

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

⑫

N° 81 15936

⑤④ Dérivés tricycliques de l'imidazole, leur préparation et leurs utilisations thérapeutiques.

⑤① Classification internationale (Int. Cl.³). C 07 D 235/28; A 61 K 31/415.

⑫② Date de dépôt..... 19 août 1981.

③③ ③② ③① Priorité revendiquée : Suisse, 21 août 1980, n° 6321/80.

④① Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 8 du 26-2-1982.

⑦① Déposant : F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE, société anonyme, résidant en Suisse.

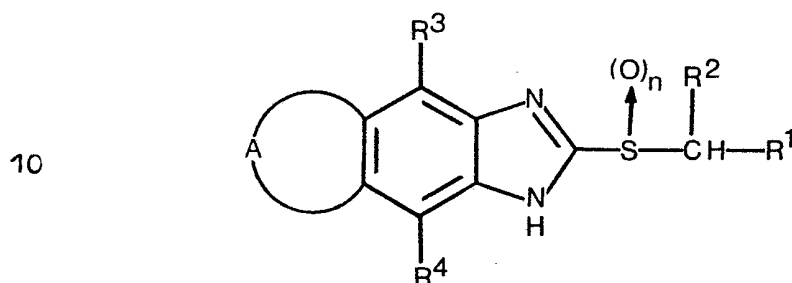
⑦② Invention de : Anna Krasso et Henri Ramuz.

⑦③ Titulaire : *Idem* ⑦①

⑦④ Mandataire : Cabinet Regimbeau, Corre, Martin et Schrimpf,
26, av. Kléber, 75116 Paris.

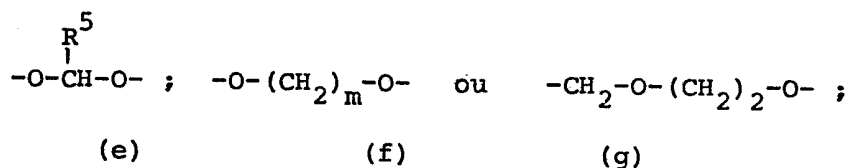
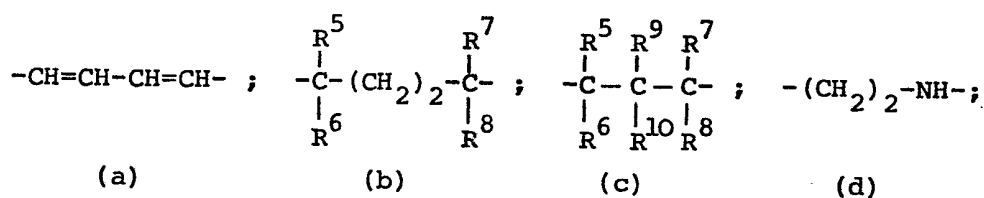
La présente invention se rapporte à des dérivés tricycliques de l'imidazole, à leur préparation et à leurs utilisations thérapeutiques.

Les dérivés tricycliques de l'imidazole selon l'invention répondent à la formule générale



15 dans laquelle R^1 représente un reste 2-pyridyle éventuellement substitué par des groupes alkyles inférieurs ou alcoxy inférieurs, n est égal à 0 ou 1; R^2 représente l'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur, R^3 et R^4 représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur, A est un reste de formule

20



m est égal à 2 ou 3, R^5 , R^6 , R^7 et R^8 représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur, R^9 représente l'hydrogène et R^{10} l'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur ou bien R^9 et R^{10} forment ensemble un groupe oxo, avec la condition supplémentaire

35

qu'au moins un des symboles R^3 et R^4 représente un groupe alkyle inférieur lorsque A est un reste de formule $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ ou $-(\text{CH}_2)_4-$; l'invention comprend également les sels des composés de formule I formés par addition avec des acides.

Ces composés sont nouveaux et se distinguent par des propriétés pharmacodynamiques intéressantes ; en effet, ils inhibent les sécrétions d'acidité gastrique et les formations d'ulcères. L'invention a donc pour objets les composés de formule I et leurs sels formés par addition avec des acides en tant que tels et en tant que substances actives pharmaceutiques, la préparation des composés de formule I et de leurs sels formés par addition avec des acides, des médicaments contenant un composé de formule I ou un sel d'un tel composé obtenu par addition avec un acide et la préparation de ces médicaments, ainsi que l'utilisation des composés de formule I et de leurs sels formés par addition avec des acides pour le traitement et la prévention de maladies, en particulier en vue d'inhiber les sécrétions d'acidité gastrique et/ou de prévenir les ulcères.

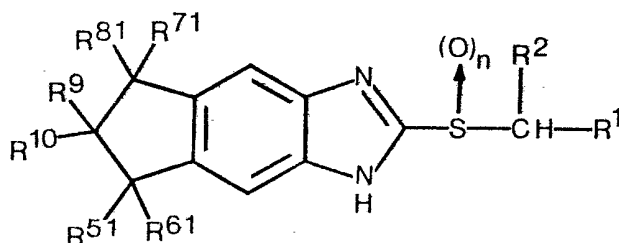
L'expression "alkyle inférieur", telle qu'elle est utilisée dans la présente demande, s'applique à des groupes alkyles droits ou ramifiés en C 1-C 7, de préférence en C 1-C 4, comme méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle et analogues. L'expression "alcoxy inférieur" s'applique à des groupes éthers alkylés inférieurs, l'expression "alkylique inférieur" correspondant à la définition donnée ci-dessus pour l'expression "alkyle inférieur".

Un groupe apprécié de composés de formule générale I consiste en ceux pour lesquels A est un reste de formule (c) ci-dessus, R^5 , R^6 , R^7 et R^8 ayant tous la même signification, c'est-à-dire l'hydrogène ou

-2-

un groupe alkyle inférieur, R^3 et R^4 représentant chacun un atome d'hydrogène et R^9 et R^{10} ayant les significations indiquées ci-dessus, c'est-à-dire les composés de formule générale

5



Ia

10

dans laquelle R^1 , R^2 , R^9 , R^{10} et n ont les significations indiquées en référence à la formule I et R^{51} , R^{61} , R^{71} et R^{81} ont tous la même signification, c'est-à-dire qu'ils représentent des atomes d'hydrogène ou des groupes alkyles inférieurs.

15

Parmi les composés de formule Ia qui sont les plus appréciés, on citera ceux pour lesquels R^{51} , R^{61} , R^{71} et R^{81} représentent tous des atomes d'hydrogène ou tous des groupes méthyles.

20

Un autre groupe apprécié des composés de formule I consiste en ceux pour lesquels A représente un reste de formule (e), (f) ou (g) ci-dessus.

25

En outre, d'une manière tout à fait générale, R^2 représente de préférence l'hydrogène et R^1 de préférence un groupe 2-pyridyle ou un groupe 2-pyridyle mono-substitué par un groupe alkyle inférieur, en particulier méthyle, et de préférence le groupe 5-méthyl-2-pyridyle.

30

Parmi les composés de formule générale I qu'on préfère, on citera les suivants :

5,7-dihydro-5,5,7,7-tétraméthyl-2-[(2-pyridylméthyl)-thio]indéno(5,6-d)imidazole-6(1H)-one,

6-[(2-pyridylméthyl)thio]-5H-1,3-dioxolo(4,5-f)benzimidazole,

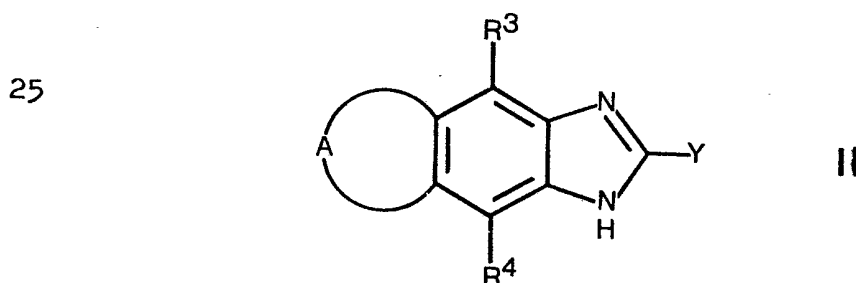
35

- 6-[[(5-méthyl-2-pyridyl)méthyl]thio]-5H-1,3-dioxolo-
(4,5-f)benzimidazole,
6-[[(5-méthyl-2-pyridyl)méthyl]sulfinyl]-5H-1,3-
dioxolo(4,5-f)benzimidazole et
- 5 1,5,6,7-tétrahydro-2-[[(5-méthyl-2-pyridyl)méthyl]-
thio]indéno(5,6-d)imidazole.
- Comme autres exemples représentatifs des
composés de formule générale I, on citera les suivants:
- 4-méthyl-2-[[(5-méthyl-2-pyridyl)méthyl]thio]-1H-
10 naphto(2,3-d)imidazole,
4-méthyl-2-[(2-pyridylméthyl)thio]-1H-naphto-(2,3-d)-
imidazole,
4-méthyl-2-[[1-(2-pyridyl)éthyl]thio]-1H-naphto-
(2,3-d)imidazole,
- 15 5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-[(2-pyridyl-
méthyl)thio]-1H-naphto(2,3-d)imidazole,
5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-[[(5-méthyl-
2-pyridyl)méthyl]thio]-1H-naphto(2,3-d)imidazole,
5,7-dihydro-5,5,7,7-tétraméthyl-2-[[(5-méthyl-2-pyri-
20 dyl)méthyl]thio]indéno(5,6-d)imidazole-6(1H)-one,
5,7-dihydro-5,5,7,7-tétraméthyl-2-[(2-pyridylméthyl)-
sulfinyl]indéno(5,6-d)imidazole-6(1H)-one,
2-méthyl-6-[[(5-méthyl-2-pyridyl)méthyl]thio]-5H-1,3-
dioxolo(4,5-f)benzimidazole,
- 25 2-méthyl-6-[(2-pyridylméthyl)thio]-5H-1,3-dioxolo-
(4,5-f)benzimidazole,
2,2-diméthyl-6-[(2-pyridylméthyl)thio]-5H-1,3-dioxolo-
(4,5-f)benzimidazole,
2,2-diméthyl-6-[[(5-méthyl-2-pyridyl)méthyl]thio]-5H-
30 1,3-dioxolo(4,5-f)benzimidazole,
1,5,6,7-tétrahydro-2-[(2-pyridylméthyl)thio]pyrrolo-
(2,3-f)benzimidazole,
1,5,6,7-tétrahydro-2-[[(5-méthyl-2-pyridyl)méthyl]-
thio]pyrrolo(2,3-f)benzimidazole,

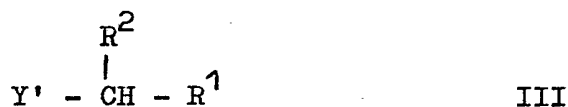
- 1,5,6,7-tétrahydro-2-[[(5-méthyl-2-pyridyl)méthyl]-
sulfinyl]indéno(5,6-d)imidazole,
1,5,6,7-tétrahydro-2-[(2-pyridylméthyl)sulfinyl]-
indéno(5,6-d)imidazole,
5 6,7-dihydro-2-[(2-pyridylméthyl)thio]-1H-p-dioxino-
(2,3-f)benzimidazole,
6,7-dihydro-2-[[(5-méthyl-2-pyridyl)méthyl]thio]-1H-
p-dioxino(2,3-f)benzimidazole,
1,8-dihydro-2-[[(5-méthyl-2-pyridyl)méthyl]thio]-m-
10 dioxino(4,5-f)benzimidazole,
1,8-dihydro-2-[(2-pyridylméthyl)thio]-m-dioxino-
(4,5-f)benzimidazole,
7,8-dihydro-2-[(2-pyridylméthyl)thio]-1H,6H-(1,4)-
dioxépino(2,3-f)benzimidazole et
15 7,8-dihydro-2-[[(5-méthyl-2-pyridyl)méthyl]thio]-1H-
6H-(1,4)dioxépino(2,3-f)benzimidazole.

Les composés de formule générale I et leurs
sels peuvent être préparés conformément à l'invention
par l'un des procédés suivants :

- 20 a) pour préparer les composés de formule I dans
laquelle n est égal à 0, on fait réagir un composé de
formule générale



dans laquelle R^3 , R^4 , R^5 et A ont les significations
indiquées ci-dessus et Y la signification indiquée ci-
après,
avec un composé de formule générale



5 dans laquelle R^1 et R^2 ont les significations indiquées ci-dessus et Y' la signification indiquée ci-après, l'un des symboles Y et Y' représentant un groupe mercapto et l'autre un groupe éliminable, ou bien

10 b) pour préparer les composés de formule I dans laquelle n est égal à 1, on oxyde un composé correspondant de formule I dans laquelle n est égal à 0, dans les deux cas, si on le désire, et si l'on a obtenu un mélange de diastéréoisomères, on le sépare en les racémates diastéréoisomères et/ou si l'on a obtenu un racémate on le résout en les deux antipodes optiques
15 et/ou si l'on a obtenu une base libre on la convertit en un sel formé par addition avec un acide et/ou si l'on a obtenu un sel formé par addition avec un acide, on le convertit en la base libre ou en un autre sel formé par addition avec un acide.

20 Selon un premier procédé selon l'invention, on fait donc réagir un composé de formule générale II avec un composé de formule générale III, le symbole Y de la formule II représentant un groupe mercapto et le symbole Y' de la formule III un groupe ou atome élimi-
25 nable ou bien encore inversement, le symbole Y de la formule II représentant un groupe ou atome éliminable et le symbole Y' de la formule III un groupe mercapto. Les atomes ou groupes éliminables sont par exemple les halogènes, en particulier le chlore, le brome ou l'iode,
30 et les restes d'acides, par exemple le reste d'un acide organique sulfonique fort, entre autres un reste aryl-sulfonyloxy tel que toluène-sulfonyloxy, ou un reste alkylsulfonyloxy tel que le reste méthane-sulfonyloxy. Comme autres exemples de groupes éliminables, on citera
35 les groupes alkylmercapto tels que méthylmercapto ou

alkylsulfinyle tel que méthylsulfinyle. La réaction entre les composés II et III est réalisée avantageusement en présence d'un solvant ou mélange de solvants inerte dans les conditions de la réaction et le cas 5 échéant en présence d'une base. Parmi les bases qui conviennent à cet effet, on citera en particulier les bases minérales comme l'hydroxyde de sodium ou de potassium, l'hydrure de sodium ou de potassium et des bases analogues, ou des bases organiques telles que la 10 triéthylamine et d'autres amines tertiaires. La réaction entre les composés II et III peut également être réalisée dans un système à deux phases avec catalyse.

Les solvants et mélanges solvants qui conviennent sont en premier lieu les alcools comme l'éthanol, les mélanges d'alcools et d'eau, les éthers 15 comme le tétrahydrofuranne, les hydrocarbures halogénés comme le chlorure de méthylène ou le chloroforme. Le diméthylformamide constitue le solvant préféré.

La température de réaction peut varier dans 20 des limites assez étendues; en général, elle se situe entre la température ambiante et la température d'ébullition du mélange de réaction, et on opère de préférence à la température d'ébullition du mélange de réaction. Un mode de réalisation approprié du procédé 25 consiste à convertir d'abord un composé de formule II dans laquelle Y représente un groupe mercapto en un dérivé de métal alcalin, par exemple à l'aide d'hydroxyde de sodium, et à procéder ensuite à la réaction avec un composé de formule III dans laquelle Y' représente le 30 radical acide d'un ester réactif. Dans un mode de réalisation préféré, on effectue la réaction dans le diméthylformamide en l'absence d'une base, à chaud.

Dans un autre procédé selon l'invention, on oxyde un composé de formule I dans laquelle n est égal 35 à 0. On convertit donc un atome de soufre en le groupe

sulfinyle et on utilise avantageusement à cet effet des agents oxydants usuels pour ce type de conversion, par exemple des peracides comme l'acide m-chloroperbenzoïque, le peroxyde d'hydrogène, des peresters, le
5 métaperiodate de sodium, l'anhydride sélénieux, le bioxyde de manganèse, etc. L'oxydation est avantageusement effectuée dans un solvant organique inerte dans les conditions de la réaction, par exemple dans un hydrocarbure halogéné tel que le chlorure de méthylène, le
10 chloroforme, le dichloréthane ou un solvant analogue, ou dans un hydrocarbure tel que le benzène ou un solvant analogue; lorsqu'on utilise le peroxyde d'hydrogène comme agent oxydant, on peut aussi opérer dans l'acide acétique aqueux, l'acide acétique ou un solvant
15 analogue. Il y a avantage à utiliser l'agent oxydant en léger excès par rapport au produit à oxyder. De préférence, on opère à température ambiante ou au-dessous.

Selon la structure des produits de départ et/ou le procédé utilisé, certains composés de formule
20 I peuvent être obtenus à l'état d'isomères optiques ou de racémates ou bien, lorsqu'ils contiennent au moins deux centres d'asymétrie, à l'état de mélanges de diastéréoisomères ou de mélanges de racémates. Les mélanges de diastéréoisomères et mélanges de racémates
25 obtenus dans ces conditions peuvent être séparés en exploitant les différences de propriétés physicochimiques des composants; les racémates peuvent être résolus par des techniques connues, par exemple par cristallisation fractionnée de sels d'acides énantiomères.

30 Selon les conditions opératoires et les produits de départ mis en oeuvre, on obtient les composés de formule I à l'état de bases libres ou à l'état de sels formés par addition avec un acide. Les bases libres peuvent être convertis en les sels correspondants
35 par réaction avec des acides organiques ou minéraux,

et on utilise de préférence des acides qui donnent des sels acceptables pour l'usage pharmaceutique, par exemple l'acide chlorhydrique, l'acide bromhydrique, l'acide phosphorique, l'acide sulfurique, l'acide citrique, l'acide acétique, l'acide succinique, l'acide maléique, l'acide p-toluène-sulfonique ou un acide analogue. Les sels des composés de formule I formés par addition avec un acide peuvent être convertis de manière connue en soi en les bases libres correspondantes ou en d'autres sels d'acides.

Sur des composés représentatifs de l'invention, on a procédé à des études d'activité inhibitrice des sécrétions d'acidité gastrique, d'activité anti-ulcère et de toxicité.

Pour la détermination de l'activité d'inhibition des sécrétions d'acidité gastrique, on a exploité les deux modes opératoires d'essai décrits ci-après:

Test de Shay

On ligature le pylore sous légère narcose à l'éther, comme décrit par Shay et collaborateurs [Gastroenterology 5, 43 (1945)] de rats femelles qui ont été privés de nourriture pendant 24 heures mais ont reçu de l'eau à volonté. Immédiatement après, on administre aux animaux les substances soumises aux essais par voie intraduodénale. 4 heures plus tard, on sacrifie les animaux, on détermine le volume et l'acidité de leur suc gastrique et on compare les valeurs obtenues avec celles obtenues sur les animaux témoins traités de la même manière mais sans administration de la substance soumise aux essais. On appelle DE_{50} la dose d'une substance qui provoque chez les animaux traités, comparativement aux animaux témoins, une diminution de 50 % du volume ou de l'acidité du suc gastrique.

Test de Heidenhain

En opérant selon la technique de Heidenhain

[décrite par Rudick et collaborateurs dans J. Surgical Research 7, 383-398 (1967)] on sépare, chez des chiens mâles et femelles, une partie du fond de l'estomac, sous forme d'une poche, du reste de l'estomac. Dans
5 cette poche, on coud une canule d'acier dirigée vers l'extérieur au travers de la paroi abdominale. Au bout de 6 semaines environ, on commence les essais de sécrétion. Avant chaque essai, les animaux sont privés de nourriture pendant 18 heures mais reçoivent de l'eau
10 à volonté. Au cours des essais, ils sont en état de veille. On place une canule dans une veine saphène pour une perfusion de dichlorhydrate de 4-méthylhistamine qui est un stimulateur sélectif des récepteurs H_2 de l'histamine. Dans des essais préalables, on détermine pour
15 chaque animal une vitesse de perfusion appropriée du dichlorhydrate de la 4-méthylhistamine (20, 40 ou 80 microgrammes/kg par heure, i.v.). Pendant tout l'essai principal, on stimule la sécrétion gastrique par perfusion du dichlorhydrate de 4-méthylhistamine et on
20 recueille en continu des fractions de 15 minutes du suc gastrique. Dès que le volume et le pH de ces fractions restent constants, on administre les substances soumises aux essais par voie orale. On appelle DE_{50} la dose d'une substance active qui provoque chez les ani-
25 maux traités, comparativement aux animaux témoins, une inhibition de 50 % de la sécrétion gastrique provoquée par le dichlorhydrate de 4-méthylhistamine.

L'activité anti-ulcère des composés selon l'invention a été mise en évidence par l'essai suivant:
30 l'administration combinée répétée de petites doses de 4-méthylhistamine et de carbachol provoque l'apparition régulière d'ulcères du duodénum mais une attaque faible ou inexistante de la surface de l'estomac.

35 Avant le début de l'essai, un groupe de

10 cobayes (pesant de 280 à 320 g chacun) du même sexe est privé de nourriture pendant 24 heures mais reçoit de l'eau à volonté. On administre par voie intragastrique des doses variées de la substance soumise à l'essai ou du véhicule approprié (témoin). Immédiatement à la suite puis 1, 2 et 3 heures plus tard, on injecte de la 4-méthylhistamine (0,2 mg/kg, i.p.) et du carbachol (0,01 mg/kg, s.c.). Une demi-heure après la dernière administration des deux produits ulcérogènes, on sacrifie les animaux. On compte les cobayes qui restent protégés contre l'apparition d'ulcères visibles à l'échelle macroscopique de la muqueuse duodénale. On appelle DE_{50} la dose d'une substance active pour laquelle 50 % des animaux sont protégés contre l'apparition de ces ulcères.

Afin d'amoindrir l'influence des variations quotidiennes, l'essai est répété à des jours différents avec d'autres groupes de cobayes.

On trouvera dans le tableau I ci-après les noms des composés soumis aux essais et les résultats obtenus relativement à l'activité inhibitrice des sécrétions gastriques, à l'activité anti-ulcère et à la toxicité.

Tableau I

Composé	Tox. Prel. souris mg/kg p.o.	Test de Shay DE ₅₀ (mg/kg i.d.) volume acidité	Test de Heidenhain (mg/kg p.o.)/DE ₅₀	Activité anti-ulcère DE ₅₀ (mg/kg i.g.)
5,7-dihydro-5,5,7,7-tétraméthyl-2-[(2-pyridyl)méthyl]thio]indéno(5,6-d)-imidazole-6(1H)-one	2500	20	9	32
6-[(2-pyridyl)méthyl]thio]-5H-1,3-dioxolo(4,5-f)benzimidazole.2HCl	1250	35	29	17
6-[[[(5-méthyl-2-pyridyl)-méthyl]thio]-5H-1,3-dioxolo(4,5-f)benzimidazole	5000	100	100	18
6-[[[(5-méthyl-2-pyridyl)-méthyl]thio]-5H-1,3-dioxolo(4,5-f)benzimidazole-dichlorhydrate	625	75	65	25
1,5,6,7-tétrahydro-2-[[[(5-méthyl-2-pyridyl)méthyl]thio]indéno(5,6-d)imidazole.2HCl	1250	50	28	34
6-[[[(5-méthyl-2-pyridyl)-méthyl]sulfinyl]-5H-1,3-dioxolo(4,5-f)benzimidazole	5000	65	28	14

Les composés de formule I et leurs sels formés par addition avec des acides peuvent donc être utilisés comme médicaments, par exemple sous la forme de compositions pharmaceutiques. Les compositions pharmaceutiques peuvent être administrées par voie orale, par exemple sous la forme de comprimés, de comprimés revêtus, de dragées, de capsules de gélatine dure et molle, de solutions, d'émulsions ou de suspensions. Toutefois, on peut administrer par voie rectale, par exemple sous la forme de suppositoires, ou par voie parentérale, par exemple sous la forme de solutions pour injections.

Comme on l'a dit précédemment, les médicaments contenant un composé de formule I ou un sel d'un tel composé formé par addition avec un acide constituent également un objet de la présente invention; il en est de même d'un procédé de préparation de ces médicaments, procédé qui se caractérise en ce que l'on met sous une forme d'administration galénique un ou plusieurs composés de formule I ou leurs sels formés par addition avec des acides et, si on le désire, une ou plusieurs autres substances présentant un intérêt en thérapeutique.

Pour préparer les comprimés, comprimés revêtus, dragées et capsules de gélatine dure, on peut mélanger les composés de formule I ou leurs sels formés par addition avec des acides avec des excipients pharmaceutiques minéraux ou organiques inertes. Parmi ces excipients, on peut utiliser par exemple pour les comprimés, les dragées et les capsules de gélatine dure, le lactose, l'amidon de maïs ou ses dérivés, le talc, l'acide stéarique ou ses sels, etc.

Les excipients qui conviennent pour les capsules de gélatine molle sont par exemple les huiles végétales, les cires, les graisses, les polyols semi-solides et semi-liquides, etc.

Les excipients qui conviennent pour la préparation des solutions et sirops sont par exemple l'eau, les polyols, le saccharose, le sucre inverti, le glucose et les excipients analogues.

5 Les excipients qui conviennent pour les solutions pour injections sont par exemple l'eau, les alcools, les polyols, le glycérol, les huiles végétales, etc.

10 Les excipients qui conviennent pour les suppositoires sont par exemple les huiles naturelles ou hydrogénées, les cires, les graisses, les polyols semi-liquides ou liquides et excipients analogues.

15 Les compositions pharmaceutiques peuvent contenir en outre des préservateurs, des agents solubilisants, des stabilisants, des agents mouillants, des agents émulsionnants, des agents édulcorants, des colorants, des agents aromatisants, des sels servant à modifier la pression osmotique, des tampons, des produits de revêtement ou des anti-oxydants. Elles peuvent également contenir d'autres substances présentant un intérêt en thérapeutique.

20 Conformément à l'invention, on peut utiliser les composés de formule I et leurs sels formés par addition avec des acides pour le traitement ou la prévention de maladies, par exemple pour inhiber les sécrétions d'acidité gastrique et/ou protéger contre les ulcères. La posologie peut varier dans des limites étendues et doit naturellement être adaptée dans chaque cas aux circonstances particulières. En général, pour 25 l'administration orale, une posologie quotidienne d'environ 100 à 400 mg et pour l'administration intraveineuse une posologie quotidienne d'environ 5 à 20 mg devraient convenir.

30 Les produits de départ répondant aux formules 35 II et III appartiennent à des classes de composés con-

A5

nues en soi; lorsque certains composés n'ont pas été décrits antérieurement, ils peuvent être préparés sans difficulté par des modes opératoires analogues à ceux décrits pour les composés connus.

5 Dans les exemples qui suivent et qui illustrent l'invention sans toutefois en limiter la portée, toutes les indications de température s'entendent en °C.

Exemple 1

10 Dans un ballon à sulfoner de 500 ml équipé d'un agitateur, d'un thermomètre, d'une ampoule à brome et d'un réfrigérant, on met 10,2 g (47,5 millimoles) de 4-méthyl-1H-naphto-(2,3-d)-imidazole-2-thiol en suspension dans 150 ml d'alcool. On ajoute goutte à goutte
15 la solution de 5,4 g (135 millimoles) de NaOH dans 75 ml d'eau et on agite la solution pendant 30 minutes à température ambiante. Après addition de 14,6 g (82 millimoles) de 2-chlorométhyl-5-méthylpyridine, HCl, on fait bouillir le mélange au reflux pendant une nuit puis on
20 évapore. Le résidu redissous dans l'acétate d'éthyle est extrait par NaOH 3N; on lave à l'eau jusqu'à neutralité, on sèche sur Na_2SO_4 et on évapore sous vide. On redissout le produit brut dans le chlorure de méthylène, on filtre et on évapore à nouveau. On jette les
25 16,2 g d'huile sur une colonne préparée avec 200 g de SiO_2 dans le toluène et on élue par un mélange toluène/acétate d'éthyle, 1:1. On combine les fractions contenant la quantité principale, on évapore, on redissout dans 40 ml d'alcool et on ajoute 100 ml d'HCl 5N dans
30 l'acide acétique glacial. On obtient 10,2 g de 4-méthyl-2-[[(5-méthyl-2-pyridyl)-méthyl]-thio]-1H-naphto(2,3-d)-imidazole, 2HCl (54,5 % de la théorie) fondant à 233-235°C.

On a préparé de manière analogue :
35 le 4-méthyl-2-[(2-pyridylméthyl)-thio]-1H-naphto(2,3-d)-

16

imidazole, 2HCl fondant à 223-225°C et
le 4-méthyl-2-[[1-(2-pyridyl)-éthyl]-thio]-1H-naphto-
(2,3-d)imidazole, 2HCl, fondant à 208-209°C.

Préparation du produit de départ

5 Dans un ballon à sulfoner de 2,5 litres
équipé d'une tubulure d'introduction, d'un agitateur,
d'un thermomètre, d'un condenseur à reflux et d'un
tube à chlorure de calcium, on place 120 g (0,75 mole)
de 2,3-dihydroxynaphtalène, 132 g (1,13 mole) de
10 $Zn(CN)_2$ et 1,32 g de KCl dans 1200 ml d'éther anhydre.
Sous agitation et en refroidissant à la glace, on in-
jecte de l'HCl gazeux pendant 6 heures. On décante en-
suite l'éther et on neutralise par NaOH. Pour éliminer
le reste d'éther, on chauffe le résidu huileux sous
15 vide, on ajoute 600 ml d'eau et on agite 30 minutes à
60°C au bain-marie. On essore le mélange refroidi et on
sèche le gâteau de filtration à 40°C sous vide. On re-
dissout le produit brut à chaud dans l'acétonitrile, on
filtre et, après concentration sous vide, on cristal-
20 lise. On obtient 121,3 g (85,7 % de la théorie) de
2,3-dihydroxy-naphtaldéhyde fondant à 132-133°C.

Dans un ballon à sulfoner de 2,5 litres équi-
pé d'un agitateur, d'un thermomètre et d'une ampoule à
brome, on introduit 86,0 g de semi-carbazide, HCl
25 (0,77 mole) en solution dans 500 ml d'eau et 103 g
d'acétate de sodium ($CH_3COONa \cdot 3H_2O$, 0,76 mole). A une
température interne de 40 à 50°C, on ajoute goutte à
goutte la solution de 138,4 g (0,735 mole) de 2,3-
dihydroxy-naphtaldéhyde dans 1 litre de méthanol. On
30 agite le mélange pendant 1 heure à la même température
puis, après addition de 2 litres d'eau, on refroidit à
10°C et on essore. On lave le gâteau de filtration soi-
gneusement à l'eau et on le sèche à 60°C sous vide. La
recristallisation dans l'acide acétique glacial donne
35 131,9 g (73,1 % de la théorie) de 2,3-dihydroxy-

naphtaldéhyde-semicarbazone fondant à 210-215°C.

Dans un ballon à sulfoner de 2,5 litres équipé d'un agitateur, d'un réfrigérant, d'un thermomètre et d'un tube à chlorure de calcium, on fait
5 bouillir au reflux pendant une nuit sous un courant d'argon 131,9 g (0,545 mole) de 2,3-dihydroxy-naphtaldéhyde-semicarbazone avec 250 g (4,46 moles) de KOH en poudre dans 1350 ml de diéthylène-glycol. On dilue la solution refroidie par 4,5 litres d'eau, on acidifie
10 par 450 ml d'HCl concentré et on extrait 8 fois par un litre d'éther. On sèche les extraits étherés combinés sur Na_2SO_4 et on évapore sous vide. La recristallisation dans l'eau donne 61,5 g (65,5 % de la théorie) de 1-méthyl-2,3-dihydroxy-naphtalène fondant à 97-100°C.

15 Dans un autoclave de 5 litres, on agite pendant 60 heures à 240°C sous 30 bars de N_2 30,1 g (0,172 mole) de 1-méthyl-2,3-dihydroxy-naphtalène dans un litre d'ammoniacque à 25 %. On essore le produit de réaction, on le lave avec un peu d'eau et on le dissout
20 dans 3 litres d'acétate d'éthyle. On extrait la solution à deux reprises avec 500 ml de NaOH 3N, on lave à l'eau jusqu'à neutralité, on sèche sur Na_2SO_4 et on évapore sous vide. On redissout le résidu, 10,2 g d'huile, le 1-méthyl-1,2-diaminonaphtalène (34,3 % de
25 la théorie) dans un peu d'acétate d'éthyle et on acidifie par HCl 5N dans l'acétate d'éthyle. La recristallisation dans le méthanol/éther donne 11,2 g (26,5 % de la théorie) de dichlorhydrate du 1-méthyl-2,3-diaminonaphtalène fondant à 288-289°C.

30 Dans un ballon à sulfoner de 500 ml équipé d'un agitateur, d'un thermomètre et d'un condenseur à reflux, on met en suspension 16,9 g de 1-méthyl-2,3-diaminonaphtalène (base brute, 98 millimoles) dans 250 ml d'alcool et après addition de 25 ml d'eau et
35 18,8 g (117 millimoles) d'éthylxanthogénate de potas-

sium recristallisé dans l'isopropanol, on fait bouillir au reflux pendant une nuit. On filtre les insolubles, on dilue la solution par 200 ml d'eau et on règle à neutralité par 10 à 15 ml d'acide acétique glacé.
 5 Après 1 heure d'agitation à 60-70°C, on refroidit le mélange et on essore. On obtient 10,2 g (48,5 % de la théorie) de 4-méthyl-1H-naphto(2,3-d)imidazole-2-thiol fondant à plus de 300°C.

Exemple 2

10 Dans un ballon à sulfoner de 250 ml équipé d'un agitateur, d'un thermomètre, d'une ampoule à brome et d'un condenseur à reflux, on met en suspension 9,0 g (34,7 millimoles) de 5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-1H-naphto(2,3-d)imidazole-2-thiol dans
 15 60 ml d'alcool. On ajoute goutte à goutte, sous bonne agitation, la solution de 3,24 g (81 millimoles) de NaOH dans 20 ml d'eau et on agite encore 30 minutes à température ambiante. Après addition de 6,0 g (36,7 millimoles) de 2-chlorométhyl-pyridine, HCl, on fait
 20 bouillir le mélange au reflux pendant une nuit puis on évapore. On reprend le résidu dans 1 litre d'acétate d'éthyle, on lave à trois reprises jusqu'à neutralité avec 250 ml d'eau, on sèche sur Na₂SO₄ et après évaporation sous vide, on recristallise dans l'acétonitrile. On obtient 7,0 g (57,3 % de la théorie) de 5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-[(2-pyridylméthyl)-thio]-1H-naphto(2,3-d)imidazole fondant à 199-200°C.

On a préparé de manière analogue le 5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-[[(5-méthyl-2-pyridyl)-méthyl]thio]-1H-naphto(2,3-d)imidazole fondant à 187-188°C.
 30

Préparation du produit de départ

Dans un ballon à sulfoner de 500 ml équipé d'un agitateur, d'un thermomètre, d'une ampoule à brome et d'un tube à chlorure de calcium, on dissout 18,8 g
 35

14

(0,1 mole) de 5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-
naphtalène dans 75 ml d' H_2SO_4 concentré, on nitre par
addition goutte à goutte de 75 ml de HNO_3 fumant
($d = 1,5$) à 0-5°C (méthanol/bain de glace). Après
5 l'addition de l'acide nitrique, on agite encore
3 heures à température ambiante puis on coule sur
glace et on extrait à deux reprises par 1 litre de
chlorure de méthylène. On lave la phase organique à
deux reprises avec 500 ml d'eau, on la sèche sur sul-
10 fate de sodium anhydre et on l'évapore sous vide. On
filtre le produit brut, 22,2 g de cristaux brun rouge
fondant à 203-204°C, sur 450 g de SiO_2 avec un mélange
toluène/n-heptane, 1:1. On obtient 11,0 g (47,3 % de
la théorie) de 5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-
15 2,3-dinitronaphtalène qui, après cristallisation dans
le cyclohexane, présente la forme de cristaux jaune
clair fondant à 203-204°C.

Dans un ballon d'hydrogénation de 2 litres,
on hydrogène 39,0 g (140 millimoles) de 5,6,7,8-tétra-
20 hydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2,3-dinitronaphtalène dans
1300 ml de méthanol sur nickel de Raney. L'absorption
d'hydrogène au bout de 48 heures s'élève à 20,7 litres
(théorie = 18,8 litres). On essore le catalyseur, on
filtre à nouveau la solution et on l'évapore sous vide.
25 On cristallise le résidu dans l'isopropanol. On obtient
26,2 g (85,5 % de la théorie) de 5,6,7,8-tétrahydro-
5,5,8,8-tétraméthyl-2,3-naphtalène-diamine fondant à
188-189°C.

Dans un ballon à sulfoner de 250 ml équipé
30 d'un agitateur, d'un thermomètre, d'une ampoule à brome
et d'un condenseur à reflux, on met en suspension 21,8 g
de 5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2,3-naphta-
lène-diamine (0,1 mole) dans 120 ml d'alcool. On ajoute
goutte à goutte d'abord une solution de 6,3 g (113 mil-
35 limoles) de KOH dans 20 ml d'eau puis, après 1 heure

20

d'agitation à température ambiante, 8,9 g (117 millimoles; 7,0 ml; $d = 1,2705$) de sulfure de carbone. 1 heure plus tard, on agite la solution, puis on la fait bouillir au reflux pendant une nuit. Après addition de 11,3 g (201 millimoles) de KOH dans 45 ml d'eau, on agite pendant 1 heure, on filtre la solution chaude sur un filtre en charbon, on la dilue par 120 ml d'eau, on ajoute goutte à goutte à 60-70°C 60 ml d'acide acétique à 50 % et on agite encore 1 heure à la même température. On essore la suspension froide et on recristallise le gâteau de filtration dans l'isopropanol. On obtient 22,7 g (87,5 % de la théorie) de 5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-1H-naphto(2,3-d)imidazole-2-thiol fondant à plus de 300°C.

15

Exemple 3

Dans un ballon à sulfoner de 250 ml équipé d'un agitateur, d'un thermomètre, d'une ampoule à brome et d'un condenseur à reflux, on met en suspension 8,0 g (30,8 millimoles) de 5,7-dihydro-2-mercapto-5,5,7,7-tétraméthylindéno-(5,6-d)imidazole-5(1H)-one dans 100 ml d'alcool et on ajoute goutte à goutte, sous bonne agitation, une solution de 2,5 g (62,5 millimoles) de NaOH dans 50 ml d'eau. On poursuit l'agitation du mélange pendant 30 minutes à température ambiante, on ajoute encore 5,1 g (31,1 millimoles) de 2-chlorométhylpyridine, HCl, on fait bouillir au reflux pendant une nuit puis on évapore. On reprend le résidu dans 500 ml d'acétate d'éthyle, on extrait par 100 ml de NaOH 3N, on lave à l'eau jusqu'à neutralité, on sèche sur Na_2SO_4 et on évapore sous vide. La recristallisation du résidu dans l'acétonitrile donne 7,7 g (71,3 % de la théorie) de 5,7-dihydro-5,5,7,7-tétraméthyl-2-[(2-pyridylméthyl)-thio]-indéno(5,6-d)imidazole-6(1H)-one fondant à 167-168°C.

35

On a préparé de manière analogue la 5,7-

dihydro-5,5,7,7-tétraméthyl-2-[[(5-méthyl-2-pyridyl)-méthyl]thio]-indéno(5,6-d)imidazole-6(1H)-one fondant à 220-222°C.

Préparation du produit de départ

5 Dans un ballon à sulfoner de 5 litres équipé d'un agitateur, d'un thermomètre, d'une ampoule à brome, d'un condenseur à reflux et d'un tube à chlorure de calcium, on dissout en atmosphère d'argon, sous agitation énergique, 27,8 g (210 millimoles) d'indane-2-
10 one dans 450 ml de tert.-butanol anhydre puis on ajoute la solution de 141,4 g (1,26 mole) de tert.-butylate de potassium dans 859 ml de tert.-butanol. Immédiatement après, on ajoute 358,6 g (2,52 moles, 157 ml)
15 d'iodure de méthyle dans 165 ml de tert.-butanol. De temps à autre, on calme la réaction violente à l'aide d'un bain de glace (la température monte à 65°C). On fait ensuite bouillir le mélange au reflux pendant
20 2 heures 30 (température de bain : 70°C). Après les 15 premières minutes, on ajoute encore goutte à goutte 94,9 g (670 millimoles, 41,6 ml) d'iodure de méthyle. Après refroidissement, on coule la suspension dans
25 1,4 litre d'eau et on extrait par 1 litre puis 500 ml de chloroforme. On lave la phase organique avec 185 ml d'HCl à 5 % puis 185 ml d'eau, on sèche sur Na₂SO₄ et on évapore. Rendement brut : 35,6 g (90,5 % de la théorie) de 1,1,3,3-tétraméthyl-2-indanone fondant à 65-75°C. On a sublimé un échantillon pour la micro-analyse il fondait alors à 80-81°C.

30 Dans un ballon à sulfoner de 500 ml équipé d'un agitateur, d'un thermomètre, d'une ampoule à brome et d'un tube à chlorure de calcium, on dissout 18,8 g (0,1 mole) de 1,1,3,3-tétraméthyl-2-indénone dans 75 ml d'H₂SO₄ et on nitre sous agitation énergique et en refroidissant à 0-5°C par un mélange CO₂/acétone, par
35 75 ml d'acide nitrique fumant (d = 1,5) ajouté lente-

- ment. Après 2 heures d'agitation à température ambiante, on coule le mélange dans de l'eau et de la glace et on extrait par un litre d'acétate d'éthyle. On lave par 250 ml d'eau, 250 ml de carbonate de sodium 3N et 250 ml de saumure saturée, on sèche sur Na_2SO_4 et on évapore. On jette 24,3 g de produit brut cristallisé sur une colonne préparée à partir de 500 g de SiO_2 dans le toluène et on élue par un mélange toluène/acétate d'éthyle, 1:1.
- 10 On recristallise 14,0 g de produit fondant à 212-218°C dans le toluène. On obtient 13,4 g (48,1 % de la théorie) de 1,1,3,3-tétraméthyl-5,6-dinitro-2-indanone fondant à 217-221°C.
- 15 Dans un ballon à hydrogèner on dissout 12,7 g (45,7 millimoles) de 1,1,3,3-tétraméthyl-5,6-dinitro-2-indanone dans 500 ml de méthanol et on hydrogène sur nickel de Raney. Après absorption de 6,2 litres d'hydrogène (théorie : 6,15 litres), on essore le catalyseur, on filtre à nouveau et on évapore sous vide. On recristallise le résidu dans l'acétonitrile. On obtient 9,5 g (95,5 % de la théorie) de 5,6-diamino-1,1,3,3-tétraméthyl-2-indénone fondant à 179-180°C.
- 20 Dans un ballon à sulfoner de 750 ml équipé d'un agitateur, d'un thermomètre, d'un condenseur à reflux contenant 20,0 g (92 millimoles) de 5,6-diamino-1,1,3,3-tétraméthyl-2-indanone dissoute dans 200 ml d'alcool, on ajoute 20 ml d'eau et 17,0 g (106,5 millimoles) d'éthylxanthogénate de potassium purifié. On fait bouillir le mélange au reflux pendant une nuit, on dilue par 200 ml d'eau, on neutralise par 20 ml d'acide acétique glacial et on agite encore 1 heure à 60-70°C. Après refroidissement à 20°C, on essore les cristaux. On obtient 18,8 g (78,9 % de la théorie) de 5,7-dihydro-2-mercapto-5,5,7,7-tétraméthylindéno-
- 25
- 30
- 35

(5,6-d)imidazole-6(1H)-one fondant à plus de 300°C.

Exemple 4

Dans un ballon à sulfoner de 250 ml équipé d'un agitateur, d'un thermomètre, d'une ampoule à brome et d'un tube à chlorure de calcium contenant 6,1 g (17,4 millimoles) de 5,7-dihydro-5,5,7,7-tétraméthyl-2-[(2-pyridylméthyl)-thio]-indéno(5,6-d)imidazole-6(1H)-one dans 100 ml de chlorure de méthylène, on ajoute goutte à goutte, sous agitation énergique, à 0-5°C, 31 ml d'une solution d'acide m-chloroperbenzoïque à 10 % dans l'acétate d'éthyle. Après 3 heures d'agitation à la même température, on coule le mélange dans 1 litre de chlorure de méthylène, on lave à deux reprises avec 250 ml de carbonate de sodium 2N, puis à l'eau jusqu'à neutralité, on sèche sur sulfate de sodium anhydre et on évapore sous vide. La cristallisation du résidu dans l'acétonitrile donne 2,7 g (42,3 % de la théorie) de 5,7-dihydro-5,5,7,7-tétraméthyl-2-[(2-pyridylméthyl)-sulfinyl]-indéno(5,6-d)imidazole-6(1H)-one fondant à 201-203°C.

Exemple 5

Dans un ballon à sulfoner de 500 ml équipé d'un agitateur, d'un thermomètre, d'une ampoule à brome et d'un condenseur à reflux, on met en suspension 9,8 g (50,5 millimoles) de 5H-1,3-dioxolo(4,5-f)benzimidazole-6-thiol dans 200 ml d'alcool et on ajoute goutte à goutte, sous bonne agitation, une solution de 4,47 g (112 millimoles) de NaOH dans 100 ml d'eau. On agite le mélange pendant encore 30 minutes à température ambiante, on ajoute 9,15 g (51,5 millimoles) de 2-chlorométhyl-5-méthyl-pyridine, HCl, on fait bouillir au reflux pendant une nuit puis on évapore. On reprend le résidu dans 500 ml d'acétate d'éthyle, on extrait par 100 ml de NaOH 3N et on lave à l'eau jusqu'à neutralité. Les lavages aqueux sont extraits encore une fois par

24

500 ml d'acétate d'éthyle. On sèche les phases organiques combinées sur Na_2SO_4 et on évapore sous vide. Après recristallisation du résidu dans l'acétonitrile, on obtient 13,3 g (87,6 % de la théorie) de 6-[[5-méthyl-2-pyridyl)-méthyl]-thio]-5H-1,3-dioxolo(4,5-f)-benzimidazole fondant à 187-188°C. Lorsqu'on dissout le résidu à chaud dans 50 ml de méthanol et qu'on ajoute 100 ml d'HCl 5N dans l'acétate d'éthyle, on obtient avec un rendement identique 16,5 g de dichlorhydrate fondant à 232-234°C.

On a préparé par un mode opératoire analogue le 6-[(2-pyridylméthyl)thio]-5H-1,3-dioxolo(4,5-f)-benzimidazole, 2HCl fondant à 225-226°C avec un rendement de 90,3 %.

15 Préparation du produit de départ

Dans un ballon à sulfoner de 250 ml équipé d'un agitateur, d'un thermomètre, d'une ampoule à brome, on introduit 12,2 g (0,1 mole) de 1,3-benzodioxole dans 75 ml d'acide acétique glacial puis on nitre par addition goutte à goutte de 9 ml de HNO_3 ($d = 1,4$) dans 30 ml d'acide acétique glacial à 15-25°C. On agite le mélange une nuit à température ambiante, on essore les cristaux qui ont précipité, on les lave à l'eau et on recristallise dans l'alcool. On obtient 14,0 g de 5-nitro-1,3-benzodioxole fondant à 149-150°C; à partir des liqueurs-mères, on obtient un second jet de produit : 2,0 g, fondant à 148-149°C. Rendement total : 90,6 % de la théorie.

Dans un ballon à hydrogéner de 5 litres, on hydrogène 58,3 g de 5-nitro-1,3-benzodioxole dans 3 litres de méthanol sur nickel de Raney. Après absorption de 24,2 litres d'hydrogène (théorie = 23,4 litres) on sépare le catalyseur et on évapore la solution sous vide. On redissout les 46,6 g de résidu dans 750 ml de toluène et on chauffe la solution pendant 2 heures au

bain-marie avec 36 ml d'anhydride acétique. Après évaporation sous vide, décomposition de l'excès d'anhydride acétique par le méthanol et nouvelle évaporation, on obtient 68,8 g de produit brut qu'on recristallise dans le toluène. Rendement : 56,5 g (90,4 %) de 5-acétamino-1,3-benzodioxole fondant à 138-139°C.

Dans un ballon à sulfoner de 500 ml équipé d'un agitateur, d'un thermomètre et d'une ampoule à brome, on nitre comme décrit ci-dessus 56,5 g de 5-acétamino-1,3-benzodioxole dans 250 ml d'acide acétique glacial par une solution de 30 ml de HNO_3 dans 100 ml d'acide acétique glacial. Après essorage des cristaux, on les lave soigneusement à l'eau et on les sèche à 60°C sous vide pendant une nuit. On obtient 68,3 g de 5-acétamino-6-nitro-1,3-benzodioxole (96,6 % de la théorie) fondant à 211-213°C.

Dans un ballon de 10 litres équipé d'un condenseur à reflux, on dissout à chaud 40 g de 5-acétamino-6-nitro-1,3-benzodioxole dans 4 litres de méthanol. A la solution chaude, on ajoute la solution bouillante de 40 g de méthylate de sodium dans 4 litres de méthanol et on fait bouillir le mélange au reflux pendant exactement 15 minutes. On interrompt ensuite la réaction par addition de 220 ml d'acide acétique glacial. On distille le méthanol et on en élimine les dernières traces, avec l'acide acétique glacial, par évaporation à deux reprises avec du toluène. On redissout le produit dans 3 litres de chlorure de méthylène et on le débarasse des impuretés minérales par essorage de la solution. On filtre à nouveau la solution sur SiO_2 et on évapore sous vide. La recristallisation du résidu dans l'isopropanol donne 30,9 g (95 % de la théorie) de 5-amino-6-nitro-1,3-benzodioxole fondant à 203-204°C.

Dans un ballon à hydrogéner de 4 litres, on dissout 18,2 g (0,1 mole) de 5-amino-6-nitro-1,3-benzo-

26

dioxole dans 2 litres de méthanol et on hydrogène sur nickel de Raney. Lorsqu'on a absorbé 7,0 litres d'hydrogène, on essore la suspension sur 200 ml d'HCl 5N dans l'acétate d'éthyle, placés dans la fiole d'essorage. On lave le catalyseur soigneusement au méthanol et on évapore la solution à demi-volume. On précipite les cristaux par l'éther. On obtient 21,0 g (93,4 % de la théorie) de 1,3-benzodioxole-5,6-diamine, 2HCl, fondant à 256-258°C (déc.).

Dans un ballon à sulfoner de 750 ml équipé d'un agitateur, d'un thermomètre, d'une ampoule à brome et d'un condenseur à reflux, on met en suspension 21,0 g de 1,3-benzodioxole-5,6-diamine, 2HCl (93,2 millimoles) dans 300 ml d'isopropanol. On ajoute goutte à goutte, sous bonne agitation, la solution de 10,8 g (193 millimoles) de KOH dans 100 ml d'eau. Après addition de 17,1 g (107 millimoles) d'éthylxanthogénate de potassium purifié, on fait bouillir le mélange au reflux pendant une nuit, on refroidit, on dilue par 300 ml d'eau et on essore (fraction 1 : 5,6 g fondant à plus de 300°C). On neutralise le filtrat à 60-70°C par l'acide acétique glacial et on agite 1 heure à la même température puis on laisse refroidir et on essore. On obtient encore 12,1 g de produit fondant à plus de 300°C. Rendement total : 17,7 g (96,2 % de la théorie de 5H-1,3-dioxolo(4,5-f)benzimidazole-6-thiol.

Exemple 6

Dans un ballon à sulfoner de 2,5 litres équipé d'un agitateur, d'un thermomètre, d'une ampoule à brome et d'un tube à chlorure de calcium, contenant 11,5 g (38,5 millimoles) de 6-[[[5-méthyl-2-pyridyl)-méthyl]thio]-5H-1,3-dioxolo(4,5-f)benzimidazole dans 1 litre de chlorure de méthylène (Merck), on ajoute 7,7 g (55,7 millimoles) de K_2CO_3 puis goutte à goutte sous agitation énergique, à 0-5°C, la solution de 10 g

27

(58,2 millimoles) d'acide m-chloroperbenzoïque dans 100 ml de chlorure de méthylène. Après 3 heures d'agitation à cette température, on coule le mélange dans 500 ml de mélange eau-glace, et on extrait à 5 reprises par 500 ml de chlorure de méthylène. On combine les extraits dans le chlorure de méthylène et on les agite avec 250 ml de carbonate de sodium 2N puis à trois reprises avec 250 ml d'eau, on sèche sur sulfate de sodium anhydre et on évapore sous vide. La recristallisation du résidu dans l'acétonitrile donne 9,5 g (78,5 % de la théorie) de 6-[[(5-méthyl-2-pyridyl)-méthyl]-sulfinyl]-5H-1,3-dioxolo(4,5-f)benzimidazole fondant à 185-187°C.

Exemple 7

A 3,9 g (18,8 millimoles) de 2-méthyl-5H-1,3-dioxolo(4,5-f)benzimidazole-6-thiol en suspension dans 60 ml d'alcool, on ajoute goutte à goutte, sous agitation, 1,57 g (39,3 millimoles) de NaOH dans 30 ml d'eau puis 30 minutes plus tard, 3,44 g (19,3 millimoles) de 5-méthyl-2-chlorométhyl-pyridine, HCl. On fait bouillir le mélange au reflux pendant une nuit, on évapore et on reprend le résidu dans 500 ml d'acétate d'éthyle. On lave avec 100 ml de NaOH 3N puis, à trois reprises, avec 100 ml d'eau à chaque fois, on sèche sur sulfate de sodium anhydre et on évapore sous vide. On cristallise le produit brut dans un mélange acétate d'éthyle/éther de pétrole (léger); on obtient 4,8 g (81,7 % de la théorie) de 2-méthyl-6-[[(5-méthyl-2-pyridyl)méthyl]thio]-5H-1,3-dioxolo(4,5-f)benzimidazole fondant à 147-148°C.

On a préparé de manière analogue le 2-méthyl-6-[(2-pyridylméthyl)thio]-5H-1,3-dioxolo(4,5-f)-benzimidazole fondant à 155-156°C.

Préparation du produit de départ

On nitre 27,2 g (0,2 mole) de 2-méthyl-1,3-

24

benzodioxole en solution dans 150 ml d'acide acétique
glacial par 18 ml de HNO_3 ($d = 1,4$) dans 50 ml d'acide
acétique glacial à une température de 15 à 25°C. On
essore les cristaux qui ont précipité et on recristal-
5 lise dans le méthanol. On obtient 28,8 g (79,6 % de la
théorie) de 2-méthyl-5-nitro-1,3-benzodioxole fondant
à 84-95°C après sublimation à 70°C/0,1 mm Hg.

On hydrogène 61,4 g (0,34 mole) de 2-méthyl-
5-nitro-1,3-benzodioxole dans 2,5 litres de méthanol
10 sur palladium à 5 % sur charbon. Après séparation du
catalyseur, on évapore la solution, on ajoute au résidu
40 ml d'anhydride acétique dans 500 ml de toluène et
on maintient 2 heures à 80°C. Après évaporation, on re-
cristallise le produit brut dans le toluène. On obtient
15 52,4 g (80 % de la théorie) de 2-méthyl-5-acétamino-
1,3-benzodioxole fondant à 155-156°C.

On nitre 59,3 g (0,3 mole) de 2-méthyl-5-
acétamino-1,3-benzodioxole dans 225 ml d'acide acétique
glacial par addition goutte à goutte de 27 ml d'acide
20 nitrique dans 95 ml d'acide acétique glacial à 15-25°C.
30 minutes plus tard, la température monte d'elle-même
à 45°C et la coloration du mélange passe du jaune au
rouge. On essore les cristaux qui ont précipité et on
les lave au méthanol. On obtient 64,4 g (88,5 % de la
25 théorie) de 2-méthyl-5-acétamino-6-nitro-1,3-benzo-
dioxole fondant à 112-113°C.

On fait bouillir au reflux pendant 1 heure
39,6 g (0,166 mole) de 2-méthyl-5-acétamino-6-nitro-
1,3-benzodioxole dans 4 litres de méthanol avec 4 g de
30 méthylate de sodium. Après addition de 5 ml d'acide
acétique glacial, on évapore la solution sous vide. On
élimine les dernières traces d'acide acétique glacial
par évaporation avec du toluène. On redissout le résidu
dans le chlorure de méthylène et on filtre sur un peu
35 de SiO_2 . Après évaporation du filtrat, on cristallise

29

dans l'isopropanol. On obtient 29,3 g (90,1 % de la théorie) de 2-méthyl-5-amino-6-nitro-1,3-benzodioxole fondant à 139°C.

5 On hydrogène 9,1 g (46,5 millimoles) de 2-méthyl-5-amino-6-nitro-1,3-benzodioxole dans 1 litre de méthanol sur palladium à 5 % sur charbon. Après absorption de 3,2 litres d'hydrogène, on sépare le catalyseur et on ajoute à la solution 50 ml d'HCl 5N dans l'acétate d'éthyle puis on évapore. On redissout le résidu à chaud dans l'alcool et on précipite par l'éther. 10 On obtient 9,9 g (89,1 % de la théorie) de 2-méthyl-1,3-benzodioxole-5,6-diamine, 2HCl, fondant à 228-230°C.

On met en suspension 9,9 g (41,4 millimoles) de 2-méthyl-1,3-benzodioxole-5,6-diamine, 2HCl dans 15 125 ml d'isopropanol. On ajoute goutte à goutte, sous agitation, la solution de 4,75 g de KOH (84,7 millimoles) dans 40 ml d'eau et on agite le mélange pendant encore 30 minutes à température ambiante. Après addition de 7,5 g (46,8 millimoles) d'éthylxanthogénate de 20 potassium purifié, on fait bouillir la solution au reflux pendant une nuit, on dilue par 125 ml d'eau et on neutralise par un peu d'acide acétique glacial. Onessore la suspension après refroidissement et on lave les cristaux soigneusement à l'eau. On obtient 7,5 g 25 (87,4 % de la théorie) de 2-méthyl-5H-1,3-dioxolo-(4,5-f)benzimidazole-6-thiol fondant à plus de 300°C.

Exemple 8

A 4,45 g (20 millimoles) de 2,2-diméthyl-5H-1,3-dioxolo(4,5-f)benzimidazole-6-thiol en suspension dans 100 ml d'alcool, on ajoute goutte à goutte, 30 sous agitation, 1,63 g de NaOH (40,7 millimoles) dans 50 ml d'eau et 30 minutes plus tard, 3,4 g (29,7 millimoles) de 2-chlorométhylpyridine, HCl. On fait bouillir le mélange au reflux pendant une nuit, on évapore et 35 on reprend le résidu dans 500 ml d'acétate d'éthyle.

30

On lave avec 100 ml de NaOH 3N puis à trois reprises avec 100 ml d'eau, on sèche sur Na_2SO_4 et on évapore sous vide. On recristallise le produit brut dans l'acétonitrile. On obtient 4,6 g (73,4 % de la théorie) de 2,2-diméthyl-6-[(2-pyridylméthyl)-thio]-5H-1,3-dioxolo(4,5-f)benzimidazole fondant à 210-211°C.

On dissout 2,1 g de substance dans 30 ml de méthanol et on ajoute 25 ml d'HCl 5N dans l'acétate d'éthyle. Après évaporation, la cristallisation dans le mélange méthanol/éther donne 2,2 g de dichlorhydrate fondant à 251-253°C.

On a préparé de manière analogue le 2,2-diméthyl-6-[[(5-méthyl-2-pyridyl)-méthyl]thio]-5H-1,3-dioxolo(4,5-f)benzimidazole fondant à 188-189°C et le dichlorhydrate fondant à 241-242°C.

Préparation du produit de départ

Dans la solution de 110,1 g (1,0 mole) de pyrocatechol dans 370 ml d'acétone, on injecte pendant 2 heures sous agitation et en refroidissant à la glace (température intérieure : 10-15°C) puis pendant encore 30 minutes à 0°C, de l'HCl gazeux. On coule le mélange dans l'eau et la glace, on alcalinise et on extrait à trois reprises avec 1 litre d'éther. On lave la phase organique jusqu'à neutralité, à trois reprises, par 500 ml d'eau, on sèche sur sulfate de sodium et on évapore sous vide. On distille le résidu sous vide (il bout à 59-60°C/11 mm Hg). On obtient 39,0 g (26,0 % de la théorie) de 2,2-diméthyl-1,3-benzodioxole.

A 39,0 g (260 millimoles) de 2,2-diméthyl-1,3-benzodioxole dans 200 ml d'acide acétique glacial, on ajoute goutte à goutte, à 15-20°C, 24 ml de HNO_3 ($d = 1,4$) dans 60 ml d'acide acétique glacial. Après 3 heures d'agitation à température ambiante, on coule le mélange dans l'eau et la glace et on extrait à deux reprises avec un litre de chlorure de méthylène. On

-31-

lave la phase organique à l'eau jusqu'à neutralité, on sèche sur sulfate de sodium et on évapore sous vide. La recristallisation du résidu dans le méthanol donne 17,0 g (33,5 % de la théorie) de 2,2-diméthyl-5-nitro-1,3-benzodioxole fondant à 88-90°C.

On hydrogène 24,0 g (123 millimoles) de 2,2-diméthyl-5-nitro-1,3-benzodioxole dans 1,2 litre de méthanol sur palladium à 5 % sur charbon. Après absorption de 9,0 litres d'hydrogène, on essore le catalyseur, on filtre à nouveau le mélange et on l'évapore. On évapore le résidu encore deux fois avec du toluène puis on le redissout à chaud dans 200 ml de toluène, on ajoute 15 ml d'anhydride acétique et on chauffe 2 heures au bain-marie. Les 27,3 g de produit brut obtenus après évaporation sont redissous dans le toluène; on jette sur 300 g de SiO₂ et on élue par le mélange toluène/acétate d'éthyle, 9:1. La recristallisation dans le mélange acétate d'éthyle/éther de pétrole léger donne 18,4 g (72,2 % de la théorie) de 2,2-diméthyl-5-acétamino-1,3-benzodioxole fondant à 103-105°C.

On nitre 18,4 g (88,9 millimoles) de 2,2-diméthyl-5-acétamino-1,3-benzodioxole dans 90 ml d'acide acétique glacial par addition goutte à goutte de 9,5 ml de HNO₃ (d = 1,4) dans 30 ml d'acide acétique glacial à 15-25°C. Après 3 heures d'agitation à température ambiante, on coule la suspension dans l'eau et la glace et on essore les cristaux. On empâte ces cristaux dans le méthanol puis on essore à nouveau. On obtient 22,0 g (98,2 % de la théorie) de 2,2-diméthyl-5-acétamino-6-nitro-1,3-benzodioxole fondant à 173-174°C.

On fait bouillir au reflux pendant 1 heure 22,0 g (87,2 millimoles) de 2,2-diméthyl-5-acétamino-6-nitro-1,3-benzodioxole dans 1,1 litre de méthanol avec 2,2 g (10 % en poids) de méthylate de sodium.

32

Après évaporation de la solution, on dissout le résidu dans le chlorure de méthylène, on filtre d'abord sur Decalit puis sur SiO_2 , on évapore et on cristallise dans l'isopropanol. On obtient 17,0 g (92,8 % de la théorie) de 2,2-diméthyl-5-amino-6-nitro-1,3-benzodioxole fondant à 128-129°C.

On hydrogène 17,0 g de 2,2-diméthyl-5-amino-6-nitro-1,3-benzodioxole dans 1 litre de méthanol sur palladium à 5 % sur charbon. Après absorption de 6,0 litres d'hydrogène, on essore le catalyseur, on filtre la solution et on ajoute au filtrat 200 ml d'HCl 5N dans l'acétate d'éthyle. Après évaporation à demi volume, on fait cristalliser le produit par addition de 500 ml d'éther. On obtient 18,8 g (91,7 % de la théorie) de 2,2-diméthyl-1,3-benzodioxole-5,6-diamine, 2HCl fondant à 233-235°C.

A 18,8 g (74,3 millimoles) de 2,2-diméthyl-1,3-benzodioxole-5,6-diamine, 2HCl dans 250 ml d'isopropanol, on ajoute d'abord la solution de 8,6 g de KOH dans 25 ml d'eau puis 13,7 g d'éthylxanthogénate de potassium et on fait bouillir le mélange au reflux pendant une nuit. On dilue par 250 ml d'eau, on neutralise par l'acide acétique glacial et on essore. On obtient 12,9 g (78,2 % de la théorie) de 2,2-diméthyl-5H-1,3-dioxolo(4,5-f)benzimidazole-6-thiol fondant à plus de 300°C.

Exemple 9

A 2,5 g (13,1 millimoles) de 1,5,6,7-tétrahydropyrrolo(2,3-f)benzimidazole-2-thiol en suspension dans 40 ml d'alcool, on ajoute goutte à goutte, sous agitation, 1,2 g de NaOH dans 20 ml d'eau puis 30 minutes plus tard, 2,4 g de 2-chlorométhylpyridine, HCl. On fait bouillir le mélange au reflux pendant une nuit, on l'évapore et on reprend le résidu par le chlorure de méthylène. On lave la solution par 100 ml de NaOH 3N

puis, à trois reprises, par 100 ml d'eau, on sèche sur Na_2SO_4 et on évapore sous vide. Au produit brut redissous dans le méthanol, on ajoute 30 ml d'HCl 5N dans l'acétate d'éthyle et on essore les cristaux qui ont
5 précipité. On obtient 1,6 g (31,3 % de la théorie) de 1,5,6,7-tétrahydro-2-[(2-pyridylméthyl)-thio]-pyrrolo-(2,3-f)benzimidazole, 3HCl fondant à 207-209°C.

On a préparé de manière analogue le 1,5,6,7-tétrahydro-2-[[5-méthyl-2-pyridyl)-méthyl]thio]-
10 pyrrolo(2,3-f)benzimidazole, 3HCl fondant à 205-210°C.
Préparation du produit de départ

On hydrogène 24,35 g (148 millimoles) de 5-nitro-indoline dans 1 litre de méthanol sur nickel de Raney. Après absorption de 10 litres d'hydrogène,
15 on sépare le catalyseur, on évapore le filtrat, on redissout le résidu dans 500 ml de toluène et on chauffe pendant 1 heure au bain-marie avec 30,6 ml d'anhydride acétique. Le produit brut obtenu par évaporation est recristallisé dans l'acétonitrile. On obtient 31,1 g
20 (96,1 % de la théorie) de 1,5-diacétamino-indoline fondant à 217-218°C.

On dissout 33 g (0,15 mole) de 1,5-diacétamino-indoline dans 120 ml d'acide acétique glacial à 70°C et on nitre par addition goutte à goutte de 15 ml
25 de HNO_3 (d = 1,4). La réaction étant très vigoureuse, on refroidit par un mélange méthanol/glace. On essore les cristaux qui ont précipité, on les redissout dans le chlorure de méthylène et on lave jusqu'à neutralité. Après évaporation et cristallisation dans l'isopropanol,
30 on obtient 25 g (62,8 % de la théorie) de 1,5-diacétamino-6-nitro-indoline fondant à 212-213°C.

On dissout 21,4 g (79,7 millimoles) de 1,5-diacétamino-6-nitro-indoline dans 2,5 litres de méthanol et on fait bouillir au reflux pendant une nuit avec
35 750 ml d'HCl 4N dans le méthanol puis on évapore. On

34

obtient 14,2 g (82,5 % de la théorie) de 5-amino-6-nitro-indoline, HCl, fondant à 259°C.

5 On hydrogène 18,4 g (85,6 millimoles) de 5-amino-6-nitro-indoline dans 900 ml d'eau et 900 ml de méthanol sur palladium à 5 % sur charbon. Après absorption de 10,1 litres d'hydrogène, on sépare le catalyseur, on évapore le filtrat, on ajoute au résidu HCl 5N dans l'acétate d'éthyle et on cristallise dans le mélange isopropanol/éther. On obtient 14,6 g (76 % de la théorie) de 5,6-diamino-indoline, 2 HCl fondant à 248-250°C.

10 En opérant comme pour la réaction avec la 1,3-benzodioxole-5,6-diamine, 2HCl (ex. 5) on obtient à partir de 14,9 g de 5,6-diamino-indoline, 2HCl, 15 6,0 g (54,0 % de la théorie) de 1,5,6,7-tétrahydro-pyrrolo(2,3-f)benzimidazole-2-thiol fondant à plus de 300°C.

Exemple 10

20 A 13,5 g (70,9 millimoles) de 1,5,6,7-tétrahydro-indéno(5,6-d)imidazole-2-thiol en suspension dans 200 ml d'alcool, on ajoute goutte à goutte, sous agitation, 5,9 g de NaOH dans 100 ml d'eau et, 30 minutes plus tard, 13,0 g de 5-méthyl-2-chlorométhyl-pyridine, HCl. On fait bouillir le mélange au reflux pendant une nuit, on évapore et on reprend le résidu dans le chlorure de méthylène. On lave jusqu'à neutralité, on sèche sur sulfate de sodium et on évapore sous vide. La recristallisation du résidu dans l'acétonitrile donne 11,9 g (56,9 % de la théorie) de 1,5,6,7-tétrahydro-2-[[(5-méthyl-2-pyridyl)-méthyl]thio]-indéno (5,6-d)imidazole fondant à 157-158°C.

25 On évapore les liqueurs-mères, on redissout le résidu à chaud dans le méthanol et on ajoute HCl N dans l'acétate d'éthyle. On obtient le 1,5,6,7-tétrahydro-2-[[(5-méthyl-2-pyridyl)-méthyl]thio]-indéno-35

35

(5,6-d)imidazole, 2HCl, fondant à 246-247°C.

On a obtenu de manière analogue le 1,5,6,7-tétrahydro-2-[(2-pyridylméthyl)thio]indéno(5,6-d)-imidazole fondant à 135-136°C et le 1,5,6,7-tétrahydro-2-[(2-pyridylméthyl)-thio]indéno(5,6-d)imidazole, 2HCl, fondant à 215-217°C.

Préparation du produit de départ

En opérant comme pour le 5-nitro-1,3-benzodioxole (ex. 5) on hydrogène le 5-nitro-indane puis on l'acétyle. On obtient le 5-acétamino-indane fondant à 111-112°C.

En opérant comme pour le 5-acétamino-1,3-benzodioxole (ex. 5), on nitre le 5-acétamino-indane dans l'acide acétique glacial. On obtient le 5-acétamino-6-nitro-indane fondant à 112-113°C.

On fait bouillir au reflux pendant une nuit 14,6 g (66,6 millimoles) de 5-acétamino-6-nitro-indane dans 1,5 litre de méthanol avec 300 ml d'HCl 4N dans le méthanol puis on évapore. On recristallise les 11,8 g de produit brut dans l'acétonitrile. On obtient 10,9 g (92,3 % de la théorie) de 5-amino-6-nitro-indane fondant à 131-132°C.

Par hydrogénation du 5-amino-6-nitro-indane dans l'alcool sur nickel de Raney, on obtient la 5,6-indane-diamine fondant à 119-120°C. Le dichlorhydrate fond à 287-288°C.

En opérant comme pour la 5,6-diamino-1,1,3,3-tétraméthyl-2-indanone (ex. 3) on prépare à partir de la 5,6-indane-diamine le 1,5,6,7-tétrahydro-indéno(5,6-d)imidazole-2-thiol fondant à plus de 300°C.

Exemple 11

A 6,7 g (22,7 millimoles) de 1,5,6,7-tétrahydro-2-[[(5-méthyl-2-pyridyl)-méthyl]thio]indéno(5,6-d)imidazole en solution dans 200 ml de chlorure de méthylène, on ajoute goutte à goutte, à 0-5°C sous agi-

36

tation énergique, 50 ml d'une solution d'acide m-chloro-
perbenzoïque à 10 % dans l'acétate d'éthyle. Après
3 heures d'agitation à la même température, on coule
le mélange dans 1 litre de chlorure de méthylène, on
5 lave à deux reprises avec 250 g de carbonate de sodium
2N puis à l'eau jusqu'à neutralité, on sèche sur
 Na_2SO_4 et on évapore sous vide. On recristallise les
6,5 g de produit brut dans l'acétonitrile. On obtient
4,6 g (65,1 % de la théorie) de 1,5,6,7-tétrahydro-2-
10 [[(5-méthyl-2-pyridyl)méthyl]-sulfinyl]-indéno(5,6-d)-
imidazole fondant à 190-191°C.

On a préparé de manière analogue le 1,5,6,7-
tétrahydro-2-[(2-pyridylméthyl)sulfinyl]indéno(5,6-d)-
imidazole fondant à 173-174°C.

15

Exemple 12

A 4,6 g (22 millimoles) de 6,7-dihydro-1H-
p-dioxino(2,3-f)benzimidazole-2-thiol en suspension
dans 50 ml d'alcool, on ajoute goutte à goutte, sous
agitation, 1,8 g de NaOH dans 25 ml d'eau et 30 minutes
20 plus tard, 3,7 g de 2-chlorométhylpyridine, HCl. On
fait bouillir le mélange une nuit au reflux, on évapore
et on reprend le résidu dans le chlorure de méthylène.
On lave le mélange d'abord avec NaOH 3N puis à l'eau
jusqu'à neutralité, on sèche sur Na_2SO_4 et on évapore
25 sous vide. On recristallise le produit brut dans le
mélange acétate d'éthyle/éther de pétrole. On obtient
3,5 g (53 % de la théorie) de 6,7-dihydro-2-[(2-pyridyl-
méthyl)thio]-1H-p-dioxino(2,3-f)benzimidazole fondant
à 155-156°C.

30

On a préparé de manière analogue le 6,7-
dihydro-2-[[(5-méthyl-2-pyridyl)méthyl]-thio]-1H-p-
dioxino(2,3-f)benzimidazole fondant à 155-156°C.

Préparation du produit de départ

En opérant comme pour la 5,6-diamino-
35 1,1,3,3-tétraméthyl-2-indanone (ex. 3), on prépare à

partir de la 1,4-benzodioxanne-6,7-diamine le 6,7-dihydro-1H-p-dioxino(2,3-f)benzimidazole-2-thiol fondant à plus de 300°C.

Exemple 13

5 A 3,7 g (17,8 millimoles) de 1,8-dihydro-m-dioxino(4,5-f)benzimidazole-2-thiol en suspension dans 60 ml d'alcool, on ajoute goutte à goutte, sous agitation, 1,5 g de NaOH dans 30 ml d'eau et 30 minutes plus tard, 3,4 g de 5-méthyl-2-chlorométhyl-pyridine, HCl.

10 On fait bouillir le mélange au reflux pendant une nuit, on l'évapore et on reprend le résidu dans le chlorure de méthylène. On lave ce mélange d'abord avec NaOH 3N puis à l'eau jusqu'à neutralité, on sèche sur Na₂SO₄ et on évapore sous vide. On redissout le produit brut à

15 chauffe dans un peu de méthanol et on ajoute 25 ml d'HCl 5N dans l'acétate d'éthyle. On obtient le 1,8-dihydro-2-[[(5-méthyl-2-pyridyl)méthyl]thio]-m-dioxino(4,5-f)benzimidazole, 2HCl, fondant à 153-155°C.

On a préparé de manière analogue le 1,8-dihydro-2-[(2-pyridylméthyl)thio]-m-dioxino(4,5-f)benzimidazole, 2HCl, fondant à 250-255°C.

Préparation du produit de départ

On dissout 100 g de 6-nitro-1,3-benzodioxanne à 97 % (0,535 mole) dans 4 litres de méthanol et on

25 hydrogène sur nickel de Raney. Après absorption de 37 litres d'hydrogène (théorie = 36 litres), on essore le catalyseur et on évapore la solution. On redissout le résidu dans 1 litre de toluène et on maintient pendant 3 heures à 80°C avec 51 ml d'anhydride acétique.

30 Après évaporation sous vide, décomposition de l'excès d'anhydride acétique par le méthanol et nouvelle évaporation, on recristallise le produit brut dans le mélange acétate d'éthyle/éther de pétrole léger. On obtient

35 96,7 g (93,4 % de la théorie) de 6-acétamino-1,3-benzodioxanne fondant à 133-134°C.

38

On dissout 38,6 g (0,2 mole) de 6-acétamino-1,3-benzodioxanne dans 150 ml d'acide acétique glacial et on nitre par 18 ml de HNO_3 (d = 1,4) dans 60 ml d'acide acétique glacial à 15-20°C. Après 3 heures d'agitation à température ambiante, on essore les cristaux qui ont précipité, on les redissout dans le chlorure de méthylène, on lave avec NaOH 3N, de l'eau, on sèche sur Na_2SO_4 et on concentre la solution jusqu'à début de cristallisation puis on ajoute une quantité égale d'isopropanol. Après 30 minutes de repos, on essore les cristaux à 0°C. On obtient 9,3 g de 6-acétamino-7-nitro-1,3-benzodioxanne (A) fondant à 185-186°C. On évapore les liqueurs-mères sous vide. Ces liqueurs-mères contenant de l'acide acétique glacial et de l'acide nitrique sont alcalinisées par NaOH concentré sous refroidissement à la glace et extraites à 5 reprises par le chlorure de méthylène. On sèche les phases organiques combinées sur Na_2SO_4 et on traite comme décrit ci-dessus. On obtient 14,6 g d'un mélange cristallisé de (A) et de 6-acétamino-5-nitro-1,3-benzodioxanne (B). A partir de ce mélange, on peut encore obtenir 2,4 g ou bien, à partir des liqueurs-mères 1,1 g, de (A) presque pur après redissolution dans le chlorure de méthylène, concentration, addition d'isopropanol et cristallisation dans le bain à ultrasons. La recristallisation donne 2,4 g de (A) pur. Rendement total : 11,7 g de (A) (24,5 % de la théorie). A partir d'un mélange (A)/(B), 1:4, on sépare par chromatographie sur SiO_2 avec un mélange chlorure de méthylène/éther, 98:2, 6,6 g de 6-acétamino-5-nitro-1,3-benzodioxanne pur (B) fondant à 158-159°C. Toutes les autres fractions sont évaporées sous vide avec les liqueurs-mères et utilisées sous forme de mélanges pour l'opération subséquente avant d'être séparées. La pureté a été suivie par chromatographie sur couche mince avec un

39

mélange toluène/éther, 1:1, rendements totaux
(A) + (B) = 46,7 g (98,1 % de la théorie); rapport
(A)/(B) = 2:3.

5 La scission du groupe acétyle a été réalisée
dans le cas du 6-acétamido-7-nitro-1,3-benzodioxanne
(A) comme dans le cas des mélanges (A) + (B) comme dé-
crit pour le 5-amino-6-nitro-1,3-benzodioxole (ex. 5).
Pour le 6-acétamido-5-nitro-1,3-benzodioxanne (B), on
a utilisé le procédé qui a servi pour le 2-méthyl-5-
10 amino-6-nitro-1,3-benzodioxole (ex. 7). Le 6-amino-7-
nitro-1,3-benzodioxanne fondant à 181°C (C) et le 6-
amino-5-nitro-1,3-benzodioxanne fondant à 148-150°C
(D), purs, ont été recristallisés dans l'isopropanol.
Le mélange de C et D obtenu à partir de A + B a été
15 séparé par chromatographie sur SiO₂ avec CH₂Cl₂.
D, moins polaire, élue en premier. Pour les fractions
mêlées dans lesquelles C ou D (3:1) domine, on peut
les purifier par cristallisation dans le chlorure de
méthylène jusqu'à ce que la recristallisation dans
20 l'isopropanol donne respectivement C pur et D pur. La
pureté a été suivie par chromatographie sur couche
mince avec un mélange toluène/acétate d'éthyle, 1:1.
Les rendements totaux dépassent 90 % de la théorie.

On hydrogène 14,4 g (73,4 millimoles) de
25 6-amino-7-nitro-1,3-benzodioxanne dans 1 litre de mé-
thanol sur nickel de Raney. Lorsque l'absorption d'hy-
drogène cesse, on sépare le catalyseur, on évapore le
solvant sous vide et on cristallise le résidu dans
l'isopropanol. On obtient 10,3 g (84,4 % de la théorie)
30 de 1,3-benzodioxanne-6,7-diamine fondant à 156-158°C.

On dissout à chaud 21,2 g (128 millimoles)
de 1,3-benzodioxanne-6,7-diamine dans 300 ml d'alcool,
on dilue par 75 ml d'eau, on ajoute 23,6 g (147,5 milli-
moles) d'éthylxanthogénate de potassium et on fait
35 bouillir au reflux pendant une nuit. On ajoute 300 ml

10

d'eau et, à 60-70°C, 20 ml d'acide acétique glacial. Après 1 heure d'agitation à cette température, on refroidit la suspension, on essore et on lave à l'eau. On obtient 21,6 g (81,2 % de la théorie) de 1,8-dihydro-
 5 m-dioxino(4,5-f)benzimidazole-2-thiol fondant à 288-289°C.

Exemple 14

En opérant comme décrit dans l'exemple 9, à partir de 4,5 g (1,2 millimole) de 7,8-dihydro-1H,6H-
 10 (1,4)dioxépino(2,3-f)benzimidazole-2-thiol, on obtient 5,5 g de 7,8-dihydro-2-[[(5-méthyl-2-pyridyl)-méthyl]-thio]-1H,6H-(1,4)dioxépino(2,3-f)benzimidazole fondant à 159-160°C et de 7,8-dihydro-2-[(2-pyridylméthyl)-thio]-1H,6H-(1,4)dioxépino(2,3-f)benzimidazole fondant à
 15 179-180°C.

Préparation du produit de départ

On agite pendant 48 heures à 120°C 110 g (1,0 mole) de pyrocatechol, 276 g (2,0 moles) de K_2CO_3 et 303 g (1,5 mole) de 1,3-dibromopropane dans 800 ml de DMF anhydre. On essore la suspension après refroidissement, on lave à l'éther et on coule le filtrat dans 4 litres d'eau. On extrait par l'éther. On lave les extraits étherés à deux reprises par NaOH 3N puis à l'eau jusqu'à neutralité, on sèche sur Na_2SO_4 et on évapore sous vide. On distille les 146,6 g de résidu à 118-120°C/11 mm Hg. On obtient 61,9 g (41,2 % de la théorie) de 3,4-dihydro-2H-1,5-benzodioxépine.
 25

On nitre 30,0 g (0,2 mole) de 3,4-dihydro-2H-1,5-benzodioxépine dans 160 ml d'acide acétique glacial et 4 ml de H_2SO_4 concentré par addition goutte à goutte de 18 ml de HNO_3 (d = 1,4) dans 50 ml d'acide acétique glacial à 15-20°C. On agite le mélange pendant une nuit à température ambiante puis on essore. On recristallise le gâteau de filtration dans le méthanol.
 30
 35 On obtient 27,6 g et, à partir des liqueurs-mères,

41-

3,3 g (79,2 % de la théorie) de 7-nitro-3,4-dihydro-2H-1,5-benzodioxépine fondant à 111-112°C.

5 On hydrogène 15,7 g (80,5 millimoles) de 7-nitro-3,4-dihydro-2H-1,5-benzodioxépine dans 1 litre de méthanol sur nickel de Raney. Lorsque l'absorption d'hydrogène cesse, on sépare le catalyseur, on évapore le filtrat, on chauffe le résidu dans 200 ml de toluène et 11,5 ml d'anhydride acétique pendant 3 heures au bain-marie. Après évaporation sous vide, on évapore 10 encore deux fois le produit brut avec du toluène puis on recristallise dans le toluène. On obtient 13,5 g (80,9 % de la théorie) de 7-acétamino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzodioxépine fondant à 108-109°C.

15 On introduit 13,5 g (65,1 millimoles) de 7-acétamino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzodioxépine dans 50 ml d'acide acétique glacial et on nitre à 15-20°C par 7 ml de HNO_3 dans 20 ml d'acide acétique glacial par addition goutte à goutte; les cristaux ne se dissolvent complètement qu'après addition du quart du mélange nitrant. Le produit précipite; on agite pendant encore 20 3 heures puis on essore, on lave à l'eau et au méthanol. On obtient 15,6 g (94,9 % de la théorie) de 7-acétamino-8-nitro-3,4-dihydro-2H-1,5-benzodioxépine fondant à 139-140°C.

25 A 22,4 g (88,4 millimoles) de 7-acétamino-8-nitro-3,4-dihydro-2H-1,5-benzodioxépine dans 2 litres de méthanol, on ajoute goutte à goutte à la température du reflux, 400 ml d'HCl 4N dans le méthanol puis on fait bouillir pendant encore une nuit. Après évapora- 30 tion, on reprend le résidu dans le chlorure de méthylène, on lave avec du carbonate de sodium 2N puis, à deux reprises, à l'eau, on sèche sur sulfate de sodium et on évapore à nouveau. On recristallise le produit brut dans l'alcool. On obtient 17,1 g (92,0 % de la 35 théorie) de 7-amino-8-nitro-3,4-dihydro-1H-1,5-benzo-

dioxépine fondant à 125-126°C.

On hydrogène 10,2 g (48,5 millimoles) de 7-amino-8-nitro-3,4-dihydro-2H-1,5-benzodioxépine dans 500 ml de méthanol sur nickel de Raney. Après séparation du catalyseur, on évapore la solution et on cristallise le résidu dans un mélange acétate d'éthyle/éther de pétrole léger. On obtient 7,7 g de 3,4-dihydro-2H-1,5-benzodioxépine-7,8-diamine (88,0 % de la théorie) fondant à 97-102°C.

En opérant comme décrit pour la 5,6-diamino-1,1,3,3-tétraméthyl-2-indanone (ex. 3) on prépare à partir de 10,4 g (57,7 millimoles) de 3,4-dihydro-2H-1,5-benzodioxépine-7,8-diamine 8,5 g (66,4 % de la théorie) de 7,8-dihydro-1H,6H-(1,4)dioxépine(2,3-f)-benzimidazole-2-thiol fondant à 297-298°C.

Exemple A

On prépare à la composition ci-après des comprimés qui contiennent en tant que substance active un composé de formule I ou un sel d'un tel composé formé par addition avec un acide :

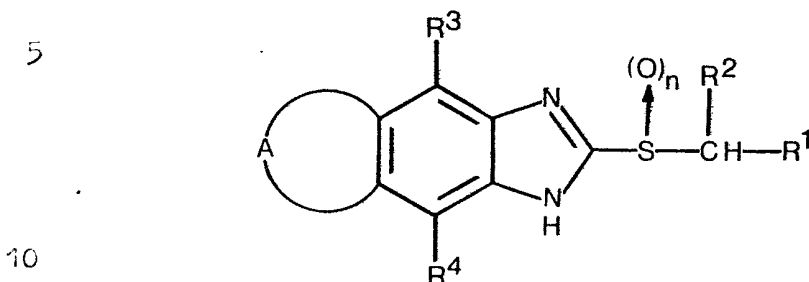
substance active	50,0 mg	100,0 mg
lactose en poudre	100,0 mg	150,0 mg
amidon de maïs blanc	48,0 mg	145,0 mg
stéarate de magnésium	<u>2,0 mg</u>	<u>5,0 mg</u>
	200,0 mg	400,0 mg
	=====	=====

On malaxe le mélange de la substance active finement broyée, du lactose et d'une partie de l'amidon de maïs avec un empois aqueux d'une deuxième partie de l'amidon de maïs, on met à l'état de granulés, on sèche et on tamise. On mélange les granulés d'abord avec le restant d'amidon de maïs puis avec le stéarate de magnésium. On met le mélange sous forme de comprimés pesant respectivement 200 et 400 mg.

H.3

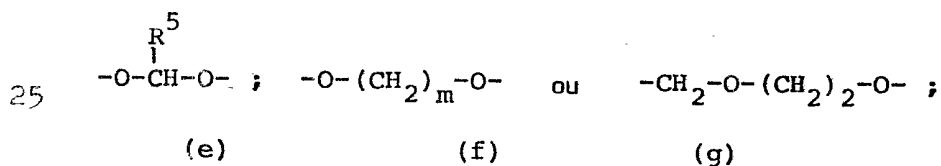
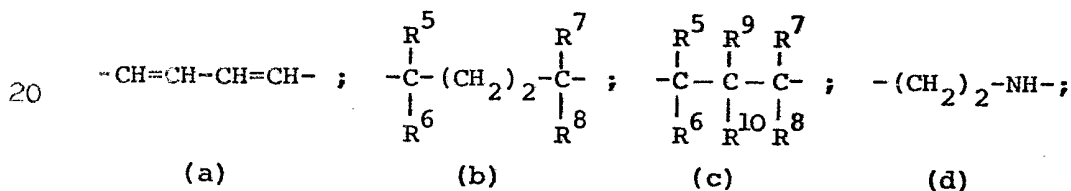
- REVENDIGATIONS -

1 - Dérivés tricycliques de l'imidazole caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale



dans laquelle R¹ représente un reste 2-pyridyle portant éventuellement des substituants alkyles inférieurs ou alcoxy inférieurs, n est égal à 0 ou 1, R² représente l'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur, R³ et R⁴ représentent chacun l'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur, A est un reste de formule

15



m est égal à 2 ou 3, R⁵, R⁶, R⁷ et R⁸ représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur, R⁹ représente l'hydrogène et R¹⁰ représente l'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur ou bien R⁹ et R¹⁰ forment ensemble un groupe oxo, avec la restriction que l'un au moins des symboles R³ et R⁴ représente un groupe alkyle inférieur lorsque A est un reste de formule $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ ou $-(\text{CH}_2)_4-$, et leurs sels formés

30

35

par addition avec des acides.

- 2 - Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que A est un reste de formule (c) telle que définie dans la revendication 1, R⁵, R⁶, R⁷ et R⁸ ayant tous la même signification, à savoir un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur, R³ et R⁴ représentant chacun un atome d'hydrogène et R⁹ et R¹⁰ ayant les significations indiquées dans la revendication 1.
- 3 - Composés selon la revendication 2, caractérisés en ce que R⁵, R⁶, R⁷ et R⁸ représentent tous des atomes d'hydrogène ou tous des groupes méthyles.
- 4 - Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que A est un reste de formule (e), (f) ou (g) telle que définie dans la revendication 1.
- 5 - Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisés en ce que R² représente l'hydrogène.
- 6 - Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisés en ce que R¹ représente un groupe 2-pyridyle ou 5-méthyl-2-pyridyle.
- 7 - 5,7-dihydro-5,5,7,7-tétraméthyl-2-[(2-pyridylméthyl)-thio]indéno(5,6-d)imidazole-6(1H)-one, selon la revendication 1.
- 8 - 6-[(2-pyridylméthyl)thio]-5H-1,3-dioxolo(4,5-f)-benzimidazole, selon la revendication 1.
- 9 - 6-[(5-méthyl-2-pyridyl)méthyl]thio-5H-1,3-dioxolo-(4,5-f)benzimidazole, selon la revendication 1.
- 10 - 6-[(5-méthyl-2-pyridyl)méthyl]sulfinyl-5H-1,3-dioxolo(4,5-f)benzimidazole, selon la revendication 1.
- 11 - 1,5,6,7-tétrahydro-2-[(5-méthyl-2-pyridyl)méthyl]-thioindéno(5,6-d)imidazole, selon la revendication 1.
- 12 - Composé selon la revendication 1, pris dans

le groupe formé par les suivants :

- 4-méthyl-2-[[[5-méthyl-2-pyridyl)méthyl]thio]-1H-naphto(2,3-d)imidazole,
- 5 4-méthyl-2-[[[2-pyridylméthyl)thio]-1H-naphto(2,3-d)imidazole,
- 4-méthyl-2-[[[1-(2-pyridyl)éthyl]thio]-1H-naphto(2,3-d)-imidazole,
- 5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-[[[2-pyridyl-méthyl)thio]-1H-naphto(2,3-d)imidazole,
- 10 5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-[[[5-méthyl-2-pyridyl)méthyl]thio]-1H-naphto(2,3-d)imidazole,
- 5,7-dihydro-5,5,7,7-tétraméthyl-2-[[[5-méthyl-2-pyridyl)méthyl]thio]indéno(5,6-d)imidazole-6(1H)-one,
- 15 5,7-dihydro-5,5,7,7-tétraméthyl-2-[[[2-pyridyl-méthyl)-sulfinyl]indéno(5,6-d)imidazole-6(1H)-one,
- 2-méthyl-6-[[[5-méthyl-2-pyridyl)méthyl]thio]-5H-1,3-dioxolo(4,5-f)benzimidazole,
- 2-méthyl-6-[[[2-pyridylméthyl)thio]-5H-1,3-dioxolo-(4,5-f)benzimidazole,
- 20 2,2-diméthyl-6-[[[2-pyridylméthyl)thio]-5H-1,3-dioxolo-(4,5-f)benzimidazole,
- 2,2-diméthyl-6-[[[5-méthyl-2-pyridyl)méthyl]thio]-5H-1,3-dioxolo(4,5-f)benzimidazole,
- 25 1,5,6,7-tétrahydro-2-[[[2-pyridylméthyl)thio]pyrrolo-(2,3-f)benzimidazole,
- 1,5,6,7-tétrahydro-2-[[[5-méthyl-2-pyridyl)méthyl]thio]pyrrolo(2,3-f)benzimidazole,
- 1,5,6,7-tétrahydro-2-[[[5-méthyl-2-pyridyl)méthyl]-sulfinyl]indéno(5,6-d)imidazole,
- 30 1,5,6,7-tétrahydro-2-[[[2-pyridylméthyl)sulfinyl]-indéno(5,6-d)imidazole,
- 6,7-dihydro-2-[[[2-pyridylméthyl)thio]-1H-p-dioxino-(2,3-f)benzimidazole,
- 35 6,7-dihydro-2-[[[5-méthyl-2-pyridyl)méthyl]thio]-

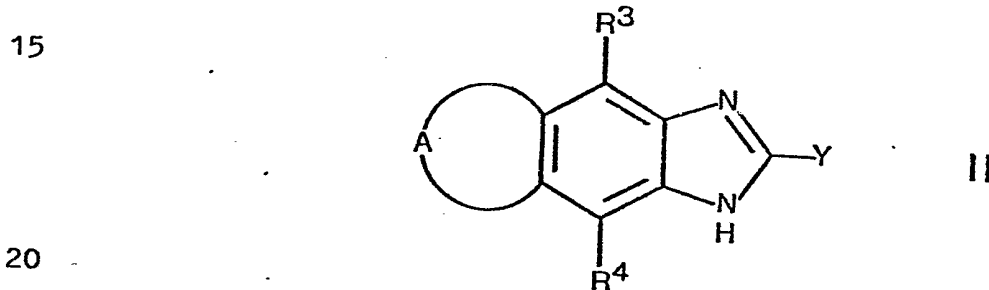
1H-p-dioxino(2,3-f)benzimidazole,
 1,8-dihydro-2-[[[5-méthyl-2-pyridyl)méthyl]thio]-
 m-dioxino(4,5-f)benzimidazole,

5 1,8-dihydro-2-[[2-pyridylméthyl]thio]-m-dioxino
 (4,5-f)-benzimidazole,

7,8-dihydro-2-[[2-pyridylméthyl]thio]-1H,6H-
 (1,4)-dioxépino(2,3-f)benzimidazole et

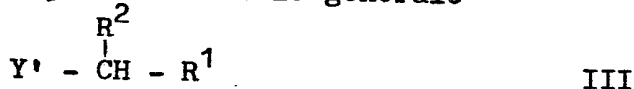
7,8-dihydro-2-[[[5-méthyl-2-pyridyl)méthyl]
 thio]-1H,6H-(1,4)dioxépino(2,3-f)benzimidazole.

10 13 - Procédé de préparation des composés se-
 lon la revendication 1 répondant à la formule I dans
 laquelle n est égal à 0, caractérisé en ce que l'on
 fait réagir un composé de formule générale



dans laquelle R^3 , R^4 et A ont les significations indi-
 quées dans la revendication 1 et Y la signification in-
 diquée ci-après,

25 avec un composé de formule générale



30 dans laquelle R^1 et R^2 ont les significations indiquées
 dans la revendication 1 et Y' a la signification indi-
 quée ci-après,

l'un des symboles Y et Y' représentant un groupe mer-
 capto et l'autre un groupe éliminable.

35 14 - Procédé de préparation des composés selon
 la revendication 1 répondant à la formule I dans
 laquelle n est égal à 1, ce procédé se caractérisant en

ce que l'on oxyde un composé correspondant de formule I dans laquelle n est égal à 0.

5 15 - Procédé selon la revendication 13 ou 14, caractérisé en ce que, si on le désire, lorsqu'on a obtenu un mélange de diastéréoisomères, on le sépare en les racémates diastéréoisomères et/ou, lorsqu'on a obtenu un racémate, on le résout en les deux antipodes optiques et/ou, lorsqu'on a obtenu une base libre, on la convertit en un sel formé par addition avec un acide
10 et/ou lorsqu'on a obtenu un sel formé par addition avec un acide on le convertit en la base libre ou en un autre sel formé par addition avec un acide.

15 16 - A titre de médicaments nouveaux, utiles notamment en tant qu'inhibiteurs des sécrétions d'acidité gastrique et agents anti-ulcères, les composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 12.

17 - Compositions thérapeutiques contenant en tant que substance active un composé au moins selon l'une quelconque des revendications 1 à 12.