C.

Analyse: Calculé pour $C_{22}H_{28}N_4O_3 \cdot 0,4H_2O$:
C, 65,46; H, 7,19; N, 13,88; H_2O , 1,79. Trouvé; C, 65,07; H, 6,87; N, 13,74; H_2O , 0,58.

RMN ($DMSO-d_6$): delta 1,00 à 2,35 (12H, m, $-CH_2-$), 2,55 (2H, m, $CH_2.CO$), 2,80 et 2,86 (3H, singlets, NCH_3 de chaîne latérale), 3,40 (3H, s, NCH_3 du noyau), 4,12 (3H, t, $J=6Hz$, $O-CH_2$), 7,06 à 7,26 (2H, m, H aromatique en ortho de $-O-$), 7,30 (1H, s, H aromatique en ortho de $NH.CO$) et 7,81 (1H, d, $J=9Hz$, H aromatique en méta de $-O-$).

EXEMPLE 32

N-cyclohexyl-N-méthyl-5-[(2,3-dihydro-2-oxo-1H-imidazo [4,5-b] quinolin-7-yl)oxy] pentanamide



Ce composé obtenu sous la forme d'un hydrate partiel, P.F. 207-210°C, fut préparé d'une façon analogue à

l'Exemple 30 à partir de N-cyclohexyl-N-méthyl-5-[3-[(2,4-dioxoimidazolidin-5-ylidène) méthyl] -4-nitrophénoxy] - pentanamide.

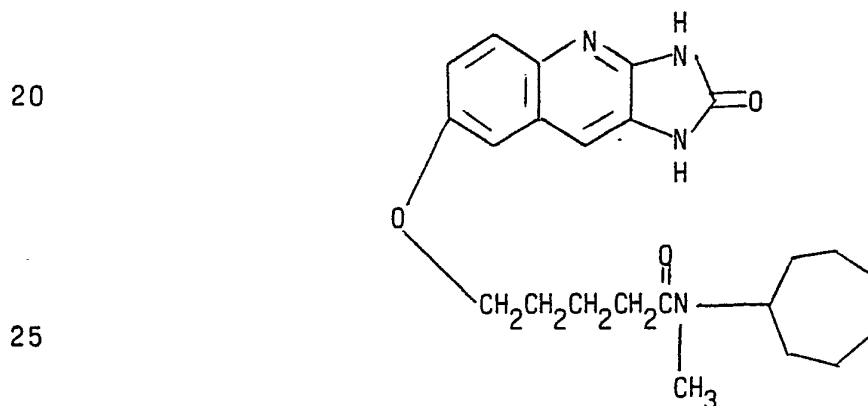
Analyse: Calculé pour $C_{22}H_{28}N_4O_3 \cdot 0,11H_2O$:

5 C, 66,31; H, 7,14; N, 14,06; H_2O , 0,50. Trouvé: C, 65,92; H, 7,03; N, 14,10; H_2O , 0,13.

RMN (DMSO- d_6) : delta 1,29 à 1,79 (14H, m, CH_2), 2,35 à 2,41 (2H, m, CH_2CO), 2,68 et 2,79 (3H, s, N- CH_3 , isomères rotationnels), 3,60 et 4,27 (1H, m, CO.N- CH , isomères rotationnels), 4,07 (2H, m, -O- CH_2), 7,15 (1H, d, J 9Hz, H aromatique en ortho de -O-), 7,33 (1H, s, H aromatique en ortho de -O-), 7,52 (1H, s, H aromatique en ortho de NH.CO), 7,70 (1H, d, J=9Hz, H aromatique en méta de -O-), 10,95 (1H, s, NH.CO) et 11,36 (1H, s, NH.CO).

EXEMPLE 33

N-cycloheptyl-N-méthyl-5-[(2,3-dihydro-2-oxo-1H-imidazo [4,5-b] quinolin-7-yl)oxy] pentanamide



Ce composé obtenu sous la forme d'un hydrate partiel, P.F. 189-191°C, fut préparé d'une façon analogue à

30 l'Exemple 30 à partir du N-cycloheptyl-N-méthyl-5-[[-4-nitro-3-(2,4-dioxoimidazolidin-5-yl)méthylène] phénoxy] - pentanamide.

Analyse : Calculé pour $C_{23}H_{30}N_4O_3 \cdot 0,15H_2O$:

35 C, 66,85; H, 7,39; N, 13,56; H_2O , 0,65. Trouvé: C, 66,64; H, 7,31. N, 13,50; H_2O , 0,56.

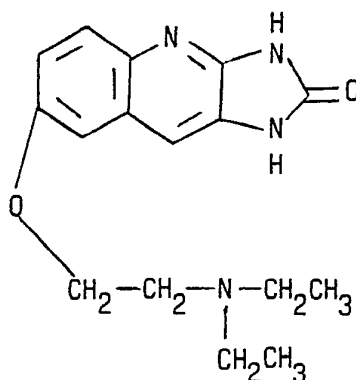
RMN (DMSO- d_6): delta 1,30 à 1,85 (16H, m, CH_2),
 2,32 et 2,44 (2H, t, CH_2CON , isomères rotationnels),
 2,65 et 2,79 (3H, s, N-CH_3 , isomères rotationnels), 3,77
 et 4,43 (1H, m, N-CH , isomères rotationnels), 4,06 (2H, m,
 5 -O- CH_2), 7,15 (1H, d, $J=9\text{Hz}$, H aromatique en ortho de -O-),
 7,32 (1H, s, H aromatique en ortho de -O-), 7,51 (1H, s,
 H aromatique en ortho de NH.CO), 7,68 (1H, d, $J=9\text{Hz}$,
 H aromatique en méta de -O-), 10,96 (1H, s, NH.CO) et
 11,36 (1H, s, NH.CO).

10

EXEMPLE 34

7- [(2-diéthylamino)éthoxy] -1,3-dihydro-
 2H-imidazo [4,5-b] quinolin-2-one

15



20

Une solution de 5-[[5- [(2-diéthylamino)éthoxy] -2-nitrophényl]méthylène] -2,4-imidazolidinedione (7 g, 20 mmol),
 25 dans du diméthylformamide (130 mL) fut hydrogénée à
 4,2 kg/cm^2 sur du palladium 10% sur charbon (0,7 g) dans
 un appareil d'hydrogénation basse pression. Après 22 heures,
 le mélange fut filtré sur de la terre d'infusoires, le solvant évaporé
 et le résidu dissous dans du méthanol au reflux (100 mL).
 30 De l'iode (5,12 g, 20 mmol) fut ajouté par fractions pendant
 5 minutes, le mélange fut soumis au reflux pendant 30 minutes
 et ensuite concentré sous vide jusqu'à environ 50 mL.
 Une solution de thiosulfate de sodium 10% (environ 200 mL)
 et une solution de carbonate de sodium 10% (jusqu'à la
 35 neutralité) furent ajoutées et le mélange fut agité pendant

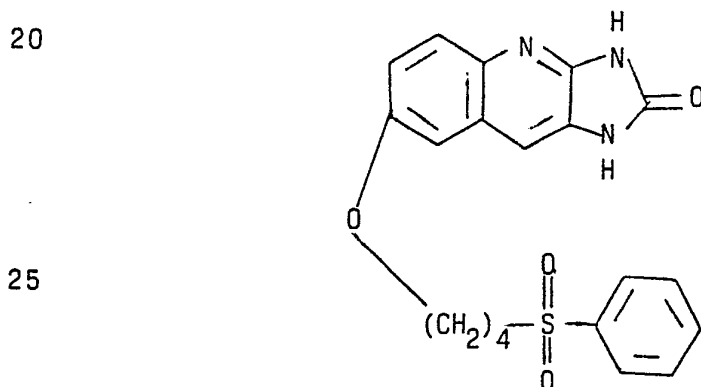
20 minutes avant d'être filtré. Le produit solide recueilli (2,2 g, 37%) fut dissous dans du chlorure d'hydrogène 10% dans le méthanol. Une addition de diéthyléther a précipité l'hémihydrate de dihydrochlorure de 7- [(2-diéthylamino)-éthoxy] -1,3-dihydro-2H-imidazo [4,5-b] quinolin-2-one (2,20 g, 79%), P.F. 250-255°C (décomposition).

Analyse : Calculé pour $C_{16}H_{20}N_4O_2 \cdot 2HCl \cdot 0,5H_2O$: C, 50,28; H, 6,07; N, 14,66; H_2O , 2,36. Trouvé: C, 50,18; H, 6,04; N, 14,57.

10 RMN (DMSO- d_6): δ 1,33 (6H, bs, $(CH_2CH_2CH_3)_2$), 3,28 (4H, bs, $N-(CH_2CH_3)_2$), 3,60 (2H, bs, $N-CH_2CH_2O$), 4,57 (2H, bs, OCH_2), 7,29 (1H, d, $J=8Hz$, H aromatique en ortho de -O-), 7,54 (1H, s, H aromatique en ortho de -O-), 7,75 (1H, s, H aromatique en ortho de NH.CO), 15 7,90 (1H, d, $J=8Hz$, H aromatique en méta de -O-).

EXEMPLE 35

7- [4-(phénylsulfonyl)butoxy] -1,3-dihydro-2H-imidazo [4,5-b] quinolin-2-one



30 Une solution de 5-[[(2-nitro-5- [4-(phénylsulfonyl)-butoxy] phényl] méthylène] -2,4-imidazolidinedione (4,12 g, 9,1 mmol) dans du diméthylformamide (125 mL), fut hydrogénée à 4,2 kg/cm^2 sur du palladium 10% sur charbon (1,25 g) dans un appareil d'hydrogénation basse pression. Après 18 heures, le mélange fut filtré sur de la terre d'infusoires 35 le solvant fut évaporé et le résidu dissous dans du

diméthylformamide (125 mL) et resoumis à l'hydrogénation sur du palladium 10% sur charbon (1,2g); Après 4 heures, le mélange fut filtré sur de la terre d'infusoires, concentré sous vide et le résidu dissous dans du méthanol au reflux (150 mL).

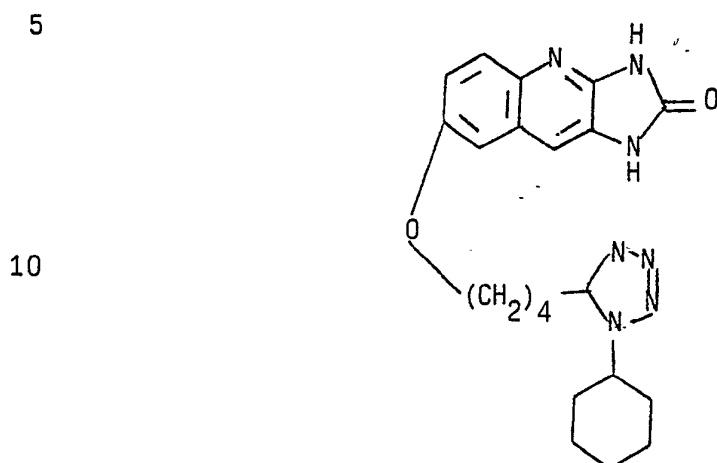
- 5 De l'iode (2,35 g, 9 mmol) fut ajouté et le mélange soumis au reflux pendant 1 heure, refroidi et dilué avec une solution de thiosulfate de sodium 10% et une solution de carbonate de potassium 10%. Le mélange fut agité pendant 10 minutes, filtré et le produit solide lavé avec de l'eau et séché à 90°C sous vide. Une cristallisation à partir d'acétonitrile/diméthylformamide/eau a donné de la
- 10 7- [4-(phénylsulfonyl)butoxy] -1,3-dihydro-2H-imidazo[4,5-b]-quinolin-2-one sous la forme d'un hydrate partiel (1,90 g, 51%), P.F. 258°C (décomposition).

- 15 Analyse: Calculé pour $C_{20}H_{19}N_3O_4S \cdot 0,2H_2O$: C, 59,90; H, 4,88; N, 10,48; H_2O , 0,90. Trouvé: C, 59,62; H, 4,79; N, 10,14; H_2O , 0,61.

- 20 RMN (DMSO- d_6) delta 1,65 à 2,00 (4H, m, CH_2), 3,42 (2H, t, $J=8Hz$, $CH_2 \cdot SO_2Ph$), 4,03 (2H, t, $J=5,5Hz$, $-O-CH_2-$), 7,09 (1H, dd, $J=9Hz$, $J'=2Hz$, H aromatique en ortho de $-O-$), 7,29 (1H, d, $J=2Hz$, H aromatique en ortho de $-O-$), 7,48 (1H, s, H aromatique en ortho de $-NH.CO-$), 7,50 à 8,10 (6H, H aromatique), 10,94 (1H, bs, NH) et 11,35 (1H, s, NH).

EXEMPLE 36

7- [4-(1-cyclohexyl-1H-tétrazol-5-yl)butoxy] -
1,3-dihydro-2H-imidazo [4,5-b] quinolin-2-one



Une solution de 5-[[5-[4-(1-cyclohexyl-1H-tétrazol-5-yl)butoxy]-2-nitrophényl] méthylène-2,4-imidazolidinedione (12 g, 26 mmol) dans du diméthylformamide (200mL) fut hydrogénée à 3,85 kg/cm² sur du palladium 10% sur charbon (1,2 g) dans un appareil d'hydrogénation basse pression. Après 40 heures, le mélange fut filtré sur de la terre d'infusoires, le solvant évaporé et le résidu mis en suspension dans du méthanol au reflux. De l'iode (6,69 g, 26 mmol) fut ajouté par fractions pendant 4 minutes, le reflux a continué pendant 10 minutes, et la mélange fut ensuite concentré sous vide jusqu'à approximativement 70 mL. Une solution de thiosulfate de sodium 10% et une solution de carbonate de sodium 10% furent ajoutées, le mélange fut agité pendant 5 minutes et un produit solide fut enlevé par filtration, lavé à l'eau et séché à l'air. Le produit obtenu fut dissous dans du diméthylformamide chaud et de l'eau fut ajoutée pour provoquer la précipitation d'un produit solide (4,80 g) qui fut dissous dans du chlorure d'hydrogène 10% dans le méthanol. Le méthanol fut enlevé et le résidu cristallisé

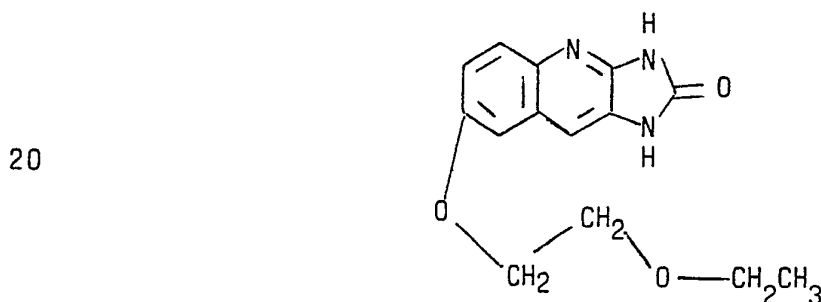
à partir de l'éthanol pour donner le sel de chlorhydrate de 7- [4-(1-cyclohexyl-1H-tétrazol-5-yl)-butoxy]-1,3-dihydro-2H-imidazo [4,5-b] quinolin-2-one (2,16 g, 18% global), P.F. 288-291°C.

5 Analyse: Calculé pour $C_{21}H_{25}N_7O_2 \cdot HCl$, 56,82; H, 5,91; N, 22,09. Trouvé: C, 56,81; H, 5,85; N, 22,06.

 RMN (DMSO- d_6): delta 1,10 à 2,10 (14H, m, CH_2), 3,03 (2H, t, $J=7Hz$, $CH_2-C=N$), 4,15 (2H, bs, OCH_2), 4,46 (1H, m, $N-CH$), 7,26 (1H, dd, $J=9Hz$, $J'=3Hz$, H aromatique en ortho de -O-), 7,47 (1H, d, $J=3Hz$, H aromatique en ortho de -O-), 7,77 (1H, s, H aromatique en ortho de $NH.CO$), 7,92 (1H, d, $J=9Hz$, H aromatique en méta de -O-), 11,59 (3H, m, $NH + H^+$).

EXEMPLE 37

15 7-(2-éthoxyéthoxy)-1,3-dihydro
2H-imidazo [4,5-b] quinolin-2-one



25 Une solution de 5-[[5-(2-éthoxyéthoxy)-2-nitro-phényl] méthylène] -2,4-imidazolidinedione (10,60 g, 33 mmol) dans du diméthylformamide (120 mL) fut hydrogénée sur du palladium 10% sur charbon (1 g) à 3,5 kg/cm² dans un appareil d'hydrogénation basse pression. Après 23 heures, 30 le mélange fut filtré sur de la terre d'infusoires et le solvant évaporé pour laisser un produit solide qui fut mis en suspension dans du méthanol au reflux (200 mL) et traité avec de l'iode (8,38 g, 33 mmol) ajouté par fractions. Après 15 minutes, le mélange fut concentré jusqu'à environ 35 50 mL et dilué avec une solution de thiosulfate de sodium 10%

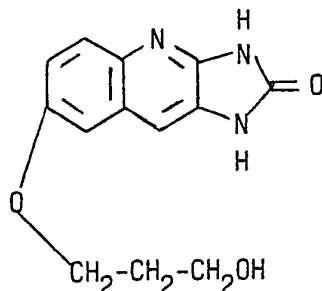
et une solution de carbonate de sodium 10%. Le mélange fut agité pendant 15 minutes et le produit solide enlevé par filtration, lavé à l'eau et séché à l'air avant d'être dissous dans une solution de chlorure d'hydrogène 10% dans du méthanol. L'addition de diéthyléther a précipité le chlorhydrate de 7-(2-éthoxyéthoxy)-1,3-dihydro-2H-imidazo [4,5-b] quinolin-2-one (4,52 g, 56%), P.F. 290-293°C (décomposition).

Analyse: Calculé pour $C_{14}H_{15}N_3O_3 \cdot HCl$: C, 54,29; H, 5,21; N, 13,57. Trouvé: C, 54,41; H, 5,23; N, 13,65.

RMN (DMSO- d_6): delta 1,16 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, OCH_2CH_3), 3,54 (2H, q, $J=7\text{Hz}$, OCH_2CH_3), 3,77 (2H, bs, OCH_2), 4,19 (2H, bs, $-O-CH_2$ aromatique), 7,31 (1H, dd, $J=9\text{Hz}$, $J'=2\text{Hz}$, H aromatique en ortho de -O-), 7,50 (1H, d, $J=2\text{Hz}$, H aromatique en ortho de -O-), 7,86 (1H, s, H aromatique de $NH.CO$), et 7,97 (1H, d, $J=9\text{Hz}$, H aromatique en méta de -O-).

EXEMPLE 38

1,3-dihydro-7-(3-hydroxypropoxy)- 2H-imidazo [4,5-b] quinolin-2-one



Une solution de 5-[[-2-nitro-5- [3- [(tétrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy] propoxy] phényl] méthylène] -2,4-imidazolidinedione (19,14 g, 49 mmol) dans du diméthylformamide (150 mL), fut hydrogénée sur du palladium 10% sur charbon (2 g) à 3,5 kg/cm² dans un appareil d'hydrogénation basse pression. Après 23 heures, le mélange fut filtré sur de la terre d'infusoires et concentré sous vide. Le produit solide jaune résultant fut dissous dans du méthanol au reflux (300 mL)

et de l'iode (11,74 g, 49 mmol) fut ajouté par fractions.
Après 15 minutes, le mélange fut concentré jusqu'à sec
et le résidu dilué avec une solution de thiosulfate de
sodium 10% et une solution de carbonate de sodium 10%.

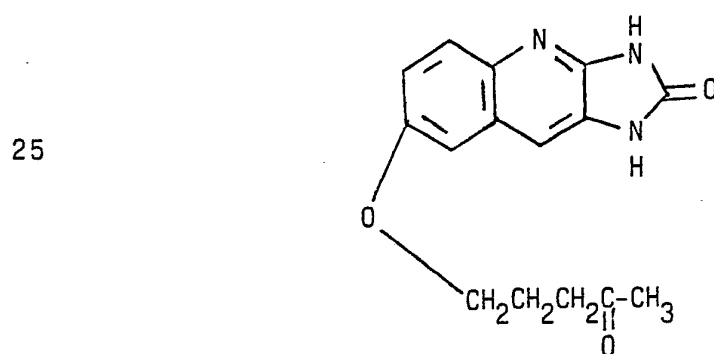
5 Le produit solide fut enlevé par filtration, lavé avec de
l'eau et séché à l'air. Une cristallisation à partir de
diméthylformamide aqueux a donné la 1,3-dihydro-7-(3-hydroxy-
propoxy)-2H-imidazo[4,5-b]quinolin-2-one (4,22 g, 33%) ,
P.F. 343-345°C (décomposition).

10 Analyse: Calculé pour $C_{13}H_{13}N_3O_3$: C, 60,23;
H, 5,06; N, 16,21. Trouvé: C, 60,25; H, 5,08; N, 15,84.

RMN (DMSO- d_6): delta 1,96 (2H, quintet , J=6Hz,
OCH₂CH₂CH₂OH), 3,64 (2H, t, J=6Hz, CH₂OH), 4,15 (2H, t,
J=6Hz, O-CH₂ aromatique), 4,68 (1H, bs, OH), 7,18 (1H, dd,
15 J=8Hz, J'=2,5Hz, H aromatique en ortho de -O-), 7,35 (1H,
d, J=2,5Hz, H aromatique en ortho de -O-), 7,56 (1H, s,
H aromatique en ortho de -NCO). et 7,71 (1H, d, J=8Hz,
H aromatique en méta de -O-).

EXEMPLE 39

20 1,3-dihydro-7-(4-oxopentoxo)-2H-
imidazo[4,5-b]quinolin-2-one



Une solution de 5-[[5-[3-(2-méthyl-1,3-dioxolan-2-
yl)propoxy]-2-nitrophényl]méthylène]-2,4-imidazolidine-
dione (34,7 g, 92 mmol), dans du diméthylformamide (500 mL)
35 fut hydrogénée sur du palladium 10% sur charbon (3,5 g) à

14 kg/cm^2 dans un appareil d'hydrogénation basse pression. Après 18 heures, le mélange fut filtré sur de la terre d'infusoires et concentré sous vide pour donner un produit solide beige qui fut mis en suspension dans du

5 méthanol (500 mL) au reflux. De l'iode (23,3 g, 92 mmol) fut ajouté par fractions et le mélange fut chauffé au reflux pendant 30 minutes supplémentaires avant d'être refroidi et dilué avec une solution de thiosulfate de sodium 10% (230 mL) et une solution de carbonate de sodium 10% (75 mL). Le

10 mélange fut concentré jusqu'à un volume d'approximativement 400 mL, le précipité fut obtenu après filtration, lavé à l'eau et séché sous vide à une température de 70°C pour donner la 1,3-dihydro-7-(4-oxopentoxo)-2H-imidazo[4,5-b]-quinolin-2-one (22,1 g, 84%). Un échantillon d'analyse

15 fut préparé par cristallisation d'une fraction de 10 g à partir de diméthylformamide aqueux pour donner 7,8 g de matériau pur qui avait un point de fusion de $294-296^\circ\text{C}$ (décomposition).

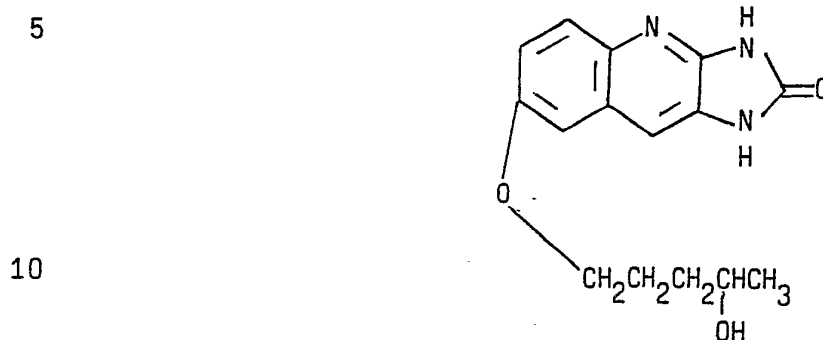
Analyse: Calculé pour $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3$: C, 63,15; H, 5,30; N, 14,73. Trouvé: C, 62,69; H, 5,09; N, 14,44.

RMN (DMSO-d_6): δ 1,97 (2H, quintet, $J=7\text{Hz}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 2,14 (3H, s, CH_3CO), 2,64 (2H, t, $J=7\text{Hz}$, CH_2CO), 4,83 (2H, t, $J=7\text{Hz}$, OCH_2), 7,15 (1H, d, $J=9\text{Hz}$, H aromatique en ortho de -O-), 7,31 (1H, s, H aromatique en ortho de -O-),

25 7,53 (1H, s, H aromatique en ortho de NH.CO) et 7,70 (1H, d, $J=9\text{Hz}$, H aromatique en méta de -O-).

EXEMPLE 40

1,3-dihydro-7-(4-hydroxypentoxo)-
2H-imidazo [4,5-b] quinolin-2-one



Du borhydrure de sodium (1 g, 26 mmol) fut ajouté par fractions à une suspension agitée de 1,3-dihydro-7-(4-oxopentoxo)-2H-imidazo [4,5-b] quinolin-2-one (3,70 g, 13 mmol) dans du méthanol (85 mL) et du diméthylformamide (85 mL). Le mélange fut agité à la température ambiante pendant 3 heures et ensuite le solvant enlevé sous vide. L'huile résiduelle fut triturée avec de l'eau (50 mL) et le matériau solide fut enlevé par filtration, lavé à l'eau et séché à l'air. Une cristallisation à partir de diméthylformamide aqueux suivie par une trituration avec du méthanol a donné la 1,3-dihydro-7-(4-hydroxypentoxo)-2H-imidazo[4,5-b]-quinolin-2-one (3,20 g, 86%), P.F. 301-303°C.

25 Analyse: Calculé pour $C_{15}H_{17}N_3O_3$: C, 62,71; H, 5,96; N, 14,62. Trouvé: C, 62,76; H, 5,67; N, 14,67.

RMN (DMSO- d_6): delta 1,14 (3H, d, J=6Hz, CHOH.CH₃), 1,53 (2H, m, CH₂), 1,70 à 2,00 (2H, m, CH₂), 3,76 (1H, m, CHOH), 4,05 (2H, t, J=6Hz, -O-CH₂ aromatique), 4,58 (1H, bs, OH), 7,20 (1H, d, J=9Hz, H aromatique en ortho de -O-), 7,34 (1H, s, H aromatique en ortho de -O-), 7,60 (1H, s, H aromatique en ortho de NH.CO), et 7,75 (1H, d, J=9Hz, H aromatique en méta de -O-).

30

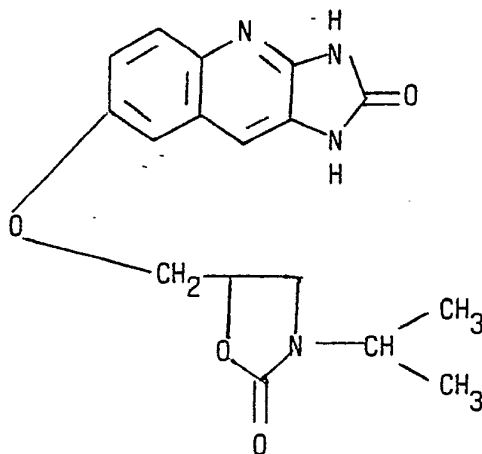
EXEMPLE 1

1,3-dihydro-7-[[3-(1-méthyléthyl)-2-oxo-5-oxazolidinyl] méthoxy] -2H-imidazo[4,5-b]-quinolin-2-one

5

10

15



Une solution de 5-[[5-[[[3-(1-méthyléthyl)-2-oxo-oxazolidin-5-yl] méthyl] oxy] -2-nitrophényl] méthylène] -2,4-imidazolidinedione (8,80 g, 22mmol) dans du diméthyl-
 20 formamide (150 mL) fut hydrogénée à 4,2 kg/cm² sur du palladium 10% sur charbon (0,88 g) dans un appareil d'hydrogénéation basse pression. Après 21 heures, le mélange fut filtré sur de la terre d'infusoires et le solvant fut évaporé sous vide à environ 40°C pour laisser un produit solide formant une
 25 mousse . Du méthanol (180 mL) fut ajouté, le mélange fut chauffé au reflux et de l'iode (5,72 g, 22 mmol) fut ajouté par fractions pendant 15 minutes. Après reflux pendant 15 minutes supplémentaires, le mélange fut concentré jusqu'à environ 50 mL et dilué avec une solution de sulfate de
 30 sodium 10% et une solution de carbonate de potassium 10%. Un produit solide gris fut recueilli après filtration, lavé à l'eau et séché à l'air pour donner 4,18 g, 54% de produit. Trois récoltes supplémentaires s'élevant à 3,41 g, 46%, furent recueillies subséquemment. Un échantillon d'analyse
 35 fut purifié par dissolution de 2 g dans de l'acide

chlorhydrique 10% dans le méthanol. L'addition de diéthyléther a donné le chlorhydrate de 1,3-dihydro-7-[[3-(1-méthyléthyl)-2-oxo-5-oxazolidinyl] méthoxy]-2H-imidazo[4,5-b]quinolin-2-one (1,1 g, 50%), P.F. 264-266°C.

5 Analyse: Calculé pour $C_{17}H_{18}N_4O_4 \cdot HCl$: C, 53,90; H, 5,06; N, 14,80. Trouvé: C, 53,60; H, 5,12; N, 14,68.

RMN (DMSO- d_6): Delta 1,16 et 1,18 (6H, d, $J=7\text{Hz}$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3,44 (1H, dd, $J=8,5\text{Hz}$, $J'=6\text{Hz}$ un de $\text{N}-\text{CH}_2$), 3,72 (1H, t, $J=9\text{Hz}$, un de $\text{N}-\text{CH}_2$), 3,95 (1H, septuplet, $J=7\text{Hz}$, $\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$), 4,15 à 4,40 (2H, m, OCH_2), 4,97 (1H, m, $\text{CH}.\text{OCO}$), 2,28 (1H, dd, $J=9\text{Hz}$, $J'=2\text{Hz}$, H aromatique en ortho de -O-), 7,52 (1H, d, $J=2\text{Hz}$, H aromatique en ortho de -O-), 7,79 (1H, s, H aromatique en ortho de NH.CO), 7,94 (1H, d, $J=9\text{Hz}$, H aromatique en méta de -O-).

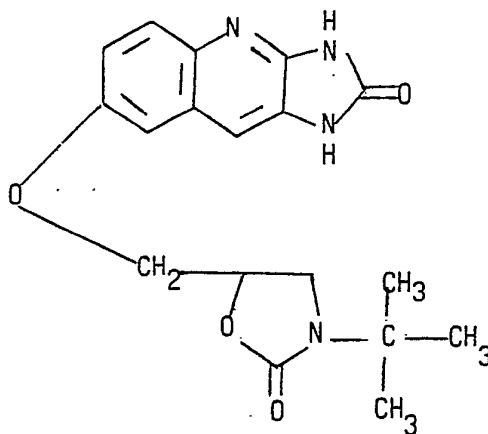
15

EXEMPLE 42

7-[[3-(1,1-diméthyl)-2-oxooxazolidin-5-yl] - méthoxy] -1H-imidazo[4,5-b]quinolin-2(3H)-one

20

25



30

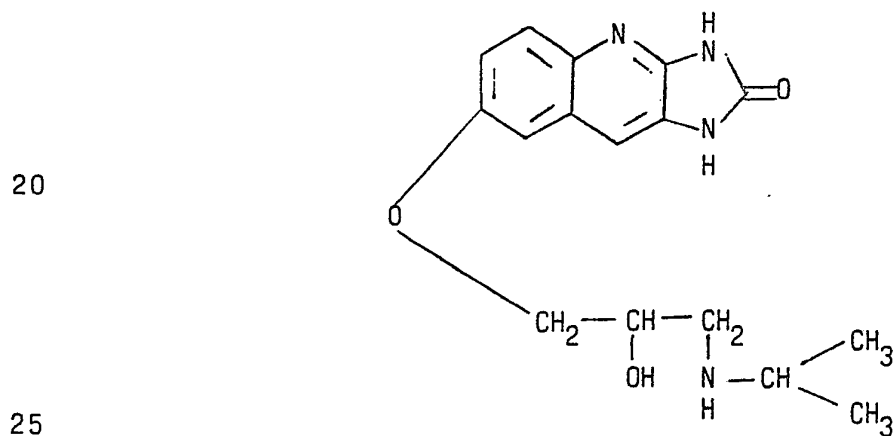
Ce composé, P.F. 257-260°C (déc.) , obtenu sous la forme d'un sel de chlorhydrate partiellement hydraté fut préparé d'une manière analogue à l'Exemple 41 à partir de la 5-[[5-[[3-(1,1-diméthyléthyl)-2-oxooxazolidin-5-yl] - méthoxy] -2-nitrophényl] méthylène] imidazolidine-2,4-dione.

Analyse: Calculé pour $C_{18}H_{20}N_4O_4 \cdot HCl \cdot 0,2H_2O$:
 C, 54,54; H, 5,45; N, 14,14; H_2O , 0,91. Trouvé :
 C, 54,40; H, 5,31; N, 14,05; H_2O , 1,21.

RMN (DMSO- d_6) : delta 1,37 (9H, s, $C(CH_3)_3$),
 3,56 (1H, t, $J=7Hz$, $N-CH_2$), 3,84 (1H, t, $J=7Hz$, $N-CH_2$),
 4,28 (2H, m, $-O-CH_2$), 4,85 (1H, bs, $C-O-CH$), 7,28
 (1H, d, $J=9Hz$, H aromatique en ortho de $-O-$), 7,52
 (1H, s, H aromatique en ortho de $-O-$), 7,78 (1H, s,
 H aromatique en ortho de $-NH.CO-$), 7,94 (1H, d, $J=9Hz$,
 H aromatique en méta de $-O-$), 11,00 (1H, bs, NH),
 11,72 (1H, s, NH), 11,72 (1H, s, NH).

EXEMPLE 43

1,3-dihydro-7- [2-hydroxy-3- [(1-méthyl-
 éthyl)-amino] propoxy] -2H-imidazo [4,5-b] -
 quinolin-2-one



Un mélange de 1,3-dihydro-7- [[3-(1-méthyléthyl-
 2-oxo-5-oxazolidinyl] méthoxy] -2H-imidazo [4,5-b] quinolin-
 2-one (3 g, 8,8 mmol) et d'une solution d'hydroxyde

de sodium 2N (25 mL) fut soumis au reflux pendant 5,5 heures et ensuite neutralisé par addition d'une solution d'acide chlorhydrique dilué. Un produit solide gris (2,15 g, 77%) fut recueilli par filtration, lavé à l'eau et séché à l'air. La cristallisation à partir du méthanol a donné la 1,3-dihydro-7-[2-hydroxy-3-[(1-méthyléthyl)-amino]propoxy]-2-imidazo[4,5-b]quinolin-2-one sous la forme d'un hydrate partiel (1,53 g, 55%), P.F. 262-264°C.

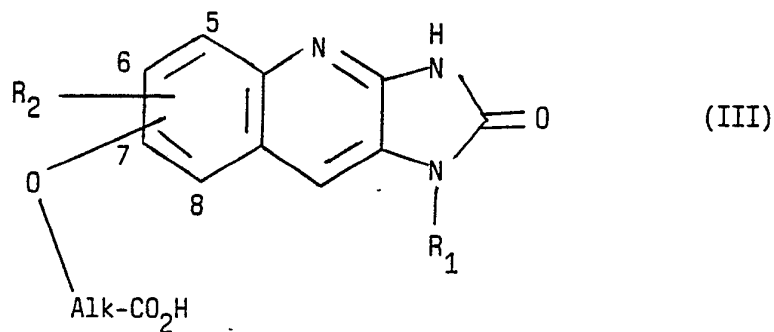
10 Analyse: Calculé pour $C_{16}H_{20}N_4O_3 \cdot 0,2H_2O$:
C, 60,07; H, 6,43; N, 17,52; H_2O , 1,13. Trouvé :
C, 59,73; H, 6,38; N, 17,25; H_2O , 1,17.

15 RMN (DMSO- d_6) : delta 1,15 (6H, d, $J=7Hz$, $CH_3(CH_3)_2$), 2,50 à 3,00 (3H, m, $CH_2 \cdot N-CH$), 4,00 à 4,20 (3H, m, $OCH_2 \cdot CH \cdot OH$), 7,10 à 7,50 (6H, m, H aromatique, $(NH)_3 OH$), 7,61 (1H, s, H aromatique en ortho de $NH \cdot CO$), 7,79 (1H, d, $J=6Hz$, H aromatique en méta de -O-).

20 EXEMPLE 44

Les composés additionnels de formule III (formule I dans laquelle Y est CO_2H) illustrés ci-dessous peuvent être préparés à partir des intermédiaires d'hydantoïne de l'Exemple 3 selon le processus de l'Exemple 4.

25



Référence	R_1	R_2		O-Alk-y	
		Position	Radical	Position	-Alk-
44-1	H	8	Cl	7	$(CH_2)_3$
44-2	H	5	Cl	7	$(CH_2)_3$
44-3	H	6	Cl	7	$(CH_2)_3$
44-4	H	5	F	7	$(CH_2)_3$
44-5	H	8	F	7	$(CH_2)_3$
44-6	H	8	Me	7	$(CH_2)_3$
44-7	H	7	F	8	$(CH_2)_3$
44-8	H	5	Cl	8	$(CH_2)_3$
44-9	H	6	F	8	$(CH_2)_3$
44-10	H	-	H	8	$(CH_2)_3$
44-11	H	6	Me	8	$(CH_2)_3$
44-12	H	7	F	8	$(CH_2)_3$
44-13	H	-	H	5	$(CH_2)_3$
44-14	H	7	Me	5	$(CH_2)_3$
44-15	H	7	F	6	$(CH_2)_3$

Tableau - suite -

Référence	R ₁	R ₂		O-Alk-Y	
		Position	Radical	Position	-Alk-
44-16	H	7	Cl	6	(CH ₂) ₃
44-17	H	-	H	6	(CH ₂) ₃
44-18	H	8	Me	6	(CH ₂) ₃
44-19	H	6	F	5	(CH ₂) ₃
44-20	H	6	Cl	5	(CH ₂) ₃
44-21	H	-	H	7	(CH ₂) ₆
44-22	H	8	Cl	7	(CH ₂) ₆
44-23	H	8	Me	7	(CH ₂) ₆
44-24	H	5	Cl	7	(CH ₂) ₆
44-25	H	-	H	8	(CH ₂) ₆
44-26	H	5	F	8	(CH ₂) ₆
44-27	H	6	Me	8	(CH ₂) ₆
44-28	H	6	Cl	8	(CH ₂) ₆
44-29	H	-	H	5	(CH ₂) ₆
44-30	H	8	F	5	(CH ₂) ₆
44-31	H	6	Cl	5	(CH ₂) ₆
44-32	H	7	Me	5	(CH ₂) ₆
44-33	H	-	H	6	(CH ₂) ₆
44-34	H	8	Me	6	(CH ₂) ₆
44-35	H	-	H	8	(CH ₂) ₄
44-36	H	5	Cl	8	(CH ₂) ₄
44-37	H	5	Me	8	(CH ₂) ₄
44-38	H	7	Me	8	(CH ₂) ₄
44-39	H	5	Cl	7	(CH ₂) ₄
44-40	H	8	Cl	7	(CH ₂) ₄

Tableau - suite

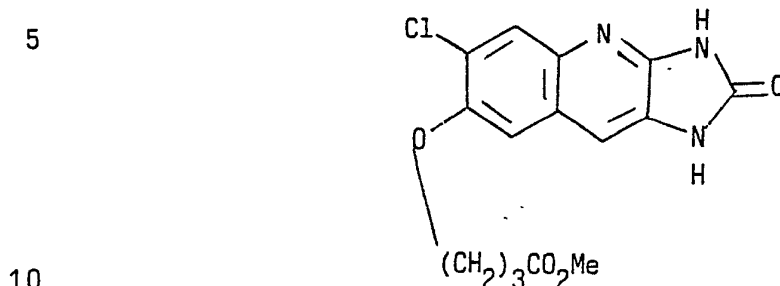
Référence	R_1	R_2		O-Alk-Y	
		Position	Radical	Position	-Alk-
44-41	H	-	H	7	$(CH_2)_4$
44-42	H	-	H	6	$(CH_2)_4$
44-43	H	8	Me	6	$(CH_2)_4$
44-44	H	7	Cl	6	$(CH_2)_4$
44-45	H	6	Cl	7	$(CH_2)_4$
44-46	H	-	H	5	$(CH_2)_4$
44-47	H	8	Me	5	$(CH_2)_4$
44-48	H	6	Cl	5	$(CH_2)_4$
44-49	H	-	H	8	$(CH_2)_5$
44-50	H	5	Cl	8	$(CH_2)_5$
44-51	H	7	Cl	8	$(CH_2)_5$
44-52	H	-	H	7	$(CH_2)_5$
44-53	H	6	Cl	7	$(CH_2)_5$
44-54	H	5	Me	7	$(CH_2)_5$
44-55	H	-	H	5	$(CH_2)_5$
44-56	H	6	F	5	$(CH_2)_5$
44-57	H	7	Me	5	$(CH_2)_5$
44-58	H	-	H	6	$(CH_2)_5$
44-59	H	7	Me	6	$(CH_2)_5$
44-60	H	8	Cl	6	$(CH_2)_5$
44-61	H	8	Cl	7	CH_2
44-62	H	-	H	7	CH_2
44-63	H	5	Cl	7	CH_2
44-64	H	6	Cl	7	CH_2
44-65	H	5	F	7	CH_2

Tableau - suite

<u>Référence</u>	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>		<u>O-Alk-Y</u>	
		<u>Position</u>	<u>Radical</u>	<u>Position</u>	<u>-Alk-</u>
44-66	H	-	H	7	(CH ₂) ₂
44-67	H	6	Cl	7	(CH ₂) ₅
44-68	CH ₃	-	H	7	CH ₂
44-69	CH ₃	-	H	7	(CH ₂) ₂
44-70	CH ₃	-	H	7	(CH ₂) ₅
44-71	CH ₃	-	H	7	(CH ₂) ₆
44-72	CH ₃	-	H	8	(CH ₂) ₃
44-73	CH ₃	-	H	5	(CH ₂) ₃
44-74	CH ₃	-	H	6	(CH ₂) ₃
44-75	(CH ₃) ₂ CH	-	H	7	(CH ₂) ₃
44-76	C ₆ H ₅ CH ₂	-	H	7	(CH ₂) ₃
44-77	H	8	OMe	7	(CH ₂) ₃
44-78	H	5	OMe	7	(CH ₂) ₃
44-79	H	6	OMe	7	(CH ₂) ₃
44-80	H	6	OCH(CH ₃) ₂	7	(CH ₂) ₃

EXEMPLE 45

Méthyl 4- [(2,3-dihydro-2-oxo-6-chloro-1H-imidazo [4,5-b] quinolin-7-yl)oxy] butanoate

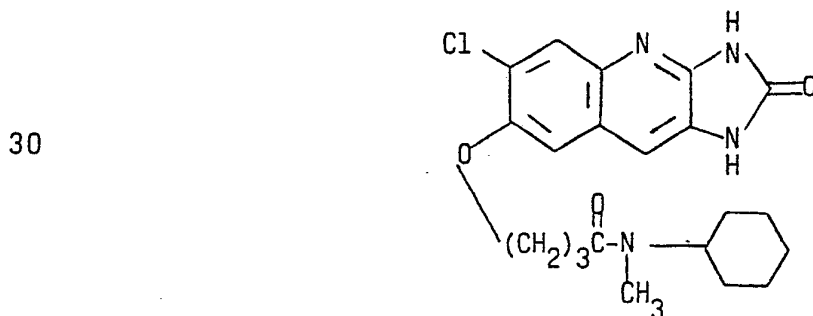


Ce composé est préparé par dissolution de l'acide 4- [(2,3-dihydro-2-oxo-6-chloro-2H-imidazo [4,5-b] quinolin-7-yl)oxo] butyrique dans du méthanol saturé avec de l'acide chlorhydrique. Lorsque l'estérification est achevée (généralement entre 2 et 12 heures), le mélange est concentré et le produit isolé sous la forme d'un sel de chlorhydrate ou transformé en la base libre par traitement avec une base alcaline telle que l'hydroxyde de sodium ou le carbonate de potassium.

D'une manière analogue, les acides restants de l'Exemple 44 sont transformés en le méthyl ester correspondant.

EXEMPLE 46

N-cyclohexyl-N-méthyl-4- [(2,3-dihydro-2-oxo-6-chloro-1H-imidazo [4,5-b] quinolin-7-yl)oxy]butanamide

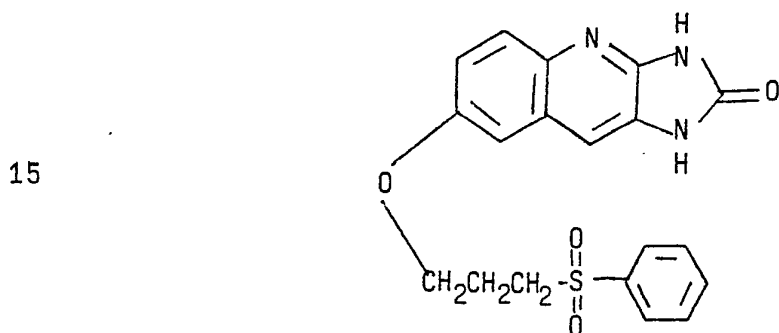


Ce composé peut être préparé à partir de l'acide 4- [(2,3-dihydro-2-oxo-6-chloro-1H-imidazo [4,5-b] quinolin-7-yl)oxo] -butyrique et de la N-méthylcyclohexylamine selon le processus de l'Exemple 15.

5 D'une manière analogue, les acides restants de l'Exemple 44 peuvent être transformés en le N-cyclohexylamide correspondant avec de la N-méthylcyclohexylamine.

EXEMPLE 47

10 1,3-dihydro-7-[3-(phénylsulfonyl)-propoxy] -
2H-imidazo [4,5-b] quinolin-2-one



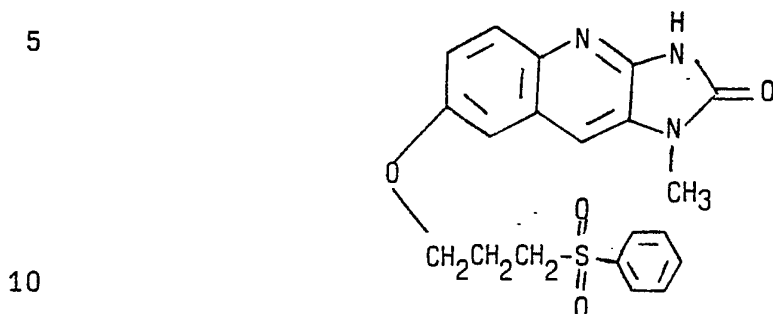
Ce composé, P.F. 284-287°C, (déc.) fut préparé d'une manière analogue à celle de l'Exemple 35 à partir de la 5- [[2-nitro-5-[3-(phénylsulfonyl)propoxy] phényl] -méthylène] -2,4-imidazolidinedione.

25 Analyse: Calculé pour $C_{19}H_{17}N_3O_4S$: C, 59,52; H, 4,47; N, 10,96. Trouvé: C, 59,28; H, 4,57; N, 11,18.

De la 1,3-dihydro-7-[3-[(4-chlorophényl)sulfonyl] -propoxy] -2H-imidazo[4,5-b] quinolin-2-one fut préparée d'une manière analogue à partir de la 5- [[2-nitro-5-[3-
30 [(4-chlorophényl)sulfonyl] propoxy] phényl] méthylène] -2,4-imidazolidinedione.

EXEMPLE 48

1,3-dihydro-1-méthyl-7-[3-(phénylsulfonyl)-
propoxy] -2H-imidazo [4,5-b] quinolin-2-one



Ce composé, P.F. 245-247°C (déc.) , fut préparé d'une manière analogue à celle de l'Exemple 35 à partir de la 1-méthyl-5-[[2-nitro-5-[3-(phénylsulfonyl) propoxy] -

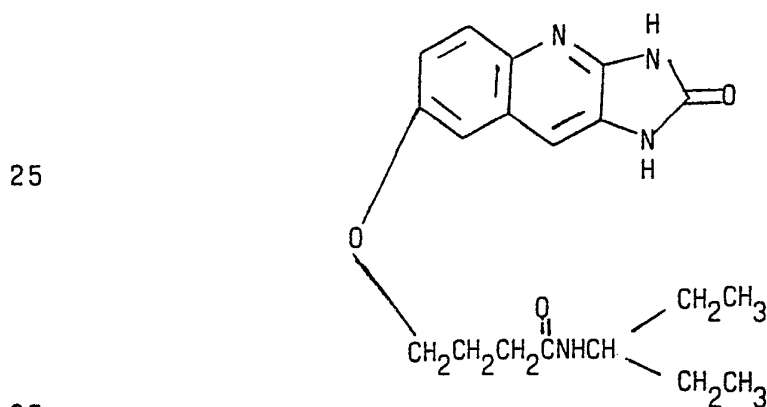
15 phényl] méthylène] -2,4-imidazolidinedione.

Analyse: Calculé pour $C_{20}H_{19}N_3O_4S$: C, 60,44; H, 4,82; N, 10,57. Trouvé: C, 60,12; H, 4,94; N, 10,95.

EXEMPLE 49

4-[(2,3-dihydro-2-oxo-1H-imidazo [4,5-b] -
quinolin-7-yl)oxy] -N-(1-éthylpropyl)butanamide

20



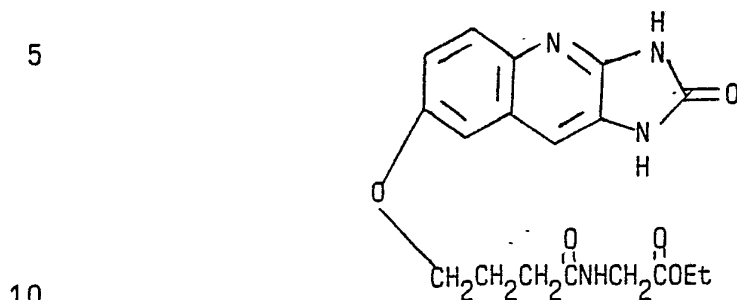
Ce composé, P.F. 312-314°C, fut préparé à partir de l'acide 4-[(2,3-dihydro-2-oxo-1H-imidazo [4,5-b] quinolin-7-yl)-oxy] -butyrique. et de la 1-éthylpropylamine.

Analyse: Calculé pour $C_{19}H_{24}N_4O_3$: C, 64,03; H, 6,79; N, 15,72. Trouvé: C, 64,12; H, 6,70; N, 15,87.

35

EXEMPLE 50

N-[4-[(2,3-dihydro-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]-
quinolin-7-yl)oxy]-1-oxobutyl] glycine éthyl ester

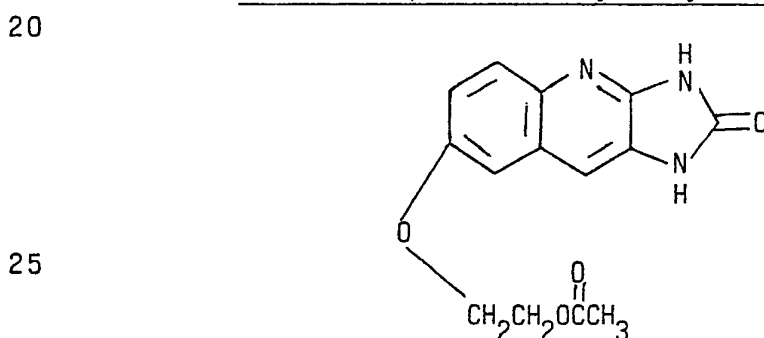


Ce composé , P.F. 274-276°C, fut préparé d'une manière analogue à l'Exemple 15 à partir de l'acide 4-[(2,3-dihydro-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b] quinolin-7-yl)oxy] - butyrique et de glycine éthyl ester.

15 Analyse: Calculé pour $C_{18}H_{20}N_4O_5$: C, 58,06; H, 5,41; N, 15,05. Trouvé: C, 58,00; H, 5,38; N, 15,26.

EXEMPLE 51

Acétate de 2-[(2,3-dihydro-2-oxo-1H-imidazo-
[4,5-b] quinolin-7-yl)oxy] éthyle

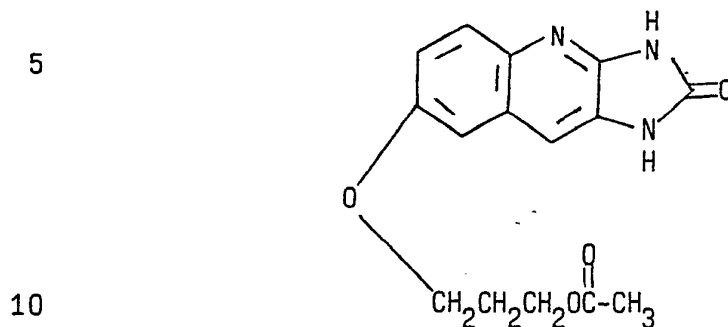


Ce composé , P.F. 299-302°C (déc.) , fut préparé d'une manière analogue à celle de l'Exemple 10 (en utilisant de l'acétonitrile à la place du méthanol pour le traitement à l'iode), à partir de l'acétate de 2-[3-[(2,4-dioxo-imidazolidin-5-ylidène)méthyl] -4-nitro-phénoxy] éthyle.

30 Analyse: Calculé pour $C_{14}H_{13}N_3O_4$: C, 58,53; H, 4,56; N, 14,63. Trouvé: C, 58,19; H, 4,44; N, 14,95.

EXEMPLE 52

Acétate de 3-[(2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]-quinolin-7-yl)oxy] propyle



Ce composé, P.F. 301-303°C, fut préparé d'une manière analogue à celle de l'Exemple 10 (en utilisant de l'acétonitrile à la place du méthanol pour le traitement à l'iode) à partir de l'acétate de 3-[3-[(2,4-dioxoimidazolidin-5-ylidène)méthyl]-4-nitrophénoxy] propyle.

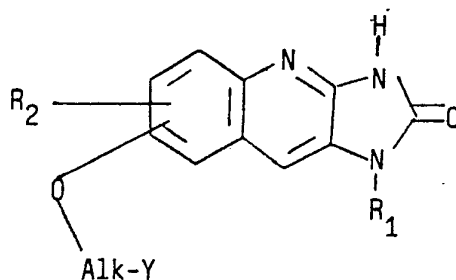
Analyse: Calculé pour $C_{15}H_{15}N_3O_4$: C, 59,80; H, 5,02; N, 13,95. Trouvé: C, 59,83; H, 5,09; N, 14,12.

20 Bien entendu, l'invention n'est nullement limitée aux réalisations de produits données à titre d'exemples.

Au contraire, l'invention comprend tous les équivalents des moyens décrits ainsi que leurs combinaisons si celles-ci sont effectuées suivant son esprit.

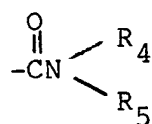
REVENDICATIONS

1.- Composé répondant à la formule



caractérisé en ce que

- R_1 est hydrogène, alcoyle inférieur, ou benzyle;
- R_2 est hydrogène, halogène, alcoyle inférieur, alcoxy inférieur;
- Alk est une chaîne alcoylène ramifiée ou non ramifiée de 1 à 8 atomes de carbone;
- Y est un groupe hydroxyle et ses esters constitués par un acide alcanoïque de 1 à 6 atomes de carbone ou un acide arylalcanoïque de 7 à 12 atomes de carbone, alcoxy dans lequel avec Alk le nombre d'atomes de carbone est compris de 2 à 10, oxo formant une cétone, di-(alcoyle inférieur)amino, $-CO_2H$, $-CO_2R_3$ dans lequel R_3 est un alcoyle inférieur;



dans lequel R_4 est l'hydrogène,

alcoyle inférieur, benzyle, cyclohexyle,

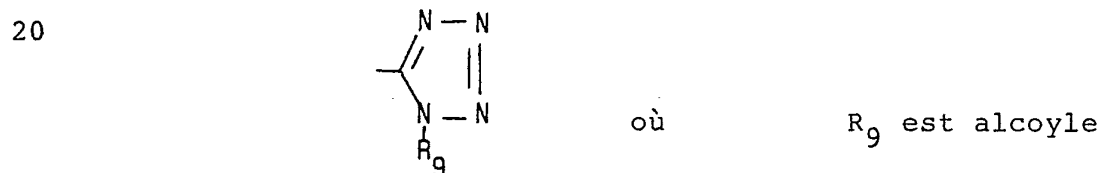
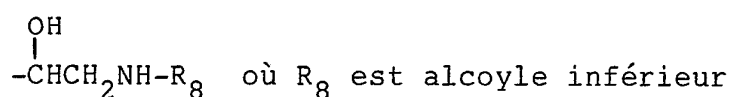
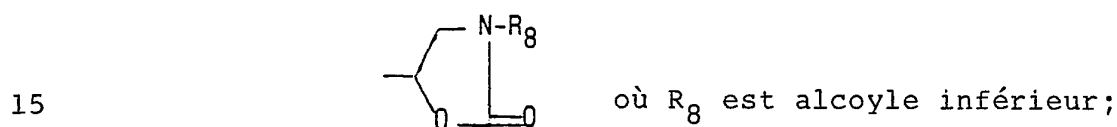
$-(CH_2)_nCO_2R_6$ où n est un nombre

entier compris entre 1 et 8 et la chaîne

alcoylène $(CH_2)_n$ est ramifiée ou non ramifiée

et R_6 est hydrogène ou alcoyle inférieur;

5 R_5 est l'hydrogène, alcoyle inférieur, benzyle, adamantanamyle, cycloalcoyle de 3 à 7 atomes de carbone dans lequel le noyau cycloalcoyle est non substitué ou substitué par alcoyle inférieur ou alcoxy inférieur; R_4 et R_5 sont réunis ensemble pour former la morpholinyle, la pipéridinyle facultativement substitués par $-CO_2R_7$ où R_7 est hydrogène ou alcoyle inférieur, la 4-phénylpipérazinyle où le groupe
 10 phényle est non substitué ou indépendamment substitué par jusqu'à 2 halogènes, groupes alcoyle inférieur ou alcoxy inférieur;



25 inférieur, cycloalcoyle de 5 à 7 atomes de carbone; $-SO_2$ -phényle où le groupe phényle est non substitué ou indépendamment substitué par jusqu'à 2 halogènes ou groupes alcoyle inférieur ou alcoxy inférieur;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable dudit composé.

30 2.- Composé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que Y est CO_2H .

3.- Composé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que Y est CO_2H , et R_1 et R_2 sont l'hydrogène.

35 4.- Composé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que Y est CO_2R_5 .

5.- Composé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que Y est CO_2R_3 , et R_1 et R_2 sont l'hydrogène.

6.- Composé suivant la revendication 1, ou sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé, caractérisé en ce qu'il est l'acide 4-[(2,3-dihydro-2-oxo-1H-imidazo-
5 [4,5-b]quinolin-7-yl)oxy]butanoïque.

7.- Composé suivant la revendication 1, ou sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé, caractérisé en ce qu'il est l'acide 4-[(2,3-dihydro-1-méthyl-2-oxo-
10 1H-imidazo[4,5-b]quinolin-7-yl)oxy]butanoïque.

8.- Composé suivant la revendication 1, ou sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé, caractérisé en ce qu'il est l'acide 2-[(1,3-dihydro-2-oxo-2H-imidazo-
[4,5-b]quinolin-7-yl)oxy]acétique.

15 9.- Composé suivant la revendication 1, ou sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé, caractérisé en ce qu'il est l'acide 5-[(2,3-dihydro-2-oxo-1H-imidazo-
[4,5-b]quinolin-7-yl)oxy]pentanoïque.

10.- Composé suivant la revendication 1, ou sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé, caractérisé en ce qu'il est l'acide 5-[(2,3-dihydro-1-méthyl-2-oxo-1H-
20 imidazo[4,5-b]quinolin-7-yl)oxy]pentanoïque.

11.- Composé suivant la revendication 1, ou sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé, caractérisé en ce qu'il est le méthyl 4-[(2,3-dihydro-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]quinolin-7-yl)oxy]butanoate.
25

12.- Composé suivant la revendication 1, ou sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé, caractérisé en ce qu'il est le méthyl 4-[(2,3-dihydro-1-méthyl-2-oxo-
30 1H-imidazo[4,5-b]quinolin-7-yl)oxy]butanoate.

13.- Composé suivant la revendication 1, ou sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé, caractérisé en ce qu'il est l'éthyl 2-[(2,3-dihydro-2-oxo-1H-imidazo-
[4,5-b]quinolin-7-yl)oxy]acétate.

35 14.- Composé suivant la revendication 1, ou sel

pharmaceutiquement acceptable de ce composé, caractérisé en ce qu'il est le méthyl 5-[(2,3-dihydro-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]quinolin-7-yl)oxy]pentanoate.

5 15.- Composé suivant la revendication 1, ou sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé, caractérisé en ce qu'il est le méthyl 5-[(2,3-dihydro-1-méthyl-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]quinolin-7-yl)oxy]pentanoate.

10 16.- Composé suivant la revendication 1, ou sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé, caractérisé en ce qu'il est la 4-[4-[(2,3-dihydro-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]quinolin-7-yl)oxy]-1-oxobutyl]morpholine.

15 17.- Composé suivant la revendication 1, ou sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé, caractérisé en ce qu'il est le 4-[(2,3-dihydro-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]quinolin-7-yl)oxy]-N-(tricyclo[3.3.1^{3,7}]décan-7-yl)butanamide.

20 18.- Composé suivant la revendication 1, ou sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé, caractérisé en ce qu'il est le N-cyclopentyl-4-[(2,3-dihydro-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]quinolin-7-yl)oxy]butanamide.

19.- Composé suivant la revendication 1, ou sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé, caractérisé en ce qu'il est le N-cyclohexyl-4-[(2,3-dihydro-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]quinolin-7-yl)oxy]butanamide.

25 20.- Composé suivant la revendication 1, ou sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé, caractérisé en ce qu'il est le N-cyclohexyl-4-[(2,3-dihydro-1-méthyl-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]quinolin-7-yl)oxy]butanamide.

30 21.- Composé suivant la revendication 1, ou sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé, caractérisé en ce qu'il est le N-cycloheptyl-4-[(2,3-dihydro-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]quinolin-7-yl)oxy]butanamide.

35 22.- Composé suivant la revendication 1, ou sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé, caractérisé en ce qu'il est le N-cyclohexyl-N-[4-[(2,3-dihydro-2-

oxo-1H-imidazo[4,5-b]quinolin-7-yl)oxy]-1-oxobutyl]-
glycine méthyl ester.

23.- Composé suivant la revendication 1, ou sel
pharmaceutiquement acceptable de ce composé, caractérisé
5 en ce qu'il est le N-cycloheptyl-N-méthyl-4-[(2,3-di-
hydro-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]quinolin-7-yl)oxy]butanamide.

24.- Composé suivant la revendication 1, ou sel
pharmaceutiquement acceptable de ce composé, caractérisé
en ce qu'il est le N-cycloheptyl-4-[(2,3-dihydro-1-méthyl-
10 2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]quinolin-7-yl)oxy]-N-méthylbutan-
amide.

25.- Composé suivant la revendication 1, ou sel
pharmaceutiquement acceptable de ce composé, caractérisé
en ce qu'il est la 1-[4-[(2,3-dihydro-2-oxo-1H-imidazo-
15 [4,5-b]quinolin-7-yl)oxy]-1-oxobutyl]pipéridine.

26.- Composé suivant la revendication 1, ou sel
pharmaceutiquement acceptable de ce composé, caractérisé
en ce qu'il est la 1-[4-[(2,3-dihydro-1-méthyl-2-oxo-
1H-imidazo[4,5-b]quinolin-7-yl)oxy]-1-oxobutyl]pipéridine.

27.- Composé suivant la revendication 1, ou sel
pharmaceutiquement acceptable de ce composé, caractérisé
en ce qu'il est la 1-[4-[(2,3-dihydro-2-oxo-1H-imidazo-
20 [4,5-b]quinolin-7-yl)oxy]-1-oxobutyl]-4-phényl-pipérazine.

28.- Composé suivant la revendication 1, ou sel
pharmaceutiquement acceptable de ce composé, caractérisé
25 en ce qu'il est le N-cyclohexyl-5-[(2,3-dihydro-1-méthyl-
2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]quinolin-7-yl)oxy]-N-méthylpen-
tanamide.

29.- Composé suivant la revendication 1, ou sel
pharmaceutiquement acceptable de ce composé, caractérisé
30 en ce qu'il est le N-cycloheptyl-5-[(2,3-dihydro-1-mé-
thyl-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]quinolin-7-yl)oxy]-N-méthyl-
pentanamide.

30.- Composé suivant la revendication 1, ou sel
35 pharmaceutiquement acceptable de ce composé, caractérisé

en ce qu'il est l'éthyl 1-[4-[(2,3-dihydro-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]quinolin-7-yl)oxy]-1-oxobutyl]-4-pipéridinecarboxylate.

31.- Composé suivant la revendication 1, ou sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé, caractérisé en ce qu'il est le N-cyclohexyl-N-méthyl-4-[(2,3-dihydro-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]quinolin-7-yl)oxy]butanamide.

32.- Composé suivant la revendication 1, ou sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé, caractérisé en ce qu'il est le N-cyclohexyl-N-méthyl-4-[(2,3-dihydro-1-méthyl-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]quinolin-7-yl)oxo]-butanamide.

33.- Composé suivant la revendication 1, ou sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé, caractérisé en ce qu'il est le N-cyclohexyl-N-méthyl-5-[(2,3-dihydro-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]quinolin-7-yl)oxo]pentanamide.

34.- Composé suivant la revendication 1, ou sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé, caractérisé en ce qu'il est le N-cycloheptyl-N-méthyl-5-[(2,3-dihydro-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]quinolin-7-yl)oxy]pentanamide.

35 - Composé suivant la revendication 1, ou sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé, caractérisé en ce qu'il est la 7-[(2-diéthylamino)-éthoxy]-1,3-dihydro-2H-imidazo[4,5-b]quinolin-2-one.

36.- Composé suivant la revendication 1, ou sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé, caractérisé en ce qu'il est la 7-[4-(phénylsulfonyl)-butoxy]-1,3-dihydro-2H-imidazo[4,5-b]quinolin-2-one.

37.- Composé suivant la revendication 1, ou sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé, caractérisé en ce qu'il est la 7-[4-(1-cyclohexyl-1H-tétrazol-5-yl)-butoxy]-1,3-dihydro-2H-imidazo[4,5-b]quinolin-2-one.

38.- Composé suivant la revendication 1, ou sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé, caractérisé en ce qu'il est la 7-(2-éthoxyéthoxy)-1,3-dihydro-2H-imidazo[4,5-b]quinolin-2-one.

dazo[4,5-b]quinolin-2-one.

39.- Composé suivant la revendication 1, ou sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé, caractérisé en ce qu'il est la 1,3-dihydro-7-(3-hydroxy-propoxy)-2H-imidazo[4,5-b]quinolin-2-one.

40.- Composé suivant la revendication 1, ou sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé, caractérisé en ce qu'il est la 1,3-dihydro-7-(4-oxo-pentoxy)-2H-imidazo[4,5-b]quinolin-2-one.

41.- Composé suivant la revendication 1, ou sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé, caractérisé en ce qu'il est la 1,3-dihydro-7-(4-hydroxy-pentoxy)-2H-imidazo[4,5-b]quinolin-2-one.

42.- Composé suivant la revendication 1, ou sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé, caractérisé en ce qu'il est la 1,3-dihydro-7-[[3-(1-méthyléthyl)-2-oxo-5-oxazolidinyl]méthoxy]-2H-imidazo[4,5-b]quinolin-2-one.

43.- Composé suivant la revendication 1, ou sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé, caractérisé en ce qu'il est la 7-[[3-(1,1-diméthyléthyl)-2-oxooxazolidin-5-yl]méthoxy]-1H-imidazo[4,5-b]quinolin-2-one.

44.- Composé suivant la revendication 1, ou sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé, caractérisé en ce qu'il est la 1,3-dihydro-7-[2-hydroxy-3-[(1-méthyléthyl)amino]propoxy]-2H-imidazo[4,5-b]quinolin-2-one.

45.- Composé suivant la revendication 1, ou sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé, caractérisé en ce qu'il est la 1,3-dihydro-7-[3-(phénylsulfonyl)-propoxy]-2H-imidazo[4,5-b]quinolin-2-one.

46.- Composé suivant la revendication 1, ou sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé, caractérisé en ce qu'il est la 1,3-dihydro-1-méthyl-7-[3-(phénylsulfonyl)propoxy]-2H-imidazo[4,5-b]quinolin-2-one.

47.- Composé suivant la revendication 1, ou sel

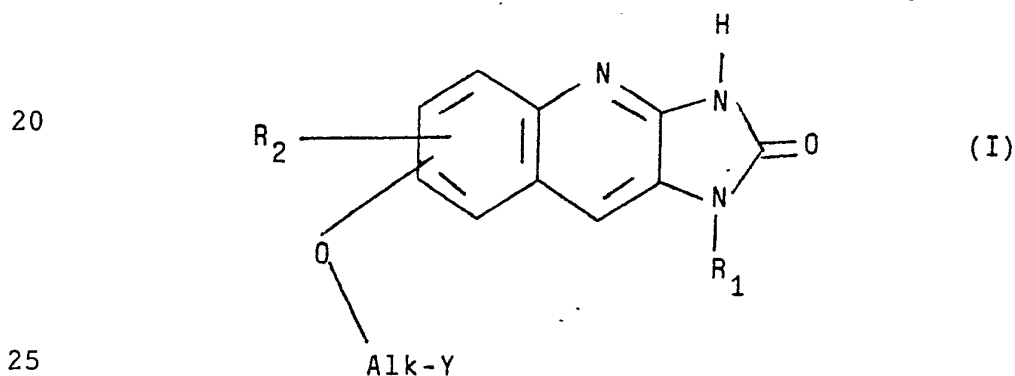
pharmaceutiquement acceptable de ce composé, caractérisé en ce qu'il est le 4-[(2,3-dihydro-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]quinolin-7-yl)oxy]-N-(1-éthylpropyl)butanamide.

48.- Composé suivant la revendication 1, ou sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé, caractérisé en ce qu'il est le N-[4-[(2,3-dihydro-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]quinolin-7-yl)oxy]-1-oxobutyl]glycine éthyl ester.

49.- Composé suivant la revendication 1, ou sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé, caractérisé en ce qu'il est l'acétate de 2-[(2,3-dihydro-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]quinolin-7-yl)oxy]éthyle.

50.- Composé suivant la revendication 1, ou sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé, caractérisé en ce qu'il est l'acétate de 3-[(2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]quinolin-7-yl)oxy]propyle.

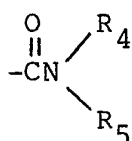
51.- Procédé pour préparer un composé de formule I



ou son sel pharmaceutiquement acceptable, dans laquelle formule :

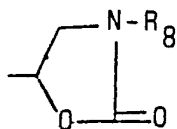
- R₁ est l'hydrogène, alcoyle inférieur, ou benzyle;
- 30 - R₂ est l'hydrogène, un halogène, alcoyle inférieur, alcoxy inférieur;
- Alk est une chaîne alcoylène ramifiée ou non ramifiée de 1 à 8 atomes de carbone;
- 35 - Y est hydroxyle et ses esters constitués par un acide alcanoïque de 1 à 6 atomes de carbone

ou un acide arylalcanoïque de 7 à 12 atomes de carbone, alcoxy où avec Alk le nombre d'atomes de carbone est compris entre 2 et 10, oxo formant une cétone, di-(alcoyle inférieur)-amino, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{R}_3$ où R_3 est alcoyle inférieur;

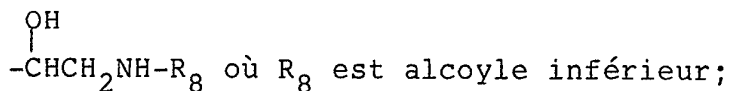


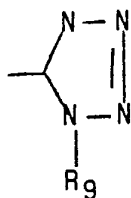
dans laquelle R_4 est hydrogène,

alcoyle inférieur, benzyle, cyclohexyle, $-(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{R}_6$ où n est un nombre entier compris entre 1 et 8 et la chaîne alcoylène $(\text{CH}_2)_n$ est ramifiée ou non ramifiée et R_6 est hydrogène ou alcoyle inférieur; R_5 est hydrogène, alcoyle inférieur, benzyle, adamantanamyle, cycloalcoyle de 3 à 7 atomes de carbone où le noyau cycloalcoyle est non substitué ou substitué par alcoyle inférieur ou alcoxy inférieur; R_4 et R_5 sont réunis ensemble pour former la 1-morpholinyle, la 1-pipéridinyle facultativement substituée avec $-\text{CO}_2\text{R}_7$ où R_7 est hydrogène ou alcoyle inférieur, la 1-(4-phénylpipérazinyle) où le groupe phényle est non substitué ou indépendamment substitué par jusqu'à 2 halogènes ou groupes alcoxy inférieur ou alcoyle inférieur;



où R_8 est alcoyle inférieur;





où R₉ est alcoyle inférieur,

cycloalcoyle de 5 à 7 atomes de carbone;

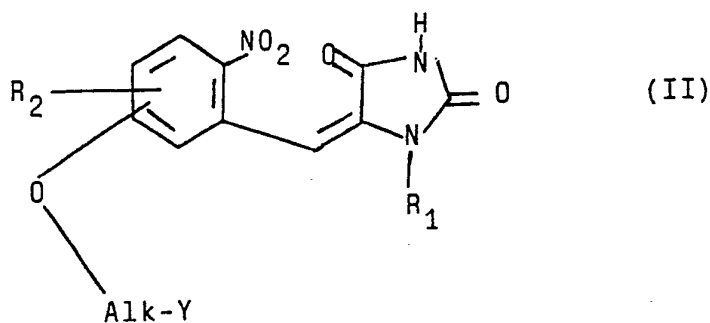
-SO₂-phényle où le groupe phényle est non substitué ou indépendamment substitué par

jusqu'à 2 halogènes ou groupes alcoyle inférieur

ou alcoxy inférieur, ledit procédé étant

caractérisé en ce qu'il consiste à :

(a) réduire une hydantoïne substituée de formule II

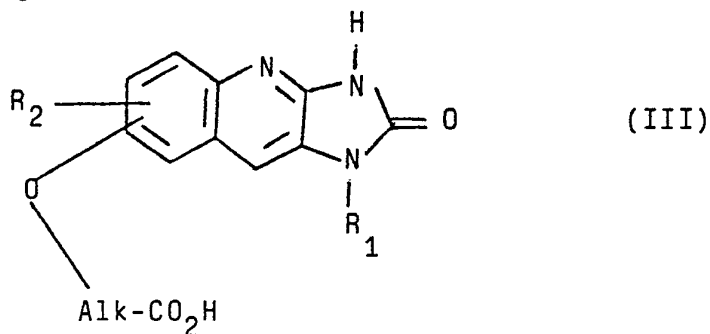


dans laquelle Alk, R₁, R₂ et Y sont tels que

définis ci-dessus, et à traiter le matériau réduit

si nécessaire avec un oxydant tel que l'iode, ou

(b) convertir un composé de formule III

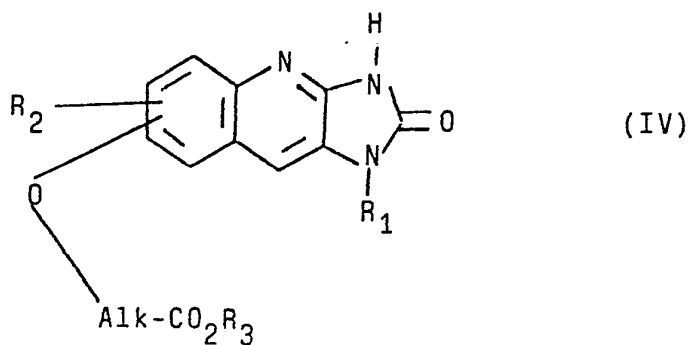


dans laquelle Alk, R_1 et R_2 sont tels que définis ci-dessus, en un amide ou un ester de formule I, ou

(c) hydrolyser un composé de formule IV

5

10



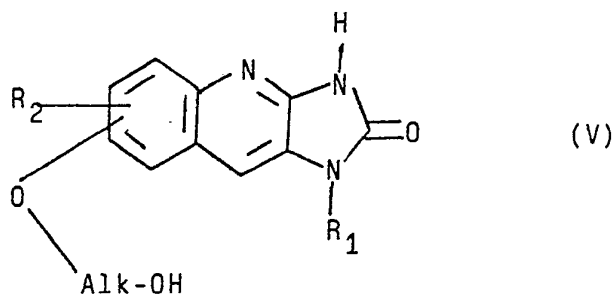
15

dans laquelle Alk, R_1 et R_2 sont comme définis ci-dessus et R_3 est alcoyle inférieur, en un composé de formule I dans laquelle Y est $-CO_2H$ caractérisé par la formule III;

(d) traiter un composé de formule V

20

25

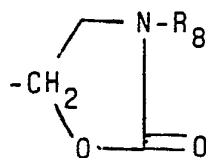


30

dans laquelle Alk, R_1 et R_2 sont tels que définis ci-dessus avec un acide alcanoïque de 1 à 6 atomes de carbone ou un acide arylalcanoïque de 7 à 12 atomes de carbone pour produire son ester;

- (e) réduire un composé de formule I où Y est un oxo formant une cétone en l'alcool correspondant;
- (f) convertir un composé de formule I dans laquelle Y est

35



5

en l' amino alcool correspondant où Y est

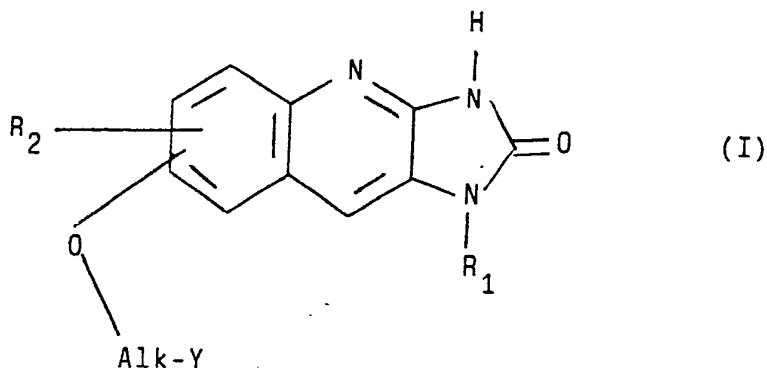
$-\text{CHCH}_2\text{NH}-\text{R}_8$;

(g) et à convertir la base libre d'un composé de
formule I en un sel pharmaceutiquement acceptable
si on le désire.

10

52.- Composé caractérisé en ce qu'il est préparé
suivant le procédé de la revendication 51 et répond à la
formule I

15



20

ou son sel pharmaceutiquement acceptable, dans laquelle
formule :

25

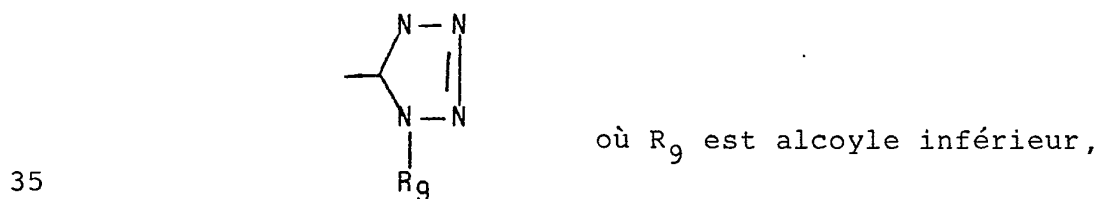
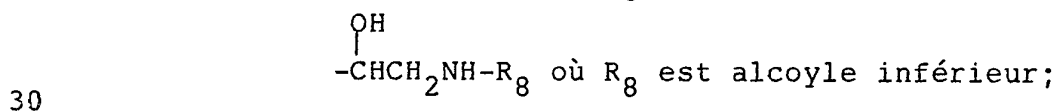
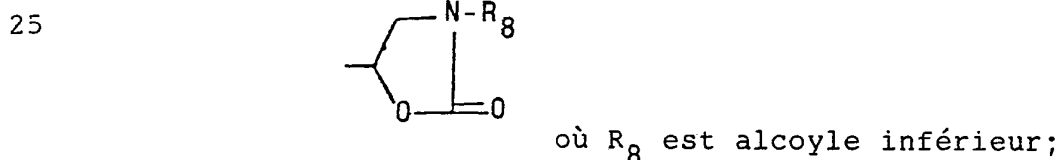
- R_1 est l'hydrogène, alcoyle inférieur, ou benzyle;
- R_2 est l'hydrogène, un halogène, alcoyle inférieur, alcoxy inférieur;
- Alk est une chaîne alcoylène ramifiée ou non ramifiée de 1 à 8 atomes de carbone;
- Y est hydroxyle et ses esters constitués par un acide alcanoïque de 1 à 6 atomes de carbone ou un acide arylalcanoïque de 7 à 12 atomes de carbone, alcoxy où avec Alk le nombre d'atomes de carbone est compris entre 2 et 10,

35

oxo formant une cétone, di-(alcoyle inférieur)-
amino, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{R}_3$ où R_3 est alcoyle
inférieur;



alcoyle inférieur, benzyle, cyclohexyle,
 $-(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{R}_6$ où n est un nombre entier
 10 compris entre 1 et 8 et la chaîne alcoylène
 $(\text{CH}_2)_n$ est ramifiée ou non ramifiée et R_6
 est hydrogène ou alcoyle inférieur; R_5 est
 hydrogène, alcoyle inférieur, benzyle,
 adamantanamyle, cycloalcoyle de 3 à 7 atomes
 15 de carbone où le noyau cycloalcoyle est non
 substitué ou substitué par alcoyle inférieur
 ou alcoxy inférieur; R_4 et R_5 sont réunis
 ensemble pour former la 1-morpholinyle, la
 1-pipéridinyle facultativement substituée avec
 $-\text{CO}_2\text{R}_7$ où R_7 est hydrogène ou alcoyle infé-
 20 rieur, la 1-(4-phénylpipérazinyle) où le
 groupe phényle est non substitué ou indépen-
 damment substitué par jusqu'à 2 halogènes ou
 groupes alcoxy inférieur ou alcoyle inférieur;



cycloalcoyle de 5 à 7 atomes de carbone;
 -SO₂-phényle où le groupe phényle est non
 substitué ou indépendamment substitué par
 jusqu'à 2 halogènes ou groupes alcoyle inférieur
 ou alcoxy inférieur.

5

53.- Composé préparé suivant le procédé de la reven-
 dication 51, caractérisé en ce que Y est CO₂H.

10

54.- Composé préparé suivant le procédé de la reven-
 dication 51, caractérisé en ce que Y est CO₂H, et R₁ et R₂
 sont l'hydrogène.

55.- Composé préparé suivant le procédé de la reven-
 dication 51, caractérisé en ce que Y est CO₂R₅.

15

56.- Composé préparé suivant le procédé de la reven-
 dication 51, caractérisé en ce que Y est CO₂R₃, et R₁ et
 R₂ sont l'hydrogène.

57.- Composé préparé suivant le procédé de la reven-
 dication 51, ou sel pharmaceutiquement acceptable de ce
 composé, caractérisé en ce qu'il est l'acide 4-[(2,3-di-
 hydro-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]quinolin-7-yl)oxy]butanoïque.

20

58.- Composé préparé suivant le procédé de la
 revendication 51, ou sel pharmaceutiquement acceptable de
 ce composé, caractérisé en ce qu'il est l'acide 4-[(2,3-
 dihydro-1-méthyl-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]quinolin-7-yl)-
 oxy]butanoïque.

25

59.- Composé préparé suivant le procédé de la
 revendication 51, ou sel pharmaceutiquement acceptable de
 ce composé, caractérisé en ce qu'il est l'acide 2-[(1,3-
 dihydro-2-oxo-2H-imidazo[4,5-b]quinolin-7-yl)oxy]acétique.

30

60.- Composé préparé suivant le procédé de la
 revendication 51, ou sel pharmaceutiquement acceptable de
 ce composé, caractérisé en ce qu'il est l'acide 5-[(2,3-
 dihydro-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]quinolin-7-yl)oxy]penta-
 noïque.

35

61.- Composé préparé suivant le procédé de la
 revendication 51, ou sel pharmaceutiquement acceptable de

ce composé, caractérisé en ce qu'il est l'acide 5-[(2,3-dihydro-1-méthyl-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]quinolin-7-yl)-oxy]pentanoïque.

5 62.- Composé préparé suivant le procédé de la revendication 51, ou sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé, caractérisé en ce qu'il est le méthyl 4-[(2,3-dihydro-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]quinolin-7-yl)oxy]-butanoate.

10 63.- Composé préparé suivant le procédé de la revendication 51, ou sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé, caractérisé en ce qu'il est le méthyl 4-[(2,3-dihydro-1-méthyl-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]quinolin-7-yl)oxy]butanoate.

15 64.- Composé préparé suivant le procédé de la revendication 51, ou sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé, caractérisé en ce qu'il est l'éthyl 2-[(2,3-dihydro-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]quinolin-7-yl)oxy]acétate.

20 65.- Composé préparé suivant le procédé de la revendication 51, ou sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé, caractérisé en ce qu'il est le méthyl 5-[(2,3-dihydro-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]quinolin-7-yl)oxy]-pentanoate.

25 66.- Composé préparé suivant le procédé de la revendication 51, ou sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé, caractérisé en ce qu'il est le méthyl 5-[(2,3-dihydro-1-méthyl-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]quinolin-7-yl)oxy]pentanoate.

30 67.- Composé préparé suivant le procédé de la revendication 51, ou sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé, caractérisé en ce qu'il est la 4-[4-[(2,3-dihydro-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]quinolin-7-yl)oxy]-1-oxobutyl]morpholine.

35 68.- Composé préparé suivant le procédé de la revendication 51, ou sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé, caractérisé en ce qu'il est le 4-[(2,3-

dihydro-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]quinolin-7-yl)oxy]-N-(tricyclo[3.3.1^{3,7}]décan-7-yl)butanamide.

69.- Composé préparé suivant le procédé de la revendication 51, ou sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé, caractérisé en ce qu'il est le N-cyclopentyl-4-[(2,3-dihydro-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]quinolin-7-yl)oxy]butanamide.

70.- Composé préparé suivant le procédé de la revendication 51, ou sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé, caractérisé en ce qu'il est le N-cyclohexyl-4-[(2,3-dihydro-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]quinolin-7-yl)oxy]-butanamide.

71.- Composé préparé suivant le procédé de la revendication 51, ou sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé, caractérisé en ce qu'il est le N-cyclohexyl-4-[(2,3-dihydro-1-méthyl-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]quinolin-7-yl)oxy]butanamide.

72.- Composé préparé suivant le procédé de la revendication 51, ou sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé, caractérisé en ce qu'il est le N-cycloheptyl-4-[(2,3-dihydro-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]quinolin-7-yl)oxy]butanamide.

73.- Composé préparé suivant le procédé de la revendication 51, ou sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé, caractérisé en ce qu'il est le N-cyclohexyl-N-[4-[(2,3-dihydro-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]quinolin-7-yl)oxy]-1-oxobutyl]glycine méthyl ester.

74.- Composé préparé suivant le procédé de la revendication 51, ou sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé, caractérisé en ce qu'il est le N-cycloheptyl-N-méthyl-4-[(2,3-dihydro-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]quinolin-7-yl)oxy]butanamide.

75.- Composé préparé suivant le procédé de la revendication 51, ou sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé, caractérisé en ce qu'il est le N-cyclo-

heptyl-4-[(2,3-dihydro-1-méthyl-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]-quinolin-7-yl)oxy]-N-méthylbutanamide.

76.- Composé préparé suivant le procédé de la revendication 51, ou sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé, caractérisé en ce qu'il est la 1-[4-[(2,3-dihydro-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]quinolin-7-yl)oxy]-1-oxobutyl]pipéridine.

77.- Composé préparé suivant le procédé de la revendication 51, ou sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé, caractérisé en ce qu'il est la 1-[4-[(2,3-dihydro-1-méthyl-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]quinolin-7-yl)oxy]-1-oxobutyl]pipéridine.

78.- Composé préparé suivant le procédé de la revendication 51, ou sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé, caractérisé en ce qu'il est la 1-[4-[(2,3-dihydro-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]quinolin-7-yl)oxy]-1-oxobutyl]-4-phényl-pipérazine.

79.- Composé préparé suivant le procédé de la revendication 51, ou sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé, caractérisé en ce qu'il est le N-cyclohexyl-5-[(2,3-dihydro-1-méthyl-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]-quinolin-7-yl)oxy]-N-méthylpentanamide.

80.- Composé préparé suivant le procédé de la revendication 51, ou sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé, caractérisé en ce qu'il est le N-cycloheptyl-5-[(2,3-dihydro-1-méthyl-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]-quinolin-7-yl)oxy]-N-méthylpentanamide.

81.- Composé préparé suivant le procédé de la revendication 51, ou sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé, caractérisé en ce qu'il est l'éthyl 1-[4-[(2,3-dihydro-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]quinolin-7-yl)oxy]-1-oxobutyl]-4-pipéridinecarboxylate.

82.- Composé préparé suivant le procédé de la revendication 51, ou sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé, caractérisé en ce qu'il est le N-cyclo-

hexyl-N-méthyl-4-[(2,3-dihydro-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]-quinolin-7-yl)oxy]butanamide.

83.- Composé préparé suivant le procédé de la revendication 51, ou sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé, caractérisé en ce qu'il est le N-cyclohexyl-N-méthyl-4-[(2,3-dihydro-1-méthyl-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]quinolin-7-yl)oxo]butanamide.

84.- Composé préparé suivant le procédé de la revendication 51, ou sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé, caractérisé en ce qu'il est le N-cyclohexyl-N-méthyl-5-[(2,3-dihydro-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]-quinolin-7-yl)oxo]pentanamide.

85.- Composé préparé suivant le procédé de la revendication 51, ou sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé, caractérisé en ce qu'il est le N-cycloheptyl-N-méthyl-5-[(2,3-dihydro-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]-quinolin-7-yl)oxy]pentanamide.

86.- Composé préparé suivant le procédé de la revendication 51, ou sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé, caractérisé en ce qu'il est la 7-[(2-diéthylamino)éthoxy]-1,3-dihydro-2H-imidazo[4,5-b]quinolin-2-one.

87.- Composé préparé suivant le procédé de la revendication 51, ou sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé, caractérisé en ce qu'il est la 7-[4-(phénylsulfonyl)butoxy]-1,3-dihydro-2H-imidazo[4,5-b]quinolin-2-one.

88.- Composé préparé suivant le procédé de la revendication 51, ou sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé, caractérisé en ce qu'il est la 7-[4-(1-cyclohexyl-1H-tétrazol-5-yl)butoxy]-1,3-dihydro-2H-imidazo[4,5-b]quinolin-2-one.

89.- Composé préparé suivant le procédé de la revendication 51, ou sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé, caractérisé en ce qu'il est la 7-(2-étho-

xyéthoxy)-1,3-dihydro-2H-imidazo[4,5-b]quinolin-2-one.

90.- Composé préparé suivant le procédé de la revendication 51, ou sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé, caractérisé en ce qu'il est la 1,3-dihydro-7-(3-hydroxy-propoxy)-2H-imidazo[4,5-b]quinolin-2-one.

91.- Composé préparé suivant le procédé de la revendication 51, ou sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé, caractérisé en ce qu'il est la 1,3-dihydro-7-(4-oxo-pentoxo)-2H-imidazo[4,5-b]quinolin-2-one.

92.- Composé préparé suivant le procédé de la revendication 51, ou sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé, caractérisé en ce qu'il est la 1,3-dihydro-7-(4-hydroxy-pentoxo)-2H-imidazo[4,5-b]quinolin-2-one.

93.- Composé préparé suivant le procédé de la revendication 51, ou sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé, caractérisé en ce qu'il est la 1,3-dihydro-7-[[3-(1-méthyléthyl)-2-oxo-5-oxazolidinyl]méthyl]-2H-imidazo[4,5-b]quinolin-2-one.

94.- Composé préparé suivant le procédé de la revendication 51, ou sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé, caractérisé en ce qu'il est la 7-[[3-(1,1-diméthyléthyl)-2-oxooxazolidin-5-yl]méthoxy]-1H-imidazo[4,5-b]quinolin-2-one.

95.- Composé préparé suivant le procédé de la revendication 51, ou sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé, caractérisé en ce qu'il est la 1,3-dihydro-7-[2-hydroxy-3-[(1-méthyléthyl)amino]propoxy]-2H-imidazo[4,5-b]quinolin-2-one.

96 - Composé préparé suivant le procédé de la revendication 51, ou sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé, caractérisé en ce qu'il est la 1,3-dihydro-7-[3-(phénylsulfonyl)propoxy]-2H-imidazo[4,5-b]quinolin-2-one.

97.- Composé préparé suivant le procédé de la

revendication 51, ou sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé, caractérisé en ce qu'il est la 1,3-dihydro-1-méthyl-7-[3-(phénylsulfonyl)propoxy]-2H-imidazo-[4,5-b]quinolin-2-one.

5 98.- Composé préparé suivant le procédé de la revendication 51, ou sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé, caractérisé en ce qu'il est le 4-[(2,3-dihydro-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]quinolin-7-yl)oxy]-N-(1-éthylpropyl)butanamide.

10 99.- Composé préparé suivant le procédé de la revendication 51, ou sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé, caractérisé en ce qu'il est le N-[4-[(2,3-dihydro-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]quinolin-7-yl)oxy]-1-oxo-butyl]glycine éthyl ester.

15 100.- Composé préparé suivant le procédé de la revendication 51, ou sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé, caractérisé en ce qu'il est l'acétate de 2-[(2,3-dihydro-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]quinolin-7-yl)-oxyl]éthyle.

20 101.- Composé préparé suivant le procédé de la revendication 51, ou sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé, caractérisé en ce qu'il est l'acétate de 3-[(2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]quinolin-7-yl)oxy]propyle.

25 102.- Médicament utile pour inhiber la phosphodi-estérase et l'agrégation des plaquettes sanguines chez un mammifère, destiné à être administré en une quantité efficace d'un point de vue thérapeutique, caractérisé en ce qu'il comprend un composé selon l'une quelconque
30 des revendications 1 à 50 et 52 à 101 ou son sel pharmaceutiquement acceptable.

 103.- Médicament utile pour augmenter l'activité inotrope cardiaque, destiné à être administré à un animal homéotherme en ayant besoin en une quantité efficace d'un
35 point de vue thérapeutique, caractérisé en ce qu'il comprend

un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 50 et 52 à 101 ou son sel pharmaceutiquement acceptable.

5 104.- Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend une quantité thérapeutiquement efficace d'un composé suivant l'une des revendications 1 à 50 et 52 à 101 ou de son sel d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable, et d'un véhicule pharmaceutique.