

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

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

**2 578 542**

②1 N° d'enregistrement national :

**85 03236**

⑤1 Int Cl<sup>4</sup> : C 07 D 279/16, 265/18, 471/04; A 61 K  
31/395.

①2

## DEMANDE DE CERTIFICAT D'ADDITION À UN BREVET D'INVENTION

A2

②2 Date de dépôt : 5 mars 1985.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la  
demande : BOPI « Brevets » n° 37 du 12 septembre 1986.

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

⑦1 Demandeur(s) : Société anonyme dite : CARPIBEM. —  
FR.

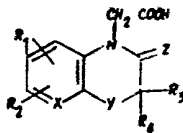
⑦2 Inventeur(s) : Jean-Marie Teulon.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : Cabinet Beau de Loménie.

⑤4 Nouveaux dérivés hétérocycliques, leurs procédés de préparation, médicaments les contenant, utiles notamment  
comme inhibiteurs de l'aldose réductase.

⑤7 L'invention concerne de nouveaux composés de formule :



Inhibiteurs de l'aldose réductase.  
Traitement de certaines complications du diabète.

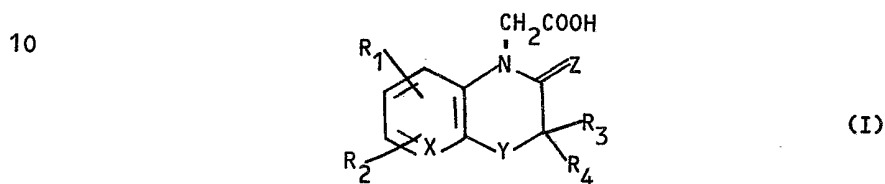
FR 2 578 542 - A2

D

Nouveaux dérivés hétérocycliques, leurs procédés de préparation, médicaments les contenant, utiles notamment comme inhibiteurs de l'aldose réductase.

La présente invention concerne des dérivés hétérocycliques de formule (I). Elle concerne également les procédés de préparation desdits produits et leurs applications en thérapeutique.

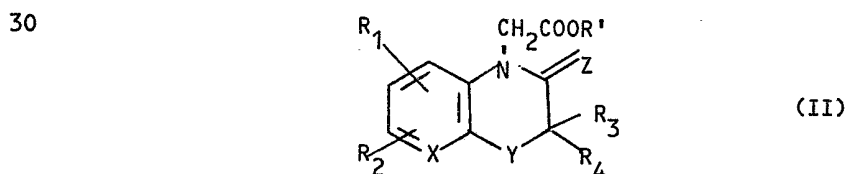
Les nouveaux composés selon l'invention sont choisis parmi l'ensemble constitué par les composés de formule générale (I) :



dans laquelle :

- 15 Z représente l'atome de soufre mais peut représenter également l'oxygène quand Y représente le soufre ou quand X = Y = N ;  
 Y représente l'atome d'oxygène ou l'atome de soufre ou un méthylène ; Y peut, en outre, représenter l'atome d'azote quand X est l'azote ;  
 20 X représente CH ou l'atome d'azote ;  
 R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> peuvent représenter l'hydrogène, un halogène, un groupement trifluorométhyle, méthoxy, thiométhyle, thiotrifluorométhyle, trifluorométhoxy ;  
 R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> peuvent représenter l'hydrogène, un alkyle inférieur, un noyau phényle ou pyridyle éventuellement substitué ; on entend par "alkyle inférieur" un groupement en C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> ramifié ou non.

Les composés de formule (I) selon l'invention peuvent être synthétisés par hydrolyse en milieu basique ou acide d'esters de formule (II) :

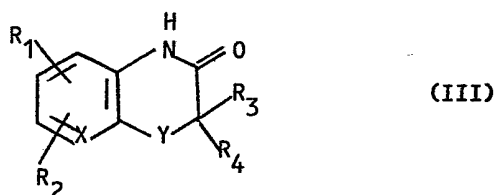


- dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, X, Y et Z sont définis comme ci-dessus,  
 35 R' étant un groupement alkyle inférieur.

Les composés de formule II dans lesquels  $Z = S$  sont synthétisés à partir des dérivés dans lesquels  $Z = O$  par action de  $P_2S_5$  ou du réactif de Lawesson ou d'un réactif de thiolation analogue selon des méthodes connues de l'homme de métier.

5 Les esters de formule II dans lesquels  $Z = O$  sont obtenus par action d'un halogénoacétate d'alkyle sur les dérivés NH de formule III préalablement métallés à l'aide d'agents courants de métallation dans des solvants classiques pour ce type de réaction, tels que le diméthylformamide, par exemple :

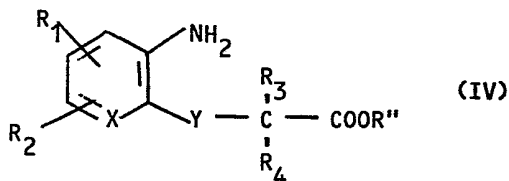
10



15 Dans la formule III,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ , X et Y sont définis comme ci-dessus.

Les dérivés de formule III sont obtenus par cyclisation des aminoesters ou des aminoacides de formule IV :

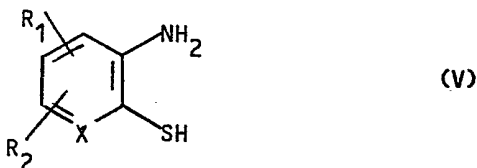
20



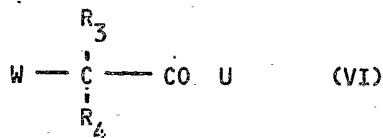
25 dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ , X et Y sont définis comme ci-dessus,  $R''$  étant l'hydrogène ou un alkyle inférieur.

Les dérivés de formule III, dans lesquels  $Y = S$ , peuvent également être synthétisés directement par action d'un dérivé de formule V sur un halogénoacétate d'alkyle ou l'acide ou son chlorure d'acide de formule VI.

30

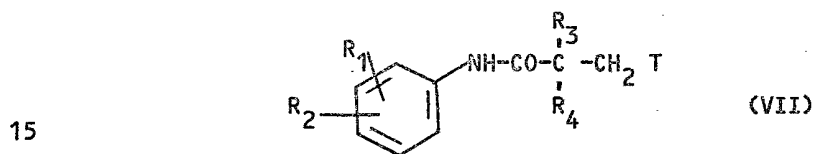


3



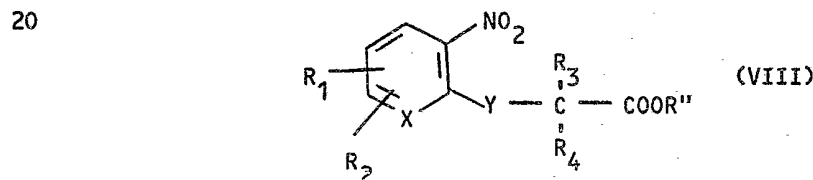
Dans la formule V,  $R_1$ ,  $R_2$  et X sont définis comme ci-dessus ;  
 5 dans la formule VI,  $R_3$  et  $R_4$  sont définis comme ci-dessus, W représente un halogène, U représente OH, OR'' ou le chlore, R'' étant défini comme ci-dessus.

Les dérivés de formule III dans lesquels  $Y = CH_2$  et  
 X = CH peuvent également être synthétisés par cyclisation à l'acide,  
 10 de méthode connue en soi, par exemple le chlorure d'aluminium,  
 de dérivés de formule VII :



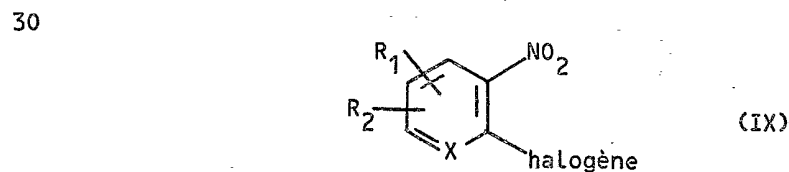
Dans la formule VII,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$  sont définis comme ci-dessus,  
 T représente l'atome de chlore ou de brome.

Les composés de formule IV sont synthétisés par hydrogéné-  
 20 tion des dérivés nitrés de formule VIII :



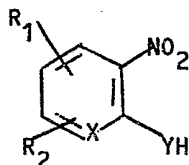
25 dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ , X, Y et R'' sont définis comme ci-dessus.

Les dérivés de formule VIII sont obtenus par action, dans  
 le cas où  $Y = N$ , d'un ester de la glycine ou, dans le cas où  $Y = S$ ,  
 d'un ester d'un acide mercaptoacétique ou de l'acide lui-même sur  
 les dérivés nitrés de formule IX :



dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$  et  $X$  sont définis comme ci-dessus et, dans le cas où  $Y = O$  pour  $X = CH$  ou  $Y = S$ , peuvent également être obtenus par action d'un halogénoacétate d'alkyle convenablement substitué sur un dérivé de formule  $X$  préalablement métallé si nécessaire.

5



(X)

Dans la formule  $X$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $X$  et  $Y$  sont définis comme ci-dessus.

10 Selon l'invention, on propose des compositions thérapeutiques utiles notamment pour le traitement des troubles périphériques consécutifs au diabète (cataracte, neuropathie), caractérisées en ce qu'elles renferment, en association avec un excipient physiologiquement acceptable, au moins un composé de formule I ou un de  
15 ses sels non toxiques d'addition.

D'autres caractéristiques et avantages de l'invention seront mieux compris à la lecture qui va suivre de quelques exemples de préparation nullement limitatifs, mais donnés à titre d'illustration.

20 Le tableau II ci-après donne la forme développée de certains produits.

#### EXEMPLE 1

#### 3-nitro 2-mercaptoacétate d'éthyle-pyridine

Formule VIII :  $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = H$  ;  $X = N$  ;  $Y = S$  ;  $R'' = C_2H_5$

25 On porte au reflux durant 7 h une solution de 50 g de 3-nitro 2-chloropyridine, 38 g de mercaptoacétate d'éthyle dans 400 ml d'éthanol contenant 30 g de bicarbonate de sodium. La solution est ensuite concentrée sous vide puis, après refroidissement, le résidu additionnée d'eau et de glace est extrait à l'éther.  
30 La phase étherée, lavée à l'eau, est séchée et, le solvant évaporé, on récupère un résidu qui cristallise dans l'éther isopropylique. Les cristaux sont essorés et séchés et on obtient 49 g de 3-nitro 2-mercaptoacétate d'éthyle-pyridine sous forme de cristaux de point de fusion 58°C.

EXEMPLE 26-chloro 3-nitro 2-mercaptoacétate d'éthyle-pyridine

Formule VIII :  $R_1 = 6\text{-chloro}, R_2 = R_3 = R_4 = H ; X = N ; Y = S ;$   
 $R'' = C_2H_5$

- 5 Selon le mode opératoire de l'exemple 1, mais en utilisant 25 g de 2,6-dichloro 3-nitropyridine à 90 % et 14 g de mercaptoacétate d'éthyle, on obtient 32,5 g de 6-chloro 3-nitro 2-mercaptoacétate d'éthyle-pyridine sous forme d'une huile utilisée brute pour l'étape ultérieure.

10 EXEMPLE 33-nitro 2-mercapto  $\alpha$ -méthylacétique acide-pyridine

Formule VIII :  $R_1 = R_2 = R_3 = H ; R_4 = CH_3 ; X = N ; Y = S ; R'' = H$

- 15 Selon le mode opératoire de l'exemple 1, mais en utilisant 46 g de 3-nitro 2-chloropyridine et 32 g de 2-mercaptopropionique acide, on obtient, après acidification à l'acide acétique, 50 g de 3-nitro 2-mercapto  $\alpha$ -méthylacétique acide-pyridine sous forme de cristaux de point de fusion 135°C.

EXEMPLE 43-nitro 2-amino acétate d'éthyle-pyridine

- 20 Formule VIII :  $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = H ; X = Y = N ; R'' = C_2H_5$

- On porte au reflux durant 3 h une solution de 20 g de 3-nitro 2-chloropyridine et de 32 g de glycinate d'éthyle dans 100 ml d'éthanol. La solution est ensuite concentrée sous vide et, après refroidissement puis addition d'eau et de glace, on extrait à l'éther. La phase étherée est lavée à l'eau puis séchée et l'éther est évaporé sous vide. On récupère 28 g de 3-nitro 2-aminoacétate d'éthyle-pyridine sous forme d'une huile utilisée brute pour l'étape suivante.

EXEMPLE 5

- 30 4-trifluorométhyl 2-nitrophénylthioacétate d'éthyle

Formule VIII :  $R_1 = 4\text{-CF}_3 ; R_2 = R_3 = R_4 = H ; X = CH ; Y = S ;$   
 $R'' = C_2H_5$

- 35 Selon le mode opératoire de l'exemple 1, mais en utilisant 38 g de 4-trifluorométhyl 2-nitrochlorobenzène et 21,5 g de mercaptoacétate d'éthyle, on obtient, après distillation du résidu

[E. (2 mmHg) = 155-160°C] 29 g de 4-trifluorométhyl 2-nitrophénylthioacétate d'éthyle sous forme de cristaux de point de fusion 42-45°C.

EXEMPLE 6

5 5-fluoro 2-nitrophénylthioacétate d'éthyle

Formule VIII :  $R_1 = 5-F$  ;  $R_2 = R_3 = R_4 = H$  ;  $X = CH$  ;  $Y = S$  ;  
 $R'' = C_2H_5$

Selon le mode opératoire de l'exemple 1, mais en utilisant 83 g de 2,4-difluoronitrobenzène et 63 g de mercaptoacétate d'éthyle, on obtient après distillation du résidu [E. (1 mmHg) = 155-160°C] 85 g de 5-fluoro 2-nitrophénylthioacétate d'éthyle sous forme de cristaux de point de fusion 58°C.

EXEMPLE 7

4-fluoro 2-nitrophénylthioacétate d'éthyle

15 Formule VIII :  $R_1 = 4-F$  ;  $R_2 = R_3 = R_4 = H$  ;  $X = CH$  ;  $Y = S$  ;  
 $R'' = C_2H_5$

Selon le mode opératoire de l'exemple 1, mais à partir de 73 g de 2,5-difluoronitrobenzène et de 56 g de mercaptoacétate d'éthyle, on obtient après cristallisation du résidu dans le pentane 20 75 g de 4-fluoro 2-nitrophénylthioacétate d'éthyle sous forme de cristaux de point de fusion < 50°C.

EXEMPLE 8

6-chloro 2-nitrophénylthioacétate d'éthyle

25 Formule VIII :  $R_1 = 6-Cl$  ;  $R_2 = R_3 = R_4 = H$  ;  $X = CH$  ;  $Y = S$  ;  
 $R'' = C_2H_5$

Selon le mode opératoire de l'exemple 1, mais en utilisant 100 g de 2,3-dichloronitrobenzène et 63 g de mercaptoacétate d'éthyle, on obtient après filtration sur gel de silice 22,5 g de 6-chloro 2-nitrophénylthioacétate d'éthyle sous forme d'une huile utilisé 30 brute pour l'étape suivante.

EXEMPLE 9

4-méthoxy 2-nitrophénylthioacétate d'éthyle

35 Formule VIII :  $R_1 = 4-OCH_3$  ;  $R_2 = R_3 = R_4 = H$  ;  $X = CH$  ;  $Y = S$  ;  
 $R'' = C_2H_5$

Selon le mode opératoire de l'exemple 1, mais à partir de 100 g de 2-chloro 5-méthoxynitrobenzène et de 68 g de mercaptoacétate d'éthyle, on obtient après cristallisation du résidu dans

L'éther isopropylique 55 g de 4-méthoxy 2-nitrophénylthioacétate d'éthyle sous forme de cristaux de point de fusion 75°C.

EXEMPLE 104-trifluorométhyl 5-chloro 2-nitrophénylthioacétate d'éthyle

- 5 Formule VIII :  $R_1 = 4\text{-CF}_3$  ;  $R_2 = 5\text{-Cl}$  ;  $R_3 = R_4 = \text{H}$  ;  $X = \text{CH}$  ;  
 $Y = \text{S}$  ;  $R'' = \text{C}_2\text{H}_5$

- Selon le mode opératoire de l'exemple 1, mais à partir de 50 g de 2,4-dichloro 5-trifluorométhylnitrobenzène et de 23 g de mercaptoacétate d'éthyle, on obtient 56 g de 4-trifluorométhyl 5-chloro 2-nitrophénylthioacétate d'éthyle sous forme de cristaux de point de fusion 85°C.

EXEMPLE 115-chloro 2-nitrophénylthioacétate d'éthyle

- 15 Formule VIII :  $R_1 = 5\text{-Cl}$  ;  $R_2 = R_3 = R_4 = \text{H}$  ;  $X = \text{CH}$  ;  $Y = \text{S}$  ;  
 $R'' = \text{C}_2\text{H}_5$

- Selon le mode opératoire de l'exemple 1, mais en utilisant 68,8 g de 2,4-dichloronitrobenzène et 43 g de mercaptoacétate d'éthyle, on obtient après filtration sur gel de silice 45 g de 5-chloro 2-nitrophénylthioacétate d'éthyle sous forme de cristaux de point de fusion 48-50°C.

EXEMPLE 124-chloro 2-nitrophénylthioacétate d'éthyle

- 25 Formule VIII :  $R_1 = 4\text{-Cl}$  ;  $R_2 = R_3 = R_4 = \text{H}$  ;  $X = \text{CH}$  ;  $Y = \text{S}$  ;  
 $R'' = \text{C}_2\text{H}_5$

- Selon le mode opératoire de l'exemple 1, mais en utilisant 100 g de 2,5-dichloronitrobenzène et 63 g de mercaptoacétate d'éthyle, on obtient après cristallisation du résidu dans un mélange pentane-éther isopropylique 52 g de 4-chloro 2-nitrophénylthioacétate sous forme de cristaux de point de fusion 52°C.

EXEMPLE 134-fluoro 2-nitrophénylthio  $\alpha$ -méthylacétique acide

- 35 Formule VIII :  $R_1 = 4\text{-F}$  ;  $R_3 = \text{CH}_3$  ;  $R_2 = R_4 = \text{H}$  ;  $X = \text{CH}$  ;  $Y = \text{S}$  ;  
 $R'' = \text{H}$

- Selon le mode opératoire de l'exemple 1, mais en utilisant 15,9 g de 2,5-difluoronitrobenzène et 11 g de 2-mercaptopropionique acide, on obtient, après acidification à l'acide acétique, 21 g

de 4-fluoro 2-nitrophénylthio  $\alpha$ -méthylacétique acide sous forme de cristaux de point de fusion 116°C.

EXEMPLE 14

4-chloro 2-nitrophénylthio  $\alpha$ -méthylacétique acide

- 5 Formule VIII :  $R_1 = 4\text{-Cl}$  ;  $R_3 = \text{CH}_3$  ;  $R_2 = R_4 = \text{H}$  ;  $X = \text{CH}$  ;  $Y = \text{S}$  ;  
 $R'' = \text{H}$

Selon le mode opératoire de l'exemple 1, mais en utilisant 38,4 g de 2,5-dichloronitrobenzène et 22 g de 2-mercaptopropionique acide, on obtient, après acidification à l'acide acétique, 32 g de  
 10 4-chloro 2-nitrophényl  $\alpha$ -méthylacétique acide sous forme de cristaux de point de fusion 114°C.

EXEMPLE 15

4-chloro 2-nitrophénylthio  $\alpha$ -phénylacétate d'éthyle

- Formule VIII :  $R_1 = 4\text{-Cl}$  ;  $R_3 = \text{phényl}$  ;  $R_2 = R_4 = \text{H}$  ;  $X = \text{CH}$  ;  
 15  $Y = \text{S}$  ;  $R'' = \text{C}_2\text{H}_5$

A une solution de 10,5 g de 2-nitro 4-chlorothiophénol dans 100 ml d'éthanol contenant 2,2 g de soude dissoute dans 10 ml d'eau, on ajoute goutte à goutte sous agitation une solution de 14 g d' $\alpha$ -bromophénylacétate d'éthyle dans 10 ml d'éthanol. Après  
 20 la fin de l'addition, l'agitation est continuée 3 h à température ambiante puis le précipité formé est essoré, lavé par un peu d'éthanol, avec une solution aqueuse de soude 5 %, puis à l'eau et séché. On récupère ainsi 11,5 g de 4-chloro 2-nitrophénylthio  $\alpha$ -phénylacétate d'éthyle sous forme de cristaux de point de fusion 112°C.

25 EXEMPLE 16

5-chloro 2-nitrophénylthio  $\alpha$ -méthylacétique acide

- Formule VIII :  $R_1 = 5\text{-Cl}$  ;  $R_3 = \text{CH}_3$  ;  $R_2 = R_4 = \text{H}$  ;  $X = \text{CH}$  ;  $Y = \text{S}$  ;  
 $R'' = \text{H}$

Selon le mode opératoire de l'exemple 1, mais en utilisant  
 30 100 g de 2,4-dichloronitrobenzène et 55 g de 2-mercaptopropionique acide, on obtient, après acidification à l'acide acétique et cristallisation du résidu dans un mélange éther isopropylique et pentane, 76 g de 5-chloro 2-nitrophénylthio  $\alpha$ -méthylacétique acide sous forme de cristaux de point de fusion 125°C.

EXEMPLE 174,5-dichloro 2-nitrophénylthioacétate d'éthyle

Formule VIII :  $R_1 = 4\text{-Cl}$  ;  $R_2 = 5\text{-Cl}$  ;  $R_3 = R_4 = \text{H}$  ;  $X = \text{CH}$  ;  $Y = \text{S}$  ;  
 $R'' = \text{C}_2\text{H}_5$

- 5 Selon le mode opératoire de l'exemple 1, mais en utilisant 93,2 g de 2,4,5-trichloronitrobenzène et 42 g de mercaptoacétate d'éthyle, on obtient après filtration sur gel de silice 68 g d'un mélange de 4,5-dichloro 2-nitrophénylthioacétate d'éthyle et de 2,5-dichloro 4-nitrophénylthioacétate d'éthyle qui est utilisé  
 10 brut pour l'étape suivante.

EXEMPLE 184-fluoro 2-nitrophénoxyacétate d'éthyle

Formule VIII :  $R_1 = 4\text{-F}$  ;  $R_2 = R_3 = R_4 = \text{H}$  ;  $X = \text{CH}$  ;  $Y = \text{O}$  ;  
 $R'' = \text{C}_2\text{H}_5$

- 15 A une solution de 54,7 g de 4-fluoro 2-nitrophénol dans 400 ml d'éthanol, on ajoute goutte à goutte 14 g de soude en solution dans 30 ml d'eau. Le mélange réactionnel est ensuite refroidi par un bain de glace et on additionne goutte à goutte 40 ml de chloroacétate d'éthyle sous agitation. On laisse ensuite revenir à tempé-  
 20 rature ambiante, puis on agite durant 4 h et on porte ensuite au reflux toujours sous agitation quatre nouvelles heures.

- Le mélange réactionnel est ensuite concentré sous vide, le résidu repris par l'eau et la glace est extrait à l'éther qu'on lave à l'eau, à la soude diluée puis encore à l'eau et qu'on sèche.  
 25 L'éther évaporé, on récupère 46 g de 4-fluoro 2-nitrophénoxyacétate d'éthyle sous forme d'une huile utilisée brute à l'étape suivante.

EXEMPLE 194-fluoro 2-nitrophénylthio  $\alpha$ -méthylacétate d'éthyle

Formule VIII :  $R_1 = 4\text{-F}$  ;  $R_3 = \text{CH}_3$  ;  $R_2 = R_4 = \text{H}$  ;  $X = \text{CH}$  ;  $Y = \text{S}$  ;  
 30  $R'' = \text{C}_2\text{H}_5$

- On porte au reflux durant 5 h une solution de 44,3 g de 4-fluoro 2-nitrophénylthio  $\alpha$ -méthylacétique acide préparé à l'exemple 13 dans 300 ml d'éthanol contenant 10 ml d'acide sulfurique concentré. Le mélange réactionnel est ensuite concentré sous  
 35 vide, le résidu repris à l'eau, extrait à l'éther qu'on lave avec une solution d'ammoniaque à 5 % puis essore à l'eau et qu'on sèche.

Après évaporation de l'éther, on récupère 46,5 g de 4-fluoro 2-nitro-phénylthio  $\alpha$ -méthylacétate d'éthyle sous forme d'une huile qui est utilisée brute pour l'étape suivante.

EXEMPLE 205 4-chloro 2-nitrophénylthio  $\alpha$ -méthylacétate d'éthyle

Formule VIII :  $R_1 = 4\text{-Cl}$  ;  $R_3 = \text{CH}_3$  ;  $R_2 = R_4 = \text{H}$  ;  $X = \text{CH}$  ;  $Y = \text{S}$  ;  
 $R'' = \text{C}_2\text{H}_5$

Selon le mode opératoire de l'exemple 19, mais à partir de 32 g de 4-chloro 2-nitrophénylthio  $\alpha$ -méthylacétique acide pré-  
 10 paré à l'exemple 14, on obtient 34 g de 4-chloro 2-nitrophénylthio  $\alpha$ -méthylacétate d'éthyle sous forme d'une huile utilisée brute pour l'étape suivante.

EXEMPLE 2115 5-chloro 2-nitrophénylthio  $\alpha$ -méthylacétate d'éthyle

Formule VIII :  $R_1 = 5\text{-Cl}$  ;  $R_3 = \text{CH}_3$  ;  $R_2 = R_4 = \text{H}$  ;  $X = \text{CH}$  ;  $Y = \text{S}$  ;  
 $R'' = \text{C}_2\text{H}_5$

Selon le mode opératoire de l'exemple 19, mais à partir de 76 g de 5-chloro 2-nitrophénylthio  $\alpha$ -méthylacétique acide préparé à l'exemple 16, on obtient 72 g de 5-chloro 2-nitrophénylthio  $\alpha$ -méthyl-  
 20 acétate d'éthyle sous forme d'une huile utilisée brute pour l'étape suivante.

EXEMPLE 2225 1H-pyrido[2,3-b][1,4]thiazine-2 (3H)-one

Formule III :  $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = \text{H}$  ;  $X = \text{N}$  ;  $Y = \text{S}$

On hydrogène sous pression atmosphérique une solution de 49 g de 3-nitro 2-mercaptoacétate d'éthyle-pyridine préparés à l'exemple 1, en présence de nickel de Raney dans 500 ml de méthanol. Après l'absorption de la quantité théorique d'hydrogène, le catalyseur est séparé par filtration et la solution concentrée sous vide, puis  
 30 le résidu repris au xylène est chauffé 16 h au reflux. Après refroidissement, puis addition d'hexane, les cristaux formés sont essorés puis séchés. On récupère 24 g de 1H-pyrido[2,3-b][1,4]thiazine-2 (3H)-one sous forme de cristaux de point de fusion 207°C.

EXEMPLE 2335 6-chloro 1H-pyrido[2,3-b][1,4]thiazine-2 (3H)-one

Formule III :  $R_1 = 6\text{-chloro}$  ;  $R_2 = R_3 = R_4 = \text{H}$  ;  $X = \text{N}$  ;  $Y = \text{S}$

Selon le mode opératoire de l'exemple 22, mais à partir

de 14 g de 6-chloro 3-nitro 2-mercaptoacétate d'éthyle-pyridine préparés à l'exemple 2, on récupère 4,1 g de 6-chloro 1H-pyrido[2,3-b][1,4]thiazine-2 (3H)-one sous forme de cristaux de point de fusion 240-245°C.

5 EXEMPLE 243-méthyl 1H-pyrido[2,3-b][1,4]thiazine-2 (3H)-one

Formule III :  $R_1 = R_2 = R_3 = H$  ;  $R_4 = CH_3$  ;  $X = N$  ;  $Y = S$

Selon le mode opératoire de l'exemple 22, mais à partir de 30 g de 3-nitro 2-mercapto  $\alpha$ -méthylacétique acide-pyridine préparés à l'exemple 3, on récupère 16 g de 3-méthyl 1H-pyrido[2,3-b][1,4]thiazine-2 (3H)-one sous forme de cristaux de point de fusion 178°C.

EXEMPLE 251H-pyrido[2,3-b][1,4]pyrazine-2 (3H)-one

15 Formule III :  $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = H$  ;  $X = Y = N$

Selon le mode opératoire de l'exemple 22, mais à partir de 33 g de 3-nitro 2-aminoacétate d'éthyle-pyridine, préparés à l'exemple 4, on obtient 19 g de 1H-pyrido[2,3-b][1,4]pyrazine-2 (3H)-one sous forme de cristaux de point de fusion 278-282°C.

20 EXEMPLE 266-trifluorométhyl 2H-1,4-benzothiazine-3 (4H)-one

Formule III :  $R_1 = 6-CF_3$  ;  $R_2 = R_3 = R_4 = H$  ;  $X = CH$  ;  $Y = S$

Selon le mode opératoire de l'exemple 22, mais à partir de 29 g de 4-trifluorométhyl 2-nitrophénylacétate d'éthyle préparés à l'exemple 5, on récupère 15 g de 6-trifluorométhyl 2H-1,4-benzothiazine-3 (4H)-one sous forme de cristaux de point de fusion 190°C.

EXEMPLE 277-fluoro 2H-1,4-benzothiazine-3 (4H)-one

30 Formule III :  $R_1 = 7-F$  ;  $R_2 = R_3 = R_4 = H$  ;  $X = CH$  ;  $Y = S$

Selon le mode opératoire de l'exemple 22, mais à partir de 90 g de 5-fluoro 2-nitrophénylthioacétate d'éthyle, préparés à l'exemple 6, on obtient 45 g de 7-fluoro 2H-1,4-benzothiazine-3 (4H)-one sous forme de cristaux de point de fusion 215°C.

EXEMPLE 2835 6-fluoro 2H-1,4-benzothiazine-3 (4H)-one

Formule III :  $R_1 = 6-F$  ;  $R_2 = R_3 = R_4 = H$  ;  $X = CH$  ;  $Y = S$

On hydrogène sous pression atmosphérique une solution de

75 g de 4-fluoro 2-nitrophénylthioacétate d'éthyle, préparés à l'exemple 7, en présence de nickel de Raney dans 1 litre de méthanol. Après l'absorption de la quantité théorique d'hydrogène, le catalyseur est séparé par filtration et la solution est concentrée sous vide  
 5 puis le résidu repris par 250 ml d'eau à 50°C et 60 ml d'acide chlorhydrique concentré est agité durant 30 min. Les cristaux formés sont essorés, lavés à l'eau puis au pentane et séchés. On récupère ainsi 46 g de 6-fluoro 2H-1,4-benzothiazine-3 (4H)-one sous forme de cristaux de point de fusion 189°C.

10 EXEMPLE 298-chloro 2H-1,4-benzothiazine-3 (4H)-one

Formule III :  $R_1 = 8\text{-Cl}$  ;  $R_2 = R_3 = R_4 = \text{H}$  ;  $X = \text{CH}$  ;  $Y = \text{S}$

Selon le mode opératoire de l'exemple 28, mais en utilisant 22,5 g de 6-chloro 2-nitrophénylthioacétate d'éthyle,  
 15 préparés à l'exemple 8, on obtient 12 g de 8-chloro 2H-1,4-benzothiazine-3 (4H)-one sous forme de cristaux de point de fusion 222°C.

EXEMPLE 307-chloro 2H-1,4-benzothiazine-3 (4H)-one

20 Formule III :  $R_1 = 7\text{-Cl}$  ;  $R_2 = R_3 = R_4 = \text{H}$  ;  $X = \text{CH}$  ;  $Y = \text{S}$

Selon le mode opératoire de l'exemple 28, mais en utilisant 42 g de 5-chloro 2-nitrophénylthioacétate d'éthyle, préparés à l'exemple 11, on obtient 23 g de 7-chloro 2H-1,4-benzothiazine-3 (4H)-one sous forme de cristaux de point de fusion 210°C.

25 EXEMPLE 316-méthoxy 2H-1,4-benzothiazine-3 (4H)-one

Formule III :  $R_1 = 6\text{-OCH}_3$  ;  $R_2 = R_3 = R_4 = \text{H}$  ;  $X = \text{CH}$  ;  $Y = \text{S}$

Selon le mode opératoire de l'exemple 28, mais en utilisant 45 g de 4-méthoxy 2-nitrophénylthioacétate d'éthyle, préparés à l'exemple 9, on obtient 27 g de 6-méthoxy 2H-1,4-benzothiazine-3 (4H)-one sous forme de cristaux de point de fusion 180-182°C.

EXEMPLE 326-trifluorométhyl 7-chloro 2H-1,4-benzothiazine-3 (4H)-one

35 Formule III :  $R_1 = 6\text{-CF}_3$  ;  $R_2 = 7\text{-Cl}$  ;  $R_3 = R_4 = \text{H}$  ;  $X = \text{CH}$  ;  $Y = \text{S}$

Selon le mode opératoire de l'exemple 28, mais en utilisant 56 g de 4-trifluorométhyl 5-chloro 2-nitrophénylthioacétate d'éthyle, préparés à l'exemple 10, on obtient après recristallisation dans le méthanol 30 g de 6-trifluorométhyl 7-chloro 2H-1,4-benzothiazine-3

(4H)-one sous forme de cristaux de point de fusion 234-235°C.

EXEMPLE 33

2H-1,4-benzothiazine-3 (4H)-one

Formule III :  $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = H$  ;  $X = CH$  ;  $Y = S$

5 On prépare une solution d'éthylate de sodium en dissolvant 4,6 g de sodium dans 200 ml d'éthanol absolu. A cette solution, on ajoute goutte à goutte 25 g d'orthoaminothiophénol puis, à la fin de l'addition, on agite durant 10 min, on refroidit par un bain de glace puis on ajoute goutte à goutte 24 ml de bromoacétate d'éthyle. Après  
10 la fin de l'addition, on agite durant 3 h à température ambiante puis on filtre le bromure de sodium formé et le filtrat est concentré sous vide. Le résidu obtenu cristallise dans l'éther. Les cristaux essorés et séchés, on obtient 23 g de 2H-1,4-benzothiazine-3 (4H)-one sous forme de cristaux de point de fusion 177°C.

15 EXEMPLE 34

2-méthyl 2H-1,4-benzothiazine-3 (4H)-one

Formule III :  $R_1 = R_2 = R_3 = H$  ;  $R_4 = CH_3$  ;  $X = CH$  ;  $Y = S$

A une solution de 37,5 g d'orthoaminothiophénol dans 100 ml d'éthanol, on additionne une solution de 24 g de soude dissoute  
20 dans le minimum d'eau, on laisse sous agitation 10 min, on refroidit par un bain de glace puis on ajoute goutte à goutte 45,9 g d' $\alpha$ -bromo-propionique acide en solution dans 50 ml d'éthanol. On laisse le mélange réactionnel revenir à température ambiante puis on porte au reflux durant 4 h. Après concentration sous vide, on additionne de  
25 l'eau et de l'acide chlorhydrique jusqu'à pH acide et les cristaux formés sont essorés, lavés à l'eau puis séchés. On récupère ainsi 41,7 g de 2-méthyl 2H-1,4-benzothiazine-3 (4H)-one sous forme de cristaux de point de fusion 126-127°C.

EXEMPLE 35

30 2-phényl 2H-1,4-benzothiazine-3 (4H)-one

Formule III :  $R_1 = R_2 = R_3 = H$  ;  $R_4 = \text{phényle}$  ;  $X = CH$  ;  $Y = S$

Selon le mode opératoire de l'exemple 34, mais en utilisant 12,5 g d'orthoaminothiophénol et 17 g d' $\alpha$ -chlorophénylacétique acide, on obtient 9,7 g de 2-phényl 2H-1,4-benzothiazine-3 (4H)-one  
35 sous forme de cristaux de point de fusion 194°C.

EXEMPLE 366-chloro 2H-1,4-benzothiazine-3 (4H)-one

Formule III :  $R_1 = 6\text{-Cl}$  ;  $R_2 = R_3 = R_4 = \text{H}$  ;  $X = \text{CH}$  ;  $Y = \text{S}$

Selon le mode opératoire de l'exemple 28, mais en utilisant  
5 52 g de 4-chloro 2-nitrophénylthioacétate d'éthyle, préparés à  
l'exemple 12, on obtient 27,3 g de 6-chloro 2H-1,4-benzothiazine-3  
(4H)-one sous forme de cristaux de point de fusion 208°C.

EXEMPLE 376-fluoro 2-méthyl 2H-1,4-benzothiazine-3 (4H)-one

10 Formule III :  $R_1 = 6\text{-F}$  ;  $R_3 = \text{CH}_3$  ;  $R_2 = R_4 = \text{H}$  ;  $X = \text{CH}$  ;  $Y = \text{S}$

Selon le mode opératoire de l'exemple 28, mais en utilisant 55 g  
de 4-fluoro 2-nitrophénylthio  $\alpha$ -méthylacétate d'éthyle, préparés à  
l'exemple 19, on obtient, après recristallisation dans l'isopropanol,  
31 g de 6-fluoro 2-méthyl 2H-1,4-benzothiazine-3 (4H)-one sous forme  
15 de cristaux de point de fusion 164°C.

EXEMPLE 386-chloro 2-méthyl 2H-1,4-benzothiazine-3 (4H)-one

Formule III :  $R_1 = 6\text{-Cl}$  ;  $R_3 = \text{CH}_3$  ;  $R_2 = R_4 = \text{H}$  ;  $X = \text{CH}$  ;  $Y = \text{S}$

Selon le mode opératoire de l'exemple 28, mais en utilisant 34 g  
20 de 4-chloro 2-nitrophénylthio  $\alpha$ -méthylacétate d'éthyle, préparés à  
l'exemple 20, on obtient 19 g de 6-chloro 2-méthyl 2H-1,4-benzo-  
thiazine-3 (4H)-one sous forme de cristaux de point de fusion 188°C.

EXEMPLE 396-chloro 2-phényl 2H-1,4-benzothiazine-3 (4H)-one

25 Formule III :  $R_1 = 6\text{-Cl}$  ;  $R_3 = \text{phényle}$  ;  $R_2 = R_4 = \text{H}$  ;  $X = \text{CH}$  ;  $Y = \text{S}$

Selon le mode opératoire de l'exemple 28, mais en utilisant  
11,5 g de 4-chloro 2-nitrophénylthio  $\alpha$ -phénylacétate d'éthyle, préparés  
à l'exemple 15, on obtient 4 g de 6-chloro 2-phényl 2H-1,4-benzo-  
thiazine-3 (4H)-one sous forme de cristaux de point de fusion 216°C.

30 EXEMPLE 402,2-diméthyl 2H-1,4-benzothiazine-3 (4H)-one

Formule III :  $R_1 = R_2 = \text{H}$  ;  $R_3 = R_4 = \text{CH}_3$  ;  $X = \text{CH}$  ;  $Y = \text{S}$

Selon le mode opératoire de l'exemple 34, mais à partir de  
90 g d'orthoaminothiophénol, 28,8 g de soude et 140,4 g d' $\alpha$ -bromoiso-  
35 butyrate d'éthyle, on obtient 112 g de 2,2-diméthyl 2H-1,4-benzo-  
thiazine-3 (4H)-one sous forme de cristaux de point de fusion 155°C.

EXEMPLE 412-parachlorophényl 2H-1,4-benzothiazine-3 (4H)-one

Formule III :  $R_1 = R_2 = R_3 = H$  ;  $R_4 = \text{parachlorophényl}$  ;  $X = CH$  ;  
 $Y = S$

- 5 Selon le mode opératoire de l'exemple 34, mais à partir de 25 g d'orthoaminothiophénol, 8 g de soude et 55 g d' $\alpha$ -bromoparacchlorophénylacétate d'éthyle, on obtient 37,8 g de 2-parachlorophényl 2H-1,4-benzothiazine-3 (4H)-one sous forme de cristaux de point de fusion 198°C.

10 EXEMPLE 422-orthochlorophényl 2H-1,4-benzothiazine-3 (4H)-one

Formule III :  $R_1 = R_2 = R_3 = H$  ;  $R_4 = \text{orthochlorophényl}$  ;  $X = CH$  ;  
 $Y = S$

- 15 Selon le mode opératoire de l'exemple 34, mais à partir de 25 g d'orthoaminothiophénol, 8 g de soude et 55 g d' $\alpha$ -bromoorthochlorophénylacétate d'éthyle, on obtient 37 g de 2-orthochlorophényl 2H-1,4-benzothiazine-3 (4H)-one sous forme de cristaux de point de fusion 200°C.

EXEMPLE 4320 6,7-dichloro 2H-1,4-benzothiazine-3 (4H)-one

Formule III :  $R_1 = 6-Cl$  ;  $R_2 = 7-Cl$  ;  $R_3 = R_4 = H$  ;  $X = CH$  ;  $Y = S$

- 25 Selon le mode opératoire de l'exemple 28, mais à partir du mélange de 68 g de 4,5-dichloro 2-nitrophénylthioacétate d'éthyle et de 2,5-dichloro 4-nitrophénylthioacétate d'éthyle, préparés à l'exemple 17, on obtient 4,5 g de 6,7-dichloro 2H-1,4-benzothiazine-3 (4H)-one sous forme de cristaux de point de fusion 251-253°C.

EXEMPLE 442-méthyl 2-(2'-pyridyl) 2H-1,4-benzothiazine-3 (4H)-one

Formule III :  $R_1 = R_2 = H$  ;  $R_3 = CH_3$  ;  $R_4 = 2'\text{-pyridyl}$  ;  $X = CH$  ;  $Y = S$

- 30 On prépare une solution d'éthylate de sodium en dissolvant 4 g de sodium dans 300 ml d'éthanol absolu. A cette solution, on ajoute goutte à goutte 21,5 g d'orthoaminothiophénol puis, après la fin de l'addition, on agite durant 10 min. On refroidit par un bain de glace, puis on ajoute goutte à goutte 40 g d' $\alpha$ -bromo  $\alpha$ -méthyl 2-pyridylacétate d'éthyle ; après la fin de l'addition, on laisse revenir à température ambiante puis on continue l'agitation durant 4 h

et on laisse au repos une nuit. Le précipité formé est essoré, lavé à l'eau puis à l'éthanol et séché. On récupère ainsi 25,3 g de 2-méthyl 2-(2'-pyridyl) 2H-1,4-benzothiazine-3 (4H)-one sous forme de cristaux de point de fusion 217-219°C.

5 EXEMPLE 45

6-fluoro 2H-1,4-benzoxazine-3 (4H)one

Formule III :  $R_1 = 6-F$  ;  $R_2 = R_3 = R_4 = H$  ;  $X = CH$  ;  $Y = O$

On hydrogène sous pression atmosphérique une solution de 46 g de 4-fluoro 2-nitrophénoxyacétate d'éthyle, préparés à l'exemple 18, en présence de nickel de Raney dans 500 ml de méthanol. Après l'absorption de la quantité théorique d'hydrogène, le catalyseur est séparé par filtration et la solution est concentrée sous vide, et le résidu repris à l'éther cristallise. Les cristaux formés sont essorés, lavés à l'éther et séchés. On obtient ainsi 28 g de 6-fluoro 2H-1,4-benzoxazine-3 (4H)-one sous forme de cristaux de point de fusion 206-207°C.

EXEMPLE 46

6-fluoro 3,4-dihydrocarbostyryl

Formule III :  $R_1 = 6-F$  ;  $R_2 = R_3 = R_4 = H$  ;  $X = CH$  ;  $Y = CH_2$

A un mélange de 158 g de chlorure d'aluminium et 40 g de chlorure de sodium, on ajoute entre 180 et 220°C 31 g du N-(parafluorophényl)  $\beta$ -chloropropionamide puis on agite le mélange réactionnel à cette température durant 30 min. Le mélange réactionnel est ensuite détruit sur de la glace et les cristaux formés sont essorés, lavés à l'eau et séchés. On récupère ainsi après recristallisation dans l'isopropanol 14 g de 6-fluoro 3,4-dihydrocarbostyryl sous forme de cristaux de point de fusion 180-181°C.

EXEMPLE 47

6-chloro 3,4-dihydrocarbostyryl

Formule III :  $R_1 = 6-Cl$  ;  $R_2 = R_3 = R_4 = H$  ;  $X = CH$  ;  $Y = CH_2$

Selon le mode opératoire de l'exemple 46, mais à partir de 142,7 g de N-(parachlorophényl)  $\beta$ -chloropropionamide, on récupère 66,4 g de 6-chloro 3,4-dihydrocarbostyryl sous forme de cristaux de point de fusion 163-165°C après recristallisation dans l'acétonitrile.

EXEMPLE 487-fluoro 3,4-dihydrocarbostyryl

Formule III :  $R_1 = 7-F$  ;  $R_2 = R_3 = R_4 = H$  ;  $X = CH$  ;  $Y = CH_2$

- Selon le mode opératoire de l'exemple 46, mais à partir de  
 5 90,4 g de N-(méta-fluorophényl)  $\beta$ -chloropropionamide, on obtient  
 35,8 g de 7-fluoro 3,4-dihydrocarbostyryl sous forme de cristaux  
 de point de fusion 187-188°C après recristallisation dans l'iso-  
 propanol.

EXEMPLE 4910 7-chloro 3,4-dihydrocarbostyryl

Formule III :  $R_1 = 7-Cl$  ;  $R_2 = R_3 = R_4 = H$  ;  $X = CH$  ;  $Y = CH_2$

- Selon le mode opératoire de l'exemple 46, mais à partir de  
 133,9 g de N-(méta-chlorophényl)  $\beta$ -chloropropionamide, on obtient  
 56 g de 7-chloro 3,4-dihydrocarbostyryl sus forme de cristaux de  
 15 point de fusion 160-165°C après recristallisation dans l'acétonitrile.

EXEMPLE 502-para-fluorophényl 2H-1,4-benzothiazine-3 (4H)-one

Formule III :  $R_1 = R_2 = R_3 = H$  ;  $R_4 = \text{para-fluorophényl}$  ;  $X = CH$  ;  $Y = S$

- Selon le mode opératoire de l'exemple 34, mais à partir de  
 20 20,7 g d'ortho-aminothiophénol, 6,7 g de soude et 43 g d' $\alpha$ -bromo-  
 para-fluorophénylacétate d'éthyle, on obtient 34,7 g de 2-para-fluoro-  
 phényl 2H-1,4-benzothiazine-3 (4H)-one sous forme de cristaux  
 de point de fusion 215°C.

EXEMPLE 5125 2-ortho-fluorophényl 2H-1,4-benzothiazine-3 (4H)-one

Formule III :  $R_1 = R_2 = R_3 = H$  ;  $R_4 = \text{ortho-fluorophényl}$  ;  $X = CH$  ;  
 $Y = S$

- Selon le mode opératoire de l'exemple 34, mais à partir de  
 20,7 g d'ortho-aminothiophénol, 6,7 g de soude et 43 g d' $\alpha$ -bromo-  
 30 ortho-fluorophénylacétate d'éthyle, on obtient 33,5 g de 2-ortho-  
 fluorophényl 2H-1,4-benzothiazine-3 (4H)-one sous forme de cristaux  
 de point de fusion 177°C.

EXEMPLE 521-acétate d'éthyle-pyrido[2,3-b][1,4]thiazine-2 (3H)-one

- 35 Formule II :  $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = H$  ;  $X = N$  ;  $Y = S$  ;  $Z = O$  ;  $R^1 = C_2H_5$   
 Une solution de 12 g de 1H-pyrido[2,3-b][1,4]thiazine-2 (3H)-one

préparés à l'exemple 22 dans 75 ml de diméthylformamide est ajoutée goutte à goutte à une suspension de 3,5 g d'hydrure de sodium dans 30 ml de diméthylformamide. Après la fin de l'addition, on agite durant 30 min puis on ajoute goutte à goutte 9 ml de bromoacétate d'éthyle ; quand l'addition est achevée, on agite encore durant 6 h à température ambiante, puis, après addition d'eau et de glace, on extrait à l'éther qu'on lave soigneusement à l'eau, sèche et qu'on évapore. Le résidu obtenu cristallise dans un mélange d'éther isopropylique et d'hexane. Les cristaux sont essorés et séchés. On obtient 9 g de 1-acétate d'éthyle-pyrido[2,3-b][1,4]thiazine-2 (3H)-one sous forme de cristaux de point de fusion 83°C.

EXEMPLE 53

6-chloro 1-acétate d'éthyle-pyrido[2,3-b][1,4]thiazine-2 (3H)-one  
Formule II :  $R_1 = 6\text{-Cl}$  ;  $R_2 = R_3 = \text{H}$  ;  $X = \text{N}$  ;  $Y = \text{S}$  ;  $Z = \text{O}$  ;  $R' = \text{C}_2\text{H}_5$

Selon le mode opératoire de l'exemple 52, mais à partir de 4,1 g de 6-chloro 1H-pyrido[2,3-b][1,4]thiazine-2 (3H)-one préparés à l'exemple 23, on obtient après cristallisation dans l'éther isopropylique 3,5 g de 6-chloro 1-acétate d'éthyle-pyrido[2,3-b][1,4]thiazine-2 (3H)-one sous forme de cristaux de point de fusion 105°C.

EXEMPLE 54

3-méthyl 1-acétate d'éthyle-pyrido[2,3-b][1,4]thiazine-2 (3H)-one  
Formule II :  $R_1 = R_2 = R_3 = \text{H}$  ;  $R_4 = \text{CH}_3$  ;  $X = \text{N}$  ;  $Y = \text{S}$  ;  $Z = \text{O}$  ;  
 $R' = \text{C}_2\text{H}_5$

Selon le mode opératoire de l'exemple 52, mais à partir de 15,7 g de 3-méthyl 1H-pyrido[2,3-b][1,4]thiazine-2 (3H)-one préparés à l'exemple 24, on obtient après recristallisation dans un mélange éther isopropylique-acétone 10 g de 3-méthyl 1-acétate d'éthyle-pyrido[2,3-b][1,4]thiazine-2 (3H)-one sous forme de cristaux de point de fusion 89°C.

EXEMPLE 55

Chlorhydrate de 1-acétate d'éthyle-pyrido[2,3-b][1,4]pyrazine-2 (3H)-one  
Formule II :  $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = \text{H}$  ;  $X = Y = \text{N}$  ;  $Z = \text{O}$  ;  $R' = \text{C}_2\text{H}_5$

Selon le mode opératoire de l'exemple 52, mais à partir de 12 g de 1H-pyrido[2,3-b][1,4]pyrazine-2 (3H)-one préparés à l'exemple 25, on obtient par extraction au chloroforme et cristallisation dans un mélange éther-éther de pétrole la base qui a un point de fusion de 142°C. Cette base est dissoute dans un mélange acétone-méthanol et additionnée d'éther chlorhydrique jusqu'à pH acide. Les cristaux formés essorés sont lavés à l'éther et séchés. On récupère ainsi

7,8 g de chlorhydrate de 1-acétate d'éthyle-pyrido[2,3-b][1,4]-pyrazine-2 (3H)-one sous forme de cristaux de point de fusion 207-210°C.

EXEMPLE 56

5 6-trifluorométhyl 2H-1,4-benzothiazine-3-one 4-acétate d'éthyle

Formule II :  $R_1 = 6-CF_3$  ;  $R_2 = R_3 = R_4 = H$  ;  $X = CH$  ;  $Y = S$  ;  
 $Z = O$  ;  $R' = C_2H_5$

Selon le mode opératoire de l'exemple 52, mais à partir de 12 g de 6-trifluorométhyl 2H-1,4-benzothiazine-3 (4H)-one préparés à l'exemple 26, on obtient, après cristallisation dans le pentane, 8 g de 6-trifluorométhyl 2H-1,4-benzothiazine-3-one 4-acétate d'éthyle sous forme de cristaux de point de fusion 60°C.

EXEMPLE 57

7-fluoro 2H-1,4-benzothiazine-3-one 4-acétate d'éthyle

15 Formule II :  $R_1 = 7-F$  ;  $R_2 = R_3 = R_4 = H$  ;  $X = CH$  ;  $Y = S$  ;  $Z = O$  ;  
 $R' = C_2H_5$

Selon le mode opératoire de l'exemple 52, mais à partir de 20 g de 7-fluoro 2H-1,4-benzothiazine-3 (4H)-one préparés à l'exemple 27, on obtient, après cristallisation dans un mélange éther-pentane, 19 g de 7-fluoro 2H-1,4-benzothiazine-3-one 4-acétate d'éthyle sous forme de cristaux de point de fusion 85°C.

EXEMPLE 58

6-fluoro 2H-1,4-benzothiazine-3-one 4-acétate d'éthyle

25 Formule II :  $R_1 = 6-F$  ;  $R_2 = R_3 = R_4 = H$  ;  $X = CH$  ;  $Y = S$  ;  $Z = O$  ;  
 $R' = C_2H_5$

Selon le mode opératoire de l'exemple 52, mais à partir de 43 g de 6-fluoro 2H-1,4-benzothiazine-3 (4H)-one préparés à l'exemple 28, on obtient après cristallisation dans un mélange acétone-pentane 36 g de 6-fluoro 2H-1,4-benzothiazine-3-one 4-acétate d'éthyle sous forme de cristaux de point de fusion 80°C.

EXEMPLE 59

8-chloro 2H-1,4-benzothiazine-3-one 4-acétate d'éthyle

35 Formule II :  $R_1 = 8-Cl$  ;  $R_2 = R_3 = R_4 = H$  ;  $X = CH = Y = S$  ;  $Z = O$  ;  
 $R' = C_2H_5$

Selon le mode opératoire de l'exemple 52, mais à partir de 12 g de 8-chloro 2H-1,4-benzothiazine-3 (4H)-one préparés à l'exemple 29, on récupère 14 g de 8-chloro 2H-1,4-benzothiazine-3-one 4-acétate d'éthyle sous forme d'une huile qu'on peut utiliser brute pour l'étape suivante.

EXEMPLE 607-chloro 2H-1,4-benzothiazine-3-one 4-acétate d'éthyle

Formule II :  $R_1 = 7\text{-Cl}$  ;  $R_2 = R_3 = R_4 = \text{H}$  ;  $X = \text{CH}$  ;  $Y = \text{S}$  ;  $Z = 0$  ;  
 $R' = \text{C}_2\text{H}_5$

- 5 Selon le mode opératoire de l'exemple 52, mais à partir de 23 g de 7-chloro 2H-1,4-benzothiazine-3 (4H)-one préparés à l'exemple 30, on obtient 32 g de 7-chloro 2H-1,4-benzothiazine-3-one 4-acétate d'éthyle sous forme de cristaux de point de fusion 75-78°C.

EXEMPLE 6110 6-méthoxy 2H-1,4-benzothiazine-3-one 4-acétate d'éthyle

Formule II :  $R_1 = 6\text{-OCH}_3$  ;  $R_2 = R_3 = R_4 = \text{H}$  ;  $X = \text{CH}$  ;  $Y = \text{S}$  ;  
 $Z = 0$  ;  $R' = \text{C}_2\text{H}_5$

- 15 Selon le mode opératoire de l'exemple 52, mais à partir de 26,9 g de 6-méthoxy 2H-1,4-benzothiazine-3 (4H)-one préparés à l'exemple 31, on obtient après cristallisation dans l'éther 24,5 g de 6-méthoxy 2H-1,4-benzothiazine-3-one 4-acétate d'éthyle sous forme de cristaux de point de fusion 84-87°C.

EXEMPLE 6220 6-trifluorométhyl 7-chloro 2H-1,4-benzothiazine-3-one 4-acétate d'éthyle

Formule II :  $R_1 = 6\text{-CF}_3$  ;  $R_2 = 7\text{-Cl}$  ;  $R_3 = R_4 = \text{H}$  ;  $X = \text{CH}$  ;  $Y = \text{S}$  ;  
 $Z = 0$  ;  $R' = \text{C}_2\text{H}_5$

- 25 Selon le mode opératoire de l'exemple 52, mais à partir de 15,5 g de 6-trifluorométhyl-7-chloro 2H-1,4-benzothiazine-3 (4H)-one préparés à l'exemple 32, on obtient après cristallisation dans le pentane 13 g de 6-trifluorométhyl 2-chloro 2H-1,4-benzothiazine-3-one 4-acétate d'éthyle sous forme de cristaux de point de fusion 93°C.

EXEMPLE 6330 2H-1,4-benzothiazine-3-one 4-acétate d'éthyle

Formule II :  $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = \text{H}$  ;  $X = \text{CH}$  ;  $Y = \text{S}$  ;  $Z = 0$  ;  
 $R' = \text{C}_2\text{H}_5$

- 35 Selon le mode opératoire de l'exemple 52, mais à partir de 23 g de 2H-1,4-benzothiazine-3 (4H)-one préparés à l'exemple 33, on obtient après cristallisation dans l'éther isopropylique 21,8 g de 2H-1,4-benzothiazine-3-one 4-acétate d'éthyle sous forme de cristaux de point de fusion 43-44°C.

EXEMPLE 642-méthyl 2H-1,4-benzothiazine-3-one 4-acétate d'éthyle

Formule II :  $R_1 = R_2 = R_3 = H$  ;  $R_4 = CH_3$  ;  $X = CH$  ;  $Y = S$  ;  $Z = 0$  ;  
 $R' = C_2H_5$

- 5 Selon le mode opératoire de l'exemple 52, mais à partir de 34 g de 2-méthyl 2H-1,4-benzothiazine-3 (4H)-one préparés à l'exemple 34, on obtient après cristallisation dans le pentane 39,6 g de 2-méthyl 2H-1,4-benzothiazine-3-one 4-acétate d'éthyle sous forme de cristaux de point de fusion 70-72°C.

10 EXEMPLE 652-phényl 2H-1,4-benzothiazine-3-one 4-acétate d'éthyle

Formule II :  $R_1 = R_2 = R_3 = H$  ;  $R_4 = \text{phényle}$  ;  $X = CH$  ;  $Y = S$  ;  
 $Z = 0$  ;  $R' = C_2H_5$

- 15 Selon le mode opératoire de l'exemple 52, mais à partir de 45,5 g de 2-phényl 2H-1,4-benzothiazine-3 (4H)-one préparés à l'exemple 35, on obtient 38 g de 2-phényl 2H-1,4-benzothiazine-3-one 4-acétate d'éthyle sous forme d'une huile qu'on peut utiliser brute pour l'étape suivante.

EXEMPLE 6620 6-chloro 2H-1,4-benzothiazine-3-one 4-acétate d'éthyle

Formule II :  $R_1 = 6-Cl$  ;  $R_2 = R_3 = R_4 = H$  ;  $X = CH$  ;  $Y = S$  ;  $Z = 0$  ;  
 $R' = C_2H_5$

- 25 Selon le mode opératoire de l'exemple 52, mais à partir de 27,3 g de 6-chloro 2H-1,4-benzothiazine-3 (4H)-one préparés à l'exemple 36, on récupère après recristallisation dans le pentane, 32 g de 6-chloro 2H-1,4-benzothiazine-3-one 4-acétate d'éthyle sous forme de cristaux de point de fusion 72°C.

EXEMPLE 676-fluoro 2-méthyl 2H-1,4-benzothiazine-3-one 4-acétate d'éthyle

30 Formule II :  $R_1 = 6-F$  ;  $R_3 = CH_3$  ;  $R_2 = R_4 = H$  ;  $X = CH$  ;  $Y = S$  ;  
 $Z = 0$  ;  $R' = C_2H_5$

- 35 Selon le mode opératoire de l'exemple 52, mais à partir de 20 g de 6-fluoro 2-méthyl 2H-1,4-benzothiazine-3 (4H)-one préparés à l'exemple 37, on obtient après cristallisation dans un mélange éther isopropylique-pentane, 13 g de 6-fluoro 2-méthyl 2H-1,4-benzothiazine-3-one 4-acétate d'éthyle sous forme de cristaux de point de fusion 92°C.

EXEMPLE 686-chloro 2-méthyl 2H-1,4-benzothiazine-3-one 4-acétate d'éthyleFormule II :  $R_1 = 6\text{-Cl}$  ;  $R_3 = \text{CH}_3$  ;  $R_2 = R_4 = \text{H}$  ;  $X = \text{CH}$  ;  $Y = \text{S}$  ;  
 $Z = 0$  ;  $R' = \text{C}_2\text{H}_5$ 

Selon le mode opératoire de l'exemple 52, mais à partir de  
5 19 g de 6-chloro 2-méthyl 2H-1,4-benzothiazine-3 (4H)-one préparés  
à l'exemple 38, on récupère après cristallisation dans un mélange  
éther isopropylique-pentane, 24 g de 6-chloro 2-méthyl 2H-1,4-  
benzothiazine-3-one, 4-acétate d'éthyle sous forme de cristaux de  
point de fusion 105°C.

10 EXEMPLE 696-chloro 2-phényl 2H-1,4-benzothiazine-3-one 4-acétate d'éthyleFormule II :  $R_1 = 6\text{-Cl}$  ;  $R_3 = \text{phényl}$  ;  $R_2 = R_4 = \text{H}$  ;  $X = \text{CH}$  ;  $Y = \text{S}$  ;  
 $Z = 0$  ;  $R' = \text{C}_2\text{H}_5$ 

Selon le mode opératoire de l'exemple 52, mais à partir de  
15 6,3 g de 6-chloro 2-phényl 2H-1,4-benzothiazine-3 (4H)-one préparés  
à l'exemple 39, on récupère 8 g de 6-chloro 2-phényl 2H-1,4-  
benzothiazine-3-one 4-acétate d'éthyle sous forme d'une huile qu'on  
peut utiliser brute pour l'étape suivante :

EXEMPLE 7020 2,2-diméthyl 2H-1,4-benzothiazine-3-one 4-acétate d'éthyleFormule II :  $R_1 = R_2 = \text{H}$  ;  $R_3 = R_4 = \text{CH}_3$  ;  $X = \text{CH}$  ;  $Y = \text{S}$  ;  $Z = 0$  ;  
 $R' = \text{C}_2\text{H}_5$ 

Selon le mode opératoire de l'exemple 52, mais à partir de 40 g  
de 2,2-diméthyl 2H-1,4-benzothiazine-3 (4H)-one préparés à l'exemple 40,  
25 on récupère après cristallisation dans le pentane 50,1 g de  
2,2-diméthyl-2H-1,4-benzothiazine-3-one 4-acétate d'éthyle sous  
forme de cristaux de point de fusion 60°C.

EXEMPLE 712-para-chlorophényl 2H-1,4-benzothiazine-3-one 4-acétate d'éthyle30 Formule II :  $R_1 = R_2 = R_3 = \text{H}$  ;  $R_4 = \text{parachlorophényl}$  ;  $X = \text{CH}$  ;  
 $Y = \text{S}$  ;  $Z = 0$  ;  $R' = \text{C}_2\text{H}_5$ 

Selon le mode opératoire de l'exemple 52, mais à partir de  
37,8 g de 2-para-chlorophényl 2H-1,4-benzothiazine-3 (4H)-one  
préparés à l'exemple 41, on obtient après cristallisation dans un  
35 mélange éther isopropylique-pentane-isopropanol 25 g de 2-para-

chlorophényl 2H-1,4-benzothiazine-3-one 4-acétate d'éthyle sous forme de cristaux de point de fusion 118°C.

EXEMPLE 722-ortho-chlorophényl 2H-1,4-benzothiazine-3-one 4-acétate d'éthyle

5 Formule II :  $R_1 = R_2 = R_3 = H$  ;  $R_4 = \text{ortho-chlorophényl}$  ;  $X = CH$  ;  
 $Y = S$  ;  $Z = O$  ;  $R' = C_2H_5$

Selon le mode opératoire de l'exemple 52, mais à partir de 37 g de 2-ortho-chlorophényl 2H-1,4-benzothiazine-3 (4H)-one préparés à l'exemple 42, on obtient 44,3 g de 2-ortho-chlorophényl 2H-1,4-benzothiazine-3-one 4-acétate d'éthyle sous forme d'une huile qu'on peut utiliser brute pour l'étape suivante.

EXEMPLE 736,7-dichloro 2H-1,4-benzothiazine-3-one 4-acétate d'éthyle

15 Formule II :  $R_1 = 6-Cl$  ;  $R_2 = 7Cl$  ;  $R_3 = R_4 = H$  ;  $X = CH$  ;  $Y = S$  ;  
 $Z = O$  ;  $R' = C_2H_5$

Selon le mode opératoire de l'exemple 52, mais à partir de 4,5 g de 6,7-dichloro 2H-1,4-benzothiazine-3 (4H)-one préparés à l'exemple 42, on obtient après cristallisation dans l'éther isopropylique 4 g de 6,7-dichloro 2H-1,4-benzothiazine-3-one 4-acétate d'éthyle sous forme de cristaux de point de fusion 160°C.

EXEMPLE 742-méthyl 2-(2'-pyridyl) 2H-1,4-benzothiazine-3-one 4-acétate d'éthyle

25 Formule II :  $R_1 = R_2 = H$  ;  $R_3 = CH_3$  ;  $R_4 = 2'\text{-pyridyl}$  ;  $X = CH$  ;  
 $Y = S$  ;  $Z = O$  ;  $R' = C_2H_5$

Selon le mode opératoire de l'exemple 52, mais à partir de 9,5 g de 2-méthyl 2-(2'-pyridyl) 2H-1,4-benzothiazine-3 (4H)-one préparés à l'exemple 44, on obtient 12 g de 2-méthyl 2-(2'-pyridyl) 2H-1,4-benzothiazine-3-one 4-acétate d'éthyle sous forme d'une huile qu'on peut utiliser brute pour l'étape suivante.

EXEMPLE 756-fluoro 2H-1,4-benzoxazine-3-one 4-acétate d'éthyle

30 Formule II :  $R_1 = 6-F$  ;  $R_2 = R_3 = R_4 = H$  ;  $X = CH$  ;  $Y = Z = O$  ;  
 $R' = C_2H_5$

Selon le mode opératoire de l'exemple 52, mais à partir de 35 27,3 g de 6-fluoro 2H-1,4-benzoxazine-3 (4H)-one préparés à

L'exemple 45, on récupère 32 g de 6-fluoro 2H-1,4-benzoxazine-3-one 4-acétate d'éthyle sous forme de cristaux de point de fusion 73°C.

EXEMPLE 765 6-fluoro 3,4-dihydrocarbostyryl 1-acétate d'éthyle

Formule II :  $R_1 = 6-F$  ;  $R_2 = R_3 = R_4 = H$  ;  $X = CH$  ;  $Y = CH_2$  ;  $Z = O$  ;  
 $R' = C_2H_5$

Selon le mode opératoire de l'exemple 52, mais à partir de 12,8 g de 6-fluoro 3,4-dihydrocarbostyryl préparés à l'exemple 46, 10 on récupère après cristallisation dans un mélange éther-pentane, 12,5 g de 6-fluoro 3,4-dihydrocarbostyryl 1-acétate d'éthyle sous forme de cristaux de point de fusion 82-86°C.

EXEMPLE 776-chloro 3,4-dihydrocarbostyryl 1-acétate d'éthyle

15 Formule II :  $R_1 = 6-Cl$  ;  $R_2 = R_3 = R_4 = H$  ;  $X = CH$  ;  $Y = CH_2$  ;  $Z = O$  ;  
 $R' = C_2H_5$

Selon le mode opératoire de l'exemple 52, mais à partir de 33 g de 6-chloro 3,4-dihydrocarbostyryl préparés à l'exemple 47, on récupère après cristallisation dans un mélange éther-pentane 30,7 g 20 de 6-chloro 3,4-dihydrocarbostyryl 1-acétate d'éthyle sous forme de cristaux de point de fusion 72-75°C.

EXEMPLE 787-fluoro 3,4-dihydrocarbostyryl 1-acétate d'éthyle

25 Formule II :  $R_1 = 7-F$  ;  $R_2 = R_3 = R_4 = H$  ;  $X = CH$  ;  $Y = CH_2$  ;  $Z = O$  ;  
 $R' = C_2H_5$

Selon le mode opératoire de l'exemple 52, mais à partir de 30,8 g de 7-fluoro 3,4-dihydrocarbostyryl préparés à l'exemple 48, on récupère après cristallisation dans le pentane 36,3 g de 7-fluoro 3,4-dihydrocarbostyryl 1-acétate d'éthyle sous forme de cristaux de point 30 de fusion 75-78°C.

EXEMPLE 797-chloro 3,4-dihydrocarbostyryl 1-acétate d'éthyle

35 Formule II :  $R_1 = 7-Cl$  ;  $R_2 = R_3 = R_4 = H$  ;  $X = CH$  ;  $Y = CH_2$  ;  $Z = O$  ;  
 $R' = C_2H_5$

Selon le mode opératoire de l'exemple 52, mais à partir de 40 g de 7-chloro 3,4-dihydrocarbostyryl préparés à l'exemple 49, on récupère

après cristallisation dans le mélange éther-pentane 39,8 g de 7-chloro 3,4-dihydrocarbostyryl 1-acétate d'éthyle sous forme de cristaux de point de fusion 79-83°C.

EXEMPLE 80

- 5 2-para-fluorophényl 2H-1,4-benzothiazine-3-one 4-acétate d'éthyle  
 Formule II :  $R_1 = R_2 = R_3 = H$  ;  $R_4 = \text{para-fluorophényl}$  ;  $X = CH$  ;  
 $Y = S$  ;  $Z = O$  ;  $R' = C_2H_5$

Selon le mode opératoire de l'exemple 52, mais à partir de 34,7 g de 2-para-fluorophényl 2H-1,4-benzothiazine-3 (4H)-one préparés à l'exemple 50, on obtient 35 g de 2-para-fluorophényl 2H-1,4-benzothiazine-3-one 4-acétate d'éthyle sous forme d'une huile qu'on peut utiliser brute pour l'étape suivante.

EXEMPLE 81

- 15 2-ortho-fluorophényl 2H-1,4-benzothiazine-3-one 4-acétate d'éthyle  
 Formule II :  $R_1 = R_2 = R_3 = H$  ;  $R_4 = \text{ortho-fluorophényl}$  ;  $X = CH$  ;  
 $Y = S$  ;  $Z = O$  ;  $R' = C_2H_5$

Selon le mode opératoire de l'exemple 52, mais à partir de 33 g de 2-ortho-fluorophényl 2H-1,4-benzothiazine-3 (4H)-one préparés à l'exemple 51, on obtient 37,4 g de 2-ortho-fluorophényl-2H-1,4-benzothiazine-3-one 4-acétate d'éthyle sous forme de cristaux de point de fusion 118°C.

EXEMPLE 82

7-chloro 2-méthyl 2H-1,4-benzothiazine-3 (4H)-one

Formule III :  $R_1 = 7-Cl$  ;  $R_3 = CH_3$  ;  $R_2 = R_4 = H$  ;  $X = CH$  ;  $Y = S$

25 Selon le mode opératoire de l'exemple 28, mais en utilisant 72 g de 5-chloro 2-nitrophénylthio  $\alpha$ -méthylacétate d'éthyle, préparés à l'exemple 21, on obtient 26,8 g de 7-chloro 2-méthyl 2H-1,4-benzothiazine-3 (4H)-one sous forme de cristaux de point de fusion 200°C.

EXEMPLE 83

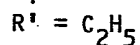
7-chloro 2-méthyl 2H-1,4-benzothiazine-3-one 4-acétate d'éthyle

- 30 Formule II :  $R_1 = 7-Cl$  ;  $R_3 = CH_3$  ;  $R_2 = R_4 = H$  ;  $X = CH$  ;  $Y = S$  ;  
 $Z = O$  ;  $R' = C_2H_5$

Selon le mode opératoire de l'exemple 52, mais à partir de 19,7 g de 7-chloro 2-méthyl 2H-1,4-benzothiazine-3 (4H)-one préparés à l'exemple 82, on obtient après cristallisation dans l'éther 20,7 g de 7-chloro 2-méthyl 2H-1,4-benzothiazine-3-one 4-acétate d'éthyle sous forme de cristaux de point de fusion 112-113°C.

EXEMPLE 847-fluoro 2H-1,4-benzothiazine-3-thione 4-acétate d'éthyle

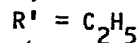
Formule II :  $R_1 = 7-F$  ;  $R_2 = R_3 = R_4 = H$  ;  $X = CH$  ;  $Y = Z = S$  ;



5 On agite durant 15 h à température ambiante une solution de 19 g de 7-fluoro 2H-1,4-benzothiazine-3-one 4-acétate d'éthyle, préparés à l'exemple 57, dans 200 ml de chloroforme contenant 19 g de  $P_2S_5$ . La solution est ensuite filtrée puis concentrée sous vide et le résidu est filtré sur silicagel. Par élution au benzène puis  
10 recristallisation des cristaux obtenus dans l'hexane, on obtient 11,2 g de 7-fluoro 2H-1,4-benzothiazine-3-thione 4-acétate d'éthyle sous forme de cristaux de point de fusion 87°C.

EXEMPLE 856-fluoro 2H-1,4-benzothiazine-3-thione 4-acétate d'éthyle

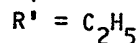
15 Formule II :  $R_1 = 6-F$  ;  $R_2 = R_3 = R_4 = H$  ;  $X = CH$  ;  $Y = Z = S$  ;



Selon le mode opératoire de l'exemple 84, mais à partir de 15 g de 6-fluoro 2H-1,4-benzothiazine-3-one 4-acétate d'éthyle préparés à l'exemple 58, on obtient après filtration sur silicagel,  
20 élution au benzène et cristallisation dans le mélange éther isopropyle-pentane, 7,4 g de 6-fluoro 2H-1,4-benzothiazine-3-thione 4-acétate d'éthyle sous forme de cristaux de point de fusion 66°C.

EXEMPLE 867-chloro 2H-1,4-benzothiazine-3-thione 4-acétate d'éthyle

25 Formule II :  $R_1 = 7Cl$  ;  $R_2 = R_3 = R_4 = H$  ;  $X = CH$  ;  $Y = Z = S$  ;



Selon le mode opératoire de l'exemple 84, mais à partir de 32 g de 7-chloro 2H-1,4-benzothiazine-3-one 4-acétate d'éthyle préparés à l'exemple 60, on récupère après cristallisation dans le  
30 pentane, 20,5 g de 7-chloro 2H-1,4-benzothiazine-3-thione 4-acétate d'éthyle sous forme de cristaux de point de fusion 98°C.

EXEMPLE 876-méthoxy 2H-1,4-benzothiazine-3-thione 4-acétate d'éthyle

Formule II :  $R_1 = 6-OCH_3$  ;  $R_2 = R_3 = R_4 = H$  ;  $X = CH$  ;  $Y = Z = S$  ;



Selon le mode opératoire de l'exemple 84, mais à partir

de 12 g de 6-méthoxy 2H-1,4-benzothiazine-3-one 4-acétate d'éthyle préparés à l'exemple 61, on récupère 8 g de 6-méthoxy 2H-1,4-benzothiazine-3-thione-4-acétate d'éthyle.

EXEMPLE 885 6-trifluorométhyl 7-chloro 2H-1,4-benzothiazine-3-thione 4-acétate d'éthyle

Formule II :  $R_1 = 6-CF_3$  ;  $R_2 = 7-Cl$  ;  $R_3 = R_4 = H$  ;  $X = CH$  ;  $Y = Z = S$   
 $R' = C_2H_5$

Selon le mode opératoire de l'exemple 84, mais à

10 partir de 13 g de 6-trifluorométhyl 7-chloro 2H-1,4-benzothiazine-3-one 4-acétate d'éthyle préparés à l'exemple 62, on récupère après cristallisation dans le pentane 5,1 g de 6-trifluorométhyl 7-chloro 2H-1,4-benzothiazine-3-thione 4-acétate d'éthyle sous forme de cristaux de point de fusion 83°C.

15 EXEMPLE 892-phényl 2H-1,4-benzothiazine-3-thione 4-acétate d'éthyle

Formule II :  $R_1 = R_2 = R_3 = H$  ;  $R_4 = \text{phényle}$  ;  $X = CH$  ;  $Y = Z = S$  ;  
 $R' = C_2H_5$

Selon le mode opératoire de l'exemple 84, mais à partir de 23 g

20 de 2-phényl 2H-1,4-benzothiazine-3-one 4-acétate d'éthyle préparés à l'exemple 65, on récupère 9 g de 2-phényl 2H-1,4-benzothiazine-3-thione 4-acétate d'éthyle sous forme de cristaux de point de fusion 135°C.

EXEMPLE 9025 6-trifluorométhyl 2H-1,4-benzothiazine-3-thione 4-acétate d'éthyle

Formule II :  $R_1 = 6-CF_3$  ;  $R_2 = R_3 = R_4 = H$  ;  $X = CH$  ;  $Y = Z = S$  ;  
 $R' = C_2H_5$

Selon le mode opératoire de l'exemple 84, mais à partir de

30 31 g de 6-trifluorométhyl 2H-1,4-benzothiazine-3-one 4-acétate d'éthyle préparés à l'exemple 56, on obtient après recristallisation dans l'isopropanol 14 g de 6-trifluorométhyl 2H-1,4-benzothiazine-3-thione 4-acétate d'éthyle sous forme de cristaux de point de fusion 110°C.

EXEMPLE 9135 2-méthyl 2H-1,4-benzothiazine-3-thione 4-acétate d'éthyle

Formule II :  $R_1 = R_2 = R_3 = H$  ;  $R_4 = CH_3$  ;  $X = CH$  ;  $Y = Z = S$  ;  
 $R' = C_2H_5$

On porte à 80°C durant 5 h une solution de 20 g de 2-méthyl

2H-1,4-benzothiazine-3-one 4-acétate d'éthyle préparés à l'exemple 64 dans 100 ml de diméthoxyéthane en présence de 20 g de réactif de Lawesson. Le mélange réactionnel est ensuite concentré sous vide, le résidu repris à chaud par 400 ml de cyclohexane et, après filtration, le cyclohexane est évaporé sous vide et le résidu obtenu est filtré sur gel de silice. Par élution au toluène, on récupère 11 g de 2-méthyl 2H-1,4-benzothiazine-3-thione 4-acétate d'éthyle sous forme de cristaux de point de fusion 65°C.

EXEMPLE 9210 2H-1,4-benzothiazine-3-thione 4-acétate d'éthyle

Formule II :  $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = H$  ;  $X = CH$  ;  $Y = Z = S$  ;  $R' = C_2H_5$

Selon le mode opératoire de l'exemple 84, mais à partir de 35 g de 2H-1,4-benzothiazine-3-one 4-acétate d'éthyle préparés à l'exemple 63, on obtient après cristallisation dans le mélange pentane-éther isopropylique 21 g de 2H-1,4-benzothiazine-3-thione 4-acétate d'éthyle sous forme de cristaux de point de fusion 50°C.

EXEMPLE 9320 6-chloro 2H-1,4-benzothiazine-3-thione 4-acétate d'éthyle

Formule II :  $R_1 = 6-Cl$  ;  $R_2 = R_3 = R_4 = H$  ;  $X = CH$  ;  $Y = Z = S$  ;  
 $R' = C_2H_5$

Selon le mode opératoire de l'exemple 84, mais à partir de 23 g de 6-chloro 2H-1,4-benzothiazine-3-one 4-acétate d'éthyle préparés à l'exemple 66, on obtient après cristallisation dans le mélange éther isopropylique-pentane 11,5 g de 6-chloro 2H-1,4-benzothiazine-3-thione 4-acétate d'éthyle sous forme de cristaux de point de fusion 64°C.

EXEMPLE 9430 6-fluoro 2-méthyl 2H-1,4-benzothiazine-3-thione 4-acétate d'éthyle

Formule II :  $R_1 = 6-F$  ;  $R_3 = CH_3$  ;  $R_2 = R_4 = H$  ;  $X = CH$  ;  $Y = Z = S$  ;  
 $R' = C_2H_5$

Selon le mode opératoire de l'exemple 84, mais à partir de 11 g de 6-fluoro 2-méthyl 2H-1,4-benzothiazine-3-one 4-acétate d'éthyle préparés à l'exemple 67, on obtient 6 g de 6-fluoro 2-méthyl 2H-1,4-benzothiazine-3-thione 4-acétate d'éthyle sous forme de cristaux de point de fusion 91°C.

EXEMPLE 956-chloro 2-méthyl 2H-1,4-benzothiazine-3-thione 4-acétate d'éthyleFormule II :  $R_1 = 6\text{-Cl}$  ;  $R_3 = \text{CH}_3$  ;  $R_2 = R_4 = \text{H}$  ;  $X = \text{CH}$  ;  
 $Y = Z = \text{S}$  ;  $R' = \text{C}_2\text{H}_5$ 

5 Selon le mode opératoire de l'exemple 84, mais à partir de  
17 g de 6-chloro 2-méthyl 2H 1,4-benzothiazine-3-one 4-acétate  
d'éthyle préparés à l'exemple 68, on obtient après cristallisation  
dans le pentane 9,5 g de 6-chloro 2-méthyl 2H 1,4-benzothiazine-3-  
thione 4-acétate d'éthyle sous forme de cristaux de point de fusion  
10 55°C.

EXEMPLE 966-chloro 2-phényl 2H-1,4-benzothiazine-3-thione 4-acétate d'éthyleFormule II :  $R_1 = 6\text{-Cl}$  ;  $R_3 = \text{phényle}$  ;  $R_2 = R_4 = \text{H}$  ;  $X = \text{CH}$  ;  
 $Y = Z = \text{S}$  ;  $R' = \text{C}_2\text{H}_5$ 

15 Selon le mode opératoire de l'exemple 84, mais à partir de  
21 g de 6-chloro 2-phényl 2H-1,4-benzothiazine-3-one 4-acétate  
d'éthyle préparés à l'exemple 69, on obtient après cristallisation  
dans l'éther 11 g de 6-chloro 2-phényl 2H-1,4-benzothiazine-3-  
thione 4-acétate d'éthyle sous forme de cristaux de point de fusion  
20 148°C.

EXEMPLE 972,2-diméthyl 2H-1,4-benzothiazine-3-thione 4-acétate d'éthyleFormule II :  $R_1 = R_2 = \text{H}$  ;  $R_3 = R_4 = \text{CH}_3$  ;  $X = \text{CH}$  ;  $Y = Z = \text{S}$  ;  
 $R' = \text{C}_2\text{H}_5$ 

25 Selon le mode opératoire de l'exemple 84, mais à partir de  
25 g de 2,2-diméthyl 2H-1,4-benzothiazine-3-one 4-acétate d'éthyle  
préparés à l'exemple 70, on obtient après cristallisation dans le  
pentane, 11,2 g de 2,2-diméthyl 2H-1,4-benzothiazine-3-thione  
4-acétate d'éthyle sous forme de cristaux de point de fusion 82-86°C.

EXEMPLE 982-para-chlorophényl 2H-1,4-benzothiazine-3-thione 4-acétate d'éthyleFormule II :  $R_1 = R_2 = R_3 = \text{H}$  ;  $R_4 = \text{para-chlorophényl}$  ;  $X = \text{CH}$  ;  
 $Y = Z = \text{S}$  ;  $R' = \text{C}_2\text{H}_5$ 

35 Selon le mode opératoire de l'exemple 84, mais à partir de  
17,5 g de 2-para-chlorophényl 2H-1,4-benzothiazine-3-one 4-acétate  
d'éthyle préparés à l'exemple 71, on obtient après cristallisation  
dans un mélange éther isopropylique-pentane. 11,2 g de 2-para-

chlorophényl 2H-1,4-benzothiazine-3-thione 4-acétate d'éthyle sous forme de cristaux de point de fusion 94°C.

EXEMPLE 99

6,7-dichloro 2H-1,4-benzothiazine-3-thione 4-acétate d'éthyle

5 Formule II :  $R_1 = 6\text{-Cl}$  ;  $R_2 = 7\text{-Cl}$  ;  $R_3 = R_4 = \text{H}$  ;  $X = \text{CH}$  ;  $Y = Z = \text{S}$  ;  
 $R' = \text{C}_2\text{H}_5$

Selon le mode opératoire de l'exemple 84, mais à partir de 4 g de 6,7-dichloro 2H-1,4-benzothiazine-3-one 4-acétate d'éthyle préparés à l'exemple 73, on obtient après cristallisation dans le  
 10 pentane 2,4 g de 6,7-dichloro 2H-1,4-benzothiazine-3-thione 4-acétate d'éthyle sous forme de cristaux de point de fusion 123°C.

EXEMPLE 100

7-chloro 2-méthyl 2H-1,4-benzothiazine-3-thione 4-acétate d'éthyle

15 Formule II :  $R_1 = \text{Cl}$  ;  $R_3 = \text{CH}_3$  ;  $R_2 = R_4 = \text{H}$  ;  $X = \text{CH}$  ;  $Y = Z = \text{S}$  ;  
 $R' = \text{C}_2\text{H}_5$

Selon le mode opératoire de l'exemple 84, mais à partir de 11,5 g de 7-chloro 2-méthyl 2H-1,4-benzothiazine-3-one 4-acétate d'éthyle préparés à l'exemple 83, on obtient 9,2 g de 7-chloro 2-méthyl 2H-1,4-benzothiazine-3-thione 4-acétate d'éthyle.

20 EXEMPLE 101

2-ortho-chlorophényl 2H-1,4-benzothiazine-3-thione 4-acétate d'éthyle

Formule II :  $R_1 = R_2 = R_3 = \text{H}$  ;  $R_4 = \text{ortho-chlorophényl}$  ;  $X = \text{CH}$  ;  
 $Y = Z = \text{S}$  ;  $R' = \text{C}_2\text{H}_5$

25 Selon le mode opératoire de l'exemple 84, mais à partir de 32 g de 2-ortho-chlorophényl 2H-1,4-benzothiazine-3-one 4-acétate d'éthyle préparés à l'exemple 72, on obtient après recristallisation dans l'acétonitrile 18 g de 2-ortho-chlorophényl 2H-1,4-benzothiazine-3-thione 4-acétate d'éthyle sous forme de cristaux de point de fusion 154°C.

30 EXEMPLE 102

6-fluoro 2H-1,4-benzoxazine-3-thione 4-acétate d'éthyle

Formule II :  $R_1 = 6\text{-F}$  ;  $R_2 = R_3 = R_4 = \text{H}$  ;  $X = \text{CH}$  ;  $Y = \text{O}$  ;  $Z = \text{S}$  ;  
 $R' = \text{C}_2\text{H}_5$

35 Selon le mode opératoire de l'exemple 84, mais à partir de 22 g de 6-fluoro 2H-1,4-benzoxazine-3-one 4-acétate d'éthyle préparés

à l'exemple 75, on obtient après cristallisation dans le mélange éther-pentane 13,8 g de 6-fluoro 2H-1,4-benzoxazine-3-thione 4-acétate d'éthyle sous forme de cristaux de point de fusion 52°C.

EXEMPLE 103

5 6-fluoro 3,4-dihydroquinoline 2-thione 1-acétate d'éthyle

Formule II :  $R_1 = 6-F$  ;  $R_2 = R_3 = R_4 = H$  ;  $X = CH$  ;  $Y = CH_2$  ;  $Z = S$  ;  
 $R' = C_2H_5$

Selon le mode opératoire de l'exemple 84, mais à partir de 17 g de 6-fluoro 3,4-dihydrocarbostyryl 1-acétate d'éthyle préparés à l'exemple 76, on récupère 6,5 g de 6-fluoro 3,4-dihydroquinoline 2-thione 1-acétate d'éthyle sous forme de cristaux de point de fusion 80-82°C.

EXEMPLE 104

15 6-chloro 3,4-dihydroquinoline 2-thione 1-acétate d'éthyle

Formule II :  $R_1 = 6-Cl$  ;  $R_2 = R_3 = R_4 = H$  ;  $X = CH$  ;  $Y = CH_2$  ;  $Z = S$  ;  
 $R' = C_2H_5$

Selon le mode opératoire de l'exemple 84, mais à partir de 20 g de 6-chloro 3,4-dihydrocarbostyryl 1-acétate d'éthyle préparés à l'exemple 77, on récupère 9,4 g de 6-chloro 3,4-dihydroquinoline 2-thione 1-acétate d'éthyle sous forme de cristaux de point de fusion 84-87°C.

EXEMPLE 105

25 7-fluoro 3,4-dihydroquinoline 2-thione 1-acétate d'éthyle

Formule II :  $R_1 = 7-F$  ;  $R_2 = R_3 = R_4 = H$  ;  $X = CH$  ;  $Y = CH_2$  ;  $Z = S$  ;  
 $R' = C_2H_5$

Selon le mode opératoire de l'exemple 84, mais à partir de 26 g de 7-fluoro 3,4-dihydrocarbostyryl 1-acétate d'éthyle préparés à l'exemple 78, on récupère 15,7 g de 7-fluoro 3,4-dihydroquinoline 2-thione 1-acétate d'éthyle sous forme de cristaux de point de fusion 76-79°C.

EXEMPLE 106

35 7-chloro 3,4-dihydroquinoline 2-thione 1-acétate d'éthyle

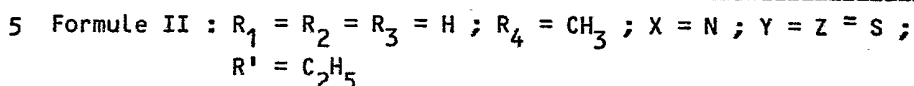
Formule II :  $R_1 = 7-Cl$  ;  $R_2 = R_3 = R_4 = H$  ;  $X = CH$  ;  $Y = CH_2$  ;  $Z = S$  ;  
 $R' = C_2H_5$

Selon le mode opératoire de l'exemple 84, mais à partir de 25,5 g de 7-chloro 3,4-dihydrocarbostyryl 1-acétate d'éthyle préparés à l'exemple 79, on récupère 12 g de 7-chloro 3,4-dihydroquinoline

2-thione 1-acétate d'éthyle sous forme de cristaux de point de fusion 68-72°C.

EXEMPLE 107

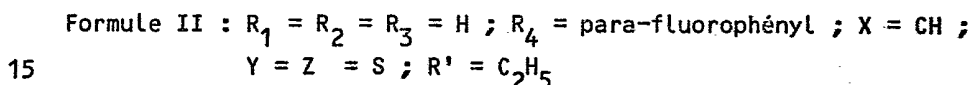
3-méthyl 1-acétate d'éthyle-pyrido[2,3-b][1,4]thiazine-2 (3H)-thione



Selon le mode opératoire de l'exemple 84, mais à partir de 10 g de 3-méthyl 1-acétate d'éthyle-pyrido[2,3-b][1,4]thiazine-2 (3H)-one préparés à l'exemple 54, on récupère 3 g de 3-méthyl 1-acétate d'éthyle-pyrido[2,3-b][1,4]thiazine-2 (3H)-thione sous forme de cristaux de point de fusion 100°C.

EXEMPLE 108

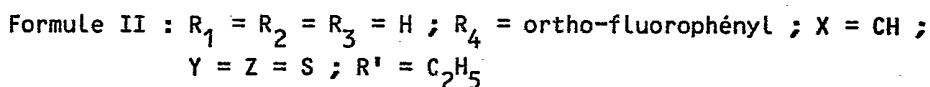
2-para-fluorophényl 2H-1,4-benzothiazine-3-thione 4-acétate d'éthyle



Selon le mode opératoire de l'exemple 84, mais à partir de 23 g de 2-para-fluorophényl 2H-1,4-benzothiazine-3-one 4-acétate d'éthyle préparés à l'exemple 80, on récupère 17 g de 2-para-fluorophényl-2H-1,4-benzothiazine-3-thione 4-acétate d'éthyle.

20 EXEMPLE 109

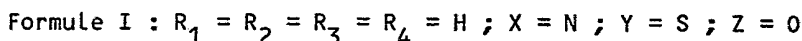
2-ortho-fluorophényl 2H-1,4-benzothiazine-3-thione 4-acétate d'éthyle



Selon le mode opératoire de l'exemple 84, mais à partir de 25 g de 2-ortho-fluorophényl 2H-1,4-benzothiazine-3-one 4-acétate d'éthyle préparés à l'exemple 81, on récupère 19 g de 2-ortho-fluorophényl 2H-1,4-benzothiazine-3-thione 4-acétate d'éthyle sous forme de cristaux de point de fusion 174°C.

EXEMPLE 110

30 1-acide acétique-pyrido[2,3-b]thiazine-2 (3H)-one



On porte 10 min à 50°C une solution de 9 g de 1-acétate d'éthyle-pyrido[2,3-b]thiazine-2 (3H)-one préparés à l'exemple 52 dans 30 ml de méthanol contenant 1,5 g de soude dissoute dans 20 ml d'eau. Le mélange réactionnel est ensuite traité au charbon actif, puis filtré et acidifié à froid par de l'acide chlorhydrique dilué, concentré sous vide de moitié puis additionné d'eau et de glace. Les cristaux formés

sont essorés, lavés 2 fois avec 10 ml d'eau puis à l'acétone et séchés. On récupère ainsi 5,5 g de 1-acide acétique-pyrido[2,3-b]thiazine-2 (3H)-one sous forme de cristaux de point de fusion 252-255°C.

EXEMPLE 1115 6-chloro 1-acide acétique-pyrido[2,3-b]thiazine-2 (3H)-one

Formule I :  $R_1 = 6\text{-Cl}$  ;  $R_2 = R_3 = R_4 = \text{H}$  ;  $X = \text{N}$  ;  $Y = \text{S}$  ;  $Z = \text{O}$

Selon le mode opératoire de l'exemple 110, mais en utilisant 3,5 g de 6-chloro 1-acétate d'éthyle-pyrido[2,3-b]thiazine-2 (3H)-one préparés à l'exemple 53, on obtient 2 g de 6-chloro 1-acide acétique-pyrido[2,3-b]thiazine-2 (3H)-one sous forme de cristaux de point de fusion 195-200°C.

EXEMPLE 11215 3-méthyl 1-acide acétique-pyrido[2,3-b]thiazine-2 (3H)-one

Formule I :  $R_1 = R_2 = R_3 = \text{H}$  ;  $R_4 = \text{CH}_3$  ;  $X = \text{N}$  ;  $Y = \text{S}$  ;  $Z = \text{O}$

Selon le mode opératoire de l'exemple 110, mais en utilisant 7 g de 3-méthyl 1-acétate d'éthyle-pyrido[2,3-b]thiazine-2 (3H)one préparés à l'exemple 54, on récupère 3 g de 3-méthyl 1-acide acétique-pyrido[2,3-b]thiazine-2 (3H)one sous forme de cristaux de point de fusion 189-190°C.

20 EXEMPLE 1133-méthyl 1-acide acétique-pyrido[2,3-b]thiazine-2 (3H)-thione

Formule I :  $R_1 = R_2 = R_3 = \text{H}$  ;  $R_4 = \text{CH}_3$  ;  $X = \text{N}$  ;  $Y = Z = \text{S}$

On laisse sous agitation durant 24 h une solution de 3 g de 3-méthyl 1-acétate d'éthyle-pyrido[2,3-b][1,4]thiazine-2 (3H)-thione préparés à l'exemple 107 dans 25 ml de tétrahydrofuranne et 25 ml d'éthanol contenant 0,5 g de soude dissoute dans 10 ml d'eau. Le mélange est ensuite concentré sous vide, sans chauffer, puis, après addition d'eau, les neutres sont extraits à l'éther. La phase aqueuse est acidifiée à froid par de l'acide acétique et les produits organiques extraits au chloroforme. La phase chloroformique séchée, le chloroforme évaporé, le résidu obtenu cristallise dans l'éther. Les cristaux sont essorés, lavés avec un peu d'éther et séchés. On récupère ainsi 1 g de 3-méthyl 1-acide acétique-pyrido[2,3-b]thiazine-2 (3H)-thione sous forme de cristaux de point de fusion 196-198°C.

EXEMPLE 114

Chlorhydrate de 1-acide acétique-pyrido[2,3-b][1,4]pyrazine-2 (3H)-one

Formule I :  $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = H$  ;  $X = Y = N$  ;  $Z = 0$

On chauffe durant 7 h au reflux une solution de

- 5 7,8 g de chlorhydrate de 1-acétate d'éthyle-pyrido[2,3-b][1,4]pyrazine-2 (3H)-one préparés à l'exemple 55, dans 50 ml d'acide chlorhydrique 3N. Le mélange réactionnel est ensuite concentré sous vide et le résidu repris à l'acétone cristallise. Les cristaux essorés, lavés à l'acétone et séchés sont recristallisés dans l'acide acétique.
- 10 On obtient ainsi 3,6 g du chlorhydrate de 1-acide acétique-pyrido[2,3-b][1,4]pyrazine-2 (3H)-one sous forme de cristaux de point de fusion 260-265°C avec décomposition.

EXEMPLE 115

6-trifluorométhyl 2H-1,4-benzothiazine-3-one 4-acide acétique

- 15 Formule I :  $R_1 = 6-CF_3$  ;  $R_2 = R_3 = R_4 = H$  ;  $X = CH$  ;  $Y = S = Z = 0$

On porte 15 min à 60°C une solution de 10,5 g de

- 6-trifluorométhyl 2H-1,4-benzothiazine-3-one 4-acétate d'éthyle préparés à l'exemple 56, dans 20 ml d'éthanol contenant 2 g de soude dissoute dans 10 ml d'eau. Le mélange réactionnel est ensuite
- 20 traité au charbon actif puis filtré et acidifié à froid par de l'acide chlorhydrique dilué. Les cristaux obtenus alors sont essorés, lavés à l'eau puis à l'éther isopropylique et séchés. On récupère ainsi 7 g de 6-trifluorométhyl 2H-1,4-benzothiazine-3-one 4-acide acétique sous forme de cristaux de point de fusion 165-167°C.

25 EXEMPLE 116

7-fluoro 2H-1,4-benzothiazine-3-one 4-acide acétique

Formule I :  $R_1 = 7-F$  ;  $R_2 = R_3 = R_4 = H$  ;  $X = CH$  ;  $Y = S$  ;  $Z = 0$

Selon le mode opératoire de l'exemple 115, mais à

- partir de 11 g de 7-fluoro 2H-1,4-benzothiazine-3-one 4-acétate
- 30 d'éthyle préparés à l'exemple 57, on récupère 7 g de 7-fluoro 2H-1,4-benzothiazine-3-one 4-acide acétique sous forme de cristaux de point de fusion 152-154°C.

EXEMPLE 117

7-fluoro 2H-1,4-benzothiazine-3-thione 4-acide acétique

- 35 Formule I :  $R_1 = 7-F$  ;  $R_2 = R_3 = R_4 = H$  ;  $Y = CH$  ;  $Y = Z = S$

On abandonne 2 jours à température ambiante une

solution de 8,7 g de 7-fluoro 2H-1,4-benzothiazine-3-thione 4-acétate

d'éthyle, préparés à l'exemple 84, dans 100 ml de méthanol contenant 1,2 g de soude dissoute dans 15 ml d'eau. Le mélange réactionnel est ensuite concentré sous vide à froid puis dilué à l'eau qu'on extrait à l'éther. La phase aqueuse est ensuite acidifiée à froid  
 5 par de l'acide chlorhydrique dilué et extraite à l'éther. Cette phase étherée, lavée à l'eau, est séchée puis, après filtration, l'éther est évaporé sous vide. Le résidu obtenu cristallise dans un mélange éther-hexane. On récupère ainsi, après essorage et séchage des cristaux, 6 g de 7-fluoro 2H-1,4-benzothiazine-3-thione  
 10 4-acide acétique sous forme de cristaux de point de fusion 156-157°C.

EXEMPLE 1186-fluoro 2H-1,4-benzothiazine-3-one 4-acide acétique

Formule I :  $R_1 = 6-F$  ;  $R_2 = R_3 = R_4 = H$  ;  $X = CH$  ;  $Y = S$  ;  $Z = O$

Selon le mode opératoire de l'exemple 115, mais à  
 15 partir de 12 g de 6-fluoro 2H-1,4-benzothiazine-3-one 4-acétate d'éthyle préparés à l'exemple 58, on obtient après cristallisation dans le toluène 7,5 g de 6-fluoro 2H-1,4-benzothiazine-3-one 4-acide acétique sous forme de cristaux de point de fusion 156-157°C.

EXEMPLE 11920 6-fluoro 2H-1,4-benzothiazine-3-thione 4-acide acétique

Formule I :  $R_1 = 6-F$  ;  $R_2 = R_3 = R_4 = H$  ;  $X = CH$  ;  $Y = Z = S$

Selon le mode opératoire de l'exemple 117, mais à  
 partir de 7,4 g de 6-fluoro 2H-1,4-benzothiazine-3-thione 4-acétate d'éthyle préparés à l'exemple 85, on obtient 5,3 g de 6-fluoro 2H-1,4-  
 25 benzothiazine-3-thione 4-acide acétique sous forme de cristaux de point de fusion 188-190°C.

EXEMPLE 1208-chloro 2H-1,4-benzothiazine-3-one 4-acide acétique

Formule I :  $R_1 = 8-Cl$  ;  $R_2 = R_3 = R_4 = H$  ;  $X = CH$  ;  $Y = S$  ;  $Z = O$

30 Selon le mode opératoire de l'exemple 115, mais à partir de de 14 g de 8-chloro 2H-1,4-benzothiazine-3-one 4-acétate d'éthyle préparés à l'exemple 59, on obtient 7,5 g de 8-chloro 2H-1,4-benzothiazine-3-one 4-acide acétique sous forme de cristaux de point de fusion 175-177°C.

EXEMPLE 1217-chloro 2H-1,4-benzothiazine-3-one 4-acide acétique

Formule I :  $R_1 = 7\text{-Cl}$  ;  $R_2 = R_3 = R_4 = \text{H}$  ;  $X = \text{CH}$  ;  $Y = \text{S}$  ;  $Z = 0$

Selon le mode opératoire de l'exemple 115, mais à  
 5 partir de 14,3 g de 7-chloro 2H-1,4-benzothiazine-3-one 4-acétate  
 d'éthyle préparés à l'exemple 60, on récupère 8,5 g de 7-chloro 2H-  
 1,4-benzothiazine-3-one 4-acide acétique sous forme de cristaux de  
 point de fusion 188-190°C.

EXEMPLE 12210 6-méthoxy 2H-1,4-benzothiazine-3-one 4-acide acétique

Formule I :  $R_1 = 6\text{-OCH}_3$  ;  $R_2 = R_3 = R_4 = \text{H}$  ;  $X = \text{CH}$  ;  $Y = \text{S}$  ;  $Z = 0$

Selon le mode opératoire de l'exemple 115, mais à partir  
 de 17 g de 6-méthoxy 2H-1,4-benzothiazine-3-one 4-acétate d'éthyle  
 préparés à l'exemple 61, on récupère après recristallisation dans  
 15 l'acétonitrile 8,6 g de 6-méthoxy 2H-1,4-benzothiazine-3-one 4-acide  
 acétique sous forme de cristaux de point de fusion 152-155°C.

EXEMPLE 1236-trifluorométhyl 7-chloro 2H-1,4-benzothiazine-3-one 4-acide acétique

Formule I :  $R_1 = 6\text{-CF}_3$  ;  $R_2 = 7\text{-Cl}$  ;  $R_3 = R_4 = \text{H}$  ;  $X = \text{CH}$  ;  $Y = \text{S}$  ;  
 20  $Z = 0$

Selon le mode opératoire de l'exemple 115, mais à  
 partir de 6 g de 6-trifluorométhyl 7-chloro 2H-1,4-benzothiazine-3-  
 one 4-acétate d'éthyle préparés à l'exemple 62, on récupère 4,3 g  
 de 6-trifluorométhyl 7-chloro 2H-1,4-benzothiazine-3-one 4-acide  
 25 acétique sous forme de cristaux de point de fusion 157-159°C.

EXEMPLE 1242H-1,4-benzothiazine-3-one 4-acide acétique

Formule I :  $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = \text{H}$  ;  $X = \text{CH}$  ;  $Y = \text{S}$  ;  $Z = 0$

Selon le mode opératoire de l'exemple 115, mais à  
 30 partir de 14 g de 2H-1,4-benzothiazine-3-one 4-acétate d'éthyle  
 préparés à l'exemple 63, on récupère 10 g de 2H-1,4-benzothiazine-3-  
 one 4-acide acétique sous forme de cristaux de point de fusion 152-154°C.

EXEMPLE 1252-méthyl 2H-1,4-benzothiazine-3-one 4-acide acétique

35 Formule I :  $R_1 = R_2 = R_3 = \text{H}$  ;  $R_4 = \text{CH}_3$  ;  $X = \text{CH}$  ;  $Y = \text{S}$  ;  $Z = 0$

Selon le mode opératoire de l'exemple 115, mais à

partir de 13 g de 2-méthyl 2H-1,4-benzothiazine-3-one 4-acétate d'éthyle préparés à l'exemple 64, on obtient 8 g de 2-méthyl 2H-1,4-benzothiazine-3-one 4-acide acétique sous forme de cristaux de point de fusion 113-115°C.

5 EXEMPLE 126

2-phényl 2H-1,4-benzothiazine-3-one 4-acide acétique

Formule I :  $R_1 = R_2 = R_3 = H$  ;  $R_4 = \text{phényl}$  ;  $X = CH$  ;  $Y = S$  ;  $Z = O$

Selon le mode opératoire de l'exemple 115, mais à partir de 15 g de 2-phényl 2H-1,4-benzothiazine-3-one 4-acétate d'éthyle préparés à l'exemple 65, on obtient 7,8 g de 2-phényl 2H-1,4-benzothiazine-3-one 4-acide acétique sous forme de cristaux de point de fusion 155-157°C.

10

EXEMPLE 127

7-chloro 2H-1,4-benzothiazine-3-thione 4-acide acétique

15 Formule I :  $R_1 = 7-Cl$  ;  $R_2 = R_3 = R_4 = H$  ;  $X = CH$  ;  $Y = Z = S$

Selon le mode opératoire de l'exemple 117, mais à partir de 20,5 g de 7-chloro 2H-1,4-benzothiazine-3-thione 4-acétate d'éthyle préparés à l'exemple 86, on obtient 8 g de 7-chloro 2H-1,4-benzothiazine-3-thione 4-acide acétique sous forme de cristaux de point de fusion 181-183°C.

20

EXEMPLE 128

6-méthoxy 2H-1,4-benzothiazine-3-thione 4-acide acétique

Formule I :  $R_1 = 6-OCH_3$  ;  $R_2 = R_3 = R_4 = H$  ;  $X = CH$  ;  $Y = Z = S$

Selon le mode opératoire de l'exemple 117, mais à partir de 8 g de 6-méthoxy 2H-1,4-benzothiazine-3-thione 4-acétate d'éthyle préparés à l'exemple 87, on récupère 5,5 g de 6-méthoxy 2H-1,4-benzothiazine-3-thione 4-acide acétique sous forme de cristaux de point de fusion 163-165°C.

25

EXEMPLE 129

30 6-trifluorométhyl 7-chloro 2H-1,4-benzothiazine-3-thione 4-acide acétique

Formule I :  $R_1 = 6-CF_3$  ;  $R_2 = 7-Cl$  ;  $R_3 = R_4 = H$  ;  $X = H$  ;  $Y = Z = S$

Selon le mode opératoire de l'exemple 117, mais à partir de 5,1 g de 6-trifluorométhyl 7-chloro 2H-1,4-benzothiazine-3-thione 4-acétate d'éthyle préparés à l'exemple 88, on obtient 3,5 g

35

de 6-trifluorométhyl 7-chloro 2H-1,4-benzothiazine-3-thione 4-acide acétique sous forme de cristaux de point de fusion 170-172°C.

EXEMPLE 130

2-phényl 2H-1,4-benzothiazine-3-thione 4-acide acétique

5 Formule I :  $R_1 = R_2 = R_3 = H$  ;  $R_4 = \text{phényle}$  ;  $X = CH$  ;  $Y = Z = S$

Selon le mode opératoire de l'exemple 117, mais à partir de 9 g de 2-phényl 2H-1,4-benzothiazine-3-thione 4-acétate d'éthyle préparés à l'exemple 89, on obtient 4,2 g de 2-phényl 2H-1,4-benzothiazine-3-thione 4-acide acétique sous forme de cristaux de point de fusion 182-184°C.

EXEMPLE 131

6-trifluorométhyl 2H-1,4-benzothiazine-3-thione 4-acide acétique

Formule I :  $R_1 = 6-CF_3$  ;  $R_2 = R_3 = R_4 = H$  ;  $X = CH$  ;  $Y = Z = S$

15 Selon le mode opératoire de l'exemple 117, mais à partir de 14 g de 6-trifluorométhyl 2H-1,4-benzothiazine-3-thione 4-acétate d'éthyle préparés à l'exemple 90, on récupère 5,5 g de 6-trifluorométhyl 2H-1,4-benzothiazine-3-thione 4-acide acétique sous forme de cristaux de point de fusion 163-165°C.

EXEMPLE 132

20 2-méthyl 2H-1,4-benzothiazine-3-thione 4-acide acétique

Formule I :  $R_1 = R_2 = R_3 = H$  ;  $R_4 = CH_3$  ;  $X = CH$  ;  $Y = Z = S$

Selon le mode opératoire de l'exemple 117, mais à partir de 11 g de 2-méthyl 2H-1,4-benzothiazine-3-thione 4-acétate d'éthyle préparés à l'exemple 91, on obtient 4,5 g de 2-méthyl 2H-1,4-benzothiazine-3-thione 4-acide acétique sous forme de cristaux de point de fusion 128-131°C.

EXEMPLE 133

2H-1,4-benzothiazine-3-thione 4-acide acétique

30 Formule I :  $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = H$  ;  $X = CH$  ;  $Y = Z = S$

Selon le mode opératoire de l'exemple 117, mais à partir de 21 g de 2H-1,4-benzothiazine-3-thione 4-acétate d'éthyle préparés à l'exemple 92, on récupère 9 g de 2H-1,4-benzothiazine-3-thione 4-acide acétique sous forme de cristaux de point de fusion 187-188°C.

EXEMPLE 1346-chloro 2H-1,4-benzothiazine-3-one 4-acide acétique

Formule I :  $R_1 = 6\text{-Cl}$  ;  $R_2 = R_3 = R_4 = \text{H}$  ;  $X = \text{CH}$  ;  $Y = \text{S}$  ;  $Z = \text{O}$

- Selon le mode opératoire de l'exemple 115, mais à  
 5 partir de 9 g de 6-chloro 2H-1,4-benzothiazine-3-one 4-acétate  
 d'éthyle préparés à l'exemple 66, on obtient 5,5 g de 6-chloro 2H-  
 1,4-benzothiazine-3-one 4-acide acétique sous forme de cristaux  
 de point de fusion 151-153°C.

EXEMPLE 13510 6-chloro 2H-1,4-benzothiazine 3-thione 4-acide acétique

Formule I :  $R_1 = 6\text{-Cl}$  ;  $R_2 = R_3 = R_4 = \text{H}$  ;  $X = \text{CH}$  ;  $Y = Z = \text{S}$

- Selon le mode opératoire de l'exemple 117, mais à  
 partir de 11 g de 6-chloro 2H-1,4-benzothiazine-3-thione 4-acétate  
 d'éthyle préparés à l'exemple 93, on récupère 5,2 g de 6-chloro 2H-  
 15 1,4-benzothiazine-3-thione 4-acide acétique sous forme de cristaux de  
 point de fusion 186-188°C.

EXEMPLE 1366-fluoro 2-méthyl 2H-1,4-benzothiazine-3-one 4-acétique acide

Formule I :  $R_1 = 6\text{-F}$  ;  $R_3 = \text{CH}_3$  ;  $R_2 = R_4 = \text{H}$  ;  $X = \text{CH}$  ;  $Y = \text{S}$  ;  $Z = \text{O}$

- 20 Selon le mode opératoire de l'exemple 115, mais  
 à partir de 10 g de 6-fluoro 2-méthyl 2H-1,4-benzothiazine-3-one  
 4-acétate d'éthyle préparés à l'exemple 67, on récupère 6,5 g de  
 6-fluoro 2-méthyl 2H-1,4-benzothiazine-3-one 4-acétique acide sous  
 forme de cristaux de point de fusion 139-141°C.

25 EXEMPLE 1376-fluoro 2-méthyl 2H-1,4-benzothiazine-3-thione 4-acétique acide

Formule I :  $R_1 = 6\text{-F}$  ;  $R_3 = \text{CH}_3$  ;  $R_2 = R_4 = \text{H}$  ;  $X = \text{CH}$  ;  $Y = Z = \text{S}$

- Selon le mode opératoire de l'exemple 117, mais à  
 partir de 6 g de 6-fluoro-2-méthyl 2H-1,4-benzothiazine-3-thione  
 30 4-acétate d'éthyle préparés à l'exemple 94, on obtient 3 g de 6-fluoro  
 2-méthyl 2H-1,4-benzothiazine-3-thione 4-acétique acide sous forme  
 de cristaux de point de fusion 138-140°C.

EXEMPLE 1386-chloro 2-méthyl 2H-1,4-benzothiazine-3-one 4-acétique acide

- 35 Formule I :  $R_1 = 6\text{-Cl}$  ;  $R_3 = \text{CH}_3$  ;  $R_2 = R_4 = \text{H}$  ;  $X = \text{CH}$  ;  $Y = \text{S}$  ;  $Z = \text{O}$

Selon le mode opératoire de l'exemple 115, mais à  
 partir de 7 g de 6-chloro 2-méthyl 2H-1,4-benzothiazine-3-one 4-acétate

d'éthyle préparés à l'exemple 68, on obtient 4,9 g de 6-chloro 2-méthyl 2H-1,4-benzothiazine-3-one 4-acétique acide sous forme de cristaux de point de fusion 129-131°C.

EXEMPLE 139

5 6-chloro 2-phényl 2H-1,4-benzothiazine-3-one 4-acétique acide

Formule :  $R_1 = 6\text{-Cl}$  ;  $R_3 = \text{phényle}$  ;  $R_2 = R_4 = \text{H}$  ;  $X = \text{CH}$  ;  
 $Y = \text{S}$  ;  $Z = \text{O}$

Selon le mode opératoire de l'exemple 115, mais à partir de 8 g de 6-chloro 2-phényl 2H-1,4-benzothiazine-3-one 4-acétate d'éthyle préparés à l'exemple 69, on récupère 5,3 g de 6-chloro 2-phényl 2H-1,4-benzothiazine-3-one 4-acétique acide sous forme de cristaux de point de fusion 169-170°C.

EXEMPLE 140

15 6-chloro 2-méthyl 2H-1,4-benzothiazine-3-thione 4-acétique acide

Formule I :  $R_1 = 6\text{-Cl}$  ;  $R_3 = \text{CH}_3$  ;  $R_2 = R_4 = \text{H}$  ;  $X = \text{CH}$  ;  $Y = Z = \text{S}$

Selon le mode opératoire de l'exemple 117, mais à partir de 9 g de 6-chloro 2-méthyl 2H-1,4-benzothiazine-3-thione 4-acétate d'éthyle préparés à l'exemple 95, on récupère 4,5 g de 6-chloro 2-méthyl 2H-1,4-benzothiazine-3-thione 4-acétique acide sous forme de cristaux de point de fusion 126-128°C.

EXEMPLE 141

2,2-diméthyl 2H-1,4-benzothiazine-3-one 4-acide acétique

Formule I :  $R_1 = R_2 = \text{H}$  ;  $R_3 = R_4 = \text{CH}_3$  ;  $X = \text{CH}$  ;  $Y = \text{S}$  ;  $Z = \text{O}$

25 Selon le mode opératoire de l'exemple 115, mais à partir de 15 g de 2,2-diméthyl 2H-1,4-benzothiazine-3-one 4-acétate d'éthyle préparés à l'exemple 70, on obtient 12 g de 2,2-diméthyl 2H-1,4-benzothiazine-3-one 4-acide acétique sous forme de cristaux de point de fusion 114-116°C.

EXEMPLE 142

30 6-chloro 2-phényl 2H-1,4-benzothiazine-3-thione 4-acide acétique

Formule I :  $R_1 = 6\text{-Cl}$  ;  $R_3 = \text{phényle}$  ;  $R_2 = R_4 = \text{H}$  ;  $X = \text{CH}$  ;  $Y = Z = \text{S}$

Selon le mode opératoire de l'exemple 117, mais en utilisant 11 g de 6-chloro 2-phényl 2H-1,4-benzothiazine-3-thione 4-acétate d'éthyle préparés à l'exemple 96, on récupère 4,5 g de 6-chloro 2-phényl 2H-1,4-benzothiazine-3-thione 4-acide acétique sous forme de cristaux de point de fusion 199-201°C.

EXEMPLE 1432-para-chlorophényl 2H-1,4-benzothiazine-3-one 4-acide acétique

Formule I :  $R_1 = R_2 = R_3 = H$  ;  $R_4 = \text{para-chlorophényle}$  ;  $X = CH$  ;  $Y = S$  ;  
 $Z = 0$

- 5 Selon le mode opératoire de l'exemple 115, mais à partir de 7 g de 2-para-chlorophényl 2H-1,4-benzothiazine-3-one 4-acétate d'éthyle préparés à l'exemple 71, on récupère 5 g de 2-para-chlorophényl 2H-1,4-benzothiazine-3-one 4-acide acétique sous forme de cristaux de point de fusion 138-140°C.

10 EXEMPLE 1442-ortho-chlorophényl 2H-1,4-benzothiazine-3-one 4-acide acétique

Formule I :  $R_1 = R_2 = R_3 = H$  ;  $R_4 = \text{ortho-chlorophényl}$  ;  $X = CH$  ;  
 $Y = S$  ;  $Z = 0$

- 15 Selon le mode opératoire de l'exemple 115, mais à partir de 10 g de 2-ortho-chlorophényl 2H-1,4-benzothiazine-3-one 4-acétate d'éthyle préparés à l'exemple 72, on obtient 6,3 g de 2-ortho-chlorophényl 2H-1,4-benzothiazine-3-one 4-acide acétique sous forme de cristaux de point de fusion 164-165°C.

EXEMPLE 14520 7-chloro 2-méthyl 2H-1,4-benzothiazine-3-one 4-acide acétique

Formule I :  $R_1 = 7-Cl$  ;  $R_3 = CH_3$  ;  $R_2 = R_4 = H$  ;  $X = CH$  ;  $Y = S$  ;  $Z = 0$

- Selon le mode opératoire de l'exemple 115, mais à partir de 7,2 g de 7-chloro 2-méthyl 2H-1,4-benzothiazine-3-one 4-acétate d'éthyle, préparés à l'exemple 83, on récupère 3,2 g de 7-chloro 2-méthyl 2H-1,4-benzothiazine-3-one 4-acide acétique sous forme de cristaux de point de fusion 117-119°C.

EXEMPLE 1462,2-diméthyl 2H-1,4-benzothiazine-3-thione 4-acide acétique

Formule I :  $R_1 = R_2 = H$  ;  $R_3 = R_4 = CH_3$  ;  $X = CH$  ;  $Y = Z = S$

- 30 Selon le mode opératoire de l'exemple 117, mais à partir de 11,2 g de 2,2-diméthyl 2H-1,4-benzothiazine-3-thione 4-acétate d'éthyle préparés à l'exemple 97, on obtient 5,8 g de 2,2-diméthyl 2H-1,4-benzothiazine-3-thione 4-acide acétique sous forme de cristaux de point de fusion 176-178°C.

EXEMPLE 1472-para-chlorophényl 2H-1,4-benzothiazine-3-thione 4-acide acétiqueFormule I :  $R_1 = R_2 = R_3 = H$  ;  $R_4 = \text{para-chlorophényle}$  ;  $X = CH$  ;  
 $Y = Z = S$ 

- 5 Selon le mode opératoire de l'exemple 117, mais à partir de 11,2 g de 2-para-chlorophényl 2H-1,4-benzothiazine-3-thione 4-acétate d'éthyle préparés à l'exemple 98, on obtient 5,9 g de 2-para-chlorophényl 2H-1,4-benzothiazine-3-thione 4-acide acétique sous forme de cristaux de point de fusion 173-174°C.

10 EXEMPLE 1482-ortho-chlorophényl 2H-1,4-benzothiazine-3-thione 4-acide acétiqueFormule I :  $R_1 = R_2 = R_3 = H$  ;  $R_4 = \text{ortho-chlorophényl}$  ;  $X = CH$  ;  
 $Y = Z = S$ 

- 15 Selon le mode opératoire de l'exemple 117, mais à partir de 18 g de 2-ortho-chlorophényl 2H-1,4-benzothiazine-3-thione 4-acétate d'éthyle synthétisés à l'exemple 101, on récupère 8,2 g de 2-ortho-chlorophényl 2H-1,4-benzothiazine-3-thione 4-acide acétique sous forme de cristaux de point de fusion 179-181°C.

EXEMPLE 14920 6,7-dichloro 2H-1,4-benzothiazine-3-thione 4-acide acétiqueFormule I :  $R_1 = 6-Cl$  ;  $R_2 = 7-Cl$  ;  $R_3 = R_4 = H = H$  ;  $X = CH$  ;  
 $Y = Z = S$ 

- 25 Selon le mode opératoire de l'exemple 117, mais à partir de 2,4 g de 6,7-dichloro 2H-1,4-benzothiazine-3-thione 4-acétate d'éthyle préparés à l'exemple 99, on obtient 1 g de 6,7-dichloro 2H-1,4-benzothiazine-3-thione 4-acide acétique sous forme de cristaux de point de fusion 185-187°C.

EXEMPLE 15030 7-chloro 2-méthyl 2H-1,4-benzothiazine-3-thione 4-acide acétiqueFormule I :  $R_1 = 7-Cl$  ;  $R_3 = CH_3$  ;  $R_2 = R_4 = H$  ;  $X = CH$  ;  $Y = Z = S$ 

- 35 Selon le mode opératoire de l'exemple 117, mais à partir de 9,2 g de 7-chloro 2-méthyl 2H-1,4-benzothiazine-3-thione 4-acétate d'éthyle préparés à l'exemple 100, on obtient 5 g de 7-chloro 2-méthyl 2H-1,4-benzothiazine-3-thione 4-acide acétique sous forme de cristaux de point de fusion 136-138°C.

EXEMPLE 1512-méthyl 2-(2'-pyridyl) 2H-1,4-benzothiazine-3-one 4-acide acétiqueFormule I :  $R_1 = R_2 = H$  ;  $R_3 = CH_3$  ;  $R_4 = 2'$ -pyridyl ;  $X = CH$  ;  
 $Y = S$  ;  $Z = O$ 

5                   Selon le mode opératoire de l'exemple 115, mais à  
partir de 12 g de 2-méthyl 2-(2'-pyridyl) 2H-1,4-benzothiazine-3-one  
4-acétate d'éthyle préparés à l'exemple 74 et en neutralisant à la  
fin de la saponification par l'acide acétique au lieu de l'acide  
chlorhydrique, on obtient 5,6 g de 2-méthyl 2-(2'-pyridyl) 2H-1,4-  
10 benzothiazine-3-one 4-acide acétique sous forme de cristaux de  
point de fusion 194-196°C.

EXEMPLE 1526-fluoro 2H-1,4-benzoxazine-3-thione 4-acide acétiqueFormule I :  $R_1 = 6-F$  ;  $R_2 = R_3 = R_4 = H$  ;  $X = CH$  ;  $Y = O$  ;  $Z = S$ 

15                   Selon le mode opératoire de l'exemple 117, mais en  
utilisant 8,8 g de 6-fluoro 2H-1,4-benzoxazine-3-thione 4-acétate  
d'éthyle préparés à l'exemple 102, on obtient après filtration sur  
gel de silice en éluant au benzène, 1,5 g de 6-fluoro 2H-1,4-  
benzoxazine-3-thione 4-acide acétique sous forme de cristaux de  
20 point de fusion 153-155°C.

EXEMPLE 1536-fluoro 3,4-dihydroquinoline 2-thione 1-acide acétiqueFormule I :  $R_1 = 6-F$  ;  $R_2 = R_3 = R_4 = H$  ;  $X = CH$  ;  $Y = CH_2$  ;  $Z = S$ 

25                   Selon le mode opératoire de l'exemple 117, mais en  
utilisant 6,5 g de 6-fluoro 3,4-dihydroquinoline 2-thione 1-acétate  
d'éthyle préparés à l'exemple 103, on obtient après recristallisation  
dans l'acétonitrile 2,9 g de 6-fluoro 3,4-dihydroquinoline 2-thione  
1-acide acétique sous forme de cristaux de point de fusion 177-180°C.

EXEMPLE 1546-chloro 3,4-dihydroquinoline 2-thione 1-acide acétiqueFormule I :  $R_1 = 6-Cl$  ;  $R_2 = R_3 = R_4 = H$  ;  $X = CH$  ;  $Y = CH_2$  ;  $Z = S$ 

30                   Selon le mode opératoire de l'exemple 117, mais en  
utilisant 9,4 g de 6-chloro 3,4-dihydroquinoline 2-thione 1-acétate  
d'éthyle préparés à l'exemple 104, on récupère 3,5 g de 6-chloro  
3,4-dihydroquinoline 2-thione 1-acide acétique sous forme de cristaux  
35 de point de fusion 165°C.

EXEMPLE 1557-fluoro 3,4-dihydroquinoline 2-thione 1-acide acétique

Formule I :  $R_1 = 7-F$  ;  $R_2 = R_3 = R_4 = H$  ;  $X = CH$  ;  $Y = CH_2$  ;  $Z = S$

Selon le mode opératoire de l'exemple 117, mais en utilisant 15,7 g de 7-fluoro 3,4-dihydroquinoline 2-thione 1-acétate d'éthyle préparés à l'exemple 105, on récupère 5,8 g de 7-fluoro 3,4-dihydroquinoline 2-thione 1-acide acétique sous forme de cristaux de point de fusion 154-156°C.

EXEMPLE 1567-chloro 3,4-dihydroquinoline 2-thione 1-acide acétique

10 Formule I :  $R_1 = 7-Cl$  ;  $R_2 = R_3 = R_4 = H$  ;  $X = CH$  ;  $Y = CH_2$  ;  $Z = S$

Selon le mode opératoire de l'exemple 117, mais en partant de 12 g de 7-chloro 3,4-dihydroquinoline 2-thione 1-acétate d'éthyle préparés à l'exemple 106, on récupère après recristallisation dans un mélange toluène-acétonitrile 4 g de 7-chloro 3,4-dihydroquinoline 2-thione 1-acide acétique sous forme de cristaux de point de fusion 148-155°C.

EXEMPLE 1572-para-fluorophényl 2H-1,4-benzothiazine-3-one 4-acide acétique

20 Formule I :  $R_1 = R_2 = R_3 = H$  ;  $R_4 = \text{para-fluorophényle}$  ;  $X = CH$  ;  
 $Y = S$  ;  $Z = O$

Selon le mode opératoire de l'exemple 115, mais en partant de 12 g de 2-para-fluorophényl 2H-1,4-benzothiazine-3-one 4-acétate d'éthyle préparés à l'exemple 80, on récupère 7 g de 2-para-fluorophényl 2H-1,4-benzothiazine-3-one 4-acide acétique sous forme de cristaux de point de fusion 140-141°C.

EXEMPLE 1582-ortho-fluorophényl 2H-1,4-benzothiazine-3-one 4-acide acétique

30 Formule I :  $R_1 = R_2 = R_3 = H$  ;  $R_4 = \text{ortho-fluorophényl}$  ;  $X = CH$  ;  
 $Y = S$  ;  $Z = O$

Selon le mode opératoire de l'exemple 115, mais en partant de 12 g de 2-ortho-fluorophényl 2H-1,4-benzothiazine-3-one 4-acétate d'éthyle préparés à l'exemple 81, on obtient 10,2 g de 2-ortho-fluorophényl 2H-1,4-benzothiazine-3-one 4-acide acétique sous forme de cristaux de point de fusion 162-163°C.

EXEMPLE 1592-para-fluorophényl 2H-1,4-benzothiazine-3-thione 4-acide acétiqueFormule I :  $R_1 = R_2 = R_3 = H$  ;  $R_4 = \text{para-fluorophényl}$  ;  $X = CH$  ;  
 $Y = Z = S$ 

5 Selon le mode opératoire de l'exemple 117, mais à partir de 12 g de 2-para-fluorophényl 2H-1,4-benzothiazine-3-thione 4-acétate d'éthyle préparés à l'exemple 108, on obtient après cristallisation dans un mélange d'éther isopropylique et de pentane 4,2 g de 2-para-fluorophényl 2H-1,4-benzothiazine-3-thione 4-acide acétique sous forme de cristaux de point de fusion 160-161°C.

EXEMPLE 1602-ortho-fluorophényl 2H-1,4-benzothiazine-3-thione 4-acide acétiqueFormule I :  $R_1 = R_2 = R_3 = H$  ;  $R_4 = \text{ortho-fluorophényl}$  ;  $X = CH$  ;  
 $Y = Z = S$ 

15 Selon le mode opératoire de l'exemple 117, mais à partir de 19 g de 2-ortho-fluorophényl 2H-1,4-benzothiazine-3-thione 4-acétate d'éthyle obtenus à l'exemple 109, on récupère après cristallisation dans un mélange d'éther isopropylique et de pentane 7 g de 2-ortho-fluorophényl 2H-1,4-benzothiazine-3-thione 4-acide acétique sous forme de cristaux de point de fusion 180-182°C.

EXEMPLE 1614-fluoro 2-nitrophénylthio  $\alpha,\alpha'$ -diméthyl acétique acideFormule VIII :  $R_1 = 4-F$  ;  $R_3 = R_4 = CH_3$  ;  $R_2 = H$  ;  $X = CH$  ;  $Y = S$  ;  
 $R'' = H$ 

25 Selon le mode opératoire de l'exemple 1, mais en utilisant 48 g de 2,5-difluoronitrobenzène et 36,2 g d' $\alpha$ -mercaptoisobutyrique acide, on obtient après acidification à l'acide acétique, extraction à l'éther et cristallisation du résidu dans un mélange éther isopropylique et pentane 37,4 g de 4-fluoro 2-nitrophénylthio  $\alpha,\alpha'$ -diméthyl acétique acide sous forme de cristaux de point de fusion 104°C.

EXEMPLE 1624-fluoro 2-nitrophénylthio  $\alpha,\alpha'$ -diméthyl acétate d'éthyleFormule VIII :  $R_1 = 4-F$  ;  $R_3 = R_4 = CH_3$  ;  $R_2 = H$  ;  $X = CH$  ;  $Y = S$  ;  
 $R'' = C_2H_5$ 

35 Selon le mode opératoire de l'exemple 19, mais à partir de 37,4 g de 4-fluoro 2-nitrophénylthio  $\alpha,\alpha'$ -diméthyl acétique acide,

préparés à l'exemple 161, on obtient 38,5 g de 4-fluoro 2-nitrophénylthio  $\alpha,\alpha'$ -diméthyl acétate d'éthyle sous forme d'une huile utilisée brute pour l'étape suivante.

EXEMPLE 1635 6-fluoro 2,2-diméthyl 2H-1,4-benzothiazine-3 (4H)-one

Formule III :  $R_1 = 6-F$  ;  $R_3 = R_4 = CH_3$  ;  $R_2 = H$  ;  $X = CH$  ;  $Y = S$

Selon le mode opératoire de l'exemple 28, mais en utilisant 38,5 g de 4-fluoro 2-nitrophénylthio  $\alpha,\alpha'$ -diméthyl acétate d'éthyle, préparés à l'exemple 162, on obtient 18,5 g de 6-fluoro 2,2-diméthyl 2H-1,4-benzothiazine-3 (4H)-one sous forme de cristaux de point de fusion 176°C.

EXEMPLE 16415 6-fluoro 2,2-diméthyl 2H-1,4-benzothiazine-3-one 4-acétate d'éthyle

Formule II :  $R_1 = 6-F$  ;  $R_3 = R_4 = CH_3$  ;  $R_2 = H$  ;  $X = CH$  ;  $Y = S$  ;

15  $Z = O$  ;  $R' = C_2H_5$

Selon le mode opératoire de l'exemple 52, mais à partir de 18,5 g de 6-fluoro 2,2-diméthyl 2H-1,4-benzothiazine-3 (4H)-one préparés à l'exemple 163, on obtient 25 g de 6-fluoro 2,2-diméthyl 2H-1,4-benzothiazine-3-one 4-acétate d'éthyle sous forme de cristaux de point de fusion 78°C.

EXEMPLE 16525 6-fluoro 2,2-diméthyl 2H-1,4-benzothiazine-3-thione 4-acétate d'éthyle

Formule II :  $R_1 = 6-F$  ;  $R_3 = R_4 = CH_3$  ;  $R_2 = H$  ;  $X = CH$  ;  $Y = Z = S$  ;

$R' = C_2H_5$

25 Selon le mode opératoire de l'exemple 84, mais à partir de 18 g de 6-fluoro 2,2-diméthyl 2H-1,4-benzothiazine-3-one 4-acétate d'éthyle, préparés à l'exemple 164, on obtient après filtration sur gel de silice en éluant au toluène et après cristallisation dans le pentane 8 g de 6-fluoro 2,2-diméthyl 2H-1,4-benzothiazine-3-thione 4-acétate d'éthyle sous forme de cristaux de point de fusion 60-62°C.

EXEMPLE 16635 6-fluoro 2,2-diméthyl 2H-1,4-benzothiazine-3-one 4-acide acétique

Formule I :  $R_1 = 6-F$  ;  $R_3 = R_4 = CH_3$  ;  $R_2 = H$  ;  $X = CH$  ;  $Y = S$  ;  $Z = O$

35 Selon le mode opératoire de l'exemple 115, mais à partir de 7 g de 6-fluoro 2,2-diméthyl 2H-1,4-benzothiazine-3-one 4-acétate d'éthyle, exemple 164, on obtient après recristallisation dans le

tétrachlorure de carbone 4 g de 6-fluoro 2,2-diméthyl 2H-1,4-benzothiazine-3-one 4-acide acétique sous forme de cristaux de point de fusion 137-138°C.

#### EXEMPLE 167

5 6-fluoro 2,2-diméthyl 2H-1,4-benzothiazine-3-thione 4-acide acétique

Formule I :  $R_1 = 6-F$  ;  $R_3 = R_4 = CH_3$  ;  $R_2 = H$  ;  $X = CH$  ;  $Y = Z = S$

Selon le mode opératoire de l'exemple 117, mais à partir de 7,8 g de 6-fluoro 2,2-diméthyl 2H-1,4-benzothiazine-3-thione 4-acétate d'éthyle préparé à l'exemple 165, on récupère 5,8 g de 6-fluoro  
10 2,2-diméthyl 2H-1,4-benzothiazine-3-thione 4-acide acétique sous forme de cristaux de point de fusion 171-172°C.

#### PHARMACOLOGIE

##### Principe

L'activité inhibitrice de l'aldose réductase est évaluée in  
15 vitro à partir d'un homogénat de cristallin de rat utilisé comme source d'enzyme. Le substrat utilisé est le DL-glycéraldéhyde qui est transformé par l'aldose réductase en glycérol, en présence de NADPH (\*). Cette réaction est suivie par spectrophotométrie à 340 nm, en l'absence et en présence des inhibiteurs à tester, la variation  
20 de densité optique étant proportionnelle à l'oxydation du coenzyme réduit.

##### Résultats

Les résultats figurent dans le tableau I ci-dessous et représentent pour différents exemples le pourcentage d'inhibition  
25 de l'activité enzymatique par rapport à l'activité témoin en fonction des différentes concentrations (M.L-1) utilisées. Pour les dérivés les plus actifs, la concentration inhibitrice 50 a été déterminée.

TABLEAU I

30	Concentration (mole/litre)	Inhibition par rapport à l'activité témoin, %						CI50 nm/L (**)
		$10^{-4}$	$10^{-5}$	$10^{-6}$	$10^{-7}$	$10^{-8}$	$10^{-9}$	
	Exemple 110	95	82	37	11	4	9	
35	Exemple 111	96	80		5			
	Exemple 114	95	86	6				
	Exemple 115	90	57		3			

TABLEAU I (suite)

5	Concentration (mole/litre)	Inhibition par rapport à l'activité témoin, %						CI50 nm/l (**)
		$10^{-4}$	$10^{-5}$	$10^{-6}$	$10^{-7}$	$10^{-8}$	$10^{-9}$	
	Exemple 116	100	95	25				
	Exemple 117	100	100		65	5	$82 \pm 1$	
	Exemple 118	98	91	10				
10	Exemple 119	100	98		67	22	$46 \pm 2$	
	Exemple 121	97	92		16			
	Exemple 123	97	81		0			
	Exemple 124	97	86		10			
	Exemple 125	99	91		12			
15	Exemple 127		98		93	28		
	Exemple 129		74		25	5		
	Exemple 130		99		95	17		
	Exemple 132		95		92	16	$42 \pm 13^{(***)}$	
	Exemple 133		98		69	18	$54 \pm 5$	
20	Exemple 136		95		30	11		
	Exemple 137		94		80	13		
	Exemple 151	96	73		16			
	Exemple 152	100	99		54		$86 \pm 4$	
	Exemple 154		94		56	29	$91 \pm 15$	

25 (\*) Nicotinamide Adénine Dinucléotide PHosphate forme réduite

(\*\*) n = moyenne de 3 déterminations

(\*\*\*) n = moyenne de 2 déterminations

30 En thérapeutique humaine, les composés de formule I et éventuellement leurs sels d'addition non toxiques peuvent être administrés, notamment par voie orale, sous forme de gélules ou comprimés renfermant de 50 à 300 mg de principe actif.

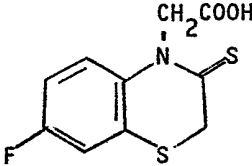
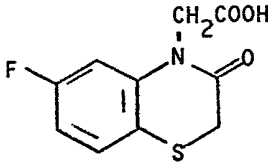
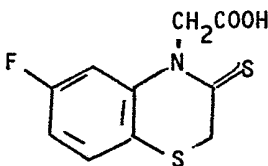
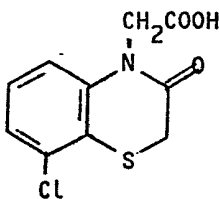
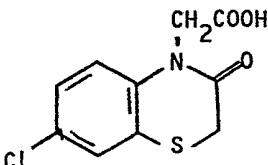
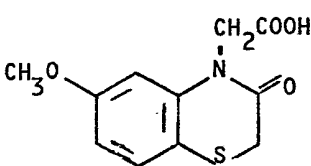
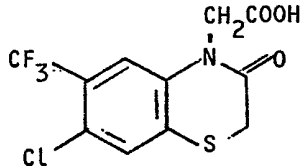
35 Ces différents composés de formule I ou leurs sels d'addition non toxiques présentent une activité inhibitrice de l'aldose réductase. Ils peuvent donc être administrés avec profit pour traiter certaines complications de la maladie diabétique (cataracte et neuropathies périphériques).

Les produits des différents exemples décrits sont peu toxiques dans la mesure où les doses létales 50, déterminées chez le rat par voie orale, sont toutes supérieures à  $300 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ .

TABLEAU II

5	Exemple 110		Code 5155-01
10	Exemple 111		Code 5155-02
15	Exemple 112		Code 5155-06
20	Exemple 113		Code 5155-07
25	Exemple 114		Code 5155-03
30	Exemple 115		Code 5180-01
30	Exemple 116		Code 5180-04

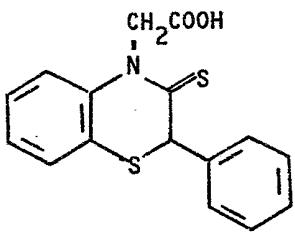
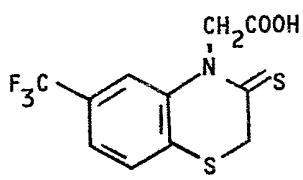
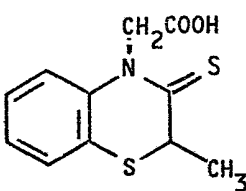
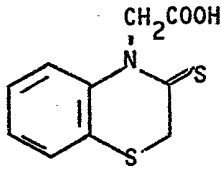
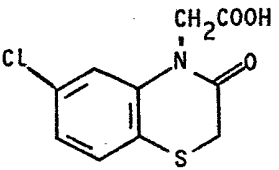
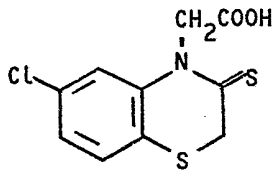
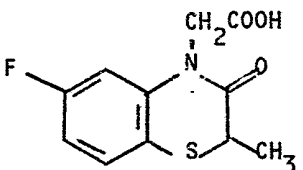
TABLEAU II (suite 1)

Exemple 117		Code 5180-09
5		
Exemple 118		Code 5180-10
10		
Exemple 119		Code 5180-11
15		
Exemple 120		Code 5180-14
20		
Exemple 121		Code 5180-15
25		
Exemple 122		Code 5180-16
30		
Exemple 123		Code 5180-17

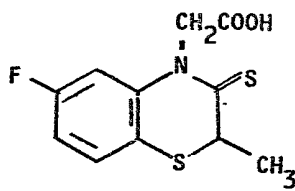
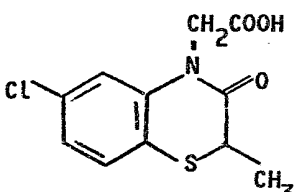
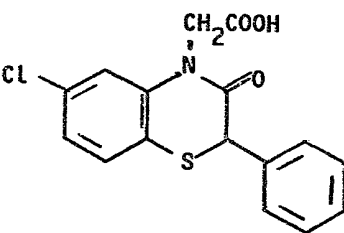
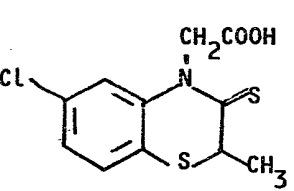
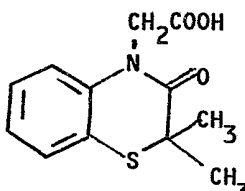
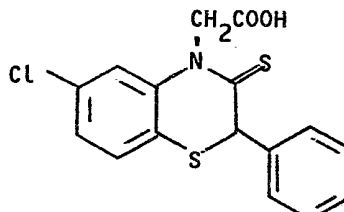
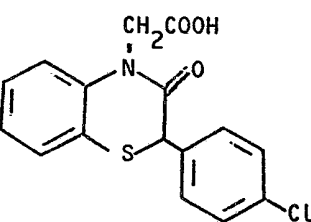
51

- 5 Exemple 124 Code 5180-18
- 10 Exemple 125 Code 5180-19
- 15 Exemple 126 Code 5180-20
- 20 Exemple 127 Code 5180-21
- 25 Exemple 128 Code 5180-22
- Exemple 129 Code 5180-23

52

Exemple 130		Code 5180-24
5 Exemple 131		Code 5180-25
10 Exemple 132		Code 5180-26
15 Exemple 133		Code 5180-27
20 Exemple 134		Code 5180-28
25 Exemple 135		Code 5180-29
30 Exemple 136		Code 5180-30

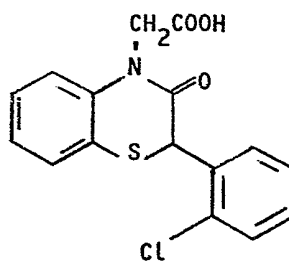
53

5	Exemple 137		Code 5180-31
10	Exemple 138		Code 5180-32
15	Exemple 139		Code 5180-33
20	Exemple 140		Code 5180-34
25	Exemple 141		Code 5180-35
30	Exemple 142		Code 5180-36
	Exemple 143		Code 5180-37

54

Exemple 144

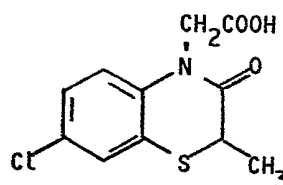
5



Code 5180-38

Exemple 145

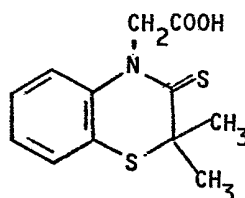
10



Code 5180-39

Exemple 146

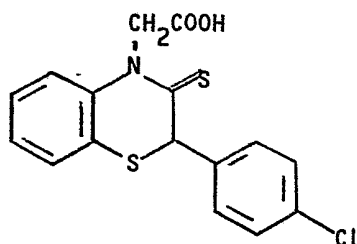
15



Code 5180-40

Exemple 147

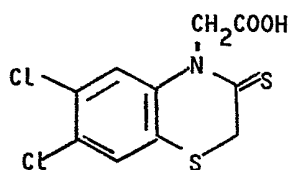
20



Code 5180-41

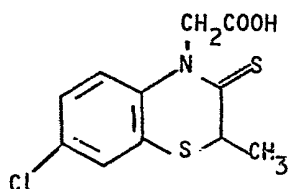
Exemple 149

25



Code 5180-42

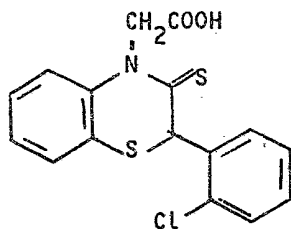
Exemple 150



Code 5180-43

55

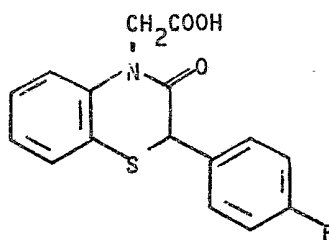
Exemple 148



Code 5180-44

5

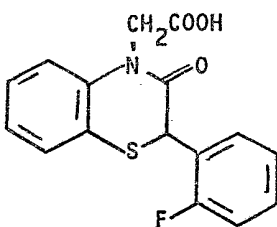
Exemple 157



Code 5180-45

10

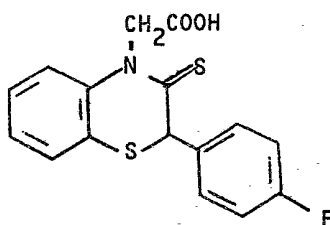
Exemple 158



Code 5180-46

15

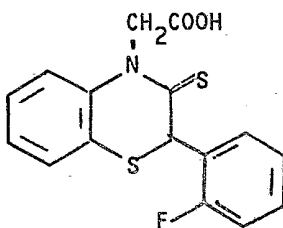
Exemple 159



Code 5180-47

20

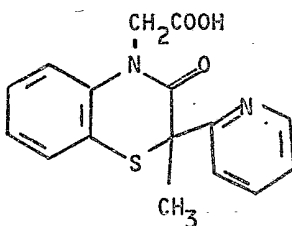
Exemple 160



Code 5180-48

25

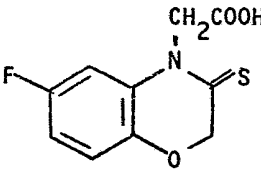
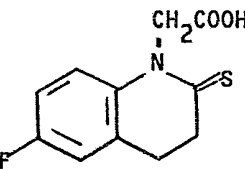
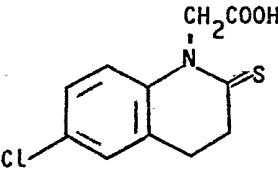
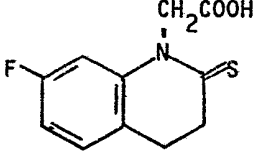
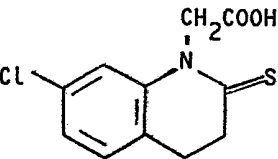
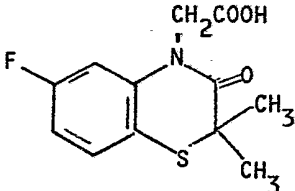
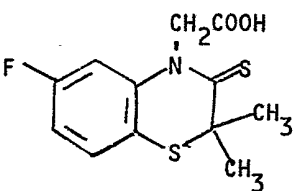
Exemple 151



Code 5177-01

30

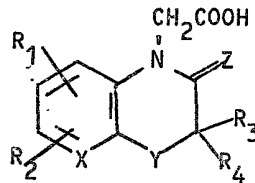
56

Exemple 152		Code 5180-13
5 Exemple 153		Code 5204-04
10 Exemple 154		Code 5204-05
15 Exemple 155		Code 5204-07
20 Exemple 156		Code 5204-08
25 Exemple 166		Code 5180-49
30 Exemple 167		Code 5180-50

## R E V E N D I C A T I O N S

1. Nouveaux composés, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule :

5

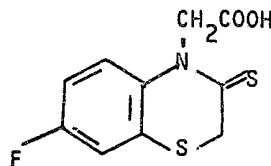


(I)

dans laquelle

- Z représente l'atome de soufre, mais peut représenter également l'oxygène quand Y représente le soufre ou quand  $X = Y = N$  ;
- 10 Y représente l'atome d'oxygène ou l'atome de soufre ou un méthylène ;  
Y peut en outre représenter l'atome d'azote quand X est l'azote ;  
X représente CH ou l'atome d'azote ;
- $R_1$  et  $R_2$  peuvent représenter l'hydrogène, un halogène, un groupement trifluorométhyle, méthoxy, thiométhyle, thiotrifluorométhyle, trifluorométhoxy ;
- 15  $R_3$  et  $R_4$  peuvent représenter l'hydrogène, un alkyle inférieur, un noyau phényle ou pyridyle éventuellement substitué ; par "alkyle inférieur", on entend une chaîne en  $C_1-C_5$  ramifiée ou non ;  
et leurs sels non toxiques d'addition.
- 20 2. Nouveaux composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que Z représente le soufre.
3. Nouveaux composés selon la revendication 1 ou 2, caractérisés en ce que Y représente le soufre.
4. Nouveaux composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisés en ce que  $R_1 = H$  et  $R_2$  représente le fluor.
- 25 5. Nouveaux composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisés en ce que  $R_3 = H$  et  $R_4$  représente un méthyle ou un phényle.
6. Nouveau composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il répond à la formule :

30



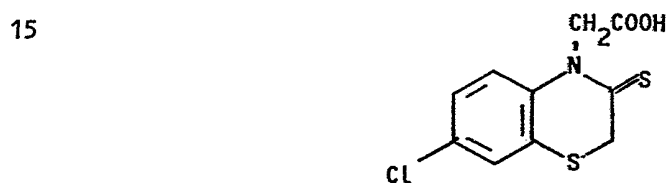
7. Nouveau composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il répond à la formule :



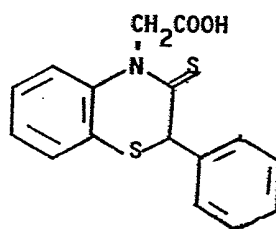
8. Nouveau composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il répond à la formule :



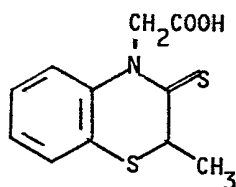
9. Nouveau composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il répond à la formule :



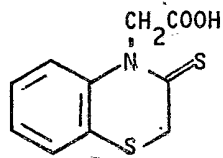
10. Nouveau composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il répond à la formule



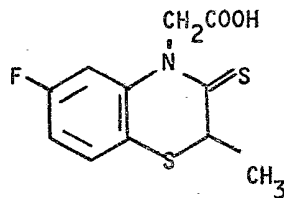
11. Nouveau composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il répond à la formule :



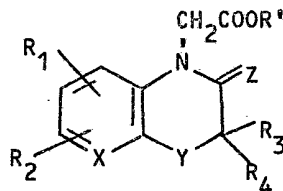
12. Nouveau composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il répond à la formule :



13. Nouveau composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il répond à la formule :



14. Procédé de préparation des nouveaux composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, caractérisé en ce que l'on réalise l'hydrolyse en milieu basique ou acide d'esters de formule :



(II)

20 où  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ , X, Y et Z sont tels que définis dans l'une quelconque des revendications 1 à 13 et  $R'$  représente un radical alkyle inférieur en  $C_1$ - $C_5$  ramifié ou non.

15. Nouveaux médicaments, caractérisés en ce qu'ils contiennent au moins un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 14.