

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 18 juin 1986.

③0 Priorité : DE, 22 juin 1985, n° P 35 22 354.5,
P 35 22 353.7, P 35 22 351.0; 24 février 1986,
n° P 36 05 868.8.

④3 Date de la mise à disposition du public de la
demande : BOPI « Brevets » n° 12 du 20 mars 1987.

⑥0 Références à d'autres documents nationaux appa-
rentés :

⑦1 Demandeur(s) : Société dite : SANDOZ S.A., Société par
actions. — CH.

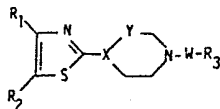
⑦2 Inventeur(s) : Dieter Sorg.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : Sandoz Hünigüe S.A.

⑤4 Nouveaux dérivés du thiazole, leur préparation et leur utilisation en thérapeutique.

⑤7 L'invention concerne les dérivés du thiazole de formule :



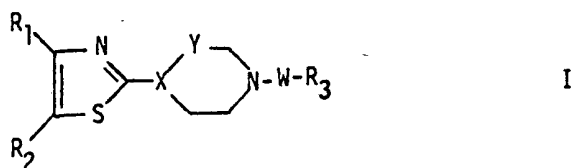
dans laquelle R₁ et R₂ représentent l'hydrogène ou des restes organiques variés, W représente un groupe alkylène, alcénylène ou alcynylène, X-Y représente N—CH₂, C=CH ou CH—CH₂ et R₃ représente un reste hétérocyclique varié lié par l'atome d'azote. Ces composés peuvent être utilisés comme médicaments.

- 1 -

La présente invention a pour objet de nouveaux dérivés du thiazole, leur préparation et leur utilisation comme médicaments.

L'invention concerne en particulier les composés de formule I

5



10

dans laquelle

15 R_1 représente l'hydrogène ou un groupe trifluorométhyle, alkyle en C₁-C₆, cycloalkyle en C₃-C₆, (cycloalkyl en C₃-C₆)-alkyle en C₁-C₃, phényle ou (phényl)-alkyle en C₁-C₃,

R_2 , indépendamment de R_1 , a l'une des significations données pour R_1 excepté le groupe trifluorométhyle, ou bien

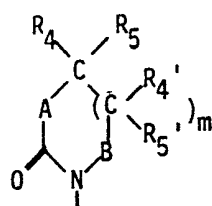
20 R_1 et R_2 forment ensemble un groupe triméthylène, tétraméthylène ou pentaméthylène éventuellement substitué sur un même atome de carbone ou sur des atomes de carbone différents par 1 ou 2 groupes méthyle, ou un groupe $-(CH_3)_2C-O-C(CH_3)_2-$,

5 W représente un groupe alkylène contenant de 2 à 6 atomes de carbone ou un groupe alcénylène ou alcynylène contenant de 4 à 6 atomes de carbone, la double ou la triple liaison ne devant pas être située sur un atome de carbone lié à un atome d'azote,

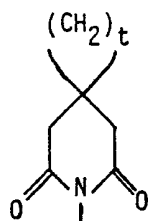
$X-Y$ représente un groupe N-CH₂, C=CH ou CH-CH₂ et

30 R_3 représente un groupe répondant à l'une des formules a) à n) suivantes

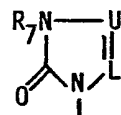
- 2 -



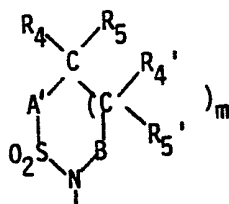
a)



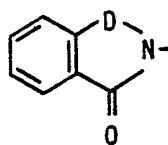
b)



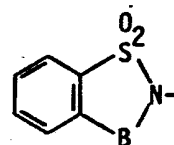
c)



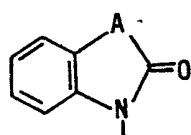
d)



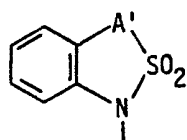
e)



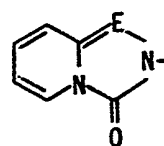
f)



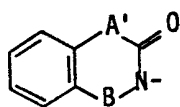
g)



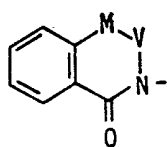
h)



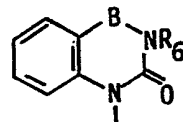
i)



j)

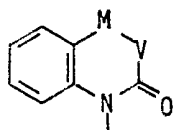


k)

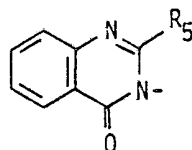


l)

- 3 -



m)



n)

dans lesquelles

10

A représente un groupe $\text{C} \begin{matrix} \nearrow \text{R}_4 \\ \searrow \text{R}_5 \end{matrix}$, NR_6 , O ou S,

15

B représente un groupe $\text{C} \begin{matrix} \nearrow \text{R}_4 \\ \searrow \text{R}_5 \end{matrix}$ ou CO,

m signifie 0 ou 1,

R_4 et R_4' représentent, indépendamment l'un de l'autre, l'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₄,

20

R_5 et R_5' représentent, indépendamment l'un de l'autre, l'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₄, phényle ou (phényl)-alkyle en C₁-C₄,

t signifie 4 ou 5,

R_6 représente l'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₃,

25

R_7 représente l'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₃, (phényl)-alkyle en C₁-C₃ ou (phénoxy)-alkyle en C₁-C₃,

U=L représente un groupe $\text{N}=\text{CR}_5$ ou $\text{CR}_5=\text{N}$,

30

A' représente un groupe $\text{C} \begin{matrix} \nearrow \text{R}_4 \\ \searrow \text{R}_5 \end{matrix}$ ou NR_6 ,

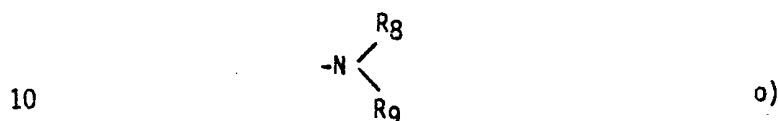
D représente un groupe $\text{C} \begin{matrix} \nearrow \text{R}_4 \\ \searrow \text{R}_5 \end{matrix}$, CO, NR_6 , S ou O,

E représente un groupe N ou CH,

- 4 -

M - V représente un groupe $\begin{array}{c} R_4 \quad R_5 \quad R_4 \quad R_5 \\ \diagdown \quad \diagup \quad \diagdown \quad \diagup \\ C \quad \text{---} \quad C \end{array}$ ou $\begin{array}{c} R_5 \quad R_5 \\ | \quad | \\ C = C \end{array}$,

5 et lorsque X-Y signifie un groupe N-CH₂, R₃ peut également représenter un groupe de formule o)



dans laquelle

R₈ représente l'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₃, et
 15 R₉ représente un groupe -COR₁₀, -CON(R₁₁)R₁₂, -SO₂R₁₀ ou -SO₂N(R₁₁)R₁₂, dans lesquels
 R₁₀ représente un groupe alkyle en C₁-C₆, un groupe cyclo-alkyle en C₃-C₆ ou un groupe phényle ou (phényl)-alkyle en C₁-C₃ dans lesquels le cycle phényle porte éventuellement 1, 2
 20 ou 3 substituants choisis parmi les halogènes et les groupes alkyle en C₁-C₃, hydroxy, méthoxy, méthylènedioxy, amino et trifluorométhyle, et
 R₁₁ et R₁₂ représentent, indépendamment l'un de l'autre, l'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₃, ou bien
 25 R₁₁ et R₁₂ forment ensemble un groupe tétraméthylène ou pentaméthylène,
 au moins un des symboles R₁, R₂ et R₈ devant être autre que l'hydrogène lorsque W représente un groupe diméthylène et R₉ un groupe -COR₁₀ dans lequel R₁₀ signifie un groupe 4-amino-
 30 phényle,

et leurs sels d'addition d'acides.

Les composés de formule I dans lesquels W représente un groupe alcénylène, peuvent se présenter sous forme d'isomères cis/trans. Ces isomères font également partie de la présente
 35 invention.

- 5 -

Dans un groupe de composés de formule I, R₁ représente l'hydrogène ou un groupe trifluorométhyle, alkyle en C₁-C₆, cycloalkyle en C₃-C₆, (cycloalkyl en C₃-C₆)-alkyle en C₁-C₃, phényle ou (phényl)-alkyle en C₁-C₃, R₂, indépendamment de R₁, a l'une des significations données pour R₁ excepté le groupe trifluorométhyle, ou bien R₁ et R₂ forment ensemble un groupe triméthylène, tétraméthylène ou penta-méthylène éventuellement substitué sur un même atome de carbone ou sur des atomes de carbone différents par 1 ou 2 groupes méthyle,

W représente un groupe alkylène contenant de 2 à 6 atomes de carbone,

X-Y représente un groupe N-CH₂ et R₃ représente un groupe de formule a) à n), dans lesquelles

A représente un groupe $\begin{array}{c} \text{R}_4 \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{R}_5 \end{array}$, NR₆, O ou S,

B représente un groupe $\begin{array}{c} \text{R}_4 \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{R}_5 \end{array}$ ou CO,

m signifie 0 ou 1,

R₄ et R₄' représentent, indépendamment l'un de l'autre, l'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₄,

R₅ et R₅' représentent, indépendamment l'un de l'autre, l'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₄, phényle ou (phényl)-alkyle en C₁-C₄,

t signifie 4 ou 5,

R₆ représente l'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₃,

R₇ représente l'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₃, (phényl)-alkyle en C₁-C₃ ou (phénoxy)-alkyle en C₁-C₃,

U=L représente un groupe N=CR₅ ou CR₅=N,

A' représente un groupe $\begin{array}{c} \text{R}_4 \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{R}_5 \end{array}$ ou NR₆,

- 6 -

D représente un groupe $\begin{array}{c} \text{R}_4 \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{R}_5 \end{array}$, CO, NR₆, S ou O,

E représente N ou CH, et

5 M-V représente un groupe $\begin{array}{c} \text{R}_4 \quad \text{R}_5 \quad \text{R}_4 \quad \text{R}_5 \\ \diagdown \quad \diagup \quad \diagdown \quad \diagup \\ \text{C} \quad \text{---} \quad \text{C} \end{array}$ ou $\begin{array}{c} \text{R}_5 \quad \text{R}_5 \\ | \quad | \\ \text{C} = \text{C} \end{array}$.

Dans un autre groupe de composés de formule I, X-Y représente un groupe N-CH₂ et R₃ représente un groupe de formule a) dans laquelle A signifie un groupe CH₂, B signifie un groupe CO, m signifie 1, R₄' et R₅' signifient chacun l'hydrogène et R₄ et R₅ signifient chacun un groupe méthyle, et soit W représente un groupe tétraméthylène et les symboles R₁ et R₂ sont identiques et représentent l'hydrogène ou un groupe méthyle, ou bien R₁ représente un groupe méthyle, trifluorométhyle, tert.butyle ou cyclopentyle et R₂ représente l'hydrogène, ou bien R₁ représente l'hydrogène et R₂ représente un groupe 2-méthylpropyle, ou encore R₁ et R₂ forment ensemble un groupe pentaméthylène, soit W représente un groupe diméthylène, triméthylène, pentaméthylène ou hexaméthylène et R₁ représente un groupe tert. butyle et R₂ l'hydrogène.

20 Dans un autre groupe de composés de formule I, X-Y représente un groupe N-CH₂ et R₃ représente un groupe de formule f) dans laquelle B signifie CO, W représente un groupe tétraméthylène et soit R₁ représente un groupe tert. butyle et R₂ représente l'hydrogène, soit R₁ et R₂ forment ensemble un groupe pentaméthylène.

25 Dans un autre groupe de composés de formule I, X-Y représente un groupe N-CH₂ et R₃ représente un groupe de formule i) dans laquelle E signifie N, W représente un groupe triméthylène ou tétraméthylène, R₁ représente un groupe tert. butyle et R₂ représente l'hydrogène.

30 Dans un composé de formule I, X-Y représente un groupe N-CH₂ et R₃ représente un groupe de formule b) dans laquelle t signifie 4, R₁ et R₂ forment ensemble un groupe pentaméthylène et W représente un groupe tétraméthylène. Dans un autre composé de formule I, X-Y représente un groupe N-CH₂, R₃ représente un groupe de formule a) dans laquelle A signifie CH₂, R₄ et R₅ signifient chacun

35

l'hydrogène, m signifie 0 et 8 signifie un groupe CH₂, W représente un groupe tétraméthylène, R₁ représente un groupe tert.-butyle et R₂ représente l'hydrogène.

Dans un autre groupe de composés de formule I, R₁ et R₂ 5
représentent, indépendamment l'un de l'autre, l'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₆, cycloalkyle en C₃-C₆, (cycloalkyl en C₃-C₆)-alkyle en C₁-C₃, phényle ou (phényl)-alkyle en C₁-C₃, ou bien R₁ et R₂ forment ensemble un groupe triméthylène, 10
tétraméthylène ou pentaméthylène, W représente un groupe alkylène contenant de 2 à 6 atomes de carbone, X-Y représente un groupe C=CH ou CH-CH₂, et R₃ représente un groupe de formule a) à n), dans lesquelles

15 A représente un groupe $\begin{array}{c} \text{R}_4 \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{R}_5 \end{array}$, NR₆, O ou S,

B représente un groupe $\begin{array}{c} \text{R}_4 \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{R}_5 \end{array}$ ou CO,

m signifie 0 ou 1,

20 R₄ et R₄' représentent, indépendamment l'un de l'autre, l'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₄,

R₅ et R₅' représentent, indépendamment l'un de l'autre, l'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₄, phényle ou (phényl)-alkyle en C₁-C₄,

25 t signifie 4 ou 5,

R₆ représente l'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₃,

R₇ représente l'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₃, (phényl)-alkyle en C₁-C₃ ou (phénoxy)-alkyle en C₁-C₃,

U=L représente un groupe N=CR₅ ou CR₅=N,

30 A' représente un groupe $\begin{array}{c} \text{R}_4 \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{R}_5 \end{array}$ ou NR₆,

35 D représente un groupe $\begin{array}{c} \text{R}_4 \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{R}_5 \end{array}$, CO, NR₆, S ou O,

E représente un groupe N ou CH, et

M-V représente un groupe $\begin{array}{c} R_4 \quad R_5 \quad R_4 \quad R_5 \\ \diagdown \quad \diagup \quad \diagdown \quad \diagup \\ C \quad \text{---} \quad C \end{array}$ ou $\begin{array}{c} R_5 \quad R_5 \\ | \quad | \\ C = C \end{array}$.

Dans encore un autre groupe de composés de formule I,

- 5 R₁ et R₂ représentent, indépendamment l'un de l'autre, l'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₆, cycloalkyle en C₃-C₆, (cycloalkyl en C₃-C₆)-alkyle en C₁-C₃, phényle ou (phényl)-alkyle en C₁-C₃, ou bien R₁ et R₂ forment ensemble un groupe triméthylène, tétra-
- 10 méthylène ou pentaméthylène éventuellement substitué sur un même atome de carbone ou sur des atomes de carbone différents par 1 ou 2 groupes méthyle,

R₁ peut aussi représenter un groupe trifluorométhyle,

W représente un groupe alkylène contenant de 2 à 6 atomes de carbone,

- 15 X-Y représente un groupe N-CH₂ et R₃ représente un groupe de formule o) dans laquelle R₈ signifie l'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₃ et R₉ signifie un groupe -COR₁₀, -CON(R₁₁)R₁₂, -SO₂R₁₀ ou -SO₂N(R₁₁)R₁₂ où R₁₀ représente un groupe alkyle en C₁-C₆, un groupe cycloalkyle en C₃-C₆ ou un groupe phényle ou
- 20 (phényl)-alkyle en C₁-C₃ dans lesquels le cycle phényle porte éventuellement 1, 2 ou 3 substituants choisis parmi les halogènes et les groupes alkyle en C₁-C₃, hydroxy, méthoxy, méthylènedioxy, amino et trifluorométhyle,

- 25 R₁₁ et R₁₂ représentent, indépendamment l'un de l'autre, l'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₃, ou bien

R₁₁ et R₁₂ forment ensemble un groupe tétraméthylène ou pentaméthylène,

au moins un des symboles R₁, R₂ et R₈ devant être autre que l'hydrogène lorsque W représente un groupe diméthylène et

- 30 R₉ un groupe -COR₁₀ dans lequel R₁₀ signifie un groupe 4-aminophényle.

Les groupes alkyle en C₁-C₆ contiennent de préférence de 1 à 4 atomes de carbone. Le groupe cycloalkyle ou le reste cycloalkyle du groupe cycloalkylalkyle est avantageusement un groupe cyclopentyle, cyclobutyle ou cyclopropyle. L'halogène représente de préférence le chlore ou le fluor, plus particulièrement le chlore.

Dans les composés de formule I, les substituants ont de préférence les significations suivantes, prises séparément ou en combinaison:

- R₁ représente un groupe alkyle, en particulier tert. butyle, ou le groupe trifluorométhyle;
- R₂ représente l'hydrogène;
- W représente un groupe alkylène, en particulier diméthylène, triméthylène ou tétraméthylène;

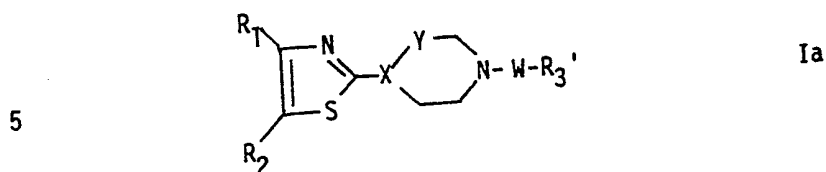
- X-Y représente un groupe N-CH₂ ou C=CH;
- R₃ représente un groupe de formule a), b), f), g), i), j) ou o).

Dans un groupe de formule a) préféré, A représente un groupe CH₂, B représente un groupe CO, m signifie 1, R₄' et R₅' représentent chacun l'hydrogène et R₄ et R₅ représentent chacun un groupe méthyle. Dans un autre groupe de formule a) préféré, A représente un groupe CH₂, B représente un groupe CH₂, m signifie 0 et R₄ et R₅ représentent chacun l'hydrogène. Dans le groupe de formule b) préféré, t signifie 4. Dans le groupe de formule f) préféré, B représente un groupe CO. Dans le groupe g), A représente de préférence un groupe NH. Le groupe de formule j) préféré est celui dans lequel A' représente un groupe CH₂ et B représente un groupe CO. Dans le groupe de formule o), R₈ représente de préférence l'hydrogène. R₉ représente de préférence un groupe -COR₁₀ ou -SO₂R₁₀. R₁₀ représente de préférence un groupe phényle éventuellement monosubstitué, ou indépendamment di- ou trisubstitué par le chlore ou par un groupe méthoxy.

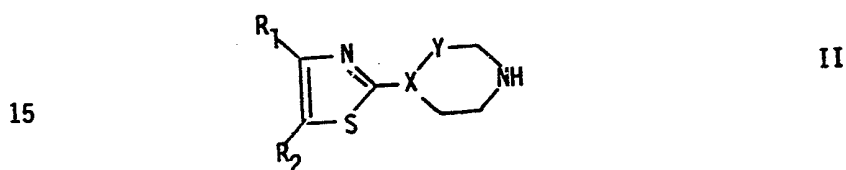
L'invention a également pour objet un procédé de préparation des composés de formule I, procédé selon lequel

- 10 -

a) on prépare un composé de formule Ia



10 dans laquelle R₁, R₂, W et X-Y ont les significations données précédemment et R₃' représente un groupe de formule a) à n), ou un sel d'addition d'acide de ce composé, en faisant réagir un composé de formule II

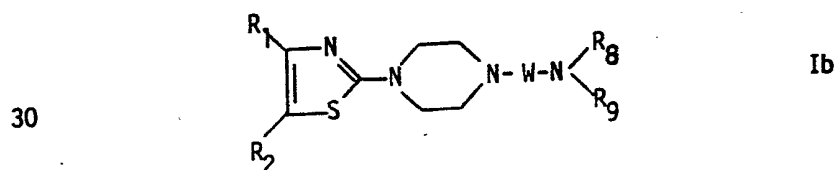


20 dans laquelle R₁, R₂ et X-Y ont les significations données précédemment, avec un composé de formule III



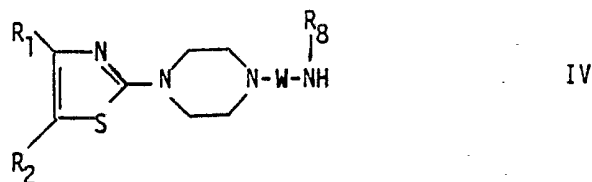
25 dans laquelle W et R₃' ont les significations données précédemment et Q représente un groupe éliminable, ou bien

b) on prépare un composé de formule Ib



35 dans laquelle R₁, R₂, W, R₈ et R₉ ont les significations données précédemment, ou un sel d'addition d'acide de ce composé, en faisant réagir un composé de formule IV

- 11 -



dans laquelle R_1 , R_2 , W et R_8 ont les significations données précédemment,
avec un composé de formule V

Z - R₉

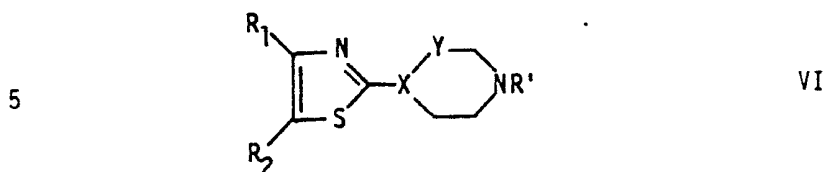
(V)

dans laquelle R_9 a la signification donnée précédemment et Z représente un groupe éliminable,
et on récupère le composé de formule I sous forme de base libre ou sous forme de sel d'addition d'acide.

On peut effectuer le procédé a) selon les méthodes classiques. On effectue avantageusement la réaction dans un solvant organique. Comme solvants appropriés, on peut citer le diméthylformamide, le dioxane ou l'acétonitrile. Avantageusement, on opère en présence d'un agent fixant les acides, par exemple le carbonate de potassium. Dans les composés de formule III, le groupe éliminable Q est par exemple un halogène, comme le chlore ou le brome, ou un groupe $-O-SO_2-R_{13}$, dans lequel R_{13} représente un groupe alkyle en C₁-C₄, phényle ou 4-tolyle.

On peut effectuer le procédé b) selon les méthodes classiques pour des réactions analogues. Dans les composés de formule V, Z représente par exemple le chlore, le brome ou un groupe $-OCOOC_2H_5$, $-OCOCH=CH_2$ ou alcoxy en C₁-C₄. Le procédé est effectué avantageusement dans un solvant organique inerte tel que le tétrahydrofur. On opère avantageusement en présence d'un agent fixant les acides, par exemple la triéthylamine. La présence d'un agent fixant les acides n'est pas indispensable lorsqu'on utilise des composés de formule V, dans laquelle Z représente un groupe alcoxy en C₁-C₄.

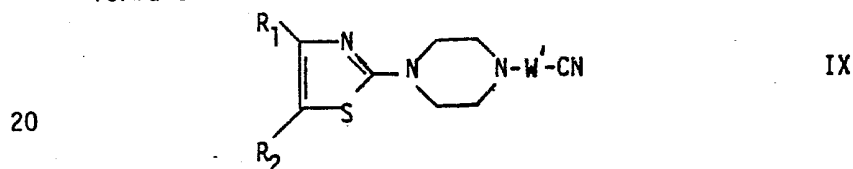
On peut préparer les composés de formule II en désalkylant ou en débenzylant un composé de formule VI



10 dans laquelle R_1 , R_2 et X-Y ont les significations données précédemment et R' représente un groupe alkyle en C₁-C₆ ou benzyle, ou un sel d'addition d'acide de ce composé.

On peut effectuer la désalkylation ou la débenzylation selon les méthodes classiques, par exemple avec des esters haloformiques tels que les esters chloroformiques, par exemple un ester alkylque ou vinylique, ou bien avec le bromure de cyanogène.

15 Les composés de formule IV, dans laquelle R_8 représente l'hydrogène, peuvent être préparés en réduisant un composé de formule IX



25 dans laquelle R_1 et R_2 ont les significations données précédemment et W' représente un groupe alkylène contenant de 1 à 5 atomes de carbone un groupe alcénylène ou alcynylène contenant de 3 à 5 atomes de carbone, la double ou la triple liaison ne devant pas être située sur l'atome de carbone lié à l'atome d'azote. On peut effectuer la réduction avec l'hydrure de lithium et d'aluminium, le diborane ou le borohydrure de sodium en présence d'un sel de métal de transition, par exemple le chlorure cobalteux. L'alkylation du composé résultant permet d'obtenir les composés de formule IV dans laquelle R_8 représente un groupe alkyle.

30 On peut préparer les composés de formule IX par exemple en faisant réagir un composé de formule II, dans laquelle X-Y représente un groupe N-CH₂ et R_1 et R_2 ont les significations données précédemment, avec un ω -halogéno-alkyl-nitrile, ω -halogéno-alcényl-nitrile ou ω -halogéno-alcynyl-nitrile.

Lorsque la préparation d'un produit de départ ne sera pas décrite spécifiquement, il s'agira d'un produit connu ou qui peut être obtenu selon les méthodes connues ou de manière analogue à celle décrite dans la présente demande.

5 Un mélange cis/trans peut être séparé selon les méthodes connues en composés cis et trans correspondants.

Les composés de formule I peuvent être convertis en leurs sels d'addition d'acides selon les méthodes classiques et vice-versa. Comme acides appropriés pour la formation de sels, on peut
10 citer l'acide chlorhydrique, l'acide bromhydrique, l'acide méthanesulfonique, l'acide maléique et l'acide fumarique.

Les exemples suivants illustrent la présente invention sans aucunement en limiter la portée. Dans ces exemples, les températures sont indiquées en degrés Celsius et sont non corrigées.

15 Dans les tableaux des exemples,

- 1) signifie chlorhydrate
- 2) signifie maléate
- 3) signifie méthanesulfonate
- 4) signifie hydrogénomaléate
- 20 5) signifie dichlorhydrate

Exemple 1

2-(4-(4-(4-(1,1-diméthyléthyl)-2-thiazolyl)——1,2,3,6-tétrahydropyridinyl-1)-butyl)-1,2-benzisothiazol-3-(2H)-one-1,1-dioxyde [composé de formule Ia]

- 5 On agite pendant environ 15 heures à la température ambiante 3 g de 2-(4-bromotubyl)-1,2-benzisothiazol-3-(2H)one-1,1-dioxyde, 2,1 g de 4-(4-(1,1-diméthyléthyl)-2-thiazolyl)-1,2,3,6-tétrahydropyridine, 1,4 g de K_2CO_3 , 40 ml de diméthylformamide et 5 ml
 10 d'eau. On dilue le mélange réactionnel avec de l'eau, on l'extrait deux fois avec de l'éther diéthylique, on lave les extraits étherés réunis avec de l'eau, on les sèche sur Na_2SO_4 et on les évapore. On dissout le résidu huileux dans de l'éthanol et on le traite
 15 par de l'acide maléique, ce qui donne l'hydrogénomaléate du composé du titre, F = 176-177° (acétate d'éthyle / éthanol).

Le produit de départ peut être obtenu comme suit :

- 20 a) 4-(4-(1,1-diméthyléthyl)-2-thiazolyl)-4-hydroxy-1-phénylméthyl-pipéridine

- A une suspension de 5 g de (4-(1,1-diméthyléthyl)-2-thiazolyl)-lithium dans 50 ml de tétrahydrofurane anhydre maintenue sous agitation, on
 25 ajoute goutte à goutte, sous atmosphère d'argon et entre -60 et -50°, 6,7 g de 1-phénylméthyl-pipéridine-4-one dans 20 ml de tétrahydrofurane anhydre. On agite le mélange pendant 15 heures tout en laissant remonter lentement la température. On ajoute ensuite
 30 du tétrahydrofurane contenant de l'eau et on évapore le mélange. On répartit le résidu entre de l'eau et de l'éther diéthylique, on sèche la phase étherée sur Na_2SO_4 et on l'évapore. Le résidu est chromatographié sur gel de silice (acétate d'éthyle), ce

qui donne le composé du titre sous forme d'une huile jaune clair . Le méthanesulfonate fond à 184-185°.

- b) 4-(4-(1,1-diméthyléthyl)-2-thiazolyl)-1-phényl-méthyl-1,2,3,6-tétrahydropyridine

5 On chauffe pendant 6 heures à 130° 8 g de 4-(4-(1,1-diméthyl-éthyl)-2-thiazolyl)-4-hydroxy-1-phénylméthyl-pipéridine et 100 g d'acide polyphosphorique. On traite avec précaution à 80° le mélange
10 par de la glace, on le dilue avec un mélange d'eau et de glace, on l'alcalinise avec une solution aqueuse de NaOH et on l'extrait trois fois avec de l'éther diéthylique. On réunit les extraits, on lave la solution globale avec une solution saturée de
15 chlorure de sodium , on la filtre et on la sèche sur Na₂SO₄. Par addition d'acide maléique éthanolique, on obtient l'hydrogénomaléate du composé du titre, F = 182-183° (acétate d'éthyle / hexane).

- c) 4-(4-(1,1-diméthyléthyl)-2-thiazolyl)-1,2,3,6-tétrahydropyridine

20 A un mélange de 5,5 g de 4-(4-(1,1-diméthyléthyl)-2-thiazolyl)-1-phénylméthyl-1,2,3,6-tétrahydropyridine, de 2,5 g de K₂CO₃ et de 50 ml de 1,2-dichloroéthane , on ajoute goutte à goutte,
25 sous agitation et entre -10 et -7°, 3,75 g de chloroformiate de vinyle et on agite le mélange pendant 3 heures à cette température. On évapore ensuite le solvant , on répartit le résidu entre de l'eau et de l'hexane et on extrait la phase aqueuse
30 avec de l'hexane. On réunit les extraits organiques, on lave la solution globale avec une solution saturée de chlorure de sodium, on la filtre, on la sèche sur Na₂SO₄ et on évapore le solvant. Tout en refroidi-

dissant par de la glace, on ajoute le résidu huileux ainsi obtenu à de l'acide chlorhydrique aqueux à 20% et on chauffe le mélange pendant 4 heures au bain-marie. On refroidit ensuite le mélange à la température ambiante et on l'extrait une fois avec du dichlorométhane. On filtre la solution aqueuse acide, on l'alcalinise avec une solution aqueuse de NaOH et on l'extrait à l'éther diéthylique. Après évaporation de l'éther, on obtient le composé du titre sous forme d'un résidu huileux. L'hydrogénomaléate fond à 170-171°.

Exemple 2

4,4-diméthyl-1-(4-(4-((1,1-diméthyléthyl)-2-thiazolyl)-1-pipéridinyl)-butyl)-pipéridine-2,6-dione (composé de formule Ia)

A un mélange de 1,1 g de 4-(4-(1,1-diméthyléthyl)-2-thiazolyl)-pipéridine, de 0,7 g de K_2CO_3 , de 15 ml de diméthylformamide et de 7 ml d'eau maintenu sous agitation, on ajoute 1,35 g de 1-(4-bromobutyl)-4,4-diméthyl-pipéridine-2,6-dione dans 10 ml de diméthylformamide et on agite le mélange pendant 15 heures à 40°. On évapore ensuite le solvant et on répartit le résidu entre de l'éther diéthylique et de l'eau. On sèche la phase étherée et on l'évapore. Le résidu huileux obtenu est traité par de l'acide maléique éthanolique, ce qui donne l'hydrogénomaléate du composé du titre, $F = 184-186^\circ$ (éthanol / éther).

Le produit de départ peut être obtenu comme suit :

a) 4-(4-(1,1-diméthyléthyl)-2-thiazolyl)-1-phénylméthyl-pipéridine

On hydrogène à la température ambiante et sous pression normale, 3 g du composé de l'exemple

1b dans 70 ml d'éthanol et en présence de 1 g de charbon palladié à 5%. On filtre ensuite le mélange et on l'évapore, ce qui fait cristalliser le composé du titre, F = 56°. L'hydrogénomaléate fond à

5

b) 4-(4-(1,1-diméthyléthyl)-2-thiazolyl)-pipéridine

A un mélange constitué de 4,8 g de 4-(4-(1,1-diméthyléthyl)-2-thiazolyl)-1-phénylméthyl-pipéridine, de 2 g de K_2CO_3 et de 50 ml de 1,2-dichloroéthane, on ajoute goutte à goutte, sous agitation et à -5°, 3,2 g de chloroformiate de vinyle. On agite le mélange pendant 2 heures à la température ambiante et on l'évapore. On répartit le résidu obtenu entre de l'éther diéthylique et de l'eau.

15 On évapore la phase étherée et on dissout le résidu dans 30 ml de méthanol et 30 ml d'acide chlorhydrique aqueux à 20%. On chauffe le mélange pendant 1 heure à 60° et on l'évapore. Le résidu est réparti entre une solution aqueuse de NaOH et de l'éther. On

20 traite la phase étherée par de l'acide maléique, ce qui donne l'hydrogénomaléate du composé du titre, F = 141-142° (éthanol / éther).

Exemple 3

25 2-(4-(4-(1,1-diméthyléthyl)-2-thiazolyl)-1-pipéridinyl)-butyl)-1,2-benzisothiazol-3-(2H)-one-1,1-dioxyde
(composé de formule Ia)

En procédant de manière analogue à celle décrite à l'exemple 2, on obtient le composé du titre. L'hydrogénomaléate fond à 187-189°.

30

Exemple 4

4,4-diméthyl-1-(4-(4-(1,1-diméthyléthyl)-2-thiazolyl)-1-pipérazinyl)butyl)-pipéridine-2,6-dione
(composé de formule Ia)

On agite pendant environ 35 heures à la température ambiante 4 g de 1-(4-bromobutyl)-4,4-diméthyl-pipéridine-2,6-dione, 3,15 g de 1-(4-(1,1-diméthyléthyl)-2-thiazolyl)-pipérazine, 2,7 g de K_2CO_3 , 70 ml de diméthylformamide et 20 ml d'eau. On dilue ensuite le mélange avec de l'eau, on l'extrait 2 fois à l'éther, on réunit les extraits, on lave la solution globale à l'eau, on la sèche sur Na_2SO_4 et on l'évapore. Le résidu obtenu est recristallisé dans un mélange d'hexane et d'acétate d'éthyle, ce qui donne le composé du titre : F = 93-194°. Le chlorhydrate fond à 199-201° (éthanol / éther).

Exemple 5

4,4-diméthyl-1-(4-(4-(4-trifluorométhyl-2-thiazolyl)-1-pipérazinyl)butyl)-pipéridine-2,6-dione (composé de formule Ia)

On agite pendant 24 heures à 60-70° 6,2 g de 1-(4-bromobutyl)-4,4-diméthyl-pipéridine-2,6-dione, 4,7 g de 1-(4-trifluorométhyl-2-thiazolyl)-pipérazine, 2,8 g de K_2CO_3 et 200 ml d'acéto-nitrile. On filtre ensuite le mélange, on l'évapore et on répartit le résidu obtenu entre de l'éther et une solution aqueuse de NaOH. On lave la phase étherée à l'eau, on la sèche et on l'évapore. Par addition d'acide maléique éthanolique, on obtient le maléate du composé du titre, F = 159-161°.

Le produit de départ peut être obtenu comme suit :

a) 4-méthyl-1-(4-trifluorométhyl-2-thiazolyl)-pipérazine
A une solution de 33,9 g de 1-bromo-3,3,3-trifluoro-2-propanone dans 300 ml d'éthanol absolu, on ajoute 28,6 g de 4-méthyl-1-pipérazinylthio-carboxamide. On chauffe le mélange au reflux pendant 4 heures, on l'évapore à siccité et on répartit le

résidu obtenu entre de l'éther diéthylique et une solution aqueuse de NaOH. On lave la phase étherée, on la sèche et on l'évapore, ce qui donne le composé du titre, F = 62° (acétate d'éthyle / hexane).

b) 1-(4-trifluorométhyl-2-thiazolyl)-pipérazine

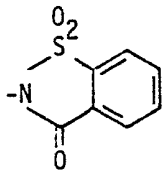
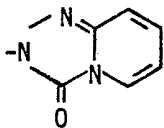
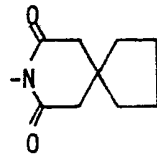
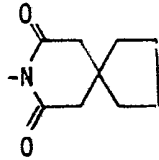
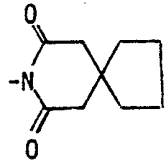
En procédant de manière analogue à celle décrite à l'exemple 1c), on obtient le composé du titre. Le maléate fond à 162°.

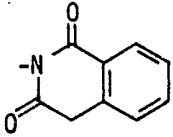
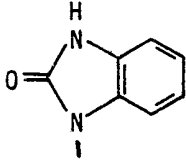
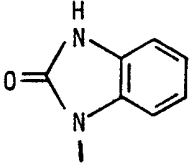
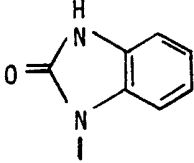
Exemple 6

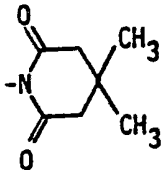
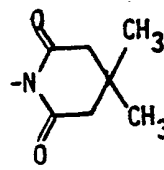
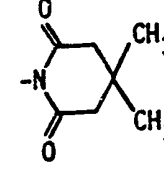
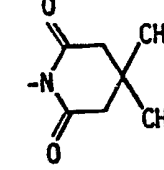
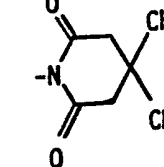
En procédant de manière analogue à celle décrite à l'exemple 4, on obtient les composés de formule Ia suivants dans lesquels X-Y signifie N-CH₂ et W signifie -(CH₂)_n.

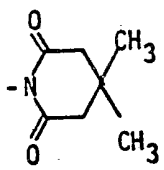
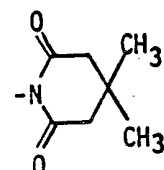
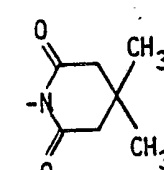

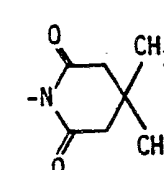
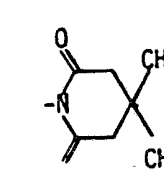
(Tableau voir pages suivantes)

T A B L E A U

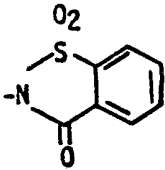
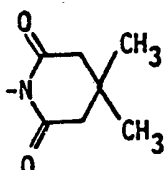
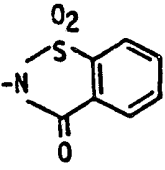
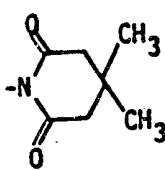
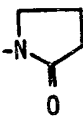
Ex.	R ₁	R ₂	n	R ₃	Point de fusion
a	C(CH ₃) ₃	H	4		150-151° 2)
b	C(CH ₃) ₃	H	2		128-130°
c	C(CH ₃) ₃	H	2		99°
d	C(CH ₃) ₃	H	4		179-180° 3)
e	C(CH ₃) ₃	H	3		138-140° 2)

Ex.	R ₁	R ₂	n	R ₃	Point. de fusion
f	C(CH ₃) ₃	H	2		160° 2)
g	C(CH ₃) ₃	H	2		94-95°
h	C(CH ₃) ₃	H	3		118-119°
i	C(CH ₃) ₃	H	4		184-185° 2)

Ex.	R ₁	R ₂	n	R ₃	Point de fusion
j	CH ₃	H	4		105-106°
k	C(CH ₃) ₃	H	6		173-175° 1)
l	C(CH ₃) ₃	H	5		198-199° 1)
m	C(CH ₃) ₃	H	3		230-233° 1)
n	C(CH ₃) ₃	H	2		185° 2)

Ex.	R ₁	R ₂	n	R ₃	Point de fusion
o	$-(CH_2)_5-$		4		121-122°
p	H	H	4		179-180° 2)
q	CH ₃	CH ₃	4		143-144° 2)
r		H	4		180° 2)
s	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	4		167-168° 2)

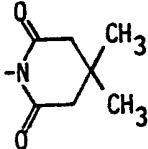
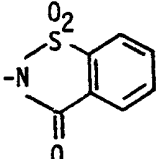
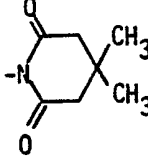
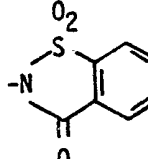
Ex.	R ₁	R ₂	n	R ₃	Point de fusion
t	$-(CH_2)_5-$		4		176-177° 2)
u	CH ₃	H	4		160-161° 2)
v	$-(CH_2)_5-$		4		120-121°
w	C(CH ₃) ₃	H	3		166-167° 2)
x	C(CH ₃) ₃	H	4		93-95° 2)
y	C(CH ₃) ₃	H	4		179-181° 1)

Ex.	R ₁	R ₂	n	R ₃	Point de fusion
z	H	H	4		133-134°
ab	CH ₃	H	2		121-122°
ac	CF ₃	H	4		197-198° ²⁾ 106-107
ad	$-(\text{CH}_3)_2\text{C}-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$		4		87° ²⁾
ae	CF ₃	H	4		98-100° ²⁾

Exemple 7

En procédant de manière analogue à celle décrite à l'exemple 4, on obtient les composés de formule Ia suivants dans lesquels X-Y signifie N-CH₂:

T A B L E A U

Ex.	R ₁	R ₂	W	R ₃	Point de fusion
a	C(CH ₃) ₃	H	CH ₂ -CH=CHCH ₂		158-160° 2)*
b	C(CH ₃) ₃	H	CH ₂ C≡CCH ₂		225-230° 1).
c	C(CH ₃) ₃	H	CH ₂ C≡CCH ₂		108°
d	C(CH ₃) ₃	H	CH ₂ CH=CHCH ₂		97-98°*

* trans

Exemple 8

5-chloro-2-méthoxy-N-(2-(4-(4-(1,1-diméthyléthyl)-2-thiazolyl)-1-pipérazinyl)éthyl)-benzamide (composé de formule Ib)

5 A une solution de 2,4 g d'acide 5-chloro-2-méthoxy-benzoïque et de 1,43 g de triéthylamine dans 50 ml de tétrahydrofuranne maintenue sous agitation, on ajoute goutte à goutte à -10° 1,53 g de chloroformiate d'éthyle. On agite le mélange réactionnel pendant 1 heure à -10° et on ajoute ensuite goutte à goutte une solution de 3,45 g de 4-(4-(1,1-diméthyléthyl)-2-thiazolyl)-1-pipérazine-éthanamine dans 25 ml de tétrahydrofuranne. On agite le mélange réactionnel pendant 6 à 8 heures à la température ambiante et on 15 l'évapore. On répartit le résidu obtenu entre CH_2Cl_2 et de l'hydroxyde de sodium 4N. On lave la phase organique avec une solution saturée de chlorure de sodium, on la sèche et on l'évapore, ce qui donne le composé du titre. Après recristallisation dans un mélange 20 d'hexane et d'acétate d'éthyle, il fond à $97-98^{\circ}$. Le maléate fond à 173° .

Le produit de départ peut être obtenu comme suit:

25 a) 4-(4-(1,1-diméthyléthyl)-2-thiazolyl)-1-pipérazine-acétonitrile

30 A un mélange de 19,1 g de 4-(4-(1,1-diméthyléthyl)-2-thiazolyl)-1-pipérazine, de 13,8 g de K_2CO_3 , de 80 ml de diméthylformamide et de 25 ml d'eau, on ajoute 7,55 g de chloro-acétonitrile et on agite le mélange résultant pendant 12 heures à la température ambiante. Le mélange réactionnel est évaporé à sec sous vide et le résidu obtenu est réparti entre de l'eau et du CH_2Cl_2 . On lave

la phase organique à l'eau, on la sèche et on l'évapore, ce qui donne le composé du titre, $F = 99-100^\circ$ (éthanol).

b) 4-(4-(1,1-diméthyléthyl)-2-thiazolyl)-1-pipérazine-éthanamine

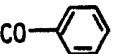
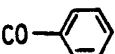
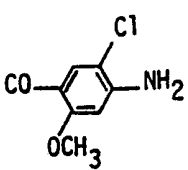
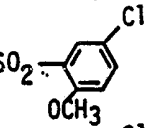
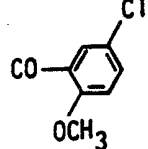
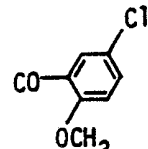
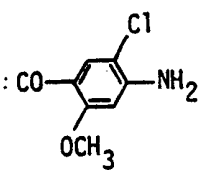
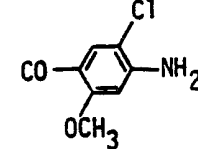
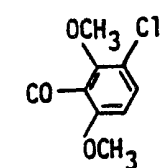
A une suspension de 3,7 g d'hydrure de lithium et d'aluminium dans 250 ml d'éther diéthylique anhydre, on ajoute goutte à goutte, sous agitation et à 0° , une solution de 17 g de 4-(4-(1,1-diméthyléthyl)-2-thiazolyl)-1-pipérazine-acétonitrile dans 250 ml d'éther diéthylique anhydre, le mélange étant maintenu entre -5 et $+5^\circ$ durant l'addition. L'addition terminée, on agite le mélange réactionnel pendant 12 heures à la température ambiante. On refroidit ensuite le mélange à -10° et on le traite par portions par 400 ml de NaOH à 30%. On sépare la phase étherée, on la lave, on la sèche et on l'évapore, ce qui donne le composé du titre sous forme d'une huile.

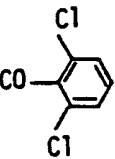
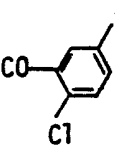
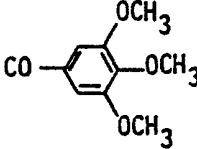

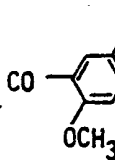
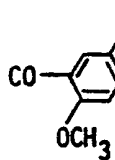
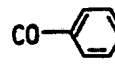
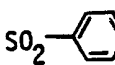
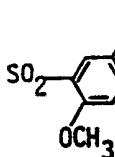
Exemple 9


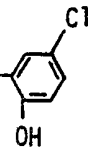



En procédant de manière analogue à celle décrite à l'exemple 8, on obtient les composés de formule Ib suivants dans lesquels W signifie $-(CH_2)_n-$:

(Tableau voir pages suivantes)

T A B L E A U

Ex.	R ₁	R ₂	R ₈	R ₉	n	Point de fusion
a	C(CH ₃) ₃	H	H	CO- 	2	192-194° ²⁾
b	C(CH ₃) ₃	H	CH ₃	CO- 	2	145°
c	C(CH ₃) ₃	H	H	CO- 	2	186-188°
d	C(CH ₃) ₃	H	H	SO ₂ - 	2	179-180° ²⁾
e	C(CH ₃) ₃	H	H	CO- 	3	118-122° ²⁾
f	C(CH ₃) ₃	H	H	CO- 	4	113-114°
g	C(CH ₃) ₃	H	H	: CO- 	3	100-103°
h	C(CH ₃) ₃	H	H	CO- 	4	120°
i	C(CH ₃) ₃	H	H	CO- 	2	163-165° ²⁾

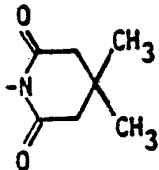
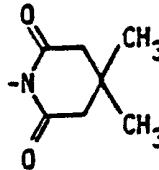
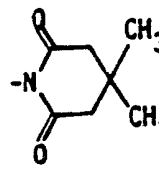

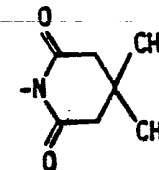
Ex.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₉	n	Point de fusion
j	C(CH ₃) ₃	H	H		2	167°
k	C(CH ₃) ₃	H	H		2	120-122°
l	C(CH ₃) ₃	H	H		2	151-152°
m		H	H		2	155-156°
n	CH ₃	CH ₃	H		2	123-125°
o	C(CH ₃) ₃	H	H		4	119-120°
p	C(CH ₃) ₃	H	H		4	139-140° ²⁾
q	C(CH ₃) ₃	H	CH ₃		4	89-91°


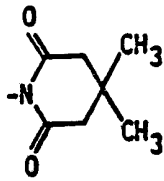
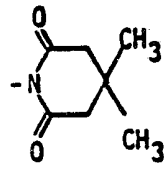
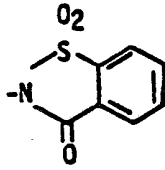
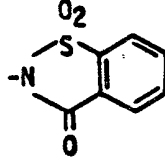
Ex.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₉	n	Point de fusion
r	C(CH ₃) ₃	H	H	SO ₂ - 	2	220-223° ¹⁾
s	C(CH ₃) ₃	H	H	CO- 	2	164-165°
t	C(CH ₃) ₃	H	CH ₃	SO ₂ - 	4	120-122° ¹⁾
u	CH ₃	H	H	CO- 	4	200-204° ⁵⁾
v	H	H	H	CO- 	4	114°
w	CH ₃	H	H	COC(CH ₃) ₃	4	150-151° ²⁾
x	C(CH ₃) ₃	H	H	COC(CH ₃) ₃	4	165-166° ²⁾


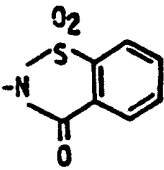

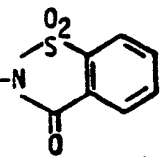
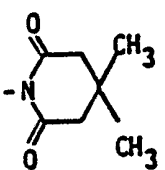
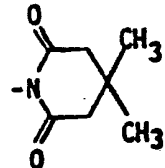
Exemple 10

En procédant de manière analogue à celle décrite à l'exemple 4, on obtient les composés de formule Ia suivants dans lesquels X-Y signifie N-CH₂ et W signifie -(CH₂)_n-:

T A B L E A U

Ex.	R ₁	R ₂	n	R ₃	Point de fusion
a	C ₂ H ₅	H	4		73-74
b	CH(CH ₃) ₂	H	4		164-165° ²⁾
c	n-C ₄ H ₉	H	4		137-139° ²⁾
d		H	4		128-131° ²⁾

Ex.	R ₁	R ₂	n	R ₃	Point de fusion
e		H	4		169-170° ²⁾
f	CH ₂ C ₆ H ₅	H	4		149-150° ²⁾
g	C ₂ H ₅	H	4		197-198° ¹⁾
h	CH(CH ₃) ₂	H	4		138° ²⁾

Ex.	R ₁	R ₂	n	R ₃	Point de fusion
i		H	4		138-140 ³⁾
j		H	4		135-136 ^{o2)}
k	CH(CH ₃)C ₂ H ₅	H	4		153-155 ^{o2)}
l	CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	H	4		143-145 ^{o2)}

Exemple 11: 4,4-diméthyl-1-(4-(4-(4-(1,1-diméthyléthyl)-2-thiazolyl)-1,2,3,6-tétrahydropyridinyl-1)butyl)pipéridine-2,6-dione [composé de formule Ia]

On obtient le composé du titre en procédant de manière analogue à celle décrite à l'exemple 1, point de fusion de l'hydrogénomaléate = 180-181°.

Les composés de formule I et leurs sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables se signalent par d'intéressantes propriétés pharmacologiques et peuvent donc être utilisés en thérapeutique comme médicaments.

Dans les essais de rencontres sociales génératrices d'agression [A.K. Dixon, Triangle, Journal Sandoz des sciences médicales, XXIII (1983) 65-75; M. Krasiak, Brit. J. Pharmacol. 55 (1975) 141-150], les composés de formule I favorisent les interactions sociales chez les souris mâles après administration aiguë et chronique par voie orale à des doses comprises entre 0,3 et 10 mg/kg. Les composés de formule I réduisent en outre les conflits comme on a pu le mettre en évidence après administration par voie orale à une dose comprise entre 0,1 et 10 mg/kg à des souris mâles utilisées comme intruses [voir A.K. Dixon et M. Krasiak comme indiqué ci-dessus]. Dans les essais d'agression et d'intrusion, les composés de formule I améliorent les interactions sociales.

Les composés de formule I stimulent en outre la vigilance des animaux d'essai. Cette activité a été mise en évidence chez la souris par l'augmentation de l'activité spontanée après administration par voie orale à des doses comprises entre 0,5 et 10 mg/kg [méthode de Caviezel et Baillod, Pharma. Acta Helv. 33 (1958) 469].

De plus, les composés de formule I modifient les phases du cycle veille/sommeil chez le rat après administration par voie orale à des doses comprises entre 3 et 30 mg/kg [H. Kleinlogel, EEG in Drug Research, éd. H. Hermann, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York, 75-88 (1982)].

Dans l'électroencéphalogramme enregistré sur une période de 8 heures, la phase à ondes lentes (SWS) est augmentée, alors que la phase des fuseaux (phase "spindle") et la phase de sommeil paradoxal (PS) sont réduites. Dans les paramètres de Hjorth, l'amplitude moyenne (CA) et la complexité (CCF) du EEG sont accrues. On observe en outre un assoupissement atypique dans l'électroencéphalogramme du rat enregistré sur une période de 8 heures après administration par voie orale de 3 à 30 mg/kg d'un composé de formule I.

Les composés de formule I présentent également une forte affinité pour les sites de liaison du $5HT-1A$ dans le cortex du porc, caractérisée par une fixation de la $3H$ -8-hydroxy-2-(di-n-propylamino)-tétraline ($3H$ -PAT) [méthode de H. Gozlan et coll., Nature 305, 140 (1983), modifiée par A. Pazos et coll., Eur. J. Pharmacol. 106, 531, 539 (1985)].

Grâce à leur activité permettant d'améliorer les interactions sociales, de réduire les conflits et leur affinité pour les sites de liaison du $5HT-1A$, les composés de formule I peuvent être utilisés en thérapeutique comme agents anxiolytiques, par exemple dans le traitement des conditions ou des troubles qui se caractérisent par des altérations du comportement social et/ou par de l'anxiété.

Grâce à leur activité permettant d'améliorer les interactions sociales et d'augmenter la vigilance, les composés de formule I peuvent être utilisés comme agents psychogériatriques, par exemple dans le traitement des troubles gériatriques caractérisés par un retrait social et une baisse de l'élan vital.

Grâce à leur activité permettant d'améliorer les interactions sociales, de réduire les conflits, d'accroître la vigilance, leur capacité à diminuer la phase de sommeil paradoxal et leur affinité pour les sites de liaison du $5HT-1A$, les composés de formule I peuvent être utilisés comme anti-dépresseurs, par exemple dans le traitement des dépressions.

Grâce à leur activité permettant d'améliorer les interactions sociales, de réduire les conflits, d'augmenter l'vigilance et leur capacité à provoquer un assoupissement atypique, les composés de formule I peuvent être utilisés comme anti-schizophréniques, par exemple dans le traitement de la schizophrénie.

Pour les utilisations mentionnées ci-dessus, la dose quotidienne appropriée sera par exemple de l'ordre d'environ 1 à environ 500 mg de composé de formule I pour l'activité anxiolytique et psychogériatrique, ou de l'ordre d'environ 25 à environ 500 mg pour l'activité anti-dépressive et anti-schizophrénique, administrée avantagusement en doses fractionnées 2 à 4 fois par jour sous forme de doses unitaires, ou sous une forme à libération prolongée. Selon l'utilisation, les doses unitaires appropriées contiendront par conséquent d'environ 0,25 à environ 250 mg et d'environ 5 à environ 250 mg de substance active associée à un diluant ou véhicule pharmaceutiquement acceptable.

Les composés de formule I peuvent être administrés sous forme de base libre ou sous forme de sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables. Ces sels peuvent être préparés selon les méthodes classiques et présentent le même ordre d'activité que les bases libres.

Conformément à ce qui précède, l'invention concerne un composé de formule I tel que défini précédemment, sous forme de base libre ou d'un sel d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable, pour l'utilisation en thérapeutique comme médicament, par exemple pour l'utilisation comme anxiolytique ou comme agent psychogériatrique, pour l'utilisation comme anti-dépresseur ou pour l'utilisation comme anti-schizophrénique, et en particulier pour l'utilisation dans l'une quelconque des indications spécifiques mentionnées précédemment en rapport avec une telle utilisation.

La présente invention a également pour objet une composition pharmaceutique comprenant un composé de formule I sous forme de base libre ou sous forme de sel d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable, en association avec un diluant ou véhicule pharmaceutiquement acceptable. De telles compositions peuvent être
 5 préparées selon les méthodes habituelles. Les composés peuvent être administrés par l'une quelconque des voies habituelles, de préférence par voie entérale, en particulier par voie orale, par exemple sous forme de comprimés ou de gélules, ou bien par voie parentérale, par exemple sous forme de solutions injectables ou de suspensions.
 10

- Dans un groupe préféré de composés de formule I,
- R₁ représente l'hydrogène ou un groupe trifluorométhyle, alkyle en C₁-C₆, cycloalkyle en C₃-C₆, (cycloalkyl en C₃-C₆)-alkyle en C₁-C₃, phényle ou (phényl)-alkyle en C₁-C₃,
 15 R₂, indépendamment de R₁, a l'une des significations données pour R₁ excepté le groupe trifluorométhyle, ou bien R₁ et R₂ forment ensemble un groupe pentaméthylène ou -(CH₃)₂C-O-C(CH₃)₂-,
 20 W représente un groupe alkylène contenant de 2 à 6 atomes de carbone, ou un groupe alcénylène ou alcynylène contenant de 4 à 6 atomes de carbone, la double ou la triple liaison ne devant pas être située sur un atome de carbone lié à un atome d'azote,
 25 X-Y représente un groupe N-CH₂, C=CH ou CH-CH₂,
 R₃ représente un groupe de formule a), dans laquelle A signifie un groupe CH₂, B signifie un groupe CO, m signifie 1, R₄' et R₅' signifient chacun l'hydrogène et R₄ et R₅ signifient chacun un groupe méthyle, ou bien dans laquelle A signifie un
 30 groupe CH₂, B signifie un groupe CH₂, m signifie 0 et R₄ et R₅ signifient chacun l'hydrogène; ou encore
 R₃ représente un groupe de formule b), dans laquelle t signifie 4; ou
 R₃ représente un groupe de formule f), dans laquelle B signifie
 35 un groupe CO; ou

- R₃ représente un groupe de formule g), dans laquelle A signifie un groupe NH; ou
- R₃ représente un groupe de formule i), dans laquelle E signifie N; ou
- 5 R₃ représente un groupe de formule j), dans laquelle A' signifie un groupe CH₂ et B un groupe CO;
- et lorsque X-Y représente un groupe N-CH₂, R₃ peut également représenter un groupe de formule o) dans laquelle R₈ représente l'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₃ et R₉ représente un groupe -COR₁₀
- 10 ou -SO₂R₁₀ où R₁₀ représente un groupe alkyle en C₁-C₆ ou un groupe phényle portant éventuellement 1, 2 ou 3 substituants choisis parmi les halogènes et les groupes hydroxy, méthoxy et amino, au moins un des symboles R₁, R₂ et R₈ devant être autre que l'hydrogène lorsque
- 15 W signifie un groupe diméthylène et R₉ un groupe -COR₁₀ où R₁₀ signifie un groupe 4-aminophényle.

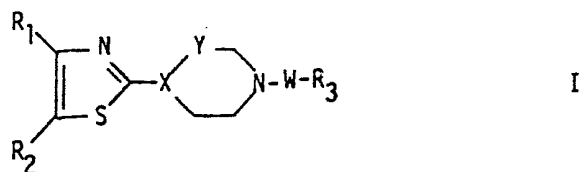
Les composés préférés sont les composés des exemples

4 et 8.

REVENDICATIONS

1.- Les dérivés du thiazole répondant à la
formule I

5

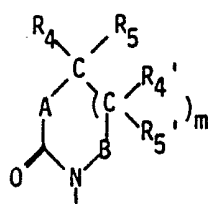


10

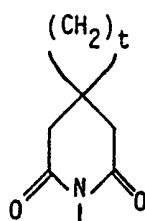
dans laquelle

- R₁ représente l'hydrogène ou un groupe trifluorométhyle, alkyle en C₁-C₆, cycloalkyle en C₃-C₆, (cycloalkyl en C₃-C₆)-alkyle en C₁-C₃, phényle ou (phényl)-alkyle en C₁-C₃,
- R₂, indépendamment de R₁, a l'une des significations données pour R₁ excepté le groupe trifluorométhyle, ou bien
- R₁ et R₂ forment ensemble un groupe triméthylène, tétraméthylène ou pentaméthylène éventuellement substitué sur un même atome de carbone ou sur des atomes de carbone différents par 1 ou 2 groupes méthyle, ou un groupe -(CH₃)₂C-O-C(CH₃)₂-,
- W représente un groupe alkylène contenant de 2 à 6 atomes de carbone ou un groupe alcénylène ou alcynylène contenant de 4 à 6 atomes de carbone, la double ou la triple liaison ne devant pas être située sur un atome de carbone lié à un atome d'azote,
- X-Y représente un groupe N-CH₂, C=CH ou CH-CH₂ et
- R₃ représente un groupe répondant à l'une des formules a) à n) suivantes

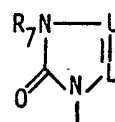
41



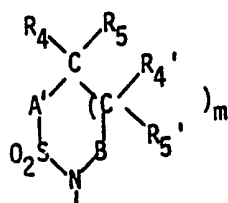
a)



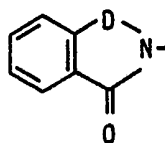
b)



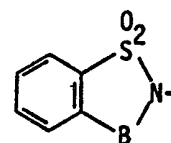
c)



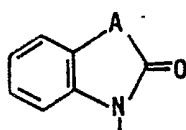
d)



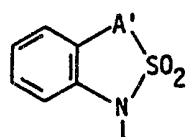
e)



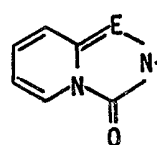
f)



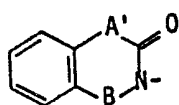
g)



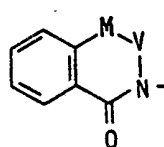
h)



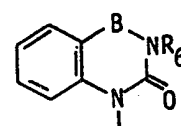
i)



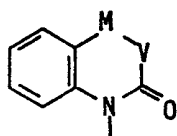
j)



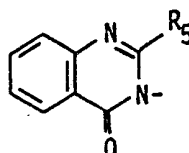
k)



l)



m)



n)

5

dans lesquelles

10

A représente un groupe $\text{C} \begin{matrix} \text{R}_4 \\ \text{R}_5 \end{matrix}$, NR_6 , O ou S,

15

B représente un groupe $\text{C} \begin{matrix} \text{R}_4 \\ \text{R}_5 \end{matrix}$ ou CO,

m signifie 0 ou 1,

R_4 et R_4' représentent, indépendamment l'un de l'autre, l'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₄,

20

R_5 et R_5' représentent, indépendamment l'un de l'autre, l'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₄, phényle ou (phényl)-alkyle en C₁-C₄,

t signifie 4 ou 5,

R_6 représente l'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₃,

25

R_7 représente l'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₃, (phényl)-alkyle en C₁-C₃ ou (phénoxy)-alkyle en C₁-C₃,

U=L représente un groupe N=CR_5 ou $\text{CR}_5=\text{N}$,

30

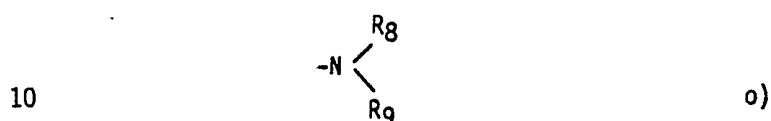
A' représente un groupe $\text{C} \begin{matrix} \text{R}_4 \\ \text{R}_5 \end{matrix}$ ou NR_6 ,

D représente un groupe $\text{C} \begin{matrix} \text{R}_4 \\ \text{R}_5 \end{matrix}$, CO, NR_6 , S ou O,

E représente un groupe N ou CH,

M - V représente un groupe $\begin{array}{c} R_4 \quad R_5 \\ \diagdown \quad / \\ C - C \\ / \quad \diagdown \\ R_4 \quad R_5 \end{array}$ ou $\begin{array}{c} R_5 \quad R_5 \\ | \quad | \\ C = C \end{array}$,

5 et lorsque X-Y signifie un groupe N-CH₂, R₃ peut également représenter un groupe de formule o)



dans laquelle

R₈ représente l'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₃, et

15 R₉ représente un groupe -COR₁₀, -CON(R₁₁)R₁₂, -SO₂R₁₀ ou -SO₂N(R₁₁)R₁₂, dans lesquels

R₁₀ représente un groupe alkyle en C₁-C₆, un groupe cyclo-alkyle en C₃-C₆ ou un groupe phényle ou (phényl)-alkyle en C₁-C₃ dans lesquels le cycle phényle porte éventuellement 1, 2
20 ou 3 substituants choisis parmi les halogènes et les groupes alkyle en C₁-C₃, hydroxy, méthoxy, méthylènedioxy, amino et trifluorométhyle, et

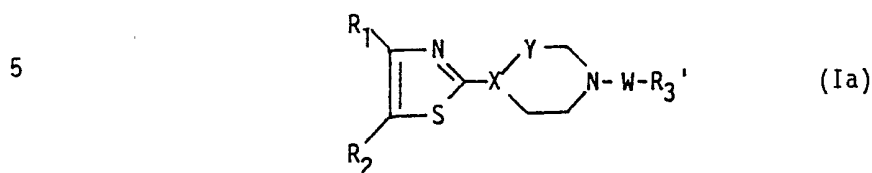
R₁₁ et R₁₂ représentent, indépendamment l'un de l'autre, l'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₃, ou bien

25 R₁₁ et R₁₂ forment ensemble un groupe tétraméthylène ou pentaméthylène,

au moins un des symboles R₁, R₂ et R₈ devant être autre que l'hydrogène lorsque W représente un groupe diméthylène et R₉ un groupe -COR₁₀ dans lequel R₁₀ signifie un groupe 4-amino-phényle,
30

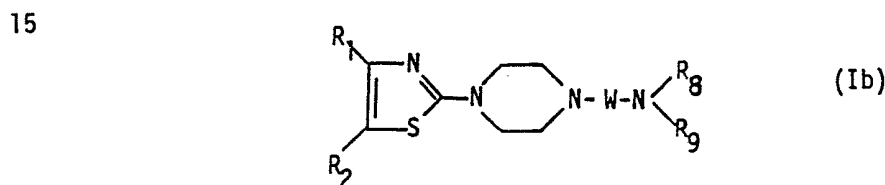
et leurs sels d'addition d'acides.

2.- Les dérivés du thiazole selon la revendication 1, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule Ia



10 dans laquelle R_1 , R_2 , W et X-Y ont les significations données à la revendication 1 et R_3' représente un groupe répondant à l'une des formules a) à n) spécifiées à la revendication 1.

3.- Les dérivés du thiazole selon la revendication 1, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule Ib

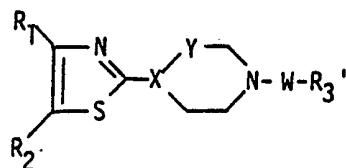


20 dans laquelle R_1 , R_2 , W, R_8 et R_9 ont les significations données à la revendication 1.

4.- La 4,4-diméthyl-1-(4-(4-(4-(1,1-diméthyléthyl)-2-thiazolyl)-1-pipérazinyl)butyl)-pipéridine-2,6-dione, et ses sels d'addition d'acides.

5.- Le 5-chloro-2-méthoxy-N-(2-(4-(4-(1,1-diméthyléthyl)-2-thiazolyl)-1-pipérazinyl)éthyl)-benzamide et ses sels d'addition d'acides.

6.- Un procédé de préparation des dérivés du thiazole de formule I spécifiés à la revendication 1, caractérisé en ce que
a) pour préparer un composé de formule Ia



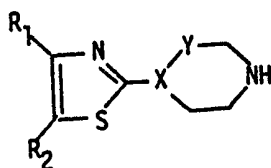
Ia

5

dans laquelle R_1 , R_2 , W et $X-Y$ ont les significations données à la revendication 1 et R_3' représente un groupe de formule a) à n), ou un sel d'addition d'acide de composé .

10

on fait réagir un composé de formule II

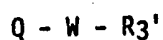


II

15

dans laquelle R_1 , R_2 et $X-Y$ ont les significations données à la revendication 1 ,
avec un composé de formule III

20

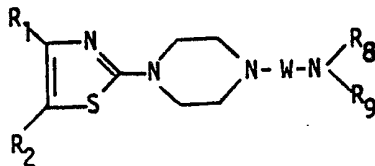


III

dans laquelle W et R_3' ont les significations données à la revendication 1 et Q représente un groupe éliminable, ou bien

b) pour préparer un composé de formule Ib

25

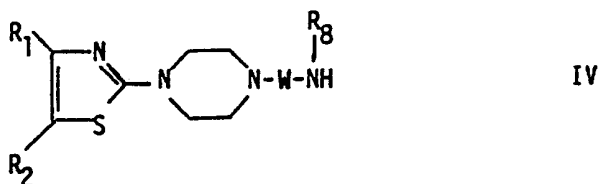


Ib

30

dans laquelle R_1 , R_2 , W , R_8 et R_9 ont les significations données à la revendication 1, ou un sel d'addition d'acide de ce composé, on fait réagir un composé de formule IV

46



5

dans laquelle R_1 , R_2 , W et R_8 ont les significations données
à la revendication 1,
avec un composé de formule V

10

$Z - R_9$ (V)

dans laquelle R_9 a la signification donnée à la revendication
1 et Z représente un groupe éliminable,
et on récupère le composé de formule I sous forme de base libre ou
sous forme de sel d'addition d'acide.

15

7.- Un dérivé du thiazole tel que spécifié à
l'une quelconque des revendications 1 à 5, sous forme de base
libre ou d'un sel d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable,
pour l'utilisation comme médicament.

20

8.- Un dérivé du thiazole tel que spécifié à
l'une quelconque des revendications 1 à 5, sous forme de base
libre ou d'un sel d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable,
pour l'utilisation comme anxiolytique ou comme agent psychogéria-
trique.

25

9.- Un dérivé du thiazole tel que spécifié à
l'une quelconque des revendications 1 à 5, sous forme de base
libre ou d'un sel d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable,
pour l'utilisation comme antidépresseur ou comme anti-schizophré-
nique.

30

10.- Une composition pharmaceutique, caractérisée
en ce qu'elle comprend un dérivé du thiazole tel que spécifié à
l'une quelconque des revendications 1 à 5, sous forme de base
libre ou sous forme d'un sel d'addition d'acide pharmaceutiquement
acceptable, en association avec un diluant ou véhicule pharmaceu-
tiquement acceptable.