

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

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

2 636 329

(21) N° d'enregistrement national :

88 11870

(51) Int Cl⁵ : C 07 D 417/12; A 61 K 31/44 (C 07 D 417/12,
277:46, 213:82)(A 61 K 31/44, 31:425).

(12)

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

A2

(22) Date de dépôt : 12 septembre 1988.

(30) Priorité :

(71) Demandeur(s) : ROUSSEL-UCLAF, Société anonyme à
directoire et conseil de surveillance. — FR.

(72) Inventeur(s) : François Clémence ; Françoise Delevallée ;
Odile Le Martret.

(43) Date de la mise à disposition du public de la
demande : BOPI « Brevets » n° 11 du 16 mars 1990.

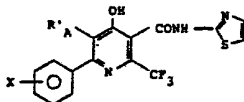
(60) Références à d'autres documents nationaux appa-
rentés : 1^{re} addition au brevet 87 03465 pris le 13 mars
1987.

(73) Titulaire(s) :

(74) Mandataire(s) : André Bourguin, Roussel-Uclaf.

(54) Nouveaux dérivés de la pyridine, leur procédé de préparation, leur application à titre de médicaments et les compositions les renfermant.

(57) La présente demande de premier certificat d'addition
concerne notamment les produits répondant à la formule gé-
nérale I du brevet principal ou apparentés à cette formule et
répondant à la formule I_A :



R'A : alkyle C₁₋₁₂

X : H ou Cl

leur application à titre de médicaments et les compositions
pharmaceutiques les renfermant.

FR 2 636 329 - A2

D

Dans sa demande de brevet principal déposée le 13.03.87 sous le n° 87-03465, la demanderesse a décrit de nouveaux dérivés de la pyridine répondant à la formule (I) :



10 dans laquelle R représente un radical hétérocyclique renfermant 5 ou 6 chaînons, éventuellement substitué par un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone ou R représente un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis dans le groupe formé par le radical hydroxy, les radicaux alcoyles ou alcoxy renfermant de 1 à 5

15 atomes de carbone, le radical trifluorométhyle, le radical nitro et les atomes d'halogène, R₁ et R₂, identiques ou différents, représentent un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical hétérocyclique renfermant 5 ou 6 chaînons éventuellement substitué par un radical alcoyle

20 renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, ou un radical phényle ou naphthyle éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis dans le groupe formé par le radical hydroxy, les radicaux alcoyles ou alcoxy renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, le radical trifluorométhyle, le radical nitro et les

25 atomes d'halogène, R₃ représente un atome d'hydrogène, un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical du type -(CF₂)_nCF₃, n représentant un nombre entier entre 0 et 4, ainsi que les sels d'addition des produits de formule (I) avec les acides et les bases.

30 La demanderesse a également décrit un procédé de préparation des composés de formule (I) caractérisé en ce que :

- soit l'on soumet un composé de formule (III) :

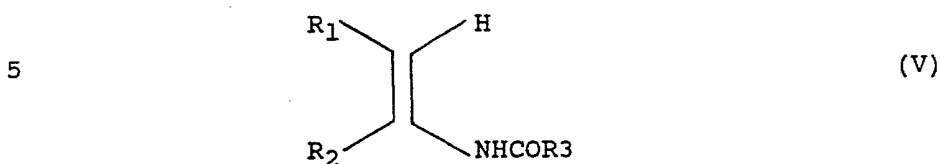


35

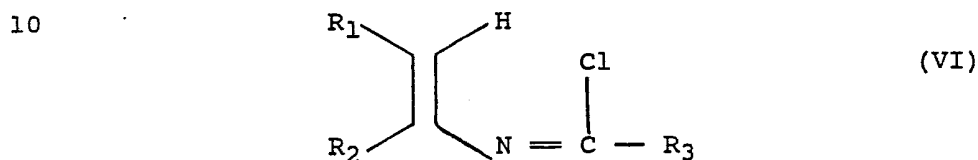
dans laquelle R₁ et R₂ ont les significations indiquées ci-dessus à l'action d'un acide ou d'un dérivé fonctionnel de cet acide de formule (IV) :



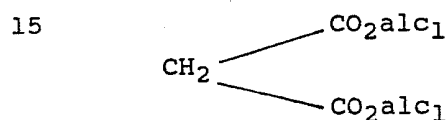
dans laquelle R_3 a la signification indiquée ci-dessus, pour obtenir un composé de formule (V) :



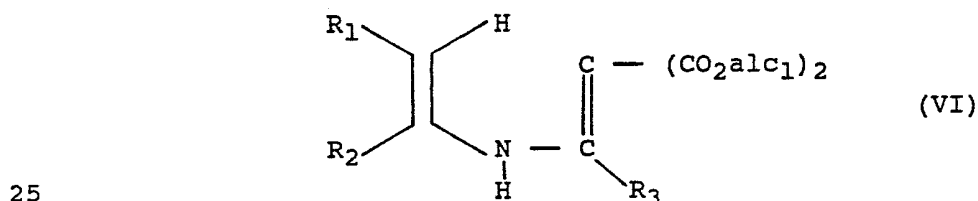
que l'on soumet à un agent de chloruration, pour obtenir un composé de formule (VI) :



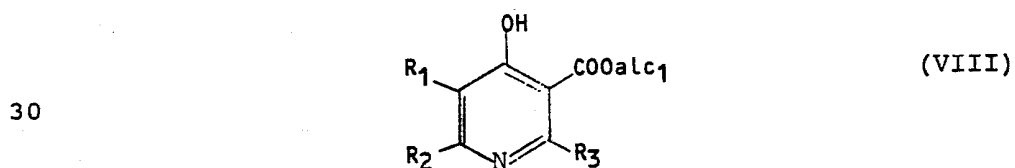
que l'on fait réagir avec un malonate d'alcoyle de formule :



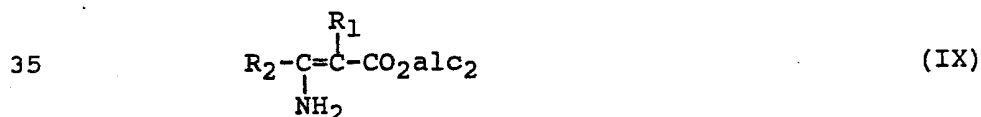
dans laquelle alc_1 représente un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, en présence d'une base forte, pour obtenir un composé de formule (VII) :



que l'on cyclise pour obtenir un composé de formule (VIII) :



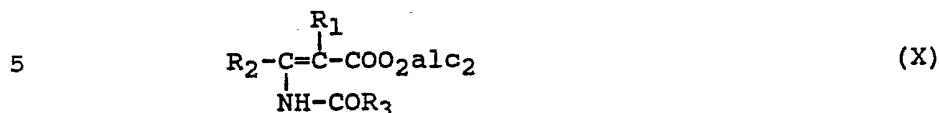
- soit l'on soumet un composé de formule (IX)



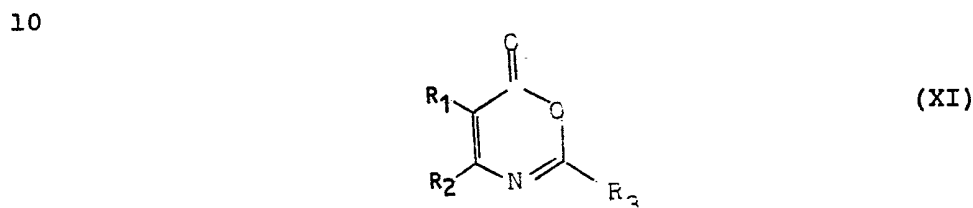
dans laquelle R_1 et R_2 ont les significations précédentes et alc_2 représente un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone à l'action d'un acide ou d'un dérivé fonctionnel de

40

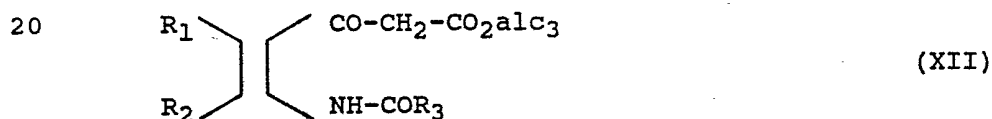
cet acide de formule (IV) $R_3\text{-COOH}$ dans laquelle R_3 a la signification précédente, pour obtenir un composé de formule (X) :



que l'on hydrolyse en acide correspondant et que l'on cyclise cet acide en composé de formule (XI) :



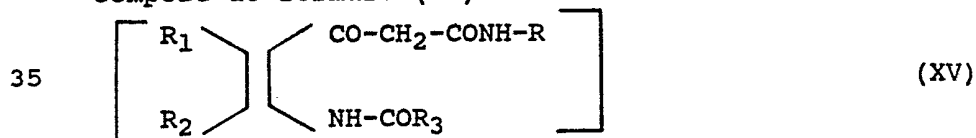
que l'on soumet ou bien à l'action d'un anion d'un acétate d'alcoyle $CH_3CO_2alc_3$, alc_3 étant un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone pour obtenir un composé de formule (XII) :



25 que l'on cyclise en un composé de formule (VIII) et que l'on soumet tous les composés de formule (VIII) à l'action d'une amine de formule NH_2R , R ayant la signification indiquée ci-dessus, pour obtenir un composé de formule (I) ou bien l'on soumet le composé de formule (XI) à l'action d'un composé de formule (XIV) :



dans laquelle R a la signification précédente pour obtenir un composé de formule (XV) :

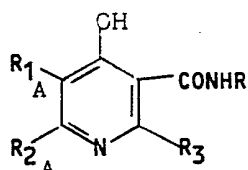


40 que l'on cyclise en un composé de formule (I), composé de formule (I) que l'on soumet, le cas échéant, à l'action d'un acide minéral ou organique pour en former un sel.

Dans le brevet principal, la demanderesse a également décrit l'application des produits de formule (I) comme médicaments et les compositions pharmaceutiques les renfermant.

La présente demande de premier certificat d'addition a pour premier objet de décrire les produits apparentés à la formule (I) du brevet principal et répondant à la formule générale (I_A) :

10

(I_A)

15 dans laquelle R représente un radical hétérocyclique renfermant 5 ou 6 chaînons, éventuellement substitué par un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone ou R représente un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis dans le groupe formé par le radical
 20 hydroxy, les radicaux alcoyles ou alcoxy renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, le radical trifluorométhyle, le radical nitro et les atomes d'halogène, R_{1A} et R_{2A} identiques ou différents, représentent un radical alcoyle renfermant de 1 à 18 atomes de carbone ou un radical hétérocyclique renfermant 5
 25 ou 6 chaînons éventuellement substitué par un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, ou un radical phényle ou naphthyle éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux alcoyles ou alcoxy renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, le radical trifluorométhyle, le radical nitro et les
 30 atomes d'halogène, étant entendu que l'un au moins des radicaux R₁ ou R₂ représente un radical alcoyle ayant de 6 à 18 atomes de carbone, R₃ représente un atome d'hydrogène, un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical du type -(CF₂)_nCF₃, n représentant un nombre entier
 35 entre 0 et 4, ainsi que les sels d'addition des produits de formule (I) avec les acides et les bases.

Lorsque R₃ représente un radical alcoyle, il s'agit de préférence d'un radical méthyle ou éthyle, mais il peut aussi représenter un radical n-propyle, isopropyle, n-butyle, isobu-
 40 tyle, tert-butyle ou n-pentyle.

Lorsque R_{1A} ou R_{2A} représentent un radical alkyle ils peuvent également représenter les radicaux alkyles indiqués ci-dessus, étant entendu toutefois que l'un au moins des radicaux R_{1A} ou R_{2A} représente un radical alkyle ayant de 6 à 18 atomes de carbone, ces radicaux étant les radicaux hexyle, heptyle, octyle, nonyle, décyle, indécyle, dodécyle, tridé-
cyle, tétradécyle, pentadécyle, hexadécyle, heptadécyle, octadécyle, linéaires ou ramifiés.

Lorsque R représente un radical hétérocyclique renfermant 5 ou 6 chaînons, il s'agit de préférence des radicaux thiazolyle, 4,5-dihydro thiazolyle, pyridinyle, oxazolyle, isoxazolyle, imidazolyle, pyrimidyle et tétrazolyle.

Lorsque ces radicaux hétérocycliques sont substitués par un radical alcoyle, il s'agit de préférence des radicaux méthyle ou éthyle.

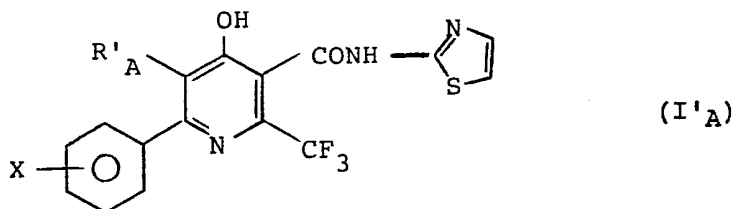
Lorsque R représente un radical phényle substitué et lorsque R_1 et R_2 représentent un radical phényle ou naphthyle substitué, il s'agit de préférence d'un substituant choisi parmi le groupe constitué par les radicaux méthyle, éthyle, méthoxy, éthoxy, trifluorométhyle, un atome d'halogène qui est un atome de chlore, de fluor, de brome, d'iode et de préférence d'un atome de chlore.

Lorsque R_3 représente un radical $-(CF_2)_nCF_3$, n est de préférence égal à 0, 1 ou à 2.

Lorsque R_1 et R_2 représentent un radical hétérocyclique, il s'agit de préférence d'un radical pyridinyle ou thiényl. Lorsque ce radical est substitué par un radical alcoyle, il s'agit de préférence des radicaux méthyle ou éthyle.

Les sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques peuvent être, par exemple, les sels formés avec les acides chlorhydrique, bromhydrique, nitrique, sulfurique, phosphorique, acétique, propionique, formique, benzoïque, maléïque, fumarique, succinique, tartrique, citrique, oxalique, glyoxylique, aspartique, alcanesulfoniques tels que l'acide méthane sulfonique et arylsulfoniques, tels que l'acide benzène sulfonique.

La présente demande de premier certificat d'addition a également pour objet les produits répondant à la formule générale (I) du brevet principal ou apparentés à cette formule (I) et répondant à la formule générale (I'A) :



10 dans laquelle R'A représente un radical alkyle ayant de 1 à 12 et préférentiellement de 1 à 6 atomes de carbone et X représente un atome d'hydrogène ou un atome de chlore.

15 Les radicaux alkyles que représente le radical R'A peuvent être choisis parmi les radicaux cités ci-dessus. On préfère les radicaux méthyle, éthyle, isopropyle, n-propyle ou n-hexyle.

X représente de préférence un atome d'hydrogène ou un radical 4-chloro.

20 Parmi les produits objets de la présente demande de premier certificat d'addition, on préfère les produits décrits ci-après dans les exemples, à savoir :

- 6-(4-chlorophényl) 4-hydroxy 5-méthyl N-(2-thiazolyl) 2-(trifluorométhyl) 3-pyridinecarboxamide.
- 5-éthyl 4-hydroxy 6-phényl N-(2-thiazolyl) 2-(trifluorométhyl) 3-pyridinecarboxamide.
- 25 - 4-hydroxy 6-phényl 5-propyl N-(2-thiazolyl) 2-(trifluorométhyl) 3-pyridinecarboxamide.
- 5-hexyl 4-hydroxy 6-phényl N-(2-thiazolyl) 2-(trifluorométhyl) 3-pyridinecarboxamide.
- 4-hydroxy 5-isopropyl 6-phényl N-(2-thiazolyl) 2-(trifluorométhyl) 3-pyridinecarboxamide.
- 30

Plus particulièrement on préfère le produit suivant :

- 5-éthyl 4-hydroxy 6-phényl N-(2-thiazolyl) 2-(trifluorométhyl) 3-pyridinecarboxamide.

35 Les produits de formule (I'A) peuvent être préparés selon le procédé décrit dans la demande de brevet principal et rappelé ci-dessus, avec les produits de départ adaptés. C'est ainsi que l'on peut mettre le procédé en oeuvre :
soit au départ des produits de formule (III'A) :



dans laquelle R_{1A} et R_{2A} ont la signification précédente.
soit au départ de produits de formule (IX_A) :



5

dans laquelle R_{1A} et R_{2A} ont la signification précédente.

Dans un mode de réalisation préférée du procédé de préparation des produits de formule (I_A) :

- 10 - l'acide de formule (IV) est sous forme de chlorure d'acide ou d'anhydride.
- la réaction entre l'amine de formule (III_A) et l'acide de formule (IV) a lieu en présence d'une base telle que la triéthylamine.
- 15 - l'agent de chloruration utilisé pour obtenir le composé de formule (VI) à partir du composé de formule (V) est le pentachlorure de phosphore ou le mélange triphényl phosphine-tétrachlorure de carbone.
- le malonate d'alcoyle utilisé est le malonate d'éthyle, et
- 20 la réaction avec le composé de formule (VI) est effectuée en présence d'hydrure de sodium.
- la cyclisation du composé de formule (VII) est réalisée par chauffage, par exemple à une température comprise entre 150°C et 250°C.
- 25 - l'hydrolyse du composé de formule (X) s'effectue par action de l'acide chlorhydrique ou de la soude.
- la cyclisation de l'acide correspondant au composé de formule (X) en composé de formule (XI) s'effectue en présence d'anhydride acétique ou d'anhydride trifluoroacétique.
- 30 - le composé de formule (XII) est obtenu par action du zinc du bromoacétate d'éthyle sur le composé de formule (XI) en présence de méthylal.
- la condensation entre le composé de formule (VIII) et l'amine de formule NH_2R s'effectue en présence d'une base
- 35 telle que l'hydrure de sodium ou d'un trialkylaluminium qui est de préférence un triméthyl ou un triisobutylaluminium.
- la réaction entre le composé de formule (XI) et le composé de formule (XIV) a lieu en présence d'un organolithien ou d'un amidure de lithium, par exemple en présence de n-butyllithium
- 40 ou de diisopropylamidure de lithium. Cette réaction s'effectue

de préférence à une basse température de l'ordre de -70°C .

- la cyclisation du composé de formule (XV) en composé de formule (I) s'effectue en présence d'un agent alcalin, tel qu'un hydrure, par exemple d'hydrure de sodium, ou d'un carbonate alcalin comme le carbonate de sodium ou de potassium.

On peut aussi utiliser le tert-butylate de potassium ou une amine comme la 4-diméthylaminopyridine, la pipéridine ou la triéthylamine.

Les produits de formule (I'_A) dans lesquels R'_A représente un alkyle ayant de 1 à 5 atomes de carbone et qui rentrent tous dans la formule générale (I) du brevet principal, peuvent être préparés bien entendu par le procédé de cette demande principale, rappelé ci-dessus, les produits de formule (I'_A) dans lesquels R'_A représente un alkyle ayant de 6 à 12 atomes de carbone, produits qui rentrent dans la formule (I_A) peuvent être préparés par le même procédé ainsi qu'il est rappelé ci-dessus au départ des produits (III_A) ou (IX_A).

Comme les produits de la demande de brevet principal, les produits de la présente demande de premier certificat d'addition ainsi que leurs sels d'addition avec les acides, présentent d'intéressantes propriétés pharmacologiques. Ce sont des composés doués de propriétés anti-inflammatoires et anti-rhumatismales.

Ils ont été trouvés actifs dans des modèles d'inflammation chronique et dans certains modèles de maladies auto-immunes. Ces produits présentent une composante analgésique périphérique.

Ces propriétés justifient l'application des composés de formule (I_A) en thérapeutique et l'invention a également pour objet, à titre de médicaments, les produits de formule (I_A) sous leurs formes racémiques ou optiquement actives, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.

L'invention a également pour objet, à titre de médicaments, les produits de formule (I'_A) sous leurs formes racémiques ou optiquement actives, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.

L'invention a plus particulièrement pour objet, à titre de médicaments les produits dont les noms suivent :

- 6-(4-chlorophényl) 4-hydroxy 5-méthyl N-(2-thiazolyl) 2-(trifluorométhyl) 3-pyridinecarboxamide.
- 5-éthyl 4-hydroxy 6-phényl N-(2-thiazolyl) 2-(trifluorométhyl) 3-pyridinecarboxamide.
- 5 - 4-hydroxy 6-phényl 5-propyl N-(2-thiazolyl) 2-(trifluorométhyl) 3-pyridinecarboxamide.
- 5-hexyl 4-hydroxy 6-phényl N-(2-thiazolyl) 2-(trifluorométhyl) 3-pyridinecarboxamide.
- 4-hydroxy 5-isopropyl 6-phényl N-(2-thiazolyl) 2-(trifluorométhyl) 3-pyridinecarboxamide.
- 10 et tout particulièrement le :
 - 5-éthyl 4-hydroxy 6-phényl N-(2-thiazolyl) 2-(trifluorométhyl) 3-pyridinecarboxamide,
- et leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement
- 15 acceptables.

Les médicaments, objet de la présente invention, peuvent être préconisés dans le traitement des maladies inflammatoires dégénératives telles que l'ostéoarthrose, les collagénoses diverses (tendinites, etc...), des maladies rhumatismales

20 (polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante) ainsi que dans le traitement d'autres maladies de nature auto-immune telles que le lupus érythémateux disséminé, les glomérulonéphrites, la sclérose en plaques ainsi que dans le traitement du psoriasis.

25 Les médicaments, objet de l'invention, peuvent également être utilisés dans le traitement des algies musculaires, articulaires ou nerveuses, les douleurs dentaires, les migraines, le zona.

L'invention s'étend aux compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif, les médicaments définis ci-

30 dessus.

Ces compositions pharmaceutiques peuvent être administrées par voie buccale, rectale, par voie parentérale ou par voie locale en application topique sur la peau et les muqueuses.

35 Ces compositions peuvent être solides ou liquides et se présenter sous les formes pharmaceutiques couramment utilisées en médecine humaine comme, par exemple, les comprimés simples ou dragéifiés, les gélules, les granulés, les suppositoires, les préparations injectables, les pommades, les crèmes, les

40 gels et les préparations en aérosols ; elles sont préparées

selon les méthodes usuelles. Le principe actif peut y être incorporé à des excipients habituellement employés dans ces compositions pharmaceutiques, tels que le talc, la gomme arabe, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le
 5 beurre de cacao, les véhicules aqueux ou non, les corps gras d'origine animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les conservateurs.

La posologie varie notamment en fonction de la voie
 10 d'administration, de l'affection traitée et du sujet en cause.

Par exemple, chez l'adulte, elle peut varier entre 20 mg et 2 g de principe actif par jour, par voie orale.

Les produits de départ de formule (III_A) sont préparés par action de l'ammoniac en présence d'un sel de titane, comme par
 15 exemple le tétrachlorure de titane sur les composés de formule (II_A) :



20 (Tétrahedron Letters 1971 (51) p. 4 897).

Les produits de départ de formule (X_A) correspondant aux produits de formule (X) dans laquelle R₁ représente R_{1A} et R₂ représente R_{2A} du procédé de l'invention, sont préparés comme indiqué dans le brevet européen n° 102 318.

25 Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

EXEMPLE 1 : 6-(4-chlorophényl) 4-hydroxy 5-méthyl N-(2-thiazolyl) 2-(trifluorométhyl) 3-pyridinecarboxamide.

30 Stade A : Acide 3-(4-chlorophényl) 2-méthyl 3-[(trifluorométhyl) amino] 2-propénoïque.

A un mélange agité sous atmosphère d'argon de : 21,57 g de zinc électrolytique et 500 cm³ de tétrahydrofur, on ajoute, au reflux, 2 cm³ de 2-bromopropionate d'éthyle et un cristal d'iode. Lorsque le zinc s'amorce, on ajoute 34,4 g
 35 de 4-chlorobenzonitrile puis en maintenant le reflux : 36,96 cm³ de 2-bromopropionate d'éthyle. On maintient le reflux pendant encore 30 minutes puis on refroidit et verse sur une solution de 100 g de chlorure d'ammonium dans 1 litre d'eau. On extrait à l'éther et concentre sous pression réduite,
 40 te, on obtient 76 g de l'ène amine intermédiaire à laquelle on

ajoute 150 cm³ de pyridine puis à 20°C - 22°C, lentement, 52,5 cm³ d'anhydride trifluoroacétique. On agite 1 heure à température ambiante puis verse sur un mélange de 1 litre d'eau et glace et 150 cm³ d'acide chlorhydrique concentré. On extrait à l'éther et évapore à sec sous pression réduite. Le résidu (100 g) est repris dans 300 cm³ d'éther, on extrait avec 200 cm³ de soude N et on modifie la phase alcaline avec de l'acide chlorhydrique concentré à sec sous pression réduite. On cristallise l'huile obtenue (40 g) dans 100 cm³ d'hexane et on obtient 8,4 g de produit recherché F = 165°C.

Stade B : 4-(4-chlorophényl) 5-méthyl 2-(trifluorométhyl) 6H-1,3-oxazine.

On maintient pendant 1 heure au reflux un mélange de 12,7 g d'acide 3-(4-chlorophényl) 2-méthyl 3-[(trifluoroacétyl) amino] 2-propénoïque, préparé comme au stade A et 30 cm³ d'anhydride acétique. On évapore à sec sous pression réduite, on reprend le résidu à l'eau glacée, empâte et essore. On dissout le résidu à l'éther, sèche, filtre et concentre sous pression réduite. On obtient 11,53 g du produit recherché F = 98-100°C.

Analyse pour : C₁₂H₇NO₂F₃Cl :

	C %	H %	N %	Cl %	F %
% calculés	49,76	2,44	4,84	12,24	19,68
% trouvés	50,1	2,4	4,7	12,0	19,6

Stade C : 6-(4-chlorophényl) 4-hydroxy 5-méthyl N-(2-thiazolyl) 2-(trifluorométhyl) 3-pyridine carboxamide.

A un mélange de 9,8 g de 2-(acétylamino) thiazole et 290 cm³ de tétrahydrofurane anhydre, on ajoute, sous agitation et argon, à 0°C 98 cm³ de n-butyl lithium 1,4 M dans l'hexane, on refroidit ensuite à -70°C/-75°C et on ajoute une solution de 10 g de (4-chlorophényl) 5-méthyl 2-(trifluorométhyl) 6H-1,3-oxazine obtenue au stade B dans 100 cm³ de tétrahydrofurane. On verse la solution obtenue sur 700 cm³ d'eau et 150 cm³ d'acide chlorhydrique 2N (pH 1), extrait avec de l'éther et concentre sous pression réduite. Le résidu est repris avec 100 cm³ de tétrahydrofurane et 4,2 g de 4-diméthylaminopyridine, on agite 1 heure à température ambiante puis verse sur 500 cm³ d'eau et 25 cm³ d'acide chlorhydrique 2N (pH 1). On extrait avec de l'acétate d'éthyle et concentre sous pression réduite. On reprend le résidu (17,6 g) dans

l'éther filtre l'insoluble et concentre à sec sous pression réduite. On chromatographie le résidu sur silice, éluant acétate d'éthyle-isopropanol (95.5) puis une nouvelle fois avec éluant acétate d'éthyle-acide acétique (100-0,25).

- 5 Le résidu 5,7 g est cristallisé dans l'éther, on obtient 2,480 g de produit recherché F > 260°C.

Analyse pour : $C_{17}H_{11}N_3F_3O_2ClS$:

	C %	H %	N %	Cl %	F %	S %
% calculés	49,34	2,68	10,15	13,77	8,57	7,75
10 % trouvés	49,3	2,7	9,9	14,0	8,4	7,9

EXEMPLE 2 : 5-éthyl 4-hydroxy 6-phényl N-(2-thiazolyl) 2-(trifluorométhyl) 3-pyridinecarboxamide.

Stade A : Acide 2-éthyl 3-phényl N-(2-thiazolyl) 2-(trifluorométhyl) 3-pyridinecarboxamide.

- 15 On opère comme au stade A de l'exemple 1 en utilisant 44 cm³ de 2-bromobutyrate d'éthyle et 25,7 cm³ de benzonitrile. On obtient 44 g de produit recherché F = 148°C.

Stade B : 5-éthyl 4-phényl 2-(trifluorométhyl) 6H-1,3-oxazine-6-one.

- 20 On opère comme au stade B de l'exemple 1 à partir de 20 g de l'acide obtenu au stade A. On obtient 18,4 g de produit recherché F = 78-80°C.

Stade C : 5-éthyl 4-hydroxy 6-phényl N-(2-thiazolyl) 2-trifluorométhyl 3-pyridinecarboxamide.

- 25 On opère comme au stade C de l'exemple 1 à partir de 14,8 g du produit obtenu au stade B. On obtient, après chromatographie sur silice éluant acétate d'éthyle, 2,05 g de produit recherché F = 242°C.

Analyse pour : $C_{18}H_{14}N_3O_2F_3S$:

	C %	H %	N %	F %	S %
% calculés	54,96	3,59	10,68	14,49	8,15
30 % trouvés	54,8	3,6	10,7	14,7	8,2

EXEMPLE 3 : 4-hydroxy 6-phényl 5-propyl N-(2-thiazolyl) 2-(trifluorométhyl) 3-pyridinecarboxamide.

- 35 Stade A : Acide 3-phényl 2-propyl 3-[(trifluoroacétyl) amino] 2-propénoïque.

On opère comme au stade A de l'exemple 1 en utilisant 53 cm³ de 2-bromopentanoate d'éthyle et 25,7 cm³ de benzonitrile. On obtient 41 g de produit recherché F = 114-116°C.

Stade B : 4-phényl 5-propyl 2-(trifluorométhyl) 6H-1,3
oxazine-6-one.

On opère comme au stade B de l'exemple 1 à partir de 20 g
d'acide obtenu au stade A, on obtient 15,1 g de produit
5 recherché F = 70-72°C.

Stade C : 4-hydroxy 6-phényl 5-propyl N-(2-thiazolyl) 2-(tri-
fluorométhyl) 3-pyridinecarboxamide.

On opère comme au stade C de l'exemple 1 à partir de
14,7 g de produit obtenu au stade B. On obtient, après chroma-
10 tographie sur silice, éluant acétate d'éthyle-chlorure de
méthylène (1-1), 7 g de produit que l'on reprend dans l'éther,
élimine l'insoluble et concentre le filtrat sous pression
réduite, par cristallisation dans l'éther, on isole 2,2 g de
produit F 194-196°C. On chromatographie sur silice les
15 liqueurs mères éluant acétate d'éthyle-hexane (5-5), on
obtient 400 mg de produit attendu. On réduit les 2 fractions
du produit que l'on dissout dans 20 cm³ d'acétate d'éthyle, on
ajoute 1,5 cm³ d'éthanol chlorhydrique 6,6 N glace et essore.
On obtient 2 g de produit que l'on reprend dans 50 cm³ d'eau,
20 extrait acétate d'éthyle et concentre à sec sous pression
réduite. On obtient 1,82 g de produit attendu F = 194-196°C.
Analyse pour : C₁₉H₁₆N₃O₂F₃S :

	C %	H %	N %
% calculés	56,01	3,46	10,31
25 % trouvés	56,4	4,1	10,4

EXEMPLE 4 : 5-hexyl 4-hydroxy 6-phényl N-(2-thiazolyl) 2-
(trifluorométhyl) 3-pyridinecarboxamide.

Stade A : Acide 2-hexyl 3-phényl 3[(trifluoroacétyl) amino]
2-propénoïque.

30 On opère comme au stade A de l'exemple 1 en utilisant
75,34 g de 2-bromo-octanoate d'éthyle et 25,7 cm³ de benzo-
nitrile. On obtient 41,5 g de produit recherché F = 90-92°C.

Stade B : 1-phényl N-(trifluoroacétyl) 1-octénamine.

On maintient pendant 10 minutes dans un bain à 180-200°C
35 un mélange de 20 g du produit obtenu au stade A et 200 mg de
cuivre. On refroidit et chromatographie sur silice, éluant
acétate d'éthyle-hexane (1-9), on obtient 7 g de produit
recherché F ~ 55°C.

Stade C : N-(1-chloro 2,2,2-trifluoro éthylidène) 1-phényl
40 1-octénamine.

A une solution chauffée au reflux pendant 2 heures de 7 g du produit obtenu au stade B, 60 cm³ de chlorure de méthylène, 6,55 g de triphénylphosphine, 2,5 cm³ de tétrachlorure de carbone, on ajoute : 3,275 g de triphénylphosphine et 1,25 cm³ de tétrachlorure de carbone et maintient à nouveau 2 heures au reflux. On élimine les solvants sous pression réduite et chromatographie le résidu sur silice éluant : hexane-chlorure de méthylène (9-1), on obtient 6,5 g de produit recherché.

5
10 Stade D : [2,2,2-trifluoro 1-[(1-phényl 1-octényl) imino] éthyl] malonate de diéthyle.

A une suspension de 1,96 g d'hydruure de sodium en suspension à 50 % dans l'huile et 20 cm³ de diméthyl formamide, on ajoute à 15°C/20°C 7,6 cm³ de diéthyl malonate et 25 cm³ de diméthyl formamide. On ajoute ensuite, entre 15 et 20° C une solution de 6,5 g de produit obtenu au stade C dans 20 cm³ de diméthyl formamide, on chauffe à 60°C, puis refroidit et verse sur 500 cm³ d'acide chlorhydrique 2N, on extrait à l'éther et concentre sous pression réduite, on obtient 14 g de produit recherché.

15
20 Stade E : 5-hexyl 4-hydroxy 6-phényl 2-(trifluorométhyl) 3-pyridinecarboxylate d'éthyle.

On chauffe pendant 20 mn 14 g du produit obtenu au stade A dans un ballon plongé dans un bain à 220°-240°C. On chromatographie sur silice, éluant acétate d'éthyle-hexane (2-8). On obtient 7,2 g de produit recherché, F < 50°C.

25 Stade F : 5-hexyl 4-hydroxy 6-phényl N-(2-thiazolyl) 2-(trifluorométhyl) 3-pyridinecarboxamide.

A un mélange de 8,86 g de 2-aminothiazole et 160 cm³ de toluène, on ajoute à 20/26°C, 40 cm³ d'une solution 1,1 M de triisobutyl aluminium dans le toluène puis, ensuite, 7 g de produit obtenu au stade E.

30
35 On chauffe au reflux pendant 4 heures, élimine le solvant sous pression réduite et reprend par 100 cm³ d'eau et glace et 100 cm³ d'acide chlorhydrique concentré, on extrait avec de l'acétate d'éthyle, amène à sec sous pression réduite. On empâte le résidu (9 g) dans un mélange d'éther et d'hexane (1-1). Le produit obtenu 4,9 g est recristallisé dans l'acétate d'éthyle. On obtient 4,25 g de produit recherché F = 194-196°C.

Analyse pour : $C_{22}H_{21}N_3O_2SF_3$:

	C %	H %	N %	F %	S %
% calculés	58,92	4,72	9,37	12,71	7,14
% trouvés	58,6	4,9	9,2	12,5	7,4

5 EXEMPLE 5 : 4-hydroxy 5-isopropyl 6-phényl N-(2-thiazolyl) 2-(trifluorométhyl) 3-pyridinecarboxamide.

Stade A : Acide 2-isopropyl 3-phényl 3[(trifluoroacétyl) amino] 2-propénoïque.

On opère comme au stade A de l'exemple 1, en utilisant
10 62,72 g de 2-bromo-isopropanolate d'éthyle et 25,7 cm³ de benzonitrile. On obtient 27 g de produit recherché
F = 128°-130°C.

Stade B : 1-phényl N-(trifluoroacétyl) 1-penténamine.

On opère comme au stade B de l'exemple 4, à partir de 22 g
15 de produit obtenu au stade A. On obtient 8,2 g de produit recherché F = 80-82°C.

Stade C : N-(1-chloro 2,2,2-trifluoro éthylidène) 1-phényl 1-penténamine.

On opère comme au stade C de l'exemple 4 à partir de 8,2 g
20 de produit obtenu au stade B, on obtient 8,2 g de produit recherché.

Stade D : [2,2,2-trifluoro 1-[(1-phényl 1-pentényl) imino] éthyl] malonate de diéthyle.

On opère comme au stade D de l'exemple 4 à partir de 8,2 g
25 de produit obtenu au stade C. On obtient 18 g de produit recherché.

Stade E : 4-hydroxy 5-isopropyl 6-phényl 2-(trifluorométhyl) 3-pyridinecarboxylate d'éthyle.

On opère comme au stade E de l'exemple 4 à partir de 18 g
30 de produit obtenu au stade D, on obtient 6,3 g de produit recherché F = 104°-106°C.

Stade F : 4-hydroxy 5-isopropyl 6-phényl N-(2-thiazolyl) 2-(trifluorométhyl) 3-pyridinecarboxamide.

On opère comme au stade F de l'exemple 4 à partir de 6,3 g
35 de produit obtenu comme au stade E, on obtient 3,91 g de produit recherché F = 254-256°C.

Analyse pour : $C_{19}H_{16}N_3F_3O_2S$:

	C %	H %	N %	F %	S %
% calculés	56,01	3,96	10,31	13,99	7,86
40 % trouvés	56,0	3,9	10,1	13,9	7,8

EXEMPLE DE COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES

On a préparé des comprimés répondant à la formule suivante :

- produit de l'exemple 3 50 mg
- 5 - excipient q.s. pour un comprimé terminé à ... 350 mg
(détail de l'excipient : lactose, talc, amidon, stéarate de magnésium).

ETUDE PHARMACOLOGIQUE DES PRODUITS

- 10 Activité anti-inflammatoire : arthrite chronique à l'adjuvant (traitement préventif).

L'injection d'adjuvant de type Freund dans une patte postérieure provoque, chez le rat, l'apparition rapide d'une lésion inflammatoire primaire dans cette patte, puis, après un temps de latence de 13 à 15 jours, le déclenchement d'une

15 arthrite secondaire affectant notamment l'autre patte postérieure. Le test est pratiqué sur des rats mâles âgés de 42 à 50 jours, qui reçoivent en injection intraplantaire, 0,1 ml d'adjuvant de type "Freund" (suspension dans l'huile de vaseline de 6 mg par ml de mycobactérium butyricum tués).

20 Les animaux reçoivent le produit étudié, par voie orale, du jour 0 (jour de l'injection de l'adjuvant) jusqu'à la veille du sacrifice, pratiqué le jour 17. Des animaux témoins arthritiques, des animaux témoins normaux ne reçoivent que le véhicule. Les critères d'appréciation de l'activité des substances étudiées sont les augmentations de volume des pattes

25 postérieures injectées (inflammation primaire et secondaire) et non injectées (inflammation secondaire) par rapport au volume moyen des pattes correspondantes de témoins normaux.

On détermine la DA_{50} , c'est-à-dire la dose qui diminue de

30 50 % les augmentations de volume des pattes postérieures des animaux traités par rapport aux animaux témoins.

Les résultats obtenus ont été les suivants :

35

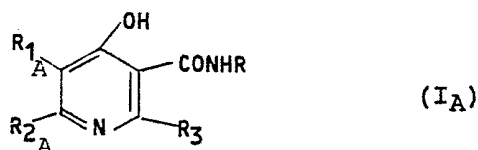
40

Produit de l'exemple	DA_{50} en mg/kg
2	0,3
3	1

REVENDICATIONS

1) Les produits apparentés à la formule (I) du brevet principal et répondant à la formule générale (I_A) :

5

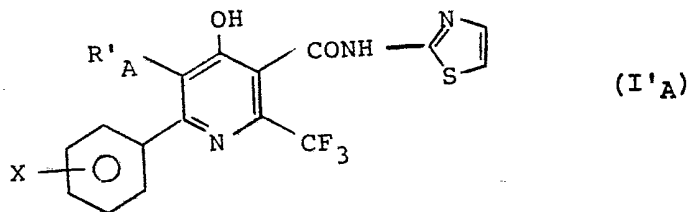


10

dans laquelle R représente un radical hétérocyclique renfermant 5 ou 6 chaînons, éventuellement substitué par un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone ou R représente un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis dans le groupe formé par le radical hydroxy, les radicaux alcoyles ou alcoxy renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, le radical trifluorométhyle, le radical nitro et les atomes d'halogène, R_{1A} et R_{2A} identiques ou différents, représentent un radical alcoyle renfermant de 1 à 18 atomes de carbone ou un radical hétérocyclique renfermant 5 ou 6 chaînons éventuellement substitué par un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, ou un radical phényle ou naphtyle éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux alcoyles ou alcoxy renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, le radical trifluorométhyle, le radical nitro et les atomes d'halogène, étant entendu que l'un au moins des radicaux R₁ ou R₂ représente un radical alcoyle ayant de 6 à 18 atomes de carbone, R₃ représente un atome d'hydrogène, un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical du type -(CF₂)_nCF₃, n représentant un nombre entier entre 0 et 4, ainsi que les sels d'addition des produits de formule (I) avec les acides et les bases.

2) Les produits répondant à la formule générale (I) du brevet principal ou apparentés à cette formule (I) et répondant à la formule générale (I'_A) :

40



dans laquelle R'_A représente un radical alkyle ayant de 1 à 12 et préférentiellement de 1 à 6 atomes de carbone et X représente un atome d'hydrogène ou un atome de chlore.

- 3) Les produits selon la revendication 2 dont les noms suivent :
- 6-(4-chlorophényl) 4-hydroxy 5-méthyl N-(2-thiazolyl) 2-(trifluorométhyl) 3-pyridinecarboxamide.
 - 5-éthyl 4-hydroxy 6-phényl N-(2-thiazolyl) 2-(trifluorométhyl) 3-pyridinecarboxamide.
 - 10 - 4-hydroxy 6-phényl 5-propyl N-(2-thiazolyl) 2-(trifluorométhyl) 3-pyridinecarboxamide.
 - 5-hexyl 4-hydroxy 6-phényl N-(2-thiazolyl) 2-(trifluorométhyl) 3-pyridinecarboxamide.
 - 4-hydroxy 5-isopropyl 6-phényl N-(2-thiazolyl) 2-(trifluorométhyl) 3-pyridinecarboxamide.
 - 15 4) Le produit selon la revendication 2 dont le nom suit :
 - 5-éthyl 4-hydroxy 6-phényl N-(2-thiazolyl) 2-(trifluorométhyl) 3-pyridinecarboxamide.
 - 5) A titre de médicaments les produits de formule générale (I_A) tels que définis à la revendication 1 ainsi que leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.
 - 20 6) A titre de médicaments les produits de formule générale (I'_A) tels que définis à l'une des revendications 2 à 4, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.
 - 25 7) Les compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif l'un au moins des médicaments tels que définis aux revendications 5 et 6.