



MINISTRE DES AFFAIRES ECONOMIQUES

BREVET D'INVENTION**N°** 899.161Classif. Internat.: **C07 D/A61 K**Mis en lecture le: **02-07-1984****LE Ministre des Affaires Economiques,***Vu la loi du 24 mai 1854 sur les brevets d'invention**Vu la Convention d'Union pour la Protection de la Propriété Industrielle**Vu le procès-verbal dressé le 15 mars 1984 à 11 h 25*au **Service de la Propriété industrielle****ARRÊTE :**

Article 1. - Il est délivré à la Sté dite : YUHAN CORPORATION
49-6, Daebang-dong, Dongjak-ku, Seoul, (Corée du Sud)

repr. par Bugnion S.A. à Bruxelles

un brevet d'invention pour Procédé pour la préparation de dérivés de
1,1-dioxydes d'acides 3,4-dihydro-2H-1,2-benzothiazine-
carboxyliques 2-substitués
(Inv. : Jung Jin Suh et You Hwa Hong)

qu'elle déclare avoir fait l'objet d'une demande de
brevet déposée en Corée du Sud le 15 mars 1983,
n° 83-1019 au nom de Jung Jin Suh et You Hwa Hong
dont elle est l'ayant cause

Article 2. - Ce brevet lui est délivré sans examen préalable, à ses risques et périls, sans garantie soit
de la réalité, de la nouveauté ou du mérite de l'invention, soit de l'exactitude de la description, et sans
préjudice du droit des tiers.

Au présent arrêté demeurera joint un des doubles de la spécification de l'invention (mémoire descriptif et
éventuellement dessins) signés par l'intéressé et déposés à l'appui de sa demande de brevet.

Bruxelles, le 30 mars 1984

PAR DELEGATION SPECIALE

le Directeur

L. WUYTS

8P044.12BE.2

Mémoire descriptif déposé à l'appui de la demande de brevet d'invention pour :

"PROCÉDE POUR LA PREPARATION DE DERIVES DE 1,1-DIOXYDES
D'ACIDES 3,4-DIHYDRO-2H-1,2-BENZOTHAZINE-CARBOXYLIQUES
2-SUBSTITUES."

formée par

la société dite : YUHAN CORPORATION à 49-6, Daebang-dong,
Dongjak-ku, Séoul, Korea

Priorité : Corée, le 15 mars 1983, N° 83-1019 *au nom des inventeurs*

Inventeurs : - Jung Jin Suh

1479-40 Shin Rim Dong, Kwanak-ku
Seoul, Korea

- You Hwa Hong

n° 502, Shiyong Wael Ge Apt. 39 Dong, Dobong-ku
Seoul Korea

=====

8P044.12BE.2

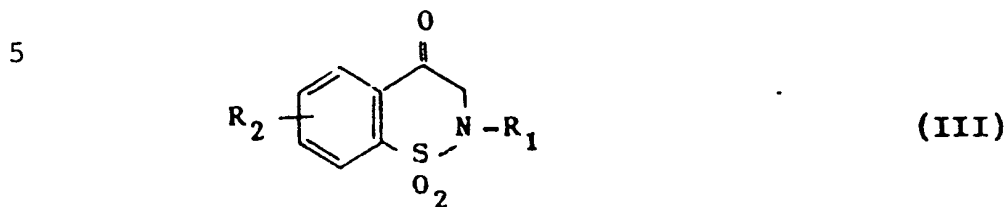
PROCEDE POUR LA PREPARATION DE DERIVES DE 1,1-DIOXYDES
D'ACIDES 3,4-DIHYDRO-2H-1,2-BENZOTHAZINE-CARBOXYLIQUES
2-SUBSTITUES.

L'invention concerne un procédé pour la préparation de
5 dérivés de 1,1-dioxydes d'acides 3,4-dihydro-4(ou 3)-oxo-2H-
benzothiazine-3(ou 4)-carboxyliques 2-substitués, intermé-
diaires utiles pour la préparation d'agents anti-inflammatoires
non-stéroïdiens. Plus particulièrement, elle concerne la
préparation des composés d'acides carboxyliques mentionnés
10 ci-dessus en faisant réagir des composés de 1,1-oxydes de
3,4-dihydro-4(ou 3)-oxo-2H-1,2-benzothiazine 2-substituée
convenablement substitués sur des carbonates d'alkylmagnésium
puis en hydrolysant les intermédiaires obtenus en présence
d'acides, ainsi que leur utilisation en tant qu'intermédiaires
15 pour la préparation de 1,1-dioxydes de 4(ou 3)-hydroxy-2H-
1,2-benzothiazine-3(ou 4)-carboxamide 2-substitué N-substitués.

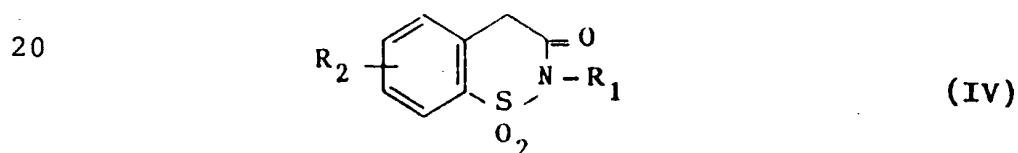
On connaît déjà l'instabilité de l'acide β -cétocarboxyli-
que représenté par la formule générale (I) ou (II), instabi-
lité mise en évidence par leur tendance à subir une décarboxy-
20 lation et donc à diminuer le rendement du composé selon
l'invention que l'on obtient à partir d'eux. C'est ainsi que
le brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 3 892 740, délivré le
1er juillet 1975, indique que l'on prépare par hydrolyse de
l'ester correspondant, mais avec une rapide décarboxylation,
25 le 1,1-dioxyde de l'acide 3,4-dihydro-4-oxo-2H-1,2-benzo-
thiazine-3-carboxylique. L'instabilité observée provient de
leur structure β -céto.

Le brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 4 100 347,
délivré le 11 juillet 1978, indique que l'on peut éviter la
30 décarboxylation par une hydrolyse, en présence d'ions hydro-
xyle, d'un ester alkylique ou d'un ester aralkylique du
1,1-dioxyde de l'acide 3,4-dihydro-2-méthyl-4-oxo-2H-1,2-
benzothiazine-3-carboxylique pour former le 1,1-dioxyde
correspondant de l'acide 3,4-dihydro-2-méthyl-4-oxo-2H-1,2-
35 benzothiazine-3-carboxylique.

On a trouvé d'une manière surprenante et imprévue que, quand on fait réagir un 1,1-dioxyde de 3,4-dihydro-4-oxo-2H-1,2-benzothiazine 2-substituée de formule (III)



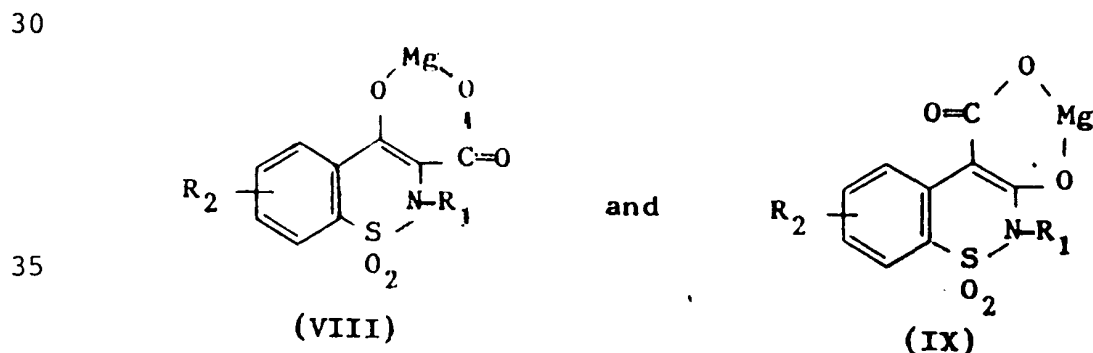
10 où R_1 est un radical alkyle inférieur à 1 à 3 atomes de carbone et R_2 est l'hydrogène, un halogène ou un radical nitro, trifluorométhyle, alkyle inférieur à 1 à 5 atomes de carbone, alcoxy inférieur à 1 à 3 atomes de carbone dans la partie
15 alkyle, phényle, phénylalkyle inférieur ayant 1 à 3 atomes de carbone dans le fragment alkyle, ou le résidu de l'autre noyau benzénique pour former du naphthalène, ou bien un 1,1-dioxyde de 3,4-dihydro-3-oxo-2H-1,2-benzothiazine 2-substituée de formule (IV)



25 où R_1 et R_2 sont comme il a été défini ci-dessus, sur des carbonates d'alkylmagnésium de formule (VII)

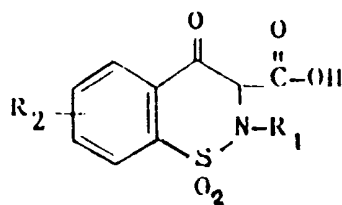


où R_5 est un radical alkyle inférieur à 1 à 3 atomes de carbone, on obtenait de nouveaux intermédiaires de formules (VIII) et (IX)



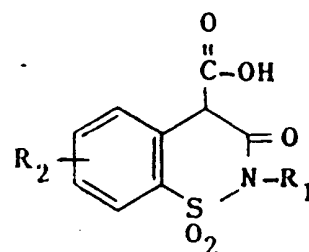
où R_1 et R_2 sont comme il a été défini ci-dessus,
 puis qu'une hydrolyse des intermédiaires obtenus en présence
 d'acides permettait de former les composés de formules (I)
 et (II)

5



(I)

10



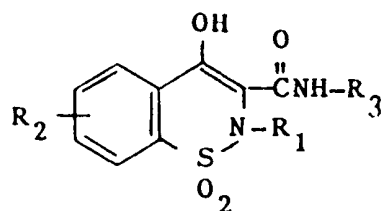
(II)

où R_1 et R_2 sont comme il a été défini ci-dessus, avec un
 rendement et une pureté élevés.

15

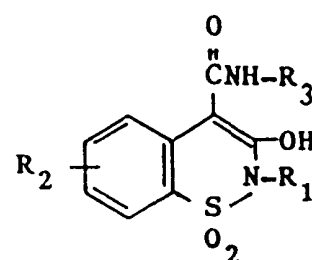
Les composés acides obtenus sont des intermédiaires
 utiles dans la synthèse d'agents anti-inflammatoires non-
 stéroïdiens tels que les composés ayant les formules (V) et
 (VI)

20



(V)

et



(VI)

25

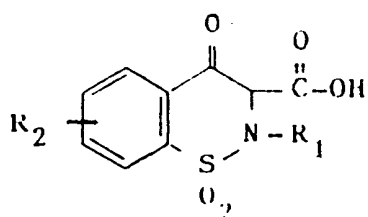
où R_1 et R_2 sont comme il a été défini ci-dessus et R_3 est
 l'hydrogène, un radical alkyle inférieur à 1 à 3 atomes de
 carbone, alcoxy inférieur à 1 à 3 atomes de carbone dans le
 fragment alkyle, phényle, phénylalkyle inférieur ayant de 1 à
 3 atomes de carbone dans le fragment alkyle, 2-pyridyle,
 2-thiazolyle ou 5-méthyl-3-isoxazolyle.

30

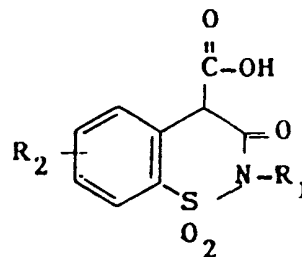
L'invention concerne un procédé pour la préparation de
 1,1-dioxydes d'acides 3,4-dihydro-4(ou 3)-oxo-2H-1,2-benzo-
 thiazine-3(ou 4)-carboxyliques 2-substitués de formule (I)
 et (II)

35

5



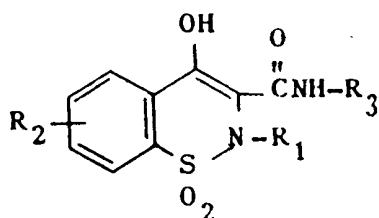
(I)



(II)

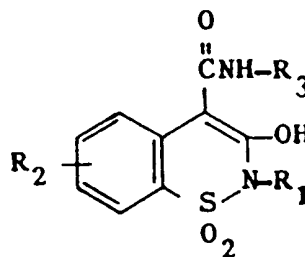
où R_1 est un radical alkyle inférieur à 1 à 3 atomes de car-
 10 bone et R_2 est l'hydrogène, un halogène ou un radical nitro,
 trifluorométhyle, alkyle inférieur ayant 1 à 5 atomes de
 carbone, alcoxy inférieur ayant 1 à 3 atomes de carbone dans
 le fragment alkyle, phényle ou phénylalkyle inférieur ayant de
 1 à 3 atomes de carbone dans le fragment alkyle, le résidu
 15 de l'autre noyau benzénique pour former le naphthalène, et leur
 utilisation en tant qu'intermédiaires pour la préparation de
 1,1-dioxydes de 2H-2,3-benzothiazine-3(ou 4)-carboxamide
 2-substitué N-substitués, de formules (V) et (VI), agents à
 effet anti-inflammatoire,

20



(V)

et



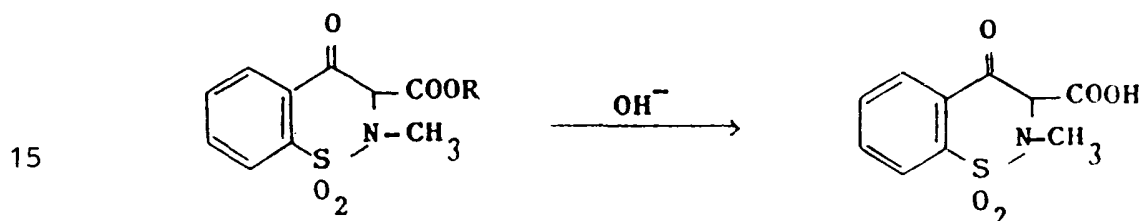
(VI)

où R_1 et R_2 sont comme il a été défini ci-dessus et R_3 est
 l'hydrogène, un radical alkyle inférieur à 1 à 3 atomes de
 30 carbone, alcoxy inférieur à 1 à 3 atomes de carbone dans le
 fragment alkyle, phényle, phénylalkyle inférieur à 1 à 3
 atomes de carbone dans le fragment alkyle, 2-pyridiyle,
 2-thiazolyle ou 5-méthyl-3-isoxazolyle.

L'invention a donc pour but de créer un nouveau procédé
 35 pour la préparation de 1,1-dioxydes d'acides 3,4-dihydro-

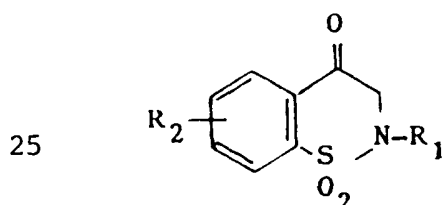
4(ou 3)-oxo-2H-1,2-benzothiazine-3(ou 4)-carboxyliques
2-substitués.

L'invention a aussi pour but d'utiliser les composés
d'acides obtenus pour la préparation de 1,1-dioxydes de
5 4(ou 3)-hydroxy-2H-1,2-benzothiazine-3(ou 4)-carboxamide
2-substitué N-substitués. Les procédés décrits dans la techni-
que antérieure ci-dessus utilisent en tant que matière pre-
mière des 1,1-dioxydes de 3,4-dihydro-2-méthyl-4-oxo-2H-1,2-
benzothiazine-3-carboxylates d'alkyle et une hydrolyse en
10 milieu alcalin pour obtenir les composés selon l'invention,
avec un faible rendement, comme suit :

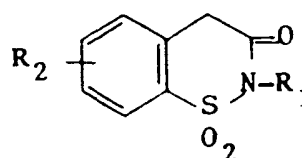


où R est un radical alkyle inférieur.

Mais la présente invention utilise en tant que matière
20 première les 1,1-dioxydes de 3,4-dihydro-4(ou 3)-oxo-2H-1,2-
benzothiazine 2-substituée de formules (III) et (IV)



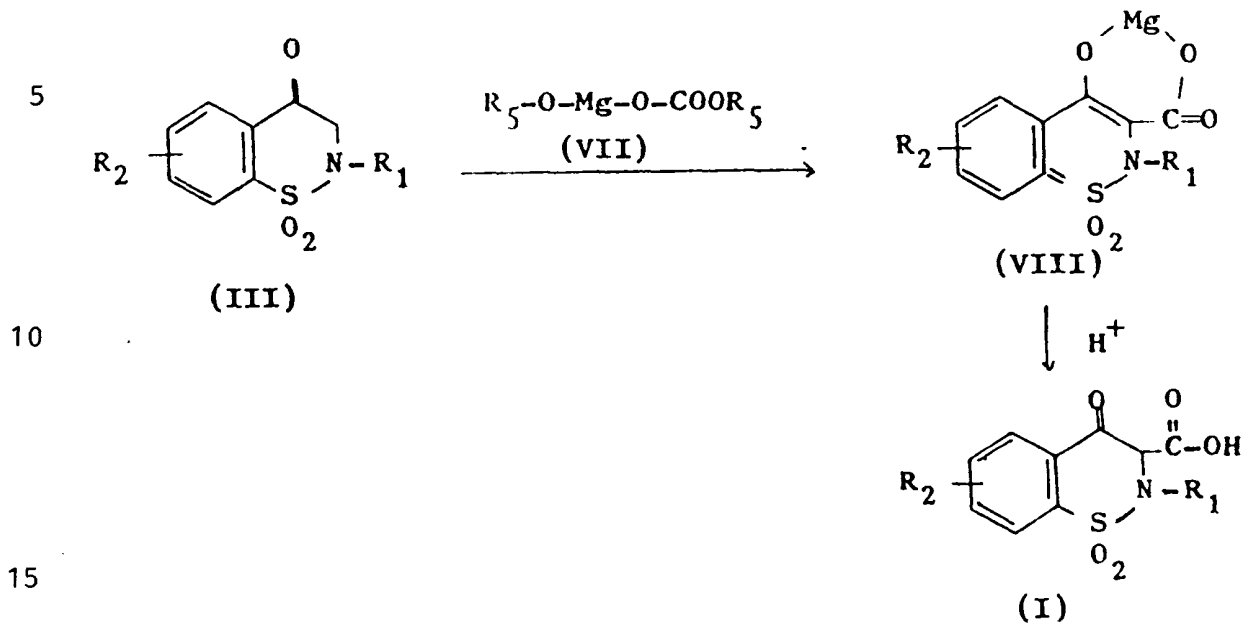
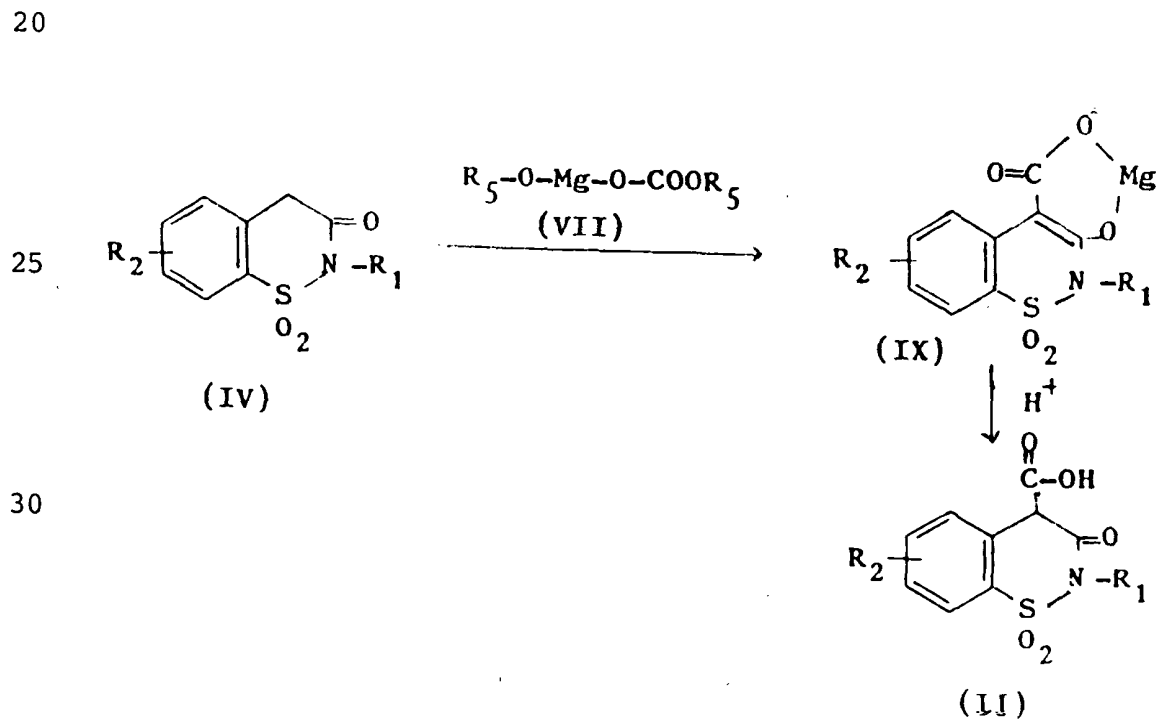
(III)



(IV)

où R₁ et R₂ sont comme il a été défini ci-dessus,
30 pour obtenir quantitativement, par des modes opératoires
simples, les composés selon l'invention de formule (I) et (II).

On peut préparer les composés (I) et (II) selon l'inven-
tion par les équations suivantes :

Procédé 1Procédé 2

où R_1 , R_2 et R_5 sont comme il a été défini ci-dessus.

On peut citer à titre d'exemples du radical alkyle représenté par R_1 et R_5 pouvant être utilisés les radicaux méthyle ou éthyle.

5 Un exemple approprié pour le radical R_2 est l'hydrogène.

Parmi les formules (I) et (II), celles qui sont particulièrement préférées sont celles dans lesquelles R_1 est le radical méthyle et R_2 l'hydrogène.

10 Ces réactions sont habituellement réalisées dans des solvants organiques classiques, comme le N,N-diméthylformamide, le diméthylsulfoxyde ou assimilé, qui n'influent pas sur la réaction d'une manière négative.

15 La température de réaction n'est pas critique, et la réaction est habituellement réalisée sous chauffage modéré ou fort. La température préférée est comprise entre 50 et 150°C. De préférence, la réaction est réalisée à une température proche du point de fusion des composés de formule (III) ou (IV), en tenant compte de l'effet du substituant R_2 .

20 La réaction des composés de formule (III) ou (IV) sur le composé de formule (VII) est habituellement terminée en une à cinq heures.

On utilise habituellement 1-10 équivalents des composés réactifs de formule (VII), et de préférence 4-7 équivalents.

25 Tout d'abord, on met en suspension dans le solvant non-réactif mentionné ci-dessus le composé de formule (III) ou (IV) et le composé de formule (VII). Quand la réaction est terminée, on verse le mélange réactionnel dans une solution refroidie d'acide chlorhydrique.

30 On obtient le composé de formule (I) ou (II) en versant le mélange réactionnel de la première étape du procédé (I) ou (II) dans la solution refroidie d'acide chlorhydrique. De préférence, on réalise la neutralisation pour ne pas provoquer de décarboxylation du composé obtenu de formule (I) ou (II), par contact avec un solvant organique approprié.

35 On peut utiliser dans cette application aprotique tel que

l'hexane, les éthers tels que l'oxyde de diméthyle ou l'oxyde de diméthyle, l'acétate d'éthyle, le dichlorométhane ou assimilé.

De préférence, la neutralisation est réalisée par addition de copeaux de glace et, après séparation de la couche organique, on évapore le solvant organique sous vide pour obtenir le composé de formule (I) ou (II) à l'état pur et d'une manière presque quantitative.

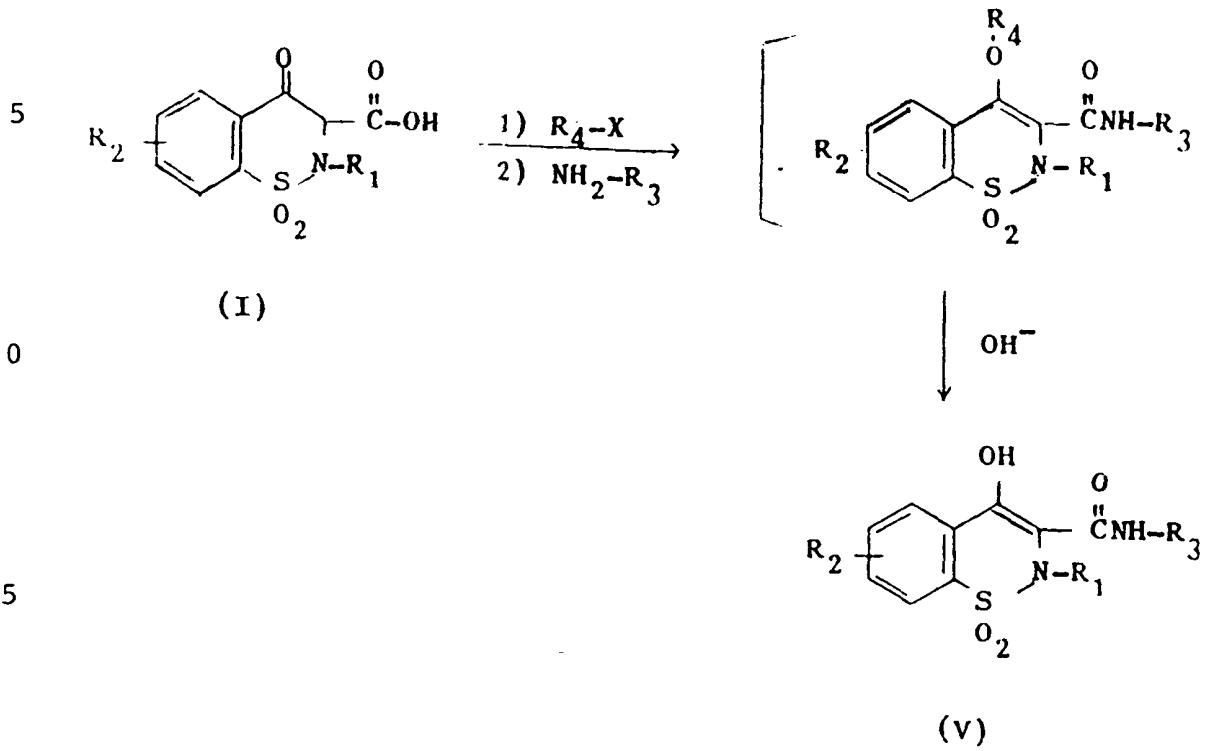
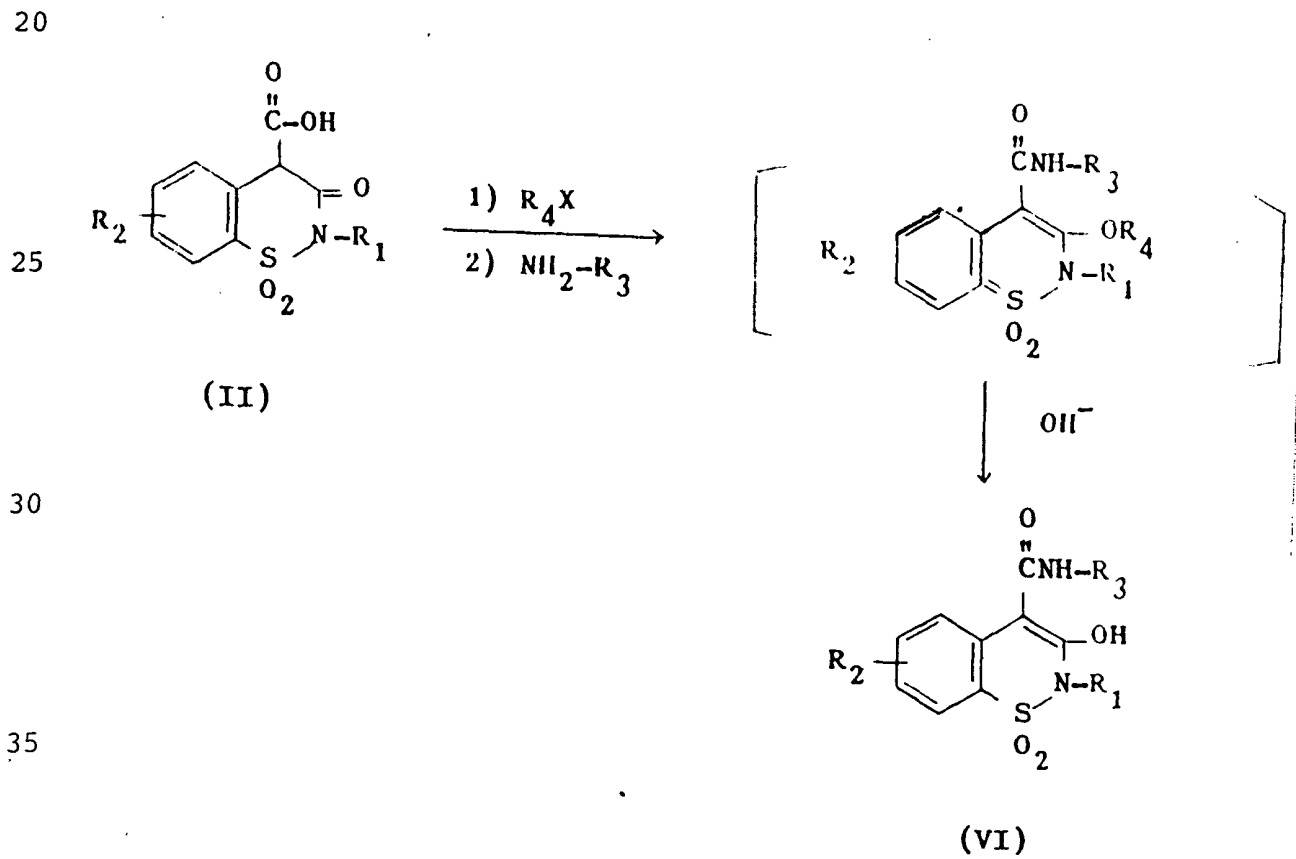
On utilise le composé obtenu, de formule (I) ou (II), en tant qu'intermédiaire pour la préparation des 1,1-dioxydes de 4(ou 3)-hydroxy-2H-1,2-benzothiazine-3(ou 4)-carboxamide 2-substitué N-substitués, agents anti-inflammatoires efficaces.

Selon la technique antérieure, le rendement en le composé selon l'invention est très faible.

La présente invention utilise la méthode à l'anhydride mixte, pour éviter une décarboxylation et, par une acylation du composé intermédiaire (I) ou (II) avec une quantité au moins deux fois molaire de l'agent d'acylation, le groupe céto se trouvant sur la position 4(ou 3) du composé (I) ou (II) est protégé, une réaction d'amidation ayant lieu simultanément par addition des réactions d'une amine appropriée (R_3-NH_2).

Le composé obtenu est hydrolysé en présence d'un alcali puis neutralisé par un acide minéral tel que l'acide chlorhydrique, l'acide sulfurique ou assimilé pour donner le composé de formule (V) ou (VI).

Les équations des réactions sont les suivantes :

Procédé 3Procédé 4

où R_1 , R_2 et R_3 sont comme il a été défini ci-dessus et R_4 est un radical trialkylacétyle ayant 1 à 3 atomes de carbone dans le fragment alkyle, benzènesulfonyle ou benzènesulfonyle substitué, X étant un halogène.

- 5 On peut citer à titre d'exemples de R_4 pouvant être utilisés les radicaux triméthylacétyle, benzènesulfonyle et p-toluènesulfonyle.

Les composés de formules (I), (II), (V) et (VI) existent sous la forme de mélanges de tautomères de cétones et d'énols.

- 10 Il est manifeste que les deux tautomères des composés selon l'invention décrits ci-dessus entrent dans le cadre de l'invention.

A titre de commodité un seul des tautomères est présenté dans la présente description.

- 15 Le procédé pour la préparation du composé de formule (III) ou (IV) est présenté dans la technique antérieure (J. Org. Chem. 31, 162, 1966 et J. Med. Chem. 14, 973, 1971).

L'invention sera mieux comprise en regard des exemples ci-après, donnés simplement à titre d'illustration.

20 Exemple 1

Préparation du 1,1-dioxyde de l'acide 3,4-dihydro-2-méthyl-4-oxo-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxylique.

- On introduit dans un ballon à quatre cols équipé d'un réfrigérant à reflux, d'un agitateur, d'un thermomètre et
25 d'un tube de séchage au calcium, 6,34 g (0,03 mole) de 1,1-dioxyde de 3,4-dihydro-2-méthyl-4-oxo-1,2-benzothiazine, et 19,5 g (0,15 mole) de carbonate de méthylmagnésium dans 150 ml de N,N-diméthylformamide. On agite le mélange à 140-150°C pendant 2 heures, puis on verse rapidement la solution
30 obtenue dans un mélange de 200 ml d'acide chlorhydrique concentré, 200 g de copeaux de glace et 500 ml d'oxyde de diéthyle. Après avoir agité le mélange pendant 10 minutes, on sépare la couche d'éther et on évapore la solution d'éther séparée sous vide. Les cristaux jaune pâle précipités sont
35 filtrés et recristallisés dans une solution diluée de méthanol

pour donner 7,21 g du composé mentionné ci-dessus sous la forme de cristaux blancs. Rendement : 94 %.

IR (KBr) : 3583 cm^{-1} (OH éolique), $3000\text{--}2500$ (OH acide), 1600 cm^{-1} (C=O), 1340, 1170 cm^{-1} (SO_2).

5 Exemple 2

Préparation du 1,1-dioxyde de 3-hydroxy-2-méthyl-2H-1,2-benzothiazine-4-carboxanilide.

On introduit dans un ballon à quatre cols équipé d'un réfrigérant à reflux, d'un agitateur, d'un thermomètre et
10 d'un tube de séchage au calcium, 1,06 g (0,005 mole) de 1,1-dioxyde de 3,4-dihydro-2-méthyl-3-oxo-2H-1,2-benzothiazine, et 2,6 g (0,02 mole) de carbonate de méthylmagnésium dans 20 ml de N,N-diméthylformamide. On agite le mélange à $90\text{--}100^\circ\text{C}$ pendant 3 heures puis on verse rapidement la solution obtenue
15 dans un mélange de 30 ml d'acide chlorhydrique concentré, 70 g de copeaux de glace et 200 ml d'oxyde de diéthyle. On agite le mélange pendant 10 minutes, puis on sépare la couche étherée séparée sous vide pour obtenir 1,25 g de 1,1-dioxyde de l'acide 3,4-dihydro-2-méthyl-3-oxo-2H-1,2-benzothiazine-4-
20 carboxylique. On dissout le mélange obtenu dans 20 ml de benzène puis on ajoute à la solution 1,3 ml de chlorure de thionyle et 0,4 ml de N,N-diméthylformamide. On agite le mélange au bain-marie pendant 3 heures, puis on sépare par filtration et lave avec une faible quantité de benzène les précipités
25 jaune pâle obtenus. Les précipités sont dissous dans 10 ml de N,N-diméthylformamide puis on y ajoute 1,02 g d'aniline. On agite le mélange à la température ambiante pendant 3 heures puis on ajoute pour former des précipités deux fois le volume d'eau glacée au mélange obtenu. Les précipités obtenus sont
30 filtrés et recristallisés pour donner 0,85 g du composé de l'intitulé ci-dessus. Rendement : 51,2 %, PF $155\text{--}156^\circ\text{C}$.

Le composé de l'intitulé ci-dessus a été identifié par analyse élémentaire, et par les spectres IR et RMN.

Exemple 3

35 Préparation du 1,1-dioxyde de N-(2-pyridyl)-4-hydroxy-2-

méthyl-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxamide.

- On introduit dans un ballon à quatre cols équipé d'un réfrigérant à reflux, d'un agitateur, d'un thermomètre et d'un tube de séchage au calcium, 1,29 g (0,005 mole) du
- 5 1,1-dioxyde de l'acide 3,4-dihydro-2-méthyl-4-oxo-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxylique, 2,0 ml de chlorure de thionyle, 15 ml de benzène et 0,4 ml de N,N-diméthylformamide, et on agite le mélange au bain-marie pendant 3 heures. Les précipités formés sont filtrés et lavés par un faible volume de benzène.
- 10 On dissout les précipités obtenus dans 10 ml de N,N-diméthylformamide et on y ajoute 1,2 g de 2-aminopyridine. On fait ensuite subir à la réaction une réaction exothermique, pour la faire virer au jaune pâle. On agite le mélange pendant 3 heures et on ajoute deux fois son volume d'eau glacée.
- 15 On filtre les précipités obtenus et on les lave à l'eau avant de les sécher pour obtenir 0,89 g du composé de l'intitulé. Rendement 52 %, PF 199-200°C.

Exemple 4

- Préparation du 1,1-dioxyde de N-(2-pyridiyl)-4-hydroxy-2-méthyl-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxamide.
- 20 On dissout dans 15 ml de tétrahydrofurane 1,29 g (0,005 mole) du 1,1-dioxyde de l'acide 3,4-dihydro-2-méthyl-4-oxo-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxylique et 20 ml de triéthylamine, puis on refroidit le mélange à -15°C. On ajoute lentement
- 25 1,3 ml de chlorure de pivaloyle au mélange sous agitation, et on agite. On ajoute au mélange 1,0 g de 2-aminopyridine. On élève lentement la température du mélange à la température ambiante et on agite pendant 5 heures avant d'ajouter au
- 30 mélange deux fois son volume d'eau glacée pour former des précipités, qui sont dissous dans 50 ml d'une solution d'hydroxyde de sodium contenant 1,0 g d'hydroxyde de sodium. Quand l'hydrolyse est terminée, on neutralise la solution par de l'acide chlorhydrique concentré pour obtenir des précipités, qui sont filtrés et recristallisés dans de l'acétonitrile pour
- 35 donner 0,97 g du composé de l'intitulé, avec un rendement de

58 %, PF 198-201°C.

Le composé de l'intitulé a été identifié par analyse élémentaire et spectres IR et RMN.

On obtient un résultat analogue si on remplace le
5 chlorure de pivaloyl par du chlorure de benzènesulfonyl ou
du chlorure de p-toluènesulfonyl.

Exemple 5

Préparation du 1,1-dioxyde de N-(2-thiazolyl)-4-hydroxy-
2-méthyl-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxamide.

10 On a obtenu 0,82 g du composé de l'intitulé en opérant
d'une manière essentiellement analogue à celle de l'Exemple 4,
à partir de 1,29 g (0,005 mole) du 1,1-dioxyde de l'acide
3,4-dihydro-2-méthyl-4-oxo-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxylique,
et 1,10 g de 2-aminothiazole à la place de la 2-aminopyridine.
15 Rendement 54 %, PF 250-252°C.

Le composé de l'intitulé a été identifié par analyse élémentaire et spectres IR et RMN.

Exemple 6

Préparation du 1,1-dioxyde de N-(5-méthyl-3-isoxazolyl)-
20 4-hydroxy-2-méthyl-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxamide.

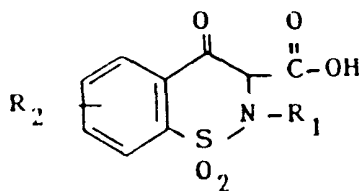
On a obtenu 0,80 g du composé de l'intitulé en opérant
d'une manière essentiellement analogue à celle de l'Exemple 4
à partir de 1,29 g (0,005 mole) du 1,1-dioxyde de l'acide
3,4-dihydro-2-méthyl-4-oxo-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxylique
25 et 1,10 g de 3-amino-5-méthylisoxazole à la place de la
2-aminopyridine. Rendement 48 %, PF 254-256°C.

Le composé de l'intitulé a été identifié par analyse élémentaire et les spectres IR et RMN.

Revendications

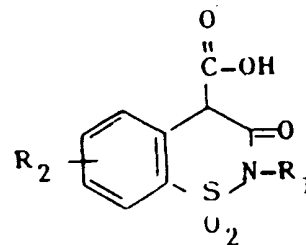
1. Procédé pour la préparation d'un composé de formule (I) ou (II)

5



(I)

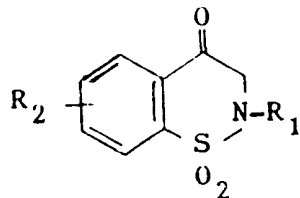
10



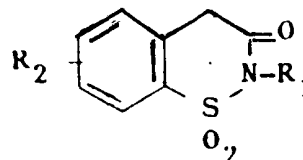
(II)

où R_1 est un radical alkyle inférieur à 1 à 3 atomes de carbone et R_2 est l'hydrogène, un halogène ou un radical nitro, trifluorométhyle, alkyle inférieur à 1 à 5 atomes de carbone, alcoxy inférieur à 1 à 3 atomes de carbone dans le fragment alkyle, phényle ou phénylalkyle inférieur à 1 à 3 atomes de carbone dans le fragment alkyle, caractérisé en ce qu'il consiste à faire réagir un composé de formule (III) ou (IV)

20



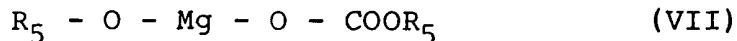
(III)



(IV)

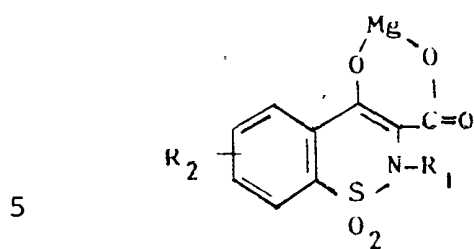
25

où R_1 et R_2 sont comme il a été défini ci-dessus, sur un composé de formule (VII)

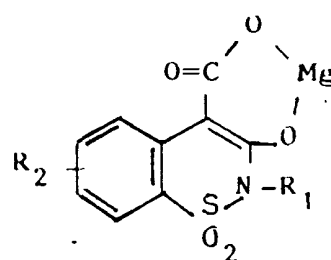


où R_5 est un radical alkyle inférieur à 1 à 3 atomes de carbone, puis à hydrolyser en présence d'acides les composés obtenus de formule (VIII) ou (IX)

30



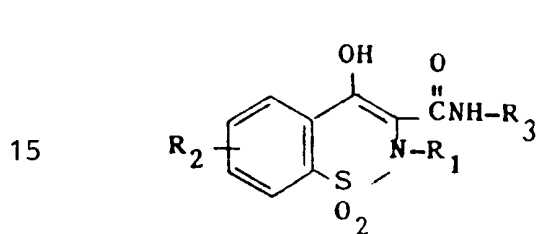
(VIII)



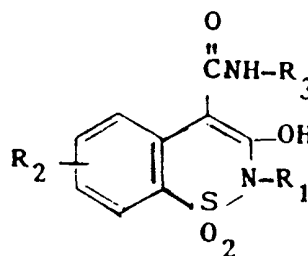
(IX)

où R_1 et R_2 sont comme il a été défini ci-dessus.

10 2. Procédé pour la préparation d'un composé de formule (V) ou (VI)

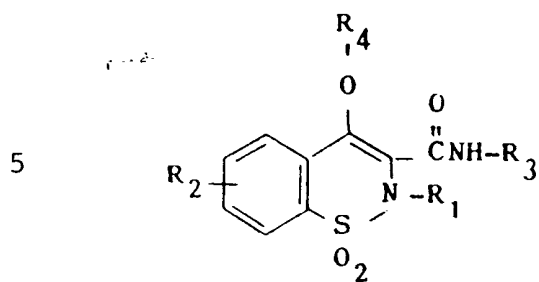


(V)

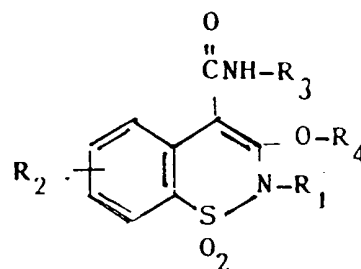


(VI)

20 où R_1 et R_2 sont comme il a été défini ci-dessus et R_3 est l'hydrogène, un radical alkyle inférieur à 1 à 3 atomes de carbone, alcoxy inférieur à 1 à 3 atomes de carbone dans le fragment alkyle, phényle, phénylalkyle inférieur à 1 à 3 atomes de carbone dans le fragment alkyle, 2-pyridyle, 2-thiazolyle et 5-méthyl-3-isoxazolyle, caractérisé en ce qu'il consiste à faire réagir un composé de formule (I) ou (II) sur R_4-X et R_3-NH_2 où R_3 est l'hydrogène, un radical alkyle inférieur à 1 à 3 atomes de carbone, alcoxy inférieur à 1 à 3 atomes de carbone dans le fragment alkyle, phényle, phénylalkyle en C_1-C_3 , 2-pyridyle, 2-thiazolyle ou 5-méthyl-3-isoxazolyle ; R_4 est un radical tri-(alkyle en C_{1-3})-acétyle, benzènesulfonyl ou benzènesulfonyl substitué dans lequel le substituant est le radical méthyle et X est un halogène, puis à hydrolyser le composé obtenu de formule (X) ou (XI)



(X)



(XI)

10

où R₁, R₂, R₃ et R₄ sont respectivement comme il a été défini ci-dessus, en présence d'un alcali.

Société dite : Yuhan Corporation
P.P. Bugnion S.A.
Bruxelles, le 15 mars 1984