

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 81 23478

(54) Nouveaux dérivés du benzopyranne et du benzothiopyranne, leur préparation et leur application
comme médicaments.

(51) Classification internationale (Int. Cl.³). C 07 D 311/58; A 61 K 31/35, 31/38;
C 07 D 335/06, 407/12, 409/12.

(22) Date de dépôt 11 décembre 1981.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée : Suisse, 15 décembre 1980, n° 9232/80.

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande B.O.P.I. — « Listes » n° 24 du 18-6-1982.

(71) Déposant : Société dite : SANDOZ SA, société par actions, résidant en Suisse.

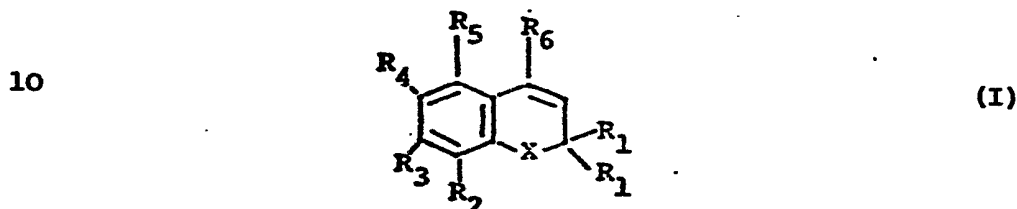
(72) Invention de : Maximilian Grassberger et Gabor Petranýi.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Sandoz Huningue SA,
av. de Bâle, BP 29, 68330 Huningue.

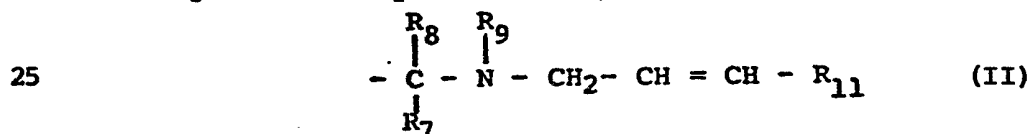
La présente invention a pour objet de nouveaux composés organiques, en particulier des dérivés du benzo-pyranne et du benzothiopyranne, leur préparation et leur application en thérapeutique, à titre de principes actifs de médicaments.

L'invention concerne plus particulièrement les composés répondant à la formule I



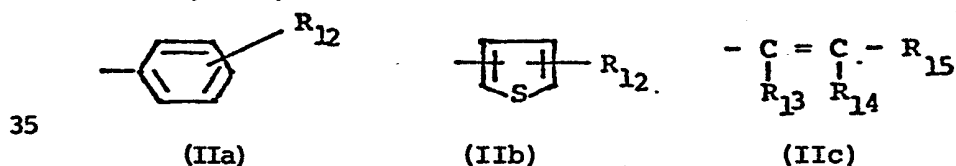
dans laquelle

- 15 X signifie un atome d'oxygène ou de soufre,
 les symboles R_1 représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle,
 R_3 et R_4 signifient chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe alkyle ou alcoxy inférieurs,
 20 R_2 et R_5 représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe alkyle ou alcoxy inférieurs, ou un reste de formule II



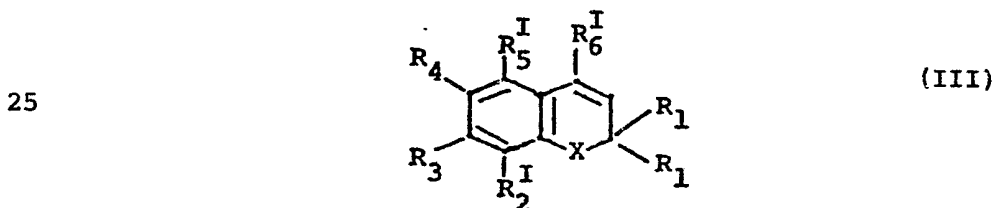
où R_7 et R_8 représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur,

- 30 R_9 signifie un groupe alkyle inférieur, et
 R_{11} représente un reste répondant à l'une des formules IIa, IIb, IIc ou IId suivantes:

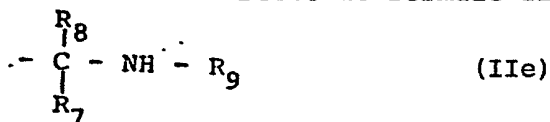




- formules dans lesquelles R_{12} signifie un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe trifluorométhyle ou alkyle ou alcoxy inférieurs,
- 5 l'un au moins des symboles R_{13} , R_{14} ou R_{15} , représente un groupe alkyle et les autres représentent un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle,
- ou bien R_{14} forme ensemble avec R_{13} ou R_{15} un groupe
- 10 $-(CH_2)_n-$ où n signifie 3, 4, 5 ou 6, et R_{16} représente un groupe alkyle, alcényle ou α -hydroxy-alkyle inférieurs, et
- R_6 signifie un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur ou un reste de formule II déjà spécifié où R_7 , R_8 , R_9
- 15 et R_{11} ont les significations déjà données,
- la molécule devant toujours comporter un et un seul reste de formule II représenté par R_2 , R_5 ou R_6 ,
- et les sels que ces composés forment avec des acides minéraux ou organiques.
- 20 Conformément au procédé de l'invention, pour préparer les composés de formule I
- a) on fait réagir un composé de formule III



- dans laquelle
- R_1 , X , R_3 et R_4 ont les significations déjà données,
- 30 R_2^I et R_5^I représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe alkyle ou alcoxy inférieurs ou un reste de formule IIe

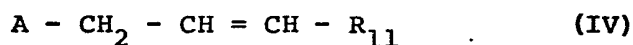


dans laquelle R_7 , R_8 et R_9 ont les significations déjà données, et

R_6^I représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur ou un reste de formule IIe,

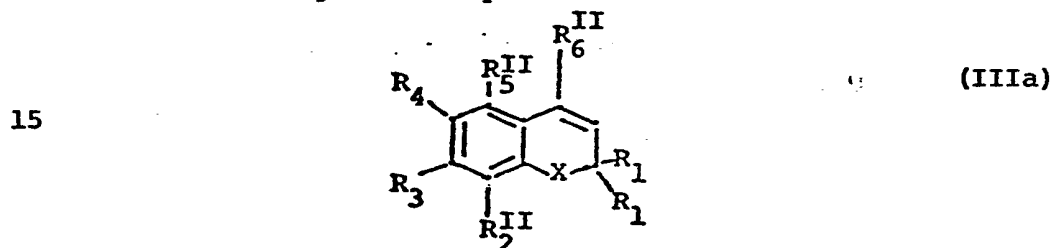
- 5 le composé de formule III devant toujours comporter un et un seul reste de formule IIe représenté par R_2^I , R_5^I ou R_6^I ,

avec un composé de formule IV



- 10 dans laquelle R_{11} a la signification déjà donnée et A représente un reste susceptible d'être éliminé, ou bien

b) on fait réagir un composé de formule IIIa



dans laquelle X, R_1 , R_3 , et R_4 ont les significations déjà données, R_2^{II} et R_5^{II} représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe alkyle ou alcoxy inférieurs ou un reste de formule IIf

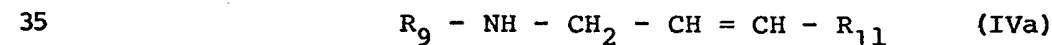


dans laquelle A, R_7 et R_8 ont les significations déjà données,

et R_6^{II} représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur ou un reste de formule IIf déjà spécifié,

- 30 le composé de formule IIIa devant toujours comporter un et un seul reste de formule IIf représenté par R_2^{II} , R_5^{II} ou R_6^{II} ,

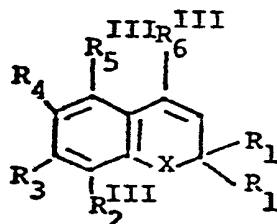
avec un composé de formule IVa



dans laquelle R_9 et R_{11} ont les significations déjà données, ou bien

c) on alkyle un composé de formule V

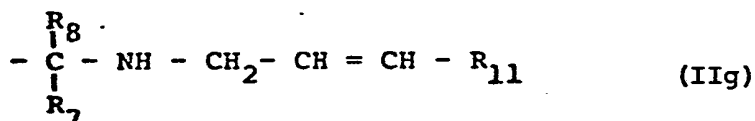
5



(V)

10 dans laquelle X , R_1 , R_3 et R_4 ont les significations déjà données, R_2^{III} et R_5^{III} représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe alkyle ou alcoxy inférieurs ou un reste de formule IIg

15

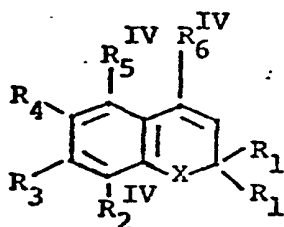


dans laquelle R_7 , R_8 et R_{11} ont les significations déjà données, et R_6^{III} signifie un atome d'hydrogène,

20 un groupe alkyle inférieur ou un reste de formule IIg, le composé de formule V devant toujours comporter un et un seul reste de formule IIg représenté par R_2^{III} , R_5^{III} ou R_6^{III} , ou encore

d) on fait réagir un composé de formule VI

25



(VI)

30

dans laquelle X , R_1 , R_3 et R_4 ont les significations déjà données, et R_2^{IV} et R_5^{IV} représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe formyle ou alkyle ou alcoxy

35

inférieurs, et R_6^{IV} signifie un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur ou formyle, le composé de formule VI devant toujours comporter un et un seul groupe formyle représenté par R_2^{IV} , R_5^{IV} ou R_6^{IV} ,

5 avec un composé de formule IVa



où R_9 et R_{11} ont les significations déjà données, ce qui donne les composés de formule I où R_7 et R_8 représentent chacun un atome d'hydrogène.

10 Les réactions selon a) et b) peuvent être effectuées selon des méthodes connues, par exemple dans un solvant inerte sous les conditions de la réaction, tel qu'un alcool éventuellement aqueux, un hydrocarbure

15 halogéné comme par exemple le chlorure de méthylène, un hydrocarbure aromatique comme par exemple le benzène ou le toluène, un éther cyclique comme par exemple le dioxanne, ou un dialkylamide d'acide carboxylique comme par exemple le diméthylformamide, à une température comprise entre la

20 température ambiante (ce qui est préféré) et la température d'ébullition du mélange réactionnel. Selon la nature du groupe A qui peut par exemple être l'iode ou de préférence le chlore ou le brome, ou un groupe sulfonyloxy organique contenant de 1 à 10 atomes de carbone, par exemple un

25 groupe alkylsulfonyloxy contenant de préférence de 1 à 4 atomes de carbone tel que le groupe méthyloxy, ou un groupe alkylphénylsulfonyloxy contenant de préférence de 7 à 10 atomes de carbone, tel que le groupe tosyloxy, la réaction est avantageusement effectuée, lorsque cela est

30 approprié, en présence d'un agent accepteur d'acides, comme par exemple un carbonate ou un hydroxyde de métal alcalin ou alcalino-terreux tel que le carbonate de sodium.

On peut effectuer la réaction c) selon des méthodes d'alkylation connues, par exemple par alkylation

35 directe avec un agent d'alkylation tel qu'un halogénure

d'alkyle ou un ester de l'acide sulfurique, ou par alkylation avec un aldéhyde et réduction subséquente ou simultanée (alkylation réductrice). L'alkylation réductrice peut par exemple être effectuée par dissolution ou mise en

5 suspension d'un composé de formule V dans un solvant inerte sous les conditions de la réaction, tel qu'un alcool inférieur, par exemple le méthanol; on ajoute ensuite l'aldéhyde approprié et on fait réagir, de préférence à température élevée, en particulier à la température d'ébullition du

10 mélange réactionnel. On effectue ensuite la réduction selon des méthodes connues, par exemple en utilisant un hydrure complexe tel que le borohydrure de sodium ou le cyanoborohydrure de sodium, le solvant et la température dépendant du système choisi. On peut effectuer une alkylation réductrice directe en utilisant par exemple de l'acide formique

15 aussi bien comme solvant que comme agent de réduction, au point d'ébullition du mélange réactionnel.

La réaction d) peut être effectuée par exemple selon des conditions telles que décrites ci-dessus pour

20 l'alkylation réductrice.

Les composés de formule I ainsi obtenus peuvent ensuite être isolés et purifiés selon les méthodes habituelles. Le cas échéant, on peut transformer les bases libres de formule I en leurs sels d'addition d'acides; à

25 partir des sels, on peut libérer les bases selon des méthodes connues. Les sels d'addition d'acides appropriés sont par exemple le chlorhydrate, l'hydrogéo-fumarate ou le naphthalène-1,5-disulfonate.

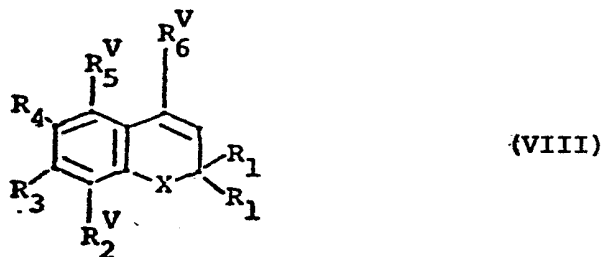
Les composés de formule I et leurs produits

30 intermédiaires peuvent être obtenus sous forme de mélanges d'isomères cis et trans. On peut soit séparer ces mélanges en différents isomères en procédant selon des méthodes connues, soit préparer spécifiquement l'un des isomères en mettant en jeu l'isomère approprié du composé de départ.

35 Les groupes alkyle ou alcoxy inférieurs con-

tiennent de préférence de 1 à 4 atomes de carbone, en particulier 1 ou 2 atomes de carbone. Sauf mention contraire, les groupes alkyle contiennent de préférence de 1 à 10 atomes de carbone, en particulier de 1 à 5 atomes de carbone. Les groupes alcényle inférieurs contiennent de préférence de 3 à 6 atomes de carbone, en particulier 3 ou 4 atomes de carbone, comme par exemple le groupe allyle. Par halogène, on entend le fluor, le chlore ou le brome.

Les composés de départ de formule III sont en partie nouveaux et peuvent être préparés en faisant réagir, selon des méthodes connues, un composé de formule VIII



20 dans laquelle X, R₁, R₃ et R₄ ont les significations déjà données, R₂^V et R₅^V représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe alkyle ou alcoxy inférieurs ou un reste de formule IIh



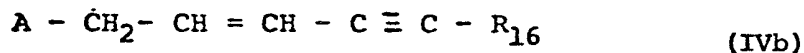
30 dans laquelle R₇ et R₈ ont les significations déjà données et Hal signifie un atome d'halogène, et R₆^V signifie un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur ou un reste de formule IIh, le composé de formule VIII devant toujours comporter un et un seul reste de formule IIh représenté par R₂^V, R₅^V ou R₆^V, avec un composé de formule IX



dans laquelle R₉ a la signification déjà donnée.

35 Les composés de formule IV, dans laquelle R₁₁

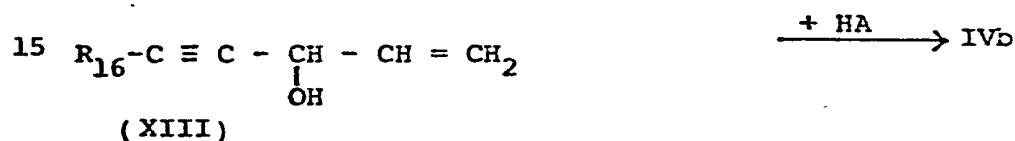
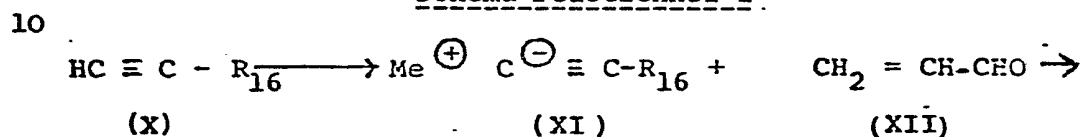
représente un reste de formule IIId, c'est-à-dire les composés de formule IVb



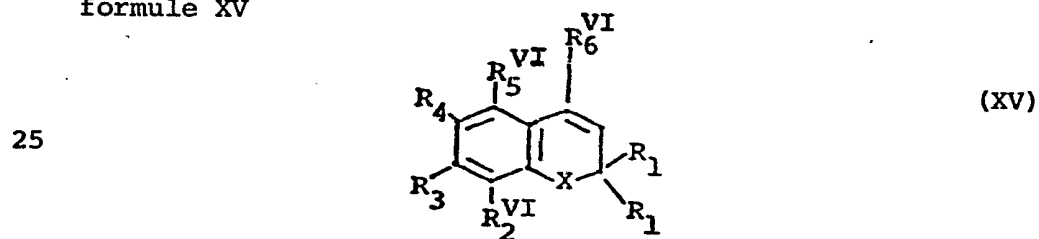
5

dans laquelle A et R₁₆ ont les significations déjà données, sont partiellement nouveaux et peuvent être préparés par exemple selon le schéma réactionnel suivant:

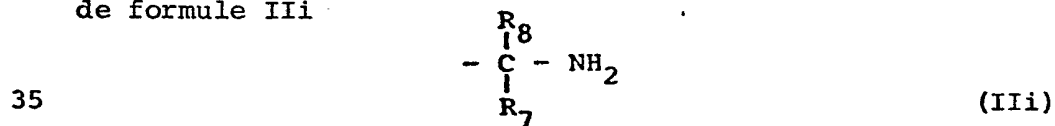
Schéma réactionnel 1



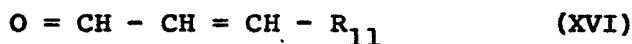
Les composés de formule V sont partiellement
20 nouveaux et peuvent être préparés selon des méthodes
connues, par exemple en faisant réagir un composé de
formule XV



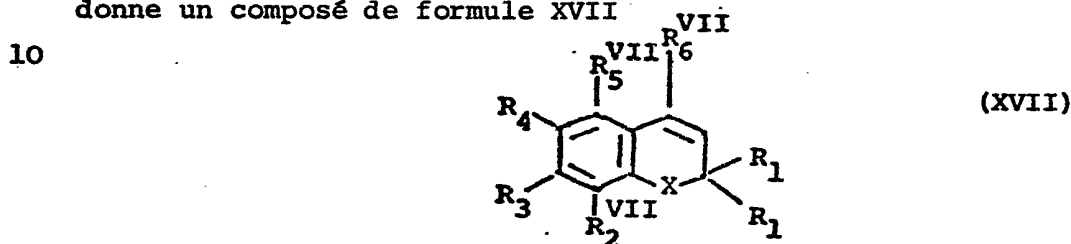
30 dans laquelle X , R_1 , R_3 et R_4 ont les significations déjà données, R_2^{VI} et R_5^{VI} représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou d'halogène un groupe alkyle ou alcoxy inférieurs ou un reste de formule IIIi :



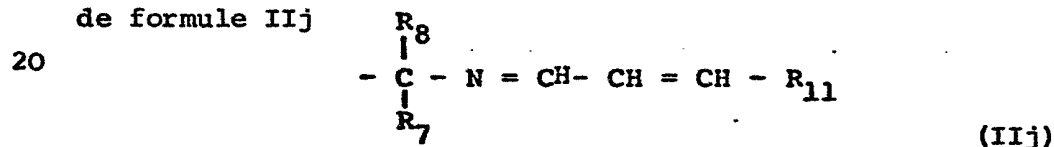
- où R_7 et R_8 ont les significations déjà données, et R_6^{VI} représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur ou un reste de formule IIIi, le composé de formule XV devant toujours comporter un et un seul reste de
- 5 formule IIIi représenté par R_2^{VI} , R_5^{VI} ou R_6^{VI} , avec un composé de formule XVI



dans laquelle R_{11} a la signification déjà donnée, ce qui donne un composé de formule XVII

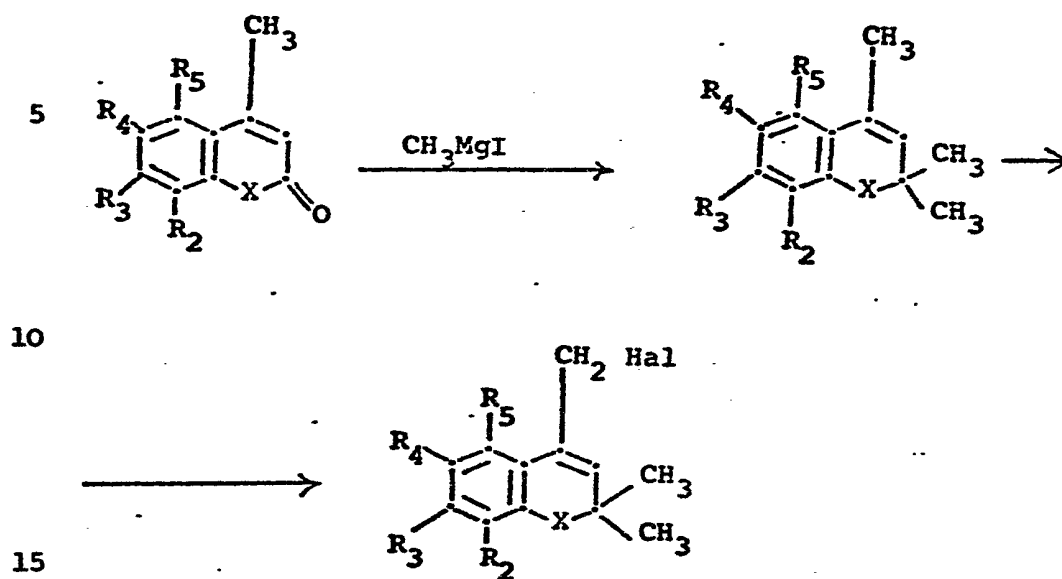


- 15 dans laquelle X, R_1 , R_3 et R_4 ont les significations déjà données, R_2^{VII} et R_5^{VII} représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe alkyle ou alcoxy inférieurs ou un reste de formule IIj



- dans laquelle R_7 , R_8 et R_{11} ont les significations déjà données, et R_6^{VII} représente un atome d'hydrogène, un groupe
- 25 alkyle inférieur ou un reste de formule IIj, le composé de formule XVII devant toujours comporter un et un seul reste de formule IIj représenté par R_2^{VII} , R_5^{VII} ou R_6^{VII} . On réduit ensuite ce composé de formule XVII en procédant par exemple comme décrit sous c).

- 30 Les composés de formule VIII dans laquelle R_1 signifie un groupe méthyle peuvent être préparés par exemple selon le schéma réactionnel suivant:

Schéma réactionnel 2

Ces nouveaux produits intermédiaires font également partie de l'invention.

Les autres produits intermédiaires sont connus ou peuvent être préparés selon des méthodes connues ou décrites ci-après.

Les nouveaux composés de formule I et leurs sels d'addition d'acides n'ont pas été décrits jusqu'à présent dans la littérature. Ils possèdent d'intéressantes propriétés chimiothérapeutiques, en particulier une action antimycotique.

L'activité anti-mycotique des composés de formule I a été établie in vitro sur des familles et types variés de mycètes, notamment *Trichophyton* spp, *Aspergillus* spp, *Microsporum* spp, *Sporotrychium schenkii* et *Candida* spp, à une concentration comprise par exemple entre 0,1 et 100 µg/ml de substance à essayer.

L'activité antimycotique exercée par les composés de formule I a également été mise en évidence in vivo, sur le modèle du cobaye atteint de mycose dermique. Dans cet essai,

on infecte les cobayes par une injection sous-cutanée de *Trichophyton quinckeanum*. 24 heures après l'infection, on administre la substance à essayer aux animaux pendant 7 jours, soit par une application locale en frictionnant 5 l'endroit infecté, la substance à essayer étant dans ce cas mélangée à du polyéthylèneglycol, soit par voie orale ou sous-cutanée, la substance à essayer se trouvant sous la forme d'une suspension. Au cours de cet essai, on constate une nette activité antimycotique lorsque les 10 composés de formule I sont appliqués par voie topique à une concentration comprise par exemple entre 0,1 et 2%, ou administrés par voie orale à une dose comprise par exemple entre 10 et 300 mg/kg.

Grâce à cette propriété, les composés de 15 formule I peuvent être utilisés en thérapeutique comme agents anti-mycotiques. La dose efficace à administrer dépend du composé particulier employé, du mode d'administration et de la thérapeutique désirée. En général, on obtient des résultats satisfaisants lorsqu'on prescrit 20 les nouveaux composés à une dose quotidienne comprise entre environ 4 et 30 mg de substance active par kg de poids corporel de l'animal, que l'on administre avantageusement sous forme de doses unitaires à raison de 2 à 4 fois par jour. Pour l'application en thérapeutique humaine, la 25 dose quotidienne totale à administrer est comprise entre environ 300 et 2.000 mg ; les formes appropriées pour l'administration par voie interne contiennent environ de 75 à 1.000 mg de principe actif en association avec un véhicule ou diluant chimiothérapeutique solide ou liquide.

30 Les composés de formule I peuvent être administrés de manière analogue à des produits connus ayant les mêmes indications comme par exemple la griséofulvine.

La dose quotidienne appropriée pour un composé particulier dépend d'un certain nombre de facteurs tels 35 que son efficacité relative. Il a par exemple été établi

dans l'essai effectué avec le cobaye infecté par Trichophytosis que deux des composés préférés de l'invention, à savoir la trans-N-(2H-1-benzopyranne-4-yl-méthyl)-N-méthyl-6,6-diméthylhept-2-ène-4-ynyl-1-amine et la trans-N-(6-fluoro-2H-1-benzopyranne-4-yl-méthyl)-N-méthyl-6,6-diméthylhept-2-ène-4-ynyl-1-amine exercent une action curative, lorsqu'elles sont administrées à une dose de 9 x 12 mg/kg/jour (c'est-à-dire la dose suffisante pour guérir des cobayes infectés par Trichophyton mentagrophytes var. quinckeanum Δ 158 de tous les symptômes mycologiques), comparée à la dose de 9 x 70 mg/kg/jour pour la griséofulvine. Ces 2 composés peuvent donc être administrés à des doses similaires ou à des doses inférieures à celles généralement employées pour la griséofulvine.

Les nouveaux composés peuvent être utilisés à l'état de base libre ou sous la forme d'un sel d'addition d'acides acceptable du point de vue chimiothérapeutique. De tels sels présentent une activité du même ordre que celle des bases libres. Les sels appropriés sont par exemple le chlorhydrate, l'hydrogéo-fumarate ou le naphthalène-1,5-disulfonate.

Les composés de l'invention peuvent être mélangés à des diluants et des véhicules acceptables du point de vue chimiothérapeutique et, éventuellement à d'autres excipients. Ils peuvent être administrés sous forme de comprimés ou de capsules, ou être formulés pour une application topique, par exemple sous forme d'onguents ou de crèmes; ils peuvent également être administrés par voie parentérale. La concentration de la substance active dépend du composé utilisé, du traitement désiré, du type de formulation etc. En général, on obtient des résultats satisfaisants lorsque les formulations destinées à l'application topique contiennent le principe actif à une concentration comprise par exemple entre 0,05 et 5% en poids, en particulier entre 0,1 et 1% en poids.

De telles compositions font également partie de l'invention.

Les significations préférées des substituants présents dans les composés de formule I sont les suivantes:

- 5 les symboles R_1 sont identiques et signifient un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle;
- R_2 et R_5 représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou d'halogène, en particulier un atome de fluor ou de chlore;
- 10 R_6 signifie un reste de formule II déjà spécifié ;
- R_3 et R_4 représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe alkyle inférieur, en particulier un atome d'hydrogène ou de chlore ou un groupe méthyle;
- 15 R_7 et R_8 représentent chacun un atome d'hydrogène;
- R_9 signifie un groupe méthyle;
- R_{11} représente un reste de formule IIa où R_{12} signifie de préférence un atome d'hydrogène,
- 20 un reste de formule IIb où R_{12} signifie de préférence un atome d'hydrogène,
- un reste de formule IIc, où R_{13} et R_{14} signifient de préférence un atome d'hydrogène et R_{15} représente de préférence un groupe alkyle inférieur, par exemple un groupe tert.-butyle, ou
- 25 un reste de formule IId, où R_{16} signifie de préférence un groupe alkyle inférieur, par exemple un groupe tert.-butyle,
- R_{11} signifiant tout particulièrement un reste de formule IId; et
- 30 X signifie un atome d'oxygène;
- ces significations pouvant être considérées individuellement ou en différentes combinaisons.

La double liaison située entre R_{11} et l'atome d'azote a de préférence la configuration trans.

- 35 Un groupe particulier de composés comprend les

composés de formule I, dans laquelle

X représente un atome d'oxygène,

R₁, R₃ et R₄ ont les significations déjà données,

R₂ et R₅ représentent un atome d'hydrogène ou d'halogène,

5 ou un groupe alkyle ou alcoxy inférieurs,

R₆ représente un reste de formule II, et

R₇, R₈, R₉, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅ et R₁₆ ont les significations déjà données.

Les composés suivants sont particulièrement

10 préférés: la trans-N-(6-fluoro-2H-1-benzopyranne-4-yl-méthyl)-N-méthyl-6,6-diméthylhept-2-ène-4-ynyl-1-amine, et la trans-N-(2H-1-benzopyranne-4-yl-méthyl)-N-méthyl-6,6-diméthylhept-2-ène-4-ynyl-1-amine et leurs chlorhydrates.

Les exemples suivants illustrent la présente

15 invention sans aucunement en limiter la portée. Les températures sont toutes indiquées en degrés Celsius.

Exemple 1

Trans,trans-N-(6-chloro-2H-1-benzopyranne-4-yl-méthyl)-N-méthyl-6,6-diméthylhepta-2,4-diényl-1-amine

20 On ajoute goutte à goutte, à une température comprise entre -5 et 2°, 1,2 ml de triéthylamine à 0,56 g de trans, trans-6,6-diméthylhepta-2,4-diène-1-ol et 0,5 g de chlorure de mésyle dans 15 ml de dichlorométhane et on agite le mélange pendant 30 minutes à la température

25 ambiante. A ce mélange, on ajoute ensuite goutte à goutte 0,92 g de N-(6-chloro-2H-1-benzopyranne-4-yl-méthyl)méthylamine en solution dans 10 ml de dichlorométhane et on agite le tout pendant 1 heure et demie à la température ambiante. Après avoir versé le mélange réactionnel

30 sur de l'eau glacée, on sépare la phase organique, on la lave avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, on la sèche sur sulfate de magnésium et on l'évapore. On chromatographie le résidu d'évaporation sur gel de silice en utilisant, comme éluant, un mélange de

35 toluène et d'acétate d'éthyle dans le rapport 9:1.

Exemple 2Trans-N-(2H-1-benzopyranne-4-yl-méthyl)-N-méthyl-cinnamyl-amine

Tout en agitant, on ajoute lentement goutte
5 à goutte 1,15 g de trans-N-cinnamyl-méthylamine dans 20 ml
de diméthylformamide à 1,4 g de 4-chlorométhyl-2H-1-
benzopyranne et 0,8 g de carbonate de sodium dans 40 ml
de diméthylformamide. Après avoir continué d'agiter le
tout pendant 24 heures à la température ambiante, on
10 évapore sous pression réduite le mélange ainsi obtenu
et on reprend le résidu d'évaporation dans un mélange d'acé-
tate d'éthyle et d'eau. On sépare la phase organique, on
la lave avec de l'acide tartrique à 1%, une solution sa-
turée de bicarbonate de sodium puis avec une solution
15 saturée de chlorure de sodium, on la sèche sur sulfate
de magnésium et on l'évapore. Après purification par chro-
matographie sur gel de silice en utilisant, comme éluant,
un mélange de toluène et d'acétate d'éthyle dans le rapport
10:1, on obtient le composé du titre.

20

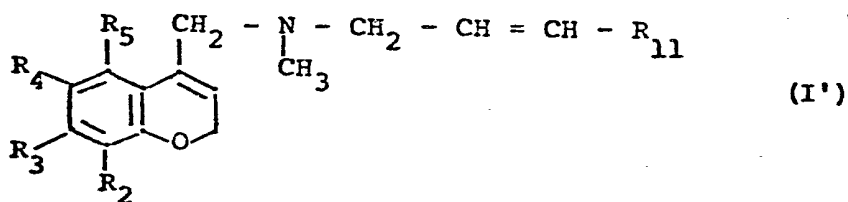
Exemple 3Trans-N-(2H-1-benzopyranne-8-yl-méthyl)-N-méthyl-6,6-
diméthylhept-2-ène-4-ynyl-1-amine

On fait réagir 370 mg de trans-N-(6,6-diméthyl-
hept-2-ène-4-ynyl)-méthylamine dans 20 ml de méthanol
25 avec 0,3 ml d'acide chlorhydrique méthanolique 8N.
A ce mélange, on ajoute ensuite 100 mg de 8-formyl-
2H-1-benzopyranne dans 10 ml de méthanol et 22 mg de
cyanoborohydrure de sodium et on agite le tout pendant
12 heures à la température ambiante. Après avoir concentré
30 le mélange réactionnel dans un évaporateur rotatif, on
reprend le résidu dans de l'acétate d'éthyle et de l'hydro-
xyde de potassium 0,1 N et on sépare la phase organique.
On lave cette phase organique avec une solution aqueuse
de bicarbonate de sodium et une solution aqueuse saturée
35 de chlorure de sodium, on la sèche sur sulfate de magnésium

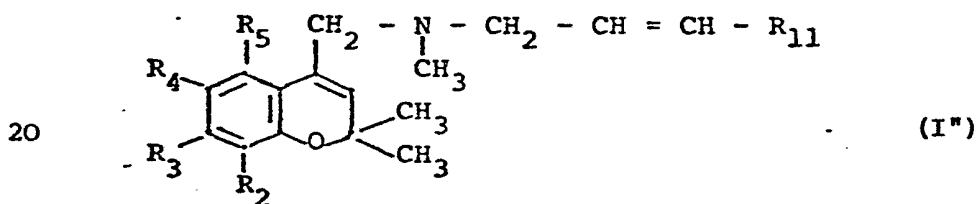
et on l'évapore. Après purification du résidu par chromatographie sur gel de silice en utilisant, comme éluant, un mélange de toluène et d'acétate d'éthyle dans le rapport 4:1, on obtient le composé du titre.

5 En procédant comme décrit aux exemples 1 à 3, on peut préparer les composés de formules I' et I" spécifiés dans les tableaux suivants.

10



15



20

(Tableau I voir page suivante)

TABLEAU I (formule I')

Composé	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₁₁	Isomère
4	Cl	H	H	H	-C ₆ H ₅	trans
5	H	H	Cl	H	"	"
6	H	H	CH ₃	H	"	"
7	Cl	H	Cl	H	"	"
8	H	H	Cl	H	-C≡C-C(CH ₃) ₃	"
9	H	H	Cl	H	-CH=CH-C(CH ₃) ₃	"
10	H	H	H	F	-C≡C-C(CH ₃) ₃	cis
11	H	H	H	H	"	trans
12	H	H	H	F	"	"
13	H	H	H	F	-C ₆ H ₅	"
14	H	F	H	H	-C≡C-C(CH ₃) ₃	cis
15	H	F	H	H	-C ₆ H ₅	trans
16	H	F	H	H	-C≡C-C(CH ₃) ₃	"
17	F	H	H	H	"	cis
18	F	H	H	H	"	trans
19	F	H	H	H	-C ₆ H ₅	"
20	H	H	F	H	-C ₆ H ₅	"
21	H	H	F	H	-C≡C-C(CH ₃) ₃	"
22	H	H	F	H	"	cis
23	H	Cl	H	Cl	-C ₆ H ₅	trans
24	H	H	H	Cl	"	"
25	H	Cl	H	H	"	"

T A B L E A U II (formule I')

5	Composé	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₁₁	Isomère
	26	H	H	H	H	-C≡C-C(CH ₃) ₃	cis
	27	H	H	H	H	.	trans
10	28	H	H	H	H	-C ₆ H ₅	trans

En procédant comme décrit aux exemples 1 à 3, on peut également préparer la trans-N-(2H-1-benzothio-pyranne-4-yl-méthyl)-N-méthyl-cinnamylamine (composé 29).

15 Tous les composés 1 à 29 se présentent sous la forme d'une huile et sont caractérisés par les données RMN suivantes :

Composé n°	Caractéristiques déterminées par RMN (CDCl ₃), [ppm]
20 1,9	7,44 (d, J=3 Hz, 1H); 7,07 (dd, J ₁ =3 Hz, J ₂ =10 Hz, 1H); 6,72 (d, J=10 Hz, 1H); 5,5-6,35 (m, 5H); 4,70-4,83 (m, 2H); 3,13-3,24 (m, 2H); 3,05 (d, J=7 Hz, 2H); 2,20 (s, 3H); 1,02 (s, 9H).
25 2	6,7-7,5 (m, 9H); 6,5 (d, J=16 Hz, 1H); 6,2 (dt, J ₁ =16 Hz, J ₂ =6 Hz, 1H); 5,8 (m, 1H); 4,68 (m, 2H); 3,22 (m, 2H); 3,13 (d, J=6 Hz, 2H); 2,2 (s, 3H).
30 3	6,66-7,16 (m, 3H); 6,33 (d, J=10 Hz, 1H); 5,2-6,14 (m, 3H); 4,6-4,8 (m, 2H); 3,42 (s, 2H); 3,03 (d, J=6 Hz, 2H); 2,17 (s, 3H); 1,20 (s, 9H).
35 4	7,1-7,6 (m, 7H); 6,84 (t, J=8 Hz, 1H); 6,58 (d, J=15 Hz, 1H); 6,28 (dt, J ₁ =15 Hz, J ₂ =6 Hz, 1H); 5,82 (m, 1H); 4,9 (m, 2H); 3,3 (m, 2H); 3,22 (d, J=6 Hz, 2H); 2,28 (s, 3H).

- 5 7,0-7,6 (m, 8H); 6,62 (d, $J=17$ Hz, 1H); 6,32 (dt, $J_1=17$ Hz, $J_2=6$ Hz, 1H); 5,82 (m, 1H); 4,8 (m, 2H); 3,15-3,30 (m, 4H); 2,28 (s, 3H).
- 6 6,7-7,5 (m, 8H); 6,65 (d, $J=17$ Hz, 1H); 6,32 (dt, $J_1=17$ Hz, $J_2=6$ Hz, 1H); 5,80 (m, 1H); 4,76 (m, 2H); 3,15-3,35 (m, 4H); 2,30 (s, 3H); 2,27 (s, 3H).
- 7 6,7-7,6 (m, 7H); 6,56 (d, $J=16$ Hz, 1H); 6,26 (dt, $J_1=16$ Hz, $J_2=6$ Hz, 1H); 5,82 (m, 1H); 4,86 (m, 2H); 3,1-3,4 (m, 4H); 2,24 (s, 3H).
- 8 7,4 (d, $J=2$ Hz, 1H); 7,05 (d, d, $J_1=9$ Hz, $J_2=2$ Hz, 1H); 6,70 (d, $J=9$ Hz, 1H); 6,10 (dt, $J_1=15$ Hz, $J_2=6$ Hz, 1H); 5,5-5,75 (m, 2H); 4,77 (m, 2H); 3,20 (s, large, 2H); 3,05 (d, $J=6$ Hz, 2H); 2,21 (s, 3H); 1,24 (s, 9H).
- 10 6,98-7,28 (m, 1H); 6,54-6,70 (m, 2H); 5,84-6,15 (m, 2H); 5,63 (d, $J=12$ Hz, 1H); 4,63-4,75 (m, 2H); 3,40-3,50 (m, 2H); 3,34 (dd, $J_1=2$ Hz, $J_2=7$ Hz, 2H); 2,28 (s, 3H); 1,28 (s, 9H).
- 11 6,73-7,50 (m, 4H); 6,11 (dt, $J_1=7$ Hz, $J_2=17$ Hz, 1H); 5,5-5,75 (m, 2H); 4,70-4,84 (m, 2H); 3,17-3,28 (m, 2H); 3,06 (dd, $J_1=1,5$ Hz, $J_2=7$ Hz, 2H); 2,21 (s, 3H); 1,23 (s, 9H).
- 12 6,45-7,14 (m, 3H); 6,04 (dt, $J_1=6$ Hz, $J_2=16$ Hz, 1H); 5,80-5,94 (m, 1H); 5,57 (d, $J=16$ Hz, 1H); 4,54-4,68 (m, 2H); 3,20-3,33 (m, 2H); 3,04 (d, $J=6$ Hz, 2H); 2,19 (s, 3H); 1,21 (s, 9H).
- 13 6,40-7,45 (m, 9H); 6,23 (dt, $J_1=6$ Hz, $J_2=16$ Hz, 1H); 5,82-6,00 (m, 1H); 4,58-4,70 (m, 2H); 3,35-3,50 (m, 2H); 3,21 (d, $J=6$ Hz, 2H); 2,25 (s, 3H).

- 14 7,18-7,52 (m, 1H); 6,40-6,70 (m, 2H); 5,95 (dt, $J_1=7$ Hz, $J_2=12$ Hz, 1H); 5,50-5,75 (m, 2H); 4,80-4,93 (m, 2H); 3,14-3,33 (m, 4H); 2,22 (s, 3H); 1,23 (s, 9H).
- 15 7,18-7,55 (m, 7H); 6,44-6,72 (m, 2H); 6,25 (dt, $J_1=7$ Hz, $J_2=17$ Hz, 1H); 5,60-5,76 (m, 1H); 4,70-4,84 (m, 2H); 3,10-3,30 (m, 4H); 2,24 (s, 3H).
- 16 7,30-7,55 (m, 1H); 6,43-6,74 (m, 2H); 6,10 (dt, $J_1=7$ Hz, $J_2=18$ Hz, 1H); 5,50-5,75 (m, 2H); 4,72-4,85 (m, 2H); 3,15-3,25 (m, 2H); 3,05 (dd, $J_1=1,5$ Hz, $J_2=7$ Hz, 2H); 2,20 (s, 3H); 1,23 (s, 9H).
- 17 6,68-7,30 (m, 3H); 5,95 (dt, $J_1=7$ Hz, $J_2=12$ Hz, 1H); 5,73-5,87 (m, 1H); 5,63 (d, $J=12$ Hz, 1H); 4,8-4,9 (m, 2H); 3,2-3,36 (m, 4H); 2,26 (s, 3H); 1,27 (s, 9H).
- 18 6,70-7,30 (m, 3H); 6,10 (dt, $J_1=7$ Hz, $J_2=18$ Hz, 1H); 5,75-5,90 (m, 1H); 5,64 (d, $J=18$ Hz, 1H); 4,8-4,9 (m, 2H); 3,18-3,28 (m, 2H); 3,07 (d, $J=7$ Hz, 2H); 2,22 (s, 3H); 1,24 (s, 9H).
- 19 6,73-7,50 (m, 8H); 6,59 (d, $J=18$ Hz, 1H); 6,27 (dt, $J_1=7$ Hz, $J_2=18$ Hz, 1H); 5,75-5,93 (m, 1H); 4,8-4,95 (m, 2H); 3,15-3,35 (m, 4H); 2,28 (s, 3H).
- 20 6,73-7,50 (m, 8H); 6,60 (d, $J=18$ Hz, 1H); 6,30 (dt, $J_1=7$ Hz, $J_2=18$ Hz, 1H); 5,76-5,92 (m, 1H); 4,70-4,82 (m, 2H); 3,16-3,32 (m, 4H); 2,29 (s, 3H).
- 21 6,70-7,30 (m, 3H); 6,11 (dt, $J_1=7$ Hz, $J_2=18$ Hz, 1H); 5,5-5,9 (m, 2H); 4,7-4,8 (m, 2H); 3,17-3,26 (m, 2H); 3,06 (dd, $J_1=1$ Hz, $J_2=7$ Hz, 2H); 2,22 (s, 3H); 1,26 (s, 9H).

- 22 6,70-7,30 (m, 3H); 5,97 (dt, $J_1=7$ Hz, $J_2=12$ Hz, 1H); 5,5-5,89 (m, 1H); 5,65 (d, $J=12$ Hz, 1H); 4,7-4,8 (m, 2H); 3,2-3,35 (m, 4H); 2,27 (s, 3H); 1,29 (s, 9H).
- 23 7,2-7,48 (m, 5H); 7,03 (d, $J=2$ Hz, 1H); 6,88 (d, $J=2$ Hz, 1H); 6,55 (d, $J=18$ Hz, 1H); 6,07-6,40 (m, 2H); 4,5-4,6 (m, 2H); 3,62-3,72 (m, 2H); 3,19 (d, $J=7$ Hz, 2H); 2,22 (s, 3H).
- 24 6,8-7,5 (m, 8H); 6,55 (d, $J=18$ Hz, 1H); 6,10-6,40 (m, 2H); 4,48-4,60 (m, 2H); 3,62-3,76 (m, 2H); 3,20 (d, $J=7$ Hz, 2H); 2,24 (s, 3H).
- 25 6,8-7,5 (m, 8H); 6,60 (d, $J=18$ Hz, 1H); 6,28 (dt, $J_1=7$ Hz, $J_2=18$ Hz, 1H); 5,7-5,85 (m, 1H); 4,74-4,88 (m, 2H); 3,1-3,35 (m, 4H); 2,26 (s, 3H);
- 26 6,70-7,50 (m, 4H); 5,96 (dt, $J_1=7$ Hz, $J_2=12$ Hz, 1H); 5,52-5,70 (m, 2H); 3,20-3,34 (m, 4H); 2,23 (s, 3H); 1,40 (s, 6H); 1,25 (s, 9H).
- 27 6,70-7,50 (m, 4H); 6,11 (dt, $J_1=7$ Hz, $J_2=18$ Hz, 1H); 5,50-5,75 (m, 2H); 3,21 (s, large, 2H); 3,06 (d, $J=7$ Hz, 2H); 2,21 (s, 3H); 1,40 (s, 6H); 1,23 (s, 9H).
- 28 6,77-7,6 (m, 9H); 6,61 (d, $J=18$ Hz, 1H); 6,34 (dt, $J_1=7$ Hz, $J_2=18$ Hz, 1H); 5,64 (s, 1H); 3,32 (s, 2H); 3,25 (d, $J=7$ Hz, 2H); 2,31 (s, 3H); 1,46 (s, 6H).
- 29 6,85-7,68 (m, 9H); 6,46 (d, $J=18$ Hz, 1H); 6,24 (dt, $J_1=7$ Hz, $J_2=18$ Hz, 1H); 5,92-6,13 (m, 1H); 3,25-3,40 (m, 4H); 3,18 (d, $J=7$ Hz, 2H); 2,23 (s, 3H).

Les produits de départ appropriés peuvent être préparés comme suit :

A) N-(6,6-diméthylhept-2-ène-4-ynyl)-méthylamine

(pour les composés n° 3, 8, 10-12, 14, 16-18, 21, 22, 26 et 27) :

5 a) On ajoute goutte à goutte, à -20° et sous atmosphère de gaz inerte, 172 ml d'une solution à 20% de n-butyl-lithium dans de l'hexane à 38 ml de 3,3-diméthyl-1-butyne dans du tétrahydrofurane anhydre. Après avoir
10 refroidi le mélange à -75°, on y ajoute goutte à goutte 19,3 g d'acroléine dans 20 ml de tétrahydrofurane. On chauffe ensuite le mélange réactionnel à la température ambiante, on le lave avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium et on l'extrait à
15 plusieurs reprises avec de l'éther. Après avoir séparé la phase organique, on la sèche, on l'évapore dans un évaporateur rotatif, et on la distille sous pression réduite; la N-(6,6-diméthylhept-2-ène-4-ynyl)-méthylamine bout à 70-72° sous 1600 Pascal.

20 b) 1-bromo-6,6-diméthyl-2-heptène-4-yne

On mélange à 40°, jusqu'à homogénéité, 50 ml d'acide bromhydrique à 48% et 10 g de tribromure de phosphore. A ce mélange, on ajoute ensuite goutte à goutte, à 10°,
25 une solution alcoolique de 13,5 g de 6,6-diméthyl-hept-1-ène-4-yne-3-ol et on agite pendant 1 heure et demie à la température ambiante le mélange ainsi obtenu. On verse le mélange réactionnel sur de l'eau glacée et on l'extrait à plusieurs reprises avec de l'hexane. Après avoir séparé la phase organique, on la lave
30 à plusieurs reprises avec du chlorure de sodium aqueux, on la sèche et on la concentre dans un évaporateur rotatif. La spectroscopie RMN indique que le produit de la réaction huileux comprend un mélange dans le rapport 3:1 de trans- et de cis-1-bromo-6,6-diméthyl-hept-2-ène-4-yle; on utilise ce mélange direc-
35

tement pour la réaction d'alkylation subséquente.

Spectre de RMN: δ = 5,5-6,4 (m, 2 H oléf.); [4,15(3,J=8 Hz) et 3,95 (d, J=8 Hz) rapport 1:3, 2H, =CH-CH₂Br]; 1,20 (m, 9H).

5 c) N-(6,6-diméthylhept-2-ène-4-ynyl)-méthylamine

On ajoute à -50° 24,3 g de 1-bromo-6,6-diméthylhept-2-ène-4-yne dans 750 ml d'éthanol à 245 ml d'une solution éthanolique à 33% de méthylamine et on agite ce mélange dans un récipient fermé pendant 3 heures à 55°. Après
10 avoir évaporé le mélange obtenu dans un évaporateur rotatif, on reprend le résidu dans du chloroforme et on le lave avec de l'hydroxyde de sodium 1N et une solution saturée de chlorure de sodium.

Après séchage sur sulfate de magnésium, on purifie le
15 produit brut par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange de toluène et d'acétate d'éthyle dans le rapport 4:1. On obtient ainsi une huile incolore contenant le composé trans et cis dans le rapport 3:1.

20 H-RMN (CDCl₃): δ = 5,3-6,3 (m, 2H); 3,4(d)+3,16 (d, J=6 Hz) (rapport d'intensité 1:3, total 2H, J=6 Hz); 2,38 (s, 3H) 1,46 (s, 1H); 1,21 (s, 9H).

B) 8-formyl-2H-1-benzopyranne

a) éther de 2-propyne-1-yle et d'o-bromophényle

25 On chauffe au reflux pendant 1 heure et demie, un mélange composé de 17,3 g d'o-bromophénol, de 11,3 g de bromure de 2-propyne-1-yle, de 50 ml d'acétone et de 16,6 g de carbonate de potassium. Après avoir refroidi le mélange, on le filtre, on évapore le filtrat et on reprend le
30 résidu d'évaporation dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'eau. On sépare ensuite la phase organique, on la lave avec de l'hydroxyde de sodium 0,5 N et de l'eau, on la sèche sur sulfate de magnésium puis on l'évapore. Le produit ainsi obtenu est utilisé tel quel pour
35 l'étape suivante.

b) 8-bromo-2H-1-benzopyranne

On chauffe au reflux pendant 7 heures, sous atmosphère de gaz inerte, un mélange de 9,1 g d'o-bromophényle et de 2 —propyne-1-yle brut et de 50 ml de diéthyl-aniline (à une température du bain de 230°). Après refroidissement, on verse le mélange sur de l'eau glacée, on l'acidifie avec de l'acide sulfurique semi-concentré et on l'extrait avec de l'acétate d'éthyle. On lave la phase organique avec de l'acide chlorhydrique 2N, une solution aqueuse de bicarbonate et de l'eau, on la sèche sur sulfate de magnésium et on l'évapore. On purifie le produit brut obtenu, par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange de cyclohexane et de toluène dans le rapport 5:1.

H-RMN (CDCl_3) : δ =7,21 (dd, $J_1 = 7\text{Hz}$, $J_2 = 2\text{Hz}$, 1H);
6,46 - 7,0 (m, 2H); 6,28 (d, $J = 9\text{Hz}$, 1H);
5,66 (dt, $J_1 = 9\text{Hz}$, $J_2 = 3,5\text{Hz}$, 1H);
4,7-5,0 (m, 2H).

c) 8-formyl-2H-1-benzopyranne

On ajoute goutte à goutte, à -20° et sous atmosphère de gaz inerte, 11 ml d'une solution 1,6 N de butyllithium dans de l'hexane à 3,4 g de 8-bromo-2H-1-benzopyranne dans 70ml d'éther diéthylique. On laisse revenir le mélange réactionnel à la température ambiante et, après l'avoir agité pendant 1 heure et demie, on y ajoute goutte à goutte 1,3 g de N,N-diméthylformamide en solution dans 10 ml d'éther diéthylique, tout en maintenant la température à 10-25° par refroidissement avec de l'eau et de la glace. On laisse réagir pendant une heure à la température ambiante, puis on verse le mélange sur du chlorure d'ammonium aqueux et on sépare la phase éthérée. On lave la phase aqueuse à 2 reprises avec de l'éther, on réunit les solutions éthérées, on lave la solution globale avec une solution aqueuse de chlorure d'ammonium puis avec de l'eau, on la sèche sur du sulfate de

magnésium et on l'évapore. On purifie le produit brut obtenu, par chromatographie sur gel de silice en utilisant, comme éluant, un mélange de toluène et d'acétate d'éthyle dans le rapport 15:1.

- 5 H-RMN (CDCl_3): δ =10,3 (s, 1H); 7,58 (dd, $J_1 = 7\text{Hz}$, $J_2 = 2\text{Hz}$, 1H); 6,65-7,23 (m, 2H); 6,40 (d, $J = 10\text{Hz}$, 1H); 5,76 (dt, $J_1 = 10\text{Hz}$, $J_2 = 3,5\text{Hz}$, 1H); 4,8-5,0 (m, 2H).

C) 4-formyl-2H-1-benzothiopyranne

10 a) 4-cyano-2H-1-benzothiopyranne

On ajoute 80 mg d'iodure de zinc à 1,7 g de 1-thiochromane-4-one dans du benzène puis, goutte à goutte, à la température ambiante et sous agitation, 2,4 g de cyanure de triméthylsilyle. Après 8 heures de réaction,

- 15 tion, on ajoute au mélange 2,8 ml d'oxychlorure de phosphore et 16 ml de pyridine et on chauffe le tout au reflux pendant 8 heures. Après refroidissement, on verse le mélange sur un mélange de glace et d'acide chlorhydrique concentré et, après addition de chlorure de méthylène, on le sépare. On sèche la phase organique
- 20 sur sulfate de magnésium, on l'évapore et on chromatographie le résidu d'évaporation sur gel de silice en utilisant, comme éluant, un mélange d'hexane et d'acétate d'éthyle dans le rapport 4:1.

- 25 H-RMN (CDCl_3) : δ =6,9-7,6 (m, 4H); 6,64 (t, $J = 5,5\text{Hz}$, 1H); 3,45 (d, $J = 5,5\text{Hz}$, 2H).

b) 4-formyl-2H-1-benzothiopyranne

On fait réagir 0,5 g de 4-cyano-2H-1-benzothiopyranne dans 2 ml de benzène, avec 2 ml d'une solution à 20% d'hydruure de diisobutylaluminium dans du toluène et on agite le mélange pendant 4 heures à la température ambiante. Après avoir versé le mélange sur de l'acide sulfurique à 20%, on sépare la phase organique, on la

30 lave avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium et on la sèche sur sulfate de magnésium.

35

Après évaporation, on purifie le produit par chromatographie sur gel de silice en utilisant, comme éluant, un mélange d'hexane et d'acétate d'éthyle.

H-RMN(CDCl₃) : δ = 9,44 (s, 1H); 7,77-8,08 (m, 1H);

5 6,93 - 7,30 (m, 3H); 6,77 (t, J=6Hz, 1H);
3,44 (d, J = 6Hz, 2H).

D) 7-fluoro-4-chlorométhyl-2H-1-benzopyranne

On ajoute 1,22 g de pyridine à 28 g de 7-fluoro-4-hydroxyméthyl-2H-1-benzopyranne dans 50 ml d'éther diéthylique.

10 Après avoir refroidi le mélange à 5°, on y ajoute lentement, goutte à goutte, 2 g de chlorure de thionyle dans 10 ml d'éther diéthylique. On poursuit la réaction pendant 30 minutes à 5-10° puis pendant 2 heures à la température ambiante. Après avoir versé le mélange obtenu sur
15 un mélange d'eau et de glace, on sépare la phase organique et on extrait la phase aqueuse avec 20 ml d'éther diéthylique. On sèche ensuite les solutions éthérées réunies sur du sulfate de magnésium et on les évapore.

H-RMN (CDCl₃) : δ = 7,0 — 7,32 (m, 1H); 6,22-6,85 (m, 2H);

20 5,82 (t, J = 3,5 Hz, 1H); 4,80
(d; J=3,5 Hz, 2H); 4,33 (s, 2H).

Les autres composés intermédiaires de formule IIIa peuvent être préparés en procédant de manière analogue.

E) N-(6-chloro-2H-1-benzopyranne-4-yl-méthyl)méthylamine

25 Tout en refroidissant avec un mélange d'eau et de glace, on ajoute goutte à goutte 500 ml de méthylamine éthanolique à 33% à 105 g de 6-chloro-4-chlorométhyl-2H-1-benzopyranne.

Après avoir laissé réagir pendant 8 heures à la température ambiante, on évapore le mélange et on reprend
30 le résidu d'évaporation par du chlorure de méthylène. On lave ensuite le mélange avec 500 ml d'hydroxyde de sodium 1N et 500 ml d'eau, on le sèche sur du sulfate de magnésium et on l'évapore. Par distillation du résidu d'évaporation, on obtient la N-(6-chloro-2H-1-benzopyranne-4-yl-méthyl)méthylamine qui bout à 116-120°
35

sous 13,3 Pascal.

Spectre de RMN (CDCl_3) : δ = 6,55-7,30 (m, 3H); 5,6 - 5,9 (m, 1H); 4,62-4,86 (m, 2H); 3,5 (d, $J=1,5\text{Hz}$, 1H); 2,5 (s, 3H); 1,23 (s, 1H).

5

En procédant de manière analogue, on peut préparer les autres composés intermédiaires de formule III.

F) Trans, trans-6,6-diméthylhept-2,4-diène-1-ol

a) 6,6-diméthyl-2,4-heptadiénal

10 Tout en refroidissant, on ajoute goutte à goutte du 4-méthoxy-but-3-ène-1-yne fraîchement distillé à une solution de bromure de tert.-butyl-magnésium dans du tétrahydrofurane anhydre et on agite le mélange pendant 45 minutes à la température ambiante. On ajoute d'abord 15 13,6 g d'éthanol, on fait réagir le mélange sous refroidissement et sous atmosphère de gaz inerte avec 5,9 g d'hydrure de lithium et d'aluminium et on l'agite ensuite pendant une nuit à la température ambiante. Tout en refroidissant, on ajoute une solution aqueuse saturée 20 de chlorure d'ammonium, on acidifie le mélange avec de l'acide sulfurique et on l'extrait avec de l'éther. Après distillation sous pression réduite, on obtient le 6,6-diméthyl-2,4-heptadiénal pur bouillant à 50° dans un tube à boules, sous 0,26 mm Hg.

25 b) Trans, trans-6,6-diméthyl-2,4-heptadiène-1-ol

On dissout 2 g de trans,trans-6,6-diméthyl-2,4-heptadiénal dans de l'éthanol puis on fait réagir par portions successives à la température ambiante avec 275 mg de NaBH_4 . Après avoir agité le tout à la température 30 ambiante pendant environ 1 heure, on évapore le mélange dans un évaporateur rotatif, on répartit le résidu d'évaporation entre de l'acétate d'éthyle et une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium, on sèche la phase organique, puis on l'évapore sous pression 35 réduite. On utilise le produit huileux brut directement

pour la réaction suivante.

Spectre de RMN : δ = 5,6-6,4 (m, 4 H oléf.); 4,2
(d, J = 6Hz, 2H); 1,6 (br, OH); 1,04
(s, 9H).

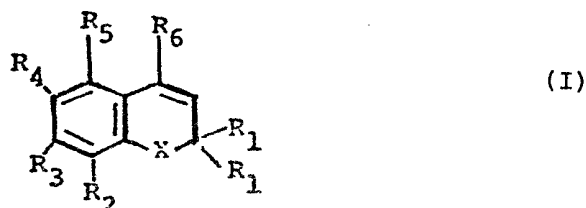
- 5 G) 4-bromométhyl-2,2-diméthyl-2H-1-benzopyranne et 3-bromo-
2,2-diméthyl-3,4-dihydro-4-méthylène-1-benzopyranne

On fait réagir 0,5 g de 2,2,4-triméthyl-2H-1-benzopyranne dans 10 ml de tétrachlorure de carbone avec 0,5 g de N-bromosuccinimide. Après avoir chauffé
10 le mélange au reflux pendant 1 heure, on le filtre et on l'évapore.

On obtient un mélange dans le rapport 1:2 de produits que l'on peut utiliser directement pour l'alkylation d'une amine secondaire.

REVENDICATIONS

1.- Nouveaux dérivés du benzopyranne et du benzothiopyranne, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule I



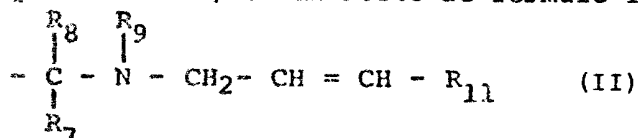
10 dans laquelle

X signifie un atome d'oxygène ou de soufre,

les symboles R_1 représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle,

15 R_3 et R_4 signifient chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe alkyle ou alcoxy inférieurs,

R_2 et R_5 représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe alkyle ou alcoxy inférieurs, ou un reste de formule II



où R_7 et R_8 représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur,

R_9 signifie un groupe alkyle inférieur, et

R_{11} représente un reste répondant à l'une des formules IIa, IIb, IIc ou IId suivantes:

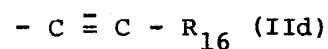
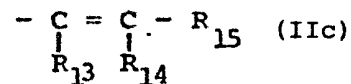
30



(IIa)



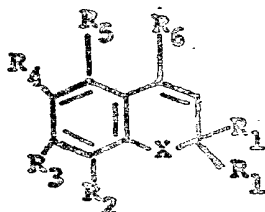
(IIb)



35 formules dans lesquelles R_{12} signifie un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe trifluorométhyle ou alkyle ou alcoxy inférieurs,

- l'un au moins des symboles R_{13} , R_{14} ou R_{15} , représente un groupe alkyle et les autres représentent un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle,
 ou bien R_{14} forme ensemble avec R_{13} ou R_{15} un groupe
 5 $-(CH_2)_n-$ où n signifie 3,4,5 ou 6, et
 R_{16} représente un groupe alkyle, alcényle ou α -hydroxy-alkyle inférieurs, et
 R_6 signifie un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur
 ou un reste de formule II déjà spécifié où R_7 , R_8 , R_9
 10 et R_{11} ont les significations déjà données,
 la molécule devant toujours comporter un et un seul reste de formule II représenté par R_2 , R_5 ou R_6 .

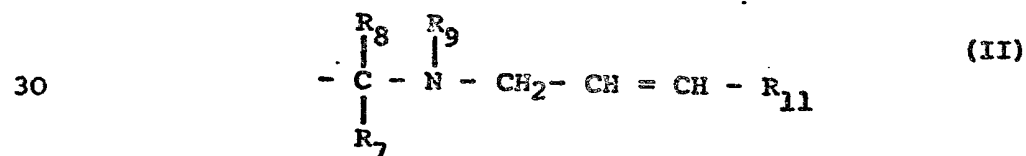
- 2.- Nouveaux dérivés du benzopyranne ou du benzothiopyranne, caractérisés en ce qu'ils répondent à
 15 la formule I



(I)

20

- dans laquelle
 les symboles R_1 sont identiques et signifient un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle,
 25 R_2 et R_5 représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou d'halogène,
 R_6 signifie un reste de formule II



- où R_7 et R_8 représentent chacun un atome d'hydrogène,
 R_9 signifie un groupe méthyle, et
 35 R_{11} représente un reste de formule IIa spécifié à la revedication 1 où R_{12} signifie un atome d'hydrogène,

un reste de formule IIb spécifié à la revendication 1
 où R_{12} signifie un atome d'hydrogène,
 un reste de formule IIc spécifié à la revendication 1
 où R_{13} et R_{14} signifient chacun un atome d'hydrogène et
 5 R_{15} représente un groupe alkyle inférieur, ou
 un reste de formule IIId spécifié à la revendication 1
 où R_{16} signifie un groupe alkyle inférieur,
 X signifie un atome d'oxygène, et
 R_3 et R_4 représentent chacun, indépendamment l'un de
 10 l'autre, un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un
 groupe alkyle inférieur.

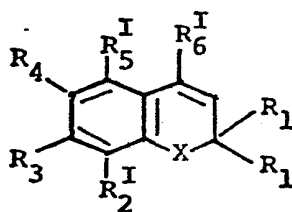
3.- La trans-N-(6-fluoro-2H-1-benzopyranne-4-yl-méthyl)-N-méthyl-6,6-diméthylhept-2-ène-4-ynyl-1-amine.

4.- La trans-N-(2H-1-benzopyranne-4-yl-méthyl)-
 15 N-méthyl-6,6-diméthylhept-2-ène-4-ynyl-1-amine.

5.- Les dérivés du benzopyranne et du benzothiopyranne selon l'une quelconque des revendication 1 à 4, caractérisés en ce qu'ils se présentent sous la forme de sels d'addition d'acides.

20 6.- Un procédé de préparation des dérivés du benzopyranne et du benzothiopyranne de formule I spécifiés à la revendication 1, et de leurs sels, caractérisé en ce qu'on fait réagir un composé de formule III

25



(III)

30 dans laquelle

R_1 , X, R_3 et R_4 ont les significations données à la revendication 1,

R_2^I et R_5^I représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe
 35 alkyle ou alcoxy inférieurs ou un reste de formule IIe



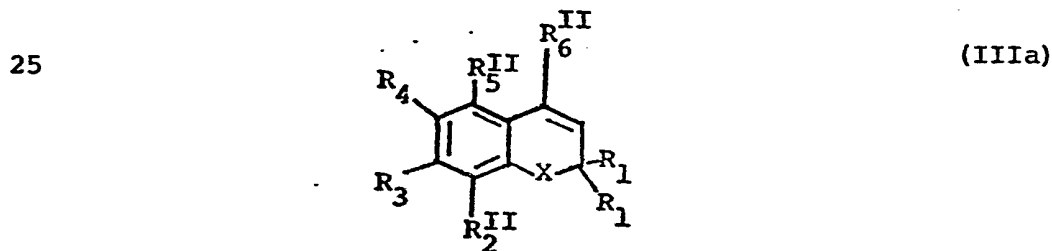
- 5 dans laquelle R_7 , R_8 et R_9 ont les significations
 données à la revendication 1, et
 R_6^I représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle
 inférieur ou un reste de formule IIe,
 le composé de formule III devant toujours comporter un
 10 et un seul reste de formule IIe représenté par R_2^I ,
 R_5^I ou R_6^I ,
 avec un composé de formule IV



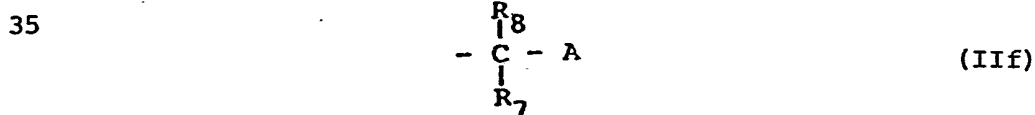
- dans laquelle R_{11} a la signification donnée à la
 15 revendication 1 et A représente un reste susceptible
 d'être éliminé,

et, le cas échéant, on transforme les composés de
 formule I ainsi obtenus en leurs sels, par réaction
 avec des acides organiques ou minéraux.

- 20 7.- Un procédé de préparation des dérivés du
 benzopyranne et du benzothiopyranne de formule I spécifiés
 à la revendication 1, et de leurs sels, caractérisé en
 ce qu'on fait réagir un composé de formule IIIa



- 30 dans laquelle X, R_1 , R_3 et R_4 ont les significations
 données à la revendication 1, R_2^{II} et R_5^{II} représentent
 chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydro-
 gène ou d'halogène ou un groupe alkyle ou alcoxy infé-
 rieurs ou un reste de formule II f

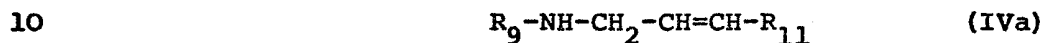


dans laquelle R_7 et R_8 ont les significations données à la revendication 1 et A représente un reste susceptible d'être éliminé, et R_6^{II} représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur ou un reste de formule II f

5 déjà spécifié,

le composé de formule IIIa devant toujours comporter un et un seul reste de formule II f, représenté par R_2^{II} , R_5^{II} ou R_6^{II} ,

avec un composé de formule IVa



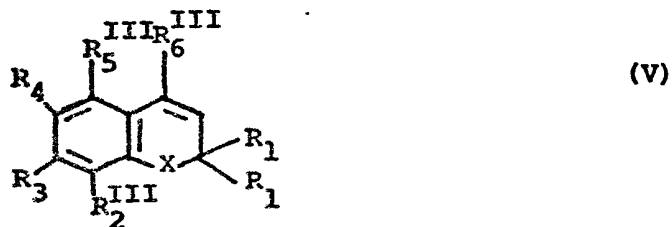
dans laquelle R_9 et R_{11} ont les significations données à la revendication 1,

et, le cas échéant, on transforme les composés de formule I ainsi obtenus en leurs sels, par réaction avec des acides

15 organiques ou minéraux.

8.- Un procédé de préparation des dérivés du benzopyranne et du benzothiopyranne de formule I spécifiés à la revendication 1, et de leurs sels, caractérisé en ce qu'on alkyle un composé de formule V

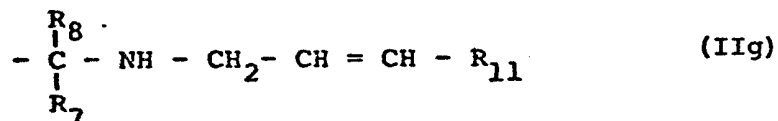
20



25

dans laquelle X, R_1 , R_3 et R_4 ont les significations données à la revendication 1, R_2^{III} et R_5^{III} représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe alkyle ou alcoxy inférieurs

30 ou un reste de formule II g



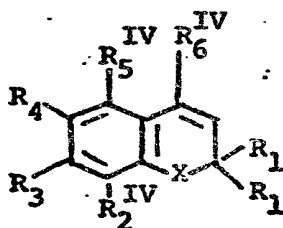
35

dans laquelle R_7 , R_8 et R_{11} ont les significations données à la revendication 1, et R_6^{III} signifie un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur ou un reste de formule IIg, le composé de formule V devant toujours com-

5 porter un et un seul reste de formule IIg représenté par R_2^{III} , R_5^{III} ou R_6^{III} , et, le cas échéant, on transforme les composés de formule I ainsi obtenus en leurs sels, par réaction avec des acides organiques ou minéraux.

- 10 9.- Un procédé de préparation des dérivés du benzopyranne et du benzothiopyranne de formule I spécifiés à la revendication 1 et dans lesquels R_7 et R_8 représentent chacun un atome d'hydrogène, et de leurs sels, caractérisé en ce qu'on fait réagir un composé de formule VI

15



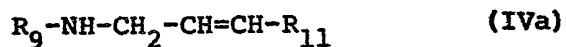
(VI)

20

dans laquelle X , R_1 , R_3 et R_4 ont les significations données à la revendication 1, et R_2^{IV} et R_5^{IV} représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe formyle ou alkyle ou alcoxy inférieurs, et R_6^{IV} signifie un atome d'hydrogène, un

25 groupe alkyle inférieur ou formyle, le composé de formule VI devant toujours comporter un et un seul groupe formyle représenté par R_2^{IV} , R_5^{IV} ou R_6^{IV} , avec un composé de formule IVa

30

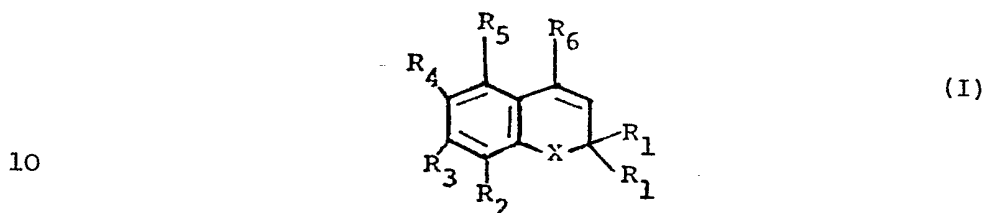


- où R_9 et R_{11} ont les significations données à la revendication 1, et, le cas échéant, on transforme les composés de formule I ainsi obtenus où R_7 et R_8 signifient chacun un atome d'hydrogène, en leurs sels par réaction avec des
- 35 acides organiques ou minéraux.

10.- L'application en thérapeutique des composés

spécifiés à l'une quelconque des revendications 1 à 5,
à titre de principes actifs de médicaments.

11.- Un médicament, caractérisé en ce qu'il
contient, à titre de principe actif, un dérivé du benzo-
pyranne ou du benzothiopyranne de formule I

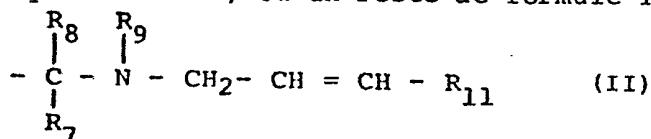


dans laquelle

X signifie un atome d'oxygène ou de soufre,

les symboles R_1 représentent chacun, indépendamment l'un
15 de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle,
 R_3 et R_4 signifient chacun, indépendamment l'un de l'autre,
un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe alkyle
ou alcoxy inférieurs,

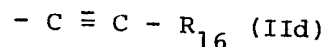
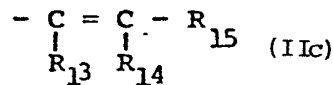
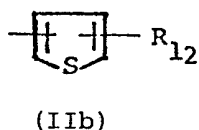
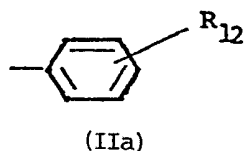
R_2 et R_5 représentent chacun, indépendamment l'un de
20 l'autre, un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe
alkyle ou alcoxy inférieurs, ou un reste de formule II



25 où R_7 et R_8 représentent chacun, indépendamment l'un
de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle
inférieur,

R_9 signifie un groupe alkyle inférieur, et

R_{11} représente un reste répondant à l'une des formules
30 IIa, IIb, IIc ou IId suivantes:



35 formules dans lesquelles R_{12} signifie un atome d'hydro-
gène ou d'halogène, un groupe trifluorométhyle ou

- alkyle ou alcoxy inférieurs,
l'un au moins des symboles R_{13} , R_{14} ou R_{15} , représente
un groupe alkyle et les autres représentent un atome
d'hydrogène ou un groupe alkyle,
5 ou bien R_{14} forme ensemble avec R_{13} ou R_{15} un groupe
 $-(CH_2)_n$ où n signifie 3, 4, 5 ou 6, et
 R_{16} représente un groupe alkyle, alcényle ou α -hydroxy-
alkyle inférieurs, et
 R_6 signifie un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur
10 ou un reste de formule II déjà spécifié où R_7 , R_8 , R_9
et R_{11} ont les significations déjà données,
la molécule devant toujours comporter un et un seul reste
de formule II représenté par R_2 , R_5 ou R_6 .
- 12.- Un médicament, caractérisé en ce qu'il con-
15 tient, à titre de principe actif, l'un au moins des
dérivés du benzopyranne ou du benzothiopyranne spécifiés
à l'une quelconque des revendications 2 à 4.
- 13.- Un médicament selon l'une quelconque des
revendications 11 et 12, caractérisé en ce que le principe
20 actif se trouve à l'état de base libre ou sous forme d'un
sel acceptable du point de vue chimiothérapeutique.
- 14.- Une composition pharmaceutique, caractérisée
en ce qu'il contient un dérivé du benzopyranne ou du
benzothiopyranne spécifié à l'une quelconque des revendi-
25 cations 1 à 4, à l'état de base libre ou sous la forme
d'un sel acceptable du point de vue chimiothérapeutique, en
association avec des excipients ou diluants acceptables
du point de vue chimiothérapeutique.