

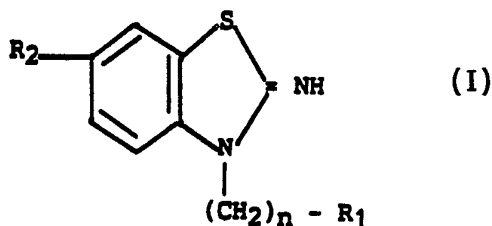


DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁵ : C07D 277/82, 417/06, 417/12 A61K 31/425, 31/445	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 92/12142 (43) Date de publication internationale: 23 juillet 1992 (23.07.92)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR91/01041 (22) Date de dépôt international: 20 décembre 1991 (20.12.91) (30) Données relatives à la priorité: 91/00013 2 janvier 1991 (02.01.91) FR (71) Déposant: RHONE-POULENC RORER S.A. [FR/FR]; 20, avenue Raymond-Aron, F-92165 Antony Cédex (FR). (72) Inventeurs: GUEREMY, Claude ; 3, rue Daumesnil, F-78800 Houilles (FR). JIMONET, Patrick ; 13, avenue de Normandie, F-78450 Villepreux (FR). (74) Mandataire: MORVAN, Michèle; Rhône-Poulenc Rorer S.A., Direction Brevets, 20, avenue Raymond-Aron, F-92165 Antony Cédex (FR).		(81) Etats désignés: AT (brevet européen), BE (brevet européen), CA, CH (brevet européen), DE (brevet européen), DK (brevet européen), ES (brevet européen), FR (brevet européen), GB (brevet européen), GR (brevet européen), IT (brevet européen), JP, LU (brevet européen), MC (brevet européen), NL (brevet européen), SE (brevet européen). Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>

(54) Title: 2-IMINO 6-POLYFLUORALKYL 3-HETEROCYCLYLALKYL BENZOTHAZOLINE DERIVATIVES, THEIR PREPARATION AND DRUGS CONTAINING SAME

(54) Titre: DERIVES D'IMINO-2 POLYFLUOROALKYL-6 HETEROCYCLYLALKYL-3 BENZOTHAZOLINE, LEUR PREPARATION ET LES MEDICAMENTS LES CONTENANT

**(57) Abstract**

Compounds of the formula (I) where R₁ is a substituted 1-piperazinyl radical, a substituted 1,2,3,6-tetrahydro 1-pyridyl or substituted piperidino, R₂ is a polyfluoroalkyl radical and n is equal to 2 or 3. The invention also concerns the salts of these compounds with an acid, the process for their preparation and drugs containing same.

(57) Abrégé

Composés de formule (I) dans laquelle R₁ représente un radical pipérazinyl-1 substitué, tétrahydro-1,2,3,6 pyridyl-1 substitué ou pipéridino substitué, R₂ représente un radical polyfluoroalkyle et n est égal à 2 ou 3, les sels de ces composés avec un acide, leurs procédés de préparation et les médicaments les contenant.

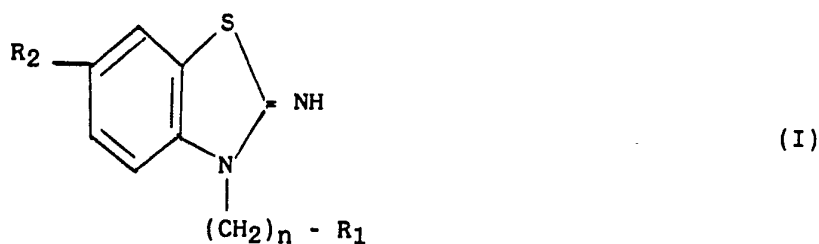
UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

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

AT	Autriche	ES	Espagne	MG	Madagascar
AU	Australie	FI	Finlande	ML	Mali
BB	Barbade	FR	France	MN	Mongolie
BE	Belgique	GA	Gabon	MR	Mauritanie
BF	Burkina Faso	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
BG	Bulgarie	GN	Guinée	NL	Pays-Bas
BJ	Bénin	GR	Grèce	NO	Norvège
BR	Brésil	HU	Hongrie	PL	Pologne
CA	Canada	IT	Italie	RO	Roumanie
CF	République Centrafricaine	JP	Japon	RU	Fédération de Russie
CG	Congo	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CH	Suisse	KR	République de Corée	SE	Suède
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SN	Sénégal
CM	Cameroon	LK	Sri Lanka	SU	Union soviétique
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TD	Tchad
DE	Allemagne	MC	Monaco	TG	Togo
DK	Danemark			US	Etats-Unis d'Amérique

DERIVES D'IMINO-2 POLYFLUOROALKYL-6 HETEROCYCLYLALKYL-3
 BENZOTHAZOLINE, LEUR PREPARATION ET LES MEDICAMENTS
 LES CONTENANT

La présente invention concerne des composés de formule :



leurs sels, leurs procédés de préparation et les médicaments les contenant.

5 Dans la formule (I),

- R₁ représente

- . un radical pipérazinyl-1 substitué en position -4 par (a) un radical phényle, (b) un radical phényle substitué par au moins un substituant choisi parmi les atomes d'halogène, les radicaux alkyle et alcoxy, (c) un radical phénylalkyle, (d) un radical pyridyle ou (e) un radical pyrimidinyle,
- . un radical tétrahydro-1,2,3,6 pyridyl-1 substitué en position -4 par un radical phényle ou phényle substitué par au moins un substituant choisi parmi les atomes d'halogène, les radicaux alkyle et alcoxy,
- . un radical pipéridino substitué en position -4 par un radical phényle ou phényle substitué par au moins un substituant choisi parmi les atomes d'halogène, les radicaux alkyle et alcoxy,

20 - R₂ représente un radical polyfluoroalkyle,

- n est égal à 2 ou 3,

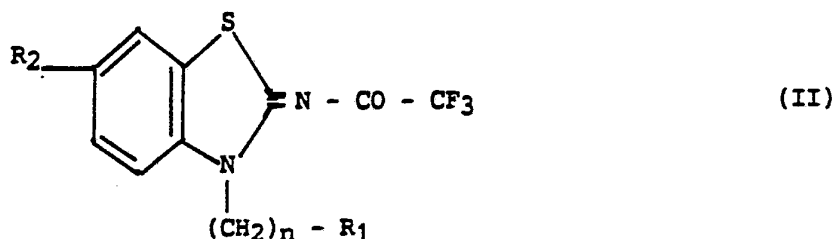
Dans les définitions qui précèdent et celles qui seront citées ci-après, les radicaux alkyle et alcoxy et les portions alkyle et alcoxy contiennent 1 à 4 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée.

Les radicaux polyfluoroalkyle sont de préférence les radicaux trifluorométhyle, trifluoro-2,2,2 éthyle, pentafluoroéthyle.

Les atomes d'halogène sont de préférence les atomes de fluor, de chlore et de brome.

5 L'invention concerne également les sels d'addition des composés de formule (I) avec les acides minéraux ou organiques.

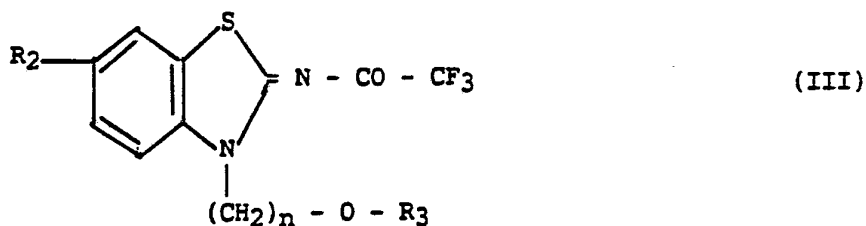
Les composés de formule (I) peuvent être préparés par hydrolyse d'un dérivé de formule :



10 dans laquelle R_1 , R_2 et n ont les mêmes significations que dans la formule (I).

Cette hydrolyse s'effectue généralement au moyen d'une base telle qu'un carbonate de métal alcalin (sodium, potassium de préférence) ou l'ammoniaque concentrée, au sein d'un mélange
15 eau-alcool, à une température voisine de 20°C.

Les dérivés de formule (II) peuvent être obtenus par action d'un dérivé de formule :



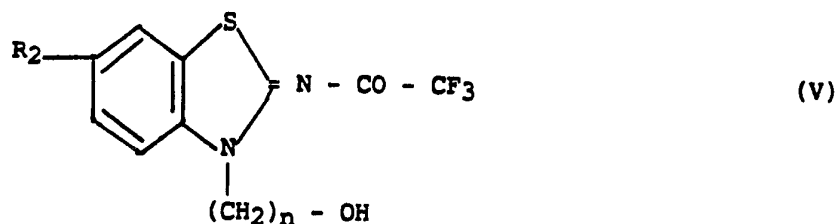
dans laquelle R_2 et n ont les mêmes significations que dans la
20 formule (I) et R_3 représente un groupe réactif tel qu'un radical méthanesulfonyle ou p-toluènesulfonyle, sur une amine de formule :



dans laquelle R_1 a les mêmes significations que dans la formule (I).

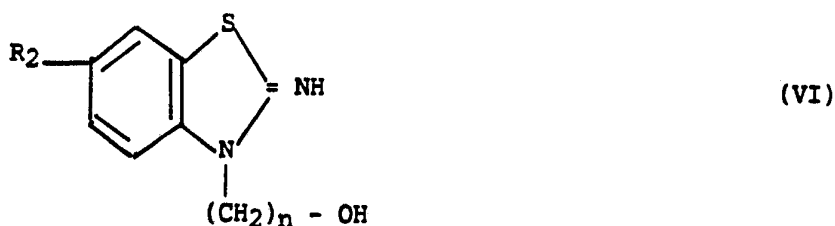
Cette réaction s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel qu'un solvant aromatique (benzène, toluène, xylène par exemple) ou le diméthylformamide, à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du solvant.

5 Les dérivés de formule (III) peuvent être préparés par action d'un dérivé de formule :



dans laquelle R_2 et n ont les mêmes significations que dans la formule (I), sur le chlorure d'acide méthanesulfonique ou p-toluène-sulfonique, soit au sein d'un solvant inerte tel qu'un solvant aromatique (benzène, toluène, xylène par exemple) ou un solvant chloré (chloroforme, chlorure de méthylène par exemple), en présence d'une amine tertiaire telle que la triéthylamine, à une température voisine de 20°C, soit au sein de la pyridine, à une température voisine de 0°C.

Les dérivés de formule (V) peuvent être obtenus par action de trifluoroacétate d'éthyle sur un dérivé de formule :



dans laquelle R_2 et n a les mêmes significations que dans la formule (I).

Cette réaction s'effectue généralement au sein d'un alcool (méthanol, éthanol par exemple), en présence d'une base tertiaire telle que la triéthylamine, à une température voisine de 20°C.

Les dérivés de formule (VI) peuvent être préparés par action d'un dérivé halogéné de formule :



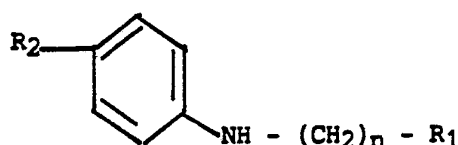
(VII)

dans laquelle n a les mêmes significations que dans la formule (I) et Hal représente un atome d'halogène (brome ou chlore de préférence) sur un amino-2 polyfluoroalkyl-6 benzothiazole.

5 Cette réaction s'effectue au sein d'un alcool (éthanol, méthanol de préférence), à la température d'ébullition du solvant.

Les amino-2 polyfluoroalkyl-6 benzothiazoles peuvent être préparés par application ou adaptation de la méthode décrite par L.M. YAGUPOL'SKII et coll., Zh. Obshch. Khim., 33(7), 2301, (1963).

10 Les composés de formule (I) peuvent également être préparés par action de brome et d'un thiocyanate de métal alcalin sur un dérivé de formule :



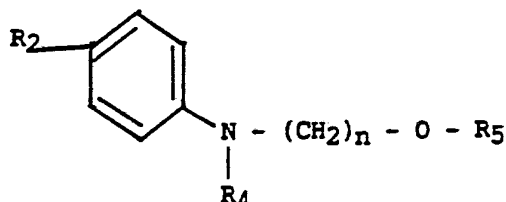
(VIII)

15 dans laquelle R₁, R₂ et n ont les mêmes significations que dans la formule (I).

Cette réaction s'effectue de préférence au sein de l'acide acétique, à une température voisine de 20°C.

Comme thiocyanate de métal alcalin, on utilise de préférence le thiocyanate de potassium.

20 Les dérivés de formule (VIII) peuvent être obtenus par action d'une amine de formule (IV) sur un dérivé de formule :

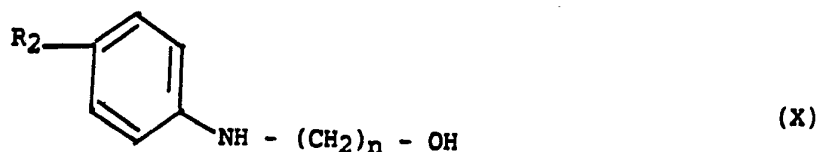


(IX)

dans laquelle R_2 et n ont les mêmes significations que dans la formule (I) et R_4 et R_5 représentent un radical p-toluènesulfonyle.

Cette réaction s'effectue de préférence en présence d'hydrogénocarbonate de sodium, au sein d'un solvant inerte tel que le diméthylformamide, à une température comprise entre 50°C et 100°C.

Les dérivés de formule (IX) peuvent être obtenus par action de chlorure de p-toluènesulfonyle sur un dérivé de formule :



dans laquelle R_2 et n ont les mêmes significations que dans la formule (I).

Cette réaction s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel qu'un solvant chloré (chloroforme, chlorure de méthylène par exemple), à une température comprise entre 0°C et 30°C.

Les dérivés de formule (X) peuvent être obtenus par action d'une polyfluoroalkyl-4 aniline sur un dérivé de formule (VII).

Cette réaction s'effectue généralement à une température comprise entre 100°C et 170°C.

Les mélanges réactionnels obtenus par les divers procédés décrits précédemment sont traités suivant des méthodes classiques physiques (évaporation, extraction, distillation, cristallisation, chromatographie...) ou chimiques (formation de sels...).

Les composés de formule (I), sous forme de base libre, peuvent être éventuellement transformés en sels d'addition avec un acide minéral ou organique par action d'un tel acide au sein d'un solvant organique tel qu'un alcool, une cétone, un éther ou un solvant chloré.

Les composés de formule (I) et leurs sels présentent des propriétés pharmacologiques intéressantes. Ces composés sont actifs vis-à-vis des convulsions induites par le glutamate et sont donc

utiles dans le traitement et la prévention des phénomènes convulsifs, des troubles schizophréniques et notamment des formes déficitaires de la schizophrénie, des troubles du sommeil, des phénomènes liés à l'ischémie cérébrale ainsi que des affections neurologiques où le glutamate peut être impliqué telles que la maladie d'Alzheimer, la maladie d'Huntington, la sclérose amyotrophique latérale et l'atrophie olivopontocérébelleuse.

L'activité des composés de formule (I) vis-à-vis des convulsions induites par le glutamate a été déterminée selon une technique inspirée de celle de I.P. LAPIN, J. Neural. Transmission, vol. 54, 229-238, (1982) ; l'injection du glutamate par voie intracérébroventriculaire étant effectuée selon une technique inspirée de celle de R. CHERMAT et P. SIMON, J. Pharmacol. (Paris), vol. 6, 489-492 (1975). Leur DE₅₀ est généralement égale ou inférieure à 10 mg/kg.

Les composés de formule (I) présentent une toxicité faible. Leur DL₅₀ est supérieure à 15 mg/kg par voie I.P. chez la souris.

Pour l'emploi médicinal, il peut être fait usage des composés de formule (I) tels quels ou à l'état de sels pharmaceutiquement acceptables, c'est-à-dire non toxiques aux doses d'utilisation.

Comme exemples de sels pharmaceutiquement acceptables, peuvent être cités les sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques tels que acétate, propionate, succinate, benzoate, fumarate, maléate, oxalate, méthanesulfonate, iséthionate, théophyllinacétate, salicylate, phénolphtalinate, méthylène-bis-8-oxynaphtoate, chlorhydrate, sulfate, nitrate et phosphate.

Les exemples suivants, donnés à titre non limitatif, montrent comment l'invention peut être mise en pratique.

EXEMPLE 1

1,0 g de [(phényl-4 pipérazinyl-1)-2 éthyl]-3 trifluoroacétylimino-2 trifluorométhyl-6 benzothiazoline en solution dans un mélange de 5 cm³ d'une solution aqueuse de carbonate de potassium à 7% et de 50 cm³ de méthanol sont agités à une

température voisine de 20°C pendant 3 heures. Le milieu réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (20 mm de mercure ; 2,7 kPa) et le résidu repris par de l'éther diéthylique. L'insoluble est filtré et le filtrat concentré à sec sous pression réduite. Après
5 purification par chromatographie sur silice avec de l'acétate d'éthyle comme éluant puis formation du dichlorhydrate à l'aide d'éther chlorhydrique, on obtient 0,5 g de dichlorhydrate d'imino-2 [(phényl-4 pipérazinyl-1)-2 éthyl]-3 trifluorométhyl-6 benzothiazoline fondant à 260°C.

10 La [(phényl-4 pipérazinyl-1)-2 éthyl]-3 trifluoroacétylimino-2 trifluorométhyl-6 benzothiazoline peut être préparée selon le procédé suivant: à 3,5 g de p-toluènesulfonate de (trifluoroacétylimino-2 trifluorométhyl-6 benzothiazoliny-3)-2 éthyle en solution
15 dans 50 cm³ de diméthylformamide, on ajoute 0,6 g d'hydrogénocarbonate de sodium puis 1,2 g de N-phényl pipérazine solubilisés dans 10 cm³ de diméthylformamide. Après agitation à 50°C pendant 20 heures, le milieu réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (7 mm de mercure ; 0,95 kPa). Le résidu pâteux est repris par 50 cm³ de dichlorométhane, l'insoluble filtré et le filtrat concentré à sec
20 sous pression réduite (20 mm de mercure ; 2,7 kPa). Après purification par chromatographie sur colonne de silice avec un mélange acétate d'éthyle-cyclohexane (30-70 en volumes) comme éluant, on obtient 1,0g de [(phényl-4 pipérazinyl-1)-2 éthyl]-3 trifluoroacétylimino-2 trifluorométhyl-6 benzothiazoline sous forme d'une huile
25 incolore.

Le p-toluènesulfonate de (trifluoroacétylimino-2 trifluorométhyl-6 benzothiazoliny-3)-2 éthyle peut être préparé selon le procédé suivant: à 5,3 g de (trifluoroacétylimino-2 trifluorométhyl-6 benzothiazoliny-3)-2 éthanol en suspension dans
30 40 cm³ de pyridine sèche, sous azote et à une température voisine de 0°C, on ajoute en environ 30 minutes, 5,7 g de chlorure de p-toluènesulfonyle en solution dans 10 cm³ du même solvant. La réaction est poursuivie 2 heures à une température voisine de 20°C. Le milieu réactionnel est ajouté à de l'eau glacée et acidifié à
35 l'aide d'acide chlorhydrique 5N jusqu'à un pH voisin de 2. Le

précipité blanc formé est filtré, lavé à l'eau jusqu'à neutralité puis séché à 70°C sous vide partiel (1mm de mercure ; 0,14 kPa). On obtient ainsi 7,2 g de p-toluènesulfonate de (trifluoroacétylimino-2 trifluorométhyl-6 benzothiazoliny-3)-2 éthyle fondant à 163°C, se
5 reprenant pour fondre à nouveau à 215°C.

Le (trifluoroacétylimino-2 trifluorométhyl-6 benzothiazoliny-3)-2 éthanol peut être préparé de la manière suivante: à 10,5 g de bromhydrate d'(imino-2 trifluorométhyl-6 benzothiazoliny-3)-2 éthanol en solution dans 50 cm³ d'éthanol absolu, on ajoute 9,5 cm³
10 de triéthylamine puis 5,2 g de trifluoroacétate d'éthyle. Le milieu réactionnel est agité 24 heures à une température voisine de 20°C. Après concentration à sec sous pression réduite (20 mm de mercure ; 2,7 kPa), le solide obtenu est recristallisé dans un mélange éthanol-eau (70-30 en volumes). On obtient 6,55 g de (trifluoroacéty-
15 limino-2 trifluorométhyl-6 benzothiazoliny-3)-2 éthanol fondant à 198°C.

Le bromhydrate d'(imino-2 trifluorométhyl-6 benzothiazoliny-3)-2 éthanol peut être obtenu de la façon suivante: 17,9 g d' amino-2 trifluorométhyl-6 benzothiazole et 41,0 g de bromo-2
20 éthanol dans 50 cm³ d'éthanol absolu sont chauffés pendant 40 heures à ébullition. Le mélange est ensuite refroidi à une température voisine de 20°C et concentré à sec sous pression réduite (20 mm de mercure ; 2,7 kPa). Le résidu obtenu est repris dans l'éther diéthylique et l'insoluble filtré sur verre fritté, lavé abondamment avec
25 le même solvant et séché pour conduire à 10,5 g de bromhydrate d'(imino-2 trifluorométhyl-6 benzothiazoliny-3)-2 éthanol.

L' amino-2 trifluorométhyl-6 benzothiazole peut être préparé selon le procédé décrit dans le brevet US 2 822 359.

EXEMPLE 2

30 En opérant comme à l'exemple 1 mais à partir de 3,5 g de {[(fluoro-4 phényl)-4 pipéraziny-1]-2 éthyl}-3 trifluoroacétylimino-2 trifluorométhyl-6 benzothiazoline, de 15 cm³ d'une solution aqueuse de carbonate de potassium à 7% et de 150 cm³ de méthanol, on

obtient 2,2 g de trichlorhydrate d'imino-2 {[(fluoro-4 phényl)-4 pipérazinyl-1]-2 éthyl}-3 trifluorométhyl-6 benzothiazoline fondant à 250°C.

La {[(fluoro-4 phényl)-4 pipérazinyl-1]-2 éthyl}-3 trifluoroacétylimino-2 trifluorométhyl-6 benzothiazoline peut être préparée de la façon suivante: on opère comme à l'exemple 1, à partir de 8,7 g de p-toluènesulfonate de (trifluoroacétylimino-2 trifluorométhyl-6 benzothiazoliny-3)-2 éthyle, de 3,2 g de N-(fluoro-4 phényl)-pipérazine, de 1,43 g d'hydrogénocarbonate de sodium et de 125 cm³ de diméthylformamide. On obtient 3,5 g de produit attendu sous forme d'un solide jaune pâteux utilisé dans les synthèses ultérieures.

EXEMPLE 3

En opérant comme à l'exemple 1 mais à partir de 0,1 g de {(méthoxy-4 phényl)-4 pipérazinyl-1]-2 éthyl}-3 trifluoroacétylimino-2 trifluorométhyl-6 benzothiazoline, de 0,5 cm³ d'une solution aqueuse de carbonate de potassium à 7% et de 5 cm³ de méthanol, on obtient 0,095 g de dichlorhydrate d'imino-2 {(méthoxy-4 phényl)-4 pipérazinyl-1]-2 éthyl}-3 trifluorométhyl-6 benzothiazoline fondant à environ 270°C.

La {(méthoxy-4 phényl)-4 pipérazinyl-1]-2 éthyl}-3 trifluoroacétylimino-2 trifluorométhyl-6 benzothiazoline peut être préparée de la manière suivante: on opère comme à l'exemple 1, à partir de 3,5 g de p-toluènesulfonate de (trifluoroacétylimino-2 trifluorométhyl-6 benzothiazoliny-3)-2 éthyle, de 1,9 g de dichlorhydrate de N-(méthoxy-4 phényl)-pipérazine, de 1,2 g d'hydrogénocarbonate de sodium et de 60 cm³ de diméthylformamide. On obtient 0,1 g de produit attendu sous forme de solide blanchâtre amorphe fondant à 120°C.

La présente invention concerne également les médicaments constitués par au moins un composé de formule (I) ou un sel d'un tel composé à l'état pur ou sous forme d'une composition dans laquelle il est associé à tout autre produit pharmaceutiquement compatible,

pouvant être inerte ou physiologiquement actif. Les médicaments selon l'invention peuvent être employés par voie orale, parentérale, rectale ou topique.

Comme compositions solides pour administration orale, peuvent
5 être utilisés des comprimés, pilules, poudres (capsules de gélatine, cachets ou granulés. Dans ces compositions, le principe actif selon l'invention est mélangé à un ou plusieurs diluants inertes, tels que amidon, cellulose, saccharose, lactose ou silice.

Ces composition peuvent également comprendre des substances
10 autres que les diluants, par exemple un ou plusieurs lubrifiants tels que le stéarate de magnésium ou le talc, un colorant, un enrobage (dragées) ou un vernis.

Comme compositions liquides pour administration orale, on peut utiliser des solutions, des suspensions, des émulsions, des
15 sirops et des élixirs pharmaceutiquement acceptables contenant des diluants inertes tels que l'eau, l'éthanol, le glycérol, les huiles végétales ou l'huile de paraffine. Ces compositions peuvent comprendre des substances autres que les diluants, par exemple des produits mouillants, édulcorants, épaississants, aromatisants ou
20 stabilisants.

Les compositions stériles pour administration parentérale, peuvent être de préférence des solutions non aqueuses, des suspensions ou des émulsions. Comme solvant ou véhicule, on peut employer l'eau, le propylèneglycol, un polyéthylèneglycol, des huiles végétales, en particulier l'huile d'olive, des esters organiques injectables, par exemple l'oléate d'éthyle ou autres solvants organiques convenables. Ces compositions peuvent également contenir des adjuvants, en particulier des agents mouillants, isotonisants, émulsifiants, dispersants et stabilisants. La stérilisation peut se faire
25 de plusieurs façons, par exemple par filtration aseptisante, en incorporant à la composition des agents stérilisants, par irradiation ou par chauffage. Elles peuvent également être préparées sous forme de compositions solides stériles qui peuvent être dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile ou tout autre milieu
30 stérile injectable.

Les compositions pour administration rectale sont les suppositoires ou les capsules rectables qui contiennent, outre le produit actif, des excipients tels que le beurre de cacao, des glycérides semi-synthétiques ou des polyéthylèneglycols.

5 Les compositions pour administration topique peuvent être par exemple des crèmes, pommades, lotions, collyres, collutoires, gouttes nasales ou aérosols.

En thérapeutique humaine, les composés selon l'invention sont particulièrement utiles dans le traitement et la prévention des
10 phénomènes convulsifs, des troubles schizophréniques et notamment des formes déficitaires de la schizophrénie, des troubles du sommeil, des phénomènes liés à l'ischémie cérébrale et des affections neurologiques où le glutamate peut être impliqué telles que la maladie d'Alzheimer, la maladie d'Huntington, la sclérose
15 amyotrophique latérale et l'atrophie olivopontocérébelleuse.

Les doses dépendent de l'effet recherché, de la durée du traitement et de la voie d'administration utilisée ; elles sont généralement comprises entre 30 et 300mg par jour par voie orale pour un adulte avec des doses unitaires allant de 10 à 100mg de
20 substance active.

D'une façon générale, le médecin déterminera la posologie appropriée en fonction de l'âge, du poids et de tous les autres facteurs propres au sujet à traiter.

Les exemples suivants illustrent des compositions selon
25 l'invention :

EXEMPLE A

On prépare, selon la technique habituelle, des gélules dosées à 50 mg de produit actif ayant la composition suivante :

30	- imino-2 [(phényl-4 pipérazinyl-1)-2 éthyl]-3	
	trifluorométhyl-6 benzothiazoline	50 mg
	- Cellulose	18 mg
	- Lactose	55 mg

- Silice colloïdale	1 mg
- Carboxyméthylamidon sodique	10 mg
- Talc	10 mg
- Stéarate de magnésium	1 mg

5 EXEMPLE B

On prépare, selon la technique habituelle, des comprimés dosés à 50 mg de produit actif ayant la composition habituelle :

	- imino-2 {[(fluoro-4 phényl)-4 pipérazinyl-1]-2 éthyl}-3 trifluorométhyl-6 benzothiazoline ..	50 mg
10	- Lactose	104 mg
	- Cellulose	40 mg
	- Polyvidone	10 mg
	- Carboxyméthylamidon sodique	22 mg
	- Talc	10 mg
15	- Stéarate de magnésium	2 mg
	- Silice colloïdale	2 mg
	- Mélange d'hydroxyméthylcellulose, glycérine, oxyde de titane (71-3,5-24,5)	q.s.p. 1 comprimé pelliculé terminé à 245 mg

20 EXEMPLE C

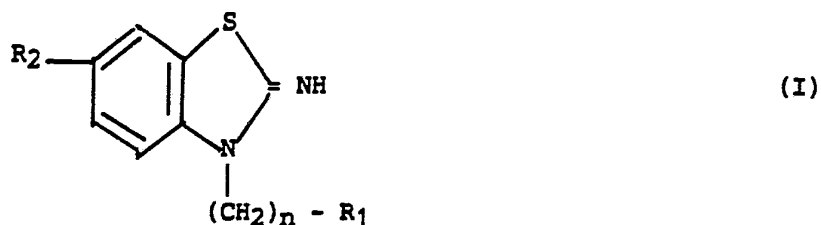
On prépare une solution injectable contenant 10 mg de produit actif ayant la composition suivante :

	- imino-2 {[(méthoxy-4 phényl)-4 pipérazinyl-1]-2 éthyl}-3 trifluorométhyl-6 benzothiazoline	10 mg
25	- Acide benzoïque	80 mg
	- Alcool benzylique	0,06 cm ³
	- Benzoate de sodium	80 mg
	- Ethanol à 95 %	0,4 cm ³
	- Hydroxyde de sodium	24 mg

- Propylène glycol	1,6 cm ³
- Eauq.s.p.	4 cm ³

REVENDICATIONS

1 - Composés de formule :

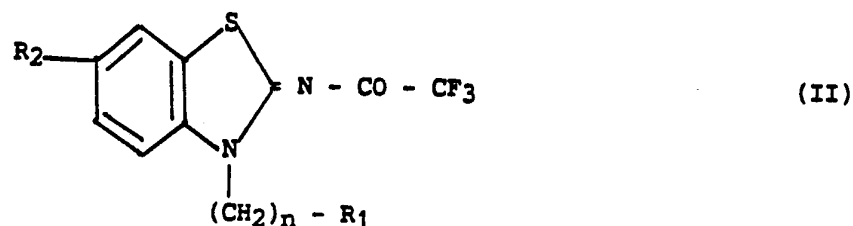


dans laquelle

- 5 - R₁ représente
- . un radical pipérazinyl-1 substitué en position -4 par (a) un radical phényle, (b) un radical phényle substitué par au moins un substituant choisi parmi les atomes d'halogène, les radicaux alkyle et alcoxy, (c) un radical phénylalkyle,
 - 10 (d) un radical pyridyle ou (e) un radical pyrimidinyle,
 - . un radical tétrahydro-1,2,3,6 pyridyl-1 substitué en position -4 par un radical phényle ou phényle substitué par au moins un substituant choisi parmi les atomes d'halogène, les radicaux alkyle et alcoxy,
 - 15 . un radical pipéridino substitué en position -4 par un radical phényle ou phényle substitué par au moins un substituant choisi parmi les atomes d'halogène, les radicaux alkyle et alcoxy,
- 20 - R₂ représente un radical polyfluoroalkyle,
- n est égal à 2 ou 3,
- étant entendu que les radicaux alkyle et alcoxy et les portions alkyle et alcoxy contiennent 1 à 4 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée,
- ainsi que leurs sels avec un acide minéral ou organique

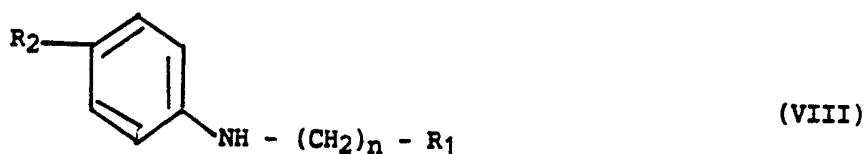
2 - Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R_2 représente un radical trifluorométhyle, trifluoro-2,2,2 éthyle ou pentafluoroéthyle,

3 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'on hydrolyse un dérivé de formule :



dans laquelle R_1 , R_2 et n ont les mêmes significations que dans la revendication 1, isole le produit et le transforme éventuellement en sel d'addition avec un acide minéral ou organique.

4 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'on fait réagir du brome et un thiocyanate de métal alcalin sur un dérivé de formule :



dans laquelle R_1 , R_2 et n ont les mêmes significations que dans la formule (I), isole le produit et le transforme éventuellement en sel d'addition avec un acide minéral ou organique.

5 - Médicaments caractérisés en ce qu'ils contiennent en tant que principe actif au moins un composé selon la revendication 1 ou un sel d'un tel composé.

6 - Médicaments caractérisés en ce qu'ils contiennent en tant que principe actif au moins un composé selon la revendication 2 ou un sel d'un tel composé.

5 7 - Médicaments selon la revendication 5 et 6 pour le traitement des affections où le glutamate est impliqué.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/FR 91/01041

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (If several classification symbols apply, indicate all) ⁶		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC Int. Cl. ⁵ C07D277/82; C07D 417/06; C07D417/12; A61K31/425 A61K31/445		
II. FIELDS SEARCHED		
Minimum Documentation Searched ⁷		
Classification System	Classification Symbols	
Int. Cl. ⁵	C07D	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁸		
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ⁹		
Category ⁹	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³
X	EP, A, 0 374 040 (RHONE-POULENC SANTE) 20 June 1990 see claims -----	1-7
[*] Special categories of cited documents: ¹⁰ "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 "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		
IV. CERTIFICATION		
Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of this International Search Report	
17 March 1992 (17.03.92)	25 March 1992 (25.03.92)	
International Searching Authority	Signature of Authorized Officer	
European Patent Office		

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO. FR 9101041
SA 55158

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report.
The members are as contained in the European Patent Office EDP file on
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information. 17/03/92

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0374040	20-06-90	FR-A- 2640622	22-06-90
		FR-A- 2649701	18-01-91
		AU-A- 4618989	21-06-90
		CA-A- 2005590	15-06-90
		JP-A- 2223569	05-09-90
		US-A- 5008280	16-04-91

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR 91/01041

I. CLASSEMENT DE L'INVENTION (si plusieurs symboles de classification sont applicables, les indiquer tous) ⁷		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
CIB 5	C07D277/82; A61K31/445	C07D417/06; C07D417/12; A61K31/425
II. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE		
Documentation minimale consultée ⁸		
Système de classification	Symboles de classification	
CIB 5	C07D	
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où de tels documents font partie des domaines sur lesquels la recherche a porté		
III. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS ¹⁰		
Catégorie ⁹	Identification des documents cités, avec indication, si nécessaire, ¹² des passages pertinents ¹³	No. des revendications visées ¹⁴
X	EP,A,0 374 040 (RHONE-POULENC SANTE) 20 Juin 1990 voir revendications ---	1-7
⁹ Catégories spéciales de documents cités:¹¹ "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 postérieurement à la date de dépôt international ou à 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 "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. "Z" document qui fait partie de la même famille de brevets		
IV. CERTIFICATION		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale	
17 MARS 1992	25. 03. 92	
Administration chargée de la recherche internationale	Signature du fonctionnaire autorisé	
OFFICE EUROPEEN DES BREVETS	HENRY J. C.	

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE
RELATIF A LA DEMANDE INTERNATIONALE NO.**

FR 9101041
SA 55158

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche internationale visé ci-dessus.
Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 17/03/92
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP-A-0374040	20-06-90	FR-A- 2640622	22-06-90
		FR-A- 2649701	18-01-91
		AU-A- 4618989	21-06-90
		CA-A- 2005590	15-06-90
		JP-A- 2223569	05-09-90
		US-A- 5008280	16-04-91

EPO FORM P0472

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82