

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

⑫

N° 81 23082

⑮ Dérivés d'imidazole, leur procédé de préparation et leur application thérapeutique.

⑯ Classification internationale (Int. Cl.³). C 07 D 233/90; A 61 K 31/415.

⑰ Date de dépôt..... 10 décembre 1981.

⑱ ⑳ ㉑ Priorité revendiquée : *Espagne, 16 avril 1981, n° 502.162.*

㉒ Date de la mise à la disposition du
public de la demande B.O.P.I. — « Listes » n° 42 du 22-10-1982.

㉓ Déposant : Société dite : LABORATORIOS VITA, SA, résidant en Espagne.

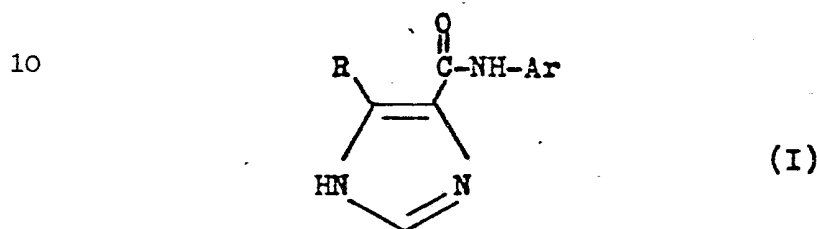
㉔ Invention de : José Caldero Ges, Antonio Parente Dueña.

㉕ Titulaire : *Idem* ㉓

㉖ Mandataire : Cabinet Lavoix,
2, place d'Estienne-d'Orves, 75441 Paris Cedex 09.

La présente invention est relative à de nouveaux dérivés d'imidazole à action anti-inflammatoire, analgésique et antipyrétique, dénués d'une action d'irritation gastrique, et aux procédés de préparation de ces dérivés, pour la formation de compositions pharmaceutiques utilisables en thérapeutique.

L'invention est relative à des composés de formule générale :



15 dans laquelle R représente un groupe alkyle inférieur et Ar représente un noyau phényle substitué par un ou plusieurs des groupes choisis parmi les suivants, un atome d'halogène, un groupe alkyle inférieur, hydroxy, alcoxy inférieur, tri-
20 fluorométhyle, nitro, $-\text{CO}-\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{COOH}$ et $-\text{COOCH}_3$, ainsi que leurs sels physiologiquement acceptables.

Les groupes alkyle ou alcoxy inférieurs ont de préférence de 1 à 6 atomes de carbone en chaîne linéaire ou ramifiée.

25 On comprend parmi les sels physiologiquement acceptables les sels formés avec des acides minéraux, tels que chlorhydrate, bromhydrate, sulfate ou des acides organiques mono et dicarboxyliques tels qu'acétate, maléate, fumarate, etc.

30 Les composés et leurs sels peuvent être administrés par voie orale ou parentérale, par application topique ou sous forme de suppositoires, la voie orale étant préférable.

Ils sont généralement accompagnés dans les compositions pharmaceutiques par des excipients appropriés. Les
35 formes pharmaceutiques destinées à l'administration orale peuvent être des capsules, des comprimés ou des sirops ; en ce qui concerne les applications topiques, elles peuvent

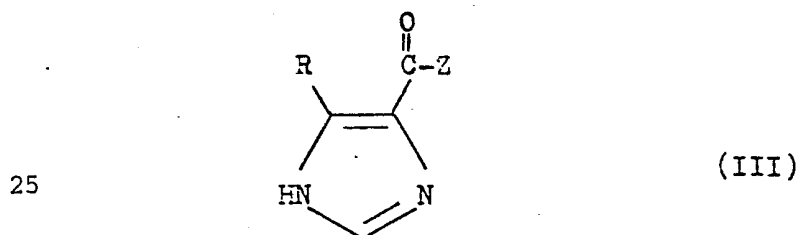
être des pulvérisations, des onguents, des lotions, des crèmes.

La posologie journalière par voie orale ou rectale employée est de 5 mg à 100 mg de composé actif par kilogramme de poids corporel, administré sous forme de doses unitaires de 50 à 1.000 mg, la posologie plus habituelle étant comprise entre 7 mg et 70 mg par kilogramme de poids corporel et par jour.

Les compositions pour application topique contiennent généralement entre 2 % et 20 % en poids de principe actif, selon le nombre d'applications et l'intensité du cas.

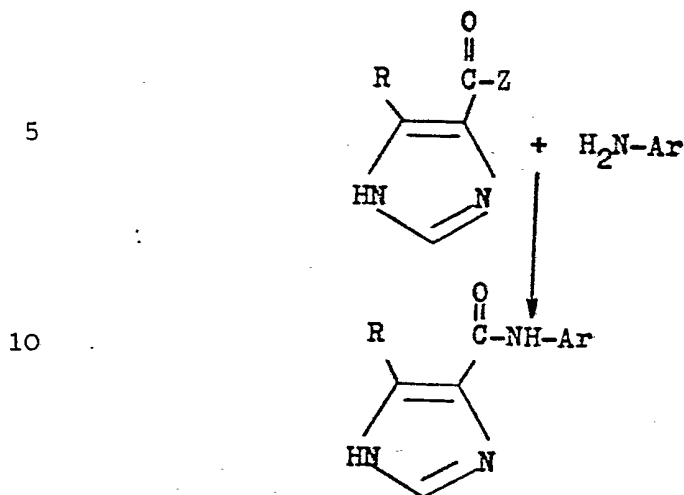
Les composés peuvent être associés à d'autres agents thérapeutiques selon les conditions spécifiques de l'affection traitée.

Le procédé de préparation des composés conforme à la présente invention consiste à faire réagir une amine primaire de formule générale Ar-NH_2 (II), dans laquelle Ar possède la signification indiquée ci-dessus, avec un composé de formule générale (III) :



30 dans laquelle R possède la signification indiquée ci-dessus et Z représente un groupe réactif tel qu'un halogène, O-COOR_1 (R_1 étant un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 8 atomes de carbone ou un groupe aryle substitué ou non), l'iso-urée, le dicyclohexyliso-urée, OR_2 (R_2 étant un groupe alkyle inférieur ayant de 1 à 3 atomes de carbone), dans un milieu solvant adéquat, en vue de réaliser la liaison amide.

35 La réaction chimique qui a lieu dans ce procédé peut être schématisée de la manière suivante :



15 Lorsque Z est un halogène, par exemple le chlore, le composé général de formule (III) est le chlorure de 5-alkyl-4-imidazolecarbone que l'on peut obtenir à partir de l'acide 5-alkyl-4-imidazolecarboxylique par l'un quel-
 20 conque des procédés classiques en utilisant comme réactifs de chloration : le chlorure de thionyle, le pentachlorure de phosphore, etc.

Lors de la copulation avec une amine aromatique (II), il est conseillé d'utiliser le chlorhydrate du chlorure d'acide dans un milieu solvant adéquat comme le chloro-
 25 forme, le benzène, le toluène, l'éther éthylique, etc, dans le rapport molaire 1:1 de la réaction stoechiométrique.

On met en oeuvre le procédé à des températures comprises entre -10°C et la température d'ébullition du solvant utilisé, un intervalle de $50-80^{\circ}\text{C}$ étant conseillé.

30 On réalise la neutralisation de l'acide chlorhydrique dans le processus avec une amine tertiaire, comme la triéthylamine, lorsqu'on utilise un milieu réactionnel exclusivement organique ou une base minérale comme le carbonate de soude, lorsqu'on utilise un milieu aqueux.

35 On peut purifier normalement le produit obtenu par cristallisation dans un solvant, par exemple un alcool inférieur ou une cétone.

Lorsque Z est $-\text{OCOOR}_1$, le composé général de formule (III) est l'anhydride mixte obtenu en faisant réagir l'acide 5-alkyl-4-imidazolecarboxylique avec un composé de formule générale X-CO-O-R_1 , dans laquelle X est un halogène et R_1 représente un groupe alkyle (linéaire ou ramifié) ayant de 1 à 8 atomes de carbone ou un groupe aryle (substitué ou non), dans un milieu solvant inerte, en présence d'une amine tertiaire, en faisant réagir ensuite "in situ" l'anhydride mixte intermédiaire formé avec l'amine aromatique (II).

Lorsque Z est un groupe iso-urée, le composé général de formule (III) est le produit de la réaction de l'acide 5-alkyl-4-imidazolecarboxylique avec un carbodiimide et la réaction avec l'amine aromatique (II) a lieu dans le rapport molaire 1:1, dans un milieu réactionnel adéquat comme le tétrahydrofurane, l'acétonitrile ou leur mélange.

A titre d'illustration non limitative du procédé de préparation décrit, on décrira ci-après des exemples pratiques plus détaillés.

20 Exemple 1.

a) On ajoute lentement en 2 heures, dans une suspension de 880 g (5,4 moles) de chlorhydrate de l'acide 5-méthyl-4-imidazolecarboxylique dans 100 ml de diméthylformamide et 2 litres de toluène à 60°C , 790 ml (10,8 moles) de chlorure de thionyle ; une fois l'addition terminée, on maintient le mélange sous une bonne agitation pendant 1 heure à 80°C . On laisse refroidir, on filtre et on lave le solide avec 1 litre de toluène ; on obtient 685 g de chlorhydrate du chlorure de 5-méthyl-4-imidazolecarbonyle.

30 b) On ajoute lentement et sous forte agitation à une solution de 425 g (3 moles) de 3-chloro-4-méthylaniline dans 3 litres de toluène 560 g (3,1 moles) du produit obtenu à l'étape a). Une fois l'addition terminée, on chauffe le mélange à 80°C pendant une heure en maintenant l'agitation ; on laisse refroidir à température ambiante et on ajoute une solution concentrée de carbonate de soude dans 35 l'eau jusqu'à un pH de 9 à 10 ; on filtre le précipité

solide, on lave avec 1 litre d'eau et on sèche dans une étuve à 50°C. On obtient 689 g de N-(3-chloro-4-méthylphényl)-5-méthyl-4-imidazolecarboxamide.

On dissout le produit brut précédent dans 3,5 litres d'alcool isopropylique, on décolore avec du charbon actif, on filtre et on concentre à siccité ; on obtient 644 g (86 % de rendement) de N-(3-chloro-4-méthylphényl)-5-méthyl-4-imidazolecarboxamide, produit blanc cristallin, point de fusion 215-217°C, insoluble dans l'eau et le toluène, légèrement soluble dans un milieu acide, modérément soluble dans le chloroforme, soluble dans le méthanol, l'éthanol, l'isopropanol, l'acétone.

L'analyse pour la formule $C_{12}H_{12}ClN_3O$ (poids moléculaire = 249,71) :

15	% calculé	C 57,72	H 4,84	N 16,83	Cl 14,20
	% trouvé	57,69	4,85	16,80	14,21

Ce produit présente en solution méthanolique un maximum d'absorption dans l'ultraviolet à 268 nm.

Dans le spectre infrarouge (pastille de KBr), il présente les bandes caractéristiques suivantes : 3340, 3150, 1660, 1595, 1515, 1440, 1390, 1380, 1310, 1240, 1090, 1040, 945, 920, 875, 825 cm^{-1} .

Exemple 2.

Dans une solution de 740 g (5,22 moles) de 3-chloro-4-méthylaniline et 1054,6 g (10,44 moles) de triéthylamine dans 10 litres d'acétone à température ambiante et sous forte agitation, on ajoute lentement 945 g (5,22 moles) de chlorhydrate du chlorure de 5-méthyl-4-imidazolecarbonyle. Une fois l'addition terminée, on porte le mélange à reflux pendant 1 heure, on laisse refroidir à température ambiante et on filtre ; le liquide filtré est évaporé jusqu'à apparition d'un léger précipité, on verse ensuite sur 20 litres d'eau froide sous agitation, on filtre et on sèche le précipité obtenu de N-(3-chloro-4-méthylphényl)-5-méthyl-4-imidazolecarboxamide, produit brut de couleur jaunâtre. La cristallisation dans l'alcool isopropylique donne 1108 g (85 % de rendement) du produit désiré pur, des mêmes carac-

téristiques du produit obtenu à l'exemple 1.

Exemple 3.

On ajoute à une solution préalablement refroidie à 0°C de 81 g (0,5 mole) du chlorhydrate de l'acide 5-méthyl-4-imidazolecarboxylique et 160 g (1,58 mole) de triéthylamine dans 1000 ml d'acétone anhydre, en cinq minutes environ, 105 ml (1 mole + 5 % en excès) de chloroformiate d'éthyle sous une bonne agitation et on laisse dans ces conditions pendant quinze minutes. On ajoute lentement 70,5 g (0,5 mole) de 3-chloro-4-méthylaniline et on laisse le mélange sous agitation pendant une heure à température ambiante. On ajoute ensuite une solution de NaOH 1N jusqu'à un pH de 12-13 et on maintient le mélange à 40°C pendant 1 heure. On laisse refroidir, on verse la solution sur 1000 ml d'eau froide sous une bonne agitation, on filtre et on sèche le précipité de N-(3-chloro-4-méthylphényl)-5-méthyl-4-imidazolecarboxamide. La cristallisation dans l'alcool isopropylique donne 62 g (50 % de rendement) du produit désiré pur, ayant les mêmes caractéristiques que le produit décrit à l'exemple 1.

Exemple 4.

On ajoute à une solution préalablement refroidie à 0°C de 32,5 g (0,2 mole) du chlorhydrate de l'acide 5-méthyl-4-imidazolecarboxylique dans 500 ml de tétrahydrofur anhydre, pendant cinq minutes environ, 43,2 g (0,21 mole) de dicyclohexylcarbodiimide, sous une bonne agitation, et on laisse dans ces conditions pendant 15 minutes. On ajoute en une seule fois 28,2 g (0,2 mole) de 3-chloro-4-méthylaniline et on laisse le mélange sous agitation dans un bain froid pendant 1 heure et ensuite 3 heures à température ambiante. On ajoute 1000 ml d'une solution de carbonate de soude (10 % en poids) jusqu'à un pH de 10-12 et 200 ml de toluène. On filtre la dicyclohexylurée précipitée, on décante la phase organique, on concentre celle-ci jusqu'à la turbidité et on refroidit à 0°C. On précipite la N-(3-chloro-4-méthylphényl)-5-méthyl-4-imidazolecarboxamide que l'on filtre et l'on sèche. La cristallisation dans

l'alcool isopropylique donne 15 g (30 % de rendement) du produit désiré pur, ayant les mêmes caractéristiques que celles qui ont été décrites à l'exemple 1.

Exemple 5.

- 5 On obtient de manière semblable à partir de l'amine aromatique correspondante par les procédés décrits aux exemples 1, 2, 3 et 4 les composés suivants :
- a) N-(5-chloro-2-méthoxyphényl)-5-méthyl-4-imidazolecarboxamide.
- 10 Point de fusion : 214-216°C.
Spectre I.R. 3310, 3160, 1660, 1600, 1540, 1480, 1420, 1300, 1250, 1210, 1130, 1090, 1025, 945, 910, 875, 800, 650 cm^{-1} .
- b) N-(3-méthyl-4-nitrophényl)-5-méthyl-4-imidazolecarboxamide.
- 15 Point de fusion : 273-275°C.
Spectre I.R. 3300, 3100, 1690, 1585, 1525, 1495, 1450, 1320, 1245, 1080, 940, 840, 750, 650 cm^{-1} .
- c) N-(5-fluoro-2-méthylphényl)-5-méthyl-4-imidazolecarboxamide.
- 20 Point de fusion : 232-234°C.
Spectre I.R. 3350, 3250, 1635, 1600, 1530, 1450, 1310, 1200, 1150, 1115, 1000, 935, 870, 855, 805, 640 cm^{-1} .
- d) N-(2-trifluorométhylphényl)-5-méthyl-4-imidazolecarboxamide.
- 25 Point de fusion : 175-177°C.
Spectre I.R. 3360, 3195, 1660, 1595, 1535, 1460, 1430, 1320, 1175, 1110, 1035, 940, 895, 800, 770, 655 cm^{-1} .
- e) N-(2,4,6-triméthylphényl)-5-méthyl-4-imidazolecarboxamide.
- 30 Point de fusion : 226-228°C.
Spectre I.R. 3125, 3000, 1630, 1595, 1515, 1500, 1430, 1225, 1085, 1035, 945, 905, 850, 780, 660 cm^{-1} .
- f) N-(2-fluorophényl)-5-méthyl-4-imidazolecarboxamide.
Point de fusion : 195-197°C.
- 35 Spectre I.R. 3350, 3250, 1650, 1600, 1520, 1400, 1320, 1250, 1190, 1085, 940, 885, 755, 650 cm^{-1} .
- g) N-(2-méthoxyphényl)-5-méthyl-4-imidazolecarboxamide.

Point de fusion : 182-184°C.

Spectre I.R. 3350, 3125, 1670, 1600, 1540, 1455, 1340, 1245, 1155, 1035, 1015, 820, 745 cm^{-1} .

h) N-(4-chloro-3-nitrophényl)-5-méthyl-4-imidazolecarboxamide.

Point de fusion : 208-210°C.

Spectre I.R. 3325, 3100, 1640, 1595, 1525, 1380, 1330, 1255, 1040, 920, 885, 830, 750, 660 cm^{-1} .

Exemple 6.

10 Cet exemple concerne la préparation de diverses compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif le composé de l'exemple 1, à savoir la N-(3-chloro-4-méthylphényl)-5-méthyl-4-imidazolecarboxamide.

15 a) On produit 1000 capsules de gélatine n° 0, contenant chacune 250 mg du composé de l'exemple 1 préalablement compacté.

La composition est la suivante :

Pour 1000 capsules :

20	Composé (exemple 1) :	250 g
	Lactose anhydre U.S.P. :	120 g
	Amidon de maïs :	20 g
	Dioxyde de silicium :	5 g
	Stéarate de magnésium :	200 mg

25 Après avoir tamisé les constituants, on mélange jusqu'à homogénéisation et on introduit la poudre résultante dans les capsules de gélatine à l'aide d'une machine de remplissage appropriée.

30 b) On produit 1000 suppositoires, contenant chacun 250 mg du composé de l'exemple 1, à partir des ingrédients suivants :

Pour 1000 suppositoires :

	Composé (exemple 1) :	250 g
	Adeps solidus (DAB) :	1.340 g

35 On fait passer le principe actif à travers un tamis à mailles de 100 μ d'ouverture et on mélange jusqu'à homogénéisation avec l'adeps solidus préalablement fondu. On moule le mélange dans des moules appropriés pour contenir

250 mg du principe actif par suppositoire.

c) On produit 1000 suppositoires, contenant chacun 500 mg du composé de l'exemple 1 à partir des ingrédients suivants :

- 5 Pour 1000 suppositoires :
- | | |
|-----------------------|---------|
| Composé (exemple 1) : | 500 g |
| Adeps solidus : | 2.320 g |

On fait passer le principe actif à travers un tamis à mailles de 100 μ d'ouverture et on mélange jusqu'à 10 homogénéisation avec l'adeps solidus préalablement fondu. On moule le mélange dans des moules appropriés pour contenir 500 g du principe actif par suppositoire.

d) On produit 1000 comprimés, contenant chacun 250 mg du composé de l'exemple 1 à partir des ingrédients 15 suivants :

- Pour 1000 comprimés :
- | | |
|---------------------------------|-------|
| Composé (exemple 1) : | 250 g |
| Amidon de maïs : | 123 g |
| Gélatine : | 10 g |
| 20 Cellulose microcristalline : | 60 g |
| Bioxyde de silicium : | 2 g |
| Stéarate de magnésium : | 5 g |

Après avoir tamisé le composé de l'exemple 1 et l'amidon de maïs, on malaxe le mélange avec une solution 25 aqueuse de la gélatine. On sèche le mélange et on le granule. On incorpore d'abord à ce mélange la cellulose microcristalline et le bioxyde de silicium et ensuite, le stéarate de magnésium. Après avoir homogénéisé, on comprime le mélange dans une machine à comprimer pour former 1000 30 comprimés, contenant chacun 250 mg de principe actif.

e) On produit 1000 comprimés, contenant chacun 500 mg du composé de l'exemple 1 à partir des ingrédients suivants :

- Pour 1000 comprimés :
- | | |
|--------------------------|-------|
| 35 Composé (exemple 1) : | 500 g |
| Amidon de maïs : | 146 g |
| Gélatine : | 20 g |

Cellulose microcristalline :	70 g
Bioxyde de silicium :	4 g
Stéarate de magnésium :	10 g

Après avoir mélangé le composé de l'exemple 1 et
 5 l'amidon de maïs, on malaxe le mélange avec une solution
 aqueuse de la gélatine. On sèche le mélange et on le gra-
 nule. On incorpore d'abord à ce mélange la cellulose micro-
 cristalline et le bioxyde de silicium et ensuite le stéa-
 rate de magnésium. Après avoir homogénéisé, on comprime
 10 le mélange dans une machine à comprimer pour former 1000
 comprimés, contenant chacun 500 mg de principe actif.

f) On produit 1000 grammes d'onguent contenant 5 %
 du composé de l'exemple 1 à partir des ingrédients sui-
 vants :

15 Composé (exemple 1) :	50 g
Paraffine molle blanche B.P. :	950 g

On fait passer le composé de l'exemple 1 après
 broyage dans un tamis à mailles de 100 μ d'ouverture et
 on mélange uniformément avec la paraffine molle blanche
 20 en raffinant finalement le mélange dans un broyeur appro-
 prié.

g) On produit 1000 grammes de crème contenant 5 %
 du composé (exemple 1) à partir des ingrédients suivants :

Composé (exemple 1) :	50 g
25 Onguent émulsionnant Cetomacrogol B.P.:	300 g
Nipagine :	2,5 g
Nipasol :	1,5 g
Eau distillée jusqu'à :	1.000 g

On tamise le composé de l'exemple 1 à travers un
 30 tamis à mailles de 100 μ d'ouverture et on mélange jusqu'à
 homogénéisation avec l'onguent émulsionnant Cetomacrogol,
 à 65°C. On dissout la Nipagine et le Nipasol dans l'eau
 chaude à 65°C et on mélange ensuite cette solution avec le
 mélange huileux du principe actif en agitant continue-
 35 ment tandis que l'on refroidit jusqu'à formation de la
 crème.

h) On produit dix litres de suspension orale conte-

nant 500 mg de composé de l'exemple 1 pour chaque dose de 5 cm³ à partir des ingrédients suivants :

Pour dix litres :

	Composé (exemple 1) :	1.000 g
5	Sorbitol en solution U.S.P. :	2.000 g
	Glycérine U.S.P. :	1.000 g
	Nipagine :	15 g
	Nipasol :	2 g
	Polysorbate 80 U.S.P. :	10 g
10	Carboxyméthylcellulose :	100 g
	Edulcorant et arômes :	Quantité nécessaire
	Eau distillée jusqu'à :	10 litres

On mélange le sorbitol, la glycérine, le polysorbate 80, la Nipagine et le Nipasol en chauffant légèrement jusqu'à dissolution de ces deux dernières substances. On disperse le composé de l'exemple 1 dans le mélange précédent et on l'homogénéise au moyen d'un broyeur à colloïdes. On fait gonfler la carboxyméthylcellulose dans une fraction d'eau et on la réunit à la fraction précédente. Finalement, on ajoute les édulcorants et les arômes et on complète à 10 litres.

Exemple 7.

On prépare de manière semblable à partir des composés correspondants de l'exemple 5, les compositions pharmaceutiques de l'exemple 6.

Essais pharmacologiques.

Les composés selon la présente invention possèdent principalement une activité anti-inflammatoire, analgésique et antipyrétique, entre autres activités pharmacologiques ; leur toxicité est très faible et ils sont dépourvus d'une action irritante appréciable sur la muqueuse gastrique.

1. Activité anti-inflammatoire.

On a pu démontrer l'activité anti-inflammatoire chez le rat par la méthode de l'œdème à la carraghénine décrite par Winter et al., Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine, 111, 544 (1962). Les résultats de l'essai montrent pour le composé de l'exemple

1, une activité semblable à la phénylbutazone.

Produit	Voie	DE ₅₀ (mg/kg) (x)
5 Exemple 1	orale	60
Exemple 5a	orale	78
Phénylbutazone	orale	45
Exemple 1	intrapéritonéale	16,5
Phénylbutazone	intrapéritonéale	18,5

10

Activité anti-inflammatoire.

(x) DE = Dose effective.

2. Activité analgésique.

On a mesuré l'activité analgésique chez la souris à l'aide du test de contorsion "writhing" décrit originalement par Van der Wende et al., Federal Proceedings, 15, 494 (1956) et modifié par Koster et al., Federal Proceedings, 18, 412 (1959) et par Witkin et al., Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 133, 400 (1961). Les résultats de l'essai montrent pour le composé de l'exemple 1 une activité analgésique égale à 1,5 fois celle de l'aspirine.

20

Produit	Voie	DE ₅₀ (mg/kg)
25 Exemple 1	intrapéritonéale	30
Exemple 5b	intrapéritonéale	35
Exemple 5c	intrapéritonéale	50
Exemple 5h	intrapéritonéale	33
30 Aspirine	intrapéritonéale	45

Activité analgésique.

3. Activité antipyrétique.

On a démontré l'activité antipyrétique au moyen de la mesure de la fièvre induite par la levure de bière selon la méthode décrite par Smith et al, Journal of Pharmacology and Experimental therapeutics, 54, 346 (1935). Les résul-

35

tats de l'essai montrent pour le composé de l'exemple 1 une activité antipyrétique égale à environ trois fois celle de l'aspirine et un peu meilleure à celle du pyramidon.

5

Produit	Voie	DE ₅₀ (mg/kg)
Exemple 1	orale	48
Exemple 5b	orale	58
10 Aspirine	orale	140
Pyramidon	orale	55

Activité antipyrétique.

4. Tolérance gastrique.

15 On a effectué l'essai de tolérance gastrique en comparant avec l'aspirine et la phénylbutazone chez le rat par administration par voie orale. L'aspirine et la phénylbutazone à doses respectives de 1000 et 200 mg/kg provoquent des points hémorragiques, des congestions et
20 de l'oedème, tandis que le composé de l'exemple 1 ne provoque aucune altération pour les mêmes doses.

5. Toxicité aiguë.

La toxicité aiguë chez le rat et la souris est basse.

25

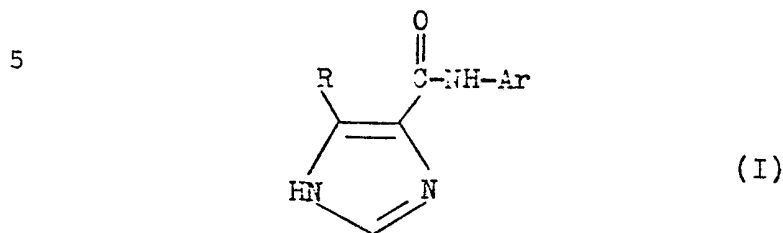
Espèce	Voie	DL ₅₀ (mg/kg) (x)
Rat	orale	> 12000
Souris	orale	> 8000
30 Rat	intrapéritonéale	560
Souris	intrapéritonéale	700

Toxicité aiguë du composé de l'exemple 1.

(x) DL = Dose létale.

REVENDEICATIONS

1. Dérivés d'imidazole répondant à la formule générale I :



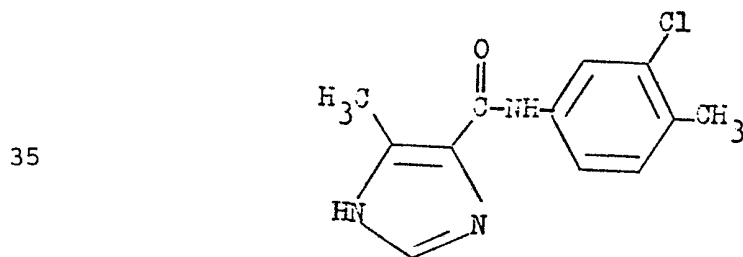
10 dans laquelle R représente un groupe alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone et Ar représente un noyau phényle substitué par un ou plusieurs des groupes choisis parmi les suivants, pris seuls ou en combinaison : un atome d'ha-
15 logène, un groupe alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone, hydroxy, alcoxy ayant de 1 à 6 atomes de carbone, trifluo-rométhyle, nitro, $-\text{CO}-\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, COOH et $-\text{COOCH}_3$.

2. Dérivés de l'imidazole de formule générale I, caractérisés en ce que R est un groupe $-\text{CH}_3$ et les substituants du groupe Ar consistent en un atome d'halogène
20 et un groupe alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone.

3. Dérivés de l'imidazole de formule générale I, caractérisé en ce que R est un groupe $-\text{CH}_3$ et les substituants du groupe Ar consistent en un atome de chlore et un
25 groupe alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone.

4. Dérivés de l'imidazole de formule générale I, caractérisés en ce que R est un groupe $-\text{CH}_3$ et les substituants du groupe Ar consistent en un atome de chlore et un groupe $-\text{CH}_3$.

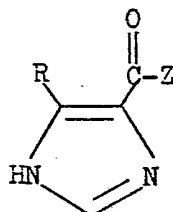
30 5. Dérivé de l'imidazole de formule suivante :



6. Dérivés de l'imidazole de formule générale I, caractérisés en ce que R est un groupe $-CH_3$ et les substituants en Ar consistent en des groupes alkyles ayant de 1 à 6 atomes de carbone.

5 7. Sels d'addition avec des acides physiologiquement acceptables des dérivés de l'imidazole de formule générale I.

8. Procédé de préparation de dérivés de l'imidazole de formule générale I, caractérisé en ce que l'on
10 fait réagir une amine primaire de formule générale $Ar-NH_2$, dans laquelle Ar représente un noyau phényle substitué par un ou plusieurs des groupes suivants : un atome d'halogène, un groupe alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone, hydroxy, alcoxy ayant de 1 à 6 atomes de carbone, trifluorométhyle,
15 nitro, $-CO-CH_3$, $-SO_2NH_2$, $-COOH$ et $-COOCH_3$, avec un composé de formule générale III :



25 dans laquelle R représente un groupe alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone et Z représente un groupe réactif tel qu'un atome d'halogène, un groupe $-O-COOR_1$ (R_1 étant un groupe alkyle linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 8 atomes de carbone ou un groupe aryle, substitué ou non), iso-urée, dicyclohexyliso-urée, et $-OR_2$ (R_2 étant un groupe alkyle
30 ayant de 1 à 3 atomes de carbone), dans un milieu solvant approprié pour réaliser la liaison amide.

9. Composition pharmaceutique ayant notamment des activités anti-inflammatoire, analgésique et antipyrétique, caractérisée en ce qu'elle contient à titre de principe
35 actif un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, associé à des excipients et/ou d'autres principes actifs pharmaceutiques acceptables.

10. Composition pharmaceutique selon la revendication 9, caractérisée en ce qu'elle comporte le principe actif sous forme appropriée à l'administration orale, parentérale, rectale ou topique.