



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

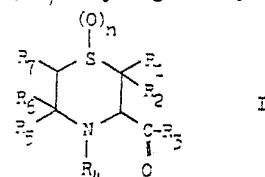
(51) Classification internationale des brevets ³ : C07D279/12, 279/14, 279/16 C07D417/12, 513/04, 513/10 A61K 31/54; C07C149/243 // (C07D513/04, 279/00, 235/00 C07D513/10, 335/00, 279/00 C07D513/10, 311/00, 279/00 C07D513/10, 279/00, 221/00)	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 82/ 03860 (43) Date de publication internationale: 11 novembre 1982 (11.11.82)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/BE82/00009		(74) Mandataire: BUREAU GEVERS S.A.; 7, rue de Livourne Bte 1, B-1050 Bruxelles (BE).
(22) Date de dépôt international: 21 avril 1982 (21.04.82)		(81) Etats désignés: AT, AU, CH, DE, DK, FI, GB, JP, NL, NO, SE, US.
(31) Numéro de la demande prioritaire: 83327		Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>
(32) Date de priorité: 29 avril 1981 (29.04.81)		
(33) Pays de priorité: LU		
(71) Déposant (<i>pour tous les Etats désignés sauf US</i>): MIDIT [LI/LI]; FL-Vaduz (LI).		
(72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (<i>US seulement</i>): GILLET, Claude [BE/BE]; 14, rue des Lovières, B-5860 Blanmont (BE). ROBA, Joseph [BE/BE]; 1, rue du Village, B-1302 Dion Valmont (BE). SNYERS, Michel [BE/BE]; 118, rue de Ranscent, B-1350 Limal (BE). LAMBELIN, Georges [BE/BE]; 31, rue Cervantes, B-1190 Forest (BE).		

(54) Title: DERIVATIVES OF 1,4-THIAZANE-CARBOXYLIC ACID, PREPARATION AND UTILIZATION THEREOF AND COMPOSITIONS CONTAINING SAME

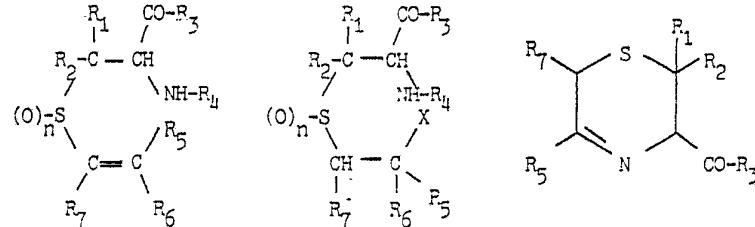
(54) Titre: DERIVES DE L'ACIDE 1,4-THIAZANE-CARBOXYLIQUE, LEURS PREPARATION ET UTILISATION AINSI QUE LES COMPOSITIONS CONTENANT CES DERIVES

(57) Abstract

Derivatives of 1,4-thiazane-3-carboxylic acid represented by the formula I, wherein R₁ and R₂ are hydrogen, an alkyl radical or a phenyl nucleus substituted or not or form a cycloalkyl radical; R₃ is a hydroxyl group, OR₉ group, wherein R₉ may have different significations; R₄ is hydrogen, alkyl or CONH₂, R₃ and R₄ forming a hydantoin cycle, R₅ and R₆ representing hydrogen, alkyl, phenyl substituted or not; R₇ is hydrogen, alkyl, particularly dimethyl, phenyl substituted or not, and the salts of those compounds.



as well as the pharmaceutical compositions containing them and the intermediaries for their preparation, having the formulas II, III, IV:

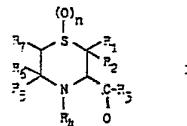


II

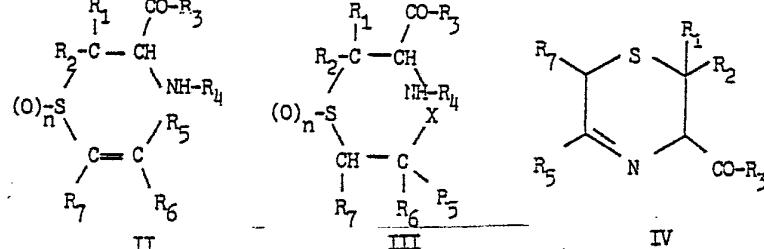
III

IV

(57) Abrégé Dérivés de l'acide 1,4-thiazane-3-carboxylique de formule I, dans laquelle R₁ et R₂ sont de l'hydrogène, un radical alkyle ou un noyau phényle substitué ou non ou forment un radical cycloalkyle; R₃ est un groupe hydroxyle, un groupe OR₉, dans lequel R₉ peut avoir différentes significations; R₄ est de l'hydrogène, alkyle ou CONH₂; R₃ et R₄ pouvant former un cycle hydantoïne, R₅ et R₆ étant de l'hydrogène, alkyle, phényle substitué ou non; R₇ est de l'hydrogène, alkyle, gem. diméthyle, phényle substitué ou non, et les sels de ces composés.



ainsi que les compositions pharmaceutiques les contenant et les intermédiaires pour leur préparation, de formules II, III et IV:



UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

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

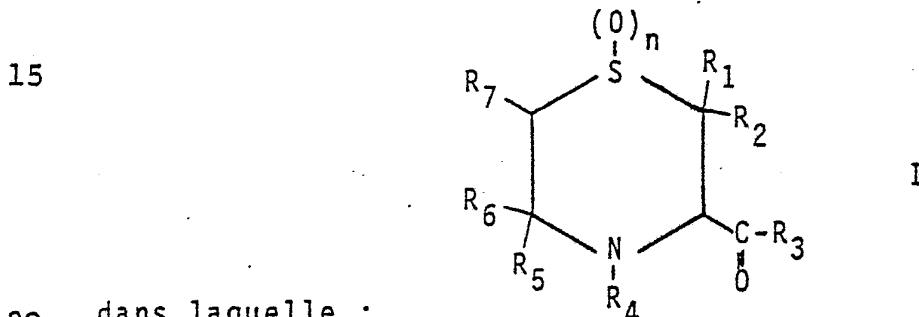
AT	Autriche	KP	République populaire démocratique de Corée
AU	Australie	LI	Liechtenstein
BE	Belgique	LK	Sri Lanka
BR	Brésil	LU	Luxembourg
CF	République Centrafricaine	MC	Monaco
CG	Congo	MG	Madagascar
CH	Suisse	MW	Malawi
CM	Cameroun	NL	Pays-Bas
DE	Allemagne, République fédérale d'	NO	Norvège
DK	Danemark	RO	Roumanie
FI	Finlande	SE	Suède
FR	France	SN	Sénégal
GA	Gabon	SU	Union soviétique
GB	Royaume-Uni	TD	Tchad
HU	Hongrie	TG	Togo
JP	Japon	US	Etats-Unis d'Amérique

"Dérivés de l'acide 1,4-thiazane-carboxylique, leurs préparation et utilisation ainsi que les compositions contenant ces dérivés".

5

La présente invention a pour objet des dérivés de l'acide 1,4-thiazane-carboxylique ainsi que les sels de ces composés, leurs procédés de préparation 10 de même que des compositions pharmaceutiques contenant au moins un de ces dérivés et leur méthode d'utilisation.

Les dérivés de l'invention répondent à la formule générale I:



R₁ et R₂, qui peuvent être identiques ou différents, représentent de l'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié C₁, C₂, C₃ ou C₄ ou un noyau phényle, éventuellement substitué par un atome d'halogène comme le fluor, le chlore ou le brome, par un radical alkyle linéaire ou ramifié C₁, C₂, C₃ ou C₄ ou par un radical alkoxy linéaire ou ramifié C₁, C₂, C₃ ou C₄,

R₁ et R₂ peuvent former avec l'atome de carbone voisin un cycloalkyle de 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 atomes de carbone dont un ou plusieurs atomes de carbone peuvent éventuellement être remplacés par un atome de soufre, d'oxygène ou par un groupe SO, SO₂ ou NR₈ dans lequel R₈ représente de l'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié C₁, C₂, C₃ ou C₄, un noyau phényle ou un groupe benzyle.

35 R₃ représente : - un groupe hydroxyle



- un groupe OR_9 dans lequel R_9 représente un groupe alkyle linéaire ou ramifié $C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_{11}, C_{12}$ ou un groupe $O-CH-COOR_{11}$ ou un
 R_{10}
- 5 groupe $OCH-OCOR_{11}$ dans lequel R_{10} représente de l'hy-
 R_{10}
drogène ou un radical alkyle C_1 ou C_2 et R_{11} représente un radical alkyle linéaire ou ramifié $C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_{11}, C_{12}$
- 10 - un groupe $N\begin{cases} R_{12} \\ R_{13} \end{cases}$ dans lequel R_{12} et R_{13} , qui peuvent être identiques ou différents, représentent de l'hydro-
gène, un radical alkyle linéaire ou ramifié C_1, C_2, C_3 ou C_4
- 15 - un groupe 3-phtalidyloxy ou un groupe 1-(2,5-dioxo-pyrrolidinyl)-1-éthoxy

R_4 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié $C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7$ ou C_8 ou un groupe acyle linéaire ou ramifié $C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7$ ou C_8 ou un groupe $CONH_2$,
 R_3 et R_4 peuvent former avec les atomes de carbone et d'azote voisins un cycle hydantoïne,
25 R_5 et R_6 , qui peuvent être identiques ou différents, représentent de l'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié $C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7$ ou C_8 , un noyau phényle éventuellement substitué par un atome d'halogène comme le fluor, le chlore ou le brome, par un radical alkyle linéaire ou ramifié C_1, C_2, C_3 ou C_4 ou par un radical alkoxy linéaire ou ramifié C_1, C_2, C_3 ou C_4 , un groupe CH_2COOR_{14} dans lequel R_{14} représente de l'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié C_1, C_2, C_3 ou C_4 .
30 R_7 représente de l'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié C_1, C_2, C_3 ou C_4 ou un radical gem. diméthyle



ou un noyau phényle éventuellement substitué par un atome d'halogène comme le fluor, le chlore ou le brome, par un radical alkyle linéaire ou ramifié C₁, C₂, C₃ ou C₄ ou par un radical alkoxy linéaire ou ramifié C₁, C₂, C₃

5 ou C₄,

n peut avoir les valeurs 0, 1 ou 2.

Si R₁, R₂, R₄ et R₇ représentent de l'hydrogène et si R₃ représente un groupe hydroxyle ou un radical alkyle linéaire ou ramifié C₁-C₄,

10 R₅ ou R₆ ne représentent pas de l'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié C₁-C₄ ou un noyau phényle.

Suivant une forme préférée de l'invention, celle-ci a pour objet les composés de formule I dans laquelle :

15 R₁ et R₂ qui peuvent être identiques ou différents, représentent de l'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié C₁-C₄

R₃ représente un groupe hydroxyle, un groupe OR₉ dans lequel R₉ représente un groupe alkyle linéaire ou ramifié

20 C₁-C₄, un groupe O-CH-COOR₁₁ ou un groupe O-CH-OCOR₁₁
R₁₀ R₁₀

dans lequel R₁₀ représente de l'hydrogène ou un radical méthyle et R₁₁ représente un radical alkyle linéaire ou ramifié C₁-C₈.

25 R₄ représente de l'hydrogène ou un groupe méthyle.

R₅ et R₆ qui peuvent être identiques ou différents, représentent de l'hydrogène, un groupe alkyle linéaire ou ramifié C₁-C₄ ou un groupe CH₂COOR₁₄ dans lequel R₁₄ représente de l'hydrogène ou un groupe alkyle C₁-C₂,

30 R₇ représente de l'hydrogène;

n peut avoir les valeurs 0 ou 1.

Une classe préférée des composés de formule I est celle dans laquelle R₁ et R₂ représentent de l'hydrogène ou un groupe méthyle,

35 R₃ représente un groupe hydroxyle ou un groupe OR₉ dans



lequel R₉ représente un groupe alkyle linéaire ou ramifié C₁-C₄,

R₄ représente de l'hydrogène ou un groupe méthyle,

R₅ représente de l'hydrogène et R₆ représente un groupe alkyle linéaire ou ramifié C₁-C₄,

R₇ représente de l'hydrogène,

n peut avoir les valeurs 0 ou 1.

Des exemples de composés suivant l'invention sont :

- acide 2,2,5-triméthyl-1,4-thiazane-3-carboxylique, 1-oxyde,

- 2,2,5-triméthyl-1,4-thiazane-3-carboxylate d'éthyle, 1-oxyde,

- acide 2,2,4,5-tétraméthyl-1,4-thiazane-3-carboxylique,

- 2,2,5-triméthyl-1,4-thiazane-3-carboxylate de 1-(pivaloyloxy)éthyle, 1-oxyde,

- 2,2,5-triméthyl-1,4-thiazane-3-carboxylate de (octyl-oxycarbonyl)méthyle, 1-oxyde,

- 2,2,5-triméthyl-1,4-thiazane-3-carboxylate de 1-(éthyl-oxycarbonyl)éthyle, 1-oxyde,

- acide 5-butyl-2,2-diméthyl-1,4-thiazane-3-carboxylique,

- acide 2,2-diméthyl-5-isopropyl-1,4-thiazane-3-carboxylique

- acide 5-méthyl-2-phényl-1,4-thiazane-3-carboxylique,

- 3-carboxy-2,2-diméthyl-1,4-thiazane-5-acétate d'éthyle.

Si les dérivés suivant la formule I se présentent sous forme de sels d'addition avec des acides, on peut les transformer selon des procédés usuels, en leur base libre ou en sels avec d'autres acides.

Les sels les plus couramment utilisés sont des sels d'addition d'acides non toxiques, pharmaceutiquement utilisables, formés avec des acides inorganiques appropriés, par exemple l'acide chlorhydrique, l'acide sulfurique ou l'acide



phosphorique ou avec des acides organiques appropriés, comme des acides aliphatiques, cycloaliphatiques, aromatiques, araliphatiques ou hétérocycliques, carboxyliques ou sulfoniques, par exemple les acides formique, acétique, 5 propionique, succinique, glycolique, gluconique, lactique, malique, tartrique, citrique, ascorbique, glucuronique, maléique, fumarique, pyruvique, aspartique, glutamique, benzoïque, anthranilique, hydroxybenzoïque, salicylique, phénylacétique, mandélique, embonique, méthanesulfonique, 10 éthanesulfonique, pantothenique, toluènesulfonique, sulfanilique, cyclohexylaminosulfonique, stéarique, alginique, β -hydroxypropionique, β -hydroxybutyrique, oxalique, malo-nique, galactarique, galacturonique.

Ces sels peuvent également dériver d'acides aminés naturels ou non comme la lysine, la glycine, l'arginine, l'ornithine, l'asparagine, la glutamine, lalanine, la valine, la thréonine, la sérine, la leucine, la cystéine, etc...

20 Lorsque R₃ représente un groupe OH, la présente invention couvre également les sels formés entre cette fonction acide carboxylique ainsi obtenue dans la formule I et des bases telles que l'hydroxyde de sodium, de potassium, de lithium, d'ammonium, de magnésium, de calcium de même que les sels internes (zwitterions).

Les composés de formule I peuvent posséder un ou plusieurs centres asymétriques et sont susceptibles d'exister sous forme d'isomères optiques, de racémiques ou de diastéréoisomères; toutes ces formes font partie de la présente invention. Les isomères optiques peuvent être obtenus par synthèse stéréospécifique ou stéreosélective ou encore par résolution des racémiques selon des procédés 30 classiques par exemple par formation de sels diastéréo- 35



isomères par l'action d'acides optiquement actifs, comme les acides tartrique, diacétyltartrique, tartranilique, dibenzoyltartrique, ditoluoyltartrique et séparation du mélange de diastéréoisomères par exemple par cristallisation ou chromatographie, puis libération des bases optiquement actives au départ de ces sels. Les composés optiquement actifs de formule I peuvent également être obtenus en utilisant des produits de départ optiquement actifs. Les mélanges de diastéréoisomères peuvent être séparés de la même manière que les sels diastéréoisomères mentionnés plus haut.

Les affections thrombotiques, artérielles et veineuses constituent actuellement une cause de mortalité et surtout de morbidité très importante dans les pays occidentaux.

Les produits de l'invention permettent une nouvelle approche thérapeutique, différente de celle des substances agissant sur les fonctions des plaquettes sanguines d'une part et de celle des enzymes fibrinolytiques, d'autre part. L'augmentation de l'activité fibrinolytique du sang, consécutive à une augmentation de synthèse et/ou de libération des activateurs naturels de la fibrinolyse résultant de l'administration par voie orale ou parentérale des produits de l'invention permet d'envisager des utilisations thérapeutiques importantes dans de plus grandes conditions de sécurité. Ainsi, la prévention des thromboses veineuses profondes et de leurs conséquences souvent mortelles que sont les embolies pulmonaires pourrait être obtenue par un traitement oral administré avant et dans les semaines suivant les interventions chirurgicales à risques.

La prévention des thromboses compliquant les phlébites des veines superficielles, primaires ou secondaires à



des périodes d'immobilisation prolongée des patients, peut également être envisagée.

Les produits de l'invention peuvent également être utilisés dans les circonstances où se produit une chute de l'activité fibrinolytique du sang comme, par exemple, après une intervention chirurgicale, lors d'une anesthésie générale ou dans le cas du diabète traité à l'insuline.

Enfin, seuls ou en association avec des substances inhibant l'adhésion et l'agrégation des plaquettes sanguines, les produits de l'invention sont indiqués pour la prévention des accidents thrombotiques artériels ou veineux récidivants. On sait, en effet, que chez des patients ayant souffert d'une thrombose cérébrale ou coronarienne (infarctus du myocarde), le risque de rechute justifie l'application d'une thérapeutique préventive.

Les produits de l'invention sont actifs par voie orale, ce qui permet une utilisation aisée, et peuvent être administrés pendant de longues périodes, au contraire des substances fibrinolytiques actuelles, puisqu'ils sont dépourvus d'activité enzymatique, ne sont pas immunogènes et agissent par l'intermédiaire des activateurs normalement présents dans l'organisme.

Leur utilisation, seuls ou en association avec des substances inhibitrices des plaquettes sanguines, permet une nouvelle approche du traitement et de la prévention des thromboses artérielles et veineuses.

La présente invention revendique également des compositions pharmaceutiques contenant, comme ingrédient actif, au moins un composé de la formule générale I et/ou un de ses sels avec un excipient pharmaceutique. Ces compositions sont présentées de façon à pouvoir être administrées par voie orale, rectale ou parentérale.



Ainsi, par exemple, les compositions pour l'administra-
tion par voie orale peuvent être liquides ou solides et
présentées sous forme de comprimés, capsules, granulés,
poudres, sirops ou suspensions; de telles compositions com-
5 prennent les additifs et excipients généralement utilisés
en pharmacie galénique, des diluants inertes, des agents
de désintégration, des agents liants et des agents lubri-
fiants, tels que lactose, amidon, talc, gélatine, acide
stéarique, acide silicique, stéarate de magnésium, poly-
10 vinylpyrrolidone, phosphate de calcium, carbonate de cal-
cium, etc...

De telles formulations peuvent être effectuées de façon
à prolonger la désintégration et, par conséquent, la
15 durée d'action du principe actif.

Les suspensions aqueuses, les émulsions et les solutions
huileuses sont faites en présence d'agents adoucissants,
comme dextrose ou glycérol, d'agents parfumants, comme
20 la vanilline, par exemple, et peuvent aussi contenir des
agents épaississants, des agents mouillants, des agents
de préservation.

Les émulsions et solutions huileuses sont faites dans
25 une huile d'origine végétale ou animale et peuvent
contenir des agents émulsifiants, parfumants, dispersants,
adoucissants et antioxydants.

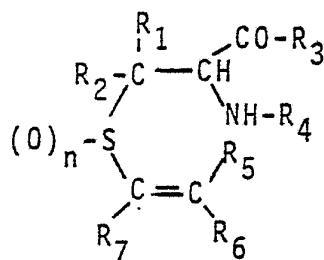
Pour l'administration parentérale, on utilise, comme
30 véhicule, de l'eau stérile, une solution aqueuse de
polyvinylpyrrolidone, de l'huile d'arachide, de l'oléate
d'éthyle, etc... Ces solutions injectables aqueuses
ou huileuses peuvent contenir des agents épaississants,
mouillants, dispersants et gélifiants.



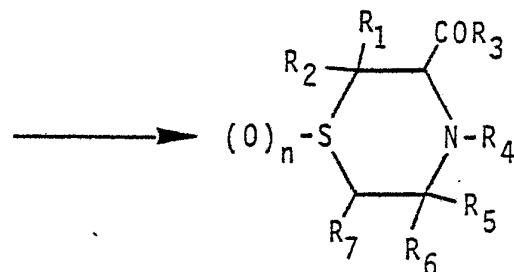
Les composés suivant l'invention sont préparés selon des procédés qui font partie de la présente invention et définis ci-dessous. Dans les cas où les procédés donnent lieu à la production de nouveaux composés intermédiaires, ces nouveaux composés, de même que les procédés qui servent à leur préparation, font également partie de la présente invention.

Selon une première façon de procéder, un vinylthioéther de formule II obtenu selon la méthode décrite par A.I. Virtanen et al., dans Acta Chem. Scand., 1966, 20, 1163-1185, est cyclisé en dérivé III selon le schéma :

15



20



II

I

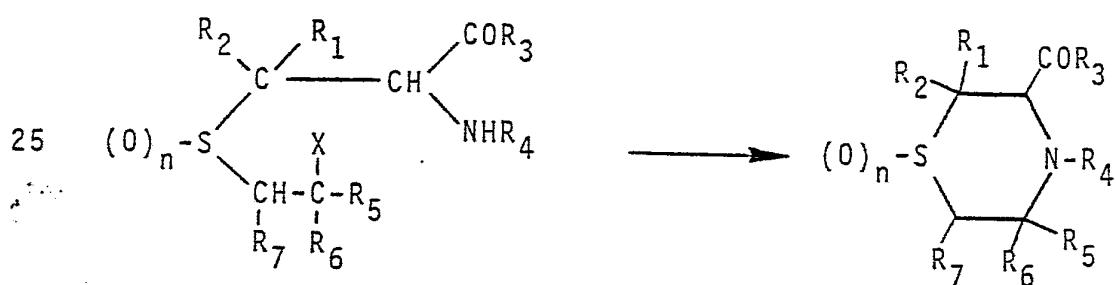
25 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 et n ont été définis précédemment.

La cyclisation s'accomplit de préférence en milieu basique. La base peut être organique comme la triéthylamine, la 30 pyridine, la N,N-diméthylaniline ou minérale comme, par exemple, les hydroxydes de métaux alcalins tels que l'hydroxyde de sodium ou de potassium ou encore de l'hydroxyde d'ammonium.

35 Lorsque la base utilisée est une base organique, le solvant sera de préférence un solvant organique inerte comme les

- solvants chlorés tels que le chloroforme ou le dichlorométhane, des hydrocarbures aromatiques ou aliphatiques comme le benzène, le toluène ou les diverses fractions de l'éther de pétrole ou encore des solvants tels que l'acetonitrile, la N,N-diméthylformamide ou le diméthylsulfoxyde. Lorsque la base est minérale, le solvant utilisé sera de préférence de l'eau et la concentration de la solution basique sera de 0,01 N à 10 N et avantageusement de 0,2 N à 2 N.
- La réaction se déroule à une température comprise entre 0°C et la température de reflux du solvant. Cependant, il peut être très avantageux de travailler à une température proche de la température ambiante surtout lorsque les réactifs ou les produits contiennent un stéréoisomère prépondérant qui risque de s'isomériser si les conditions utilisées sont trop drastiques.

Une autre façon de procéder consiste à réaliser une cyclisation au départ d'un dérivé de cystéine III obtenu d'après la méthode décrite par J.F. Carson et al. dans J. Org. Chem. 29, 2203 (1964), selon le schéma suivant :



30

III

I

Dans ce schéma, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ et n ont été définis précédemment et X représente un atome d'halogène comme le chlore, le brome ou l'iode, un groupement hydroxyle ou un groupe facilement éliminable comme, par exemple, un groupe tosyle ou mésyle.

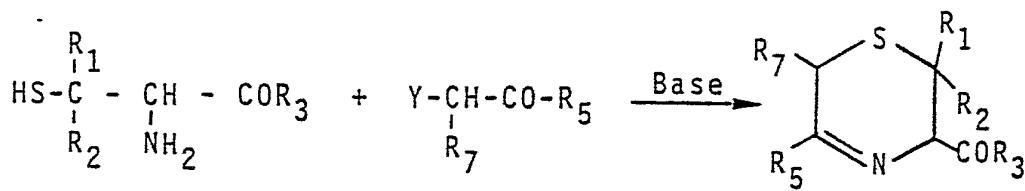
Si la cyclisation s'effectue en milieu basique, les conditions décrites pour le premier procédé peuvent être appliquées dans le cas présent.

5 Si la cyclisation s'effectue en milieu acide, on utilise alors un acide minéral ou organique comme l'acide chlorhydrique, l'acide bromhydrique, l'acide iodhydrique, l'acide phosphorique, l'acide sulfurique, l'acide formique, l'acide acétique.

10 On peut également utiliser des agents déshydratants comme, par exemple, l'hémipentoxyde de phosphore, l'acide sulfurique concentré, une carbodiimide comme la dicyclohexylcarbodiimide.

15 Ces réactions s'effectuent généralement dans des solvants organiques inertes comme les solvants chlorés tels que le chloroforme, le dichlorométhane, les hydrocarbures aromatiques ou aliphatiques comme le benzène, le toluène, 20 le xylène, le chlorobenzène, le dichlorobenzène, l'éther de pétrole ou encore dans des solvants tels que le diméthylsulfoxyde ou la N,N-diméthylformamide.
La réaction se déroule à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du 25 solvant choisi.

Selon une autre façon de procéder, un dérivé de cystéine IV est cyclisé par réaction avec une α -halogénocétone V ; il se forme ainsi un composé cyclique insaturé VI qui 30 est ensuite réduit en dérivé VII selon le schéma :



5

IV

V

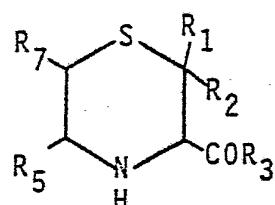
VI

10

réduction

15

VII



20 R_1 , R_2 , R_3 , R_5 et R_7 ont été définis précédemment et Y représente un atome d'halogène comme le chlore, le brome ou l'iode.

25 La première étape du procédé se déroule dans un solvant organique inert comme les alcools tels que le méthanol, l'éthanol, le propanol, les éthers comme le dioxane ou le tétrahydrofurane ou dans des solvants tels que le diméthylsulfoxyde, la N,N-diméthylformamide ou dans des hydrocarbures aromatiques tels que le benzène ou 30 le toluène.

Comme bases, on peut utiliser des hydroxydes de métaux alcalins comme l'hydroxyde de sodium ou de potassium, des alcoolates de métaux alcalins comme, par exemple,

du méthanolate de sodium ou de potassium, de l'éthanolate de sodium ou de potassium ou du t.butanolate de sodium ou de potassium.

5 La réaction se déroule à une température comprise entre - 20°C et la température de reflux du solvant; on travaille avantageusement à une température comprise entre 0°C et la température ambiante.

10 On peut, avec profit, ajouter dans le mélange réactionnel un agent déshydratant comme, par exemple, du tamis moléculaire.

15 Le dérivé VI peut être isolé et purifié ou bien, le mélange brut peut être utilisé directement pour l'étape de réduction.

La réduction de l'imine VI se fait en présence d'hydrogène et d'un catalyseur d'hydrogénéation comme le platine, 20 l'oxyde de platine ou le palladium sur carbone dans un solvant comme le méthanol, l'éthanol, l'acétate d'éthyle ou l'acide acétique glacial et cela à la pression ordinaire et plus avantageusement à pression plus élevée ou encore par un hydrure de métal alcalin comme le boro-hydrure de sodium dans un solvant comme le méthanol ou 25 l'hydrure d'aluminium et de lithium dans un solvant comme l'éther ou le tétrahydrofurane.

En règle générale, cette réduction se déroule à la température ambiante mais selon la réactivité du système il peut parfois être avantageux de chauffer le mélange réactionnel ou de le refroidir.

35 Un acide comme, par exemple, l'acide chlorhydrique, l'acide sulfurique ou l'acide acétique peut parfois



catalyser la réaction.

- Pour l'obtention de sulfoxydes, on peut utiliser des agents comme l'iode, le brome dans l'eau ou en présence d'ions acétate ou encore en complexe avec la pyridine, des peracides comme les acides peracétique, monoperphthalique ou m-chloroperbenzoïque, des N-halosuccinimides comme la N-bromosuccinimide, des hypochlorites comme l'hypochlorite de soude, de t.butyle ou d'i.propyle, des periodates comme le periodate de sodium, de l'eau oxygénée en présence d'anhydride acétique ou en présence d'hemipentoxyle de vanadium dans le t.butanol, des nitrates, comme le nitrate d'acétyle ou le nitrate d'ammonium et de cérium, des oxydes comme l'oxyde de chrome (VI) dans la pyridine ou l'hemipentoxyle de vanadium en présence d'oxygène ou l'hémipentoxyle d'azote, des peroxydes, de l'ozone, de l'oxygène à l'état singulet ou triplet, des acides comme l'acide nitrique, l'acide chromique ou l'acide de Caro ou encore d'autres agents comme le chlorure de sulfuryle, le 1-chlorobenzotriazole, la chloramine, le N-chloro-nylon 66, le dichlorure d'iodobenzène, l'iodosobenzène, le diacétate d'iodobenzène, le N-chlorotriazole, la 2,4,4,6-tétrabromocyclohexadiénone ou l'acide chloroaurique (HAuCl_4). Ces réactions d'oxydation se feront dans des solvants comme, par exemple, l'eau, l'acide acétique, le chloroforme, le dichlorométhane, le tétrachlorure de carbone, le méthanol, le t.butanol ou l'acétone.
- Pour l'obtention des sulfones, on utilisera avec profit des agents comme l'eau oxygénée de préférence en présence de sels de zirconium, des peracides comme les acides peracétique, monoperphthalique et m-chloroperbenzoïque (dans le cas de l'oxydation aux peracides, on utilisera



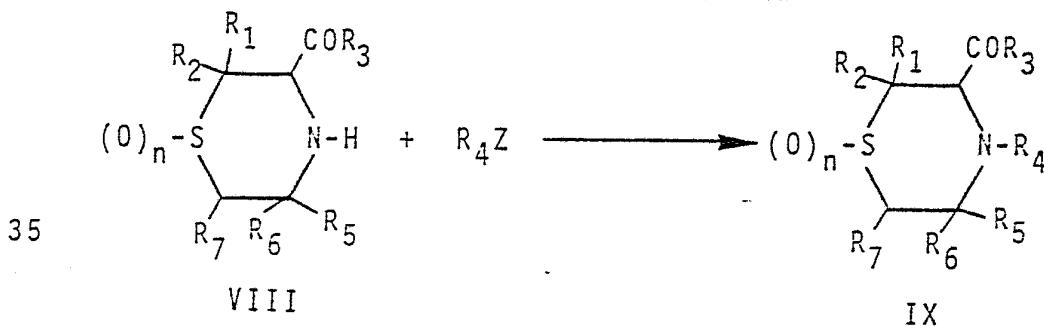
avantageusement des catalyseurs à base de métaux de transition), du permanganate de potassium en milieu acide ou basique, du bichromate de sodium ou de potassium, du tétr oxyde d'osmium, de l'oxyde de sélénium, de l'hypo-chlorite de t.butyle, de l'acide nitrique, de l'ozone, de l'oxygène, avantageusement en présence de sels d'iridium ou de rhodium, du dichlorure d'iodobenzène, de l'acide périodique ou par oxydation électrochimique. Ces réactions se feront dans des solvants comme l'eau, l'acide acétique, le chloroforme, le dichlorométhane, le méthanol, l'éthanol, l'isopropanol, le t-butanol, le dioxane ou l'acétone.

Dans certains cas, il pourra être avantageux d'effectuer les réactions d'oxydation décrites ci-avant sur des composés dans lesquels les fonctions sensibles à l'agent d'oxydation utilisé auront été protégées.

Les étapes de cyclisation, de réduction et d'oxydation décrites ci-après peuvent également faire partie d'un procédé continu ne nécessitant l'isolement d'aucun intermédiaire.

Il est à remarquer que la transformation du dérivé I où n = 0 en dérivé I où n = 1, 2 peut se réaliser à n'importe quel stade de l'élaboration du cycle 1,4-thiazane.

L'introduction du substituant R₄ lorsqu'il représente un groupe alkyle linéaire ou ramifié C₁-C₈ ou acyle linéaire ou ramifié C₁-C₈ se fait par alkylation ou acylation de l'amine selon le schéma :



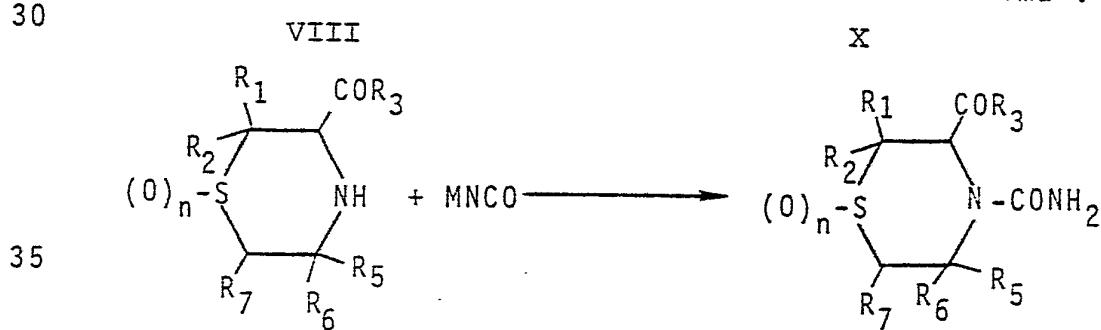
$R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$ et n ont été définis précédemment.

Z représente un atome d'halogène comme le chlore, le brome ou l'iode ou un groupe aisément éliminable comme, par exemple, un groupe tosyle ou mésyle.

La réaction se déroule avantageusement dans un solvant organique inerte comme les hydrocarbures chlorés tels que le chloroforme ou le dichlorométhane, les hydrocarbures aromatiques aliphatiques comme le benzène, le toluène ou l'éther de pétrole les alcools comme le méthanol et l'éthanol ou encore l'acétonitrile et les éthers. La température est comprise entre la température ambiante et la température de reflux du mélange réactionnel. La réaction peut être effectuée, avec profit, en présence de base organique telle que la pyridine, la triéthylamine ou la N,N-diméthylaniline ou de base minérale telle que les hydroxydes, les carbonates et les bicarbonates de métaux alcalins ou alcalino-terreux ou de chaux finement pulvérisée.

Le dérivé alkylé peut également être obtenu par réduction
du dérivé acylé correspondant selon les procédés classiques.

L'introduction de substituant $R_4 = CONH_2$ s'effectue classiquement par réaction du dérivé VIII avec un isocyanate d'un métal alcalin ou d'ammonium, selon le schéma :

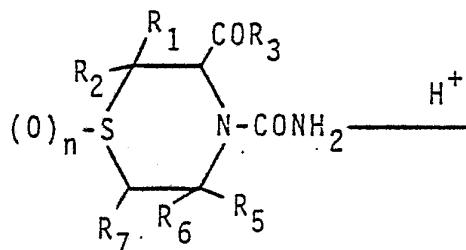


Dans ce schéma, R_1 , R_2 , R_3 , R_5 , R_6 , R_7 et n ont été définis précédemment, M représente un cation monovalent tel que les ions sodium, potassium, lithium ou ammonium.

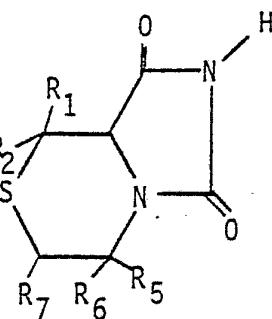
5 La réaction s'effectue classiquement dans l'eau à une température comprise entre la température normale et la température de reflux.

L'hydantoïne XI est obtenue en chauffant le dérivé X où R_3 10 représente un groupement hydroxyle dans une solution aqueuse d'acide.

15

 H^+

20



X

XI

25

Dans ce schéma, R_1 , R_2 , R_3 , R_5 , R_6 , R_7 et n ont été définis précédemment.

L'acide utilisé est un acide minéral comme les hydracides halogénés comme l'acide chlorhydrique, l'acide bromhydrique, l'acide iodhydrique ou l'acide nitrique, l'acide sulfurique ou encore l'acide phosphorique.

30

Le mélange réactionnel est, en général, porté à une température proche de la température de reflux de la solution.

La transformation des dérivés dans lesquels R_3 représente 35 un groupe hydroxyle en dérivés dans lesquels R_3 représente



un groupe OR_9 , $OCHCOOR_{11}$ ou $OCH-OCOR_{11}$ est une réaction
 R_{10} R_{10}

d'estérification.

- L'estérification d'un acide est une réaction très générale qui peut se produire de multiples façons. Classiquement, l'acide et l'alcool sont mis en réaction en présence d'un catalyseur acide comme l'acide chlorhydrique ou de l'acide sulfurique ou de l'acide p.toluène-sulfonique. Cette réaction se fait avantageusement dans des conditions anhydres et l'un des réactifs est engagé en large excès. Le solvant peut être soit un des réactifs, soit un solvant organique inerte comme les hydrocarbures chlorés tels que le chloroforme ou le tétrachlorure de carbone ou un hydrocarbure aromatique ou aliphatique comme le benzène, le toluène ou l'éther de pétrole. La température est comprise entre la température normale et la température de reflux du mélange réactionnel.
- Une autre façon de procéder consiste à distiller l'eau dès sa formation en utilisant un appareil approprié. Les conditions de réaction sont identiques à celles décrites ci-dessus à l'exception du fait qu'un des réactifs ne doit pas être engagé en large excès.
- L'hydrolyse de l'ester se fait dans des conditions similaires à la réaction d'estérification mais, dans ce cas, l'un des réactifs, en l'occurrence l'eau, est engagé en très large excès. Les conditions de catalyse et de température sont les mêmes que pour l'estérification.

La transformation des dérivés dans lesquels R_3 représente un groupe hydroxyle ou des groupes tels que OR_9 , $OCHCOOR_{11}$
 R_{10}

ou $OCH-OCOR_{11}$ en dérivés dans lesquels R_3 repré-
 R_{10}

sente un groupe N^{R₁₂}_{R₁₃} est une réaction classique et
très bien documentée en chimie et qui peut se réaliser
5 selon plusieurs procédés illustrés ci-après.

Par exemple, l'acide carboxylique peut être mis en présence de l'amine, la pyrolyse du sel ainsi formé conduit à l'amide de même que l'action d'un agent de déshydration tel que le P₂O₅.
10

Une autre façon de procéder consiste à transformer l'acide carboxylique en halogénure d'acide puis en amide par action d'une amine. La conversion de l'acide en halogénure d'acide se fait souvent sans solvant avec du chlorure de thionyle, du pentachlorure de phosphore ou de l'oxychlorure de phosphore. Les bromures correspondants peuvent également être utilisés. Pour que la réaction soit complète, il est souvent utile de chauffer le mélange réactionnel à une température comprise entre 50 et 150°C. Si un solvant est utile pour le déroulement de la réaction, ce sera un solvant organique inerte tel que les hydrocarbures comme le benzène, le toluène ou l'éther de pétrole ou les éthers comme l'éther diéthylique.
20

25

La réaction entre l'halogénure d'acide et l'amine se fait en refroidissant le mélange réactionnel à une température comprise entre 0°C et -50°C, en introduisant un excès d'amine (au moins 2 équivalents ou au moins 1 équivalent d'amine et au moins 1 équivalent d'une base organique tertiaire comme, par exemple, la triéthylamine). Classiquement, le chlorure d'acide est ajouté à l'amine en solution dans un solvant organique inerte tel que ceux définis ci-dessus ou encore en solution dans l'eau.



- Encore une autre façon de procéder consiste à mettre en réaction un acide carboxylique et une amine en présence d'un réactif de couplage tel qu'utilisé, par exemple, en synthèse peptidique. Il existe actuellement énormément de réactifs de couplage comme, par exemple, le dicyclohexylcarbodiimide, le N-éthyl-N',3-diméthylaminopropylcarbodiimide, les phosphines, les phosphites, le tétrachlorure de silicium ou de titane ou le EEDQ.
- L'aminolyse d'un ester se fait classiquement soit dans l'eau, soit dans un solvant organique inerte. Comme exemple de solvant utilisable, on peut citer un hydrocarbure aromatique comme le benzène ou le toluène; un hydrocarbure aliphatique comme l'hexane ou l'éther de pétrole, un hydrocarbure halogéné comme le dichlorométhane ou le chloroforme.

La présence de base forte peut être indispensable dans le cas de réaction avec des amines peu basiques ou stériquement encombrées. La réaction ci-dessus peut être conduite à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant.

Selon les conditions utilisées, l'hydrolyse d'une amide, dérivé dans lequel R₃ représente un groupe N^{R₁₂}_{R₁₃}, peut conduire à un acide carboxylique ou à des esters.

Tous les procédés décrits ci-dessus permettent un accès aisément aux dérivés de 1,4-thiazane de l'invention. Cependant, la composition du mélange de diastéréoisomères obtenu varie selon le procédé utilisé. Le fractionnement de ces mélanges de diastéréoisomères se réalise de façon classique en chimie organique.



Ci-après, sont donnés des exemples détaillés de préparation de quelques dérivés de l'invention. Ces exemples ont surtout pour but d'illustrer davantage les caractéristiques particulières des procédés suivant l'invention.

5

Exemple n° 1. Acide 2,2-diméthyl-1,4-thiazane-3-carboxylique.

1°) S-(2-hydroxyéthyl)-pénicillamine.

10 A une solution de 14,9 g (0,10 mole) de pénicillamine dans 75 ml de soude aqueuse 2 N, maintenue sous atmosphère inerte (N_2), on ajoute goutte à goutte et sous bonne agitation, une solution de 17,5 g (0,14 mole) de 2-bromoéthanol dans 100 ml d'éthanol. Au terme de
15 l'addition, on ajoute encore suffisamment d'éthanol pour obtenir un milieu homogène puis on agite à température ambiante durant 24 heures. Après avoir neutralisé au moyen d'acide chlorhydrique concentré, on évapore la majorité de l'alcool sous pression réduite et on porte le volume
20 à 300 ml avec de l'eau. La solution résultante est fixée sur une colonne de résine du type Dowex 50, conditionnée sous forme acide. La résine est lavée avec de l'eau puis éluée avec 3 litres d'ammoniaque 3 N. On évapore l'éluat à sec. Le résidu est additionné de 50 ml d'eau et 500 ml
25 d'éthanol. Le solide est alors filtré et recristallisé dans de l'isopropanol. On obtient ainsi 9,0 g (47%) de solide blanc.
F. 148-150°C.

30 2°) S-(2-chloroéthyl)-pénicillamine (chlorhydrate).

Un mélange constitué de 9,0 g (47 mmoles) du produit précédent et de 350 ml d'acide chlorhydrique à 38% est chauffé durant 7 heures au moyen d'un bain maintenu à 95°C. On évapore à sec sous pression réduite et recristallise le résidu dans de l'isopropanol. On obtient 8,9 g (78%) de



produit homogène en chromatographie sur couche mince de silice (éluant : BuOH/AcOH/H₂O : 13:3:5) - Rf. 0.59.

3°) Acide 2,2-diméthyl-1,4-thiazane-3-carboxylique.

On dissout 6,7 g (27 mmoles) du chlorure précédent dans 450 ml de N,N-diméthylformamide puis on ajoute 50 ml de triéthylamine avant de chauffer le mélange, durant 2,5 h. au moyen d'un bain maintenu à 95°C. On évapore ensuite à sec sous pression réduite. Le résidu est dissous dans 75 ml d'eau et la solution est percolée sur 250 ml de résine du type Dowex 50. On lave à l'eau puis on élue avec 1,5 l d'ammoniaque. L'éluat est concentré sous pression réduite jusqu'à un volume de 400 ml, la solution résultante étant alors traitée durant une nuit par 100 ml de résine du type Amberlite IRC 50 conditionnée sous forme acide. Après filtration de la résine, on concentre la solution jusqu'à un volume de 30 ml. On filtre les cristaux apparus et les redissout dans 10 ml d'eau. L'addition progressive de 40 ml d'acétone provoque la reprécipitation du produit final. Poids : 3,1 g (66 %). F. 320°C (déc.).

Les spectres I.R., de R.M.N. et de masse sont en accord avec la structure attendue.

Analyse élémentaire :

		C	H	N
25	% calculé	48.0	7.5	8.0
	% trouvé	47.9	7.4	7.9

Exemple n° 2. Acide 2,2,5 - (R,S)-triméthyl-1,4-thiazane-3-(S)-carboxylique.

30 1°) S-allylpénicillamine.

A une suspension de 7,5 g (50 mmoles) de pénicillamine dans 50 ml d'éthanol, on ajoute lentement et simultanément une solution de 6,6 g (4,1 ml; 55 mmoles) de bromure d'allyle dans 50 ml d'éthanol et 35 ml de soude



- aqueuse 2 N, en maintenant la température du milieu inférieure à 20°C. Au terme de l'addition, on agite encore durant 2 heures environ, en vérifiant la disparition du thiol de départ (couche mince de silice; éluant BuOH/
5 AcOH / H₂O 12:3:5; révélation à la ninhydrine).
On neutralise la solution au moyen d'acide chlorhydrique concentré puis on concentre celle-ci jusqu'à apparition d'un solide. On porte le volume à 300 ml avec de l'eau et la solution obtenue est percolée sur une colonne de
10 résine du type sulfonique (Amberlite IR 120) conditionnée sous forme acide. On lave la résine avec de l'eau puis on éluie avec 1 l d'ammoniaque 1 N. On évapore l'éluat à sec et recristallise le solide résiduel dans de l'isopropanol.
15 On obtient ainsi 7,8 g (82%) de produit .
F. 182-184°C.

2°) S-(2-bromopropyl)-pénicillamine - Bromhydrate.

Le produit de l'étape précédente (7,8 g; 41 mmoles) est ajouté avec agitation, à 300 ml d'une solution à 40% d'acide bromhydrique dans de l'acide acétique. Après 3 jours d'agitation, on évapore le milieu réactionnel à sec sous pression réduite. Le résidu est alors agité dans de l'éther et filtré. Le solide résultant est utilisé tel quel dans l'étape suivante.
25 Poids : 14,2 g (99%).

F. 106-108°C.

3°) Acide 2,2,5-triméthyl-1,4-thiazane-3-carboxylique.

30 Le produit précédent (14,2 g; 40 mmoles) est ajouté à 500 ml de DMF contenant 50 ml de triéthylamine. Le mélange est chauffé durant 2,5 heures au bain d'eau maintenu à 90°C; puis est évaporé à sec sous pression réduite. Le résidu est dissous dans 400 ml d'eau et la



solution est percolée sur 500 g de résine sulfonique (Amberlite IR 120) conditionnée sous forme acide. On lave la résine avec 2 l d'eau; puis on élue avec 2 l d'ammoniaque 1 N. L'éluat est évaporé à sec sous pression réduite et le résidu, dissous dans 500 ml d'eau, est agité avec 50 ml de résine carboxylique (Amberlite IRC 50) conditionnée sous forme acide. On filtre, puis on évapore la phase aqueuse à sec sous pression réduite. Le résidu est dissous dans 50 ml d'un mélange 2:1 d'acétone et d'eau et la solution est placée au frigo. Après 3 jours, on filtre les cristaux qui sont apparus. Après lavage avec de l'acétone et séchage, on obtient ainsi 3,7 g (45%) de produit.

F. 290°C (déc.).

15 Les spectres IR, de R.M.N. et de masse confirment la structure du produit cyclisé.

L'analyse Karl-Fisher indique la présence de 8,7% d'eau.

Analyse élémentaire :

	C	H	N
% calculé	46.4	8.3	6.8
20 % trouvé	46.1	8.5	6.4

Le produit paraît homogène lorsqu'il est examiné par chromatographie sur couche mince de silice, après élution au moyen d'un mélange butanol/acide acétique/eau 12 : 3 : 5.

Après silylation, la chromatographie en phase vapeur révèle cependant la présence de deux épimères en proportions égales.

Exemple n° 3. Acide 2,2,5-(S)-triméthyl-1,4-thiazane-3-(S)-carboxylique, 1-(R,S)-oxyde.

30 Les eaux-mères de recristallisation et l'acétone de lavage du produit de l'exemple précédent, soigneusement conservées, sont évaporées à sec sous pression réduite. Le solide blanc résiduel est recristallisé dans de l'acétate d'éthyle. Le solide résultant est ensuite trituré dans 35 de l'acétone puis recristallisé dans un mélange d'acétone



et d'eau. On obtient de la sorte 0,57 g (7% par rapport au bromhydrate de S(2-bromopropyl)-pénicillamine) de l'acide 2,2,5-(S)-triméthyl-1,4-thiazane-3-(S)-carboxylique enrichi à 98%.

5 F. 328°C (déc.).

$[\alpha]_D^{20} = 131^\circ$ (C=0,5; eau).

Analyse élémentaire :

	C	H	N
% calculé	50.8	7.8	7.4
% trouvé	50.5	8.0	7.7

10

Le sulfure précédent est dissous dans 10 ml d'acide acétique auquel on ajoute 0,4 ml d'eau oxygénée à 30%. Le mélange est agité durant 24 heures à température ambiante puis est concentré sous pression réduite jusqu'à obtention 15 d'un sirop. On ajoute 25 ml d'acétone et on conserve le mélange durant une nuit à 5°C. On filtre le solide cristallin que l'on redissout dans 10 ml d'eau. On concentre 20 la solution jusqu'à obtention d'un sirop. Le traitement précédent est répété et fournit alors 0,29 g (47%) de sode blanc constitué d'un mélange de deux sulfoxydes épi-mères.

F. 230°C (déc.).

Les spectres I.R., de R.M.N. et de masse sont en accord avec la structure attendue.

25 L'analyse Karl-Fisher indique la présence de 2,2% d'eau.

Analyse élémentaire :

	C	H	N
% calculé	45.8	7.5	6.7
% trouvé	45.6	7.4	6.9

30 Exemple n° 4. Acide 2,2,5-(R)-triméthyl-1,4-thiazane-3-(S)-carboxylique.

A une suspension de 5 g (33,6 mmoles) de D-pénicillamine dans 28 ml d'eau, on ajoute, sous agitation, 3,25 ml (40,3 mmoles) de chloroacétone fraîchement redistillée.

35 Lorsque le milieu est devenu homogène, le réacteur est



plongé dans un bain de glace. On ajoute alors goutte à goutte une solution de soude aqueuse à 20%, jusqu'à pH 5.3, sans que la température ne dépasse 10°C, puis, goutte à goutte et en veillant à ce que la température ne dépasse pas 30°C, une solution de 1 g (26,4 mmoles) de boro-hydrure de sodium dans 5 ml d'eau basifiée. Au terme de l'addition, on agite durant une heure supplémentaire à température ambiante. On ajoute alors lentement de l'acide chlorhydrique aqueux à 37% jusqu'à pH 5.0. Le milieu final est évaporé à sec sous pression réduite et le résidu est additionné de 50 ml d'éthanol absolu. On filtre l'insoluble et évapore le filtrat à sec sous pression réduite. L'huile incolore résiduelle est redissoute dans 10 ml d'eau. On évapore à sec sous pression réduite. Le solide blanc résultant est mélangé à 10 ml d'eau et le mélange est chauffé au reflux jusqu'à dissolution. On laisse la solution cristalliser par conservation durant 4 h à température ambiante puis durant une nuit à 5°C. Le solide est filtré et séché. Poids : 4,3 g (20,7 mmoles; 62%).

F. 310°C (déc.).

$[\alpha]_D^{20} = +93^\circ$ (C=1; eau).

L'analyse Karl-Fisher indique la présence de 8,7 % d'eau. Les spectres I.R., de R.M.N. et de masse sont en accord avec la structure attendue. L'analyse HPLC témoigne de l'homogénéité du produit final.

Analyse élémentaire :

	C	H	N
% calculé	46.4	8.3	6.8
% trouvé	46.3	8.3	6.9

Analysé en couche mince de silice, le produit possède un R_F de 0,69 après élution avec un mélange méthanol/acide acétique/chloroforme 6:1:4.



Exemple n° 5. Acide 2,2,5-(R)-triméthyl-1,4-thiazane-3-(S)-carboxylique, 1-(R)-oxyde.

On réalise une solution de 3,5 g (16,7 mmoles) du produit de l'exemple précédent dans 17 ml d'un mélange acide acétique/eau 1:1 puis on le refroidit au bain de glace.

5 On ajoute, goutte à goutte et sous agitation, 1,94 ml d'eau oxygénée à 30 %, en 5 minutes. Au terme de l'addition, on agite durant 8 heures, en maintenant le bain réfrigérant, puis durant 10 heures, à température ambiante.

10 On évapore à sec sous pression réduite, à une température ne dépassant pas 60°C. L'huile résiduelle est dissoute dans 10 ml d'eau et la solution est évaporée à sec sous pression réduite. On répète l'opération jusqu'à obtention d'un solide. Celui-ci est alors dissous dans 6 ml d'eau.

15 On ajoute lentement, en agitant, 15 ml d'acétone. On agite durant 1 heure à température ambiante et filtre. On obtient ainsi un premier jet du sulfoxyde désiré. Un second jet est obtenu en refroidissant les eaux-mères à 10°C, en ajoutant 10 ml d'acétone puis en filtrant

20 après 15 minutes de cristallisation. Poids total : 2,2 g (9,9 mmoles ; 59 %).

F. 246°C (déc.).

[α]_D²⁰ = -3,5° (C=I; HCl 1 N).

Les spectres I.R., de R.M.N. et de masse sont en accord avec la structure attendue.

L'analyse du chlorhydrate correspondant par la méthode des rayons X permet de confirmer la structure absolue.

L'analyse Karl-Fisher indique la présence de 8,2 % d'eau.

Analyse élémentaire : C H N

30	% calculé	43.0	7.7	6.3
	% trouvé	43.2	7.6	6.4

Examiné en couche mince de silice, le produit possède un R_F de 0,42 après élution avec un mélange méthanol/acide acétique/chloroforme 6:1:4.

35 L'analyse HPLC confirme l'homogénéité du produit.



Exemple n° 6. Acide 2,2,5-(R)-triméthyl-1,4-thiazane-3-(S)-carboxylique, 1-(S)-oxyde (chlorhydrate).

Les eaux-mères de cristallisation du deuxième jet du produit de l'exemple précédent, soigneusement conservées, sont évaporées à sec sous pression réduite. Le résidu qui pèse 1,3 g est dissous dans 10 ml d'eau que l'on amène à pH 1 au moyen d'acide chlorhydrique aqueux à 37%. On concentre la solution jusqu'à obtention d'un poids humide de 3,0 g et on conserve ce résidu durant une nuit à 5°C.

On filtre le solide qui possède dans l'eau un pouvoir rotatoire de 79°. On dissout les cristaux dans 10 ml d'eau et on évapore sous pression réduite jusqu'à obtention d'un sirop. On ajoute 1,5 ml d'acétone et on conserve le mélange durant une nuit à 5°C. On filtre. Le pouvoir rotatoire du solide est de 84°. Une nouvelle opération de cristallisation fournit un produit de pureté suffisante. Poids : 0,22 g (0,9 mmole; 5 % par rapport au produit de l'exemple n° 4 mis en oeuvre).

F. 275°C.

[α]_D²⁰ = +85° (C=1; eau) + 73° (C=1; HCl 1 N).

Les spectres I.R., de R.M.N. et de masse sont en accord avec la structure attendue.

L'analyse Karl-Fisher indique la présence de 0,5 % d'eau.

		C	H	N
	% calculé	39.8	6.7	5.8
	% trouvé	39.8	6.7	5.9

L'analyse HPLC indique une pureté de 99,5%.

Exemple n° 7. Acide 2,2,5-(R)-triméthyl-1,4-thiazane-3-(S)-carboxylique, 1,1-dioxyde.

On dissout 5 g (22,4 mmoles) du produit de l'exemple n° 5 dans 300 ml d'acide sulfurique aqueux 0,5 N. On ajoute ensuite en 2 heures une solution de 2,5 g de permanganate de potassium dans 300 ml d'eau. Au terme de l'addition, on agite durant 2 h à température ambiante, puis on ajoute



12 ml d'acide formique. On filtre puis on ajoute de 1 "hydroxyde de baryum aqueux 0,5 N jusqu'au terme de la précipitation. On filtre et on passe le filtrat sur une colonne de résine échangeuse d'ions, du type acide fort, conditionnée sous forme H⁺. On lave la résine jusqu'à neutralité de l'effluent puis on élue avec de l'ammoniaque 3 N. On concentre l'éluat sous pression réduite, jusqu'à obtenir un volume de 100 ml environ. La solution de sel d'ammonium résultante est alors percolée sur une colonne de résine du type acide faible. Le filtrat est évaporé sous pression réduite jusqu'à obtention d'un sirop auquel on ajoute 15 ml d'acétone. On agite durant 2 heures puis on filtre. Poids : 2,7 g (11,6 mmoles; 52 %).

15 F. 232°C (déc.).

$[\alpha]_D^{20} = +2^\circ$ (C=1; HCl 1 N).

Les spectres I.R., de R.M.N. et de masse sont en accord avec la structure attendue.

L'analyse Karl-Fisher indique la présence de 6,2% d'eau.

20 Analyse élémentaire : C H N
 % calculé 40.7 7.1 5.9
 % trouvé 40.7 7.3 5.9

Examiné en couche mince de silice, le produit possède un R_F de 0.38 après élution avec un mélange butanol/ acide acétique/eau 5:2:3.

Exemple n° 8. Acide 5-méthyl-1,4-thiazane-3-carboxylique, hydantoïne.

On ajoute successivement, 3,9 g (24,0 mmoles) d'acide 30 5-méthyl-1,4-thiazane-3-carboxylique et 2,3 g (28,8 mmoles) d'isocyanate de potassium à 25 ml d'eau. Le mélange est chauffé jusqu'à l'ébullition puis est ramené à température ambiante. La solution de l'acide 5-méthyl-4-ureido-1,4-thiazane-3-carboxylique ainsi obtenue est alors additionnée 35 de 34 ml d'acide chlorhydrique aqueux à 10 %. On concentre sous pression réduite jusqu'à un volume de 20 ml environ.



On agite durant 1 heure à température ambiante puis on filtre. Le solide est finalement recristallisé dans de l'eau. Poids : 2,5 g (13,4 mmolés; 56 %).
F. 189°C (déc.).

- 5 Les spectres I.R., de R.M.N. et de masse sont en accord avec la structure attendue.

Analyse élémentaire :

	C	H	N
% calculé	45.2	5.4	15.0
% trouvé	44.9	5.5	15.1

10

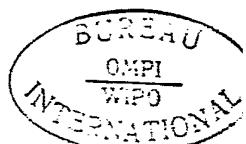
Exemple n° 9. 2,2,5-triméthyl-1,4-thiazane-3-carboxylate de 1-éthoxycarbonylényle,1-oxyde (oxalate).

Une solution de 3,7 g (17,4 mmolés) du produit de l'exemple n° 5 dans 37 ml d'eau est additionnée d'une solution 0,5 N de potasse aqueuse, jusqu'à ce que le pH atteigne une valeur de 9. La solution résultante est évaporée à sec sous pression réduite. Le résidu est mis en suspension dans 40 ml de DMF. On ajoute ensuite, goutte à goutte, 3,2 g (17,6 mmolés) de 2-bromopropionate d'éthyle. Le milieu est agité durant 48 heures à température ambiante puis est dilué avec 100 ml d'eau avant d'être extrait au chloroforme. L'extrait organique est séché puis est évaporé à sec sous pression réduite. L'huile résiduelle est reprise dans 50 ml d'éthanol puis est additionnée d'une solution de 1,6 g (17,6 mmolés) d'acide oxalique dans le minimum du même solvant. On agite durant 30 minutes et filtre. Le solide ainsi obtenu est recristallisé dans de l'éthanol. On obtient 4,3 g (10,5 mmolés; 64 %) de produit pur.

30 F. 196°C (déc.).

Les spectres I.R., de R.M.N. et de masse sont en accord avec la structure attendue.

L'analyse Karl-Fisher indique la présence de 3,1 % d'eau.



Analyse élémentaire :	C	H	N
% calculé	44.1	6.5	3.4
% trouvé	44.1	6.7	3.3

5 Chromatographié en couche mince de silice, le produit possède un R_F de 0,52 après élution au moyen d'un mélange butanol/acide acétique/eau 5:2:3.

10 Exemple n° 10. 2,2,5-triméthyl-1,4-thiazane-3-carboxylate de 1-pivaloyloxyéthyle, 1-oxyde (oxalate).

Une solution de 3,7 g (16,4 mmoles) de produit de l'exemple n° 5 dans 37 ml d'eau est additionnée d'une solution 0,5 N de potasse aqueuse, jusqu'à ce que le pH atteigne la valeur de 9. La solution résultante est évaporée à sec sous pression réduite. Le résidu est mis en suspension dans 40 ml de DMF. On ajoute goutte à goutte et sous bonne agitation, 2,9 g (17,6 mmoles) de pivalate de 1-chloroéthyle. Au terme de l'addition, on maintient l'agitation durant 48 h à 40°C. Le milieu résultant est dilué au moyen de 100 ml d'eau puis est extrait avec du chloroforme. L'extrait organique est séché puis évaporé à sec sous pression réduite. Le résidu est additionné de 50 ml d'éthanol puis d'une solution de 1,6 g (17,6 mmoles) d'acide oxalique dans le minimum du même solvant. On agite durant 30 minutes puis on filtre le précipité qui s'est formé. Celui-ci est finalement purifié par recristallisation dans de l'éthanol. On obtient 4,2 g (9,9 mmoles; 60 %) de solide blanc cristallin.
F. 214°C (déc.).

30 Les spectres I.R., de R.M.N. et de masse sont en accord avec la structure attendue.

Analyse élémentaire :	C	H	N
% calculé	48.2	6.9	3.3
% trouvé	48.1	7.2	3.2

35 Chromatographié en couche mince de silice, le produit



possède un R_F de 0,65 après élution au moyen d'un mélange butanol/acide acétique/eau 5:2:3.

- Exemple n° 11. 2,2,5-triméthyl-1,4-thiazane-3-carboxylate
5 de méthyle (chlorhydrate).
- Une solution de 32,2 g de potasse dans 640 ml de méthanol est refroidie à 0 - 5°C. On ajoute 47,9 g (0,24 mole) de chlorhydrate de l'ester méthylique de la pénicillamine puis goutte à goutte, 25,0 g de chloroacétone. On agite
10 durant 1 h à la température initiale puis on amène le milieu à pH 6.5 au moyen d'acide chlorhydrique éthanolique. On ajoute alors 6.2 g de borohydure de sodium, par petites portions. Au terme de l'addition, on agite durant 1 h supplémentaire, toujours à la même température.
15 On détruit l'excès d'hydrure par addition d'acide chlorhydrique concentré puis on neutralise la solution avec de l'hydrogénocarbonate aqueux à 10 %. La solution aqueuse est extraite avec du chloroforme. Les extraits sont séchés puis évaporés à sec sous pression réduite.
20 L'huile résiduelle est dissoute dans un mélange constitué de 50 ml de méthanol et de 350 ml d'éther. L'addition d'acide chlorhydrique en solution saturée dans de l'éther provoque la précipitation d'un chlorhydrate solide. Celui-ci est filtré et reprécipité à deux reprises de sa solution
25 méthanolique par addition d'éther.
Poids : 17,2 g (30 %).
F. 204°C (déc.).
Les spectres I.R., de R.M.N. et de masse sont en accord avec la structure attendue.
30 Analyse élémentaire : C H N
 % calculé 45.1 7.6 5.8
 % trouvé 45.1 7.7 5.8



Exemple n° 12. Acide 2,2,4,5-tétraméthyl-1,4-thiazane-3-carboxylique.

On ajoute successivement 1,68 g (20 mmoles) de bicarbonate de sodium et 1,5 g (0,66 ml; 10,5 mmoles) d'iodure de méthyle à une solution de 2,1 g (10 mmoles) d'acide 2,2,5-triméthyl-1,4-thiazane-3-carboxylique dans 50 ml de méthanol.

On agite le milieu résultant à température ambiante durant 24 heures puis on chauffe à la température de reflux pendant le même laps de temps. On évapore à sec sous pression réduite et on reprend le résidu dans 100 ml d'eau. La solution ainsi obtenue est passée sur une colonne de résine échangeuse d'ions du type acide fort, conditionnée sous forme H[⊕]. La résine est lavée avec de l'eau jusqu'à neutralité de l'effluent puis est éluée avec de l'ammoniaque 1 N. L'éluat est évaporé à sec sous pression réduite. Le solide blanc résiduel est recristallisé dans de l'acétate d'éthyle. On obtient de la sorte 1,4 g (6,8 mmoles; 68 %) de produit pur.

F. 201°C (déc.).

Les spectres I.R., de R.M.N. et de masse sont en accord avec la structure attendue.

Analyse élémentaire :

	C	H	N
% calculé	53.2	8.4	6.9
% trouvé	52.8	8.5	7.0

Chromatographié en couche mince de silice, le produit possède un R_F de 0,60 après élution avec du méthanol.

Exemple n° 13. Acide 5-n.butyl-2,2-diméthyl-1,4-thiazane-3-carboxylique (chlorhydrate).

7,5 g (50 mmoles) de D-pénicillamine sont ajoutés à 40 ml d'eau maintenue à une température comprise entre 0 et 5°C. Sous bonne agitation, on ajoute goutte à goutte et simultanément, d'une part, 9,5 g (53 mmoles) de 1-bromo-2-hexanone, en 10 minutes environ, et d'autre part, 35 25 ml (50 mmoles) de soude aqueuse 2 N, en 30 minutes



environ. Au terme de l'addition, on maintient l'agitation et la température durant 1 heure supplémentaire, puis on ajuste la température à 15°C environ. On ajoute 50 ml de méthanol puis, lentement, une solution de 1,5 g (39 mmoles) de borohydrure de sodium dans 9 ml d'eau basifiée. On laisse le milieu revenir à température ambiante puis on extrait avec du chloroforme. L'extrait organique est séché puis évaporé à sec sous pression réduite. L'huile rouge résiduelle est reprise dans 50 ml d'éther di-isopropylique auquel on ajoute suffisamment d'éthanol que pour obtenir une solution. On ajoute alors de l'éther chlorhydrique jusqu'à fin de précipitation puis suffisamment d'éthanol pour que la masse brun-rouge donne un solide beige. On filtre, lave avec de l'éther di-isopropylique et dissout à chaud dans de l'éthanol. On ajoute de l'éther éthylique jusqu'au trouble persistant puis on laisse refroidir. On recueille les cristaux et l'on purifie une seconde fois.

Poids : 8,0 g (30 mmoles; 60 %).
F. 225°C (déc.).

Les spectres I.R., de R.M.N. et de masse sont en accord avec la structure attendue.

Analyse élémentaire :

	C	H	N
% calculé	49.3	8.3	5.2
% trouvé	49.5	8.2	5.5

Chromatographié en couche mince le silice, le produit possède un R_F de 0,62, après élution avec un mélange butanol/acide acétique/eau 5:2:3.

Exemple n° 14. Acide 5-méthyl-2-phényl-1,4-thiazane-3-carboxylique (chlorhydrate).

On dissout 1 g (4,3 mmoles) de chlorhydrate de thréo-β-phénylcystéine dans 12 ml d'eau. On refroidit la solution au bain de glace puis on porte le pH à 7.0 au moyen de soude aqueuse à 20%. On ajoute 0,42 g (4,5 mmoles)



de chloroacétone fraîchement redistillée. Après stabilisation du pH pendant 30 minutes, on ajoute de la soude aqueuse 2 N jusqu'à neutralité. On agite encore pendant 1 heure toujours au bain de glace, puis on ajoute une solution de 0,13 g (3,4 mmoles) de borohydrure de sodium dans 2 ml d'eau basifiée. On obtient une solution incolore et limpide dont le pH est de 9,1. On agite durant 1 heure, en laissant revenir à température ambiante. On porte le pH à 6,0 au moyen d'acide chlorhydrique aqueux à 37 %. On évapore à sec sous pression réduite. Le résidu convenablement séché est repris dans 10 ml d'éthanol auquel on ajoute 2 ml d'acide chlorhydrique éthanolique à 22 %. On agite durant 15 minutes puis on évapore à sec sous pression réduite. Le résidu est recristallisé à deux reprises dans un mélange isopropanol/éthanol 4:1.

Poids : 0,66 g (2,4 mmoles; 56%).

F. 248°C (déc.).

Les spectres I.R., de R.M.N. et de masse sont en accord avec la structure attendue.

20	Analyse élémentaire :	C	H	N
	% calculé	52.6	5.9	5.1
	% trouvé	52.3	5.9	5.4

Exemple n° 15. Acide 2,2,5-(R)-triméthyl-1,4-thiazane-3-

25 (S)-carboxylique, 1-(R)-oxyde.

(sans isolement d'intermédiaire).

A une suspension de 10 g (67 mmoles) de (D)-pénicillamine dans 56 ml d'eau à température ambiante, on ajoute sous bonne agitation, 7,4 g (80 mmoles) de chloracétone fraîchement distillée. Après 2 h de réaction, on ajoute de la soude aqueuse 20% jusqu'à pH 5,3 (température < 20°C). Une solution de 2 g (50 mmoles) de borohydrure de sodium dans 10 ml d'eau est ajoutée goutte à goutte au milieu réactionnel (température < 30°C). Après 1 h de réaction, la solution est acidifiée par addition de



- 50 ml d'acide acétique. On refroidit le milieu réactionnel ($0^{\circ}\text{C} \leq \text{température} \leq 5^{\circ}\text{C}$) et y additionne goutte à goutte 2,4 g (0,74 mole) d'eau oxygénée à 30%. La température est maintenue entre 0°C et 5°C pendant 8 heures puis à 20°C pendant 4 heures.
- On concentre sous pression réduite. Le résidu est repris dans 40 ml d'éthanol, la suspension est filtrée et la solution éthanolique est ajoutée sous bonne agitation à 240 ml d'acétate d'éthyle. On laisse cristalliser à 20°C pendant 1 heure. Le précipité est essoré et lavé avec de l'acétone. L'aminoacide brut est cristallisé dans un mélange $\text{H}_2\text{O}/\text{acétone}$ 1:4. On obtient ainsi 7,4 g (33,3 mmoles; 54%) d'un solide cristallin blanc identique au produit de l'exemple n° 5.
- 15 Le Tableau I donné ci-après groupe les dérivés des exemples précités ainsi que d'autres dérivés de l'invention préparés suivant les procédé ci-dessus.



TABLEAU I

N°	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	n	F°C(1)	Solvant de recristallisation. (2)
1	CH ₃	CH ₃	OH	H	H	H	H	0	320 (5)	acétone/eau
2	CH ₃	CH ₃	OH	H	H	H	H	1	242 (3)	isopropanol/eau
3	CH ₃	CH ₃	OH	H	CH ₃	H	H	0	290 (3)	acétone/eau (7)
4	CH ₃	CH ₃	OH	H	CH ₃	H	H	1	190(3,4)	acétone/eau (7)
5	H	H	NH-CO	H	CH ₃	H	H	0	189 (5)	eau
6	CH ₃	CH ₃	OCH ₃	H	CH ₃	H	H	0	204 (4)	méthanol/éther
7	CH ₃	CH ₃	OH	H	CH ₃	H	H	1	220(3,4)	acétone/eau (8)
8	CH ₃	CH ₃	NH-CO	H	CH ₃	H	H	0	127 (5)	eau
9	CH ₃	CH ₃	OH	H	CH ₃	H	H	1	275(3,4)	acétone/eau (9)
10	CH ₃	CH ₃	OCH ₃	H	CH ₃	H	H	1	107 (5)	disopropyléther
11	CH ₃	CH ₃	OH	H	CH ₃	H	H	2	232(3,5)	acétone/eau
12	CH ₃	CH ₃	OH	H	CH ₃	H	H	1	246(3,5)	acétone/eau (10)
13	CH ₃	CH ₃	OH	H	CH ₃	CH ₃	H	2	256(3,5)	eau



TABLEAU I.

N°	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	n	F°C(1)	Solvant de recristallisation. ⁽²⁾
14	CH ₃	CH ₃	OH	H	CH ₃	H	H	0	328 (5)	acétone/eau (11)
15	CH ₃	CH ₃	OH	H	CH ₃	H	H	1	230(3,5)	acétone/eau (12)
16	CH ₃	CH ₃	0-n.C ₄ H ₉	H	CH ₃	H	H	0	176 (4)	méthanol/éther
17	CH ₃	CH ₃	OH	H	CH ₃	CH ₃	H	1	271 (5)	acétone/eau
18	CH ₃	CH ₃	OC ₂ H ₅	H	CH ₃	H	H	1	244 (4)	éthanol/éther
19	CH ₃	CH ₃	0-n.C ₄ H ₉	H	CH ₃	H	H	1	235 (4)	méthanol/éther
20	CH ₃	CH ₃	0-n.C ₈ H ₁₇	H	CH ₃	H	H	1	222 (4)	isopropanol
21	CH ₃	CH ₃	OC ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	H	H	1	184 (4)	isopropanol
22	CH ₃	CH ₃	-O-pht	H	CH ₃	H	H	1	220(3,4)	éthanol (13)
23	CH ₃	CH ₃	OC(=C)C ₁₀ H ₂₁	H	CH ₃	H	H	1	208 (4)	isopropanol
24	CH ₃	CH ₃	OCH ₂ CO ₂ C ₂ H ₅	H	CH ₃	H	H	1	200 (4)	isopropanol/éther
25	CH ₃	CH ₃	OH	CH ₃	CH ₃	H	H	0	200 (5)	acétate d'éthyle

38



TABLEAU I.

N°	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	n	F°C(1)	Solvant de recristallisation. (2)
26	CH ₃	CH ₃	OCHOCO ₂ C ₄ H ₉ CH ₃	H	CH ₃	H	H	1	214 (6)	éthanol
27	CH ₃	CH ₃	OCH ₂ CO ₂ nC ₈ H ₁₇	H	CH ₃	H	H	1	159 (4)	isooctane
28	CH ₃	CH ₃	OCHCO ₂ C ₂ H ₅ CH ₃	H	CH ₃	H	H	1	196 (6)	éthanol
29	- (CH ₂) ₄ -		OH	H	CH ₃	H	H	0	273 (5)	acétone/eau
30	CH ₃	CH ₃	OH	H	n.C ₄ H ₉	H	H	0	225 (4)	éthanol/éther
31	CH ₃	CH ₃	OH	H	n.C ₄ H ₉	H	H	1	173 (3)	acétone/eau
32	CH ₃	CH ₃	OCH-pyr. CH ₃	H	CH ₃	H	H	1	203 (6)	éthanol (14)
33	CH ₃	CH ₃	OCH ₂ CO ₂ tC ₄ H ₉	H	CH ₃	H	H	1	215 (6)	éthanol
34	CH ₃	CH ₃	OCH ₂ CO ₂ C ₁₂ H ₂₅	H	CH ₃	H	H	1	166 (6)	éthanol
35	CH ₃	CH ₃	OH	COCH ₃	CH ₃	H	H	0	149 (5)	acétate d'éthyle/hexane



TABLEAU I.

N°	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	n	F°C(1)	Solvant de recristallisation. ⁽²⁾
36	CH ₃	CH ₃	OH	H	H	H	H	0	290(5)	éthanol
37	CH ₃	CH ₃	OH	H	CH ₂ CO ₂ C ₂ H ₅	H	H	0	205 (4)	isopropanol
38	CH ₃	CH ₃	OH	H	i.C ₃ H ₇	H	H	0	247 (18)	isopropanol
39	CH ₃	CH ₃	OH	H	CH ₃	H	H	0	310 (3)	acétone/eau (15) ⁴⁰
40	CH ₃	CH ₃	OH	H	CH ₃	H	H	1	250 (3)	acétone/eau (16)
41	CH ₃	CH ₃	OH	CHO	CH ₃	H	H	0	172 (5)	acétonitrile
42	CH ₃	CH ₃	OH	H	C ₆ H ₅	H	H	0	232 (5)	isopropanol
43	CH ₃	CH ₃	OH	H	CH ₂ CO ₂ H	H	H	0	260(3,5)	eau
44	CH ₃	CH ₃	OH	H	CH ₃	H	H	0	310 (3)	acétone/eau (17)
45	CH ₃	- (CH ₂) ₅ -	OH	H	H	CH ₃	0	210 (4)	acétate d'éthyle	
46	C ₆ H ₅		H	OH	CH ₃	H	H	0	231(3,5)	acétone/eau
47				H	CH ₃	H	H	0	248(4)	isopropanol/éthanol

⁴⁰O

TABLEAU I.

N°	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	n	F°C(1)	Solvant de (2) recristallisation.
48	- (CH ₂) ₂ -S-(CH ₂) ₂ -		OH	H	CH ₃	H	H	0	266 (3)	eau
49	CH ₃	CH ₃	OH	(CO(CH ₂) ₂)CH ₃	CH ₃	H	H	0	101 (5)	diisopropyléther
50	- (CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -		OH	H	CH ₃	H	H	0	275 (3)	eau
51	CH ₃	CH ₃	NH-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	COCH ₃	CH ₃	H	H	0	- (5)	Huile
52	CH ₃	CH ₃	OC ₂ H ₅	H	CH ₃	H	H	0	205 (4)	éthanol / éther
53	CH ₃	CH ₃	OC ₂ H ₅	COCH ₃	CH ₃	H	H	0	- (5)	Huile Eb. 120-130 °C/ 2.10 ⁻³ Torr.
54	H	H	OCH(CO ₂ C ₂ H ₅)CH ₃	H	CH ₃	H	H	1	170 (6)	éthanol
55	H	H	OH	CH ₃	H	H	H	0	198 (5)	isopropanol / acétate d'éthyle
56	H	H	OC ₁₂ CO ₂ NC ₈ H ₁₇	H	CH ₃	H	H	0	- (5)	huile



TABLEAU I.

N°	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	n	F°C(1)	Solvant de recristallisation. (2)
57	H	H	OCHCO ₂ C ₂ H ₅ CH ₃	H	CH ₃	H	H	0	- (5)	huile
58	CH ₃	CH ₃	OH	COCH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H	0	129 (5)	cyclohexane
59	-(CH ₂) ₆		OH	H	CH ₃	H	H	0	259 (5,3)	acétate d'éthyle
60	CH ₃	CH ₃	NH-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	H	CH ₃	H	H	0	141 (5)	cyclohexane
61	i.C ₃ H ₇	H	OH	H	CH ₃	H	H	0	298 (5)	isopropanol/eau/acétone
62	-(CH ₂) ₂ -N-(CH ₂) ₂ - CH ₃		OH	H	CH ₃	H	H	0	235 (5)	éthanol
63	CH ₃	CH ₃	OH	i.C ₄ H ₉	CH ₃	H	H	0	217 (4)	acétone
64	CH ₃	CH ₃	OH	H	H	n.C ₄ H ₉	0	240 (5)	acétate d'éthyle	
65	CH ₃	CH ₃	OH	n.C ₄ H ₉	CH ₃	H	H	0	246 (4)	acétate d'éthyle
66	CH ₃	CH ₃	OH	H	n.C ₆ H ₁₃	H	H	0	205 (4)	méthanol/éther
67	-(CH ₂) ₂ -N-(CH ₂) ₂ - CH ₂ -C ₆ H ₅		OH	H	CH ₃	H	H	0	242 (4)	éthanol/éther
68	CH ₃		NH ₂					0	112 (5)	cyclohexane
69	CH ₃	CH ₃	N(C ₂ H ₅) ₂	H	CH ₃	H	H	0	181 (4)	isopropanol/éther



- (1) : il s'agit le plus souvent d'une température de décomposition. La valeur renseignée correspond au début du phénomène.
- 5 (2) : tous les produits mentionnés donnent une analyse élémentaire C.H.N. correcte.
- (3) : produit hydraté.
- (4) : chlorhydrate.
- (5) : base libre ou zwitterion.
- (6) : oxalate.
- 10 (7) : mélange d'isomères dont les composants, séparés, apparaissent plus loin dans le tableau.
- (8) : configuration des centre d'asymétrie :
1-(R)-3-(S)-5-(R).
- (9) : configuration des centres d'asymétrie :
15 1-(S)-3-(S)-5-(R).
- (10) : configuration des centres d'asymétrie :
1-(R)-3-(S)-5-(R).
- (11) : configuration des centres d'asymétrie :
3-(S)-5-(S).
- 20 (12) : configuration des centres d'asymétrie :
1-(R,S)-3-(S)-5-(S).
- (13) : pht signifie 3-phtalidyl.
- (14) : pyr signifiè 2,5-dioxo-1-pyrrolidinyl.
- (15) : configuration des centres d'asymétrie :
25 3-(R)-5-(S).
- (16) : configuration des centre d'asymétrie :
1-(S)-3-(R)-5-(S).
- (17) : configuration des centres d'asymétrie :
3-(S)-5-(R).
- 30 (18) : hémi-chlorhydrate.



Les produits de l'invention ont été soumis à une série de tests pharmacologiques dont la méthodologie est décrite ci-dessous. Les résultats de ces tests sont consignés dans le tableau II dans lequel les numéros de la première colonne correspondent aux numéros de la première colonne du Tableau I.

5 Les DL₅₀ sont calculées selon la méthode de Lichtfield et Wilcoxon (J. Pharmacol. Exp. Ther. 96, 99, 1949) et exprimées en mg/kg. Les produits sont administrés par voie orale à des souris.

10 L'effet sur le comportement est étudié en utilisant une méthode dérivée de celle de S. Irwin (Gordon Res. Conf. 15 on Medicinal Chem., 133, 1959). Les substances, suspendues dans un mucilage à 1% de gomme adragante, sont administrées par voie orale au moyen d'une sonde intragastrique à des groupes de 5 souris mâles (souches CD1, Charles River, à jeun depuis 18 heures).

20 Les doses testées en fonction de l'activité observée vont de 3000 à 3 mg/kg.

Le comportement est étudié 2, 4, 6 et 24 heures après le traitement. L'observation est prolongée si des symptômes persistent à ce moment. Les mortalités sont enregistrées 25 au cours des 14 jours qui suivent le traitement.

Aucun des produits testés n'a induit un comportement anormal chez la souris ni ne s'est révélé toxique.

TABLEAU II - Résultats pharmacologiques.

N°	DL ₅₀	Activité fibrinolytique 1 h	Activité fibrinolytique 3 h	Temps de saignement 1 h	Temps de saignement 3 h	Perte totale de sang 1 h	Perte totale de sang 3 h
1			5		7		6
2			4		6		5
3		7	5	7	6	7	5
4	> 3000	9	9	8	6	5	5
5		6	6	4	5	5	4
6	> 1000	6	5	8	3	9	4
7	> 1000	9	6	9	6	9	7
8		6	6	4	7	5	8
9	> 3000	5	9	4	5	4	4
10	> 3000	7	4	7	4	5	5
11		5	6	4	7	5	7
12	> 3000	7	9	8	9	6	6
13	> 3000	5	5	6	5	5	6
14		5				5	

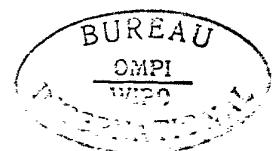


TABLEAU III - Résultats pharmacologiques.

N°	DL ₅₀	Activité fibrinolytique 1 h	Activité fibrinolytique 3 h	Temps de saignement 1 h	Temps de saignement 3 h	Perte totale de sang 1 h	Perte totale de sang 3 h
15		7	6	4	7	4	5
16	> 1000	5	5	7	4	7	4
17	> 1000	6	5	8	5	8	7
18	> 1000	5	9	4	9	6	9
19	2600	7	6	7	4	8	3
20	> 3000	6	4	6	4	5	5
21		6	7	9	4	9	4
22	> 3000	4	5	4	5	6	5
23		7	4	4	9	4	6
24	> 3000	5	4	4	9	4	5
25		9	9	6	5	7	5
26	> 1000	7	9	5	9	9	9
27	> 3000	5	8	7	9	6	5
28	1900	7	9	5	9	3	8



TABLEAU II - Résultats pharmacologiques.

N°	DL ₅₀	Activité fibrinolytique 1 h	Temps de saignement 3 h	Temps de saignement 1 h	Perte totale de sang 3 h
29		5	7	6	4
30	> 1000	6	9	9	9
31		5	6	6	5
32	> 1000	5	4	4	4
33	> 1000	7	5	5	6
34	> 1000	7	6	5	9
35	> 3000	5	4	4	5
36		6	6	7	5
37	> 3000	8	8	7	5
38		9	9	9	9
39		5	6	4	7
40		8	6	5	4
41	> 1000	9	5	6	5
42		8	6	6	4
				9	9



TABLEAU II - Résultats pharmacologiques.

N°	DL ₅₀	Activité fibrinolytique 1 h	Temps de saignement 3 h	Temps de saignement 1 h	Temps de saignement 3 h	Perte totale de sang 1 h	Perte totale de sang 3 h
43		5	5	5	5	3	3
44		9	5	6	4	3	4
45		5	7	5	6	5	6
46		4	4	8	7	7	7
47		9	9	4	5	5	5
48		4	4	5	6	9	9
49		4	4	6	6	9	9



Détermination de l'effet sur l'activité fibrinolytique
sur le temps de saignement et sur la perte de sang.

La substance à étudier, suspendue dans un mucilage à 1% de gomme adragante est administrée à des rats, par 5 voie orale, à la dose de 30 mg/kg. Du sang est prélevé 1 heure ou 3 heures après le traitement. Le plasma est séparé par centrifugation et les euglobulines sont précipitées.

10 L'activité fibrinolytique est déterminée selon la méthode de Astrup et Mullertz (Arch. Biochem. Biophys. 1952, 40, 346).

15 50 µl d'une solution d'euglobulines dans un tampon véronal contenant 0,25 % de gélatine sont déposés sur des plaques de fibrine à 0,08%. Après une incubation de 18 heures à 37°C, le diamètre de la zone de lyse est mesuré.

20 Un score est attribué en fonction du rapport de l'activité fibrinolytique des rats traités et de celle des rats ayant reçu un placebo. La signification est la suivante :

Score 4 : coefficient d'augmentation de l'activité fibrinolytique de 0,51 à 0,99.

25 Score 5 : coefficient d'augmentation de l'activité fibrinolytique de 1 à 1,5.

Score 6 : coefficient d'augmentation de l'activité fibrinolytique de 1,6 à 2.

Score 7 : coefficient d'augmentation de l'activité fibrinolytique de 2,1 à 2,5.

30 Score 8 : coefficient d'augmentation de l'activité fibrinolytique de 2,6 à 3.

Score 9 : coefficient d'augmentation de l'activité fibrinolytique $\geq 3,1$.



Pour la détermination du temps de saignement, la queue des rats, maintenus à température ambiante durant 2 heures est nettoyée à l'éther et incisée au scalpel à 2 mm du bout; le temps de saignement, exprimé en secondes, est 5 mesuré 1 heure ou 3 heures après le traitement.

Le sang est récolté sur un papier-filtre. La quantité de sang perdu est déterminée par pesée du papier-filtre avant et après le récolte du sang.

10 Le coefficient d'augmentation du temps de saignement est le rapport entre le temps de saignement des rats traités et celui des rats ayant reçu un placebo.

15 Un score de 3 signifie un coefficient d'augmentation de 0,79 à 0,89.

Un score de 4 signifie un coefficient d'augmentation de 0,9 à 1,09.

Un score de 5 signifie un coefficient d'augmentation de 1,1 à 1,11.

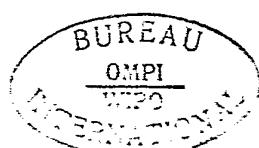
20 Un score de 6 signifie un coefficient d'augmentation de 1,12 à 1,22.

Un score de 7 signifie un coefficient d'augmentation de 1,23 à 1,33.

25 Un score de 8 signifie un coefficient d'augmentation de 1,34 à 1,44.

Un score de 9 signifie un coefficient d'augmentation $\geq 1,45$.

30 Le coefficient d'augmentation de la perte de sang est le rapport entre la quantité de sang perdue par les rats traités et celle perdue par les rats témoins.



- Un score de 3 signifie un coefficient d'augmentation $\leq 0,5$.
Un score de 4 signifie un coefficient d'augmentation de
0,51 à 0,99.
Un score de 5 signifie un coefficient d'augmentation de
5 1 à 1,5.
Un score de 6 signifie un coefficient d'augmentation de
1,6 à 2.
Un score de 7 signifie un coefficient d'augmentation de
2,1 à 2,5.
10 Un score de 8 signifie un coefficient d'augmentation de
2,6 à 3.
Un score de 9 signifie un coefficient d'augmentation $\geq 3,1$.

Deux produits de l'invention ont fait l'objet d'une
15 évaluation plus approfondie : il s'agit du dérivé 7 et
du dérivé 12 (base libre du dérivé 7 sous forme hydratée).

Le composé 7 a fait l'objet d'une étude de toxicité de
1 mois chez le rat et chez le singe. Cette étude a montré
20 que sa tolérance est parfaite jusqu'à la dose de 300 mg/kg/
jour.

La toxicité du composé 12 est excellente : le DL_{50} est
supérieure à 8 g/kg chez la souris et chez le rat. Chez
25 le singe, il est parfaitement toléré jusqu'à la dose de
800 mg/kg.

Après administration orale du dérivé 7 à des groupes de
30 4 lapins à des doses de 2,5 à 50 mg/kg, on observe une
augmentation de l'activité fibrinolytique du sang pro-
portionnelle à la dose administrée. Cette augmentation
est, par exemple, de 3 fois, 90 minutes après l'adminis-
tration de 5 mg/kg.

Cet effet se manifeste lors d'administrations répétées;
35 ainsi, le traitement par 10 mg/kg, 2 fois par jour pendant



21 jours élève l'activité fibrinolytique du sang à une valeur 3 fois supérieure à celle des témoins.

5 En perfusion intraveineuse du dérivé 12 à des doses de 3 ou de 5 mg/kg/10 min. durant 2 heures, on observe une augmentation de 2,8 fois de l'activité fibrinolytique depuis 10 à 30 minutes après le début de la perfusion jusqu'au moins 3 heures après la fin de la perfusion.

10 L'activité du composé 12 a également été mise en évidence chez le rat et le singe, après administration orale. Enfin, chez l'homme, l'administration orale de 100 à 800 mg provoque une augmentation, proportionnelle à la dose, de l'activité fibrinolytique du sang.

15 Pour l'administration des nouveaux composés de l'invention, la dose journalière sera de 50 mg à 2 g par voie orale et de 10 mg à 1 g par injection ou par perfusion intraveineuse.

20 Les produits de l'invention peuvent être utilisés sous diverses formes galéniques. Les exemples qui suivent ne sont pas limitatifs et concernent les formulations galéniques contenant un produit actif de l'invention désigné par la lettre A et qui peut être, par exemple :

- 25 - l'acide 2,2,5-triméthyl-1,4-thiazane-3-carboxylique, 1-oxyde.
- 2,2,5-triméthyl-1,4-thiazane-3-carboxylate d'éthyle, 1-oxyde.
- 30 - acide 2,2,4,5-tétraméthyl-1,4-thiazane-3-carboxylique.
- 2,2,5-triméthyl-1,4-thiazane-3-carboxylate de 1-(pivaloyloxy)éthyle, 1-oxyde.
- 2,2,5-triméthyl-1,4-thiazane-3-carboxylate de (octyloxy-carbonyl) méthyle, 1-oxyde.
- 35 - 2,2,5-triméthyl-1,4-thiazane-3-carboxylate de 1-(éthyloxy-carbonyl)éthyle, 1-oxyde.



- acide 5-butyl-2,2-diméthyl-1,4-thiazane-3-carboxylique.
- acide 2,2-diméthyl-5-isopropyl-1,4-thiazane-3-carboxylique.
- acide 5-méthyl-2-phényl-1,4-thiazane-3-carboxylique.
- 5 - 3-carboxy-2,2-diméthyl-1,4-thiazane-5-acétate d'éthyle.

Gélules.

A	50 mg
Amidon Sta RX	100 mg
10 Cellulose microcristalline	60 mg
Lactose extra fin, cristaux	132 mg
Silice colloïdale	2 mg
Huile de ricin hydrogénée	6 mg
15 A	100 mg
Phosphate bicalcique	95 mg
Amidon glycolate sodique	32,5 mg
Silice colloïdale	2 mg
Stéarate de magnésie	0,5 mg
20	

Comprimés.

A	500 mg
Mannitol	95 mg
Polyvinylpyrrolidone	27 mg
25 Polyéthylèneglycol 6000, en poudre	8 mg
A	300 mg
Amidon	60 mg
Lactose	130 mg
30 Ethylcellulose basse viscosité	20 mg
Talc	5 mg
Aérosil	5 mg



Suppositoire.

A	500 mg
α -tocophérol	10 mg
Witepsol H 15 (semi-glycéride)	2600 mg

5

Solutions injectables.

A	20 mg
Chlorure sodique	2,5 mg
Tampon acide citrique/citrate	
sodique ad pH	4,8
eau pour injectables ad 1 ml.	

A	50 mg
Propylèneglycol	300 mg
Alcool éthylique	50 mg
eau pour injectables	ad 1 ml

Gélule dosée à 100 mg du composé A et 300 mg d'acide acétylsalicylique.

A	100 mg
acide acétylsalicylique	300 mg
éthylcellulose	60 mg
Lactose	40 mg
aérosil	8 mg
stéarate de magnésie	8 mg

Comprimé dosé à 300 mg du composé A et 50 mg de dipyridamol.

A	300 mg
dipyridamol	50 mg
hypromellose	25 mg
amidon	100 mg
stéarate calcique	8 mg



5	<u>Comprimé dosé à 200 mg du composé A et 100 mg de suloctidil.</u>
	A 200 mg
	suloctidil 100 mg
	tween 80 8 mg
	éthylcellulose 22 mg
10	lactose 40 mg
	amidon 71 mg
	stéarate de magnésie 9 mg

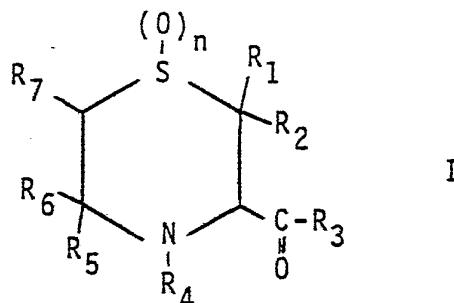


REVENDICATIONS.

1. Dérivé de l'acide 1,4-thiazane-3-carboxylique de
formule générale I

5

10



15

dans laquelle :

R₁ et R₂, qui peuvent être identiques ou différents, représentent de l'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié C₁, C₂, C₃ ou C₄ ou un noyau phényle, éven-

tuellement substitué par un atome d'halogène comme le fluor, le chlore ou le brome, par un radical alkyle linéaire ou ramifié C₁, C₂, C₃ ou C₄ ou par un radical alkoxy linéaire ou ramifié C₁, C₂, C₃ ou C₄,

R₁ et R₂ peuvent former avec l'atome de carbone voisin un cycloalkyle de 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 atomes de carbone

dont un ou plusieurs atomes de carbone peuvent éventuellement être remplacés par un atome de soufre, d'oxygène ou par un groupe SO, SO₂ ou NR₈ dans lequel R₈ représente de l'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié C₁, C₂, C₃ ou C₄, un noyau phényle ou un groupe benzyle.

R₃ représente :

- un groupe hydroxyle

- un groupe OR₉ dans lequel R₉ représente un groupe alkyle linéaire ou ramifié C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂ ou un groupe O-CH-COOR₁₁ ou un

35

R₁₀

groupe $\text{OCH}-\text{OCOR}_{11}$ dans lequel R_{10} représente de l'hydro-

R_{10}

gène ou un radical alkyle C_1 ou C_2 et R_{11} représente un radical alkyle linéaire ou ramifié C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 ,

5 C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} , C_{12} ,

- un groupe $\text{N} \begin{cases} R_{12} \\ R_{13} \end{cases}$ dans lequel R_{12} et R_{13} , qui peuvent

10 être identiques ou différents, représentent de l'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié C_1 , C_2 , C_3 ou C_4 ,

- un groupe 3-phtalidyloxy ou un groupe 1-(2,5-dioxo-pyrrolidinyl)-1-éthoxy,

15 R_4 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 ou C_8 , un groupe acyle linéaire ou ramifié C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 ou C_8 ou un groupe CONH_2 ,

R_3 et R_4 peuvent former avec les atomes de carbone et d'azote voisins un cycle hydantoïne,

20 R_5 et R_6 , qui peuvent être identiques ou différents, représentent de l'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 ou C_8 , un noyau phényle éventuellement substitué par un atome d'halogène comme le fluor, le chlore ou le brome, par un radical

25 alkyle linéaire ou ramifié C_1 , C_2 , C_3 ou C_4 ou par un radical alkoxy linéaire ou ramifié C_1 , C_2 , C_3 ou C_4 , un groupe $\text{CH}_2\text{COOR}_{14}$ dans lequel R_{14} représente de l'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié C_1 , C_2 , C_3 ou C_4 ,

30 R_7 représente de l'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié C_1 , C_2 , C_3 ou C_4 , un radical gem. diméthyle ou un noyau phényle éventuellement substitué par un atome d'halogène comme le fluor, le chlore ou le brome, par un radical alkyle linéaire ou ramifié C_1 , C_2 , C_3 ou C_4

35 ou par un radical alkoxy linéaire ou ramifié C_1 , C_2 , C_3



ou C_4 ,

n peut avoir les valeurs 0, 1 ou 2.

si R_1 , R_2 , R_4 et R_7 représentent de l'hydrogène et si R_3 représente un groupe hydroxyle ou un radical alkyle.

linéaire ou ramifié $C_1 - C_4$,

R₅ et R₆ ne représentent pas de l'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié C₁-C₄ ou un noyau phényle, ainsi que les sels de ces composés formés avec des acides et des bases pharmaceutiquement utilisables.

10

2. Dérivé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que, dans la formule générale I, R₁ et R₂ qui peuvent être identiques ou différents, représentent de l'hydrogène ou un groupe méthyle.

15

3. Dérivé suivant l'une ou l'autre des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce que, dans la formule générale I, R_3 représente un groupe hydroxyle, un groupe OR_9 dans lequel R_9 représente un radical alkyle linéaire ou ramifié C_1-C_4 , un groupe $OCH-COOR_{11}$ ou un groupe $OCHOCOR_{11}$

dans lequel R_{10} représente de l'hydrogène ou un radical méthyle et R_{11} représente un radical alkyle linéaire ou ramifié C_1-C_8 .

25

4. Dérivé suivant l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que, dans la formule générale I, R₄ représente de l'hydrogène ou un radical méthyle.

30

5. Dérivé suivant l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que, dans la formule générale I, R₅ et R₆, qui peuvent être identiques ou différents, représentent de l'hydrogène, un groupe alkyle linéaire ou ramifié C₁-C₄ ou un groupe CH₂COOR₁₄ dans lequel R₁₄ représente de l'hydrogène ou un groupe alkyle C₁-C₂.

6. Dérivé suivant la revendication 5, caractérisé en ce que, dans la formule générale I, R₅ représente de l'hydrogène et R₆ représente un groupe alkyle linéaire ou ramiifié C₁-C₄.

5

7. Dérivé suivant l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que, dans la formule générale I, n a les valeurs 0 ou 1.

10 8. Dérivé suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est choisi dans le groupe formé par les composés :

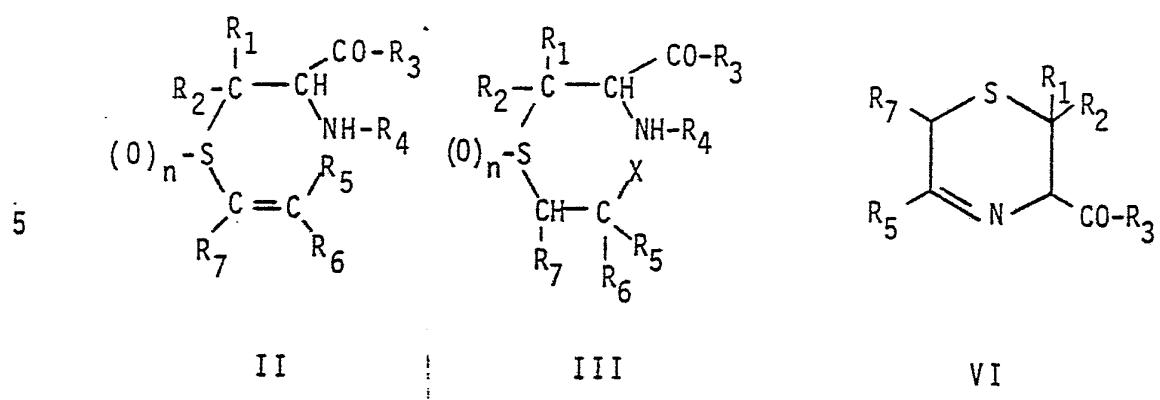
- acide 2,2,5-triméthyl-1,4-thiazane-3-carboxylique, 1-oxyde,
- 2,2,5-triméthyl-1,4-thiazane-3-carboxylate d'éthyle, 1-oxyde,
- acide 2,2,4,5-tétraméthyl-1,4-thiazane-3-carboxylique,
- 2,2,5-triméthyl-1,4-thiazane-3-carboxylate de 1-(pivaloyloxy)éthyle, 1-oxyde,
- 2,2,5-triméthyl-1,4-thiazane-3-carboxylate de (octyl-oxycarbonyl)méthyle, 1-oxyde,
- 2,2,5-triméthyl-1,4-thiazane-3-carboxylate de 1-(éthyl-oxycarbonyl)éthyle, 1-oxyde,
- acide 5-buty1-2,2-diméthyl-1,4-thiazane-3-carboxylique,
- acide 2,2-diméthyl-5-isopropyl-1,4-thiazane-3-carboxylique,
- acide 5-méthyl-2-phényl-1,4-thiazane-3-carboxylique,
- 3-carboxy-2,2,-diméthyl-1,4-thiazane-5-acétate d'éthyle.

20

25

30

9. Produits intermédiaires, notamment pour la préparation des dérivés suivant l'une quelconque des revendications précédentes, répondant aux formules II, III et VI :

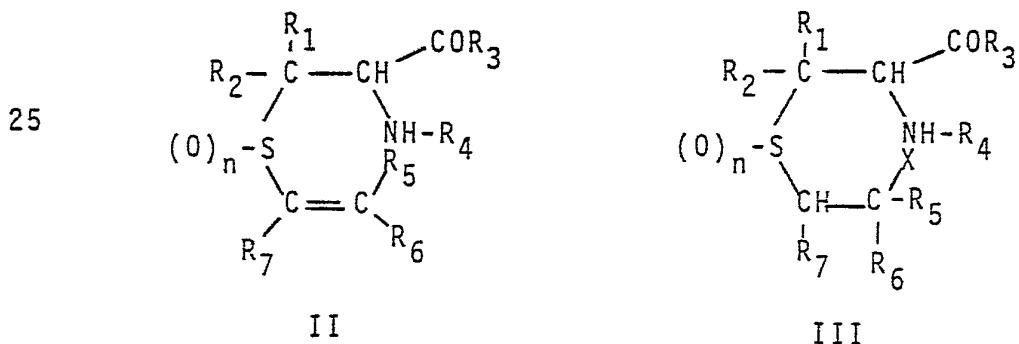


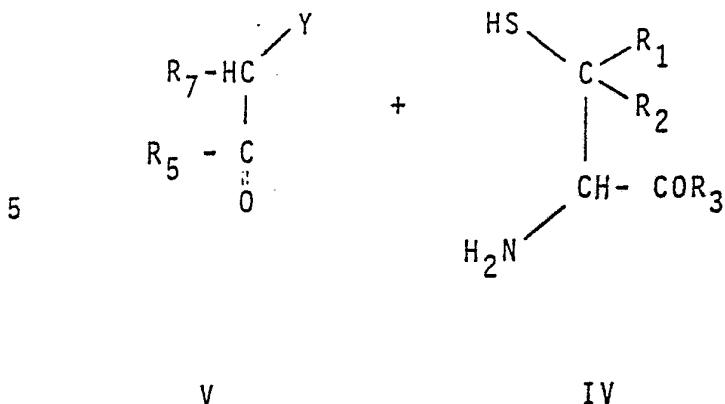
10 dans lesquelles R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 et n ont les significations données ci-dessus.

10. Dérivé tel que décrit ci-dessus, notamment dans les exemples donnés dans la description.

15

11. Procédé de préparation de dérivés d'acide 1,4-thiazane-3-carboxylique et de ses sels, caractérisé en ce qu'on cyclise un composé de formule II, de formule III ou des composés de formules IV et V, de manière à obtenir un composé répondant à la formule I :



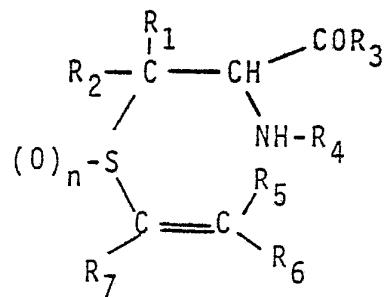


10

dans ces formules R_1 à R_7 et n ont les significations données ci-dessus, le produit intermédiaire résultant de la cyclisation étant alors soumis à une réduction de manière à obtenir le dérivé correspondant à la formule I, ce dernier ou le produit intermédiaire, ainsi que les dérivés de formule I obtenus à partir des composés de formules II et des formules IV et V étant éventuellement soumis à une oxydation, une alkylation ou une acylation par le substituant R_4 , ou une substitution de ce substituant R_4 par un groupe CONH_2 suivie d'une cyclisation avec le substituant R_3 lorsque ce dernier représente un groupe hydroxyle, de manière à obtenir un groupe hydantoïne.

25 12. Procédé suivant la revendication 11, caractérisé en ce qu'on cyclise en milieu basique un dérivé de formule II.

30

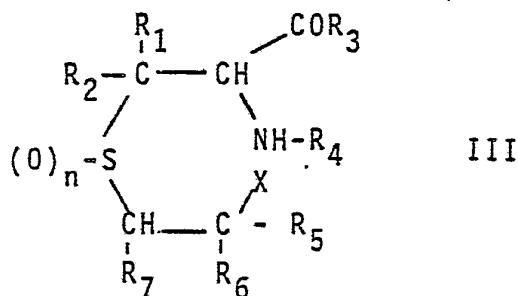


II

13. Procédé suivant la revendication 12, caractérisé en ce qu'on utilise une base organique ou minérale comme, par exemple, la triéthylamine, la N,N-diméthylaniline, la pyridine, les hydroxydes de métaux alcalins ou l'hydroxyde d'ammonium.

14. Procédé suivant la revendication 11, caractérisé en ce qu'on cyclise, en milieu basique ou déshydratant, un dérivé de formule III

10



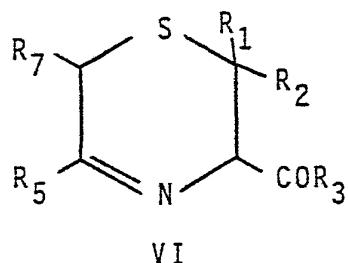
15

dans laquelle X représente un atome d'halogène comme le chlore, le brome ou l'iode, un groupement hydroxyle ou un groupe facilement éliminable comme, par exemple, un groupe tosyle ou mésyle.

20

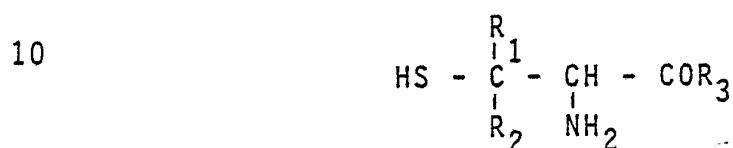
15. Procédé suivant la revendication 11, caractérisé en ce qu'un dérivé de 5,6-dihydro-2H-thiazine VI

30



est réduit en 1,4-thiazane de formule I, suivi éventuellement d'une oxydation pour l'obtention du sulfoxyde ou de la sulfone correspondants.

5 16. Procédé suivant la revendication 15, caractérisé en ce qu'on prépare le dérivé VI par réaction entre un dérivé de cystéine IV



IV

15

et une α -halogénocétone $\text{YCH}-\text{COR}_5$ dans laquelle Y représente un atome d'halogène comme le chlore, le brome ou l'iode.

20

25

17. Procédé suivant la revendication 11, caractérisé en ce que, pour la préparation d'un dérivé de la formule I dans laquelle R_4 représente un radical alkyle linéaire ou ramifié C_1-C_4 ou acyle linéaire ou ramifié C_1-C_4 , on soumet, à une alkylation ou une acylation en milieu basique une amine de formule I dans laquelle R_4 est de l'hydrogène, par un réactif R_4Z dans lequel Z représente un atome d'halogène comme le chlore, le brome ou l'iode ou un groupe aisément éliminable comme, par exemple, un groupe tosyle ou mésyle.

30

35

18. Procédé suivant la revendication 11, caractérisé en ce que, pour la préparation d'un dérivé de formule I dans laquelle R_4 représente un radical CONH_2 , on fait réagir un dérivé de formule I, dans laquelle R_4 représente de l'hydrogène, avec un réactif de formule MNCO dans lequel



M représente un cation monovalent comme les ions sodium, potassium, lithium ou ammonium.

19. Procédé suivant la revendication 11, caractérisé en
5 ce que, pour la préparation d'un dérivé de formule I,
dans laquelle R₃ et R₄ forment avec les atomes de carbone
et d'azote voisins un cycle hydantoïne, on met un com-
posé de formule I, dans laquelle R₃ représente un groupe
hydroxyle et R₄ représente un groupe CONH₂, en milieu
10 acide en chauffant éventuellement.

20. Procédé suivant la revendication 11, caractérisé en
ce que, pour la préparation d'un dérivé de formule I,
dans laquelle n = 1 ou 2, on traite un dérivé de formule
15 I où n = 0 par un agent d'oxydation.

21. Procédé suivant la revendication 20, caractérisé en
ce qu'on réalise l'oxydation à n'importe quel stade de
l'élaboration du cycle 1,4-thiazane.
20

22. Procédé suivant la revendication 11, caractérisé en
ce qu'on transforme un dérivé de formule I dans laquelle
R₃ représente un groupe hydroxyle en un dérivé dans le-
quel R₃ représente un groupe OR₉, OCHCOOR₁₁ ou OCHOCOR₁₁
25 R₁₀ R₁₀
par estérification.

23. Procédé suivant la revendication 11, caractérisé en
ce qu'on transforme un dérivé de formule I dans laquelle
30 R₃ représente un groupe hydroxyle, un groupe OR₉,
OCHCOOR₁₁ ou OCHOCOR₁₁ en un dérivé dans lequel R₃ re-
R₁₀ R₁₀ R₁₂
présente un groupe N—
R₁₃ par amidation.

24. Procédé suivant la revendication 11, caractérisé en ce qu'un dérivé de formule I dans laquelle R₃ représente un groupe OR₉, OCHCOOR₁₁ ou OCHOCOR₁₁ est transformé

R₁₀ R₁₀

5 en dérivé dans lequel R₃ représente un groupe hydroxyle

ou un groupe N $\begin{array}{c} R_{12} \\ | \\ R_{13} \end{array}$ par hydrolyse ou aminolyse.

10 25. Procédé suivant la revendication 11, caractérisé en ce qu'un dérivé de formule I dans laquelle R₃ représente

un groupe N $\begin{array}{c} R_{12} \\ | \\ R_{13} \end{array}$ est transformé en un dérivé dans lequel

15 R₃ représente un groupe hydroxyle ou un groupe OR₉, OCHCOOR₁₁ ou OCHOCOR₁₁ par hydrolyse ou alcoolysye.

R₁₀ R₁₀

20 26. Procédé de préparation de dérivés d'acide 1,4-thiazane-3-carboxylique et de ses sels, tel que décrit ci-dessus, notamment dans les exemples donnés dans la description.

25 27. Composition pharmaceutique notamment pour le traitement et la prévention de certaines affections de l'appareil circulatoire, comme les thromboses veineuses ou artérielles, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un des composés de formule I ou un de ses sels, associé à un des excipients pharmaceutiques appropriés ou éventuellement à d'autres agents thérapeutiques tels que des antiagrégants plaquettaires.

30 28. Composition suivant la revendication 27, caractérisée en ce qu'elle se présente sous forme de dragées, granulés, tablettes, capsules, solutions, sirops, émulsions ou suspensions contenant des additifs ou excipients classiques.



en pharmacie galénique.

29. Composition suivant les revendications 27 ou 28, caractérisé en ce qu'elle comprend au moins un des dérivés 5 suivant la formule I en solution, notamment dans de l'eau stérile ou dans l'huile d'arachide ou l'oléate d'éthyle.

30. Procédé d'utilisation des dérivés suivant la formule I, notamment pour le traitement et la prévention de certaines affections de l'appareil circulatoire, comme les thromboses veineuses ou artérielles, caractérisé en ce qu'on les administre à des doses journalières de 50 mg à 2 g par voie orale et de 10 mg à 1 g par injection 10 ou par perfusion intraveineuse.



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/BE 82/00009

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (If several classification symbols apply, indicate all) ³

According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC

Int. Cl.³ : C 07 D 279/12; 279/14; 279/16; 417/12; 513/04; 513/10;
A 61 K 31/54; C 07 C 149/243/(C 07 D 513/04; 279/00; .).

II. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched ⁴

Classification System	Classification Symbols
Int. Cl. ³	C 07 D 279/00; C 07 D 417/00; C 07 D 513/00; C 07 C 149/00; A 61 K 31/00

Documentation Searched other than Minimum Documentation
to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁶

III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ¹⁴

Category [*]	Citation of Document, ¹⁶ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹⁷	Relevant to Claim No. ¹⁸
Y	Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions I, No. 11, 1976, J.F. Carson et al.: "Cyclization of (+)- and (-)-S-(2-Methyl- prop-1-enyl)-L-cysteine S-Oxides", pages 1195-1199 see the whole article	1-7,9,11-16
Y	The Journal of Organic Chemistry, vol. 34, No. 6, June 1969, J.F. Carson et al "The Base Cyclization of trans-S-(1-Butenyl)-L-cysteine S-oxide", pages 1996-1998, see the whole article	1-7,9,11-16
A	US, A, 4179276 (JIIN-DUEY CHENG) 18 December 1979 see columns 3,4	1-7
A	Chemical Abstracts, vol. 93 No. 21, 24 November 1980 (Columbus ,Ohio, US) see page 693, ref. No. 204671z, JP, A, 8040658, 22 March 1980 Tanabe Seiyaku Col Ltd.	1-7,9,11-16
	.../...	

* Special categories of cited documents: ¹⁵

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

IV. CERTIFICATION

Date of the Actual Completion of the International Search ¹	Date of Mailing of this International Search Report ²
01 July 1982 (01.07.82)	15 July 1982 (15.07.82)
International Searching Authority ¹ European Patent Office	Signature of Authorized Officer ¹⁰

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

-2-

International Application No PCT/BE 82/00009

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all) ³

According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC

Int. Cl.³ : 235/00 (C 07 D 513/10; 335/00; 279/00) (C 07 D 513/10;
311/00; 279/00) (C 07 D 513/10; 279/00. 221/00)

II. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched ⁴

Classification System	Classification Symbols
Int. Cl. ³	

Documentation Searched other than Minimum Documentation
to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁵

III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ¹⁴

Category ⁶	Citation of Document, ¹⁵ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹⁷	Relevant to Claim No. ¹⁸
A	FR, A 2187327 (RECHERCHES PHARMACEUTIQUES ET SCIENTIFIQUES) 18 January 1974 see example 1 and claim 1	9
P	Chem. Pharm Bulletin, volume 29, No.6, 1981, Kazuo Sakai et al.: "Convenient Synthesis of 1,4-Thiazane-3-carboxylic Acid Derivatives" pages 1554-1560 see the whole article	1-7,9,11-16

* Special categories of cited documents: ¹⁶

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

IV. CERTIFICATION

Date of the Actual Completion of the International Search ¹⁹	Date of Mailing of this International Search Report ²⁰
International Searching Authority ¹ European Patent Office	Signature of Authorized Officer ²⁰

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM THE SECOND SHEET**V. OBSERVATIONS WHERE CERTAIN CLAIMS WERE FOUND UNSEARCHABLE¹⁰**

This International search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2) (a) for the following reasons:

1. Claim numbers10..., because they relate to subject matter¹² not required to be searched by this Authority, namely:

(Rule 6.2 . a of the regulation of the Patent Cooperation Treaty)

2. Claim numbers, because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out¹³, specifically:

VI. OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING¹¹

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application as follows:

1. claims 1–8, 11–15, 17–30

2. claims 9,16

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims of the international application.

2. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims of the international application for which fees were paid, specifically claims:

3. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claim numbers:

4. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, the International Searching Authority did not invite payment of any additional fee.

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale N° PCT/BE 82/00009

I. CLASSEMENT DE L'INVENTION (si plusieurs symboles de classification sont applicables, les indiquer tous) ³

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB
CIB.³: C 07 D 279/12; 279/14; 279/16; 417/12; 513/04; 513/10;
 A 61 K 31/54; C 07 C 149/243// (C 07 D 513/04; 279/00; ./.

II. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTÉ

Documentation minimale consultée ⁴

Système de classification	Symboles de classification
CIB. ³ :	C 07 D 279/00; C 07 D 417/00; C 07 D 513/00; C 07 C 149/00; A 61 K 31/00

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où de tels documents font partie des domaines sur lesquels la recherche a porté ⁵

III. DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS ¹⁴

Catégorie *	Identification des documents cités, ¹⁶ avec indication, si nécessaire, des passages pertinents ¹⁷	N° des revendications visées ¹⁸
Y	Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions I, no. 11, 1976, J.F. Carson et al.: "Cyclization of (+)- and (-)-S-(2-Methylprop-1-enyl)-L-cysteine S-Oxides", pages 1195-1199 voir l'article en entier --	1-7,9,11-16
Y	The Journal of Organic Chemistry, vol. 34, no. 6, June 1969, J.F. Carson et al.: "The Base Cyclization of trans-S-(1-Butenyl)-L-cysteine S-Oxide", pages 1996-1998, voir l'article en entier --	1-7,9,11-16
A	US, A, 4179276 (JIIN-DUEY CHENG) 18 décembre 1979 voir colonnes 3,4 --	1-7
A	Chemical Abstracts, vol. 93, no. 21, 24 novembre 1980 (Columbus, Chic, US) voir page 693, réf. no. 204671z, JP, A, 8040658, 22 mars 1980, Tanabe Seiyaku Co., Ltd. --	1-7,9,11-16

* Catégories spéciales de documents cités:¹⁵

- « A » document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- « E » document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- « L » document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- « O » document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- « P » document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

« T » document ultérieur publié postérieurement à la date de dépôt international ou à la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

« X » document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive

« Y » document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier.

« & » document qui fait partie de la même famille de brevets

IV. CERTIFICATION

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée⁷

1er juillet 1982

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale⁸

15 juillet 1982

Administrateur chargé de la recherche internationale¹

OFFICE EUROPÉEN DES BREVETS

Signature du fonctionnaire autorisé⁹

G.L. V. Grudeberg

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale N° PCT/BE 82/00009 -2-

I. CLASSEMENT DE L'INVENTION (si plusieurs symboles de classification sont applicables, les indiquer tous) ³

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

CIB. ³ : 235/00) (C 07 D 513/10; 335/00; 279/00) (C 07 D 513/10; 311/00; 279/00) (C 07 D 513/10; 279/00; 221/00)

II. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTÉ

Documentation minimale consultée ⁴

Système de classification	Symboles de classification
CIB. ³ :	

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où de tels documents font partie des domaines sur lesquels la recherche a porté ⁵

III. DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS ¹⁴

Catégorie *	Identification des documents cités, ¹⁶ avec indication, si nécessaire, des passages pertinents ¹⁷	N° des revendications visées ¹⁶
A	FR, A, 2187327 (RECHERCHES PHARMACEUTIQUES . ET SCIENTIFIQUES) 18 janvier 1974 voir exemple 1 et revendication 1 --	9
P	Chem. Pharm. Bulletin, volume 29, no. 6, 1981, Kazuo Sakai et al.: "Convenient Synthesis of 1,4-Thiazane-3-carboxylic Acid Derivatives", pages 1554-1560, voir l'article en entier -----	1-7,9,11-16

* Catégories spéciales de documents cités: ¹⁵

- « A » document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- « E » document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- « L » document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- « O » document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- « P » document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- « T » document ultérieur publié postérieurement à la date de dépôt international ou à la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- « X » document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive
- « Y » document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier.
- « & » document qui fait partie de la même famille de brevets

IV. CERTIFICATION

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée :

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale :

Administration chargée de la recherche internationale :
OFFICE EUROPÉEN DES BREVETS

Signature ou tampon apposé autorisé ²⁰

SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUÉS SUR LA DEUXIÈME FEUILLE

V. OBSERVATIONS LORSQU'IL A ÉTÉ ESTIMÉ QUE CERTAINES REVENDICATIONS NE POUVAIENT PAS FAIRE L'OBJET D'UNE RECHERCHE¹⁰

Selon l'article 17.2) a) certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:

1. Les revendications numéros 10 se rapportent à un objet à l'égard duquel la présente administration n'a pas l'obligation de procéder à la recherche, ¹² à savoir:

(règle 6.2.a du Règlement d'exécution du Traité de Coopération en matière de brevets).

2. Les revendications numéros.....se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas les conditions prescrites dans une mesure telle qu'une recherche significative ne peut être effectuée, ¹³ précisément:

VI. OBSERVATIONS LORSQU'IL Y A ABSENCE D'UNITÉ DE L'INVENTION¹¹

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la présente demande internationale, c'est-à-dire:

1. revendications 1-8, 11-15, 17-30

2. revendications 9, 16

1. Comme toutes les taxes additionnelles demandées ont été payées dans les délais, le présent rapport de recherche internationale couvre toutes les revendications de la demande internationale pouvant faire l'objet d'une recherche.
2. Comme seulement une partie des taxes additionnelles demandées ont été payées dans les délais, le présent rapport de recherche internationale couvre seulement celles des revendications de la demande pour lesquelles les taxes ont été payées, c'est-à-dire les revendications:
3. Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale est limité à l'invention mentionnée en premier dans les revendications; elle est couverte par les revendications numéros:

4. Etant donné que toutes les revendications susceptibles de faire l'objet d'une recherche le pouvaient sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration chargée de la recherche internationale n'a sollicité le paiement d'aucune taxe additionnelle.

Remarque quant à la réserve

- Les taxes additionnelles de recherche étaient accompagnées d'une réserve du déposant.
- Aucune réserve n'a été faite lors du paiement des taxes additionnelles de recherche.