

SYNTHESE ET REACTIVITE
D'ARYL ET ALKYL-2 (4H) PYRIDO[3,2-e] THIAZINE-1,3 ONES-4

Axel COUTURE*, Pierre GRANDCLAUDON et Eric HUGUERRE

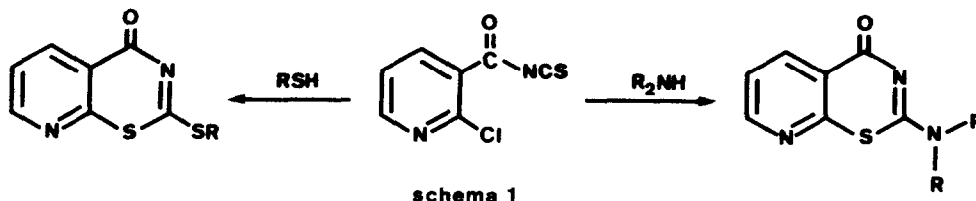
Laboratoire de Chimie Organique Physique, U.A. C.N.R.S. N° 351
Université des Sciences et Techniques de Lille Flandres-Artois
59655 Villeneuve d'Ascq Cedex (France)

(Received in Belgium 20 March 1989)

Résumé - Les aryl et alkyl-2 (4H) pyrido[3,2-e] thiazine-1,3 ones-4, une classe de composés jusqu'à présent inaccessibles peuvent être aisément préparés par traitement de l'anion sodé de chloro-2 nicotinamide avec divers thioesters aromatiques et aliphatiques. Leur réduction par le borohydrure de sodium dans l'éthanol conduit à une nouvelle famille d'analogues azotés de benzothiazinones qui peuvent être ultérieurement diversement fonctionnalisés.

Abstract - 2-Aryl and alkyl pyrido [3,2-e]-1,3-thiazine-4(4H)-ones, a class of previously unknown compounds can be conveniently prepared by treatment of the sodium anion of 2-chloronicotinamide with various aromatic and aliphatic thioesters. Their reduction with sodium borohydride in ethanol gives rise to a new class of aza-analogs of benzothiazinones which can be ultimately variously functionalized.

Bien que les chimistes organiciens disposent de nos jours d'une gamme extrêmement diversifiée de méthodes d'élaboration de polyhétérocycles condensés, un certain nombre de ces systèmes demeurent néanmoins inaccessibles. Cela tient généralement au caractère spécifique des réactifs mis en jeu ou au fait que les conditions nécessaires pour provoquer la fermeture des cycles, par électro ou hétérocyclisation, sont généralement très restrictives. Les alkyl et aryl-2 (4H) pyrido[3,2-e] thiazine-1,3-ones-4 3 appartiennent à cette catégorie de composés. A notre connaissance, en effet, il n'existe qu'une seule stratégie d'élaboration de ce squelette polyhétérocyclique : la méthode décrite exige le traitement du chloro-2 nicotinoylisothiocyanate soit par un thiol¹ soit par une amine primaire ou secondaire², ces réactions donnant respectivement naissance aux alkyl-thio-2 et alkyl ou dialkylamino-2 (4H) pyrido[3,2-e] thiazine-1,3 ones-4 (Schema 1). Dans tous les cas, les rendements de ces hétérocyclisations sont médiocres et surtout la méthode est très restrictive puisqu'elle limite considérablement les possibilités d'introduction de groupements divers,



aromatiques ou aliphatiques, en α des atomes de soufre et d'azote dans le modèle. En outre, l'incorporation de groupements fonctionnels aminés ou sulfures sur le squelette de base en limite notablement la potentialité synthétique.

La mobilité des halogènes dans les halogéno-pyridines, en particulier leur sensibilité aux agents de substitution nucléophile ainsi que la grande nucléophilie des anions sulfurés sont par ailleurs deux propriétés chimiques bien connues et bien exploitées par les chimistes organiciens de synthèse. C'est ainsi que les alkylthio-2 et 4 pyridines sont facilement accessibles par traitement des halogéno-2 et 4 pyridines par les thiolates appropriés^{3,4}. De telles substitutions s'effectuent selon des voies classiques et peuvent être photostimulées⁵. Paradoxalement, ces propriétés n'ont été que très peu mises à profit en série intramoléculaire et interviennent rarement dans les méthodologies d'incorporation d'atome de soufre dans des charpentes polyhétérocycliques azotées. Le travail décrit dans cet article porte sur l'exploitation de ces deux propriétés dans l'élaboration d'un certain nombre d'aryl et alkyl-2 (4H) pyrido [3,2-e] thiazine-1,3 ones-4 et sur l'examen de leur potentialité synthétique.

Synthèse des aryl et alkyl-2 (4H) pyrido [3,2-e] thiazine-1,3 ones-4.

La méthode, générale et efficace, consiste à faire réagir directement l'anion du chloro-2 nicotinamide 1 avec divers thioesters aromatiques et aliphatiques **2a-h** (Schema 2). Les produits de cyclocondensation désirés **3a-h** sont obtenus après hydrolyse avec de bons rendements (Tableau I).

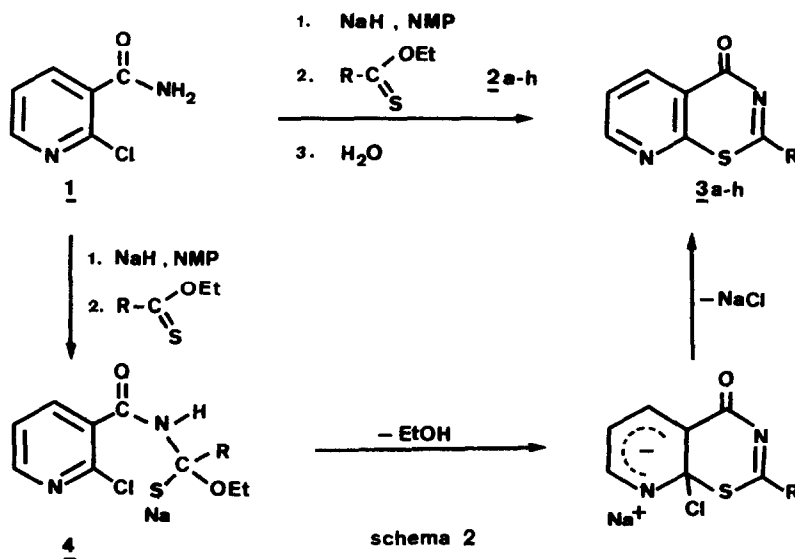
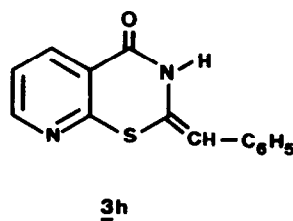
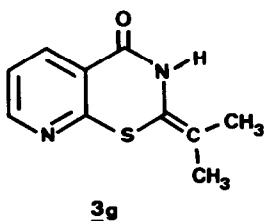


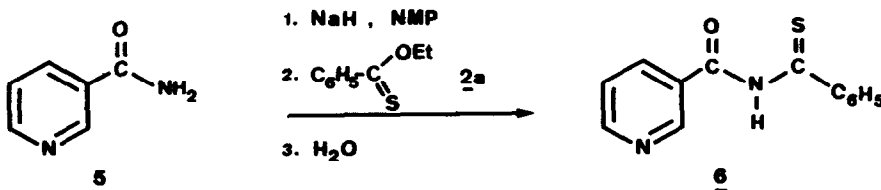
Tableau I : Composés 3a-h préparés.

THIOESTER	(4H)Pyrido[3,2-e]thiazine-1,3 ones-4		
	Composé	Rdt(%)	pf(°C)
2a R = C ₆ H ₅	3a	63	166-167
2b R = CH ₃ -4-C ₆ H ₄	3b	66	207-208
2c R = CH ₃ O-4-C ₆ H ₄	3c	64	223-225
2d R = Cl-4-C ₆ H ₄	3d	65	209-211
2e R = furyl-2	3e	62	204-206
2f R = thienyl-2	3f	63	222-223
2g R = (CH ₃) ₂ CH	3g	67	164-165
2h R = C ₆ H ₅ -CH ₂	3h	69	226-228



L'hydrure de sodium est l'agent de métallation le mieux approprié pour générer l'anion du chloro-2 nicotinamide. D'autre part, si les réactions peuvent être effectuées indifféremment dans le tétrahydrofurane ou le dioxanne, les meilleurs rendements en produits d'hétérocyclisation sont obtenus dans un solvant à plus haut point d'ébullition tel que la N-méthylpyrrolidinone (NMP).

Il est vraisemblable que ces réactions font intervenir l'attaque nucléophile de l'anion de l'amide sur le thiocarbonyle du thioester pour donner transitoirement naissance à des espèces telles que 4 (Schéma 2). Elle est prolongée par une réaction classique d'addition élimination donnant naissance aux produits d'hétérocyclisation anticipés 3a-h. Cette hypothèse est corroborée par le comportement du nicotinamide 5 dont l'anion généré dans les mêmes conditions que pour 1 conduit en présence du thiobenzoate d'éthyle à la formation exclusive du N-acylthioamide 6 sans présence du produit de cyclocondensation 3a (Schéma 3).



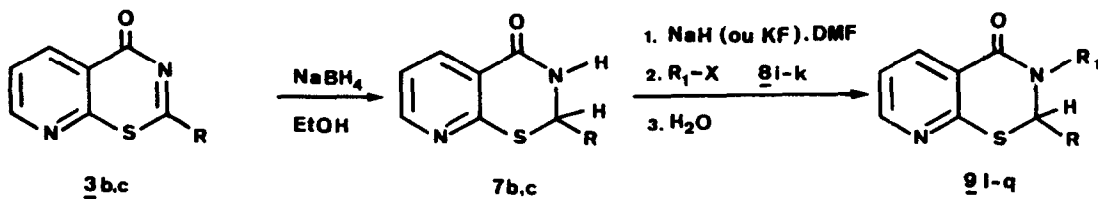
schema 3

Si les réactions décrites dans le schéma 2 sont générales et ne sont pas conditionnées par la nature, aromatique ou aliphatique, des thioesters il faut cependant remarquer que les composés alcoyles **3g-h** sont obtenus exclusivement sous la forme tautomère à double liaison exocyclique. Leur structure a été établie sans ambiguïté par IR (bandes NH à 3160 et CO à 1650 pour **3g** et 1665 cm^{-1} pour **3h**) et RMN (6 hydrogènes allyliques à $\delta = 1.8$ ppm pour **3g** et 1 hydrogène vinylique à $\delta = 6.3$ ppm pour **3h**).

Réactivité des aryl-2 (4H) pyrido [3,2-e] thiazines-1,3 ones-4.

On sait que les dérivés N-substitués de nombreuses arylbenzothiazinones ont suscité ces dernières années un grand intérêt tant du point de vue synthétique que pharmacologique. Le rôle important joué notamment par cette famille d'hétérocycles à six chaînons dans le domaine des anti-inflammatoires⁷, des antihypertenseurs⁸ et antidépresseurs⁹ est tout à fait reconnu. Aucune étude n'a cependant été effectuée sur les dérivés aza N-substitués correspondants en raison vraisemblablement du manque de méthode générale d'accès à ces modèles.

De tels composés sont désormais aisément accessibles à partir des arylpyridothiazinones parentes **3** comme l'illustre le schéma 4 pour les composés **3b,c**. On peut en effet dans un premier



schema 4

temps accéder aux composés dihydro correspondants **7b,c** par simple réduction au borohydrure de sodium, réducteur efficace de liaisons imines¹⁰, dans l'éthanol. Il est alors possible d'envisager l'introduction de groupements appropriés sur le squelette de base, opération effectuée par N-alkylation dans le diméthylformamide (DMF) en présence d'hydrure de sodium (Schéma 4) et qui donne naissance aux composés **9l-q** (Tableau II).

Tableau II : Composés 7b-c et 9l-q préparés.

Composé de départ	Produit de Réduction	Agent d'alkylation R ₁ -Br	Produit alkylé	Rdt (%)	pf (°C)
3b R = CH ₃ -4-C ₆ H ₄	7b (Rdt=81%) (pf=219-221°C)	8i R ₁ =CH ₂ =CH-CH ₂	9l	72	128-129
		8j R ₁ =C ₆ H ₅ -C(=O)-CH ₂	9m	67	98-99
		8k R ₁ =(CH ₃) ₂ N-CH ₂ -CH ₂ (bromhydrate)	9n	53	129-130
3c R=CH ₃ O-4-C ₆ H ₄	7c (Rdt=83%) (pf=165-166°C)	8i R ₁ =CH ₂ =CH-CH ₂	9o	69	huile
		8j R ₁ =C ₆ H ₅ -C(=O)-CH ₂	9p	61	huile
		8k R ₁ =(CH ₃) ₂ N-CH ₂ -CH ₂ (bromhydrate)	9q	55	91-92

La présence du groupe carboxyle dans les modèles provoque la remarquable stabilité de l'anion des aryl-2 dihydro-2,3 (4H) pyrido [3,2-e] thiazine-1,3 ones-4 7b,c par opposition aux cycles à cinq chaînons correspondants, les aryl-2 dihydro-2,3 benzothiazoles. Dans cette dernière série en effet, il a été montré que le traitement par une base (NaH, KF) dans le diméthylformamide conduit à des produits d'ouverture, réactions mises récemment à profit pour provoquer des extensions de cycle par traitement en présence de cétones α halogénées¹¹. Dans les mêmes conditions, la mise en contact de l'anion des composés 7b,c et de bromo-2 acétophénone 8j donne exclusivement naissance aux produits de N-alkylation 9m,p (Schéma 4).

Des composés tels que 9q possèdent par ailleurs les motifs structuraux essentiels d'une variété de benzothiazinones dont les activités antihypertensives et comme antagonistes calciques ont fait l'objet de divers publications¹² et brevets récents¹³.

Les réactions décrites dans cet article représentent donc une méthode simple et efficace de préparation de (4H) pyrido [3,2-e] thiazine-1,3 ones-4 et de leurs homologues dihydro, une gamme de composés jusqu'à présent inaccessibles. Elles prolongent par ailleurs de façon significative

l'intérêt synthétique des thioesters aromatiques et aliphatiques dans l'élaboration de charpentes polyhétérocycliques, intérêt déjà démontré en série à cinq chaînons¹⁴.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres de RMN ont été enregistrés dans CDCl_3 avec le tétraméthylsilane comme référence interne sur appareil Bruker WP 80. Les spectres de masse ont été obtenus à l'aide d'un spectromètre Riber 10-10 et les masses précises déterminées sur l'appareil MAT 311 du Service de Spectrométrie de masse de l'Université de Rennes. Pour la chromatographie préparative sur colonne, la silice (Merck, Kieselgel 60 ; 70-230 mesh) a été utilisée. Les séparations par chromatographie sur couche mince ont été effectuées sur alumine (Merck, Al_2O_3 60 GF₂₅₄, type E). Les points de fusion ont été déterminés à l'aide d'un microscope Reichert-Thermopan et ne sont pas corrigés. Les spectres IR ont été enregistrés sur un appareil Perkin Elmer 157G. Le centre de microanalyse du C.N.R.S. a réalisé les analyses élémentaires des nouveaux composés.

Préparation des produits de départ

Le chloro-2 nicotinamide est un produit commercial. Les thioesters **2a-f** ont été préparés par traitement à l'hydrogène sulfuré des imidates correspondants. Dans un premier temps, les nitriles aromatiques et aliphatiques appropriés (0,15 mol) sont convertis en chlorhydrate d'imidoesters par réaction avec l'éthanol (2 equiv) et l'acide chlorhydrique gazeux (0,19 mol) dans le chloroforme (30 ml) à 0°C. Après 5 jours au réfrigérateur, ces chlorhydrates sont traités par l'ammoniac dans l'éther anhydre (200 ml) à -30°C pour conduire aux imidates (Rdt 75-90%).

Les thioesters sont préparés de la façon suivante : l'imidate approprié (50 mmol) est mis en solution dans du méthanol anhydre (200 ml) en présence de résine échangeuse de cation (Dowex^R 50W-X8, H^+ , 16g, 80 mmol). Le mélange est refroidi à -30°C et on fait passer un courant d' H_2S pendant 15 mn. On laisse ensuite sous agitation pendant 1h à -20°C. Le mélange réactionnel est ensuite filtré, le méthanol éliminé à l'évaporateur rotatif et les thioesters sont distillés sous vide juste avant utilisation.

Synthèse des aryl et alkyl-2 (4H) pyrido [3,2-e] thiazine-1,3 ones-4, 3a-h.

Mode opératoire général.

Une solution de chloro-2 nicotinamide (1g, 7 mmol) dans la N-méthylpyrrolidinone (NMP, 5ml) est ajoutée sous courant d'argon et goutte à goutte à 0°C à une suspension d'hydrure de sodium (170 mg, 7 mmol) dans la NMP (3 ml). Le mélange est maintenu sous agitation à 0°C pendant 15 mn. On ajoute alors en une seule fois une solution des thioesters **2a-h** (7 mmol) dans la NMP (5 ml) et on porte la température à 140°C qu'on maintient pendant 1h. Après refroidissement, le mélange est "jeté" sur de la glace pillée et le produit est alors collecté par filtration. Il est ensuite recristallisé dans un mélange hexane-toluène (**3a-g**) ou le toluène (**3h**).

Phényl-2 (4H) pyrido [3,2-e] thiazine-1,3 one-4 : 3a

^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm) 7,3-7,7 (4H,m,pyridine + arom.) 8,0-8,6 (2H,m,arom) 8,6-8,8 (2H,m, pyridine). ^{13}C RMN (CDCl_3 , δ ppm) 127,6 ; 128,9 ; 133,8 ; 136,1 (CH,C phenyl) 124,7 ; 138,4 ; 153,5 (CH pyridine) 120,1 (C α de CO) 170,1 (C pyridine α de S et N) 156,5 (S CN) 174,78 (CO). IR (KBr, cm^{-1}) 1640 (ν CO) 1560 (ν CN). Spectre de masse : m/e 240 (M^+ ,50%) 137 (pyrSCO^+ , 100%) 109 (pyrS^+ , 36%). Anal. Calc. pour $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{N}_2\text{OS}$: C:65,00 ; H:3,33 ; N:11,67 ; O:6,67 ; S:13,33. Tr. C:64,74 ; H:3,25 ; N:11,58 ; O:6,39 ; S:13,47.

p-Tolyl-2 (4H) pyrido [3,2-e] thiazine-1,3 one-4 : 3b

RMN (CDCl_3 , δ ppm) 2,4 (3H,s, CH_3) 7,2-7,6 (3H,m,pyridine + arom.) 8,1 (2H,d, $J=8,5\text{Hz}$, arom.) 8,6-8,8 (2H,m, pyridine). IR (KBr, cm^{-1}) 1640 (ν CO). Spectre de masse m/e 254 (M^+ ,25%) 137 (100) 109 (58%). Anal. Calc. pour $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{OS}$: C:66,14 ; H:3,94 ; N:11,02 ; O:6,30 ; S:12,60. Tr. C:66,05 ; H:3,92 ; N:11,36 ; O:6,60 ; S:12,35.

p-Méthoxyphényl-2 (4H) pyrido [3,2-e] thiazine-1,3 one-4 : 3c

RMN (CDCl_3 , δ ppm) 3,8 (3H,s, OCH_3) 7,1 (2H,d, $J=9,0\text{Hz}$, arom.) 7,6 (1H,dd, $J=7,8\text{Hz}$, $J=4,8\text{Hz}$, pyridine) 8,4 (2H,d, $J=9,0\text{Hz}$, arom.) 8,6-8,8 (2H,m,pyridine). IR (KBr, cm^{-1}) 1640 (ν CO). Spectre de masse : m/e 270 (M^+ ,33%) 137 (100%) 109 (70%). Anal. Calc. pour $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: C:62,22 ; H:3,70 ; N:10,37 ; O:11,85 ; S:11,85. Tr. C:62,35 ; H:3,58 ; N:10,64 ; O:12,08 ; S:12,02.

p-Chlorophényl-2 (4H) pyrido [3,2-e] thiazine-1,3 one-4 : 3d

RMN (CDCl_3 , δ ppm) 7,3-7,6 (3H,m,pyridine + arom.) 8,1 (2H,d, $J=9,0\text{Hz}$, arom.) 8,6-8,8 (2H,m,pyridine). IR (KBr, cm^{-1}) 1640 (ν CO). Spectre de masse : m/e 276 (M^+ ,7%) 274 (M^+ ,20%) 137 (100%), 109 (40%). Anal. Calc. pour $\text{C}_{13}\text{H}_7\text{N}_2\text{OSCl}$: C:56,93 ; H:2,55 ; N:10,22 ; O:5,84 ; S:11,68 ; Cl:12,77. Tr. C:56,70 ; H:2,64 ; N:9,94 ; O:6,13 ; S:11,87 ; Cl:12,98.

Furyl-2 (4H) pyrido [3,2-e] thiazine-1,3 one-4 : 3e

RMN (CDCl_3 , δ ppm) 6,7 (1H,dd, $J=3,7\text{Hz}$, $J=1,8\text{Hz}$, furanne) 7,5-7,7 (3H,m,pyridine + furanne) 8,6-8,8 (2H,m,pyridine). IR (KBr, cm^{-1}) 1640 (ν CO). Spectre de masse : m/e 230 (M^+ ,44%) 137 (100%) 109 (56%). Anal. Calc. pour $\text{C}_{11}\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: C:57,39 ; H:2,61 ; N:12,17 ; O:13,91 ; S:13,91. Tr. C:57,51 ; H:2,58 ; N:11,91 ; O:14,27 ; S:13,90.

Thiényl-2 (4H) pyrido [3,2-e] thiazine-1,3 one-4 : 3f

^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm) 7,0-7,6 (4H,m,pyridine + thiophène) 8,6-8,8 (2H,m,pyridine). ^{13}C RMN (CDCl_3 , δ ppm) 128,3 ; 131,6 ; 134,9 ; 141,3 (CH, C thiophene) 124,6 ; 138,5 ; 153,6 (CH pyridine) 120,8 (C α de CO) 170,1 (C pyridine α de S et N) 156,2 (S CN) 170 (CO). IR (KBr, cm^{-1}) 1640 (ν CO). Spectre de masse : m/e 246 (M^+ ,43%) 137 (100%) 109 (45%). Anal. Calc. pour $\text{C}_{11}\text{H}_6\text{N}_2\text{OS}_2$: C:53,66 ; H:2,44 ; N:11,38 ; O:6,50 ; S:26,02. Tr. C:53,54 ; H:2,43 ; N:11,23 ; O:6,80 ; S:26,07.

Isopropylidène-2 dihydro-2,3 (4H) pyrido [3,2-e] thiazine-1,3 one-4 : 3g

RMN (DMSO, δ ppm) 1,8 (6H,s,CH₃) 7,0 (1H,dd, J=7,8Hz, J=4,8Hz, pyridine) 8,2 (1H,dd, J=7,8Hz, J=1,9Hz, pyridine) 8,4 (1H,dd, J=4,8Hz, J=1,9Hz, pyridine) 11,0 (1H,s,NH). IR (KBr, cm⁻¹) 3160 (ν NH) 1650 (ν CO). Spectre de masse m/e : 206 (M⁺,100%) 191 (45%). Anal. Calc. pour C₁₀H₁₀N₂OS : C:58,25 ; H:4,85 ; N:13,59 ; O:7,77 ; S:15,53. Tr. C:58,46 ; H:4,67 ; N:13,51 ; O:8,03 ; S:15,28.

Benzylidène-2 dihydro-2,3 (4H) pyrido [3,2-e] thiazine-1,3 one-4 : 3h

RMN (DMSO, δ ppm) 6,3 (1H,s,CH) 7,3-7,5 (6H,m, pyridine + arom.) 8,3 (1H,dd, J=7,8Hz, J=1,9Hz, pyridine) 8,6 (1H,dd, J=4,8Hz, J=1,9Hz, pyridine) 11,1 (1H,s,NH). IR (KBr, cm⁻¹) 3160 (ν NH) 1665 (ν CO). Spectre de masse m/e : 254 (M⁺,100%). Anal. Calc. pour C₁₄H₁₀N₂OS : C:66,14 ; H:3,94 ; N:11,02 ; O:6,30 ; S:12,60. Tr. C:65,93 ; H:3,94 ; N:10,92 ; O:6,56 ; S:12,49.

Synthèse des aryl-2 dihydro-2,3 (4H) pyrido [3,2-e] thiazine-1,3 ones-4 : 7b,c

On porte à reflux sous agitation pendant 30 mn un mélange des composés 3b,c (50 mmol) dans l'éthanol (150 ml) en présence de borohydrure de sodium (190 mg, 50 mmol). L'éthanol est ensuite évaporé sous pression réduite et après addition d'eau, le brut est collecté par filtration, lavé à l'éthanol et à l'éther de pétrole puis recristallisé dans l'éthanol.

p-Tolyl-2 dihydro-2,3 (4H) pyrido [3,2-e] thiazine-1,3 one-4 : 7b

RMN (CDCl₃, δ ppm) 2,3 (3H,s,CH₃) 6,1 (1H,s,CH) 6,5 (1H,s,NH) 7,2 (1H,m,pyridine) 7,3 (2H,d, J=8,1Hz arom.) 7,4 (2H,d, J=8,1Hz, arom.) 8,3 (1H,dd, J=7,9Hz, J=1,8Hz, pyridine) 8,5 (1H,dd, J=4,8Hz, J=1,8Hz, pyridine). IR (KBr, cm⁻¹) 1665 (ν CO). Spectre de masse m/e : 256 (M⁺,100%) 138 (60%) 137 (70%). Anal. Calc. pour C₁₄H₁₂N₂OS : C:65,62 ; H:4,69 ; N:10,94 ; O:6,25 ; S:12,54. Tr. C:65,88 ; H:4,53 ; N:10,75 ; O:6,39 ; S:12,50.

p-Methoxyphényl-2 dihydro-2,3 (4H) pyrido [3,2-e] thiazine-1,3 one-4 : 7c

RMN (CDCl₃, δ ppm) 3,8 (3H,s,OCH₃) 6,1 (1H,s,CH) 6,8 (1H,s,NH) 7,0 (2H,d, J=9,0Hz, arom.) 7,2 (1H,m,pyridine) 7,6 (2H,d, J=9,0Hz, arom.) 8,3 (1H,dd, J=7,9Hz, J=1,8Hz, pyridine) 8,5 (1H,dd, J=4,8Hz, J=1,8Hz, pyridine). IR (KBr, cm⁻¹) 1665 (ν CO). Spectre de masse m/e : 272 (M⁺,33%) 121 (100%). Anal. Calc. pour C₁₄H₁₂N₂O₂S : C:61,76 ; H:4,41 ; N:10,29 ; O:11,76 ; S:11,76. Tr. C:62,03 ; H:4,57 ; N:10,48 ; O:12,01 ; S:11,85.

*Synthèse des produits de N-alkylation 9l-q.**Mode opératoire général.*

Le bromure de diméthylamino-2 éthyle a été obtenu sous forme de bromhydrate par traitement de l'hydroxy-1 diméthylamino-2 éthane par l'acide bromhydrique selon un procédé décrit dans la littérature¹⁵.

A une suspension d'hydrure de sodium (120 mg, 5 mmol pour les alkylations effectuées avec les agents alkylants **8i,j** ou 240 mg, 10 mmol pour celles réalisées avec le bromhydrate **8k**) dans le diméthylformamide (DMF, 8ml) on ajoute goutte à goutte une solution des composés **7b,c** (5 mmol) dans le DMF (3 ml). On laisse sous agitation à 0°C pendant 30 mn. On introduit alors lentement une solution des composés **8i-j** (5 mmol) ou une suspension de **8k** (5 mmol) dans le DMF (8 ml) et on porte la température à 50°C pendant 1h30. Le DMF est ensuite éliminé par distillation sous pression réduite puis on hydrolyse le brut réactionnel qu'on extrait à l'acétate d'éthyle (3x20 ml). Après séchage, les composés **9l,m,p,q** sont purifiés par chromatographie sur colonne de silice avec pour éluant un mélange acétate d'éthyle-éther de pétrole (1/1). Les composés **9n,q** ont été séparés par chromatographie sur couche mince d'alumine en utilisant un mélange éther de pétrole-acétate d'éthyle (1/3) pour éluant.

Allyl-3 p-tolyl-2 dihydro-2,3 (4H) pyrido [3,2-e] thiazine-1,3 one-4 : 9l

RMN (CDCl₃, δ ppm) 2,2 (3H,s,CH₃) 3,1-3,6 (2H,m,CH₂) 4,9-5,3 (2H,m,CH₂=) 5,7 (1H,s,S-CH) 5,6-6,0 (1H,m,CH=) 7,0 (5H,m, pyridine + arom.) 8,2-8,4 (2H,m,pyridine). Spectre de masse m/e : 296 (M⁺,30%) 158 (100%). Anal. Calc. pour C₁₇H₁₆N₂OS : C:68,92 ; H:5,40 ; N:9,46 ; O:5,40 ; S:10,81. Tr. C:68,96 ; H:5,59 ; N:9,28 ; O:5,66 ; S:10,71.

Phénacyl-3 p-tolyl-2 dihydro-2,3 (4H) pyrido [3,2-e] thiazine-1,3 one-4 : 9m

RMN (CDCl₃, δ ppm) 2,2 (3H,s,CH₃) 4,1 et 5,6 (2H,dd, J=17,2Hz, CH₂-CO-) 6,2 (1H,s,S-CH) 7,1-7,4 (8H,m, pyridine + arom.) 7,7 (2H,m, arom. peri) 8,2-8,5 (2H,m, pyridine). Spectre de masse m/e : 255 (8%) 105 (100%). Anal. Calc. pour C₂₂H₁₈N₂O₂S : C:70,59 ; H:4,81 ; N:7,49 ; O:8,56 ; S:8,56. Tr. C:70,33 ; H:5,10 ; N:7,30 ; O:8,43 ; S:8,31.

(N,N-diméthylaminoéthyl-2)-3 p-tolyl-2 dihydro-2,3 (4H) pyrido [3,2-e] thiazine-1,3 one-4 : 9n

RMN (CDCl₃, δ ppm) 2,2 (9H,s,CH₃) 2,5-2,8 (2H,m,CH₂) 2,9-3,4 (1H,m,CH₂) 4,1-4,6 (1H,m,CH₂) 6,0 (1H,s,S-CH) 7,1 (5H,m, pyridine + arom.) 8,2-8,3 (2H,m, pyridine). Spectre de masse m/e : 327 (M⁺,2%) 58 (100%). Anal. Calc. pour C₁₈H₂₁N₃OS : C:66,05 ; H:6,42 ; N:12,84 ; O:4,89 ; S:9,78. Tr. C:66,10 ; H:6,48 ; N:12,65 ; O:5,01 ; S:9,72.

Allyl-3 p-méthoxyphényl-2 dihydro-2,3 (4H) pyrido [3,2-e] thiazine-1,3 one-4 : 9o

RMN (CDCl₃, δppm) 3,4-4,2 (2H,m,CH₂) 3,8 (3H,s,OCH₃) 4,9-5,3 (2H,m,CH₂=) 5,6-6,0 (1H,m,-CH=) 5,7 (1H,s,S-CH) 6,9 (2H,d, J=9,0Hz, arom.) 7,2-7,4 (3H,m, pyridine + arom.) 8,3-8,4 (2H,m, pyridine). Spectre de masse m/e : 312 (M⁺,31%) 284 (44%) 174 (100%). Détermination de masse précise. Calc. pour C₁₇H₁₆N₂O₂S : 312,0932. Tr. : 312,0944.

Phénacyl-3 p-méthoxyphényl-2 dihydro-2,3 (4H) pyrido [3,2-e] thiazine-1,3 one-4 : 9p

RMN (CDCl₃, δ ppm) 3,8 (3H,s,OCH₃) 4,2 et 5,6 (2H,dd, J=17,3Hz, CH₂-CO) 6,3 (1H,s,S-CH)

6,9 (2H,d, J=9,0Hz, arom.) 7,2-7,5 (6H,m, pyridine + arom.) 7,8 (2H,m,arom. peri) 8,2-8,5 (2H,m,pyridine). Spectre de masse m/e : 271 (100%), 148 (38%), 121 (50%), 105 (38%). Détermination de masse précise. Calc. pour l'ion fragment (M-CH₂COC₆H₅)⁺, C₁₄H₁₁N₂O₂S : 271,0541. Tr. : 271,0546.

(N,N-diméthylaminoéthyl-2)-3 p-tolyl-2 dihydro-2,3 (4H) pyrido [3,2-e] thiazine-1,3 one-4 : 9q

RMN (CDCl₃, δ ppm) 2,2 (6H,s,CH₃) 2,5-2,8 (2H,m,CH₂) 3,0-3,3 (1H,m,CH₂) 3,8 (3H,s,OCH₃) 4,1-4,6 (1H,m,CH₂) 6,0 (1H,s,S-CH) 6,8 (2H,d, J=9,0Hz, arom.) 7,1-7,3 (3H,m,pyridine + arom.) 8,3-8,5 (2H,m,pyridine). Spectre de masse m/e : 343 (M⁺,15%) 86 (70%). Détermination de masse précise. Calc. pour C₁₈H₂₁N₃O₂S : 343,1354. Tr. : 343,1353.

Remerciements - Les auteurs remercient le C.N.R.S. et la Région Nord-Pas de Calais pour l'attribution d'une B.D.I. (EH).

REFERENCES & NOTES

- 1 - D. Koscik et P. Kristian, Chem. Zvesti, 38,111 (1984)
- 2 - D. Koscik, P. Kristian, J. Gonda et E. Dandarova, Collect. Czech. Chem. Commun., 48, 3315 (1983)
- 3 - L. Bauer et L.A. Gardella, J. Org. Chem., 28, 1320 (1963)
- 4 - L.G.S. Brooker, G.H. Keyes, J. Am. Chem. Soc., 73, 5326 (1951)
- 5 - R.A. Rossi et S.M. Palacios, J. Org. Chem., 46, 5300 (1981)
- 6 - P. Reynaud, R.C. Moreau et J.P. Samana, Bull. Soc. Chim. France, 3628 (1965)
- 7 - J. Krapcho et C.F. Turk, J. Med. Chem., 16, 776 (1973)
- 8 - R.N. Prasad, J. Med. Chem., 12, 290 (1969)
- 9 - E. Sianesi, R. Redaelli, M. Magistretti et E. Massarini, J. Med. Chem., 16, 1133 (1973)
- 10 - M. Sainsbury dans "Comprehensive Heterocyclic Chemistry", A.R. Katritzky et C.W. Rees ed., Vol.3, p1007 (1984)
- 11 - S.J. Mashraqui et R.M. Kellog, Tetrahedron Letters, 26, 1457 (1985)
- 12 - J. Qar, J. Barhanin, G. Romey, R. Henning, U. Lerch, R. Oekonopoulos, H. Urbach et M. Landuski, Molecular Pharmacology, 33, 363 (1988)
- 13 - J.I. Iwao, T. Iso, M. Oya, Santen Pharmaceutical Co, Eur. Pat. Appl. EP 0 116 368 (1984) ; Chem. Abstr., 102, 24637p (1985) ; J.I. Iwao, T. Iso, M. Oya, Santen Pharmaceutical Co, Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 60 166 674 (1985) ; Chem. Abstr., 104, 109666p (1986).
- 14 - A. Couture et P. Grandclaoudon, Synthesis, 533 (1985) ; A. Couture et P. Grandclaoudon, ANVAR, Brevet Français 2 581 067 (1985) ; Chem. Abstr., 107, 39798u (1987) ; A. Couture, P. Grandclaoudon et E. Huguerre, Synthesis, 363 (1987)
- 15 - F. Cortese dans "Organic Synthesis", A.H. Blatt ed., Vol. 2, 91 (1961)