

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 82 15454

(54) Nouveaux dérivés de benzothiazoline utiles comme médicaments et procédé pour leur préparation.

(51) Classification internationale (Int. Cl.³). C 07 D 277/66; A 61 K 31/425; C 07 D 295/08.

(22) Date de dépôt..... 13 septembre 1982.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée : JP, 12 septembre 1981, n° 144148/1981.

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 11 du 18-3-1983.

(71) Déposant : SANTEN PHARMACEUTICAL CO. LTD. — JP.

(72) Invention de : Jun-ichi Iwao, Masayuki Oya et Tadashi Iso.

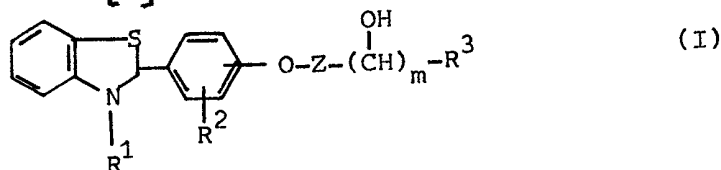
(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Robert Bloch, conseil en brevets d'invention,
39, av. de Friedland, 75008 Paris.

- 1 -

La présente invention concerne de nouveaux dérivés de benzothiazoline utiles comme médicaments et un procédé pour leur préparation.

L'invention concerne des dérivés de benzothiazoline de formule [I] et leurs sels,

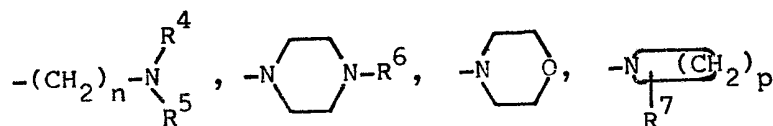


où

R^1 représente un radical alcanoyle inférieur ;

R^2 représente un ou plusieurs atomes d'hydrogène ou un ou plusieurs radicaux alkyle inférieur, alcoxy inférieur, hydroxy, halogéno, nitro, halogénoalkyle inférieur ou sulfamoyle ;

R^3 représente



ou $-COR^8$

R^4 et R^5 qui peuvent être semblables ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur, cycloalkyle ou alkyle inférieur substitué dont le ou les substituants sont choisis parmi les radicaux hydroxy, phényle, pyridyle, pipéridyle ou phénylcarbonyle et ledit noyau phényle peut être resubstitué par un ou plusieurs radicaux alkyle inférieur, hydroxy, halogéno, alcoxy inférieur, nitro, cyano, acétamino et alkylamino inférieur ;

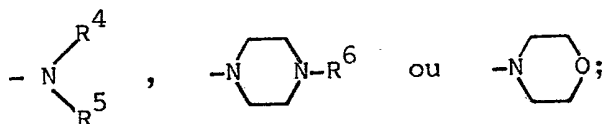
R^6 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle contenant 1 à 8 atomes de carbone, alcanoyle contenant 2 à 8 atomes de carbone, alcénoyle contenant 2 à 8 atomes de carbone ou furylcarbonyle, chacun de ces radicaux alkyle, alcanoyle et alcénoyle pouvant être substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux hydroxy, phényle et phénylcarbonyloxy et ledit noyau phényle pouvant être resubstitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les ra-

- 2 -

dicaux alkyle inférieur, hydroxy, halogéno, alcoxy inférieur, nitro, cyano, acétamino et alkylamino inférieur ;

R^7 représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxy, phénylalkyle inférieur ou benzoyle ;

5 R^8 représente un radical hydroxy, alcoxy inférieur,



Z représente un radical alkylène droit ou ramifié contenant 1 à 6 atomes de carbone ;

m est 0 ou 1 ;

n est 0 ou 1 ;

10 p est 4 ou 5,

où les termes alkyle inférieur, alcoxy inférieur et alcanoyle inférieur désignent des radicaux ayant 1 à 6 atomes de carbone.

Les composés de l'invention sont de nouveaux dérivés
15 de benzothiazoline dont le substituant en position 3 du cycle benzothiazoline est un alcanoyle inférieur et celui en position 2 est un phényle qui est resubstitué par un groupe éther en une position quelconque. Des dérivés de 2-phényl-benzothiazoline ont été mentionnés par H. Breuer et coll. (brevet US n° 3 720 683), H.D. Cossey et coll. (J. Chem. Soc.,
20 1965, 954) et P.J. Palmer et coll. (J. Med. Chem., 14, 248). Le brevet US n° 3 720 683 précité concerne des dérivés de 2-phénylbenzothiazoline dont le noyau phényle est substitué par un alkyle, etc., mais non par un groupe éther et dont les
25 effets pharmacologiques sont anti-inflammatoires et antimicrobiens.

Cossey et coll. et Palmer et coll. ont décrit des dérivés de 2-phénylbenzothiazoline dont le noyau phényle est substitué par un groupe éther mais dont le substituant en
30 position 3 n'est pas un alcanoyle inférieur mais un atome d'hydrogène, un alkyle, un benzyle, etc. et l'effet pharmacologique est antimicrobien.

Les composés de l'invention ne sont pas seulement

- 3 -

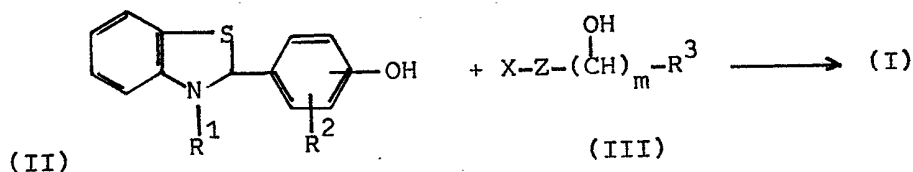
nouveaux par leur structure chimique mais ils se sont également révélés utiles pour le traitement de maladies cardiovasculaires et un tel effet sur les maladies cardiovasculaires n'a pas été observé chez les dérivés connus de benzothiazoline.

Les maladies cardiovasculaires sont l'angine de poitrine, l'arythmie, la thrombose, etc., et on utilise comme agents thérapeutiques des β -bloquants, des inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, des antagonistes du calcium, etc.

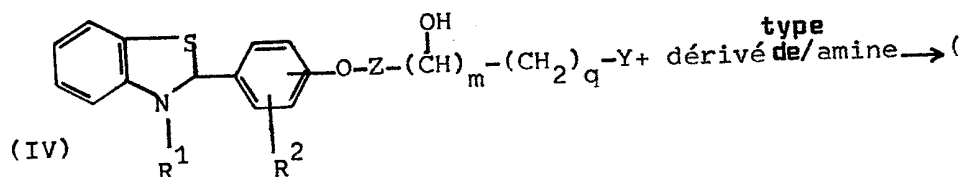
Les tests pharmacologiques ont montré que les composés de l'invention ont un effet supérieur d'antiagrégation plaquettaire et d'antagonisme du calcium, si bien qu'ils sont utiles contre les maladies cardiovasculaires.

Les procédés pour préparer les composés de l'invention sont résumés comme suit.

On effectue la réaction du composé de formule [II] avec le composé de formule [III],



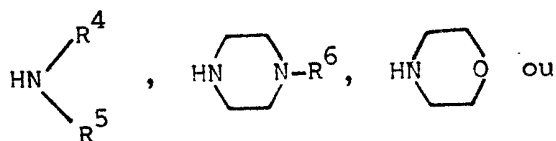
où X est un halogène (il en est de même ci-après) ou la réaction dans l'ordre inverse, c'est-à-dire la réaction du composé de formule [IV] avec le dérivé de type amine,



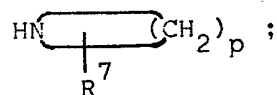
où

Y représente un halogène ou un radical carboxy ou formyle et Y et -OH peuvent être unis pour former un cycle époxy.

Le dérivé de type amine est



- 4 -



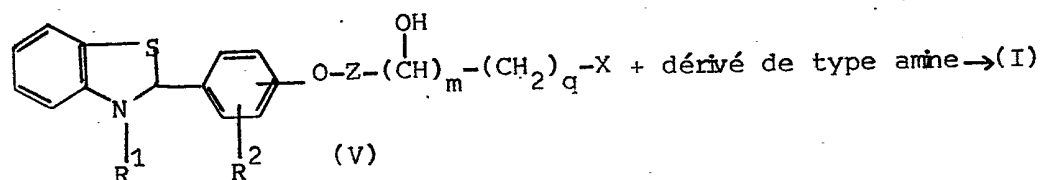
q est 0 ou 1,

et il en est de même ci-après.

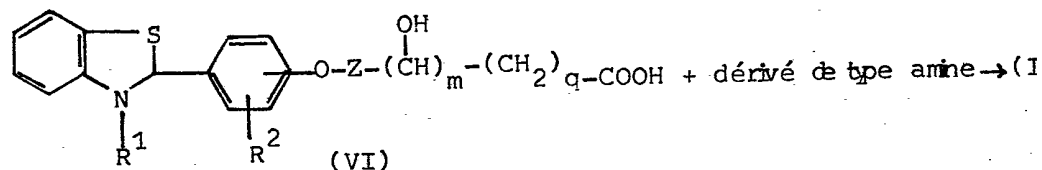
Les procédés sont expliqués en détail comme suit.

- La réaction du dérivé hydroxylé de formule [II] avec l'halogénure de formule [III] ne nécessite pas de conditions particulières et on peut employer les procédés connus généralement utilisés pour la réaction d'un dérivé hydroxylé avec un halogénure, mais de préférence on effectue la réaction dans un solvant organique (par exemple le diméthylformamide) en présence d'une base, par exemple NaH). La réaction du composé de formule [IV] avec le dérivé de type amine se divise en les réactions a)-d) suivantes.

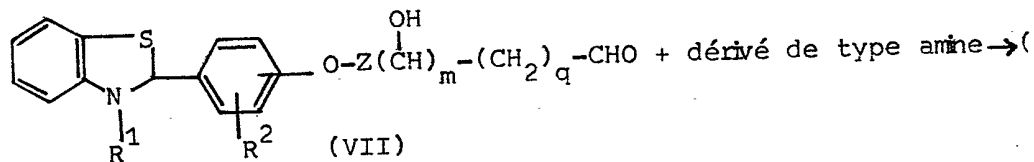
a)



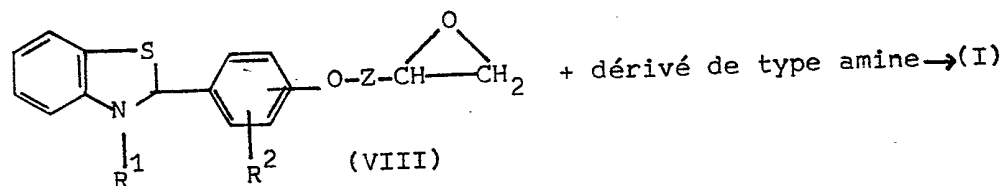
b)



c)



d)



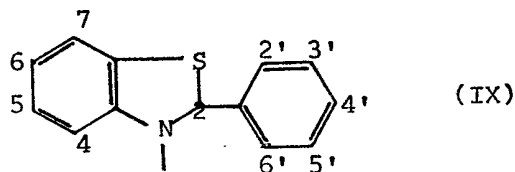
Des conditions particulières sont inutiles dans les réactions précitées. Les procédés que l'on utilise généralement pour une réaction d'un dérivé de type amine avec un halogénure, un dérivé d'acide carboxylique, un dérivé de type aldéhyde ou un dérivé de type époxy peuvent être utilisés.

On peut transformer les composés de l'invention en sels d'acide. Les sels d'acide sont obtenus selon les procédés généraux utilisant des acides minéraux ou des acides organiques. Des exemples de sels acceptables en pharmacie des composés sont les chlorhydrates, sulfates, phosphates, lactates, maléates, fumarates, méthanesulfonates, p-toluènesulfonates, oxalates, etc.

Les composés de formule [I] ont des stéréo-isomères par suite de l'existence d'un ou plusieurs atomes de carbone asymétriques et ces isomères font partie de l'invention.

Des exemples figurent ci-après et les composés de l'invention figurant dans les tableaux I à IX.

Les attributions des spectres de RMN du tableau X correspondent à la numérotation de la formule [IX].



Exemple 1

Chlorhydrate de 3-acétyl-2- [2-(3-tert-butylamino-2-hydroxypropoxy)phényl] benzothiazoline (composé n° 86).

On dissout 1,31 g de 3-acétyl-2- [2-(2,3-époxypropoxy)phényl] benzothiazoline et 4,21 ml de tert-butylamine dans 10 ml d'éthanol et on porte la solution à reflux pendant une heure. Après refroidissement, on ajoute 2 ml d'acide chlorhydrique 2 N dans l'acétate d'éthyle au mélange réactionnel et on concentre la solution sous vide. On ajoute de l'éther au résidu pour produire des cristaux. On recueille les cristaux par filtration pour obtenir 1,3 g (81 %) du composé désiré.

Les propriétés physiques figurent dans le tableau VII

On prépare les composés indiqués dans le tableau VII selon un procédé semblable à celui décrit ci-dessus en utilisant les dérivés de type amine correspondants.

Exemple 2

5 Chlorhydrate de 3-acétyl-2-[2-(3-t-butylamino-2-hydroxypropoxy)phényl] benzothiazoline (composé n° 86).

On dissout 1,64 g de 3-acétyl-2-[2-(2,3-époxypropoxy)phényl] benzothiazoline, 1,82 g de 3-acétyl-2-[2-(3-chloro-2-hydroxypropoxy)phényl] benzothiazoline et 10 ml de
10 tert-butylamine dans 30 ml d'éthanol et on porte la solution à reflux pendant 3 heures. On concentre la solution sous vide et on dissout le résidu dans l'acétate d'éthyle. On lave la solution avec une solution saturée de chlorure de sodium et on sèche sur sulfate de magnésium anhydre. On ajoute de
15 l'acide chlorhydrique 2N dans l'éther à cette solution pour produire des cristaux. On filtre les cristaux pour obtenir 3,5 g (80 %) du composé désiré.

Les constantes physiques des cristaux sont les mêmes que celles du composé obtenu dans l'exemple 1.

20 Exemple 3

3-acétyl-2-[2-(3-diméthylaminopropoxy)phényl] benzothiazoline (composé n° 7).

A une suspension de 0,26 g d'hydrure de sodium dans du diméthylformamide anhydre, on ajoute goutte à goutte sous
25 atmosphère d'azote à la température ordinaire, 1,36 g de 3-acétyl-2-(2-hydroxyphényl)benzothiazoline dissous dans 5ml de diméthylformamide anhydre. Après l'addition, on agite le mélange réactionnel pendant 20 minutes à la température ordinaire. On ajoute à la solution une solution de 0,61 g de
30 chlorure de 3-diméthylaminopropyle dans 10 ml de diméthylformamide anhydre. On agite le mélange réactionnel pendant 2 heures à 80°C et on lave avec de l'hexane normal après refroidissement et on verse dans de l'eau glacée. On extrait l'huile séparée avec de l'acétate d'éthyle. On lave la couche organique avec une solution normale d'hydroxyde de sodium,
35 de l'eau et une solution saturée de chlorure de so-

- 7 -

dium dans l'ordre indiqué et on sèche sur sulfate de magnésium anhydre. On chasse l'acétate d'éthyle sous vide pour obtenir 1,0 g (56 %) du composé désiré.

Les propriétés physiques figurent dans le tableau I.

5 On prépare les composés indiqués dans les tableaux I, II et III selon un procédé semblable à celui décrit ci-dessus en utilisant les dérivés de benzothiazoline et les halogénures d'aminoalkyle substitués correspondants.

Exemple 4

10 Chlorhydrate de 3-acétyl-2- [2-(3-aminopropoxy)phényl] benzothiazoline (composé n° 1).

En remplaçant le chlorure de 3-diméthylaminopropyle par 0,83 g de bromure de 3-aminopropyle dans le mode opératoire de l'exemple 3, on obtient 1,2 g du composé désiré.

15 Les propriétés physiques figurent dans le tableau I.

Exemple 5

Chlorhydrate de 3-acétyl-2- [2-(3-diéthylaminopropoxy)phényl] benzothiazoline (composé n° 10).

20 A une solution de 3,48 g de 3-acétyl-2- [2-(3-chloropropoxy)phényl] benzothiazoline dans 20 ml d'éthanol, on ajoute 10,3 ml de diéthylamine et on porte le mélange à reflux pendant 2 heures. Après avoir chassé sous vide l'éthanol et l'excès de diéthylamine, on ajoute de l'acétate d'éthyle et de l'eau au résidu. On extrait la couche organique
25 avec de l'acide chlorhydrique normal, on alcalinise la couche acide avec une solution normale d'hydroxyde de sodium et on extrait par l'acétate d'éthyle. On lave la couche organique avec une solution saturée de chlorure de sodium et on sèche sur sulfate de magnésium anhydre. On chasse le solvant
30 sous vide et on dissout l'huile obtenue dans le méthanol. On ajoute à la solution de l'acide chlorhydrique dans l'acétate d'éthyle pour obtenir 3,4 g (80 %) du composé désiré.

Les propriétés physiques figurent dans le tableau I.

35 On prépare les composés indiqués dans les tableaux I, II, III et VIII selon un procédé semblable à celui décrit

ci-dessus en utilisant les dérivés de benzothiazoline et les dérivés de type amine correspondants.

Exemple 6

5 Fumarate de 3-acétyl-2-[2-(3-méthylaminopropoxy)phényl] benzothiazoline (composé n° 2).

A une solution de 6,55 g de 3-acétyl-2-[2-(3-oxopropoxy)phényl] benzothiazoline dans 100 ml de méthanol, on ajoute 8,10 g de chlorhydrate de méthylamine et 10,0 g de tamis moléculaire (3 Å), broyé en petits morceaux. On ajoute à la suspension, 1,26 g de cyanoborohydrure de sodium et on agite le mélange pendant 1 heure à la température ordinaire. On ajoute de l'acide chlorhydrique 2 N au mélange réactionnel et on chasse le méthanol sous vide. On lave la couche aqueuse avec de l'acétate d'éthyle, on alcalinise avec une solution 2 N d'hydroxyde de sodium et on extrait par l'acétate d'éthyle. On lave la couche organique avec une solution saturée de chlorure de sodium et on sèche sur sulfate de magnésium anhydre. On chasse le solvant sous vide et on dissout l'huile obtenue dans le méthanol. On ajoute à la solution de l'acide fumarique et de l'acétate d'éthyle pour obtenir 4,9 g (65 %) du composé désiré.

Les propriétés physiques figurent dans le tableau I.

Exemple 7

25 Fumarate de 3-acétyl-2-[2-[5-(N-cyclohexyl-N-méthylamino) pentyloxy]-5-méthoxyphényl] benzothiazoline (composé n° 21).

En remplaçant la 3-acétyl-2-[2-(3-chloropropoxy)phényl] benzothiazoline par 4,50 g de 3-acétyl-2-[2-(5-bromopentyloxy)-5 méthoxyphényl] benzothiazoline et la diéthylamine par 3,40 g de N-méthylcyclohexylamine dans le mode opératoire de l'exemple 5, on obtient 4,2 g (70 %) du composé désiré.

Les propriétés physiques figurent dans le tableau I.

On prépare les composés indiqués dans le tableau I selon un procédé semblable à celui décrit ci-dessus en utilisant les dérivés de benzothiazoline et les dérivés de ty-

pe amine correspondants.

Exemple 8

Fumarate de 3-acétyl-2-[3-[3-(N-cyclohexyl-N-méthylamino)propoxy]-4-hydroxyphényl]benzothiazoline (composé n° 37).

- 5 On agite à 100°C pendant 1 heure, 3,64 g de 3-acétyl 2-[3-(3-chloropropoxy)-4-hydroxyphényl] benzothiazoline et 3,40 g de N-méthylcyclohexylamine. Après refroidissement à la température ordinaire, on dissout le mélange réactionnel dans 50 ml de chloroforme, on lave la solution avec de
10 l'acide chlorhydrique normal, une solution normale d'hydroxyde de sodium et une solution saturée de chlorure de sodium dans l'ordre indiqué et on sèche sur sulfate de magnésium anhydre. On chasse la chloroforme sous vide et on purifie le résidu par chromatographie sur une colonne de gel de silice.
15 On dissout le produit huileux dans 20 ml d'acétate d'éthyle. On ajoute à la solution 0,71 g d'acide fumarique dans 3 ml de méthanol pour obtenir 2,78 g (50 %) du composé désiré.

Les propriétés physiques figurent dans le tableau I.

- On prépare les composés indiqués dans les tableaux
20 II et III selon un procédé semblable à celui décrit ci-dessus en utilisant les dérivés de benzothiazoline et les dérivés de type amine correspondants.

Exemple 9

- 25 Dimaléate de 3-acétyl-2-[2-[2-[4-(3,4-diméthoxyphénéthyl)-1-pipérazinyl]éthoxy]phényl]benzothiazoline (composé n° 57).

- On agite à 110°C pendant une heure 3,34 g de 3-acétyl-2-[2-(2-chloroéthoxy)phényl] benzothiazoline et 5,01 g de 1-(3,4-diméthoxyphénéthyl)pipérazine. Après refroidissement à la température ordinaire, on dissout le mélange réactionnel dans 50 ml de chloroforme, on lave la solution avec de l'acide chlorhydrique normal, une solution normale d'hydroxyde de sodium et une solution saturée de chlorure de sodium dans l'ordre indiqué et on sèche sur sulfate de magnésium anhydre. On chasse le chloroforme sous vide et on dissout l'huile obtenue dans 50 ml d'acétate d'éthyle. On ajoute à la solution
35 2,32 g d'acide maléique dans 30 ml d'acétate d'éthyle pour

obtenir 2, 24 g (80 %) du composé désiré.

Les propriétés physiques figurent dans le tableau IV.

On prépare les composés indiqués dans les tableaux I, IV, V, VI et VIII selon un procédé semblable à celui décrit ci-dessus en utilisant les dérivés de benzothiazoline et les dérivés de type amine correspondants.

Exemple 10

3-acétyl-2-[2-[3-(éthoxycarbonyl)propoxy]phényl]benzothiazoline (composé n° 97).

10 A une suspension de 1,59 g d'hydruure de sodium dans 30 ml de diméthylformamide anhydre, on ajoute goutte à goutte sous atmosphère d'azote à la température ordinaire une solution de 8,13 g de 3-acétyl-2-(2-hydroxyphényl)benzothiazoline dans 30 ml de diméthylformamide anhydre. Après l'ad-
15 dition, on agite le mélange réactionnel pendant 20 minutes à la température ordinaire. On ajoute au mélange réactionnel une solution de 4,95 g de 4-chlorobutyrate d'éthyle dans 15 ml de diméthylformamide anhydre et on agite pendant 5 heures à 70°C. Après refroidissement à la température ordinaire,
20 on verse le mélange réactionnel dans de l'eau glacée et on extrait par l'acétate d'éthyle.

On lave la couche organique avec une solution normale d'hydroxyde de potassium, de l'eau, de l'acide chlorhydrique normal et une solution saturée de chlorure de sodium
25 dans l'ordre indiqué et on sèche sur sulfate de magnésium anhydre. On chasse le solvant et on purifie l'huile obtenue par chromatographie sur une colonne de gel de silice pour obtenir 8,67 g (75 %) du composé désiré.

Les propriétés physiques figurent dans le tableau IX.

Exemple 11

3-acétyl-2-[2-[3-(carboxy)propoxy]phényl]benzothiazoline (composé n° 96).

30 A une solution de 7,71 g de 3-acétyl-2-[2-[3-(éthoxycarbonyl)propoxy]phényl]benzothiazoline dans 50 ml de méthanol, on ajoute une solution de 2 N d'hydroxyde de sodium
35

et on agite le mélange réactionnel pendant 2 heures à la température ordinaire. On chasse le méthanol sous vide. On acidifie le résidu avec de l'acide chlorhydrique 2 N pour obtenir 5,72 g (80 %) du composé désiré.

5 Les propriétés physiques figurent dans le tableau IX

Exemple 12

3-acétyl-2-[2-[3-(morpholinocarbonyl)propoxy]phényl]benzothiazoline (composé n° 100).

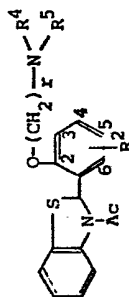
10 A une solution de 1,79 g de 3-acétyl-2-[2-[3-(carboxy)propoxy]phényl] benzothiazoline et 0,51 g de triéthylamine dans 20 ml de chlorure de méthylène anhydre, on ajoute goutte à goutte 0,68 g de chloroformiate d'isobutyle en agitant à -13°C et on agite pendant encore 10 minutes à la même température. On ajoute goutte à goutte à la solution
15 0,44 g de morpholine dans 5 ml de chlorure de méthylène.

Après l'addition, on agite le mélange réactionnel pendant une heure en refroidissant par l'eau glacée et pendant une heure à la température ordinaire. On lave le mélange réactionnel avec une solution à 5 % d'acide citrique, de
20 l'eau, une solution d'hydroxyde de potassium normale et une solution saturée de chlorure de sodium dans l'ordre indiqué et on sèche sur sulfate de magnésium anhydre. On chasse le solvant sous vide pour obtenir 1,60 g (75 %) du composé désiré.

25 Les propriétés physiques figurent dans le tableau IX

On prépare les composés indiqués dans le tableau IX selon un procédé semblable à celui décrit ci-dessus en utilisant les dérivés de type amine correspondants.

Tableau I



Composé		Méthode de préparation (Ex. No.)				Température de cristallisation (°C)	IR (KBr, cm ⁻¹)	
No.	R ²	R ⁴	R ⁵		(%)			
*1	H	H	H	3	4	65	106-109 (dec.)	3400, 1660, 1466, 1382, 1232, 748
*2	H	H	-CH ₃	3	6	65	111-113	3420, 1674, 1458, 1370, 724, 616
*3	H	H	-C(CH ₃) ₃	4	5	75	193-195	3500, 3430, 2950, 2770, 1667, 1585, 1455, 1371, 1320, 1266, 1221, 1095, 741
*4	H	H		3	5	75	235.5-238.0 (dec.)	3020, 2940, 1678, 1598, 1488, 1462, 1376, 1244, 1226, 1098, 744
*5	H	H		3	5	70	165-169	3420, 2940, 1676, 1514, 1462, 1378, 1324, 1262, 1250, 1228, 1022, 746
*6	H	-CH ₃	-CH ₃	2	3	80	209-210 (MeOH-AcOEt)	3430, 1670, 1460, 1387, 1354, 1325, 1272, 1245, 1230, 1170, 1103, 1050, 1022, 930, 750
7	H	-CH ₃	-CH ₃	3	3	56	92.5-94.5 ((Me ₂ CH) ₂ O - hexane)	1678, 1600, 1466, 1376, 1312, 1274, 1246, 1218, 1006, 746
*8	H	-CH ₃		3	5	75	130-142 (MeOH - AcOEt)	3400, 2930, 2910, 1672, 1464, 1380, 1322, 1272, 1242, 1224, 750
*9	H	-CH ₃	-CH ₂ Ph	3	5	80	159-162	3450, 1676, 1580, 1490, 1466, 1380, 750, 702
*10	H	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	3	5	80	154-156 (MeOH - AcOEt)	3480, 3420, 2930, 1676, 1462, 1378, 1320, 1270, 1240, 1224, 1098, 752
*11	H	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	5	80	amorph.	3420, 1665, 1465, 1380, 1324, 1270, 1230, 748
*12	H			3	5	65	amorph.	2940, 2870, 1684, 1468, 1380, 750
*13	H	-CH ₂ CH ₂ OH	-CH ₂ CH ₂ OH	3	9	60	145-149	3320, 1666, 1466, 1380, 1314, 1236, 748

Tableau I - suite

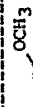
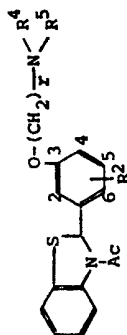
Composé No.	R ²	R ⁴	R ⁵	Méthode de prépar. (Ex. No.) (%)	Ren- dement (%)	mp(°C) (Solvant de recristallifi- cation)	IR(KBr, cm ⁻¹)
14 ^{*1}	3-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₃	3 3	70	221-222 (MeOH)	3410, 1665, 1580, 1465, 1375, 1343, 1270, 1232, 1060, 1030, 753, 740
15 ^{*1}	3-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₃	4 5	65	199-200	3420, 2930, 1675, 1575, 1460, 1375, 1268, 753, 740
16 ^{*3}	3-OCH ₃	-CH ₃	-H	3 5	70	amorph.	3400, 2930, 1710, 1665, 1575, 1460, 1370, 1268, 1055, 745
17 ^{*1}	3-OCH ₃	-CH ₃	-H	4 5	60	197-198	3550, 3460, 2950, 1675, 1660, 1482, 1466, 1380, 1272, 1055, 775, 750
18 ^{*3}	5-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₃	3 3	73	165.5-166 (MeOH)	3430, 1672, 1580, 1492, 1465, 1373, 1207, 1053, 870, 749
19 ^{*4}	5-OCH ₃	-CH ₃	-H	3 5	80	191.5-192 (dec.) (CH ₃ CN - MeOH)	3420, 3180, 2860, 1769, 1670, 1498, 1460, 1380, 1368, 1300, 1280, 1209, 1060, 750, 715
20 ^{*4}	5-OCH ₃	-CH ₃	-H	4 5	60	147-148 (CH ₃ CN)	3420, 1670, 1493, 1463, 1372, 1275, 1240, 1208, 1037, 743, 720
21 ^{*2}	5-OCH ₃	-CH ₃	-H	5 7	70	155.5-157.5	3420, 2930, 1670, 1466, 1380, 1275, 1207
22 ^{*4}	5-OCH ₃	-CH ₃	-H	6 7	55	135-137	3440, 1675, 1493, 1465, 1380, 1280, 1210, 1040, 750, 720, 700
23 ^{*1}	5-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ -  -OCH ₃	4 9	80	amorph.	3424, 1664, 1493, 1463, 1377, 1321, 1272, 1262, 1236, 1208, 1155, 1028 748
24 ^{*1}	5-OCH ₃	-H	-CH ₂ CH ₂ OH	4 9	70	amorph.	3336, 1664, 1493, 1464, 1397, 1274, 1208, 1036, 748
25 ^{*1}	5-OCH ₃	-H	-CH ₂ CH ₂ -  -OCH ₃	4 9	75	amorph.	3424, 1668, 1510, 1496, 1466, 1272, 1262, 1237, 1208, 1025, 750

Tableau I - suite

Composé No.	R ²	R ⁴	R ⁵	Méthode de prépar. (Ex. No.)	Ren- dement (%)	Solvent (Solvant de réaction)	mp(°C)	IR(KBr, cm ⁻¹)
26 ^{*1}	5-Cl	-CH ₃	-CH ₃	3	3	70	193-195.5 ((Me ₂ CH) ₂ O - Et ₂ O)	3420, 1678, 1466, 1376, 1226 1110, 1035, 764
27 ^{*1}	3-NO ₂	-CH ₃		3	5	70	103-106	3420, 1668, 1598, 1528, 1464, 1376, 1348, 1319, 1270, 1225, 742
28 ^{*2}	5-NO ₂	-CH ₃	-CH ₃	3	3	65	159-160 (dec.) (MeOH - CH ₃ CN)	3420, 1670, 1610, 1591, 1515, 1463, 1379, 1340, 1268, 1225, 1078, 1032, 980, 745
29 ^{*2}	5-NO ₂	-CH ₃		3	5	55	168-169 (dec.) (MeOH - CH ₃ CN)	3460, 1693, 1670, 1588, 1512, 1461, 1375, 1336, 1265, 1212 1074, 741
30 ^{*2}	5-NO ₂	-CH ₃		4	5	60	176.5-178 (dec.) (MeOH - CH ₃ CN)	3420, 1695, 1591, 1510, 1465, 1379, 1341, 1267, 1226, 1079, 755
31 ^{*2}	5-NO ₂	-CH ₃		5	7	70	172-174 (dec.) (MeOH - CH ₃ CN)	3430, 1710, 1675, 1591, 1511, 1467, 1380, 1336, 1265, 1230, 1078, 982, 747
32 ^{*2}	5-NO ₂	-CH ₃		6	7	70	178-180 (dec.) (MeOH - CH ₃ CN)	3430, 1715, 1679, 1591, 1511, 1461, 1377, 1335, 1268, 1227, 1077, 982, 749
33 ^{*5}	5-NO ₂	H		3	9	55	83-85 (AcOEt)	3400, 3290, 1678, 1612, 1592, 1580, 1522, 1466, 1348, 1338, 1268, 1080, 748
34 ^{*2}	3-OCH ₃ 5-NO ₂	-CH ₃		3	5	65	157-159 (MeOH - CH ₃ CN)	3420, 1705, 1677, 1570, 1530, 1463, 1370, 1340, 1294, 1273, 1213, 1194, 1162, 1062, 981, 763, 738

*1 Chlorhydrate *2 Fumarate *3 Malcate *4 Oxalate *5 Monohydrate

Tableau II

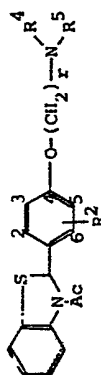


Composé No.	R ²	R ⁴	R ⁵	Méthode de prépar. r (Ex. No.)	Ren- dement (%)	Solvant de réaction	mp (°C)	IR (KBr, cm ⁻¹)
*1 35	H	-CH ₃	-CH ₃	3	3	70	162-164	3420, 1716, 1680, 1606, 1586, 1463, 1381, 1306, 1288, 954
36	4-OH	-CH ₃	-CH ₃	3	8	30	Huile	3340, 1675, 1585, 1510, 1480, 1430, 1300, 1270, 1141, 750 (neat)
*1 37	4-OH	-CH ₃	-H	3	8	50	130-133 (dec.)	3400, 1670, 1575, 1510, 1462, 1430, 1375, 1340, 1320, 1272, 1230, 1208, 985, 745
*2 38	4-OCH ₃	-CH ₃	-H	4	5	85	amorph.	3400, 1660, 1512, 1460, 1380, 1340, 1255, 1135, 1020, 750
*2 39	4-NO ₂	-CH ₃	-H	3	5	70	115-117	3420, 1662, 1606, 1513, 1464, 1375, 1343, 1314, 1272, 745
*2 40	6-NO ₂	-CH ₃	-H	3	5	65	69-73	3430, 1665, 1610, 1580, 1510, 1468, 1378, 1318, 1290, 1226, 748

*1 Fumarate

*2 Chlorhydrate

Tableau III



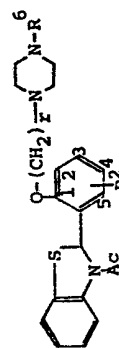
Composé No.	R ²	R ⁴	R ⁵	r	Méthode de prépar. (Ex. No.)	Rendement (%)	mp (°C)	Solvent de recristallisation	IR (KBr, cm ⁻¹)
41 ^{*1}	H	-CH ₃	-CH ₃	2	3	80	amorph.		3410, 1664, 1510, 1464, 1378, 1234, 748
42 ^{*1}	H	-CH ₃	-CH ₃	3	3	75	huile		3400, 1660, 1610, 1580, 1460, 1380, 1230, 1174, 750 (neat)
43 ^{*1}	H	-CH ₃	-CH ₃	4	5	80	amorph.		3420, 2940, 1666, 1510, 1464, 1376, 1244, 1174, 748
44 ^{*1}	H	-CH ₃	-H	3	5	75	amorph.		3420, 2930, 1684, 1510, 1462, 1376, 1326, 1268, 1244, 1230, 1174, 748
45 ^{*1}	H	-CH ₃	-H	4	5	75	amorph.		3420, 2940, 1666, 1510, 1464, 1376, 1328, 1270, 1244, 1174, 748
46 ^{*1}	H	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	3	5	75	amorph.		3420, 2930, 1662, 1506, 1460, 1374, 1324, 1266, 1238, 1172, 748
47	3-OH	-CH ₃	-H	3	8	40	huile		3330, 1666, 1575, 1502, 1461, 1376, 1340, 1270, 1216, 1121, 1025, 745 (neat)
48 ^{*1}	3-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₃	3	3	80	amorph.		3420, 1662, 1510, 1460, 1375, 1335, 1256, 1230, 1132, 1025, 746
49 ^{*1}	3-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₃	4	5	70	amorph.		3420, 1665, 1510, 1462, 1375, 1255, 1230, 1132, 1025, 750
50 ^{*1}	3-OCH ₃	-CH ₃	-H	3	5	75	amorph.		3420, 1666, 1512, 1465, 1378, 1255, 1230, 1135, 1027, 750
51 ^{*1}	3-OCH ₃	-CH ₃	-H	4	5	70	amorph.		3400, 1663, 1510, 1460, 1378, 1255, 1132, 1025, 746

Tableau III (suite)

Composé No.	R ²	R ⁴	R ⁵	Méthode de préparation (Ex. No.) (%)	Rendement (%)	mp (°C) (Solvant de recristallisation)	IR (KBr, cm ⁻¹)
52 ^{*1}	3-NO ₂	-CH ₃	-H	3	5	75	amorph. 3420, 1665, 1618, 1530, 1463, 1376, 1350, 1320, 1270, 1081, 1027, 749
53 ^{*1}	3-OCH ₃ 5-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₃	3	5	65	amorph. 3410, 2940, 1656, 1582, 1452, 1412, 1368, 1318, 1220, 1112, 740
54 ^{*1}	3-OCH ₃ 5-OCH ₃	-CH ₃	-H	3	5	60	amorph. 3440, 2950, 1664, 1588, 1462, 1420, 1380, 1338, 1236, 1124, 752
55 ^{*1}	3-OCH ₃ 5-OCH ₃	-CH ₃	-H	4	5	75	amorph. 3420, 2932, 1664, 1589, 1458, 1419, 1379, 1327, 1271, 1229, 1122

^{*1}chlorhydrate

Tableau IV



Composé No.	R ²	R ⁶	Méthode de préparation (Ex. No.) (%)			Rendement (%)	Température de cristallisation (°C)	Solvant de recristallisation	IR (KBr, cm ⁻¹)
			1	2	3				
56*1	H	-CH ₃	3	3	3	65	213-215		3400, 1664, 1460, 1376, 1322, 1272, 1226, 746
57*2	H	-CH ₂ CH ₂ -	2	9	2	80	181-182 (dec.) (MeOH - CH ₃ CN)		3430, 1683, 1615, 1573, 1513, 1460, 1375, 1352, 1319, 1259, 1222, 1095, 1022, 860, 755
58*2	H	-CH ₂ CH ₂ -	3	9	3	70	172-173 (dec.) (MeOH - CH ₃ CN)		3430, 1687, 1619, 1570, 1515, 1460, 1378, 1352, 1321, 1260, 1238, 1225, 1098, 1024, 864, 755, 743
59*3	H	-COCH ₂ -	2	9	2	60	144-146 (dec.) (MeOH - CH ₃ CN)		3420, 1705, 1682, 1651, 1586, 1511, 1459, 1374, 1263, 1223, 1152, 1022, 751
60*3	H	-COCH ₂ -	3	9	3	75	149-151 (dec.) (CH ₃ CN)		3420, 1712, 1679, 1647, 1590, 1513, 1460, 1375, 1262, 1227, 1155, 1023, 975, 750
61*4	H	(E) -COCH=CH-	3	9	3	85	131-132 (dec.) (MeOH - Et ₂ O)		3420, 1670, 1640, 1585, 1512, 1459, 1374, 1260, 1138, 1022, 740
62*2	5-OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ -	3	9	3	60	181-182 (dec.) (MeOH - CH ₃ CN)		3430, 1671, 1618, 1572, 1492, 1462, 1377, 1353, 1322, 1260, 1236, 1207, 1155, 1099, 1025, 862, 745
63*5	5-OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ -	4	9	4	65	197.5-198.5 (MeOH - CH ₃ CN)		3420, 1708, 1668, 1575, 1495, 1461, 1373, 1295, 1267, 1233, 1205, 1152, 1022, 973, 743
64*2	5-OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ -	5	9	5	70	195.5-197.5 (dec.)		3440, 1664, 1580, 1500, 1466, 1381, 1208, 1023, 865

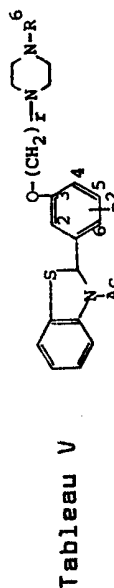
Tableau IV (suite)

Composé No.	R ²	R ⁶	r	Méthode de prépar. ment (Ex. No.) (%)	Rendement recristallisation (%)	IR(KBr, cm ⁻¹)
65*2	5-OCH ₃		6	9	60	3430, 1670, 1618, 1570, 1465, 1380, 1354, 1260, 1240, 1210, 1027, 865
66*2	5-OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OH	4	9	80	3480, 1700, 1672, 1620, 1575, 1490, 1468, 1380, 1359, 1276, 1210, 1070, 865, 746
67*1	5-OCH ₃		4	9	60	3420, 1674, 1588, 1500, 1460, 1420, 1376, 1232, 1212, 1120, 1040, 758
68*2	5-OCH ₃		4	9	80	3430, 1664, 1571, 1492, 1465, 1379, 1360, 1277, 1208, 1102, 1062, 864
69*5	5-OCH ₃		4	9	70	3440, 1491, 1465, 1379, 1274, 1209, 752
70*2	5-OCH ₃		4	9	75	3450, 1710, 1672, 1580, 1466, 1378, 1355, 1330, 1210, 1123, 862, 746
71*3	5-OCH ₃		3	9	65	3420, 1701, 1660, 1641, 1590, 1515, 1499, 1463, 1372, 1272, 1260, 1231, 1207, 1140, 1023, 980, 750
72*6	5-OCH ₃		3	9	70	3430, 1641, 1580, 1509, 1462, 1373, 1260, 1207, 1136, 1022, 975, 863, 745
73*2	5-NO ₂	-(CH ₂) ₇ CH ₃	3	9	75	3420, 1676, 1610, 1580, 1510, 1468, 1380, 1342, 1272, 1080, 865, 748

Composé No.	R ²	R ⁶	α	Méthode de prépar. ment (Ex. No.) (%)	mp(°C)	IR(KBr, cm ⁻¹)
*2 74	5-NO ₂		3	90 (MeOH - CH ₃ CN)	156.5-158 (dec.)	3420, 1660, 1573, 1508, 1461, 1378, 1338, 1262, 1231, 1189, 1138, 1075, 1020, 860, 741, 710
*7 75	5-NO ₂		3	90 (CHCl ₃ - Et ₂ O)	90-92.5	3450, 1650, 1590, 1466, 1340, 1270, 748, 712
*2 76	5-NO ₂		3	75 (dec.)	144-145	3410, 1661, 1572, 1508, 1462, 1378, 1337, 1267, 1225, 1074, 1011, 860, 741
*2 77	5-NO ₂		3	70 (EtOH)	153-155 (dec.)	3392, 1654, 1576, 1508, 1465, 1381, 1340, 1270, 1192, 1077, 1013, 863, 745, 701
*8 78	5-NO ₂		3	75 (DMSO - H ₂ O)	199-202 (dec.)	3400, 1663, 1647, 1597, 1510, 1463, 1398, 1380, 1339, 1271, 1225, 1168, 718
*4 79	5-NO ₂		3	80 (MeOH - CH ₃ CN)	181-183	3492, 3400, 1671, 1618, 1593, 1513, 1484, 1466, 1384, 1339, 1273, 1229, 1080, 759, 742
*1 80	3-OCH ₃ 5-NO ₂		3	75 (MeOH - H ₂ O)	147-150 (dec.)	3410, 1662, 1514, 1460, 1374, 1338, 1291, 1236, 1139, 1098, 1060, 1021, 951, 747

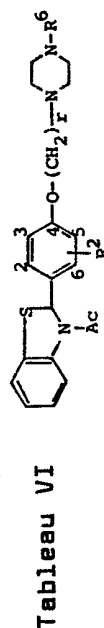
*1	Dichlorhydrazide	*2	Dimaléate	*3	Fumarate	*4	Chlorhydrazide	*5	Difumarate	*6	Maléate
----	------------------	----	-----------	----	----------	----	----------------	----	------------	----	---------

#7 Oxalate **#8 Dioxalate**



Composé No.	R ²	R ⁶	Méthode de prépar. (Ex. No.)	Rendement (%)	Temp. (°C)	Solvant de recrystallisation	IR (KBr, cm ⁻¹)
81*	4-OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ -	4	9	85	168-169 (MeOH - CH ₃ CN)	3450, 1682, 1620, 1580, 1515, 1460, 1375, 1359, 1336, 1260, 1240, 1139, 1027, 865, 745

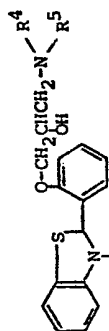
* Dimaléate



Composé No.	R ²	R ⁶	Méthode de prépar. (Ex. No.)	Rendement (%)	Temp. (°C)	Solvant de recrystallisation	IR (KBr, cm ⁻¹)
82*	H	-CH ₂ CH ₂ -	3	9	60	175-177 (dec.) (MeOH - CH ₃ CN)	3420, 1712, 1660, 1575, 1509, 1462, 1373, 1300, 1260, 1233, 1171, 1024, 970, 757
83*	3-OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ -	3	9	85	164-165 (MeOH - CH ₃ CN)	3430, 1665, 1619, 1570, 1510, 1460, 1375, 1353, 1325, 1256, 1235, 1132, 1025, 865
84*	3-OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ -	4	9	80	167-168 (MeOH - CH ₃ CN)	3430, 1670, 1570, 1450, 1370, 1355, 1325, 1255, 1240, 1130, 1025, 865, 750
85*	3-OCH ₃ 5-OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ -	4	9	70	163.5-165.5	3450, 1670, 1577, 1499, 1460, 1379, 1328, 1261, 1236, 1122, 1024, 866

*1 Difumarate *2 Dimaléate

Tableau VII

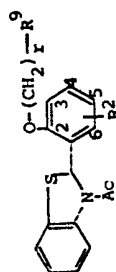


Composé No.	R ⁴	R ⁵	Méthode de prépar. ment (Ex. No.) (%)	Rendement (%)	mp(°C) (Solvant de recristallisation)	IR(KBr, cm ⁻¹)
86*	H	-C(CH ₃) ₃	1	81	188-192 (CHCl ₃ - Et ₂ O)	3350, 2980, 2790, 1672, 1660, 1470, 1384, 1224, 750
87a*	-CH ₃	-H	1	35	208-210	3225, 2940, 1686, 1464, 1312, 744
87b*	-CH ₃	-H	1	30	143-146	3350, 2940, 1672, 1464, 1382, 748
88*	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	1	75	amorph.	3400, 2930, 1658, 1600, 1460, 1380, 1326, 1274, 1234, 1102, 1028, 750

* Chlorhydrate

Le composé 87a est le diastéréoisomère de composé 87b.

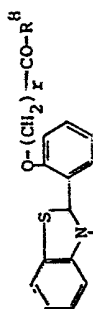
Tableau VIII



Composé No.	R ²	R ⁹	Méthode de prépar. (Ex. No.)	Rendement (%)	Solvant de recristallisation (°C)	IR(KBr, cm ⁻¹)
89 ^{*1}	H		3	5	70	124-127 3430, 2940, 1674, 1466, 1380, 746
90	H		3	3	55	121-122.5 1676, 1466, 1456, 1374, 1324, 1276, 1252, 1230, 1116, 752
91 ^{*2}	H		3	9	75	184-186 (dec.) 3450, 1728, 1685, 1605, 1465, 1384, 1280, 1254, 1238, 758
92 ^{*2}	5-OCH ₃		4	9	70	148-150 (iso-PrOH - AcOEt - Et ₂ O) 3420, 1705, 1669, 1493, 1463, 1379, 1320, 1275, 1237, 1207, 1140, 745
93 ^{*3}	5-OCH ₃		4	9	80	182-184 (MeOH - CH ₃ CN) 3450, 1720, 1671, 1595, 1461, 1378, 1278, 1208, 702
94 ^{*3}	5-NO ₂		3	9	75	3408, 1664, 1610, 1592, 1509, 1459, 1381, 1340, 1270, 1226, (MeOH - CH ₃ CN) 1074, 744, 700
95 ^{*3}	5-NO ₂		3	9	70	190-191 (dec.) (MeOH - CH ₃ CN) 3424, 1718, 1689, 1608, 1594, 1510, 1465, 1376, 1339, 1269, 1195, 744, 701

*1 Chlorhydrate *2 Fumarate *3 Oxalate

Tableau IX



Composé No.	R ⁸	r	Méthode de prépar. ment (Ex. No.) (%)	Rendement (%)	Solvant de recristallisation	IR(Ksr, cm ⁻¹)
96	-OH	3	11	80	121-122.5 (AcOEt - Et ₂ O - Me ₂ CHOCHMe ₂)	3420, 1725, 1636, 1465, 1387, 1272, 1242, 1231, 1176, 1100, 1040, 745
97	-OCH ₂ CH ₃	3	10	75	Huile	1735, 1679, 1601, 1491, 1408, 1380, 1325, 1273, 1247, 1230, 1178, 1100, 1028, 730 (neat)
98	-NHCH ₂ CH ₂ -	3	12	65	amorph.	3310, 1650, 1510, 1461, 1375, 1321, 1257, 1230, 1023, 745
99*	-N-CH ₃	3	12	80	195.5-197 (dec.) (EtOH - H ₂ O)	3430, 1652, 1465, 1376, 1328, 1243, 1159, 1022, 975, 747, 642
100	-N-	3	12	75	133-134 (AcOEt)	1670, 1639, 1599, 1460, 1373, 1325, 1267, 1227, 1100, 1098, 1028, 750

* Fumarate

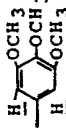
Tableau X

Composé No.	Solvant	δ (ppm), J=Hz
8	DMSO-d ₆	0.90-2.30 (12H, m, -OCH ₂ CH ₂ CH ₂ N-(CH ₂) ₅), 2.22 (3H, s, -COCH ₃), 2.60-2.83 (3H, m, -N-CH ₃), 2.90-3.50 (3H, m, -CH ₂ N-CH ₂), 4.21 (2H, t, J=5.5, -OCH ₂), 6.70-7.50 (8H, m, C ₂ -H et Ar-H), 7.70-8.10 (1H, m, C ₄ -H), 10.80-11.50 (1H, br, HCl)
21	DMSO-d ₆	0.90-2.20 (16H, m, -OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ N-(CH ₂) ₅), 2.21 (3H, s, -COCH ₃), 2.53 (3H, s, -N-CH ₃), 2.60-3.40 (3H, m, -CH ₂ N-CH ₂), 3.57 (3H, s, -OCH ₃), 3.80-4.30 (2H, m, -OCH ₂ -), 6.40-7.50 (7H, m, C ₂ -H et Ar-H), 6.49 (2H, s, H ₂), 7.70-8.20 (1H, m, C ₄ -H), 10.20-11.30 (2H, br, -CO ₂ Hx2)
22	DMSO-d ₆	0.73-2.40 (18H, m, -OCH ₂ -(CH ₂) ₄ -CH ₂ N-(CH ₂) ₅), 2.20 (3H, s, -COCH ₃), 2.67 (3H, s, -N-CH ₃), 2.80-3.40 (3H, m, -CH ₂ N-CH ₂), 3.57 (3H, s, -OCH ₃), 3.80-4.23 (2H, m, -OCH ₂ -), 6.43 (1H, d, J=2.0, C ₆ '-H), 6.63-7.40 (6H, m, C ₂ -H et Ar-H), 7.67-8.20 (1H, m, C ₄ -H), 9.17 (2H, br s, CO ₂ Hx2)
23	DMSO-d ₆	1.60-2.10 (4H, m, -OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ N-), 2.21 (3H, s, -COCH ₃), 2.70-2.90 (3H, m, -N-CH ₃), 2.90-3.40 (6H, m, -CH ₂ NCH ₂ CH ₂ -), 3.56 (3H, s, -OCH ₃), 3.67 (3H, s, -OCH ₃), 3.71 (3H, s, -OCH ₃), 3.80-4.20 (2H, m, -OCH ₂ -), 6.45 (1H, d, J=2.0, C ₆ '-H), 6.60-7.30 (9H, C ₂ -H et Ar-H), 7.70-8.10 (1H, m, C ₄ -H), 10.90-11.50 (1H, br, HCl)
29	DMSO-d ₆	0.85-2.17 (12H, m, -OCH ₂ CH ₂ CH ₂ N-(CH ₂) ₅), 2.28 (3H, s, -COCH ₃), 2.53 (3H, s, -N-CH ₃), 2.72-3.30 (3H, m, -CH ₂ N-CH ₂), 4.32 (2H, br t, J=5.0, -OCH ₂ -), 6.50 (2H, s, H ₂), 6.83-7.48 (4H, m, C ₂ -H, C ₅ -H, C ₆ -H et C ₇ -H), 7.26 (1H, d, J=9.0, C ₃ '-H), 7.73 (1H, d, J=2.5, C ₆ '-H), 7.80-8.10 (1H, m, C ₄ -H), 8.17 (1H, dd, J=9.0, 2.5, C ₄ '-H), 9.65 (2H, br s, -CO ₂ Hx2)

Tableau X (suite)

Composé No.	Solvant	δ (ppm), J=Hz
33	CDCl ₃ - DMSO-d ₆	2.08 (2H, quintet, J=6.5, -O-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N-), 2.28 (3H, s, -COCH ₃), 2.70 (2H, s, H ₂ O), 2.88 (2H, t, J=6.5, -CH ₂ N-), 3.83 (2H, s, -NCH ₂ -), 4.30 (2H, t, J=6.5, -OCH ₂ -), 6.58-7.42 (6H, m, C ₂ -H et Ar-H), 7.48-7.92 (2H, m, C ₄ -H et C ₃ '-H), 7.78 (1H, d, J=3.0, C ₆ '-H), 8.12 (1H, dd, J=9.0, 3.0, C ₄ '-H), 8.38 (1H, dd, J=4.5, 2.0, N-H), 8.52 (1H, d, J=2.0, H-N)
54	DMSO-d ₆	0.90-2.40 (12H, m, -OCH ₂ CH ₂ CH ₂ N-(CH ₂) ₅), 2.24 (3H, s, -COCH ₃), 2.53-2.77 (3H, m, -N-CH ₃), 2.90-3.40 (3H, m, -CH ₂ N-CH ₂), 3.68 (6H, s, -OCH ₃ ×2), 3.91 (2H, t, J=6.0, -OCH ₂ -), 6.58 (2H, s, C ₂ '-H et C ₆ '-H), 7.01 (1H, s, C ₂ -H), 7.00-7.40 (3H, m, C ₅ -H, C ₆ -H et C ₇ -H), 7.77-8.10 (1H, m, C ₄ -H), 10.68-11.20 (1H, br, HCl)
55	DMSO-d ₆	0.80-2.30 (14H, m, -OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ N-(CH ₂) ₅), 2.24 (3H, s, -COCH ₃), 2.50-2.84 (3H, m, -N-CH ₃), 2.80-3.40 (3H, m, -CH ₂ N-CH ₂), 3.63 (6H, s, -OCH ₃ ×2), 3.70-4.10 (2H, m, -OCH ₂ -), 6.55 (2H, s, C ₂ '-H et C ₆ '-H), 7.00-7.50 (4H, m, C ₂ -H, C ₅ -H, C ₆ -H et C ₇ -H), 7.80-8.10 (1H, m, C ₄ -H), 10.70-11.20 (1H, br, HCl)
63	DMSO-d ₆	1.40-2.00 (4H, m, -OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ N-), 2.20 (3H, s, -COCH ₃), 2.50-3.20 (14H, m, -CH ₂ N-(CH ₂) ₂ NCH ₂ CH ₂ -), 3.55 (3H, s, -OCH ₃), 3.67 (3H, s, -OCH ₃), 3.70 (3H, s, -OCH ₃), 3.87-4.32 (2H, m, -OCH ₂ -), 6.45 (1H, d, J=2.0, C ₆ '-H), 6.57 (4H, s, H-N×2), 6.67-7.35 (9H, m, C ₂ -H et Ar-H), 7.63-8.13 (1H, m, C ₄ -H), 10.83 (4H, br s, -CO ₂ H×4)

Tableau X (suite)

Composé No.	Solvant	δ (ppm), J=Hz
67	DMSO-d ₆	1.50-2.20 (4H, m, -OCH₂CH₂CH₂CH₂N-), 2.25 (3H, s, -COCH₃), 2.70-3.80 (14H, m, -CH₂N-(CH₂)₂NCH₂CH₂-), 3.59 (3H, s, -OCH₃), 3.64 (3H, s, -OCH₃), 3.78 (6H, s, -OCH₃), 3.80-4.30 (2H, m, -OCH₂-), 6.43 (1H, d, J=2.0, C₆'-H), 6.63 (2H, s, , 6.80-7.40 (6H, m, C₂-H et Ar-H), 7.80-8.10 (1H, m, C₄-H), 11.00-13.50 (2H, br, HClx2)
95	DMSO-d ₆	1.45-2.03 (4H, m, -N-, 2.27 (3H, s, -COCH₃), 2.05-3.78 (11H, m, -CH₂CH₂-N-, 4.11-4.61 (2H, m, -OCH₂-), 6.89-7.55 (10H, m, C₂-H et Ar-H), 7.70 (1H, d, J=2.5, C₆'-H), 7.81-8.31 (1H, m, C₄-H), 8.28 (1H, dd, J=9.0, 2.5, C₄'-H), 9.48 (2H, br s, -CO₂Hx2)

Dans le tableau X, Ar-H signifie H aromatique non assigné.

Activités pharmacologiques

Les antagonistes du calcium ont non seulement des effets bénéfiques potentiels dans le traitement de nombreuses maladies, mais ils servent également d'outils de recherche utiles pour élucider le couple excitation-contraction dans divers types de muscles (A. Fleckenstein, Ann. Rev. Pharmacol., 17, 149-166, 1977). On a donc examiné l'activité d'antagonisme du calcium des composés de l'invention.

Test pharmacologique I

Les potentiels d'action des muscles lisses de l'utérus, de la bandelette du colon et de la veine porte dépendent de l'ion calcium et par conséquent ces préparations de muscles lisses sont utiles pour les tests de sélection des antagonistes du calcium. On a mesuré l'activité d'antagonisme du calcium des composés selon la méthode utilisant la préparation de bandelette du colon du cobaye.

Une bandelette du colon isolée de cobaye a été mise en suspension dans une cuve à organe de 20 ml contenant de la solution de Krebs à 32°C dans laquelle on a fait barboter du gaz carbonique à 5 % dans l'oxygène. Après équilibrage, le muscle a été lavé avec de la solution de Krebs sans Ca^{++} puis le muscle a été relâché au niveau de base et mis en suspension dans la solution de Krebs sans Ca^{++} à teneur élevée en K.

Le muscle a été mis en contact avec les composés étudiés cinq minutes avant l'addition de CaCl_2 et la contraction provoquée par CaCl_2 (3×10^{-4} M) a fait l'objet d'un enregistrement isotonique.

L'activité d'antagonisme du calcium a été représentée par la concentration du composé étudié produisant une inhibition de 50 % de la contraction provoquée par Ca^{++} (CI_{50}).

Comme le montre le tableau X, les composés de l'invention ont une activité d'antagonisme du calcium.

Les plaquettes sanguines jouent un rôle important non seulement dans l'hémostase mais également dans la throm-

5 buse. Une hyperagréabilité plaquettaire tend à accroître le nombre des agrégats plaquettaires circulants ce qui peut contribuer au développement d'arythmies cardiaques, d'un arrêt cardiaque ou d'un infarctus du myocarde. Ces maladies cardio-vasculaires peuvent être évitées par l'inhibition de l'agrégation plaquettaire. Par conséquent, nous avons étudié l'effet des composés sur l'agrégation plaquettaire in vitro et nous avons constaté qu'ils avaient une activité antiagrégante.

10 Test pharmacologique II

Du sang a été prélevé à un lapin anesthésié avec 0,1 volume de citrate de sodium à 3,8 % comme anticoagulant. Du plasma riche en plaquettes a été isolé par centrifugation à 650 tr/min pendant 10 minutes à la température ordinaire. 15 Après incubation du plasma riche en plaquettes (0,25 ml) avec diverses concentrations des composés étudiés (14 μ l) pendant une minute à 37°C, du collagène (concentration finale : 3 μ g/ml) ou de l'ADP (concentration finale : 3 μ M) ont été ajoutés pour provoquer une agrégation et les profils d'agrégation ont été suivis avec l'agrégomètre RIKADENKI à six 20 canaux. L'expérience témoin utilisait du soluté salé au lieu du composé étudié.

L'activité antiagrégante a été représentée par la concentration du composé étudié qui provoque une inhibition 25 de 50 % de la réponse du témoin.

Comme le montre le tableau XI, les composés de l'invention ont une activité antiagrégante.

Tableau X

Activité d'antagonisme du calcium

Composé n°.	CI ₅₀ [M]
23	6,6 x 10 ⁻⁷
33	5,2 x 10 ⁻⁷
63	6,4 x 10 ⁻⁷
67	4,7 x 10 ⁻⁷

Tableau XI
Activité anti-agrégante

Composé n°.	CI ₅₀ [M]
8	4,6 x 10 ⁻⁶
21	1,3 x 10 ⁻⁶
22	1,1 x 10 ⁻⁶
29	3,2 x 10 ⁻⁶
54	3,1 x 10 ⁻⁶
55	2,0 x 10 ⁻⁶
95	2,7 x 10 ⁻⁶

Test de toxicité

La toxicité aiguë des composés de l'invention figure dans le tableau XII.

(Animal)

- 5 Des rats mâles de souche ddy-SLC (âgés de 4 semaines et pesant 19-21 g) ont été placés dans une pièce d'élevage à température et humidité constantes (23 ± 1°C ; 55 ± 5 %) et alimentés avec de l'aliment en boulettes et de l'eau à volonté pendant une semaine. Les rats présentant une croissance normale ont été choisis pour l'essai.
- 10

(Méthode d'administration)

Les composés à étudier ont été mis en suspension dans une suspension /à 0,5 % de gomme adragante et administrés par voie orale à la dose de 0,5 ml/20 g de poids corporel.

Tableau XII

Composé n°.	DL ₅₀ (mg/Kg)
29	> 2 000
63	>> 3 000
67	> 1 000

Les composés peuvent être administrés par voie orale ou parentérale. Les formes d'administration sont les comprimés, les capsules, les granules, les poudres, les suppositoires, les injections, etc. La dose est ajustée selon les symptômes, la forme d'administration, etc. mais généralement les posologies journalières sont comprises entre 1 et 5 000 mg de préférence 10 à 1 000 mg en une ou quelques prises divisées.

Des exemples de compositions figurent ci-dessous.

Exemples de compositions

a)	comprimés	
	composé 8	30 mg
	lactose	150 mg
	cellulose cristalline	50 mg
	carboxyméthylcellulose calcique	7 mg
	stéarate de magnésium	3 mg
	total	240 mg
	composé 21	50 mg
	lactose	120 mg
	cellulose cristalline	60 mg
	carboxyméthylcellulose calcique	7 mg
	stéarate de magnésium	3 mg
	total	240 mg
	composé 22	60 mg
	lactose	120 mg
	cellulose cristalline	60 mg
	carboxyméthylcellulose calcique	7 mg
	stéarate de magnésium	3 mg
	total	250 mg

composé 23	40 mg
lactose	150 mg
cellulose cristalline	50 mg
carboxyméthylcellulose calcique	7 mg
stéarate de magnésium	3 mg

total	250 mg
-------	--------

composé 33	70 mg
lactose	110 mg
cellulose cristalline	60 mg
carboxyméthylcellulose calcique	7 mg
stéarate de magnésium	3 mg

total	250 mg
-------	--------

On peut traiter les comprimés avec une pellicule ordinaire d'enrobage et de plus les enrober de sucre.

b)	granulés	
	composé 63	30 mg
	polyvinylpyrrolidone	25 mg
	lactose	385 mg
	hydroxypropylcellulose	50 mg
	talc	10 mg

total	500 mg
-------	--------

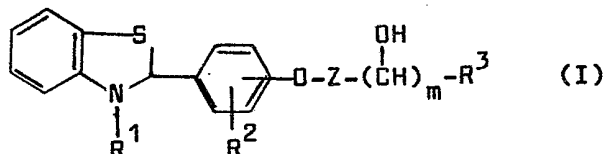
	composé 29	50 mg
	polyvinylpyrrolidone	25 mg
	lactose	365 mg
	hydroxypropylcellulose	50 mg
	talc	10 mg

total	500 mg
-------	--------

c)	poudre	
	composé 54	30 mg
	lactose	500 mg
	amidon	440 mg
	silice colloïdale	30 mg
	total	1 000 mg
	composé 67	50 mg
	lactose	480 mg
	amidon	440 mg
	silice colloïdale	30 mg
	total	1 000 mg
d)	capsules	
	composé 55	30 mg
	lactose	102 mg
	cellulose cristalline	56 mg
	silice colloïdale	2 mg
	total	190 mg
	composé 95	50 mg
	glycérol	329,8 mg
	p-hydroxybenzoate de butyle	0,02 mg
	total	380 mg

Revendications.

1. Composés caractérisés par le fait qu'ils répondent à la formule I et leurs sels :



où

R¹ représente un radical alcanoyle inférieur ;

5 R² représente un ou plusieurs atomes d'hydrogène ou un ou plusieurs radicaux alkyle inférieur, alcoxy inférieur, hydroxy, halogéno, nitro, halogénoalkyle inférieur ou sulfamoyle ;

R³ représente $-(CH_2)_n-N\begin{matrix} R^4 \\ R^5 \end{matrix}$, $-N\begin{matrix} \text{---} \end{matrix}N-R^6$, $-N\begin{matrix} \text{---} \end{matrix}O$, $-N\begin{matrix} \text{---} \end{matrix}(CH_2)_p\begin{matrix} R^7 \end{matrix}$

ou $-COR^8$;

10 R⁴ et R⁵ qui peuvent être semblables ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur, cycloalkyle ou alkyle inférieur substitué dont le ou les substituants sont choisis parmi les radicaux hydroxy, phényle, pyridyle, pipéridyle ou phénylcarbonyle et

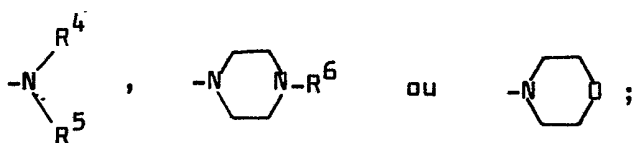
15 ledit noyau phényle peut être resubstitué par un ou plusieurs radicaux alkyle inférieur, hydroxy, halogéno, alcoxy inférieur, nitro, cyano, acétamino et alkylamino inférieur ;

20 R⁶ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle contenant 1 à 8 atomes de carbone, alcanoyle contenant 2 à 8 atomes de carbone, alcénoyle contenant 2 à 8 atomes de carbone, ou furylcarbonyle. Chacun de ces radicaux alkyle, alcanoyle et alcénoyle pouvant être substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux hydroxy, phényle et phénylcarbonyloxy, et ledit noyau phényle pouvant être

25 resubstitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux alkyle inférieur, hydroxy, halogéno, alcoxy inférieur, nitro, cyano, acétamino et alkylamino inférieur ;

R⁷ représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxy, phénylalkyle inférieur ou benzoyle ;

30 R⁸ représente un radical hydroxy, alcoxy inférieur,



Z représente un radical alkylène droit ou ramifié contenant 1 à 6 atomes de carbone ;

m est 0 ou 1 ;

n est 0 ou 1 ;

5 p est 4 ou 5,

où les termes alkyle inférieur, alcoxy inférieur et alcanoy-le inférieur désignent des radicaux ayant 1 à 6 atomes de carbone.

2. Composé selon la revendication 1, où m est 0.

10 3. Composé selon la revendication 1, où m est 1, n est 1 et Z est $-\text{CH}_2-$.

4. Composé selon la revendication 1, où R^1 est un radical acétyle.

15 5. Composé selon la revendication 1, où R^2 est un atome d'hydrogène.

6. Composé selon la revendication 2, où R^2 est un radical méthoxy ou nitro.

7. Composé selon la revendication 2, où R^4 est un radical méthyle et R^5 est un radical cyclohexyle.

20 8. Composé selon la revendication 2, où R^7 est un radical benzyle et p est 5.

9. Composé selon la revendication 2, où R^4 est un radical méthyle et R^5 est un radical 2-(3,4-diméthoxyphényle)éthyle.

25 10. Composé selon la revendication 2, où R^4 est un atome d'hydrogène et R^5 est un radical 3-pyridylméthyle.

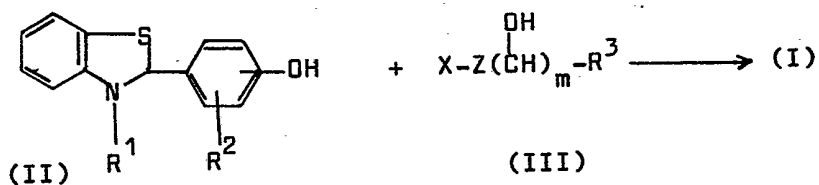
11. Composé selon la revendication 2, où R^6 est un radical 2-(3,4-diméthoxyphényle)éthyle ou 2-(3,4,5-triméthoxyphényle)éthyle.

30 12. Composés selon la revendication 1, qui consistent en :

la 3-acétyl-2-[2-(3-t-butylamino-2-hydroxypropoxy)phényle]benzothiazoline,

- la 3-acétyl-2-[2-[3-(N-cyclohexyl-N-méthylamino)propoxy]phényl]-benzothiazoline,
 la 3-acétyl-2-[2-[5-(N-cyclohexyl-N-méthylamino)pentoxy]-5-méthoxyphényl]benzothiazoline,
 5 la 3-acétyl-2-[2-[6-(N-cyclohexyl-N-méthylamino)hexyloxy]-5-méthoxyphényl]benzothiazoline,
 la 3-acétyl-2-[4-[3-(N-cyclohexyl-N-méthylamino)propoxy]-3,5-diméthoxyphényl]benzothiazoline,
 la 3-acétyl-2-[4-[3-(N-cyclohexyl-N-méthylamino)butoxy]-3,5-diméthoxyphényl]benzothiazoline,
 10 la 3-acétyl-2-[2-[3-(N-cyclohexyl-N-méthylamino)propoxy]-5-nitrophényl]benzothiazoline,
 la 3-acétyl-2-[2-[3-(4-benzylpipéridyl)propoxy]-5-nitrophényl]-benzothiazoline,
 15 la 3-acétyl-2-[2-[4-[4-[2-(3,4-diméthoxyphényl)éthyl]pipérazinyl]-butoxy]-5-méthoxyphényl]benzothiazoline,
 la 3-acétyl-2-[2-[4-[4-[2-(3,4,5-triméthoxyphényl)éthyl]pipérazinyl]-butoxy]-5-méthoxyphényl]benzothiazoline,
 la 3-acétyl-2-[2-[4-[N-[2-(3,4-diméthoxyphényl)éthyl]-N-méthyl-amino]butoxy-5-méthoxyphényl]benzothiazoline,
 20 et la 3-acétyl-2-[5-nitro-2-[3-[(3-pyridylméthyl)amino]propoxy]-phényl]benzothiazoline.

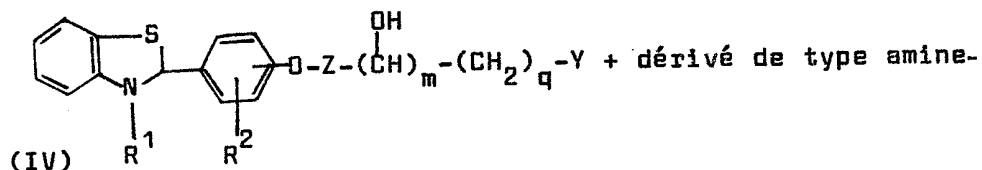
13. Procédé pour préparer un composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on fait réagir un composé de formule [II] avec un composé de formule [III],
 25



où X est un halogène

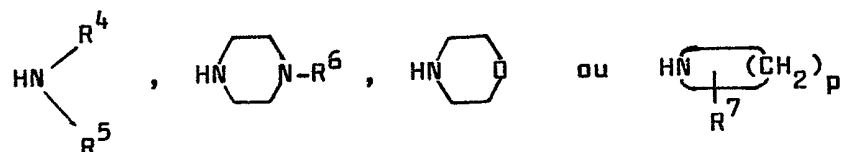
ou un procédé dans lequel l'ordre de réaction est inversé, c'est-à-dire dans lequel on fait réagir un composé de formule [IV] avec un dérivé de type amine,

- 37 -



où

Y est un halogène ou un radical carboxy ou formyle et Y et -OH peuvent être unis pour former un cycle époxy ;
le dérivé de type amine est



5 q est 0 ou 1.

14. Nouveaux médicaments utiles notamment pour le traitement des maladies cardiovasculaires, caractérisés par le fait qu'ils contiennent comme produit actif au moins un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 12.

10 15. Nouveaux médicaments selon la revendication 14, contenant de plus un ou plusieurs excipients acceptables en pharmacie.