

Synthèse, activités anti-parasitaire et anti-fongique d'arylalkyl- et d'arylvinyllthiazolines

R Caujolle¹, G Baziard-Mouysset¹, JD Favrot¹, M Payard¹, PR Loiseau¹, H Amarouch², MD Linas³, JP Seguela³, PM Loiseau⁴, C Bories⁴, P Gayral⁴

¹Département de Chimie, Faculté de Pharmacie, 31, allée Jules-Guesde, 31000 Toulouse;

²Faculté des Sciences de Casablanca, Maroc;

³Service de Parasitologie–Mycologie, CHU Rangueil, Toulouse;

⁴Laboratoire de Parasitologie, 3, rue JB-Clément, 92290, Châtenay-Malabry, France

(Reçu le 11 décembre 1991; accepté le 27 juillet 1992)

Summary — **Synthesis, anti-parasitic and anti-fungal activities of arylalkyl and arylvinyllthiazolines.** Twenty-seven arylalkyl- or arylvinyllthiazolines were synthesized and tested *in vitro* against three genera of nematodes, various yeasts and opportunistic fungi. Vinyl compounds seem to have an interesting filaricidal activity against *Molinema dessetae* and anti-fungal activity against yeasts.

anti-parasitic / anthelmintic / antifungal activity / arylalkylthiazolines / arylvinyllthiazolines

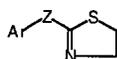
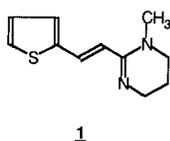
Introduction

La découverte des propriétés anthelminthiques du pyrantel **1** a conduit McFarland *et al* à la synthèse de nombreux analogues dans lesquels le noyau thiophène et/ou le cycle tétrahydropyrimidique ont été remplacés par différents systèmes cycliques [1].

Il est apparu dans des analogues de **1** que la nature de la chaîne Z reliant les deux systèmes cycliques joue aussi un rôle important et qu'en particulier un chaînon à deux carbones, saturé (CH₂–CH₂) ou non (CH=CH) est favorable à l'activité anthelminthique.

Les dérivés de type 2-arylthiazolines **5** ne sont que très faiblement actifs vis-à-vis des helminthes, mais ont par contre des actions anti-fongiques notables, ainsi que nous l'avons récemment rapporté [2].

Des structures voisines de type aminothiazolines **6** et/ou aminodihydrothiazines ont également révélé des potentialités anthelminthiques et anti-fongiques [3, 4].



- 2** : Z = CH₂
- 3** : Z = CH₂–CH₂
- 4** : Z = CH=CH
- 5** : Z = -
- 6** : Z = NH

Pour essayer de préciser l'influence des divers paramètres structuraux sur l'activité, nous avons synthétisé une trentaine de dérivés de type **2** (Z = CH₂), **3** (Z = CH₂–CH₂) et **4** (Z = CH=CH) présentant d'une part un noyau thiazoline et d'autre part un motif aromatique (tableau I); ces composés ont été testés vis-à-vis de trois espèces de nématodes et de diverses souches de levures et de champignons filamenteux opportunistes.

Résultats et Discussion

Chimie

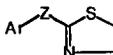
Plusieurs méthodes de synthèse ont été utilisées selon la nature de Z.

Condensation d'un nitrile avec la cystéamine (composés 2a–i et 3a, schéma 1)

La condensation dans l'éthanol à reflux du nitrile correspondant avec la cystéamine suivant le schéma 1 (*Méthode A*) conduit au produit attendu avec de bons rendements dans le cas des arylalkylthiazolines.

Par contre, dans le cas des dérivés à motif éthylénique **4**, la réactivité des nitriles est en compétition avec celle de la double liaison conjuguée et les rendements sont faibles, le produit majoritaire étant le composé d'addition sur la double liaison selon Michael (schéma 2), l'amine réagissant intramoléculairement avec le nitrile pour donner le produit cyclisé **7**.

Tableau I. 2-Arylalkyl et 2-arylviny 4,5-dihydrothiazoles.



Composé	Ar	Z	Méthode de synth ^a	F°C ou indice de réfr	Rdt (%)	Formule brute
2a	Phényl	CH ₂	A	1,5840 à 20°C	60	C ₁₀ H ₁₁ NS
2b	<i>p</i> -Tolyl	CH ₂	A	1,5742 id	65	C ₁₁ H ₁₃ NS
2c	4-Méthoxyphényl	CH ₂	A	1,5803 id	62	C ₁₁ H ₁₃ NOS
2d	3,4-Diméthoxyphényl	CH ₂	A	60	59	C ₁₂ H ₁₅ NO ₂ S
2e	4-Chlorophényl	CH ₂	A	1,5925 à 20°C	88	C ₁₀ H ₁₀ CIN ₂ S
2f	4-Nitrophényl	CH ₂	A	82	72	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O ₂ S
2g	2-Thiényl	CH ₂	A	1,6028 à 20°C	53	C ₈ H ₉ NS ₂
2h	1-Naphtyl	CH ₂	A	1,6420 à 28°C	95	C ₁₄ H ₁₃ NS
2i	2-Naphtyl	CH ₂	A	50	63	C ₁₄ H ₁₃ NS
3a	Phényl	CH ₂ CH ₂	A	1,5700 à 21°C	74	C ₁₁ H ₁₃ NS
4a	Phényl	CH=CH	B ₁	102	35	C ₁₁ H ₁₁ NS
4b	<i>p</i> -Tolyl	CH=CH	B ₁	138	32	C ₁₂ H ₁₃ NS
4c	4-Méthoxyphényl	CH=CH	B ₃	99	46	C ₁₂ H ₁₃ NOS
4d	4-Méthylthio phényl	CH=CH	C	126	26	C ₁₂ H ₁₃ NS ₂
4e	3,4-Diméthoxyphényl	CH=CH	B ₂	144	16	C ₁₃ H ₁₅ NO ₂ S
4f	3,4-OCH ₂ O-phényl	CH=CH	B ₂	162	18	C ₁₂ H ₁₁ NO ₂ S
4g	4-Chlorophényl	CH=CH	B ₂	138	12	C ₁₁ H ₁₀ CIN ₂ S
4h	2,4-Dichlorophényl	CH=CH	B ₂	112	26	C ₁₁ H ₉ Cl ₂ NS
4i	4-Nitrophényl	CH=CH	B ₃	218	28	C ₁₁ H ₁₀ N ₂ O ₂ S
4j	2-Thiényl	CH=CH	C	119	39	C ₉ H ₉ NS ₂
4k	2-Furyl	CH=CH	C	70	21	C ₉ H ₉ NOS
4l	2-Pyridyl	CH=CH	C	106	50	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ S
4m	3-Pyridyl	CH=CH	C	108	44	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ S
4n	4-Pyridyl	CH=CH	C	105	67	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ S
4o	2-Naphtyl	CH=CH	C	130	21	C ₁₅ H ₁₃ NS
4p	2-Benzofuryl	CH=CH	C	146	15	C ₁₃ H ₁₁ NOS
4q	2-(4-Benzopyronyl)	CH=CH	C	140	12	C ₁₄ H ₁₁ NO ₂ S

^aMéthodes de synthèse: A: Nitrile + cystéamine; B: Aldéhyde + 2-méthyl-4,5-dihydrothiazole; B₁: reflux dans le toluène; B₂: chauffage sans solvant; B₃: reflux dans la pyridine; C: réaction de type Wittig-Horner.

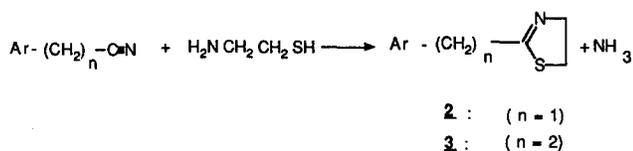


Schéma 1.

Dans le cas du cyanure de benzoyle, nous n'avons pas isolé de thiazoline (Z = CO), mais uniquement le dérivé hétérocyclique **8** selon le schéma 3.

Condensation d'un aldéhyde avec le 2-méthyl 4,5-dihydrothiazole (schéma 4)

Trois variantes ont été utilisées: B₁: chauffage à reflux dans le toluène [4, 5] avec entraînement azéotropique

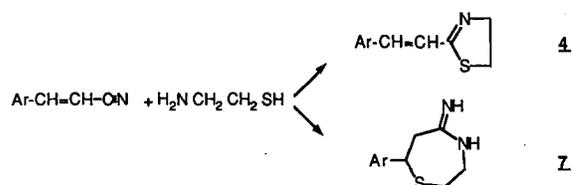


Schéma 2.

de l'eau formée (composés **4a** et **4b**); B₂: chauffage sans solvant [6]; cette variante a été utilisée pour les dérivés **4e**, **4f**, **4g** et **4h**; et B₃: chauffage à reflux dans la pyridine [6] en présence d'une faible quantité d'acétate de pyridinium (composés **4c** et **4i**).

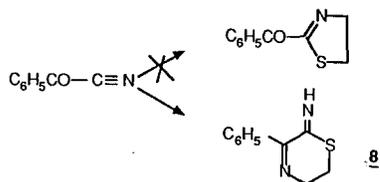


Schéma 3.

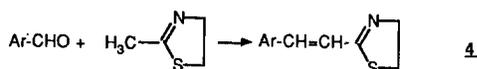


Schéma 4.

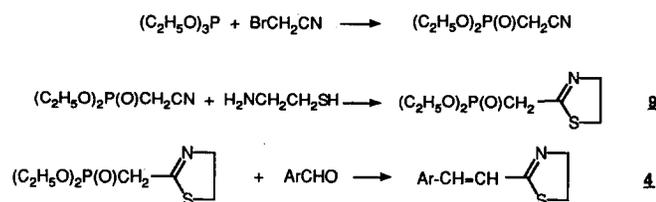


Schéma 5.

Synthèse de type Wittig-Horner (composés 4d et 4j-q)
 Les protocoles précédents fournissant des résultats inconstants, nous avons condensé la 2-diéthylphosphonométhylthiazoline **9** avec un aldéhyde aromatique par une réaction de Wittig [7]; le composé **9** a été obtenu comme indiqué dans le schéma 5: dans un premier temps, le bromoacétonitrile est condensé avec le triéthylphosphite selon Arbuzov pour conduire au diéthoxyphosphonoacétonitrile, lequel réagit avec la cystéamine [8] pour conduire à **9**; ce dernier réagissant enfin avec un aldéhyde aromatique pour conduire à **4**.

Parasitologie

Activité nématicide

L'activité nématicide a été évaluée sur trois modèles *in vitro*: 1) sur un nématode libre: *Rhabditis pseudoelongata*; 2) sur des larves infectantes d'un nématode parasite de l'intestin du rat: *Nippostrongylus brasiliensis*; 3) sur des larves infectantes d'une filaire parasite de rongeur: *Molinema dessetae*. Ces trois parasites sont très sensibles au tétramisole qui a été pris comme substance de référence.

Les résultats sont rapportés dans le tableau II.

Vis-à-vis de *Rhabditis pseudoelongata*, tous les dérivés sont nettement moins actifs que le témoin: les CE_{50} sont toutes supérieures à 8 $\mu\text{g/ml}$.

Tableau II. Activités nématicides CE_{50} en $\mu\text{g/ml}$.

Composé	Larves de <i>M dessetae</i>		Larves et adultes <i>R pseudoelongata</i>	Larves de <i>N brasiliensis</i>	
	24 h	7 j		24 h	4 j
2a	In ^a	In	In	In	70
2b	In	30	In	In	72
2c	80	28	In	In	75
2d	In	100	In	In	In
2e	72	14	62	In	75
2f	In	9	In	In	61
2g	60	10	In	In	50
2h	47	11	56	71	28
2i	9	1,6	In	70	30
3a	36	15	60	36	45
4a	4	3	9	30	70
4b	12	5	36	1	0,6
4c	5	5	35	10	4
4d	30	5	55	50	23
4e	5	5	76	10	6,5
4f	In	55	In	In	25
4g	2,5	1,8	8	30	5
4h	90	34	40	6	5
4i	9	1,4	90	80	7
4j	7	5	74	4	0,6
4k	26	7	In	75	30
4l	5	4	35	58	35
4m	9	3,4	In	35	6
4n	7	2,8	69	86	35
4o	5	4	37	5	0,7
4p	94	38	In	In	4
4q	In	In	In	90	28
Tétramisole	70	3	0,4	0,6	0,2

^aLes composés pour lesquels la CE_{50} est supérieure à 100 $\mu\text{g/ml}$ sont considérés comme inactifs (In).

Nippostrongylus brasiliensis se révèle beaucoup plus sensible, surtout à l'échéance de 4 jours; cependant, les CE_{50} , bien que sensiblement plus faibles dans le cas des dérivés vinyliques, restent plus élevées que celles du tétramisole.

Par contre, l'activité filaricide sur *Molinema dessetae* est beaucoup plus intéressante et plus précoce: 17 composés sur 27 sont plus actifs que le tétramisole à échéance de 24 h; après 7 jours, 4 composés révèlent une activité supérieure ou égale au témoin ($CE_{50} = 3 \mu\text{g/ml}$).

Sur l'ensemble des tests, il apparaît que l'introduction d'un motif vinylique est favorable à l'activité (**4a-4p**); cette constatation avait été faite par McFarland *et al* sur des analogues du pyrantel [1]; il en est de même pour le groupement naphtyl (**2h**, **2i**, **2o**), ainsi que nous l'avions noté dans d'autres séries analogues: arylthiazolines [2], aminothiazolines et aminothiazines [3].

Tableau III. Activités anti-fongiques: CMI vis-à-vis des contaminants opportunistes (en $\mu\text{g/ml}$).

N°	Milieu de culture ^a	<i>A fumigatus</i> (CMI)	<i>A flavus</i> (CMI)	<i>A niger</i> (CMI)	<i>S brevicaulis</i> (CMI)
2e	YNBG	11	14	22	13
	CAS	11	21	24	13
2h	YNBG	45	54	45	41
	CAS	45	48	55	78
4a	YNBG	11	12	10	14
	CAS	11	13	10	15
4e	YNBG	10	10	12	6
	CAS	12	12	13	10
4g	YNBG	9	10	6	6
	CAS	12	13	12	12
4h	YNBG	10	10	11	13
	CAS	12	22	14	12
Econazole	CAS	4	4	2	64

Ne figurent dans ce tableau que les résultats relatifs aux composés pour lesquels les CMI observées ne sont pas supérieures à 128 $\mu\text{g/ml}$, les autres étant considérés comme inactifs. ^aYNBG: yeast nitrogen base glucosé; CAS: casitone.

Activité anti-fongique

Les spectres d'activité anti-fongique ont été réalisés par la mesure des concentrations minimales inhibitrices (CMI).

Seuls 6 composés ont des activités notables vis-à-vis des contaminants opportunistes (tableau III); les dérivés **2e**, **4g** et **4h** sont plus actifs que le témoin (Econazole) pour *Scopulariopsis brevicaulis*.

Par contre, l'activité sur les levures (tableau IV) est plus forte et on peut noter que les composés qui ont des CMI inférieures à celles de la référence pour les souches testées sont tous des dérivés à motif vinylique (**4a**, **g**, **h**, **l**, **m**, **n**).

Conclusion

Parmi les dérivés synthétisés, les arylvinylthiazolines présentent une activité filaricide importante vis-à-vis de *Molinema dessetae*; les autres nématodes sont moins sensibles.

L'activité anti-fongique est assez faible pour les contaminants opportunistes, et se révèle par contre beaucoup plus importante pour les levures; là aussi, la présence du chaînon vinylique semble très favorable à l'activité.

Protocoles expérimentaux

Chimie

Méthode A

20 mmol de nitrile sont chauffées à reflux avec une quantité équimoléculaire de cystéamine dans 100 ml d'éthanol absolu; après refroidissement et évaporation du solvant, on obtient une huile qui est lavée à l'eau et extraite au chloroforme; après évaporation sous pression réduite de ce dernier, le résidu est chromatographié sur colonne de gel de silice en utilisant comme solvant d'éluion du 1,1,1-trichloroéthane, puis cristallisé dans un mélange alcool/eau (1/1); ce procédé a été utilisé pour les composés **2** et **3a**.

Les nitriles éthyléniques, comme nous l'avons signalé, conduisent dans les mêmes conditions à des adduits du type **7**; ces derniers sont obtenus à l'état de pureté en utilisant les conditions décrites ci-dessus; de cette manière on isole aussi de faibles quantités du produit attendu et l'excès de nitrile n'ayant pas réagi.

À titre d'exemple, nous décrirons ci-dessous les caractéristiques du composé **7c** ainsi obtenu.

Méthode B

Variante B₁. 20 mmol d'aldéhyde et de 2-méthyl-4,5-dihydrothiazole en solution dans 100 ml de toluène anhydre sont chauffées dans un appareil de Dean-Stark jusqu'à ce que la quantité théorique d'eau ait été recueillie (0,36 ml); après évaporation sous pression réduite du solvant, le produit brut est purifié comme en *Méthode A*.

Tableau IV. Activités anti-fongiques: CMI vis-à-vis des levures (en $\mu\text{g/ml}$).

<i>N°</i>	<i>Milieu de culture</i>	<i>C albicans</i> (CMI)	<i>C krusei</i> (CMI)	<i>T glabrata</i> (CMI)	<i>C tropicalis</i> (CMI)	<i>C parapsil</i> (CMI)
2e	YNBG	36	22	12	23	12
	CAS	36	26	22	23	20
2g	YNBG	6	39	79	54	46
	CAS	12	54	79	54	46
2h	YNBG	36	38	42	78	46
	CAS	46	42	42	96	46
2i	YNBG	7	70	82	86	46
	CAS	7	96	82	In	94
4a	YNBG	3	9	6	10	12
	CAS	3	12	6	12	12
4e	YNBG	In	54	22	12	11
	CAS	In	54	22	14	14
4g	YNBG	3	11	12	14	11
	CAS	3	11	14	26	11
4h	YNBG	5	12	12	20	10
	CAS	5	13	26	26	10
4i	YNBG	43	12	11	26	12
	CAS	42	22	24	25	12
4k	YNBG	56	In	In	In	In
	CAS	58	In	In	In	In
4l	YNBG	5	5	6	22	19
	CAS	5	5	10	22	19
4m	YNBG	6	11	12	10	7
	CAS	11	12	12	20	12
4n	YNBG	7	12	11	14	9
	CAS	12	23	21	13	9
4p	YNBG	24	In	In	In	In
	CAS	52	In	In	In	In
4q	YNBG	78	In	In	In	In
	CAS	88	In	In	In	In
Econazole	CAS	11	16	13	28	20

Ne figurent dans ce tableau que les résultats relatifs aux composés pour lesquels les CMI observées ne sont pas supérieures à 128 $\mu\text{g/ml}$ pour l'ensemble des essais pratiqués, les autres étant considérés comme inactifs (In).

Variante B₂. 20 mmol d'aldéhyde et de 2-méthyl-4,5-dihydrothiazole sont chauffées sans solvant au bain d'huile (110–120°C) pendant 1 à 2 h; après retour à la température ambiante, le produit brut est placé au congélateur; les cristaux ainsi obtenus sont lavés à l'éther, essorés et recristallisés dans un mélange alcool/eau (1/1).

Variante B₃. 20 mmol d'aldéhyde et un excès de 2-méthyl-4,5-dihydrothiazole (30 mmol) sont dissous dans 20 ml de pyridine et additionnés de 1 g d'acétate de pyridinium; ce mélange est chauffé à reflux pendant 3 h. Après évaporation du solvant, le résidu est lavé avec 50 ml d'eau bouillante puis, après refroidissement, trituré avec de l'éther anhydre; le solide blanc ainsi obtenu est enfin cristallisé dans un mélange alcool/eau (1/1).

Méthode C

La 2-diéthylphosphonométhylthiazoline est obtenue par condensation, dans l'éthanol absolu à reflux, d'un mélange équimoléculaire de cystéamine et de diéthoxyphosphono-acétonitrile commerciaux; le produit brut est purifié par distillation sous pression réduite: $n_D^{25} = 1,4312$.

10 mmol de diéthylphosphonométhylthiazoline sont dissous dans 100 ml de tétrahydrofurane anhydre et mis en présence de 1 g d'hydrure de sodium; au bout de 15 min, on ajoute alors 10 mmol de l'aldéhyde et on maintient 24 h à la température ambiante en agitant; le mélange réactionnel est ensuite lavé avec 3 vol d'eau, puis extrait au chloroforme; le solide obtenu par évaporation sous pression réduite de ce dernier est cristallisé dans un mélange alcool/eau (1/1); ce procédé a été utilisé pour la préparation des dérivés **4d** et **4j** à **4q**.

Les caractéristiques physicochimiques ainsi que les rendements sont reportés dans le tableau I; les points de fusion ont été déterminés au banc de Kofler; les spectres infrarouges ont été réalisés en pastille dans le KBr pour les solides et en film entre deux lames de NaCl pour les liquides.

Les spectres de RMN-¹H ont été enregistrés à 60 MHz en solution dans CDCl₃; les constantes de couplage entre protons méthyléniques du cycle thiazoline sont de $8 \pm 0,5$ Hz; lorsque le couplage entre les protons vinyliques est mesurable (cas de **4e** et **4h**), il est de 16 ± 1 Hz, ce qui indique une configuration de type « E » (*trans*); les spectres de ¹³C réalisés dans le même solvant sur un appareil Brücker à 62 MHz confirment ces structures; les spectres des composés **2e** et **4g** sont donnés à titre d'exemple.

2-Benzyl-4,5-dihydrothiazole **2a**

RMN-¹H: 7,25 à 7,41 (m, 5H, aromatiques); 4,20 (t, 2H, =N-CH₂); 3,80 (s, 2H, benzyliques); 3,13 (t, 2H, S-CH₂). IR: 1620, C=N; 742, C-S.

2-(4-Méthylbenzyl)-4,5-dihydrothiazole **2b**

RMN-¹H: 7,08 à 7,18 (m, 4H, aromatiques); 4,18 (t, 2H, =N-CH₂); 3,76 (s, 2H, benzyliques); 3,10 (t, 2H, S-CH₂); 2,30 (s, 3H, CH₃). IR: 1625, C=N; 758, C-S.

2-(4-Méthoxybenzyl)-4,5-dihydrothiazole **2c**

RMN-¹H: 7,34 (d, 2H, H₂ et H₆) et 6,82 (d, 2H, H₃ et H₅); 4,18 (t, 2H, =N-CH₂); 3,82 (s, 3H, CH₃O); 3,70 (s, 2H, benzyliques); 3,12 (t, 2H, S-CH₂). IR: 1624, C=N; 762, C-S.

2-(3,4-Diméthoxybenzyl)-4,5-dihydrothiazole **2d**

RMN-¹H: 6,75 à 6,95 (m, 3H, aromatiques); 4,03 (t, 2H, =N-CH₂); 3,90 et 3,93 (2s, 6H, 2CH₃O); 3,50 (s, 2H, benzyliques); 3,33 (t, 2H, S-CH₂). IR: 1645, C=N; 764, C-S.

2-(4-Chlorobenzyl)-4,5-dihydrothiazole **2e**

RMN-¹H: 7,36 (d, 2H, H₃ et H₅); 7,24 (d, 2H, H₂ et H₆); 4,25 (t, 2H, =N-CH₂); 3,94 (s, 2H, benzyliques); 3,25 (t, 2H, S-CH₂). RMN-¹³C: 169,3 C₂; 134,2 C₄; 132,5 C₁; 130,1 et 128,3 C₂, C₆ et C₃, C₅; 64,3 C₄; 39,6 C benzylique; 33,8 C₅. IR: 1642, C=N; 738, C-S.

2-(4-Nitrobenzyl)-4,5-dihydrothiazole **2f**

RMN-¹H: 8,20 (d, 2H, H₃ et H₅); 7,50 (d, 2H, H₂ et H₆); 4,28 (t, 2H, =N-CH₂); 3,95 (s, 2H, benzyliques); 3,30 (t, 2H, S-CH₂). IR: 1624, C=N; 760, C-S.

2-Thényl-4,5-dihydrothiazole **2g**

RMN-¹H: 6,87 à 7,30 (m, 3H, thiophène); 4,25 (t, 2H, =N-CH₂); 4,03 (s, 2H, thioph-CH₂); 3,27 (t, 2H, S-CH₂). IR: 1622, C=N; 754, C-S.

2-(1-Naphthylméthyl)-4,5-dihydrothiazole **2h**

RMN-¹H: 7,37 à 8,31 (m, 7H, aromatiques); 4,30 (s, 2H, benzyliques); 4,25 (t, 2H, =N-CH₂); 3,17 (t, 2H, S-CH₂). IR: 1625, C=N; 770, C-S.

2-(2-Naphthylméthyl)-4,5-dihydrothiazole **2i**

RMN-¹H: 7,22 à 7,98 (m, 7H, aromatiques); 4,23 (t, 2H, =N-CH₂); 3,97 (s, 2H, benzyliques); 3,20 (t, 2H, S-CH₂). IR: 1610, C=N; 750, C-S.

2-(2-Phénéthyl)-4,5-dihydrothiazole **3a**

RMN-¹H: 7,20 à 7,30 (m, 5H, aromatiques); 4,18 (t, 2H, =N-CH₂); 3,19 (t, 2H, S-CH₂); 2,93 (m, 4H, CH₂-CH₂). IR: 1625, C=N; 746, C-S.

2-(Styryl)-4,5-dihydrothiazole **4a**

RMN-¹H: 7,20 à 7,48 (m, 5H, aromatiques); 7,05 (s, 2H, vinyliques); 4,46 (t, 2H, =N-CH₂); 3,35 (t, 2H, S-CH₂). IR: 1608, C=N; 760, C-S.

2-(4-Méthylstyryl)-4,5-dihydrothiazole **4b**

RMN-¹H: 7,13 (d, H₂ et H₆); 7,57 (d, H₃ et H₅); 6,97 (s, 2H, vinyliques); 4,37 (t, 2H, =N-CH₂); 3,32 (t, 2H, S-CH₂); 2,38 (s, 3H, CH₃). IR: 1590, C=N; 710, C-S.

2-(4-Méthoxystyryl)-4,5-dihydrothiazole **4c**

RMN-¹H: 7,53 (d, H₂ et H₆); 6,75 (d, H₃ et H₅); 6,97 (s, 2H, vinyliques); 4,37 (t, 2H, =N-CH₂); 3,90 (s, 3H, CH₃O); 3,32 (t, 2H, S-CH₂). IR: 1616, C=N; 772, C-S.

2-(2-(4-Méthylthiophényl)vinyloxy)-4,5-dihydrothiazole **4d**

RMN-¹H: 7,53 (d, H₂ et H₆); 7,00 (d, H₃ et H₅); 7,05 (s, 2H, vinyliques); 4,38 (t, 2H, =N-CH₂); 3,33 (t, 2H, S-CH₂); 2,48 (s, 3H, CH₃-thioph).

2-(3,4-Diméthoxystyryl)-4,5-dihydrothiazole **4e**

RMN-¹H: 6,69 à 7,48 (m, 3H, aromatiques); 6,97 et 7,13 (2d, 2H, vinyliques, $J = 16$ Hz); 4,27 (t, 2H, =N-CH₂); 3,77 et 3,83 (2s, 6H, 2CH₃O); 3,30 (t, 2H, S-CH₂). IR: 1626, C=N; 770, C-S.

2-(3,4-Méthylènedioxystyryl)-4,5-dihydrothiazole **4f**

RMN-¹H: 6,60 à 7,12 (m, 5H, aromatiques et vinyliques); 5,90 (s, 2H, O-CH₂-O); 4,33 (t, 2H, =N-CH₂); 3,33 (t, 2H, S-CH₂). IR: 1638, C=N; 768, C-S.

2-(4-Chlorostyryl)-4,5-dihydrothiazole **4g**

RMN-¹H: 8,09 (d, 2H, H₃ et H₅); 7,45 (d, 2H, H₂ et H₆); 7,15 (s, 2H, vinyliques); 4,45 (t, 2H, =N-CH₂); 3,37 (t, 2H, S-CH₂). RMN-¹³C: 167,2 C₂; 139,3 C vinylique en α du noyau dihydro-

thiazole; 134,9 et 133,5 C₄ et C₅; 128,8 et 128,3 C₃, C₅ et C₂, C₆; 122,9 C vinylique en α du noyau aromatique; 64,5 C₄; 32,8 C₅. IR: 1624, C=N; 743, C-S.

2-(2,4-Dichlorostyryl)-4,5-dihydrothiazole 4h

RMN-¹H: 7,45 (d, 1H, CH=CH, $J = 16$ Hz); 7,15 à 7,90 (m, 3H, aromatiques); 6,87 (d, 1H, CH=CH, $J = 16$ Hz); 4,48 (t, 2H, =N-CH₂); 3,35 (t, 2H, S-CH₂). IR: 1619, C=N; 745, C-S.

2-(4-Nitrostyryl)-4,5-dihydrothiazole 4i

RMN-¹H: 8,18 (d, 2H, H₃ et H₅); 7,06 (d, 2H, H₂ et H₆); 7,12 (s, 2H, vinyliques); 4,39 (t, 2H, =N-CH₂); 3,41 (t, 2H, S-CH₂). IR: 1618, C=N; 753, C-S.

2-(2-(2-Thiényl)vinyl)-4,5-dihydrothiazole 4j

RMN-¹H: 6,90 à 7,47 (m, 5H, thiophène et vinyliques); 4,37 (t, 2H, =N-CH₂); 3,32 (t, 2H, S-CH₂). IR: 1622, C=N; 731, C-S.

2-(2-(2-Furyl)vinyl)-4,5-dihydrothiazole 4k

RMN-¹H: 6,47 à 7,50 (m, 3H, furane); 6,93 (s, 2H, vinyliques); 4,40 (t, 2H, =N-CH₂); 3,35 (t, 2H, S-CH₂). IR: 1633, C=N; 737, C-S.

2-(2-(2-Pyridyl)vinyl)-4,5-dihydrothiazole 4l

RMN-¹H: 7,00 à 8,63 (m, 6H, aromatiques et vinyliques); 4,45 (t, 2H, =N-CH₂); 3,35 (t, 2H, S-CH₂). IR: 1635, C=N; 745, C-S.

2-(2-(3-Pyridyl)vinyl)-4,5-dihydrothiazole 4m

RMN-¹H: 7,05 à 8,72 (m, 4H, aromatiques); 7,10 (s, 2H, vinyliques); 4,37 (t, 2H, =N-CH₂); 3,28 (t, 2H, S-CH₂). IR: 1630, C=N; 707, C-S.

2-(2-(4-Pyridyl)vinyl)-4,5-dihydrothiazole 4n

RMN-¹H: 7,07 à 8,23 (m, 6H, aromatiques et CH=CH); 4,40 (t, 2H, =N-CH₂); 3,37 (t, 2H, S-CH₂). IR: 1632, C=N; 721, C-S.

2-(2-(2-Naphtyl)vinyl)-4,5-dihydrothiazole 4o

RMN-¹H: 7,05 à 7,95 (m, 9H, aromatiques et vinyliques); 4,40 (t, 2H, =N-CH₂); 3,33 (t, 2H, S-CH₂). IR: 1624, C=N; 745, C-S.

2-(2-(2-Benzofuryl)vinyl)-4,5-dihydrothiazole 4p

RMN-¹H: 6,90 à 7,60 (m, 7H, aromatiques et vinyliques); 4,42 (t, 2H, =N-CH₂); 3,38 (t, 2H, S-CH₂). IR: 1630, C=N; 750, C-S.

2-(2-(4-Benzopyronyl)vinyl)-4,5-dihydrothiazole 4q

RMN-¹H: 6,85 à 8,15 (m, 7H, aromatiques et vinyliques); 4,46 (t, 2H, =N-CH₂); 3,41 (t, 2H, S-CH₂). IR: 1625, C=N; 745, C-S.

5-Imino-7-(4-méthoxyphényl)-perhydro-1,4-thiazépine 7c

RMN-¹H: 7,25 et 6,85 (2d, 4H, aromatiques); 6,58 (s, 2H échangeables, NH); 3,55 à 4,15 (m, 5H, CH-CH₂ et CH₂-NH); 2,70 (dd, 2H, S-CH₂). IR: 3240, NH; 1654, C=N; 774, C-S.

2-Imino-3-phényl-5,6-dihydro-(2H)-1,4-thiazine 8

RMN-¹H: 7,37 à 8,03 (m, 5H, aromatiques); 7,27 (s, 1H échangeable, =NH); 3,77 (t, 2H, =N-CH₂); 2,97 (t, 2H, S-CH₂). IR: 3235, NH; 1615, C=N; 785, C-S.

Activité nématocide

Essai in vitro sur larves infectantes de *Nippostrongylus brasiliensis*

Ce modèle utilise des larves infectantes L3 de ce nématode [11] obtenues par coproculture parasitaire pendant 14 jours à 27°C, selon la méthode déjà décrite [3].

Essai in vitro sur larves infectantes de *Molinema dessetae*

Les larves sont obtenues par dissection des moustiques vecteurs et maintenues en survie dans un milieu pour cellules de vertébré à 37°C [12]; les détails expérimentaux ont été décrits dans [3].

Essai in vitro sur *Rhabditis pseudoelongata*

Ce nématode libre est entretenu sur un milieu à base de déjections stérilisées de lapins [11]; les vers destinés aux essais sont récoltés par une technique d'extraction type Baermann; les autres détails expérimentaux sont également reportés dans [3].

Activité anti-fongique

Nous avons utilisé la méthode de dilution en gélose sur deux milieux de culture différents: *yeast nitrogen base* glucosé à 2% (YNBG) et Casitone (CAS) selon des protocoles antérieurement décrits [9, 10].

Les souches utilisées ont été isolées au Centre Hospitalier de Toulouse-Rangueil et proviennent de prélèvements pathologiques.

Levures

Candida albicans: 25 souches + *Candida* AFNOR ATCC 2094; *Candida parapsilopsis*: 4 souches; *Candida tropicalis*: 4 souches; *Candida krusei*: 1 souche; *Candida glabrata*: 1 souche.

Champignons filamenteux opportunistes

Aspergillus fumigatus: 2 souches. *Aspergillus niger*: 2 souches; *Aspergillus flavus*: 2 souches; *Scopurialopsis brevicaulis*: 2 souches.

Tous les détails expérimentaux relatifs à ces essais sont rapportés dans les références [2, 9, 10].

Références

- McFarland JW, Hower HL, Conover LH, Lynch JE, Austin WC, Morgan DH (1970) *J Med Chem* 13, 113-119
- Caujolle R, Favrot JD, Loiseau PR, Payard M, Amarouch H, Lazrek H, Linas MD, Seguela JP, Loiseau PM, Bories C, Gayral P (1991) *Pharm Acta Helv* 66 (8), 237-240
- Caujolle R, Amarouch H, Payard M, Loiseau PR, Bories C, Loiseau PM, Gayral P (1989) *Eur J Med Chem* 24, 287-292
- Senesi D, Caujolle R, Amarouch H, Lazrek H, Linas MD, Malmay MC, Nepveu F, Payard M, Seguela JP (1991) *J Mycol Méd* 1, 212-215
- Kühn R, Drawert F (1954) *Liebigs Ann Chem* 590, 55-75
- Wehrmeister HL (1972) Brevet US 3911131, 7 oct 1975, Appl 312075, 4 Dec
- Wittig G, Schöllkopf U (1954) *Ber* 87, 1318-1321
- Tchani W (1991) Thèse de Doctorat, Université de Toulouse
- Cazaux M, Linas MD, Bessieres MH, Recco P, Seguela JP (1980) *Bull Soc Mycol Méd* 9, 259-264
- Mallié M (1985) Thèse de Doctorat, Université Montpellier I
- Bories C, Loiseau P, Legrand T, Gayral P (1987) *Bull Soc Fr Parasitol* 5, 75-80
- Bories C, Loiseau P, Gueyouche C, Gayral P (1986) *J Pharmacol (Paris)* 17, 301-307