

ΣΥΝΕΔΡΙΑ ΤΗΣ 9ΗΣ ΙΟΥΝΙΟΥ 1978

ΠΡΟΕΔΡΙΑ ΜΙΧΑΗΛ ΣΤΑΣΙΝΟΠΟΥΛΟΥ

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ. — **Synthèse et activité pharmacologique de quelques dérivés de l'imino-2 alcoyl-3 thiazoline**, par *G. Tsatsas, Z. Papadopoulou - Daïfotis, E. Costakis et D. Varonos**.

Cette publication se rapporte à la synthèse d'un certain nombre de nouvelles alkylaminoacylimino-2 alkyl-3 thiazolines. La structure de tous ces composés a été complètement établie en utilisant la stectroscopie IR, RMN et de masse. Les propriétés pharmacologiques de ces produits sont évaluées.

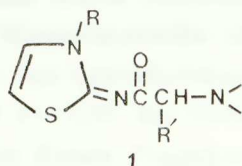
Certaines de nos précédentes publications [1, 2] se rapportent à la synthèse de dérivés de l'amino-2 benzothiazole et de l'imino-2 méthyl-3 benzothiazoline, comme les alcoylaminoacylamino-2 benzothiazoles et les alcoylaminoacylimino-2 méthyl-3 benzothiazolines qui possèdent des propriétés intéressantes antitremoriques, vasodilatatrices et anesthésiques locale.

Ces résultats d'une part et d'autre part l'existence d'un certain nombre de substances relatives pourvues d'activités biologiques différentes de celles que nous venons de citer, nous ont poussé à élargir notre programme de recherche dans le même domaine.

Le présent travail comprend la synthèse et l'estimation pharmacologique de quelques nouveaux dérivés de l'imino-2 alcoyl-3 thiazoline de

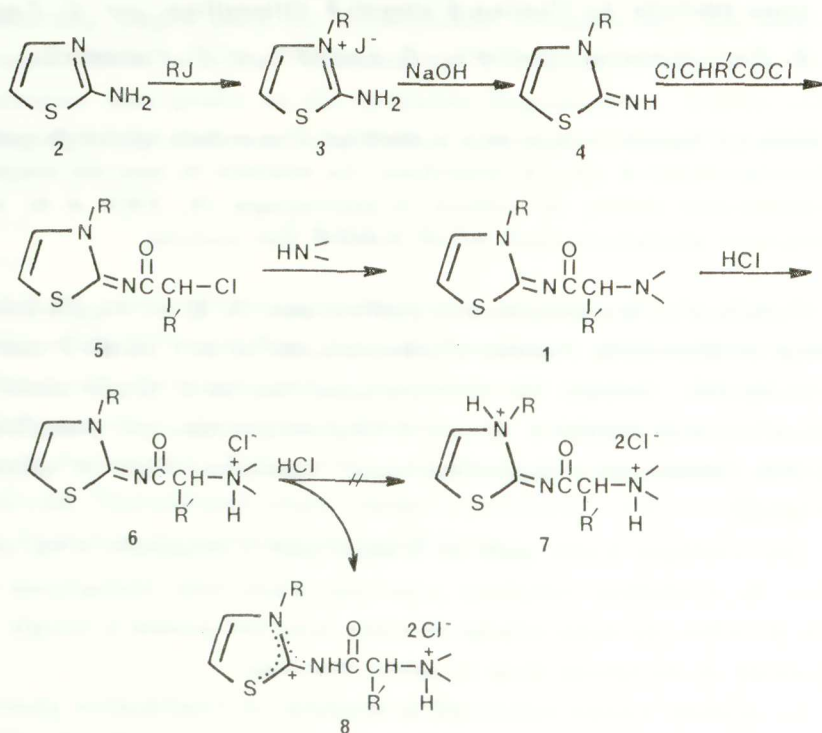
* Γ. ΤΣΑΤΣΑ - Ζ. ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΥ-ΝΤΑΪΦΩΤΗ - Ε. ΚΩΣΤΑΚΗ - Δ. ΒΑΡΩΝΟΥ, Σύνθεσις και φαρμακολογική μελέτη παραγώγων τινών της ιμινο-2αλκυλο-3 θειαζολίνης,

formule générale *1*; ces substances ont une structure voisine à d'autres qui présentent un intérêt biologique.



PARTIE CHIMIQUE

Afin de synthétiser les alcoylaminoacylimino-2 alcoyl-3 thiazolines (*1*) nous avons suivi la série des réactions du schéma 1.



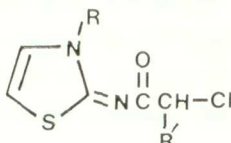
Par action d'un iodure d'alcoyle (CH_3J ou $\text{C}_2\text{H}_5\text{J}$) sur l'amino-2 thiazole (*2*) nous obtenons les sels d'ammonium quaternaires correspon-

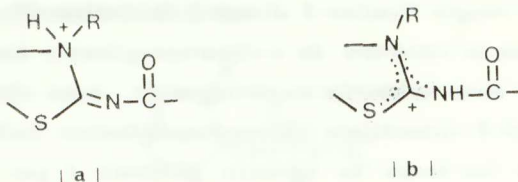
dants 3, qui par alcalinisation (NaOH 40%) fournissent la base libre 4 [4, 5]. En faisant réagir l'imino-2 alcoyl-3 thiazoline (4) avec le chlorure de chloracétyle ou le chlorure de α -chloropropionyle dans les conditions qui sont décrites dans la partie expérimentale, nous obtenons les chlor-acylimino-2 alcoyl-3 thiazolines (5) correspondantes (tableau I) qui donnent par la suite les bases de formule générale 1 par traitement avec les amines appropriées.

Afin d'estimer les propriétés pharmacologiques des composés en question nous avons utilisé les sels de ces amines (tableau II). Il est intéressant de signaler tant au point de vue pharmacologique qu'au point de vue chimique que la plupart de sels qui ont été synthétisés en traitant les bases 1 avec un excès de HCl, correspondent à la formule 8. La structure de ces sels (8) a été surtout confirmée par la spectroscopie IR et RMN.

Les différences structurales entre les formules 7 et 8 sont essentiellement localisées aux parties des molécules [a] et [b] respectivement.

T A B L E A U I

					
R	R'	Rdt%	Pf ^{°C}	Formule Brute	Analyse
CH ₃	H	83	114,1	C ₆ H ₇ ClN ₂ OS	C,H,Cl,N
CH ₃	CH ₃	82	62,4	C ₇ H ₉ ClN ₂ OS	C,H,Cl,N
C ₂ H ₅	H	80	110,0	C ₇ H ₉ ClN ₂ OS	C,H,Cl,N
C ₂ H ₅	CH ₃	84	42,3	C ₈ H ₁₁ ClN ₂ OS	C,H,Cl,N



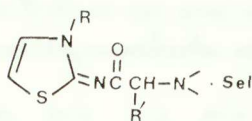
Les bases du type 1 qui, à cause de leur mode de préparation sont de forme imido, donnent les fréquences $\nu \text{C=O}$ à la région 1590 - 1612 cm^{-1} [système conjugué, $-\text{C}=\text{N}-\text{C}=\text{O}$ [6] et $\nu \text{C}=\text{N}$ à la région 1522 - 1560 cm^{-1} (tableau III)]. Les mono-chlorhydrates (tableau III) donnent également des bandes d'absorption $\text{C}=\text{O}$ et $\text{C}=\text{N}$ et doivent par conséquent avoir la structure 4, de forme imido, (schéma 1).

En ce qui concerne les dichlorhydrates (voir analyses élémentaires), les fréquences d'absorption de la fonction carbonyle se déplacent vers 1703 - 1724 cm^{-1} et les fréquences $\nu \text{C}=\text{N}$ vers 1570 - 1584 cm^{-1} (tableau III). Ils présentent également des larges bandes avec un maximum situé entre 3300 - 3420 cm^{-1} qui sont dûes vraisemblablement à la fonction $\text{N}-\text{H}$ ($-\text{NHCO}-$).

Dans les spectres RMN les signaux des protons $-\text{NHCO}-$ et $+\text{NH}$ apparaissent entre 8,70 et 12,00 Hz (pic aigü) et 10,10 - 11,20 Hz (pic massif) respectivement (tableau III) (échangeables dans le D_2O). La forme et l'identité des pics des fonctions $-\text{NHCO}-$ (aigü) et $+\text{NH}$ (massif) ont été prouvées à l'aide des spectres RMN du chlorhydrate du chlorure 5 et des mono-chlorhydrates du type 6 (schéma 1) (des exemples représentatifs sont donnés dans la partie expérimentale — voir aussi tableau III). La large région de déplacement des pics de la fonction $-\text{NHCO}-$ (8,70 - 12,00 Hz) est dûe vraisemblablement à la dispersion de la charge positive, qui est fonction des groupements de la position -3 et de la nature de la chaîne latérale. Ces constatations nous permettent de conclure que ces sels possèdent la structure de la forme amido [b] et nous pouvons les caractériser comme des chlorhydrates de pseudo ammonium quaternaires 8 (schéma 1).

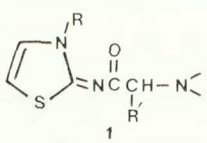
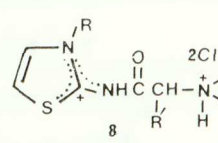
Afin de déterminer la structure des composés obtenus nous avons aussi étudié leurs spectres de masse. Mise à part de la détermination des

T A B L E A U II



No	R	R'	N<	Sel	Pf ^o C	Rdt%	Formule	Analyse
9	CH ₃	H	N(CH ₃) ₂	2HCl	214,8	85	C ₈ H ₁₅ Cl ₂ N ₃ OS	C,H,Cl,N
10	CH ₃	H	N(C ₂ H ₅) ₂	2HCl	185,2	78	C ₁₀ H ₁₉ Cl ₂ N ₃ OS	C,H,Cl,N
11	CH ₃	H		HCl	263,0	86	C ₁₀ H ₁₆ ClN ₃ O ₂ S	C,H,Cl,N
12	CH ₃	H		2HCl	247,3	75	C ₁₁ H ₁₉ Cl ₂ N ₃ OS	C,H,Cl,N
13	CH ₃	H		2HCl	204,8	72	C ₁₀ H ₁₇ Cl ₂ N ₃ OS	C,H,Cl,N
14	CH ₃	CH ₃	N(CH ₃) ₂	2HCl	163,8	88	C ₉ H ₁₇ Cl ₂ N ₃ OS	C,H,Cl,N
15	CH ₃	CH ₃	N(C ₂ H ₅) ₂	2HCl	174,9	92	C ₁₁ H ₂₁ Cl ₂ N ₃ OS	C,H,Cl,N
16	CH ₃	CH ₃		HCl	165,8	85	C ₁₁ H ₁₈ ClN ₃ O ₂ S	C,H,Cl,N
17	CH ₃	CH ₃		2HCl	187,2	98	C ₁₂ H ₂₁ Cl ₂ N ₃ OS	C,H,Cl,N
18	CH ₃	CH ₃		2HCl	153,9	98	C ₁₁ H ₁₉ Cl ₂ N ₃ OS	C,H,Cl,N
19	C ₂ H ₅	H	N(CH ₃) ₂	2HCl	219,6	79	C ₉ H ₁₇ Cl ₂ N ₃ OS	C,H,Cl,N
20	C ₂ H ₅	H	N(C ₂ H ₅) ₂	2HCl	172,1	84	C ₁₁ H ₂₁ Cl ₂ N ₃ OS	C,H,Cl,N
21	C ₂ H ₅	H		HCl	256,4	93	C ₁₁ H ₁₈ ClN ₃ O ₂ S	C,H,Cl,N
22	C ₂ H ₅	H		2HCl	234,2	92	C ₁₂ H ₂₁ Cl ₂ N ₃ OS	C,H,Cl,N
23	C ₂ H ₅	H		2HCl	188,4	89	C ₁₁ H ₁₉ Cl ₂ N ₃ OS	C,H,Cl,N
23a	C ₂ H ₅	H		HCl	215,8	--	C ₁₁ H ₁₈ ClN ₃ OS	C,H,Cl,N
24	C ₂ H ₅	CH ₃	N(CH ₃) ₂	2HCl	174,0	87	C ₁₀ H ₁₉ Cl ₂ N ₃ OS	C,H,Cl,N
25	C ₂ H ₅	CH ₃	N(C ₂ H ₅) ₂	2HCl	147,3	93	C ₁₂ H ₂₃ Cl ₂ N ₃ OS	C,H,Cl,N
26	C ₂ H ₅	CH ₃		HCl	200,8	98	C ₁₂ H ₂₀ ClN ₃ O ₂ S	C,H,Cl,N
27	C ₂ H ₅	CH ₃		2HCl	191,0	89	C ₁₃ H ₂₃ Cl ₂ N ₃ OS	C,H,Cl,N
28	C ₂ H ₅	CH ₃		2HCl	151,6	92	C ₁₂ H ₂₁ Cl ₂ N ₃ OS	C,H,Cl,N

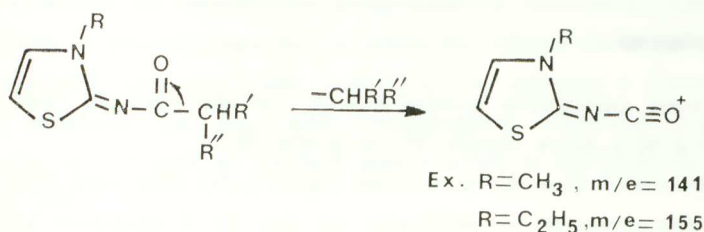
TABLEAU III

<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  <p>1</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>8</p> </div> </div>											
No	R	R'	N<	I		R		R M N			SPECTRE DE MASSE
				1	8	1	8	8	8	8	
				$\frac{\nu_{C=O}}{cm^{-1}}$	$\frac{\nu_{C=N}}{cm^{-1}}$	$\frac{\nu_{C=O}}{cm^{-1}}$	$\frac{\nu_{C=N}}{cm^{-1}}$	$\frac{\nu_{N-H}}{cm^{-1}}$	$\frac{\delta(NH)}{ppm}$ (aigu)	$\frac{\delta(+NH)}{ppm}$ (massif)	$\frac{1}{m/e}$
9	CH ₃	H	N(CH ₃) ₂	1612	1558	1712	1578	3380	8,73	10,28	199
10	CH ₃	H	N(C ₂ H ₅) ₂	1600	1555	1707	1578	3408	11,97	10,30	277
11	CH ₃	H	N<	1609	1554	1606	1560	*	*	10,90	241
12	CH ₃	H	N<	1607	1557	1724	1554	3400	10,48	10,20	239
13	CH ₃	H	N<	1610	1560	1707	1579	3397	11,08	10,23	225
14	CH ₃	CH ₃	N(CH ₃) ₂	1608	1555	1712	1583	3406	9,80	10,66	213
15	CH ₃	CH ₃	N(C ₂ H ₅) ₂	1610	1557	1710	1578	3400	9,58	10,10	241
16	CH ₃	CH ₃	N<	1600	1561	1600	1556	*	*	11,18	255
17	CH ₃	CH ₃	N<	1601	1560	1715	1571	3385	11,10	10,28	253
18	CH ₃	CH ₃	N<	1600	1556	1711	1573	3395	8,90	10,96	239
19	C ₂ H ₅	H	N(CH ₃) ₂	1608	1557	1703	1573	3410	11,72	10,54	213
20	C ₂ H ₅	H	N(C ₂ H ₅) ₂	1605	1557	1714	1569	3400	12,00	10,41	241
21	C ₂ H ₅	H	N<	1608	1556	1598	1552	*	*	11,10	255
22	C ₂ H ₅	H	N<	1607	1556	1705	1570	3380	10,50	10,23	253
23	C ₂ H ₅	H	N<	1614	1557	1719	1570	3390	10,98	10,50	239
23a	C ₂ H ₅	H	N<	1614	1557	1610	1558	*	*	10,88	---
24	C ₂ H ₅	CH ₃	N(CH ₃) ₂	1600	1555	1710	1572	3340	9,67	10,32	227
25	C ₂ H ₅	CH ₃	N(C ₂ H ₅) ₂	1605	1558	1710	1570	3402	9,34	10,15	255
26	C ₂ H ₅	CH ₃	N<	1603	1556	1600	1552	*	*	11,00	269
27	C ₂ H ₅	CH ₃	N<	1602	1557	1718	1602	3398	9,52	20,22	267
28	C ₂ H ₅	CH ₃	N<	1600	1556	1712	1572	3400	11,75	11,05	253

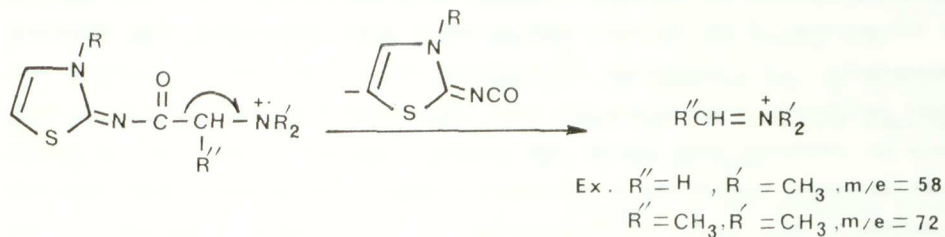
(*) Mono-chlorhydrates

pics moléculaires qui correspondent aux bases libres (tableau III), nous citons ci-dessous les trois principaux processus de fragmentation observés pour les composés No 9-28 et qui sont caractéristiques de l'influence des groupements fonctionnels (carbonyle et amino groupe de la chaîne latérale).

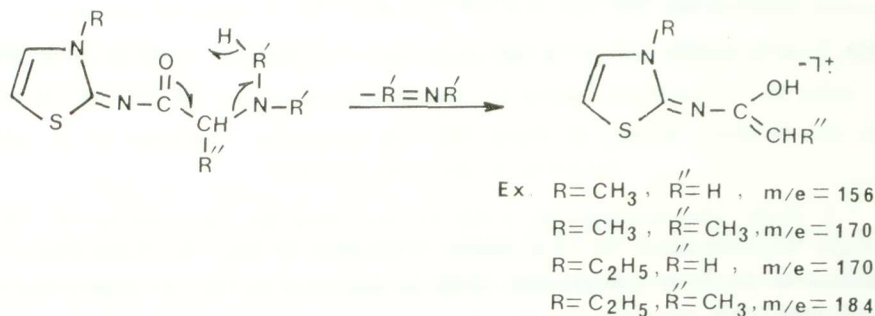
a) Une α -rupture de la liaison de l'ion moléculaire qui est caractéristique de la fonction carbonyle, confirmée par la présence du métastable :



b) α -Rupture de la liaison, caractéristique de la fonction amine comme elle est confirmée par la présence du métastable :



c) Transposition du type McLafferty, par rapport au groupement carbonyle :



PARTIE PHARMACOLOGIQUE *

L'étude des produits obtenus est limitée à l'observation des réactions comportementales, à la recherche de l'activité anti-agressive des composés qui ont présenté une action sur le S.N.C. (activité sédatrice et / ou tranquillisante) et des effets toxiques, ainsi qu'à la mise en évidence d'une action anti-inflammatoire.

A. Techniques.

Les tests qualitatifs préliminaires ont été réalisés chez la souris mâle de 20 à 30 g selon Smith [7] ou Irwin [8].

La détermination de la toxicité aiguë a été effectuée chez la souris par voie intraveineuse en utilisant un lot de 5 animaux pour chaque niveau de dose.

Les produits qui ont manifesté une activité sédatrice et/ou tranquillisante ont été essayés pour leur action anti-agressive (test anti-Catapresan). Ce test est basé sur l'étude de Morpurgo [9] et s'intéresse à la découverte d'un facteur anti-agressif sans provoquer une sédation importante. Le Catapresan (Clonidine) est fourni chez la souris à une dose suffisante pour provoquer son maximum d'agressivité (25 mg/kg), puis les animaux sont placés par paires. Cela est répété chez la souris précédemment traitée par la substance à essayer. Les animaux sont observés pendant 10 min après administration du Catapresan. L'agressivité est mesurée selon la méthode suivante :

2-agressivité continue = substance sans effet notable.

1-agressivité modérée = substance peu active.

0-pas d'agressivité = substance active.

La ED₅₀ est évaluée selon la méthode des Litchfield et Wilcoxon [10].

Afin de rechercher l'activité anti-inflammatoire on utilise la méthode des Winter, Risley et Nuss [11]. On provoque l'oedème de la patte

* L'étude pharmacologique a été réalisée dans les Laboratoires de Pharmacologie Expérimentale de l'Université d'Athènes et dans les Laboratoires de Recherche de Beecham (Angleterre) sous la direction du Dr. K. Hardy que les auteurs remercient vivement.

postérieure droite des Rats (150 - 170 g, Olac Wistar) par injection sous-plantaire d'une solution de carragénine une heure après l'administration du produit. Trois heures après l'injection de la carragénine on mesure le volume de la patte que l'on compare à celui de la patte gauche à l'aide d'un volumètre différentiel. Les indices du volumètre nous permettent d'évaluer l'ampleur de l'oedème de chaque animal, le total et la moyenne des oedèmes pour chaque niveau de dose et pour chaque lot de Rats (on a utilisé un calculateur-programmeur Olivetti). Les résultats sont exprimés en pourcentage de variation du volume de la patte des Rats.

La capacité des composés à étudier en relation à l'oxotremorine (1 mg/kg), substance qui provoque tremblement, diarrhée et salivation, a été essayée en utilisant un lot de 5 souris selon la méthode de Friedman et Everett [13].

B. Résultats.

Le toxicité des substances portées dans le tableau II est relativement faible. Hormis les cas mentionnés ci-dessous, ces substances n'ont présenté aucune toxicité jusqu'à 300 mg/kg p. o. ou 100 mg/kg i. p.

Parmi les substances qui ont présenté une activité sur le S. N. C. se sont révélées actives au test anti-Catapresan les 9 et 13 à une dose de 100 mg/kg p. o. et peu actives les 12 et 16 à la même dose.

L'action anti-inflammatoire la plus marquée a été observée avec les substances 22 et 28 aux doses de 100 mg/kg p. o. et 25 mg/kg p. o. respectivement. Parailleurs il faut noter que le produit 28 a provoqué quelques épisodes convulsifs et le 22 s'est révélé toxique à une dose de 100 mg/kg p. o.

Il est remarquable de signaler qu'aucune de substances obtenues ne concurrence l'oxotremorine c. a. d. elles ne possèdent pas d'action anti-parkinsonienne.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Les points de fusion sont déterminés à l'aide d'un appareil Mettler FP₅, les spectres IR ont été enregistrés sur un appareil Perkin - Elmer 137 E en pastille KBr, les spectres de masse sur un AEI MS 902 et

les spectres RMN sur Varian A 60 (60 MHz) en solution dans la DMSO-deuterée, (les déplacements chimiques sont exprimés en ppm).

s : singulet, d : doublet, t : triplet, q : quadruplet, sl : signal large.

Les déterminations microanalytiques ont été effectuées par les Services de Microanalyse de C.N.R.S. Tous les composés pour lesquels est écrit le mot «Analyse» suivi de la formule brute, ont fourni des résultats analytiques conformes aux résultats théoriques à $\pm 0,4\%$ près. Les éléments dosés sont indiqués entre parenthèses.

Imino-2 méthyl-3 thiazoline (4, R: CH₃). Dans une solution de 10 g (0,1 mole) d' amino-2 thiazole dans 30 ml d'éthanol absolu, on ajoute 18,5 g (0,13 mole) de CH₃J et la solution est portée à l'ébullition pendant 3h. Après refroidissement on ajoute une quantité d'éther et le mélange est filtré. On obtient 20 g de produit 3. (Rdt: 83 %), F=181°C (EtOH - Et₂O) [Litt. F=180°C [4]].

Spectre RMN (DMSO - d₆): δ =3,68 ppm (s, 3H, + N - CH₃); 7,10 ppm (d, 1H, =CH); 7,52 ppm (d, 1H, =CH) et 9,30 ppm (s, 2H, -NH₂).

Une solution de 20 g de sel d'ammonium quaternaire 3 (R = CH₃) dans une petite quantité d'eau est alcalinisée avec une solution de NaOH à 40 % et extraite au CHCl₃. Après évaporation de CHCl₃, le reste est distillé sous pression réduite. On obtient 9,1 g d'imino-2 méthyl-3 thiazoline (Rdt = 80 % par rapport à l' amino-2 thiazole) Eb_{0,2} = 61 - 62°C [Litt. Eb_{0,2} = 60 - 62°C [5]].

Spectre RMN (DMSO - d₆): δ = 3,15 ppm (s, 3H, N - CH₃); 5,91 ppm (d, 1H, = CH); 6,70 ppm (d, 1H, = CH); 7,32 ppm (sl, 1H, = NH).

Imino-2 éthyl-3 thiazoline (4, R = C₂H₅). Nous l'obtenons d'une manière analogue à la précédente. Apartir de 10 g (0,1 mole) d' amino-2 thiazole et 20,2 g (0,13 mole) de C₂H₅J, nous avons obtenu 11 g (Rdt = 85 %) de 4, Eb_{0,2} = 62 - 63°C [5].

Chloracylimino-2 alcoyl-3 thiazolines (5). Nous les préparons en faisant réagir l'imino-2 méthyl (ou éthyl)-3 thiazoline (0,1 mole) avec le chlorure de chloracétyle ou le chlorure de α -chloropropio-

nyle (0,11 mole) dans le CHCl_3 , en milieu alcalin [6]. Les constantes physiques et les analyses des chlorures préparés sont données dans le tableau I.

Spectres :

Exemple 1.

Spectre RMN de α -chloropropionylimino-2 méthyl-3 thiazoline (5, $\text{R} = \text{R}' = \text{CH}_3$) δ (DMSO - d_6) = 1,66 ppm (d, 3H, C - CH_3); 3,73 ppm (s, 3H, N - CH_3); 4,70 ppm (q, 1H, —CH—); 7,08, ppm (d, 1H, =CH) et 7,57 ppm (d, 1H, =CH).

Spectre IR (KBr): $\nu \text{C} = \text{O}$, 1605 cm^{-1} .

En traitant une solution éthanolique de α -chloropropionylimino-2 méthyl-3 thiazoline par du HCl sec, nous obtenons son «chlorhydrate», $F = 167^\circ \text{C}$ ($\text{EtOH} + \text{Et}_2\text{O}$).

Analyse $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{OS}$ (C, H, Cl, N).

Spectre RMN (DMSO - d_6): δ = 1,67 ppm (d, 3H, C - CH_3); 3,85 ppm (s, 3H, N - CH_3); 4,88 ppm (q, 1H, -CH-); 7,24 ppm (d, 1H, =CH); 7,68 ppm (d, 1H, =CH) et 8,48 ppm (s, —pic aigu—, 1H, —NHCO—).

Spectre IR (KBr): $\nu \text{C} = \text{O}$, 1708 cm^{-1} ; $\nu \text{N} - \text{H}$, 3950 cm^{-1} .

Exemple 2.

Spectre RMN de α -chloropropionylimino-2éthyl-3thiazoline (5, $\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5$, $\text{R}' = \text{CH}_3$): δ (DMSO - d_6) = 1,33 ppm (t, 3H, C - CH_3); 1,66 ppm (d, 3H, C - CH_3); 4,24 ppm (q, 2H, — CH_2 —), 4,68 ppm (q, 1H, —CH—); 7,10 ppm (d, 1H, =CH); 7,63 ppm (d, 1H, =CH).

Spectre IR (KBr): $\nu \text{C} = \text{O}$, 1602 cm^{-1} .

«Chlorhydrate» de α -chloropropionylimino-2éthyl-3thiazoline, $F = 127^\circ \text{C}$ ($\text{EtOH} + \text{Et}_2\text{O}$).

Analyse $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{OS}$ (C, H, N, Cl).

Spectre RMN (DMSO - d_6): δ = 1,35 ppm (t, 3H, C - CH_3); 1,67 ppm (d, 3H, C - CH_3); 4,32 ppm (q, 2H, — CH_2 —); 4,84 ppm (q, 1H, -CH-); 7,20 ppm (d, 1H, =CH); 7,72 ppm (d, 1H, =CH); 10,47 ppm (s, —pic aigu—, 1H, -NHCO-).

Spectre IR (KBr): $\nu \text{C} = \text{O}$, 1710 cm^{-1} ; $\nu \text{N} - \text{H}$, 3,400 cm^{-1} .

Alcoylaminoacylimino-2 alcoyl-3thiazolines (I).

Dans une solution de 0,03 mole de chloracylimino-2alcoyl-3thiazoline (5)

dans 40 ml d'éthanol absolu, on ajoute 8,1 mole d'une amine appropriée et le mélange est porté à l'ébullition pendant 3h. On élumine le solvant et l'excès de l'amine, on traite le résidu avec de l'eau et on extrait au CHCl_3 . Après avoir lavé à l'eau la couche organique, on sèche sur MgSO_4 et évapore le solvant.

Les alcoylaminoacylimino-2alky-3thiazolines (I) ainsi obtenues, sont transformées sans aucun autre traitement à leurs sels δ ou δ' : on dissout la base dans un petit volume d'acétone, puis ajoute une solution de HCl dans l'éther jusqu'à pH fortement acide. On recristallise dans l'acétone anhydre-éther.

Les rendements, les constantes physiques et les analyses des sels obtenus sont mentionnées dans le tableau II.

Spectres :

Nous exposons par la suite des exemples représentatifs des spectres RMN des bases et des sels mono- et di-«chlorhydriques».

Exemple 1.

Spectre RMN de α -diméthylaminopropionylimino-2méthyl-3thiazoline. $\delta(\text{CDCl}_3)$ = 1,38 ppm (d, 3H, C - CH_3); 2,42 ppm [s, 6H, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$]; 3,46 ppm (q, 1H, $-\text{CH}-$); 3,75 ppm (s, 3H, N - CH_3); 6,67 ppm (d, 1H, =CH) et 7,10 ppm (d, 1H, =CH).

Di - «Chlorhydrate» de α -diméthylaminopropionylimino-2méthyl-3thiazoline.

Spectre RMN ($\text{DMSO}-d_6$): δ = 1,56 ppm (d, 3H, C - CH_3); 2,85 ppm [d, 6H, $+\text{N}(\text{CH}_3)_2$]; 3,84 ppm (s, 3H, N - CH_3); 4,24 ppm (m, 1H, $-\text{CH}-$); 7,24 ppm (d, 1H, =CH); 7,73 ppm (d, 1H, =CH); 9,80 ppm (s, —pic aigü—, 1H, $-\text{NHCO}-$) et 10,66 ppm (pic massif, 1H, $+\text{NH}$).

Exemple 2.

Di - «chlorhydrate» de diméthylalaminooacétylimino-2éthyl-3thiazoline.

Spectre RMN ($\text{DMSO}-d_6$): δ = 1,31 ppm (t, 3H, C - CH_3); 2,88 ppm [d, 6H, $+\text{N}(\text{CH}_3)_2$]; 4,21 ppm (d, 2H, $-\text{COCH}_2\text{N}+$); 4,38 ppm (q, 2H, $-\text{NCH}_2\text{C}-$); 7,20 ppm (d, 1H, =CH); 7,74 ppm (d, 1H, =CH); 10,54 ppm (pic massif, 1H, $+\text{NH}$) et 11,72 ppm (s, —pic aigü—, 1H, $-\text{NHCO}-$).

Exemple 3.

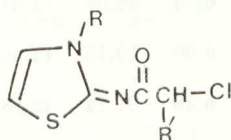
Mono-chlorhydrate de α -morpholinopropionylimino-2méthyl-3thiazoline.

Spectre RMN (DMSO - d_6): $\delta = 1,59$ ppm (d, 3H, C - CH₃); 3,42 ppm (sl, 4H, -CH₂OCH₂-); 3,80 ppm (s, 3H, N - CH₃); 3,97 ppm (sl, 4H, -CH₂NCH₂-); 4,05 ppm (m, 1H, -CH-); 7,21 ppm (d, 1H, =CH); 7,70 ppm (d, 1H, =CH) et 11,18 ppm (pic massif, 1H, +NH).

Dans le tableau III nous exposons les principales données spectroscopiques caractéristiques (IR, RMN, spectre de masse) de tous les sels obtenus.

ANALYSES

TABLEAU I



R	R'	Formule	Calculé %				Trouvé %			
			C	H	Cl	N	C	H	Cl	N
CH ₃	H	C ₆ H ₇ ClN ₂ OS	37,80	3,69	18,60	14,70	37,65	3,65	18,40	14,70
CH ₃	CH ₃	C ₇ H ₉ ClN ₂ OS	41,10	4,42	17,32	13,68	40,92	4,40	17,05	13,74
C ₂ H ₅	H	C ₇ H ₉ ClN ₂ OS	41,10	4,42	17,32	13,68	41,25	4,35	17,40	13,57
C ₂ H ₅	CH ₃	C ₈ H ₁₁ ClN ₂ OS	43,93	5,07	16,20	12,81	43,67	5,08	16,03	12,95

Chlorhydrate de α -chloropropionylimino-2 méthyl-3thiazoline.

Analyse : C₇H₁₀Cl₂N₂OS.

Calculé % : C : 34,86 H : 4,18 Cl : 29,40 N : 11,21

Trouvé % : C : 34,77 H : 4,06 Cl : 29,73 N : 11,65

Chlorhydrate de α -chloropropionylimino-3éthyl-3thiazoline.

Analyse : C₈H₁₂Cl₂N₂OS.

Calculé % : C : 37,66 H : 4,74 Cl : 27,79 N : 10,98

Trouvé % : C : 37,44 H : 4,39 Cl : 27,86 N : 10,63

T A B L E A U II

No	Formule	C a l c u l é %				T r o u v é %			
		C	H	Cl	N	C	H	Cl	N
9	$C_8H_{15}Cl_2N_8OS$	35,31	5,54	26,06	15,44	35,09	5,45	26,00	15,35
10	$C_{10}H_{19}Cl_2N_8OS$	40,00	6,36	23,61	14,00	40,12	6,26	23,65	14,19
11	$C_{10}H_{16}ClN_8O_2S$	43,24	5,80	12,80	15,12	43,30	5,80	12,72	15,17
12	$C_{11}H_{19}Cl_2N_8OS$	42,30	6,13	22,70	13,46	41,94	5,91	22,90	13,80
13	$C_{10}H_{17}Cl_2N_8OS$	40,27	5,74	23,78	14,10	39,99	5,67	23,36	13,98
14	$C_9H_{17}Cl_2N_8OS$	37,77	5,94	24,79	14,67	37,67	5,74	24,50	14,67
15	$C_{11}H_{21}Cl_2N_8OS$	42,05	6,73	22,56	13,37	41,80	6,60	22,43	13,41
16	$C_{11}H_{18}ClN_8O_2S$	45,30	6,20	12,15	14,40	45,34	6,30	12,25	14,46
17	$C_{12}H_{21}Cl_2N_8OS$	44,17	6,49	21,72	12,88	44,07	6,49	21,69	12,47
18	$C_{11}H_{19}Cl_2N_8OS$	42,30	6,13	22,70	13,46	42,15	6,22	22,65	13,35
19	$C_9H_{17}Cl_2N_8OS$	37,77	5,98	24,77	14,68	37,45	5,92	24,70	14,71
20	$C_{10}H_{21}Cl_2N_8OS$	42,04	6,74	22,56	13,37	41,87	6,66	22,51	13,03
21	$C_{11}H_{18}ClN_8O_2S$	45,40	6,20	12,15	14,40	45,19	6,24	12,27	14,15
22	$C_{12}H_{21}Cl_2N_8OS$	44,17	6,72	21,72	12,88	43,86	6,85	21,63	12,67
23	$C_{11}H_{19}Cl_2N_8OS$	42,30	6,13	22,70	13,46	42,16	6,08	23,01	13,57
23a	$C_{11}H_{18}ClN_8OS$	47,90	6,50	12,85	15,20	47,68	6,56	12,88	15,05
24	$C_{10}H_{19}Cl_2N_8OS$	40,00	6,38	23,61	14,00	40,15	6,49	23,50	13,73
25	$C_{12}H_{23}Cl_2N_8OS$	43,89	7,06	21,60	12,80	43,69	6,89	21,47	12,70
26	$C_{12}H_{20}ClN_8O_2S$	47,13	6,59	11,59	13,74	46,98	6,47	11,50	13,80
27	$C_{13}H_{23}Cl_2N_8OS$	45,87	6,81	20,83	12,35	45,59	6,60	20,55	12,20
28	$C_{12}H_{21}Cl_2N_8OS$	44,17	6,49	21,72	12,88	44,32	6,71	21,62	12,50

Π Ε Ρ Ι Λ Η Ψ Ι Σ

Οἱ συγγραφεῖς περιγράφουν τὴν σύνθεσιν καὶ τὰ ἀποτελέσματα τῆς φαρμακολογικῆς μελέτης ὠρισμένων 2-ἀλκυλαμινοακυλιμινο-3-αλκυλο-θειαζολινῶν.

Ἡ σύνθεσις περιλαμβάνει τὴν παρασκευὴν τῶν 2-ἱμινο-3-αλκυλο-θειαζολινῶν ἐπὶ τῶν ὁποίων δι' ἐπιδράσεως χλωροακετυλοχλωριδίου ἢ α-χλωροπροπιονυλοχλωριδίου λαμβάνονται αἱ ἀντίστοιχοι 2-χλωροακυλιμινο-3-αλκυλο-θειαζολίνας, αἱ ὁποῖαι περαιτέρω διὰ κατεργασίας μετὰ τῶν καταλλήλων ἀμινῶν δίδουν τὰς 2-ἀλκυλαμινοακυλιμινο-3-αλκυλο-θειαζολίνας. Παρεσκευάσθησαν συνολικῶς 21 τελικὰ προϊόντα τῶν ὁποίων ἡ δομὴ ἐμελετήθη φασματοσκοπικῶς (IR, NMR, Mass).

Αἱ παρεσκευασθεῖσαι ἐνώσεις ἐμελετήθησαν φαρμακολογικῶς κυρίως δι' ἀντιεπιθετικὴν δρᾶσιν, τοξικότητα καὶ ἀντιφλεγμονώδη δρᾶσιν. Ἐκ τῶν ἐνώσεων αὐτῶν τέσσαρες παρουσίασαν ἀντιεπιθετικὴν δρᾶσιν καὶ δύο ἀντιφλεγμονώδη. Ἡ τοξικότης ἀναφέρεται ὡς σχετικῶς χαμηλή.

BIBLIOGRAPHIE

1. G. Tsatsas et N. Vassiliadou, Bull. Soc. Chim. Fr., 1962, 736.
2. G. Tsatsas et E. Costakis, Practica de l'Académie d'Athènes, 1976, **51**, 469.
3. P. ex. a) H. D. Cossey, R. N. Gartside et F. F. Stephens, Arzneimittel-Forsch., 1966, **16**, 33. b) American Cyanamid Co., British Patent, 1966, 1 038 538. c) C. Sharpe, P. J. Palmer, D. E. Evans, G. R. Brown, G. King, R. S. Shadbolt, R. B. Trigg, R. Ward, A. Ashford et J. W. Ross, J. Med. Chem., 1972, **15**, 523. d) A. Hunger, J. Kebrle, A. Rossi et K. Hoffman, Helv. Chim. Acta, 1961, **44**, 1273. e) L. M. Werber, M. B. Degnan, G. F. Harger, D. B. Capps, P. J. Islip et M. D. Closier, J. Med. Chem., 1972, **15**, 995.
4. J. Druey, Helv. Chim. Acta, 1941, **24**, 229E.
5. I. A. Kaye et C. L. Parris, J. Amer. Chem. Soc. 1952, **74**, 2921.
6. E. Costakis, P. Canonne et G. Tsatsas, Can. J. Chem., 1969, **47**, 4483.
7. W. G. Smith, Progress in Medicinal Chemistry, 1961, **1**, 9.

8. S. Irwin, Psychopharmacol, 1968, **13**, 222.
9. C. Morpurgo, Eur. J. Pharmacol., 1968, **3**, 374.
10. J. T. Litchfield et F. Wilcoxon, J. Pharmacol. Exptl. Therap., 1949, **93**, 434.
11. C. A. Winter, E. A. Risley et G. W. Nuss, Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 1962, **3**, 544.
12. A. H. Friedman et G. M. Everett, Adv. Pharmacol., 1964, **3**, 83.