

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

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

2 581 996

②1 N° d'enregistrement national : **86 03173**

⑤1 Int Cl⁴ : C 07 D 335/10, 409/12; A 61 K 31/38, 31/40,
31/495, A 61 K 31/535.

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 6 mars 1986.

③0 Priorité : IT, 6 mars 1985, n° 8505/56.

④3 Date de la mise à disposition du public de la
demande : BOPI « Brevets » n° 47 du 21 novembre 1986.

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

⑦1 Demandeur(s) : Société dite : FARMITALIA CARLO
ERBA S.p.A. — IT.

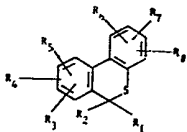
⑦2 Inventeur(s) : Piero Melloni, Paolo Salvadori et Pier
Paolo Lovisolo.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : Cabinet Beau de Loménie.

⑤4 Nouveaux dérivés 6-substitués de 6H-dibenzo[*b*, *d*]thiopyranne utiles notamment immunomodulateurs et antiviraux
et leur préparation.

⑤7 Nouveaux dérivés condensés tricycliques de type dibenzo,
utiles comme médicaments et procédé pour leur préparation;
les composés de l'invention sont ceux répondant à la formule
générale :



dans laquelle les symboles sont définis, et leurs sels convenant
en pharmacie; ces composés sont utiles notamment comme
médicaments immunomodulateurs et antiviraux; un procédé
pour leur préparation est également décrit.

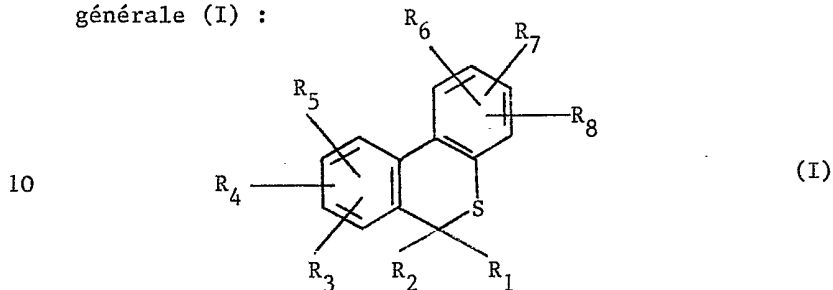
FR 2 581 996 - A1

D

La présente invention concerne de nouveaux dérivés condensés tricycliques de type dibenzo utiles comme médicaments et un procédé pour leur préparation.

Les composés de l'invention sont plus particulièrement de nouveaux dérivés 6-substitués de 6H-dibenzo[b,d]thiopyrane.

Les composés de l'invention répondent à la formule générale (I) :



dans laquelle :

R₁ représente a) un carboxy;

15 b) un carboxy estérifié;

c) un groupe $\text{-CON} \begin{matrix} \nearrow R_a \\ \searrow R_b \end{matrix}$ dans lequel R_a et R_b, qui sont semblables ou

différents, sont chacun un hydrogène ou un alkyle en C₁-C₆ ou R_a et R_b, pris ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont fixés, forment un cycle hétéromonocyclique saturé, contenant éventuellement un hétéro-atome additionnel choisi parmi l'oxygène, le soufre et l'azote, l'atome d'azote additionnel pouvant être non substitué ou substitué par un alkyle en C₁-C₆, un pyridyle ou un phényle; ou

20 d) un groupe $\text{-CON-A-N} \begin{matrix} \nearrow R_a \\ \searrow R_b \end{matrix}$ dans lequel R₉ est un hydrogène ou un alkyle en C₁-C₆, A est une chaîne alkylène en C₂-C₆ et R_a et R_b sont comme défini ci-dessus;

R₂ représente un hydrogène ou un alkyle en C₁-C₆;

30 R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ et R₈, qui peuvent être semblables ou différents, sont chacun un hydrogène, un halogène, un alkyle en C₁-C₆, un alcényloxy en C₃-C₄ ou un alcoxy en C₁-C₆; et leurs sels acceptables en pharmacie.

L'invention comprend également dans son cadre tous les isomères, stéréo-isomères et isomères optiques possibles, ainsi

que leurs mélanges et les métabolites et précurseurs métaboliques ou bioprécurseurs des composés de formule (I).

Un atome d'halogène est de préférence un atome de chlore ou de brome.

5 Les groupes alkyles, alkylènes, alcényloxy et alcoxy peuvent être des groupes à chaîne ramifiée ou droite.

Un groupe alkyle et C_1-C_6 est par exemple un groupe méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, sec-butyle ou tert-butyle, de préférence méthyle ou éthyle.

10 Un groupe alcényloxy en C_3-C_4 est de préférence un groupe allyloxy.

Un groupe alcoxy en C_1-C_6 est par exemple un groupe méthoxy, éthoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy ou tert-butoxy, de préférence méthoxy, éthoxy ou propoxy.

15 La chaîne alkylène A est de préférence une chaîne alkylène en C_2-C_4 .

Lorsque R_a et R_b pris ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont fixés forment un cycle hétéromonocyclique saturé, cela peut être par exemple un cycle hétéromonocyclique saturé pentagonal ou
20 hexagonal choisi dans le groupe comprenant la pyrrolidine, la pipéridine, la pipérazine, la morpholine et la thiomorpholine; lorsque le cycle hétéromonocyclique est un cycle pipérazine, il peut être non substitué ou substitué comme défini ci-dessus; de préférence il est substitué par un alkyle en C_1-C_4 , un pyridyle ou un phényle.

25 Lorsque R_1 est un groupe carboxy estérifié, c'est de préférence un groupe $-COXR_{10}$ dans lequel X est -O- ou -S- et R_{10} est un alkyle en C_1-C_6 non substitué ou substitué par

30 $-N \begin{matrix} \nearrow R_a \\ \searrow R_b \end{matrix}$, où R_a et R_b sont comme défini ci-dessus; on préfère particulièrement qu'il soit un groupe $-COXR'_{10}$ dans lequel X est comme défini ci-dessus et R'_{10} est un groupe alkyle en C_1-C_4 non substitué ou substitué par un groupe $-N \begin{matrix} \nearrow R'_a \\ \searrow R'_b \end{matrix}$ dans lequel chacun de R'_a et R'_b
35 est indépendamment un hydrogène ou un alkyle en C_1-C_4 , ou R'_a et R'_b

pris ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont fixés forment un cycle pyrrolidine, pipéridine, morpholine, thiomorpholine ou pipérazine, où le cycle pipérazine peut être non substitué ou substitué par un alkyle en C_1-C_4 , un pyridyle ou un phényle.

5 Une signification particulièrement préférée de R_1 comme groupe carboxy estérifié est $-COO-(CH_2)_n-N$ $\begin{matrix} R''_a \\ \diagup \\ R''_b \end{matrix}$ où n est 2 ou 3,

10 chacun de R''_a et R''_b est indépendamment un alkyle en C_1-C_4 ou R''_a et R''_b pris ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont fixés forment un cycle pyrrolidine, morpholine ou pipéridine.

Les sels acceptables en pharmacie des composés de formule (I) comprennent ceux formés avec un acide minéral, par exemple l'acide chlorhydrique ou l'acide sulfurique ou avec un acide organique, par exemple l'acide citrique, tartrique, malique, maléique, 15 mandélique, fumarique ou méthane-sulfonique ou avec une base minérale, par exemple l'hydroxyde de sodium, de potassium, de calcium ou d'aluminium ou un carbonate ou bicarbonate de métal alcalin ou de métal alcalino-terreux ou avec une base organique, de façon 20 typique une amine organique, par exemple la lysine, la triéthylamine, la procaine, la dibenzylamine, la N-benzyl- β -phénéthylamine, la N,N'-dibenzyl-éthylènediamine, la déhydroabiétylamine, la N-éthylpipéridine, la diéthanolamine, la N-méthyl-glucamine ou le tris-hydroxyméthyl-aminométhane. Comme indiqué ci-dessus, la présente 25 invention comprend également dans son cadre les bioprécurseurs (appelés également prodrogues) convenant en pharmacie des composés de formule (I), c'est-à-dire des composés qui ont une formule différente de la formule (I) ci-dessus mais qui, néanmoins, après 30 administration à l'être humain, sont transformés directement ou indirectement in vivo en un composé de formule (I).

Les composés préférés de l'invention sont les composés de formule (I), dans laquelle :

R_1 représente a') un groupe carboxy estérifié de formule $-COXR'_{10}$ 10 dans laquelle X est -O- ou -S- et R'_{10} est un alkyle en C_1-C_4 non substitué ou substitué par un groupe $-N$ $\begin{matrix} R'_a \\ \diagup \\ R'_b \end{matrix}$ où chacun de 35

R'_a et R'_b est indépendamment un hydrogène ou un alkyle en C_1-C_4 ,
ou R'_a et R'_b , pris ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont
fixés, forment un cycle pyrrolidine, pipéridine, morpholine,
thiomorpholine, ou pipérazine, où le cycle pipérazine peut être non
5 substitué ou substitué par un alkyle en C_1-C_4 , un pyridyle ou un
phényle; ou b') un groupe $\begin{array}{c} R'_9 \\ | \\ -CON-A-N \\ \diagup \quad \diagdown \\ R'_a \quad R'_b \end{array}$, où R'_9 est un hydrogène

ou un alkyle en C_1-C_4 et A, R'_a et R'_b sont comme défini ci-dessus;
10 R_2 est un hydrogène ou un alkyle en C_1-C_4 ;
 R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 et R_8 sont chacun indépendamment un hydrogène,
un chlore, un brome, un alkyle en C_1-C_4 ou un alcoxy en C_1-C_4 ; et
leurs sels convenant en pharmacie.

Les composés particulièrement préférés de l'invention
15 sont les composés de formule (I) dans laquelle :

R_1 représente a") un groupe alcoxy en C_1-C_4 -carbonyle;

b") $-COO-(CH_2)_n-N \begin{array}{c} R''_a \\ \diagup \\ \diagdown \\ R''_b \end{array}$ où n est 2 ou 3, chacun de R''_a et R''_b est

20 indépendamment un alkyle en C_1-C_4 ou R''_a et R''_b , pris ensemble
avec l'atome d'azote auquel ils sont fixés, forment un cycle
pyrrolidine, morpholine ou pipéridine;

c") $-CON \begin{array}{c} R'_9 \\ | \\ -A'-N \\ \diagup \quad \diagdown \\ R''_a \quad R''_b \end{array}$ où R_9 est un hydrogène ou un alkyle en

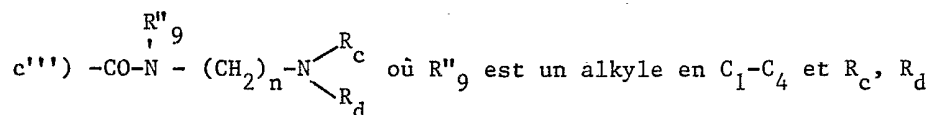
25 C_1-C_4 , A' est une chaîne alcénylène en C_2-C_4 et R''_a et R''_b sont
comme défini ci-dessus;

R_2 est un hydrogène;

chacun de R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 et R_8 est indépendamment un hydrogène,
30 un chlore, un alkyle en C_1-C_4 ou un alcoxy en C_1-C_4 ; et leurs sels
acceptables en pharmacie.

Les composés de l'invention que l'on préfère tout parti-
culièrement sont les composés de formule (I) dans laquelle R_1 est
a'') un alcoxy en C_1-C_4 -carbonyle;

35 b'') $-COO-(CH_2)_n-N \begin{array}{c} R_c \\ \diagup \\ \diagdown \\ R_d \end{array}$ où n est 2 ou 3 et chacun de R_c et R_d est
indépendamment un alkyle en C_1-C_4 ; ou



et n sont comme défini ci-dessus;

5 R_2 est un hydrogène;

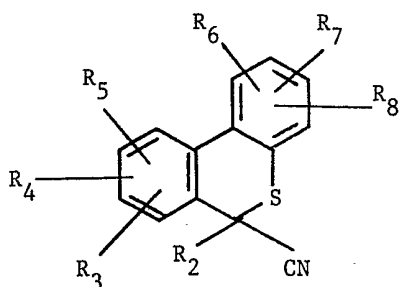
chacun de R_3, R_4, R_5, R_6, R_7 et R_8 est un hydrogène; et leurs sels acceptables en pharmacie.

Des exemples spécifiques des composés de l'invention sont les suivants :

- 10 acide 6H-dibenzo/b,d/thiopyranne-6-carboxylique;
6H-dibenzo/b,d/thiopyranne-6-carboxylate de 2-N,N-diméthyl-amino-éthyle;
6H-dibenzo/b,d/thiopyranne-6-carbothioate de S-(2-N,N-diméthyl-amino-éthyle);
- 15 6H-dibenzo/b,d/thiopyranne-6-carboxylate de 3-N,N-diméthyl-amino-propyle;
6H-dibenzo/b,d/thiopyranne-6-carboxylate de 2-N,N-diéthylamino-éthyle;
6H-dibenzo/b,d/thiopyranne-6-carboxylate de 2-morpholino-éthyle;
- 20 6H-dibenzo/b,d/thiopyranne-6-carboxylate de 2-(pyrrolidine-1-yl)éthyle;
6H-dibenzo/b,d/thiopyranne-6-N-(2-N,N-diméthylamino-éthyl)carboxamide;
6H-dibenzo/b,d/thiopyranne-6-N-méthyl-N-(2-N,N-diméthylamino-éthyl)-carboxamide;
6H-dibenzo/b,d/thiopyranne-6-N-(3-N,N-diméthylamino-propyl)carboxamide;
- 25 6-(4-méthyl-pipérazine-1-yl)carbonyl-6H-dibenzo/b,d/thiopyranne;
6-/4-(2-pyridyl)-pipérazine-1-yl/carbonyl-6H-dibenzo/b,d/thiopyranne;
et leurs sels acceptables en pharmacie.

Les composés de l'invention et leurs sels peuvent être préparés selon un procédé comprenant :

- 30 A) la réaction d'un composé de formule (II) :



(II)

dans laquelle $R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$ et R_8 sont comme défini ci-dessus, avec un alcool alkylique en C_1-C_6 ou un alkylthiol en C_1-C_6 , pour obtenir un composé de formule (I) dans laquelle R_1 est un alcoxy en C_1-C_6 -carbonyle ou un alkylthio en C_1-C_6 -carbonyle,

5 et

i) si on le désire, conversion d'un composé de formule (I) ainsi obtenu en un autre composé de formule (I) dans laquelle R_1 est un groupe carboxy libre, et

10 ii) si on le désire, conversion de l'acide carboxylique de formule (I) ainsi obtenu en un autre composé de formule (I) dans laquelle R_1 est comme défini dans la formule (I) sous b), c) ou d) mais n'est pas un alcoxy en C_1-C_6 -carbonyle ou un alkylthio en C_1-C_6 -carbonyle ; ou

15 B) l'hydrolyse d'un composé de formule (II) comme défini ci-dessus pour obtenir, selon les conditions réactionnelles, un composé de formule (I) dans laquelle R_1 est un groupe carbamoyle ou un groupe carboxy libre, et

20 iii) si on le désire, conversion du composé ainsi obtenu de formule (I) dans laquelle R_1 est un groupe carboxy libre en un autre composé de formule (I) dans laquelle R_1 est comme défini dans la formule (I) sous b), c) ou d);

et/ou, si on le désire, la conversion d'un composé de formule (I) en un autre composé de formule (I) et/ou, si on le désire, la conversion d'un composé de formule (I) en un sel acceptable en pharmacie
25 et/ou, si on le désire, la conversion d'un sel d'un composé de formule (I) en un composé libre, et/ou, si on le désire, la séparation d'un mélange d'isomères des composés de formule (I) en les isomères isolés.

La réaction d'un composé de formule (II) avec un alcool
30 alkylique en C_1-C_6 ou un alkylthiol en C_1-C_6 peut être effectuée de façon classique, par exemple en présence d'un catalyseur acide, de préférence un acide minéral tel qu' H_2SO_4 , HCl ou HBr, à une température comprise entre environ 30°C et la température de reflux.

L'hydrolyse d'un composé de formule (II) pour obtenir
35 un composé de formule (I), dans laquelle R_1 représente un carbamoyle,

peut être effectuée selon des procédés bien connus, par exemple par traitement avec H_2SO_4 à 85% à une température variant entre environ 50°C et environ 100°C ou par chauffage avec de l'eau en présence de poudre de cuivre comme catalyseur dans une atmosphère inerte à une

5 température variant entre environ 60°C et environ 100°C.

Egalement, l'hydrolyse d'un composé de formule (II) pour obtenir un composé de formule (I), dans laquelle R_1 représente un groupe carboxy libre, peut être effectuée selon des modes opératoires connus, par exemple par traitement avec un agent basique, de

10 préférence NaOH ou KOH aqueux, dans un solvant approprié, par exemple l'eau, le dioxanne, des alcools aliphatiques inférieurs, par exemple des alcools alkyls en C_1-C_4 , ou leurs mélanges, à une température d'environ 30°C à la température de reflux, suivi d'une acidification.

15 Les stades facultatifs i), ii) et iii) décrits ci-dessus peuvent être effectués selon des modes opératoires connus.

Par exemple, le stade facultatif relatif à la conversion d'un composé de formule (I), dans laquelle R_1 est un alcoxy en C_1-C_6 -carbonyle ou un alkylthio en C_1-C_6 -carbonyle obtenu selon le

20 procédé A), en un autre composé de formule (I) où R_1 est un groupe carboxy libre, peut être une hydrolyse basique effectuée par emploi par exemple d'hydroxyde de sodium ou de potassium dans un solvant, tel que par exemple l'eau ou un alcool aliphatique inférieur, en opérant à une température comprise entre la température ordinaire

25 et environ 150°C, puis en acidifiant; ou une hydrolyse acide par exemple dans un solvant tel que l'eau ou des mélanges d'alcool aliphatique ou de dioxanne avec l'eau, en opérant à une température comprise entre la température ordinaire et la température de reflux; la même réaction peut également être effectuée par exemple

30 par traitement avec un halogénure de lithium, de préférence le bromure de lithium, dans un solvant approprié par exemple le diméthylsulfoxyde, l'hexaméthylphosphorotriamide ou le diméthylformamide, de préférence dans le diméthylformamide, à une température supérieure à 50°C.

35 Le stade facultatif relatif à la conversion d'un acide

carboxylique de formule (I) en un autre composé de formule (I), où R_1 représente un groupe carboxy estérifié peut être effectué selon des procédés bien connus, par exemple ledit acide carboxylique peut être transformé en un composé de formule (I) où R_1 est le

5 groupe $-COXR_{10}$ où R_{10} et X sont comme défini ci-dessus, par réaction du sel de métal alcalin de l'acide avec un halogénure d'alkyle dans un solvant inerte, tel que par exemple l'acétone, le dioxanne, le diméthylformamide ou l'hexaméthylphosphorotriamide, à une température comprise entre environ 0°C et environ 100°C, ou par réaction de

10 l'acide avec un composé de formule $R_{10}-XH$ où R_{10} et X sont comme défini ci-dessus en présence d'un catalyseur acide approprié par exemple HCl.

Sinon la même estérification peut être effectuée

- a) par conversion de l'acide carboxylique en le dérivé halogénocarbonylé correspondant, de préférence le dérivé chlorocarbonylé, par
- 15 exemple par réaction avec l'halogénure d'acide désiré tel que le chlorure d'oxalyle, le chlorure de thionyle, PCl_3 , PCl_5 ou $POCl_3$, soit en l'absence d'un solvant soit dans un solvant organique inerte comme le benzène, le toluène, le xylène, le dioxanne, le
- 20 dichloroéthane, le chlorure de méthylène ou le tétrahydrofuranne à une température de préférence comprise entre environ 0°C et environ 120°C; puis
- b) réaction du dérivé halogénocarbonylé obtenu avec le composé approprié de formule $R_{10}-XH$, où R_{10} et X sont définis ci-dessus,
- 25 dans un solvant qui peut être le même alcool ou dans un solvant inerte par exemple le benzène, le toluène, le xylène, le dioxanne, le dichloroéthane, le chlorure de méthylène ou le tétrahydrofuranne, à une température, de préférence comprise entre environ 0°C et environ 60°C, si on le désire en présence d'une base comme la
- 30 triéthylamine.

Le stade facultatif concernant la conversion d'un acide carboxylique de formule (I) en un autre composé de formule (I), où R_1 représente un groupe $-CONR_aR_b$ ou $-CON(R_g)-A-NR_aR_b$, où R_a , R_b , R_g et A sont comme défini ci-dessus, peut être effectué également

35 selon des procédés bien connus, par exemple par réaction d'un

dérivé réactif d'un tel acide carboxylique tel qu'un halogénure d'acide, de préférence le chlorure, ou un anhydride mixte, avec une amine de formule HNR_aR_b ou $\text{HN(R}_g\text{)}-\text{A}-\text{NR}_a\text{R}_b$, où A, R_a et R_b sont respectivement comme défini ci-dessus.

5 La réaction peut être effectuée dans un solvant organique, tel que le dioxanne, le tétrahydrofuranne, le dichlorométhane, le chloroforme ou le benzène, à une température comprise entre environ 0°C et environ 100°C, si on le désire en présence d'un agent basique approprié, par exemple la triéthylamine.

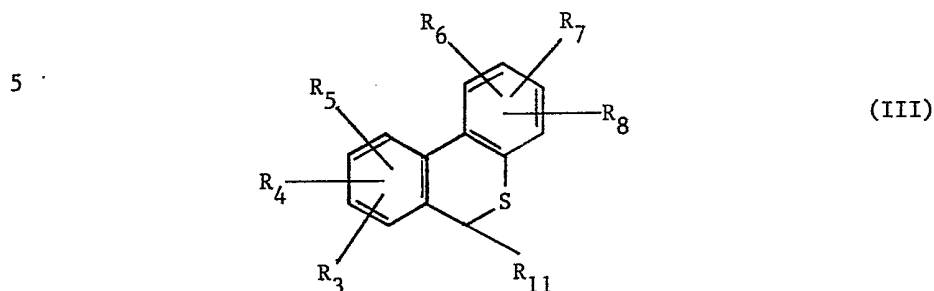
10 Un composé de formule (I) peut être transformé en un autre composé de formule (I) selon des procédés connus; par exemple un composé de formule (I) dans laquelle un ou plusieurs de R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 et R_8 sont un hydrogène peut être transformé en le composé correspondant de formule (I) où un ou plusieurs de R_3 , R_4 , R_5 , R_6
 15 R_7 et R_8 sont un halogène par halogénéation. En particulier par exemple un composé de formule (I), dans laquelle un ou plusieurs de R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 et R_8 sont un hydrogène, peut être transformé en un composé de formule (I) dans laquelle un ou plusieurs de R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 et R_8 sont un chlore par réaction avec un agent
 20 de chloration approprié, par exemple avec SO_2Cl_2 , dans un solvant organique, par exemple CH_2Cl_2 ou CHCl_3 , ou selon d'autres procédés bien connus, par exemple ceux décrits dans J.O.C. 1970, 35, 719 ou Synthesis 1979, 417.

Des exemples de la conversion facultative d'un composé
 25 de formule (I) en un autre composé de formule (I) sont également ceux décrits ci-dessus comme stades facultatifs i), ii) et iii).

Egalement la salification éventuelle d'un composé de formule (I) ainsi que la conversion d'un sel en les composés libres et la séparation d'un mélange d'isomères en les isomères isolés
 30 peuvent être effectuées selon des procédés classiques.

Par exemple, la séparation d'isomères optiques peut être effectuée par salification avec une base ou un acide optiquement actif, puis cristallisation fractionnée des sels diastéréoisomères suivie d'une récupération des acides isomères optiquement actifs
 35 ou respectivement des bases.

Les composés de formule (II) dans laquelle R_2 est un hydrogène peuvent être préparés par exemple par réaction d'un composé de formule (III) :



5 dans laquelle :

R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 et R_8 sont comme défini ci-dessus et R_{11} est un atome d'halogène ou un groupe hydroxy, avec un cyanure de métal alcalin ou avec un cyanure de tri(alkyl en C_1-C_6)silyle, de préférence le cyanure de triméthylsilyle.

10 La réaction d'un composé de formule (III) dans laquelle R_{11} est un halogène avec un cyanure de métal alcalin peut être effectuée dans un solvant organique approprié, par exemple le diméthylformamide, le diméthylacétamide, le dioxanne, ou de préférence dans un solvant aqueux, par exemple un mélange de diméthyl-

15 formamide ou de diméthylacétamide et d'eau, à des températures comprises entre environ 0°C et la température de reflux du solvant, de préférence à la température ordinaire.

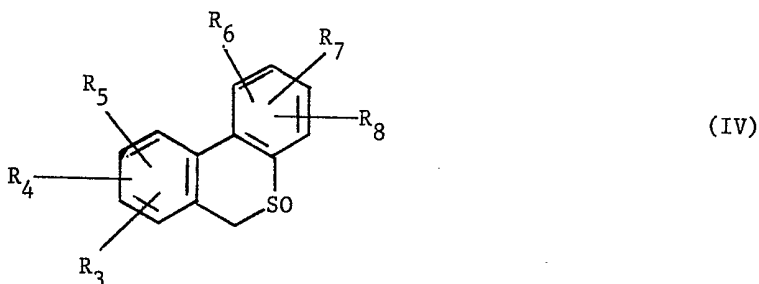
La réaction d'un composé de formule (III) dans laquelle R_{11} est un hydroxy avec un cyanure de tri(alkyl en C_1-C_6)silyle

20 peut être effectuée, par exemple, dans un solvant inerte, tel que le benzène ou le toluène, en présence d'un catalyseur approprié, par exemple ZnI_2 , à une température comprise entre environ 0°C et environ 50°C . Les composés de formule (II) où R_2 est un alkyle en C_1-C_6 peuvent être préparés, par exemple, par réaction d'un composé

25 de formule (II) où R_2 est un hydrogène avec un halogénure d'alkyle en C_1-C_6 , de préférence un iodure, en présence de NaH ou d'une base forte semblable dans un solvant anhydre approprié, tel que le diméthylformamide, le dioxanne, le toluène, le diméthylsulfoxyde, à une température comprise entre environ la température ordinaire

30 et environ 100°C .

Les composés de formule (III) dans laquelle R_{11} est un hydroxy peuvent être préparés par exemple par réaction d'un composé de formule (IV) :



10 dans laquelle R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 et R_8 sont comme défini ci-dessus, avec l'anhydride trifluoroacétique en présence de 2,6-lutidine dans un solvant inerte, tel que l'acétonitrile, à une température d'environ 0°C puis hydrolyse du dérivé de type trifluoroacétoxy ainsi obtenu par traitement avec du bicarbonate de sodium aqueux à la

15 température ordinaire.

On peut obtenir un composé de formule (III) dans laquelle R_{11} est un halogène à partir d'un composé de formule (III) dans laquelle R_{11} est un hydroxy par traitement avec un agent d'halogéné-
 20 tion approprié, par exemple par traitement avec SOCl_2 ou PBr_3 à des températures comprises entre 0 et 60°C, de préférence à la température ordinaire.

Le composé de formule (IV) peut être obtenu selon des procédés de synthèse bien connus dans l'art.

25 Lorsque dans les nouveaux composés de l'invention et dans leurs intermédiaires il existe des groupes qu'il est nécessaire de protéger avant de les soumettre aux réactions illustrées ci-dessus, ils peuvent être protégés avant que les réactions s'effectuent, puis déprotégés selon des procédés bien connus en chimie organique.

Les composés de l'invention possèdent une activité
 30 d'immunomodulation et en particulier une activité antivirale.

Leur activité d'immunomodulation peut, par exemple, être établie par leur capacité de modifier la production d'anticorps provoquée chez la souris par une dose sous-optimale d'hématies de mouton (HM) injectées par voie intrapéritonéale (i.p.).

On injecte par voie i.p. à des groupes de 10 souris CD-1 femelles 2×10^6 HM comme antigène. On administre les composés étudiés par voie i.p. à deux niveaux de dose : 50 et 5 mg/kg de poids corporel, 2 heures avant l'administration de l'antigène. Un groupe témoin de souris reçoit des HM et du soluté salé au lieu des composés. Six jours plus tard on tue les souris et on titre leurs anticorps contre les HM dans leur sérum, selon Williams C.A. : Methods in Immunology and Immunochemistry, C.A. Williams et M.W. Chase, Eds. Academic Press, New York, Vol. 11, page 152, 1977.

10 L'activité antivirale des composés de l'invention a, par exemple, été évaluée contre la grippe chez la souris.

On infecte par voie intranasale des groupes de souris CD-1 avec la souche APR 8 du virus grippal. On administre les composés étudiés par diverses voies, par exemple intrapéritonéale, 15 sous-cutanée ou orale.

L'effet des composés étudiés contre le virus grippal a été évalué à partir du nombre des lésions pulmonaires chez les animaux traités par le médicament et dans le groupe témoin.

Comme exemple préféré de composé ayant une activité 20 immunomodulatrice et antivirale, on peut mentionner le suivant : 6H-dibenzo/b,d/thiopyranne-6-carboxylate de 2-N,N-diméthyl-amino-éthyle (code interne FCE 23101).

Le composé FCE 23101 s'est révélé actif par exemple pour accroître la production d'anticorps hémolytiques et dans la protec- 25 tion des souris contre l'infection virale provoquée par le virus grippal APR 8.

De façon surprenante, le composé FCE 23101 s'est révélé plus actif que le composé chimiquement apparenté de l'art antérieur, le 6H-dibenzo/b,d/pyranne-6-carboxylate de 2-N,N-diméthylamino-éthyle (code interne FCE 20696) que le brevet des Etats-Unis d'Amérique 30 n° 4 463 001 révèle par exemple être un agent antiviral. En fait, le composé FCE 23101, par exemple après administration orale, assure de façon inattendue la même activité d'inhibition de l'infection virale provoquée par le virus grippal APR 8 chez la souris à une 35 posologie qui est environ le cinquième de celle nécessaire

lorsqu'on administre le composé FCE 20696 par la même voie.

En raison de leur indice thérapeutique élevé, les composés de l'invention peuvent être utilisés sans danger en médecine.

Par exemple, la toxicité aiguë (DL_{50}) approximative du composé FCE 23101 chez la souris, déterminée par administration unique de doses croissantes et mesurée le septième jour après le jour du traitement, est per os supérieure à 400 mg/kg.

Des valeurs analogues de la toxicité ont été observées pour les autres composés de l'invention.

Les composés de formule (I) sont utiles dans le traitement des réactions de greffe, par exemple des greffes de reins, de coeur, de moëlle osseuse, de peau et de glandes endocrines.

D'autres domaines de la pathologie dans lesquels les propriétés immunomodulatrices de ces composés ont un intérêt thérapeutique sont : le traitement des maladies néoplasiques, des infections aiguës et chroniques d'origine bactérienne et virale, et des maladies caractérisées par un déséquilibre immunologique, telles que les déficits immunitaires primaires ou acquis et les troubles auto-immuns. Cette dernière catégorie comprend la polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux disséminé, la glomérulonéphrite, la vascularite, et les troubles de la crase sanguine. Le régime thérapeutique pour les différents syndromes cliniques doit être adapté au type de pathologie.

Dans la transplantation et les maladies infectieuses, le temps d'apparition et l'évolution clinique sont en règle connus; en revanche l'apparition des troubles immunologiques est inconnue et l'évolution clinique est généralement longue et complexe. Donc, la dose thérapeutique doit être déterminée pour chaque cas clinique particulier en tenant compte aussi du fait qu'elle dépend également de la voie d'administration.

On emploie en général la voie orale pour tous les états nécessitant de tels composés. On préfère la voie parentérale, par exemple l'injection ou la perfusion intraveineuse, pour la prévention du rejet et le traitement des infections aiguës.

Pour les traitements d'entretien, on préfère la voie orale

ou parentérale, par exemple la voie intramusculaire ou sous-cutanée. A cet effet, les composés de l'invention peuvent être administrés par voie orale à des doses comprises par exemple entre environ 0,5 et environ 10 mg/kg de poids corporel par jour.

5 Des doses des composés actifs comprises par exemple entre environ 0,2 et environ 5 mg/kg de poids corporel peuvent être utilisées pour l'administration parentérale. Bien entendu, ces posologies peuvent être ajustées pour assurer la réponse thérapeutique optimale.

10 L'invention comprend une composition pharmaceutique contenant un composé de l'invention en association avec un excipient convenant en pharmacie (qui peut être un support ou un diluant).

Les compositions pharmaceutiques de l'invention sont généralement préparées selon des procédés classiques et sont administrées sous une forme pharmaceutique appropriée, par exemple les formes
15 orales solides peuvent contenir avec le composé actif des diluants, par exemple le lactose, le dextrose, le saccharose, la cellulose, l'amidon de maïs et l'amidon de pomme de terre; des lubrifiants, par exemple la silice, le talc, l'acide stéarique, le stéarate de magnésium ou de calcium et/ou des polyéthylèneglycols; des agents liants, tels que des amidons, la gomme arabique, la gélatine, la méthyl-
20 cellulose, la carboxyméthylcellulose, la polyvinylpyrrolidone; des agents de désintégration, par exemple un amidon, l'acide alginique, des alginates, un glycolate d'amidon sodique; des mélanges effervescents; des colorants; des édulcorants; des agents mouillants, par
25 exemple la lécithine, les polysorbates, les laurylsulfates; et en général les substances non toxiques et pharmacologiquement inertes utilisées dans les compositions pharmaceutiques. Ces préparations pharmaceutiques peuvent être fabriquées de façon connue, par exemple par mélange, granulation, façonnage en comprimés, dragéification,
30 ou revêtement avec une pellicule. Les dispersions liquides pour l'administration orale peuvent être, par exemple, des sirops, des émulsions et des suspensions.

Les sirops peuvent contenir un support, par exemple le saccharose ou le saccharose associé à la glycérine et/ou le mannitol
35 et/ou le sorbitol; en particulier, un sirop administré à des malades

diabétiques peut contenir comme support uniquement des produits non métabolisables en glucose ou métabolisables en une très petite quantité de glucose, tel que le sorbitol.

5 Les suspensions et les émulsions peuvent contenir comme support, par exemple, une gomme naturelle, la gélose, l'alginate de sodium, la pectine, la méthylcellulose, la carboxyméthylcellulose ou l'alcool polyvinylique.

10 Les suspensions ou solutions pour les injections intramusculaires peuvent contenir avec le composé actif un support convenant en pharmacie, par exemple de l'eau, de l'huile d'olive, de l'oléate d'éthyle, des glycols comme le propylèneglycol, stériles et, si on le désire, une quantité appropriée de chlorhydrate de lidocaïne.

15 Les solutions pour les injections ou les perfusions intraveineuses peuvent contenir comme support, par exemple de l'eau stérile, ou de préférence peuvent être sous forme de solutions salées isotoniques aqueuses stériles.

20 Les suppositoires peuvent contenir avec le composé actif un support convenant en pharmacie, par exemple du beurre de cacao, du polyéthylèneglycol, un tensio-actif de type polyoxyéthylène-sorbitan-ester d'acide gras ou une lécithine.

Les exemples suivants illustrent l'invention, sans la limiter.

EXEMPLE 1

25 A une solution agitée de 2,4 g (0,011 mole) de 2-benzylthio-aniline dans 70 ml de CH_2Cl_2 , on ajoute lentement à 0°C une solution à 85% d'acide m-chloroperoxybenzoïque (2,4 g, 0,012 mole) dans 50 ml de CH_2Cl_2 . Après 2 heures, on laisse le mélange se réchauffer à la température ordinaire et on lave avec une solution
30 de thiosulfate de sodium et une solution de carbonate de sodium à 10% puis on sèche et on concentre sous pression réduite. On traite le résidu avec du n-pentane; on filtre le benzyl-(2-aminophényl)-sulfoxyde sous forme d'un solide blanc : (2,1 g; rendement 80%); p.f. 90-94°C.

35 En opérant de façon analogue, on obtient les composés suivants :

benzyl-(2-amino-4-chlorophényl)-sulfoxyde;
benzyl-(2-amino-3,4-diméthoxyphényl)-sulfoxyde et
benzyl-(2-amino-4-méthyl-phényl)-sulfoxyde.

EXEMPLE 2

5 A une suspension agitée de 1,9 g (0,008 mole) de benzyl-(2-aminophényl)-sulfoxyde dans 30 ml d' H_2SO_4 à 11%, on ajoute une solution de 0,78 g (0,011 mole) de nitrite de sodium dans 20 ml d'eau à environ 0°C. Après 1 heure à 0°C, on ajoute rapidement à la solution jaune une solution de nitrate cuivrique trihydraté
10 (34,2 g; 0,140 mole) dans 75 ml d'eau et 1,33 g (0,009 mole) d'oxyde cuivreux. On laisse la solution se réchauffer à la température ordinaire et on agite pendant encore 5 heures. On filtre le solide et on traite avec de l'acétate d'éthyle chaud. On sèche la solution sur sulfate de sodium, on concentre et on cristallise le
15 résidu dans un mélange 1/4 d'acétate d'éthyle/pentane pour obtenir le 6H-dibenzo/b,d/thiopyranne-5-oxyde (1,25 g; rendement 71%); p.f. 97-100°C.

En opérant de façon analogue, on obtient les composés suivants :

20 1,2-diméthoxy-6H-dibenzo/b,d/thiopyranne-5-oxyde;
2-chloro-6H-dibenzo/b,d/thiopyranne-5-oxyde; et
2-méthyl-6H-dibenzo/b,d/thiopyranne-5-oxyde.

EXEMPLE 3

A une solution agitée de 2 g (0,0093 mole) de 6H-dibenzo-
25 /b,d/thiopyranne-5-oxyde, 4 ml (0,034 mole) de 2,6-lutidine et 40 ml d'acétonitrile, on ajoute une solution de 3,2 ml (0,022 mole) d'anhydride trifluoroacétique dans 10 ml d'acétonitrile à 0°C. Après 2 heures, on ajoute rapidement à 0°C une solution de 1 g de NaHCO_3 dans 25 ml d'eau puis on laisse le mélange se réchauffer à
30 la température ordinaire. Après 2 heures, on verse le mélange dans 200 ml d'eau et on extrait avec de l'éther diéthylique. On sèche les extraits, on concentre et on sépare sur une colonne chromatographique de gel de silice (en employant comme éluant un mélange 1/4 d'acétate d'éthyle/cyclohexane) pour obtenir le 6H-dibenzo/b,d-
35 thiopyranne-6-ol; (1,2 g; rendement 60%) p.f. 83-86°C.

En opérant de façon analogue on obtient les composés suivants :

- 1,2-diméthoxy-6H-dibenzo/b,d/thiopyranne-6-ol;
2-chloro-6H-dibenzo/b,d/thiopyranne-6-ol; et
5 2-méthyl-6H-dibenzo/b,d/thiopyranne-6-ol.

EXEMPLE 4

- On dissout 2,6 g (12mmoles) de 6H-dibenzo/b,d/thiopyranne-6-ol dans 50 ml de benzène anhydre. On ajoute à la solution 4,5 ml (36 mmoles) de cyanure de triméthylsilyle et une quantité catalytique de ZnI_2 puis on agite le mélange réactionnel pendant 20 heures
10 à la température ordinaire. On lave la solution avec du NaOH 1 N, on sèche et on évapore. On cristallise le résidu dans l'éther diéthylique pour obtenir le 6-cyano-6H-dibenzo/b,d/thiopyranne sous forme d'un solide blanc (2,3 g; 10 mmoles); p.f. 114-116°C.

- 15 En opérant de façon analogue on obtient les composés suivants :

6-cyano-1,2-diméthoxy-6H-dibenzo/b,d/thiopyranne;
2-méthyl-6-cyano-6H-dibenzo/b,d/thiopyranne; et
2-chloro-6-cyano-6H-dibenzo/b,d/thiopyranne.

20 EXEMPLE 5

- A une solution agitée de 4,5 g (0,02 mole) de 6-cyano-6H-dibenzo/b,d/thiopyranne et 28,4 g (0,2 mole) de CH_3I dans 100 ml de diméthylformamide, on ajoute du NaH à 50% (1,5 g; 0,03 mole) par petites portions. Après 16 heures à la température ordinaire, on
25 verse le mélange dans de l'eau et on extrait avec de l'éther diéthylique. On lave la phase organique à l'eau et on sèche sur Na_2SO_4 . On évapore le solvant pour obtenir le 6-cyano-6-méthyl-6H-dibenzo/b,d/thiopyranne (3,58 g; 0,015 mole; rendement 75%).

EXEMPLE 6

- 30 On dissout 2,5 g (0,11 mole) de 6-cyano-6H-dibenzo/b,d/thiopyranne dans 46 ml de KOH méthanolique 1 M et on porte la solution à reflux pendant 16 heures. Après évaporation du solvant, on dissout le résidu dans de l'eau et on lave la solution avec de l'éther diéthylique. On acidifie ensuite la solution aqueuse avec
35 de l'HCl à 23% et on extrait avec de l'acétate d'éthyle. On obtient l'acide 6H-dibenzo/b,d/thiopyranne-6-carboxylique par élimination

du solvant (1,8 g; 66%); p.f. 156-159°C.

En opérant de façon analogue on obtient les composés suivants :

- acide 6-méthyl-6H-dibenzo/b,d/thiopyranne-6-carboxylique;
 acide 1,2-diméthoxy-6H-dibenzo/b,d/thiopyranne-6-carboxylique;
 5 acide 2-chloro-6H-dibenzo/b,d/thiopyranne-6-carboxylique; et
 acide 2-méthyl-6H-dibenzo/b,d/thiopyranne-6-carboxylique.

EXEMPLE 7

- On chauffe 4 g (0,018 mole) de 6-cyano-6H-dibenzo/b,d/thiopyranne dans 30 ml d'H₂SO₄ à 85% à 80°C pendant 3 heures. On
 10 refroidit la solution et on verse dans 300 g de glace pilée. On
 sépare par filtration le 6H-dibenzo/b,d/thiopyranne-6-carboxamide
 précipité (3,3 g; rendement 76%).

En opérant de façon analogue on obtient les composés suivants :

- 15 2-chloro-6H-dibenzo/b,d/thiopyranne-6-carboxamide;
 6-méthyl-6H-dibenzo/b,d/thiopyranne-6-carboxamide;
 2-méthyl-6H-dibenzo/b,d/thiopyranne-6-carboxamide; et
 1,2-diméthoxy-6H-dibenzo/b,d/thiopyranne-6-carboxamide.

EXEMPLE 8

- 20 On ajoute 3,3 g (0,015 mole) de 6-cyano-6H-dibenzo/b,d/thiopyranne à une solution de 1 ml d'H₂SO₄ à 85% et 1,5 ml de
 méthanol. Après chauffage à la température de reflux pendant 6 heures,
 on verse la solution dans 50 ml d'eau et on extrait par le chloro-
 forme. On lave les extraits à l'eau, on sèche sur sulfate de sodium
 25 et on concentre. On traite le 6H-dibenzo/b,d/thiopyranne-6-carbo-
 xylate de méthyle obtenu avec du n-pentane et on filtre (2,6 g;
 rendement 67%); p.f. 36-46°C.

De façon analogue en utilisant un alcool alkylique appro-
 prié, on obtient les composés suivants :

- 30 6-méthyl-6H-dibenzo/b,d/thiopyranne-6-carboxylate d'éthyle;
 6H-dibenzo/b,d/thiopyranne-6-carboxylate d'éthyle;
 2-chloro-6H-dibenzo/b,d/thiopyranne-6-carboxylate d'éthyle; et
 2-méthyl-6H-dibenzo/b,d/thiopyranne-6-carboxylate d'éthyle.

EXEMPLE 9

On met en suspension 4,8 g (0,02 mole) d'acide 6-dibenzo-
 /b,d/thiopyranne-6-carboxylique dans 50 ml de chlorure de thionyle
 et on maintient à la température ordinaire pendant une nuit. On
 5 évapore la solution sous vide. On dissout le résidu brut dans 100 ml
 de dichlorométhane anhydre et on ajoute la solution obtenue goutte à
 goutte à 0-5°C à une solution de 4,4 ml (0,05 mole) de morpholine
 dans 100 ml de dichlorométhane. Après 1 heure, on lave la solution à
 1'eau, on sèche sur sulfate de sodium et on concentre. On cristallise
 10 le 6-morpholinocarbonyl-6H-dibenzo/b,d/thiopyranne obtenu dans
 l'éthanol (5,7 g; rendement 92%).

En opérant de façon analogue et en utilisant l'amine
 appropriée, on obtient les composés suivants :

- 6H-dibenzo/b,d/thiopyranne-6-N-méthyl-carboxamide
 15 6-(pyrrolidine-1-yl)carbonyl-6H-dibenzo/b,d/thiopyranne;
 6-(4-méthyl-pipérazine-1-yl)carbonyl-6H-dibenzo/b,d/thiopyranne, et
 6-/4-(2-pyridyl)-pipérazine-1-yl/-carbonyl-6H-dibenzo/b,d/thiopyranne.

EXEMPLE 10

- On met en suspension 3,4 g (0,014 mole) d'acide 6H-dibenzo-
 20 /b,d/thiopyranne-6-carboxylique dans 30 ml de chlorure de thionyle
 et, après 20 heures à la température ordinaire, on évapore la solution
 sous vide. On dissout le résidu brut dans 80 ml de benzène et on
 ajoute la solution obtenue goutte à goutte à la température ordinaire
 à une solution de 42 ml (0,042 mole) de 2-diméthylaminoéthanol dans
 25 80 ml de benzène. Après une demi-heure, on lave la solution à l'eau et
 on sèche sur sulfate de sodium et on concentre à sec. On obtient le
 6H-dibenzo/b,d/thiopyranne-6-carboxylate de 2-diméthylaminoéthyle
 sous forme d'une huile (3,0 g; rendement 70%); RMN (CDCl₃) δ ppm:
 2,12 (s) (6H, CH₃), 2,37 (t) (2H, -CH₂NMe₂), 4,07 (t) (2H, COOCH₂),
 30 4,59 (s) (1H, proton C-6), 7,1-7,5 (m) (6H; protons phényles)
 C-2, C-3, C-4, C-7, C-8 et C-9), 7,78 (m) (2H; protons phényles
 C-1 et C-10).

En opérant de façon analogue, on obtient les composés
 suivants :

- 35 6H-dibenzo/b,d/thiopyranne-6-carboxylate de 3-diméthylamino-propyle;

- 6H-dibenzo/b,d/thiopyranne-6-carboxylate de 2-diéthylamino-éthyle;
 6H-dibenzo/b,d/thiopyranne-6-carboxylate de 2-morpholino-éthyle;
 6H-dibenzo/b,d/thiopyranne-6-carboxylate de 2-(pyrrolidine-1-yl)-éthyle;
 5 6H-dibenzo/b,d/thiopyranne-6-carboxylate de 2-(4-méthyl-pipérazine-1-yl)-éthyle;
 6H-dibenzo/b,d/thiopyranne-6-carbothioate de S-(2-diméthylamino-éthyle);
 6-méthyl-6H-dibenzo/b,d/thiopyranne-6-carboxylate de 2-diméthylamino-éthyle;
 10 1,2-diméthoxy-6H-dibenzo/b,d/thiopyranne-6-carboxylate de 2-diméthylamino-éthyle;
 2-chloro-6H-dibenzo/b,d/thiopyranne-6-carboxylate de 2-diméthylamino-éthyle;
 15 2-méthyl-6H-dibenzo/b,d/thiopyranne-6-carboxylate de 2-diméthylamino-éthyle;
 6-méthyl-6H-dibenzo/b,d/thiopyranne-6-carboxylate de 2-diéthylamino-éthyle;
 1,2-diméthoxy-6H-dibenzo/b,d/thiopyranne-6-carboxylate de 2-diéthylamino-éthyle;
 20 2-chloro-6H-dibenzo/b,d/thiopyranne-6-carboxylate de 2-diéthylamino-éthyle; et
 2-méthyl-6H-dibenzo/b,d/thiopyranne-6-carboxylate de 2-diéthylamino-éthyle.
- 25 EXEMPLE 11

On met en suspension 1,7 g (0,007 mole) d'acide 6H-dibenzo/b,d/thiopyranne-6-carboxylique dans 17 ml de chlorure de thionyle et on maintient à la température ordinaire pendant 20 heures. On évapore la solution sous vide. On dissout le résidu brut dans 30 ml de benzène et on ajoute la solution obtenue goutte à goutte à la température ordinaire à une solution de 2,7 ml (0,021 mole) de N,N,N'-triméthyléthylidène-diamine dans 30 ml de benzène. Après une demi-heure, on lave soigneusement la solution à l'eau, on sèche sur sulfate de sodium et on évapore à sec pour obtenir le

35 6H-dibenzo/b,d/thiopyranne-6-N-(2-diméthylaminoéthyl)-N-méthyl-l-carboxamide (1,5 g; rendement 65%), huile.

De façon analogue, on obtient les composés suivants :

6H-dibenzo/b,d/thiopyranne-6-N-(2-diméthylaminoéthyl)-carboxamide; et
6H-dibenzo/b,d/thiopyranne-6-N-(3-diméthylaminopropyl)-carboxamide.

EXEMPLE 12

5 A 5 ml d'une solution éthanolique de 1,56 g (0,005 mole)
de 6H-dibenzo/b,d/thiopyranne-6-carboxylate de 2-diméthylamino-
éthyle, on ajoute 5 ml d'HCl éthanolique 1 M et 150 ml d'éther
diéthylique.

On filtre le précipité pour obtenir le chlorhydrate du
6H-dibenzo/b,d/thiopyranne-6-carboxylate de 2-diméthylamino-éthyle
10 (1,65 g; rendement 94%) p.f. 143-153°C décomposition.

De façon analogue, on obtient les composés suivants :

chlorhydrate du 6H-dibenzo/b,d/thiopyranne-6-carboxylate de
2-diéthylamino-éthyle;

15 chlorhydrate du 6H-dibenzo/b,d/thiopyranne-6-carboxylate de
3-diméthylamino-propyle;

chlorhydrate du 6H-dibenzo/b,d/thiopyranne-6-carbothioate de
S-(2-diméthylamino-éthyle);

chlorhydrate du 6H-dibenzo/b,d/thiopyranne-6-carboxylate de
2-morpholino-éthyle;

20 chlorhydrate du 6H-dibenzo/b,d/thiopyranne-6-carboxylate de
2-(pyrrolidine-1-yl)-éthyle;

chlorhydrate du 6H-dibenzo/b,d/thiopyranne-6-carboxylate de
2-(4-méthylpipérazine-1-yl)-éthyle;

chlorhydrate du 6-méthyl-6H-dibenzo/b,d/thiopyranne-6-carboxylate de
25 2-diméthylamino-éthyle;

chlorhydrate du 1,2-diméthoxy-6H-dibenzo/b,d/thiopyranne-6-
carboxylate de 2-diméthylamino-éthyle;

chlorhydrate du 2-chloro-6H-dibenzo/b,d/thiopyranne-6-carboxylate
de 2-diméthylamino-éthyle;

30 chlorhydrate du 2-méthyl-6H-dibenzo/b,d/thiopyranne-6-carboxylate
de diméthylamino-éthyle;

chlorhydrate du 6-méthyl-6H-dibenzo/b,d/thiopyranne-6-carboxylate
de 2-diéthylamino-éthyle;

chlorhydrate du 1,2-diméthoxy-6H-dibenzo/b,d/thiopyranne-6-
35 carboxylate de 2-diéthylamino-éthyle;

chlorhydrate du 2-chloro-6H-dibenzo/b,d/thiopyranne-6-carboxylate de 2-diéthylamino-éthyle; et
chlorhydrate du 2-méthyl-6H-dibenzo/b,d/thiopyranne-6-carboxylate de 2-diéthylamino-éthyle.

5 EXEMPLE 13

On dissout 1,9 g (0,008 mole) d'acide 6H-dibenzo/b,d/thiopyranne-6-carboxylique dans 16 ml de NaOH éthanolique 0,5 N. On dilue la solution avec de l'acétone. On filtre le 6H-dibenzo/b,d/thiopyranne-6-carboxylate de sodium obtenu (1,9 g; rendement 90%);
10 p.f. 240°C décomposition.

De façon analogue, on obtient les composés suivants :
6-méthyl-6H-dibenzo/b,d/thiopyranne-6-carboxylate de sodium;
1,2-diméthoxy-6H-dibenzo/b,d/thiopyranne-6-carboxylate de sodium;
2-chloro-6H-dibenzo/b,d/thiopyranne-6-carboxylate de sodium; et
15 2-méthyl-6H-dibenzo/b,d/thiopyranne-6-carboxylate de sodium.

EXEMPLE 14

On dissout 4,1 g (0,016 mole) de 6H-dibenzo/b,d/thiopyranne-6-carboxylate de méthyle dans 50 ml de KOH méthanolique N/5 et on chauffe la solution à reflux pendant 4 heures.

20 On refroidit la solution et on la verse dans de l'HCl dilué et on extrait par le chloroforme. On sèche les extraits sur Na₂SO₄ et on concentre. On solidifie le résidu dans le n-pentane pour obtenir l'acide 6H-dibenzo/b,d/thiopyranne-6-carboxylique (3 g; rendement 77%); p.f. 156-159°C;

25 EXEMPLE 15

A une solution de 1,16 g de 6H-dibenzo/b,d/thiopyranne-6-/N-(2-diméthylaminoéthyl)-N-méthyl/-carboxamide dans 25 ml d'éther isopropylique, on ajoute la quantité stoechiométrique d'HCl gazeux en solution dans l'éther isopropylique (50 ml).
30 On filtre le précipité et on lave avec de l'éther isopropylique pour obtenir 1,10 g (78%) de chlorhydrate de 6H-dibenzo/b,d/thiopyranne-6-/N-(2-diméthylaminoéthyl)-N-méthyl/-carboxamide, p.f. 160°C décomposition.

De façon analogue, on obtient les composés suivants :
35 chlorhydrate du 6H-dibenzo/b,d/thiopyranne-6-N-(2-diméthylamino-éthyl)-carboxamide; et

chlorhydrate du 6H-dibenzo/b,d/thiopyranne-6-N-(3-diméthylamino-propyle)-carboxamide.

EXEMPLES DE FORMULATIONS

Formulation 1 : comprimés (50 mg)

- 5 On fabrique comme suit des comprimés pesant chacun 150 mg contenant 50 mg de la substance active :

Composition (pour 10 000 comprimés)

	6H-dibenzo/ <u>b</u> , <u>d</u> /thiopyranne-6-carboxylate de 2-N,N-diméthylamino-éthyle	500 g
10	lactose	710 g
	amidon de maïs	238 g
	poudre de talc	36 g
	stéarate de magnésium	16 g

- 15 On mélange le 6H-dibenzo/b,d/thiopyranne-6-carboxylate de 2-N,N-diméthylamino-éthyle, le lactose et la moitié de l'amidon de maïs; on force le mélange à travers un tamis ayant des ouvertures de 0,5 mm. On met l'amidon de maïs (18 g) en suspension dans de l'eau chaude (180 ml), on utilise l'empois obtenu pour granuler la poudre. On sèche les granules, on fragmente sur un tamis ayant
- 20 une taille des mailles de 1,4 mm et on ajoute le reste d'amidon, le talc et le stéarate de magnésium, on mélange soigneusement et on façonne en comprimés en utilisant des poinçons de 8 mm de diamètre.

Formulation 2 : injection intramusculaire

- 25 Pour fabriquer une composition pharmaceutique injectable, on dissout 50-100 mg de chlorhydrate du 6H-dibenzo/b,d/thiopyranne-6-carboxylate de 2-N,N-diméthylamino-éthyle dans 2-5 ml d'eau stérile ou de solution salée normale stérile.

- 30 De façon analogue, on prépare des compositions pharmaceutiques injectables contenant les composés décrits dans les exemples précédents.

Formulation 3 : capsules (50 mg)

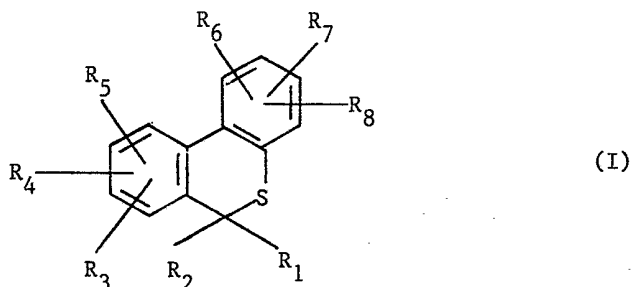
	6H-dibenzo/ <u>b</u> , <u>d</u> /thiopyranne-6-carboxylate de 2-N,N-diméthylamino-éthyle	50
35	lactose	298
	amidon de maïs	50
	stéarate de magnésium	2
	Total	<u>400</u> mg.

On encapsule dans des gélules dures en deux morceaux.

Bien entendu, diverses modifications peuvent être apportées par l'homme de l'art aux dispositifs ou procédés qui viennent d'être décrits uniquement à titre d'exemples non limitatifs sans
5 sortir du cadre de l'invention.

REVENDICATIONS

1. Nouveaux composés caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale (I) :



dans laquelle :

- 10 R_1 représente a) un carboxy;
b) un carboxy estérifié;

c) un groupe $-\text{CON} \begin{matrix} \nearrow R_a \\ \searrow R_b \end{matrix}$ où R_a et R_b qui sont semblables ou différents

- 15 sont chacun un hydrogène ou un alkyle en C_1-C_6 ou R_a et R_b , pris ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont fixés, forment un cycle hétéromonocyclique saturé, contenant éventuellement un hétéro-atome additionnel choisi parmi l'oxygène, le soufre et l'azote, où l'atome d'azote additionnel peut être non substitué ou substitué par
- 20 un alkyle en C_1-C_6 , un pyridyle ou un phényle; ou

d) un groupe $-\text{CON}-\overset{\text{R}_9}{\underset{\text{R}_b}{\text{N}}}-\overset{\text{R}_a}{\text{N}}$, où R_9 est un hydrogène ou un alkyle en

- 25 C_1-C_6 , A est une chaîne alkylène en C_2-C_6 et R_a et R_b sont comme défini ci-dessus;

R_2 représente un hydrogène ou un alkyle en C_1-C_6 ;

R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 et R_8 qui peuvent être semblables ou différents sont chacun un hydrogène, un halogène, un alkyle en C_1-C_6 , un alcényloxy en C_3-C_4 ou un alcoxy en C_1-C_6 ; et

- 30 leurs sels acceptables en pharmacie.

2. Composés de formule (I) selon la revendication 1, caractérisés en ce que :

R_1 représente a') un groupe carboxy estérifié de formule $-\text{COXR}'_{10}$

dans laquelle X est -O- ou -S- et R'₁₀ est un alkyle en C₁-C₄ non

substitué ou substitué par un groupe $-N \begin{matrix} \nearrow R'_a \\ \searrow R'_b \end{matrix}$, où chacun de R'_a et

- 5 R'_b est indépendamment un hydrogène ou un alkyle en C₁-C₄, ou R'_a et R'_b, pris ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont fixés, forment un cycle pyrrolidine, pipéridine, morpholine, thiomorpholine ou pipérazine, où le cycle pipérazine peut être non substitué ou substitué par un alkyle en C₁-C₄, un pyridyle ou un phényle; ou

- 10 b') un groupe $-CON - \overset{R'_9}{\underset{|}{A}} - N \begin{matrix} \nearrow R'_a \\ \searrow R'_b \end{matrix}$, où R'₉ est un hydrogène ou un alkyle

en C₁-C₄, A est comme défini dans la revendication 1 et

R'_a et R'_b sont comme défini ci-dessus;

- 15 R₂ est un hydrogène ou un alkyle en C₁-C₄;
chacun de R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ et R₈ est indépendamment un hydrogène, un chlore, un brome, un alkyle en C₁-C₄ ou un alcoxy en C₁-C₄; et leurs sels convenant en pharmacie.

3. Nouveaux composés de formule (I) selon la revendication

- 20 1, caractérisés en ce que :

R₁ représente a") un groupe alcoxy en C₁-C₄-carbonyle,

b") $-COO-(CH_2)_n - N \begin{matrix} \nearrow R''_a \\ \searrow R''_b \end{matrix}$, où n est 2 ou 3, chacun de R''_a et R''_b est

- 25 indépendamment un alkyle en C₁-C₄ ou R''_a et R''_b, pris ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont fixés, forment un cycle pyrrolidine, morpholine ou pipéridine;

- 30 c") $-CON - \overset{R'_9}{\underset{|}{A'}} - N \begin{matrix} \nearrow R''_a \\ \searrow R''_b \end{matrix}$, où R'₉ est un hydrogène ou un alkyle en

C₁-C₄, A' est une chaîne alcénylène en C₂-C₄ et R''_a et R''_b sont comme défini ci-dessus;

R₂ est un hydrogène;

- 35 chacun de R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ et R₈ est indépendamment un hydrogène, un chlore, un alkyle en C₁-C₄ ou un alcoxy en C₁-C₄; et leurs sels convenant en pharmacie.

4. Nouveaux composés de formule (I) selon la revendication 1, caractérisés en ce que :

R₁ est a'') un alcoxy en C₁-C₄-carbonyle

B''') $-\text{COO}-(\text{CH}_2)_n-\text{N} \begin{array}{l} \nearrow \text{R}_c \\ \searrow \text{R}_d \end{array}$ où n est 2 ou 3 et chacun de R_c et R_d est

indépendamment un alkyle en C_1-C_4 ; ou

5 c''') $-\text{CO}-\text{N} \begin{array}{c} \text{R}''_9 \\ | \end{array} - (\text{CH}_2)_n - \text{N} \begin{array}{l} \nearrow \text{R}_c \\ \searrow \text{R}_d \end{array}$, où R''_9 est un alkyle en C_1-C_4 et R_c , R_d

et n sont comme défini ci-dessus;

R_2 est un hydrogène;

10 chacun de R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 et R_8 est un hydrogène; et leurs sels convenant en pharmacie.

5. Nouveaux composés selon la revendication 1, caractérisés en ce qu'ils consistent en le 6H-dibenzo/b,d/thiopyranne-6-carboxylate de 2-N,N-diméthylamino-éthyle et ses sels convenant en pharmacie.

15 6. Nouveaux composés selon la revendication 1, caractérisés en ce qu'ils consistent en :

1'acide 6H-dibenzo/b,d/thiopyranne-6-carboxylique;

le 6H-dibenzo/b,d/thiopyranne-6-carbothioate de S-(2-N,N-diméthylamino-éthyle);

20 le 6H-dibenzo/b,d/thiopyranne-6-carboxylate de 3-N,N-diméthylamino-propyle;

le 6H-dibenzo/b,d/thiopyranne-6-carboxylate de 2-N,N-diéthylamino-éthyle;

le 6H-dibenzo/b,d/thiopyranne-6-carboxylate de 2-morpholino-éthyle;

25 le 6H-dibenzo/b,d/thiopyranne-6-carboxylate de 2-(pyrrolidine-2-yl)-éthyle;

le 6H-dibenzo/b,d/thiopyranne-6-N-(2-N,N-diméthylamino-éthyl)-carboxamide;

30 le 6H-dibenzo/b,d/thiopyranne-6-N-méthyl-N-(2-N,N-diméthylamino-éthyl)-carboxamide;

le 6H-dibenzo/b,d/thiopyranne-6-N-(3-N,N-diméthylamino-propyl)-carboxamide;

le 6-(4-méthyl-pipérazine-1-yl)-carbonyl-6H-dibenzo/b,d/thiopyranne;

35 le 6-4-(2-pyridyl)-pipérazine-1-yl-1-carbonyl-6H-dibenzo/b,d/thiopyranne;

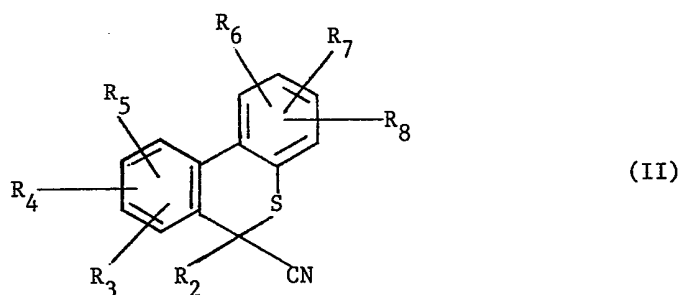
et leurs sels convenant en pharmacie.

7. Nouveaux médicaments utiles notamment comme agents immunomodulateurs et agents antiviraux, caractérisés en ce qu'ils contiennent comme produit actif au moins un des composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 ou de leurs sels acceptables en pharmacie.

8. Procédé pour la préparation d'un composé de formule (I) ou d'un de ses sels, selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce qu'il consiste à :

A) faire réagir un composé de formule (II)

10



dans laquelle R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 et R_8 sont comme défini dans la revendication 1, avec un alcool alkylique en C_1-C_6 ou un alkylthiol en C_1-C_6 pour obtenir un composé de formule (I), où R_1 est un alcoxy en C_1-C_6 -carbonyle ou un alkylthio en C_1-C_6 -carbonyle, et

i) si on le désire, transformer un composé de formule (I) ainsi obtenu en un autre composé de formule (I) où R_1 est un groupe carboxy libre, et

ii) si on le désire, transformer l'acide carboxylique de formule (I) ainsi obtenu en un autre composé de formule (I) où R_1 est comme défini dans la formule (I) sous b), c) ou d) mais n'est pas un alcoxy en C_1-C_6 -carbonyle ou un alkylthio en C_1-C_6 -carbonyle; ou

B) hydrolyser un composé de formule (II) comme défini ci-dessus pour obtenir, selon les conditions réactionnelles un composé de formule (I) où R_1 est soit un carbamoyle, soit un groupe carboxy libre, et

iii) si on le désire, transformer un composé ainsi obtenu de formule (I) où R_1 est un groupe carboxy libre, en un autre composé de formule (I) où R_1 est comme défini dans la formule (I)

sous b), c) ou d);
et/ou, si on le désire, transformer un composé de formule (I) en
un autre composé de formule (I) et/ou, si on le désire, transformer
un composé de formule (I) en un sel convenant en pharmacie, et/ou, si
5 on le désire, transformer un sel d'un composé de formule (I) en un
composé libre, et/ou, si on le désire, séparer un mélange des isomères
des composés de formule (I) en les isomères isolés.