



(86) Date de dépôt PCT/PCT Filing Date: 2000/01/21
(87) Date publication PCT/PCT Publication Date: 2000/07/27
(85) Entrée phase nationale/National Entry: 2001/07/18
(86) N° demande PCT/PCT Application No.: FR 00/00137
(87) N° publication PCT/PCT Publication No.: WO 00/43391
(30) Priorité/Priority: 1999/01/22 (99/00706) FR

(51) Cl.Int.⁷/Int.Cl.⁷ C07D 417/12, A61K 31/54, A61K 31/535, C07D 413/12

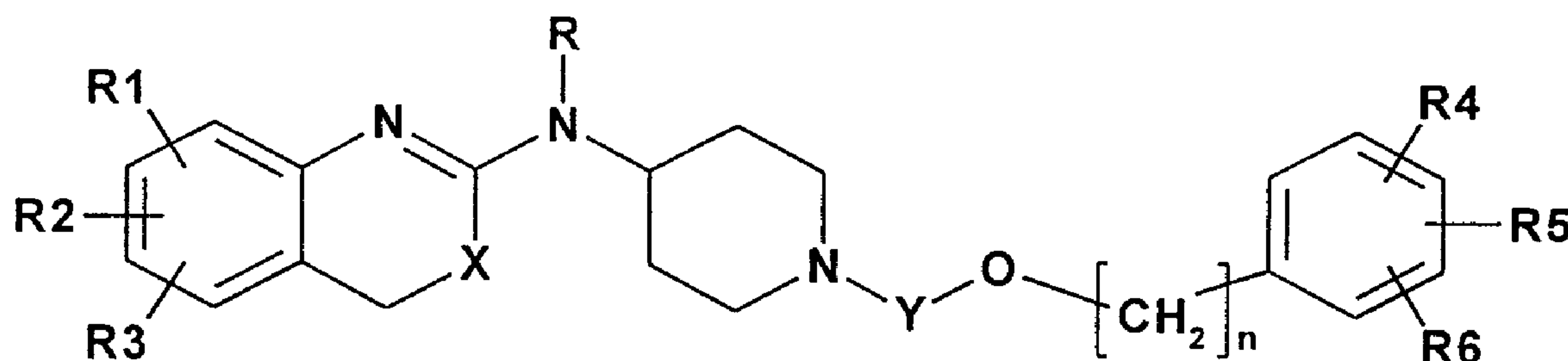
(71) Demandeur/Applicant:
PIERRE FABRE MEDICAMENT, FR

(72) Inventeurs/Inventors:
VERSCHEURE, YVAN, FR;
LEGRAND, BRUNO, FR;
RIEU, JEAN-PIERRE, FR;
JOHN, GARETH, FR;
PATOISEAU, JEAN-FRANCOIS, FR

(74) Agent: SWABEY OGILVY RENAULT

(54) Titre : 1-(PIPERIDIN-4-YL)-3-(ARYL)-ISOTHIIOUREES SUBSTITUEES, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE

(54) Title: SUBSTITUTED 1-(PIERIDIN-4-YL)-3-(ARYL) ISOTHIIOUREAS THEIR PREPARATION AND THERAPEUTIC APPLICATION



(I)

(57) Abrégé/Abstract:

L'invention concerne de nouvelles N-benzo(thia/oxa)zines-2-yl-1-arylalcoyloxyalkyl-4-pipéridinamine substituées, leur préparation et leur utilisation en thérapeutique. Ces composés répondent à la formule (I): dans laquelle: X représente un atome d'oxygène ou de soufre, Y représente soit: un radical alcoylène, ramifié ou non renfermant de 2 à 6 atomes de carbone, un radical - CH₂-CH(OH)-CH₂-, R représente: un hydrogène, un radical alcoyle saturé ou non, ramifié ou non comportant de 1 à 7 atomes de carbone, R₁ à R₆ égaux ou différents représentent un hydrogène, un alcoyle ramifié ou non, saturé ou non renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, un alcoyloxy ramifié ou non saturé ou non renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, un groupement halogéno, nitro, hydroxy, acyle ou acyloxy comportant de 2 à 3 atomes de carbone, un groupement d'alcoylamino renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, un groupement trifluoro méthyle ou trifluoro méthoxyle, n est un nombre entier pouvant varier de 1 à 6 inclus ainsi que leurs énantiomères purs ou leurs mélanges, et les sels minéraux ou organiques thérapeutiquement acceptables des composés de formule (I) et leurs hydrates éventuels.





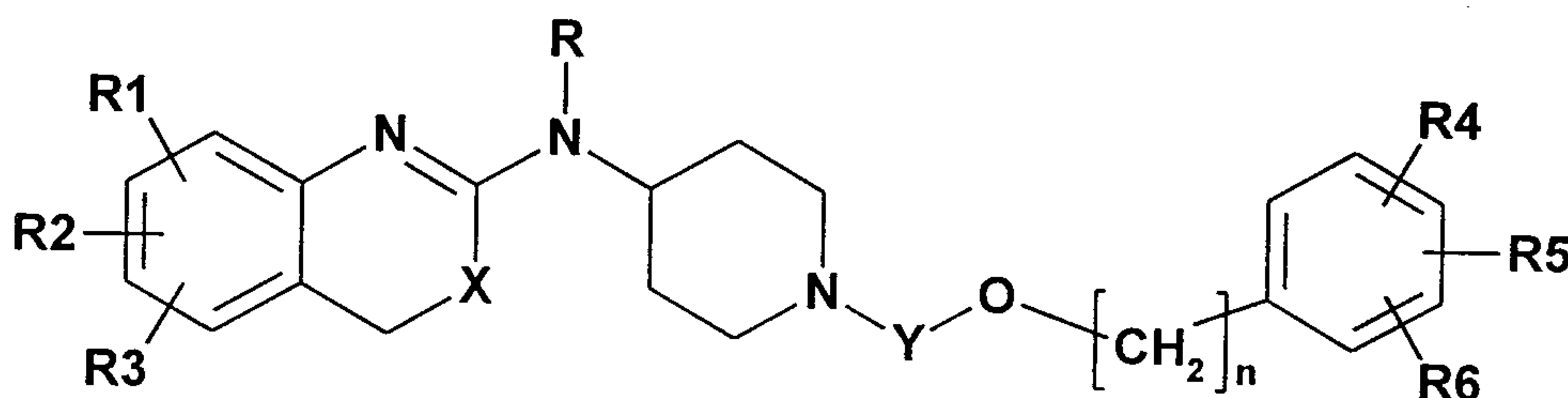
DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁷ : C07D 417/12, 413/12, A61K 31/54, 31/535	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 00/43391 (43) Date de publication internationale: 27 juillet 2000 (27.07.00)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR00/00137 (22) Date de dépôt international: 21 janvier 2000 (21.01.00) (30) Données relatives à la priorité: 99/00706 22 janvier 1999 (22.01.99) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): PIERRE FABRE MEDICAMENT [FR/FR]; 45, place Abel Gance, F-92100 Boulogne-Billancourt (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): RIEU, Jean-Pierre [FR/FR]; La Vixère Haute, Avenue du Sidobre, F-81100 Castres (FR). PATOISEAU, Jean-François [FR/FR]; 7, rue Jules Ferry, F-81100 Castres (FR). JOHN, Gareth [GB/FR]; Chemin de la Barque, Les Salvages, F-81100 Castres (FR). LEGRAND, Bruno [FR/FR]; La Valette Haute, F-81440 Lautrec (FR). VERSCHEURE, Yvan [FR/FR]; 138, Chemin du Rosé, F-81100 Castres (FR). (74) Mandataires: MARTIN, Jean-Jacques etc.; Cabinet Regimbeau, 26, avenue Kléber, F-75116 Paris (FR).		(81) Etats désignés: AU, BR, CA, CN, JP, MX, US, ZA, brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i> <i>Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues.</i>
(54) Title: SUBSTITUTED 1-(PIERIDIN-4-YL)-3-(ARYL) ISOTHIUREAS THEIR PREPARATION AND THERAPEUTIC APPLICATION		
(54) Titre: 1-(PIPERIDIN-4-YL)-3-(ARYL)-ISOTHIUREES SUBSTITUEES, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE		
(I)		
(57) Abstract		
The invention concerns novel substituted N-benzo(thia/oxa)zines-2-yl-1-arylalkoxyalkyl-4-piperidinamine, their preparation and their therapeutic use. The invention concerns compounds of formula (I) wherein: X represents an oxygen or sulphur atom; Y represents either an alkylene radical, branched or not and containing 2 to 6 carbon atoms or a CH₂-CH(OH)-CH₂- radical; R represents a hydrogen, an alkyl radical, branched or not and containing 1 to 7 carbon atoms; R₁ to R₆, identical or different, represent a hydrogen, a saturated or unsaturated alkyl, branched or not and containing 1 to 5 carbon atoms, a saturated or unsaturated alkoxy, branched or not and containing 1 to 5 carbon atoms, a halogeno, nitro, hydroxy, acyl or acyloxy group comprising 2 to 3 carbon atoms, an alkylamino group containing 1 to 5 carbon atoms, a trifluoro methyl or trifluoro methoxyl group; n is an integer ranging from 1 to 6 inclusively; and their pure enantiomers or their mixtures, the therapeutically acceptable mineral and organic salts of the compounds of formula (I) and their possible hydrates.		
(57) Abrégé		
L'invention concerne de nouvelles N-benzo(thia/oxa)zines-2-yl-1-arylalcoyloxyalkyl-4-pipéridinamine substituées, leur préparation et leur utilisation en thérapeutique. Ces composés répondent à la formule (I): dans laquelle: X représente un atome d'oxygène ou de soufre, Y représente soit: un radical alcoylène, ramifié ou non renfermant de 2 à 6 atomes de carbone, un radical -CH₂-CH(OH)-CH₂-, R représente: un hydrogène, un radical alcoyle saturé ou non, ramifié ou non comportant de 1 à 7 atomes de carbone, R₁ à R₆ égaux ou différents représentent un hydrogène, un alcoyle ramifié ou non, saturé ou non renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, un alcoyloxy ramifié ou non saturé ou non renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, un groupement halogéno, nitro, hydroxy, acyle ou acyloxy comportant de 2 à 3 atomes de carbone, un groupement d'alcoylamino renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, un groupement trifluoro méthyle ou trifluoro méthoxyle, n est un nombre entier pouvant varier de 1 à 6 inclus ainsi que leurs énantiomères purs ou leurs mélanges, et les sels minéraux ou organiques thérapeutiquement acceptables des composés de formule (I) et leurs hydrates éventuels.		

1-(PIPERIDIN-4-YL)-3-(ARYL)-ISOTHIUREES SUBSTITUEES, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE

5

L'invention concerne de nouvelles
N-benzo(thia/oxa)zines-2-yl-1-arylalcoyloxyalkyl-4-
pipéridinamine substituées de formule I :



(I)

10 (où les radicaux sont tels que définis dans l'invention), leur
préparation et leur utilisation en thérapeutique.

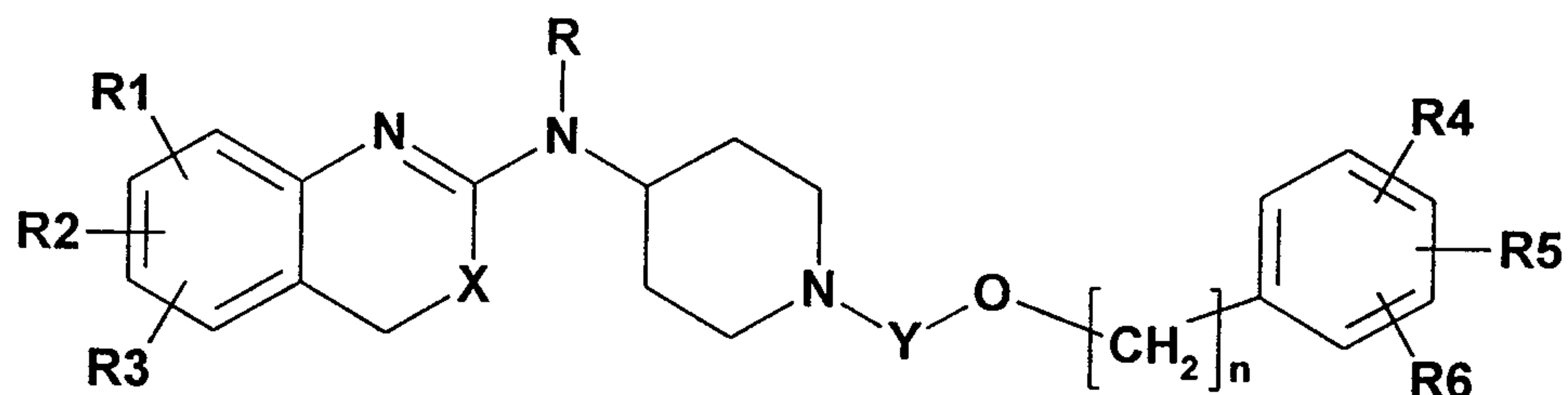
Dans un brevet récent de la demanderesse (WO-97.05134) il était fait état de N-alcoyl-N-[1-(ω -aryloxyalcoyl) pipéridin-4-]-4H-3,1-benzothiazin-2-amines possédant un intérêt thérapeutique, particulièrement dans le traitement de l'ischémie myocardique.

20 Au cours de l'étude de structure activité, il a été
décidé d'augmenter l'espacement entre le radical phényle et
l'oxygène par l'introduction d'un radical alcoylène pour
mesurer l'impact sur l'activité cytoprotectrice d'une telle
modification structurale. La substitution de l'azote
pipéridinique par un radical arylacoyloxyalcoyl à la place
d'un radical aryloxy alcoyl a permis d'identifier une nouvelle
classe de composés qui ont montré une activité supérieure aux
25 composés de la série de base. Les composés de cette nouvelle
série font l'objet de la présente invention.

MOLECULES REVENDIQUEES :

Les molécules de la présente invention appartiennent à la classe des N-alcoyl-N-[1-(ω -(arylalcoyloxy)alcoyl)]

pipéridin-4-yl]-4H-3,1-benzo(thia,xa)zines-2-amines
substituées et ont pour **formule I** :



(I)

- 5 dans laquelle :
- **X** représente un atome d'oxygène ou de soufre
 - **Y** représente soit
 - * un radical alcoylène ramifié ou non renfermant de 2 à 6 atomes de carbone ou
 - 10 * le radical $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-$
 - **R** représente un hydrogène, un radical alcoyle saturé ou non, ramifié ou non renfermant de 1 à 7 atomes de carbone,
 - **R₁ à R₆** égaux ou différents représentent :
 - * un hydrogène,
 - 15 * un alcoyle ramifié ou non, saturé ou non renfermant de 1 à 5 atomes de carbone,
 - * un alcoyloxy ramifié ou non saturé ou non renfermant de 1 à 5 atomes de carbone,
 - * un groupement halogéno,
 - 20 * un groupement nitro,
 - * un groupement hydroxy,
 - * un groupement acyle ou acyloxy renfermant de 2 à 3 atomes de carbone,
 - * un groupement dialcoylamino renfermant de 1 à 5 atomes de
 - 25 carbone,
 - * un groupement trifluorométhyle ou trifluorométhoxyle.
- n** est un nombre entier pouvant varier de 1 à 6 inclus.

La présente invention inclut aussi les sels minéraux ou organiques thérapeutiquement acceptables des composés de
30 formule I et leurs hydrates éventuels. Elle concerne aussi les

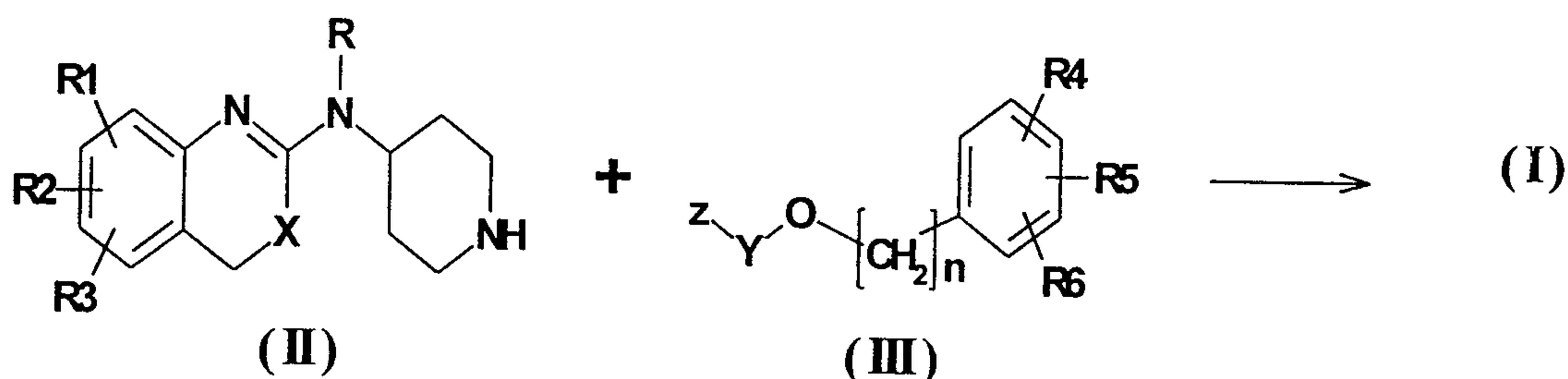
procédés de préparation des dérivés revendiqués ainsi que leur application comme médicaments. Les molécules de la présente invention de formule I possèdent des propriétés cytoprotectrices remarquables, d'activité supérieure à celle de la famille de base revendiquée dans le brevet WO 97.05134.

SYNTHESE DES COMPOSES DE FORMULE I :

Les composés de formule I peuvent être préparés selon deux voies principales, en terminant soit par la N-alcoylation soit par l'hétérocyclisation.

1°) Synthèse par N-alcoylation finale :

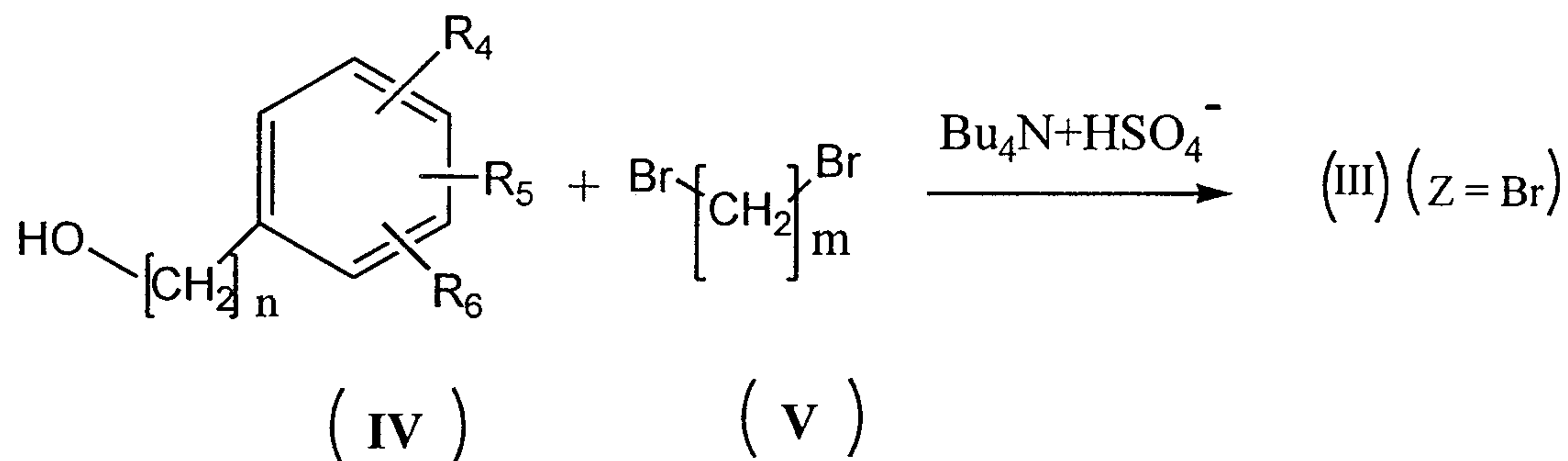
a) Dans le cas où Y représente un alcoylène, les composés de formule I sont généralement préparés par condensation d'un halogénure ou un mésylate d'arylalcoyloxyalcoyle de formule III sur une N-(pipéridin-4-yl)-4H-3,1-benzothiazine-2-amine II en présence d'une base organique ou minérale dans un solvant organique selon la réaction :



avec Z = Cl, Br, I, MeSO₃.

La méthode de préparation des éthers III varie selon la longueur de la chaîne carbonée du groupement alcoylène divalent Y.

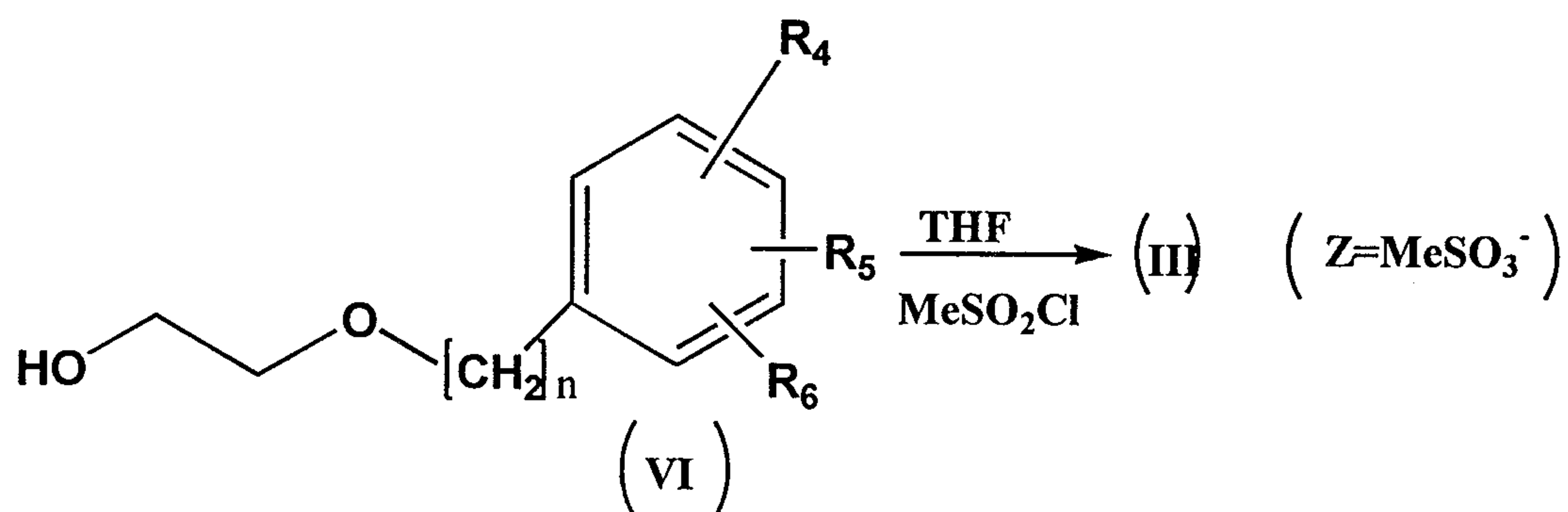
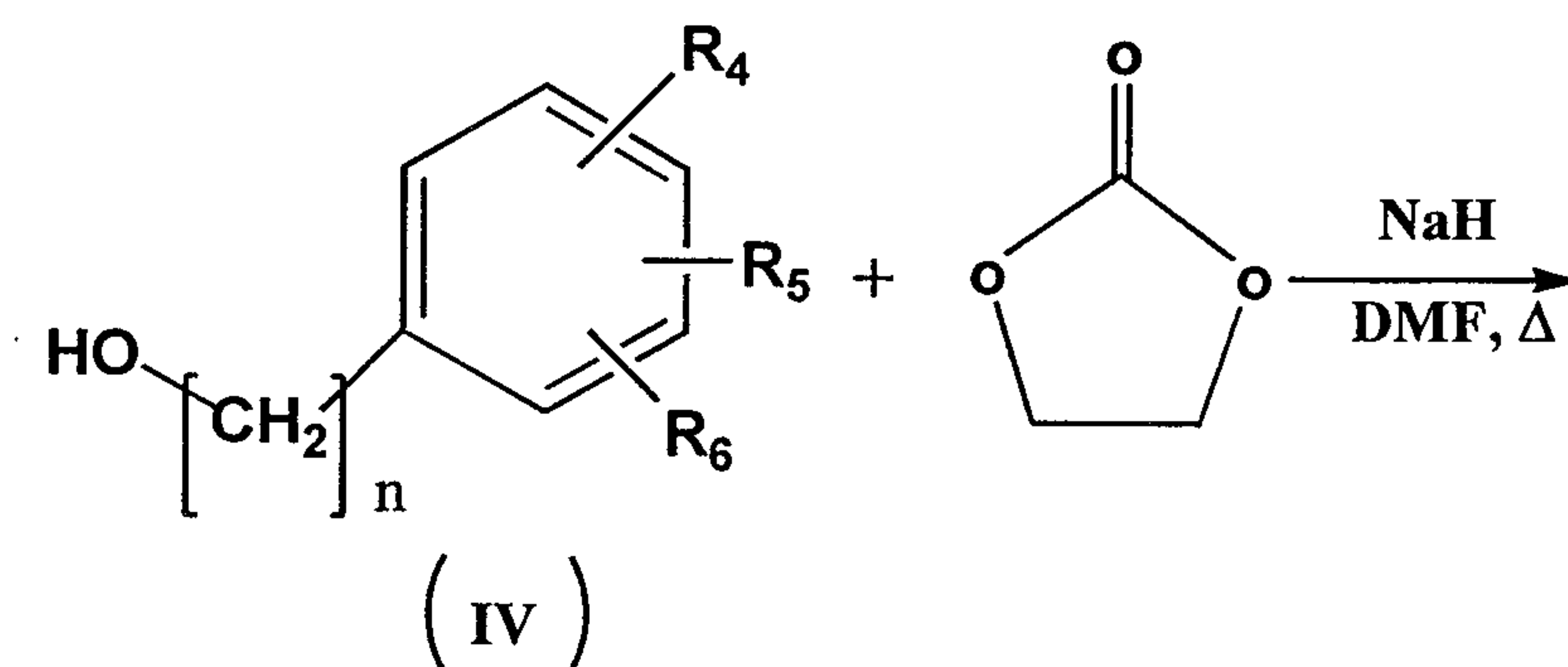
* Lorsque la chaîne de base Y renferme plus de 3 atomes de carbone, l'éther est préparé par condensation d'un excès de 1, ω-dibromoalcane V sur l'alcool correspondant IV en milieu basique fort en utilisant un catalyseur de transfert de phase comme l'hydrogène sulfate de tétrabutylammonium selon A.W. Burgstahler et coll. (J. Org. Chem., 1977, 42, 566-8) d'après la réaction :



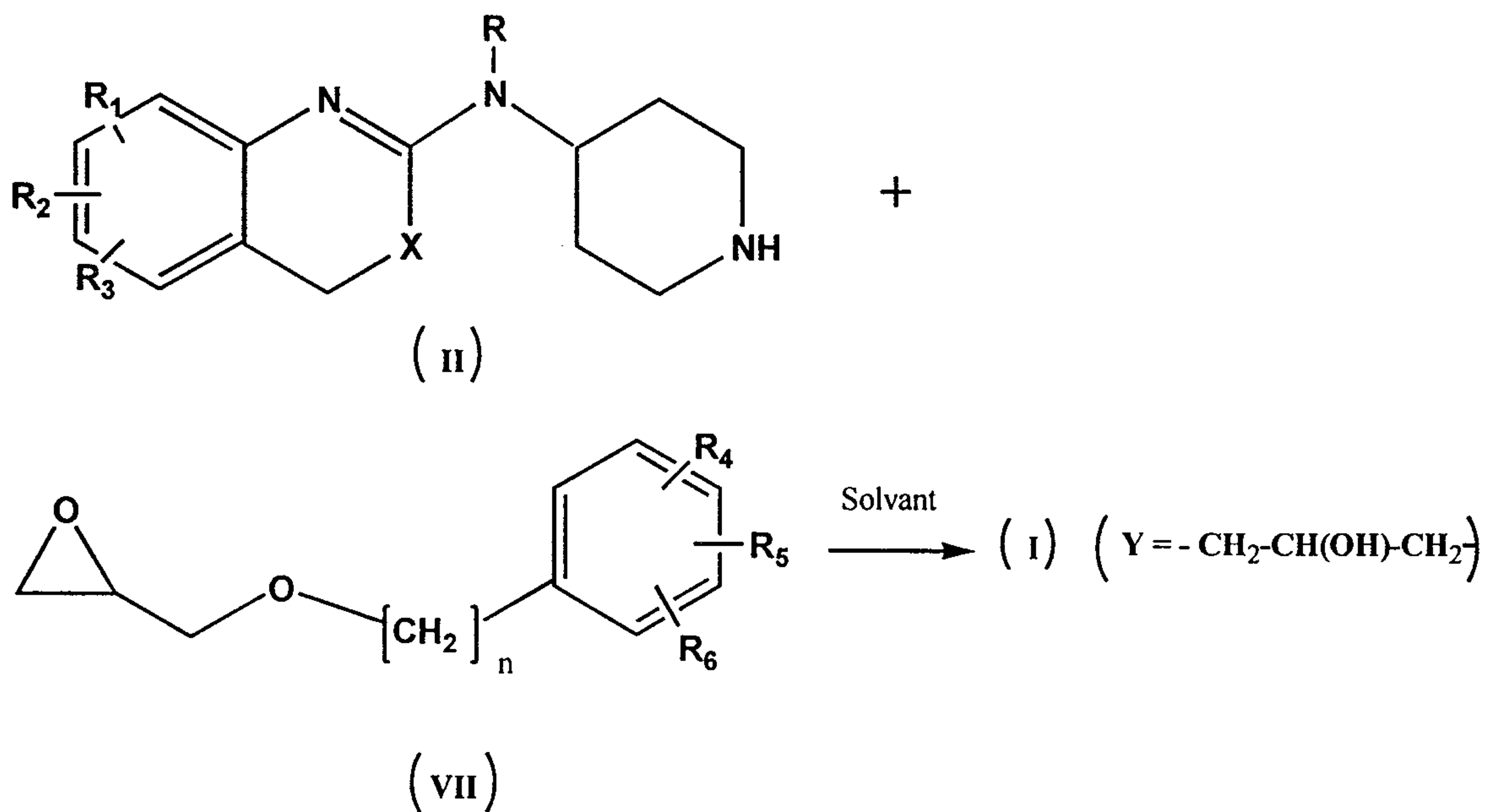
* Quand **Y** représente un triméthylène, la réaction précédente appliquée au 1,3-dibromopropane donne le dérivé attendu **III** avec un faible rendement (10 à 30 %) et il se forme surtout de l'éther allylique. Dans ce cas on préfère utiliser le 1-bromo-3-chloropropane pour préparer le dérivé chloré **III** (Z = Cl) avec un rendement de l'ordre de 50 à 60 %.

* Lorsque **Y** représente un éthylène, la réaction précédente ne peut être réalisée, il est préférable de condenser l'alcool de départ **IV** sur l'éthylène carbonate en présence d'hydruure de sodium selon **Van den Brock L.A.G., Vermaas D.J.** et coll. (*Recueil Trav. Chim. Pays-Bas*, 1994, **113**, 507-516). On obtient dans ce cas un (2-arylalcoxy) éthanol intermédiaire **VI** qui peut être activé sous forme de mésylate **III** (Z = MeSO₃-) après traitement par le chlorure de mésyle selon la réaction :

5

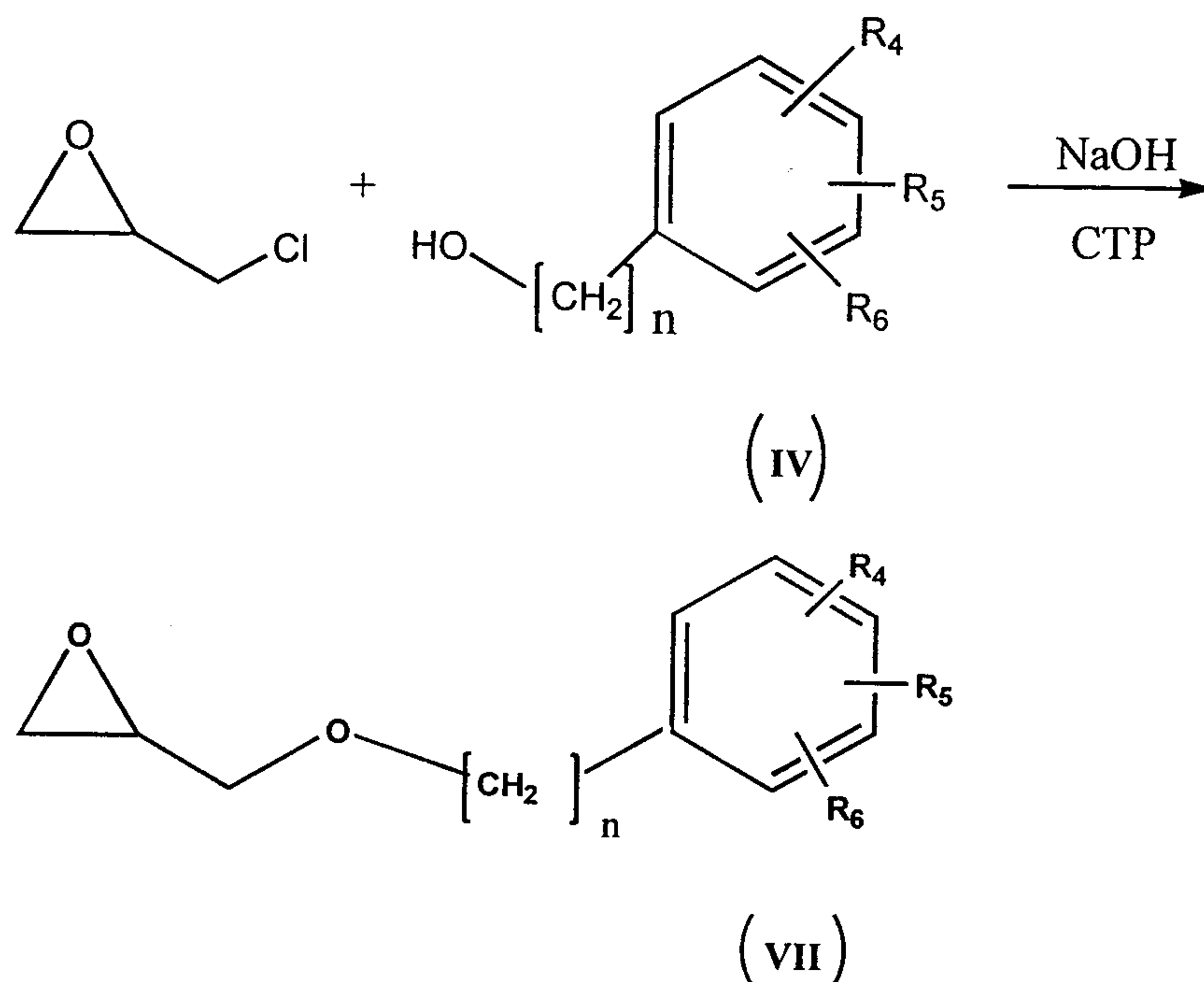


b) Dans le cas où **Y** représente le radical -CH₂-CH(OH)-CH₂- les composés **I** de la présente invention sont préparés de même mais en utilisant un arylacoyloxyméthoxy époxyde **VII** comme agent alkylant selon la réaction :



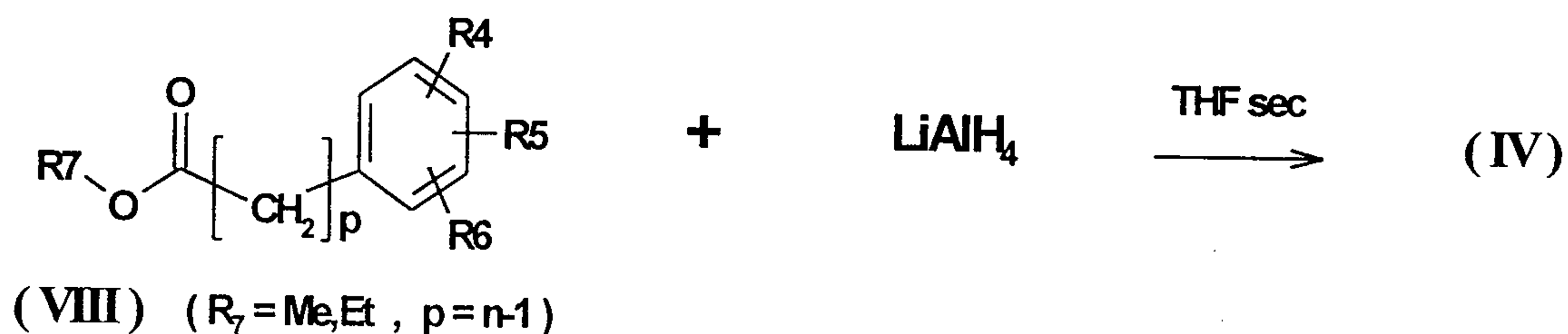
Les éthers glycidiques **VII** sont préparés par condensation de l'épichlorhydrine sur les alcools correspondants **IV** par catalyse par transfert de phase par le procédé déjà décrit (Mouzin G. et coll. *Synthesis*, 1983, 117-119) selon la

5 réaction :



- Lorsque les alcools de départ **IV** ne sont pas commerciaux, ils sont obtenus à partir des esters éthyliques ou méthyliques **VIII** correspondants par réduction en présence

10 d'aluminohydrure :



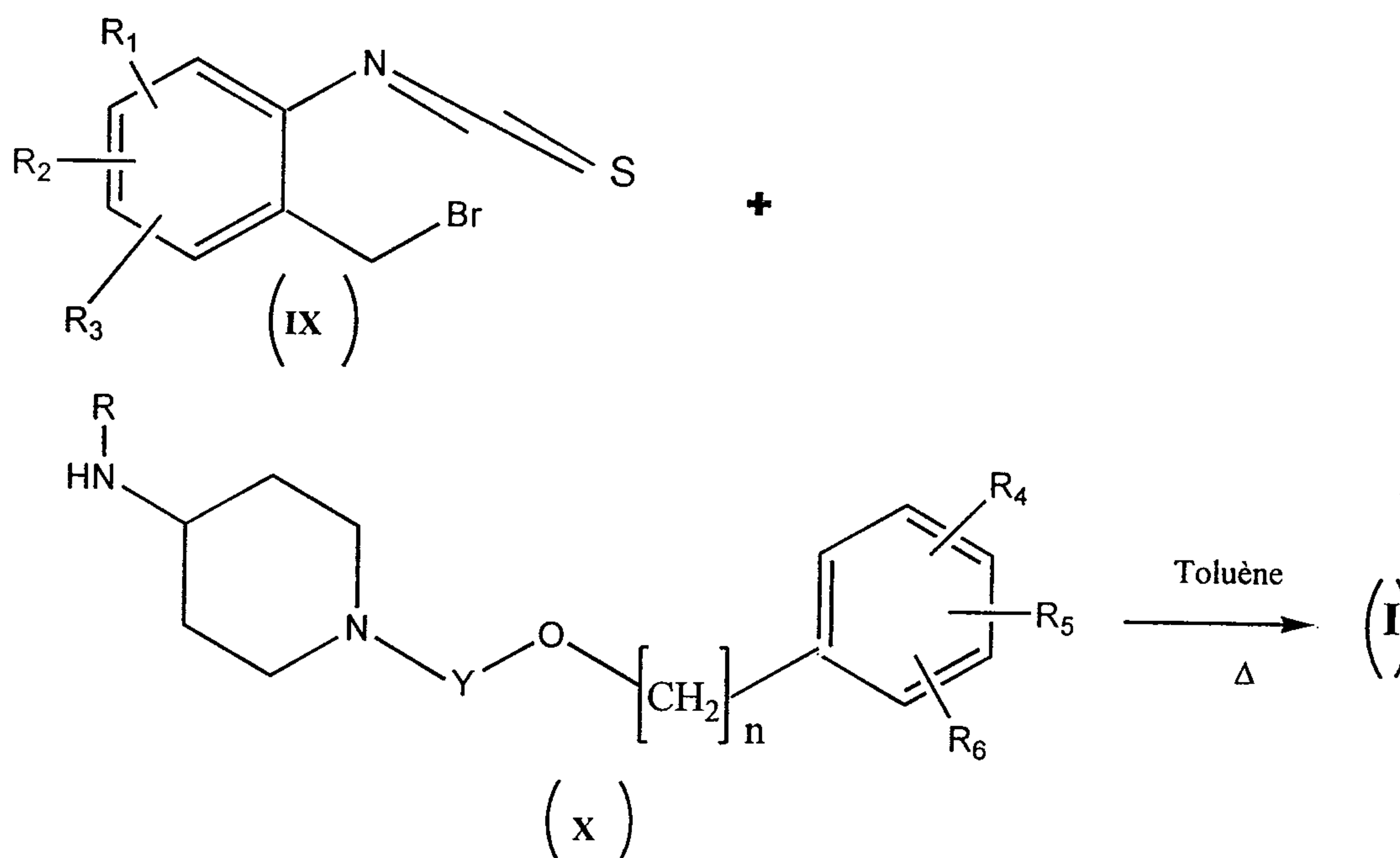
- La synthèse de l'hétérocycle **III** a déjà été décrite dans

15 l'application de la série de base WO-97.05314.

2°) Préparation par hétérocyclisation finale :

Les composés **I** peuvent être préparés par cyclisation finale en utilisant deux types d'activation des amines liées à l'hétérocycle.

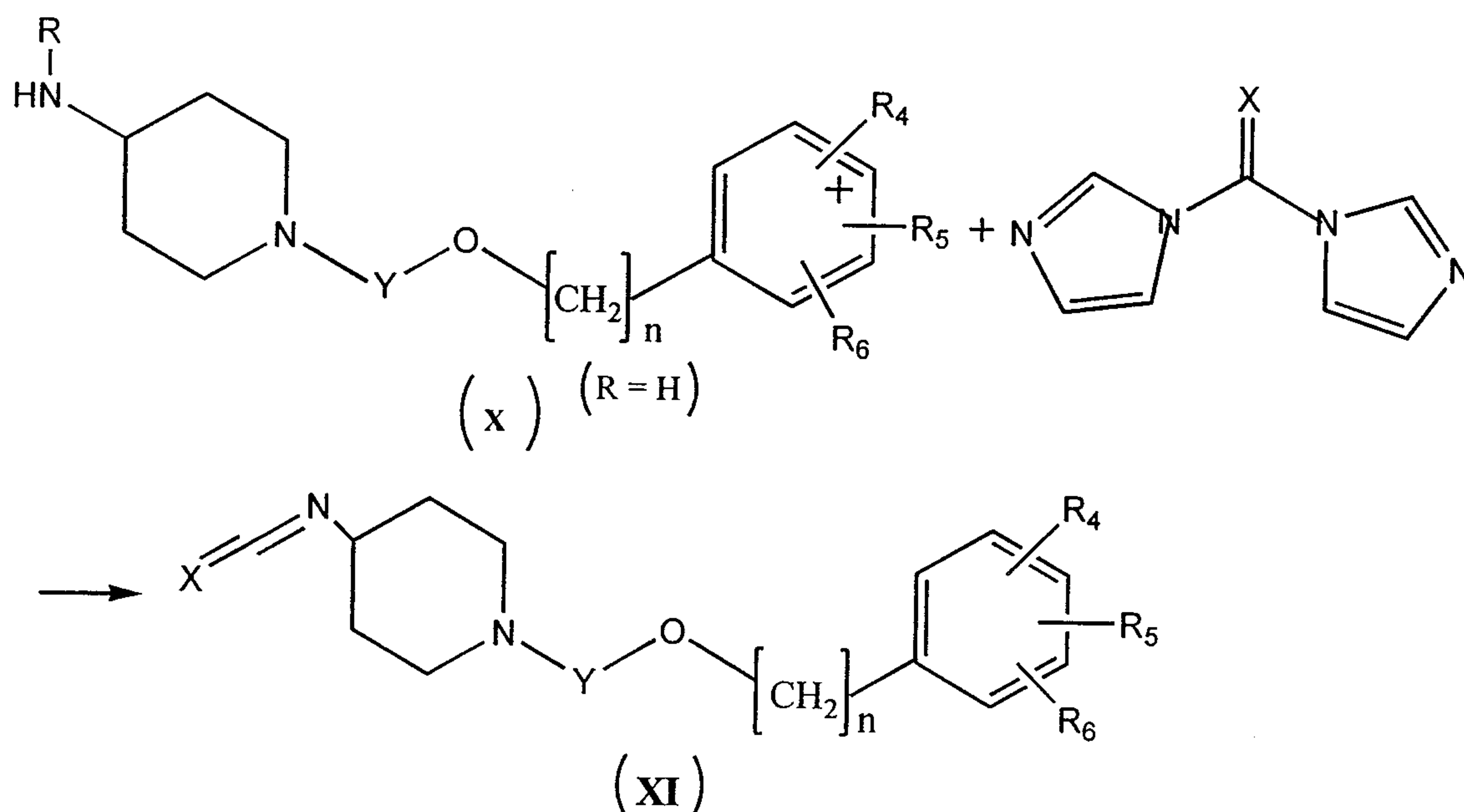
- 5 a) On peut dans un premier cas **activer l'amine aromatique** sous forme **d'o-bromométhyl phényl isothiocyanate IX** comme décrit dans le brevet WO-97.05314 par réaction avec **l'aminopipéridine X** convenablement substituée selon :



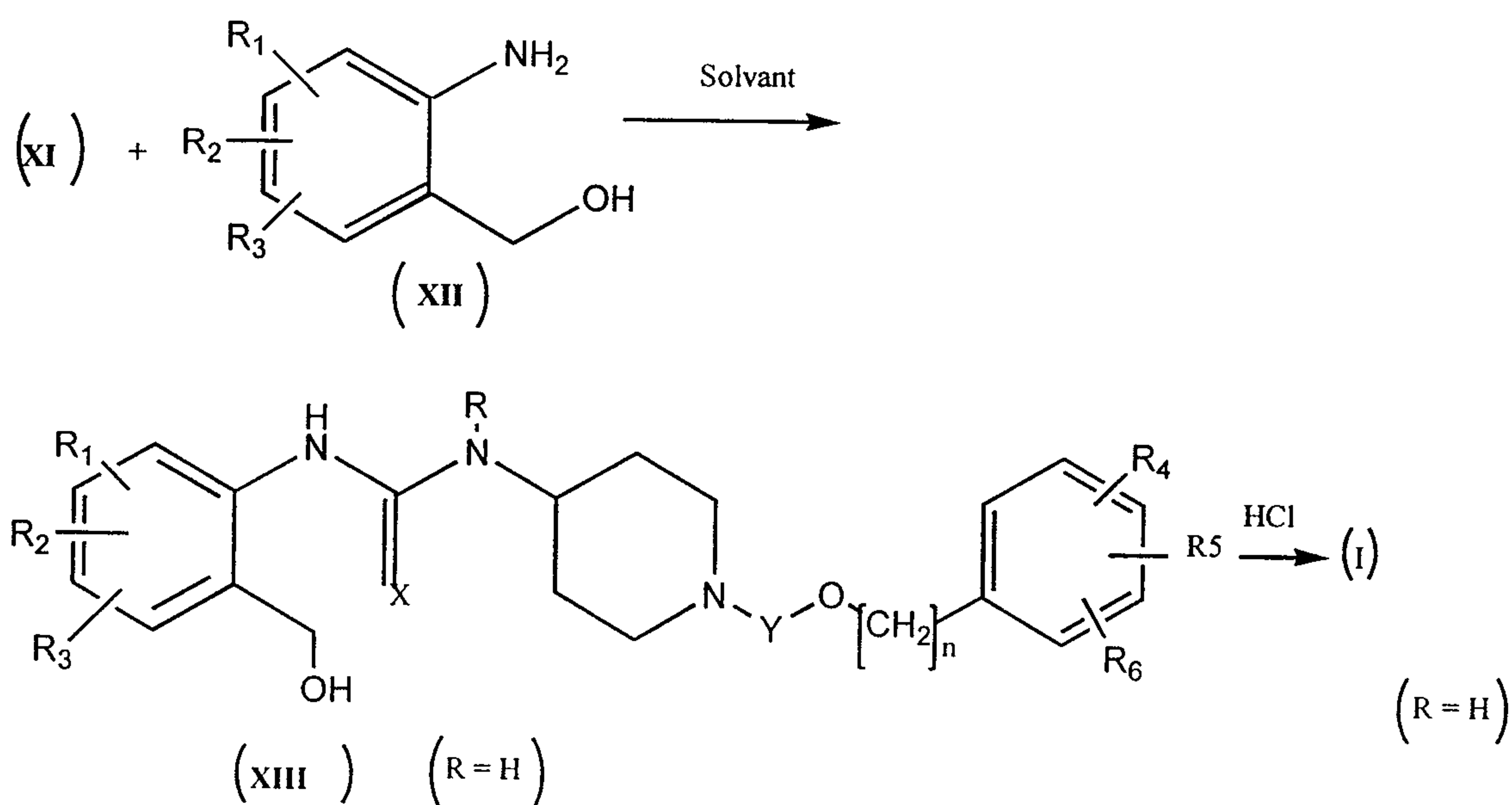
10

b) **L'activation** peut aussi provenir de **l'amine** portée par le noyau **pipéridinique**. Celle-ci peut être réalisée de deux manières selon la **nature** du radial **R** et se fait toujours en deux étapes :

- 15 - Si **R** est un hydrogène l'amine **X** peut être activée sous forme d'iso(thio)cyanate **XI** par réaction avec le triphosgène ou le (thio)carbonyl diimidazole selon **Staab H.A.** et **G. Walther** (Ann., 1962, **657**, 104-107) par exemple :



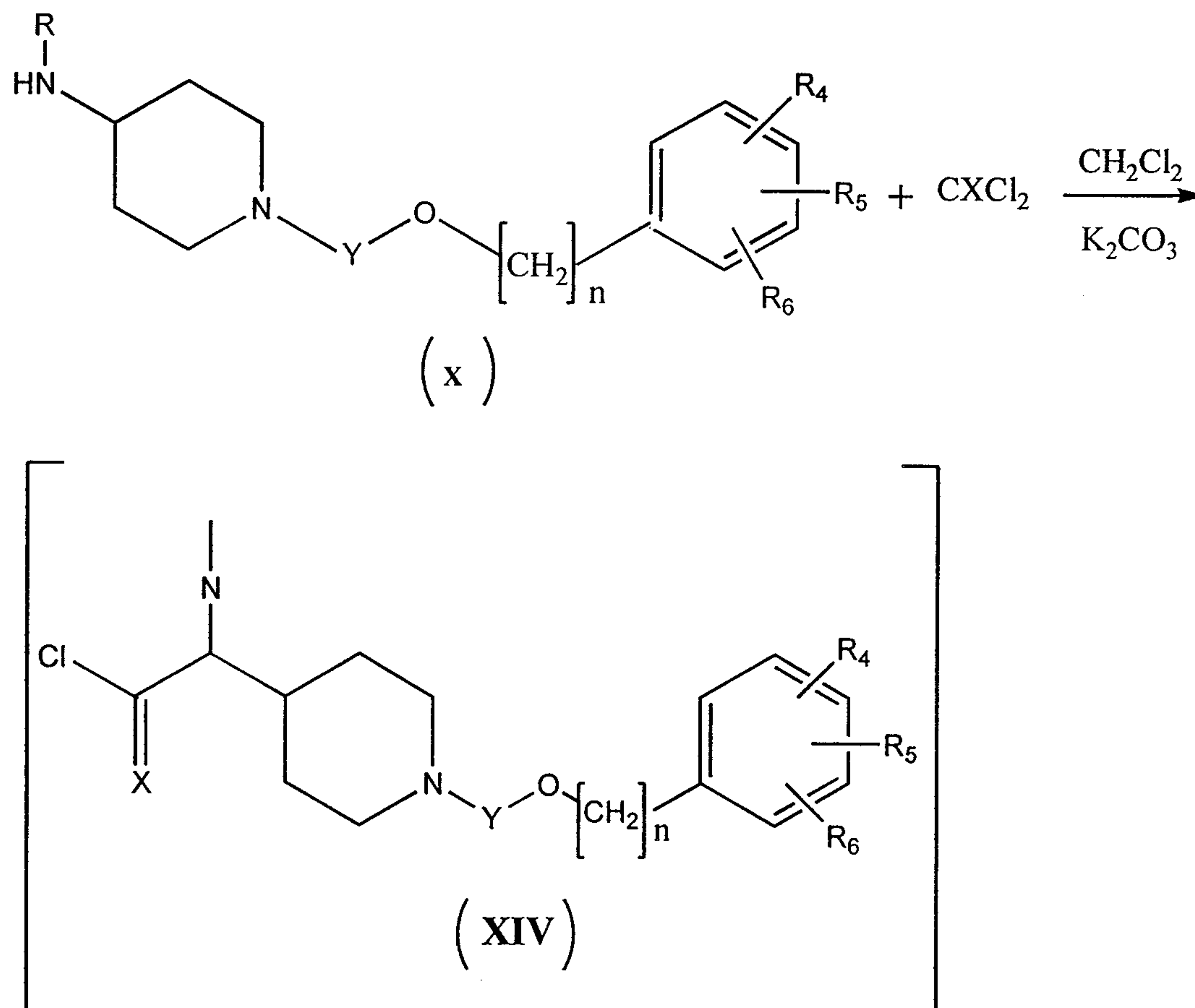
Ce composé réagit facilement avec un alcool orthoaminobenzyle **XII** convenablement substitué pour donner une hydroxy(thio)urée **XIII** (R = H) qui est facilement cyclisée en milieu aqueux acide fort en composé de formule **I** objet de la présente invention comme décrit dans l'application WO-97.05314 :



10 Par N-alcoylation de **I** (R=H) avec un halogénure d'alcoyle après sodation avec NaH on prépare de même le composé **I** où R = alcoyle.

- Lorsque **R** est différent d'un hydrogène l'activation de l'amine **X** se fait avec le thiophosgène ou le triphosgène pour donner un chlorure de (thio)carbamoyle **XIV** dans un solvant aprotique en milieu basique.

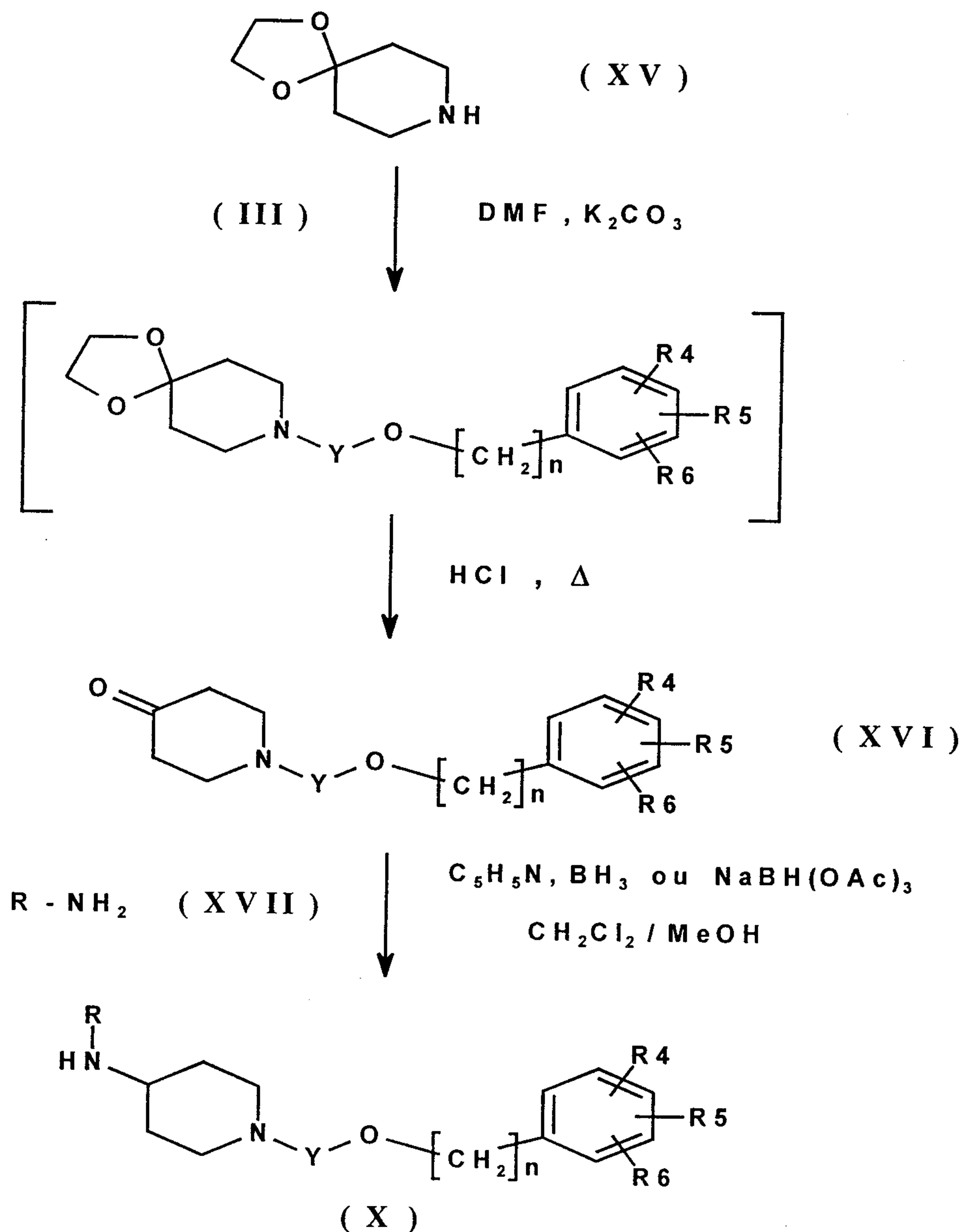
5



Ce dérivé n'est pas isolé et est ajouté directement à l'alcool o-aminobenzyle **XII** pour donner l'hydroxy(thio)urée **XIII** correspondante qui est cyclisée par le même procédé que ci-dessus :

- * Lorsqu'ils ne sont pas commerciaux, les alcools amino benzyliques **XII** sont préparés par réduction des esters anthraniliques correspondants convenablement substitués.
- * Les amino pipéridines **X** sont préparées en adaptant le procédé décrit dans le brevet de base WO-97.05314 par N-alcoylation des 4-pipéridones protégées **XV** avec les halogéno éthers correspondants **III**, suivie d'une déprotection du

composé obtenu, pour donner la céto amine **XVI** qui subit une amination réductrice avec l'amine $R-NH_2$ (**XVII**) en présence de borane pyridine ou de triacétate de borohydrure de sodium selon le schéma :



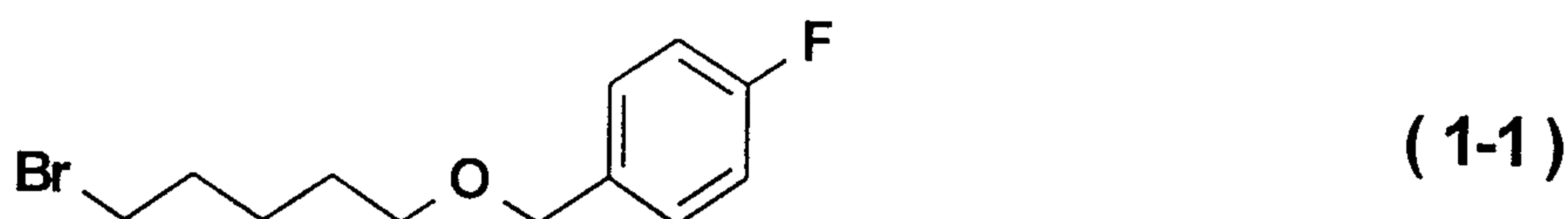
5

Exemple 1 :

Hydrogénofumarate de la N-méthyl-N-[1-[5-(4-fluoro-benzyloxy)pentyl]pipéridin -4-yl]-4H-3,1-benzothiazin-2-amine (1).

10

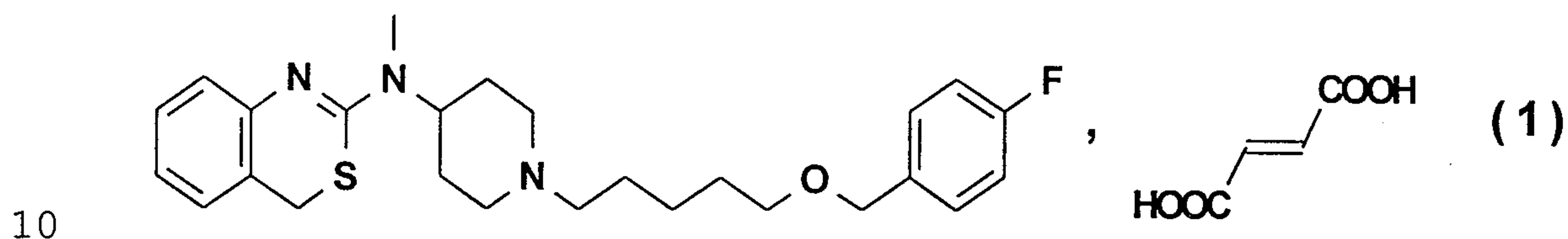
1.1) 1-[5-bromopentyloxy)méthyl]-4-fluorobenzène (1.1). Un mélange renfermant 2 g (15,8 mmol) d'alcool 4-fluorobenzyle, 18,3 g (79 mmol) de 1,5-dibromopentane, de 3,2 g (79 mmol) de soude en pastilles dans 6,4 ml d'eau et 270 mg (0,79 mmol) d'hydrogénosulfate de tetrabutyl ammonium est agité fortement pendant 2 jours à 25 °C. Le mélange réactionnel est extrait à l'éther lavé à l'eau, à l'eau salée puis séché sur sulfate de sodium anhydre. Après élimination du sel minéral, le mélange est évaporé à siccité sous vide et l'huile résiduelle est rectifiée sous vide. On récupère 5,12 g (Rdt : 63 %) d'une huile incolore de **formule 1.1** :



Formule brute : $C_{12}H_{16}BrFO$
 Masse molaire : 275,168
 Huile incolore
 Point d'ébullition : 97 - 102 °C / 0,1 mbar
RMN ($CDCl_3$) δ : 1,15- 1,73 (m, 4H) ; 1,75-1,95 (m, 2H) ; 3,28-3,56 (m, 4H) ; 4,44 (s, 2H) ; 6,9-7,1 (m, 2H) ; 7,2-7,37 (m, 2H).

1.2) Hydrogénofumarate de la N-méthyl-N-[1-[5-(4-fluorobenzoyloxy)pentyl)pipéridin -4-yl]-4H-3,1-benzo- thiazin-2-amine (1). Une solution de 600 mg (2,3 mmol) de N-méthyl-N-(4-pipéridinyl)-4H-3,1-benzothiazin-2-amine (préparée selon le brevet WO-97.05134) et de 633 mg (2,3 mmol) de 1-[5-bromopentyloxy)méthyl]-4-fluorobenzène dans 10 ml de DMF est traitée par 480 mg (3,5 mmol) de K_2CO_3 sec, broyé et un peu d'iodure de potassium, puis chauffée 3 h à 90 °C sous agitation. Après retour à 30-40 °C, le mélange est évaporé à siccité sous vide et le résidu est distribué dans un mélange CH_2Cl_2 /eau. Les phases sont séparées. La phase organique est lavée à l'eau, à l'eau salée puis séchée sur sulfate de sodium

anhydre. Le résidu obtenu après élimination des minéraux et évaporation du filtrat est purifié par flash chromatographie en éluant avec un mélange $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ - 95/4,5/0,5. Les fractions renfermant le composé attendu sont réunies, évaporées à siccité pour donner 710 mg de base qui est reprise dans l'éthanol et traitée avec un équivalent d'acide fumarique dissout dans 2 ml d'éthanol chaud. On laisse revenir lentement à 25 °C puis filtre les cristaux ($m = 740$ mg, Rdt : 56 %) de sel de formule 1 :



Formule brute : $\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{FN}_3\text{O}_5\text{S}$

Masse molaire : 571,71

15 Cristaux blancs

Point de fusion : 167 °C

RMN ($\text{DMSO } d_6$) δ : 1,2- 1,75 (m, 8H) ; 1,8-2,1 (m, 2H) ; 2,25-2,65 (m, 4H) ; 3 (s, 3H) ; 3,1-3,3 (m, 2H) ; 3,41 (t, 2H) ; 3,94 (s, 2H) ; 4,25-4,6 (m, 1H) ; 4,41 (s, 2H) ; 6,55 (s, 2H) ; 6,93 (t, 2H) ; 7,06-7,23 (m, 4H) ; 7,26-7,42 (m, 2H) ; 10-12 (m, 2H).

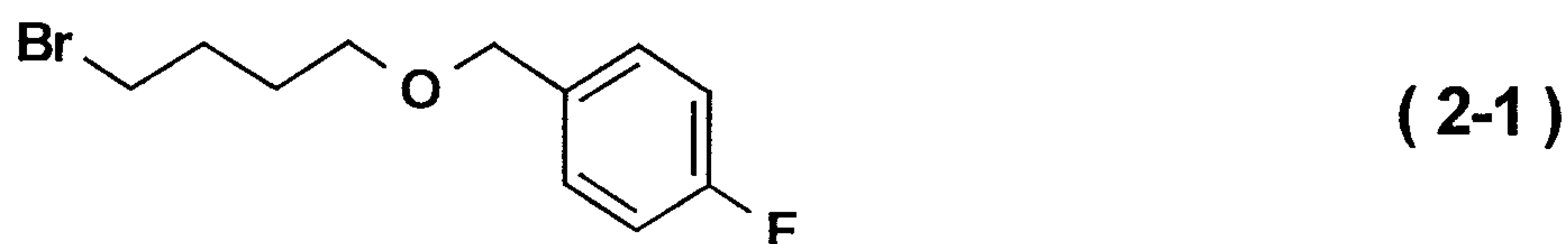
20

Exemple 2 :

Hydrogénofumarate de la N-méthyl-N-[1-[4-(4-fluorobenzyl)loxy)butyl]pipéridin-4-yl]-4H-3,1-benzothiazin-2-amine (2).

25

2.1) 1-[4-bromobutyloxyméthyl]-4-fluorobenzène (2.1). En appliquant le mode opératoire de l'exemple 1.1 à 10,3 g de 1,4-dibromobutane on prépare avec un rendement de 61 % le composé de formule 2.1 :



Formule brute : $C_{11}H_{14}BrFO$

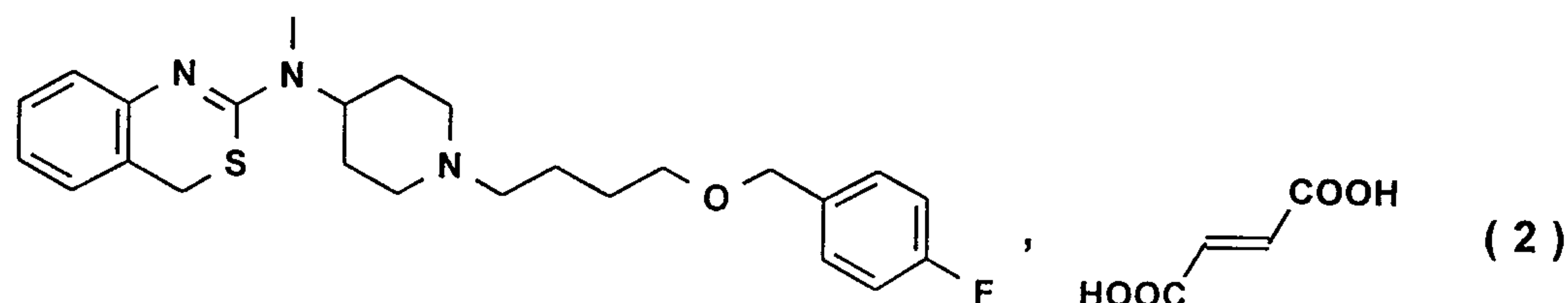
Masse molaire : 261,13

Huile incolore

5 Point d'ébullition : 123 - 125 °C/ 0,46 mbar

RMN ($CDCl_3$) δ : 1,6-1,82 (m, 2H) ; 1,85-2,1 (m, 2H) ; 3,32-3,58 (m, 2H) ; 4,44 (s, 2H) ; 6,92-7,08 (m, 2H) ; 7,22-7,35 (m, 2H).

10 **2.2)** Hydrogénofumarate de la N-méthyl-N-[1-[4-(4-fluorobenzyloxy)butyl]pipéridin-4-yl]-4H-3,1-benzothiazin-2-amine
(2). La condensation de 660 mg (2,53 mmol) de composé bromé
2.1 ci-dessus sur 600 mg (2,3 mmol) de N-méthyl-N-(4-pipéridinyl)-4H-3,1-benzothiazin-2-amine donne 792 mg (Rdt :
15 62 %) de cristaux blancs de **formule 2**.



Formule brute : $C_{29}H_{36}FN_3O_5S$

Masse molaire : 557,67

Cristaux blancs

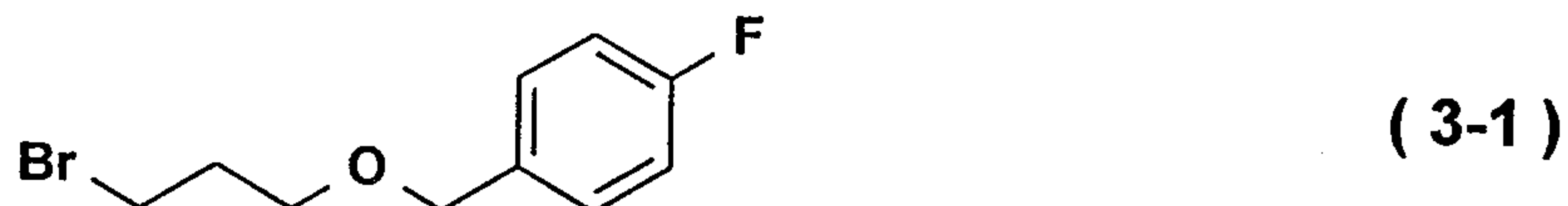
20 Point de fusion 174-175 °C

RMN ($CDCl_3$) δ : 1,4-1,7 (m, 6H) ; 1,76-2,1 (m, 2H) ; 2,32 (t, 2H) ; 2,42-2,64 (m, 2H) ; 2,99 (s, 3H) ; 3,06-3,15 (m, 2H) ; 3,41 (t, 2H) ; 3,91 (s, 2H) ; 4,25-4,6 (m, 1H) ; 4,4 (s, 2H) ; 6,55 (s, 2H) ; 6,91 (t, 2H) ; 7,07-7,25 (m, 4H) ; 7,25-7,4 (m, 2H) ; 10,5-12,5 (m, 2H).

Exemple 3 :

Hydrogénofumarate de la N-méthyl-N-[1-[3-(4-fluorobenzyloxy)propyl]pipéridin-4-yl]-4H-3,1-benzothiazin-2-amine
30 (3).

3.1) 1-(3-bromopropyloxyméthyl)-4-fluorobenzène (**3.1**). La condensation de 16 g de 1,3-dibromopropane sur 2 g (15,8 mmol) d'alcool 4-fluorobenzyle selon le procédé de l'exemple 1.1 fournit après distillation 1,05 g (Rdt : 27 %) d'une huile incolore de formule **3.1** :



Formule brute : $C_{10}H_{12}BrFO$

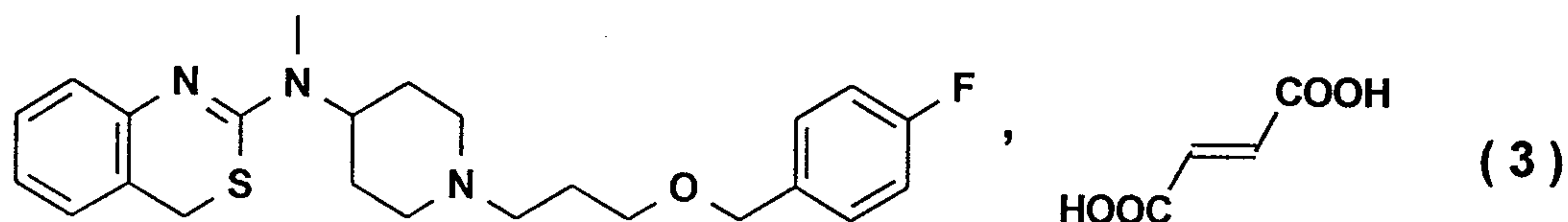
Masse molaire : 247,11

10 Huile incolore

Point d'ébullition : 92-95 °C (0,63 mbar)

RMN ($CDCl_3$) δ : 2,05-2,25 (m, 2H) ; 3,45-3,70 (m, 4 H) ; 4,48 (s, 2H) ; 6,95-7,12 (m, 2H) . 7,22-7,4 (m, 2H) .

15 **3.2)** Hydrogénofumarate de la N-méthyl-N-[1-[3-(4-fluorobenzoyl)propyl]pipéridin-4-yl]-4H-3,1-benzothiazin-2-amine (**3**). La N-alcoylation de 586 mg (2,24 mmol) de N-méthyl-N-(4-pipéridinyl)-4H-3,1-benzothiazin-2-amine par 582 mg (2,35 mmol) de dérivé bromé précédent **3.1** selon l'exemple 1.2 donne
20 785 mg (Rdt : 64 %) de composé de formule **3** :



Formule brute : $C_{28}H_{34}FN_3O_5S$

Masse moléculaire : 543,64

25 Cristaux blancs

Point de fusion : 163-164 °C

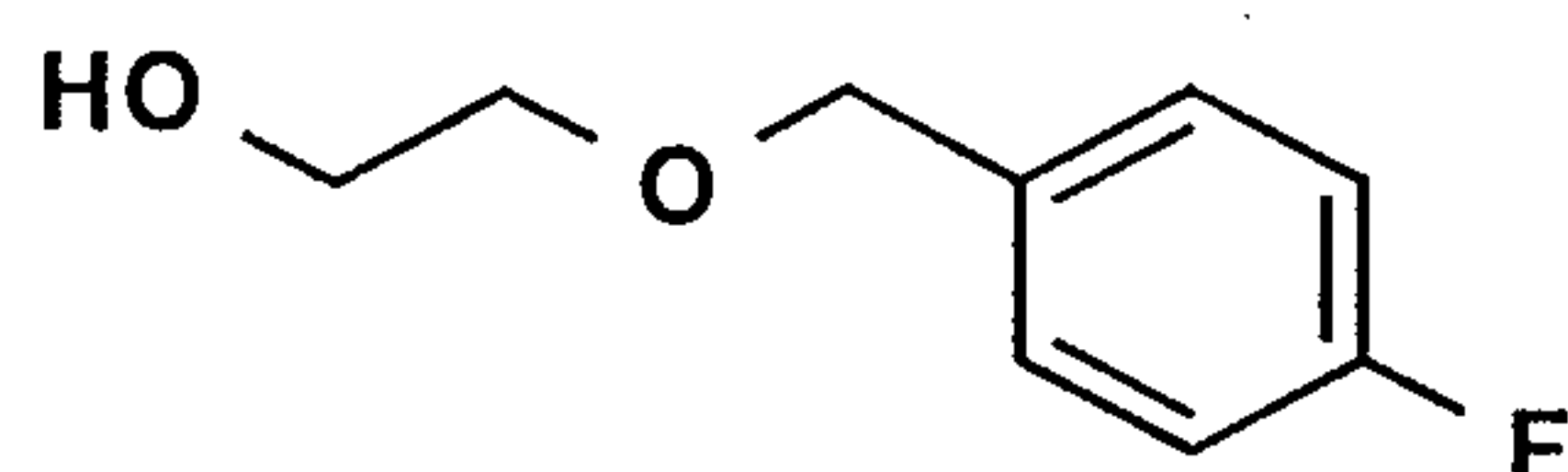
RMN ($DMSO-d_6$) δ : 1,57-2,1 (m, 6H) ; 2,34 (t, 2H) ; 2,55-2,7 (m, 2H) ; 3,02 (s, 3H) ; 3,08-3,2 (m, 2H) ; 3,48 (t, 2H) ; 3,96 (s, 2H) ; 4,25-4,57 (m, 1H) ; 4,45 (s, 2H) ; 6,6 (s,

2H) ; 6,95 (t, 2H) ; 7,05-7,28 (m, 4H) ; 7,3-7,5 (m, 2H) ; 11-13 (m, 2H).

Exemple 4 :

- 5 **Hydrogénofumarate de la N-méthyl-N-[1-[2-(4-fluorobenzyloxy)éthyl]pipéridin-4-yl]-4H-3,1-benzothiazin-2-amine (4).**

4.1.) 4-fluoro-1-[2-hydroxyéthoyméthyl]benzène (4.1). Une solution de 4 g (31,7 mmol) d'alcool 4-fluorobenzylique dans 10 30 ml de DMF sec est refroidie à 0 °C puis traitée en 25 min par 3,8 g (95 mmol) d'hydrure de sodium à 60 %. L'agitation est ensuite poursuivie 100 min à 25 °C puis on ajoute, goutte à goutte, 3,6 g (63,4 mmol) de carbonate d'éthylène en solution dans 20 ml de DMF et on agite 1h à 25 °C. Le mélange 15 réactionnel est versé sur de la glace pilée, extrait à l'éther, lavé à l'eau, à l'eau salée, et séché sur sulfate de sodium anhydre. Le sel minéral est filtré et le filtrat est évaporé à siccité, puis l'huile résiduelle est purifiée par flash chromatographie en éluant avec un mélange éther de 20 pétrole/acétate d'éthyle 90/10 puis 70/30. Les fractions renfermant l'éther attendu sont récupérées de la manière habituelle pour donner 5,95 g (Rdt : 56 %) d'hydroxy éther de **formule 4.1 :**



(4-1)

25

Formule brute : $C_9H_{11}FO_2$

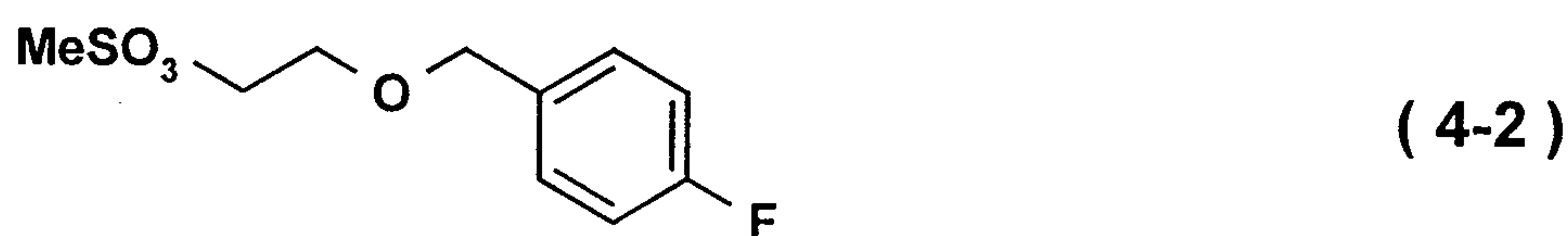
Masse molaire : 170,18

Huile jaune clair

30 **RMN** ($CDCl_3$) δ : 2,1 (m, 1H) ; 3,52-3,63 (m, 2H) ; 3,75 (t, 2H) ; 4,51 (s, 2H) ; 6,95-7,12 (m, 2H) ; 7,14-7,45 (m, 2H).

4.2) Mésylate de 2-[4-fluorobenzyloxy]éthyle (4.2). Une solution de 1,5 g (8,8 mmol) d'alcool précédent 4.1 dans 15 ml

de THF sec est refroidie à 0 °C, puis traitée avec 1,84 ml (1,34 g ; 13,2 mmol) de triéthylamine et goutte à goutte avec 1,11 g (9,7 mmol) de chlorure de mésyle. On laisse revenir à 25 °C et on maintient ½ h de plus à cette température, puis le mélange est filtré et on ajoute 20 ml d'eau au filtrat et extrait à l'éther, puis lave à l'eau, à l'eau salée, et sèche sur sulfate de sodium. Le mésylate est récupéré après évaporation à siccité m = 2,29 g (Rdt : 92 %) et a pour **formule 4.2** :



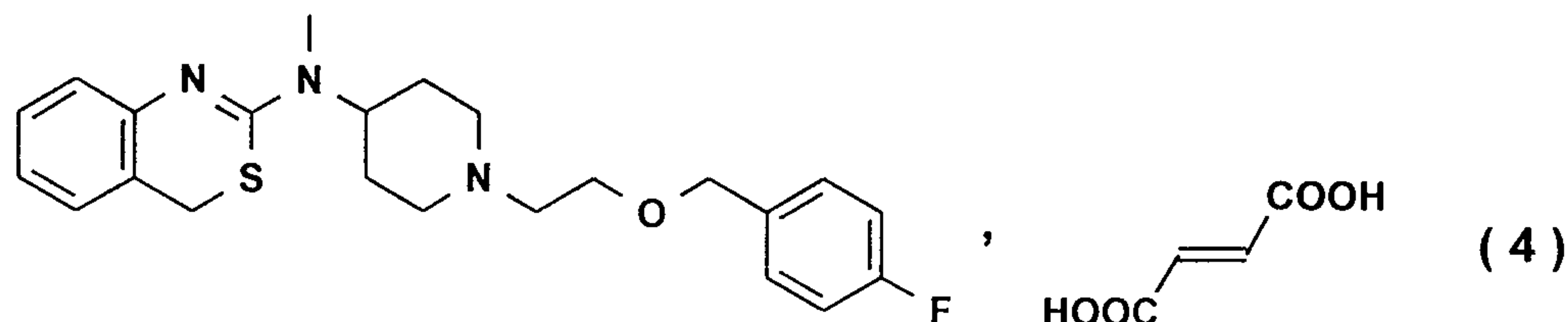
Formule brute : C₁₀H₁₃FO₄S

Masse molaire : 248,26

Huile jaune

RMN (CDCl₃) δ : 3,03 (s, 3H) ; 3,65-3,8 (m, 2H) ; 4,35-4,45 (m, 2H) ; 4,54 (s, 2H) ; 6,95-7,12 (m, 2H) ; 7,22-7,38 (m, 2H) .

4.3) Hydrogénofumarate de la N-méthyl-N-[1-[2-(4-fluorobenzyloxy)éthyl]pipéridin-4-yl]-4H-3,1-benzothiazine-2-amine (**4**). En utilisant le mésylate de 2-[4-fluorobenzyloxy]éthyle (627 mg ou 2,53 mmol) et en appliquant le procédé de l'exemple 1.2 on prépare 920 mg (Rdt : 76 %) de poudre blanche de **formule 4** :



Formule brute : C₂₇H₃₂FN₃O₅S

Masse molaire : 529,61

Cristaux blancs

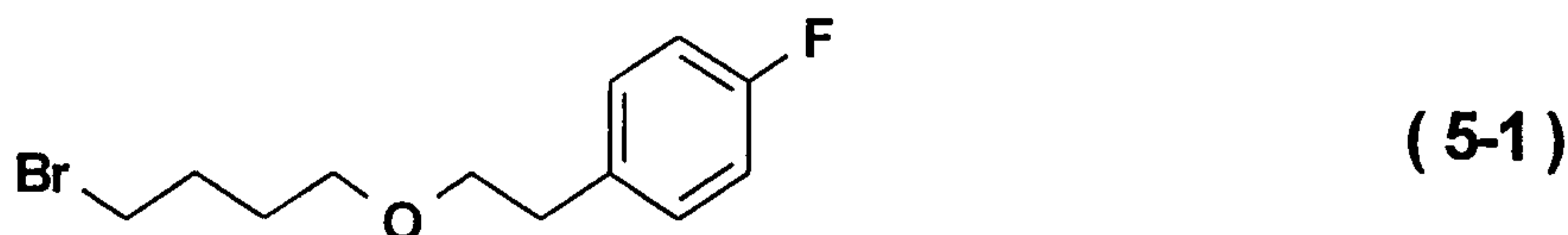
Point de fusion : 160 - 161 °C

RMN (DMSO d_6) δ : 1,45-2,05 (m, 4H) ; 2,33 (t, 2H) ;
 2,71 (t, 2H) ; 3,01 (s, 3H) ; 3-3,15 (m, 2H) ; 3,59 (t,
 2H) ; 3,93 (s, 2H) ; 4,25-4,52 (m, 1H) ; 4,47 (s, 2H) ; 6,59
 (s, 2H) ; 6,93 (t, 2H) ; 7,05-7,28 (m, 4H) ; 7,3-7,46 (m,
 5 2H) ; 11-3 (m, 2H).

Exemple 5 :

Hydrogénofumarate de la N-méthyl-N-[1-[4-[2-(4-fluoro-
 phényl)éthoxy]butyl] pipéridin-4-yl]-4H-3,1-benzothiazin-2-
 10 amine (5).

5.1) 4-fluoro-1-[2-[4-bromobutyloxy]éthyl]benzène (**5.1**). La O-
 alcoylation de 2 g (14.3 mmol) d'alcool 4-fluorophénéthylique
 par 15,4 g (71,3 mmol) de 1,4-dibromobutane selon 1.1 donne
 15 3,1 g (Rdt : 79 %) de composé de **formule 5.1** :



Formule brute : $C_{12}H_{16}BrFO$

Masse molaire : 275,16

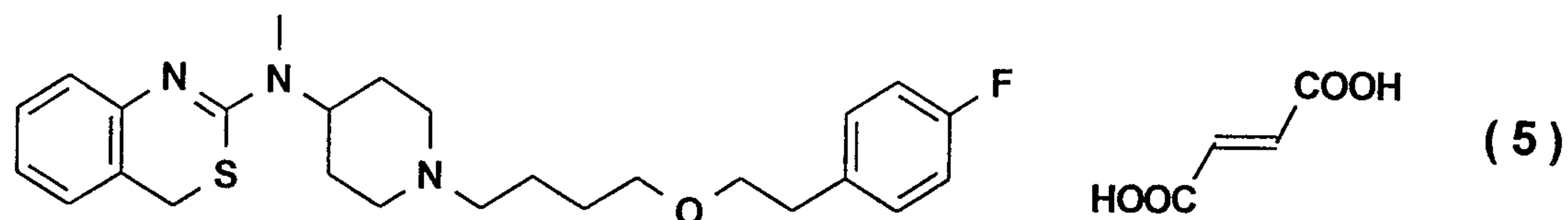
20 Huile incolore

Point d'ébullition : 115 - 120 °C / 0,24 mbar

RMN ($CDCl_3$) δ : 1,6-1,8 (m, 2H) ; 1,8-2,05 (m, 2H) ; 2,85
 (t, 2H) ; 3,3-3,5 (m, 4H) ; 3,6 (t, 2H) ; 6,9-7,05 (m, 2H) ;
 7,07-7,26 (m, 2H).

25

5.2) Hydrogénofumarate de la N-méthyl-N-[1-[4-[2-(4-fluoro-
 phényl)éthoxy]butyl] pipéridin-4-yl]-4H-3,1-benzothiazin-2-
 amine (5). L'application du procédé 1.2 à 665 mg (2,41 mmol)
 de dérivé bromé 5.1 précédent permet de préparer 780 mg (Rdt :
 30 59%) de sel de **formule 5** :



Formule brute : $C_{30}H_{38}FN_3O_5S$

Masse molaire : 571,69

5 Cristaux blancs

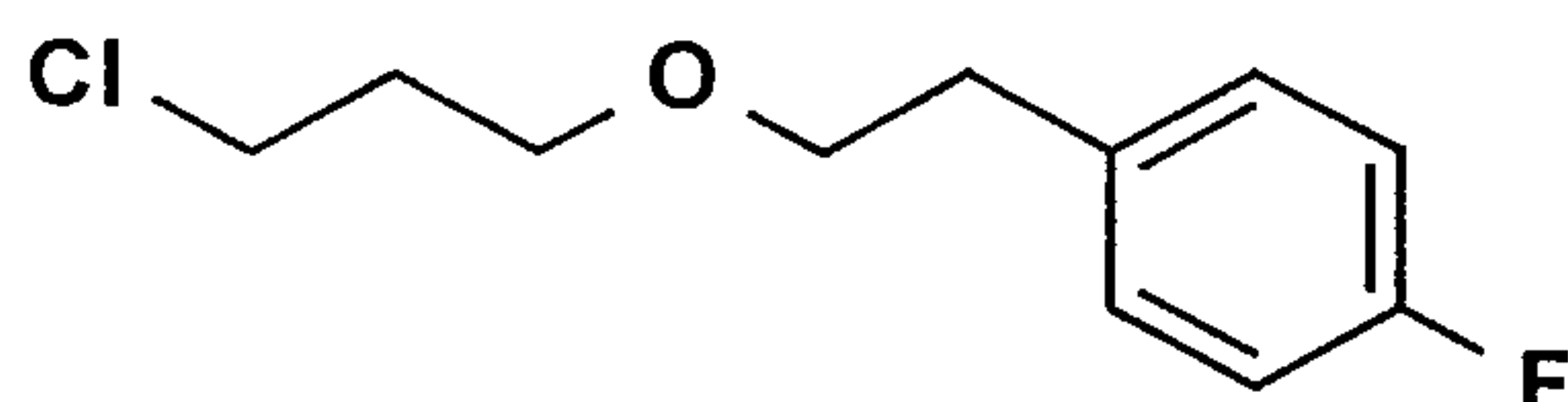
Point de fusion : 173-174 °C

RMN (DMSO d_6) δ : 1,35-2,1 (m, 8H) ; 2,29 (t, 2H) ; 2,42-2,57 (m, 2H) ; 2,78 (t, 2H) ; 3 (s, 3H) ; 3-3,2 (m, 2H) ; 3,37 (t, 2H) ; 3,53 (t, 2H) ; 3,93 (s, 2H) ; 4,39 (m, 1H) ;
 10 6,56 (s, 2H) ; 6,92 (t, 2H) ; 7-7,32 (m, 6H) ; 11,5-13 (m, 2H).

Exemple 6 :

15 **Hydrogénofumarate de la N-méthyl-N-[1-[3-[2-(4-fluorophényl)éthoxy]propyl] pipéridin-4-yl]-4H-3,1-benzothiazin-2-amine (6).**

6.1) 4-fluoro-1-[2-(3-chloropropoxy)éthyl]benzène **6.1.** Une solution de 86 g (2,14 mol) de NaOH en pastilles dans 86 g d'eau est agitée puis refroidie à 25 °C puis traitée avec 20 g (0,143 mol) d'alcool 4-fluorophénylethylique, avec 113 ml (1,14 mol) de 1-bromo-3-chloropropane puis avec 4,85 g (14 mmol) d'hydrogénosulfate de tétrabutyl ammonium. Une forte agitation est maintenue pendant 4 h à 25 °C, puis on extrait à l'éther, lave à l'eau, à l'eau salée et sèche sur
 25 sulfate de sodium anhydre. Après élimination du sel minéral, le filtrat est évaporé à siccité et l'huile résiduelle est rectifiée sous vide pour donner 20,3 g (Rdt : 65 %) de produit de **formule 6.1** :



(6-1)

Formule brute : $C_{11}H_{14}ClFO$

Masse molaire : 216,67

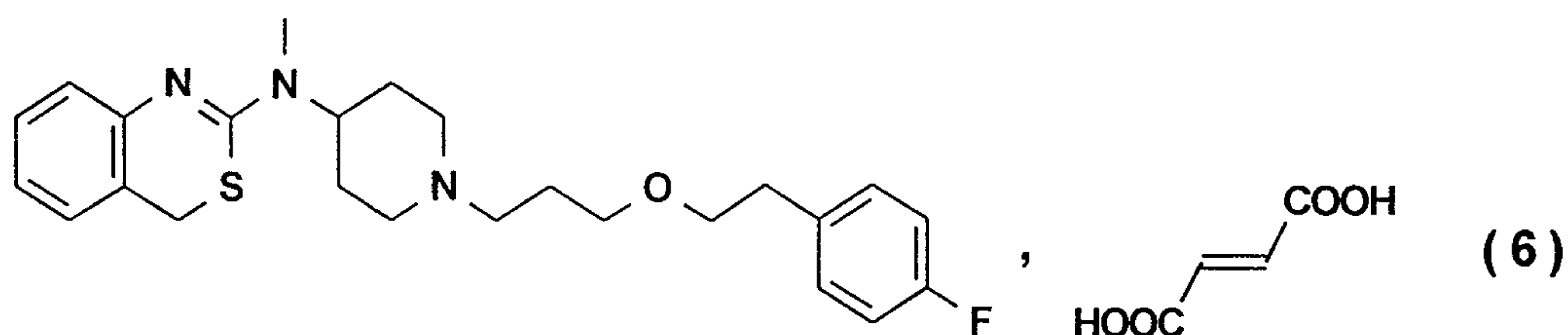
5 Huile incolore

Point d'ébullition : 94-97 °C / 0,4 mbar

RMN ($CDCl_3$) δ : 2,08 (q, 2H) ; 2,85 (t, 2H) ; 3,46 (t, 2H) ; 3,55 (t, 2H) ; 3,63 (t, 2H) ; 6,97 (t, 2H) ; 7,1-7,2 (m, 2H).

10

6.2) Hydrogénofumarate de la N-méthyl-N-[1-[3-[2-(4-fluorophényl)éthoxy]propyl] pipéridin-4-yl]-4H-3,1-benzothiazin-2-amine (**6**). Une solution de 1,48 g (6,83 mmol) de composé précédent **6.1** et de 1,7 g (6,5 mmol) de N-méthyl-N-[4-pipéridinyl]-4H-3,1-benzothiazin-2-amine dans 18 ml de DMF, est traitée avec 945 mg (6,83 mmol) de K_2CO_3 broyé et 20 mg de KI puis, portée pendant 4 h sur bain d'huile à 80 °C. Après retour à 25 °C le mélange est traité comme dans l'exemple **1.2** pour donner après purification par flash chromatographie 3,12 g de base brute, qui est salifiée de la manière habituelle pour donner le composé de **formule 6.2** (Rdt : 68 %).



(6)

25 Formule brute : $C_{29}H_{36}FN_3O_5S$

Masse molaire : 557,67

Cristaux blancs

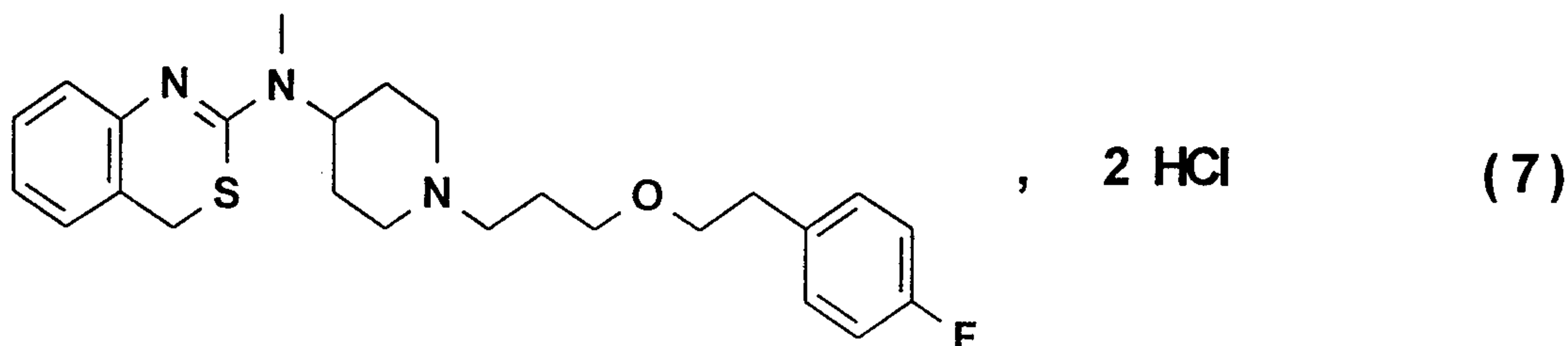
Point de fusion : 163-4 °C

RMN (DMSO d_6) δ : 1,6-1,72 (m, 4H) ; 1,75-1,95 (m, 2H) ;
 2,24 (t, 2H) ; 2,4-2,58 (m, 2H) ; 2,79 (t, 2H) ; 3,02 (s,
 3H) ; 3-3,14 (m, 2H) ; 3,41 (t, 2H) ; 3,55 (t, 2H) ; 3,94
 5 (s, 2H) ; 4,37 (m, 1H) ; 6,58 (s, 2H) ; 6,85-6,98 (m,
 2H) ; 7,02-7,2 (m, 4H) ; 7,25-7,3 (m, 2H) ; 10-12 (m, 2H).

Exemple 7 :

Dichlorhydrate de la N-méthyl-N-[1-[3-[2-(4-fluoro-
 10 phényl)éthoxy]propyl]pipéridin-4-yl]-4H-3,1-benzothiazin-2-
 amine (7).

Une solution de 425 mg de base obtenue dans l'exemple 6.2
 dans 4 ml d'éthanol sec est refroidie sur bain de glace,
 15 puis traitée goutte à goutte avec 0,9 ml d'une solution 2,3
 N d'acide chlorhydrique dans l'éthanol. Après 10 minutes
 d'agitation, on ajoute 3 à 4 volumes d'éther éthylique en
 amorçant avec une baguette de verre. On abandonne une nuit
 au réfrigérateur puis filtre les cristaux de sel formé, qui
 20 sont rincés à l'éther puis séchés dans une cloche à vide en
 présence d'actigel : m = 512 mg (Rdt : 63 %) de cristaux de
formule 7 :



25 Formule brute : $C_{25}H_{34}Cl_2FN_3OS$

Masse molaire : 514,52

Cristaux blancs hygroscopiques (renfermant 3,2 % H_2O)

Point de décomposition > 110 °C

RMN (DMSO d_6) 1,88-2,08 (m, 4H) ; 2,4-2,53 (m, 2H) ; 2,81 (t, 2H) ; 3-3,23 (m, 4H) ; 3,27 (s, 3H) ; 3,47 (t, 2H) ; 3,5-3,65 (m, 4H) ; 4,3 (s, 2H) ; 4,57 (m, 1H) ; 7,11 (t, 2H) ; 7,2-7,45 (m, 6H) ; 7,54 (m, 1H) ; 11,16 (m, 1H).

5

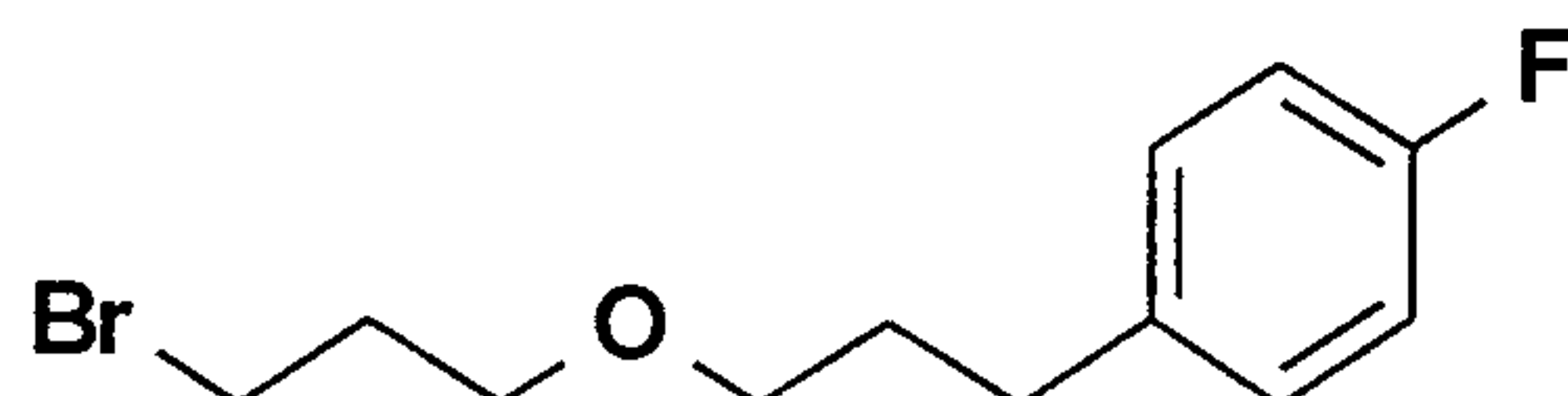
Exemple 8 :

Hydrogénofumarate de la N-méthyl-N-[1-[3-[3-(4-fluorophenyl)propoxy]propyl] pipéridin-4-yl]-4H-3,1-benzothiazin-2-amine (8).

10

8.1) 1-[3-(3-bromopropoxy)propyl]-4-fluorobenzène (**8.1**). La réaction d'éthérification réalisée selon le protocole 1.1 à partir de 2 g (13 mmol) d'alcool 3-(4-fluorophényl)propylique en présence de 13 g de 1,3-dibromopropane, donne après purification par flash chromatographie 1,05 g (Rdt : 29 %) de composé de **formule 8.1** :

15

(**8-1**)

20 Formule brute : $C_{12}H_{16}BrFO$

Masse molaire : 275,17

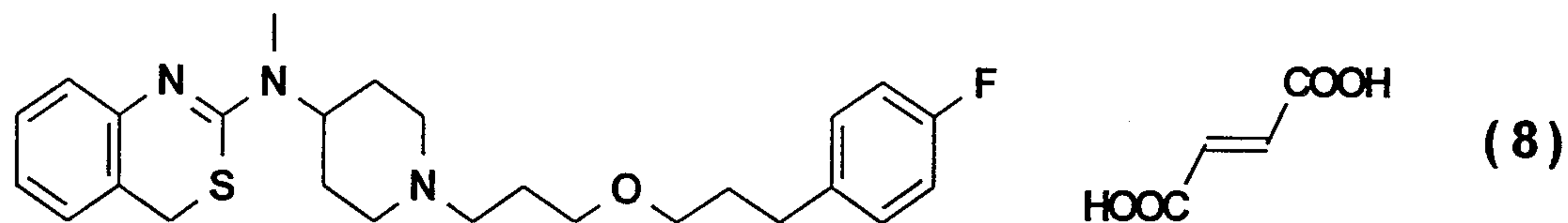
Huile ambrée

RMN ($CDCl_3$) δ : 1,75-1,95 (m, 2H) ; 2-2,18 (m, 2H) ; 2,64 (t, 2H) ; 3,4 (t, 2H) ; 3,51 (t, 4H) ; 6,95 (t, 2H) ; 7,05-7,2 (m, 2H).

25

8.2) Hydrogénofumarate de la N-méthyl-N-[1-[3-[3-(4-fluorophényl)propoxy]propyl] pipéridin-4-yl]-4H-3,1-benzothiazin-2-amine (**8.2**). En utilisant le procédé de l'exemple 1.1 mais en partant de 600 mg (2,3 mmol) de dérivé bromé **8.1**

précédent, on prépare 995 mg (Rdt : 75 %) du composé de **formule 8** :



5

Formule brute : $C_{30}H_{38}FN_3O_5S$

Masse molaire : 571,71

Cristaux blancs

Point de fusion : 176 °C

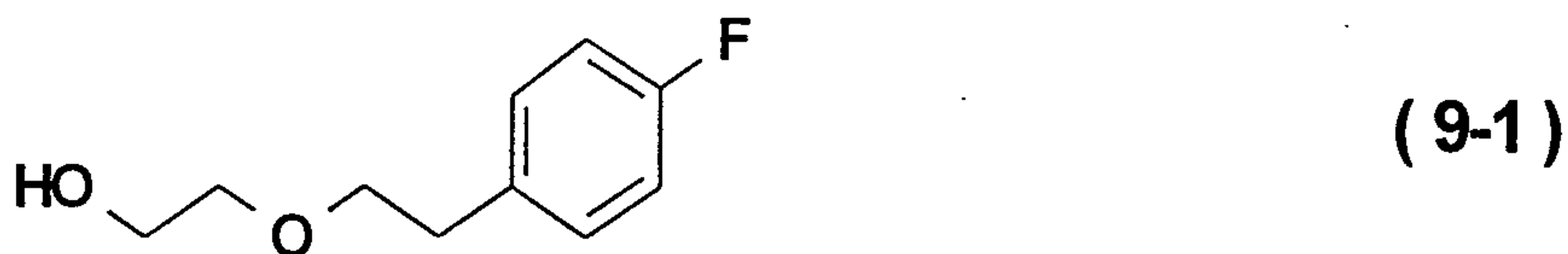
10 **RMN** (DMSO d_6) δ : 1,57-2,07 (m, 8H) ; 2,34 (t, 2H) ; 2,52-2,66 (m, 4H) ; 3,01 (s, 3H) ; 3,05-3,22 (m, 2H) ; 3,25-3,45 (m, 4H) ; 3,94 (s, 2H) ; 4,04 (m, 1H) ; 6,57 (s, 2H) ; 6,93 (t, 2H) ; 7-7,3 (m, 6H) ; 10-12 (m, 2H).

15

Exemple 9 :

Hydrogénofumarate de la N-méthyl-N-[1-[2-[2-(4-fluorophényl)éthoxy]éthyl] pipéridin-4-yl]-4H-3,1-benzothiazin-2-amine (9).

20 **9.1)** 4-fluoro-1-[2-[2-hydroxyéthoxy]éthyl]benzène (9.1). En partant de 4 g (28,5 mmol) d'alcool 4-fluorophénéthylque et de 5,03 g (57 mmol) de carbonate d'éthylène selon le protocole 4.1, on prépare 2,1 g (Rdt : 40 %) d'hydroxyéther de **formule 9.1** :



25

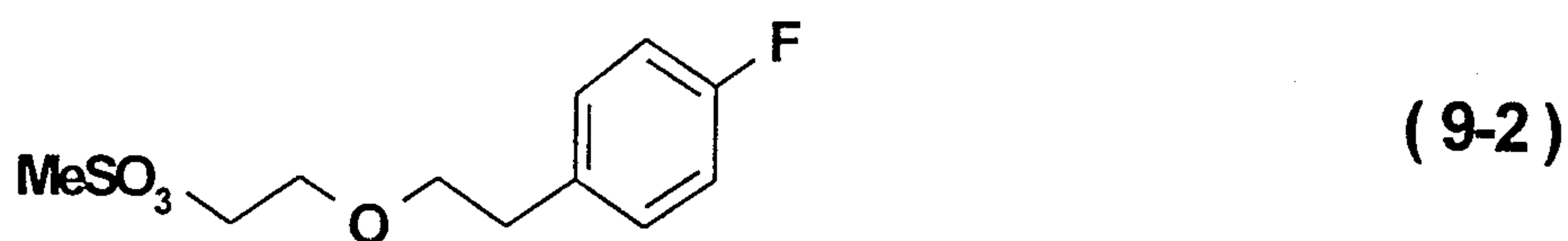
Formule brute : $C_{10}H_{13}FO_2$

Massse molaire : 184,20

Huile jaune clair

RMN (CDCl₃) δ : 1,82 (s, 1H) ; 2,86 (t, 2H) ; 3,5-3,8 (m, 6H) ; 6,9-7,05 (m, 2H) ; 7,12-7,24 (m, 2H).

- 5 **9.2)** Mésylate de 2-[2-(4-fluorophényl)éthoxy]éthyle (**9.2**).
900 mg d'alcool précédent **9.1** sont traités en présence de
616 mg (5,4 mmol) de chlorure de mésyle selon **4.2**, pour
donner 1,17 g (Rdt : 91 %) d'une huile jaune de **formule**
9.2 :



10

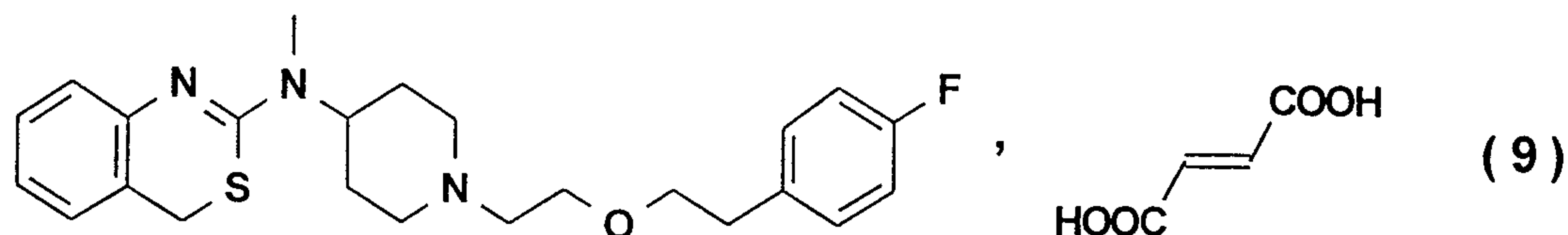
Formule brute : C₁₁H₁₅FO₄S

Masse molaire : 262,29

Huile jaune

- 15 **RMN** (CDCl₃) δ : 2,83 (t, 2H) ; 2,92 (s, 3H) ; 3,55-3,7 (m, 4H) ; 4,26-4,37 (m, 2H) ; 6,9-7,04 (m, 2H) ; 7,08-7,23 (m, 2H).

- 20 **9.3)** Hydrogénofumarate de la N-méthyl-N-[1-[2-[2-(4-fluorophényl)éthoxy]éthyl] pipéridin-4-yl]-4H-3,1-benzothiazin-2-amine (**9**). En opérant selon le procédé de l'exemple **1.2** à partir de 773 mg (2,95 mmol) de mésylate **9.2** précédent, on obtient 920 mg (Rdt : 63 %) de composé de **formule 9** :



25

Formule brute : C₂₈H₃₄FN₃O₅S

Masse molaire : 543,64

Cristaux blancs pulvérulents

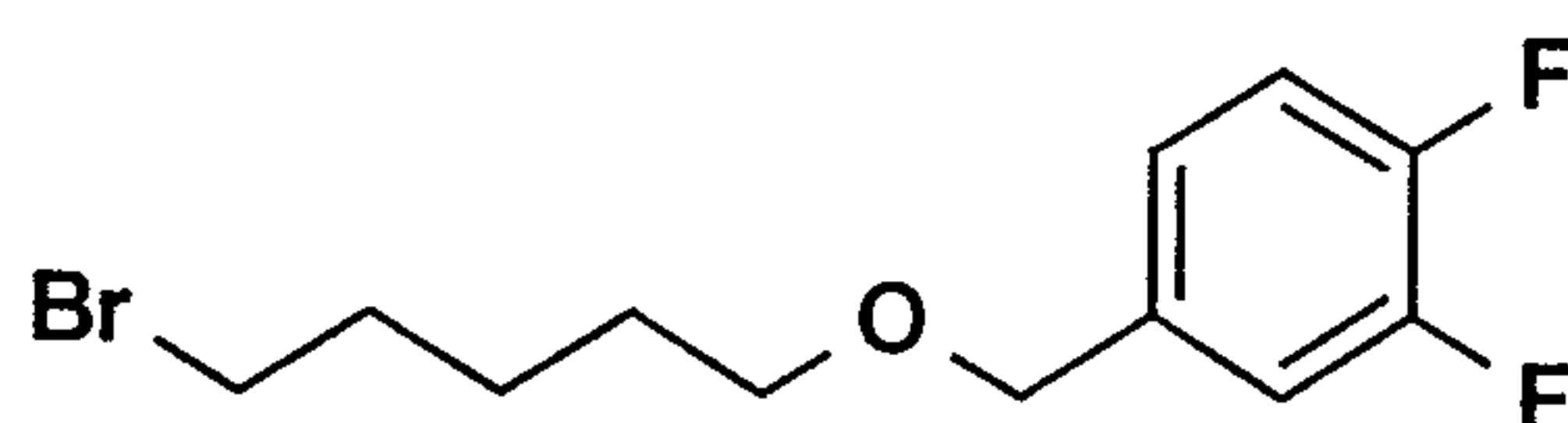
Point de fusion : 145-6 °C

RMN (DMSO d_6) δ : 1,52-1,68 (m, 2H) ; 1,72-1,9 (m, 2H) ;
2,23 (t, 2H) ; 2,61 (s, 2H) ; 2,8 (t, 2H) ; 2,95-3,1 (m,
5 5H) ; 3,5-3,63 (m, 4H) ; 3,94 (s, 2H) ; 4,32 (m, 1H) ; 6,6
(s, 2H) ; 6,88-6,97 (m, 2H) ; 7,05-7,21 (m, 4H) ; 7,25-7,32
(m, 2H) ; 11-13 (m, 2H).

Exemple 10 :

10 **Hydrogénofumarate de la N-méthyl-N-[1-[5-(3,4-difluoro-
phénylméthoxy)pentyl] pipéridin-4-yl]-4H-3,1-benzothiazin-
2-amine (10).**

10.1) 1-(5-bromopentyloxy)méthyl)-3,4-difluorobenzène
15 **(10.1)**. L'éthérification de 2 g (13,9 mmoles) d'alcool 3,4-
difluorobenzyle en présence de 16 g de 1,5-
dibromopentane, selon le procédé décrit dans l'exemple 1.1
fournit 2,96 g (Rdt : 72 %) de composé de **formule 10.1** :



(10-1)

20

Formule brute : $C_{12}H_{15}BrF_2O$

Masse molaire : 293,16

Huile incolore

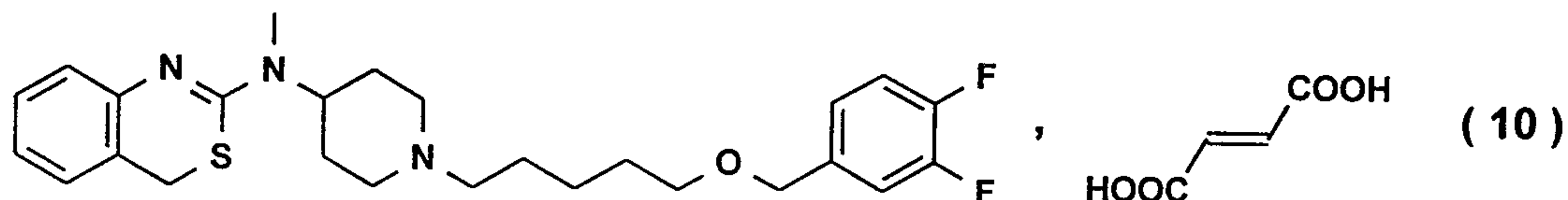
Point d'ébullition : 110-120 °C / 0,1 mbar

25 **RMN** ($CDCl_3$) δ : 1,4-1,74 (m, 4H) ; 1,77-1,98 (m, 2H) ;
3,33-3,56 (m, 4H) ; 4,44 (s, 2H) ; 6,95-7,24 (m, 3H).

10.2) Hydrogénofumarate de la N-méthyl-N-[1-[5-(3,4-
difluorophénylméthoxy) pentyl]pipéridin-4-yl]-4H-3,1-
benzothiazin-2-amine (10). En partant de 674 mg (2,3 mmol)
30 de dérivé bromé précédent **10.1** et en les condensant sur 600

25

mg (2,3 mmol) de N-méthyl-N-(4-pipéridinyl)-4H-3,1-benzothiazin-2-amine selon 1.2, on prépare 882 mg de cristaux (Rdt : 65 %) de **formule 10** :



5

Formule brute : $C_{30}H_{37}F_2N_3O_5S$

Masse moléculaire : 589,71

Cristaux blanc cassé

Point de fusion : 169 °C

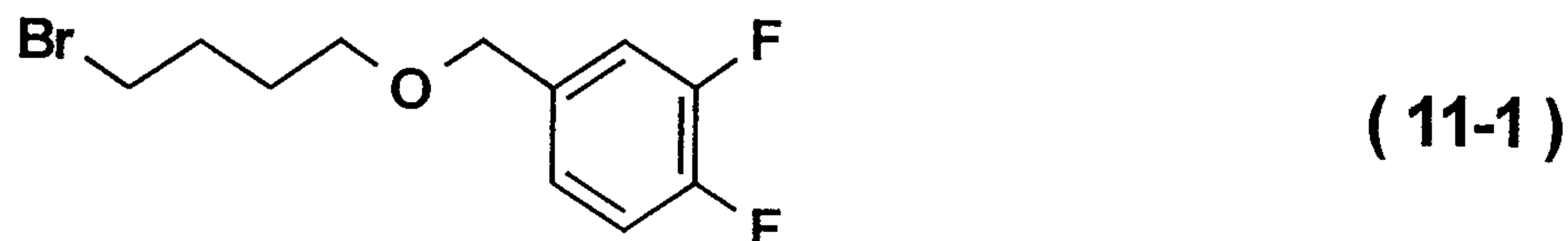
10 **RMN** (DMSO d_6) δ : 1,2-1,8 (m, 8H) ; 1,8-2,07 (m, 2H) ; 2,3 (t, 2H) ; 2,4-2,6 (m, 2H) ; 3,01 (s, 3H) ; 3-3,25 (m, 2H) ; 3,43 (t, 2H) ; 3,95 (s, 2H) ; 4,25-4,55 (m, 1H) ; 4,44 (s, 2H) ; 6,58 (s, 2H) ; 6,96 (t, 2H) ; 7,03-7,27 (m, 3H) ; 7,3-7,45 (m, 2H) ; 11-13 (m, 2H).

15 **Exemple 11** :

Hydrogénofumarate de la N-méthyl-N-[1-[4-(3,4-difluorophénylméthoxy)butyl] pipéridin-4-yl]-4H-3,1-benzothiazin-2-amine (11).

20 **11.1) 1-(4-bromobutoxyméthyl)-3,4-difluorobenzène (11.1).**

L'application du protocole 1.1 à 2 g (13,9 mmol) d'alcool 3,4-difluorobenzyle et à 15 g de 1,4-dibromobutane donne 2,80 g (Rdt : 72 %) de composé de **formule 11.1** :



25

Formule brute : $C_{11}H_{13}BrF_2O$

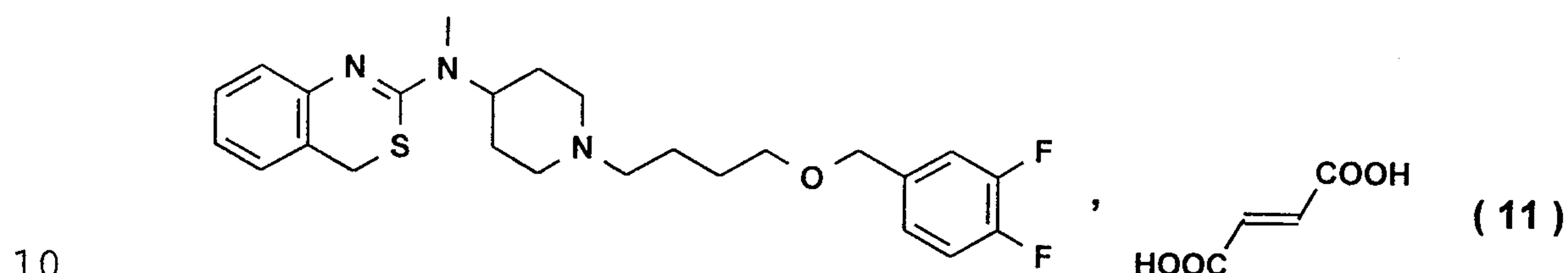
Masse molaire : 279,13

Huile incolore

Point d'ébullition : 120-125 °C / 0,3 mbar

RMN (CDCl₃) δ : 1,65-1,85 (m, 2H) ; 1,89-2,07 (m, 2H) ; 3,38-3,58 (m, 4H) ; 4,44 (s, 2H) ; 6,95-7,25 (m, 3H).

- 5 **11.2)** Hydrogénofumarate de la N-méthyl-N-[1-[4-(3,4-difluorophénylméthoxy)butyl] pipéridin-4-yl]-4H-3,1-benzothiazin-2-amine (**11**). L'application du procédé 1.1 à 642 mg (2,3 mmol) de dérivé bromé précédent 11.1 permet de préparer 790 mg (Rdt : 60 %) du dérivé de **formule 11** :



Formule brute : C₂₉H₃₅F₂N₃O₅S

Masse molaire : 575,68

Cristaux blancs

Point de fusion : 170 °C

- 15 **RMN** (DMSO d₆) δ : 1,45-1,76 (m, 6H) ; 1,78-2,08 (m, 2H) ; 2,3 (t, 2H) ; 2,4-2,6 (m, 2H) ; 3,02 (s, 3H) ; 3-3,22 (m, 2H) ; 3,45 (t, 2H) ; 3,95 (s, 2H) ; 4,25-4,55 (m, 1H) ; 4,45 (s, 2H) ; 6,58 (s, 2H) ; 6,94 (t, 2H) ; 7,1-7,25 (m, 3H) ; 7,3-7,45 (m, 2H) ; 10,5-12,5 (m, 2H).

20

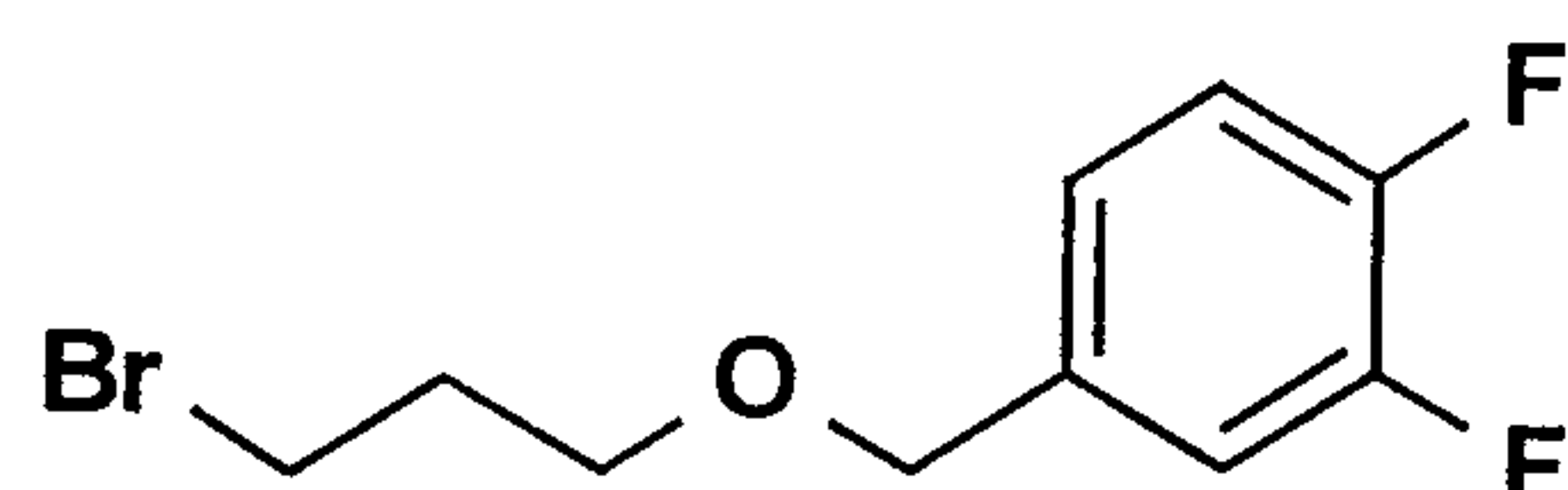
Exemple 12 :

Hydrogénofumarate de la N-méthyl-N-[1-[3-(3,4-difluorophénylméthoxy)propyl] pipéridin-4-yl]-4H-3,1-benzothiazin-2-amine (**12**).

25

12.1) 1-(3-bromopropyloxyméthyl)-3,4-difluorobenzène (**12.1**). Ce composé a été préparé selon le protocole 1.1 avec un rendement de 21 % et a pour **formule 12.1** :

27



(12-1)

Formule brute : $C_{10}H_{11}BrF_2O$

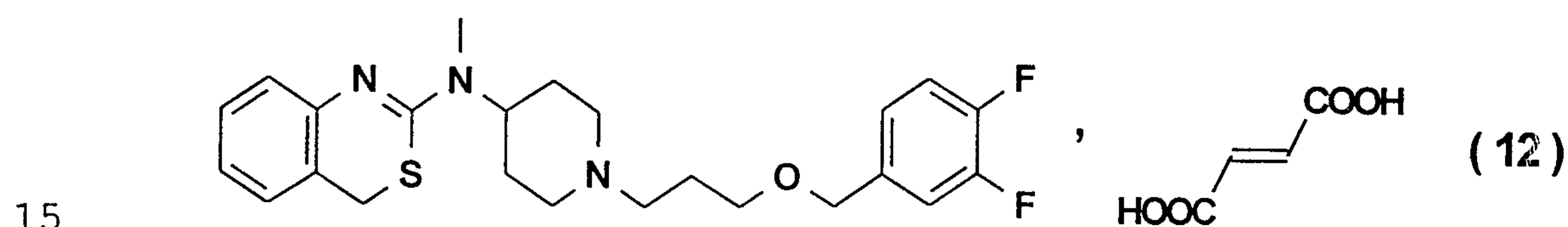
Masse molaire : 265,10

5 Huile incolore

Point d'ébullition : 92-94 °C / 0,18 mbar

RMN ($CDCl_3$) δ : 2,13 (q, 2H) ; 3,45-3,65 (m, 4H) ; 4,46 (s, 2H) ; 6,95-7,23 (m, 3H).

- 10 **12.2)** Hydrogénofumarate de la N-méthyl-N-[1-[3-(3,4-difluorophénylméthoxy)pro-pyl]pipéridin-4-yl]-4H-3,1-benzothiazin-2-amine (**12**). La condensation de 330 mg (1,25 mmol) de composé précédent **12.1** selon le protocole **1.2**, donne 370 mg (Rdt : 52 %) de poudre de **formule 12** :

Formule brute : $C_{28}H_{33}F_2N_3O_5S$

Masse molaire : 561,65

Cristaux blancs pulvérulents

- 20 Point de fusion : 168 °C

RMN ($DMSO\ d_6$) δ : 1,53-2,06 (m, 6H) ; 2,3 (t, 2H) ; 2,5-2,68 (m, 2H) ; 3,01 (s, 3H) ; 3-3,22 (m, 2H) ; 3,48 (t, 2H) ; 3,94 (s, 2H) ; 4,28-4,52 (m, 1H) ; 4,44 (s, 2H) ; 6,58 (s, 2H) ; 6,93 (t, 2H) ; 7,1-7,27 (m, 3H) ; 7,3-7,45 (m, 2H) ; 10,5-12,5 (m, 2H).

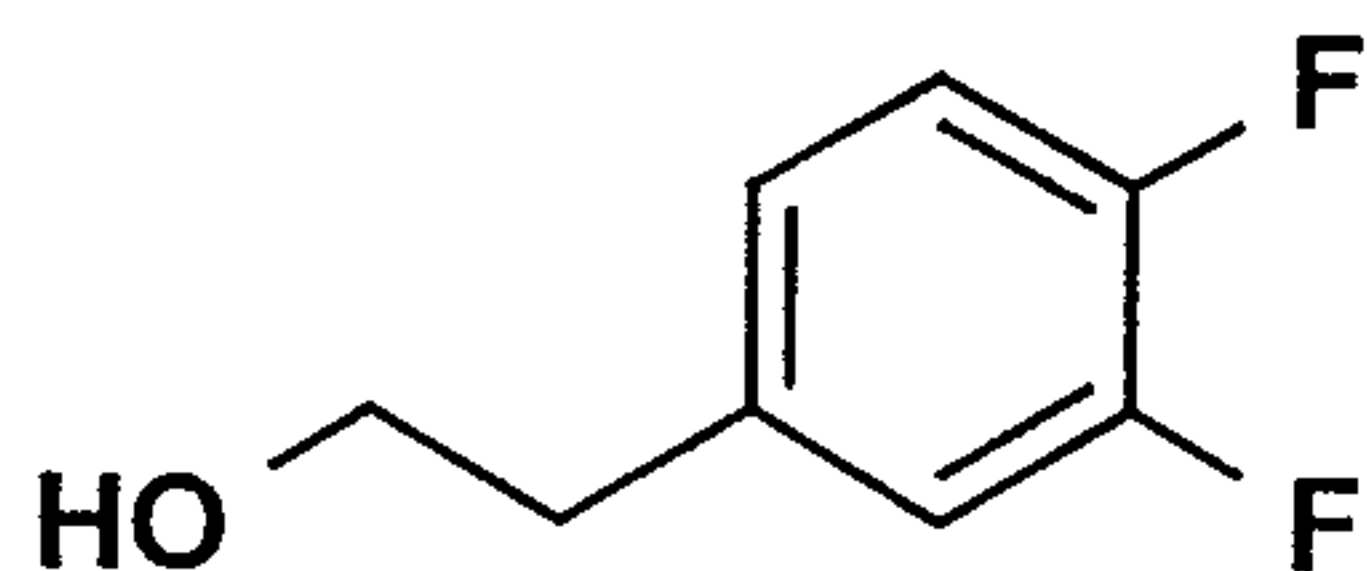
Exemple 13 :

Hydrogénofumarate de la N-méthyl-N-[1-[4-[2-(3,4-difluorophényl)éthoxy]butyl] pipéridin-4-yl]-4H-3,1-benzothiazin-2-amine (13).

5

13.1) Alcool 3,4-difluorophénéthylque (**13.1**). Une solution de 5 g (29 mmol) de 3,4-difluorophénylacétate de méthyle (préparé par réaction de Fischer à partir de l'acide correspondant avec un rendement de 92 %) dans 30 ml de THF anhydre, est traitée par 29 ml d'une solution 2 M de LiAlH_4 dans le THF à 0 °C. Après agitation pendant une heure de plus, on ajoute goutte à goutte 30 ml d'acétate d'éthyle puis, 10 ml d'eau puis on agite 10 min à 25 °C, sèche sur sulfate de sodium anhydre et élimine l'insoluble minéral. Le filtrat est évaporé à siccité et purifié par flash chromatographie, en éluant avec un mélange éther de pétrole / acétate d'éthyle 97/03. On obtient ainsi 3,6 g (Rdt : 77%) d'alcool de **formule 13.1** :

20

**(13-1)**Formule brute : $\text{C}_8\text{H}_8\text{F}_2\text{O}$

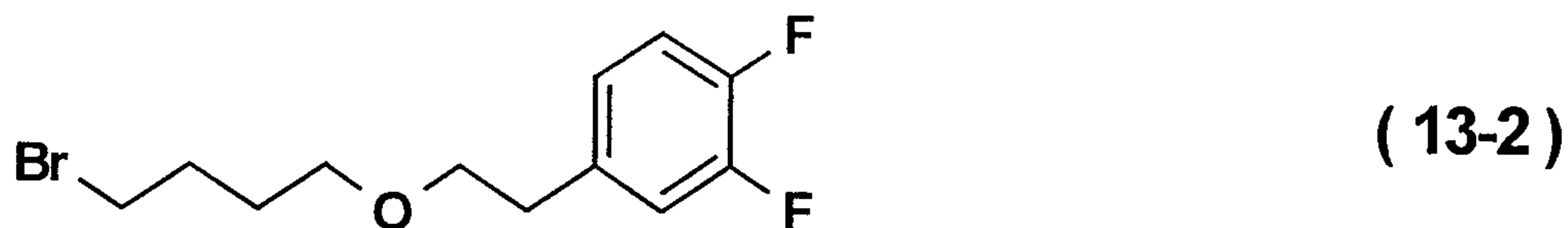
Masse molaire : 158,15

Huile légèrement ambrée

RMN (CDCl_3) δ : 2,39 (s, 1H) ; 2,77 (t, 2H) ; 3,77 (t, 2H) ; 6,82-7,15 (m, 3H).

13.2) 1-[2-(4-bromobutoxy)éthyl]-3,4-difluorobenzène **13.2**. En partant de 1,2 g (7,6 mmoles) d'alcool précédent **13.1**

par réaction selon le procédé 1.1 on prépare avec un rendement de 78 % le composé de **formule 13.2** :



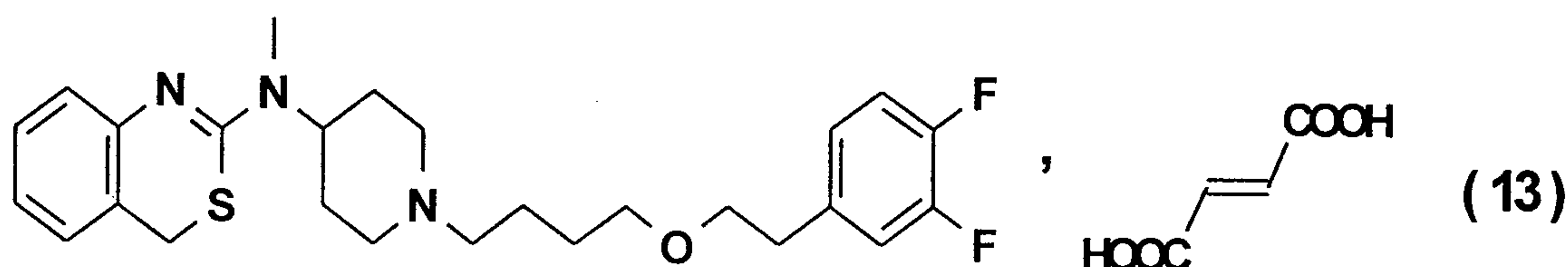
5 Formule brute : $C_{12}H_{15}BrF_2O$

Masse molaire : 293,16

Huile légèrement ambrée

RMN ($CDCl_3$) δ : 1,6-1,78 (m, 2H) ; 1,81-2,04 (m, 2H) ; 2,83 (t, 2H) ; 3,36-3,52 (m, 4H) ; 3,61 (t, 2H) ; 6,85-7,2 (m, 3H).

13.3) Hydrogénofumarate de la N-méthyl-N-[1-[4-[2-(3,4-difluorophényl)éthoxy] butyl]pipéridin-4-yl]-4H-3,1-benzothiazin-2-amine (**13**). Par N-alcoylation de 600 mg (2,3 mmol) de N-méthyl-N-(4-pipéridinyl)-4H-3,1-benzothiazin-2-amine avec 674 mg de bromé **13.2** précédent fournit 795 mg (Rdt : 65 %) de composé de **formule 13** :



20

Formule brute : $C_{30}H_{37}F_2N_3O_5S$

Masse molaire : 589,71

Cristaux blanc cassé

Point de fusion : 163 °C

25 **RMN** ($DMSO\ d_6$) δ : 1,4-1,78 (m, 6H) ; 1,78-2,08 (m, 2H) ; 2,3 (t, 2H) ; 2,42-2,58 (m, 2H) ; 2,80 (t, 2H) ; 3,02 (s, 3H) ; 3-3,2 (m, 2H) ; 3,38 (t, 2H) ; 3,56 (t, 2H) ; 3,94

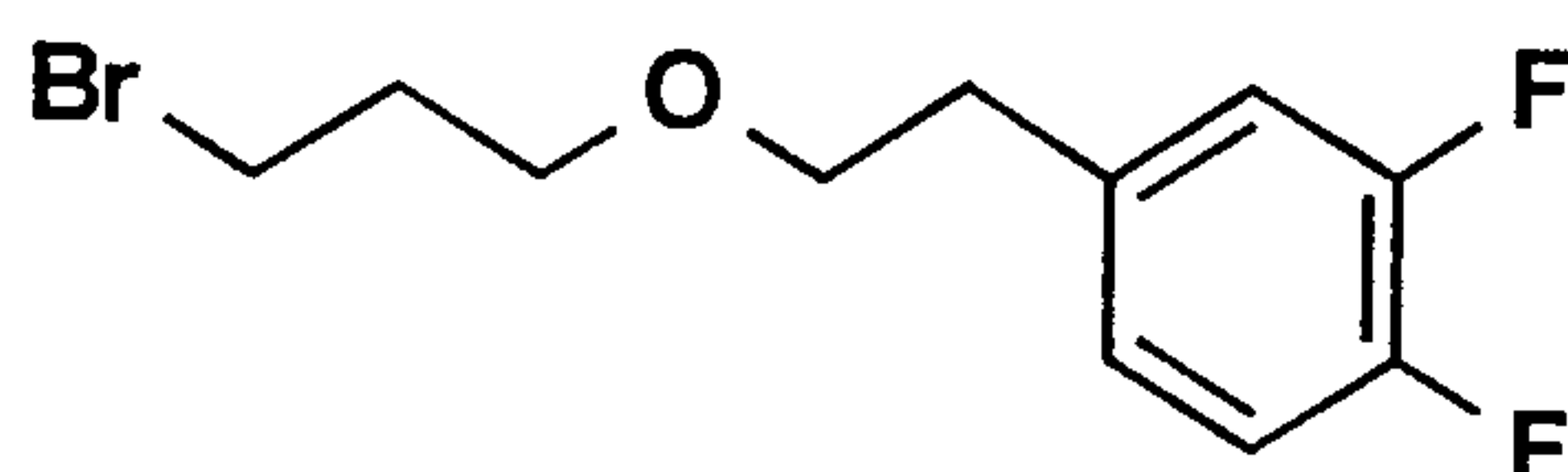
(s, 2H) ; 4,4 (m, 1H) ; 6,57 (s, 2H) ; 6,94 (t, 2H) ; 7,1-7,42 (m, 5H) ; 11-13 (m, 2H).

Exemple 14 :

- 5 **Hydrogénofumarate de la N-méthyl-N-[1-[3-[2-(3,4-difluorophényl)éthoxy]propyl]pipéridin-4-yl]-4H-3,1-benzothiazin-2-amine (14).**

14.1) 1-[2-(3-bromopropoxy)éthyl]-3,4-difluorobenzène

- 10 **(14.1).** En utilisant le procédé de l'exemple 1.1 on prépare de même avec un rendement de 32 % le composé de **formule 14.1 :**



(14-1)

- 15 **Formule brute :** C₁₁H₁₃BrF₂O

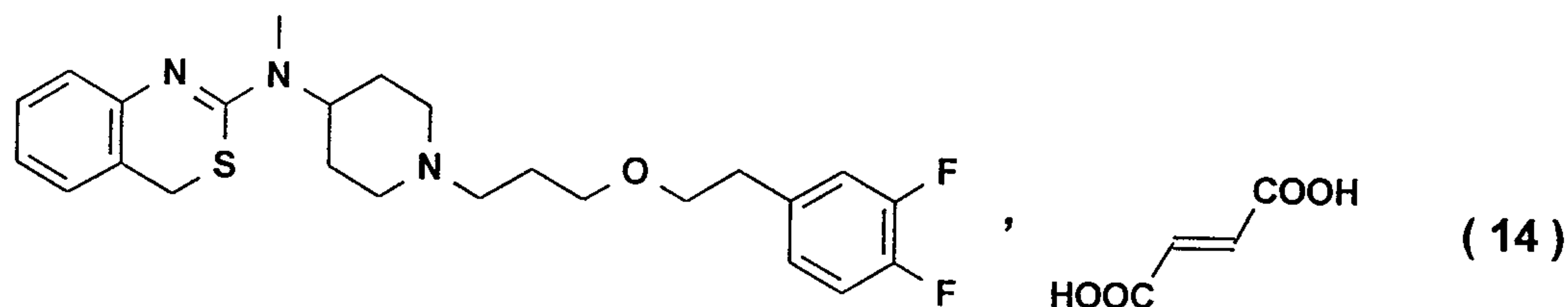
Masse molaire : 279,13

Huile incolore

Point d'ébullition : 85-90 °C / 0,13 mbar

- RMN** (CDCl₃) δ : 2,05 (q, 2H) ; 2,7-2,9 (m, 4H) ; 3,4-3,7 (m, 4H) ; 6,8-7,2 (m, 3H).

- 25 **14.2) Hydrogénofumarate de la N-méthyl-N-[1-[3-[2-(3,4-difluorophényl)éthoxy]propyl]pipéridin-4-yl]-4H-3,1-benzothiazin-2-amine (14).** La condensation de 430 mg (1,53 mmol) de dérivé bromé précédent **14.1** selon le mode opératoire **1.2**, permet de préparer 512 mg (Rdt : 58 %) de dérivé de **formule 14 :**



Formule brute : $C_{29}H_{35}F_2N_3O_5S$

Masse molaire : 575,68

Cristaux blancs pulvérulents

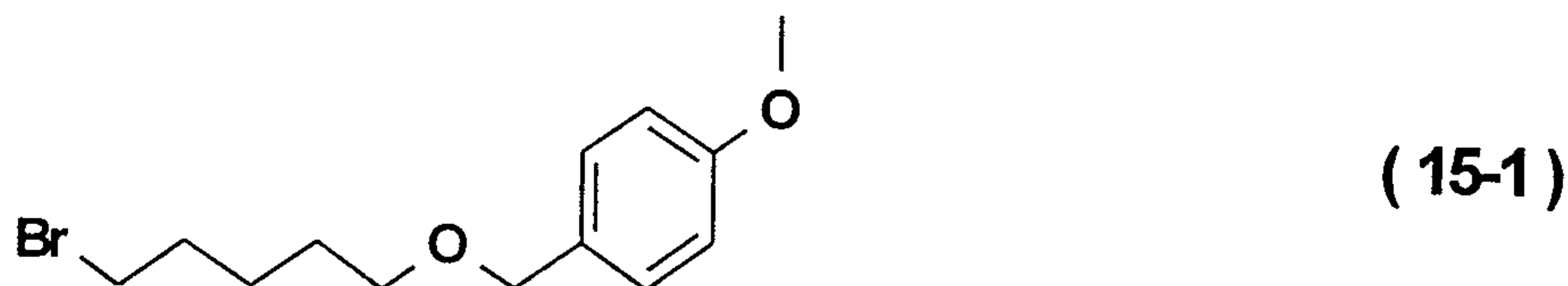
5 Point de fusion : 162 °C

RMN (DMSO d_6) δ : 1,55-2,1 (m, 6H) ; 2,31 (t, 2H) ; 2,4-
 2,57 (m, 2H) ; 2,80 (t, 2H) ; 3,02 (s, 3H) ; 3-3,18 (m,
 2H) ; 3,42 (t, 2H) ; 3,57 (t, 2H) ; 3,95 (s, 2H) ; 4,4 (m,
 1H) ; 6,58 (s, 2H) ; 6,94 (t, 2H) ; 7,02-7,45 (m, 5H) ; 9-
 10 11 (m, 2H).

Exemple 15 :

Hydrogénofumarate de la N-méthyl-N-[1-[5-(4-méthoxy-
 phénylméthoxy)pentyl] pipéridin-4-yl]-4H-3,1-benzothiazin-
 15 2-amine (15).

15.1) 1-(5-bromopentyloxy)méthyl)-4-méthoxybenzène (15.1).
 Préparé selon la méthode 1.1 à partir de 2 g (15 mmol)
 d'alcool p-méthoxybenzylique avec un rendement de 90 % et a
 pour **formule 15.1** :



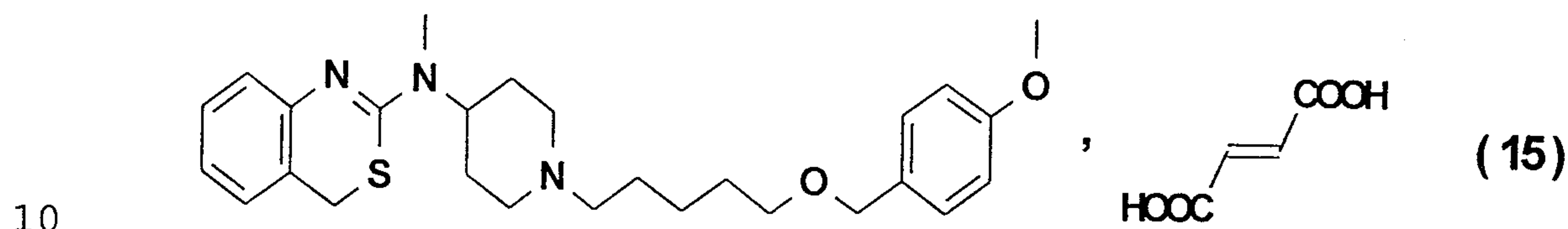
Formule brute : $C_{13}H_{19}BrO_2$

Masse molaire : 287,20

Huile légèrement ambrée

RMN (CDCl₃) δ : 1,4-1,75 (m, 4H) ; 1,75-1,98 (m, 2H) ; 3,32-3,5 (m, 4H) ; 3,80 (s, 3H) ; 4,44 (s, 2H) ; 6,88 (d, 2H) ; 7,26 (d, 2H).

- 5 **15.2)** Hydrogénofumarate de la N-méthyl-N-[1-[5-(4-méthoxyphénylméthoxy)pentyl] pipéridin-4-yl]-4H-3,1-benzothiazin-2-amine (**15**). Ce dérivé est préparé selon le procédé 1.2 en partant de 660 mg (2,3 mmol) de dérivé bromé précédent. On obtient 718 mg (Rdt : 53 %) de poudre de **formule 15** :



Formule brute : C₃₁H₄₁N₃O₆S

Masse molaire : 583,75

Cristaux blancs

- 15 Point de fusion : 163 °C

RMN (DMSO d₆) δ : 1,22-1,82 (m, 8H) ; 1,84-2,1 (m, 2H) ; 2,25-2,68 (m, 4H) ; 3 (s, 3H) ; 3,08-3,24 (m, 2H) ; 3,38 (t, 2H) ; 3,74 (s, 3H) ; 3,94 (s, 2H) ; 4,3-4,55 (m, 1H) ; 4,36 (s, 2H) ; 6,56 (s, 2H) ; 6,82-7,06 (m, 4H) ; 7,08-7,32 (m, 4H) ; 12-14 (m, 2H).

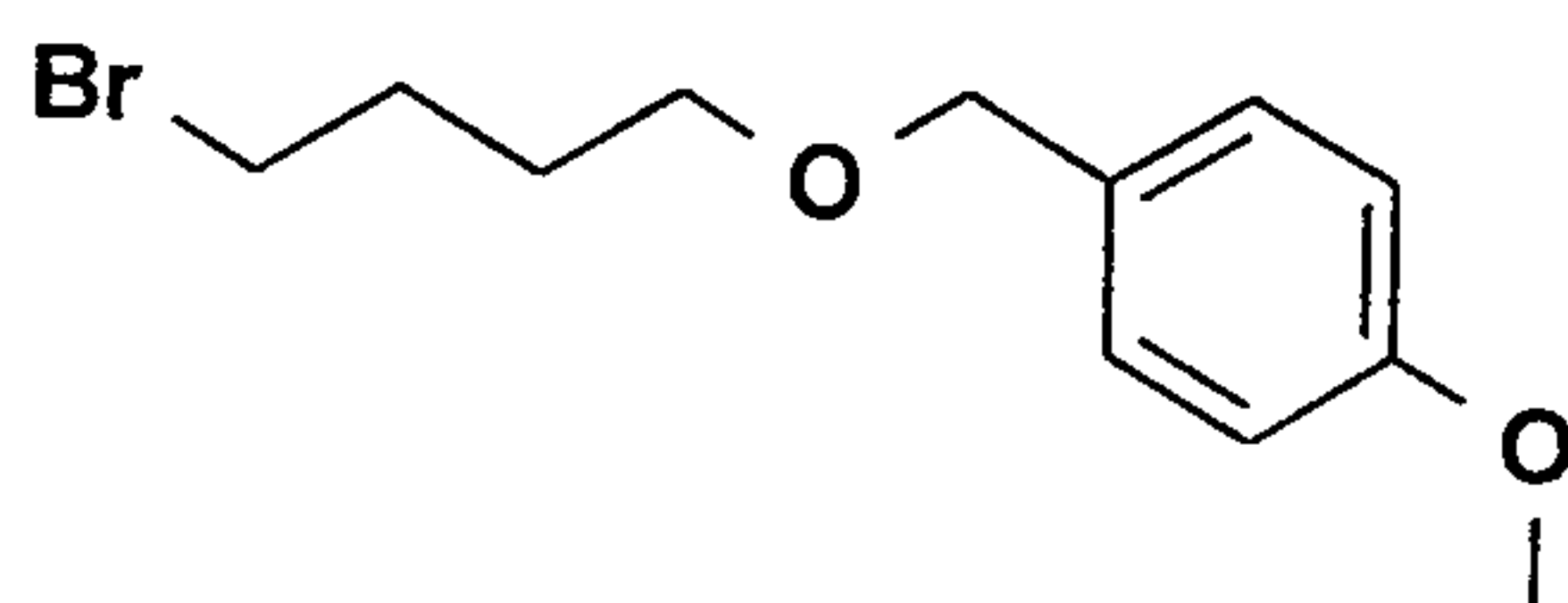
20

Exemple 16 :

Hydrogénofumarate de la N-méthyl-N-[1-[4-(4-méthoxyphénylméthoxy)butyl] pipéridin-4-yl]-4H-3,1-benzothiazin-2-amine (**16**).

25

16.1) 1-(4-bromobutyloxyméthyl)-4-méthoxybenzène (**16.1**). Ce composé est préparé avec un rendement de 70 % comme décrit dans 1.1 et a pour **formule 16.1** :



(16-1)

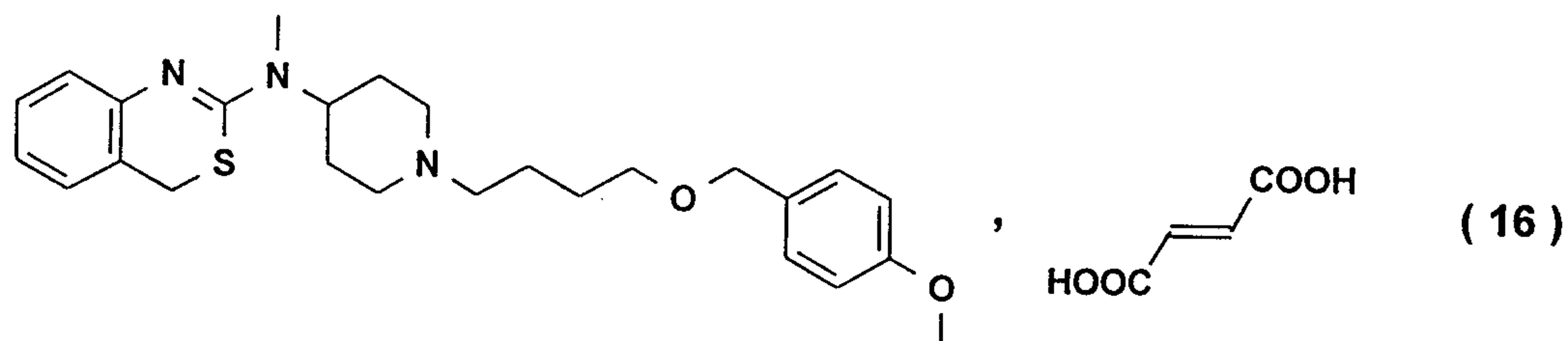
Formule brute : $C_{12}H_{17}BrO_2$

Masse molaire : 273,18

5 Huile incolore

RMN ($CDCl_3$) δ : 1,64-1,8 (m, 2H) ; 1,83-2,08 (m, 2H) ; 3,35-3,54 (m, 4H) ; 3,81 (s, 3H) ; 4,44 (s, 2H) ; 6,87 (d, 2H) ; 7,26 (d, 2H).

10 **16.2)** Hydrogénofumarate de la N-méthyl-N-[1-[4-(4-méthoxyphénylméthoxy)butyl] pipéridin-4-yl]-4H-3,1-benzothiazin-2-amine. La réaction de 630 mg (2,3 mmol) de dérivé bromé **16.1** ci-dessus avec 600 mg (2,3 mmol) de N-méthyl-N-(4-pipéridi- nyl)-4H-3,1-benzothiazine-2-amine donne, après
15 salification, 849 mg (Rdt : 64 %) de composé N-alcoylé de **formule 16** :



(16)

Formule brute : $C_{30}H_{39}N_3O_6S$

Masse molaire : 569,72

20 Cristaux blancs

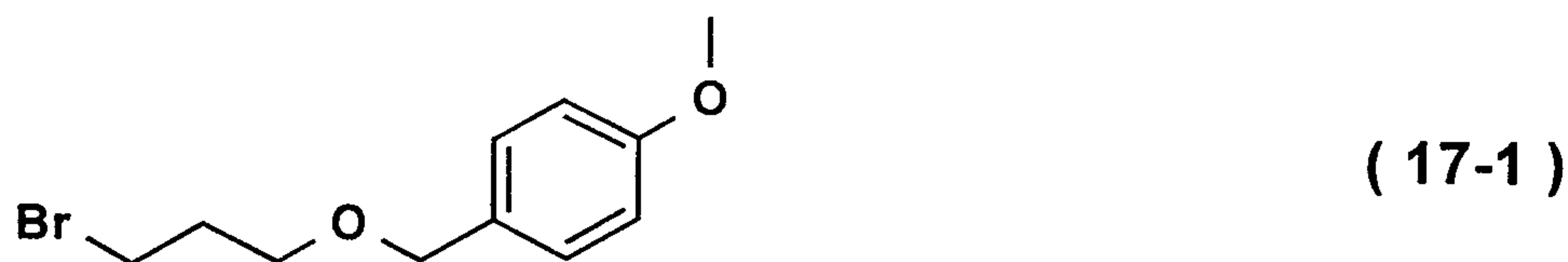
Point de fusion : 165 °C

RMN ($DMSO-d_6$) δ : 1,4-2,06 (m, 8H) ; 2,34 (t, 2H) ; 2,45-2,62 (m, 2H) ; 2,99 (s, 3H) ; 3,04-3,2 (m, 2H) ; 3,38 (t, 2H) ; 3,72 (s, 3H) ; 3,92 (s, 2H) ; 4,28-4,52 (m, 1H) ;
25 4,35 (s, 2H) ; 6,55 (s, 2H) ; 6,8-7 (m, 4H) ; 7,05-7,28 (m, 4H) ; 9-11 (m, 2H).

Exemple 17 :

Hydrogénofumarate de la N-méthyl-N-[1-[3-[4-méthoxy-
phénylméthoxy)propyl] pipéridin-4-yl]-4H-3,1-benzothiazin-
5 2-amine (17).

17.1) 1-(3-bromopropoxy)méthyl)-4-méthoxybenzène (17.1).
L'application du protocole 1.1 à 3 g (22 mmol) d'alcool 4-
méthoxybenzylique donne avec un rendement de 33 % le
10 composé de formule 17.1 :



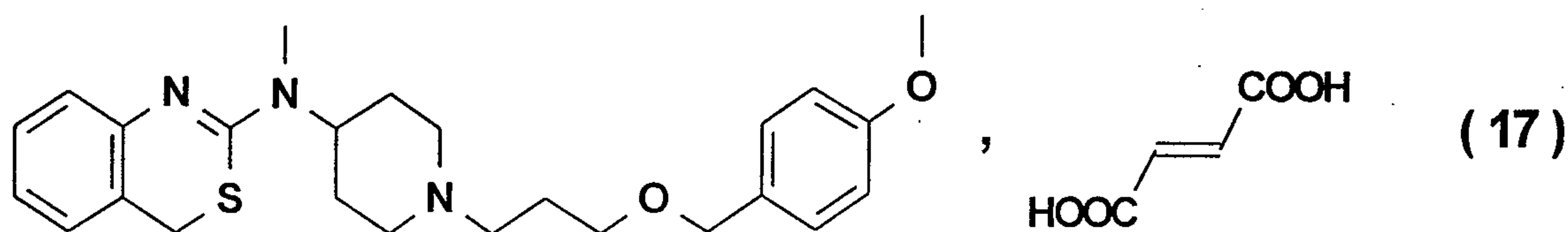
Formule brute : $C_{11}H_{15}BrO_2$

Masse molaire : 259,51

15 Huile légèrement ambrée

RMN ($CDCl_3$) δ : 2,11 (q, 2H) ; 3,45-3,62 (m, 4H) ; 3,79 (s, 3H) ; 4,44 (s, 2H) ; 6,86 (d, 2H) ; 7,26 (d, 2H).

a) Hydrogénofumarate de la N-méthyl-N-[1-[3-(4-méthoxy-
20 phénylméthoxy)propyl]pipéridin-4-yl]-4H-3,1-benzothiazin-
2-amine (17). Toujours selon le procédé de l'exemple 1.2 on
prépare 910 mg (Rdt : 71 %) de composé de formule 17 à
partir de 620 mg de dérivé bromé correspondant 17.1 :



Formule brute : $C_{29}H_{37}N_3O_6S$

Masse molaire : 555,70

Cristaux blancs

Point de fusion : 166 °C

5 **RMN** (DMSO d_6) δ : 1,58-2,08 (m, 6H) ; 2,34 (t, 2H) ; 2,6 (t, 2H) ; 3,03 (s, 3H) ; 3,04-3,23 (m, 2H) ; 3,44 (t, 2H) ; 3,76 (s, 3H) ; 3,96 (s, 2H) ; 4,39 (s, 2H) ; 4,2-4,6 (m, 1H) ; 6,59 (s, 2H) ; 6,84-7,03 (m, 4H) ; 7,1-7,32 (m, 4H) ; 8,5-11 (m, 2H).

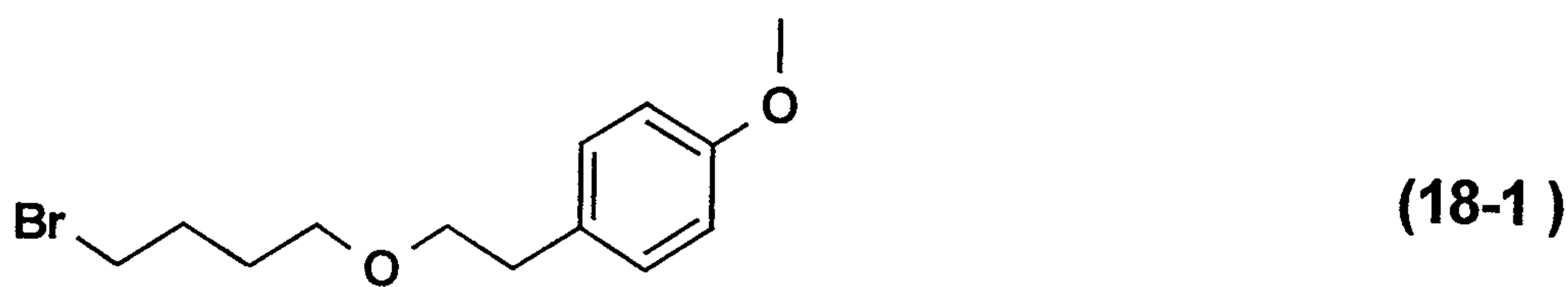
10

Exemple 18 :

Hydrogénofumarate de la N-méthyl-N-[1-[4-[2-(4-méthoxyphényl)éthoxy]butyl] pipéridin-4-yl]-4H-3,1-benzothiazin-2-amine (18).

15

18.1) 1-[2-(4-bromobutyloxy)éthyl]-4-méthoxybenzène (**18.1**).
En opérant comme dans l'exemple 1.1 à partir de 2 g (13,1 mmol) d'alcool 4-méthoxyphénéthylque, on prépare 3,3 g (Rdt : 88 %) de dérivé bromé ayant pour **formule 18.1** :



20

Formule brute : $C_{13}H_{19}BrO_2$

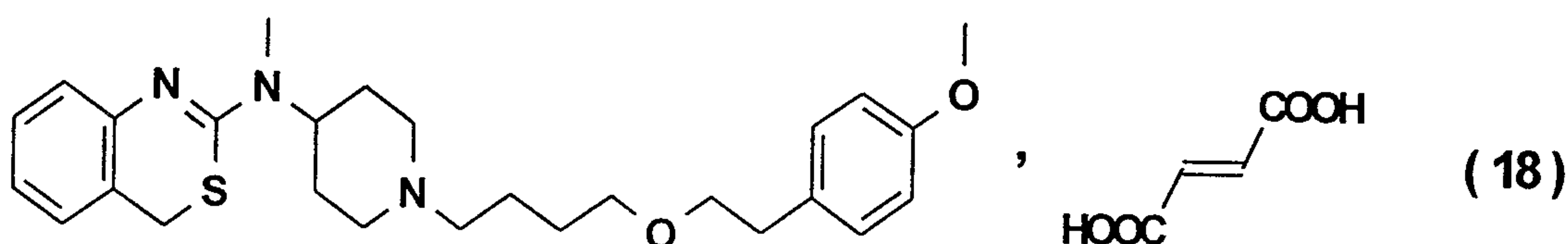
Masse molaire : 287,19

Huile incolore

25 **RMN** ($CDCl_3$) δ : 1,6-1,8 (m, 2H) ; 1,8-2 (m, 2H) ; 2,80 (t, 2H) ; 3,32-3,5 (m, 4H) ; 3,57 (t, 2H) ; 3,77 (s, 3H) ; 6,81 (d, 2H) ; 7,12 (d, 2H).

18.2) Hydrogénofumarate de la N-méthyl-N-[1-[4-[2-(4-méthoxyphényl)éthoxy]butyl] pipéridin-4-yl]-4H-3,1-benzothiazin-2-amine (**18**). Par application du procédé décrit dans l'exemple 1.1, on prépare de même le composé de

5 **formule 18**, avec un rendement de 63 % à partir de 846 mg de dérivé bromé **18.1** :



Formule brute : $C_{31}H_{41}N_3O_6S$

10 Masse molaire : 583,726

Cristaux blancs

Point de fusion : 156 °C

RMN (DMSO d_6) δ : 1,4-2,1 (m, 8H) ; 2,36 (t, 2H) ; 2,45-2,63 (m, 2H) ; 2,74 (t, 2H) ; 3,03 (s, 3H) ; 3,04-3,22 (m, 2H) ; 3,39 (t, 2H) ; 3,53 (t, 2H) ; 3,72 (s, 3H) ; 3,96 (s, 2H) ; 4,43 (m, 1H) ; 6,58 (s, 2H) ; 6,8-7,03 (m, 4H) ; 7,1-7,24 (m, 4H) ; 11-13 (m, 2H).

15

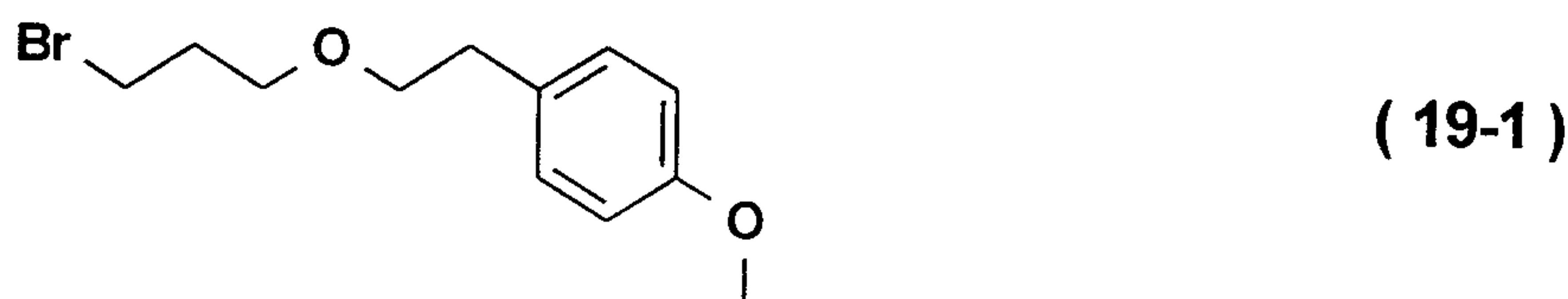
Exemple 19 :

20 **Hydrogénofumarate de la N-méthyl-N-[1-[3-[2-(4-méthoxyphényl)éthoxy]propyl] pipéridin-4-yl]-4H-3,1-benzothiazin-2-amine (19).**

19.1) 1-[2-(3-bromopropyloxy)éthyl]-4-méthoxybenzène (**19.1**).

L'application du procédé 1.1 à l'alcool 4-méthoxyphénéthylrique donne avec un rendement de 22 % le composé de

25 **formule 19.1** :



Formule brute : $C_{12}H_{17}BrO_2$

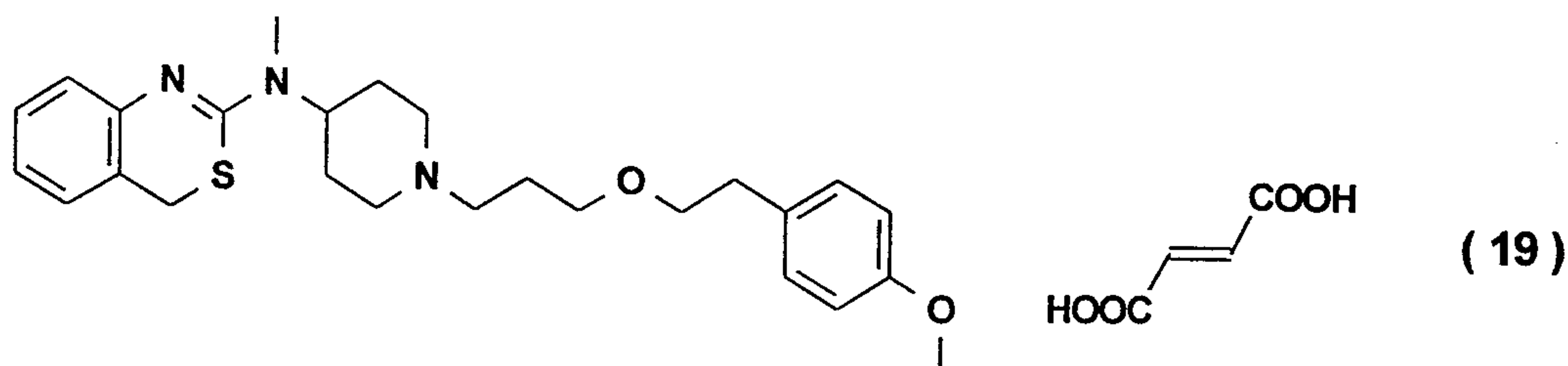
Masse molaire : 273,17

Huile incolore

5 Point d'ébullition : 103-105 °C / 0,08 mbar

RMN ($CDCl_3$) δ : 2,1 (q, 2H) ; 2,83 (t, 2H) ; 3,42-3,68 (m, 6H) ; 3,8 (s, 3H) ; 6,85 (d, 2H) ; 7,15 (d, 2H).

10 **19.2)** Hydrogénofumarate de la N-méthyl-N-[1-[3-[2-(4-méthoxyphényl)éthoxy]propyl]pipéridin-4-yl]-4H-3,1-benzothiazin-3-amine (**19**). Par réaction de 660 mg (2,4 mmol) de dérivé bromé précédent **19.1** selon le protocole **1.2** on prépare 915 mg (Rdt : 69 %) de composé de **formule 19** :



15

Formule brute : $C_{30}H_{39}N_3O_6S$

Masse molaire : 569,70

Cristaux blancs

Point de fusion : 155 °C

20 **RMN** ($DMSO\ d_6$) δ : 1,52-2,03 (m, 6H) ; 2,28 (t, 2H) ; 2,4-2,55 (m, 2H) ; 2,71 (t, 2H) ; 3 (s, 3H) ; 3-3,2 (m, 2H) ; 3,39 (t, 2H) ; 3,5 (t, 2H) ; 3,69 (s, 3H) ; 3,99 (s, 2H) ; 3,37 (m, 1H) ; 6,56 (s, 2H) ; 6,73-6,98 (m, 4H) ; 7,02-7,22 (m, 4H) ; 8,5-10,5 (m, 2H).

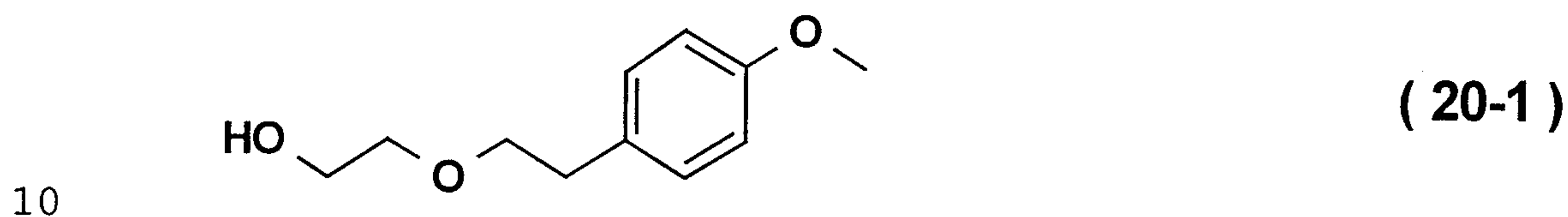
25

Exemple 20 :

Hydrogénofumarate de la N-méthyl-N-[1-[2-[2-(4-méthoxyphényl)éthoxy]éthyl] pipéridin-4-yl]-4H-3,1-benzothiazin-2-amine (20).

5

20.1) 2-[2-(4-méthoxyphényl)éthoxy]éthanol (**20.1**). En opérant comme décrit dans l'exemple 4.1, mais en partant de 5 g (32,8 mmol) de 2-(4-méthoxyphényl)éthanol, on prépare 2,6 g (Rdt : 40 %) de composé de **formule 20.1** :



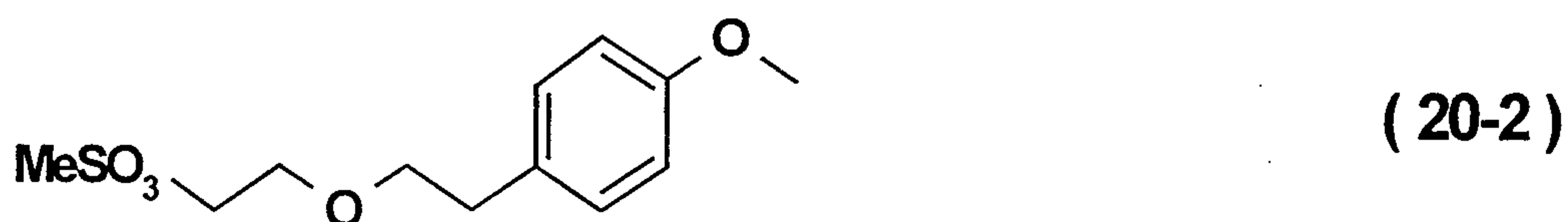
Formule brute : $C_{11}H_{16}O_3$

Masse molaire : 196,24

Huile incolore

15 **RMN** ($CDCl_3$) δ : 1,89 (s, 1H) ; 2,87 (t, 2H) ; 3,58 (t, 2H) ; 3,63-3,75 (m, 4H) ; 3,81 (s, 3H) ; 6,86 (d, 2H) ; 7,36 (d, 2H).

20 **20.2)** Mésylate de 2-[2-(4-méthoxyphényl)éthoxy]éthyle (**20.2**). La réaction de 0,52 ml (6,7 mmol) de chlorure de mésyle, sur 1,2 g d'alcool **20.1** précédent selon 4.2, donne 1,56 g (Rdt : 93 %) de composé de **formule 20.2** :



25 Formule brute : $C_{12}H_{18}O_5S$

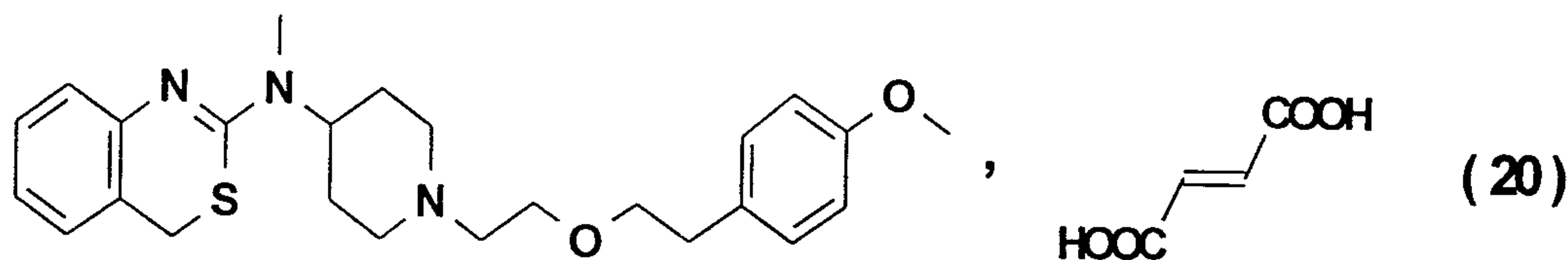
Masse molaire : 274,32

Liquide jaune clair

RMN (CDCl₃) δ : 2,86 (t, 2H) ; 2,96 (s, 3H) ; 3,65-3,75 (m, 4H) ; 3,80 (s, 3H) ; 4,32-4,42 (m, 2H) ; 6,85 (d, 2H) ; 7,15 (d, 2H).

- 5 **20.3)** Hydrogénofumarate de la N-méthyl-N-[1-[2-[2-(4-méthoxy-phényl)éthoxy]éthyl]pipéridin-4-yl]-4H-3,1-benzothiazin-2-amine (**20**). L'application du procédé 1.2 à 800 mg (2,9 mmol) de mésylate précédent **20.2**, donne 615 mg (Rdt : 41 %) de composé de **formule 20** :

10



Formule brute : C₂₉H₃₇N₃O₆S

Masse molaire : 555,67

- 15 Cristaux blancs

Point de fusion : 152-3 °C

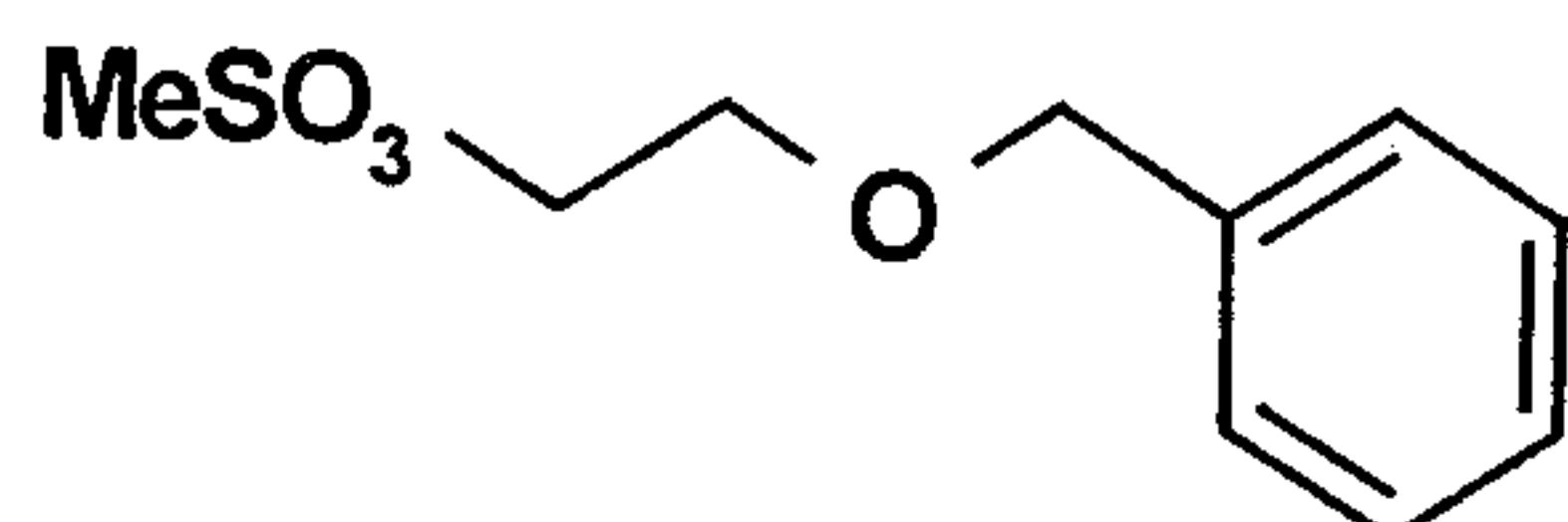
- RMN** (DMSO d₆) δ : 1,5-1,63 (m, 2 H) ; 1,75-1,92 (m, 2H) ; 2,52 (t, 2H) ; 2,63 (t, 2H) ; 2,74 (t, 2H) ; 3,02 (s, 3H) ; 3-31 (m, 2H) ; 3,5-3,6 (m, 4H) ; 3,70 (s, 3H) ; 3,94 (s, 2H) ; 4,33 (m, 1H) ; 6,6 (s, 2H) ; 6,84 (d, 2H) ; 6,93 (q, 2H) ; 7,1-7,2 (m, 4H) ; 10-12 (m, 2H).
- 20

Exemple 21 :

- Hydrogénofumarate de la N-méthyl-N-[1-(2-phénylméthoxy-éthyl)pipéridin-4-yl] -4H-3,1-benzothiazin-2-amine (**21**).
- 25

21.1) Mésylate de 2-phénylméthoxyéthyle (**21.1**). En partant de 2 g (13,1 mmol) de 2-benzyloxyéthanol en adaptant le

procédé décrit dans l'exemple 4.2, on prépare 3,02 g (Rdt : 94 %) d'une huile de **formule 21.1** :



(21-1)

5 Formule brute : $C_{10}H_{14}O_4S$

Masse molaire : 230,27

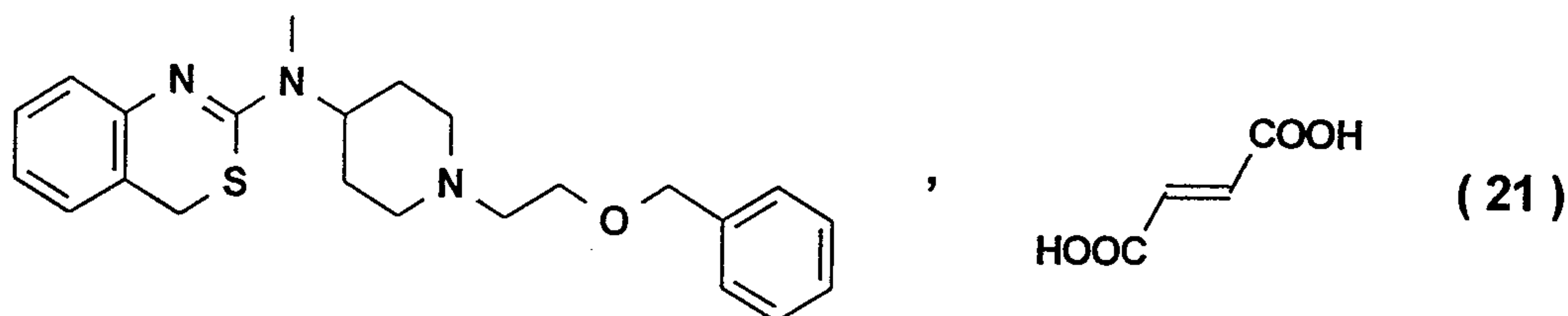
Huile jaune clair

RMN ($CDCl_3$) δ : 3,02 (s, 3H) ; 3,65-3,77 (m, 2H) ; 4,34-4,43 (m, 2H) ; 4,56 (s, 2H) ; 7,32 (s, 5H).

10

21.2) Hydrogénofumarate de la N-méthyl-N-[1-(2-phénylméthoxyéthyl)pipéridin-4-yl]-4H-3,1-benzothiazin-2-amine (**21**). L'action de 580 mg (2,5 mmol) de mésylate **21.1** précédent, sur 600 mg (2,3 mmol) de N-méthyl-N-[4-pipéridinyl]-4H-3,1-benzothiazin-2-amine selon le procédé

15 **1.2**, donne 870 mg (Rdt : 74 %) de poudre de **formule 21** :



Formule brute : $C_{27}H_{33}N_3O_5S$

20 Masse molaire : 511,62

Cristaux blancs

Point de fusion : 166-7 °C

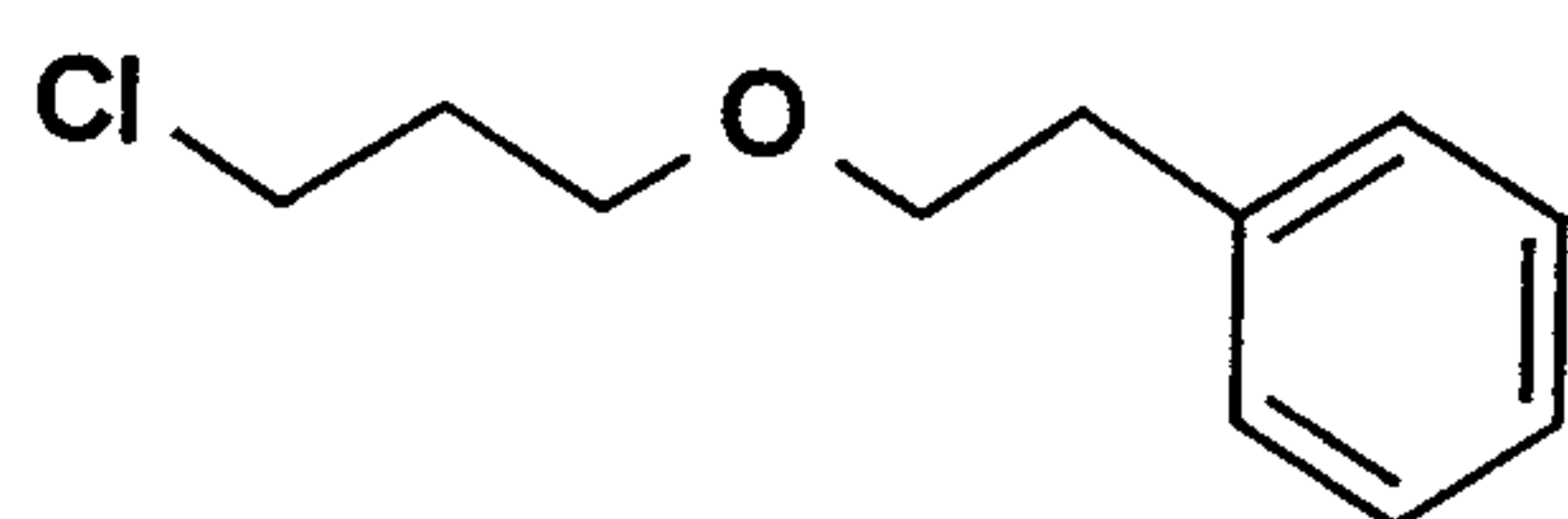
RMN ($DMSO-d_6$) δ : 1,52-2,02 (m, 4H) ; 2,32 (t, 2H) ; 2,71 (t, 2H) ; 3 (s, 3H) ; 3-3,17 (m, 2H) ; 3,59 (t, 2H) ; 3,93 (s, 2H) ; 4,35 (m, 1H) ; 4,83 (s, 2H) ; 6,58 (s, 2H) ; 6,92 (t, 2H) ; 7,09-7,2 (m, 2H) ; 7,2-7,4 (m, 5H) ; 11-13 (m, 2H).

25

Exemple 22 :

Hydrogénofumarate de la N-méthyl-N-[1-[3-(2-phényl-
éthoxy)propyl]pipéridin-4-yl]-4H-3,1-benzothiazin-2-amine
5 (22) .

22.1) 1-(2-phényléthoxy)-3-chloropropane (**22.1**). En opérant
à partir de 20 g (0,164 mmol) d'alcool phénéthylique selon
le procédé décrit dans l'exemple 6.1, on prépare 24,32 g
10 (Rdt : 75 %) de composé de **formule 22.1** :

**(22-1)**Formule brute : $C_{11}H_{15}ClO$

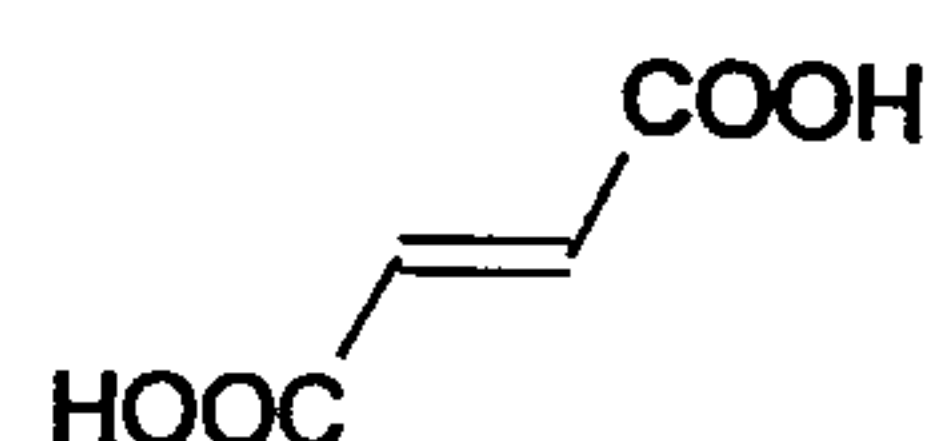
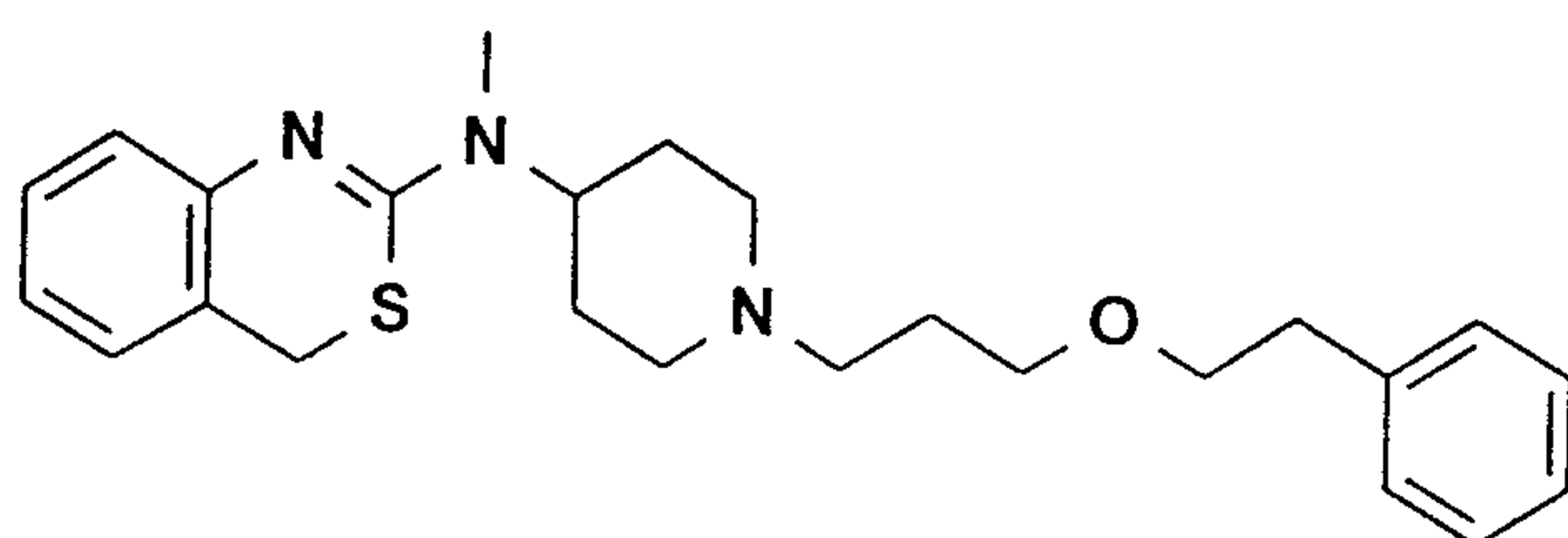
Masse moléculaire : 198,68

15 Huile incolore

Point d'ébullition : 85-90 °C / 0,15 mbar

RMN ($CDCl_3$) δ : 2,07 (q, 2H); 2,88 (t, 2H); 3,5-3,68 (m,
4H); 7,17-7,3 (m, 5H) .

20 **22.2)** Hydrogénofumarate de la N-méthyl-N-[1-[3-(2-phényl-
éthoxy)propyl]pipéridin-4-yl]-4H-3,1-benzothiazin-2-amine
(**22**). Par condensation de 523 mg (2,63 mmol) de dérivé
chloré précédent (**22.1**), sur 665 mg (2,51 mmol) de N-
méthyl-N-(4-pipéridinyl)-4H-3,1-benzothiazin-2-amine, selon
25 le protocole décrit dans l'exemple 1.2 on prépare 698 mg
(Rdt : 51 %) de composé de formule :

**(22)**

Formule brute : $C_{29}H_{37}N_3O_5S$

Masse molaire : 539,67

Cristaux blancs pulvérulents

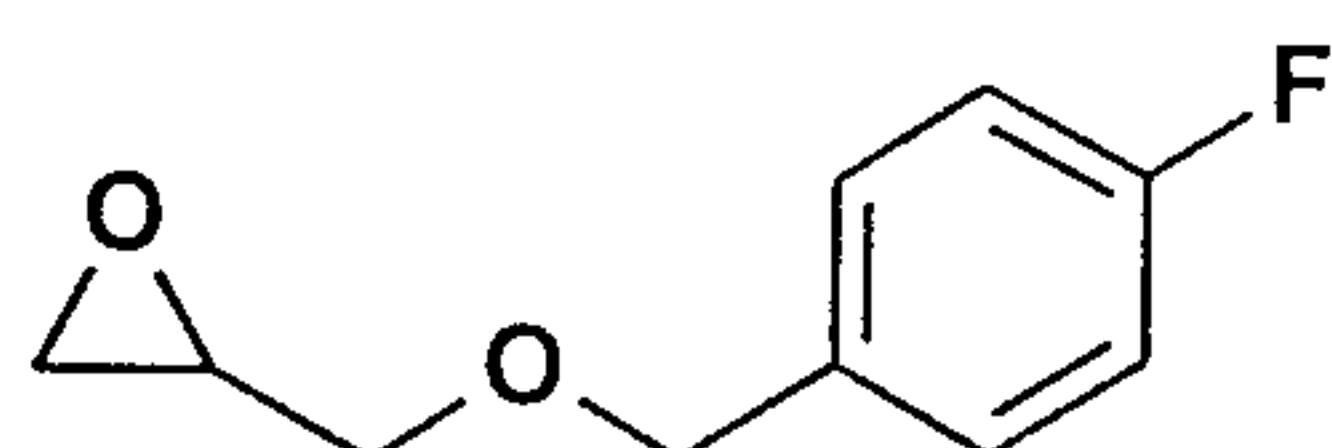
5 Point de fusion : 166 °C

RMN (DMSO d_6) δ : 1,6-1,73 (m, 4H) ; 1,78-1,92 (m, 2H) ;
 2,17 (t, 2H) ; 2,45 (t, 2H) ; 2,8 (t, 2H) ; 3,02 (s, 3H) ;
 3-3,1 (m, 2H) ; 3,42 (t, 2H) ; 3,57 (t, 2H) ; 3,94 (s,
 2H) ; 4,35 (m, 1H) ; 6,59 (s, 2H) ; 6,88-6,97 (m, 2H) ;
 10 7,1-7,5 (m, 7H) ; 12-14 (m, 2H).

Exemple 23 :

15 **Hémifumarate de la N-méthyl-N-[1-[2-hydroxy-3-(4-fluoro-phénylméthoxy)propyl]pipéridin-4-yl]-4H-3,1-benzothiazin-2-amine (23).**

23.1) 1-(4-fluorophénylméthoxy)-2,3-époxypropane (**21.1**). Un mélange de 55 ml de lessive de soude à 50 % (en poids),
 20 1,38 g (4 mmol) d'hydrogénosulfate de tétrabutyl ammonium et 78 ml d'épichlorhydrine est agité fortement à 25 °C, puis traité en 10-15 minutes (goutte à goutte) avec 12,7 g (0,1 mol) d'alcool 4-fluoroben-zylique en maintenant la température inférieure à 28°C. L'agitation est poursuivie
 25 3h30 de plus, puis le mélange est extrait à l'éther, lavé au bicarbonate de sodium, à l'eau, à l'eau salée et séché sur sulfate de sodium anhydre. Après élimination du sel minéral, le filtrat est évaporé à siccité pour donner une huile pâle qui est rectifiée sous vide et de **formule 23.1**
 30 (Rdt : 75 %) :



(23-1)

Formule brute : $C_{10}H_{11}FO_2$

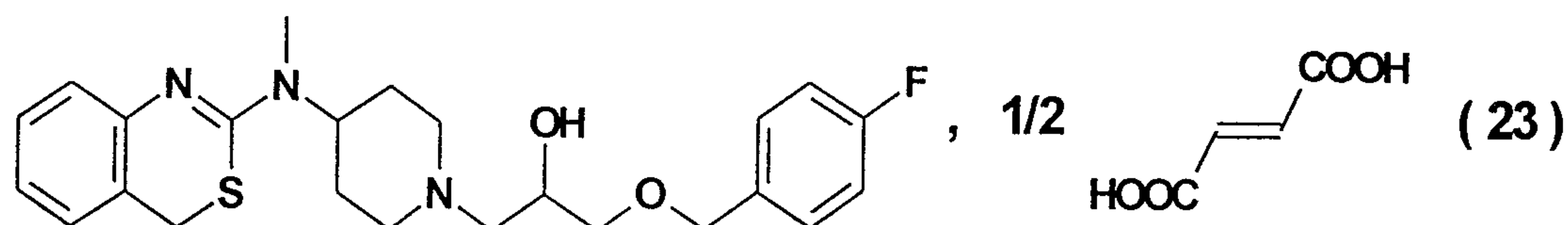
Masse molaire : 182,19

Huile incolore

5 Point d'ébullition : 90-92 °C / 0,15 mbar

RMN ($CDCl_3$) δ : 2,62 (q, 1H) ; 2,81 (t, 1H) ; 3,15-3,25 (m, 1H) ; 3,32-3,48 (m, 1H) ; 3,78 (dd, 1H) ; 4,55 (q, 2H) ; 7,03 (t, 2H) ; 7,22-7,34 (m, 2H).

- 10 **23.2)** Hémifumarate de la N-méthyl-N-[1-[2-hydroxy-3-(4-fluorophényl)méthoxy)propyl]pipéridin-4-yl]-4H-3,1-benzothiazin-2-amine (**23**). Une solution de 580 mg (3,2 mmol) d'époxyde précédent **23.1** dans 8 ml d'éthanol est traitée avec 800 mg (3,06 mmol) de N-méthyl-N-(4-pipéridinyl)-4H-3,1-benzothiazin-2-amine et agitée une nuit à 25 °C. Le mélange réactionnel est évaporé à siccité puis le résidu est purifié par flash chromatographie en éluant avec un mélange $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ - 97,5/2,25/0,25, pour donner une huile jaune clair (m = 1,20 g ; Rdt : 85 %).
- 15
- 20 La base précédente est salifiée de la manière habituelle. L'hémifumarate de **formule 23** précipite (m = 1,05 g ; Rdt global : 68 %).



25

Formule brute : $C_{26}H_{32}FN_3O_4S$

Masse molaire : 501,60

Cristaux blancs pulvérulents

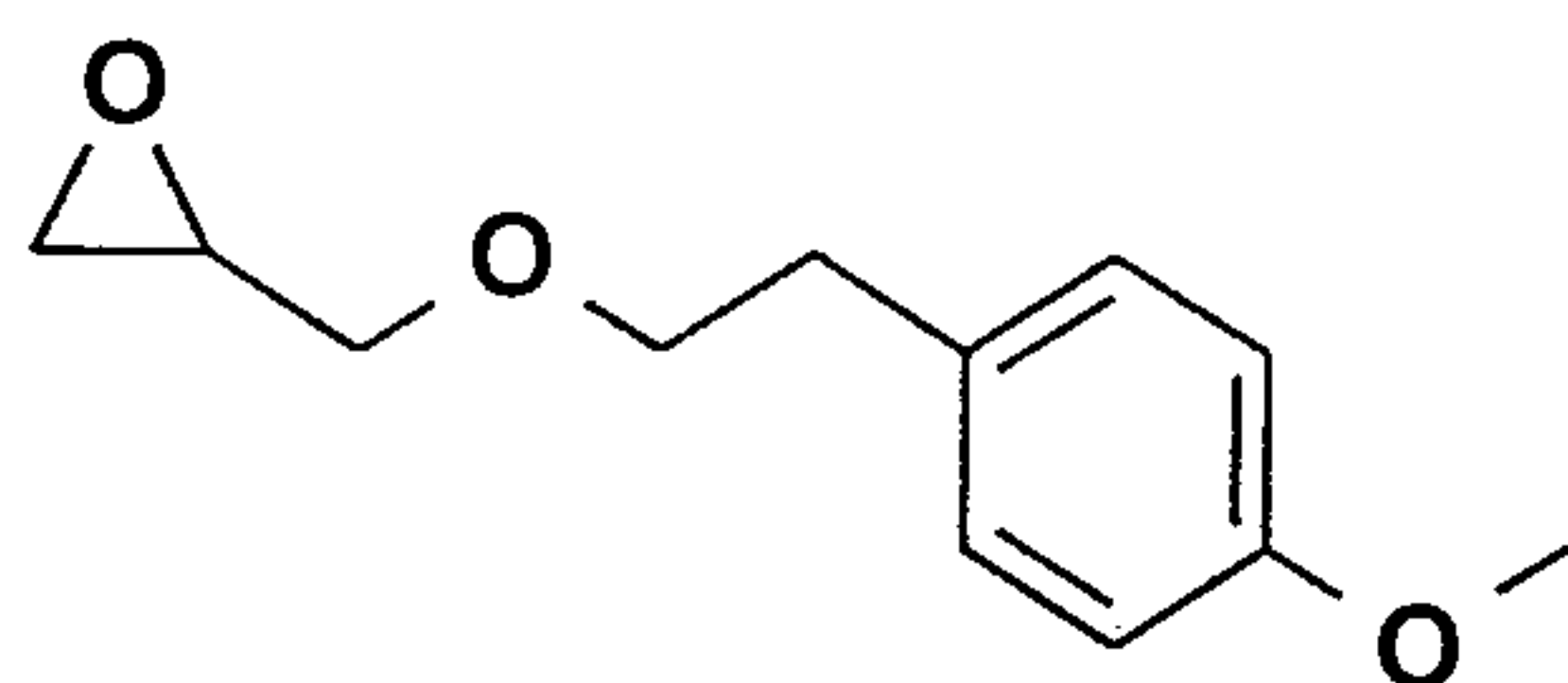
Point de fusion : 155-156 °C

RMN (DMSO d_6) δ : 1,5-1,63 (m, 2H) ; 1,75-1,85 (m, 2H) ;
 2,17-2,3 (m, 2H) ; 2,3-2,52 (m, 2H) ; 3,02 (s, 3H) ; 3-3,09
 (m, 2H) ; 2,8-3,5 (m, 1H) ; 3,3-3,47 (m, 2H) ; 3,75-3,85
 (m, 1H) ; 3,94 (s, 2H) ; 4,32 (m, 1H) ; 4,48 (s, 2H) ; 6,58
 5 (s, 1H) ; 6,85-6,98 (m, 2H) ; 7,1-7,23 (m, 4H) ; 7,35-7,42
 (m, 2H) ; 11-13 (m, 1H).

Exemple 24 :

Hydrogénofumarate de la N-méthyl-N-[1-[2-hydroxy-3-[2-(4-
 10 méthoxyphényl) éthoxy]propyl]pipéridin-4-yl]-4H-3,1-benzo-
 thiazin-2-amine (24).

24.1) 1-[2-(4-méthoxyphényl)éthoxy]-2,3-époxypropane (**24.1**).
 Par condensation de 4,8 g (31,5 mmoles) d'alcool 4-
 15 méthoxyphénéthylque dans un mélange de 25 ml
 d'épichlorhydrine et 18 ml de lessive de soude à 50 % et
 430 mg de Bu_4NHSO_4 selon le procédé **23.1** on prépare 4,42 g
 (Rdt : 67 %) d'éther glycidique de **formule 24.1** :



(**24-1**)

20

Formule brute : $C_{12}H_{16}O_3$

Masse moléculaire : 208,25

Huile incolore

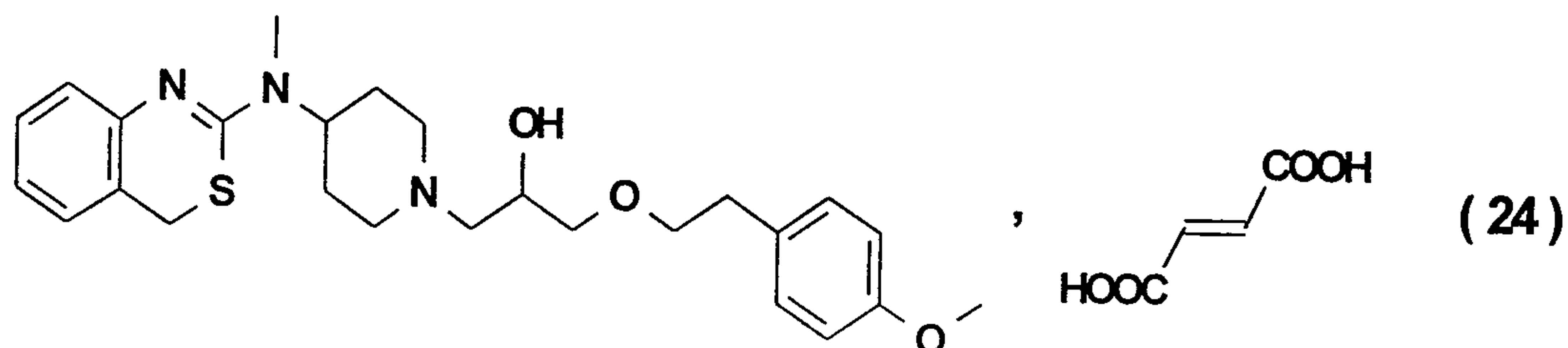
Point d'ébullition : 130-135 °C / 0,25 mbar

25 **RMN** ($CDCl_3$) δ : 2,6 (s, 1H) ; 2,78 (s, 1H) ; 2,79-2,91 (m,
 2H) ; 3 (s, 1H) ; 3,34-3,5 (m, 1H) ; 3,5-3,89 (m, 3H) ; 3,9
 (s, 3H) ; 6,83 (d, 2H) ; 7,14 (d, 2H).

30 **24.2)** Hydrogénofumarate de la N-méthyl-N-[1-[2-hydroxy-3-[2-
 (4-méthoxyphényl)éthoxy]propyl]pipéridin-4-yl]-4H-3,1-

benzothiazin-2-amine (**24**). En utilisant le procédé de l'exemple **23.2** mais en partant de 620 mg (2,9 mmol) d'éthyl glycidique (**24.1**) précédent, on prépare 692 mg (Rdt : 41 %) de composé de **formule 24** :

5



Formule brute : $C_{30}H_{39}N_3O_7S$

Masse molaire : 585,70

10 Cristaux blanc cassé

Point de fusion : 132-3 °C

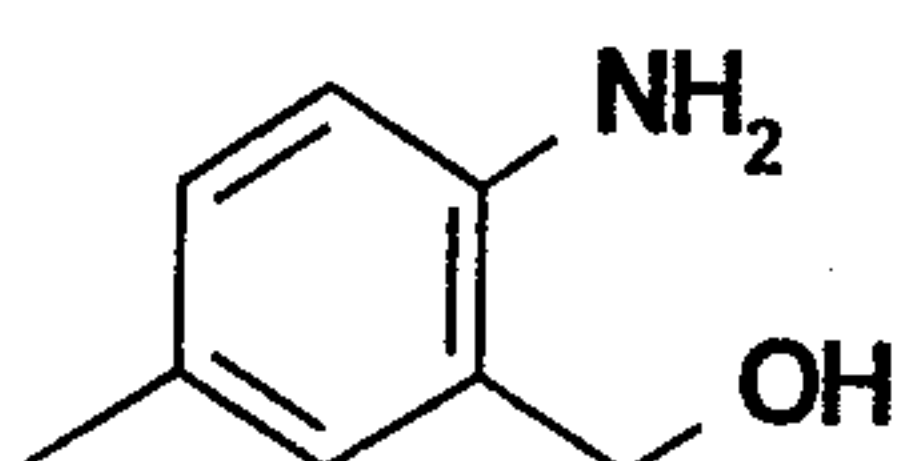
RMN (DMSO d_6) δ : 1,5-1,67 (m, 2H) ; 1,8-1,98 (m, 2H) ; 2,25-2,48 (m, 4H) ; 2,74 (t, 2H) ; 3,02 (s, 3H) ; 3,08 (t, 2H) ; 2,9-3,2 (m, 1H) ; 3,3-3,39 (m, 2H) ; 3,57 (t, 2H) ; 15 3,71 (s, 3H) ; 3,73-3,78 (m, 1H) ; 3,94 (s, 2H) ; 4,36 (m, 1H) ; 6,59 (s, 2H) ; 6,84 (d, 2H) ; 6,88-6,97 (m, 2H) ; 7,06-7,21 (m, 4H) ; 10-12 (m, 2H).

Exemple 25 :

20 **Hydrogénofumarate de la 6,N-diméthyl-N-[1-[3-[2-(4-fluorophenyl)éthoxy]propyl]pipéridin-4-yl]-4H-3,1-benzothiazin-2-amine (25) .**

25.1) Alcool 2-amino-5-méthylbenzylique (**25.1**) : Une suspension de 3,80 g (0,1 mol) de $LiAlH_4$ dans 200 ml de THF sec refroidie sur bain de glace, est traitée goutte à goutte avec une solution de 17,95 g (0,1 mol) de 2-amino-5-méthyl benzoate d'éthyle dissous dans 150 ml de THF. On agite 1h de plus à cette température, puis laisse revenir à

25 °C et maintient l'agitation 4h de plus à 25 °C. Le mélange est refroidi à 0 °C et traité goutte à goutte avec 30 ml d'acétate d'éthyle, puis on ajoute 10 ml d'eau goutte à goutte, sèche sur sulfate de sodium anhydre et filtre l'insoluble. Le mélange est évaporé à siccité pour donner une huile ambrée, qui est triturée dans l'éther isopropylique pour donner 9,42 g (Rdt : 68 %) de poudre de formule **25.1** :

**(25-1)**

10

Formule brute : $C_8H_{11}NO$

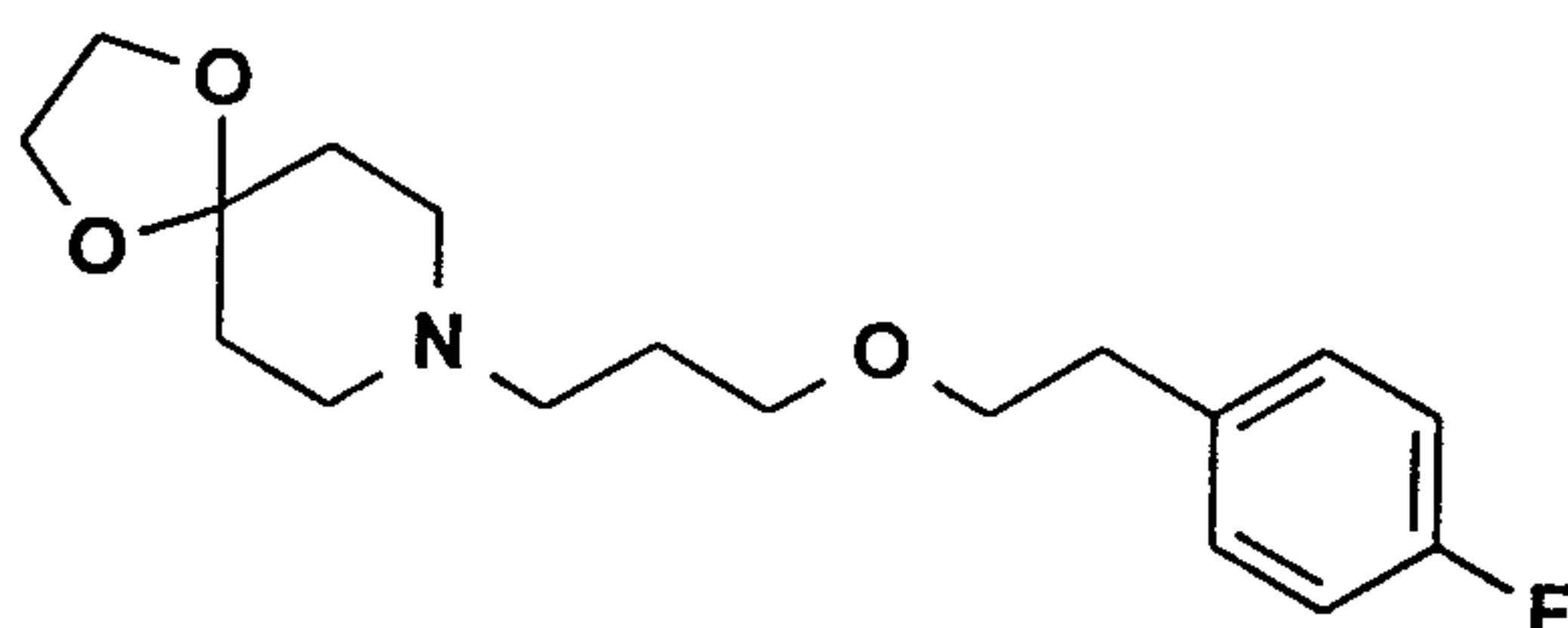
Masse moléculaire : 137,18

Poudre beige

Point de fusion : 124 °C

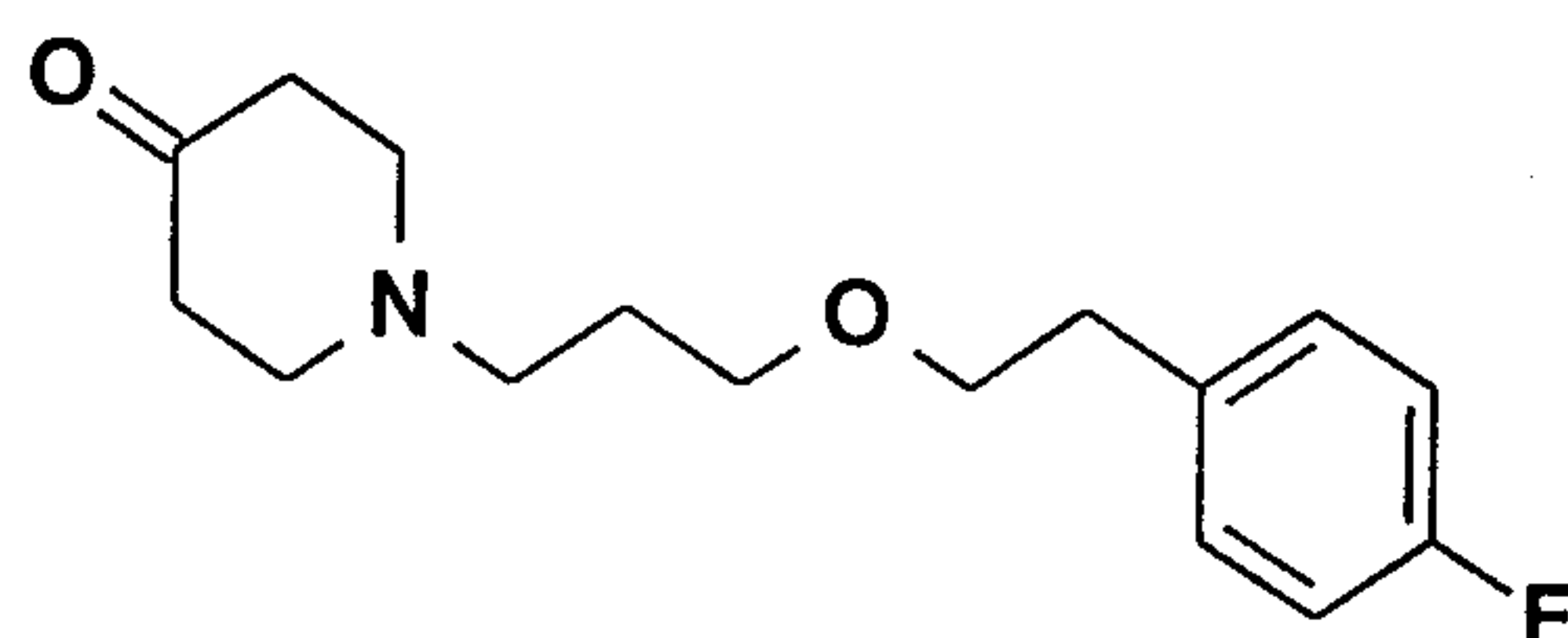
15 **RMN** (DMSO d_6) δ : 2,13 (s, 3H) ; 4,33 (d, 2H) ; 4,68 (s, 2H) ; 4,95 (t, 1H) ; 6,51 (d, 1H) ; 6,7-6,8 (m, 1H) ; 6,86 (s, 1H).

25.2) 1-[3-[2-(4-fluorophényl)éthoxy]propyl]-4-pipéridone
 20 **(25.2)**. Une solution de 17,5 g (81 mmol) de 1-fluoro-4-[2-(3-chloropropyloxy)éthyl]benzène (préparé selon l'exemple **22.1**) dans 175 ml de DMF, est traitée sous agitation à 25 °C avec 10,4 ml de 1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]décane (11,6 g ou 81 mmol) et 12,4 g (85 mmol) d'un mélange intimement
 25 broyé de K_2CO_3/KI , 98/02, puis le mélange est chauffé pendant 5h à 80 °C. L'insoluble est éliminé par filtration et la solution obtenue est évaporée à siccité sous vide. Le résidu est formé par l'aminocétone protégée de formule **25.2.1** qui n'est pas isolée.



(25-2-1)

Ce composé est traité avec 160 ml d'acide chlorhydrique 6N et chauffé 2 h à 100 °C sous agitation. Après retour à 25 °C, on extrait les insolubles au CH₂Cl₂ et la phase aqueuse est séparée, refroidie à 0 °C et alcalinisée avec de la soude 10N jusqu'à pH 12-13. L' amino cétone est extraite au CH₂Cl₂, puis on lave à l'eau, à l'eau salée, sèche sur sulfate de sodium anhydre, filtre et évapore à siccité : on obtient 17,3 g de résidu brut de **formule 25.2** :



(25-2)

Formule brute : C₁₆H₂₂FN₂O₂

Masse moléculaire : 279,35

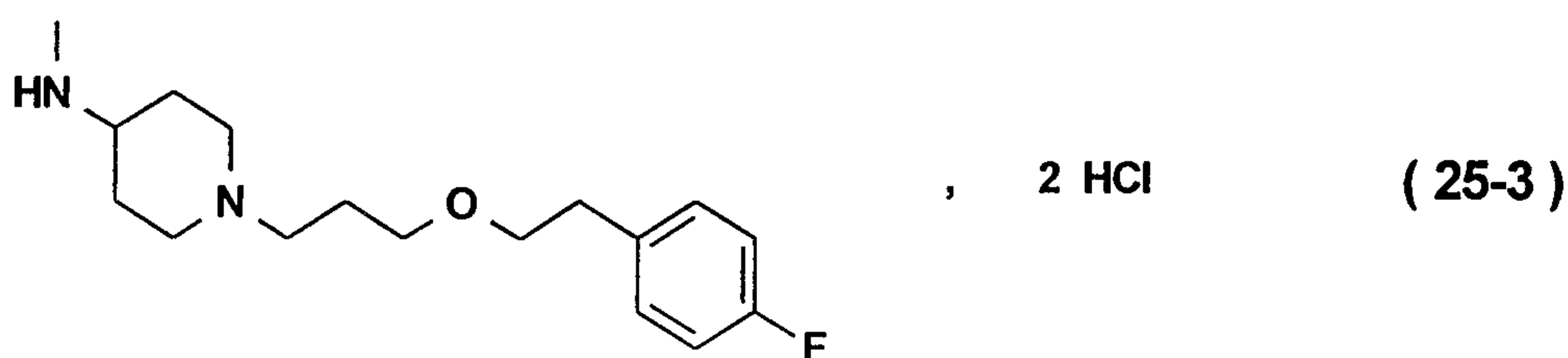
Huile visqueuse légèrement orangée

RMN (CDCl₃) δ : 1,5-1,85 (m, 2H) ; 2,36-2,58 (m, 6H) ; 2,72 (t, 4H) ; 2,85 (t, 2H) ; 3,5 (t, 2H) ; 3,61 (t, 2H) ; 6,91-7 (m, 2H) ; 7,1-7,2 (m, 2H).

25.3) Dichlorhydrate de la 4-méthylamino-1-[3-[2-(4-fluorophényl)éthoxy]propyl] pipéridine (**25.3**). Une solution de 14,7 g (52,6 mmol) de cétoamine précédente (**25.2**) dans 150 ml de CH₂Cl₂, est traitée avec 3,5 g (52,6 mmol) de chlorhydrate de méthylamine, puis on ajoute du méthanol jusqu'à dissolution totale. Après 3h d'agitation à 25 °C,

le mélange est refroidi sur bain de glace et on ajoute par fraction 14,5 g (68,5 mmol) de triacétate de borohydrure de sodium et enfin 3 ml d'acide acétique goutte à goutte. L'agitation est poursuivie une nuit à 25 °C. Le mélange réactionnel est versé sur de la glace et alcalinisé jusqu'à pH 12-13. La base libérée est extraite de la manière habituelle pour donner une huile verdâtre.

Après dissolution dans 70 ml d'éthanol absolu, on chlorhydrate à 0 °C par addition d'une solution éthanolique chlorhydrique 2,5 N. Le sel cristallise après amorçage et est récupéré par filtration pour donner 13,6 g (Rdt : 70 %) de cristaux de **formule 25.3** :



15

Formule brute : $C_{17}H_{29}Cl_2FN_2O$

Masse molaire : 367,34

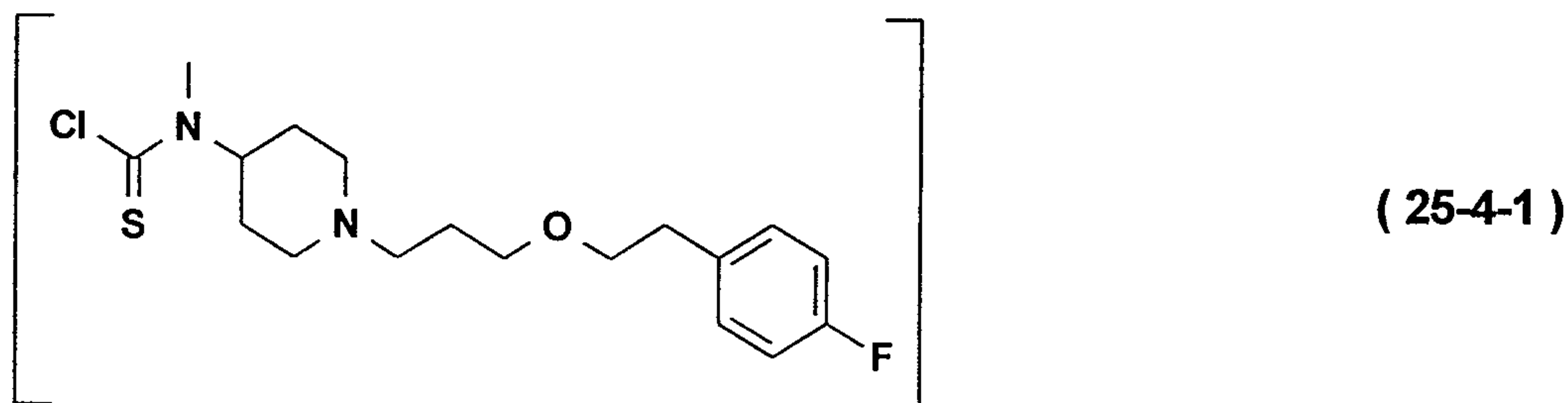
Cristaux blanc cassé

RMN (DMSO d_6) δ : 1,9-2,05 (m, 4H) ; 2,12-2,3 (m, 2H) ; 2,50 (s, 3H) ; 2,8 (t, 2H) ; 2,84-3 (m, 4H) ; 3,17 (m, 1H) ; 3,45 (t, 2H) ; 3,5-3,6 (m, 4H) ; 7,11 (t, 2H) ; 7,28 (dd, 2H) ; 9,42 (m, 2H) ; 10,7 (m, 1H).

25.4) Chlorhydrate de la 1-[1-[3-[2-(4-fluorophényl)éthoxy]propyl]pipéridin-4-yl]-1-méthyl-3-(2-hydroxyméthyl-4-méthylphényl)thiourée (**25.4**). A une suspension de 700 mg (5 mmol) de K_2CO_3 dans 10 ml de CH_2Cl_2 refroidie sur bain de glace et placée sous courant d'azote, on ajoute 0,39 ml (580 mg, 5 mmoles) de thiophosgène, puis une solution de

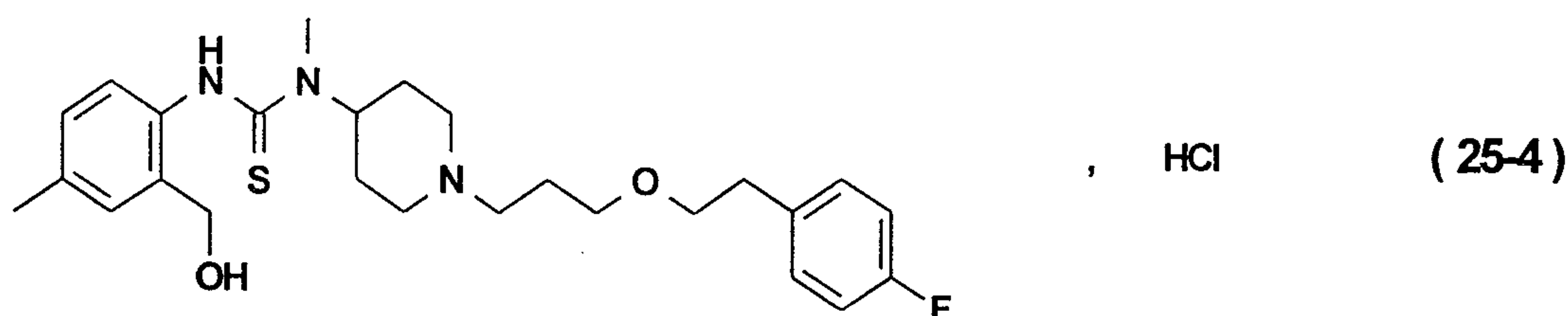
1,47 g (5 mmol) de diamine précédente (**25.3** sous forme de base libre) goutte à goutte en 20 minutes. Après une heure d'agitation supplémentaire, l'insoluble est éliminé par filtration et le filtrat renfermant le composé

5 intermédiaire **25.4.1**) :



est ajouté goutte à goutte à une solution de 690 mg (5 mmol) d'alcool 2-amino-5-méthylbenzylique dans 30 ml de

10 CH₂Cl₂ et l'agitation est poursuivie pendant 1h. Le mélange réactionnel est évaporé à siccité pour donner un résidu qui, trituré dans l'éther, donne 1,86 g (Rdt : 73 %) de composé de **formule 25.4** :



15

Formule brute : C₂₆H₃₇ClFN₃O₂S

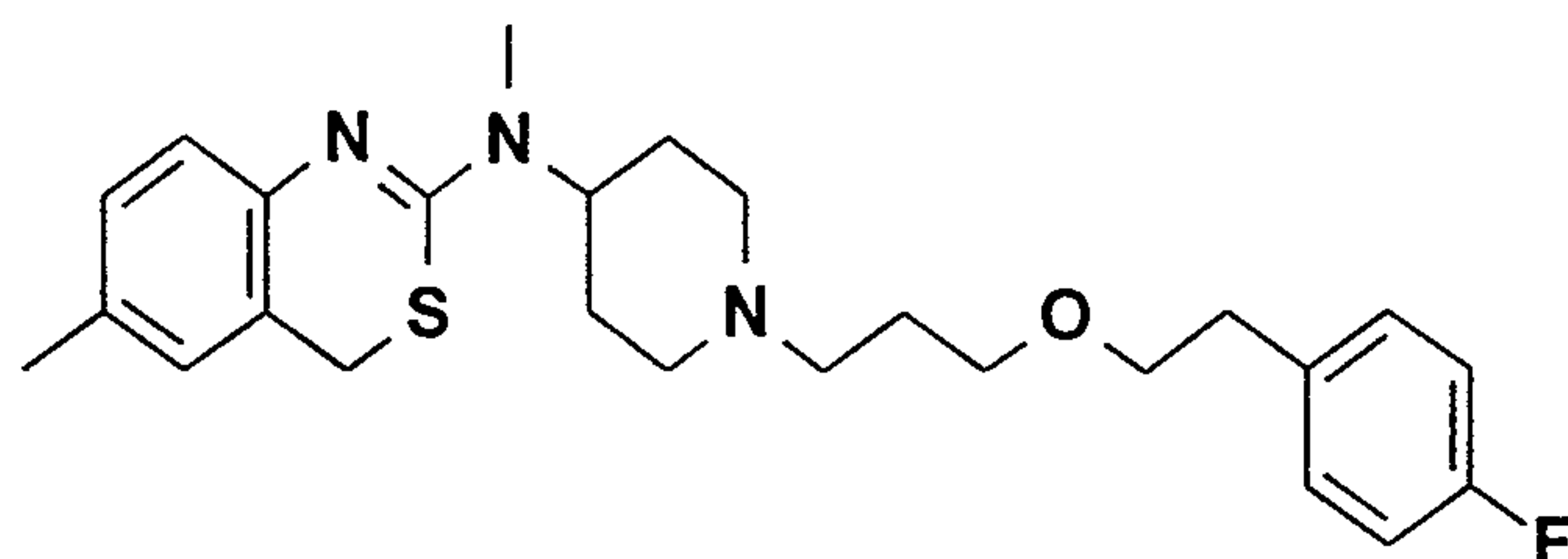
Masse moléculaire : 510,09

Cristaux crème

Point de fusion : 112-115 °C

20 **RMN** (CDCl₃) δ : 1,9-2,13 (m, 4H) ; 2,33 (s, 3H) ; 2,5-2,68 (m, 2H) ; 2,72-2,85 (m, 4H) ; 2,89-2,98 (m, 2H) ; 3,2 (s, 3H) ; 3,40-3,63 (m, 5H) ; 3,88 (t, 2H) ; 4,58 (s, 2H) ; 5,73 (m, 1H) ; 6,9-7,03 (m, 3H) ; 7,08-7,24 (m, 4H) ; 7,53 (d, 1H) ; 8,31 (s, 1H) ; 12 (m, 1H).

25.5) Hydrogénofumarate de la 6,N-diméthyl-N-[1-[3-[2-(4-fluorophényl)éthoxy] propyl]pipéridin-4-yl]-4H-3,1-benzothiazin-2-amine (**25**). Un mélange de 1,75 g (3,43 mmol) d'hydroxythiourée précédente (**25.4**) dans 4 ml d'acide chlorhydrique concentré est chauffé à 50 °C pendant 20 minutes. Le mélange réactionnel est ensuite versé sur de la glace pilée et alcalinisé avec de la soude jusqu'à pH 10-12, puis extrait à l'acétate d'éthyle, lavé à l'eau, à l'eau salée, séché sur sulfate de sodium anhydre, filtré et évaporé à siccité pour donner 1,39 g (Rdt : 82 %) d'une huile qui cristallise, de **formule 25.5** :

**(25-5)**

15 Formule brute : $C_{26}H_{34}FN_3OS$

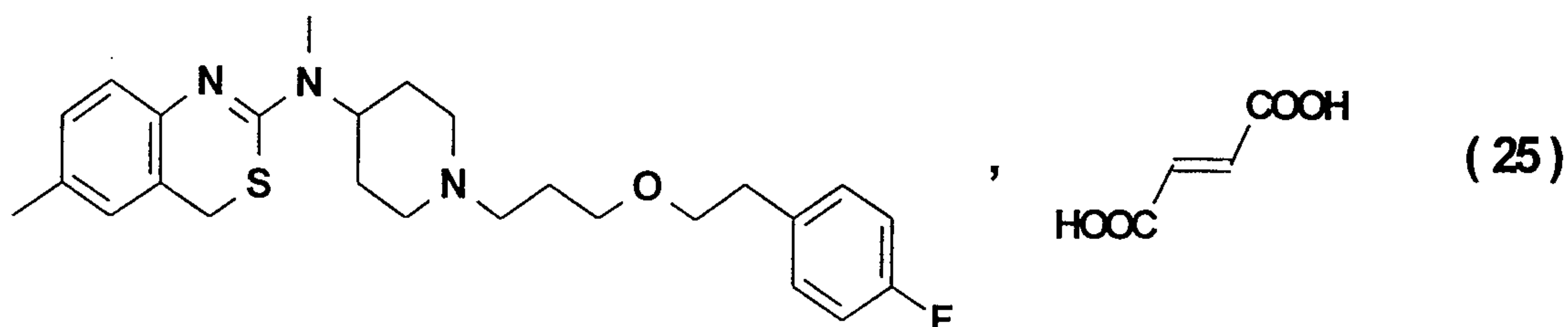
Masse moléculaire : 455,62

Cristaux beiges

Point de fusion : 70 °C

RMN ($CDCl_3$) δ : 1,65-1,93 (m, 6H) ; 2-2,1 (m, 2H) ; 2,3 (s, 3H) ; 2,39 (t, 2H) ; 2,84 (t, 2H) ; 2,92-2,98 (m, 2H) ; 3,01 (s, 3H) ; 3,47 (t, 2H) ; 3,6 (t, 2H) ; 3,81 (s, 2H) ; 4,37 (m, 1H) ; 6,87 (s, 1H) ; 6,92-7,05 (m, 4H) ; 7,12-7,2 (m, 2H).

25 Le fumarate est réalisé de la manière habituelle à partir de 1,16 g de base précédente dans l'éthanol pour donner 1,21 g de composé de **formule 25** :



Formule brute : $C_{30}H_{38}FN_3O_5S$

Masse moléculaire : 571,69

5 Cristaux blancs

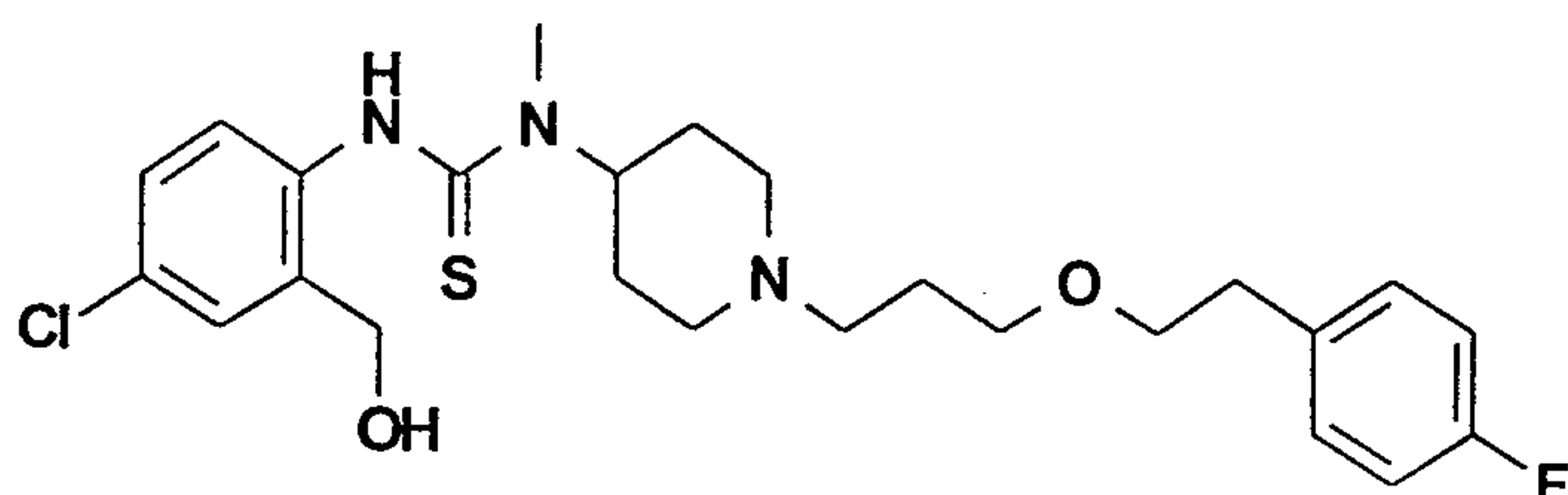
Point de fusion : 169-172 °C

RMN (DMSO d_6) δ : 1,58-1,75 (m, 4H) ; 1,8-1,93 (m, 2H) ;
 2,18-2,29 (m, 5H) ; 2,43-2,51 (m, 2H) ; 2,79 (t, 2H) ; 2,99
 (s, 3H) ; 3-3,09 (m, 2H) ; 3,41 (t, 2H) ; 3,55 (t, 2H) ;
 10 3,9 (s, 2H) ; 4,34 (m, 1H) ; 6,58 (s, 2H) ; 6,8 (d,
 1H) ; 6,93-7 (m, 2H) ; 7,1 (t, 2H) ; 7,25-7,3 (m, 2H) ; 12-
 14 (m, 2H).

Exemple 26 :

15 **Hydrogénofumarate de la 6-chloro-N-méthyl-N-[1-[3-[2-(4-fluorophényl)éthoxy]propyl]pipéridin-4-yl]-4H-3,1-benzo-thiazin-2-amine (26).**

26.1) 1-[1-[3-[2-(4-fluorophényl)éthoxy]propyl]pipéridin-4-yl]-1-méthyl-3-[4-chloro-2-hydroxyméthyl]phényl)thiourée
 20 **(26.1)**. En opérant comme décrit dans l'exemple 25.4, mais en partant de 880 mg (3 mmol) de diamine 25.3, on prépare la solution de chlorure de thiocarbamoyle 25.4.1, qui est ajoutée à une solution de 470 mg (3,7 mmol) d'alcool 2-amino-5-chlorobenzyle. L'hydroxy thiourée est dans ce
 25 cas purifiée par flash chromatographie, pour donner une huile légèrement colorée (m = 1,1 g ; Rdt : 74 %) de **formule 26.1** :



(26-1)

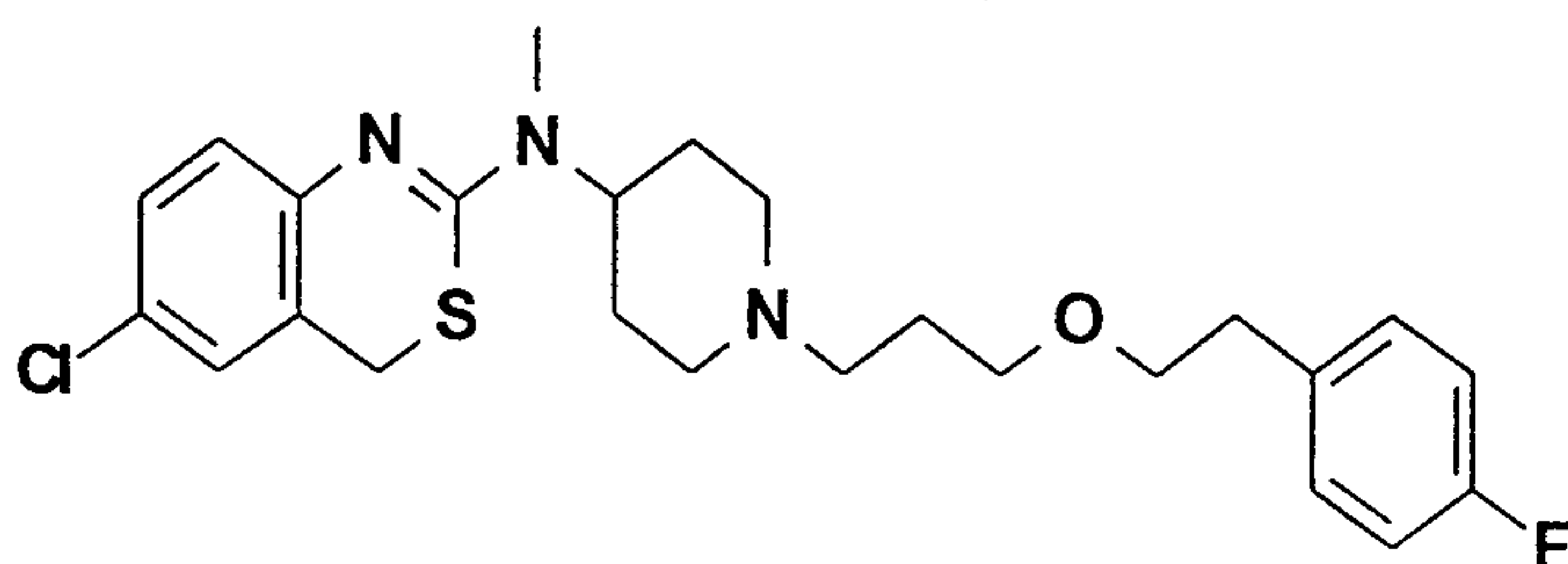
Formule brute : C₂₅H₃₃ClFN₃O₂S

Masse moléculaire : 494 ,05

5 Huile ambrée

RMN (CDCl₃) δ : 1,5-1,9 (m, 6H) ; 2,02-2,15 (m, 2H) ;
 2,39 (t, 2H) ; 2,84 (t, 2H) ; 2,92-3 (m, 2H) ; 3,11 (s,
 3H) ; 3,44 (t, 2H) ; 3,6 (t, 2H) ; 4,59 (s, 2H) ; 5,18 (m,
 1H) ; 6,95-7 (m, 2H) ; 7,13-7,22 (m, 2H) ; 7,23-7,33
 10 (m, 2H) ; 7,72 (d, 1H) ; 7,98 (s, 1H).

26.2) Hydrogénofumarate de la 6-chloro-N-méthyl-N-[1-[3-[2-(4-fluorophényl)éthoxy]propyl]pipéridin-4-yl]-4H-3,1-benzothiazin-2-amine (**26**). La cyclisation de 750 mg (1,52
 15 mmol) de base précédente **26.1**, dans 4 ml d'acide chlorhydrique concentré selon le protocole de l'exemple **25.5**, donne 690 mg (Rdt : 96 %) de poudre de **formule 26.2** :



(26-2)

20 Formule brute : C₂₅H₃₁ClFN₃OS

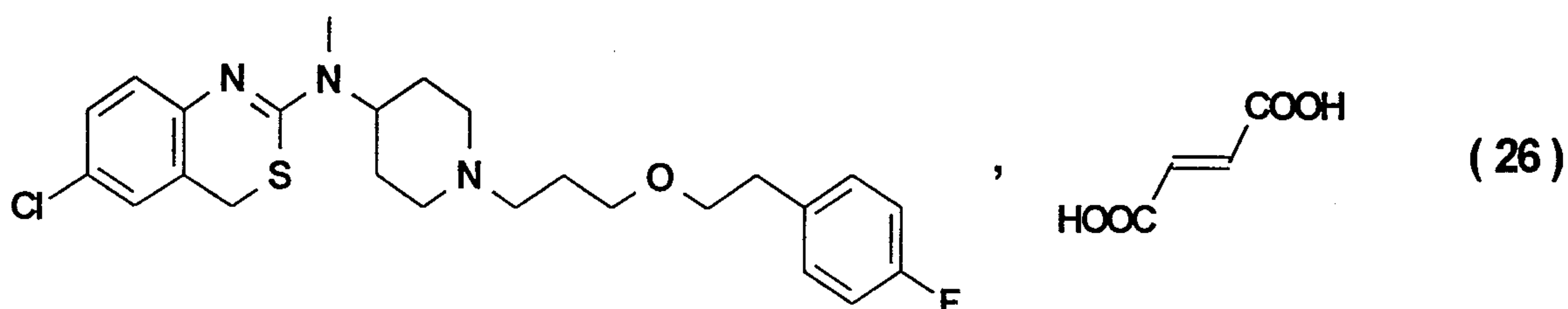
Masse moléculaire : 476,04

Cristaux blancs

Point de fusion : 72 °C

RMN (CDCl₃) δ : 1,63-1,92 (m, 6H) ; 2-2,09 (m, 2H) ; 2,32-2,44 (m, 2H) ; 2,8-2,87 (m, 2H) ; 2,93-3,02 (m, 2H) ; 3,09 (s, 3H) ; 3,47 (t, 2H) ; 3,55-3,63 (m, 2H) ; 3,81 (s, 2H) ; 4,38 (m, 1H) ; 6,92-7 (m, 3H) ; 7,05 (d, 1H) ; 7,12-7,2 (m, 3H).

La base précédente salifiée de la manière habituelle donne 695 mg de cristaux (Rdt global : 78 %) de **formule 26** :



10

Formule brute : C₂₉H₃₅ClFN₃O₅S

Masse moléculaire : 592,11

Cristaux blancs

Point de fusion : 167-170 °C

RMN (DMSO d₆) δ : 1,6-1,72 (m, 4H) ; 1,6-1,72 (m, 2H) ; 2,15 (t, 2H) ; 2,42 (t, 2H) ; 2,79 (t, 2H) ; 2,95-3,05 (m, 5H) ; 3,41 (t, 2H) ; 3,55 (t, 2H) ; 3,96 (s, 2H) ; 4,33 (m, 1H) ; 6,58 (s, 2H) ; 6,90 (d, 1H) ; 7,10 (t, 2H) ; 7,15-7,31 (m, 4H) ; 13 (m, 2H).

20

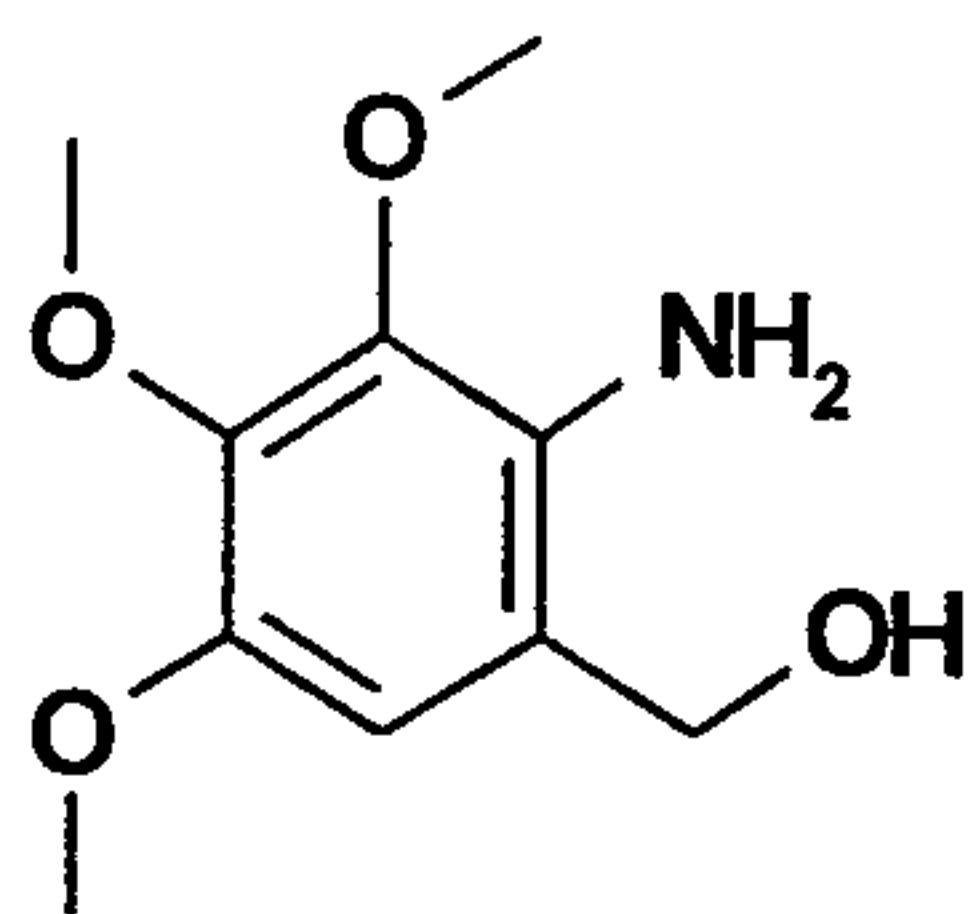
Exemple 27 :

Hydrogénofumarate de la N-méthyl-N-[1-[3-[2-(4-fluorophényl)éthoxy]propyl] pipéridin-4-yl]-6,7,8-triméthoxy-4H-3,1-benzothiazin-2-amine (27).

25

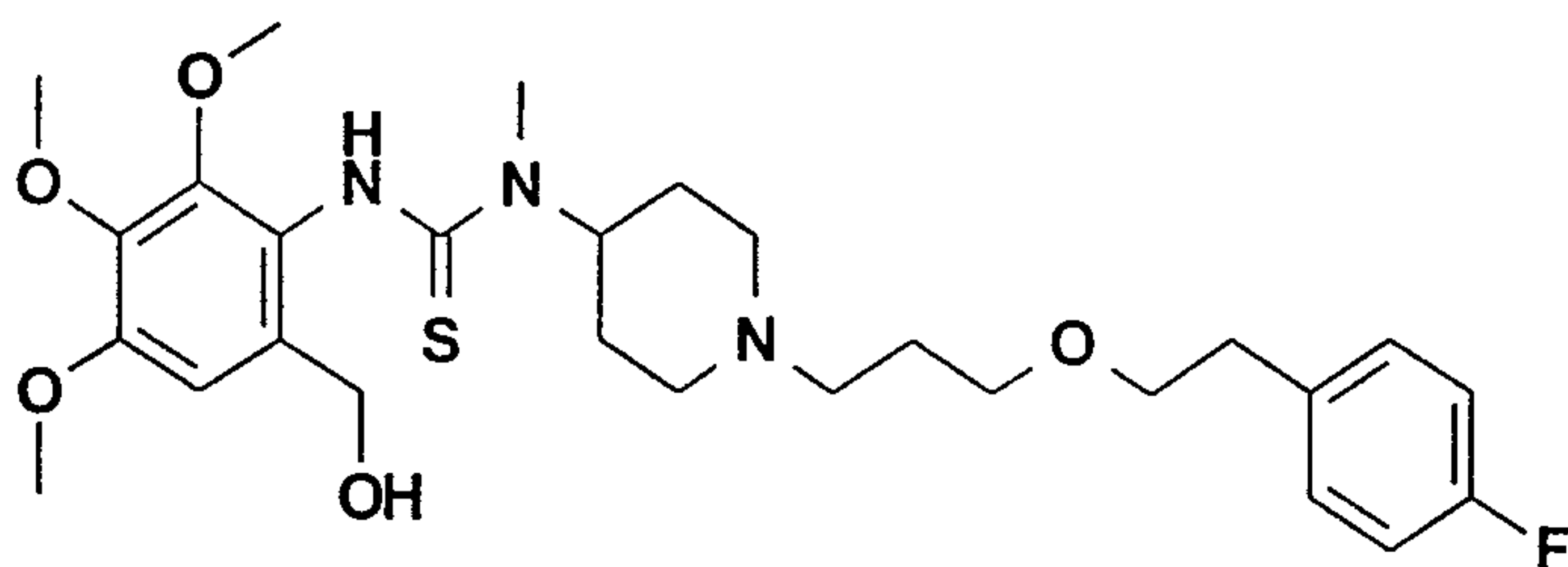
27.1) alcool 2-amino-3,4,5-triméthoxybenzylique (**27.1**). Par réduction de 12,06 g (50 mmoles) de 3,4,5-triméthoxy anthranilate de méthyle selon le protocole de l'exemple

25.1, on prépare avec un rendement de 82 % le composé de formule 27.1 :



(27-1)

- 5 Formule brute : $C_{10}H_{15}NO_4$
 Masse moléculaire : 213,23
 Cristaux beiges
 Point de fusion : 56-58 °C
- 10 **27.2)** 1-[1-[3-[2-(4-fluorophényl)éthoxy]propyl]pipéridin-4-yl]-1-méthyl-3-(6-hydro-xyméthyl-2,3,4-triméthoxy-phényl)thiourée (**27.2**). En partant de 880 mg (3 mmol) de diamine **25.3**, on prépare comme décrit dans l'exemple **25.4**, le chlorure thiocarbamoyle intermédiaire qui est
- 15 condensé sur 640 mg (3 mmol) d'alcool 2-amino-3,4,5-triméthoxybenzylique **27.1** et donne après purification par flash chromatographie 1,22 g (Rdt : 73 %) d'une huile de formule 27.2 :

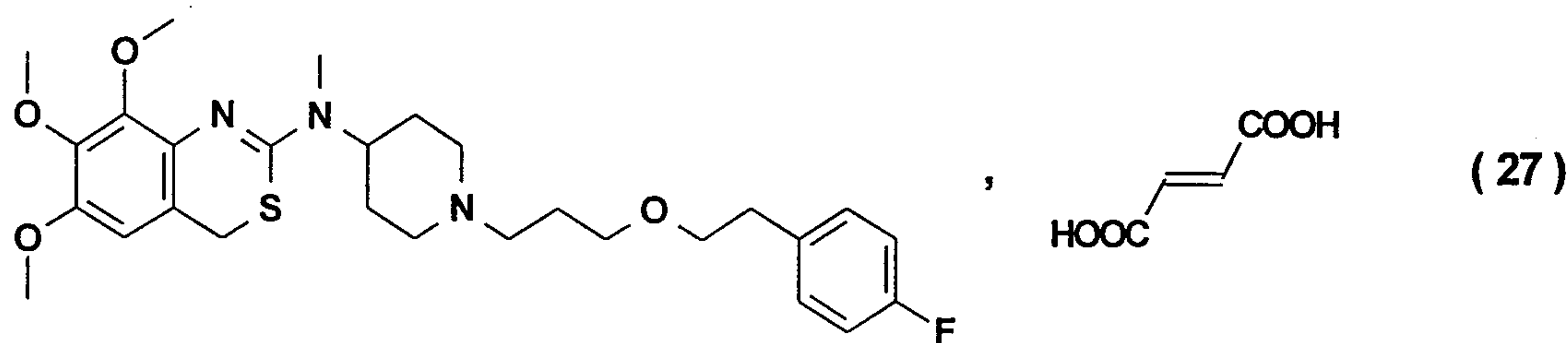


(27-2)

Formule brute : $C_{28}H_{40}FN_3O_5S$
 Masse moléculaire : 549,69
 Huile visqueuse ambrée

RMN (CDCl_3) δ : 1,65-1,85 (m, 6H) ; 2,06-2,16 (m, 2H) ;
 2,35-2,45 (m, 2H) ; 2,84 (t, 2H) ; 2,95-3,03 (m, 2H) ; 3,19
 (s, 3H) ; 3,46 (t, 2H) ; 3,6 (t, 2H) ; 3,84-3,92 (m, 11H) ;
 4,51 (m, 1H) ; 5,19 (m, 1H) ; 6,63 (s, 1H) ; 6,84 (s, 1H) ;
 5 6,92-7 (m, 2H) ; 7,14-7,21 (m, 2H).

27.3) Hydrogénofumarate de la N-méthyl-N-[1-[3-[2-(4-fluorophényl)éthoxy]propyl] pipéridin-4-yl]-6,7,8-triméthoxy-4H-3,1-benzothiazin-2-amine (**27**). En réalisant la
 10 cyclisation de 950 mg (2,73 mmol) d'hydroxy thiourée précédente **27.2**, selon le procédé décrit dans l'exemple **25.5**, on prépare 698 mg (Rdt : 62 %) de poudre blanche de
formule 27 :



15

Formule brute : $\text{C}_{32}\text{H}_{42}\text{FN}_3\text{O}_8\text{S}$

Masse moléculaire : 677,74

Cristaux beiges pulvérulents

Point de fusion : 68 °C

20 **RMN** ($\text{DMSO } d_6$) δ : 1,62-1,73 (m, 4H) ; 1,8-1,92 (m, 2H) ;
 2,19 (t, 2H) ; 2,46 (t, 2H) ; 2,79 (t, 2H) ; 3,01 (s, 3H) ;
 3-3,08 (m, 2H) ; 3,41 (t, 2H) ; 3,55 (t, 2H) ; 3,69 (s,
 3H) ; 3,74 (s, 3H) ; 3,83 (s, 3H) ; 3,87 (s, 2H) ; 4,39 (m,
 1H) ; 6,58 (s, 2H) ; 6,62 (s, 1H) ; 7,1 (t, 2H) ; 7,27 (t,
 25 2H) ; 12-14 (m, 2H).

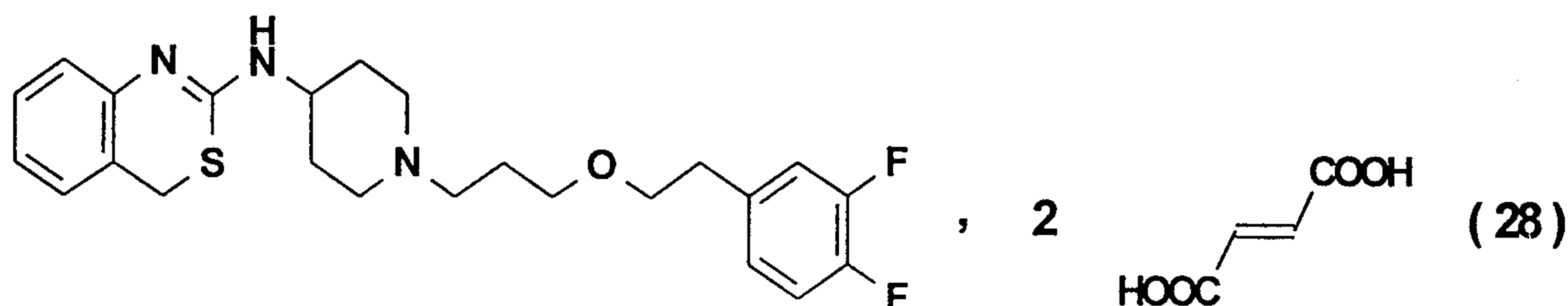
Exemple 28 :

Dihydrogénofumarate de la N-[1-[3-[2-(3,4-difluorophényl)éthoxy]propyl]pipéridin-4-yl]-4H-3,1-benzothiazin-2-amine (28).

5

Par condensation de 910 mg (3,23 mmol) de 1-[2-(3-bromopropoxy)éthyl]-3,4-difluorobenzène (préparé dans l'exemple 14.1) sur 800 mg (3,23 mmol) de N-(4-pipéridinyl)-4H-3,1-benzothiazin-2-amine (préparé comme décrit dans l'application WO 97-05134) en présence de 385 mg (3,56 mmol) de K₂CO₃/KI 98/02 dans 8 ml de DMF selon le protocole de l'exemple 1.2, on prépare après addition de 2 équivalents d'acide maléique, 985 mg (Rdt : 45 %) de poudre de **formule 28** :

15



Formule brute : C₃₂H₃₇F₂N₃O₉S

Masse moléculaire : 677,70

Cristaux beiges pulvérulents

20 Point de fusion : 166-168 °C

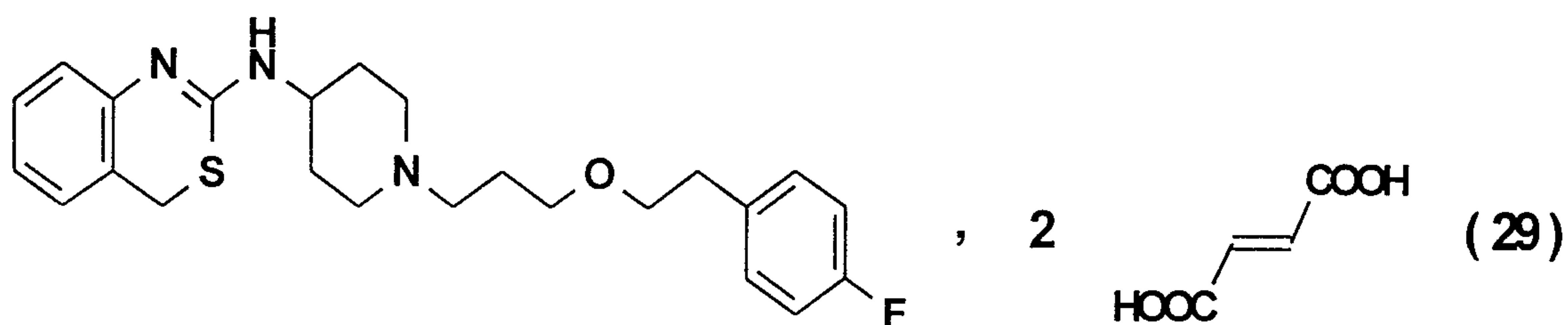
RMN (DMSO d₆) δ : 1,52-1,67 (m, 2H) ; 1,69-1,80 (m, 2H) ; 1,91-2,01 (m, 2H) ; 2,42-2,53 (m, 2H) ; 2,62 (t, 2H) ; 2,8 (t, 2H) ; 3,02-3,13 (m, 2H) ; 3,42 (t, 2H) ; 3,55 (t, 2H) ; 3,91 (s, 2H) ; 4,03 (m, 1H) ; 6,58 (m, 4H) ; 6,85-6,97 (m, 2H) ; 7,03-7,2 (m, 2H) ; 7,27-7,38 (m, 2H) ; 7,1-7,8 (m, 1H) ; 11,5-13,5 (m, 4H).

Exemple 29 :

Dihydrogénofumarate de la N-[1-[3-[2-(4-fluorophényl)éthoxy]propyl]pipéridin-4-yl]-4H-3,1-benzothiazin-2-amine (29).

5

En opérant comme décrit dans l'exemple précédent, on prépare avec un rendement de 42 % le composé de **formule 29** :



10

Formule brute : $C_{32}H_{38}F_2N_3O_9S$

Masse moléculaire : 678,70

Cristaux crème clair

Point de fusion : 162-163 °C

15 **RMN** (DMSO d_6) δ : 1,52-1,66 (m, 2H) ; 1,68-1,83 (m, 2H) ;
 1,94-2,01 (m, 2H) ; 2,4-2,52 (m, 2H) ; 2,61 (t, 2H) ; 2,79
 (t, 2H) ; 3,03-3,1 (m, 2H) ; 3,41 (t, 2H) ; 3,55 (t, 2H) ;
 3,9 (s, 2H) ; 4,03 (m, 1H) ; 6,58 (s, 4H) ; 6,87-6,97 (m,
 2H) ; 7,05-7,19 (m, 4H) ; 7,24-7,3 (m, 2H) ; 7-7,6 (m,
 20 1H) ; 11,8-13 (m, 4H).

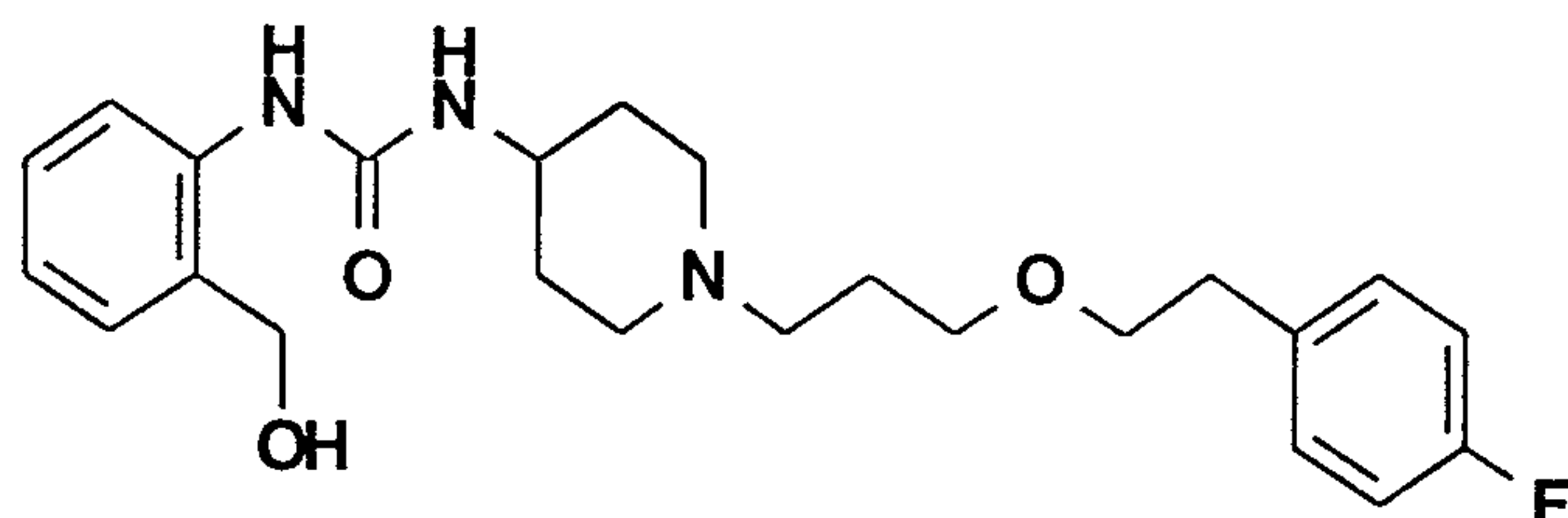
Exemple 30 :

Hydrate du dichlorhydrate de la N-[1-[3-[2-(4-fluorophényl)éthoxy]propyl] pipéridin-4-yl]-4H-3,1-benzoxazin-2-amine (30).

25

30.1) 1-[1-[3-[2-(4-fluorophényl)éthoxy]propyl]pipéridin-4-yl]-3-(2-hydroxyméthyl phényl]urée (**30.1**). Une solution de 0,77 g (2,58 mmol) de triphosgène dans 50 ml de CH_2Cl_2 sec est refroidie à 0 °C, puis traitée, goutte à goutte, avec

une solution de 2,01 g (7,17 mmol) de 4-amino-1-[3-[2-(4-fluorophényl)éthoxy]propyl]pipéridine (préparée avec un rendement de 52 % comme décrit dans l'exemple 25.3 mais en utilisant de l'acétate d'ammonium comme agent aminant) et
 5 de 1,1 ml (7,88 mmol) de triéthylamine dans 20 ml de CH₂Cl₂ sec. Le mélange réactionnel est agité une nuit à 25 °C, puis est traité goutte à goutte, avec une solution de 885 mg (7,17 mmol) d'alcool orthoaminobenzyle et 1 ml de triéthylamine dans 25 ml de CH₂Cl₂ sec. L'agitation est
 10 poursuivie pendant 7 h à 25 °C, puis le mélange réactionnel est lavé à l'eau, à l'eau salée, séché sur sulfate de sodium anhydre et évaporé à siccité. L'huile brune résiduelle est triturée dans l'éther isopropylique pour donner 2,16 g (Rdt : 70 %) de composé de **formule 30.1** :



(30-1)

15

Formule brute : C₂₄H₃₂FN₃O₃

Masse moléculaire : 429,52

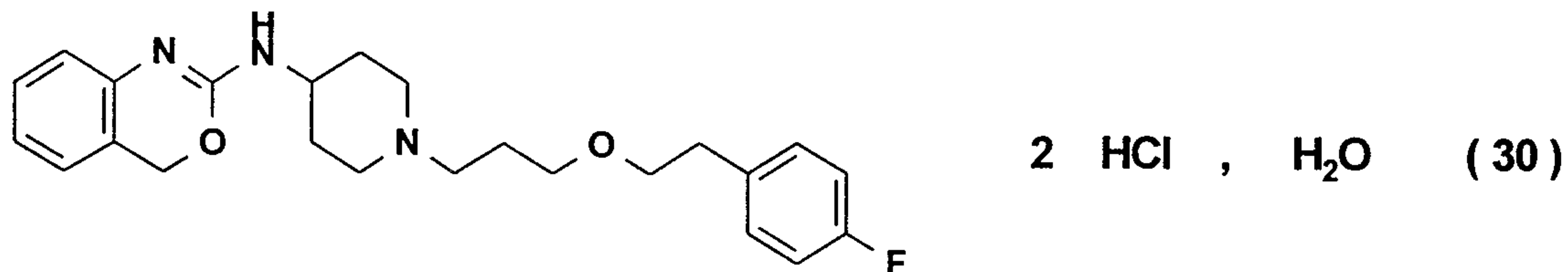
Poudre beige foncé

20 **RMN** (CDCl₃) δ : 1,35-1,47 (m, 2H) ; 1,65-1,78 (m, 2H) ; 1,86-1,99 (m, 2H) ; 2,05 (t, 2H) ; 2,34 (t, 2H) ; 2,72-2,88 (m, 4H) ; 3,44 (t, 2H) ; 3,55-3,74 (m, 3H) ; 4,66 (s, 2H) ; 5,08 (m, 1H) ; 6,96 (t, 2H) ; 7,02 (t, 1H) ; 7,11-7,21 (m, 3H) ; 7,23-7,3 (m, 2H) ; 7,57 (s, 1H) ; 7,79 (d, 1H).

25

30.2) Hydrate du dichlorhydrate de la N-[1-[3-[2-(4-fluorophényl)éthoxy]propyl]pipéridin-4-yl]-4H-3,1-benzoxazin-2-amine (**30**). En opérant comme décrit dans l'exemple 25.5, mais en partant de 1,75 g (4,07 mmoles)

d'hydroxy urée précédente (30.1) on prépare avec un rendement de 61 % le composé de **formule 30** :



5 Formule brute : C₂₄H₃₄Cl₂FN₃O₃

Masse moléculaire : 502,49

Cristaux blancs pulvérulents

Point de fusion : 158-159 °C

RMN (CD₃OD) δ : 1,87-2,4 (m, 6H) ; 2,86 (t, 2H) ; 2,95-3,4
 10 (m, 4H) ; 3,57 (t, 2H) ; 3,67 (t, 4H) ; 4,14 (m, 1H) ; 7,01
 (t, 2H) ; 7,12-7,35 (m, 5H) ; 7,39-7,45 (m, 1H).

EXPERIMENTATIONS BIOLOGIQUES :

15 Les composés de la présente invention de formule I et leurs sels thérapeutiquement acceptables présentent d'intéressantes propriétés pharmacologiques.

Ces dérivés sont actifs **in vitro**, au niveau du cardiomyocyte, en inhibant la contracture diastolique
 20 induite par la vératrine, au niveau de l'oreillette gauche isolée de rat.

Ils abolissent également la contracture diastolique induite par l'ischémie globale du cœur isolé perfusé de cobaye selon la technique de Langendorff.

25 Ces composés sont aussi actifs **in vivo**, lors de l'ischémie-reperfusion chez le lapin anesthésié : ils inhibent les perturbations électriques de l'ECG provoquées par l'ischémie reperfusion, sans effet hémodynamique notable et ne sont pas dépresseurs cardiaques.

De tels composés sont utiles à titre préventif ou curatif dans le traitement des coronaropathies, de l'ischémie cardiaque et cérébrale sous toutes leurs formes et dans le traitement de l'athérosclérose, de l'insuffisance
5 cardiaque, de la douleur, de la migraine et de l'épilepsie.

1°) Etude pharmacologique :

Les expérimentations, auxquelles ont été soumises les molécules chimiques objet de la présente invention, ont
10 permis de mettre en évidence une intéressante activité sur le système cardiovasculaire à la fois sur des tests "in vitro" et "in vivo".

a) Action "in vitro"

1°) L'inhibition de la contracture à la vératrine, de
15 l'oreillette gauche isolée de rat, a été réalisée selon la technique de **Le Grand** et coll. (*Naunyn -Schmiedeberg's Arch Pharmacol* (1993) **348** p 184-190). Les résultats sont portés dans le tableau I. Les pourcentages d'inhibition sont relatifs à une concentration de 10^{-7} M en composé
20 étudié.

Tableau I

Composé n°	Ex.5	Ex.6	Ex.14	Ex.23	R56865*	Sabeluzole **	Témoin ***
% inhibition à 10^{-7} M	63%	41%	32%	35%	32%	5%	26%

*N-(1-(4-(4-fluorophénoxy)butyl)pipéridin-4-yl)-N-méthyl-2-benzothiazolamine.

**N-(1-(2-hydroxy-3-(4-fluorophénoxy)propyl)pipéridin-4-
25 yl)-N-méthyl-2-benzo-

thiazolamine cités dans le brevete EP 0 184 257 et en développement.

***N-méthyl-N-[1-[4-(3,4-difluorophénoxy)butyl]pipéridin-4-yl]-4H-3,1-benzo-thiazin-2-amine (WO 97-05134 de la demanderesse).

Les composés de la présente invention ne sont pas inotropes négatifs à la concentration de 10 μ M.

2°) L'inhibition de la contracture diastolique induite par l'ischémie globale du cœur isolé perfusé de cobaye, est réalisée selon la technique décrite par **Le Grand B.** et coll. (*Am. J. Physiol.* **269**, H533-H540 (1995)). Les cœurs de cobaye prélevés sont perfusés par une solution modifiée de Krebs et après 20 minutes de stabilisation on ajoute le composé à étudier en solution dans l'eau, ou dans une solution aqueuse à 1% de DMSO. Après 15 minutes l'ischémie globale est provoquée par arrêt de la perfusion coronaire pendant 50 minutes, suivie par la reperfusion pendant 1h. L'inhibition de la contracture ischémique, en présence des composés de la présente invention, est mesurée par rapport à celle obtenue dans le groupe véhicule. Les résultats sont portés dans le **tableau II** à titre d'exemple non limitatif à la concentration de 1 μ M.

Tableau II

Composés	De l'exemple 6	De l'exemple 14	Témoin*** F	HOE 694****
% inhibition contracture diastolique à 1 μ M	79%	77%	48%	17%

*** voir tableau I

**** chlorhydrate de 3-(méthylsulfonyl-4-pipéridinobenzoyl)guanidine (EP418499).

b) Activité "in vivo"

Les composés de la présente invention sont aussi actifs par voie orale dans le test de **l'ischémie-reperfusion chez le lapin anesthésié**, selon la méthode de **Verscheure** et coll. (J Cardiovasc Pharmacol (1995) **25** p 126-133). Les résultats pour les composés des exemples **6, 14** sont donnés dans le **tableau III** ci-dessous, à titre d'exemple non limitatif :

Tableau III

Composé n°	Dose mg/kg p.o.	% inhibition surélévation segment ST	Nombre d'animaux présentant des arythmies de reperfusion	% variation fréquence cardiaque	% variation pression artérielle
6	0,63	42%	3/5	-7	0
14	0,63	83%	0/5	-5	3
R 56865*	10	100%	0/5	5	15
"	2,5	0%	2/5	0	27
Sabeluzole	10	34%	3/4	0	12
**					
Témoin*** F	0,63	31%	1/5	0	5

*, **, *** : voir tableau I.

10

2°) Applications thérapeutiques :

Les composés de la présente invention et leurs sels thérapeutiquement acceptables sont utiles comme médicaments.

15 Ces composés sont plus particulièrement adaptés en cardiologie dans le traitement prophylactique des maladies cardiovasculaires comme :

* l'ischémie du myocarde et les coronaropathies et plus particulièrement dans les crises :

20 - d'angor stable chronique,

- d'angor instable et de Prinzmetal,
- * l'ischémie silencieuse, et dans la prévention des réocclusions, resténoses et le réinfarctus.
- * l'ischémie cérébrale et plus précisément dans :
 - 5 - l'accident vasculaire cérébral,
 - l'attaque ischémique transitoire,
 - les maladies neurodégénératives,
- * l'athérosclérose,
- * l'insuffisance cardiaque,
- 10 * l'hypertension.

Ces composés peuvent également être utilisés dans le traitement de l'épilepsie, de la migraine et de la douleur. L'administration de ces composés peut être réalisée par voie orale, parentérale ou rectale. Chaque dose est
15 constituée d'un adjuvant inerte favorisant la préparation et l'absorption du médicament ; le principe actif pouvant être aussi associé à un autre.

Ces médicaments peuvent se présenter sous forme solide
20 (comprimés ou gélules) ou liquide à réaliser au moment de l'emploi (suspensions, émulsions, sirops, solutions ou autres) ou suppositoires. L'administration du principe actif se fait à la dose moyenne comprise entre 0,1 et 10 mg/kg du poids du corps.

25 Deux préparations sont données à titre d'exemple non limitatifs. Les ingrédients ainsi que d'autres, thérapeutiquement acceptables peuvent être introduits en d'autres proportions sans modifier la portée de l'invention.

Exemple 31 :

Solution injectable à réaliser au moment de l'emploi.

1°) Un flacon stérile pour préparation injectable en verre
5 inactinique renfermant :

Hydrogénomaléate de la N-méthyl-N-[1-[3-[2-(3,4-difluoro-
phényl)éthoxy]propyl]pipéridin-4-yl]-4H-3,1-benzothiazin-2-
amine ----- 5 mg

10 2°) Une ampoule de solvant en verre, stérile renfermant :

Propylène glycol ----- 100 mg
Dextrose anhydre ----- 50 mg
Eau distillée stérile q.s.p.----- 2 ml

15 **Exemple 32 :**

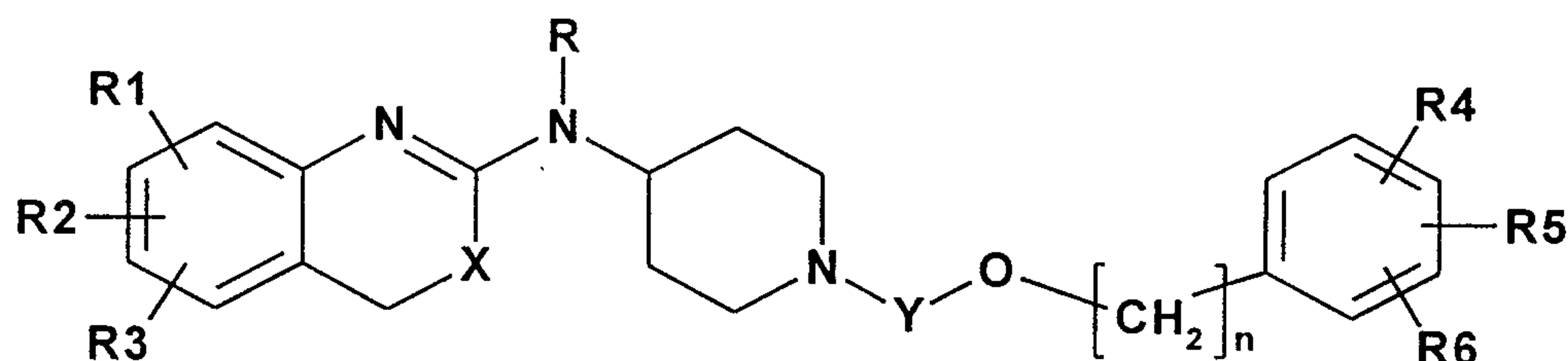
Comprimés sécables.

Hydrogénomaléate de la N-méthyl-N-[1-[3-[2-(3,4-difluoro-
phényl)éthoxy]propyl] pipéridin-4-yl]-4H-3,1-benzothiazin-
20 2-amine ----- 30 mg
Lactose hydrate ----- 80 mg
Cellulose microcristalline ----- 20 mg
Stéarate de magnésium ----- 4 mg
Amidon de maïs ----- 16 mg
25 Talc ----- 4 mg
Polyvinyl pyrrolidone ----- 6 mg
Poids total ----- 160 mg

Comprimés sécables à conserver à l'abri de la chaleur et de
30 l'humidité.

REVENDICATIONS

1. Nouvelles N-alcoyl-N-[1-[ω -(arylalcoyloxy)alcoyl]-
 pipéridin-4-yl]-4H-3,1-benzo(thia/oxa)zines-2-amines
 5 substituées de **formule I** :



(I)

dans laquelle :

- **X** représente un atome d'oxygène ou de soufre,
- **Y** représente soit :
 - 10 * un radical alcoylène, ramifié ou non renfermant de 2 à 6 atomes de carbone,
 - * un radical - CH₂-CH(OH)-CH₂-
- **R** représente : un hydrogène, un radical alcoyle saturé ou non, ramifié ou non comportant de 1 à 7 atomes de carbone,
- 15 - **R₁ à R₆** égaux ou différents représentent :
 - * un hydrogène,
 - * un alcoyle ramifié ou non, saturé ou non renfermant de 1 à 5 atomes de carbone,
 - 20 * un alcoyloxy ramifié ou non saturé ou non renfermant de 1 à 5 atomes de carbone,
 - * un groupement halogéno,
 - * un groupement nitro,
 - * un groupement hydroxy,
 - 25 * un groupement acyle ou acyloxy comportant de 2 à 3 atomes de carbone,

* un groupement d'alcoylamino renfermant de 1 à 5 atomes de carbone,

* un groupement trifluoro méthyle ou trifluoro méthoxyle,

5 - **n** est un nombre entier pouvant varier de 1 à 6 inclus ainsi que leurs énantiomères purs ou leurs mélanges, et les sels minéraux ou organiques thérapeutiquement acceptables des composés de formule I et leurs hydrates éventuels.

10

2. Composé selon la revendication 1 caractérisé en ce qu'il est choisi parmi les composés suivants :

Hydrogénofumarate de la N-méthyl-N-[1-[5-(4-fluoro-
15 benzyloxy)pentyl]pipéridin-4-yl]-4H-3,1-benzothiazin-2-amine.

Hydrogénofumarate de la N-méthyl-N-[1-[4-(4-fluoro-benzyloxy)butyl]pipéridin-4-yl]-4H-3,1-benzothiazin-2-amine.

20 Hydrogénofumarate de la N-méthyl-N-[1-[3-(4-fluorobenzyloxy)propyl]pipéridin-4-yl]-4H-3,1-benzothiazin-2-amine.

Hydrogénofumarate de la N-méthyl-N-[1-[2-(4-fluorobenzyloxy)éthyl]pipéridin-4-yl]-4H-3,1-benzothiazin-2-
25 amine.

Hydrogénofumarate de la N-méthyl-N-[1-[4-[2-(4-fluorophényl)éthoxy]butyl]pipéridin-4-yl]-4H-3,1-benzothiazin-2-amine.

Hydrogénofumarate de la N-méthyl-N-[1-[3-[2-(4-fluorophényl)éthoxy]propyl]pipéridin-4-yl]-4H-3,1-benzothiazin-
30 2-amine.

- Dichlorhydrate de la N-méthyl-N-[1-[3-[2-(4-fluoro-phényl)éthoxy]propyl]pipéridin-4-yl]-4H-3,1-benzothiazin-2-amine.
- Hydrogénofumarate de la N-méthyl-N-[1-[3-[3-(4-fluoro-phenyl)propoxy]propyl] pipéridin-4-yl]-4H-3,1-benzothiazin-2-amine.
- Hydrogénofumarate de la N-méthyl-N-[1-[2-[2-(4-fluoro-phényl)éthoxy]éthyl] pipéridin-4-yl]-4H-3,1-benzothiazin-2-amine.
- Hydrogénofumarate de la N-méthyl-N-[1-[5-(3,4-difluorophénylméthoxy)pentyl] pipéridin-4-yl]-4H-3,1-benzothiazin-2-amine.
- Hydrogénofumarate de la N-méthyl-N-[1-[4-[3,4-difluorophénylméthoxy]butyl] pipéridin-4-yl]-4H-3,1-benzothiazin-2-amine.
- Hydrogénofumarate de la N-méthyl-N-[1-[3-(3,4-difluorophénylméthoxy)propyl] pipéridin-4-yl]-4H-3,1-benzothiazin-2-amine.
- Hydrogénofumarate de la N-méthyl-N-[1-[4-[2-(3,4-difluorophényl)éthoxy]butyl] pipéridin-4-yl]-4H-3,1-benzothiazin-2-amine.
- Hydrogénofumarate de la N-méthyl-N-[1-[3-[2-(3,4-difluorophényl)éthoxy]propyl] pipéridin-4-yl]-4H-3,1-benzothiazin-2-amine.
- Hydrogénofumarate de la N-méthyl-N-[1-[5-(4-méthoxyphénylméthoxy)pentyl] pipéridin-4-yl]-4H-3,1-benzothiazin-2-amine.
- Hydrogénofumarate de la N-méthyl-N-[1-[4-(4-méthoxyphénylméthoxy)butyl]pipéridin-4-yl]-4H-3,1-benzothiazin-2-amine.
- Hydrogénofumarate de la N-méthyl-N-[1-[3-[4-méthoxyphénylméthoxy]propyl]pipéridin-4-yl]-4H-3,1-benzothiazin-2-amine.

Hydrogénofumarate de la N-méthyl-N-[1-[4-[2-(4-méthoxyphényl)éthoxy]butyl] pipéridin-4-yl]-4H-3,1-benzothiazin-2-amine.

Hydrogénofumarate de la N-méthyl-N-[1-[3-[2-(4-méthoxyphényl)éthoxy]propyl] pipéridin-4-yl]-4H-3,1-benzothiazin-2-amine.

Hydrogénofumarate de la N-méthyl-N-[1-[2-[2-(4-méthoxyphényl)éthoxy]éthyl] pipéridin-4-yl]-4H-3,1-benzothiazin-2-amine.

10 Hydrogénofumarate de la N-méthyl-N-[1-(2-phénylméthoxyéthyl)pipéridin-4-yl]-4H-3,1-benzothiazin-2-amine.

Hydrogénofumarate de la N-méthyl-N-[1-[3-(2-phényléthoxy)propyl]pipéridin-4-yl]-4H-3,1-benzothiazin-2-amine.

15 Hémifumarate de la N-méthyl-N-[1-[2-hydroxy-3-(4-fluorophénylméthoxy)propyl] pipéridin-4-yl]-4H-3,1-benzothiazin-2-amine.

Hydrogénofumarate de la N-méthyl-N-[1-[2-hydroxy-3-[2-(4-méthoxyphényl)éthoxy]propyl]pipéridin-4-yl]-4H-3,1-benzothiazin-2-amine.

20 Hydrogénofumarate de la 6,N-diméthyl-N-[1-[3-[2-(4-fluorophényl)éthoxy]propyl] pipéridin-4-yl]-4H-3,1-benzothiazin-2-amine.

Hydrogénofumarate de la 6-chloro-N-méthyl-N-[1-[3-[2-(4-fluorophényl)éthoxy] propyl]pipéridin-4-yl]-4H-3,1-benzothiazin-2-amine.

Hydrogénofumarate de la N-méthyl-N-[1-[3-[2-(4-fluorophényl)éthoxy]propyl]pipéridin-4-yl]-6,7,8-triméthoxy-4H-3,1-benzothiazin-2-amine.

30 Dihydrogénofumarate de la N-[1-[3-[2-(4-fluorophényl)éthoxy]propyl]pipéridin-4-yl]-4H-3,1-benzothiazin-2-amine.

Dihydrogénofumarate de la N-[1-3-[2-(4-fluorophényl)éthoxy]propyl]pipéridin-4-yl]-4H-3,1-benzothiazin-2-amine.

Hydrate du dichlorhydrate de la N-[1-[3-[2-(4-fluorophényl)éthoxy]propyl]pipéridin-4-yl]-4H-3,1-benzoxazin-2-amine.

N-méthyl-N-[1-[3-[2-(4-fluorophényl)éthoxy]propyl]pipéridin-4-yl]-4H-3,1-benzothiazin-2-amine.

5 N-méthyl-N-[1-[3-[3-(4-fluorophényl)propoxy]propyl]pipéridin-4-yl]-4H-3,1-benzothiazin-2-amine.

N-méthyl-N-[1-[3-[2-(3,4-difluorophényl)éthoxy]propyl]pipéridin-4-yl]-4H-3,1-benzothiazin-2-amine.

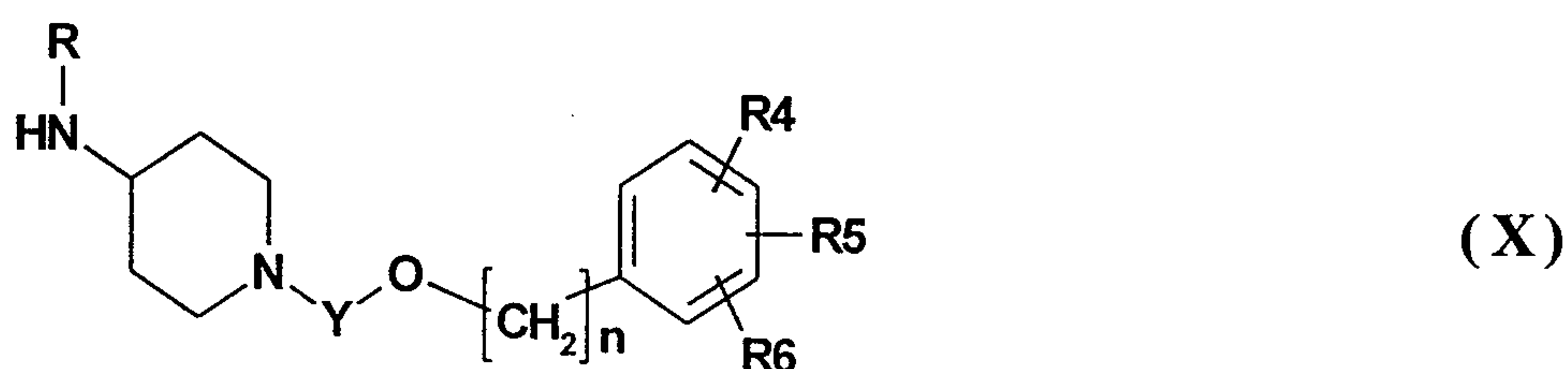
10 N-méthyl-N-[1-[3-(2-phényléthoxy)propyl]pipéridin-4-yl]-4H-3,1-benzothiazin-2-amine.

6,N-diméthyl-N-[1-[3-[2-(4-fluorophényl)éthoxy]propyl]pipéridin-4-yl]-4H-3,1-benzothiazin-2-amine.

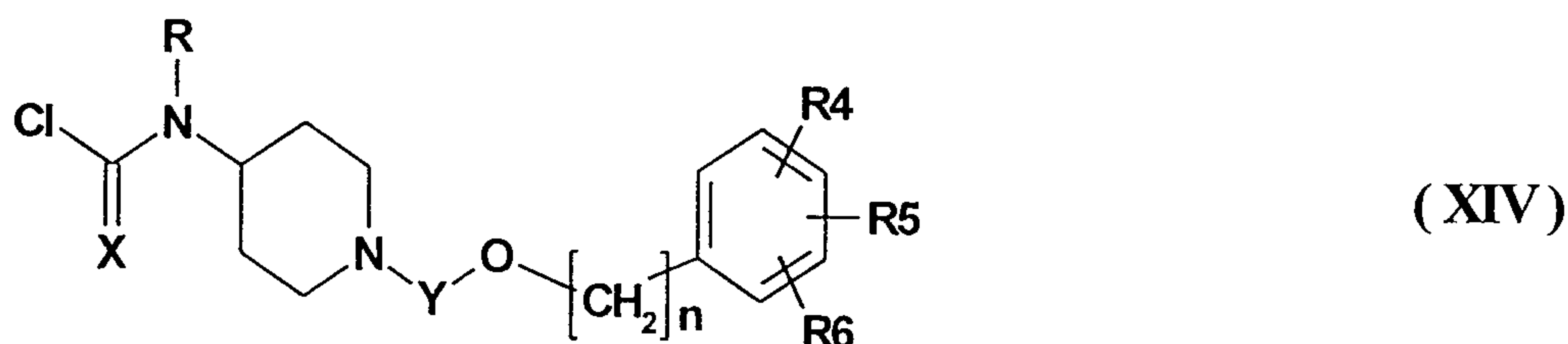
15 6-chloro-N-méthyl-N-[1-[3-[2-(4-fluorophényl)éthoxy]propyl]pipéridin-4-yl]-4H-3,1-benzothiazin-2-amine.

N-méthyl-N-[1-[3-[2-(4-fluorophényl)éthoxy]propyl]pipéridin-4-yl]-6,7,8-triméthoxy-4H-3,1-benzothiazin-2-amine.

3. Procédé de préparation des composés chimiques de formule I selon les revendications 1 et 2, caractérisé en ce que
20 l'on active l'amine intermédiaire (X) :



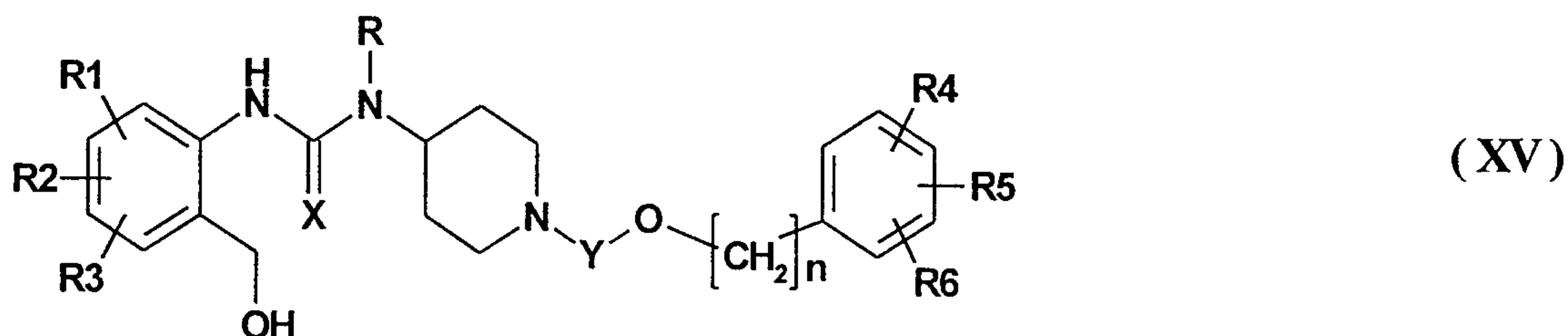
sous forme de chlorure de carbamoyle ou de thio carbamoyle de formule XIV :



Cet intermédiaire qui n'est pas isolé, peut être préparé par réaction du (thio)phosgène sur l'amine **X** en présence de base, dans un solvant aprotique halogéné (CH_2Cl_2 , $\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2$) ou un éther. Il est ensuite condensé sur un alcool o-aminobenzyle de **formule XII** :



dans le solvant précédent à une température comprise entre 10 °C et 40 °C pour donner l'hydroxyméthyl(thio)urée intermédiaire **XV**, généralement récupérée par cristallisation :



Celle-ci est facilement cyclisée dans une solution aqueuse concentrée d'hydracide à une température comprise entre 20 et 80 °C, pour donner le composé de formule générale (**I**) .

Dans les formules **X**, **XII**, **XIV**, **XV**, les radicaux, **R**, **R**₁ à **R**₆, **n**, **X**, **Y** ont la même signification que dans **I**.

4. A titre de médicaments nouveaux les composés définis selon l'une des revendications 1 et 2.

5. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle contient comme principe actif au moins un composé selon

l'une des revendications 1, 2 et 4, associé à un support pharmaceutique inerte, ou autres véhicules pharmaceutiquement acceptables et pouvant ou non être associé à un autre médicament.

5

6. Composition pharmaceutique selon la revendication 5 utile dans le traitement symptomatique et prophylactique de l'ischémie myocardique comme les crises d'angor stable chronique, l'angor instable et de Prinzmetal, l'ischémie
10 cardiaque silencieuse, le réinfarctus, la réocclusion et la resténose.

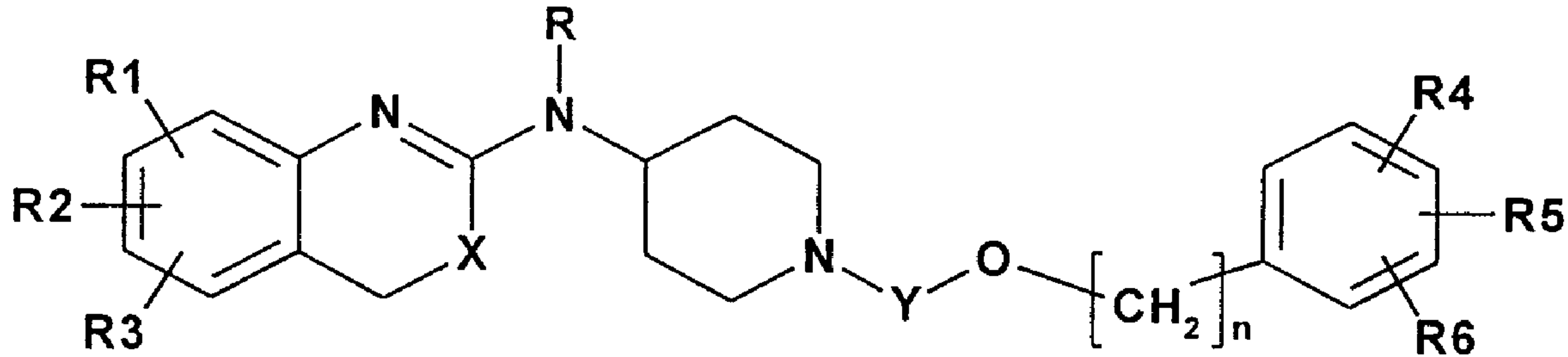
7. Composition pharmaceutique selon la revendication 5 utile dans l'ischémie cérébrale, l'accident vasculaire
15 cérébral, l'attaque ischémique transitoire et les maladies neurodégénératives.

8. Composition pharmaceutique selon la revendication 5 caractérisée en ce qu'elle permet de prévenir et de traiter
20 l'athérosclérose.

9. Composition pharmaceutique selon la revendication 5 caractérisée en ce qu'elle permet de traiter l'insuffisance cardiaque et l'hypertension.

25

10. Composition pharmaceutique selon la revendication 5 caractérisée en ce qu'elle permet de traiter l'épilepsie, la migraine et la douleur.



(I)