

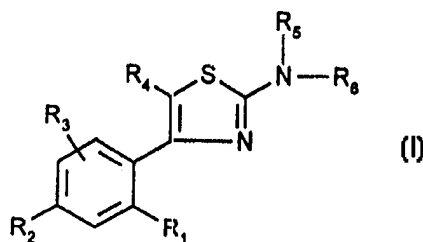


DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : C07D 277/42, 417/12, A61K 31/425	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 98/15543 (43) Date de publication internationale: 16 avril 1998 (16.04.98)
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR97/01788</p> <p>(22) Date de dépôt international: 7 octobre 1997 (07.10.97)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité: 96/12256 8 octobre 1996 (08.10.96) FR</p> <p>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): SANOFI [FR/FR]; 32-34, rue Marbeuf, F-75008 Paris (FR).</p> <p>(72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): FONTAINE, Evelyne [FR/FR]; Appartement 50, 8, rue Ingres, F-31320 Castanet-Tolosan (FR). GULLY, Danielle [FR/FR]; 82, route de Roquettes, Saubens, F-31600 Muret (FR). ROGER, Pierre [FR/FR]; 6, rue Paul Valéry, F-78423 Montigny le Bretonneux (FR). WERMUTH, Camille, Georges [FR/FR]; 3, rue de la Côte d'Azur, F-67100 Strasbourg (FR).</p> <p>(74) Mandataire: LE GUEN, Gérard; Cabinet Lavoix, 2, place d'Estienne d'Orves, F-75441 Paris Cedex 09 (FR).</p>	<p>(81) Etats désignés: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, brevet ARIPO (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i></p>	

(54) Title: AMINOTHIAZOLE DERIVATIVES, METHOD OF PREPARATION AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING SAME

(54) Titre: DERIVES D'AMINOTHIAZOLE, LEUR PROCÉDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES LES CONTENANT



(57) Abstract

The invention concerns compounds of formula (I) in which R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ and R₆ are such as defined in claim 1. The compounds have a strong affinity for CRF receptors.

(57) Abrégé

L'invention a pour objet des composés de formule (I) dans laquelle R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ et R₆ sont tels que définis à la revendication 1. Les composés présentent une forte affinité pour les récepteurs du CRF.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	B Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

"Dérivés d'aminothiazole, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques les contenant".

La présente invention a pour objet de nouveaux dérivés amino ramifiés du thiazole, un procédé pour leur préparation et les compositions pharmaceutiques les contenant. Ces nouveaux dérivés du thiazole sont pourvus d'activité antagoniste du CRF (corticotropin releasing factor) et peuvent donc constituer des principes actifs de compositions pharmaceutiques.

Le facteur de libération de l'hormone corticotrope (CRF) est un peptide dont la séquence de 41 acides aminés, a été caractérisée par Vale W. *et al.* en 1981 (Science, 1981, 213, 1394-1397). Le CRF est le principal facteur endogène impliqué dans la régulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (libération de l'hormone adrénocorticotrope : ACTH) et ses pathologies, ainsi que dans les syndromes dépressifs qui en découlent. Le CRF provoque également la sécrétion de β -endorphine, de β -lipotropine et de corticostérone. Le CRF est donc le régulateur physiologique de la sécrétion de l'hormone adrénocorticotrope (ACTH) et plus généralement des peptides dérivés de la proopiomélanocortine (POMC). Outre sa localisation hypothalamique, le CRF est largement distribué dans le système nerveux central, mais également dans des tissus extra-neuronaux tels que les glandes surrénales et les testicules. La présence de CRF a été également mise en évidence au cours de processus inflammatoires.

De nombreuses expérimentations animales ont montré que l'administration centrale de CRF provoque des effets anxiogènes variés tels que la modification du comportement en général : par exemple néophobie, réduction de la réceptivité sexuelle, diminution de la consommation alimentaire et du sommeil lent chez le rat. L'injection intracérébroventriculaire de CRF augmente également l'excitation des neurones noradrénergiques du locus coeruleus qui est souvent associée chez l'animal, à un état d'anxiété. Chez le rat, l'administration centrale ou périphérique du CRF ou des peptides apparentés (par exemple urocortine, sauvagine) induit outre des effets centraux tels que l'augmentation de l'éveil et de la réactivité émotionnelle face à l'environnement, des modifications de la vidange gastrique, de la sécrétion acide, du transit intestinal et de l'excrétion fécale ainsi que des effets tensionnels. Le CRF est impliqué également dans la régulation complexe des réponses inflammatoires, d'une part avec un rôle pro-inflammatoire dans certains modèles animaux, d'autre part en tant qu'inhibiteur des effets induits par l'augmentation de la perméabilité vasculaire consécutive de l'inflammation.

L'utilisation d'un antagoniste peptidique, l'alpha-hélical CRF(9-41) (ah-CRF) ou d'anticorps spécifiques (Rivier J. *et al.*, Science, 1984, 224, 889-891) a permis de confirmer le rôle de ce peptide dans l'ensemble de ces effets. Ces expériences ont également confirmé le rôle important du CRF chez l'homme dans l'intégration des

réponses complexes observées lors d'un stress physiologique, psychologique ou immunologique tant sur le plan neuroendocrinien, viscéral que comportemental (Morley J.E. *et al.*, *Endocrine Review*, 1987, 8, 3, 256-287 ; Smith M.A. *et al.*, *Horm. Res.*, 1989, 31, 66-71). En outre, des données cliniques militent en faveur de l'implication effective du CRF dans les nombreux désordres découlant d'un état de stress (Gulley L.R. *et al.*, *J. Clin. Psychiatry*, 1993, 54, 1, (suppl.), 16-19) par exemple :

- l'existence du test au CRF (administration i.v.) chez l'homme a permis de démontrer la modification de la réponse en ACTH chez les patients dépressifs (Breier A. *et al.*, *Am. J. Psychiatry*, 1987, 144, 1419-1425).

- la découverte d'une hypersécrétion de CRF endogène dans certaines pathologies, par exemple d'un taux de CRF élevé dans le liquide céphalorachidien chez les patients non médiqués, déprimés ou atteints de démence type maladie d'Alzheimer (Nemeroff C.B. *et al.*, *Science*, 1984, 226, 4680, 1342-1343 ; *Regul. Pept.*, 1989, 25, 123-130), ou d'une densité de récepteurs au CRF diminuée dans le cortex de victimes de suicide (Nemeroff C.B. *et al.*, *Arch. Gen. Psychiatry*, 1988, 45, 577-579).

- le dysfonctionnement des neurones CRF-dépendants est même suggéré dans les pathologies sévères que sont les maladies d'Alzheimer, de Parkinson, la chorée de Huntington et la sclérose latérale amyotrophique (De Souza E.B., *Hospital Practice*, 1988, 23, 59).

L'administration centrale de CRF dans de nombreuses espèces animales, produit des effets comportementaux semblables à ceux obtenus chez l'homme dans les situations de stress. Lorsqu'ils sont répétés dans le temps, ces effets peuvent entraîner des pathologies diverses telles que : fatigue, hypertension, troubles cardiaques, modification de la vidange gastrique, de l'excrétion fécale (colite, colon irritable), modification de la sécrétion acide, hyperglycémie, croissance retardée, anorexie, néophobie, troubles de la reproduction, immunosuppression (processus inflammatoires, infections multiples et cancers) et désordres neuropsychiatriques variés (dépression, anorexie nerveuse et anxiété).

L'injection par voie intracérébroventriculaire de l'antagoniste peptidique de référence, l'ah-CRF prévient les effets obtenus soit par l'administration de CRF exogène, soit par l'utilisation d'agents stressants (éther, contrainte, bruit, choc électrique, sevrage éthanolique, chirurgie) capables par eux-mêmes d'induire une augmentation du taux de CRF endogène. Ces résultats sont confirmés par l'étude de nombreuses molécules peptidiques antagonistes structurellement apparentées au CRF et qui possèdent une durée d'action prolongée par rapport à l'ah-CRF (Rivier J. *et al.*,

J. Med. Chem., 1993, 36, 2851-2859 ; Menzaghi F. *et al.*, J. Pharmacol. Exp. Ther., 1994, 269, 2, 564-572 ; Hernandez J.F. *et al.*, J. Med. Chem., 1993, 36, 2860-2867). De tels composés peptidiques antagonistes du CRF sont décrits par exemple dans les brevets US 5,109,111, US 5,132,111, US 5,245,009 et dans les demandes de brevet WO 92 22576 et WO 96 19499.

En outre, des études préliminaires ont montré que des antidépresseurs tricycliques pouvaient moduler le taux de CRF ainsi que le nombre de récepteurs au CRF dans le cerveau (Grigoriadis D.E. *et al.*, Neuropsychopharmacology, 1989, 2, 53-60). De même des anxiolytiques benzodiazépiniques sont capables d'inverser l'effet du CRF (Britton K.T. *et al.*, Psychopharmacology, 1988, 94, 306), sans que le mécanisme d'action de ces substances soit totalement élucidé. Ces résultats confortent si nécessaire le besoin grandissant de molécules antagonistes non-peptidiques des récepteurs du CRF.

Il est important de signaler également, trois conséquences possibles des états de stress chronique que sont l'immunodépression, les troubles de la fertilité, ainsi que l'installation du diabète.

Le CRF exerce de tels effets en interagissant avec des récepteurs membranaires spécifiques qui ont été caractérisés dans l'hypophyse et le cerveau de nombreuses espèces (souris, rat et homme) ainsi que dans le coeur, le muscle squelettique (rat, souris) et dans le myomètre et le placenta au cours de la grossesse.

Un grand nombre de dérivés du 2-aminothiazole est déjà connu. La demande de brevet EP 462 264 décrit des dérivés du 2-aminothiazole, dont l'amine tertiaire en position 2, comporte deux substituants ayant chacun au moins un hétéroatome dont un dérivé d'amine. Ces composés sont des antagonistes du facteur d'activation des plaquettes (PAF-acéther) et trouvent leurs applications dans le traitement de l'asthme, de certains états allergiques ou inflammatoires, de maladies cardiovasculaires, de l'hypertension et de diverses pathologies rénales ou encore comme agents contraceptifs.

La demande GB 2 022 285 décrit des composés possédant une activité régulatrice de la réponse immunitaire et ayant des propriétés anti-inflammatoires. Il s'agit de dérivés du thiazole substitués en position 2 par des groupes amines secondaires.

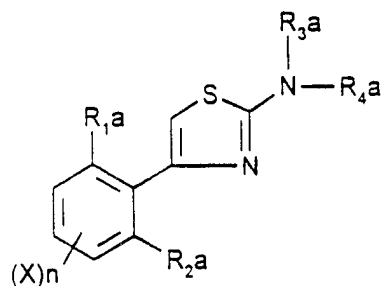
Certains dérivés du 2-acylaminothiazole ont été décrits dans la demande de brevet EP 432 040. Ces composés sont des antagonistes de la cholécystokinine et de la gastrine.

Des dérivés du 2-amino-4,5-diphénylthiazole ayant des propriétés antiinflammatoires sont aussi connus (demande de brevet JP-01 75 475).

On connaît aussi des dérivés du 2-amino-4-(4-hydroxyphényl)thiazole utiles comme intermédiaires de synthèse pour la préparation des dérivés du 2,2-diarylchroménothiazole (demande de brevet EP 205 069).

Des dérivés du 2-(N-méthyl-N-benzylamino)thiazole sont aussi décrits dans J. Chem. Soc. Perkin, Trans 1, 1984, 2, 147-153 et dans J. Chem. Soc. Perkin, Trans 1, 1983, 2, 341-347.

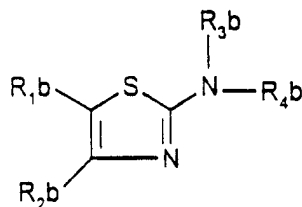
La demande de brevet WO 94 01423 décrit des dérivés du 2-aminothiazole de formule générale :



(A)

avec R_{3a} pouvant représenter un alkyle et R_{4a} un phényle substitué. Ces composés utilisés comme insecticide ne présentent aucune substitution en position 5 de l'hétérocycle.

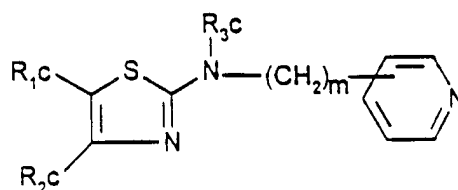
De même, la demande de brevet WO 96 16650 décrit des composés de formule générale :



(B)

dans lesquels R_{2b} peut représenter un phényle substitué, R_{1b} un alkyle, R_{3b} un alkyle et R_{4b} un sulfonyle ou un acyle ; ces composés sont utilisés comme antibiotique.

La demande de brevet EP 283 390, décrit parmi d'autres dérivés du thiazole, des dérivés du 2-(N-alkyl-N-pyridylalkylamino)thiazole de formule :



(C)

pour lesquels m est différent de zéro.

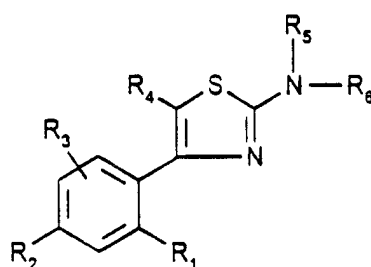
Ces dérivés, dont l'amine en position 2 est substituée par un radical pyridylalkyle non ramifié, possèdent notamment une activité stimulante de la transmission cholinergique centrale. Ils peuvent donc être utilisés comme agonistes des récepteurs muscariniques et trouvent leurs applications dans le traitement des troubles de la mémoire et des démences séniles.

Des dérivés du 2-aminothiazole dont l'amine en position 2 est une amine tertiaire ayant un substituant alkyle ou aralkyle ramifié ont été décrits dans EP 576 350 et dans EP 659 747 comme possédant une affinité pour les récepteurs du CRF. Aucun de ces composés ne présentent comme substituant de l'amine tertiaire en position 2 du noyau thiazole un phényle substitué.

Le brevet US 5,063,245 décrit des antagonistes du CRF qui permettent de déplacer *in vitro* la liaison du CRF à ses récepteurs spécifiques à une concentration voisine d'une micromole. Depuis de nombreuses demandes de brevets concernant des molécules non-peptidiques ont été publiées, par exemple les demandes WO 94/13643, WO 94/13644, WO 94/13661, WO 94/13676, WO 94/13677, WO 94/10333, WO 95/00640, WO 95/10506, WO 95/13372, WO 95/33727, WO 95/33750, WO 95/ 34563, EP 691 128 ou EP 729 758.

Il a maintenant été trouvé que certains dérivés amino ramifiés du thiazole, objet de la présente invention, présentent une excellente affinité vis à vis des récepteurs du CRF. De plus, compte tenu de leur structure, ces molécules possèdent une bonne dispersibilité et/ou solubilité dans des solvants ou solutions couramment utilisés en thérapeutique qui leur confère une activité pharmacologique et permettent aussi la préparation aisée de formes galéniques orales et parentérales.

La présente invention a pour objet, les composés de formule :



(I)

dans laquelle

- R₁ et R₂ identiques ou différents représentent chacun indépendamment un atome d'halogène ; un (C₁-C₅)hydroxyalkyle ; un (C₁-C₅) alkyle ; un aralkyle dans lequel la partie aryle est en (C₆-C₈) et la partie alkyle en (C₁-C₄) ; un (C₁-C₅)alcoxy ; un groupe trifluorométhyle ; un groupe nitro ; un groupe nitrile ; un groupe -SR dans lequel R représente l'hydrogène, un (C₁-C₅)alkyle ou un aralkyle dans lequel la

partie aryle est en (C₅-C₉) et la partie alkyle en (C₁-C₄) ; un groupe -S-CO-R dans lequel R représente un radical (C₁-C₅)alkyle ou un aralkyle dans lequel la partie aryle est en (C₅-C₉) et la partie alkyle est en (C₁-C₄) ; un groupe -COORa dans lequel Ra représente l'hydrogène ou un (C₁-C₅)alkyle ; un groupe -CONRaRb avec Ra et Rb tels que définis ci-dessus pour Ra ; un groupe -NRaRb avec Ra et Rb tels que définis précédemment pour Ra ; un groupe -CONRcRd ou -NRcRd dans lesquels Rc et Rd constituent avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un hétérocycle de 5 à 7 chaînons ; ou un groupe -NHCO-NRaRb avec Ra et Rb tels que définis ci-dessus pour Ra ;

- R₃ représente l'hydrogène ou est tel que défini ci-dessus pour R₁ et R₂ ;
- R₄ représente un (C₁-C₅)alkyle ; un groupe hydroxyméthyle ; un groupe formyle ; ou un atome d'halogène ;
- R₅ représente un (C₁-C₅)alkyle ; un groupe cycloalkylalkyle dans lequel le cycloalkyle est en (C₃-C₇) et l'alkyle en (C₁-C₅) ; un alcényle de 3 à 6 atomes de carbone ; un (C₁-C₅) hydroxyalkyle ; un groupe alkylcarbonyloxyalkyle dans lequel les alkyles sont en (C₁-C₅) ; ou un groupe alcynyle de 3 à 6 atomes de carbone ;
- R₆ représente un phényle substitué par un ou plusieurs substituants Z tel que défini ci-dessous; un groupe hétéroaromatique monocyclique en C₅-C₇ substitué par un ou plusieurs radicaux Z tels que définis ci-dessous; ou un groupe bicyclique en C₉-C₁₀ constitué d'un monocycle aromatique comportant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, N et S, condensé à un groupe cycloalkyle comportant éventuellement dans le cycle un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, N et S, lequel groupe bicyclique est substitué par un ou plusieurs substituants Z tels que définis ci-dessous et lequel est relié à l'azote par le cycle à caractère aromatique, étant entendu que R₆ ne représente pas un indane substitué et que le substituant Z représente un radical choisi parmi : un atome d'halogène, un groupe nitro, un groupe hydroxy, un groupe trifluorométhyle, un (C₁-C₅)alkyle, un (C₁-C₅)thioalkyle, un groupe -NRaRb avec Ra et Rb tels que définis précédemment pour Ra, un (C₁-C₅)hydroxyalkyle, un (C₁-C₅)alcoxy, un groupe trifluorométhoxy, un alcoxyalkyle dans lequel les alkyles sont en (C₁-C₅), un groupe -COORa avec Ra tel que défini précédemment, un groupe -CONRaRb avec Ra et Rb tels que définis précédemment pour Ra, un carboxyl(C₁-C₅)alkyle, un alcoxycarbonylalkyle dans lequel les alkyles sont en (C₁-C₅), un (C₁-C₅)alkylcarbonyl, un alkylcarbonylalkyle dans lequel les alkyles sont en (C₁-C₅), un groupe morpholinocarbonyl ou morpholinocarbonyl(C₁-C₅)alkyle, ou un groupe -NRaCOORb avec Ra et Rb tels que définis précédemment, un groupe -NHCORc dans lequel Rc représente un (C₁-C₅)alkyle, un cycloalkylcarbonyl dans lequel le cycloalkyle est en (C₃-C₆) ; un

cycloalkylalkylcarbonyle dans lequel le cycloalkyle est en (C₃-C₅) et l'alkyle en (C₁-C₃), un benzoyle, un phényle non substitué ou substitué par un (C₁-C₅)alkyle, par un (C₁-C₅)alcoxy, par un atome d'halogène, par un groupe nitro, par un groupe hydroxy ou par un groupe trifluorométhyle;

5 leurs stéréoisomères, leurs sels d'addition, leurs hydrates et/ou leurs solvates.

Par groupe hétéroaromatique monocyclique, on entend particulièrement un groupe choisi parmi azépinyne, pyridyle, pyrazinyle, pyridazinyle, pyrimidyle, triazinyle, furyle et thiényne.

10 Des exemples de groupes bicycliques en C₉-C₁₀ sont le 1,2,3,4-tétrahydronaphtyle ainsi que des groupes comportant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi N, O et S et représentés par exemple par 1,2,3,4-tétrahydroquinolyle, 1,2,3,4-tétrahydroisoquinolyle, 1,2,3,4-tétrahydrophthalazinyle, 1,2,3,4-tétrahydroquinazolinyne, 1,2,3,4-tétrahydroquinoxalinyne, 1,2,3,4-tétrahydrocinnolinyle, 1,2,3,4-tétrahydrobenzo-triazinyle, chromanyne, isochromanyne, indolinyle, isoindolinyle, 2,3-dihydroindazyle, 2,3-dihydrobenzoimidazolyle, 1,2-dihydrobenzotriazolyle, 2,3-dihydrobenzofurannyne, 2,3-dihydrobenzothiényne, 2,3-dihydrobenzoisothiazolyle, 2,3-dihydrobenzothiazolyle, 2,3-dihydrobenzoisoxazolyle, 2,3-dihydrobenzoxazolyle, 1,2-dihydrobenzoxazinyle, 1,2,3,4-tétrahydroptéridinyne, 15 20 8,9-dihydropurinyne. Ces groupes bicycliques sont substitués par un ou plusieurs substituants Z tels que définis ci-dessus.

Des exemples d'hétérocycles de 5 à 7 chaînons sont la morpholine, la pipéridine ou la pyrrolidine.

25 Dans la présente description les groupes alkyles ou les groupes alcoxy sont linéaires ou ramifiés.

Par atome d'halogène, on entend atome de fluor, de chlore, de brome ou d'iode.

Des composés avantageux selon l'invention sont ceux dans lesquels R₆ représente un groupe phényle ou tétrahydronaphtyle substitué par un ou plusieurs substituants Z tels que définis pour (I), R₁, R₂, R₃, R₄ et R₅ étant également tels que définis pour (I), un de leurs stéréoisomères, un de leurs sels, un de leurs hydrates et/ou un de leurs solvates.

30 Parmi ces composés, particulièrement préférés sont les composés dans lesquels R₄ représente un méthyle, R₁, R₂, R₅ et R₃ étant tels que définis pour (I), un de leurs stéréoisomères, un de leurs hydrates et/ou un de leurs solvates.

35 Plus particulièrement préférés parmi ces composés sont ceux dans lesquels R₁ et/ou R₂ représente un halogène, un trifluorométhyle, un (C₁-C₅)alkyle ou un (C₁-C₅)alcoxy, R₄ représente un méthyle, R₆ représente un phényle au moins substitué en position 2

par un substituant Z tel que défini pour (I). R_3 et R_5 sont tels que définis pour (I), un de leurs stéréoisomères, un de leurs sels, un de leurs hydrates et/ou un de leurs solvates.

Tout particulièrement préférés sont ainsi les composés :

- 5 . 4-(2-Chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(5-éthoxycarbonyl-2-méthoxyphényl) -
N-propylamino]thiazole
- . 4-(2-Chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(5-chloro-2-méthylphényl)-N-propyl-
amino]thiazole
- 10 . 4-(2-Chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(2-trifluorométhylphényl)-N-propyl-
amino]thiazole
- . 4-(2-Chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(2-méthoxyphényl)-N-propylamino]
thiazole
- . 4-(2-Chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(2,6-dichlorophényl)-N-propylamino]
thiazole
- 15 . 4-(2-Chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(2,5-dichlorophényl)-N-propylamino]
thiazole
- . 4-(2-Chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(2-chloro-5-méthylphényl)-N-propyl-
amino]thiazole
- . 4-(2-Chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(2-chloro-5-trifluorométhylphényl)
20 -N-propylamino]thiazole
- . 4-(2-Chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(2-chloro-5-méthoxyphényl)-N
-propylamino]thiazole
- . 4-(2-Chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(5-chloro-2-méthoxyphényl)-N
-propylamino]thiazole
- 25 . 4-(2-Chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(5-chloro-2-éthoxyphényl)-N-
propylamino]thiazole
- . 4-(2-Chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(2-méthoxy-5-méthylphényl)-N
-propylamino]thiazole
- . 4-(2-Chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(2,5-diméthylphényl)-N
30 -propylamino]thiazole
- . 4-(2-Chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(2,5-ditri fluorométhylphényl)-N
-propylamino]thiazole
- . 4-(2-Chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(2-méthoxy-5-trifluorométhylphényl)
-N-propylamino]thiazole
- 35 . 4-(2-Chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(2,5-diméthoxyphényl)-N-
propylamino]thiazole

- . 4-(2-Chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(2-méthoxy-5-méthoxycarbonylphényl)-N-propylamino]thiazole
- . 4-(2,4-Dichlorophényl)-5-méthyl-2-[N-(2,5-dichlorophényl)-N-propylamino]thiazole,
- 5 . 4-(2-Chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(5-acétyl-2-méthoxyphényl)-N-propylamino]thiazole
- . 4-(2-Chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(2-(méthoxy)-5-(phényl)phényl)-N-propylamino]thiazole
- . 4-(2-Chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(2,6-diméthoxyphényl)-N-propylamino]thiazole
- 10 . 4-(2-Chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(2-méthoxy-6-méthylphényl)-N-propylamino]thiazole
- . 4-(2,4-dichlorophényl)-5-méthyl-2-[N-(2-méthoxy-6-méthylphényl)-N-propylamino]thiazole
- . 4-(2-Chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(5-éthyl-2-méthoxyphényl)-N-propylamino]thiazole
- 15 . 4-(2-Chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(5-bromo-2-méthoxyphényl)-N-propylamino]thiazole
- . 4-(2-Chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(2-méthoxy-5-o-tolylphényl)-N-propylamino]thiazole
- 20 . 4-(2,4,6-Trichlorophényl)-5-méthyl-2-[N-(2,5-ditrifluorométhylphényl)-N-propylamino]thiazole
- . 4-(2,4-Dichlorophényl)-5-méthyl-2-[N-(2,5-ditrifluorométhylphényl)-N-propylamino]thiazole
- . 4-(2-Chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(2-méthoxy-5-nitrophényl)-N-propylamino]thiazole
- 25 . 4-(2,4-Dichlorophényl)-5-méthyl-2-[N-(2,6-dichloro-5-méthylphényl)-N-propylamino]thiazole
- . 4-(2,4-Dichlorophényl)-5-méthyl-2-[N-(2-méthoxy-6-méthylphényl)-N-propylamino]thiazole
- 30 . 4-(2,4-Dichlorophényl)-5-méthyl-2-[N-(5-chloro-2-méthylphényl)-N-propylamino]thiazole
- . 4-(4-Chloro-2-trifluorométhylphényl)-5-méthyl-2-[N-(5-chloro-2-méthylphényl)-N-propylamino]thiazole
- . 4-(2-Chloro-4-méthoxy-5-méthylphényl)-5-méthyl-2-[N-(2-méthoxy-5-méthylphényl)-N-propylamino]thiazole
- 35 . 4-(2-Chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(2-méthylthio-5-trifluorométhylphényl)-N-propylamino]thiazole

. 4-(2,4-Dichloro-5-méthylphényl)-5-méthyl-2-[N-(2-méthoxy-5-méthylphényl)-N-propylamino]thiazole

. 4-(2-Chloro-4,5-diméthylphényl)-5-méthyl-2-[N-(2-méthoxy-5-méthylphényl)-N-propylamino]thiazole

5 . 4-(2-Chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(2-méthoxy-5-méthoxycarbonylphényl)-N-propylamino]thiazole

. 4-(2-Chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(5-chloro-2-méthylphényl)-N-prop-2-ynylamino]thiazole

10 un de leurs stéréoisomères, un de leurs sels, un de leurs hydrates et/ou un de leurs solvates.

Les composés de l'invention sous forme libre présentent, généralement des propriétés basiques. Toutefois suivant la nature des substituants certains peuvent présenter des propriétés acides.

15 Les sels des composés de formule (I) avec des acides ou des bases (lorsque cela est possible) pharmaceutiquement acceptables sont les sels préférés, mais ceux qui peuvent permettre d'isoler les composés de formule (I) notamment de les purifier ou d'obtenir des isomères purs, sont aussi objet de l'invention.

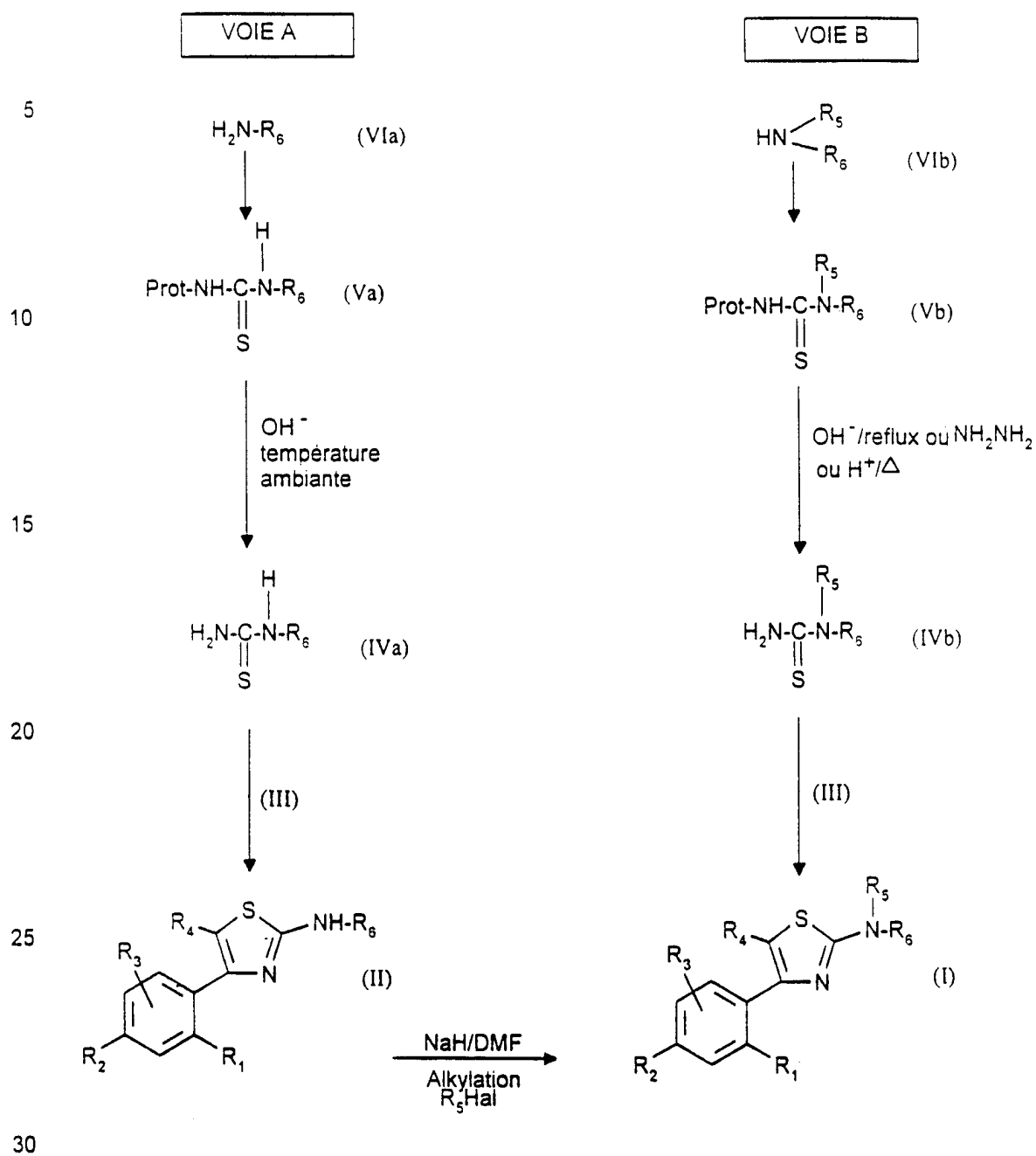
20 Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables pour la préparation des sels d'addition aux composés de formule(I), on peut citer les acides chlorhydrique, phosphorique, fumarique, citrique, oxalique, sulfurique, ascorbique, tartrique, maléique, mandélique, méthanesulfonique, lactobionique, gluconique, glucarique, succinique, sulfonique, hydroxypropane sulfonique.

25 Parmi les bases pharmaceutiquement acceptables pour la préparation des sels d'addition aux composés de formule (I) lorsque ceux-ci ont des propriétés acides, on peut citer l'hydroxyde de sodium, de potassium ou d'ammonium.

Les composés selon l'invention ainsi que les intermédiaires utiles pour leur préparation sont préparés selon des méthodes bien connues de l'homme de l'art, en particulier selon EP 576 350 et EP 659 747.

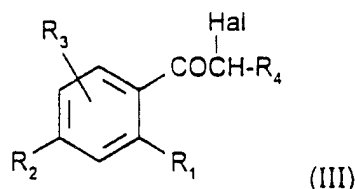
30 Le schéma réactionnel suivant illustre un procédé de préparation pour la synthèse des composés (I).

SCHEMA 1



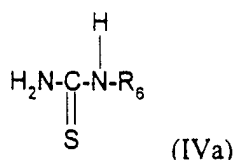
Selon un autre de ses aspects, la présente invention a également pour objet un procédé pour la préparation des composés de formule (I) caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé alpha-halogéné, de préférence alpha-bromé ou alpha-chloré de

5



dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et R_4 sont tels que définis pour (I) et Hal représente un atome d'halogène de préférence de brome ou de chlore soit avec une thiourée (VOIE A) de formule :

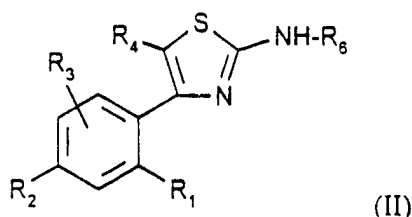
10



15

dans laquelle R_5 est tel que défini pour (I) pour obtenir un composé de formule (II)

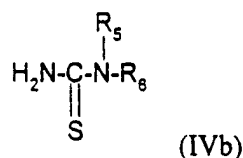
20



dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 et R_6 sont tels que définis pour (I) pour le soumettre ensuite à une réaction d'alkylation pour fournir le composé (I),

25

soit avec une thiourée (VOIE B) de formule



30

dans laquelle R_5 et R_6 sont tels que définis pour (I) pour conduire directement au composé (I),

et le cas échéant, les composés de formule (I) ainsi obtenus sont ensuite éventuellement séparés en leurs stéréoisomères possibles et/ou salifiés pour former les sels correspondants.

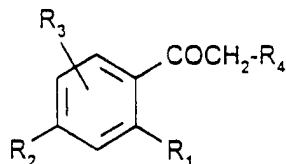
35

Les réactions d'alkylation mises en oeuvre dans le procédé ci-dessus sont réalisées dans les conditions habituelles connues de l'homme de l'art par action d'un agent

alkylant approprié tel que, par exemple, un halogénure d'alkyle en présence d'une base de préférence l'hydrure de sodium.

Les dérivés de formule (III) peuvent être obtenus à partir des cétones correspondantes non halogénées de formule

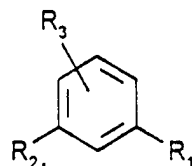
5



10

dans laquelle R₁, R₂, R₃ et R₄ sont tels que définis pour (I) soit (i) par action du brome dans un solvant organique approprié, tel que l'acide acétique, le tétrachlorure de carbone ou l'éther diéthylique, soit (ii) par action des tribromures d'ammonium quaternaires selon la méthode décrite dans Bull. Chem. Soc. Japan, 1987, 60, 1159-1160 et 2667-2668, soit (iii) encore par action du bromure cuivrique dans un solvant organique, tel qu'un mélange de chloroforme et d'acétate d'éthyle selon J. Org. Chem. 1964, 29, 3451-3461. En variante, les composés de formule (III) peuvent être obtenus par action du bromure de 2-bromopropionyle sur un benzène substitué de formule

15



20

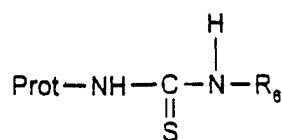
par une réaction de Friedel et Crafts.

Les cétones mentionnées ci-dessus sont en général des produits connus ou disponibles dans le commerce. Ces composés peuvent être préparés par réaction de Friedel et Crafts, en présence d'un acide de Lewis selon des méthodes bien connues de l'homme de l'art.

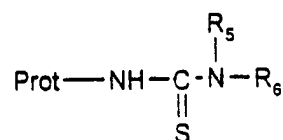
25

Les dérivés de thiourées (IVa) et (IVb) sont obtenus à partir des composés

30



(Va)

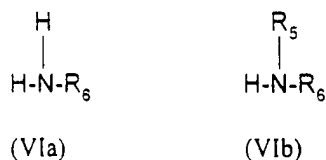


(Vb)

35

dans lesquels Prot représente un groupe protecteur, par exemple benzoyle ou pivaloyle, R₅ et R₆ étant tels que définis précédemment pour (I) soit par un traitement basique, en utilisant de préférence l'ammoniaque, l'hydroxyde de sodium ou de l'hydrazine à une température allant de la température ambiante au reflux du mélange réactionnel, soit par un traitement acide en utilisant de préférence l'acide chlorhydrique.

Les composés de formule (Va) et (Vb) sont préparés en faisant réagir selon des méthodes connues, un isothiocyanate, par exemple un isothiocyanate de benzoyle ou un isothiocyanate de pivaloyle sur les amines correspondantes de formule (VIa) et (VIb)



dans lesquelles R_5 et R_6 sont tels que définis pour (I).

Les amines secondaires (VIb) sont préparées à partir des amines primaires



. soit par réaction avec un aldéhyde de formule $R'_5\text{-CHO}$ dans lequel R'_5 représente R_5 tel que défini pour (I) diminué d'un atome de carbone dans la partie alkyle linéaire, puis réduction de l'imine par un hydrure alcalin, par exemple par NaBH_4 dans un alcool de préférence dans l'éthanol ou le méthanol à température ambiante, ou par réaction avec un acide de formule $R'_5\text{COOH}$ qui sert à la fois de réactif et de solvant, l'aldéhyde étant formé *in situ* lors de l'addition de l'hydrure alcalin,

. soit par réaction avec un halogénure d'acide ou un anhydride d'acide dans un solvant organique choisi parmi les hydrocarbures halogénés, tel que le dichlorométhane, en présence d'un accepteur de protons, de préférence la triéthylamine. L'amide issu de cette réaction est ensuite réduit par un hydrure alcalin tel que AlLiH_4 dans des solvants organiques de type éther diéthylique.

Les composés de formule (I), ci-dessus comprennent également ceux dans lesquels un ou plusieurs atomes d'hydrogène ou de carbone ont été remplacés par leur isotope radioactif par exemple le tritium ou le carbone-14. De tels composés marqués sont utiles dans les travaux de recherche, de métabolisme ou de pharmacocinétique, ou encore dans des essais biochimiques en tant que ligands de récepteur.

Les composés de la présente invention ont fait l'objet d'études biochimiques et pharmacologiques. Ils possèdent des propriétés pharmacologiques fort intéressantes. Les composés de l'invention déplacent, à des concentrations inférieures à $10 \mu\text{M}$, la liaison du CRF ou de peptides apparentés iodés (urotensine, sauvagine) aux récepteurs spécifiques présents sur membranes de cerveaux animaux (rat, souris) ou humains et sur cellules en culture, selon la méthode décrite par E.B. De Souza (J. Neurosci., 1987, 7, 1, 88-100).

Cela est étonnant et inattendu, puisque des composés de structure proche de celle des composés de l'invention ne déplacent pas de manière significative cette liaison.

Le CRF est un neuropeptide qui contrôle l'activité de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. Ce facteur est responsable des réponses endocrines et comportementales liées au stress.

En effet, il a été démontré que le CRF peut moduler le comportement comme aussi certaines fonctions du système nerveux autonome (G.F. Koob, F.E. Bloom, Fed. Proc., 1985, 44, 259 ; M.R. Brown, L.A. Fisher, Fed. Proc., 1985, 44, 243). Plus particulièrement, le CRF induit la sécrétion de la corticotropine (ACTH), des β -endorphines et autres peptides dérivés de la pro-opiomélanocortine (A. Tazi *et al.*, Regul. Peptides, 1987, 18, 37 ; M.R. Brown *et al.*, Regul. Peptides, 1986, 16, 321 ; C.L. Williams *et al.*, Am. J. Physiol., 1987, G 582, 253).

Les composés de l'invention peuvent être donc utiles à la régulation de la sécrétion de ces substances endogènes. Ils trouvent plus spécialement leurs applications en tant que principes actifs des médicaments pour diminuer la réponse au stress (comportement, états émotionnels, troubles gastro-intestinaux et cardiovasculaires, désordres du système immunitaire) et plus généralement dans les pathologies impliquant le CRF, par exemple les désordres psychiatriques, l'anxiété, la dépression, l'anorexie nerveuse, les troubles de l'activité sexuelle et de la fertilité, la maladie d'Alzheimer ou autres.

Les composés de l'invention sont très stables et sont donc ainsi particulièrement appropriés pour constituer le principe actif de médicaments.

L'invention s'étend aussi aux compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif, un composé de formule (I) ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, éventuellement en association avec un ou plusieurs excipients inertes et appropriés.

Dans chaque unité de dosage le principe actif de formule (I) est présent dans les quantités adaptées aux doses journalières envisagées. Chaque unité de dosage est convenablement ajustée selon le dosage et le type d'administration prévu, par exemple comprimés, gélules et similaires, sachets, ampoules, sirops et similaires, gouttes, patch transdermique ou transmucosal de façon à ce qu'une telle unité de dosage contienne 0,5 à 200 mg de principe actif, de préférence 0,5 à 800 mg devant être administrés chaque jour.

Les composés selon l'invention peuvent également être utilisés en association avec un autre principe actif utile pour la thérapeutique souhaitée tels que par exemple des anxiolytiques, des antidépresseurs ou des anorexigènes.

Les composés de formule (I) sont peu toxiques ; leur toxicité est compatible avec leur utilisation comme médicament pour le traitement des troubles et des maladies ci-dessus.

5 Les composés de formule (I), peuvent être formulés dans des compositions pharmaceutiques pour l'administration aux mammifères, y compris l'homme, pour le traitement des maladies susdites.

10 Les compositions pharmaceutiques ainsi obtenues sont présentées avantageusement sous des formes diverses, telles que par exemple, des solutions injectables ou buvables, dragées, comprimés ou gélules. Les compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif au moins un composé de formule (I) ou l'un de ses sels, sont notamment utiles pour le traitement à titre préventif ou curatif, des maladies liées au stress et plus généralement dans le traitement de toutes les pathologies impliquant le CRF, tels que par exemple : la maladie de Cushing, les désordres neuropsychiatriques comme la dépression, l'anxiété, la 15 panique, les désordres compulsifs obsessionnels, les troubles de l'humeur, les troubles du comportement, l'agressivité, l'anorexie, la boulimie, l'hyperglycémie, la croissance retardée, les troubles du sommeil, l'épilepsie et les dépressions de tout types ; la maladie d'Alzheimer, de Parkinson ; la chorée de Huntington ; la sclérose latérale amyotrophique ; les troubles vasculaires, cardiaques et cérébraux; les troubles de l'activité sexuelle et de la fertilité ; l'immunodépression, l'immunosuppression, les processus inflammatoires, les infections multiples, l'arthrite rhumatoïde, l'osteo-arthrite, les uvéites, le psoriasis ainsi que le diabète; les cancers; les troubles gastro-intestinaux et les inflammations qui en découlent (colon irritable et inflammatoire, diarrhées) ; les troubles de perception de la douleur, les fibromyalgies 25 liées ou non aux troubles du sommeil, la fatigue, la migraine ; les symptômes liés à la dépendance (alcoolique) et au sevrage de drogues.

La posologie peut largement varier en fonction de l'âge, du poids et de l'état de santé du patient, de la nature et de la sévérité de l'affection, ainsi que de la voie d'administration. Cette posologie comprend l'administration d'une ou plusieurs doses 30 d'environ 0,5 mg à 200 mg par jour, de préférence d'environ 0,5 à 800 mg par jour.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, transdermique, transmucosale, locale ou rectale, le principe actif peut être administré sous formes unitaires d'administration, en mélange avec des supports 35 pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains. Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules, les poudres, les granules et les solutions ou

suspensions orales, les formes d'administration sublinguale et buccale, les formes d'administration sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, intranasale ou intraoculaire et les formes d'administration rectale.

5 Lorsque l'on prépare une composition solide sous forme de comprimés, on mélange le principe actif principal avec un véhicule pharmaceutique tel que la gélatine, l'amidon, le lactose, le stéarate de magnésium, le talc, la gomme arabique ou analogues. On peut enrober les comprimés de saccharose ou d'autres matières appropriées ou encore on peut les traiter de telle sorte qu'ils aient une activité prolongée ou retardée et qu'ils libèrent d'une façon continue une quantité
10 prédéterminée de principe actif.

On obtient une préparation en gélules en mélangeant le principe actif avec un diluant et en versant le mélange obtenu dans des gélules molles ou dures.

15 Une préparation sous forme de sirop ou d'élixir peut contenir le principe actif conjointement avec un édulcorant, acalorique de préférence, du méthylparaben et du propylparaben comme antiseptique, ainsi qu'un agent donnant du goût et un colorant approprié.

20 Les poudres ou les granules dispersibles dans l'eau peuvent contenir le principe actif en mélange avec des agents de dispersion ou des agents mouillants, ou des agents de mise en suspension, comme la polyvinylpyrrolidone, de même qu'avec des édulcorants ou des correcteurs du goût.

Pour une administration rectale, on recourt à des suppositoires qui sont préparés avec des liants fondant à la température rectale, par exemple du beurre de cacao ou des polyéthylèneglycols.

25 Pour une administration parentérale, intranasale ou intraoculaire, on utilise des suspensions aqueuses, des solutions salines isotoniques ou des solutions stériles et injectables qui contiennent des agents de dispersion et/ou des agents mouillants pharmacologiquement compatibles, par exemple le propylèneglycol ou le butylèneglycol.

30 Pour une administration transmucoale le principe actif peut être formulé en présence d'un promoteur tel qu'un sel biliaire, d'un polymère hydrophile tel que par exemple l'hydroxypropylcellulose, l'hydroxypropylméthylcellulose, l'hydroxyéthylcellulose, l'éthylcellulose, la carboxyméthylcellulose, le dextran, la polyvinylpyrrolidone, les pectines, les amidons, la gélatine, la caséine, les acides acryliques, les esters acryliques et leurs copolymères, les polymères ou copolymères
35 de vinyle, les alcools vinyliques, les alcoxypolymères, les polymères d'oxyde de polyéthylène, les polyéthers ou leur mélange.

Le principe actif peut être formulé également sous forme de microcapsules, éventuellement avec un ou plusieurs supports ou additifs.

Le principe actif peut être également présenté sous forme de complexe avec une cyclodextrine, par exemple α -, β - ou γ - cyclodextrine, 2-hydroxypropyl- β -
5 cyclodextrine ou méthyl- β -cyclodextrine.

Les EXEMPLES suivants, donnés à titre non limitatif, illustrent l'invention.

Dans les PREPARATIONS sont décrites les méthodes de synthèse des différents intermédiaires permettant d'obtenir les composés de l'invention. Ces intermédiaires
10 sont tous obtenus selon des méthodes bien connues de l'homme de l'art.

Les points de fusion ont été mesurés selon la technique Micro-Köfler et sont exprimés en degré Celsius.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire du proton (^1H RMN) des composés de formule (I) ont été enregistrés, selon le cas, à 200 MHz ou à 100 MHz.

15 Les déplacements chimiques sont donnés en ppm et les constantes de couplage en Hertz.

Les composés de l'invention présentent une analyse centésimale conforme à la théorie.

20 Les composés de l'invention décrits dans le TABLEAU I ont également des spectres RMN conformes à leur structure.

25

30

35

PREPARATIONS
PREPARATION DES CETONES DE FORMULE III

PREPARATION I

5 2-Bromo-1-(2,4-dichlorophényl)propan-1-one (*Composé 1-1*)

A 7 g de 1-(2,4-dichlorophényl)propan-1-one en solution dans un mélange de 420 ml de dichlorométhane et de 140 ml de méthanol, on ajoute 17,4 g de tribromure de tétrabutylammonium à température ambiante. Après 24 heures le mélange réactionnel est concentré sous vide. Le résidu est repris à l'eau, extrait avec de
10 l'acétate d'éthyle, on sèche la phase organique avec du sulfate de sodium et évapore sous vide, puis purifie sur colonne de gel de silice avec comme éluant un mélange de cyclohexane/acétate d'éthyle 20/1 (v/v) pour obtenir une huile.

De la même manière peut aussi être obtenu en utilisant les cétones adéquates le composé suivant :

15 2-bromo-1-(2-chloro-4-méthoxyphényl)propan-1-one (*Composé 1-2*)

PREPARATION II

2-Bromo-1-(2-chloro-4-trifluorométhylphényl)propan-1-one (*Composé 2-1*)

20 **Etape 1** : A 0°C, sous atmosphère inerte, 63 ml d'une solution (3M) d'éthyl magnésium dans l'éther diéthylique est ajoutée à une solution de 19,5 g de 3-chloro-4-cyanobenzotrifluorure dans 250 ml d'éther. Après 4 heures de réaction à température ambiante le mélange réactionnel est à nouveau refroidi à 0°C. On ajoute 5 ml d'acide chlorhydrique (10 N). L'addition terminée, le mélange est chauffé au
25 reflux (60°C) durant 1 heure. De retour à température ambiante, on extrait la phase aqueuse à l'éther puis au dichlorométhane. Les phases organiques sont lavées avec une solution saturée en NaCl avant d'être séchées sur sulfate de sodium. Après évaporation sous vide, le résidu est purifié sur gel de silice, éluant cyclohexane/
acétate d'éthyle 20/1 (v/v) ; R = 92 %.

30 RMN ¹H (DMSO) : 1,10(t,3H) ; 2,94(q,2H) ; 7,84(s,2H) ; 7,92(s,1H).

Etape 2 : A température ambiante, à 11,8 g du produit obtenu précédemment en solution dans 500 ml de dichlorométhane on ajoute 26 g de tribromure de tétrabutylammonium. Le mélange est alors chauffé pendant 3 heures à 35-40°C. De
35 nouveau à température ambiante, on lave la phase organique à l'eau puis avec une solution saturée en NaCl avant de la sécher sur sulfate de sodium. On évapore sous vide ; R = 97 %.

RMN ¹H (CDCl₃) : 0.89(d,3H) ; 5.16(q,1H) ; 7.61(m,2H) ; 7.67(m,1H).

PREPARATION III

2-Bromo-1-(2,4,6-trichlorophényl)éthan-1-one (*Composé 3-1*)

5 A 0°C, sous argon, à une solution de 31,1 g de 1,3,5-trichlorobenzène. on additionne 15,2 ml de bromure de bromoacétyle puis de 23,3 g de chlorure d'aluminium par petites portions (en 2 heures). Le mélange réactionnel est alors chauffé pendant 8 heures à 80°C. De retour à température ambiante on dilue au dichlorométhane puis on additionne, à 0°C, de l'acide chlorhydrique (1N). La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane, les phases organiques sont rassemblées, lavées à l'eau puis sèches sur sulfate de sodium. Le résidu d'évaporation est purifié sur silice ; R = 70 %.

15 RMN ¹H(DMSO) : 4,77(s,2H) ; 7,85(s,2H).

Une variante de ce procédé consiste à utiliser un solvant CH₂Cl₂ et à procéder à une température voisine de 10°C en partant du 1,3-dichloro-4-méthylbenzène on obtient la 2-bromo-1-(2,4-dichloro-5-méthylphényl)éthan-1-one (*Composé 3-2*).

20 On prépare de la même façon la 2-bromo-1-(2-chloro-4,5-diméthylphényl)éthan-1-one (*Composé 3-3*).

PREPARATION DES AMINES

25 PREPARATION IV

6-Amino-7-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydronaphtalène (*Composé 4-1*)

30 **Étape 1** : Dans 100 ml d'anhydride acétique, on dissout 12,0 ml de 7-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydronaphtalène puis on ajoute 3,6 ml d'acide nitrique fumant dissout dans 10 ml d'anhydride acétique. On agite le mélange réactionnel pendant une heure à température ambiante.

Après avoir ajouter de la glace, on neutralise avec de l'hydroxyde de sodium 10N et on extrait à l'acétate d'éthyle. On sèche sur sulfate de sodium puis on évapore à sec. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice éluée avec un mélange acétate d'éthyle/hexane 10/90 (v/v) pour la séparation des 2 isomères. 3,3 g de produit attendu sont obtenus sous forme de cristaux jaunes.

35 **Étape 2** : On dissout 3,2 g du produit obtenu précédemment dans 60 ml d'acide acétique et 30 ml d'acide chlorhydrique concentré puis on ajoute 10 g de SnCl₂, H₂O

et on chauffe le mélange réactionnel à reflux pendant 3 heures. On évapore puis on reprend le résidu obtenu par une solution de carbonate de sodium saturée et on extrait à l'acétate d'éthyle. On sèche sur sulfate de sodium puis on évapore à sec. 2,65 g de produit attendu sont obtenus sous forme de cristaux ; R = 97 %.

¹H RMN(CDCl₃) : 1,74-1,80(m,4H, -CH₂-CH₂-) ; 2,64-2,68(m,4H, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂) ; 3,67(m, 2H, -NH₂) ; 3,68(s,3H, -OCH₃) ; 6,46(s,1H, H₁) ; 6,51(s,1H,H₄).

PREPARATION V

N-Propyl-2,4-dichloroaniline (*Composé 5-1*)

Etape 1 : A une solution de 9,2 g de 2,4-dichloroaniline dans 100 ml de chlorure de méthylène anhydre, on ajoute sous argon et à 0°C 9,5 ml de triéthylamine puis on ajoute goutte à goutte 5,9 ml de chlorure de propionyle. On laisse ensuite remonter la température du mélange réactionnel jusqu'à température ambiante. On lave la phase organique à l'eau puis avec une solution saturée de NaCl, on sèche sur sulfate de sodium et on évapore à sec sous vide. Après solubilisation du résidu obtenu dans du dichlorométhane à chaud, on ajoute de l'éther isopropylique.

9,6 g du produit désiré sont obtenus sous forme de cristaux blancs ; R = 80 % ; F = 121°C.

Etape 2 : A 9,6 g du produit précédemment obtenu en solution dans 80 ml de tétrahydrofurane, on ajoute lentement et sous argon 50 ml d'une solution d'hydrure de lithium-aluminium 1 M dans du tétrahydrofurane. On chauffe le mélange réactionnel à reflux pendant 2 heures. A 0°C, on détruit l'excès d'hydrure de lithium-aluminium avec précaution par addition d'eau puis d'hydroxyde de sodium. Après élimination du précipité, la solution organique est évaporée à sec sous vide. On reprend le résidu obtenu par de l'éther diéthylique puis on extrait par une solution d'acide chlorhydrique 1N. On amène la phase aqueuse à pH=12 et on extrait par du dichlorométhane. On sèche la phase organique sur du sulfate de sodium puis on évapore. 7,5 g du produit attendu sont obtenus sous forme d'huile ; R = 84 %.

¹H RMN (CDCl₃) : 0,99(t,2H) ; 1,57(m,2H) ; 3,01(t,2H) ; 4,27(1H) ; 6,4-7,2(m,3H).

En procédant comme indiqué pour la PREPARATION V, ci-dessus, et en utilisant comme matières premières les amines primaires adéquates, on prépare :

- . la N-Propyl-2-chloroaniline (*Composé 5-2*)
- . la N-Propyl-3-chloroaniline (*Composé 5-3*)
- . la N-Propyl-2-méthylaniline (*Composé 5-4*)
- . la N-Propyl-2-méthoxyaniline (*Composé 5-5*)
- . la N-Propyl-2-trifluorométhoxyaniline (*Composé 5-6*)
- . la N-Propyl-2,6-dichloroaniline (*Composé 5-7*)

- . la N-Propyl-2,5-dichloroaniline (*Composé 5-8*)
- . la N-Propyl-2-chloro-5-trifluorométhylaniline (*Composé 5-9*)
- . la N-Propyl-2-chloro-5-méthoxyaniline (*Composé 5-10*)
- . la N-Propyl-5-chloro-2-méthoxyaniline (*Composé 5-11*)
- 5 . la N-Propyl-5-chloro-2-éthoxyaniline (*Composé 5-12*)
- . la N-Propyl-2,5-diméthylaniline (*Composé 5-13*)
- . la N-Propyl-2-méthoxy-5-méthylaniline (*Composé 5-14*)
- . la N-Propyl-2-méthoxy-5-trifluorométhylaniline (*Composé 5-15*)
- . la N-Propyl-2,5-diméthoxyaniline (*Composé 5-16*)
- 10 . la N-Propyl-2,4,6-trichloroaniline (*Composé 5-17*)
- . la N-Propyl-2,6-diméthoxyaniline (*Composé 5-18*)

PREPARATION VI

N-Propyl-5-bromo-2-méthoxyaniline (*Composé 6-1*)

15 **Etape 1** : en procédant selon Simada T. (Sci. Pap. Inst. Phys. Chem. Rés. Jpn., vol. 35, n°884, pp 365-371, 1938). le 5-bromo-2-méthoxynitrobenzène est obtenu à partir du 4-bromo-2-nitro phénol.

RMN ¹H (CDCl₃) : 3,94(s,3H) ; 7,06(d,1H) ; 7,64(dd,1H) ; 8,23(d,1H).

20 **Etape 2** : le produit obtenu précédemment est réduit en présence de fer et d'acide chlorhydrique concentré dans un mélange éthanol, eau. Le 5-bromo-2-méthoxyaniline obtenu subit une acylation suivie d'une réduction tel que décrit dans la PREPARATION V.

25 RMN ¹H(CDCl₃) : 1,00(t,3H) ; 1,66(m,2H) ; 3,05(t,2H) ; 3,81(s,3H) ; 4,25(m,1H) ; 6,55-6,74(m,3H).

PREPARATION VII

N-Propyl-2-méthoxy-6-méthylaniline (*Composé 7-1*)

30 **Etape 1** : à partir du 2-méthoxy-6-méthylaniline on obtient le N-propionyl-2-méthoxy-6-méthylaniline en suivant le protocole décrit précédemment (PREPARATION V, Etape 1).

RMN ¹H (CDCl₃) : 1,29(t,3H) ; 2,21(s,3H) ; 2,48(q,2H) ; 3,78(s,3H) ; 6,70-6,83(m,3H) ; 7,06-7,14(m,1H).

35 **Etape 2** : à 0°C, sous argon, 11,9 g de borohydrure de sodium (3,5 équivalents) sont ajoutés à 180 ml d'une solution 1 M dans le dichlorométhane de tétrachlorure de titane (2 équivalents). La solution de 19 g de N-propionyl-2-méthoxy-6-méthylaniline dans 100

ml de diméthoxyéthane est ajoutée lentement au mélange réactionnel de façon à ce que la température du mélange se situe entre 5 et 15°C. L'addition terminée, le mélange est chauffé aux alentours de 65°C. A 0°C, le mélange est alors hydrolysé très lentement puis alcalinisé à l'aide d'hydroxyde de sodium. La phase aqueuse est extraite

5 au dichlorométhane.
Les phases organiques sont lavées à l'eau puis avec une solution saturée en NaCl, avant d'être séchées sur sulfate de sodium et évaporées sous vide ; R = 58 %.

10 RMN ¹H (CDCl₃) : 0,95(t,3H) ; 1,57(m,2H) ; 2,27(s,3H) ; 3,00(t,2H) ; 3,77(s,3H) ; 6,65-6,80(m,3H).

PREPARATION VIII

N-Propyl-2-méthoxy-5-méthoxycarbonylaniline (*Composé 8-1*)

15 On met en solution 15 g de 2-méthoxy-5-méthoxycarbonylaniline dans 500 ml d'acide propionique sous argon et à température ambiante et on ajoute par petites portions 15,7 g de borohydrure de sodium. On agite le mélange réactionnel pendant 2 heures puis on hydrolyse et on alcalinise par de l'hydroxyde de sodium 10N en maintenant la température au dessous de 20°C. On extrait au dichlorométhane, on

20 lave la phase organique avec une solution saturée de NaCl, on sèche puis on évapore sous vide. Le produit attendu est obtenu sous forme d'huile avec un rendement quantitatif.

En procédant comme indiqué pour la PREPARATION VIII, ci-dessus, et en utilisant l'amine primaire adéquate, on prépare la N-propyl-2,5-ditri fluorométhylaniline (*Composé 8-2*).

25 . N-Propyl-2-chloro-5-méthylaniline (*Composé 8-3*)

. N-Propyl-2-méthoxy-5-phénylaniline (*Composé 8-4*)

. N-Propyl-5-éthyl-2-méthoxyaniline (*Composé 8-5*)

. N-Propyl-5-chloro-2,4-diméthoxyaniline (*Composé 8-6*)

. N-Propyl-4-chloro-2,5-diméthoxyaniline (*Composé 8-7*)

30 . N-Propyl-2-chloro-5-méthoxy-4-méthoxycarbonylaniline (*Composé 8-8*)

. N-Propyl-2-thiométhyl-5-trifluorométhylaniline (*Composé 8-9*)

. N-Propyl-2-méthyl-5-méthoxycarbonylaniline (*Composé 8-10*)

PREPARATION DES THIOUREES

PREPARATION IX

N-(7-Méthoxy-1,2,3,4-tétrahydronapht-6-yl)thiourée (*Composé 9-1*)

On dissout 1,45 g de thiocyanate d'ammonium dans 30 ml d'acétone et après avoir ajouté 2.2 ml de chlorure de benzoyle, on chauffe le mélange réactionnel à reflux pendant 15 minutes. On ajoute 2,6 g de 6-amino-7-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydronaphtalène (*Composé 4-1*) dissout dans 20 ml d'acétone, puis on chauffe à reflux pendant 30 minutes. On évapore à sec, on reprend le résidu obtenu dans un minimum d'éthanol, on ajoute 50 ml d'hydroxyde d'ammonium à 30 % et on chauffe à reflux pendant 20 heures. La thiourée obtenue est refroidie, filtrée, lavée à l'eau puis avec un mélange acétate d'éthyle/hexane 25/75 (v/v). 2,8 g de produit attendu sont obtenus sous forme de poudre beige ; R = 80%.

PREPARATION X

N-(2,4-Dichlorophényl)-N-propylthiourée (*Composé 10-1*)

Étape 1 : A 3,4 g de thiocyanate d'ammonium dans 80 ml d'acétone anhydre, on ajoute sous argon et à 0°C 5,1 ml de chlorure de benzoyle et on agite le mélange réactionnel pendant 15 minutes. On additionne 7,48 g de N-propyl-2,4-dichloroaniline (*Composé 5-1*) dans 60 ml d'acétone anhydre et on agite le mélange réactionnel pendant 2 heures à température ambiante. On évapore à sec, on reprend le résidu obtenu par du dichlorométhane, on lave à l'eau et on sèche. 13,5 g du produit attendu sont obtenus sous forme d'huile ; R = 82 %.

Étape 2 : A 13,5 g du produit précédemment obtenu en solution dans 150 ml de méthanol, on ajoute 3,6 ml d'hydrazine. On abandonne le mélange réactionnel pendant 12 heures à température ambiante. On évapore le méthanol, on reprend le résidu obtenu par du dichlorométhane puis on lave à l'eau et on évapore à sec. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice éluée par un mélange acétate d'éthyle/cyclohexane 1/3 (v/v). 6,9 g de produit attendu sont obtenus sous forme de cristaux ; R = 71 % ; F = 121°C.

En procédant comme indiqué pour l'étape 1 de la PREPARATION X, ci-dessus, et en utilisant la N-propyl-2-méthoxy-5-méthoxycarbonylaniline (*Composé 8-1*), on prépare la N'-benzoyl-N-(2-méthoxy-5-méthoxycarbonylphényl)-N-propylthiourée (*Composé 10-2*).

PREPARATION XI

N-(5-Chloro-2-méthylphényl)thiourée (*Composé 11-1*)

Étape 1 : On ajoute 8,9 ml de chlorure de benzoyle à une solution de 5,9 g de thiocyanate d'ammonium dans 130 ml d'acétone anhydre. On chauffe le mélange réactionnel au reflux pendant 15 minutes puis après avoir refroidi, on ajoute 10 g de 5-chloro-2-méthylaniline. On chauffe le mélange réactionnel à reflux pendant

2 heures et on élimine l'acétone par distillation sous vide. On reprend le résidu obtenu dans du dichlorométhane. On lave à l'eau, on sèche sur sulfate de sodium et on évapore sous vide. Le produit attendu est obtenu sous forme d'huile avec un rendement quantitatif.

5 **Etape 2** : Le produit obtenu précédemment est chauffé à 90°C pendant 16 heures en présence de 300 ml d'une solution d'hydroxyde de sodium à 5 %. Après avoir refroidi, on ajuste le mélange réactionnel à pH=7 par addition d'une solution d'acide chlorhydrique 1N. Le produit précipite et 10,53 g de produit attendu sont obtenus sous forme de cristaux jaunes ; R = 74 % ; F = 137°C.

10 PREPARATION XII

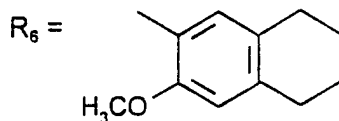
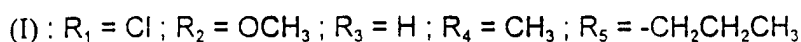
N-(5-Carboxy-2-méthoxyphényl)-N-propylthiourée (*Composé 12-1*)

Le produit attendu est obtenu à partir de la N'-benzoyl-N-(2-méthoxy-5-méthoxycarbonylphényl)-N-propylthiourée (*Composé 10-2*) en procédant selon la
15 PREPARATION X et en utilisant un excès d'hydroxyde de sodium pour obtenir en plus de la déprotection de la thiourée, la saponification de l'ester.

En procédant selon les PREPARATIONS I à XII, ci dessus, on prépare en utilisant les produits de départ appropriés les intermédiaires permettant la synthèse des
20 composés (I) selon l'invention.

EXEMPLE 1

Chlorhydrate de 4-(2-chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(7-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydronapht-6-yl)-N-propylamino]thiazole



30 **Etape 1** : On dissout 1,4 g de 2-bromo-1-(2-chloro-4-méthoxyphényl)propan-1-one (*Composé 1-2*) dans 50 ml de méthanol puis on ajoute 1,3 g de N-(7-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydronapht-6-yl)thiourée (*Composé 9-1*). On chauffe le mélange réactionnel à reflux pendant 12 heures, on évapore à sec puis on reprend le résidu obtenu dans une solution saturée de carbonate de sodium. On extrait à l'acétate d'éthyle, sèche sur sulfate de sodium et on évapore à sec. Le résidu est purifié par
35 chromatographie sur colonne de gel de silice éluée par un mélange acétate d'éthyle/hexane 25/75 (v/v). On reprend le précipité obtenu dans de l'éther de pétrole puis on le filtre.

1.3 g de produit attendu sont obtenus sous forme de poudre blanche (R = 62 %). ¹H RMN(CDCl₃) : 1,78-1,82(m,4H,-CH₂-CH₂) ; 2,24(s,3H,-CH₃) ; 2,73-2,75(m,4H,-CH₂-CH₂-) ; 3,85(s,3H,OCH₃) ; 3,86(s,3H,-OCH₃) ; 6,58(s,1H, H₁) ; 6,87(dd,J=2,5,J=8,4 1H,H₅) ; 7,02(d,J=2,5,1H,H₃) ; 7,35(d,J=8,7,1H,H₆),7,46(s,1H, H₅) ; 7,46(s,1H,H₁) ; 7,47(s,1H,-NH-).

Etape 2 : Dans une suspension de 0,17 g d'hydrure de sodium dans 20 ml de diméthylformamide on ajoute 1,0 g du produit précédemment obtenu dissout dans 20 ml de diméthylformamide anhydre. On ajoute 0,44 ml de bromopropane puis on agite le mélange réactionnel à température ambiante pendant une heure. On ajoute ensuite 100 ml d'une solution saturée de chlorure d'ammonium, extrait à l'acétate d'éthyle puis on lave la phase organique avec une solution de NaCl saturée.

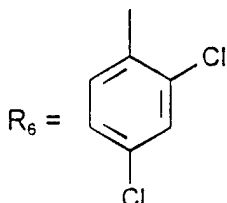
On sèche sur du sulfate de sodium et on évapore à sec. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice éluée avec un mélange acétate d'éthyle/hexane 10/90 (v/v). 0,89 g de produit attendu est isolé sous forme d'huile incolore. Le chlorhydrate est obtenu en ajoutant dans le produit préalablement dissout dans de l'éther diéthylique, de l'éther de pétrole puis de l'éther diéthylique saturé en acide chlorhydrique gazeux jusqu'à précipitation totale du sel ; F = 101°C.

¹H RMN(CDCl₃) : 0,85 (t, J=7,3, 3H, -CH₂-CH₃) ; 1,46-1,57 (m, 2H, -CH₂-CH₃) ; 1,72 (m, 4H, -CH₂-CH₂-) ; 1,99 (s, 3H, -CH₃) ; 2,65-2,77 (m, 4H, -CH₂-CH₂-) ; 3,73-3,83 (m, avec à 3,78 (s, 3H, -OCH₃) et à 3,83 (s, 3H, -OCH₃) ; 2H, -N-CH₂-CH₂) ; 6,96 (s, 1H, H₁) ; 7,04 (dd, J=2,5, J=8,4, 1H, H₅) ; 7,15 (s, 1H, H₄) ; 7,20 (d, J = 2,5, H₃) ; 7,43 (d, J=8,4, 1H, H₆).

EXEMPLE 2

4-(2,4-Dichlorophényl)-5-méthyl-2[N-(2,4-dichlorophényl)-N-propylamino] thiazole

(I) : R₁ = Cl ; R₂ = Cl ; R₃ = H ; R₄ = CH₃ ; R₅ = -CH₂CH₂CH₃



A 1,07 g de N-(2,4-Dichlorophényl)-N-propylthiourée (Composé 10-1) dans 6 ml d'éthanol, on ajoute 1 ml de triéthylamine puis on ajoute goutte à goutte 1,3 g de 2-bromo-1-(2,4-dichlorophényl)propan-1-one (Composé 1-1). On chauffe le mélange réactionnel pendant 3 heures à 78°C, on évapore à sec puis on reprend le résidu dans le dichlorométhane. On lave la phase organique à l'eau, on sèche sur sulfate de sodium et on évapore à sec sous vide.

Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice éluée par un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle 3/1 (v/v). 1,31 g du produit attendu sont obtenus sous forme de cristaux dans du pentane ; R = 72 % . F = 90°C.

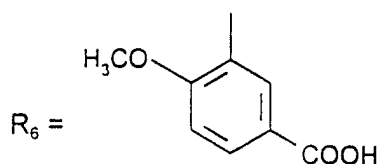
5

EXEMPLE 3

4-(2-Chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(5-carboxy-2-méthoxyphényl)-N-propylamino]thiazole

(I) : R₁ = Cl ; R₂ = OCH₃ ; R₃ = H ; R₄ = CH₃ ; R₅ = -CH₂CH₂CH₃ ;

10



15

En suivant le procédé de l'EXEMPLE 2 et en utilisant le 2-bromo-1-(2-chloro-4-méthoxyphényl)propan-1-one, (*Composé 1-2*) et la N-(2-méthoxy-5-carboxyphényl)-N-propylthio-urée (*Composé 12-1*), le produit attendu est obtenu sous forme de cristaux blancs ; R = 70% ; F = 109°C.

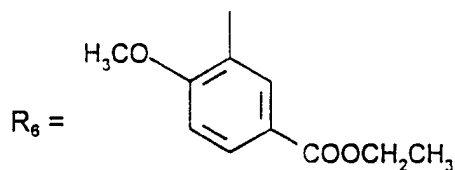
20

EXEMPLE 4

Chlorhydrate de 4-(2-chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(5-éthoxycarbonyl-2-méthoxyphényl)-N-propylamino]thiazole

(I) : R₁ = Cl ; R₂ = OCH₃ ; R₃ = H ; R₄ = CH₃ ; R₅ = -CH₂CH₂CH₃ ;

25



30

On met en solution 1 g de 4-(2-chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(5-carboxy-2-méthoxyphényl)-N-propylamino]thiazole (EXEMPLE 3) à température ambiante et sous argon dans 3 ml de diméthylformamide puis on ajoute 0,66 g de Cs₂CO₃ et 0,5 ml d'iodure d'éthyle. On agite pendant une heure le mélange réactionnel puis on le dilue par de l'acétate d'éthyle. On lave à l'eau, on sèche sur sulfate de sodium et on évapore à sec. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice éluée par un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle 5/1 (v/v). Le produit attendu est obtenu sous forme d'une huile incolore.

35

On le reprend dans le dichlorométhane et on ajoute une solution d'acide chlorhydrique 0,1N dans l'isopropanol. Après filtration, le produit attendu est obtenu sous forme de chlorhydrate ; F = 111°C.

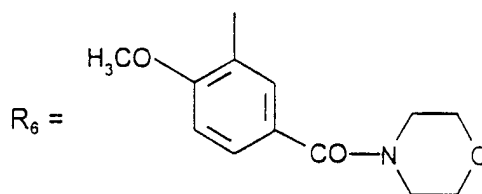
5

EXEMPLE 5

4-(2-Chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(2-méthoxy-5-morpholinocarbonyl-phényl)-N-propylamino]thiazole

(I) : R₁ = Cl ; R₂ = OCH₃ ; R₃ = H ; R₄ = CH₃ ; R₅ = -CH₂CH₂CH₃ ;

10



15

On ajoute 1 g de 4-(2-chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(5-carboxy-2-méthoxyphényl)-N-propylamino]thiazole (EXEMPLE 3) en solution dans 19 ml de diméthylformamide, puis on ajoute 0,31 ml de triéthylamine et 0,32 ml d'isobutylchloroformiate à -10°C et sous argon. On agite le mélange réactionnel pendant 10 minutes et on additionne 0,8 ml de morpholine. On laisse sous agitation pendant 2 heures à température ambiante. On dilue ensuite le mélange réactionnel dans l'acétate d'éthyle, on lave à l'eau, on sèche sur sulfate de sodium puis on évapore sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice éluée par un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle 1/1 (v/v). Le produit attendu est obtenu sous forme d'une poudre ; F = 62°C.

20

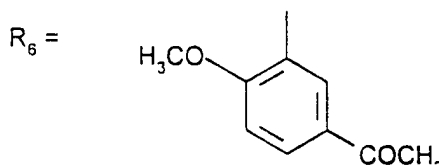
25

EXEMPLE 6

4-(2-Chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(5-acetyl-2-méthoxyphényl)-N-propylamino]thiazole

30

(I) : R₁ = Cl ; R₂ = OCH₃ ; R₃ = H ; R₄ = CH₃ ; R₅ = -CH₂CH₂CH₃ ;



35

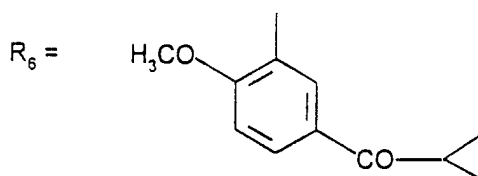
A 0°C, sous atmosphère inerte, 2 g de 4-(2-chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(5-carboxy-2-méthoxyphényl)-N-propylamino]thiazole sont mis en solution dans 30 ml d'éther diéthylique. Le méthyl lithium (3 équivalents) est ajouté lentement à la

solution étherée. L'addition terminée, le mélange réactionnel est amené à température ambiante. Après 2 heures, on dilue par de l'acétate d'éthyle puis on hydrolyse. La phase organique est lavée à l'eau, puis séchée sur sulfate de sodium. Après évaporation le résidu est purifié sur gel de silice. Le produit attendu est obtenu sous forme de poudre ; F = 50°C.

EXEMPLE 7

4-(2-Chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(5-cyclopropylcarbonyl-2-méthoxyphényl)-N-propylamino]thiazole.

(I) : R₁ = Cl ; R₂ = OCH₃ ; R₃ = H ; R₄ = CH₃ ; R₅ = -CH₂CH₂CH₃ ;

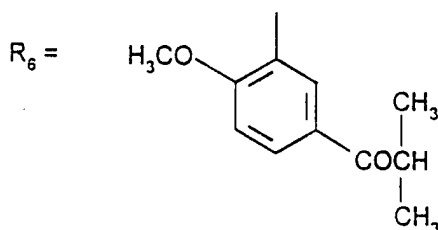


En partant du cyclopropane lithien et en utilisant le procédé de l'EXEMPLE 6, le produit attendu est obtenu sous forme de poudre ; F = 69°C.

EXEMPLE 8

Chlorhydrate de 4-(2-chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(5-isobutyryl-2-méthoxyphényl)-N-propylamino]thiazole.

(I) : R₁ = Cl ; R₂ = OCH₃ ; R₃ = H ; R₄ = CH₃ ; R₅ = -CH₂CH₂CH₃ ;



Etape 1 : sous atmosphère inerte, 6,5 g de 4-(2-chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(5-carboxy-2-méthoxyphényl)-N-propylamino]thiazole sont mis en solution dans 130 ml de diméthylformamide. La température du mélange est amenée à 0°C, 7,5 ml de triéthylamine sont additionnés ainsi que 2,8 ml de chloroformiate d'isobutyle (1,5 équivalents). Après 15 minutes, on ajoute 2,84 g de N-méthoxy-N-méthylamine

(2 équivalents). La réaction est pratiquement achevée en 2 heures à température ambiante.

Le mélange réactionnel est alors dilué par de l'acétate d'éthyle. Après plusieurs lavages avec de l'eau puis avec une solution saturée en NaCl, la phase organique est séchée sur sulfate de sodium. Après évaporation le produit est purifié sur gel de silice, éluant dichlorométhane/acétate d'éthyle 95/5, (v/v) ; R = 72%.

RMN ¹H (CDCl₃) : 0,91(t,3H) ; 1,59(m,2H) ; 2,04(s,3H) ; 3,37(s,3H) ; 3,58(s,3H) ; 3,81 (s,3H) ; 3,85(m,2H) ; 3,88(s,3H) ; 6,81-6,87(dd,1H) ; 6,97-7,06(m,2H) ; 7,33-7,38(d,1H) ; 7,78-7,82(m,2H).

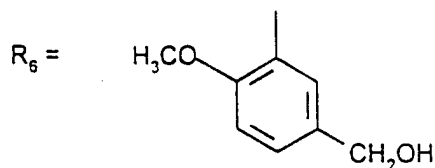
Etape 2 : la solution de 650 mg de produit obtenu précédemment sous atmosphère inerte dans 2 ml de tétrahydrofurane est additionnée lentement et à 0°C sur 1,4 ml d'une solution (2M), de chlorure d'isopropyle magnésien dans le tétrahydrofurane. Après un temps de réaction de 2 heures à température ambiante, le mélange réactionnel est à nouveau refroidi avant d'être acidifié par de l'acide chlorhydrique 1 N. La phase aqueuse est extraite à l'étherdiéthylique. Les phases organiques sont alors lavées à l'aide d'une solution saturée de bicarbonate de sodium puis à l'aide d'une solution saturée de chlorure de sodium.

Le résidu est séché sur sulfate de sodium, le solvant évaporé avant d'être purifié sur gel de silice, éluant cyclohexane (3), acétate d'éthyle (1). Le produit est obtenu sous forme de chlorhydrate F = 114°C.

EXEMPLE 9

4-(2-Chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(5-hydroxyméthyl-2-méthoxyphényl)-N-propyl amino]thiazole.

(I) : R₁ = Cl ; R₂ = OCH₃ ; R₃ = H ; R₄ = CH₃ ; R₅ = -CH₂CH₂CH₃ ;

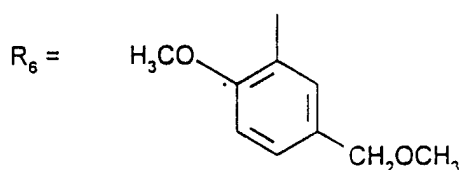


A 0°C, sous atmosphère inerte, 1,5 g de 4-(2-chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(5-carboxy-2-méthoxyphényl)-N-propylamino]thiazole sont mis en solution dans 11 ml de tétrahydrofurane. On ajoute lentement de façon à ce que la température du mélange n'excède pas 10°C, 5 ml d'une solution 1M d'hydrure de lithium et d'aluminium dans le tétrahydrofurane. Après 2 heures à température ambiante, le mélange réactionnel est refroidi à l'aide d'un bain de glace puis hydrolysé lentement. Le brut est alcalinisé avant d'être filtré sur sulfate de sodium. Après évaporation sous vide, le produit est obtenu par purification sur gel de silice, éluant : dichlorométhane/acétate d'éthyle 95/5 (v/v) ; R = 87 %. Le produit attendu se présente sous forme de poudre ; F = 115°C.

EXEMPLE 10

Chlorhydrate de 4-(2-chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(2-méthoxy-5-méthoxyméthylphényl)-N-propylamino]thiazole.

(I) : $R_1 = \text{Cl}$; $R_2 = \text{OCH}_3$; $R_3 = \text{H}$; $R_4 = \text{CH}_3$; $R_5 = -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$.



A 0°C, sous atmosphère inerte, 320 mg de 4-(2-chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(5-hydroxyméthyl-2-méthoxyphényl)-N-propylamino]thiazole sont mis en solution dans 0,7 ml de diméthylformamide. On ajoute 70 mg d'hydrure de sodium (50 % dans l'huile). Après 5 minutes, 0,24 ml d'iodure de méthyle sont additionnés. Après 12 heures à température ambiante, le mélange réactionnel est dilué avec de l'acétate d'éthyle puis hydrolysé. La phase organique est lavée plusieurs fois à l'eau avant d'être séchée sur sulfate de sodium. Après purification sur gel de silice, le produit attendu est mis en solution dans du dichlorométhane. Une solution d'acide chlorhydrique 0,1N dans l'isopropanol est alors ajouté. Après évaporation sous vide le produit attendu est obtenu sous forme de chlorhydrate ; F = 71°C.

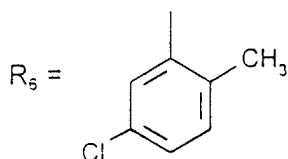
EXEMPLE 11

Chlorhydrate de 4-(2-chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(5-chloro-2-méthylphényl)

-N-propylamino]thiazole

(I) : $R_1 = \text{Cl}$; $R_2 = \text{OCH}_3$; $R_3 = \text{H}$; $R_4 = \text{CH}_3$; $R_5 = -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$;

5



10

Etape 1 : A 3 g de N-(5-chloro-2-méthylphényl)thiourée (*Composé 11-1*) dans 25 ml d'éthanol, on ajoute 5 g de 2-bromo-1-(2-chloro-4-méthoxyphényl)propan-1-one (*Composé 1-2*) et 4,2 ml de triéthylamine dans 25 ml d'éthanol. On chauffe le mélange réactionnel à reflux pendant 2 heures et on réduit sous vide. On reprend le résidu ainsi obtenu dans du dichlorométhane. On lave à l'eau, on sèche sur sulfate de sodium et on évapore. 5,09 g de produit brut attendu sont obtenus. $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3) : 2,14 (s, 3H) ; 2,23 (s, 3H) ; 3,80 (s, 3H) ; 6,80 - 7,34 (m, 6H) ; 9,02 (m, 1H).

15

Etape 2 : On dissout 5,09 g du produit brut obtenu précédemment dans 70 ml de diméthylformamide anhydre et on ajoute 1,08 g d'hydrure de sodium sous argon. Après 15 minutes sous agitation, on additionne 4,4 g d'iodure de propyle et on chauffe le mélange réactionnel à 75 °C pendant 2 heures. On évapore, on hydrolyse le résidu obtenu et on extrait la phase aqueuse par de l'acétate d'éthyle. On lave la phase organique avec une solution saturée de NaCl, on sèche sur sulfate de sodium et on évapore sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice éluée par un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle 20/1 (v/v).

20

On reprend le produit obtenu dans du dichlorométhane et on ajoute une solution d'acide chlorhydrique 0,1N dans l'isopropanol pour obtenir le chlorhydrate ; $F = 69^\circ\text{C}$.

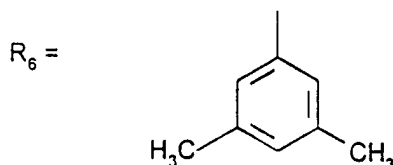
25

EXEMPLE 12

4-(2-Chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(3, 5-diméthylphényl)-N-propylamino]thiazole.

(I) : $R_1 = \text{Cl}$; $R_2 = \text{OCH}_3$; $R_3 = \text{H}$; $R_4 = \text{CH}_3$; $R_5 = -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$

30



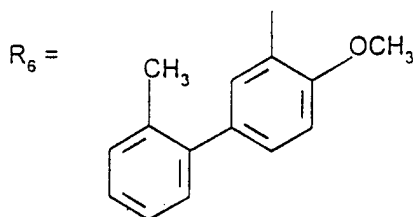
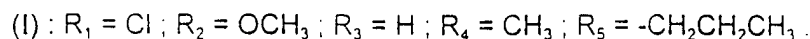
35

En procédant selon l'EXEMPLE 11, on obtient le 4-(2-chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(3,5-diméthylphényl)-N-propylamino]thiazole, avec les mêmes réactifs mais à température ordinaire en ce qui concerne la température de la réaction après introduction d'iodure de propyle.

Le produit obtenu est sous forme de poudre ; $F = 40^\circ\text{C}$.

EXEMPLE 13

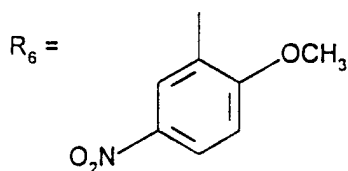
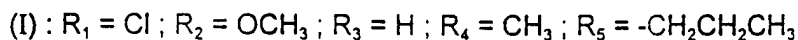
4-(2-Chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(2-méthoxy-5-o-tolylphényl)-N-propylamino]thiazole.



A 1 g de 4-(2-chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(5-bromo-2-méthoxyphényl)-N-propylamino]thiazole, en solution dans 25 ml d'éthanol et 0,8 ml d'eau, on ajoute successivement 1,96 g d'hydroxyde de barium, 0,52 g d'acide o-tolyl boronique et 40 mg de diacétate de palladium. Le mélange réactionnel est chauffé pendant 1 heure à reflux, de retour à température ambiante, il est filtré sur célite. Après évaporation du solvant, le résidu est repris au dichlorométhane. La phase organique est lavée à l'eau puis séchée sur sulfate de sodium. Le résidu d'évaporation est purifié sur gel de silice, éluant dichlorométhane/cyclohexane 9/1(v/v). Le produit attendu est obtenu sous forme de poudre ; F = 55°C.

EXEMPLE 14

4-(2-Chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(2-méthoxy-5-nitrophényl)-N-propylamino]thiazole.



En procédant selon l'EXEMPLE 12 et en utilisant le 2-bromo-1-(2-chloro-4-méthoxyphényl) propan-1-one, (Composé 1-2) et la N-(2-méthoxy-5-nitrophényl)-N-propyl-thiourée, le produit attendu est obtenu sous forme de poudre ; F = 97°C.

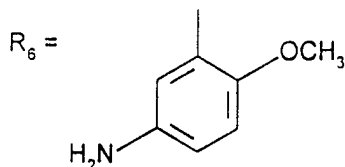
EXEMPLE 15

4-(2-Chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(5-amino-2-méthoxyphényl)-N-propylamino]thiazole.

5

(I) : $R_1 = \text{Cl}$; $R_2 = \text{OCH}_3$; $R_3 = \text{H}$; $R_4 = \text{CH}_3$; $R_5 = -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$

10



15

On met en solution 13,5 g de 4-(2-chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(2-méthoxy-5-nitrophényl)-N-propylamino]thiazole dans 120 ml de méthanol puis on ajoute 5,3 g de fer en poudre et 18,5 ml d'acide chlorhydrique concentré. On chauffe au reflux une demi-heure. Le méthanol est évaporé sous vide, le résidu est repris par du dichlorométhane avant d'être filtré sur célite. Le produit est extrait par de l'acide chlorhydrique 1 N. La phase acide est alors neutralisée par de l'hydroxyde de sodium avant d'être extraite par du dichlorométhane. Après évaporation du dichlorométhane, le brut réactionnel est purifié sur gel de silice, éluant dichlorométhane/méthanol 95/5 (v/v).

20

Le produit attendu est solide ; $F = 89^\circ\text{C}$.

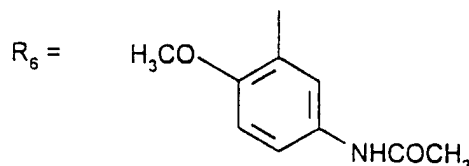
25

EXEMPLE 16

4-(2-Chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(5-acétamido-2-méthoxyphényl)-N-propylamino]thiazole

(I) : $R_1 = \text{Cl}$; $R_2 = \text{OCH}_3$; $R_3 = \text{H}$; $R_4 = \text{CH}_3$; $R_5 = -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$

30



35

A 0°C , sous atmosphère inerte, 1 g de 4-(2-chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(5-amino-2-méthoxyphényl)-N-propylamino]thiazole est mis en solution dans 3,5 ml de dichlorométhane. On ajoute 0,4 ml de triéthylamine puis 0,14 ml de bromure d'acétyle. Après 1 heure à température ambiante, le mélange réactionnel est dilué au

dichlorométhane. La phase organique est lavée à l'eau puis séchée sur sulfate de sodium. Le résidu d'évaporation est purifié sur gel de silice, éluant cyclohexane/acétate d'éthyle 1/1.

Le produit se solidifie dans le pentane ; R = 71 % ; F = 171°C.

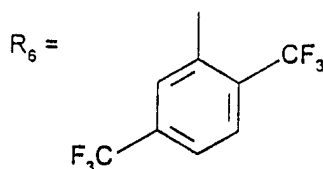
5

EXEMPLE 17 (

4-(2,4,6-Trichlorophényl)-5-méthyl-2-[N-(2, 5-ditrifluorométhylphényl)-N-propylamino]thiazole

10

(I) : R₁ = Cl ; R₂ = Cl ; R₃ = Cl ; R₄ = CH₃ ; R₅ = -CH₂CH₂CH₃



15

Etape 1 : en procédant selon l'EXEMPLE 2, en utilisant le 2-bromo-1-(2,4,6-trichlorophényl)éthan-1-one (*Composé 3-1*) et la N-(2,5-ditrifluorométhylphényl)-N-propylthiourée, on obtient le 4-(2,4,6-trichlorophényl)-2-[N-(2,5-ditrifluorométhylphényl)-N-propylamino]thiazole ; R = 33 %.

20

RMN ¹H (CDCl₃) : 0,87(*t*,3H, J = 3,8) ; 1,77(*sext.*, 2H, J = 3,8, J = 7,8) ; 3,88 (*m*, 2H) ; 6,51(*s*,1H) ; 7,36(*s*,2H).

Etape 2 : le produit obtenu précédemment est mis en solution dans 50 ml de dichlorométhane. On ajoute 0,3 ml de triéthylamine suivi de 0,11 ml de brome. Le mélange est agité pendant 8 heures, une solution de thiosulfate de sodium est ajoutée. La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées, lavées à l'eau, séchées sur sulfate de sodium. Le résidu d'évaporation est purifié sur silice, éluant dichlorométhane/cyclohexane 1/2.

25

RMN ¹H (CDCl₃) : 0,92(*t*,3H, J = 3,7) ; 1,73 (*sext.*, 2H, J = 3,7, J = 7,7) ; 3,71(*m*,2H) ; 7,38(*s*,2H) ; 7,72(*s*,1H) ; 7,80(*d*,1H, J = 4,2) ; 7,96 (*d*,1H, J = 4,2).

30

Etape 3 : le produit issu de l'étape 2 (1,05 g) est mis en solution dans 40 ml de tétrahydrofurane. A - 70°C, sous atmosphère inerte, 1,6 ml de butyllithium (1,6 M dans l'hexane) est ajouté. Après 20 minutes, on ajoute 0,7 ml d'iodure de méthyl (6 équivalents). Le mélange revenu progressivement à température ambiante, est agité pendant 3 heures. Le mélange est alors hydrolysé à froid. La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane, les phases organiques sont rassemblées, séchées

35

sur sulfate de sodium. Le résidu d'évaporation est purifié sur gel de silice, éluant dichlorométhane/cyclohexane 1/2. Le produit est obtenu sous forme de poudre ;
F = 88°C.

5

En procédant selon les EXEMPLES 1 à 17, ci-dessus, on prépare de la même façon les EXEMPLES 18 à 75 décrits dans le TABLEAU I ci-après :

10

15

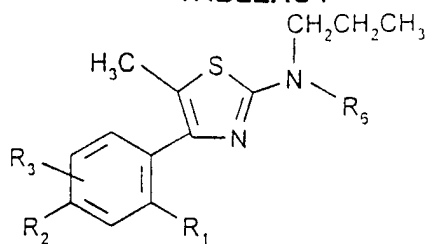
20

25

30

35

TABLEAU I



(I)

10

Numéro Exemple	R ₁	R ₂	R ₃	R ₆	Voie	F ; °C sel
18	Cl	OCH ₃	H		B	58 HCl
19	Cl	OCH ₃	H		B	69 HCl
20	Cl	OCH ₃	H		B	83 base
21	Cl	OCH ₃	H		A	172 HCl
22	Cl	OCH ₃	H		B	85 base
23	Cl	OCH ₃	H		B	45 base

15

20

25

30

TABLEAU I (Suite 1)

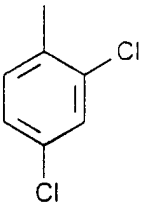
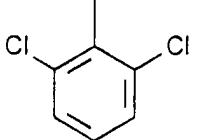
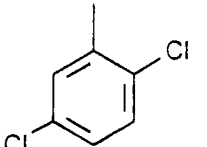
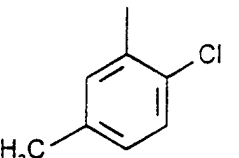
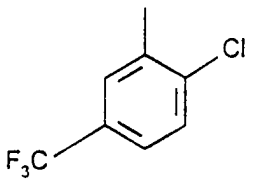
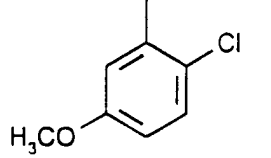
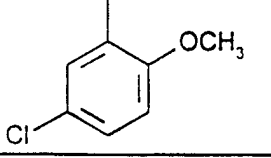
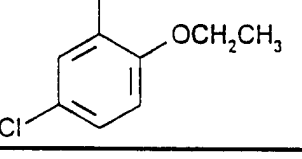
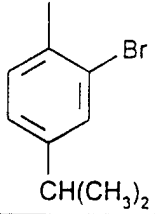
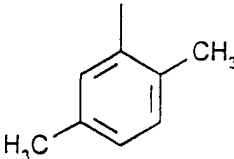
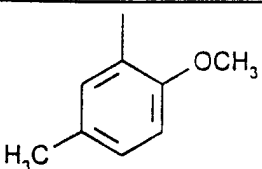
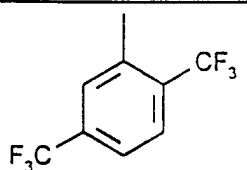
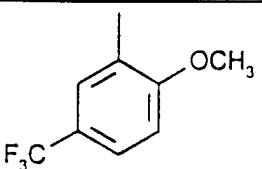
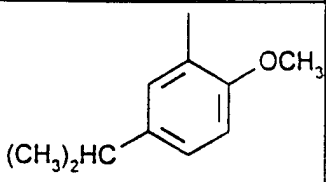
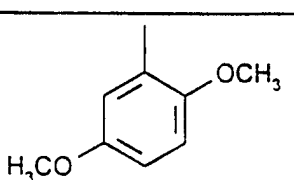
	Numéro Exemple	R ₁	R ₂	R ₃	R ₆	Voie	F ; °C sel
5	24	Cl	OCH ₃	H		B	105 HCl
10	25	Cl	OCH ₃	H		B	98 base
15	26	Cl	OCH ₃	H		B	68 HCl
20	27	Cl	OCH ₃	H		B	170 HCl
25	28	Cl	OCH ₃	H		B	60 HCl
30	29	Cl	OCH ₃	H		B	172 HCl
35	30	Cl	OCH ₃	H		B	65 HCl
	31	Cl	OCH ₃	H		B	109 HCl

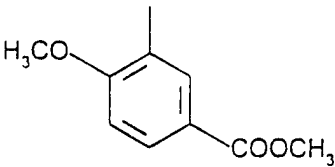
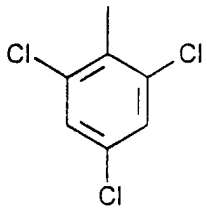
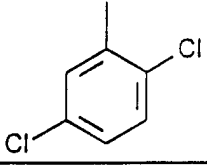
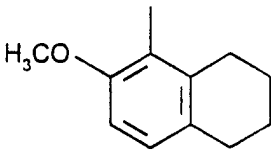
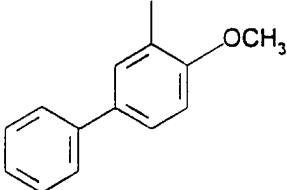
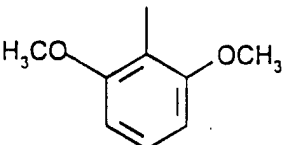
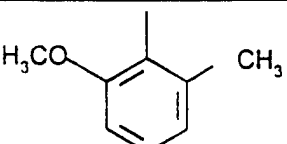
TABLEAU I (Suite 2)

	Numéro Exemple	R ₁	R ₂	R ₃	R ₆	Voie	F ; °C sel
5	32	Cl	OCH ₃	H		A	90 HCl
10	33	Cl	OCH ₃	H		B	47 sulfonate
15	34	Cl	OCH ₃	H		B	RMN ⁽¹⁾ huile
20	35	Cl	OCH ₃	H		B	RMN ⁽²⁾ huile
25	36	Cl	OCH ₃	H		B	94 HCl
30	37	Cl	OCH ₃	H		A	98 HCl
35	38	Cl	OCH ₃	H		B	68 HCl

⁽¹⁾: ¹H RMN (CDCl₃) : 0,89(*t*,3H) ; 1,59(*m*,2H) ; 2,09(*s*,3H) ; 2,30(*s*,3H) ; 3,80(*m* ; 8H) ;
6,79-7,37(*m*,6H) ;

⁽²⁾: ¹H RMN (CDCl₃) : 0,90 (*t*, 3H) ; 1,77 (*m*, 2H) ; 2,09 (*s*, 3H) ; 3,79 (*m*, 5H) ; 6,79-7,94 (*m*, 6H) ;

TABLEAU I (Suite 3)

	Numéro Exemple	R ₁	R ₂	R ₃	R ₆	Voie	F ; °C sel
5	39	Cl	OCH ₃	H		B	82 HCl
10	40	Cl	OCH ₃	H		B	60 base
15	41	Cl	Cl	H		B	85 base
20	42	Cl	OCH ₃	H		A	91 HCl
25	43	Cl	OCH ₃	H		B	71 base
30	44	Cl	OCH ₃	H		B	120 base
35	45	Cl	OCH ₃	H		B	203 HCl

35

TABLEAU I (Suite 4)

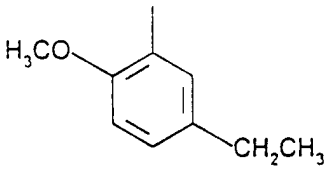
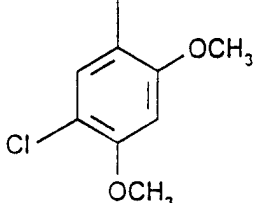
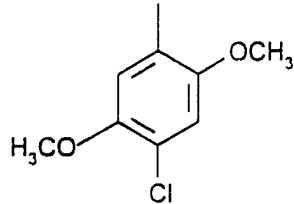
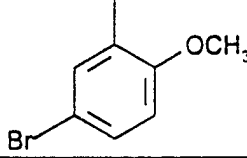
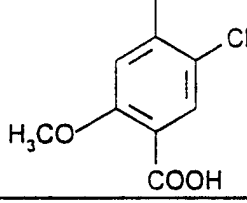
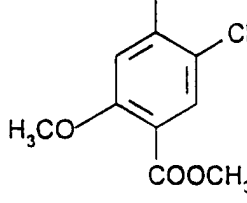
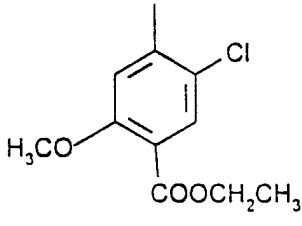
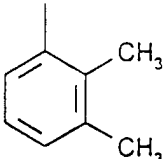
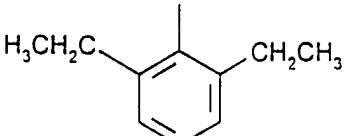
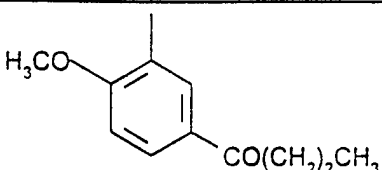
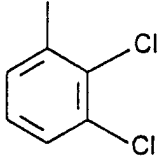
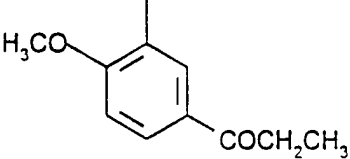
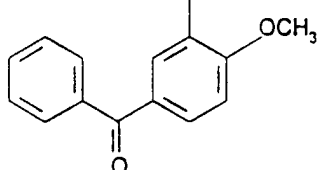
	Numéro Exemple	R ₁	R ₂	R ₃	R ₆	Voie	F ; °C sel
5	46	Cl	OCH ₃	H		B	109 HCl
10	47	Cl	OCH ₃	H		B	61 base
15	48	Cl	OCH ₃	H		B	71 base
20	49	Cl	OCH ₃	H		B	85 base
25	50	Cl	OCH ₃	H		B	180 base
30	51	Cl	OCH ₃	H		B	78 HCl
35	52	Cl	OCH ₃	H		B	62 HCl

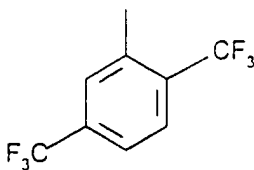
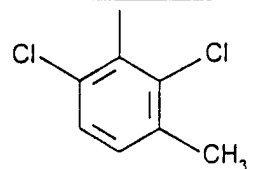
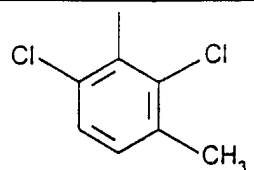
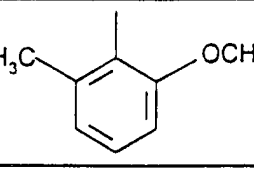
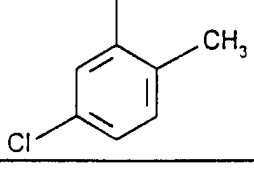
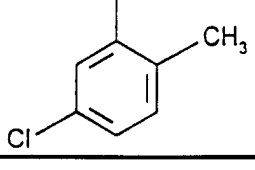
TABLEAU I (Suite 5)

Numéro Exemple	R ₁	R ₂	R ₃	R ₆	Voie	F ; °C sel
53	Cl	OCH ₃	H		A	96 HCl
54	Cl	OCH ₃	H		A	180 HCl
55	Cl	OCH ₃	H		B	80 HCl
56	Cl	OCH ₃	H		A	80 base
57	Cl	OCH ₃	H		B	65 HCl
58	Cl	OCH ₃	H		B	53 base

30

35

TABLEAU I (Suite 6)

	Numéro Exemple	R ₁	R ₂	R ₃	R ₆	Voie	F ; °C sel
5	59	Cl	Cl	H		B	RMN ¹ H ⁽³⁾ huile
10	60	Cl	OCH ₃	H		A	158 HCl
15	61	Cl	Cl	H		A	77 base
20	62	Cl	Cl	H		B	79 base
25	63	Cl	Cl	H		A	59 HCl
30	64	CF ₃	Cl	H		A	RMN ¹ H ⁽⁴⁾ huile

⁽³⁾: RMN¹H(CDCI₃) : 0,91(*t*,3H) ; 1,75(*m*,2H) ; 2,09(*s*,3H) ; 3,73(*m*,2H) ; 7,22-7,35(*m*,2H) ; 7,44(*d*,1H) ; 7,67-7,74(*m*,2H) ; 7,90-7,95(*m*,1H)

⁽⁴⁾: RMN¹H(CDCI₃) : 0,92(*t*,3H) ; 1,66(*m*,2H) ; 2,08(*s*,3H) ; 2,25(*s*,3H) ; 3,75(*m*,2H) ; 7,25-7,28(*m*,3H) ; 7,55(*m*,2H) ; 7,70(*m*,1H).

35

TABLEAU I (Suite 7)

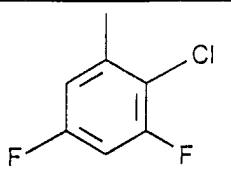
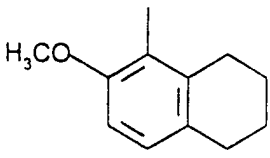
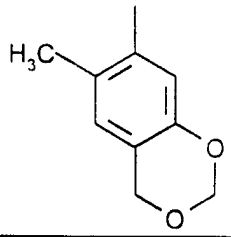
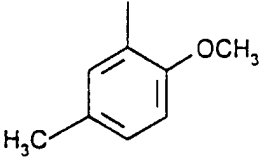
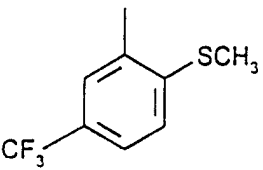
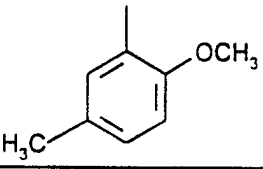
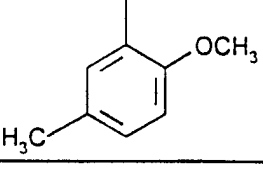
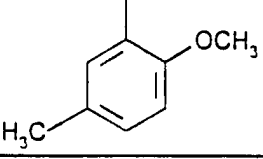
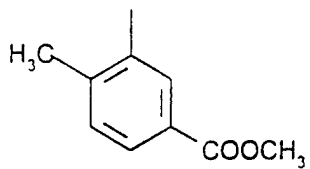
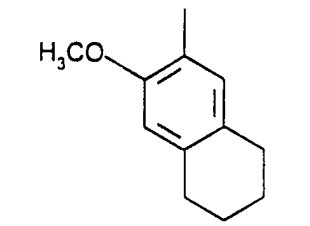
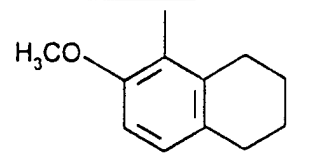
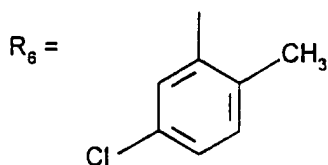
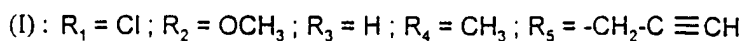
	Numéro Exemple	R ₁	R ₂	R ₃	R ₆	Voie	F ; °C sel
5	65	Cl	OCH ₃	H		A	56 HCl
10	66	Cl	Cl	5-Cl		A	101 HCl
15	67	Cl	Cl	5-Cl		A	96 HCl
20	68	Cl	OCH ₃	5-CH ₃		B	104 base
25	69	Cl	OCH ₃	H		B	69 HCl
30	70	Cl	Cl	5-CH ₃		B	76 HCl
35	71	Cl	CH ₃	5-CH ₃		B	79 HCl
35	72	Cl	Cl	H		B	166 HCl

TABLEAU I (Suite 8)

Numéro Exemple	R ₁	R ₂	R ₃	R ₆	Voie	F ; °C sel
5 73	Cl	OCH ₃	H		B	77 HCl
10 74	Cl	OCH ₃	H		A	96 HCl
15 75	Cl	Cl	5-Cl		A	82 HCl

EXEMPLE 76

Bromhydrate de 4-(2-chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(5-chloro-2-méthylphényl)-N-prop-2-ynylamino]thiazole



Etape 1 : En procédant selon l'EXEMPLE 11 mais en utilisant de l'iodure de prop-2-ynyle à l'étape 2, on obtient le 4-(2-chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(5-chloro-2-méthylphényl)amino]thiazole

Etape 2 : A 0°C, sous argon, 1,3 g du produit obtenu à l'étape 1 sont mis en solution dans 10 ml de diméthylformamide. On additionne 0,2 g d'hydrure de sodium (50 % dans l'huile). Après un quart d'heure, 0,8 ml d'une solution à 80 % de bromure de propargyle dans le toluène est ajoutée lentement. On agite le mélange réactionnel. Le mélange réactionnel est dilué avec de l'acétate d'éthyle et on l'hydrolyse.

La phase organique est lavée 3 fois à l'eau, puis séchée sur le sulfate de sodium. Après évaporation, le produit est purifié sur gel de silice, éluant cyclohexane, mélange dichlorométhane/acétate d'éthyle 80/20 (v/v). Le bromhydrate est obtenu, en ajoutant le produit obtenu précédemment en solution dans du dichlorométhane à une solution 0,2-M d'acide bromhydrique dans l'isopropanol. Après évaporation, obtention d'une poudre blanche ; F = 101°C.

15

20

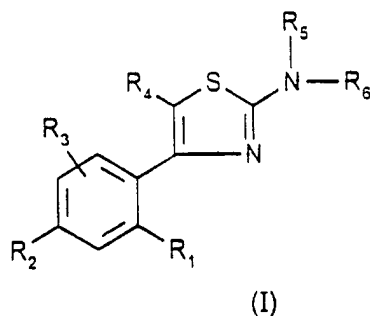
25

30

35

REVENDEICATIONS

1. Composé de formule :



dans laquelle :

- R_1 et R_2 identiques ou différents représentent chacun indépendamment un atome d'halogène ; un (C₁-C₅)hydroxyalkyle ; un (C₁-C₅) alkyle ; un aralkyle dans lequel la partie aryle est en (C₆-C₈) et la partie alkyle en (C₁-C₄) ; un (C₁-C₅)alcoxy ; un groupe trifluorométhyle ; un groupe nitro ; un groupe nitrile ; un groupe -SR dans lequel R représente l'hydrogène, un (C₁-C₅)alkyle ou un aralkyle dans lequel la partie aryle est en (C₆-C₈) et la partie alkyle en (C₁-C₄) ; un groupe -S-CO-R dans lequel R représente un radical (C₁-C₅)alkyle ou un aralkyle dans lequel la partie aryle est en (C₆-C₈) et la partie alkyle est en (C₁-C₄) ; un groupe -COORa dans lequel Ra représente l'hydrogène ou un (C₁-C₅)alkyle ; un groupe -CONRaRb avec Ra et Rb tels que définis ci-dessus pour Ra ; un groupe -NRaRb avec Ra et Rb tels que définis précédemment pour Ra ; un groupe -CONRcRd ou -NRcRd dans lesquels Rc et Rd constituent avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un hétérocycle de 5 à 7 chaînons ; ou un groupe -NHCO-NRaRb avec Ra et Rb tels que définis ci-dessus pour Ra ;

- R_3 représente l'hydrogène ou est tel que défini ci-dessus pour R_1 et R_2 ;

- R_4 représente un (C₁-C₅)alkyle ; un groupe hydroxyméthyle ; un groupe formyle ; ou un atome d'halogène ;

- R_5 représente un (C₁-C₅)alkyle ; un groupe cycloalkylalkyle dans lequel le cycloalkyle est en (C₃-C₇) et l'alkyle en (C₁-C₅) ; un alcényle de 3 à 6 atomes de carbone ; un (C₁-C₅) hydroxyalkyle ; un groupe alkylcarbonyloxyalkyle dans lequel les alkyles sont en (C₁-C₅) ; ou un groupe alcynyle de 3 à 6 atomes de carbone ;

- R_6 représente un phényle substitué par un ou plusieurs substituants Z tel que défini ci-dessous; un groupe hétéroaromatique monocyclique en C₅-C₇ substitué par un ou plusieurs radicaux Z tels que définis ci-dessous; ou un groupe bicyclique en C₉-C₁₀ constitué d'un monocycle aromatique comportant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, N et S, condensé à un groupe cycloalkyle comportant

éventuellement dans le cycle un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, N et S, lequel groupe bicyclique est substitué par un ou plusieurs substituants Z tels que définis ci-dessous et lequel est relié à l'azote par le cycle à caractère aromatique, étant entendu que R₅ ne représente pas un indane substitué et que le substituant Z

5 représente un radical choisi parmi : un atome d'halogène, un groupe nitro, un groupe hydroxy, un groupe trifluorométhyle, un (C₁-C₅)alkyle, un (C₁-C₅)thioalkyle, un groupe -NRaRb avec Ra et Rb tels que définis précédemment pour Ra, un (C₁-C₅)hydroxyalkyle, un (C₁-C₅)alcoxy, un groupe trifluorométhoxy, un alcoxyalkyle dans lequel les alkyles sont en (C₁-C₅), un groupe -COORa avec Ra tel que défini

10 précédemment, un groupe -CONRaRb avec Ra et Rb tels que définis précédemment pour Ra, un carboxyl(C₁-C₅)alkyle, un alcoxycarbonylalkyle dans lequel les alkyles sont en (C₁-C₅), un (C₁-C₅)alkylcarbonyl, un alkylcarbonylalkyle dans lequel les alkyles sont en (C₁-C₅), un groupe morpholinocarbonyl ou morpholinocarbonyl(C₁-C₅)alkyle, ou un groupe -NRaCOORb avec Ra et Rb tels que définis précédemment,

15 un groupe -NHCORc dans lequel Rc représente un (C₁-C₆)alkyle, un cycloalkylcarbonyl dans lequel le cycloalkyle est en (C₃-C₆), un cycloalkylalkylcarbonyl dans lequel le cycloalkyle est en (C₃-C₆) et l'alkyle en (C₁-C₃), un benzoyl, un phényle non substitué ou substitué par un (C₁-C₅)alkyle, par un (C₁-C₅)alcoxy, par un atome d'halogène, par un groupe nitro, par un groupe hydroxy ou par un groupe trifluorométhyle;

20

leurs stéréoisomères, leurs sels d'addition, leurs hydrates et/ou leurs solvates.

2. Composé de formule (I), selon la revendication 1, dans laquelle R₅ représente un

25 groupe phényle ou tétrahydronaphtyle substitué par un ou plusieurs substituants Z tels que définis pour (I), R₁, R₂, R₃, R₄ et R₅ étant également tels que définis pour (I), un de leurs stéréoisomères, un de leurs sels, un de leurs hydrates et/ou un de leurs solvates.

3. Composé de formule (I), selon les revendications 1 et 2, dans laquelle R₄

30 représente un méthyle, R₁, R₂, R₃ et R₅ étant tels que définis pour (I), un de leurs stéréoisomères, un de leurs hydrates et/ou un de leurs solvates.

4. Composé de formule (I) selon la revendication 3, dans laquelle R₁ et/ou R₂

35 représente un halogène, un trifluorométhyle, un (C₁-C₅)alkyle ou un (C₁-C₅)alcoxy, R₄ représente un méthyle, R₅ représente un phényle au moins substitué en position 2 par un substituant Z tel que défini pour (I), R₃ et R₅ sont tels que définis pour (I), un

de leurs stéréoisomères, un de leurs sels, un de leurs hydrates et/ou un de leurs solvates.

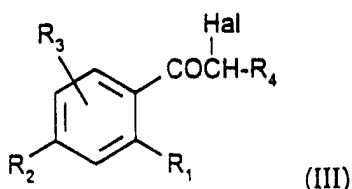
5. Composés de formule :

- 5 . 4-(2-Chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(5-éthoxycarbonyl-2-méthoxyphényl)-N-propylamino]thiazole
- . 4-(2-Chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(5-chloro-2-méthylphényl)-N-propylamino]thiazole
- 10 . 4-(2-Chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(2-trifluorométhylphényl)-N-propylamino]thiazole
- . 4-(2-Chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(2-méthoxyphényl)-N-propylamino]thiazole
- . 4-(2-Chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(2,6-dichlorophényl)-N-propylamino]thiazole
- 15 . 4-(2-Chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(2,5-dichlorophényl)-N-propylamino]thiazole
- . 4-(2-Chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(2-chloro-5-méthylphényl)-N-propylamino]thiazole
- . 4-(2-Chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(2-chloro-5-trifluorométhylphényl)-N-propylamino]thiazole
- 20 . 4-(2-Chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(2-chloro-5-méthoxyphényl)-N-propylamino]thiazole
- . 4-(2-Chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(5-chloro-2-méthoxyphényl)-N-propylamino]thiazole
- 25 . 4-(2-Chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(5-chloro-2-éthoxyphényl)-N-propylamino]thiazole
- . 4-(2-Chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(2-méthoxy-5-méthylphényl)-N-propylamino]thiazole
- . 4-(2-Chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(2,5-diméthylphényl)-N-propylamino]thiazole
- 30 . 4-(2-Chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(2,5-ditrifluorométhylphényl)-N-propylamino]thiazole
- . 4-(2-Chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(2-méthoxy-5-trifluorométhylphényl)-N-propylamino]thiazole
- 35 . 4-(2-Chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(2,5-diméthoxyphényl)-N-propylamino]thiazole

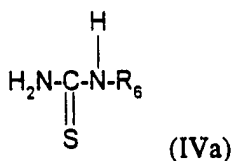
- . 4-(2-Chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(2-méthoxy-5-méthoxycarbonyl-phényl)-N-propylamino]thiazole
- . 4-(2,4-Dichlorophényl)-5-méthyl-2-[N-(2,5-dichlorophényl)-N-propylamino]thiazole
- 5 . 4-(2-Chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(5-acétyl-2-méthoxyphényl)-N-propylamino]thiazole
- . 4-(2-Chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(2-(méthoxy)-5-(phényl)phényl)-N-propylamino]thiazole
- . 4-(2-Chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(2,6-diméthoxyphényl)-N-propylamino]thiazole
- 10 . 4-(2-Chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(2-méthoxy-6-méthylphényl)-N-propylamino]thiazole
- . 4-(2,4-dichlorophényl)-5-méthyl-2-[N-(2-méthoxy-6-méthylphényl)-N-propylamino]thiazole
- . 4-(2-Chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(5-éthyl-2-méthoxyphényl)-N-propylamino]thiazole
- 15 . 4-(2-Chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(5-bromo-2-méthoxyphényl)-N-propylamino]thiazole
- . 4-(2-Chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(2-méthoxy-5-o-tolylphényl)-N-propylamino]thiazole
- 20 . 4-(2,4,6-Trichlorophényl)-5-méthyl-2-[N-(2,5-ditri fluorométhylphényl)-N-propylamino]thiazole
- . 4-(2,4-Dichlorophényl)-5-méthyl-2-[N-(2,5-ditri fluorométhylphényl)-N-propylamino]thiazole
- . 4-(2-Chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(2-méthoxy-5-nitrophényl)-N-propylamino]thiazole
- 25 . 4-(2,4-Dichlorophényl)-5-méthyl-2-[N-(2,6-dichloro-5-méthylphényl)-N-propylamino]thiazole
- . 4-(2,4-Dichlorophényl)-5-méthyl-2-[N-(2-méthoxy-6-méthylphényl)-N-propylamino]thiazole
- 30 . 4-(2,4-Dichlorophényl)-5-méthyl-2-[N-(5-chloro-2-méthylphényl)-N-propylamino]thiazole
- . 4-(4-Chloro-2-trifluorométhylphényl)-5-méthyl-2-[N-(5-chloro-2-méthylphényl)-N-propylamino]thiazole
- . 4-(2-Chloro-4-méthoxy-5-méthylphényl)-5-méthyl-2-[N-(2-méthoxy-5-méthylphényl)-N-propylamino]thiazole
- 35 . 4-(2-Chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(2-méthylthio-5-trifluorométhylphényl)-N-propylamino]thiazole

- . 4-(2,4-Dichloro-5-méthylphényl)-5-méthyl-2-[N-(2-méthoxy-5-méthylphényl)-N-propylamino]thiazole
- . 4-(2-Dichloro-4,5-diméthylphényl)-5-méthyl-2-[N-(2-méthoxy-5-méthylphényl)-N-propylamino]thiazole
- 5 . 4-(2-Chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(2-méthoxy-5-méthoxycarbonylphényl)-N-propylamino]thiazole
- . 4-(2-Chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(5-chloro-2-méthylphényl)-N-prop-2-ynylamino]thiazole
- 10 un de leurs stéréoisomères, un de leurs sels, un de leurs hydrates et/ou un de leurs solvates.

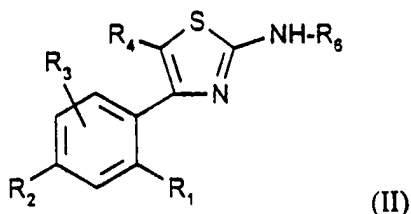
6. Procédé de préparation des composés de formule (I), selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé alphahalogéné de formule (III)



20 dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et R_4 sont tels que définis pour (I) et Hal représente un atome d'halogène de préférence de brome ou de chlore soit avec une thiourée (VOIE A) de formule :

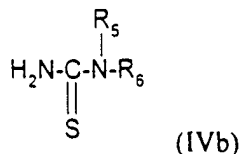


30 dans laquelle R_6 est tel que défini pour (I) pour obtenir un composé de formule (II)



35 dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 et R_6 sont tels que définis pour (I) pour le soumettre ensuite à une réaction d'alkylation pour fournir le composé (I),

soit avec une thiourée (VOIE B) de formule



dans laquelle R_5 et R_6 sont tels que définis pour (I) pour conduire directement au composé (I),

et le cas échéant, les composés de formule (I) ainsi obtenus sont ensuite éventuellement séparés en leurs stéréoisomères possibles et/ou salifiés pour former les sels correspondants.

7. Utilisation des composés de formule (I), selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 pour la préparation d'un médicament utilisable dans le traitement des maladies nécessitant une modulation de l'action du facteur de libération de l'hormone corticotrope.

8. Composition pharmaceutique contenant comme principe actif au moins un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, sous forme de base ou sous forme de sel avec un acide minéral ou organique pharmaceutiquement acceptable, en association ou en mélange avec un excipient inerte, non toxique pharmaceutiquement acceptable.

9. Composition pharmaceutique selon la revendication 10, sous forme d'unités de dosage, dans laquelle le principe actif est mélangé à au moins un excipient pharmaceutique.

10. Composition selon la revendication 11 dans laquelle chaque unité de dosage contient de 0,5 à 800 mg de principe actif.

11. Composition selon la revendication 12 dans laquelle chaque unité de dosage contient de 0,5 à 200 mg de principe actif.

12. Composition pharmaceutique contenant un composé selon les revendications 1 à 7 en association avec un autre principe actif anxiolytique, antidépresseur ou anorexigène.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 97/01788

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 C07D277/42 C07D417/12 A61K31/425

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 659 747 A (SANOFI) 28 June 1995 cited in the application see claims	1-4,7-12
A	---	
A	EP 0 576 350 A (ELF SANOFI) 29 December 1993 cited in the application see claims	1-4,7-12
A	---	
A	WO 91 09857 A (SANOFI) 11 July 1991 cited in the application see claims	1-4,7-12
A	---	
A	EP 0 283 390 A (SANOFI SA) 21 September 1988 cited in the application see claims	1-4,7-12

	-/--	

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

16 December 1997

29/12/1997

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Henry, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/FR 97/01788

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 94 01423 A (NIPPON SODA CO .,LTD) 20 January 1994 cited in the application abstract	1-4
P,X	WO 97 00868 A (SANOFI) 9 January 1997 see claims	1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No PCT/FR 97/01788
--

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0659747 A	28-06-95	FR 2714059 A	23-06-95
		AU 8163294 A	29-06-95
		CA 2138638 A	22-06-95
		CN 1127252 A	24-07-96
		CZ 9403230 A	12-07-95
		FI 945975 A	22-06-95
		HU 71103 A	28-11-95
		JP 7224051 A	22-08-95
		NO 944946 A	22-06-95
		NZ 270229 A	26-04-96
		PL 306402 A	26-06-95
		US 5602132 A	11-02-97
		ZA 9410196 A	21-06-96
EP 0576350 A	29-12-93	FR 2692893 A	31-12-93
		AT 159721 T	15-11-97
		AU 4139993 A	06-01-94
		BR 9302643 A	11-01-94
		CA 2099062 A	25-12-93
		CN 1085898 A	27-04-94
		CZ 9301252 A	19-01-94
		DE 69314855 D	04-12-97
		HU 66384 A	28-11-94
		IL 106088 A	30-09-97
		JP 6056809 A	01-03-94
		MX 9303770 A	31-05-94
		NO 932319 A	27-12-93
		NZ 247949 A	26-10-94
		PL 299445 A	24-01-94
SI 9300337 A	31-03-94		
US 5464847 A	07-11-95		
WO 9109857 A	11-07-91	FR 2656610 A	05-07-91
		AT 119160 T	15-03-95
		AU 627103 B	13-08-92
		AU 7055591 A	24-07-91
		CA 2046883 A	30-06-91
		CN 1053064 A, B	17-07-91
		CZ 9006277 A	17-01-96
		DE 69017443 D	06-04-95

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

In^t onal Application No
PCT/FR 97/01788

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9109857 A		DE 69017443 T	12-10-95
		EP 0462264 A	27-12-91
		ES 2069276 T	01-05-95
		FI 95380 B	13-10-95
		HU 213230 B	28-03-97
		IE 67322 B	20-03-96
		IL 96811 A	15-03-95
		JP 4504863 T	27-08-92
		MX 9203019 A	01-08-92
		NO 179975 B	14-10-96
		PL 167101 B	31-07-95
		RU 2049784 C	10-12-95
		US 5470855 A	28-11-95
EP 0283390 A	21-09-88	FR 2612187 A	16-09-88
		AU 612350 B	11-07-91
		AU 1266288 A	15-09-88
		DE 3878708 A	08-04-93
		DK 128688 A	13-09-88
		ES 2053778 T	01-08-94
		IE 60173 B	15-06-94
		JP 63243080 A	07-10-88
		OA 8871 A	31-10-89
		PH 25389 A	03-06-91
		SU 1604157 A	30-10-90
		US 5378706 A	03-01-95
		US 5232921 A	03-08-93
ZA 8801764 A	31-08-88		
WO 9401423 A	20-01-94	JP 6073032 A	15-03-94
WO 9700868 A	09-01-97	FR 2735777 A	27-12-96
		AU 6362796 A	22-01-97

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Der Internationale No
PC1/FR 97/01788

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE CIB 6 C07D277/42 C07D417/12 A61K31/425		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 6 C07D		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP 0 659 747 A (SANOFI) 28 juin 1995 cité dans la demande voir revendications ---	1-4,7-12
A	EP 0 576 350 A (ELF SANOFI) 29 décembre 1993 cité dans la demande voir revendications ---	1-4,7-12
A	WO 91 09857 A (SANOFI) 11 juillet 1991 cité dans la demande voir revendications ---	1-4,7-12
A	EP 0 283 390 A (SANOFI SA) 21 septembre 1988 cité dans la demande voir revendications ---	1-4,7-12
	-/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents <input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe		
° Catégories spéciales de documents cités:		
"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée		"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier "&" document qui fait partie de la même famille de brevets
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée 16 décembre 1997		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 29/12/1997
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé Henry, J

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Der : Internationale No
PCI/FR 97/01788

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 94 01423 A (NIPPON SODA CO .,LTD) 20 janvier 1994 cité dans la demande *résumé*	1-4
P,X	WO 97 00868 A (SANOFI) 9 janvier 1997 voir revendications	1-12

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs à membres de familles de brevets

Der Internationale No

PCT/FR 97/01788

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0659747 A	28-06-95	FR 2714059 A	23-06-95
		AU 8163294 A	29-06-95
		CA 2138638 A	22-06-95
		CN 1127252 A	24-07-96
		CZ 9403230 A	12-07-95
		FI 945975 A	22-06-95
		HU 71103 A	28-11-95
		JP 7224051 A	22-08-95
		NO 944946 A	22-06-95
		NZ 270229 A	26-04-96
		PL 306402 A	26-06-95
		US 5602132 A	11-02-97
		ZA 9410196 A	21-06-96
		EP 0576350 A	29-12-93
AT 159721 T	15-11-97		
AU 4139993 A	06-01-94		
BR 9302643 A	11-01-94		
CA 2099062 A	25-12-93		
CN 1085898 A	27-04-94		
CZ 9301252 A	19-01-94		
DE 69314855 D	04-12-97		
HU 66384 A	28-11-94		
IL 106088 A	30-09-97		
JP 6056809 A	01-03-94		
MX 9303770 A	31-05-94		
NO 932319 A	27-12-93		
NZ 247949 A	26-10-94		
PL 299445 A	24-01-94		
SI 9300337 A	31-03-94		
US 5464847 A	07-11-95		
WO 9109857 A	11-07-91	FR 2656610 A	05-07-91
		AT 119160 T	15-03-95
		AU 627103 B	13-08-92
		AU 7055591 A	24-07-91
		CA 2046883 A	30-06-91
		CN 1053064 A, B	17-07-91
		CZ 9006277 A	17-01-96
		DE 69017443 D	06-04-95

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Der. Internationale No

PCI/FR 97/01788

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9109857 A		DE 69017443 T	12-10-95
		EP 0462264 A	27-12-91
		ES 2069276 T	01-05-95
		FI 95380 B	13-10-95
		HU 213230 B	28-03-97
		IE 67322 B	20-03-96
		IL 96811 A	15-03-95
		JP 4504863 T	27-08-92
		MX 9203019 A	01-08-92
		NO 179975 B	14-10-96
		PL 167101 B	31-07-95
		RU 2049784 C	10-12-95
		US 5470855 A	28-11-95
EP 0283390 A	21-09-88	FR 2612187 A	16-09-88
		AU 612350 B	11-07-91
		AU 1266288 A	15-09-88
		DE 3878708 A	08-04-93
		DK 128688 A	13-09-88
		ES 2053778 T	01-08-94
		IE 60173 B	15-06-94
		JP 63243080 A	07-10-88
		OA 8871 A	31-10-89
		PH 25389 A	03-06-91
		SU 1604157 A	30-10-90
		US 5378706 A	03-01-95
		US 5232921 A	03-08-93
ZA 8801764 A	31-08-88		
WO 9401423 A	20-01-94	JP 6073032 A	15-03-94
WO 9700868 A	09-01-97	FR 2735777 A	27-12-96
		AU 6362796 A	22-01-97