

Brevet N° 8208
 du 15 janvier 1980
 Titre délivré : 23 JAN 1980

GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG



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

Demande de Brevet d'Invention

I. Requête

La société dite: PEIZER CORPORATION, Calle 15 $\frac{1}{2}$, Avenida Santa Isabel, (1)
à COLON, République de Panama, ayant un établissement commercial à:
102 Rue Leon Theodor, à 1090 BRUXELLES, Belgique, représentée par (2)
Monsieur Jacques de Moysar, agissant en qualité de mandataire
dépose ce quinze janvier 1980 quatre-vingt (3)
à 15 heures, au Ministère de l'Économie Nationale et des Classes Moyennes, à Luxembourg :
 1. la présente requête pour l'obtention d'un brevet d'invention concernant :
"N-benzylimidazoles inhibiteurs sélectifs de thromboxane- (4)
synthétase, leur procédé de production et compositions
pharmaceutiques les contenant".

déclare, en assumant la responsabilité de cette déclaration, que l'(es) inventeur(s) est (sont) :
 1.- Peter Edward CROSS, 21 Cherry Avenue, à CANTERBURY, (5)
Kent, Grande-Bretagne
 2.- Roger Peter DICKINSON, 6 Kingston Close, River, Dover,
Kent, Grande-Bretagne

2. la délégation de pouvoir, datée de SANDWICH, Kent le 30 novembre 1979
 3. la description en langue française de l'invention en deux exemplaires ;
 4. // planches de dessin, en deux exemplaires ;
 5. la quittance des taxes versées au Bureau de l'Enregistrement à Luxembourg.

le 15 janvier 1980

revendique pour la susdite demande de brevet la priorité d'une (des) demande(s) de
 (6) brevet déposée(s) en (7) Grande-Bretagne
 le 19 janvier 1979 (No. 79.02114) (8)

au nom de PEIZER LIMITED (9)
élu domicile pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg
35, Bd. Royal (10)

sollicite la délivrance d'un brevet d'invention pour l'objet décrit et représenté dans les annexes
 susmentionnées, — avec ajournement de cette délivrance à // mois.

Le mandataire

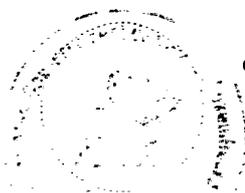
II. Procès-verbal de Dépôt

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

15 janvier 1980

à 15 heures

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



A 6967

(1) Nom, prénom, firme, adresse — (2) si par mandat représenté par un agissant en qualité de mandataire — (3) date du
 dépôt en toutes lettres — (4) titre de l'invention — (5) noms et adresses — (6) brevet certifié d'addition, modèle d'utilité
 — (7) pays — (8) date — (9) déposant originaire — (10) adresse — (11) à 11 ou 18 mois.

Brevet N° **8208**
 du 15 janvier 1980
 Titre délivré :

GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG



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

Demande de Brevet d'Invention

I. Requête

La société dite: PFIZER CORPORATION, Calle 15 $\frac{1}{2}$, Avenida Santa Isabel, (1)
à COLON, République de Panama, ayant un établissement commercial à:
102 Rue Leon Theodor, à 1090 BRUXELLES, Belgique, représentée par (2)
Monsieur Jacques de Muyser, agissant en qualité de mandataire
dépose ce quinze janvier 1980 quatre-vingt (3)
 à 15 heures, au Ministère de l'Économie Nationale et des Classes Moyennes, à Luxembourg :
 1. la présente requête pour l'obtention d'un brevet d'invention concernant : (4)
"N-benzylimidazoles inhibiteurs sélectifs de thromboxane-
synthétase, leur procédé de production et compositions
pharmaceutiques les contenant".

déclare, en assumant la responsabilité de cette déclaration, que l'(es) inventeur(s) est (sont) :
 1.- Peter Edward CROSS, 21 Cherry Avenue, à CANTERBURY, (5)
Kent, Grande-Bretagne
 2.- Roger Peter DICKINSON, 6 Kingston Close, River, Dover,
Kent, Grande-Bretagne

2. la délégation de pouvoir, datée de SANDWICH, Kent le 30 novembre 1979
 3. la description en langue française de l'invention en deux exemplaires ;
 4. // planches de dessin, en deux exemplaires ;
 5. la quittance des taxes versées au Bureau de l'Enregistrement à Luxembourg,

le 15 janvier 1980
revendique pour la susdite demande de brevet la priorité d'une (des) demande(s) de (6)
brevet déposée(s) en (7) Grande-Bretagne
 le 19 janvier 1979 (No. 79.02114) (8)

au nom de PFIZER LIMITED (9)
élit domicile pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg (10)
35, bld. Royal

sollicite la délivrance d'un brevet d'invention pour l'objet décrit et représenté dans les annexes
 susmentionnées, — avec ajournement de cette délivrance à // mois.

Le mandataire

II. Procès-verbal de Dépôt

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

15 janvier 1980

à 15 heures

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



A 5007

(1) Nom, prénom, firme, adresse — (2) s'il y a lieu, représenté par ... agissant en qualité de mandataire — (3) date du
 dépôt en toutes lettres — (4) titre de l'invention — (5) noms et adresses — (6) brevet, certificat d'addition, mode de nouveauté
 — (7) pays — (8) date — (9) déposant originaire — (10) adresse — (11) 6, 12 ou 18 mois.

C07D
 A61K

REVENDICATION DE LA PRIORITE

de la demande de brevet / *du modèle d'utilité* /

En GRANDE-BRETAGNE

Du 19 JANVIER 1979

Mémoire Descriptif

déposé à l'appui d'une demande de

BREVET D'INVENTION

au

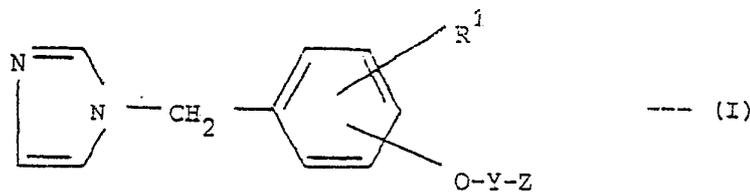
Luxembourg

au nom de : PFIZER CORPORATION

pour : "N-benzylimidazoles inhibiteurs sélectifs de thromboxanne-synthétase, leur procédé de production et compositions pharmaceutiques les contenant".

La présente invention concerne certains dérivés d'imidazole, en particulier une série de N-benzylimidazoles substitués dans le noyau phénylique avec des groupements acides et polaires. Ces composés sont capables d'inhiber sélectivement l'action de l'enzyme appelé thromboxane-synthétase sans inhiber notablement l'action de la prostacycline-synthétase ou de la cyclo-oxygénase. Ces composés peuvent donc être utiles par exemple dans le traitement de la thrombose, de l'ischémie cardiaque, de l'apoplexie, de l'attaque ischémique transitoire, de la migraine et des complications vasculaires du diabète.

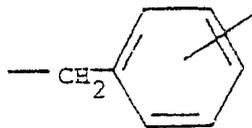
L'invention propose des composés de formule générale :



(dans laquelle

R^1 est un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur en C_1 à C_4 , un groupe alkoxy inférieur en C_1 à C_4 ou un halogène,

Y est un groupe $(CH_2)_n$ dans lequel n est un nombre entier ayant une valeur de 1 à 4, ou un groupe de formule :



Z est un groupe CO_2R^2 , $CONHR^3$, $CON(R^4)_2$, CN ou tétrazolyle,

R^2 est un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur en C_1 à C_4 ,

R^3 est un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur en C_1 à C_4 ou un groupe alcanoyle inférieur en C_2 à C_4 , chacun des groupes R^4 est un groupe alkyle inférieur en C_1 à C_4 ou les deux groupes R^4 forment avec l'atome d'azote auquel ils sont attachés un groupe pyrrolidino ou pipéridino),

les sels d'addition d'acides acceptables du point de vue pharmaceutique et les bioprécurseurs de ces composés.

L'invention concerne aussi un procédé d'inhibition de l'action de la thromboxanne-synthétase chez un animal ou un être humain, sans inhibition notable de l'action de la prostacycline-synthétase ou de la cyclo-oxygénase, procédé qui consiste à administrer à l'animal ou à l'être humain une quantité efficace d'un composé de formule (I) ou d'un sel acceptable du point de vue pharmaceutique de ce composé, ou une composition pharmaceutique contenant un tel composé ou son sel en association avec un diluant ou véhicule acceptable du point de vue pharmaceutique.

L'invention concerne en outre un composé de formule (I) ou un sel acceptable du point de vue pharmaceutique de ce composé ou une composition pharmaceutique qui contient un tel composé ou son sel en association avec un diluant ou véhicule acceptable du point de vue pharmaceutique, destiné à être utilisé dans le traitement d'un animal ou d'un être humain pour inhiber l'action de l'enzyme appelé thromboxanne-synthétase sans inhibition notable de l'action des enzymes appelés prostacycline-synthétase ou cyclo-oxygénase.

L'invention concerne aussi une composition pharmaceutique contenant un composé de formule (I) ou un sel acceptable du point de vue pharmaceutique de ce composé, en association avec un diluant ou véhicule acceptable du point de vue pharmaceutique.

L'invention concerne en outre des bioprécurseurs acceptables du point de vue pharmaceutique de composés de formule (I). Aux fins du présent mémoire, l'expression "bioprécurseur acceptable du point de vue pharmaceutique" d'un composé de formule (I) désigne un composé de formule structurale différente de celle des composés de formule (I) mais qui, néanmoins, par administration à un animal ou à un être humain, est converti dans l'organisme du patient en un composé de formule (I).

Des sels d'addition d'acides acceptables du point de vue pharmaceutique des composés de l'invention sont des sels d'acides renfermant des anions acceptables du point de vue pharmaceutique, par exemple chlorhydrate, bromhydrate, sulfate, bisulfate, phosphate, phosphate acide, acétate, maléate, fumarate, lactate, tartrate, citrate, gluconate, succinate et paratoluène-sulfonate.

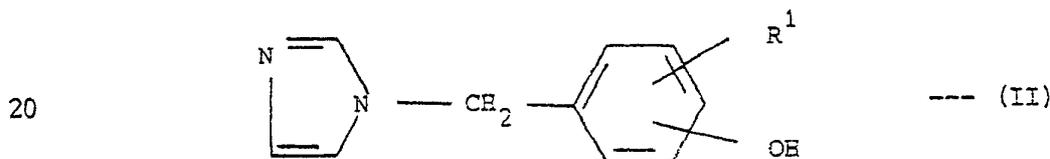
Dans le présent mémoire, le terme "halogène" désigne le fluor, le chlore, le brome ou l'iode. Des groupes alkyle ou alkoxy ayant au moins trois atomes de carbone et des groupes alcanoyle ayant quatre atomes de carbone peuvent être des groupes à chaîne droite ou ramifiée.

Des composés appréciés conformes à l'invention comprennent ceux dans lesquels R^1 est un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle et Z est un groupe CO_2H ou $CONH_2$. Dans un groupe apprécié de composés, Y est une chaîne alkylénique en C_1 à C_3 , en particulier un groupe méthylène. Dans un autre groupe apprécié de composés, Y est un groupe benzyle, notamment un groupe benzyle substitué en position 4.

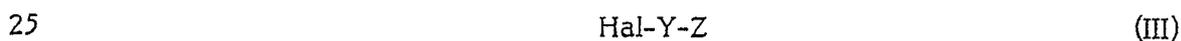
Des composés particulièrement appréciés sont les suivants :

- acide 2-(1-imidazolylméthyl)-4-méthylphénoxy-acétique,
- 4-[2-(1-imidazolylméthyl)-4-méthylphénoxy]-butyramide,
- acide 4-[2-(1-imidazolylméthyl)-4-méthylphénoxyméthyl]-benzoïque,
- acide 4-(1-imidazolylméthyl)-phénoxy-acétique
- 4-(1-imidazolylméthyl)-phénoxy-acétamide, et
- acide 3-(1-imidazolylméthyl)-phénoxy-acétique.

Les composés de l'invention peuvent être préparés par plusieurs procédés différents. Dans l'un de ces procédés, conformément à l'invention, les composés de formule (I) peuvent être préparés à partir d'un phénol de formule :



(dans laquelle R^1 a la définition donnée ci-dessus) par réaction d'abord avec un hydrure de métal alcalin, puis avec un halogénure de formule :



(dans laquelle Y et Z ont les définitions données ci-dessus et Hal désigne le chlore, le brome ou l'iode).

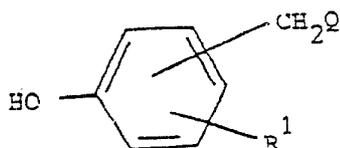
On conduit avantageusement la réaction en ajoutant un équivalent de l'hydrure de métal alcalin, par exemple l'hydrure de sodium, à une solution du phénol (II) dans un solvant organique inerte anhydre tel que le N,N-diméthylformamide. L'hydrure est avantageusement utilisé sous la forme d'une dispersion dans une huile minérale. Le mélange réactionnel est agité à la température ambiante et la réaction initiale est en général achevée en une ou deux heures. Si la réaction est lente, le mélange réactionnel peut toutefois être chauffé par exemple à $100^\circ C$ pendant une période supplémentaire de 30 à 60 minutes pour assurer que la totalité de l'hydrure de sodium ait réagi et que le dégagement d'hydrogène ait cessé.

La solution est refroidie et l'halogénure (III) est ajouté de préférence en une quantité d'un équivalent ou en léger excès (par exemple 10 %). On peut laisser la réaction s'accomplir à la température ambiante, mais il est parfois avantageux de chauffer le mélange réactionnel, par exemple à 100°C, pour accélérer la réaction. Le temps nécessaire pour que la réaction soit sensiblement totale dépend naturellement des conditions précises et de la température utilisées ainsi que de la nature des corps réactionnels. Toutefois, on a découvert que même avec les composés les moins réactifs, une période de 9 heures à 100°C est généralement suffisante pour assurer que la réaction soit sensiblement achevée. Le produit réactionnel est traité d'une manière classique, par exemple par élimination du solvant sous vide ou en versant le mélange réactionnel dans l'eau pour précipiter le produit. Le produit brut est purifié par extraction au solvant, puis lavage et on peut encore le purifier le cas échéant par cristallisation ou chromatographie.

Naturellement, certains des groupes Z peuvent être obtenus par des réactions de transformation chimique et ces possibilités sont bien connues de l'homme de l'art. Ainsi, par exemple, les composés de formule (I) dans laquelle Z est un groupe carboxyle peuvent être obtenus par hydrolyse des esters correspondants dans lesquels Z est un groupe CO_2R^2 et R^2 est un radical alkyle inférieur. A titre de variante, le traitement des esters avec l'ammoniac donne les amides dans lesquels Z est un groupe CONH_2 . Les amides peuvent, à titre de variante, être préparés par hydrolyse du composé de formule (I), dans laquelle Z est un groupe cyano, en utilisant l'acide chlorhydrique concentré ou, dans le cas de nitriles aromatiques, le peroxyde d'hydrogène en milieu alcalin. Une hydrolyse acide des nitriles peut aussi être utilisée en vue d'obtenir les acides correspondants dans lesquels Z est un groupe carboxyle. Les acides peuvent encore être convertis en divers dérivés par des procédés classiques ; ainsi, la formation du chlorure d'acide, par exemple par réaction avec le chlorure de thionyle, suivie d'une réaction avec l'ammoniac ou avec une alkylamine à radical alkyle inférieur en C_1 à C_4 , donne des composés dans lesquels Z est un groupe CONHR^3 et R^3 est un atome d'hydrogène ou respectivement un radical alkyle inférieur, ou bien, à titre de variante, la réaction du chlorure d'acide avec une di-(alkyle inférieur)-amine ou avec la pyrrolidine ou la pipéridine donne des composés dans lesquels Z est un groupe $\text{CON}(\text{R}^4)_2$. Là encore, on peut faire réagir l'acide avec le N,N-carbonyldiimidazole, puis faire réagir le produit d'addition avec une alkylamine inférieure ou un amide pour obtenir des produits substitués sur l'atome d'azote du groupe amido.

Des composés dans lesquels Z est un groupe tétrazolyle sont préparés à partir du dérivé cyano par réaction avec l'azoture de sodium et le chlorure d'ammonium. Toutes ces réactions sont très classiques et les conditions de leur mise en œuvre sont bien connues de l'homme de l'art.

Les substances de départ de formule (II) sont des composés généralement connus que l'on peut obtenir par des procédés classiques. Ainsi, on peut les préparer à partir d'un phénol de formule :



(dans laquelle R¹ a la définition donnée ci-dessus et Q est un groupe partant, par exemple un groupe diméthylamino ou un atome d'halogène) par réaction avec l'imidazole ou, dans le cas des méthahydroxybenzimidazoles, par réaction avec le sel de sodium préparé en faisant réagir l'imidazole avec l'hydruure de sodium.

On a trouvé que les composés de formule (I) inhibent sélectivement l'action de l'enzyme appelé thromboxanne-synthétase sans affecter notablement l'action de la prostacycline-synthétase ou de la cyclo-oxygénase. Ainsi, ces composés sont intéressants à utiliser dans le traitement de divers états cliniques qui sont caractérisés par un déséquilibre entre la prostacycline et le thromboxanne A₂. Pour les raisons données ci-dessous, ces états cliniques peuvent être la thrombose, l'ischémie cardiaque, l'apoplexie, l'attaque ischémique transitoire, la migraine et les complications vasculaires du diabète.

Des travaux de recherche ont permis d'établir que dans la plupart des tissus, le principal produit du métabolisme de l'acide arachidonique est l'une de deux substances instables, à savoir le thromboxanne A₂ (TxA₂) ou la prostacycline (PGI₂) (voir "Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.", 1975, 72, 2994, "Nature", 1976, 263, 663, "Prostaglandins", 1976, 12, 897). Dans la plupart des cas, les prostaglandines PGE₂, PGF₂ et PGD₂ sont des sous-produits relativement secondaires de ce mode de biosynthèse. La découverte du thromboxanne A₂ et de la prostacycline a considérablement élargi les connaissances de l'homéostasie vasculaire, la prostacycline par exemple étant un puissant vasodilatateur et inhibiteur de l'agrégation des plaquettes et, sous ce dernier rapport, il s'agit de la substance endogène la plus puissante que l'on ait découverte jusqu'à présent. La prostacycline-synthétase a son siège dans la

couche endothéliale des vaisseaux, et elle puise ses ressources dans des endoperoxydes libérés par les plaquettes sanguines au contact de la paroi vasculaire. La prostacycline ainsi produite est importante pour prévenir le dépôt des plaquettes sur les parois des vaisseaux ("Prostaglandins", 1976, 12, 685, "Science" 1976, 17, "Nature", 1978, 273, 765).

La synthèse du thromboxane A_2 résulte de l'action de l'enzyme appelé thromboxane-synthétase qui est situé, par exemple, dans les plaquettes sanguines. Le thromboxane A_2 est un puissant vasoconstricteur qui favorise également l'agrégation. Ses actions sont ainsi en opposition directe avec celles de la prostacycline. Si, pour une raison quelconque, la formation de prostacycline par les vaisseaux est perturbée, les endoperoxydes produits par les plaquettes au contact de la paroi des vaisseaux sont convertis en thromboxane, mais ils ne sont pas transformés effectivement en prostacycline ("Lancet", 1977, 18, "Prostaglandins", 1978, 13, 3). Une modification de l'équilibre prostacycline/thromboxane en faveur de cette dernière substance pourrait entraîner une agrégation des plaquettes, un angiospasmе ("Lancet", 1977, 479, "Science", 1976, 1135, "Amer. J. Cardiology", 1978, 41, 787) et une élévation de la sensibilité à l'athérombose ("Lancet" (i), 1977, 1216). Il est également connu que dans l'athérombose expérimentale, la production de prostacycline est supprimée et que la production de thromboxane A_2 est favorisée ("Prostaglandins", 1977, 14, 1025 et 1035). Ainsi, le thromboxane A_2 a été impliqué comme agent responsable de l'angine de poitrine, de l'infarctus du myocarde, de la mort par arrêt brusque du cœur et de l'apoplexie ("Thromb. Haemostasis", 1977, 38, 132). Des études effectuées sur des lapins ont montré que des variations de l'électrocardiogramme typiques de ces conditions sont produites lorsque du thromboxane A_2 fraîchement préparé est injecté directement dans le cœur de l'animal ("Biochem. Aspects of Prostaglandins and Thromboxanes", éditions N. Kharasch et J. Fried, Academic Press, 1977, page 189). Cette technique est considérée comme représentant un modèle remarquable, appliqué à l'animal, des crises cardiaques de patients coronariens et elle a été utilisée pour démontrer que l'administration d'un composé supposé apte à antagoniser les effets du thromboxane A_2 protège les lapins des conséquences nuisibles de l'injection du thromboxane A_2 .

Un déséquilibre du rapport PGI_2/TxA_2 est également considéré comme étant un facteur qui contribue à la migraine. La migraine est une céphalée associée avec des variations du flux sanguin intracérébral et extracérébral, en particulier avec une réduction pré-céphalalgique du flux sanguin cérébral, suivie d'une dilatation dans les deux régions vasculaires au cours de la phase céphalalgique.

Avant le développement de la céphalée, les taux sanguins de 5-hydroxytryptamine sont élevés, et cela laisse à supposer l'apparition d'une agrégation in vivo et la libération de l'amine des réserves plaquettaires. Il est connu que les plaquettes sanguines de patients souffrant de migraine ont plus
 5 tendance à l'agrégation que les plaquettes d'individus normaux (voir "J. Clin. Pathol.", 1971, 24, 250, "J. Headache", 1977, 17, 101). En outre, on a maintenant admis qu'une anomalie de la fonction des plaquettes constitue non seulement un facteur dominant dans la pathogénèse des crises de migraine, mais représente en fait leur cause principale ("Lancet" (i), 1978, 501). Par
 10 conséquent, un médicament qui modifie sélectivement la fonction des plaquettes pour inhiber la formation de thromboxane A_2 pourrait être considérablement bénéfique dans le traitement de la migraine.

Des anomalies du comportement plaquettaire ont été observées chez des patients atteints de diabète sucré (voir "Metabolism", 1979, 28, 394 ;
 15 "Lancet", 1978 (i) 235). Il est connu que des patients diabétiques sont particulièrement exposés à des complications microvasculaires, à l'athérosclérose et à la thrombose, et une hyperréactivité plaquettaire a été suggérée comme cause de cette angiopathie. Les plaquettes des diabétiques produisent des quantités élevées de TxB_2 et de dialdéhyde malonique (Symposium sur le
 20 thème "Diabetes and Thrombosis - Implications for Therapy", Leeds, Grande-Bretagne, avril 1979). De même, il a été démontré que chez des rats atteints d'un diabète expérimental, la production vasculaire de prostacycline est altérée et que la synthèse de TxA_2 par les plaquettes est élevée (quatrième conférence internationale sur les prostaglandines, Washington, D.C., mai
 25 1979). Ainsi, le déséquilibre entre la prostacycline et le TxA_2 est considéré comme la cause responsable des complications microvasculaires du diabète. Un inhibiteur de TxA_2 -synthétase pourrait par conséquent trouver une utilité clinique pour prévenir ces complications vasculaires.

L'aspirine et la plupart des autres médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiques inhibent l'enzyme appelé cyclo-oxygénase. L'effet de
 30 cette inhibition est de réduire la production des endoperoxydes PGG_2/H_2 et, se faisant, de réduire à la fois les taux de prostacycline et de thromboxane A_2 . L'aspirine et les médicaments du même genre ont été évalués cliniquement en ce qui concerne leur aptitude à prévenir l'apoplexie et les crises cardiaques
 35 ("New England and J. Med.", 1978, 299, 53, "B.M.J.", 1978, 1188, "Stroke", 1977, 8, 301).

Bien que certains résultats encourageants aient été obtenus avec ces médicaments, un composé capable d'inhiber spécifiquement la formation

du thromboxanne A_2 en laissant inaltérée la biosynthèse de la prostacycline présenterait davantage d'intérêt dans ces conditions cliniques ("Lancet", (ii), 1978, 780).

5 L'effet des composés de formule (I) sur l'enzyme appelé thromboxanne-synthétase et sur les enzymes appelés prostacycline-synthétase et cyclo-oxygénase, a été mesuré par les essais enzymatiques suivants, conduits in vitro :

1. Cyclo-oxygénase

10 On fait incuber des microsomes de vésicule séminale de bélier ("Biochemistry", 1971, 10, 2372) avec de l'acide arachidonique ($100 \mu M$, 1 minute à $22^\circ C$) pour la production de PGH_2 et on injecte des portions aliquotes du mélange réactionnel dans un courant de solution de Krebs au bicarbonate à $37^\circ C$ (contenant un mélange d'antagonistes ("Nature", 1978, 218, 1135) et d'indométhacine ("Brit. J. Pharmacol.", 1972, 45, 451) qui baigne une
15 bande découpée en hélice dans l'aorte d'un lapin ("Nature", 1969, 223, 29). On mesure l'aptitude d'un composé à inhiber l'enzyme en comparant les accroissements de tension isométrique produits par PGH_2 en l'absence du composé d'essai et après une pré-incubation de l'enzyme avec le composé d'essai pendant 5 minutes.

20 2. Prostacycline (PGI_2 synthétase)

On fait incuber des microsomes d'aorte de porcs ("Nature", 1976, 263, 663) pendant 30 secondes à $22^\circ C$ avec la substance PGH_2 produite comme indiqué en 1. et des portions aliquotes sont soumises à une épreuve biologique comme indiqué en 1. La production de PGI_2 est évaluée indirectement par
25 mesure de la réduction de la tension sous l'effet de PGH_2 (la substance PGI_2 elle-même ne produit pas de contraction de l'aorte). Cette réduction peut être totalement empêchée par une pré-incubation de l'enzyme avec l'inhibiteur de PGI_2 -synthétase, à savoir l'acide 15-hydroperoxy-arachidonique ("Prostaglandins", 1976, 12, 715). Le composé d'essai est ensuite soumis à une pré-
30 incubation avec l'enzyme pendant 5 minutes et son aptitude à empêcher la réduction de tension est mesurée.

3. Thromboxanne A_2 (TxA_2) synthétase

On fait incuber des microsomes de plaquettes humaines préalablement traités à l'indométhacine ("Science", 1976, 193, 163) pendant
35 2 minutes à $0^\circ C$ avec la substance PGH_2 produite comme indiqué en 1. et on utilise des portions aliquotes du mélange réactionnel pour baigner deux hélices découpées dans une aorte de lapin, séparées par un enroulement temporisé (2 minutes). La présence de ce dernier est nécessaire pour permettre la

décroissance sélective du thromboxanne A₂ plus instable ("Proc. Nat. Acad. Sci.", 1975, 72, 2994) de manière à permettre ainsi la mesure séparée de l'accroissement de tension isométrique dû au TxA₂ formé et au PGH₂ restant. Le composé d'essai est soumis à une pré-incubation avec l'enzyme pendant 5 minutes et son aptitude à inhiber l'enzyme appelé thromboxanne-synthétase est mesurée sous la forme de sa réduction de la composante due à TxA₂ dans la tension isométrique.

Des composés de l'invention, qui ont été testés de la sorte, se sont montrés capables d'inhiber sélectivement l'enzyme appelé thromboxanne-synthétase. Les résultats de ces tests sont reproduits sur le tableau suivant, qui indique la concentration molaire de chaque composé qui provoque une variation de 50 % de l'effet de l'enzyme correspondant sur la tension isométrique, c'est-à-dire une inhibition de 50 % de l'action de cet enzyme.

Concentration molaire provoquant une inhibition de 50 % de l'enzyme :

Exemple	(1) Thromboxanne-synthétase	(2) Cyclo-oxygénase	(3) Prostacycline-synthétase
2	$8,2 \times 10^{-9}$	10^{-4}	10^{-4}
4	$2,4 \times 10^{-9}$	10^{-4}	
5	$4,7 \times 10^{-8}$	10^{-4}	
7	$1,0 \times 10^{-11}$		
8	$4,6 \times 10^{-8}$		10^{-4}
24	$4,5 \times 10^{-9}$		

Les composés des exemples 4, 5 et 8 ont aussi été administrés à des rats à des doses s'élevant à 20 mg/kg par voie intraveineuse; aucun effet secondaire aigu n'a été observé.

Les résultats donnés sur ce tableau montrent que tous les composés testés ont provoqué une inhibition de 50 % de la thromboxanne-synthétase à une concentration molaire de $1,0 \times 10^{-5}$ ou moins, et que plusieurs ont provoqué une inhibition à 50 % à des concentrations de 10^{-8} ou moins.

Parmi les composés soumis au test d'inhibition de la cyclo-oxygénase, aucun n'a produit une inhibition à 50 % à une concentration molaire de 10^{-4} ou moins, leur aptitude à inhiber cet enzyme étant au moins 2 100 fois inférieure à leur aptitude à inhiber l'enzyme appelé thromboxanne-synthétase.

Parmi les composés soumis au test d'inhibition de la prostacycline-synthétase, aucun n'a provoqué une inhibition à 50 % à une concentration molaire moins de 2 000 fois supérieure à celle à laquelle ils provoquent une inhibition à 50 % de la thromboxanne-synthétase, c'est-à-dire qu'ils sont

tous au moins 2 000 fois plus puissants comme inhibiteurs de thromboxane-synthétase que comme inhibiteurs de prostacycline-synthétase.

On peut considérer que tous les composés de l'invention testés de cette façon doivent donner des résultats du même ordre de grandeur que ceux qui ont déjà été testés.

Outre l'essai décrit ci-dessus, une épreuve in vitro de mesure de l'inhibition de l'agrégation des plaquettes sanguines humaines a été décrite et cette épreuve doit permettre de prédire cliniquement une efficacité anti-thrombotique ("Lancet", (ii), 1974, 1223; "J. Exp. Med.", 1967, 126, 171). L'aspirine et la sulfinpyrazone qui constituent deux agents cliniquement efficaces sont douées d'activité inhibitrice in vitro contre divers agents produisant une agrégation dans ce test.

Plusieurs tests in vivo portant sur des animaux de laboratoire ont aussi été décrits en vue d'évaluer des médicaments anti-thrombotiques potentiels. L'injection intraveineuse d'acide arachidonique provoque la mort de lapins en produisant une agglutination des plaquettes et une embolisation dans les poumons. Là encore, les deux substances cliniquement efficaces, à savoir l'aspirine ("Agents and Actions", 1977, 1, 481) et la sulfinpyrazone ("Pharmacology", 1976, 14, 522) protègent le lapin de l'effet mortel de l'injection. Il a été montré également que la sulfinpyrazone empêche l'agrégation des plaquettes dans une boucle extracorporelle de l'aorte abdominale de rats in vivo ("Thromb. Diathes. Haem.", 1973, 30, 138).

Les composés peuvent être administrés oralement sous la forme de comprimés ou de capsules qui en contiennent une dose unitaire, en association avec des excipients tels que l'amidon de maïs, le carbonate de calcium, le phosphate dicalcique, l'acide alginique, le lactose, le stéarate de magnésium, le produit de marque déposée "Primogel", ou le talc. Les comprimés sont habituellement préparés par granulation des ingrédients ensemble puis compression du mélange résultant pour former des comprimés de diamètre désiré. Des capsules sont ordinairement préparées par granulation des ingrédients ensemble, puis introduction du mélange dans des capsules en gélatine dure de diamètre convenablement choisi pour contenir les ingrédients.

Les composés peuvent aussi être administrés par voie parentérale, par exemple par injection intramusculaire, intraveineuse ou sous-cutanée. Pour l'administration parentérale, on les utilise de la meilleure façon sous la forme d'une solution aqueuse stérile qui peut contenir d'autres corps dissous tels que des substances toniques et des substances ajustant le pH. Les composés peuvent être ajoutés à de l'eau distillée et le pH peut être ajusté à

une valeur de 3 à 6 en utilisant un acide tel que l'acide citrique, lactique ou chlorhydrique. On peut ajouter des quantités suffisantes de corps dissous tels que dextrose ou chlorure de sodium pour rendre la solution isotonique. La solution résultante peut ensuite être stérilisée et chargée dans des ampoules stériles en verre, de dimensions convenablement choisies pour contenir le volume désiré de solution. Les composés de l'invention peuvent aussi être administrés par infusion d'une formulation parentérale dans une veine, comme décrit ci-dessus.

Pour l'administration orale à des patients humains, on considère que la posologie quotidienne d'un composé de l'invention peut aller de 0,1 à 20 mg/kg/jour pour un patient adulte de poids moyen (70 kg). Pour une administration parentérale, on considère que la posologie quotidienne d'un composé de formule (I) peut aller de 0,01 à 0,5 mg/kg/jour pour un patient adulte de poids moyen. Ainsi, des comprimés ou capsules peuvent contenir en général 5 à 150 mg du composé actif pour l'administration orale jusqu'à trois fois par jour. Des unités posologiques pour l'administration parentérale doivent pouvoir contenir 0,5 à 35 mg de composé actif. Une fiole ou ampoule normale pourrait être une fiole ou ampoule de 10 ml contenant 5 mg du composé actif dans 6 à 10 ml de solution.

Naturellement, il y a lieu de remarquer que le médecin est toujours à même de déterminer la posologie réelle qui est la mieux adaptée à l'individu et qui varie avec l'âge, le poids et la réaction du patient. Les posologies indiquées ci-dessus sont des exemples qui correspondent au patient moyen et il peut naturellement exister des cas individuels qui nécessitent des plages posologiques plus hautes ou plus faibles.

La préparation des nouveaux composés de l'invention est illustrée par les exemples suivants :

EXEMPLE 1

(A) 1-(2-hydroxy-5-méthyl)-benzylimidazole

On chauffe au reflux pendant 3 heures puis on laisse refroidir une solution de 4,95 g de 2-diméthylamino-éthyl-4-méthylphénol et de 2,04 g d'imidazole dans 30 ml de xylène. On sépare la substance solide par filtration et on la fait cristalliser dans de l'acétate d'éthyle pour obtenir 4,36 g de 1-(2-hydroxy-5-méthyl)-benzylimidazole fondant à 166-167°C.

<u>Analyse :</u>	<u>C, %</u>	<u>H, %</u>	<u>N, %</u>
calculé pour $C_{11}H_{12}N_2O$	70,19	6,43	14,89
trouvé	70,19	6,50	14,94

(B) Ester éthylique d'acide 2-(1-imidazolyméthyl)-4-méthylphénoxy-acétique

On dissout 5,64 g de (2-hydroxy-5-méthyl)-benzimidazole dans 50 ml de N,N-diméthylformamide anhydre et on ajoute de l'hydrure de sodium (1,50 g, dispersion à 50 % dans l'huile minérale). On agite le mélange à la température ambiante pendant une heure, puis on y ajoute en 10 minutes 5,04 g de bromacétate d'éthyle. On agite le mélange à la température ambiante pendant 2 heures, puis on le laisse reposer pendant environ 18 heures avant de le verser dans l'eau. On extrait le mélange résultant avec deux fois 150 ml de chloroforme et on lave correctement les extraits chloroformiques rassemblés avec de l'eau, puis on les déshydrate sur du sulfate de sodium. On évapore le solvant et on triture le résidu avec de l'éther de pétrole bouillant à 60-80°C pour obtenir 5,3 g d'une substance solide qu'on fait cristalliser deux fois dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'éther de pétrole bouillant à 60-80°C, ce qui donne l'ester éthylique d'acide 2-(1-imidazolyméthyl)-4-méthylphénoxy-acétique fondant à 86-88°C.

<u>Analyse :</u>	<u>C, %</u>	<u>H, %</u>	<u>N, %</u>
calculé pour $C_{15}H_{13}N_2O_3$	65,67	6,61	10,21
trouvé	65,36	6,63	10,15.

EXEMPLE 2Chlorhydrate hémi-hydraté d'acide 2-(1-imidazolyméthyl)-4-méthylphénoxy-acétique

On agite à la température ambiante pendant environ 18 heures un mélange de 1,0 g d'ester éthylique d'acide 2-(1-imidazolyméthyl)-4-méthylphénoxy-acétique et de 10 ml de solution d'hydroxyde de sodium 2,5N. On acidifie la solution avec de l'acide chlorhydrique dilué et on l'évapore. On extrait le résidu avec deux fois 50 ml d'éthanol bouillant et on évapore les extraits pour obtenir une substance solide qu'on fait cristalliser dans un mélange d'éthanol et d'éther, ce qui donne 0,50 g de chlorhydrate hémi-hydraté d'acide 2-(1-imidazolyméthyl)-4-méthylphénoxy-acétique fondant à 198-201°C.

<u>Analyse :</u>	<u>C, %</u>	<u>H, %</u>	<u>N, %</u>
calculé pour $C_{13}H_{14}N_2O_3 \cdot HCl \cdot \frac{1}{2}H_2O$	53,52	5,53	9,60
trouvé	53,69	5,26	9,45.

EXEMPLE 3Chlorhydrate d'ester éthylique d'acide 4-[2-(1-imidazolylméthyl)-4-méthylphénoxy]-butyrique

5 On prépare ce composé de la manière décrite dans l'exemple 1 (B), en utilisant le 4-bromobutyrate d'éthyle à la place du bromacétate et une quantité catalytique d'iodure de potassium. Le chlorhydrate a un point de fusion de 101-103°C (après recristallisation dans l'acétate d'éthyle).

	<u>Analyse :</u>	<u>C, %</u>	<u>H, %</u>	<u>N, %</u>
	calculé pour $C_{17}H_{22}N_2O_3 \cdot HCl$	60,35	6,79	8,27
10	trouvé	59,87	6,84	8,17.

EXEMPLE 44-[2-(1-imidazolylméthyl)-4-méthylphénoxy]-butyramide

15 On agite pendant 6 heures un mélange de 1,0 g d'ester éthylique d'acide 4-[2-(1-imidazolylméthyl)-4-méthylphénoxy]-butyrique et d'une solution d'ammoniac de densité égale à 0,880 et on laisse reposer le mélange pendant encore 36 heures. On sépare la matière solide par filtration et on la fait cristalliser dans l'eau pour obtenir 0,30 g de 4-[2-(1-imidazolylméthyl)-4-méthylphénoxy]-butyramide fondant à 114-116°C.

	<u>Analyse :</u>	<u>C, %</u>	<u>H, %</u>	<u>N, %</u>
	calculé pour $C_{15}H_{19}N_3O_2$	65,91	7,01	15,37
20	trouvé	65,31	7,23	15,13.

EXEMPLE 5Acide 4-[2-(1-imidazolylméthyl)-4-méthylphénoxy]-benzoïque

25 En traitant le (2-hydroxy-5-méthyl)-benzylimidazole avec le (4-bromométhyl)-benzoate d'éthyle par le procédé décrit en (B) dans l'exemple 1, on obtient l'ester éthylique d'acide 4-[2-(1-imidazolylméthyl)-4-phénoxy]-benzoïque. On traite une solution de 4,17 g de l'ester dans 40 ml d'éthanol avec
30 une solution de 2,0 g d'hydroxyde de sodium dans 80 ml d'eau. On chauffe la solution au reflux pendant 1 heure, puis on la laisse reposer à la température ambiante pendant 18 heures. On évapore la solution à environ la moitié de son volume et on la rend tout juste acide avec de l'acide acétique. On sépare le précipité par filtration, on le lave à l'eau et on le fait cristalliser dans
35 l'éthanol pour obtenir 2,33 g d'acide 4-[2-(1-imidazolylméthyl)-4-méthylphénoxy]-benzoïque fondant à 220-221°C.

	<u>Analyse :</u>	<u>C, %</u>	<u>H, %</u>	<u>N, %</u>
	calculé pour $C_{19}H_{18}N_2O_3$	70,78	5,63	8,69
	trouvé	70,34	5,57	8,59.

EXEMPLE 6Fumarate d'ester éthylique d'acide 4-(1-imidazolylméthyl)-phénoxy-acétique

On ajoute de l'hydrure de sodium (3,17 g de suspension à 50 % dans l'huile minérale) par portions à un mélange sous agitation de 11,50 g de 1-(4-hydroxybenzyl)-imidazole dans 100 ml de N,N-diméthylformamide anhydre à la température ambiante. On agite le mélange à la température ambiante pendant 10 minutes, puis on le chauffe à 100°C pendant 30 minutes. On le refroidit ensuite et on y ajoute goutte à goutte, en agitant, 11,04 g de bromacétate d'éthyle. On chauffe le mélange résultant au bain-marie bouillant pendant 9 heures, puis on le verse dans l'eau. On extrait le mélange au chloroforme et, après avoir rassemblé les extraits chloroformiques, on les lave correctement à l'eau et on les déshydrate sur du sulfate de sodium. L'évaporation du solvant donne une huile qu'on chromatographie sur du gel de silice. Par élution au chloroforme, on obtient tout d'abord un peu d'impureté et d'huile minérale, puis le produit pur. Les fractions contenant le produit sont rassemblées et évaporées en donnant 13,90 g d'une huile. On dissout une portion de l'huile dans l'éther et on traite la solution avec un excès de solution d'acide fumarique dans l'éther. On sépare la substance solide par filtration et on la fait cristalliser dans l'acétate d'éthyle pour obtenir le fumarate d'ester éthylique d'acide 4-(1-imidazolylméthyl)-phénoxy-acétique fondant à 99-101°C.

<u>Analyse :</u>	<u>C, %</u>	<u>H, %</u>	<u>N, %</u>
calculé pour $C_{14}H_{16}N_2O_3 \cdot C_4H_4O_4$	57,44	5,36	7,44
trouvé	57,16	5,29	7,40.

EXEMPLE 7Chlorhydrate d'acide 4-(1-imidazolylméthyl)-phénoxy-acétique

On chauffe à 100°C pendant 8 heures une solution de 6,0 g d'ester éthylique d'acide 4-(1-imidazolylméthyl)-phénoxy-acétique dans 10 ml d'acide chlorhydrique concentré, puis on évapore pour obtenir une huile qui se solidifie par trituration avec de l'acétate d'éthyle. On fait cristalliser deux fois la substance solide dans de l'acétonitrile aqueux pour obtenir 4,84 g de chlorhydrate d'acide 4-(1-imidazolylméthyl)-phénoxy-acétique fondant à 107-110°C.

<u>Analyse :</u>	<u>C, %</u>	<u>H, %</u>	<u>N, %</u>
calculé pour $C_{12}H_{12}N_2O_3 \cdot HCl \cdot H_2O$	50,28	5,23	9,77
trouvé	50,24	5,31	9,83.

EXEMPLE 84-(1-imidazolylméthyl)-phénoxy-acétamide

On chauffe au reflux pendant 2 heures puis on évapore une solution de 2,0 g d'ester éthylique d'acide 4-(1-imidazolylméthyl)-phénoxy-acétique dans 10 ml d'éthanol additionné d'une solution aqueuse concentrée d'ammoniac (densité 0,880). On fait cristalliser le résidu dans un mélange de méthanol et de 2-butanone pour obtenir 1,31 g de 4-(1-imidazolylméthyl)-phénoxy-acétamide fondant à 173-174°C.

Analyse :	C, %	H, %	N, %
calculé pour $C_{12}H_{13}N_3O_2$	62,32	5,67	18,17
trouvé	62,42	5,76	17,40.

EXEMPLE 9N-méthyl-4-(1-imidazolylméthyl)-phénoxy-acétamide

On laisse reposer pendant 24 heures une solution de 1,02 g d'ester éthylique d'acide 4-(1-imidazolylméthyl)-phénoxy-acétique dans de la méthylamine à 33 % dans l'éthanol. On évapore la solution et on fait cristalliser le résidu dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'éther de pétrole pour obtenir 0,61 g de N-méthyl-4-(1-imidazolylméthyl)-phénoxy-acétamide fondant à 124-125°C.

Analyse :	C, %	H, %	N, %
calculé pour $C_{13}H_{15}N_3O_2$	63,66	6,16	17,13
trouvé	63,44	6,21	17,25.

EXEMPLE 101-[4-(tétrazol-5-ylméthoxy)-benzyl]-imidazole

(A) On ajoute par portions de l'hydrure de sodium (1,92 g de dispersion à 50 % dans l'huile minérale) à une solution sous agitation de 7,08 g de 1-(4-hydroxybenzyl)-imidazole dans 100 ml de N,N-diméthylformamide anhydre à 0°C et on agite le mélange résultant à la température ambiante pendant 1 heure. On refroidit le mélange à 0°C et on y ajoute 2,96 g de chloracétonitrile en 2 minutes en agitant. On laisse reposer le mélange pendant environ 18 heures, puis on l'évapore. On dissout le résidu dans du chloroforme et on filtre le mélange. On évapore le filtrat et on chromatographie le résidu sur du gel de silice. Par élution au chloroforme, on obtient d'abord une huile minérale et une impureté, puis le produit pur. On obtient encore du produit pur en remplaçant l'éluant par un mélange de chloroforme et de méthanol à 9:1. Les fractions contenant le produit sont évaporées en donnant 5,2 g de 4-(1-imidazolylméthyl)-phénoxy-acétonitrile sous la forme d'une huile.

(B) Le nitrile (2,13 g), de l'azoture de sodium (3,25 g) et du chlorure d'ammonium (2,67 g) sont chauffés au bain-marie bouillant pendant 4 heures dans du N,N-diméthylformamide. La solution est ensuite évaporée à sec et quelques millilitres d'eau sont ajoutés au résidu. La substance solide est
5 recueillie par filtration et cristallisée dans de l'éthanol, ce qui donne 0,88 g de 1-[4-(tétrazol-5-ylméthoxy)-benzyl]-imidazole fondant à 189-191°C.

<u>Analyse :</u>	<u>C, %</u>	<u>H, %</u>	<u>N, %</u>
calculé pour $C_{12}H_{12}N_6O$	56,24	4,72	32,80
trouvé	56,04	4,73	33,05.

10

EXEMPLE 11

(A) 1-(4-hydroxy-3-méthoxy)-benzylimidazole

On chauffe à 160°C pendant 2 heures un mélange de 20,4 g d'imidazole et de 46,25 g d'alcool 4-hydroxy-3-méthoxybenzylique. On refroidit
15 le mélange résultant et on fait cristalliser le produit deux fois dans un mélange d'éthanol et d'éther de pétrole pour obtenir 48,7 g de 1-(4-hydroxy-3-méthoxy)-benzylimidazole fondant à 159-160°C.

<u>Analyse :</u>	<u>C, %</u>	<u>H, %</u>	<u>N, %</u>
calculé pour $C_{11}H_{12}N_2O_2$	64,69	5,90	13,67
trouvé	64,73	5,98	13,70

20

(B) Ester éthylique d'acide 4-(1-imidazolylméthyl)-2-méthoxyphénoxy-acétique

On ajoute par portions de l'hydrure de sodium (3,8 g d'une dispersion à 50 % dans l'huile minérale) à une solution sous agitation de 14,3 g
25 de 1-(4-hydroxy-3-méthoxy)-benzylimidazole dans 150 ml de N,N-diméthylformamide anhydre à 0°C. On agite le mélange à la température ambiante pendant une heure puis on le refroidit à 0°C. On ajoute en 5 minutes 11,69 g de bromacétate d'éthyle en agitant, puis on agite le mélange pendant 4 heures à la température ambiante. On ajoute quelques millilitres d'eau pour décomposer
30 l'hydrure de sodium en excès et on évapore le mélange. On chromatographie le résidu sur du gel de silice. Par élution avec du chloroforme, on obtient une huile minérale et un peu d'impureté. L'élution avec un mélange de chloroforme et d'éthanol à 20:1 donne une substance solide qu'on fait cristalliser dans un
35 mélange d'acétate d'éthyle et d'éther de pétrole et on obtient ainsi 9,02 g d'ester éthylique d'acide 4-(1-imidazolylméthyl)-2-méthoxyphénoxy-acétique fondant à 91°C.

<u>Analyse :</u>	<u>C, %</u>	<u>H, %</u>	<u>N, %</u>
calculé pour $C_{15}H_{18}N_2O_4$	62,05	6,25	9,65
trouvé	61,94	6,26	9,69.

EXEMPLE 124-(1-imidazolyméthyl)-2-méthoxyphénoxy-acétamide

5 Par traitement de l'ester éthylique d'acide 4-(1-imidazolyméthyl)-2-méthoxyphénoxy-acétique avec l'ammoniac comme décrit dans l'exemple 8, on obtient le 4-(1-imidazolyméthyl)-2-méthoxyphénoxy-acétamide fondant à 124-125°C (après cristallisation dans un mélange de chloroforme et d'éther de pétrole).

<u>Analyse :</u>	<u>C, %</u>	<u>H, %</u>	<u>N, %</u>
10 calculé pour $C_{13}H_{15}N_3O_3$	59,75	5,78	16,08
trouvé	59,39	5,83	16,07.

EXEMPLE 13Ester éthylique d'acide 2-(1-imidazolyméthyl)-phénoxy-acétique

15 Par traitement du 2-(1-imidazolyméthyl)-phénol à l'hydrure de sodium dans le N,N-diméthylformamide anhydre, suivi d'un traitement au bromacétate d'éthyle comme décrit dans l'exemple 11 (B), on obtient l'ester éthylique d'acide 2-(1-imidazolyméthyl)-phénoxy-acétique sous la forme d'une huile que l'on utilise sans autre caractérisation.

20

EXEMPLE 14Acide 2-(1-imidazolyméthyl)-phénoxy-acétique

On chauffe 1 g d'ester éthylique d'acide 2-(1-imidazolyméthyl)-phénoxy-acétique au bain-marie bouillant pendant 30 minutes dans une solution de 0,5 g d'hydroxyde de potassium dans 10 ml d'eau et on laisse reposer la solution à la température ambiante pendant 18 heures. On évapore ensuite la solution à un faible volume et on l'acidifie à un pH égal à 5 par addition d'acide acétique. On recueille la substance solide par filtration et on la fait cristalliser dans l'eau pour obtenir 0,26 g d'acide 2-(1-imidazolyméthyl)-phénoxy-acétique fondant à 213-214°C.

30

<u>Analyse :</u>	<u>C, %</u>	<u>H, %</u>	<u>N, %</u>
calculé pour $C_{12}H_{12}N_2O_3$	62,05	5,21	12,06
trouvé	61,83	5,24	12,34.

35

EXEMPLE 151-(5-chloro-2-hydroxy)-benzylimidazole

On chauffe au reflux pendant 3,5 heures une solution de 30,0 g de 4-chloro-2-diméthylaminométhylphénol et de 11,75 g d'imidazole dans 200 ml

de xylène. On évapore la solution et on triture le résidu avec un peu d'acétate d'éthyle pour déclencher la cristallisation. On fait cristalliser le produit dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'éther de pétrole pour obtenir 15,91 g de 1-(5-chloro-2-hydroxy)-benzylimidazole fondant à 142-144°C.

5	<u>Analyse :</u>	<u>C, %</u>	<u>H, %</u>	<u>N, %</u>
	calculé pour $C_{10}H_9ClN_2O$	57,56	4,35	13,43
	trouvé	57,33	4,36	13,45.

(B) Ester éthylique d'acide 4-chloro-2-(1-imidazolylméthyl)-phénoxy-acétique

10 Par traitement du 1-(5-chloro-2-hydroxy)-benzylimidazole avec l'hydrure de sodium dans le N,N-diméthylformamide anhydre, suivi d'un traitement au bromacétate d'éthyle comme décrit en (B) dans l'exemple 11, on obtient l'ester éthylique d'acide 4-chloro-2-(1-imidazolylméthyl)-phénoxy-acétique fondant à 108-110°C (après cristallisation dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'éther de pétrole).

15	<u>Analyse :</u>	<u>C, %</u>	<u>H, %</u>	<u>N, %</u>
	calculé pour $C_{14}H_{15}ClN_2O_3$	57,06	5,06	9,51
	trouvé	56,80	4,83	9,16.

20 EXEMPLE 16

Acide 4-chloro-2-(1-imidazolylméthyl)-phénoxy-acétique

L'hydrolyse de l'ester éthylique d'acide 4-chloro-2-(1-imidazolylméthyl)-phénoxy-acétique par le procédé de l'exemple 14 donne l'acide 4-chloro-2-(1-imidazolylméthyl)-phénoxy-acétique fondant à 222-224°C (après cristallisation dans l'eau).

25	<u>Analyse :</u>	<u>C, %</u>	<u>H, %</u>	<u>N, %</u>
	calculé pour $C_{12}H_{11}ClN_2O_3$	54,04	4,16	10,50
	trouvé	53,95	4,10	10,52.

30 EXEMPLE 17

4-chloro-2-(1-imidazolylméthyl)-phénoxy-acétamide

Par traitement de l'ester éthylique d'acide 4-chloro-2-(1-imidazolylméthyl)-phénoxy-acétique avec l'ammoniac comme décrit dans l'exemple 8, on obtient le 4-chloro-2-(1-imidazolylméthyl)-phénoxy-acétamide fondant à 162-164°C (après cristallisation dans un mélange d'isopropanol et d'éther de pétrole).

35	<u>Analyse :</u>	<u>C, %</u>	<u>H, %</u>	<u>N, %</u>
	calculé pour $C_{12}H_{12}ClN_3O_2$	54,23	4,57	15,81
	trouvé	53,91	4,51	15,79.

EXEMPLE 18Ester éthylique d'acide 4-[2-(1-imidazolylméthyl)-phénoxy]-butyrique

5 Par traitement du 1-(2-hydroxybenzyl)-imidazole à l'hydrure de sodium, puis au 4-bromobutyrate d'éthyle comme décrit dans l'exemple 3, on obtient l'ester éthylique d'acide 4-[2-(1-imidazolylméthyl)-phénoxy]-butyrique, sous la forme d'une huile.

10 On dissout une portion du produit dans un faible volume d'éthanol et on traite la solution avec un excès d'une solution saturée d'acide oxalique dans l'éther diéthylique. On sépare la substance solide par filtration et on la fait cristalliser dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'éther de pétrole pour obtenir l'oxalate de l'ester éthylique d'acide 4-[2-(1-imidazolylméthyl)-phénoxy]-butyrique fondant à 76-81°C.

<u>Analyse :</u>	<u>C, %</u>	<u>H, %</u>	<u>N, %</u>
15 calculé pour $C_{16}H_{20}N_2O_3$	57,13	5,86	7,41
trouvé	56,76	5,88	7,43.

EXEMPLE 19Acide 4-[2-(1-imidazolylméthyl)-phénoxy]-butyrique

20 L'hydrolyse de l'ester éthylique d'acide 4-[2-(1-imidazolylméthyl)-phénoxy]-butyrique par le mode opératoire de l'exemple 14 donne l'acide 4-[2-(1-imidazolylméthyl)-phénoxy]-butyrique fondant à 150-152°C après cristallisation dans l'eau.

<u>Analyse :</u>	<u>C, %</u>	<u>H, %</u>	<u>N, %</u>
25 calculé pour $C_{14}H_{16}N_2O_3$	64,59	6,19	10,76
trouvé	64,27	6,29	10,71.

EXEMPLE 204-[2-(1-imidazolylméthyl)-phénoxyméthyl]-benzonitrile

30 Par traitement du 2-(1-imidazolylméthyl)-phénol à l'hydrure de sodium et au 4-bromométhylbenzonitrile dans le N,N-diméthylformamide anhydre par le procédé décrit en (B) dans l'exemple 1, on obtient le 4-[2-(1-imidazolylméthyl)-phénoxyméthyl]-benzonitrile fondant à 116-118°C (après cristallisation dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'éther de pétrole).

<u>Analyse :</u>	<u>C, %</u>	<u>H, %</u>	<u>N, %</u>
35 calculé pour $C_{18}H_{15}N_3O$	74,68	5,22	14,52
trouvé	74,64	5,16	14,65.

EXEMPLE 214-[2-(1-imidazolylméthyl)-phénoxy-méthyl]-benzamide

On dissout 1,0 g de 4-[2-(1-imidazolylméthyl)-phénoxy-méthyl]-benzonitrile dans 10 ml d'éthanol et on ajoute 5 ml de peroxyde d'hydrogène à 30 % puis 5 ml de solution d'hydroxyde de sodium 6N. On chauffe le mélange à 50°C pendant 1 heure et 45 minutes, puis on l'évapore à un faible volume. On sépare la matière solide par filtration et on la fait cristalliser dans un mélange d'éthanol et d'éther de pétrole pour obtenir 0,60 g de 4-[2-(1-imidazolyl-méthyl)-phénoxy-éthyl]-benzamide fondant à 209-211°C.

<u>Analyse :</u>	<u>C, %</u>	<u>H, %</u>	<u>N, %</u>
calculé pour $C_{18}H_{17}N_3O_2$	70,34	5,57	13,67
trouvé	69,97	5,70	13,28.

EXEMPLE 225-[4-(2-imidazol-1-ylméthyl)-phénoxy-méthyl]-phényltétrazole

Par traitement du 4-[2-(1-imidazolylméthyl)-phénoxy-méthyl]-benzonitrile à l'azoture de sodium et au chlorure d'ammonium comme décrit dans l'exemple 10, on obtient le 5-[4-(2-imidazol-1-ylméthyl)-phénoxy-méthyl]-phényltétrazole fondant à 232-234°C (après cristallisation dans un mélange de méthanol et d'acétate d'éthyle).

<u>Analyse :</u>	<u>C, %</u>	<u>H, %</u>	<u>N, %</u>
calculé pour $C_{18}H_{16}N_6O$	65,06	4,82	25,30
trouvé	64,74	4,84	25,69.

EXEMPLE 23(A) Bromhydrate de 1-(2-hydroxybenzyl)-imidazole

On chauffe au reflux pendant 2 heures une solution de 18,1 g de 1-(3-méthoxybenzyl)-imidazole dans 150 ml d'acide chlorhydrique à 48 %, puis on l'évapore pour obtenir une huile épaisse. Par trituration avec de l'éther de diéthyle, on obtient une substance solide qu'on fait cristalliser dans l'isopropanol, ce qui donne 19,25 g de bromhydrate de 1-(3-hydroxybenzyl)-imidazole fondant à 126-128°C.

<u>Analyse :</u>	<u>C, %</u>	<u>H, %</u>	<u>N, %</u>
calculé pour $C_{10}H_{10}N_2O.HBr$	47,07	4,35	10,98
trouvé	46,46	4,27	11,17.

(B) Fumarate d'ester éthylique d'acide 3-(1-imidazolyméthyl)-phénoxy-acétique

On ajoute par portions de l'hydrure de sodium (3,2 g de dispersion à 50 % dans l'huile minérale) à une solution sous agitation de 8,0 g de bromhydrate de 1-(3-hydroxybenzyl)-imidazole dans du N,N-diméthylformamide anhydre à 0°C. Lorsque l'addition est terminée, on chauffe brièvement le mélange à 100°C et on le laisse refroidir à la température ambiante. On ajoute en 2 minutes 5,50 g de bromacétate d'éthyle, en agitant, et on chauffe le mélange résultant à 100°C pendant une heure et demie puis on l'évapore. On répartit le résidu entre de l'eau et du chloroforme et on sépare la phase aqueuse. On déshydrate la phase chloroformique sur du sulfate de sodium et on l'évapore pour obtenir une huile qu'on chromatographie sur du gel de silice. Par élution avec du chloroforme, on obtient initialement une huile minérale et un peu d'impureté, puis le produit pur. Par évaporation des fractions contenant le produit, on obtient 5,80 g d'une huile.

On dissout une portion de l'huile dans un peu d'éthanol et on ajoute un excès de solution d'acide fumarique dans l'éther diéthylique. On sépare la matière solide par filtration et on la fait cristalliser dans de l'acétate d'éthyle pour obtenir le fumarate d'ester éthylique d'acide 3-(1-imidazolyméthyl)-phénoxy-acétique fondant à 85-86°C.

<u>Analyse :</u>	<u>C, %</u>	<u>H, %</u>	<u>N, %</u>
calculé pour $C_{14}H_{16}N_2O_3 \cdot C_4H_4O_4$	57,44	5,36	7,44
trouvé	57,50	5,35	7,39

25

EXEMPLE 24Chlorhydrate d'acide 3-(1-imidazolyméthyl)-phénoxy-acétique

L'hydrolyse de l'ester éthylique d'acide 3-(1-imidazolyméthyl)-phénoxy-acétique sous la forme de la base libre au moyen d'acide chlorhydrique concentré conformément au mode opératoire de l'exemple 7 donne le chlorhydrate d'acide 3-(1-imidazolyméthyl)-phénoxy-acétique fondant à 179-181°C (après cristallisation dans l'acétonitrile aqueux).

<u>Analyse :</u>	<u>C, %</u>	<u>H, %</u>	<u>N, %</u>
calculé pour $C_{12}H_{12}N_2O_3 \cdot HCl$	53,64	4,88	10,43
trouvé	53,23	4,84	10,65.

35

EXEMPLE 25

On ajoute 1 g de chlorhydrate d'acide 4-(1-imidazolyméthyl)-phénoxy-acétique à 900 ml d'eau distillée et on ajuste le pH à 5 par addition

d'acide chlorhydrique. On ajoute 18 g de chlorure de sodium et on ajuste le volume de solution à 2 litres. On stérilise la solution finale par filtration sur un filtre à l'épreuve des bactéries, dans des conditions aseptiques, dans des fioles ou ampoules de verre de 10 ml de manière à satisfaire le test de stérilité de la "British Pharmacopea" de 1973 "Appendix 121".

EXEMPLE 26

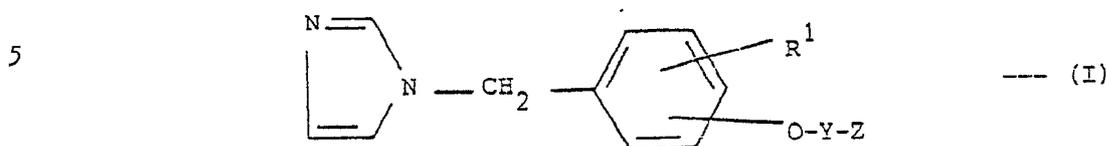
On prépare des capsules à partir des ingrédients suivants :

		<u>mg/capsule</u>
10	- Chlorhydrate d'acide 4-(1-imidazolylméthyl)-phénoxy-acétique	20
	- Lactose	250
	- Amidon de maïs	75
	- Stéarate de magnésium	<u>5</u>
15		350 mg

Les ingrédients sont mélangés intimement, le mélange est granulé puis les granulés sont chargés dans des capsules en gélatine dure de diamètre désiré.

REVENDEICATIONS

1. - Un composé de formule :



10 (dans laquelle R^1 est un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur en C_1 à C_4 , un groupe alkoxy inférieur en C_1 à C_4 ou un halogène ; Y est un groupe $(CH_2)_n$ dans lequel n est un nombre entier ayant une valeur de 1 à 4, ou un groupe de formule :



20 Z est un groupe CO_2R^2 , $CONHR^3$, $CON(R^4)_2$, CN ou tétrazolyle, R^2 est un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur en C_1 à C_4 , R^3 est un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur en C_1 à C_4 ou un groupe alcanoyle inférieur en C_2 à C_4 , chacun des groupes R^4 est un groupe alkyle inférieur en C_1 à C_4 , ou bien les deux groupes R^4 forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un groupe pyrrolidino ou pipéridino), un sel d'addition d'acide acceptable du point de vue pharmaceutique ou un bioprécurseur de ce composé.

25

30 2. - Un composé suivant la revendication 1 ou un sel d'addition d'acide acceptable du point de vue pharmaceutique de ce composé, destiné à être utilisé dans le traitement d'un animal ou d'un être humain pour inhiber l'action de l'enzyme appelé thromboxanne-synthétase sans inhiber notablement l'action des enzymes appelés prostacycline-synthétase ou cyclo-oxygénase.

3. - Composé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que R^1 est un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle.

35 4. - Composé suivant l'une des revendications 1 et 3, caractérisé en ce que Z est un groupe CO_2H ou $CONH_2$.

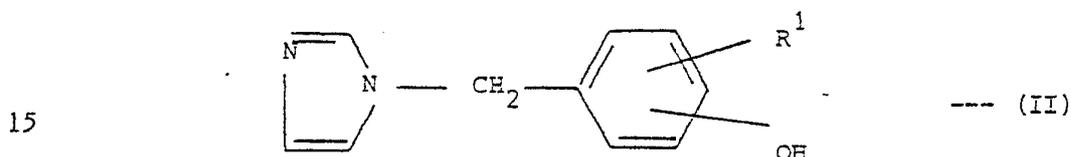
5. - Composé suivant l'une quelconque des revendications 1, 3 et 4, caractérisé en ce que Y est un groupe méthylène.

6. - Composé suivant l'une quelconque des revendications 1, 3 et 4, caractérisé en ce que Y est un groupe benzyle.

7. - Le chlorhydrate d'acide 4-(1-imidazolylméthyl)-phénoxyacétique suivant la revendication 1.

5
8. - Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle renferme un composé suivant l'une quelconque des revendications 1 et 3 à 7 ou un sel d'addition d'acide acceptable du point de vue pharmaceutique ou un bioprécurseur de ce composé en association avec un diluant ou véhicule acceptable du point de vue pharmaceutique.

10
9. - Procédé de production d'un composé suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'il consiste à faire réagir un phénol de formule :



(dans laquelle R^1 a la définition donnée ci-dessus) avec un hydrure de métal alcalin et à ajouter un halogénure de formule

20
 Hal-Y-Z

(dans laquelle Y et Z ont les définitions données ci-dessus et Hal est le chlore, le brome ou l'iode).

25
10. - Procédé suivant la revendication 9, caractérisé en ce qu'il consiste en outre à utiliser une réaction classique de transformation chimique pour obtenir les composés dans lesquels Z est un groupe CO_2H , CONHR^3 (où R^3 est un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur en C_1 à C_4 ou alcanoyle inférieur en C_2 à C_4), un groupe $\text{CON}(\text{R}^4)_2$ (où R^4 est un groupe alkyle inférieur en C_1 à C_4 , ou bien les deux groupes R^4 forment, avec l'atome d'azote auquel ils sont liés, un groupe pyrrolidino ou pipéridino) ou un groupe
30
tétrazolyle.