

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication : **2 640 622**
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

②1 N° d'enregistrement national : **88 16546**

⑤1 Int Cl⁸ : C 07 D 277/82, 403/06; A 61 K 31/425 // (C 07 D
403/06, 277:82) (C 07 D 403/06, 295:12).

①2

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 15 décembre 1988.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la
demande : BOPI « Brevets » n° 25 du 22 juin 1990.

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

⑦1 Demandeur(s) : *RHONE-POULENC SANTE.* — FR.

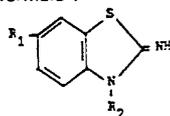
⑦2 Inventeur(s) : Patrick Jimonet ; Claude Gueremy ; Serge
Mignani.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) :

⑤4 Dérivés de l'imino-2 benzothiazoline, leurs procédés de préparation et les médicaments les contenant.

⑤7 Composés de formule :



dans laquelle

— R₁ représente un radical perfluoroalcoxy ou trifluoromé-
thyle et

— R₂ représente une chaîne -CH₂-CH₂-R₃ dans laquelle R₃
représente un radical dialkylamino, pipéridino, pyrrolidiny-1,
mercapto, alkylthio, alkylsulfinyle ou alkylsulfonyle.

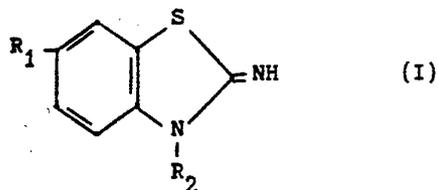
étant entendu que les portions alkyle et alcoxy contiennent
1 à 4 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, ainsi
que les sels de ces composés avec un acide minéral ou
organique.

leurs procédés de préparation et les médicaments les
contenant.

FR 2 640 622 - A1

D

La présente invention concerne des dérivés de l'imino-2 benzothiazoline de formule :



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

Dans la formule (I),

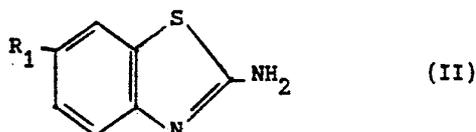
- R₁ représente un radical perfluoroalcoxy ou trifluorométhyle et

- R₂ représente une chaîne -CH₂-CH₂-R₃ dans laquelle R₃ représente un radical dialkylamino, pipéridino, pyrrolidinyl-1, mercapto, alkylthio, alkylsulfinyle ou alkylsulfonyle.

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

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

Selon l'invention, les composés de formule (I) peuvent être préparés par action d'un dérivé aminé de formule :



dans laquelle R₁ a les mêmes significations que dans la formule (I) sur un dérivé de formule :



dans laquelle R₂ a les mêmes significations que dans la formule (I) et X représente un groupe réactif tel qu'un radical tosyloxy ou un atome d'halogène (chlore, brome, iode de préférence) ou un sel d'addition d'un tel composé avec un acide minéral ou organique.

Cette réaction s'effectue généralement dans un solvant organique inerte tel que l'éthanol, le propanol, la méthyléthylcétone ou le diméthylformamide, à une température comprise entre 60°C et la température d'ébullition du solvant, éventuellement en présence d'iodure de sodium et éventuellement après fusion à 130-140°C des composés de formules (II) et (III).

Les composés de formule (II) peuvent être obtenus par application ou adaptation de la méthode décrite par L.M. YAGUPOL'SKII et al, Zh. Obshch. Khim., 33(7), 2301-7, 1963 (Chem. Abst., vol.60, 692 a-f, 1964) ou de la méthode décrite dans le brevet US 2 822 359.

Les composés de formule (III) sont commercialisés ou peuvent être préparés par application ou adaptation de la méthode décrite par T.P. DAWSON, J. Amer. Chem. Soc., 69, 1211 (1947).

Selon l'invention, les composés de formule (I) pour lesquels R_2 représente une chaîne $-CH_2-CH_2-R_3$ dans laquelle R_3 représente un radical alkylsulfinyle ou alkylsulfonyle et R_1 est défini comme précédemment, peuvent également être obtenus par oxydation des dérivés correspondants pour lesquels R_3 représente un radical alkylthio.

L'oxydation en alkylsulfinyle est effectuée généralement au moyen d'acide m-chloroperbenzoïque, au sein d'un alcool, à une température voisine de -20°C.

L'oxydation en alkylsulfonyle s'effectue généralement au moyen d'eau oxygénée, au sein de l'acide acétique, à une température voisine de 100°C.

Selon l'invention, les composés de formule (I) pour lesquels R_2 représente une chaîne $-CH_2-CH_2-R_3$ dans laquelle R_3 représente un radical mercapto et R_1 est défini comme précédemment, peuvent également être préparés par hydrolyse d'un dérivé correspondant pour lequel R_3 représente un radical tertbutylthio.

Cette hydrolyse s'effectue généralement au moyen d'acide bromhydrique, à une température voisine de 110°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 DE_{50} est inférieure à 3 mg/kg.

Les composés de formule (I) présentent une toxicité faible. Leur DL_{50} est supérieure à 15 mg/kg par voie I.P. chez la souris.

D'un intérêt particulier, sont les composés suivants :

- N,N-diméthylaminoéthyl-3 imino-2 trifluorométhoxy-6 benzothiazoline,
- imino-2 (pipéridino-2 éthyl)-3 trifluorométhoxy-6 benzothiazoline,
- [(pyrrolidinyl-1)-2 éthyl]-3 imino-2 trifluorométhoxy-6 benzothiazoline,
- imino-2 (méthylthio-2 éthyl)-3 trifluorométhoxy-6 benzothiazoline,
- (éthylthio-2 éthyl)-3 imino-2 trifluorométhoxy-6 benzothiazoline,

- (éthylsulfinyl-2 éthyl)-3 imino-2 trifluorométhoxy-6 benzothiazoline,
- (éthylsulfonyl-2 éthyl)-3 imino-2 trifluorométhoxy-6 benzothiazoline,
- 5 - (imino-2 trifluorométhoxy-6 benzothiazoline-3)-2 éthane-thiol,
- imino-2 (méthylsulfinyl-2 éthyl)-3 trifluorométhoxy-6 benzothiazoline-(RS),
- (éthylthio-2 éthyl)-3 imino-2 trifluorométhyl-6 benzothiazoline.

10

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, isothionate, théophylline-acétate, salicylate, phénolphtalinate, méthylène-bis- β -oxynaphtoate, chlorhydrate, sulfate, nitrate et phosphate.

20

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

EXEMPLE 1

7 g d'amino-2 trifluorométhoxy-6 benzothiazole et 4,8 g de chloro-2 N,N-diméthyl éthylamine sont chauffés pendant 1 heure à 25 130°C. 10 cm³ de propanol-2 sont ajoutés et le chauffage est poursuivi 20 heures à ébullition. Après refroidissement à une température voisine de 20°C, le milieu réactionnel est concentré à 40°C sous pression réduite (20 mm de mercure ; 2,7 kPa) et le résidu traité par 40 cm³ de soude 1N. Après extraction par 100 cm³ de dichlorométhane, 30 séchage sur sulfate de magnésium et concentration à 40°C sous pression réduite, le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice avec un mélange d'acétate d'éthyle et de méthanol (90-10 en volumes) comme éluant. On obtient 2,1 g de diméthylaminoéthyl-3 imino-2 trifluorométhoxy-6 benzothiazoline sous forme d'une huile 35 jaunâtre que l'on transforme en dichlorhydrate sublimant vers 200°C.

L' amino-2 trifluorométhoxy-6 benzothiazole peut être préparé selon la méthode décrite par L.M. YAGUPOL'SKII et coll., Zh. Obshch. Khim., 33 (7), 2301 (1963).

EXEMPLE 2

5 9,4 g d' amino-2 trifluorométhoxy-6 benzothiazole et 8,1 g de chlorhydrate de N-(chloro-2 éthyl) pipéridine dans 20 cm³ d'éthanol absolu sont chauffés 1 heure à 130°C. On ajoute ensuite 20 cm³ de diméthylformamide et on poursuit la réaction 24 heures à 130°C. Après refroidissement à une température voisine de 20°C, le précipité est
10 filtré, puis traité par 50 cm³ de soude 1N dans 100 cm³ d'eau distillée. Le résidu obtenu par extraction par le dichlorométhane, séchage sur sulfate de magnésium et concentration à sec sous pression réduite (20 mm de mercure ; 2,7 kPa), est purifié par chromatographie sur colonne de silice avec de l'acétate d'éthyle puis un mélange d'acé-
15 tate d'éthyle et de méthanol (95-5 en volumes) comme éluants. On obtient 2,9 g d'imino-2 (pipéridino-2 éthyl)-3 trifluorométhoxy-6 benzothiazoline sous forme d'une huile jaune que l'on transforme en dichlorhydrate sublimant vers 200°C après recristallisation dans 20 cm³ d'éthanol absolu bouillant.

20 EXEMPLE 3

 9,4 g d' amino-2 trifluorométhoxy-6 benzothiazole et 7,5 g de chlorhydrate de N-(chloro-2 éthyl) pyrrolidine dans 20 cm³ d'éthanol absolu sont chauffés 2 heures à 130°C. On ajoute ensuite 30 cm³ de propanol-2 et on poursuit la réaction 40 heures à ébullition.
25 Après refroidissement à une température voisine de 20°C, le précipité est filtré, puis traité par 20 cm³ de soude 1N dans 100 cm³ d'eau distillée. Le résidu obtenu par extraction par le dichlorométhane, séchage sur sulfate de magnésium et concentration à sec sous pression réduite (20 mm de mercure ; 2,7 kPa), est repris dans 50 cm³ d'éther
30 éthylique et traité par 3,1 cm³ d'éther chlorhydrique 4,2N. Après recristallisation dans 50 cm³ de propanol-2 bouillant, on obtient 1,9 g de [(pyrrolidinyl-1)-2 éthyl]-3 imino-2 trifluorométhoxy-6 benzothiazoline fondant à une température supérieure à 260°C.

EXEMPLE 4

Un mélange de 40 g d' amino-2 trifluorométhoxy-6 benzothiazole et de 22,2 g de chloro-1 méthylthio-2 éthane dans 250 cm³ de méthyléthylcétone est chauffé 18 heures à ébullition puis refroidi à une température voisine de 20°C. Le précipité formé est filtré et le filtrat concentré à 40°C sous pression réduite (20 mm de mercure ; 2,7 kPa) jusqu'à un volume d'environ 100 cm³. La réaction est alors poursuivie 72 heures à ébullition puis, après refroidissement à une température voisine de 20°C, le nouveau précipité formé est filtré et réuni au précédent. Après lavage avec 200 cm³ d'éther éthylique, on obtient 31,9 g de chlorhydrate d'imino-2 (méthylthio-2 éthyl)-3 trifluorométhoxy-6 benzothiazoline fondant à 218°C.

EXEMPLE 5

Un mélange de 9,4 g d' amino-2 trifluorométhoxy-6 benzothiazole et de 5,5 g de chloro-1 éthylthio-2 éthane dans 20 cm³ de méthyléthylcétone est chauffé 15 heures à ébullition. Le précipité formé est filtré à chaud, lavé par 2 fois 20 cm³ de méthyléthylcétone bouillant. On obtient 11,5 g de chlorhydrate d'(éthylthio-2 éthyl)-3 imino-2 trifluorométhoxy-6 benzothiazoline sublimant vers 160°C.

EXEMPLE 6

1,5 g de chlorhydrate de (tert-butylthio-2 éthyl)-3 imino-2 trifluorométhoxy-6 benzothiazoline et 15 cm³ d'acide bromhydrique à 47 % sont chauffés 4 heures à 100°C. Après refroidissement à 0°C, le précipité formé est filtré, lavé par 2 fois 25 cm³ d'eau distillée puis par 2 fois 30 cm³ d'éther éthylique. On obtient 0,9 g de bromhydrate d'(imino-2 trifluorométhoxy-6 benzothiazoline-3)-2 éthane-thiol fondant à 180°C.

Le chlorhydrate de (tert-butylthio-2 éthyl)-3 imino-2 trifluorométhoxy-6 benzothiazoline peut être préparé selon le procédé suivant : 9,4 g d' amino-2 trifluorométhoxy-6 benzothiazole et 6,7 g de chloro-2 tert-butylthio-1 éthane dans 30 cm³ de méthyléthylcétone sont chauffés 42 heures à ébullition. Après refroidissement du milieu

réactionnel à 0°C, le précipité formé est filtré et lavé par 2 fois 20 cm³ de méthyléthylcétone. On obtient 3,7 g de chlorhydrate de (tert-butylthio-2 éthyl)-3 imino-2 trifluorométhoxy-6 benzothiazoline fondant en gommant vers 180-190°C.

- 5 Le chloro-2 tert-butylthio-1 éthane peut être préparé selon la méthode décrite par T.P.DAWSON, J.Am.Chem.Soc., 69, 1211 (1947).

EXEMPLE 7

5 g d'(éthylthio-2 éthyl)-3 imino-2 trifluorométhoxy-6 benzothiazoline, 10,3 cm³ d'eau oxygénée à 30 % et 70 cm³ d'acide acétique sont chauffés 24 heures à 100°C. Après refroidissement à une température voisine de 20°C, le milieu réactionnel est ajouté à 200 cm³ d'eau distillée refroidie à 0°C, traité par 120 cm³ de soude à 30 % puis extrait par 300 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec 150 cm³ d'eau distillée puis par 2 fois 150 cm³ d'une solution aqueuse de bisulfite de sodium, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec sous pression réduite (20 mm de mercure ; 2,7 kPa). Après formation du chlorhydrate par addition de 16 cm³ d'acide chlorhydrique 1N dans 25 cm³ de chloroforme, on obtient 1,9 g de chlorhydrate d'(éthylsulfonyl-2 éthyl)-3 imino-2 trifluorométhoxy-6 benzothiazoline fondant à 212°C.

EXEMPLE 8

A 1,7 g d'(éthylthio-2 éthyl)-3 imino-2 trifluorométhoxy-6 benzothiazoline dans 25 cm³ d'éthanol absolu refroidi à -20°C, on ajoute 0,9 g d'acide m-chloroperbenzoïque en environ 10 minutes. La réaction est poursuivie 30 minutes à la même température. Le précipité formé est filtré, puis repris dans 50 cm³ d'éther éthylique et traité par 2 cm³ d'éther chlorhydrique 4N. Après filtration, on obtient 1,1 g de chlorhydrate d'(éthylsulfinyl-2 éthyl)-3 imino-2 trifluorométhoxy-6 benzothiazoline-(RS) fondant à 174°C.

EXEMPLE 9

On opère comme à l'exemple 8, à partir de 3,7 g d'imino-2 (méthylthio-2 éthyl)-3 trifluorométhoxy-6 benzothiazoline et 2,3 g d'acide m-chloroperbenzoïque dans 60 cm³ d'éthanol absolu. Après 5 30 minutes à -20°C, le précipité formé est filtré et le chlorhydrate préparé dans 60 cm³ d'acétone. On obtient 1,5 g de chlorhydrate d'imino-2 (méthylsulfinyl-2 éthyl)-3 trifluorométhoxy-6 benzothiazoline-(RS) fondant à 186°C.

EXEMPLE 10

10 6,55 g d'amino-2 trifluorométhyl-6 benzothiazole et 7,48 g de chloro-1 éthylthio-2 éthane dans 20 cm³ de méthyléthylcétone sont chauffés pendant 18 heures à ébullition puis le mélange est refroidi à une température voisine de 20°C. Après concentration à sec à 50°C sous pression réduite (20 mm de mercure ; 2,7 kPa), le résidu est 15 repris dans 50 cm³ de méthyléthylcétone. Le précipité formé est filtré et recristallisé dans 50 cm³ de propanol-2. On obtient 3,1 g de chlorhydrate d'(éthylthio-2 éthyl)-3 imino-2 trifluorométhyl-6 benzothiazoline sublimant vers 160°C.

L'amino-2 trifluorométhyl-6 benzothiazole peut être préparé 20 selon la méthode décrite dans le brevet US 2 822 359.

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 25 l'invention peuvent être employés par voie orale, parentérale, rectale ou topique.

Comme compositions solides pour administration orale, peuvent être utilisés des comprimés, pilules, poudres (capsules de 30 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 compositions peuvent également comprendre des substances 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.

5 Comme compositions liquides pour administration orale, on peut utiliser des solutions, des suspensions, des émulsions, des 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
10 mouillants, édulcorants, épaississants, aromatisants ou 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
15 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 stérile injectable.

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

30 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 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 neurologi-
 5 ques où le glutamate peut être impliqué telles que la maladie d'Alzheimer, la maladie d'Huntington, la sclérose 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
 10 généralement comprises entre 30 et 300 mg par jour par voie orale pour un adulte avec des doses unitaires allant de 10 à 100 mg de substance active.

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

Les exemples suivants illustrent des compositions selon l'invention :

EXEMPLE A

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

- (éthylsulfinyl-2 éthyl)-3 imino-2 trifluorométhoxy-6 benzothiazoline	50 mg
- cellulose	18 mg
25 - lactose	55 mg
- silice colloïdale	1 mg
- carboxyméthylamidon sodique	10 mg
- talc	10 mg
- stéarate de magnésium	1 mg

EXEMPLE B

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

	- imino-2 (méthylthio-2 éthyl)-3 trifluorométhoxy-6	
5	benzothiazoline	50 mg
	- lactose	104 mg
	- cellulose	40 mg
	- polyvidone	10 mg
	- carboxyméthylamidon sodique	22 mg
10	- talc	10 mg
	- stéarate de magnésium	2 mg
	- silice colloïdale	2 mg
	- mélange d'hydroxyméthylcellulose, glycérine, oxyde de titane (72-3,5-24,5)	q. s. p. 1 comprimé
15		pelliculé terminé à 245 mg

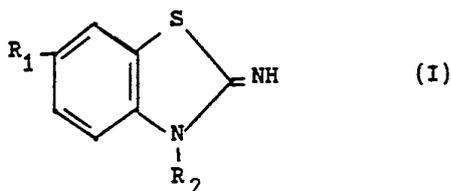
EXEMPLE C

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

	- (éthylsulfonyl-2 éthyl)-3 imino-2 trifluorométhoxy-6	
20	benzothiazoline	10 mg
	- acide benzoïque	80 mg
	- alcool benzylique	0,06 cm ³
	- benzoate de sodium	80 mg
	- éthanol à 95 %	0,4 cm ³
25	- hydroxyde de sodium	24 mg
	- propylène glycol	1,6 cm ³
	- eau	q. s. p. 4 cm ³

REVENDICATIONS

1 - Composés de formule :

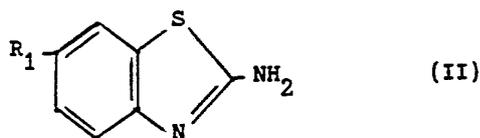


dans laquelle

5 - R₁ représente un radical perfluoroalcoxy ou trifluoro-
méthyle et

 - R₂ représente une chaîne -CH₂-CH₂-R₃ dans laquelle R₃
représente un radical dialkylamino, pipéridino, pyrrolidinyl-1,
mercapto, alkylthio, alkylsulfinyle ou alkylsulfonyle,
10 étant entendu que les portions alkyle et alcoxy contiennent 1 à 4
atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, ainsi que les sels de
ces composés avec un acide minéral ou organique.

2 - Procédé de préparation des composés de formule (I)
selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'on fait réagir un
15 dérivé aminé de formule :



dans laquelle R₁ a les mêmes significations que dans la formule (I)
sur un dérivé de formule :



dans laquelle R_2 a les mêmes significations que dans la formule (I) et X représente un groupe réactif ou un sel d'addition d'un tel composé avec un acide minéral ou organique, isole le produit et le transforme éventuellement en sel d'addition avec un acide minéral ou organique.

3 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R_2 représente une chaîne $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}_3$ dans laquelle R_3 représente un radical alkylsulfonyle ou alkylsulfinyle, R_1 a les mêmes significations que dans la revendication 1 caractérisé en ce que l'on oxyde les dérivés correspondants pour lesquels R_3 représente un radical alkylthio, 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 pour lesquels R_2 représente une chaîne $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}_3$ dans laquelle R_3 représente un radical mercapto et R_1 a les mêmes significations que dans la revendication 1 caractérisé en ce que l'on hydrolyse un dérivé correspondant pour lequel R_3 représente un radical tert-butylthio, 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 comme principe actif au moins un composé selon la revendication 1 ou un sel d'un tel composé.