



MINISTÈRE DES AFFAIRES ÉCONOMIQUES

N° 893.835

Classif. Internat.: C07D/A64K

Mis en lecture le: 14-01-1983

Le Ministre des Affaires Économiques,

*Vu la loi du 24 mai 1854 sur les brevets d'invention;**Vu la Convention d'Union pour la Protection de la Propriété Industrielle;**Vu le procès-verbal dressé le 14 juillet 1982 à 14 h. 55*
au Service de la Propriété industrielle;

ARRÊTE :

Article 1. — Il est délivré à la Sté dite : FARMITALIA CARLO ERBA
S.P.A.,
Via Carlo Imbonati, 24, Milano, (Italie)

repr. par les Bureaux Vander Haeghen à Bruxelles,

un brevet d'invention pour: Thiazolo /3,2-a/ pyrimidines substituées et
procédé pour leur préparation,
(Inv. : G. Doria, C. Passarotti, G. Arcari et A. Buttinoni)
qu'elle déclare avoir fait l'objet de demandes de brevet
déposées en Grande-Bretagne le 15 juillet 1981,
n° 81.21979, le 20 janvier 1982, n° 82.01621 et le
29 avril 1982, n° 82.12430

Article 2. — Ce brevet lui est délivré sans examen préalable, à ses risques et
périls, sans garantie soit de la réalité, de la nouveauté ou du mérite de l'invention, soit
de l'exactitude de la description, et sans préjudice du droit des tiers.

Au présent arrêté demeure joint un des doubles de la spécification de l'invention
(mémoire descriptif et éventuellement dessins) signés par l'intéressé et déposés à l'appui
de sa demande de brevet.

Bruxelles, le 14 janvier 1983

PAR DÉLÉGATION SPÉCIALE:

Le Directeur

L. SALPETEUR

093835

FC 81+101+115

B 75 153 RD

Description jointe à une demande de

BREVET BELGE

déposée par la société dite

FARMITALIA CARLO ERBA S.p.A.

ayant pour objet: Thiazolo [3,2-a]pyrimidines substituées
et procédé pour leur préparation

Qualification proposée: BREVET d'INVENTION

Priorité de trois demandes de brevet, déposées en
Grande-Bretagne le 15 juillet 1981 sous le n° 81.21979,
le 20 janvier 1982 sous le n° 82.01621 et le 29 avril
1982 sous le n° 82.12430

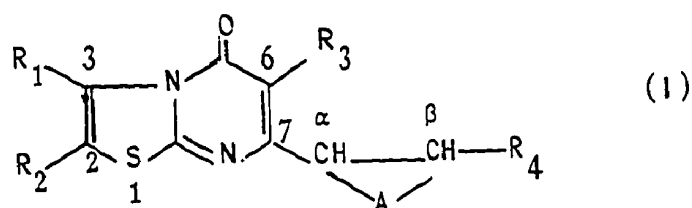
Inventeurs : Gianfederico DORIA
Carlo PASSAROTTI
Giuliana ARCARI
Ada BUTTINONI

B 75 153

DP/LB

La présente invention concerne des thiazolo[5,2-a]pyrimidines substituées, un procédé de préparation de ces composés et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

La présente invention a plus particulièrement pour objet les composés qui répondent à la formule de structure générale (I) qui suit :



dans laquelle

A complète une liaison, de manière à réaliser une double

liaison entre les atomes de carbone en positions α et β ; ou

A représente un groupe $-\text{CH}_2-$, de manière à réaliser un noyau cyclopropanique comprenant les atomes de carbone en positions α et β ;

chacun des symboles R_1 et R_2 représente indépendamment :

- a) un atome d'hydrogène ou un atome d'halogène;
- b) un groupe alkyle en C_1-C_4 , cyano ou trifluorométhyle,
- c) un radical thiényle, pyridyle, biphényle ou naphthyle,
- d) un groupe phényle, non substitué ou substitué par de 1 à 3 substituants choisis parmi les halogènes, les radicaux

alkyle en C_1-C_4 , hydroxyle, alcoxy en C_1-C_4 , formyloxy, alcanoyloxy en C_2-C_8 , trifluorométhyle, nitro, amino, formylamino, alcanoylamino en C_2-C_8 ;

e) un groupe phényle substitué par un ou deux radicaux alkylène dioxy en C_1-C_4 , où les atomes d'oxygène sont liés aux deux atomes de carbone voisins du noyau phényle,

f) un radical $-\underset{\text{R}'}{\text{CH}}-\text{COOR}''$, où chacun des symboles R' et R'' re-

présente indépendamment un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1-C_4 ,

R_3 représente :

a') un atome d'hydrogène ou un atome d'halogène,

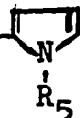
b') un radical alkyle en C_1-C_4 ,

c') un groupe hydroxyle, formyloxy ou alcanoyloxy en C_2-C_8 ,

d') un groupe alcoxy en C_1-C_4 ou alcényloxy en C_3-C_4 ;

R_4 représente :

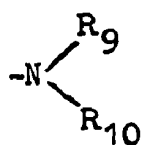
a'') un groupe pyridyle qui peut ne pas être substitué ou être substitué par un groupe alkyle en C_1-C_4 ,

b'') un groupe , où R_5 représente un atome d'hydrogène

ou un groupe alkyle en C_1-C_4 ,

c'') un radical de la formule  dans laquelle

chacun des symboles R_6 , R_7 et R_8 représente indépendamment un atome d'hydrogène ou un atome d'halogène; un radical hydroxyle; un radical alcoxy en C_1-C_6 , non substitué ou substitué par un groupe dialkylamino en C_1-C_4 ; un groupe alkyle en C_1-C_4 ; un groupe formyloxy ou un groupe alcanoyloxy en C_2-C_8 ; un groupe $-\text{NO}_2$ ou un groupe



, où chacun des symboles R_9 et R_{10} représente indépendamment un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en $\text{C}_1\text{-C}_4$, un groupe formyle ou un groupe alcanoyle en $\text{C}_2\text{-C}_8$;
d'') un groupe thiazolyle qui peut ne pas être substitué ou être substitué par un radical alkyle en $\text{C}_1\text{-C}_4$.

La portée de la présente invention s'étend également aux sels pharmaceutiquement acceptables des composés de la formule (I), aux métabolites et aux précurseurs métaboliques des composés de la formule (I), comme à tous leurs isomères possibles (par exemple les isomères cis ou trans et les isomères optiques) et à leurs mélanges. De préférence, le groupement $\begin{array}{c} \text{CH}-\text{CH}-\text{R}_4 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{A} \end{array}$ où A et R_4 possèdent les significations qui leur

ont été attribuées plus haut, se trouve en configuration trans. Les radicaux alkyle, alcoxy, alcényloxy, alcanoyle et alcanoyloxy peuvent être des groupes à chaîne ramifiée ou à chaîne droite. Lorsque R_1 et/ou R_2 représentent des radicaux alkyle en $\text{C}_1\text{-C}_4$, ces derniers sont, de préférence, des groupes alkyle en $\text{C}_1\text{-C}_2$.

Lorsque R_1 et/ou R_2 représentent des noyaux phényle substitués de la manière précédemment indiquée, le noyau phényle est, de préférence, substitué par un ou deux substituants choisis parmi le chlore, le fluor, les radicaux méthyle, méthoxy, hydroxyle, alkylènedioxy en $\text{C}_1\text{-C}_2$ et amino.

Lorsque plus d'un des symboles R_1 , R_2 et R_3 représentent des atomes d'halogène, ces derniers sont, de préférence, des atomes de chlore ou de brome.

Lorsque R_3 représente un groupe alcoxy en $\text{C}_1\text{-C}_4$, ce dernier est de préférence le radical méthoxy ou éthoxy.

Lorsque R_3 représente un groupe alkyle en $\text{C}_1\text{-C}_4$, celui-ci est, de préférence, le radical méthyle, éthyle ou propyle.

24

Lorsque l'un des symboles R_9 et R_{10} ou ces deux symboles à la fois représentent des radicaux alcanoyloxy en C_2-C_8 , ces derniers sont, par exemple, des groupes acétyloxy, propionyloxy, butyryloxy, valéryloxy et isovaléryloxy, la préférence étant donnée aux radicaux acétyloxy et propionyloxy.

Lorsque R_4 représente un groupe pyridyle substitué, ce dernier est, de préférence, substitué par un groupe méthyle.

Lorsque R_4 représente un groupe thiazolyle substitué, ce dernier est, de préférence, substitué par un radical méthyle.

Lorsque R_5 représente un groupe alkyle en C_1-C_4 , celui-ci est, de préférence, le radical méthyle ou éthyle.

Lorsque un ou plusieurs des symboles R_3 , R_6 , R_7 et R_8 représentent des groupes alcanoyloxy en C_2-C_8 , ces derniers sont, par exemple, des radicaux acétoxy, propionyloxy et butyryloxy, la préférence étant accordée au radical acétoxy.

De préférence, R' et R'' représentent des atomes d'hydrogène ou des radicaux alkyle en C_1-C_2 .

Lorsque un ou plus d'un des symboles R_6 , R_7 et R_8 représentent des radicaux alcoxy en C_1-C_6 , ceux-ci sont, de préférence, des groupes méthoxy ou éthoxy.

Lorsque un ou plusieurs des symboles R_6 , R_7 et R_8 représentent des radicaux alkyle en C_1-C_4 , ceux-ci sont, de préférence, des radicaux méthyle. Lorsque plus d'un des symboles R_6 , R_7 et R_8 représentent des atomes d'halogène, ces derniers sont, de préférence, des atomes de chlore, de fluor ou d'iode.

Les composés préférés conformes à la présente invention sont les substances de la formule générale (I) dans laquelle A possède les significations qui lui ont été précédemment attribuées; R_1 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle en C_1-C_2 , trifluorométhyle, carboxyméthyle, pyridyle, biphényle, naphthyle ou phényle, le radical phényle n'étant pas substitué ou étant substitué de la manière précédemment indiquée; R_2 représente un atome d'hydrogène, de chlore, de

brome, un groupe alkyle en C_1-C_2 , cyano ou phényle non substitué ou substitué de la manière précédemment indiquée; R_3 représente un atome d'hydrogène, de chlore, de brome, un groupe alkyle en C_1-C_3 ou alcoxy en C_1-C_2 et R_4 représente a'') un groupe pyridyle non substitué ou substitué par un radical méthyle; b''') un groupe phényle non substitué ou substitué par un ou deux substituants choisis parmi les radicaux alkyle en C_1-C_2 , le chlore, l'iode, les radicaux hydroxyle, alcoxy en C_1-C_3 , amino, acétylamino et acétoxy; c''') un groupe thiazolyle non substitué ou substitué par un radical alkyle en C_1-C_2 , ainsi que les sels pharmaceutiquement acceptables de ces composés.

Comme exemples de sels pharmaceutiquement acceptables des composés précités, on peut citer ceux obtenus avec des bases inorganiques, comme les hydroxydes de sodium, de potassium, de calcium et d'aluminium, ou ceux obtenus avec des bases organiques, telles que les suivantes : lysine, triéthylamine, triéthanoamine, dibenzylamine, méthylbenzylamine, di-(2-éthylhexyl)-amine, pipéridine, N-éthylpipéridine, N,N-diéthylamino-éthylamine, N-éthylmorpholine, β -phénéthylamine, N-benzyl- β -phénéthylamine, N-benzyl-N,N-diméthylamine et les autres amines organiques acceptables, comme aussi les sels avec des acides inorganiques, par exemple les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique et nitrique et avec des acides organiques, par exemple les acides citrique, tartrique, maléique, malique, fumarique, méthanesulfonique et éthanesulfonique.

A titre d'exemples de composés conformes à l'invention tout particulièrement préférés, on peut citer les substances qui suivent :

7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{1}$ -5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;

7-trans- $\overline{2}$ -(4-méthyl-phényl)-éthényl $\overline{1}$ -5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;

6-méthoxy-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{1}$ -5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;

2-cyano-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{7}$ -5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$
pyrimidine-5-one;
2-chloro-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{7}$ -5H-thiazolo
 $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
2-chloro-7-trans- $\overline{2}$ -(2-méthyl-5-thiazolyl)-éthényl $\overline{7}$ -5H-
-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
2-chloro-6-méthoxy-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{7}$ -5H-
-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
2-chloro-6-méthyl-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{7}$ -5H-
-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
6-méthyl-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{7}$ -5H-thiazolo
 $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
3,6-diméthyl-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{7}$ -5H-thiazolo
 $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
2,3,6-triméthyl-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{7}$ -5H-thia-
zolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
6-méthyl-2-phényl-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{7}$ -5H-
-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
6-éthyl-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{7}$ -5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$
pyrimidine-5-one;
6-méthyl-7-trans- $\overline{2}$ -(2-pyridyl)-éthényl $\overline{7}$ -5H-thiazolo
 $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
6-méthyl-7-trans- $\overline{2}$ -(6-méthyl-2-pyridyl)-éthényl $\overline{7}$ -5H-thia-
zolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
6-méthyl-7-trans- $\overline{2}$ -(4-méthyl-phényl)-éthényl $\overline{7}$ -5H-thiazolo
 $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;

6-méthyl-7-trans- $\overline{2}$ -(6-méthyl-2-pyridyl)-cyclopropyl $\overline{7}$ -
 -5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
 6-méthyl-7-trans- $\overline{2}$ -(2-pyridyl)-cyclopropyl $\overline{7}$ -5H-thia-
 zolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
 6-méthyl-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-cyclopropyl $\overline{7}$ -5H-thia-
 zolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
 6-chloro-7-trans-(2-phényl-éthényl)-5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$
 pyrimidine-5-one;
 2,6-dichloro-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{7}$ -5H-thiazolo
 $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
 6-chloro-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{7}$ -5H-thiazolo
 $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
 6-chloro-3-méthyl-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{7}$ -5H-
 -thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
 6-chloro-2,3-diméthyl-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{7}$ -
 -5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
 6-chloro-3-trifluorométhyl-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{7}$ -
 -5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
 6-chloro-3-phényl-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{7}$ -5H-
 -thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
 6-chloro-3-(4-fluoro-phényl)-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-
 -éthényl $\overline{7}$ -5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
 6-chloro-3-(4-chloro-phényl)-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{7}$ -
 -5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
 6-chloro-3-(4-méthyl-phényl)-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{7}$ -
 -5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;

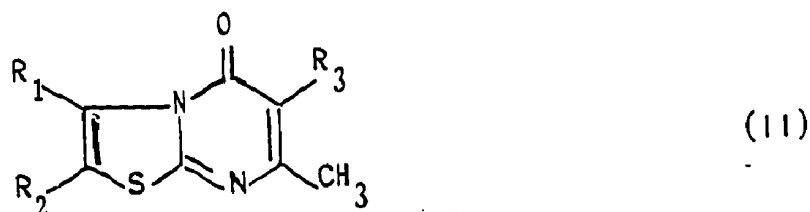
6-chloro-3-(2-méthoxy-phényl)-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-
 -éthényl $\overline{1}$ -5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
 6-chloro-3-(3-méthoxy-phényl)-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-
 -éthényl $\overline{1}$ -5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
 6-chloro-3-(4-méthoxy-phényl)-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-
 -éthényl $\overline{1}$ -5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
 6-chloro-3-(2-thiényl)-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{1}$ -
 -5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
 6-chloro-3-(2-pyridyl)-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{1}$ -
 -5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
 6-chloro-3-(3-pyridyl)-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{1}$ -
 -5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
 6-chloro-3-(4-pyridyl)-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{1}$ -
 -5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
 6-chloro-7-trans-[2-(3-pyridyl)-éthényl]-5-oxo-5H-thiazolo
 [3,2-a]pyrimidine-3-acetic acid;
 3-(4-amino-phényl)-7-trans-[2-(3-pyridyl)-éthényl]-5H-thia-
 zolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
 3-phényl-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{1}$ -5H-thiazolo
 $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
 3-(4-fluoro-phényl)-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{1}$ -5H-
 -thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
 3-(4-chloro-phényl)-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{1}$ -5H-
 -thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
 3-(4-méthyl-phényl)-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{1}$ -5H-
 -thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;

3-(3-méthoxy-phényl)-7-trans- $\underline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl]-5H-
 -thiazolo $\underline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
 3-(4-méthoxy-phényl)-7-trans- $\underline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl]-5H-
 -thiazolo $\underline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
 3-(3,4-diméthoxy-phényl)-7-trans- $\underline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl]-
 -5H-thiazolo $\underline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
 3-(3,4-éthylènedioxy-phényl)-7-trans-[2-(3-pyridyl)-éthényl]-5H-
 -thiazolo $\underline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
 3-(4-biphénylyl)-7-trans- $\underline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl]-5H-thia-
 zolo $\underline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
 3-(2-naphtyl)-7-trans- $\underline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl]-5H-thiazolo
 $\underline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
 3-(2-pyridyl)-7-trans- $\underline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl]-5H-thiazolo
 $\underline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
 3-(3-pyridyl)-7-trans- $\underline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl]-5H-thiazolo
 $\underline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
 3-(4-pyridyl)-7-trans- $\underline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl]-5H-thiazolo
 $\underline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
 2-méthyl-3-phényl-7-trans- $\underline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl]-5H-thia-
 zolo $\underline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
 3-(4-N-acétyl-amino-phényl)-7-trans-[2-(3-pyridyl)-éthényl]-
 -5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidine-5-one;
 7-trans-[2-(3-pyridyl)-éthényl]-3-(2-thiényl)-5H-thiazolo
 [3,2-a]pyrimidine-5-one,

ainsi que les sels pharmaceutiquement acceptables des
 composés en question.

On peut obtenir les composés de la formule (I), par la mise en oeuvre d'un procédé caractérisé en ce que :

a) on fait réagir un composé de la formule générale (II)



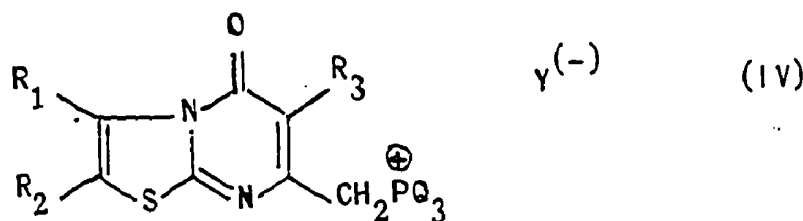
dans laquelle

R_1 , R_2 et R_3 possèdent les significations qui leur ont été précédemment attribuées, ou un sel d'un tel composé, sur un aldéhyde de la formule (III)



dans laquelle R_4 possède les significations qui lui ont été précédemment attribuées, de façon à obtenir des composés de la formule (I) dans laquelle A représente une liaison, ou bien

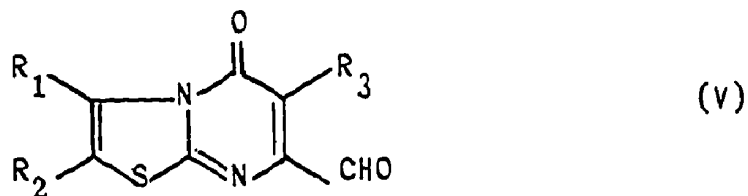
b) on fait réagir un composé de la formule générale (IV)



dans laquelle

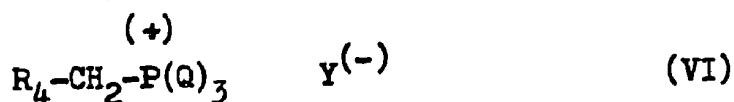
R_1 , R_2 et R_3 possèdent les significations qui leur ont été précédemment attribuées, Q peut représenter un groupe aryle ou un radical alkyle en C_1-C_6 et $Y^{(-)}$ représente un anion acide, sur un aldéhyde de la formule (III) telle que précédemment définie, de façon à obtenir des composés de la formule (I) dans laquelle A représente une liaison, ou bien,

c) on fait réagir un composé de la formule générale (V)



dans laquelle

R_1 , R_2 et R_3 possèdent les significations qui leur ont été précédemment attribuées, sur un composé de la formule (VI)



dans laquelle

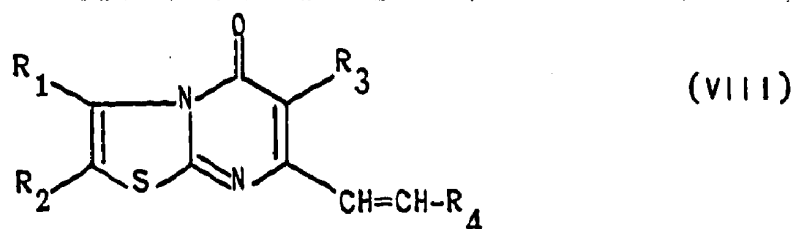
R_4 , Q et $Y^{(-)}$ possèdent les significations qui leur ont précédemment été attribuées, ou, en alternative, sur un composé de la formule (VII)



dans laquelle

R_4 possède les significations qui lui ont été précédemment attribuées et R_{11} représente un groupe alkyle en C_1-C_4 , de façon à obtenir dans les deux cas des composés de la formule (I) dans laquelle A représente une liaison, ou bien

d) on procède à la cyclopropanation d'un composé de la formule générale (VIII)



dans laquelle

R_1 , R_2 , R_3 et R_4 possèdent les significations qui leur ont été précédemment attribuées, de façon à obtenir des composés de la formule (I) dans laquelle A représente un radical $-CH_2-$ et, si on le souhaite,

on convertit un composé de la formule (I) en un autre composé de la formule (I) et/ou, si on le souhaite,

on convertit un composé de la formule (I) en un de ses sels pharmaceutiquement acceptables et/ou, si on le souhaite,

on convertit un sel en un composé libre et/ou, si on le souhaite, on sépare un mélange d'isomères en les isomères singuliers.

L'anion acide $Y^{(-)}$ dans les composés de la formule (IV) et de la formule (VI) est, par exemple un anion acide qui provient d'un acide halogénhydrique, de préférence de l'acide chlorhydrique ou de l'acide bromhydrique.

Lorsque Q dans les composés des formules (IV) et (VI) représente un radical aryle, ce dernier est de préférence le groupe phényle et lorsque Q représente un radical alkyle en C_1-C_6 , celui-ci est, de préférence, le radical éthyle.

La réaction d'un composé de la formule (II) ou d'un sel de ce dernier, sur un aldéhyde de la formule (III), se réalise de préférence en présence d'un agent de condensation basique, tel que l'éthylate de sodium, le méthylate de sodium, l'hydrure de sodium, l'amidure de sodium ou l'hydroxyde de sodium, dans un solvant choisi, par exemple, dans le groupe constitué du méthanol, de l'éthanol, de l'isopropanol, du dioxanne, de l'eau et de leurs mélanges, à des températures qui fluctuent, de préférence, d'environ $0^\circ C$ à $120^\circ C$.

La réaction entre un composé de la formule (IV) et un aldéhyde de la formule (III), comme aussi la réaction d'un composé de la formule (V) sur un composé de la formule (VI) ou sur un composé de la formule (VII) peut, par exemple, se réaliser par traitement avec une base, telle que le

diméthylsulfinyl carbanion ou le méthylate de sodium ou l'hydrure de sodium ou le tert.butylate de potassium, ou avec un dérivé d'alkyl -lithium, de préférence le méthyl-lithium ou le butyl-lithium ou le phényl -lithium dans un solvant organique, tel que le dichlorométhane, le dichloréthane, le benzène, le toluène, le tétrahydrofuranne, le sulfoxyde de diméthyle, le diméthylformamide, le diméthylacétamide ou leurs mélanges, à une température qui fluctue d'environ 0°C à environ 100°C.

On peut réaliser la cyclopropanation d'un composé de la formule (VIII), par exemple, par la réaction sur le méthylure de diméthylsulfoxonium (préparé, par exemple, conformément au procédé décrit dans l'ouvrage J. Chem. Soc., 1967, 2495, en travaillant dans un solvant organique inerte choisi, par exemple, dans le groupe formé par le diméthylformamide, le sulfoxyde de diméthyle, le dioxanne et leurs mélanges, à une température qui varie, de préférence, d'environ 0°C à environ 50°C. De préférence, on utilise de 1 à 3 moles, en particulier de 1 à 1,5 mole du réactif par mole du composé de la formule (VIII).

On peut transformer un composé de la formule (I) comme, on l'a indiqué plus haut, en un autre composé de la formule (I) par mise en oeuvre de procédés connus; par exemple, on peut étherifier des groupes hydroxyle libres par la réaction sur un halogénure d'alkyle convenable, en présence d'une base telle que NaOH, KOH, Na_2CO_3 , NaH, NaNH_2 , méthylate de sodium, K_2CO_3 ou éthylate de sodium, dans un solvant choisi dans le groupe constitué, par exemple, du méthanol, de l'éthanol, du dioxanne, de l'acétone, du diméthylformamide, de l'hexaméthylphosphorotriamide, du tétrahydrofuranne, de l'eau et de leurs mélanges, à une température qui varie, de préférence, d'environ 0°C à environ 150°C.

Au surplus, on peut transformer les groupes hydroxyle étherifiés en groupes hydroxyle libres, par exemple, par traitement par du chlorhydrate de pyridine ou par un acide fort, tel que HCl, HBr ou HI, ou par un acide de Lewis, tel que $AlCl_3$ ou BBR_3 . On peut convertir un composé de la formule (I) dans laquelle R_1 et/ou R_2 représentent chacun indépendamment un groupe $-CH-COO-alkyle$ en C_1-C_4 où R' possède les significations

R'

qui lui ont été précédemment attribuées, en un composé de la formule (I) dans laquelle R_1 et/ou R_2 représentent chacun indépendamment un groupe $-CH-COOH$ où R' possède les signifi-

R'

cations qui lui ont été précédemment attribuées, par hydrolyse, par exemple par hydrolyse acide, en utilisant, par exemple HCl, HBr, HI dans l'eau, de préférence, en présence d'un solvant organique tel que l'acide acétique ou le dioxanne, en travaillant à une température qui varie de la température ambiante à environ $150^\circ C$; on peut également effectuer la même réaction, par exemple, par traitement avec du bromure de lithium dans du diméthylformamide, à une température supérieure à $50^\circ C$.

On peut convertir un composé de la formule (I) dans laquelle R_1 et/ou R_2 représentent chacun indépendamment un radical $-CH-COOH$ où R' possède les significations qui lui ont

R'

été précédemment attribuées, en un autre composé de la formule (I) dans laquelle R_1 et/ou R_2 représentent chacun indépendamment un groupe de la formule $-CH-COOalkyle$ en C_1-C_4 , par mise

R'

en oeuvre de procédés classiques, par exemple, en faisant réagir un sel alcalin de l'acide sur un halogénure d'alkyle approprié, dans un solvant inerte, tel que l'acétone, le

40

dioxanne, le diméthylformamide ou l'hexaméthylphosphorotriamide, à une température qui fluctue de 0°C à environ 100°C.

En alternative, on peut aussi effectuer l'estérification d'un composé de la formule (I) dans laquelle R_1 et/ou R_2 représentent chacun indépendamment un radical -CH-COOH où R'

possède les significations qui lui ont été précédemment attribuées, en convertissant l'acide carboxylique en le composé halocarbonylé correspondant, de préférence le dérivé chloro-carbonylé, par réaction, par exemple, sur l'halogénure d'acyle souhaité, par exemple le chlorure d'oxalyle, le chlorure de thionyle, PCl_3 , PCl_5 ou POCl_3 , que ce soit en l'absence de solvants ou dans un solvant organique inerte, tel que le benzène, le toluène, le xylène, le dioxanne, le dichloréthane, le chlorure de méthylène ou le tétrahydrofuranne, à une température qui fluctue, de préférence, d'environ 0°C à environ 120°C et en faisant ensuite réagir le dérivé halocarbonylé ainsi obtenu sur l'alcool approprié de la formule $R''\text{-OH}$, où R'' représente un groupe alkyle en $\text{C}_1\text{-C}_4$, dans un solvant inerte, tel que le benzène, le toluène, le xylène, le dioxanne, le dichloréthane, le chlorure de méthylène ou le tétrahydrofuranne, à des températures qui varient d'environ 0°C à environ 20°C, de préférence en présence d'une base, telle que la triéthylamine ou la pyridine. On peut convertir un radical hydroxyle ou un radical amino, comme substituants dans un noyau phényle dans un composé de la formule (I), respectivement en groupe alcanoyloxy en $\text{C}_2\text{-C}_8$ ou alcanoylamino en $\text{C}_2\text{-C}_8$, par mise en oeuvre de procédés classiques, bien connus des chimistes organiciens.

On peut convertir un groupe nitro, comme substituant dans un noyau phényle dans un composé de la formule (I), en un groupe amino par traitement, par exemple, par du chlorure stanneux dans de l'acide chlorhydrique concentré, en utilisant, si cela se révèle nécessaire, un co-solvant organique, tel que

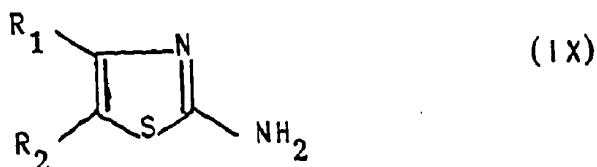
l'acide acétique, le dioxanne, le tétrahydrofurane, à une température qui varie de la température ambiante à environ 100°C.

De même, on peut procéder à la salification facultative d'un composé de la formule (I), comme aussi à la conversion d'un sel en le composé libre et à la séparation d'un mélange d'isomères en les isomères singuliers, par mise en oeuvre de procédés classiques.

Par exemple, on peut réaliser la séparation d'un mélange d'isomères optiques en les isomères individuels, en procédant à la salification avec une base optiquement active, suivie d'une cristallisation fractionnée.

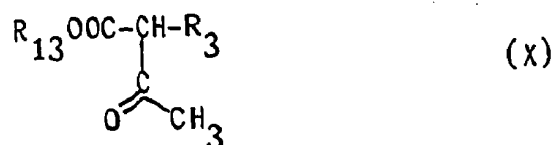
On peut aussi procéder à la séparation d'un mélange d'isomères géométriques, par exemple par cristallisation fractionnée.

Les composés de la formule (II) dans laquelle R_3 représente un substituant différent du radical hydroxyle ou de l'atome de brome, peuvent se préparer, par exemple, en faisant réagir un composé de la formule (IX)



dans laquelle

R_1 et R_2 possèdent les significations qui leur ont été précédemment attribuées, ou un sel d'un tel composé, sur un composé de la formule (X)

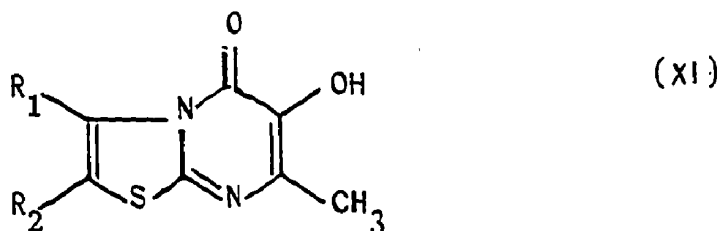


dans laquelle

R_3 possède les significations qui lui ont été précédemment attribuées, mais diffère du radical hydroxyle et de l'atome de brome et R_{13} représente, de préférence, un groupe alkyle en C_1-C_4 .

On peut réaliser la réaction entre un composé de la formule (IX) et un composé de la formule (X), par exemple, en présence d'un agent de condensation acide, tel que l'acide polyphosphorique (l'expression "acide polyphosphorique" désigne un mélange de parties pondérales environ égales d' H_3PO_4 à 99 % et de P_2O_5), l'acide sulfurique, l'acide méthane-sulfonique ou l'acide p-toluènesulfonique, à une température qui fluctue, de préférence, d'environ 50 à 150°C; on peut réaliser la réaction dans un solvant organique, tel que le diméthylformamide, le diméthylacétamide, l'acide acétique, l'acide formique, le benzène, le toluène, le xylène, l'éther monométhylque de l'éthylène-glycol, le dichloréthane, ou bien on peut travailler en l'absence de solvant.

On peut aussi préparer les composés de la formule (II) dans laquelle R_3 représente un groupe alcoxy ou alcényloxy, par exemple, en faisant réagir un composé de la formule (XI)



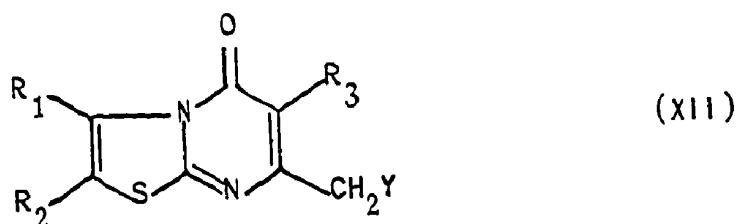
dans laquelle

R_1 et R_2 possèdent les significations qui leur ont été précédemment attribuées, sur un halogénure d'alkyle en C_1-C_4 ou d'alcényle en C_3-C_4 , de préférence le chlorure, le bromure, ou l'iodure, dans un solvant tel que l'acétone, le dioxanne, le diméthylformamide, en présence d'un agent basique, tel que

l'hydrure de sodium, le méthylate de sodium, le carbonate de sodium ou de potassium, à une température qui varie de la température ambiante à environ 120°C.

On peut obtenir les composés de la formule (II) dans laquelle R_3 représente un halogène, par exemple un atome de brome ou de chlore, par exemple, en faisant réagir un composé de la formule (II) dans laquelle R_3 représente un atome d'hydrogène, sur un halosuccinimide convenable, par exemple le N-bromosuccinimide, ou sur du SO_2Cl_2 , en travaillant à une température qui varie de 20°C à environ 100°C, dans un solvant, tel que le benzène ou le tétrachlorure de carbone, respectivement.

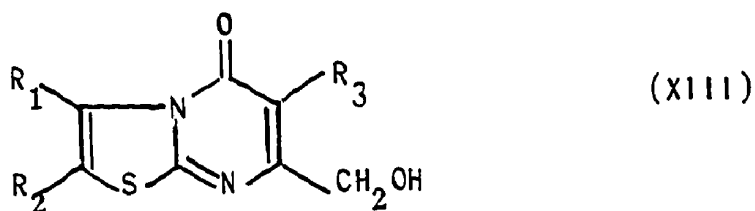
On peut préparer les composés de la formule (IV) en faisant réagir un composé de la formule (XII)



dans laquelle

Y représente un radical capable d'être converti en un anion $Y^{(-)}$ tel que précédemment défini et R_1 , R_2 et R_3 possèdent les significations qui leur ont été attribuées plus haut, sur un composé de la formule $P(Q)_3$ dans laquelle Q possède les significations qui lui ont été attribuées plus haut, dans un solvant, tel que le benzène, le toluène, le xylène ou l'acétonitrile, à une température qui varie de la température ambiante à la température de reflux.

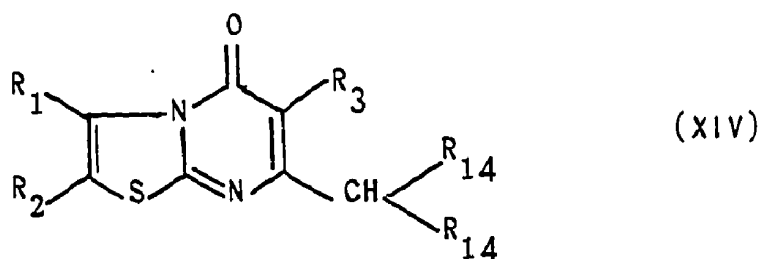
On peut préparer les composés de la formule (V) par exemple, en oxydant un composé de la formule (XIII)



dans laquelle

R_1 , R_2 et R_3 possèdent les significations qui leur ont été précédemment attribuées, par exemple, avec du sulfoxyde de diméthyle, en présence de dicyclohexylcarbodiimide et d'acide phosphorique ou de trifluoracétate de pyridinium (réaction de Moffat), dans un solvant, tel que le benzène, le toluène ou le sulfoxyde de diméthyle, à une température qui varie de 0°C à 50°C.

On peut aussi préparer les composés de la formule (V), par exemple, en hydrolysant un composé de la formule (XIV)



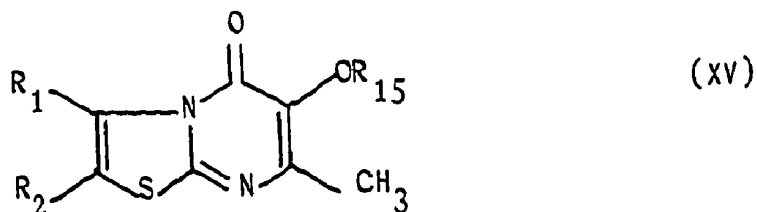
dans laquelle

R_1 , R_2 et R_3 possèdent les significations qui leur ont été précédemment attribuées et R_{14} représente un atome d'halogène, en particulier de chlore ou de brome, ou un groupe alcoxy en C_1-C_6 ; on peut réaliser l'hydrolyse d'un composé de la formule (IX), par exemple, en le traitant par un acide minéral aqueux, tel que HCl, HBr, HI, H_2SO_4 , de préférence, en présence d'un solvant, tel que le méthanol, l'éthanol, l'acétone, le dioxanne, le tétrahydrofurane, à une température qui fluctue de la température ambiante à environ 120°C.

On peut préparer les composés de la formule (VIII) par exemple, en faisant réagir un composé de la formule (II) sur un aldéhyde de la formule (III), en utilisant les mêmes

conditions expérimentales que celles définies ci-dessus.

On peut préparer les composés de la formule (XI), par exemple, en procédant à l'hydrolyse d'un composé de la formule (XV)



dans laquelle

R_1 et R_2 possèdent des significations qui leur ont été attribuées plus haut et R_{15} représente un radical formyle ou un groupe alcanoyle en C_2-C_8 ; on peut effectuer l'hydrolyse, par exemple, par traitement à l'aide d'une base, telle que $NaHCO_3$, $KHCO_3$, Na_2CO_3 , K_2CO_3 , $NaOH$, KOH ou à l'aide d'un acide minéral, tel que HCl , HBr , HI , H_2SO_4 , H_3PO_4 dans un milieu aqueux ou en présence d'un co-solvant organique, tel que le dioxanne, l'acétone, le méthanol, l'éthanol, le tétrahydrofurane, le diméthylformamide, à une température qui fluctue de la température ambiante à la température de reflux.

On peut préparer les composés de la formule (XII) dans laquelle Y représente un atome d'halogène et R_3 représente un atome d'hydrogène, par exemple, en faisant réagir un composé de la formule (IX) ou un sel d'un tel composé, sur un composé de la formule (XVI)



dans laquelle

R_{13} possède les significations qui lui ont été précédemment attribuées et Y représente un atome d'halogène, de préférence de chlore, en utilisant les mêmes conditions expérimentales que celles décrites plus haut à propos de la réaction entre un composé de la formule (IX) et un composé de la formule (X).

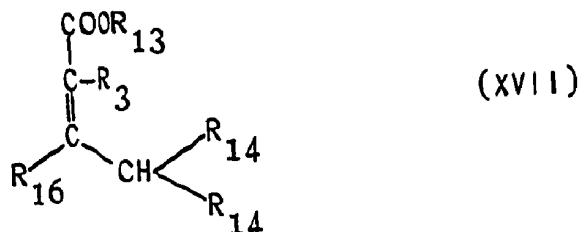
On peut préparer les composés de la formule (XII) dans laquelle R_3 représente un radical différent de l'hydrogène et Y représente un atome d'halogène, par exemple de chlore ou de brome, par exemple, à partir d'un composé de la formule (II) dans laquelle R_3 représente un radical différent de l'hydrogène, par réaction sur un N-halosuccinimide, de préférence le N-bromo-succinimide, dans un solvant tel que le benzène ou le tétrachlorure de carbone, à une température qui varie de la température ambiante à la température de reflux.

En alternative, on peut aussi préparer les composés de la formule (XII) dans laquelle R_3 représente un atome de chlore ou un atome de brome, en faisant réagir un composé de la formule (XII) dans laquelle R_3 représente un atome d'hydrogène, sur un agent d'halogénéation approprié, tel que le chlorosuccinimide ou le bromosuccinimide, SO_2Cl_2 ou du perbromure de bromure de pyridinium, en travaillant à une température qui fluctue de $0^\circ C$ à $100^\circ C$ et en utilisant comme solvant, par exemple le tétrachlorure de carbone ou le dichloréthane dans la réaction avec SO_2Cl_2 , la pyridine dans la réaction avec le perbromure de bromure de pyridinium et le benzène dans la réaction avec un halosuccinimide.

On peut préparer les composés de la formule (XIII) par exemple, en faisant réagir un composé de la formule (XII) dans laquelle Y représente un groupe bien labile, par exemple le chlore ou le brome, sur l'acétate de potassium ou l'acétate de sodium, dans du diméthylformamide, à une température qui fluctue de la température ambiante à $100^\circ C$, de façon à obtenir le dérivé acétoxylié correspondant que l'on hydrolyse à son tour

en alcool correspondant (XIII), par exemple, par traitement avec du HCl à 37 % dans du dioxanne, à une température qui varie de la température ambiante à la température de reflux.

On peut préparer les composés de la formule (XIV), par exemple, en faisant réagir un composé de la formule (IX) sur un composé de la formule (XVII)



dans laquelle

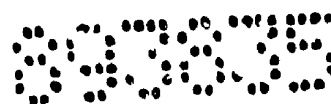
R_3 , R_{13} et R_{14} possèdent les significations qui leur ont été précédemment attribuées et R_{16} représente un radical amino, alcoxy en C_1-C_6 ou trialkyl(C_1-C_6)silyloxy par chauffage dans un solvant inerte, tel que le dioxanne, le toluène, le xylène, le diméthylformamide, le diméthylacétamide, ou en l'absence d'un solvant, à une température qui varie d'environ 50°C à environ 170°C , de préférence à une température qui fluctue de 120°C à environ 150°C .

On peut préparer les composés de la formule (XV) en faisant réagir un composé de la formule (IX) ou un sel d'un tel composé, sur un composé de la formule (XVIII)



dans laquelle

R_{13} et R_{15} possèdent les significations qui leur ont été précédemment attribuées.



La réaction entre un composé de la formule (IX) et un composé de la formule (XVIII) peut se réaliser, par exemple, en présence d'un agent de condensation acide, comme un acide polyphosphorique (l'expression "acide polyphosphorique" désigne un mélange de parties pondérales environ égales d' H_3PO_4 à 99 % et de P_2O_5), l'acide sulfurique, l'acide méthane sulfonique ou l'acide p-toluène sulfonique, à une température qui varie, de préférence, d'environ 50°C à 150°C; on effectue, de préférence, la réaction dans un solvant organique, comme le diméthylformamide, le diméthylacétamide, le benzène, le toluène, le xylène, l'éther monométhyle de l'éthylène-glycol ou le dichloréthane, mais on peut également la réaliser en l'absence d'un solvant.

Les composés qui répondent aux formules générales (III), (VI), (VII), (IX), (X), (XVI) et (XVII) sont des substances connues que l'on peut préparer par mise en oeuvre de procédés classiques; dans certains cas, ce sont des produits que l'on peut se procurer dans le commerce.

Les composés conformes à la présente invention possèdent une activité sur le système gastroentérique; plus particulièrement, ils manifestent une activité anti-ulcérogène et une activité antiseçrétrice gastrique et sont par conséquent très intéressants dans le domaine thérapeutique, par exemple, pour la prévention et le traitement d'ulcères peptiques, par exemple duodénaux, gastriques et oesophagiens, ainsi que pour l'inhibition de la sécrétion d'acide gastrique. Les composés conformes à la présente invention conviennent également pour réduire les effets secondaires gastro-intestinaux indésirables qui sont le résultat de l'administration systémique d'inhibiteurs de prostaglandine-synthétase anti-inflammatoires et peuvent, par conséquent, s'employer à cette fin en association à ces derniers. L'activité anti-ulcérogène des composés conformes à l'invention est démontrée, par exemple, par le

fait qu'ils sont actifs dans le test de l'inhibition d'ulcères de contrainte ou d'entrave chez des rats, conformément au procédé de Bonfils et coll., (Thérapie, 1960, 2, 1096; Jap. J. Pharmac. 1945, 43, 5).

Pour procéder à l'expérience, on s'est servi de 6 rats mâles de la souche Sprague-Dawley (100-120 g) que l'on avait fait jeûner au préalable pendant 24 heures : on a utilisé un filet en fil métallique à petites mailles, souple, carré, pour l'immobilisation et 4 heures après l'immobilisation, on a sacrifié les rats, on a prélevé leurs estomacs et on a compté les lésions apparues sous un microscope de dissection. On a administré les composés soumis au test per os (p.o.), 1 heure avant de procéder à l'immobilisation des animaux. Le tableau I qui suit montre, par exemple, les valeurs approximatives de la ED₅₀ (ED : dose efficace) concernant l'activité anti-ulcérogène, obtenues au cours du test ci-dessus sur le rat après administration de 2 composés conformes à l'invention par la voie orale :

TABLEAU I

COMPOSE	Activité antiulcérogène p.o.
7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{7}$ -5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one	ED ₅₀ = 9 mg/kg
2-chloro-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{7}$ -5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one	ED ₅₀ = 10 mg/kg

Les composés conformes à l'invention font également preuve d'activité antisécrétrice gastrique, comme le révèle, par exemple, le fait qu'ils possèdent le pouvoir, après administration par la voie intraduodénale, d'inhiber la sécrétion gastrique chez des rats, conformément au procédé de H. Shay et coll. (Gastroenter., 1945, 43, 5). On a évalué l'activité antisécrétrice gastrique sur des rats par mise en oeuvre de la technique appelée ligature du pylore. On a utilisé 6 rats mâles de la souche Sprague-Dawley (110-130 g) pour chaque groupe d'animaux. 24 heures avant de procéder à l'essai, on a privé les rats de nourriture, mais on a conservé la fourniture d'eau. Le jour de l'intervention, on a procédé à la ligature du pylore sous légère anesthésie à l'éther. On a injecté chaque composé par la voie intraduodénale (i.d.) au moment de la ligature. 4 heures après la ligature, on a recueilli la sécrétion stomacale et on l'a centrifugée à 3500 tpm pendant 10 minutes et on en a déterminé le volume, moins le sédiment.

On a déterminé la quantité d'acide chlorhydrique libre dans le jus gastrique par titrage vis-à-vis d'hydroxyde de sodium 0,01 N jusqu'à un pH de 7,0 au pH-mètre électromatique.

L'un des composés préférés conformes à l'invention qui possède une activité antisécrétrice gastrique est, par exemple, la 6-méthoxy-7-trans-2-(3-pyridyl)-éthényl-7-5H-thiazolo-3,2-apyrimidine-5-one qui possède une valeur ED₅₀ approximative de 30 mg/kg dans le test susmentionné chez le rat, après administration par la voie intraduodénale.

Les composés conformes à la présente invention possèdent également une activité anti-inflammatoire, comme on peut le démontrer, par exemple, par le fait qu'ils ont le pouvoir, après administration par la voie orale, d'inhiber :

A) la formation d'oedème dans la patte arrière de rats, en réponse à une injection sub-plantaire de carraguénine.

selon le procédé de C.A. Winter et coll. (J. Pharmac. Exp. Therap. 1963, 141, 369) et P. Lence (Arch. Int. Pharmacodyn., 1962, 136, 237), et

B) la Réaction d'Arthus Passive Inverse (RPAR) dans la patte du rat, induite par l'interaction de l'antigène et de l'anticorps provenant de la formation d'un immuno-complexe précipitant, suivie par la fixation de complément et l'accumulation de leucocytes polymorphonucléaires à un point focal (D.K. GEMMELL, J. COTTNEY et A.J. LEWIS, Agents and Actions 9/1 page 107, 1979).

Les composés conformes à l'invention possèdent également une activité analgésique. On a vérifié l'activité analgésique, par exemple, à l'aide du test des contorsions induites à la phénylquinone chez des souris, conformément au procédé de Siegmund [Siegmund et coll. Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 95, 729 (1957)]7.

Par conséquent, on peut utiliser les composés suivant la présente invention pour le traitement des douleurs et des processus inflammatoires, tels que, par exemple, la polyarthrite chronique évolutive et l'ostéoarthrose. Les tableaux II et III qui suivent, montrent, par exemple, les valeurs approximatives de la ED₂₅ concernant l'activité anti-inflammatoire dans les tests précités chez le rat, après administration de certains composés conformes à l'invention par la voie orale.

TABLEAU II

Composé	Activité anti-inflammatoire Oedème induit à la carra- guennine
7-trans-2-(3-pyridyl)-éthényl-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidine-5-one	ED ₂₅ = 6 mg/kg
2-chloro-7-trans-2-(3-pyridyl)-éthényl-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidine-5-one	ED ₂₅ = 16 mg/kg
6-méthoxy-7-trans-2-(3-pyridyl)-éthényl-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidine-5-one	ED ₂₅ = 15 mg/kg

TABLEAU III

Composé	Activité anti-inflammatoire Réaction RPAR
6-méthyl-7-trans-2-(3-pyridyl)-éthényl-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidine-5-one	ED ₂₅ = 22 mg/kg
2-chloro-7-trans-2-(3-pyridyl)-éthényl-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidine-5-one	ED ₂₅ = 25 mg/g

En égard à l'activité analgésique, l'un des composés préférés conformes à l'invention est, par exemple, la 2-chloro-7-trans- $\left[2-(3\text{-pyridyl})\text{-éthényl}\right]$ -5H-thiazolo $\left[3,2\text{-a}\right]$ -pyrimidine-5-one, qui possède une valeur approximative de la ED_{25} de 25 mg/kg au cours du test des contorsions induites à la phénylquinone chez le rat, après administration par la voie orale.

Au surplus, les composés conformes à l'invention sont efficaces pour l'inhibition de la TXA_2 synthétase in vivo et peut, par conséquent, s'utiliser dans le domaine thérapeutique, par exemple pour la prévention et le traitement de tous types de thrombose, des maladies des vaisseaux périphériques et des coronaropathies.

L'activité sur la TXA_2 a été évaluée, par exemple, chez le rat, en administrant les composés en une dose orale unique de 10 mg/kg et en déterminant la concentration de TXB_2 dans le sérum des animaux tués 2 heures après l'administration du médicament.

A titre d'exemple préféré de composés possédant une activité inhibitrice de la TXA_2 , on peut citer la substance qui suit : 6-méthyl-7-trans- $\left[2-(3\text{-pyridyl})\text{-éthényl}\right]$ -5H-thiazolo $\left[3,2\text{-a}\right]$ -pyrimidine-5-one.

Les composés conformes à l'invention peuvent s'utiliser en toute sécurité en médecine, en raison de leur indice thérapeutique élevé. Par exemple, la toxicité approximative aiguë (LD_{50}) des composés que sont la 7-trans- $\left[2-(3\text{-pyridyl})\text{-éthényl}\right]$ -5H-thiazolo $\left[3,2\text{-a}\right]$ -pyrimidine-5-one et la 2-chloro-7-trans- $\left[2-(3\text{-pyridyl})\text{-éthényl}\right]$ -5H-thiazolo $\left[3,2\text{-a}\right]$ -pyrimidine-5-one chez la souris, déterminée par administration unique de doses croissantes et mesurée le septième jour du traitement, est supérieure à 800 mg/kg per os. On a constaté des données de toxicité analogues pour d'autres composés suivant l'invention.

On peut administrer les composés conformes à l'invention sous diverses formes de dosage, par exemple par la voie orale, en se servant de comprimés, de gélules, de dragées ou de comprimés enrobés d'une pellicule, de suspensions ou de solutions liquides, par la voie rectale en se servant de suppositoires, par la voie parentérale, par exemple intramusculaire, ou par perfusion ou injection intraveineuse.

La dose dépend évidemment de l'âge, du poids, de l'état du patient et du mode d'administration; par exemple, la dose adoptée pour l'administration par la voie orale à des êtres humains adultes varie d'environ 50 à environ 200 mg par dose, de 1 à 5 fois par jour.

La portée de la présente invention s'étend également aux compositions pharmaceutiques qui comprennent au moins un composé suivant l'invention en association à un excipient pharmaceutiquement acceptable (qui peut être un véhicule ou un diluant).

On prépare les compositions pharmaceutiques contenant les composés suivant l'invention par mise en oeuvre des procédés classiques suivants et on les administre sous une forme pharmaceutiquement appropriée.

Par exemple, les formes orales solides peuvent contenir, en même temps que le composé actif, des diluants, par exemple lactose, dextrose, saccharose, cellulose, amidon de maïs ou féculé de pomme de terre; des lubrifiants, par exemple silice, talc, acide stéarique, stéarate de magnésium ou de calcium et/ou polyéthylène-glycols; des liants, par exemple amidons, gommes arabiques, gélatine, méthylcellulose, carboxyméthylcellulose ou polyvinylpyrrolidone; des agents de désintégration, par exemple amidon, acide alginique, alginates ou glycolate d'amidon sodique; des mélanges effervescents; des colorants; des édulcorants; des agents mouillants, tels que la lécithine, des polysorbates, des laurylsulfates; et, en

général, toutes substances atoxiques et inactives du point de vue pharmacologique, utilisées dans les compositions pharmaceutiques. Lesdites préparations pharmaceutiques peuvent se fabriquer de manière connue, par exemple, par mise en oeuvre de procédés de mélange, de granulation, de compression pour obtenir des comprimés, d'enrobage par du sucre ou d'enrobage par une pellicule. Les dispersions liquides convenant à l'administration par la voie orale peuvent être, par exemple, des sirops, des émulsions ou des suspensions.

Les sirops peuvent contenir, à titre de véhicule, par exemple du saccharose ou du saccharose avec de la glycérine et/ou du mannitol et/ou du sorbitol; en particulier, un sirop destiné à être administré à des patients diabétiques peut contenir, à titre de véhicules, uniquement des produits non métabolisables en glucose ou métabolisables en glucose en très faible quantité seulement, par exemple le sorbitol.

Les suspensions et les émulsions peuvent contenir, à titre de véhicules, par exemple une gomme naturelle, la gélose, l'alginate de sodium, la pectine, la méthylcellulose, la carboxyméthylcellulose ou l'alcool polyvinylique.

Les suspensions ou solutions destinées aux injections intramusculaires peuvent contenir, en même temps que le composé actif, un véhicule pharmaceutiquement acceptable, par exemple l'eau stérile, l'huile d'olive, l'oléate d'éthyle, des glycols, par exemple le propylène-glycol et, si on le souhaite, une quantité appropriée de chlorhydrate de lidocaïne. Les solutions pour perfusions ou injections intraveineuses peuvent contenir, à titre de véhicule, par exemple de l'eau stérile ou, de préférence, elles peuvent se présenter sous la forme de solutions aqueuses, salines, isotoniques, stériles.

Les suppositoires peuvent contenir, en même temps que

le composé actif, un véhicule pharmaceutiquement acceptable, par exemple le beurre de cacao, le polyéthylène-glycol, la lécithine ou, à titre de surfactif, un ester d'acide gras de polyoxyéthylène-sorbitan.

Les exemples qui suivent illustrent la présente invention sans pour autant que cette dernière s'y limite en aucune façon. Dans ces exemples, l'abréviation "NMR" signifie résonance magnétique nucléaire et l'abréviation "DMSO" désigne le sulfoxyde de diméthyle.

EXEMPLE 1

On a fait réagir du 2-amino-thiazole (3,06 g) sur du 2-méthylacétoacétate d'éthyle (6,4 g) dans de l'acide polyphosphorique (15,3 g: 7,1 g de P_2O_5 et 8,2 g de H_3PO_4 à 99 %, sous agitation, à 100°C, pendant 2 heures. Après refroidissement, dilution à l'aide d'eau glacée et neutralisation, on a filtré le précipité, on l'a lavé à l'eau et on l'a cristallisé dans de l'éther isopropylique de façon à obtenir de la 6,7-diméthyl-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidine-5-one, P.F. 112-113°C (5,04 g), que l'on a fait réagir sur du 3-pyridine-carboxaldéhyde (5,99 g) dans du méthanol (130 ml) en présence de méthylate de sodium (4,55 g), à la température de reflux, sous agitation, pendant 12 heures. Après refroidissement, on a filtré le précipité et on l'a lavé à l'eau jusqu'à neutralité; la cristallisation dans du méthanol a donné 3,2 g de 6-méthyl-7-trans-[2-(3-pyridyl)-éthényl]-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidine-5-one, PF. 192-194°C, NMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,36 (s) (3H, CH_3), 6,97 (d) (H, proton C-2), 7,38 (dd) (1H, proton pyridyle), 7,38 (d) (1H, proton β -éthényle), 7,91 (d) (1H, proton pyridyle C-4), 8,62 (dd) (1H, proton pyridyle C-6), 8,88 (d) (1H, proton pyridyle C-2); $J_{H_\alpha H_\beta} = 16$ Hz.

En procédant de manière analogue, mais en utilisant les aldéhydes appropriés, on a pu préparer les composés qui suivent :

6-méthyl-7-trans- $\overline{2}$ -(4-pyridyl)-éthényl $\overline{7}$ -5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one, P.F. 252-253°C;

6-méthyl-7-trans- $\overline{2}$ -(6-méthyl-2-pyridyl)-éthényl $\overline{7}$ -5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one, P.F. 198-199°C;

6-méthyl-7-trans- $\overline{2}$ -(1-méthyl-2-pyrrolyl)-éthényl $\overline{7}$ -5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;

6-méthyl-7-trans- $\overline{2}$ -(2-pyridyl)-éthényl $\overline{7}$ -5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one, P.F. 189-190°C;

6-méthyl-7-trans-(2-phényl-éthényl)-5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one, P.F. 173-175°C;

6-méthyl-7-trans- $\overline{2}$ -(4-chloro-phényl)-éthényl $\overline{7}$ -5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one, P.F. 223-224°C;

6-méthyl-7-trans- $\overline{2}$ -(2,6-dichloro-phényl)-éthényl $\overline{7}$ -5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one, P.F. 202-204°C;

2-cyano-6-méthyl-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{7}$ -5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;

6-méthyl-7-trans- $\overline{2}$ -(3-méthyl-phényl)-éthényl $\overline{7}$ -5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;

6-méthyl-7-trans- $\overline{2}$ -(4-méthyl-phényl)-éthényl $\overline{7}$ -5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one, P.F. 190-192°C;

6-méthyl-7-trans- $\overline{2}$ -(2-méthoxy-3-éthoxy-phényl)-éthényl $\overline{7}$ -5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;

6-méthyl-2-phényl-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{7}$ -5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one, P.F. 274-277°C.

EXEMPLE 2

En procédant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 1, mais en utilisant les 2-alkyl-acétoacétates d'éthyle appropriés, on a pu préparer les composés qui suivent:

6-éthyl-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{7}$ -5H-thiazolo
 $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one, P.F. 176-177°C;
 6-propyl-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{7}$ -5H-thiazolo
 $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one, P.F. 190-191°C;
 6-éthyl-7-trans- $\overline{2}$ -(4-pyridyl)-éthényl $\overline{7}$ -5H-thiazolo
 $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
 6-propyl-7-trans- $\overline{2}$ -(2-pyridyl)-éthényl $\overline{7}$ -5H-thiazolo
 $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
 6-éthyl-7-trans- $\overline{2}$ -(2-pyridyl)-éthényl $\overline{7}$ -5H-thiazolo
 $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
 6-éthyl-7-trans- $\overline{2}$ -(6-méthyl-2-pyridyl)-éthényl $\overline{7}$ -5H-
 -thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one.

EXEMPLE 3

En procédant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 1, mais en utilisant le 2-chloracétoacétate d'éthyle, on a pu préparer les composés qui suivent :

6-chloro-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{7}$ -5H-thiazolo
 $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one, P.F. 235-237°C;
 6-chloro-7-trans-(2-phényl-éthényl)-5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$
 pyrimidine-5-one, p.f. 230-232°C;
 6-chloro-7-trans- $\overline{2}$ -(4-chloro-phényl)-éthényl $\overline{7}$ -5H-thia-
 zolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one, m.p. 271-272°C;
 6-chloro-7-trans- $\overline{2}$ -(2,6-dichloro-phényl)-éthényl $\overline{7}$ -5H-
 -thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one.

EXEMPLE 4

On a fait réagir du 2-aminothiazole (5 g) sur du 4-chloracétoacétate d'éthyle (10,8 g) dans de l'acide poly phosphorique (25 g), à 100°C, sous agitation, pendant 8 h.

Après refroidissement, dilution à l'eau glacée et neutralisation, on a séparé le précipité par filtration et on l'a lavé à l'eau; on a fait réagir de la 7-chlorométhyl-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidine-5-one, P.F. 136-138°C, (8,8 g) ainsi obtenue sur de la triphénylphosphine (12,8 g) dans de l'acétonitrile (130 ml), à la température de reflux, sous agitation, pendant 30 heures. Après refroidissement, on a séparé le précipité par filtration et on l'a lavé à l'éther isopropylique de façon à obtenir du chlorure de (5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidine-5-one-7-yl)-méthyltriphénylphosphonium, P.F. 295-299°C, (20,6 g), que l'on a ajouté, sous agitation, à une suspension de NaH à 50 % (2,61 g) dans du sulfoxyde de diméthyle (300 ml) et du dichloréthane (200 ml) suspension que l'on a alors fait réagir sur du 3-pyridine-carboxaldéhyde (7,15 g), à la température ambiante, pendant 6 heures. Après l'évaporation du dichloréthane sous vide, on a dilué la solution avec de l'eau glacée et on a séparé le précipité par filtration et on l'a lavé à l'eau; la cristallisation dans de l'alcool isopropylique a donné 6,2 g de 7-trans-[2-(3-pyridyl)-éthényl]-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidine-5-one, P.F. 206-207°C, NMR (DMSO d₆) δ ppm: 6,41 (s) (1H, proton C-6), 7,36 (d) (1H, proton β -éthényle), 7,45 (dd) (1H, proton pyridyle C-5), 7,58 (d) (1H, proton C-2), 7,82 (d) (1H, proton α -éthényle), 8,06 (d) (1H, proton C-3), 8,17 (dt) (1H, proton pyridyle C-4), 8,60 (dd) (1H, proton pyridyle C-6), 8,91 (d) (1H, proton pyridyle C-2); $J_{H_{\alpha} H_{\beta}} = 16$ Hz.

En procédant de manière analogue, mais en utilisant les aldéhydes convenables, on a pu préparer les composés qui suivent :

7-trans- $\overline{2}$ -(2-pyridyl)-éthényl $\overline{1}$ -5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one, P.F. 231-232°C;

7-trans- $\overline{2}$ -(4-pyridyl)-éthényl $\overline{1}$ -5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one, P.F. 246-247°C;

7-trans- $\overline{2}$ -(6-méthyl-2-pyridyl)-éthényl $\overline{1}$ -5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one, P.F. 213-216°C;

7-trans- $\overline{2}$ -(2-pyrrolyl)-éthényl $\overline{1}$ -5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one, P.F. 209-211°C;

7-trans- $\overline{2}$ -(1-méthyl-2-pyrrolyl)-éthényl $\overline{1}$ -5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one, P.F. 211-212°C;

7-trans- $\overline{2}$ -(1-éthyl-2-pyrrolyl)-éthényl $\overline{1}$ -5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;

7-trans-(2-phényl-éthényl)-5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one, P.F. 198-200°C;

7-trans- $\overline{2}$ -(3-chloro-phényl)-éthényl $\overline{1}$ -5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one, P.F. 230-233°C;

7-trans- $\overline{2}$ -(4-chloro-phényl)-éthényl $\overline{1}$ -5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one, P.F. 208-209°C;

7-trans- $\overline{2}$ -(2,6-dichloro-phényl)-éthényl $\overline{1}$ -5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one, P.F. 175-177°C;

7-trans- $\overline{2}$ -(3-méthoxy-phényl)-éthényl $\overline{1}$ -5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one, P.F. 185-186°C;

7-trans- $\overline{2}$ -(3-hydroxy-phényl)-éthényl $\overline{1}$ -5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one, P.F. 226-229°C;

7-trans- $\overline{2}$ -(4-hydroxy-3-iodo-phényl)-éthényl $\overline{1}$ -5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one, P.F. 250-270°C déc.;

7-trans- $\overline{2}$ -(4-N,N-diméthylamino-phényl)-éthényl $\overline{1}$ -5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one, P.F. 233-234°C;

7-trans- $\overline{2}$ -(2-nitro-phényl)-éthényl $\overline{7}$ -5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one, P.F. 280-290°C déc.;

7-trans- $\overline{2}$ -(3-(3-N,N-diméthylamino)-propoxy-phényl)-éthényl $\overline{7}$ -5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;

7-trans- $\overline{2}$ -(4-méthyl-phényl)-éthényl $\overline{7}$ -5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one, P.F. 214-216°C;

7-trans- $\overline{2}$ -(3-méthyl-phényl)-éthényl $\overline{7}$ -5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;

7-trans- $\overline{2}$ -(2-méthoxy-3-éthoxy-phényl)-éthényl $\overline{7}$ -5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one.

EXEMPLE 5

On a fait réagir du chlorhydrate de 2-amino-5-chloro-thiazole (8 g) sur du 4-chloracétoacétate d'éthyle (15,8 g) dans de l'acide polyphosphorique (40 g), à 110°C, sous agitation, pendant 1 heure. Après refroidissement, dilution à l'eau et neutralisation à l'aide de NaOH à 35 %, on a séparé le précipité par filtration et on l'a lavé à l'eau. La cristallisation dans de l'éther isopropylique a donné la 2-chloro-7-chlorométhyl-5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one, P.F. 123-125°C (7,45 g), que l'on a fait réagir sur de la triphénylphosphine (9,42 g) dans de l'acétonitrile (100 ml), à la température de reflux, sous agitation, pendant 10 heures. Après refroidissement, on a séparé le précipité par filtration et on l'a lavé à l'acétonitrile de façon à obtenir le chlorure de (2-chloro-5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one-7-yl)-méthyl-triphénylphosphonium, P.F. 300-310°C déc. (10 g) que l'on a mis en suspension dans du sulfoxyde de diméthyle (40 ml) suspension que l'on a ensuite traitée par du tert.butylate de potassium (2,48 g) en solution dans du sulfoxyde de diméthyl (40 ml), à la température ambiante, sous agitation, pendant 10 minutes. A la solution de l'ylure ainsi obtenu, on a ajouté du 3-pyridine-carboxaldéhyde (2,45 g) en

solution dans du sulfoxyde de diméthyle (20 ml) et on a maintenu le mélange réactionnel sous agitation à la température ambiante pendant 15 minutes; après dilution à l'eau glacée et neutralisation par du NaH_2PO_4 , on a séparé le précipité par filtration et on l'a cristallisé dans de l'alcool CH_2Cl_2 -isopropylique de façon à obtenir la 4,3 g de 2-chloro-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{7}$ -5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one, P.F. 189-190°C, NMR (CDCl_3) δ ppm: 6,24 (s) (1H, proton C-6), 6,91 (d) (1H, proton β -éthényle), 7,30 (dd) (1H, proton pyridyle C-5), 7,71 (d) (1H, proton α -éthényle), 7,82 (s) (1H, proton C-3), 7,87 (ddd) (1H, proton pyridyle C-4), 8,55 (dd) (1H, proton pyridyle C-6), 8,77 (d) (1H, proton pyridyle C-2); $J_{\text{H}_\alpha\text{H}_\beta} = 16$ Hz.

En procédant de manière analogue, on a pu préparer les composés qui suivent :

2-chloro-7-trans- $\overline{2}$ -(4-pyridyl)-éthényl $\overline{7}$ -5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;

2-chloro-7-trans- $\overline{2}$ -(1-méthyl-2-pyrrolyl)-éthényl $\overline{7}$ -5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;

3-méthyl-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{7}$ -5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one, P.F. 191-193°C;

2,3-diméthyl-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{7}$ -5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one, P.F. 179-180°C;

3-trifluorométhyl-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{7}$ -5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one, P.F. 224-226°C;

2-bromo-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{7}$ -5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one, P.F. 211-213°C;

3-tert.butyl-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{7}$ -5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;

2-cyano-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{7}$ -5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one, P.F. 248-250°C, NMR ($\text{DMSO } d_6$) δ ppm: 6,40

(s) (1H, proton C-6)), 7,32 (d) (1H, proton β -éthényle), 7,44 (dd) (1H, proton pyridyle C-5), 7,72 (d) (1H, proton α -éthényle), 8,11 (ddd) (1H, proton pyridyle C-4), 8,52 (m) (1H, proton pyridyle C-6), 8,84 (dd) (1H, proton pyridyle C-2), 9,00 (s) (1H, proton C-3); $J_{H_\alpha H_\beta} = 16$ Hz.

EXEMPLE 6

On a fait réagir de la 7-chlorométhyl-3-phényl-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidine-5-one, P.F. 194-195°C (7,8 g), préparée conformément au procédé décrit à l'exemple 5, sur de la triphénylphosphine (8 g) dans de l'acétonitrile (250 ml), à la température de reflux, sous agitation, pendant 24 heures. Après le refroidissement, on a concentré la solution sous vide jusqu'à un faible volume, on l'a diluée à l'éther isopropylique et on a séparé le précipité par filtration de façon à recueillir 11 g du chlorure de [3-phényl-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidine-5-one-7-yl]-méthyl-triphénylphosphonium, que l'on a mis en suspension dans du sulfoxyde de diméthyle (50 ml), suspension que l'on a ensuite traitée par du tert.butylate de potassium (2,46 g) en solution dans du sulfoxyde de diméthyle (50 ml), à la température de reflux, sous agitation. On a fait réagir la solution de l'ylure ainsi obtenue sur de la 3-pyridine-carboxaldéhyde (2,36 g), à la température ambiante, pendant 60 minutes, puis on a dilué le mélange réactionnel à l'eau glacée et on l'a neutralisé à l'aide de NaH_2PO_4 .

On a séparé le précipité formé par filtration et on l'a lavé à l'eau; la cristallisation dans du CH_2Cl_2 -méthanol a donné 2,8 g de 3-phényl-7-trans-[2-(3-pyridyl)-éthényl]-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidine-5-one, P.F. 270-272°C, NMR (CDCl_3) δ ppm: 6,17 (s) (1H, proton C-6), 6,70 (s) (1H, proton C-2), 6,97 (d) (1H, proton β -éthényle), 7,34 (dd) (1H, proton pyridyle C-5), 6,39 (s) (5H, protons phényle), 7,77 (d)

(1H, proton α -éthényle), 7,87 (m) (1H, proton pyridyle C-4), 8,54 (m) (1H, proton pyridyle C-6), 8,80 (dd) (1H, proton pyridyle C-2); $J_{H_\alpha H_\beta} = 16$ Hz.

En procédant de manière analogue, on a pu préparer les composés qui suivent :

- 2-phényl-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{7}$ -5H-thiazolo
 $\overline{3}$,2-a $\overline{7}$ pyrimidine-5-one;
- 3-(4-fluoro-phényl)-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{7}$ -5H-
 -thiazolo $\overline{3}$,2-a $\overline{7}$ pyrimidine-5-one, P.F. 241-243°C ;
- 3-(2-chloro-phényl)-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{7}$ -5H-
 -thiazolo $\overline{3}$,2-a $\overline{7}$ pyrimidine-5-one;
- 3-(3-chloro-phényl)-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{7}$ -5H-
 -thiazolo $\overline{3}$,2-a $\overline{7}$ pyrimidine-5-one;
- 3-(4-chloro-phényl)-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{7}$ -5H-
 -thiazolo $\overline{3}$,2-a $\overline{7}$ pyrimidine-5-one, P.F. 282-283°C ;
- 3-(3-trifluorométhyl-phényl)-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-
 -éthényl $\overline{7}$ -5H-thiazolo $\overline{3}$,2-a $\overline{7}$ pyrimidine-5-one;
- 3-(2-méthyl-phényl)-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{7}$ -5H-
 -thiazolo $\overline{3}$,2-a $\overline{7}$ pyrimidine-5-one;
- 3-(3-méthyl-phényl)-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{7}$ -5H-
 -thiazolo $\overline{3}$,2-a $\overline{7}$ pyrimidine-5-one;
- 3-(4-méthyl-phényl)-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{7}$ -5H-
 -thiazolo $\overline{3}$,2-a $\overline{7}$ pyrimidine-5-one, P.F. 254-255°C ;
- 3-(2-méthoxy-phényl)-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{7}$ -5H-
 -thiazolo $\overline{3}$,2-a $\overline{7}$ pyrimidine-5-one;
- 3-(3-méthoxy-phényl)-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{7}$ -5H-
 -thiazolo $\overline{3}$,2-a $\overline{7}$ pyrimidine-5-one, P.F. 209-210°C ;
- 3-(4-méthoxy-phényl)-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{7}$ -5H-
 -thiazolo $\overline{3}$,2-a $\overline{7}$ pyrimidine-5-one, P.F. 241-242°C ;

3-(2,4-diméthoxy-phényl)-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{7}$ -
 -5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
 3-(3,4-diméthoxy-phényl)-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{7}$ -
 -5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
 3-(3,4-éthylènedioxy-phényl)-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-
 -éthényl $\overline{7}$ -5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one, P.F. 232-236°C ;
 3-(3,4-méthylènedioxy-phényl)-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-
 -éthényl $\overline{7}$ -5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
 3-(3,4-dihydroxy-phényl)-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{7}$ -
 -5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
 3-(4-hydroxy-phényl)-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{7}$ -5H-
 -thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
 2-méthyl-3-phényl-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{7}$ -5H-
 -thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one, P.F. 234-237°C ;
 2-éthyl-3-phényl-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{7}$ -5H-
 -thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
 3-(4-biphényl)-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{7}$ -5H-
 -thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one, P.F. 239-240°C ;
 3-(2-naphtyl)-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{7}$ -5H-thia-
 zolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one, P.F. 308-310°C ;
 3-(3-hydroxy-phényl)-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{7}$ -5H-
 -thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
 4-(4-acétoxy-phényl)-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{7}$ -5H-
 -thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
 3-(2-nitro-phényl)-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{7}$ -5H-
 -thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one, P.F. 264-266°C ;
 3-(4-nitro-phényl)-7-trans-[$\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl]-5H-
 -thiazolo[3,2-a]pyrimidine-5-one; P.F. 290-293°C (déc.)

3-(2-amino-phényl)-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{7}$ -5H-
 -thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
 3-(3-amino-phényl)-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{7}$ -5H-
 -thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
 3-(4-amino-phényl)-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{7}$ -5H-
 -thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one, P.F. 282-284°C (déc.);
 2,3-diphényl-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{7}$ -5H-thia-
 zolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one, P.F. 249-250°C.

EXEMPLE 7

On a fait réagir de la 7-chlorométhyl-3-(3-pyridyl)-5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one, P.F. 280-290°C déc. (5,30 g) préparée conformément au mode opératoire décrit à l'exemple 6, sur de la triphénylphosphine (5 g) dans de l'acétonitrile (500 ml), à la température de reflux, sous agitation, pendant 40 heures. Après refroidissement, on a concentré la solution sous vide jusqu'à un faible volume, on l'a diluée à l'éther isopropylique et on a séparé le précipité formé par filtration de façon à obtenir 8 g de chlorure de $\overline{3}$ -(3-pyridyl)-5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one-7-yl $\overline{7}$ méthyl-triphénylsulfoxyde (100 ml) que l'on a mis en suspension dans du sulfoxyde de diméthyle (100 ml), suspension que l'on a ensuite traitée par du tert.butylate de potassium (1,66 g) dissous dans du sulfoxyde de diméthyle (50 ml), à la température ambiante, sous agitation. On a fait réagir la solution de l'ylure ainsi obtenue sur du 3-pyridine-carboxaldéhyde (1,74 g), à la température de reflux, pendant 30 minutes, puis on a dilué le mélange réactionnel à l'aide d'eau glacée et on l'a neutralisé avec du NaH_2PO_4 .

On a séparé le précipité par filtration et on l'a lavé à l'eau; la cristallisation dans du CH_2Cl_2 -méthanol a donné 2,8 g de 3-(3-pyridyl)-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{7}$ -5H-

thiazolo[3,2-a]pyrimidine-5-one, P.F. 270-272°C, NMR
 (CF₃COOD + CDCl₃) δ ppm: 6,82 (s) (1H, proton C-6), 7,51 (d)
 (1H, proton β -éthényle), 7,76 (s) (1H, proton C-2), 7,96 (d)
 (1H, proton α -éthényle), 8,01-8,36 (m) (2H, protons pyridyle
 C-5), 8,70-9,00 (m) (4H, protons pyridyle C-4 et C-6), 9,11
 (1s) (2H, protons pyridyle C-2), $J_{H_\alpha H_\beta} = 16$ Hz.

En procédant de manière analogue, on a pu préparer les
 composés qui suivent :

7-trans-2-(3-pyridyl)-éthényl-3-(2-thiényle)-5H-thia-
 zolo[3,2-a]pyrimidine-5-one, P.F. 121-125°C ;
 3-(2-pyridyl)-7-trans-2-(3-pyridyl)-éthényl-5H-thia-
 zolo[3,2-a]pyrimidine-5-one ;
 3-(4-pyridyl)-7-trans-2-(3-pyridyl)-éthényl-5H-thia-
 zolo[3,2-a]pyrimidine-5-one.

EXEMPLE 8

On a fait réagir du chlorhydrate de 2-amino-5-chloro-
 thiazole (8 g) sur du 4-chloracétoacétate d'éthyle (15,8 g)
 dans de l'acide polyphosphorique (40 g), à 110°C, sous
 agitation, pendant 1 heure. Après refroidissement, dilution
 à l'eau et neutralisation à l'aide de NaOH à 35 %, on a séparé
 le précipité par filtration et on l'a lavé à l'eau. La
 cristallisation dans de l'éther isopropylique a donné la
 2-chloro-7-chlorométhyl-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidine-5-one,
 P.F. 123-125°C (7,45 g), que l'on a fait réagir sur de la
 triphénylphosphine (9,42 g) dans de l'acétonitrile (100 ml),
 à la température de reflux, sous agitation, pendant 10 heures.
 Après refroidissement, on a séparé le précipité par filtra-
 tion et on l'a lavé à l'acétonitrile de façon à obtenir le
 chlorure de (2-chloro-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidine-5-one-7-yl)-
 méthyl-triphénylphosphonium, P.F. 300-310°C déc. (10 g) que
 l'on a mis en suspension dans du sulfoxyde de diméthyle (40 ml)

suspension que l'on a ensuite traitée par du tert.butylate de potassium (2,48 g) en solution dans du sulfoxyde de diméthyl (40 ml), à la température ambiante, sous agitation, pendant 10 minutes. A la solution de l'ylure ainsi obtenue, on a ajouté du 5-formyl-2-méthyl-thiazole (3,1 g) en solution dans du sulfoxyde de diméthyle (20 ml) et on a maintenu le mélange réactionnel sous agitation à la température ambiante pendant 15 minutes; après dilution à l'aide d'eau glacée et neutralisation à l'aide de NaH_2PO_4 , on a séparé le précipité formé par filtration et on l'a cristallisé dans CH_2Cl_2 -méthanol, de façon à obtenir 3,4 g de 2-chloro-7-trans- $\overline{\overline{2}}\text{-(2-méthyl-5-thiazolyl)-éthényl-7-5H-thiazolo}\overline{\overline{3,2-a}}\text{pyrimidine-5-one}$, P.F. 224-226°C, NMR (CDCl_3) δ ppm: 2,97 (s) (3H, $-\text{CH}_3$), 6,61 (s) (1H, proton C-6), 6,78 (d) (1H, proton β -éthényle), 7,82 (d) (1H, proton α -éthényle), 7,88 (s) (1H, proton C-3), 8,02 (s) (1H, proton thiazolyle C-4); $J_{\text{H}_\alpha\text{H}_\beta} = 16$ Hz.

En procédant de manière analogue, mais en partant des 2-amino-thiazoles appropriés, on a pu préparer les composés qui suivent :

- 7-trans- $\overline{\overline{2}}\text{-(2-méthyl-5-thiazolyl)-éthényl-7-5H-thiazolo}\overline{\overline{3,2-a}}\text{pyrimidine-5-one}$, P.F. 245-248°C;
- 2-cyano-7-trans- $\overline{\overline{2}}\text{-(2-méthyl-5-thiazolyl)-éthényl-7-5H-thiazolo}\overline{\overline{3,2-a}}\text{pyrimidine-5-one}$;
- 2,3-diméthyl-7-trans- $\overline{\overline{2}}\text{-(2-méthyl-5-thiazolyl)-éthényl-7-5H-thiazolo}\overline{\overline{3,2-a}}\text{pyrimidine-5-one}$;
- 2,3-diphényl-7-trans- $\overline{\overline{2}}\text{-(2-méthyl-5-thiazolyl)-éthényl-7-5H-thiazolo}\overline{\overline{3,2-a}}\text{pyrimidine-5-one}$;
- 7-trans- $\overline{\overline{2}}\text{-(2-méthyl-5-thiazolyl)-éthényl-7-3-phényl-5H-thiazolo}\overline{\overline{3,2-a}}\text{pyrimidine-5-one}$;
- 7-trans- $\overline{\overline{2}}\text{-(2-méthyl-5-thiazolyl)-éthényl-7-3-trifluorométhyl-5H-thiazolo}\overline{\overline{3,2-a}}\text{pyrimidine-5-one}$;
- 7-trans- $\overline{\overline{2}}\text{-(2-méthyl-5-thiazolyl)-éthényl-7-3-(3-pyridyl)-5H-thiazolo}\overline{\overline{3,2-a}}\text{pyrimidine-5-one}$.

EXEMPLE 9

On a dissous de la 7-chlorométhyl-5H-thiazolo[3,2-a]7-pyrimidine-5-one (10 g), préparée conformément à l'exemple 4, dans du diméthylformamide (200 ml) et on a fait réagir la solution ainsi obtenue sur de l'acétate de potassium anhydre (10 g), à la température ambiante, sous agitation, pendant 20 heures.

Après dilution à l'eau glacée, on a filtré le précipité et on l'a lavé à l'eau; la cristallisation dans du méthanol a donné la 7-acétoxyméthyl-5H-thiazolo[3,2-a]7pyrimidine-5-one, P.F. 144-145°C, (7,5 g), que l'on a hydrolysée par traitement à l'aide de HCl à 37 % (50 ml) dans du dioxanne (100 ml), à la température ambiante, sous agitation, pendant 1 heure.

On a dilué le mélange réactionnel à l'acétone et on a séparé le précipité par filtration, puis on l'a traité par du Na_2HPO_4 aqueux; une filtration et des lavages à l'eau jusqu'à neutralité ont permis d'obtenir la 7-hydroxyméthyl-5H-thiazolo[3,2-a]7pyrimidine-5-one, P.F. 189-191°C, (4,8 g), que l'on a fait réagir sur du dicyclohexylcarbodiimide (12,6 g) dans du benzène (80 ml) et du sulfoxyde de diméthyle (36 ml), en présence d'acide trifluoracétique (0,9 ml) et de pyridine (1,53 ml), à la température ambiante, sous agitation, pendant 24 heures. Après traitement par de l'acide oxalique bi-hydraté (2,8 g) à la température ambiante, on a séparé le précipité de dicyclohexylurée par filtration et on a concentré la solution organique sous vide jusqu'à siccité; on a purifié le résidu sur une colonne de SiO_2 en se servant d'un mélange de chloroforme et d'acétate d'éthyle 8:2 comme éluant. La cristallisation dans de l'acétate d'éthyle a permis d'obtenir la 7-formyl-5H-thiazolo[3,2-a]7pyrimidine-5-one, P.F. 184-186°C, (1,3 g) que l'on a fait réagir sur du chlorure de triphényl-phosphonium-benzyle (1,87 g), sous traitement par du NaOH à 50 % (0,274 g) dans du sulfoxyde de diméthyle (6 ml) et de dichloréthane (4 ml), à la température ambiante, pendant

16 heures. Après l'évaporation du solvant sous vide, on a dilué la solution à l'eau glacée et on a séparé le précipité formé par filtration et on l'a lavé à l'eau; la cristallisation dans de l'éther isopropylique a donné 1,2 g de 7-trans-(2-phényl-éthényle)-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidine-5-one, P.F. 198-200°C, NMR (DMSO d6) δ ppm: 6,40 (s) (1H, proton C-6), 7,22 (d) (1H, proton β -éthényle), 7,3-7,8 (m) (5H, protons phényle), 7,54 (d) (1H, proton C-2), 7,80 (d) (1H, protons α -éthényle), 8,04 (d) (1H, proton C-3); $J_{H_{\alpha}H_{\beta}} = 16$ Hz.

EXEMPLE 10

On a fait réagir du 2-amino-4,5-diméthyl-thiazole (2 g) sur du 3-amino-4,4-diéthoxy-2-méthyl-crotonate d'éthyle (5,4 g) dans du diméthylacétamide (15 ml), à 140°C, sous agitation, pendant 15 heures. Après refroidissement, on a dilué le mélange réactionnel avec de l'eau glacée et on l'a extrait par de l'acétate d'éthyle; on a lavé la phase organique avec du HCl N/10 et de l'eau et on l'a ensuite décoloré à l'aide de charbon de bois. Après évaporation sous vide jusqu'à siccité, on a purifié le résidu obtenu sur une colonne de flashing en utilisant un mélange d'hexane et d'acétate d'éthyle 3:2 comme éluant, de façon à obtenir 0,9 g de 7-diéthoxyméthyl-2,3,6-triméthyl-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidine-5-one, P.F. 84-85°C, que l'on a dissoute dans du dioxanne (10 ml) pour traiter ensuite la solution par du HCl à 5 % (15 ml), à 50°C, sous agitation, pendant 30 minutes. Après le refroidissement, on a neutralisé la solution avec du NaOH à 10 %, on l'a diluée à l'eau glacée et on l'a extraite par de l'acétate d'éthyle; on a évaporé la solution organique jusqu'à siccité sous vide et on a cristallisé le résidu dans de l'hexane de façon à obtenir 0,6 g de 7-formyl-2,3,6-triméthyl-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidine-5-one, P.F. 170-173°C, que l'on a fait réagir à la température ambiante et pendant 1 heure sur l'ylure obtenu par traitement du

chlorure de (3-pyridyl)-méthyl-triphénylphosphonium (1,05 g) par du tert.-butylate de potassium (0,3 g) dans du sulfoxyde de diméthyle (30 ml).

On a dilué le mélange réactionnel à l'eau glacée contenant du NaH_2PO_4 , puis on l'a extrait par de l'acétate d'éthyle; on a évaporé la solution organique sous vide jusqu'à siccité et on a cristallisé le résidu dans un mélange d'alcool isopropylique et d'hexane de façon à obtenir 0,25 g de 2,3,6-triméthyl-7-trans- $\underline{[2-(3\text{-pyridyl})\text{-éthényle}]}$ -5H-thiazolo $\underline{[3,2-a]}$ pyrimidine-5-one, P.F. 193-195°C, NMR (CDCl_3) δ ppm: 2,22 (s) (3H, CH_3), 2,24 (s) (3H, CH_3), 2,70 (s) (3H, CH_3), 7,22 (d) (1H, proton β -éthényle), 7,28 (ddd) (1H, proton pyridyle C-5), 7,74 (d) (1H, proton α -éthényle), 7,86 (ddd) (1H, proton pyridyle C-4), 8,49 (d) (1H, proton pyridyle C-6), 8,75 (dd) (1H, proton pyridyle C-2); $J_{\text{H}_\alpha\text{H}_\beta} = 16$ Hz.

En procédant de manière analogue, on a pu préparer les composés qui suivent :

2-chloro-6-méthyl-7-trans- $\underline{[2-(3\text{-pyridyl})\text{-éthényle}]}$ -5H-thiazolo- $\underline{[3,2-a]}$ pyrimidine-5-one, NMR (CDCl_3) δ ppm: 2,28 (s) (3H, CH_3), 6,94 (d) (1H, proton β -éthényle), 7,19 (dd) (1H, proton pyridyle C-5), 7,80 (s) (1H, proton C-3), 7,75 (d) (1H, proton α -éthényle), 7,78 (bd) (1H, proton pyridyle C-4), 8,56 (m) (1H, proton pyridyle C-6), 8,77 (d) (1H, proton pyridyle C-2); $J_{\text{H}_\alpha\text{H}_\beta} = 16$ Hz;

3,6-diméthyl-7-trans- $\underline{[2-(3\text{-pyridyl})\text{-éthényle}]}$ -5H-thiazolo- $\underline{[3,2-a]}$ pyrimidine-5-one, P.F. 211-214°C; NMR (CDCl_3) δ ppm: 2,24 (s) (3H, méthyle C-6), 2,80 (d) (3H, méthyle C-3), 6,30 (q) (1H, proton C-2), 7,24 (d) (1H, proton β -éthényle), 7,29 (dd) (1H, proton pyridyle C-5), 7,78 (d) (1H, proton α -éthényle), 7,85 (ddd) (1H, proton pyridyle C-4), 8,51 (dd) (1H, proton pyridyle C-6), 8,77 (d) (1H, proton pyridyle C-2); $J_{\text{H}_\alpha\text{H}_\beta} = 16$ Hz.

EXEMPLE 11

On a fait réagir du 2-amino-thiazole (10 g) sur du 2-acétoxyacétoacétate d'éthyle (37,5 g) dans du diméthylacétamide (375 ml) contenant de l'acide polyphosphorique (71,5 g : 42,5 g de P_2O_5 et 29 g d' H_3PO_4), à 100°C, sous agitation, pendant 24 heures. Après refroidissement, dilution à l'eau glacée et neutralisation à l'aide de Na_2HPO_4 , on a extrait le précipité par de l'acétate d'éthyle : on a évaporé la solution organique sous vide jusqu'à siccité et on a purifié le résidu sur une colonne de SiO_2 en se servant de $CHCl_3$ comme éluant.

La cristallisation dans de l'éther isopropylique a donné 8 g de 6-acétoxy-7-méthyl-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidine-5-one, P.F. 118-119°C, que l'on a hydrolysés par traitement avec du $NaHCO_3$ (16 g) dans du méthanol (80 ml), à 60°C, sous agitation, pendant 4 heures. Après refroidissement, on a évaporé la solution sous vide jusqu'à un faible volume et on a dissous le résidu dans de l'acétate d'éthyle et on l'a ensuite extrait de manière répétée avec du NaOH aqueux.

On a neutralisé la phase aqueuse avec de l'HCl à 37 % et on a extrait le précipité avec du chloroforme; on a évaporé la solution organique sous vide jusqu'à siccité. La cristallisation dans de l'acétate d'éthyle a donné 5,3 g de 6-hydroxy-7-méthyl-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidine-5-one, P.F. 225-227°C que l'on a dissous dans du diméthylformamide (50 ml), solution que l'on a fait réagir sur de l'iodure de méthyle (8,3 g), en présence de K_2CO_3 anhydre (8,1 g), à la température ambiante, sous agitation, pendant 16 heures. On a dilué le mélange réactionnel avec de l'eau glacée et on l'a extrait avec de l'acétate d'éthyle, puis on a traité la solution organique avec de l'HCl gazeux. On a filtré le précipité et on l'a lavé à l'acétate d'éthyle; on a ainsi obtenu le chlorhydrate de 6-méthoxy-7-méthyl-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidine-5-one, P.F. 185-195°C déc. (4,7 g) que l'on a fait

réagir sur le 3-pyridyl-carboxaldéhyde (5,4 g) dans du méthanol (140 ml), en présence de méthylate de sodium (3,3 g), à la température de reflux, sous agitation, pendant 24 heures. Après concentration sous vide jusqu'à un faible volume et dilution à l'aide d'éther isopropylique, on a séparé le précipité formé par filtration et on l'a lavé à l'éther isopropylique et ensuite à l'eau. La cristallisation dans de l'éthanol à 50 % a donné 3,2 g de 6-méthoxy-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl-5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one, P.F. 186-187°C, NMR (CDCl₃) δ ppm : 4,02 (s) (3H, -OCH₃), 6,96 (d) (1H, proton C-2), 7,32 (dd) (1H, proton pyridyle C-5), 7,50 (d) (1H, proton β -éthényle), 7,80 (d) (1H, proton α -éthényle), 7,89 (d) (1H, proton C-3), 7,96 (dt) (1H, proton pyridyle C-4), 8,53 (dd) (1H, C-6 proton pyridyle C-6), 8,81 (bs) (1H, proton pyridyle C-2); $J_{H_{\alpha}H_{\beta}} = 16$ Hz.

En procédant de manière analogue, mais en utilisant les aryl- ou hétéroaryl-aldéhydes appropriés, on a pu préparer les composés qui suivent :

6-méthoxy-7-trans- $\overline{2}$ -(2-pyridyl)-éthényl-5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;

6-méthoxy-7-trans- $\overline{2}$ -(6-méthyl-2-pyridyl)-éthényl-5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;

6-hydroxy-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl-5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;

6-éthoxy-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl-5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one, P.F. 163-165°C;

6-méthoxy-7-trans- $\overline{2}$ -(4-pyridyl)-éthényl-5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;

6-méthoxy-7-trans-(2-phényl-éthényl)-5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;

6-méthoxy-7-trans- $\overline{2}$ -(2,6-dichloro-phényl)-éthényl $\overline{7}$ -5H-
-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
6-propoxy-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{7}$ -5H-thiazolo
 $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one.

EXEMPLE 12

On a fait réagir du chlorhydrate de 2-amino-5-chloro-thiazole (10 g), sur du 2-acétoxy-acétoacétate d'éthyle (22 g) dans du diméthylacétamide (400 ml) contenant de l'acide polyphosphorique (71 g : 29 g d' H_3PO_4 et 42 g de P_2O_5), à 100°C, sous agitation, pendant 6 heures. Après refroidissement, dilution à l'eau glacée et neutralisation à l'aide de NaOH à 37 %, on a extrait le précipité formé par l'acétate d'éthyle et on a évaporé la solution organique jusqu'à siccité sous vide. On a hydrolysé le résidu par traitement à l'aide de HCl à 35 % (50 ml) dans du dioxanne (100 ml) à la température de reflux pendant 2 heures; après refroidissement, on a dilué le mélange réactionnel à l'eau glacée et on l'a neutralisé avec du NaOH à 37 % et on a extrait le précipité à l'acétate d'éthyle. On a évaporé la solution organique sous vide jusqu'à siccité et on a cristallisé le résidu dans du méthanol de façon à obtenir 5,85 g de 2-chloro-6-hydroxy-7-méthyl-5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one, P.F. 214-217°C, que l'on a dissous dans du diméthylformamide (100 ml), solution que l'on a fait réagir sur de l'iodure de méthyle (15,4 g) en présence de K_2CO_3 anhydre (15 g), à 60°C, sous agitation, pendant 3 heures. Après refroidissement, on a dilué le mélange réactionnel à l'eau glacée et on l'a neutralisé avec du NaH_2PO_4 ; on a séparé le précipité par filtration et on a extrait la phase aqueuse par de l'acétate d'éthyle en vue de la récupération complète du produit. Globalement, on a obtenu 5,1 g de 2-chloro-6-méthoxy-7-méthyl-5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one, P.F. 138-141°C, que l'on a fait réagir sur du N-bromo-

succinimide (17 g, ajouté par fractions) dans du benzène (150 ml), à la température de reflux, pendant 40 heures. Après refroidissement, on a dilué le mélange réactionnel à l'acétate d'éthyle et on l'a traité par du NaHCO_3 aqueux et ensuite par de l'eau; on a évaporé la solution organique séparée sous vide jusqu'à siccité et on a cristallisé le résidu dans de l'acétate d'éthyle de façon à obtenir 2,8 g de 7-bromométhyl-2-chloro-6-méthoxy-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidine-5-one, P.F. 160-162°C, que l'on a fait réagir sur de la triphénylphosphine (2,6 g) dans de l'acétonitrile (50 ml), à la température de reflux, pendant 3 heures. Après refroidissement et évaporation sous vide du solvant, on a purifié le résidu à l'aide d'acétate d'éthyle de façon à obtenir 3,8 g de bromure de (2-chloro-6-méthoxy-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidine-5-one-7-yl)-méthyl-triphénylphosphonium, que l'on a mis en suspension dans du sulfoxyde de diméthyle (45 ml), la suspension étant ensuite traitée par du tert.-butylate de potassium (0,75 g) en solution dans du sulfoxyde de diméthyle (20 ml), à la température ambiante, sous agitation, pendant 10 minutes.

On a fait réagir la solution de l'ylure ainsi obtenue sur du 3-pyridine-carboxaldéhyde (0,94 g) à la température ambiante, pendant 1 heure. On a dilué le mélange réactionnel à l'eau glacée, on l'a neutralisé à l'aide de NaH_2PO_4 et on a séparé le précipité formé par filtration; la cristallisation dans de l'éthanol a donné 0,96 g de 2-chloro-6-méthoxy-7-trans-[2-(3-pyridyl)-éthényl]-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidine-5-one, P.F. 205-207°C, NMR (CDCl_3 - CF_3COOD) δ ppm: 3,99 (s) (3H, OCH_3), 7,69 (d) (1H, proton β -éthényle), 7,93 (d) (1H, proton α -éthényle), 7,99 (s) (1H, proton C-3), 8,08 (m) (1H, proton pyridyle C-5), 8,75 (m) (2H, protons pyridyle C-4 et C-6), 9,02 (bs) (1H, proton pyridyle C-2), $J_{\text{H}_\alpha\text{H}_\beta} = 16$ Hz.

En procédant de manière analogue, on a pu préparer les composés qui suivent :

6-méthoxy-7-trans- $\overline{2}$ -(2-méthyl-5-thiazolyl)-éthényl- $\overline{5H}$ -thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
 2-chloro-6-éthoxy-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl- $\overline{5H}$ -thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
 6-méthoxy-7-trans- $\overline{2}$ -(1-méthyl-2-pyrrolyl)-éthényl- $\overline{5H}$ -thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
 6-méthoxy-3-(2-thiényl)-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl- $\overline{5H}$ -thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
 2-chloro-6-méthoxy-7-trans- $\overline{2}$ -(2-méthyl-5-thiazolyl)-éthényl- $\overline{5H}$ -thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one, P.F. 225-227°C;
 NMR (CDCl₃) δ ppm: 2.71 (s) (3H, -CH₃), 3.98 (s) (3H, OCH₃), 7.02 (d) (1H, proton β -éthényle), 7.68 (s) (1H, proton thiazolyle C-4), 7.76 (s) (1H, proton C-3), 7.81 (d) (1H, proton α -éthényle); $J_{H_{\alpha}H_{\beta}} = 16$ Hz;
 6-méthoxy-3-trifluorométhyl-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl- $\overline{5H}$ -thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
 6-méthoxy-3-(3-pyridyl)-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl- $\overline{5H}$ -thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
 6-méthoxy-3-(2-pyridyl)-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl- $\overline{5H}$ -thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
 6-méthoxy-3-(4-pyridyl)-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl- $\overline{5H}$ -thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;

6-méthoxy-3-(4-biphényl)-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-
 -éthényl-5H-thiazolo $\overline{3}$,2-a $\overline{7}$ pyrimidine-5-one;
 3-méthyl-6-méthoxy-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl-
 -5H-thiazolo $\overline{3}$,2-a $\overline{7}$ pyrimidine-5-one;
 2,3-diméthyl-6-méthoxy-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl-
 -5H-thiazolo $\overline{3}$,2-a $\overline{7}$ pyrimidine-5-one;
 6-méthoxy-3-(3-méthoxy-phényl)-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-
 -éthényl-5H-thiazolo $\overline{3}$,2-a $\overline{7}$ pyrimidine-5-one;
 6-méthoxy-3-(4-méthoxy-phényl)-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-
 -éthényl-5H-thiazolo $\overline{3}$,2-a $\overline{7}$ pyrimidine-5-one;
 6-méthoxy-3-(4-chloro-phényl)-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-
 -éthényl-5H-thiazolo $\overline{3}$,2-a $\overline{7}$ pyrimidine-5-one;
 6-méthoxy-3-(4-méthyl-phényl)-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-
 -éthényl-5H-thiazolo $\overline{3}$,2-a $\overline{7}$ pyrimidine-5-one;
 6-méthoxy-3-phényl-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl-5H-
 -thiazolo $\overline{3}$,2-a $\overline{7}$ pyrimidine-5-one.

EXEMPLE 13

En procédant d'une manière similaire à celle décrite à l'exemple 12, mais en utilisant du 2-méthylacétoacétate d'éthyle, on a obtenu les substances qui suivent :

6-méthyl-3-trifluorométhyl-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl-
 -5H-thiazolo $\overline{3}$,2-a $\overline{7}$ pyrimidine-5-one;
 6-méthyl-3-(3-pyridyl)-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl-5H-
 -thiazolo $\overline{3}$,2-a $\overline{7}$ pyrimidine-5-one;
 6-méthyl-3-(2-pyridyl)-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl-5H-
 -thiazolo $\overline{3}$,2-a $\overline{7}$ pyrimidine-5-one;
 6-méthyl-3-(4-pyridyl)-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl-5H-
 -thiazolo $\overline{3}$,2-a $\overline{7}$ pyrimidine-5-one;

6-méthyl-3-(4-biphényl)-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl- $\overline{7}$ -
 -5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
 2-chloro-6-méthyl-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl- $\overline{7}$ -5H-thia-
 zolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
 6-méthyl-3-phényl-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl- $\overline{7}$ -5H-thia-
 zolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
 6-méthyl-3-(4-chloro-phényl)-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl- $\overline{7}$ -
 -5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
 6-méthyl-3-(4-méthyl-phényl)-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl- $\overline{7}$ -
 -5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
 6-méthyl-3-(4-méthoxy-phényl)-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl- $\overline{7}$ -
 -5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
 6-méthyl-3-(2-thiényl)-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl- $\overline{7}$ -5H-
 -thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one.

EXEMPLE 14

On a fait réagir de la 2-chloro-7-chlorométhyl-5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one, (6,07 g), préparée de la manière décrite à l'exemple 5, sur du chlorure de sulfuryle (3,8 g) dans du dichloréthane (150 ml), à la température ambiante, sous agitation, pendant 4 heures. On a traité le mélange réactionnel par une solution aqueuse à 5 % de NaHCO_3 et on a ensuite séparé la phase organique et on l'a évaporée jusqu'à siccité sous vide. La cristallisation dans du méthanol a donné 5,6 g de 2,6-dichloro-7-chlorométhyl-5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one, P.F. 117-119°C (déc.), que l'on a fait réagir sur de la triphénylphosphine (5,95 g) dans de l'acéto-nitrile (115 ml) à la température de reflux pendant 20 heures. On a évaporé la solution sous vide jusqu'à siccité et on a purifié le résidu avec de l'éther isopropylique de façon à obtenir 10,4 g de chlorure de $\overline{2,6}$ -dichloro-5H-thiazolo-

3,2-apyrimidine-5-one-7-yl-7-méthyl-triphénylphosphonium, que l'on a mis en suspension dans du sulfoxyde de diméthyle (50 ml), solution que l'on a ensuite traitée par du tert.-butylate de potassium (2,41 g) en solution dans du sulfoxyde de diméthyle (45 ml), à la température ambiante. On a fait réagir la solution de l'ylure ainsi obtenue sur du 3-pyridine-carboxaldéhyde (2,36 g), à la température ambiante, pendant 20 heures. On a dilué le mélange réactionnel avec de l'eau glacée, on a neutralisé la solution diluée avec du NaH_2PO_4 et on a séparé le précipité formé par filtration; la cristallisation dans du méthanol a donné 3,45 g de 2,6-dichloro-7-trans-2-(3-pyridyl)-éthényl-5H-thiazolo3,2-apyrimidine-5-one, P.F. 242-243°C;

NMR (CDCl_3) δ ppm: 7,33 (dd) (1H, proton pyridyle C-5), 7,51 (d) (1H, proton β -éthényle), 7,83 (s) (1H, proton C-3), 7,88 (d) (1H, proton α -éthényle), 7,91 (dt) (1H, proton pyridyle C-4), 8,58 (ld) (1H, proton pyridyle C-6), 8,80 (ls) (1H, proton pyridyle C-2); $J_{\text{H}_\alpha\text{H}_\beta} = 16$ Uz.

En procédant de manière analogue, on a préparé les composés qui suivent :

6-chloro-3-méthyl-7-trans-2-(3-pyridyl)-éthényl-5H-thiazolo3,2-apyrimidine-5-one, P.F. 219-220°C ;

6-chloro-2,3-diméthyl-7-trans-2-(3-pyridyl)-éthényl-5H-thiazolo3,2-apyrimidine-5-one, P.F. 226-228°C ;

6-chloro-3-phényl-7-trans-2-(3-pyridyl)-éthényl-5H-thiazolo3,2-apyrimidine-5-one, P.F. 203-204°C ;

6-chloro-3-(4-chloro-phényl)-7-trans-2-(3-pyridyl)-éthényl-5H-thiazolo3,2-apyrimidine-5-one, P.F. 278-280°C ;

6-chloro-3-(4-méthoxy-phényl)-7-trans-2-(3-pyridyl)-éthényl-5H-thiazolo3,2-apyrimidine-5-one, P.F. 264-265°C ;

- 6-chloro-3-(4-fluoro-phényl)-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{1}$ -
-5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one, P.F. 268-269°C;
- 6-chloro-3-(4-méthyl-phényl)-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{1}$ -
-5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one, P.F. 258-259°C ;
- 6-chloro-3-(3-méthoxy-phényl)-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{1}$ -
-5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
- 6-chloro-3-(2-méthoxy-phényl)-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{1}$ -
-5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
- 6-chloro-3-(2-thiényl)-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{1}$ -
-5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
- 6-chloro-3-tert. butyl-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{1}$ -
-5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
- 6-chloro-3-trifluorométhyl-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{1}$ -
-5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one, P.F. 247-249°C;
- 6-chloro-3-(3,4-éthylènedioxy-phényl)-7-trans- $\overline{2}$ -(3-py-
ridyl)-éthényl $\overline{1}$ -5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
- 6-chloro-3-(3,4-diméthoxy-phényl)-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-
-éthényl $\overline{1}$ -5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
- 6-chloro-3-(2,4-diméthoxy-phényl)-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-
-éthényl $\overline{1}$ -5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
- 6-chloro-2-méthyl-3-phényl-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{1}$ -
-5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one, P.F. 229-232°C;
- 6-chloro-2-cyano-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{1}$ -5H-thia-
zolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
- 6-chloro-3-(3-pyridyl)-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{1}$ -
-5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one, P.F. 274-275°C;
- 6-chloro-3-(2-pyridyl)-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{1}$ -
-5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;

6-chloro-3-(4-pyridyl)-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{1}$ -
 -5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
 6-chloro-3-(4-biphényl)-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{1}$ -
 -5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
 6-chloro-3-(2-naphtyl)-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{1}$ -5H-
 -thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
 6-chloro-3-(2-nitro-phényl)-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{1}$ -
 -5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
 6-chloro-3-(2-amino-phényl)-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{1}$ -
 -5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
 6-chloro-3-(3-amino-phényl)-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{1}$ -
 -5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
 6-chloro-3-(4-amino-phényl)-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{1}$ -
 -5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
 6-chloro-7-trans- $\overline{2}$ -(2-méthyl-5-thiazolyl)-éthényl $\overline{1}$ -5H-
 -thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one, P.F. 230-233°C;
 2,6-dichloro-7-trans- $\overline{2}$ -(2-méthyl-5-thiazolyl)-éthényl $\overline{1}$ -5H-
 -thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
 6-chloro-3-méthyl-7-trans- $\overline{2}$ -(2-méthyl-5-thiazolyl)-éthényl $\overline{1}$ -
 -5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
 6-chloro-2,3-diméthyl-7-trans- $\overline{2}$ -(2-méthyl-5-thiazolyl)-
 -éthényl $\overline{1}$ -5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
 6-chloro-7-trans- $\overline{2}$ -(2-méthyl-5-thiazolyl)-éthényl $\overline{1}$ -3-
 -phényl-5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one, P.F. 190-192°C;
 6-chloro-7-trans- $\overline{2}$ -(2-méthyl-5-thiazolyl)-éthényl $\overline{1}$ -3-
 -trifluorométhyl-5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
 6-chloro-7-trans- $\overline{2}$ -(2-méthyl-5-thiazolyl)-éthényl $\overline{1}$ -3-
 -(3-pyridyl)-5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one.

EXEMPLE 15

On a fait réagir du 4-carbéthoxyméthyl-2-amino-thiazole (14 g) sur du 4-chloracétoacétate d'éthyle (19,3 g) dans de l'acide polyphosphorique (70 g), à 100°C, sous agitation, pendant 2,5 heures. Après refroidissement, dilution à l'eau glacée et neutralisation, on a séparé le précipité formé par filtration et on l'a lavé à l'eau; on a fait réagir la 3-carbéthoxyméthyl-7-chlorométhyl-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidine-5-one, P.F. 94-95°C (19 g) obtenue sur de la triphényl-phosphine (19,1 g) dans de l'acétonitrile (100 ml), à la température de reflux, sous agitation, pendant 20 heures. Après refroidissement, on a séparé le précipité formé par filtration et on l'a lavé à l'éther isopropylique de façon à obtenir du chlorure de (3-carbéthoxyméthyl-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidine-5-one-7-yl)-méthyl-triphénylphosphonium, P.F. 295°C déc. (15 g) que l'on a ajouté, sous agitation, à une suspension de NaH à 75 % (1,31 g) dans du dichloréthane (100 ml) et du sulfoxyde de diméthyle (100 ml) pour le faire réagir sur du 3-pyridine-carboxaldéhyde (5,76 g) à 25°C pendant 6 heures. On a dilué le mélange réactionnel à l'eau glacée, on l'a neutralisé jusqu'à un pH de 6 à l'aide de NaH_2PO_4 et on l'a extrait à l'aide de dichloréthane; après évaporation sous vide jusqu'à siccité, on a cristallisé le résidu dans du méthanol de façon à obtenir le 7-trans-[2-(3-pyridyl)-éthényl]-5-oxo-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidine-3-acétate d'éthyle, P.F. 185-187°C (5,35 g), que l'on a chauffé avec de l'HCl à 37 % (60 ml) et de l'acide acétique (60 ml), à la température de reflux, pendant 1 heure; après refroidissement, dilution à l'eau glacée et neutralisation jusqu'à un pH de 6 à l'aide de NaOH à 35 %, on a séparé le précipité formé par filtration et on l'a cristallisé dans un mélange de diméthylformamide et d'eau, de façon à obtenir 3,3 g d'acide 7-trans-[2-(3-pyridyl)-éthényl]-5-oxo-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidine-3-acétique, P.F. 300°C déc.

NMR (CF_3COOD) δ ppm: 4,61 (bs) (2H, CH_2COOH), 7,07 (s)

(1H, proton C-6), 7,66 (d) (1H, proton β -éthényle), 7,68 (s)
 (1H, proton C-2), 8,06 (d) (1H, proton α -éthényle), 8,40 (dd)
 (1H, proton pyridyle C-5), 9,09 (m) (2H, protons pyridyle
 C-4 et C-6), 9,37 (bs) (1H, proton pyridyle C-2); $J_{H_{\alpha}H_{\beta}} = 16$ Hz.

En procédant de manière analogue et en utilisant les al-
 déhydes appropriés, on a préparé les acides qui suivent :

- 7-trans- $\overline{2}$ -(2-pyridyl)-éthényl $\overline{7}$ -5-oxo-5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$
 pyrimidine-3-acétique;
 7-trans- $\overline{2}$ -(4-pyridyl)-éthényl $\overline{7}$ -5-oxo-5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$
 pyrimidine-3-acétique;
 7-trans- $\overline{2}$ -(6-méthyl-2-pyridyl)-éthényl $\overline{7}$ -5-oxo-5H-thia-
 zolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-3-acétique;
 7-trans- $\overline{2}$ -(2-méthyl-5-thiazolyl)-éthényl $\overline{7}$ -5-oxo-5H-thia-
 zolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-3-acétique;
 7-trans- $\overline{2}$ -(1-méthyl-2-pyrrolyl)-éthényl $\overline{7}$ -5-oxo-5H-thia-
 zolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-3-acétique;
 7-trans-(2-phényl-éthényl)-5-oxo-5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrim-
 idine-3-acétique; P.F. 252-255°C;
 7-trans- $\overline{2}$ -(4-méthoxy-phényl)-éthényl $\overline{7}$ -5-oxo-5H-thiazolo
 $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-3-acétique;
 7-trans- $\overline{2}$ -(4-chloro-phényl)-éthényl $\overline{7}$ -5-oxo-5H-thiazolo
 $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-3-acétique;
 7-trans- $\overline{2}$ -(2,6-dichloro-phényl)-éthényl $\overline{7}$ -5-oxo-5H-thia-
 zolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-3-acétique;
 7-trans- $\overline{2}$ -(2,4-dichloro-phényl)-éthényl $\overline{7}$ -5-oxo-5H-thia-
 zolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-3-acétique;

EXEMPLE 16

En procédant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 9, mais en partant des 6-substitué-5H-thiazolo/ $\overline{3},2-\underline{a}$ pyrimidine-5-ones appropriées, on a pu préparer les acides qui suivent :

- 6-méthyl-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{7}$ -5-oxo-5H-thiazolo $\overline{3},2-\underline{a}$ pyrimidine-3-acétique;
- 6-chloro-7-trans- $\overline{2}$ -(2-pyridyl)-éthényl $\overline{7}$ -5-oxo-5H-thiazolo $\overline{3},2-\underline{a}$ pyrimidine-3-acétique;
- 6-chloro-7-trans- $\overline{2}$ -(4-pyridyl)-éthényl $\overline{7}$ -5-oxo-5H-thiazolo $\overline{3},2-\underline{a}$ pyrimidine-3-acétique;
- 6-chloro-7-trans- $\overline{2}$ -(6-méthyl-2-pyridyl)-éthényl $\overline{7}$ -5-oxo-5H-thiazolo $\overline{3},2-\underline{a}$ pyrimidine-3-acétique;
- 6-chloro-7-trans- $\overline{2}$ -(2-méthyl-5-thiazolyl)-éthényl $\overline{7}$ -5-oxo-5H-thiazolo $\overline{3},2-\underline{a}$ pyrimidine-3-acétique;
- 6-chloro-7-trans- $\overline{2}$ -(1-méthyl-2-pyrrolyl)-éthényl $\overline{7}$ -5-oxo-5H-thiazolo $\overline{3},2-\underline{a}$ pyrimidine-3-acétique;
- 6-méthyl-7-trans- $\overline{2}$ -(4-méthoxy-phényl)-éthényl $\overline{7}$ -5-oxo-5H-thiazolo $\overline{3},2-\underline{a}$ pyrimidine-3-acétique;
- 6-méthyl-7-trans- $\overline{2}$ -(4-chloro-phényl)-éthényl $\overline{7}$ -5-oxo-5H-thiazolo $\overline{3},2-\underline{a}$ pyrimidine-3-acétique;
- 6-méthyl-7-trans-(2-phényl-éthényl)-5-oxo-5H-thiazolo $\overline{3},2-\underline{a}$ pyrimidine-3-acétique;
- 6-chloro-7-trans- $\overline{2}$ -(2,6-dichloro-phényl)-éthényl $\overline{7}$ -5-oxo-5H-thiazolo $\overline{3},2-\underline{a}$ pyrimidine-3-acétique;
- 6-chloro-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{7}$ -5-oxo-5H-thiazolo $\overline{3},2-\underline{a}$ pyrimidine-3-acétique; P.F. 320-330°C déc.,

NMR (CDCl₃-CF₃COOD) δ p.p.m.: 4,30 (s) (2H, -CH₂COO-),
 7,11 (s) (1H, proton C-2), 7,73 (d) (1H, proton β -éthényle)
 7,98 (d) (1H, proton α -éthényle), 8,09 (m) (1H, proton pyri-
 dyle C-5) 8,80 (m) (2H, protons pyridyle C-4 et C-6,
 9,08 (1s) (1H, proton pyridyle C-2), $J_{H\alpha H\beta} = 16$ Hz;
 6-chloro-7-trans-(2-phényl-éthényle)-5-oxo-5H-thiazolo
 $[3,2-a]$ pyrimidine-3-acétique, P.F. 301-303°C;
 6-chloro-7-trans- $[2-(4-méthoxy-phényl)-éthényle]$ -5-oxo-
 -5H-thiazolo $[3,2-a]$ pyrimidine-3-acétique.

EXEMPLE 17

On a fait réagir de la 7-méthyl-5H-thiazolo $[3,2-a]$
 pyrimidine-5-one, P.F. 127-129°C (4 g), préparée conformément
 au mode opératoire décrit à l'exemple 1 en utilisant de
 l'acétoacétate d'éthyle, dissoute dans du benzène (100 ml),
 sur du N-bromo-succinimide (4,7 g), à la température ambiante,
 sous agitation, pendant 1 heure. On a dissous le précipité
 par l'addition de chloroforme et on a lavé la solution à
 l'eau; l'évaporation sous vide jusqu'à siccité et la cris-
 tallisation du résidu dans du méthanol ont donné la 6-bromo-
 7-méthyl-5H-thiazolo $[3,2-a]$ pyrimidine-5-one, P.F. 233-234°C
 (5,1 g), que l'on a fait réagir sur du 3-pyridine-carboxal-
 déhyde (3,4 g) dans du méthanol (190 ml), en présence de
 méthylate de sodium (2,2 g), sous agitation, à la température
 de reflux pendant 2 heures. Après refroidissement, on a
 séparé le précipité par filtration et on l'a lavé à l'eau
 jusqu'à neutralité; la cristallisation dans du CH₂Cl₂-méthanol
 a permis d'obtenir 5,18 g de 6-bromo-7-trans- $[2-(3-pyridyl)-$
 $\text{éthényle}]$ -5H-thiazolo $[3,2-a]$ pyrimidine-5-one, P.F. 208-209°C,
 NMR (CDCl₃) δ ppm: 6,99 (d) (1H, proton C-2), 7,33 (dd)
 (1H, proton pyridyle C-5), 7,59 (d) (1H, proton β -éthényle),
 7,95 (d) (1H, proton α -éthényle), 7,96 (d) (1H, proton C-3),
 7,98 (m) (1H, proton pyridyle C-4), 8,58 (1d) (1H, proton C-6),
 8,82 (1s) (1H, proton pyridyle C-2); $J_{H\alpha H\beta} = 16$ Hz.

En procédant de manière analogue, on a pu préparer les composés qui suivent :

6-bromo-7-trans- $\overline{2}$ -(2-pyridyl)-éthényl $\overline{7}$ -5H-thiazolo
 $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
 6-bromo-7-trans- $\overline{2}$ -(4-pyridyl)-éthényl $\overline{7}$ -5H-thiazolo
 $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
 6-bromo-trans- $\overline{2}$ -(6-méthyl-2-pyridyl)-éthényl $\overline{7}$ -5H-thia-
 zolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one.

EXEMPLE 18

On a fait réagir de la 7-trans- $\overline{2}$ -(2-nitro-phényl)-éthényl $\overline{7}$ -5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one (10 g), obtenue conformément au mode opératoire décrit à l'exemple 4, sur du $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (74 g) dans de l'HCl à 37 % (45 ml) et de l'acide acétique (135 ml), à 60°C, sous agitation, pendant 24 heures. Après refroidissement, on a séparé le précipité formé par filtration, on l'a lavé à l'eau jusqu'à neutralité et on l'a ensuite mis en suspension sous agitation dans une solution aqueuse à 2,5 % de NaHCO_3 (300 ml). On a séparé le précipité formé par filtration et on l'a lavé à l'eau jusqu'à neutralité; après purification à l'aide de chloroforme chaud, on a obtenu 5,5 g de 7-trans- $\overline{2}$ -(2-amino-phényl)-éthényl $\overline{7}$ -5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one, P.F. 246-248°C; NMR (CDCl_3 -DMSO d_6 - CF_3 COOD) δ ppm: 6,62 (s) (1H, proton C-6), 7,10 (d) (1H, proton β -éthényle), 7,48 (d) (1H, proton C-2), 7,55 (m) (3H, protons phényle C-3, C-4 et C-5), 7,88 (m) (1H, proton phényle C-6), 8,16 (d) (1H, proton α -éthényle), 8,18 (d) (1H, proton C-3); $J_{\text{H}_\alpha\text{H}_\beta} = 16$ Hz.

La répétition du mode opératoire décrit ci-dessus a permis de préparer les composés qui suivent :

3-(4-amino-phényl)-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{1}$ -5H-
-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one, P.F. 282-284°C (déc.);
3-(3-amino-phényl)-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{1}$ -5H-
-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one .

EXEMPLE 19

On a fait réagir de la 7-trans- $\overline{2}$ -(4-hydroxy-3-iodo-phényl)-éthényl $\overline{1}$ -5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one (1,4 g), préparée par mise en oeuvre du mode opératoire décrit à l'exemple 4, sur de l'anhydride acétique (2,8 ml) dans de la pyridine (5,6 ml) et du diméthyl-acétamide (30 ml), à la température ambiante, sous agitation, pendant 2 heures. Après dilution à l'eau glacée, on a séparé le précipité formé par filtration et on l'a lavé à l'eau jusqu'à neutralité; la cristallisation dans du dioxanne a permis d'obtenir 1,2 g de 7-trans- $\overline{2}$ -(4-acétoxy-3-iodo-phényl)-éthényl $\overline{1}$ -5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one, P.F. 272-275°C, NMR (CDCl_3 - CF_3COOD) δ ppm: 2,52 (s) (3H, $-\text{OCOCH}_3$), 6,91 (s) (1H, proton C-6), 7,03 (d) (1H, proton β -éthényle), 7,22 (d) (1H, proton phényle C-5), 7,66 (d) (1H, proton α -éthényle), 7,67 (d) (1H, proton C-2), 7,67 (dd) (1H, proton phényle C-6), 8,13 (d) (1H, proton phényle C-2), 8,37 (d) (1H, proton C-3); $H_{\text{H}\alpha}H_{\beta} = 16$ Hz.

En répétant le mode opératoire décrit ci-dessus, on a pu préparer les composés qui suivent :

7-trans- $\overline{2}$ -(2-N-acétylamino-phényl)-éthényl $\overline{1}$ -5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one, P.F. 240-242°C;
3-(4-N-acétylamino-phényl)-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{1}$ -5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one, P.F. 278-280°C (déc.);
3-(3-N-acétylamino-phényl)-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{1}$ -5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
3-(2-N-acétylamino-phényl)-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{1}$ -5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one .

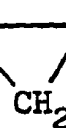
EXEMPLE 20

On a fait réagir de l'iodure de triméthyl-sulfoxonium (10,4 g) sur de l'hydrure de sodium à 50 % (2,25 g) dans du diméthylformamide (50 ml), à la température ambiante, sous agitation, pendant 1 heure, puis on a ajouté une solution de 7-trans- $\bar{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl-5H-thiazolo $\bar{3},2\text{-}\bar{a}$ pyrimidine-5-one (6 g) dans du diméthylformamide (50 ml).

On a laissé réagir le mélange sous agitation à la température ambiante pendant 20 heures, puis on l'a diluée à l'eau glacée, neutralisé à l'aide de NaH_2PO_4 et extrait par du chloroforme. Après évaporation sous vide, on a purifié le résidu brut sur une colonne de SiO_2 en utilisant de l'acétate d'éthyle comme éluant; la cristallisation dans de l'acétate d'éthyle a permis d'obtenir 2,35 g de 7-trans- $\bar{2}$ -(3-pyridyl)-cyclopropyl-5H-thiazolo $\bar{3},2\text{-}\bar{a}$ pyrimidine-5-one, P.F. 115-117°C, NMR (CDCl_3) δ ppm: 1,50 (m) (1H, -CH-CH-), 1,89 (m)



et 2,16 (m) (2H, -CH-CH-), 2,68 (m) (1H, CH-CH-),



6,28 (s) (1H, proton C-6), 7,02 (d) (1H, proton C-2), 7,1-7,5 (m) (2H, protons pyridyle C-4 et C-5), 8,00 (d) (1H, proton C-3), 8,5 (m) (2H, protons pyridyle C-2 et C-6).

La répétition du mode opératoire ci-dessus a permis de préparer les cétones et les acides qui suivent :

6-méthyl-7-trans- $\bar{2}$ -(4-pyridyl)-cyclopropyl-5H-thiazolo $\bar{3},2\text{-}\bar{a}$ pyrimidine-5-one;

- 6-méthyl-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-cyclopropyl $\overline{7}$ -5H-thiazolo
 $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one, P.F. 151-152°C;
- 6-éthyl-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-cyclopropyl $\overline{7}$ -5H-thiazolo
 $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
- 2-phényl-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-cyclopropyl $\overline{7}$ -5H-thiazolo
 $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
- 6-méthyl-7-trans- $\overline{2}$ -(4-méthyl-phényl)-cyclopropyl $\overline{7}$ -5H-
 -thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one, P.F. 153-155°C;
- 6-méthyl-7-trans- $\overline{2}$ -(2-méthoxy-3-éthoxy-phényl)-cyclo-
 propyl $\overline{7}$ -5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
- 7-trans- $\overline{2}$ -(1-méthyl-2-pyrrolyl)-cyclopropyl $\overline{7}$ -5H-thia-
 zolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
- 3-méthyl-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-cyclopropyl $\overline{7}$ -5H-thia-
 zolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
- 3,6-diméthyl-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-cyclopropyl $\overline{7}$ -5H-thia-
 zolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
- 2-chloro-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-cyclopropyl $\overline{7}$ -5H-thiazolo
 $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
- ac. 7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-cyclopropyl $\overline{7}$ -5-oxo-5H-thiazolo
 $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-3-acétique;
- ac. 7-trans-(2-phényl-cyclopropyl)-5-oxo-5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$
 pyrimidine-3-acétique;
- ac. 6-chloro-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-cyclopropyl $\overline{7}$ -5-oxo-5H-
 -thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-3-acétique;
- ac. 6-méthyl-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-cyclopropyl $\overline{7}$ -5-oxo-5H-
 -thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-3-acétique;

2,3,6-triméthyl-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-cyclopropyl $\overline{7}$ -5H-
 -thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one, P.F. 120°C (déc.);
 6-chloro-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-cyclopropyl $\overline{7}$ -5H-thia-
 zolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one, P.F. 159-161°C;
 6-chloro-3-phényl-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-cyclopropyl $\overline{7}$ -
 -5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one, P.F. 136-138°C;
 6-chloro-7-trans- $\overline{2}$ -(2-méthyl-5-thiazolyl)-cyclopropyl $\overline{7}$ -
 -5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one, P.F. 174-175°C;
 6-méthyl-2-phényl-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-cyclopropyl $\overline{7}$ -
 -5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one, P.F. 210-213°C;
 6-méthoxy-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-cyclopropyl $\overline{7}$ -5H-thia-
 zolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one, P.F. 92-95°C;
 2-chloro-6-méthoxy-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-cyclopropyl $\overline{7}$ -
 -5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
 6-méthyl-7-trans- $\overline{2}$ -(2-pyridyl)-cyclopropyl $\overline{7}$ -5H-thiazolo
 $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
 6-méthyl-7-trans- $\overline{2}$ -(6-méthyl-2-pyridyl)-cyclopropyl $\overline{7}$ -5H-
 -thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
 6-chloro-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-cyclopropyl $\overline{7}$ -3-trifluoro-
 méthyl-5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
 6-chloro-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-cyclopropyl $\overline{7}$ -3-(2-thiényl)-
 -5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
 6-chloro-3-(3-pyridyl)-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-cyclopropyl $\overline{7}$ -
 -5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
 6-chloro-3-(2-pyridyl)-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-cyclopro-
 pyl $\overline{7}$ -5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;

6-chloro-3-(4-pyridyl)-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-cyclopropyl $\overline{5}$ H-thiazolo $\overline{3},2-\overline{a}$ pyrimidine-5-one;
 6-chloro-3-(4-biphényl)-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-cyclopropyl $\overline{5}$ H-thiazolo $\overline{3},2-\overline{a}$ pyrimidine-5-one;
 6-chloro-3-phényl-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-cyclopropyl $\overline{5}$ H-thiazolo $\overline{3},2-\overline{a}$ pyrimidine-5-one;
 6-chloro-3-(4-chloro-phényl)-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-cyclopropyl $\overline{5}$ H-thiazolo $\overline{3},2-\overline{a}$ pyrimidine-5-one;
 6-chloro-3-(4-méthyl-phényl)-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-cyclopropyl $\overline{5}$ H-thiazolo $\overline{3},2-\overline{a}$ pyrimidine-5-one;
 6-chloro-3-(4-méthoxy-phényl)-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-cyclopropyl $\overline{5}$ H-thiazolo $\overline{3},2-\overline{a}$ pyrimidine-5-one.

EXEMPLE 21

On a fait réagir de l'acide 7-trans-(2-phényl-éthényl)-5-oxo-5H-thiazolo $\overline{3},2-\overline{a}$ pyrimidine-3-acétique (1,2 g) sur du chlorure de thionyle (0,6 ml) dans du dioxanne (12 ml) à la température de reflux, pendant 2 heures, puis on a évaporé le mélange jusqu'à siccité sous vide. On a fait réagir le résidu sur un excès d'éthanol à 50°C pendant 30 minutes, puis on a concentré la solution sous vide et on a dilué le résidu à l'eau glacée. On a séparé le précipité formé par filtration et on l'a lavé à l'eau; la cristallisation dans de l'éther CH_2Cl_2 -isopropylique a permis d'obtenir 0,85 g de 7-trans-(2-phényl-éthényl)-5-oxo-5H-thiazolo $\overline{3},2-\overline{a}$ pyrimidine-3-acétate d'éthyle, P.F. 252-255°C, NMR (CDCl_3) δ ppm. 1,29 (t) (3H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4,12 (ls) (2H, $-\text{CH}_2\text{COO}-$), 4,22 (q) (2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 6,13 (s) (1H, proton C-6), 6,62 (ls) (1H, proton C-2), 6,85 (d) (1H, proton β -éthényle), 7,2-7,7 (m) (5H, protons phényle), 7,75 (d) (1H, proton α -éthényle); $J_{\text{H}_\alpha\text{H}_\beta} = 16$ Hz.

La répétition du mode opératoire ci-dessus a permis de préparer le composé qui suit :

6-chloro-7-trans-(2-phényl-éthényle)-5-oxo-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidine-3-acétate d'éthyle, P.F. 214-217°C.

EXEMPLE 22

On a fait réagir de l'acide 7-trans-[2-(3-pyridyl)-éthényle]-5-oxo-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidine-3-acétique (0,8 g) sur de l'iodure d'éthyle (0,65 g) et du K_2CO_3 anhydre (0,65 g) dans du diméthylformamide (7 ml), à la température ambiante, sous agitation, pendant 6 heures. Après dilution à l'eau glacée, on a séparé le précipité formé par filtration et on l'a lavé à l'eau jusqu'à neutralité; la cristallisation dans du méthanol a donné 0,55 g de 7-trans-[2-(3-pyridyl)-éthényle]-5-oxo-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidine-3-acétate d'éthyle, P.F. 185-187°C, NMR ($CDCl_3$) δ ppm. 1,29 (t) (3H, $-CH_2CH_3$), 4,14 (s) (2H, $-CH_2-COO-$), 4,33 (q) (2H, $-CH_2CH_3$), 6,16 (s) (1H, proton C-6), 6,66 (s) (1H, proton C-2), 6,90 (d) (1H, proton β -éthényle), 7,30 (dd) (1H, proton pyridyle C-5), 7,75 (d) (1H, proton pyridyle C-4), 7,89 (ddd) (1H, proton pyridyle C-6), 8,54 (ddd) (1H, proton pyridyle C-2), 8,87 (dd) (1H, proton α -éthényle); $J_{H_\alpha H_\beta} = 16$ Hz.

La répétition du mode opératoire décrit ci-dessus a permis de préparer le composé qui suit :

6-chloro-7-trans-[2-(3-pyridyl)-éthényle]-5-oxo-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidine-3-acétate d'éthyle, P.F. 242-243°C.

EXEMPLE 23

On a dissous de la 6-hydroxy-7-trans-[2-(3-pyridyl)-éthényle]-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidine-5-one (2,7 g) dans du diméthylformamide (40 ml) et on a fait réagir la solution sur

de l'iodure de méthyle (2,12 g), en présence de K_2CO_3 anhydre (2,07 g), à 50°C, sous agitation, pendant 5 heures.

Après refroidissement, on a dilué le mélange réactionnel à l'eau glacée et on a séparé le précipité formé par filtration pour le laver ensuite à l'eau; la cristallisation dans de l'éthanol à 50 % a donné 2,05 g de 6-méthoxy-7-trans- $\bar{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl-5H-thiazolo $\bar{3},2-\bar{a}$ pyrimidine-5-one, P.F. 186-187°C.

EXEMPLE 24

En procédant d'une manière analogue à celle décrite dans les exemples 21 et 22, on a pu préparer les esters isopropylique et n-butylique des acides qui suivent :

7-trans-(2-phényl-éthényl)-5-oxo-5H-thiazolo $\bar{3},2-\bar{a}$ pyrimidine-3-acétique;

7-trans- $\bar{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl-5-oxo-5H-thiazolo $\bar{3},2-\bar{a}$ pyrimidine-3-acétique;

6-chloro-7-trans-(2-phényl-éthényl)-5-oxo-5H-thiazolo $\bar{3},2-\bar{a}$ pyrimidine-3-acétique;

6-chloro-7-trans- $\bar{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl-5-oxo-5H-thiazolo $\bar{3},2-\bar{a}$ pyrimidine-3-acétique.

EXEMPLE 25

On a dissous de la 6-méthoxy-7-trans- $\bar{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl-5H-thiazolo $\bar{3},2-\bar{a}$ pyrimidine-5-one (2,3 g) dans de l'acétate d'éthyle et on l'a traitée par la quantité stoechiométrique d'HCl gazeux dans de l'éther; on a séparé le précipité formé par filtration et on l'a lavé avec de l'acétate d'éthyle de façon à obtenir 2,1 g de chlorhydrate de 6-méthoxy-7-trans- $\bar{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl-5H-thiazolo $\bar{3},2-\bar{a}$ pyrimidine-5-one, P.F. 205-210°C déc.

La répétition du mode opératoire décrit ci-dessus a permis de préparer les chlorhydrates des composés qui suivent :

2-chloro-6-méthoxy-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{7}$ -5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
 2-chloro-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{7}$ -5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
 6-méthyl-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{7}$ -5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one .

EXEMPLE 26

On a traité de l'acide 7-trans-(2-phényl-éthényl)-5-oxo-5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-3-acétique par la quantité stoechiométrique de NaHCO_3 dans un peu d'eau, à 60°C, pendant 10 minutes; on a concentré la solution sous vide jusqu'à siccité, puis on l'a diluée à l'acétone. On a séparé le précipité formé par filtration et on l'a lavé à l'acétone; on a ainsi obtenu l'acide 7-trans-(2-phényl-éthényl)-5-oxo-5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-3-acétique, sel de sodium, P.F. 300°C.

La répétition du mode opératoire décrit ci-dessus a permis de préparer les sels de sodium des acides qui suivent :

7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{7}$ -5-oxo-5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-3-acétique;
 6-chloro-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{7}$ -5-oxo-5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-3-acétique;
 6-chloro-7-trans-(2-phényl-éthényl)-5-oxo-5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-3-acétique .

Exemple 27

On a fabriqué des comprimés, pesant chacun 200 mg et contenant chacun 100 mg de l'ingrédient actif, de la manière suivante :

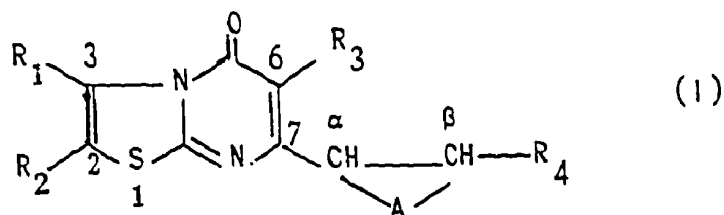
Composition (pour 10.000 comprimés)

2-chloro-7-trans- $\text{[2-(3-pyridyl)-éthényl]}$ -5H-thiazolo [3,2-a] pyrimidine-5-one	1000 g
Lactose	710 g
Amidon de maïs	237,5 g
Talc pulvérulent	37,5 g
Stéarate de magnésium	15 g

On a mélangé la 2-chloro-7-trans- $\text{[2-(3-pyridyl)-éthényl]}$ -5H-thiazolo [3,2-a] pyrimidine-5-one, le lactose et la moitié de l'amidon de maïs; on a ensuite forcé le mélange à travers un tamis à ouvertures de 0,5 mm. On a mis de l'amidon de maïs (18 g) en suspension dans de l'eau chaude (180 ml). On a utilisé la pâte ainsi obtenue pour granuler la poudre. On a séché les granules obtenus, on les a broyés sur un tamis à mailles d'un calibre de 1,4 mm, puis on a ajouté la quantité résiduelle d'amidon, le talc et le stéarate de magnésium, on a soigneusement mélangé le tout et on l'a transformé en comprimés en se servant de poinçons d'un diamètre de 8 mm.

REVENDICATIONS

1. Composés qui répondent à la formule de structure générale (I) qui suit :



dans laquelle

A complète une liaison, de manière à réaliser une double liaison entre les atomes de carbone en positions α et β ; ou A représente un groupe $-\text{CH}_2-$, de manière à réaliser un noyau cyclopropanique comprenant les atomes de carbone en positions α et β ;

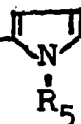
chacun des symboles R_1 et R_2 représente indépendamment :

- a) un atome d'hydrogène ou un atome d'halogène;
- b) un groupe alkyle en C_1-C_4 , cyano ou trifluorométhyle,
- c) un radical thiényle, pyridyle, biphényle ou naphthyle,
- d) un groupe phényle, non substitué ou substitué par de 1 à 3 substituants choisis parmi les halogènes, les radicaux alkyle en C_1-C_4 , hydroxyle, alcoxy en C_1-C_4 , formyloxy, alcanoyloxy en C_2-C_8 , trifluorométhyle, nitro, amino, formylamino, alcanoylamino en C_2-C_8 ;
- e) un groupe phényle substitué par un ou deux radicaux alkylène dioxy en C_1-C_4 , où les atomes d'oxygène sont liés aux deux atomes de carbone voisins du noyau phényle,
- f) un radical $-\text{CH}-\text{COOR}''$, où chacun des symboles R' et R'' représente indépendamment un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1-C_4 ,

R₃ représente :

- a') un atome d'hydrogène ou un atome d'halogène,
- b') un radical alkyle en C₁-C₄,
- c') un groupe hydroxyle, formyloxy ou alcanoyloxy en C₂-C₈,
- d') un groupe alcoxy en C₁-C₄ ou alcényloxy en C₃-C₄;

R₄ représente :

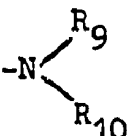
- a') un groupe pyridyle qui peut ne pas être substitué ou être substitué par un groupe alkyle en C₁-C₄,
- b') un groupe , où R₅ représente un atome d'hydrogène



ou un groupe alkyle en C₁-C₄,

- c'') un radical de la formule  dans laquelle

chacun des symboles R₆, R₇ et R₈ représente indépendamment un atome d'hydrogène ou un atome d'halogène; un radical hydroxyle; un radical alcoxy en C₁-C₆, non substitué ou substitué par un groupe dialkylamino en C₁-C₄; un groupe alkyle en C₁-C₄; un groupe formyloxy ou un groupe alcanoyloxy en C₂-C₈; un groupe -NO₂ ou un groupe

, où chacun des symboles R₉ et R₁₀ représente indépen-

damment un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C₁-C₄, un groupe formyle ou un groupe alcanoyloxy en C₂-C₈;

- d'') un groupe thiazolyle qui peut ne pas être substitué ou être substitué par un radical alkyle en C₁-C₄,

ainsi que les sels pharmaceutiquement acceptables de ces composés.

2. Composés répondant à la formule (I) suivant la revendication 1, caractérisés en ce que A possède les significations lui attribuées dans la revendication 1; R₁ représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C₁-C₂, trifluorométhyle, carboxyméthyle, pyridyle, biphényle, naphtyle ou phényle,

le radical phényle n'étant pas substitué ou étant substitué de la manière précédemment indiquée; R_2 représente un atome d'hydrogène, de chlore, de brome, un groupe alkyle en C_1-C_2 , cyano ou phényle non substitué ou substitué de la manière précédemment indiquée; R_3 représente un atome d'hydrogène, de chlore, de brome, un groupe alkyle en C_1-C_3 ou alcoxy en C_1-C_2 ; et R_4 représente a''') un groupe pyridyle non substitué ou substitué par un radical méthyle; b''') un groupe phényle non substitué ou substitué par un ou deux substituants choisis parmi les radicaux alkyle en C_1-C_2 , les atomes de chlore et d'iode, les radicaux hydroxyle, alcoxy en C_1-C_3 , amino, acétylamino et acétoxy; c''') un radical thiazolyle non substitué ou substitué par un groupe alkyle en C_1-C_2 ; ainsi que les sels pharmaceutiquement acceptables de ces composés.

3. Composés choisis dans le groupe formé par les substances qui suivent :

7-trans- $\underline{\underline{2}}$ -(3-pyridyl)-éthényl-5H-thiazolo $\underline{\underline{3,2-a}}$ pyrimidine-5-one;

7-trans- $\underline{\underline{2}}$ -(4-méthyl-phényl)-éthényl-5H-thiazolo $\underline{\underline{3,2-a}}$ pyrimidine-5-one;

6-méthoxy-7-trans- $\underline{\underline{2}}$ -(3-pyridyl)-éthényl-5H-thiazolo $\underline{\underline{3,2-a}}$ pyrimidine-5-one;

- 2-cyano-7-trans- $\underline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{7}$ -5H-thiazolo $\underline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
- 2-chloro-7-trans- $\underline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{7}$ -5H-thiazolo $\underline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
- 2-chloro-7-trans- $\underline{2}$ -(2-méthyl-5-thiazolyl)-éthényl $\overline{7}$ -5H-thiazolo $\underline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
- 2-chloro-6-méthoxy-7-trans- $\underline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{7}$ -5H-thiazolo $\underline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
- 2-chloro-6-méthyl-7-trans- $\underline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{7}$ -5H-thiazolo $\underline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
- 6-méthyl-7-trans- $\underline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{7}$ -5H-thiazolo $\underline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
- 3,6-diméthyl-7-trans- $\underline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{7}$ -5H-thiazolo $\underline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
- 2,3,6-triméthyl-7-trans- $\underline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{7}$ -5H-thiazolo $\underline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
- 6-méthyl-2-phényl-7-trans- $\underline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{7}$ -5H-thiazolo $\underline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
- 6-éthyl-7-trans- $\underline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{7}$ -5H-thiazolo $\underline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
- 6-méthyl-7-trans- $\underline{2}$ -(2-pyridyl)-éthényl $\overline{7}$ -5H-thiazolo $\underline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
- 6-méthyl-7-trans- $\underline{2}$ -(6-méthyl-2-pyridyl)-éthényl $\overline{7}$ -5H-thiazolo $\underline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
- 6-méthyl-7-trans- $\underline{2}$ -(4-méthyl-phényl)-éthényl $\overline{7}$ -5H-thiazolo $\underline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;

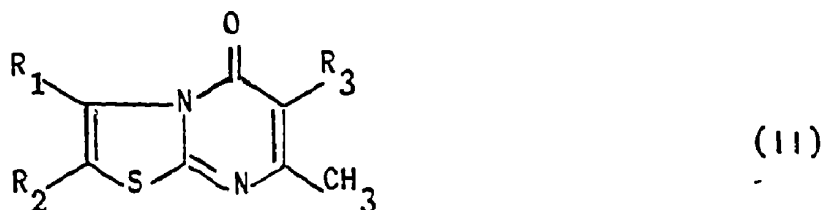
- 6-méthyl-7-trans- $\overline{2}$ -(6-méthyl-2-pyridyl)-cyclopropyl $\overline{7}$ -
-5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
- 6-méthyl-7-trans- $\overline{2}$ -(2-pyridyl)-cyclopropyl $\overline{7}$ -5H-thia-
zolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
- 6-méthyl-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-cyclopropyl $\overline{7}$ -5H-thia-
zolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
- 6-chloro-7-trans-(2-phényl-éthényl)-5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$
pyrimidine-5-one;
- 2,6-dichloro-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{7}$ -5H-thiazolo
 $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
- 6-chloro-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{7}$ -5H-thiazolo
 $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
- 6-chloro-3-méthyl-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{7}$ -5H-
-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
- 6-chloro-2,3-diméthyl-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{7}$ -
-5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
- 6-chloro-3-trifluorométhyl-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{7}$ -
-5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
- 6-chloro-3-phényl-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{7}$ -5H-
-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
- 6-chloro-3-(4-fluoro-phényl)-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-
-éthényl $\overline{7}$ -5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
- 6-chloro-3-(4-chloro-phényl)-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{7}$ -
-5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
- 6-chloro-3-(4-méthyl-phényl)-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{7}$ -
-5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;

6-chloro-3-(2-méthoxy-phényl)-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-
 -éthényl $\overline{7}$ -5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
 6-chloro-3-(3-méthoxy-phényl)-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-
 -éthényl $\overline{7}$ -5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
 6-chloro-3-(4-méthoxy-phényl)-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-
 -éthényl $\overline{7}$ -5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
 6-chloro-3-(2-thiényl)-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{7}$ -
 -5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
 6-chloro-3-(2-pyridyl)-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{7}$ -
 -5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
 6-chloro-3-(3-pyridyl)-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{7}$ -
 -5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
 6-chloro-3-(4-pyridyl)-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{7}$ -
 -5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
 6-chloro-7-trans-[2-(3-pyridyl)-éthényl]-5-oxo-5H-thiazolo
 [3,2-a]pyrimidine-3-acétique,acide;
 3-(4-amino-phényl)-7-trans-[2-(3-pyridyl)-éthényl]-5H-thia-
 zolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
 3-phényl-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{7}$ -5H-thiazolo
 $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
 3-(4-fluoro-phényl)-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{7}$ -5H-
 -thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
 3-(4-chloro-phényl)-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{7}$ -5H-
 -thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
 3-(4-méthyl-phényl)-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{7}$ -5H-
 -thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;

3-(3-méthoxy-phényl)-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{7}$ -5H-
 -thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
 3-(4-méthoxy-phényl)-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{7}$ -5H-
 -thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
 3-(3,4-diméthoxy-phényl)-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{7}$ -
 -5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
 3-(3,4-éthylènedioxy-phényl)-7-trans-[2-(3-pyridyl)-éthényl]-
 5H-thiazolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
 3-(4-biphényl)-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{7}$ -5H-thia-
 zolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
 3-(2-naphtyl)-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{7}$ -5H-thiazolo
 $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
 3-(2-pyridyl)-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{7}$ -5H-thiazolo
 $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
 3-(3-pyridyl)-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{7}$ -5H-thiazolo
 $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
 3-(4-pyridyl)-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{7}$ -5H-thiazolo
 $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
 2-méthyl-3-phényl-7-trans- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-éthényl $\overline{7}$ -5H-thia-
 zolo $\overline{3,2-a}$ pyrimidine-5-one;
 3-(4-N-acétyl-amino-phényl)-7-trans-[2-(3-pyridyl)-éthényl]-
 -5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidine-5-one;
 7-trans-[2-(3-pyridyl)-éthényl]-3-(2-thiényl)-5H-thiazolo
 [3,2-a]pyrimidine-5-one,
 et les sels pharmaceutiquement acceptables des composés
 en question.

4. Procédé de préparation d'un composé de la formule (I) suivant la revendication 1, caractérisé en ce que :

a) on fait réagir un composé de la formule générale (II)



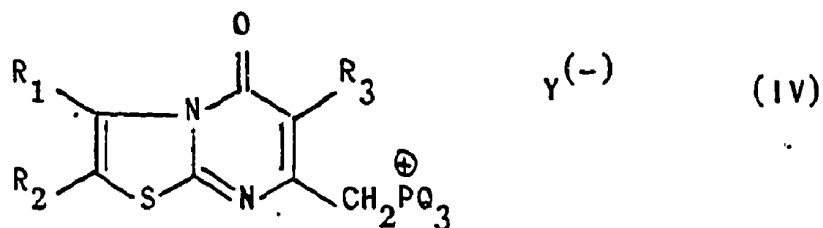
dans laquelle

R_1 , R_2 et R_3 possèdent les significations qui leur ont été précédemment attribuées, ou un sel d'un tel composé, sur un aldéhyde de la formule (III)



dans laquelle R_4 possède les significations qui lui ont été précédemment attribuées, de façon à obtenir des composés de la formule (I) dans laquelle A représente une liaison, ou bien

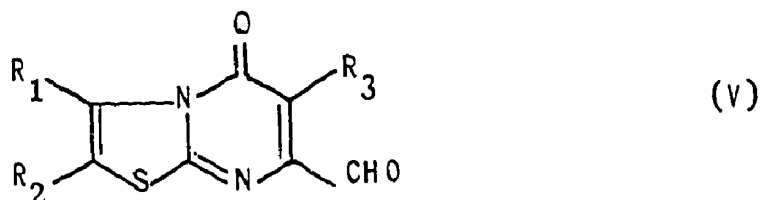
b) on fait réagir un composé de la formule générale (IV)



dans laquelle

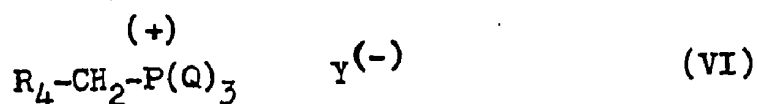
R_1 , R_2 et R_3 possèdent les significations qui leur ont été précédemment attribuées, Q peut représenter un groupe aryle ou un radical alkyle en C_1 - C_6 et $Y^{(-)}$ représente un anion acide, sur un aldéhyde de la formule (III) telle que précédemment définie, de façon à obtenir des composés de la formule (I) dans laquelle A représente une liaison, ou bien,

c) on fait réagir un composé de la formule générale (V)



dans laquelle

R_1 , R_2 et R_3 possèdent les significations qui leur ont été précédemment attribuées, sur un composé de la formule (VI)



dans laquelle

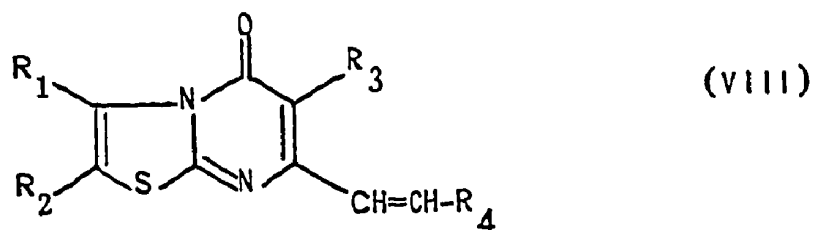
R_4 , Q et $\text{Y}(-)$ possèdent les significations qui leur ont précédemment été attribuées, ou, en alternative, sur un composé de la formule (VII)



dans laquelle

R_4 possède les significations qui lui ont été précédemment attribuées et R_{11} représente un groupe alkyle en $\text{C}_1\text{-C}_4$, de façon à obtenir dans les deux cas des composés de la formule (I) dans laquelle A représente une liaison, ou bien

d) on procède à la cyclopropanation d'un composé de la formule générale (VIII)





dans laquelle

R_1 , R_2 , R_3 et R_4 possèdent les significations qui leur ont été précédemment attribuées, de façon à obtenir des composés de la formule (I) dans laquelle A représente un radical $-CH_2-$ et, si on le souhaite,

on convertit un composé de la formule (I) en un autre composé de la formule (I) et/ou, si on le souhaite,

on convertit un composé de la formule (I) en un de ses sels pharmaceutiquement acceptables et/ou, si on le souhaite,

on convertit un sel en un composé libre et/ou, si on le souhaite, on sépare un mélange d'isomères en les isomères singuliers.

5. Compositions pharmaceutiques, caractérisées en ce qu'elles contiennent, à titre de principe actif, au moins un composé de la formule (I) suivant la revendication 1, ou un sel pharmaceutiquement acceptable d'un tel composé, ainsi qu'un véhicule et/ou diluant approprié.

6. Composés ou sels pharmaceutiquement acceptables de ces composés, suivant la revendication 1, à utiliser dans un procédé de traitement du corps humain ou animal, par chirurgie ou thérapie, ou pour l'établissement d'un diagnostic établi sur le corps humain ou animal.

7. Composés ou sels pharmaceutiquement acceptables de ces composés suivant la revendication 1, ou compositions pharmaceutiques suivant la revendication 5, à administrer à des patients humains, en vue de traiter ou d'empêcher la formation d'ulcères gastro-intestinaux, de traiter la douleur et les processus inflammatoires et de prévenir ou de traiter tous types de thrombose, les maladies des vaisseaux périphériques et les coronaropathies

BRUXELLES, le 14 JUIN 1982

P. Pon

Farmitalia Carlo Erba
S.p.A.

P. Pon BUREAU GARDER HAECHEN

NOTE d'INFORMATION

relative à la demande de brevet belge n° 0/208 585

au brevet belge n°
déposé(e) le 14 JUILLET 1982
au nom de FARMITALIA CARLO ERBA S.p.A.

Notre réf. : B 75 153

La demanderesse (Le demandeur) désire faire remarquer que les erreurs ci-après figurent dans le mémoire descriptif déposé à l'appui de la demande de brevet (du brevet) ci-dessus :

page 20, 6e ligne après la formule XIV : au lieu de (IX)
lire (XIV)

page 26, ligne 21 : au lieu de : un pH de 7,0 au pH-mètre
électromatique.
lire : un pH de 7,0.

page 41, ligne 2 : au lieu de [3,3-a]
lire [3,2-a]

page 49, 5e ligne du bas : au lieu de pyridine
lire pyrimidine

page 60, ligne 12 : au lieu de -5-oxo-
lire -5-oxo-5H-

page 61, ligne 1 : au lieu de (CDCl-CF₃COOD)
lire (CDCl₃-CF₃COOD)



NOTE JOINTE AU DOSSIER
DU BREVET

N° 893835 Le 23-09-1982

Le soussigné n'ignore pas qu'aucun document joint au dossier d'un brevet d'invention ne peut être de nature à apporter, soit à la description, soit aux dessins, des modifications de fond, et déclare que le contenu de la présente note n'apporte pas de telles modifications et n'a d'autre objet que de signaler une ou plusieurs erreurs matérielles.

Il reconnaît que le contenu de la présente note ne peut avoir pour effet de rendre valable totalement ou partiellement la demande de brevet (le brevet) sous rubrique, si celle-ci (celui-ci) ne l'était pas en tout ou en partie en vertu de la législation actuellement en vigueur.

Il autorise l'administration à joindre cette note au dossier du brevet et à en délivrer photocopie.

Bruxelles, le 6 août 1982

P. Pon. FARMITALIA CARLO ERBA
S.p.A.

P. Pon. BUREAU VANDER HAEGHEN