

A1

**DEMANDE  
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

**N° 80 13434**

---

(54) Nouvelles aroyl-4 imidazolones-2 utiles comme médicaments, leur procédé de préparation et compositions thérapeutiques les contenant.

(51) Classification internationale (Int. Cl.<sup>3</sup>). C 07 D 233/70; A 61 K 31/415; C 07 D 405/06, 409/06.

(22) Date de dépôt..... 17 juin 1980.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée : EUA, 18 juin 1979, n° 49.808, et 7 février 1980, n° 119.207.

(41) Date de la mise à la disposition du  
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 2 du 9-1-1981.

---

(71) Déposant : Société dite : RICHARDSON-MERRELL INC., résidant aux EUA.

(72) Invention de : Richard A. Schnettler, Richard C. Dage et J. Martin Grisar.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

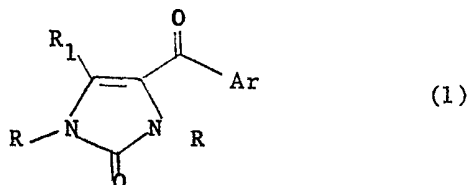
(74) Mandataire : Cabinet Beau de Loménie,  
55, rue d'Amsterdam, 75008 Paris.

La présente invention concerne de nouvelles aroyl-4 imidazolones-2 utiles comme médicaments, notamment antihypertenseurs, cardiotoniques et antithrombotiques, leur procédé de préparation et des compositions thérapeutiques les contenant.

5 L'art antérieur le plus proche de l'invention qui soit connu de la demanderesse consiste en les brevets des Etats-Unis d'Amérique n° 2 514 380 et 2 441 933 ainsi que les publications de R. Duschinsky et L. A. Dolan, J. Am. Chem. Soc. 68, 2350-55 (1946) ;  
 10 ibid. 70, 657-62 (1948) ; ibid. 67, 2079-84 (1945) ; et Y. A. Rozin. E. P. Dorienco et Z. V. Pushkareva, Khim. Geterotsikl. Soedin., 4 (4), 698-701 (1968). Ces références décrivent la préparation et l'utilité comme intermédiaires chimiques des composés suivants :  
 benzoyl-4 dihydro-1,3 2H-imidazolone-2,  
 diacétate-1,3 de benzoyl-4 dihydro-1,3 2H-imidazolone-2,  
 15 benzoyl-4 dihydro-1,3 (alkyl inférieur)-5 2H-imidazolone-2,  
 diacétate-1,3 de benzoyl-4 dihydro-1,3 méthyl-5 2H-imidazolone-2,  
 diacétate-1,3 de dihydro-1,3 (diméthyl-3,4 benzoyl)-4 2H-imidazolone-2,  
 dihydro-1,3 hydroxybenzoyl-4 2H-imidazolone-2,  
 dihydro-1,3 hydroxybenzoyl-4 (alkyl inférieur)-5 2H-imidazolone-2,  
 20 dihydro-1,3 (dihydroxy-3,4 benzoyl)-4 2H-imidazolone-2,  
 dihydro-1,3 (nitro-4 benzoyl)-4 2H-imidazolone-2,  
 dihydro-1,3 méthyl-4 (nitro-4 benzoyl)-5 2H-imidazolone-2,  
 (amino-3 benzoyl)-4 dihydro-1,3 2H-imidazolone-2,  
 (amino-4 benzoyl)-4 dihydro-1,3 2H-imidazolone-2, et  
 25 (amino-4 benzoyl)-4 dihydro-1,3 méthyl-5 2H-imidazolone-2 ;  
 cependant, aucune utilité pharmaceutique des aroyl-4 imidazolones-2 de l'invention n'a été précédemment indiquée.

L'invention concerne des aroyl-4 imidazolones-2 à activité pharmaceutique, répondant à la formule générale

30



35 où Ar représente un radical furyle-2, thiényle-2, phényle, phényle monosubstitué en position ortho, méta ou para par X<sub>1</sub>, ou phényle

disubstitué substitué en position para par  $X_2$  et substitué en position ortho ou méta par  $X_3$  ;  $X_1$  représente un radical halogéno, hydroxy, alkyle inférieur droit ou ramifié comportant 1 à 4 atomes de carbone, alcoxy inférieur droit ou ramifié comportant 1 à 4 atomes de carbone, alkylthio inférieur droit ou ramifié comportant 1 à 4 atomes de carbone, trifluorométhyle,  $-SO_2N(R_2)_2$ ,  $-NR_3R_4$ , pyrrolidinyle-1, pipéridino, morpholino, pipérazinyle-1 ou N'-alkylpipérazinyle-1 ;  $X_2$  et  $X_3$  représentent un radical halogéno, hydroxy, alkyle inférieur droit ou ramifié comportant 1 à 4 atomes de carbone, alcoxy inférieur droit ou ramifié comportant 1 à 4 atomes de carbone ou, lorsque  $X_3$  est en position méta,  $X_2$  et  $X_3$  peuvent former ensemble un radical méthylènedioxy éventuellement substitué par 1 ou 2 radicaux méthyle ; R représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur droit ou ramifié comportant 1 à 4 atomes de carbone, alkyl-carbonyle inférieur droit ou ramifié dont le fragment alkyle comporte 1 à 4 atomes de carbone ou benzoyle ; chacun des symboles  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur droit ou ramifié comportant 1 à 4 atomes de carbone ; et les sels convenant en pharmacie correspondants. Ces composés sont des médicaments utiles notamment comme antihypertenseurs, cardiotoniques et anti-thrombotiques. L'invention concerne de plus un procédé pour préparer les aroyl-4 imidazolones-2 ainsi que des compositions thérapeutiques contenant ces composés.

Les modes de réalisation préférés de l'invention vont maintenant être décrits.

On peut citer comme exemples de radicaux alkyle inférieurs droits ou ramifiés comportant 1 à 4 atomes de carbone, utiles dans l'invention, les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle et isobutyle.

On peut citer comme exemples de radicaux alcoxy inférieurs droits ou ramifiés comportant 1 à 4 atomes de carbone utiles dans l'invention les radicaux méthoxy, éthoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy et isobutoxy.

Dans la présente description, le terme "halogéno" désigne un radical fluoro, chloro, bromo ou iodo.

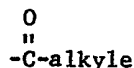
Dans la présente description, le terme "halogénure" désigne un fluorure, chlorure, bromure ou iodure.

Dans la présente description, le terme radical alkylthio inférieur droit ou ramifié comportant 1 à 4 atomes de carbone désigne un radical de structure S-alkyle, dont le fragment alkyle est un radical alkyle droit ou ramifié comportant 1 à 4 atomes de carbone tel que, par exemple, méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle ou isobutyle.

Dans la présente description, le terme "radical méthylènedioxy" éventuellement substitué par un ou deux radicaux méthyle désigne les radicaux méthylènedioxy, éthylènedioxy, ou isopropylidènedioxy.

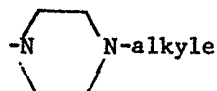
Dans la présente description, le terme "radical benzoyle" désigne un radical de formule  $-(CO)C_6H_5$ .

Dans la présente description, le terme "radical alkylcarbonyle inférieur" droit ou ramifié dont le fragment alkyle comporte 1 à 4 atomes de carbone désigne un radical de structure :



dont le fragment alkyle est droit ou ramifié et comporte 1 à 4 atomes de carbone et peut être par exemple un radical méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle ou isobutyle.

Dans la présente description, le terme "N'-alkyl-pipérazinyle-1" désigne un radical de structure :



dont le fragment alkyle est un radical alkyle inférieur droit ou ramifié comportant 1 à 4 atomes de carbone tel que, par exemple, un radical méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle ou isobutyle.

Les composés préférés de l'invention sont les composés de formule 1 où R représente un atome d'hydrogène et  $X_1$  représente un radical pipéridino, pyrrolidinyle-1, morpholino, pipérazinyle-1, N'-alkylpipérazinyle-1, alcoxy inférieur droit ou ramifié comportant 1 à 4 atomes de carbone, ou alkylthio inférieur droit ou ramifié comportant 1 à 4 atomes de carbone. D'autres composés préférés de l'invention sont les composés de formule 1 où Ar représente un radical phényle non substitué et  $X_2$  et  $X_3$  représentent chacun un radical alcoxy inférieur droit ou ramifié comportant 1 à 4 atomes de carbone.

Des composés de l'invention que l'on préfère encore plus sont les composés de formule 1 où  $R_1$  représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle,  $X_1$  est en position para et représente un radical pyrrolidinyle-1, morpholino, pipérazinyle-1, N'-alkyl-  
 5 pipérazinyle-1, alcoxy inférieur droit ou ramifié comportant 1 à 4 atomes de carbone ou alkylthio inférieur droit ou ramifié comportant 1 à 4 atomes de carbone. D'autres composés de l'invention que l'on préfère plus particulièrement sont les composés de formule 1 où  $R_1$  représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle,  $X_3$  est  
 10 en position méta et  $X_2$  et  $X_3$  représentent chacun un radical alcoxy inférieur droit ou ramifié comportant 1 à 4 atomes de carbone ou forment ensemble un radical méthylènedioxy éventuellement substitué par 1 ou 2 radicaux méthyle.

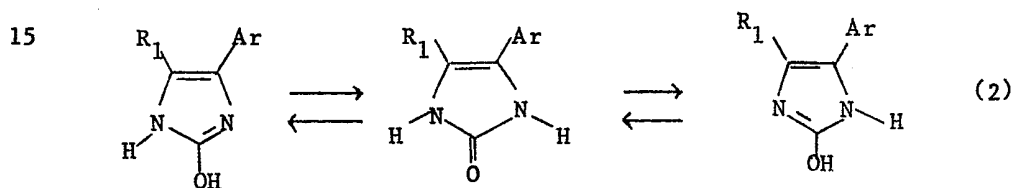
Les composés de l'invention que l'on préfère tout  
 15 particulièrement sont ceux de formule 1 où R représente un atome d'hydrogène,  $R_1$  représente un radical méthyle, et  $X_1$  est en position para et représente un radical méthoxy ou méthylthio, ou R représente un atome d'hydrogène,  $R_1$  représente un radical méthyle,  $X_3$  est en  
 position méta et  $X_2$  et  $X_3$  représentent chacun un radical méthoxy ou  
 20 forment ensemble un radical méthylènedioxy. On préférera de manière générale les composés dans lesquels  $R_1 =$  éthyle.

On peut citer comme exemples de composés de formule générale 1 :

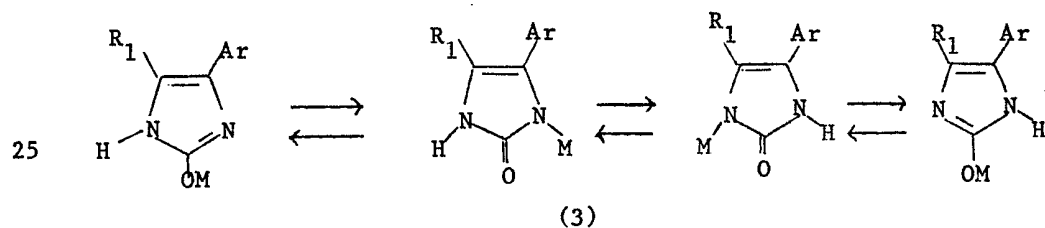
- la benzoyl-4 dihydro-1,3 méthyl-5 2H-imidazolone-2,
- 25 la dihydro-1,3 méthyl-4 (thénoyl-2)-5 2H-imidazolone-2,
- la dihydro-1,3 méthyl-4 (méthylènedioxy-3,4 benzoyl)-5 2H-imidazolone-2,
- la diméthyl-1,3 benzoyl-4 2H-imidazolone-2,
- la dihydro-1,3 (méthoxy-4 benzoyl)-4 méthyl-5 2H-imidazolone-2,
- le diacétate-1,3 de benzoyl-4 dihydro-1,3 méthyl-5 2H-imidazolone-2,
- 30 la dihydro-1,3 (diméthoxy-3,4 benzoyl)-4 méthyl-5 2H-imidazolone-2,
- la dihydro-1,3 (furoyl-2)-4 méthyl-5 2H-imidazolone-2,
- la dihydro-1,3 (thénoyl-2)-4 2H-imidazolone-2,
- la benzoyl-4 dihydro-1,3 2H-imidazolone-2,
- la dihydro-1,3 (furoyl-2)-4 2H-imidazolone-2,
- 35 la dihydro-1,3 (méthoxy-4 benzoyl)-4 2H-imidazolone-2,
- la dihydro-1,3 (fluoro-4 benzoyl)-4 méthyl-5 2H-imidazolone-2,
- la (chloro-2 benzoyl)-4 dihydro-1,3 méthyl-5 2H imidazolone-2,
- la dihydro-1,3 (hydroxy-2 benzoyl)-4 méthyl-5 2H-imidazolone-2,

- la (chloro-4 benzoyl)-4 dihydro-1,3 méthyl-5 2H-imidazolone-2,  
 la dihydro-1,3 méthyl-4 (pipéridino-4 benzoyl)-5 2H-imidazolone-2,  
 la dihydro-1,3 méthyl-4 (morpholino-4 benzoyl)-5 2H-imidazolone-2,  
 la dihydro-1,3 méthyl-4 [(pyrrolidiny-1)-4 benzoyl]-5 2H-imidazolone-2,  
 5 la dihydro-1,3 (diméthylamino-4 benzoyl)-4 méthyl-5 2H-imidazolone-2,  
 la dihydro-1,3 méthyl-4 [(méthyl-4 pipérazinyl-1)-4 benzoyl]-5 2H-imidazolone-2,  
 la dihydro-1,3 éthyl-4 (méthoxy-4 benzoyl)-5 2H-imidazolone-2,  
 la dihydro-1,3 éthyl-4 (méthylthio-4 benzoyl)-5 2H-imidazolone-2,  
 10 la dihydro-1,3 (hydroxy-4 benzoyl)-4 méthyl-5 2H-imidazolone-2 et  
 la dihydro-1,3 méthyl-4 (méthylthio-4 benzoyl)-5 2H-imidazolone-2.

Lorsque R représente un atome d'hydrogène, dans les composés de formule 1, les diverses formes tautomères correspondant à la formule générale 2 sont possibles :



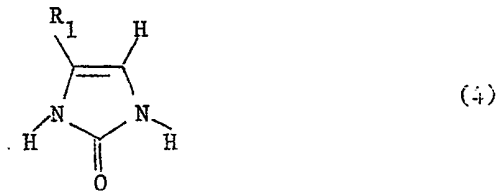
- 20 où R<sub>1</sub> et Ar ont la même définition que pour la formule 1. Ces tautomères acides peuvent former des sels à activité pharmaceutique de formule générale :



- où R<sub>1</sub> et Ar ont la même définition que dans la formule 1 et M, qui doit convenir en pharmacie, représente un métal alcalin tel que le sodium  
 30 ou le potassium, un métal alcalino-terreux tel que le calcium ou le magnésium, un métal de transition tel que le zinc ou le fer, un métal du groupe principal, l'ammonium ou un ion ammonium organique, tel que l'ion tétraméthylammonium. Dans la présente description, le terme "imidazolone-2" désigne toutes les formes tautomères de la  
 35 formule 2 et le terme "sel" convenant en pharmacie d'une imidazolone-2 désigne toutes les formes tautomères de formule 3.

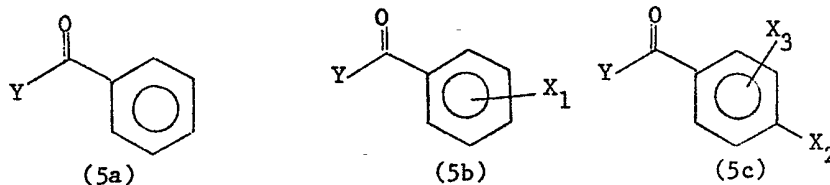
On peut préparer les aroyl-4 imidazolones-2 de l'invention où R représente un atome d'hydrogène par acylation de Friedel-Crafts d'une imidazolone-2 de formule 4 :

5



où R<sub>1</sub> a la même définition que dans la formule 1. L'agent d'acylation peut être un halogénure de furoyle-2, de préférence le chlorure de furoyle-2, un halogénure de thénoyle-2, de préférence le chlorure de thénoyle-2 ou un halogénure de benzoyle, de préférence un chlorure de benzoyle répondant aux formules 5a, 5b ou 5c :

15



où Y représente un radical halogéno et X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub> et X<sub>3</sub> ont la même définition que dans la formule 1 ou peuvent de plus représenter un radical quelconque que l'on peut transformer en le substituant X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub> ou X<sub>3</sub> désiré après la réaction de Friedel-Crafts, tel qu'un radical de blocage ou un radical nitro que l'on peut transformer par l'intermédiaire de l'ion diazonium en divers autres substituants selon des réactions chimiques connues de façon générale dans l'art. De plus, on peut effectuer la réaction de Friedel-Crafts sur l'acide libre ou sur l'anhydride d'acide correspondant, au lieu des halogénures d'aroyle précités, dans des conditions réactionnelles essentiellement identiques. Ces réactions possibles sont décrites plus en détail par Olah dans "Friedel-Crafts and Related Reactions", volume III, partie 1, Interscience Publications, John Wiley and Sons, New York, 1964.

30

Pour effectuer les réactions de Friedel-Crafts de l'invention, on mélange préalablement environ 1 équivalent molaire de l'imidazolone-2 appropriée avec environ 1 équivalent molaire à environ 10 équivalents molaires, de préférence environ 2 équivalents

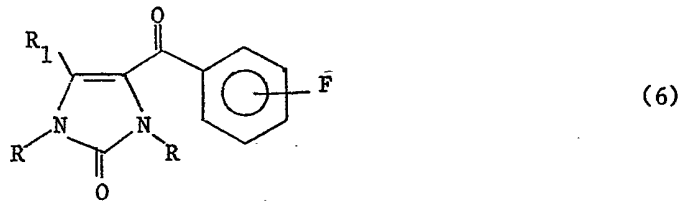
molaires d'un catalyseur constitué d'un acide de Lewis dans un solvant approprié, par exemple un éther de pétrole, un hydrocarbure chloré tel que le tétrachlorure de carbone, le chlorure d'éthylène, le chlorure de méthylène ou le chloroforme, un composé aromatique chloré tel que le trichloro-1,2,4 benzène ou l'o-dichlorobenzène, le disulfure de carbone ou de préférence le nitrobenzène. On ajoute, de préférence goutte à goutte, au mélange d'imidazolone-2, d'acide de Lewis et de solvant, environ 1 équivalent molaire à environ 10 équivalents molaires, de préférence environ 1,1 équivalent molaire du composé aroylique approprié et on laisse la réaction s'effectuer pendant environ 0,5 à environ 100 h, de préférence pendant environ 1 h à environ 10 h selon les composés réagissants, le solvant et la température, qui peut être comprise entre environ -78 et environ 150°C, de préférence entre environ 0°C et environ 100°C et, tout particulièrement, qui peut être d'environ 60°C. On peut isoler l'aroylimidazolone-2 obtenue du mélange réactionnel selon un procédé approprié quelconque connu dans l'art, de préférence par refroidissement du mélange réactionnel par l'eau glacée, puis séparation du produit par filtration ou extraction, puis élimination du solvant.

Les acides de Lewis qui constituent des catalyseurs appropriés dans ces réactions de Friedel-Crafts sont, par exemple, un métal tel que l'aluminium, le cérium, le cuivre, le fer, le molybdène, le tungstène ou le zinc, un acide de Brönsted, tel que l'acide phosphorique, l'acide sulfurique, un acide sulfonique ou un hydracide halogéné tel que l'acide chlorhydrique ou l'acide bromhydrique ; un acide acétique halogéno-substitué tel que l'acide chloroacétique ou trifluoroacétique ; ou un halogénure métallique tel qu'un halogénure de bore, le chlorure de zinc, le chlorure de béryllium, le chlorure de cuivre, le bromure ferrique, le chlorure ferrique, le chlorure mercurique, le chlorure mercureux, le bromure d'antimoine, le chlorure d'antimoine, le tétrabromure de titane, le tétrachlorure de titane, le trichlorure de titane, le bromure d'aluminium ou, de préférence, le chlorure d'aluminium.

On peut préparer comme précédemment décrit les composés de formule 1 où  $X_1$  est en position ortho ou para et représente un radical pyrrolidinyle-1, pipéridino, morpholino, pipérazinyle-1, N'-alkylpipérazinyle-1 ou  $-NR_3R_4$ , ou les préparer à

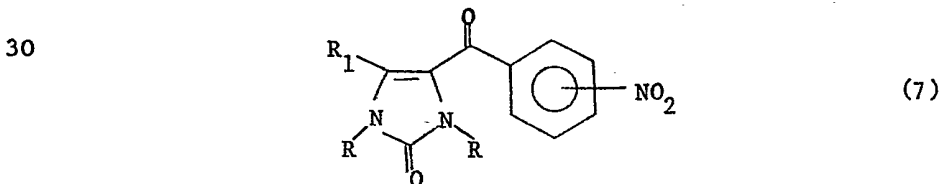


partir d'une fluorobenzoylimidazolone-2 appropriée de formule :



où R et R<sub>1</sub> ont la même définition que dans la formule 1, et l'atome de fluor est en position ortho ou para. On laisse réagir le composé approprié de formule 6 avec environ 1 à environ 10 équivalents molaires de pyrrolidine, de pipéridine, de morpholine, de pipérazine ou de N'-alkylpipérazine selon le cas. On peut effectuer cette réaction avec ou sans solvant, de préférence l'amine constitue le solvant ainsi que le composé réagissant. Si on le désire, on peut utiliser comme solvants appropriés dans cette réaction, le diméthylformamide, le diméthylsulfoxyde, des éthers de pétrole, des hydrocarbures chlorés tels que le chloroforme, le chlorure de méthylène ou le tétrachlorure de carbone, le disulfure de carbone, des éthers tels que l'éther éthylique, le tétrahydrofurane ou le p-dioxane, des solvants aromatiques tels que le benzène, le toluène ou le xylène ou des alcools tels que l'éthanol. On laisse la réaction s'effectuer pendant environ 0,5 h à environ 48 h et, de préférence, environ 24 h, selon les composés réagissants, le solvant éventuel et la température qui peut être comprise entre environ 0°C et environ 150°C.

25 On peut également préparer les composés de formule 1 où X<sub>1</sub> représente un radical amino de formule -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> et R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> ont la même définition que dans la formule 1, à partir des benzoylimidazolones-2 nitro-substituées de formule :



35 où R et R<sub>1</sub> ont la même définition que dans la formule 1. Les composés de formule 7 sont connus dans l'art antérieur ou peuvent être préparés par acylation de Friedel-Crafts d'une imidazolone-2 de formule 4 avec un halogénure de benzoyle nitro-substitué, de préférence un chlorure de benzoyle nitro-substitué selon des modes opératoires analogues à

ceux précédemment décrits. On réduit le radical nitro en radical amino non substitué selon un mode opératoire approprié quelconque connu dans l'art puis, si on le désire, on peut alkyler le radical amino non substitué selon un procédé approprié connu dans l'art  
5 quelconque.

On peut de façon appropriée transformer les nitrobenzoylimidazolones-2 en les aminobenzoylimidazolones-2 correspondantes par réduction avec de l'étain, du zinc, du fer, ou un autre métal actif approprié dans une solution d'acide chlorhydrique  
10 concentrée. On utilise environ 1 équivalent molaire à environ 10 équivalents molaires du métal et on laisse la réaction s'effectuer pendant environ 0,5 h à environ 10 h, de préférence environ 2 ou 3 h, selon les composés réagissants et la température qui peut être comprise entre environ 25 et environ 150°C et qui est de préférence d'environ  
15 100°C. Sinon, on peut effectuer la réduction catalytique des nitrobenzoylimidazolones-2 avec du nickel, du platine, du palladium ou d'autres métaux appropriés semblables et de l'hydrogène moléculaire. De façon typique, on effectue ces réactions dans un solvant alcoolique, de préférence l'éthanol, mais on peut utiliser un solvant  
20 inerte quelconque et la quantité de métal catalytique peut varier entre environ 0,001 équivalent molaire et environ 0,1 équivalent molaire. On laisse la réaction s'effectuer pendant environ 1 min à environ 1 h, de préférence environ 10 min, selon les composés réagissants, le solvant et la température qui peut être comprise entre  
25 environ 0 et environ 100°C et qui est de préférence d'environ 25°C. Sinon, on peut réduire les nitrobenzoylimidazolones-2 avec du bisulfure d'ammonium ( $\text{NH}_4\text{SH}$ ) dans de l'ammoniaque aqueuse. On laisse réagir environ 1 à environ 10 équivalents molaires, de préférence environ 3 équivalents molaires du bisulfure pendant environ 0,5 h à environ  
30 10 h et, de préférence, environ 2 h, selon la nature des composés réagissants et la température qui peut être comprise entre environ 0°C et environ 150°C et qui est, de préférence, d'environ 50°C. Enfin, on peut réduire les nitrobenzoylimidazolones-2 en les composés de type amino correspondants selon tout autre procédé approprié connu  
35 dans l'art.

On peut alkyler les aminobenzoylimidazolones-2 non substituées, par exemple par réaction avec un ou plusieurs équivalents d'un halogénure d'alkyle approprié de formules  $R_3X$  ou  $R_4X$  où  $R_3$  et  $R_4$  ont la même définition que dans la formule 1 et X représente un halogénure. De façon typique, on effectue ces réactions dans un solvant tel qu'un éther de pétrole, un hydrocarbure chloré comme le tétrachlorure de carbone, le chloroforme ou le chlorure de méthylène, des composés aromatiques chlorés comme le trichloro-1,2,4 benzène, l'odichlorobenzène ou le chlorobenzène, le disulfure de carbone, le nitrobenzène, le diméthylformamide, le diméthylsulfoxyde, des éthers comme l'éther éthylique, le tétrahydrofurane ou le p-dioxane, des solvants aromatiques tels que le benzène, le toluène ou le xylène, des alcools tels que le méthanol, l'éthanol ou le propanol ou des alcools aqueux tels que l'éthanol aqueux. On effectue de préférence ces alkylations en présence d'un ou plusieurs équivalents d'un fixateur de protons, tel que la triéthylamine, la pyridine, l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de calcium ou l'hydroxyde de potassium pour neutraliser tout halogénhydrate lors de sa formation. Sinon, on peut alkyler les aminobenzoylimidazolones-2 non substituées selon un procédé approprié quelconque connu dans l'art, tel que la réaction avec l'acide formique et le formaldéhyde pour former un composé de type diméthylamine. De plus, on peut former divers autres substituants tels que des substituants halogéno et hydroxy à partir des benzoylimidazolones-2 nitro-substituées de formule 7, par l'intermédiaire de l'ion diazonium selon des procédés bien connus dans l'art.

On peut préparer les composés de formule 1 où  $X_1$  ou  $X_2$  et  $X_3$  représentent un radical hydroxy, comme précédemment décrit ou, de préférence, à partir d'une benzoylimidazolone-2 substituée par un radical alcoxy approprié, de préférence un radical méthoxy, dans la position de la substitution hydroxylique désirée. On clive le composé de type alcoxy pour former l'hydroxybenzoylimidazolone-2 selon des procédés appropriés quelconques connus dans l'art, tels que ceux décrits par R. L. Burwell dans "The Cleavage of Ethers", Chem. Rev. 54, 615-85 (1954).

On peut protéger, s'il est nécessaire, les substituants  $X_1$ ,  $X_2$  et  $X_3$  pour améliorer la stabilité des composés réagissants de formule 5b et 5c ou pour permettre l'acylation des

atomes d'azote du cycle imidazolone-2 comme décrit ici sans acylation  
simultanée des radicaux réactifs X. Par exemple, lorsque  $X_1$ ,  $X_2$  ou  
 $X_3$  représentent un radical hydroxy, un radical amino de formule  $-NHR_3$   
ou de formule  $-SO_2NH_2$ , on peut utiliser un radical benzyle pour  
5 bloquer ces radicaux hydroxy ou amino qui seraient sinon réactifs.  
On peut éliminer ensuite le radical benzyle, par exemple par hydro-  
génolyse avec de l'hydrogène sur un catalyseur au palladium ou avec  
du sodium dans de l'ammoniac liquide.

Si on le désire, on peut substituer un ou  
10 deux des atomes d'azote du cycle imidazolone-2 avec un radical alkyle  
selon un procédé quelconque connu dans l'art. Parmi ces procédés,  
figure la réaction de l'aroylimidazolone-2, non substituée à l'azote,  
appropriée de l'invention avec une base et un agent d'alkylation en  
présence d'un solvant inerte. On peut citer comme exemples de bases  
15 appropriées à cette réaction, un hydrure tel que l'hydrure de sodium  
ou l'hydrure de calcium, un carbonate ou un bicarbonate tel que le  
carbonate ou le bicarbonate de sodium, un phénolate tel que le  
phénolate de sodium, un alcoolate tel que l'éthylate de sodium, ou,  
de préférence, un hydroxyde tel que l'hydroxyde de sodium. On peut  
20 citer comme exemples d'agents d'alkylation appropriés à cette réac-  
tion un halogénure d'alkyle tel que le chlorure de méthyle, le bro-  
mure de méthyle ou l'iodure de méthyle ou un sulfate de dialkyle tel  
que le sulfate de diméthyle. On peut citer comme exemples de solvants  
inertes appropriés des éthers de pétrole, des hydrocarbures chlorés  
25 tels que le tétrachlorure de carbone, le chloroforme ou le chlorure  
de méthylène, des composés aromatiques chlorés tels que le trichloro-  
1,2,4 benzène, l'o-dichlorobenzène ou le chlorobenzène, le disulfure  
de carbone, le nitrobenzène, des éthers tels que l'éther éthylique, le  
tétrahydrofuranne ou le dioxanne, des solvants aromatiques tels que le  
30 benzène, le toluène ou le xylène ou, de préférence, des solvants  
aprotiques polaires tels que le diméthylformamide (DMF) ou le diméthyl-  
sulfoxyde (DMSO). On laisse la réaction s'effectuer pendant environ  
1 min à environ 1 h et la température peut être comprise entre environ  
0°C et environ 100°C et elle est de préférence d'environ 25°C. Lors-  
35 qu'on désire que seul un des atomes d'azote de l'imidazolone-2 soit  
substitué par un radical alkyle, on fait réagir l'imidazolone-2  
appropriée avec environ 1 équivalent molaire à environ 10 équivalents  
molaires d'une base, de préférence environ 1 équivalent molaire, et

avec environ 1 équivalent molaire d'un agent d'alkylation. Lorsqu'on opère selon ce procédé, on obtient deux isomères monoalkylés à l'azote. On peut séparer ces isomères selon des procédés classiques connus dans l'art, tels que la cristallisation fractionnée, la distillation fractionnée ou la chromatographie. Lorsqu'on désire que les deux atomes d'azote du cycle imidazolone-2 soient substitués par un radical alkyle, on fait réagir l'imidazolone-2 appropriée avec environ 2 équivalents molaires à environ 10 équivalents molaires d'une base, de préférence environ 2 équivalents molaires et avec environ 2 équivalents molaires à environ 10 équivalents molaires d'un agent d'alkylation, de préférence environ 2 équivalents molaires. Enfin, tout substituant réactif des cycles aroyle éventuellement présent peut être alkylé simultanément. Par exemple, lorsque X représente des radicaux -OH, -NHR<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> et pipérazinyle-1 non substitué, ils sont alkylés dans des conditions réactionnelles identiques. Si on le désire, on peut, pour éviter l'alkylation des substituants du cycle aroyle, utiliser des groupes protecteurs appropriés bien connus dans l'art; par exemple, lorsque X représente un radical -OH ou -NHR<sub>3</sub>, on peut le benzyle puis le débloquent par hydrogénolyse.

Lorsqu'on le désire, on peut substituer les atomes d'azote du cycle imidazolone-2 avec un radical alkylcarbonyle selon un procédé approprié quelconque connu dans l'art. Parmi ces procédés figure la réaction des aroylimidazolones-2 non substituées à l'azote de l'invention avec un halogénure d'acyle, de préférence un chlorure d'acyle tel que le chlorure d'acétyle, le chlorure de propionyle, le chlorure d'isopropionyle ou le chlorure de butanoyle. Normalement, dans les réactions d'acylation utilisant des halogénures d'acyle, on emploie un fixateur d'acide tel que la triéthylamine ou la pyridine pour éliminer tout hydracide halogéné lors de sa formation. De plus, on peut utiliser au lieu des halogénures d'acyle l'acide libre ou l'anhydride d'acide correspondants. On effectue généralement les réactions d'acylation sans ajouter de solvant, mais on peut utiliser un solvant inerte quelconque, par exemple des éthers de pétrole, des hydrocarbures chlorés tels que le chloroforme, le chlorure de méthylène ou le tétrachlorure de carbone, le disulfure de carbone, des éthers tels que l'éther éthylique, le tétrahydrofuranne ou le p-dioxanne ou des solvants aromatiques tels que le benzène, le toluène ou le xylène. On laisse les réactions s'effectuer

pendant environ 1 min à environ 100 h, de préférence pendant environ 1 h à environ 10 h, et la température peut être comprise entre environ -78°C et environ 150°C et, de préférence, entre 0 et 100°C. Enfin, tout substituant réactif du cycle aroyle éventuellement présent est acylé simultanément. Ainsi, lorsque X représente -OH, -NHR<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> ou un radical pipérazinyle-1 non substitué, ces radicaux sont acylés dans des conditions réactionnelles identiques. Si on le désire, on peut éviter l'acylation des substituants du cycle benzoylé par emploi de groupes protecteurs appropriés bien connus dans l'art; par exemple, on peut benzyler un radical -OH ou -NHR<sub>3</sub> représenté par X, puis le débloquent par hydrogénéolyse.

On peut préparer les sels de métal alcalin, de métal alcalino-terreux, de métal de transition, de métal du groupe principal, d'ammonium ou d'ammonium organique des aroylimidazolones-2 de l'invention à partir d'un sel basique de métal ou d'ammonium correspondant, par exemple un alcoolate comme le méthylate de sodium ou l'éthylate de sodium, un phénolate tel que le phénolate de sodium, des hydroxydes tels que l'hydroxyde de sodium ou l'hydroxyde de potassium ou un carbonate tel que le carbonate de sodium, le carbonate de potassium, le carbonate de zinc, le carbonate de magnésium ou le bicarbonate de sodium. On peut effectuer ces réactions avec ou sans solvant. Des solvants appropriés sont, par exemple, des alcools inférieurs comme le méthanol, l'éthanol, l'isopropanol, le propanol ou le butanol, des solvants aromatiques tels que le benzène, le toluène ou le xylène, des éthers tels que l'éther éthylique, le tétrahydrofuran ou le p-dioxane, et des hydrocarbures halogénés tels que le chloroforme, le chlorure de méthylène ou le tétrachlorure de carbone. On laisse l'aroylimidazolone-2 et la base réagir pendant environ 1 min à environ 24 h selon les composés réagissants et la température qui peut être comprise entre environ -78°C et environ 150°C et, de préférence, entre environ 0 et environ 25°C.

Les chlorures d'aroylé ou les acides carboxyliques correspondants qui sont nécessaires à l'acylation de Friedel-Crafts de l'invention sont généralement connus dans l'art ou peuvent être préparés selon des procédés analogues. On peut préparer les imidazolones-2 de formule 4 utiles comme matières premières selon les procédés décrits par R. Duschinsky et L. A. Dolan dans J. Am. Chem. Soc. 67, 2079 (1945), R. Duschinsky et L. A. Dolan dans J. Am. Chem.

Soc. 68, 2350 (1945) ou le brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 2 441 933 ou selon des adaptations de ces procédés.

On peut utiliser les composés de formule générale 1 pour le traitement de l'insuffisance cardiaque, y compris l'asystolie, l'insuffisance cardiaque rétrograde, l'insuffisance cardiaque antérograde, l'insuffisance ventriculaire gauche ou l'insuffisance ventriculaire droite, ou pour le traitement de tout autre état nécessitant le renforcement de l'action du coeur par un cardiotonique. A de nombreux égards, l'action des composés de l'invention est semblable à celle de la digitale. On peut également utiliser les composés de formule 1 pour traiter une hypertension, y compris l'hypertension primitive ou essentielle, l'hypertension hormonale, l'hypertension rénale et l'hypertension chimique. Enfin, on peut utiliser les composés de formule générale 1 comme antithrombotiques. Ils agissent sur la coagulation du sang pour éviter l'agglutination des plaquettes sanguines qui joue un rôle prédominant dans les états thrombotiques à la fois dans l'accident initial et dans le stade d'occlusion. La thrombose artérielle, en particulier dans les artères alimentant le muscle cardiaque et le cerveau, est une cause importante de décès et d'invalidité.

On peut administrer les composés de l'invention de diverses façons, pour obtenir l'effet désiré. On peut administrer les composés seuls ou sous forme de préparations pharmaceutiques aux patients à traiter, par voie orale ou parentérale, c'est-à-dire intraveineuse ou intramusculaire. La quantité de composé à administrer varie avec la gravité de l'hypertension, de l'insuffisance cardiaque ou de la thrombose sanguine et le mode d'administration. Pour l'administration orale, la quantité antihypertensive efficace d'ingrédient actif est comprise entre environ 0,1 et environ 500 mg/kg de poids corporel par jour et, de préférence, entre environ 50 et environ 150 mg/kg de poids corporel par jour.

Pour l'administration parentérale, la quantité antihypertensive efficace de l'ingrédient actif est comprise entre environ 0,01 et environ 150 mg/kg de poids corporel par jour et, de préférence, entre environ 1,0 et environ 10,0 mg/kg de poids corporel par jour. Pour l'administration orale ou parentérale, la quantité cardiotonique efficace de l'ingrédient actif est comprise entre

environ 0,1 et environ 500 mg/kg de poids corporel par jour et, de préférence, entre environ 0,1 et environ 10,0 mg/kg de poids corporel par jour. Pour l'administration orale ou parentérale, la quantité anticoagulante efficace d'ingrédient actif est comprise entre environ 5 0,1 et environ 1000 mg/kg de poids corporel par jour et, de préférence, entre environ 1 et environ 100 mg/kg de poids corporel par jour.

Une dose unitaire pour l'administration orale 10 peut contenir, par exemple, 10 à 100 mg d'ingrédient actif. Une dose unitaire pour l'administration parentérale peut contenir, par exemple, 5 à 50 mg d'ingrédient actif. Il peut être souhaitable d'effectuer des administration journalières répétées des composés et elles dépendent de l'état du patient et du mode d'administration.

15 On entend ici par "patient" un animal à sang chaud, par exemple des oiseaux tels que les poulets et les dindes, et des mammifères, tels que les primates, l'homme, les moutons, les chevaux, les bovins, les porcs, les chiens, les chats, les rats et les souris.

20 Pour l'administration orale, on peut présenter les composés sous forme de préparations solides ou liquides telles que des capsules, des pilules, des comprimés, des pastilles, des solutions, des suspensions ou des émulsions. Les formes solides d'administration unitaires peuvent être des capsules telles que 25 des capsules ordinaires en gélatine contenant, par exemple, des lubrifiants et une charge inerte telle que le lactose, le saccharose et l'amidon de maïs. Selon un autre mode de réalisation, on peut façonner les composés de formule générale 1 en comprimés avec 30 des bases classiques, telles que du lactose, du saccharose et de l'amidon de maïs en combinaison avec des liants, tels que la gomme arabique, l'amidon de maïs ou la gélatine, des agents de désintégration tels que l'amidon de pommes de terre ou l'acide alginique et un lubrifiant tel que l'acide stéarique ou le stéarate de magnésium.

35 Pour l'administration parentérale, on peut administrer des solutions ou suspensions injectables du composé dans un diluant convenant en physiologie avec un véhicule pharmaceutique qui peut être un liquide stérile, tel que l'eau ou une



huile avec ou sans addition d'un agent tensioactif et d'autres adjuvants convenant en pharmacie. On peut citer comme exemples d'huiles utiles dans ces préparations, les huiles de pétrole et les huiles d'origine animale, végétale ou synthétique, par exemple l'huile d'arachide, l'huile de soja et l'huile minérale. En général, les véhicules liquides préférés, en particulier pour les solutions injectables, sont l'eau, le soluté salé, les solutions aqueuses de glucose et de sucres apparentés, l'éthanol et des glycols tels que le propylène-glycol ou le polyéthylène-glycol.

10 On peut administrer les composés sous forme d'une injection à effet retardé ou d'un implant préparés pour permettre une libération prolongée de l'ingrédient actif. On peut façonner l'ingrédient actif en pastilles ou en petits cylindres destinés à être implantés par voie sous-cutanée ou intramusculaire.

15 On peut utiliser pour les implants des matières stériles telles que des polymères biodégradables ou des silicones synthétiques, par exemple le Silastic, qui est un caoutchouc de silicone fabriqué par Dow-Corning Corporation.

20 On trouvera ci-après des exemples illustratifs de préparations pharmaceutiques utiles dans la pratique de l'invention.

Préparation pour comprimés

	<u>Par comprimé</u>
25 a) dihydro-1,3 (méthoxy-4 benzoyl)-4 méthyl-5 2H-imidazolone-2	100 mg
b) amidon de maïs	15 mg
c) lactose	33,5 mg
d) stéarate de magnésium	1,5 mg

Préparation parentérale

30 a) dihydro-1,3 (méthoxy-4 benzoyl)-4 méthyl-5 2H-imidazolone-2	1,000 g
b) monooléate de polyoxyéthylènesorbitanne	2,000 g
c) chlorure de sodium	0,128 g
d) eau injectable	qsp 20,000 ml

35 Les exemples suivants illustrent l'emploi des composés de l'invention comme antihypertenseurs, cardiotoniques et anticoagulants.

EXEMPLE A

Emploi de la dihydro-1,3 (méthoxy-4 benzoyl)-4 méthyl-5 2H-imidazole-2 comme antihypertenseur

On administre 100 mg/kg du composé indiqué par  
5 voie orale à six rats atteints d'hypertension spontanée. Cette dose  
provoque une diminution de 40 % de la moyenne de la pression sanguine  
dans les 15 min qui suivent l'administration.

EXEMPLE B

10 Emploi de la dihydro-1,3 (méthoxy-4 benzoyl)-4 méthyl-5 2H-imidazole-2 comme cardiotonique

On provoque une insuffisance cardiaque chez un  
chien par administration de 20 mg/kg de pentobarbital sodique ou de  
3 mg/kg de chlorhydrate de propanolol au sang perfusant le coeur.  
Après administration de l'un ou l'autre de ces dépresseurs cardiaques,  
15 la pression auriculaire droite s'accroît considérablement et le  
débit cardiaque diminue beaucoup. L'administration du composé de  
l'invention (1 mg/kg) supprime l'insuffisance comme le montre le  
retour au voisinage des valeurs initiales de la pression auriculaire  
droite et du débit cardiaque.

EXEMPLE C

20 Emploi de la dihydro-1,3 (méthoxy-4 benzoyl)-4 méthyl-5 2H-imidazole-2 comme antithrombotique

Lorsqu'on ajoute de l'adénosine-diphosphate à  
du plasma humain citraté riche en plaquettes, il se produit une  
25 agglutination typique des plaquettes sanguines. Cependant, si l'on  
ajoute le composé indiqué au plasma humain citraté riche en pla-  
quettes à des concentrations de 3, 10, 30 et 100 µg/ml, puis qu'on  
ajoute l'adénosine-diphosphate, l'agglutination des plaquettes  
sanguines est inhibée respectivement à 33, 49, 82 et 98 %.

30 Les exemples ci-après illustrent la préparation  
de composés de l'invention.

EXEMPLE 1

Dihydro-1,3 (fluoro-4 benzoyl)-4 méthyl-5 2H-imidazole-2

A un mélange agité de 98,1 g (1 mole) de di-  
35 hydro-1,3 méthyl-4 2H-imidazole-2, on ajoute goutte à goutte, en  
10 min, 266,7 g (2 moles) de chlorure d'aluminium anhydre et 500 ml  
de nitrobenzène puis 158,6 g (1 mole) de chlorure de p-fluorobenzoyle.

On agite le mélange à 60-65°C pendant 6 h, puis on le verse sur 2 kg de glace. On lave le précipité obtenu avec de l'éther éthylique et de l'eau, puis on recristallise dans 1,2 l de diméthylformamide pour obtenir 131 g du composé désiré. F. 289-292°C.

5 EXEMPLE 2Dihydro-1,3 méthyl-4 (pipéridino-4 benzoyl)-5 2H-imidazolone-2

On agite à la température de reflux pendant 24 h une suspension de 11,0 g (0,05 mole) de dihydro-1,3 (fluoro-4 benzoyl)-4 méthyl-5 2H-imidazolone-2 dans 30 ml de pipéridine. On évapore l'excès de pipéridine sous pression réduite et on recristallise deux fois le résidu dans un mélange d'isopropanol et d'eau pour obtenir 11,9 g du composé désiré. F. 260-263°C.

EXEMPLE 3Dihydro-1,3 méthyl-4 (morpholino-4 benzoyl)-5 2H-imidazolone-2

On reprend le mode opératoire de l'exemple 2, mais en remplaçant la pipéridine par la morpholine pour obtenir le composé désiré. F. 283-286°C.

EXEMPLE 4Dihydro-1,3 (diméthylamino-4 benzoyl)-4 méthyl-5 2H-imidazolone-2

On chauffe dans une bombe sous pression à 130-135°C pendant 22 h un mélange de 11,0 g (0,05 mole) de dihydro-1,3 (fluoro-4 benzoyl)-4 méthyl-5 2H-imidazolone-2, 100 ml d'une solution aqueuse à 30 % de diméthylamine et 200 ml d'éthanol. On refroidit le mélange, on recueille le solide et on le recristallise dans un mélange d'isopropanol et d'eau pour obtenir le composé désiré. F. > 310°C.  $\lambda$  (max) (méthanol) : 364 nm ( $\epsilon$  = 23 300).

EXEMPLE 5Dihydro-1,3 (hydroxy-4 benzoyl)-4 méthyl-5 2H-imidazolone-2

A 26 g (0,23 mole) de chlorhydrate de pyridine fondu à 200-205°C, on ajoute 5,3 g (0,023 mole) de dihydro-1,3 (méthoxy-4 benzoyl)-4 méthyl-5 2H-imidazolone-2 et on agite mécaniquement le mélange pendant 30 min. On verse le mélange réactionnel sur un mélange d'acide chlorhydrique 2N et de glace. On lave le précipité avec de l'eau et on recristallise dans un mélange d'isopropanol et d'eau pour obtenir le composé désiré. F. > 300°C.  $\lambda$  (max) (méthanol) : 320 nm ( $\epsilon$  = 13 200).

EXEMPLE 6Dihydro-1,3 méthyl-4 (méthylthio-4 benzoyl)-5 2H-imidazolone-2

On chauffe à reflux pendant 4 h une solution de 25,0 g d'acide méthylthio-4 benzoïque et 22 ml de chlorure de thionyle dans 50 ml de benzène. On évapore l'excès de réactif et le solvant et on soumet le résidu à trois distillations azéotropes avec du benzène pour éliminer tout le chlorure de thionyle. On ajoute goutte à goutte le résidu à un mélange de 11,8 g de dihydro-1,3 méthyl-4 2H-imidazolone-2, 40,0 g de chlorure d'aluminium anhydre et 100 ml de nitrobenzène. On agite le mélange obtenu à 60-65°C pendant 5 h, on verse sur de la glace, on recueille le précipité formé, on lave à l'éther éthylique et à l'eau et on recristallise dans un mélange d'isopropanol et d'eau pour obtenir le composé désiré ; F. 255-258°C (décomposition).

15 EXEMPLE 7Dihydro-1,3 (méthoxy-4 benzoyl)-4 méthyl-5 2H-imidazolone-2

A 19,6 g de dihydro-1,3 méthyl-4 2H-imidazolone-2 et 53,2 g de chlorure d'aluminium anhydre dans 150 ml de nitrobenzène, on ajoute goutte à goutte 34,2 g de chlorure de p-méthoxybenzoyl et on verse le mélange sur 500 ml d'acide chlorhydrique 2N et de glace, on lave trois fois à l'éther éthylique et on recristallise le solide obtenu dans un mélange d'isopropanol et d'eau pour obtenir le composé désiré. F. 257-258°C (décomposition).

EXEMPLE 825 Sel de sodium de la dihydro-1,3 (méthoxy-4 benzoyl)-4 méthyl-5 2H-imidazolone-2

A 7,0 g de dihydro-1,3 (méthoxy-4 benzoyl)-4 méthyl-5 2H-imidazolone-2 dans 100 ml de méthanol, on ajoute 1,6 g de méthylate de sodium. On chauffe le mélange au bain-marie bouillant jusqu'à homogénéité, on filtre et on évapore à sec. On recristallise le résidu solide dans l'isopropanol pour obtenir le composé désiré. F. 280-282°C (décomposition).

EXEMPLE 9Benzoyl-4 dihydro-1,3 méthyl-5 imidazolone-2

35 A une solution de 3,0 g de méthyl-4 imidazolone-2 et 8,0 g de chlorure d'aluminium dans 50 ml de nitrobenzène,

on ajoute goutte à goutte 4,6 g de chlorure de benzoyle. On chauffe la solution à 60°C pendant 4 h, on verse sur de l'eau glacée, on met en suspension avec de l'éther, on filtre les matières solides obtenues et on sèche pour obtenir le composé désiré. F. 250-254°C.

5 EXEMPLE 10

Dihydro-1,3 méthyl-4 (thénoyl-2)-5 2H-imidazolone-2

A une solution de 7,3 g de méthyl-4 imidazolone-2 et 10,8 g de chlorure d'aluminium dans 150 ml de nitrobenzène, on ajoute 12,0 g de chlorure de thénoyle-2. On agite le mélange à 60°C pendant 3 h, on refroidit et on verse sur de l'eau glacée. On extrait la portion organique dans l'acétate d'éthyle, on sèche et on évapore le solvant organique pour obtenir le composé désiré. F. 212-215°C.

EXEMPLE 11

15 Dihydro-1,3 (diméthoxy-3,4 benzoyl)-4 2H-imidazolone-2

A une solution de 6,5 g de dihydro-1,3 méthyl-4 2H-imidazolone-2 et 14,6 g de chlorure d'aluminium dans 65 ml de nitrobenzène, on ajoute par portions 17,6 g de chlorure de diméthoxy-3,4 benzoyle. On agite le mélange pendant 3 h à 60°C, on refroidit et on verse sur de l'eau glacée. On filtre les solides gommeux et on recristallise deux fois dans un mélange d'alcool éthylique et d'eau pour obtenir le composé désiré. F. 257-259°C.

EXEMPLE 12

Dihydro-1,3 (furoyl-2)-4 méthyl-5 2H-imidazolone-2

25 A une suspension de 8,9 g de dihydro-1,3 méthyl-4 2H-imidazolone-2 et 24,0 g de chlorure d'aluminium dans 135 ml de nitrobenzène, on ajoute goutte à goutte 12,9 g de chlorure de furoyle. On agite le mélange à 60°C pendant 3 h, on refroidit, et on verse sur de l'eau glacée. On filtre la matière solide et on recristallise deux fois dans l'alcool méthylique pour obtenir le composé désiré. F. 214-216°C.

EXEMPLE 13

Dihydro-1,3 (thénoyl-2)-4 2H-imidazolone-2

35 Dans 50 ml de nitrobenzène, on combine 13,3 g de chlorure d'aluminium, 4,2 g de dihydro-1,3 2H-imidazolone-2 et 8,1 g de chlorure de thénoyle. On agite le mélange à 60°C pendant 3 h et on le verse sur de l'eau glacée. On sépare les matières solides

par filtration, on lave à l'éther et on recristallise deux fois dans un mélange d'éthanol et d'eau pour obtenir le composé désiré.

F. 339-342°C.

EXEMPLE 14

5 Benzoyl-4 dihydro-1,3 2H-imidazolone-2

A 51 ml de nitrobenzène, on ajoute 1,68 g de dihydro-1,3 2H-imidazolone-2, 5,3 g de chlorure d'aluminium et 3,1 g de chlorure de benzoyle. On agite le mélange pendant 3 h à 60°C puis on le verse dans de l'eau glacée. On sépare les solides par filtra-  
10 tion, on lave à l'éther et on recristallise deux fois dans un mélange d'alcool méthylique et d'eau pour obtenir le composé désiré. F. 329-330°C.

EXEMPLE 15

15 Dihydro-1,3 furoyl-4 2H-imidazolone-2

A 50 ml de nitrobenzène, on ajoute 4,2 g de dihydro-1,3 2H-imidazolone-2, 13,3 g de chlorure d'aluminium et 7,2 g de chlorure de furoyle. On agite le mélange à 60°C pendant 3 h et on verse sur de l'eau glacée. On filtre les matières solides, on lave à l'éther et on recristallise deux fois dans un mélange d'éthanol  
20 et d'eau pour obtenir le composé désiré. F. 318-321°C.

EXEMPLE 16

25 Dihydro-1,3 (méthylènedioxy-3,4 benzoyl)-4 méthyl-5 2H-imidazolone-2

A 5,13 g de dihydro-1,3 méthyl-4 2H-imidazo-  
lone-2 et 7,98 g de chlorure d'aluminium anhydre dans 80 ml de nitro-  
benzène, on ajoute goutte à goutte 10,60 g de chlorure de méthylène-  
dioxy-3,4 benzoyle et on verse le mélange sur 500 ml d'acide chlor-  
hydrique 2N et de glace, on lave trois fois avec de l'éther éthy-  
lique et on recueille le solide obtenu qui est le composé désiré.  
F. 293-296°C (décomposition).

30 EXEMPLE 17

Dihydro-1,3 (méthoxy-4 benzoyl)-4 triméthyl-1,3,5 2H-imidazolone-2

Dans 120 ml de DMSO, on introduit 15,2 g  
d'hydroxyde de potassium en poudre, 8,0 g du sel de sodium de la  
dihydro-1,3 (méthoxy-4 benzoyl)-4 méthyl-5 2H-imidazolone-2 et  
35 19,5 g d'iodure de méthyle. On agite le mélange à la température  
ordinaire pendant 60 min et on le verse dans 800 ml d'eau. On extrait  
par le chlorure de méthylène pour obtenir un solide que l'on cristal-

lise dans l'éther. F. 109-111°C. RMN : N-CH<sub>3</sub> (6 protons) à 3,3 ppm.

EXEMPLE 18

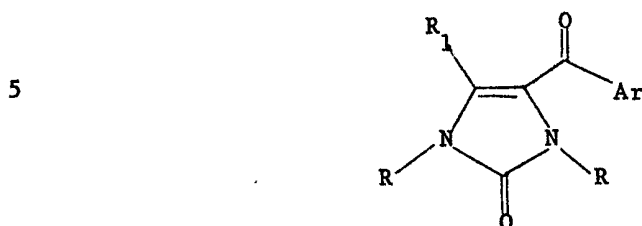
Dihydro-1,3 diméthyl-(1 ou 3),5 (méthoxy-4 benzoyl)-4 2H-imidazolone-2

- A 2,0 g de dihydro-1,3 (méthoxy-4 benzoyl)-4  
 5 méthyl-5 2H-imidazolone-2 dans 30 ml de DMSO, on ajoute 0,288 g  
 d'hydrure de sodium et 1,22 g d'iodure de méthyle. On agite le mé-  
 lange à 22°C pendant 30 min, on le verse dans du chlorure de méthyl-  
 ène et on le lave à l'eau. On sèche le solvant et on évapore pour  
 obtenir une huile que l'on triture avec du chloroforme pour obtenir  
 10 un solide. On cristallise le solide dans le méthanol ; F. 225-228°C.  
 Analyse théorique pour C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> : C 63,40 H 5,73 N 11,39 %  
                   trouvée                                   C 63,34 H 5,85 N 11,21 %  
 RMN : N-méthyle ; singulet à 3,2 ppm.

- Bien entendu, diverses modifications peuvent  
 15 être apportées par l'homme de l'art aux dispositifs ou procédés qui  
 viennent d'être décrits uniquement à titre d'exemples non limitatifs  
 sans sortir du cadre de l'invention.

RE V E N D I C A T I O N S

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



où Ar représente un radical furyle-2, thiényle-2, phényle  
 10 monosubstitué en position ortho, méta ou para par  $X_1$  ou phényle  
 disubstitué substitué en position para par  $X_2$  et substitué en posi-  
 tion ortho ou méta par  $X_3$ ;  $X_1$  représente un radical halogéno,  
 un radical alkyle inférieur droit ou ramifié comportant 1 à 4 atomes  
 15 de carbone, un radical alcoxy inférieur droit ou ramifié comportant  
 1 à 4 atomes de carbone, un radical alkythio inférieur droit ou  
 ramifié comportant 1 à 4 atomes de carbone, trifluorométhyle,  
 $-SO_2N(R_2)_2$ ,  $-NR_3R_4$ , pyrrolidinyle-1, pipéridino, morpholino, pipé-  
 razinyle-1 ou N'-alkylpipérazinyle-1;  $X_2$  et  $X_3$  représentent chacun  
 un radical halogéno, alcoxy inférieur droit ou ramifié  
 20 comportant 1 à 4 atomes de carbone, alkyle inférieur droit ou ramifié  
 comportant 2 à 4 atomes de carbone ou, lorsque  $X_3$  est en position  
 méta,  $X_2$  et  $X_3$  peuvent former ensemble un radical méthylènedioxy  
 éventuellement substitué par un ou deux radicaux méthyle; R repré-  
 sente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur droit ou  
 25 ramifié comportant 1 à 4 atomes de carbone, un radical alkylcarbonyle  
 inférieur droit ou ramifié dont le fragment alkyle comporte 1 à  
 4 atomes de carbone, ou un radical benzoyle; chacun des symboles  $R_1$ ,  
 $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle  
 inférieur droit ou ramifié comportant 1 à 4 atomes de carbone,  
 30 sous réserve que  $R_2$  et  $R_3$  ne puissent pas tous deux représenter un  
 atome d'hydrogène;  $R_1$  représentant de préférence un groupe éthyle;  
 et leurs sels convenant en pharmacie.

2 - Composés selon la revendication 1, caractérisés  
 en ce que R représente un atome d'hydrogène et  $R_1$  représente un atome



d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur droit ou ramifié comportant 1 à 4 atomes de carbone.

\*  
3 - Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que R représente un atome d'hydrogène et  $R_1$  représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle ou éthyle.

4 - Composés selon la revendication 3, caractérisés en ce que Ar représente un radical phényle monosubstitué par  $X_1$ .

5 - Composés selon la revendication 4, caractérisés en ce que  $X_1$  représente un radical alcoxy inférieur droit ou ramifié comportant 1 à 4 atomes de carbone ou un radical alkylthio inférieur droit ou ramifié comportant 1 à 4 atomes de carbone.

6 - Composés selon la revendication 5, caractérisés en ce que  $X_1$  est en position para.

7 - Composés selon la revendication 6, caractérisés en ce que  $X_1$  représente un radical méthoxy et  $R_1$  représente un radical méthyle.

8 - Composés selon la revendication 6, caractérisés en ce que  $X_1$  représente un radical méthylthio et  $R_1$  représente un radical méthyle.

9 - Composés selon la revendication 3, caractérisés en ce que Ar est un radical phényle disubstitué substitué en position para par  $X_2$  et substitué en position ortho ou méta par  $X_3$ .

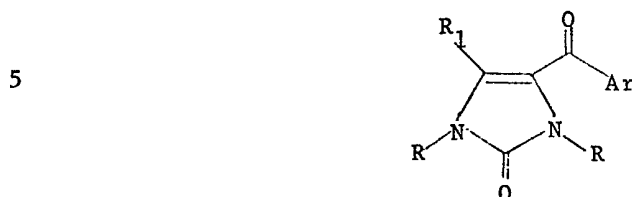
10 - Composés selon la revendication 9, caractérisés en ce que  $X_3$  est en position méta.

11 - Composés selon la revendication 10, caractérisés en ce que  $X_2$  et  $X_3$  représentent chacun un radical alcoxy inférieur droit ou ramifié comportant 1 à 4 atomes de carbone ou forment ensemble un radical méthylènedioxy éventuellement substitué par un ou deux radicaux méthyle.

12 - Composés selon la revendication 11, caractérisés en ce que  $R_1$  représente un radical méthyle et  $X_2$  et  $X_3$  représentent un radical méthoxy.

13 - Composés selon la revendication 11, caractérisés en ce que  $R_1$  représente un radical méthyle et  $X_2$  et  $X_3$  forment ensemble un radical méthylènedioxy.

14 - Nouveaux médicaments utiles notamment comme anti-hypertenseurs, cardiotoniques et antithrombotiques, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule :



où Ar représente un radical furyle-2, thiényle-2, phényle, phényle monosubstitué en position ortho, méta ou para par  $X_1$ , ou phényle  
 10 disubstitué substitué en position para par  $X_2$  et substitué en position ortho ou méta par  $X_3$ ;  $X_1$  représente un radical halogéno, hydroxy, alcoxy inférieur droit ou ramifié comportant 1 à 4 atomes de carbone, alcoxy inférieur droit ou ramifié comportant 1 à 4 atomes de carbone, alkylthio inférieur droit ou ramifié comportant 1 à 4 atomes de  
 15 carbone, trifluorométhyle,  $-SO_2N(R_2)_2$ ,  $-NR_3R_4$ , pyrrolidinyle-1, pipéridino, morpholino, pipérazinyle-1 ou N'-alkylpipérazinyle-1;  $X_2$  et  $X_3$  représentent un radical halogéno, hydroxy, alkyle inférieur droit ou ramifié comportant 1 à 4 atomes de carbone, alcoxy inférieur droit ou ramifié comportant 1 à 4 atomes de carbone, ou, lorsque  $X_3$   
 20 est en position méta,  $X_2$  et  $X_3$  peuvent former ensemble un radical méthylènedioxy éventuellement substitué par 1 ou 2 radicaux méthyle, R représente un atome d'hydrogène ou un radical alkylcarbonyle inférieur droit ou ramifié comportant 1 à 4 atomes de carbone, alkyle inférieur droit ou ramifié comportant 1 à 4 atomes de carbone ou  
 25 benzoyle; chacun des symboles  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur droit ou ramifié comportant 1 à 4 atomes de carbone, et leurs sels convenant en pharmacie.

15 - Médicaments selon la revendication 14, caractérisés en ce que R représente un atome d'hydrogène et  $R_1$  représente  
 30 un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur droit ou ramifié comportant 1 à 4 atomes de carbone.

16 - Médicaments selon la revendication 14, caractérisés en ce que R représente un atome d'hydrogène et  $R_1$  représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle ou éthyle.

17 - Médicaments selon la revendication 16, caractérisés en ce que Ar représente un radical phényle.

18 - Médicaments selon la revendication 16, caractérisés en ce que Ar représente un radical phényle monosubstitué par  $X_1$ .

5 19 - Médicaments selon la revendication 18, caractérisés en ce que  $X_1$  représente un radical alcoxy inférieur droit ou ramifié comportant 1 à 4 atomes de carbone ou alkylthio inférieur droit ou ramifié comportant 1 à 4 atomes de carbone.

10 20 - Médicaments selon la revendication 19, caractérisés en ce que  $X_1$  est en position para.

21 - Médicaments selon la revendication 20, caractérisés en ce que  $X_1$  représente un radical méthoxy et  $R_1$  représente un radical méthyle.

15 22 - Médicaments selon la revendication 20, caractérisés en ce que  $X_1$  représente un radical méthylthio et  $R_1$  représente un radical méthyle.

20 23 - Médicaments selon la revendication 16, caractérisés en ce que Ar représente un radical phényle disubstitué substitué en position para par  $X_2$  et substitué en position ortho ou méta par  $X_3$ .

24 - Médicaments selon la revendication 23, caractérisés en ce que  $X_3$  est en position méta.

25 25 - Médicaments selon la revendication 24, caractérisés en ce que  $X_2$  et  $X_3$  représentent chacun un radical alcoxy inférieur droit ou ramifié comportant 1 à 4 atomes de carbone ou forment ensemble un radical méthylènedioxy éventuellement substitué par un ou deux radicaux méthyle.

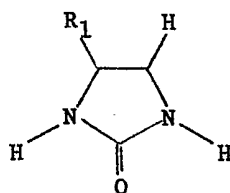
30 26 - Médicaments selon la revendication 25, caractérisés en ce que  $R_1$  représente un radical méthyle et  $X_2$  et  $X_3$  représentent chacun un radical méthoxy.

27 - Médicaments selon la revendication 25, caractérisés en ce que  $R_1$  représente un radical méthyle et  $X_2$  et  $X_3$  forment ensemble le radical méthylènedioxy.

35 28 - Compositions thérapeutiques, caractérisées en ce qu'elles contiennent comme ingrédient actif l'un au moins des médicaments selon l'une quelconque des revendications 14 à 27.

29 - Formes pharmaceutiques d'administration des compositions thérapeutiques selon la revendication 28, caractérisées en ce qu'elles conviennent à l'administration orale, en particulier sous forme de doses unitaires contenant 10 à 100 mg d'ingrédient actif  
 5 pour l'administration journalière de 0,1 à 1 000 mg d'ingrédient actif par kg de poids corporel, ou elles conviennent à l'administration parentérale, en particulier sous forme de doses unitaires contenant 5 à 50 mg d'ingrédient actif pour l'administration journalière de 0,01 mg à 1 000 mg d'ingrédient actif par kg de poids corporel.

10 30 - Procédé pour préparer les aroylimidazolones-2 selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il consiste à effectuer une acylation de Friedel-Crafts d'un composé de formule :



15 où R<sub>1</sub> a la même définition que dans la revendication 1, avec environ 1 à environ 10 équivalents molaires d'un halogénure de furoyle-2, d'un halogénure de thénoyle-2, d'un halogénure de benzoyle monosubstitué en position ortho, méta ou para par X<sub>1</sub>, où X<sub>1</sub> a la même  
 20 définition que dans la revendication 1, ou d'un halogénure de benzoyle disubstitué, substitué en position para par X<sub>2</sub> et substitué en position ortho ou méta par X<sub>3</sub> où X<sub>2</sub> et X<sub>3</sub> ont la même définition que dans la revendication 1, en présence d'environ 1 à environ  
 25 10 équivalents molaires d'un catalyseur consistant en un acide de Lewis, dans un solvant approprié, à une température d'environ 0 à environ 100°C, pendant environ 1 à environ 10 h, puis, lorsqu'on désire que R soit autre qu'un atome d'hydrogène, à acyler ou à alkyler comme il convient l'aroylimidazolone-2 obtenue avec un halogénure d'acyle ou un agent d'alkylation appropriés; ou  
 30 a) lorsque X<sub>1</sub> représente un radical pyrrolidinyle-1, pipéridino, morpholino, pipérazinyle-1 ou N'-alkylpipérazinyle-1, traiter le composé ainsi formé où X<sub>1</sub> représente un radical fluoro avec environ 1 à environ 10 équivalents molaires de pyrrolidine, de pipéridine, de morpholine, de pipérazine ou d'une N'-alkylpipérazine