

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

⑫

N° 80 06475

⑤4 Nouvelles thiéno (2,3-d) pyridazinones-4 et thiéno (2,3-d) pyridazinones-7, leur procédé de préparation et leur application thérapeutique.

⑤1 Classification internationale (Int. Cl.³). C 07 D 495/04; A 61 K 31/495.

⑫ Date de dépôt..... 24 mars 1980.

③③ ③② ③① Priorité revendiquée :

④1 Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 39 du 25-9-1981.

⑦1 Déposant : Société dite : SANOFI, résidant en France.

⑦2 Invention de : Robert Boigegrain et Jean-Pierre Maffrand.

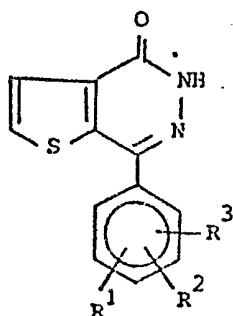
⑦3 Titulaire : *Idem* ⑦1

⑦4 Mandataire : Cabinet Lavoix,
2, place d'Estienne-d'Orves, 75441 Paris Cedex 09.

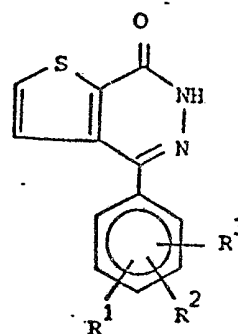
1.

La présente invention est relative à de nouvelles thiéno (2,3-d) pyridazinones, à leur procédé de préparation et à leur application en médecine humaine et vétérinaire.

5 Les nouveaux composés de l'invention répondent aux formules :



(I)



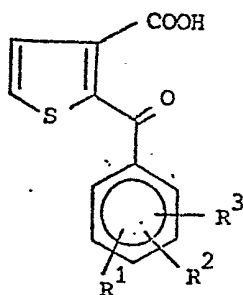
(II)

dans lesquelles R^1 , R^2 et R^3 , qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène; un atome d'halogène, un groupe alcoyle inférieur, alcoxy inférieur, hydroxy, nitro ou trifluorométhyle.

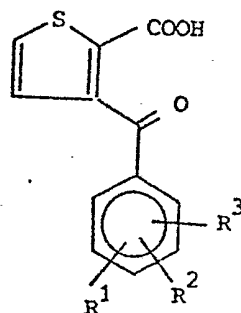
Par groupe alcoyle et alcoxy inférieurs on entend ici des groupes ayant de 1 à 6 atomes de carbone et en particulier de 1 à 4 atomes de carbone.

15 L'invention vise par ailleurs un procédé de préparation des dérivés de formule I ou II précitée, caractérisé en ce qu'on condense respectivement un céto-acide de formule III ou IV suivante

2.



(III)



(IV)

dans laquelle R_1 , R_2 et R_3 sont tels que définis précédemment, avec l'hydrate d'hydrazine.

- Pour obtenir les composés dans lesquels R_1 , R_2 ou R_3 est un groupe hydroxy, on hydrolyse une fonction alcoxy inférieure d'un composé correspondant.

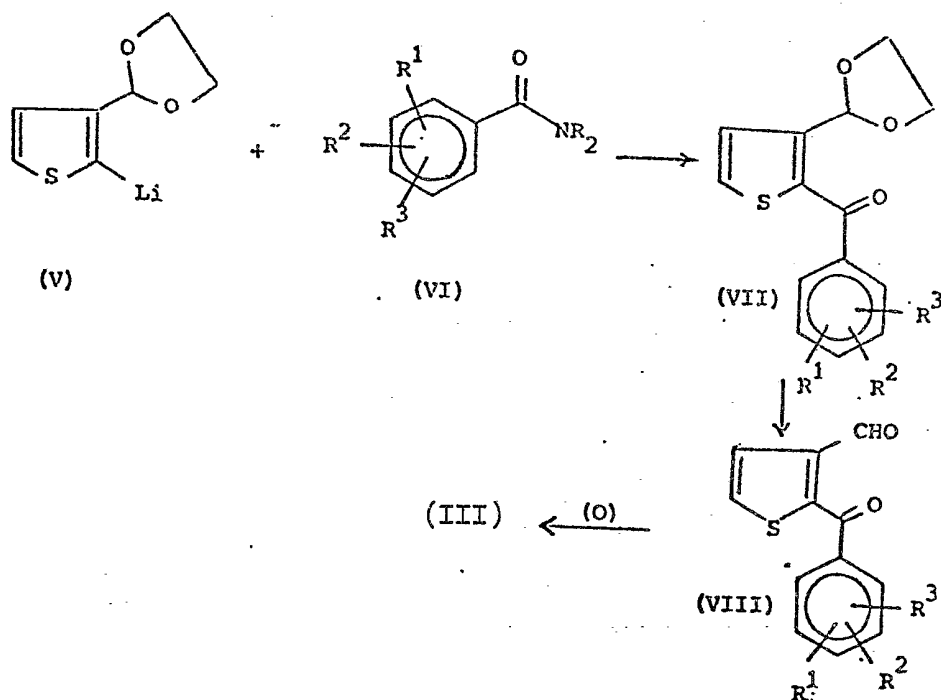
On effectue la réaction en utilisant un excès d'hydrate d'hydrazine dans un solvant inerte, tel qu'un alcool inférieur, par exemple l'éthanol.

- Il est préférable d'opérer à des températures comprises entre 60°C et la température d'ébullition du solvant.

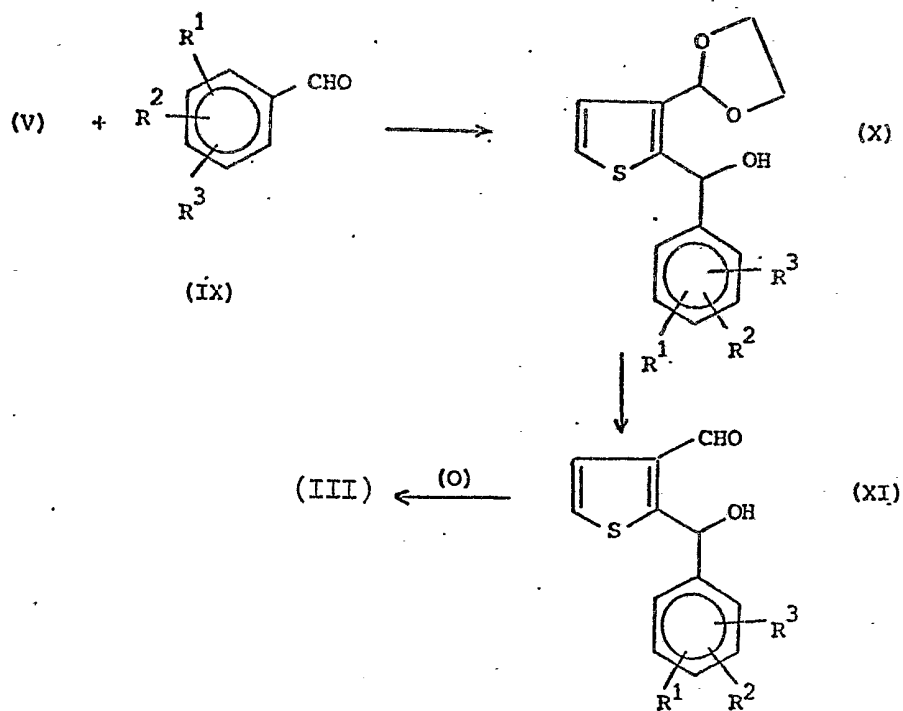
La préparation du céto-acide de formule III peut être réalisée par deux voies différentes, à savoir par oxydation d'un céto-aldéhyde ou d'un alcool-aldéhyde.

- Voie par le céto-aldéhyde de formule VIII tel qu'obtenu par mise en oeuvre du procédé décrit par Robert Boigegrain et Jean-Pierre Maffrand dans la demande de brevet FR. 79/20 213, résumé dans le schéma réactionnel ci-après :

3.



- Voie par l'alcool-aldéhyde de formule XI dont le schéma d'obtention est donné ci-dessous.



4.

Dans cette dernière séquence réactionnelle, on condense le dérivé lithié(V) avec un aldéhyde de formule (IX) dans laquelle R^1 , R^2 et R^3 ont les significations données précédemment, obtenant ainsi le composé (X) dont le traitement par un acide minéral ou organique fournit l'alcool (XI). La première étape de cette séquence s'effectue à des températures comprises entre -20 et -30°C , au sein d'un mélange d'éther ou de tétrahydrofuranne et d'hexane, le dérivé lithié(V) étant préparé selon S. Gronowitz, B. Gestblom et B. Mathiasson, Arkiv. Kemi., 1963, 20, 407.

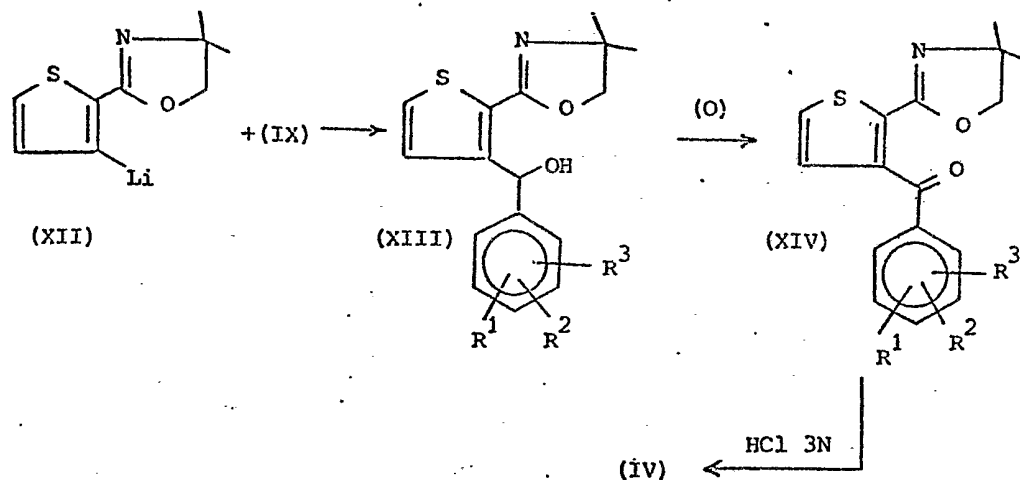
Il n'est pas nécessaire de purifier le dérivé (X) avant de le traiter à la température ambiante par un acide minéral, tel que l'acide chlorhydrique ou un acide organique tel que l'acide formique pur ou les acides acétique ou oxalique dilués.

L'oxydation du céto-aldéhyde de formule VIII ou de l'alcool-aldéhyde de formule XI, en vue de l'obtention du céto-acide de formule III est effectuée par traitement avec un excès de permanganate de potassium en solution dans un mélange acétone-eau à des températures comprises entre 0°C et 30°C .

La préparation du céto-acide de formule IV peut également être réalisée par deux voies différentes.

- la première consiste à condenser le dérivé lithié (XII) (dont la préparation a été décrite par L. Della Vecchia, I. Vlattas, J. Org. Chem. 1977, 42 (15), 2649) avec un aldéhyde de formule (IX), obtenant ainsi l'alcool (XIII) dont l'oxydation par du bichromate de potassium dans un système biphasique eau-chlorure de méthylène en présence d'un catalyseur de transfert de phase (hydrogénosulfate de tétrabutyl-ammonium) fournit la cétone (XIV). Celle-ci conduit au céto-acide (IV) par chauffage à reflux dans l'acide chlorhydrique 3N. Le schéma réactionnel ci-après illustre cette première voie.

5.

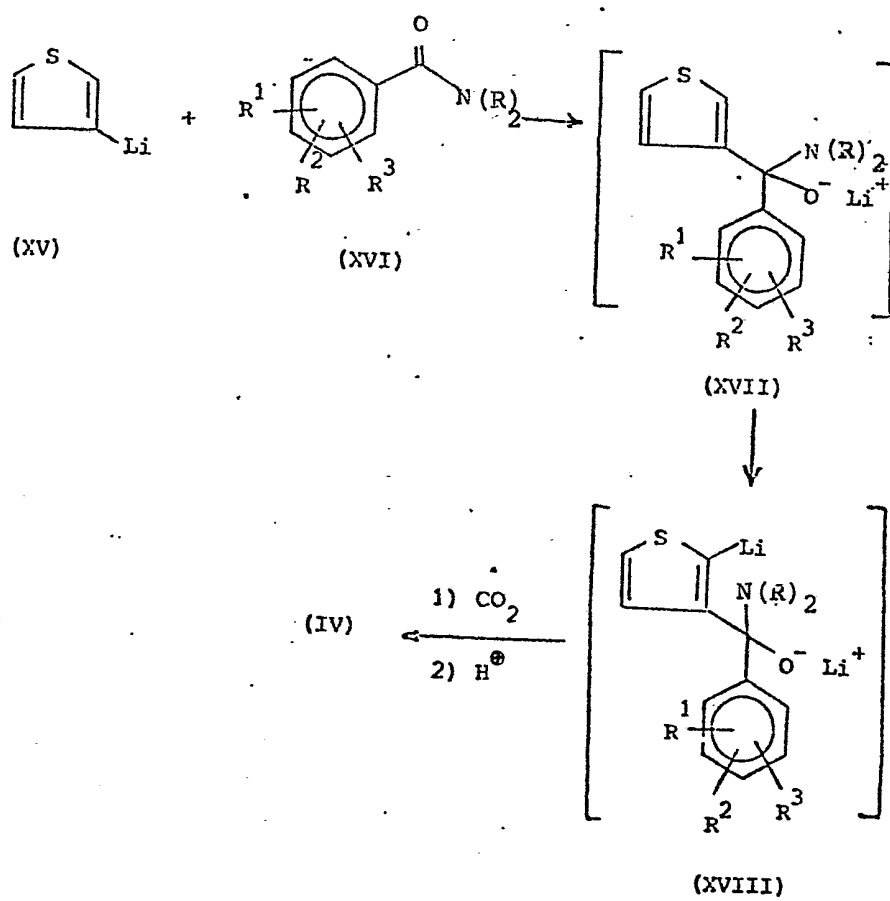


- la deuxième voie consiste à condenser le dérivé lithié (XV) (dont la préparation est décrite par S. Gronowitz, Arkiv f. Kemi., 1954, 7, 361) avec un amide de formule (XVI) dans laquelle R^1 , R^2 et R^3 ont les significations mentionnées précédemment et R est un groupe alcoyle inférieur, obtenant ainsi l'anion (XVII) dont le traitement in situ par du butyllithium fournit le sel (XVIII) qui par réaction avec du gaz carbonique, suivi d'une hydrolyse acide conduit à l'acide (IV). Le schéma réactionnel

5

10 suivant illustre cette seconde voie.

6.



7.

Les exemples non limitatifs suivants illustrent l'invention.

EXEMPLE 1

Préparation de la phényl-7 5H-thiéno(2,3-d) pyridazinone-4
 5 (formule I : $R^1=R^2=R^3=H$) ; dérivé n° 1

1) Préparation de l'acide benzoyl-2 thiophène carboxyli-
que-3

(formule III : $R^1=R^2=R^3=H$)

a) Par oxydation du benzoyl-2 thiénaldéhyde-3
 10 (formule VIII : $R^1=R^2=R^3=H$)

A 21,1 g (0,0976 mole) de benzoyl-2 thiénaldé-
 hyde-3 dans 500 cm³ d'acétone, on ajoute, goutte à goutte,
 à température ambiante, une solution de 26,2 g (0,166 mole)
 de permanganate de potassium dans 650 cm³ d'eau. L'agita-
 15 tion est maintenue 4 heures à température ambiante. Le pré-
 cipité de bioxyde de manganèse formé est filtré sur lit de
 talc. La solution acétonique est évaporée sous pression
 réduite. Le résidu est traité par de l'éther éthylique et
 une solution de soude 2N. On élimine la phase étherée, aci-
 20 difie la phase aqueuse par une solution d'acide chlorhy-
 drique 2N, extrait au chlorure de méthylène, sèche sur sul-
 fate de sodium et concentre sous vide.

Cristaux blancs, F = 112-114°C, rendement : 78 %.

b) Par oxydation de l'(α -hydroxybenzyl)-2 thiéna-
 25 l-déhyde-3
 (formule XI : $R^1=R^2=R^3=H$)

A 7,75 g (0,05 mole) de thiénaldéhyde-3 éthylène-
 acétal dans 100 cm³ d'éther anhydre, on ajoute sous azote,
 à température ambiante, 29 cm³ d'une solution 1,9N de bu-
 30 tyllithium dans l'hexane. La température s'élève à 35°C et
 le milieu est maintenu au reflux 1/2 heure après addition.
 Après refroidissement à -40°C, on introduit 5,88 g (0,055
 mole) de benzaldéhyde dissous dans 30 cm³ d'éther. On laisse
 revenir à température ambiante et laisse agiter une nuit.
 35 Après addition d'eau, la phase organique est décantée, puis
 agitée fortement pendant une heure en présence de 100 cm³
 d'acide chlorhydrique 3N. On décante à nouveau la phase

8.

organique, sèche sur sulfate de sodium et concentre sous vide.

On obtient ainsi : 1'(α -hydroxybenzyl)-2 thiénal-déhyde-3

5 (formule XI : $R^1=R^2=R^3=H$) Huile rouge, rendement: 67 %.

A 2 g (0,0092 mole) de ce dérivé dissous dans 50 cm³ d'acétone on additionne, goutte à goutte, en maintenant la température entre 30 et 40°C, une solution de 4,34 g (0,0275 mole) de permanganate de potassium dans 10 60 cm³ d'eau. Le mélange réactionnel est ensuite agité pendant 3 heures à température ambiante. Le précipité de bioxyde de manganèse formé est filtré sur talc et le filtrat acétonique est évaporé sous pression réduite. On ajoute au résidu de l'éther éthylique puis une solution de 15 soude 2N. On élimine la phase étherée, acidifie la phase aqueuse par une solution d'acide chlorhydrique 2N, extrait au chlorure de méthylène, sèche sur sulfate de sodium et concentre sous vide.

Cristaux blancs: F = 115-117°C (benzène-hexane), Rdt: 70%.

20 2) Préparation du dérivé n° 1

On chauffe à reflux pendant 3 heures une solution de 24,2 g (0,104 mole) d'acide benzoyl-2 thiophène carboxylique-3, 26,1 g (0,52 mole) d'hydrate d'hydrazine dans 300 cm³ d'éthanol. Après refroidissement à température ambiante, le précipité blanc formé est filtré, lavé à l'éther diisopropylique puis recristallisé dans l'éthanol.

Cristaux blancs: F = 240-242°C, rendement: 87 %

EXEMPLE 2

30 Préparation de la (méthoxy-4 phényl)-7 5H-thiéno (2,3-d)pyridazinone-4
(formule I : $R^1=R^2=H$; $R^3=4-OCH_3$) ; dérivé n° 2

1) Préparation de l'acide (méthoxy-4 benzoyl)-2 thiophène carboxylique-3

(formule III : $R^1=R^2=H$; $R^3=4-OCH_3$)

On le prépare selon le mode opératoire de l'exemple 1 (partie 1-a) à partir du (méthoxy-4 benzoyl)-2 thiénal-déhyde-3.

Cristaux jaunes, F = 132°C, rendement : 78 %

2) Préparation du dérivé n° 2

9.

On le prépare selon le mode opératoire de l'exemple 1 (partie 2) à partir de l'acide (méthoxy-4 benzoyl)-2 thiophène carboxylique-3.

Cristaux blancs, F = 253-255°C (diméthylformamide), Rdt: 76%

5 EXEMPLE 3

Préparation de la (triméthoxy-3,4,5 phényl)-7 5H-thiéno (2,3-d) pyridazinone-4

(formule I : $R^1=R^2=R^3=3,4,5-OCH_3$) ; dérivé n° 3

1) Préparation de l'acide (triméthoxy-3,4,5 benzoyl)-2

10 thiophène carboxylique-3

(formule III : $R^1=R^2=R^3=3,4,5-OCH_3$)

On le prépare selon le mode opératoire de l'exemple 1 (partie 1-a) à partir du (triméthoxy-3,4,5 benzoyl)-2 thiénaldéhyde-3.

15 Cristaux jaunes, F = 163-165°C, rendement : 68 %.

2) Préparation du dérivé n° 3

On le prépare selon le mode opératoire de l'exemple 1 (partie 2) à partir de l'acide (triméthoxy-3,4,5 benzoyl)-2 thiophène carboxylique-3.

20 Cristaux blancs, F : 233-235°C (éthanol), rendement: 57 %

EXEMPLE 4

Préparation de la (méthoxy-3 phényl)-7 5H-thiéno(2,3-d) pyridazinone-4

(formule I : $R^1=R^2=H$; $R^3=3-OCH_3$) ; dérivé n° 4

25 1) Préparation de l'acide (méthoxy-3 benzoyl)-2 thiophène carboxylique-3

(formule III : $R^1=R^2=H$; $R^3=3-OCH_3$)

30 On le prépare selon le mode opératoire de l'exemple 1 (partie 1-a) à partir du (méthoxy-3 benzoyl)-2 thiénaldéhyde-3.

Huile brune, rendement : 88 %.

2) Préparation du dérivé n° 4

35 On le prépare selon le mode opératoire de l'exemple 1 (partie 2) à partir de l'acide (méthoxy-3 benzoyl)-2 thiophène carboxylique -3.

Cristaux blancs, F = 190-192°C (isopropanol-éthanol),
rendement : 54 %

10.

EXEMPLE 5Préparation de la m-tolyl-7 5H-thiéno (2,3-d) pyridazinone-4(formule I : $R^1=R^2=H$; $R^3=3-CH_3$) ; dérivé n° 5

- 5 1) Préparation de l'acide (méthyl-3 benzoyl)-2 thiophène carboxylique-3

(formule III : $R^1=R^2=H$; $R^3=3-CH_3$)

- 10 On le prépare selon le mode opératoire de l'exemple 1 (partie 1-a) à partir du (méthyl-3 benzoyl)-2 thiénaldéhyde-3.

Cristaux bruns, F = 113-115°C, rendement: 70 %.

- 2) Préparation du dérivé n° 5

- 15 On le prépare selon le mode opératoire de l'exemple 1 (partie 2) à partir de l'acide (méthyl-3 benzoyl)-2 thiophène carboxylique-3.

Cristaux blancs, F = 229-231°C (méthanol), rendement: 58 %.

EXEMPLE 6Préparation de la (chloro-4 phényl)-7 5H-thiéno(2,3-d) pyridazinone-4

- 20 (formule I : $R^1=R^2=H$; $R^3=4Cl$) ; dérivé n° 6

- 1) Préparation de l'acide (chloro-4 benzoyl)-2 thiophène carboxylique-3

(formule III : $R^1=R^2=H$; $R^3=4-Cl$)

- 25 On le prépare selon le mode opératoire de l'exemple 1 (partie 1-a) à partir du (chloro-4 benzoyl)-2 thiénaldéhyde-3.

Cristaux jaunes, F = 155-157°C, rendement: 70 %.

- 2) Préparation du dérivé n° 6

- 30 On le prépare selon le mode opératoire de l'exemple 1 (partie 2) à partir de l'acide (chloro-4 benzoyl)-2 thiophène carboxylique-3.

Cristaux jaune clair, F > 260°C (méthanol), rendement: 60 %

EXEMPLE 7Préparation de la (trifluorométhyl-3 phényl)-7 5H-thiéno (2,3-d) pyridazinone-4

- 35 (formule I : $R^1=R^2=H$; $R^3=3-CF_3$) ; dérivé n° 7

11.

1) Préparation de l'acide (trifluorométhyl-3 benzoyl)-2 thiophène carboxylique-3(formule III : $R^1=R^2=H$; $R^3=3-CF_3$)

- On le prépare selon le mode opératoire de l'exemple 1 (partie 1-a) à partir du (trifluorométhyl-3 benzoyl)-2 thiénaldéhyde-3

Cristaux bruns, F = 99-101°C, rendement: 62 %.

2) Préparation du dérivé n° 7

- On le prépare selon le mode opératoire de l'exemple 1 (partie 2) à partir de l'acide (trifluorométhyl-3 benzoyl)-2 thiophène carboxylique-3

Cristaux blancs, F = 254-256°C (éthanol), rendement: 75 %.

EXEMPLE 8Préparation de la (hydroxy-4 phényl)-7 5H-thiéno(2,3-d)15 pyridazinone-4(formule I : $R^1=R^2=H$; $R^3=4-OH$) ; dérivé n° 8

- On chauffe à reflux pendant 6 heures, 5,8 g (0,0224 mole) de (méthoxy-4 phényl)-7 5H-thiéno(2,3-d)pyridazinone-4 dans 100 cm³ d'acide bromhydrique à 48 %. Après refroidissement, le précipité formé est filtré, lavé à l'eau puis à l'isopropanol et séché sous vide. Le produit obtenu est recristallisé dans le diméthylformamide.

Cristaux blanc cassé, F > 260°C, rendement: 71 %.

EXEMPLE 9

- 25 Préparation de la phényl-4 6H-thiéno (2,3-d) pyridazinone-7
(formule II : $R^1=R^2=R^3=H$) ; dérivé n° 9

1) Préparation de l'acide benzoyl-3 thiophène carboxylique-2(formule IV : $R^1=R^2=R^3=H$)

- 30 a) Par oxydation de l'alcool α -[\angle -(diméthyl-4,4 Δ -2 oxazoliny1-2)-2 thiényl-7-3] benzylique
(formule XIII : $R^1=R^2=R^3=H$)

- A 10 g (0,055 mole) de diméthyl-4,4 \angle -thiényl-2-7 - 2 oxazoline dans 200 cm³ d'éther anhydre, on ajoute sous azote, à -70°C, 35 cm³ d'une solution 1,9N de butyllithium dans l'hexane. On laisse revenir le milieu réactionnel à 0°C, et on agite pendant 1/2 heure

12.

à cette température. On refroidit ensuite à -40°C et additionne goutte à goutte, 7 g (0,066 mole) de benzaldéhyde dissous dans 20 cm³ d'éther anhydre. On laisse revenir à température ambiante, et agite une nuit. Après addition d'eau, la phase organique est décantée, extraite, séchée sur sulfate de sodium et évaporée sous vide. L'huile résiduelle (formule XIII : $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{R}^3=\text{H}$), est purifiée par filtration sur lit de silice en éluant avec un mélange chlorure de méthylène-acétate d'éthyle 9/1.

Huile jaune clair, rendement: 87 %.

On additionne, goutte à goutte, à température ambiante, une solution préalablement préparée, de 2,35 g (0,0079 mole) de bichromate de potassium dans 50 cm³ d'acide sulfurique 9M., sur un mélange de 0,6 g d'hydrogénosulfate de tétrabutylammonium et de 6 g (0,02 mole) de 1'alcool α -[\angle -(diméthyl-4,4 Δ -2 oxazolinyl-2)-2 thiényl-3] benzylique dans 50 cm³ de chlorure de méthylène. Le milieu réactionnel est agité fortement pendant 15 minutes à température ambiante. La phase organique est décantée, puis lavée par une solution de carbonate de potassium à 5 %. La phase aqueuse est basifiée par de l'ammoniaque concentrée et extraite 3 fois à l'éther. Les extraits chlorométhyléniques et étherés réunis, sont séchés sur sulfate de sodium puis évaporés sous pression réduite. On obtient la cétone de formule XIV ($\text{R}^1=\text{R}^2=\text{R}^3=\text{H}$) sous forme d'une huile qui cristallise au grattage.

Cristaux blancs, F = $93-95^{\circ}\text{C}$, rendement : 88 %.

- 9,4 g (0,0329 mole) de \angle -(diméthyl-4,4 Δ -2-oxazolinyl-2)-2 thiényl-3]phénylcétone dans 110 cm³ d'acide chlorhydrique 3N, sont portés au reflux pendant 20 heures. Le précipité formé au refroidissement est filtré et dissous dans du chlorure de méthylène. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium et évaporée à sec; on obtient des cristaux (composé de formule IV : $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{R}^3=\text{H}$) que l'on recristallise dans un mélange éthanol-eau.

Cristaux blancs, F = $157-159^{\circ}\text{C}$, rendement : 52 %.

b) Par lithiation du bromo-3 thiophène

13.

A 13 cm³ d'une solution 1,9N de butyllithium dans l'hexane, refroidie à -70°C, on additionne sous azote, 4,07 g (0,025 mole) de bromo-3 thiophène dans 15 cm³ d'éther anhydre. Le milieu est agité à -70°C pendant 15 minutes. On additionne ensuite, à cette température, 4,42 g (0,025 mole) de N,N-diéthylbenzamide dilué dans 20 cm³ d'éther anhydre et on laisse revenir le milieu à la température ambiante pendant une heure. On refroidit de nouveau à -10°C, puis on additionne 13 cm³ de la même solution de butyllithium dans l'hexane. Le mélange réactionnel est ensuite porté au reflux pendant 1 heure puis refroidi à -70°C; on fait alors barboter pendant une heure un courant de gaz carbonique, préalablement séché par passage dans de l'acide sulfurique concentré.

Le milieu, revenu à température ambiante est hydrolysé et extrait par 3X 100 cm³ de chlorure de méthylène. Les extraits chlorométhyléniques sont séchés sur sulfate de sodium et évaporés sous vide; on obtient 3 g de cristaux bruns dont la recristallisation dans un mélange benzène-hexane fournit 2,1 g de cristaux blancs, F = 157-159°C, rendement : 36 %.

2) Préparation du dérivé n° 9

On chauffe à reflux pendant 2 heures une solution de 9 g (0,038 mole) d'acide benzoyl-3 thiophène carboxylique-2 et 9,12 g (0,19 mole) d'hydrate d'hydrazine. Après refroidissement à température ambiante, le précipité blanc est filtré, lavé à l'éther diisopropylique, puis recristallisé dans le méthanol.

Cristaux blancs, F = 233-235°C, rendement : 60 %.

30 EXEMPLE 10

Préparation de la tolyl-4 6H-thiéno (2,3-d) pyridazinone-7
(formule II : R¹=R²=H; R³=4-CH₃) ; dérivé n° 10

1) Préparation de l'acide (méthyl-4 benzoyl)-3 thiophène carboxylique-2

On le prépare selon le mode opératoire de l'exemple 9 (partie 1-b) à partir du bromo-3 thiophène et du N,N-diéthyl méthyl-4 benzamide.

14.

Cristaux bruns, F = 147-149°C (benzène-hexane), Rdt: 32 %.

2) Préparation du dérivé n° 10

On le prépare selon le mode opératoire de l'exemple 9 (partie 2) à partir de l'acide (méthyl-4 benzoyl)-3 thiophène carboxylique-2.

Cristaux blancs, F = 249-251°C (éthanol), rendement: 61 %.

EXEMPLE 11

Préparation de la (chloro-2 phényl)-4 6H-thiéno (2,3-d) pyridazinone-7

10 (formule II : $R^1=R^2=H$; $R^3=2-Cl$) ; dérivé n° 11

1) Préparation de l'acide (chloro-2 benzoyl)-2 thiophène carboxylique-3

On le prépare selon le mode opératoire de l'exemple 9 (partie 1-b) à partir du bromo-3 thiophène et du N,N-diéthyl chloro-2 benzamide.

Huile brun foncé, rendement : 30 %.

2) Préparation du dérivé n° 11

On le prépare selon le mode opératoire de l'exemple 9 (partie 2) à partir de l'acide (chloro-2 benzoyl)-4 thiophène carboxylique-3.

Cristaux crème, F = 230-232°C (méthanol), rendement: 79 %.

EXEMPLE 12

Préparation de la (méthoxy-4 phényl)-4 6H-thiéno (2,3-d) pyridazinone-7

25 (formule II : $R^1=R^2=H$; $R^3=4-OCH_3$) ; dérivé n° 12

1) Préparation de l'acide (méthoxy-4 benzoyl)-2 thiophène carboxylique-3

On le prépare selon le mode opératoire de l'exemple 9 (partie 1-b) à partir du bromo-3 thiophène et du N,N-diéthyl méthoxy-4 benzamide.

Cristaux brun clair, F = 140-142°C (benzène-hexane), rendement: 61 %.

2) Préparation du dérivé n° 12

On le prépare selon le mode opératoire de l'exemple 9 (partie 2) à partir de l'acide (méthoxy-4 benzoyl)-2 thiophène carboxylique-3.

Cristaux blanc cassé, F > 260°C (diméthylformamide) Rdt: 65%

15.

Les résultats des essais toxicologiques et pharmacologiques qui sont rapportés ci-après ont mis en évidence, outre leur faible toxicité, les intéressantes propriétés anti-inflammatoires des composés de formule I ou II.

5 L'invention a donc encore pour objet un médicament présentant notamment des activités anti-inflammatoires, caractérisé en ce qu'il contient, à titre de principe actif, une quantité efficace d'un dérivé de formule I ou II.

10 I - ETUDE TOXICOLOGIQUE

Les composés de l'invention bénéficient d'une excellente tolérance et d'une faible toxicité. Ainsi la $DL_{50}/24h/kg$ de poids corporel déterminée chez la souris, selon la méthode de Miller et Tainter, pour la voie orale, 15 est supérieure à 450 mg pour tous les dérivés. En outre, les essais effectués sur la toxicité aiguë, chronique, sub-chronique et retardée sur différentes espèces animales n'ont jamais mis en évidence de réaction locale ou générale, de perturbation dans les contrôles biologiques 20 régulièrement effectués d'anomalie dans les examens microscopiques et macroscopiques chez les animaux sacrifiés et autopsiés en fin d'expérimentation.

De plus, l'étude de la descendance à la troisième génération chez le lapin n'a montré aucune action tératogène. 25

II - ETUDE PHARMACOLOGIQUE

Elle a porté sur l'action anti-inflammatoire

1) Méthode de l'oedème localisé provoqué par la carragénine

30 Une solution de carragénine (0,1 ml), à 1 p.100, est injectée dans les fléchisseurs métatarsiens de la patte postérieure droite du rat au temps 0. Les animaux du lot traité reçoivent en outre, par la voie orale, 50 mg par kg de poids corporel, du dérivé à tester, respectivement 1 heure avant, en même temps (temps 0) que l'in- 35 jection de l'agent phlogogène, puis 1 heure et 2 heures

16.

et demie après. Les mesures qui sont effectuées à l'aide du micromètre de Roch aux temps 0; 1 heure, 2 heures, 3 heures et 5 heures après l'administration de la carragénine permettent de déterminer en fonction du temps le pourcentage d'activité anti-inflammatoire, par comparaison avec le lot témoin.

Les résultats sont consignés dans le tableau suivant.

dérivé n°	pourcentage d'activité anti-inflammatoire			
	1ère. heure	2ème. heure	3ème. heure	5ème. heure
1	36	43	46	51
2	38	45	50	54
3	35	40	44	51
4	38	44	49	54
5	40	45	49	53
6	37	44	47	52
7	37	43	46	50
8	35	41	45	52
9	38	44	49	53
10	42	47	51	55
11	36	43	47	52
12	39	45	50	53

2) Méthode de l'oedème généralisé à l'ovalbumine

10

Une injection intrapéritonéale simultanée de 1 ml d'ovalbumine et de 0,5 ml d'une solution aqueuse de bleu Evans à 1 p.100 est effectuée sur le rat. D'autre part, on administre per os aux animaux du lot traité 50 mg/kg du dérivé à tester une heure avant et en même temps

17.

que l'ovalbumine. L'intensité du phénomène ainsi provoqué est noté par un chiffre allant de 1 à 5 suivant la progression du syndrome inflammatoire. On détermine ainsi la moyenne de l'intensité oedémateuse et le pourcentage de diminution de la réaction oedémateuse par rapport au témoin, en fonction du temps.

Les pourcentages d'activité anti-inflammatoire obtenus à la deuxième heure et troisième heure après l'injection d'ovalbumine sont consignés dans le tableau suivant.

dérivé numéro	pourcentage d'activité anti-inflammatoire	
	2ème. heure	3ème. heure
1	45	53
2	41	50
3	46	53
4	44	52
5	45	52
6	47	53
7	44	52
8	46	55
9	42	50
10	43	52
11	46	54
12	45	54

Les résultats de ces études mettent en évidence la très faible toxicité et les intéressantes propriétés anti-inflammatoires des dérivés de l'invention qui les rendent très utiles en médecine humaine et vétérinaire.

18.

Le médicament de l'invention peut être présenté, pour l'administration orale, sous forme de comprimés, comprimés dragéifiés, capsules, gouttes et sirop. Il peut aussi être présenté, pour l'administration rectale, sous
5 forme de suppositoires et pour l'administration parentérale, sous forme de soluté injectable.

Chaque dose unitaire contient avantageusement de 0,010 g à 0,250 g de principe actif, les doses administrables journallement pouvant varier de 0,010 g à 1,00 g de
10 principe actif selon l'âge du patient et l'affection traitée.

On donnera, ci-après, à titre d'exemples non limitatifs, quelques formulations pharmaceutiques du médicament de l'invention.

15 1 - COMPRIMES

Dérivé n° 1 0,100 g

Excipient : lactose, fécule de pomme de terre, stéarate de magnésium, talc.

2 - COMPRIMES DRAGEIFIES

20 Dérivé n° 4 0,125 g

Excipient : amidon de maïs, stéarate de magnésium, gomme laque blanche, gélatine, sucre officinal, talc, oxyde de titane, cire blanche.

3 - CAPSULES

25 Dérivé n° 7 0,150 g

Excipient : talc, amidon de maïs, stéarate de magnésium.

4 - AMPOULES INJECTABLES

Dérivé n° 8 0,100 g

30 Excipient : solvant isotonique q.s.p. 5 ml

5 - SUPPOSITOIRES

Dérivé n° 10 0,100 g

Excipient : triglycérides semi-synthétiques.

Les études toxicologiques et pharmacologiques qui
35 viennent d'être rapportées ont mis en évidence la bonne tolérance des dérivés de l'invention ainsi que leurs intéressantes activités anti-inflammatoires.

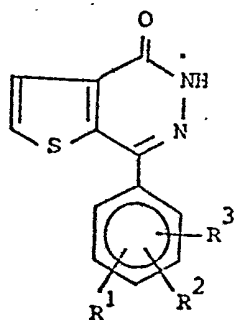
19.

Le médicament de l'invention peut ainsi être administré avec profit dans le traitement de tous les états inflammatoires, quelle que soit leur étiologie: rhumatismes inflammatoires chroniques, rhumatismes dégénératifs, affec-
5 tions ab-articulaires, affections inflammatoires de la sphère oto-rhino-laryngologie en traumatologie et en chirurgie post-opératoire.

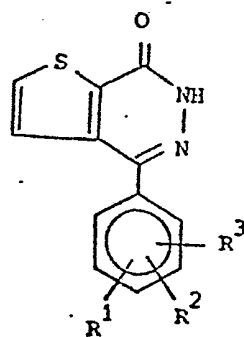
20.

REVENDICATIONS

1. Composés répondant aux formules générales suivantes



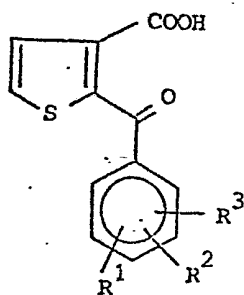
(I)



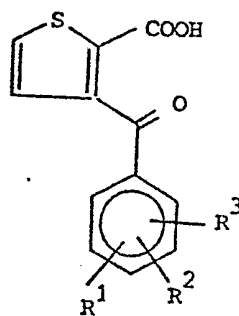
(II)

5 dans laquelle R^1 , R^2 et R^3 , qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène; un atome d'halogène; un groupe alcoyle inférieur, alcoxy inférieur, hydroxy, nitro ou trifluorométhyle,

2. Procédé de préparation des composés de formule I ou II suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'on condense dans un solvant inerte, respectivement un
10 céto-acide de formule III ou IV suivante



(III)



(IV)

21.

dans laquelle R_1 , R_2 et R_3 représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, d'halogène, un groupe alcoyle inférieur, alcoxy inférieur, hydroxy, nitro ou trifluorométhyle, avec l'hydrate d'hydrazine.

5 3. Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que pour obtenir un composé dans lequel R_1 , R_2 ou R_3 représente un groupe hydroxy, on hydrolyse une fonction alcoxy inférieure correspondante.

10 4. Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce qu'on effectue la réaction de condensation en présence d'un excès d'hydrate d'hydrazine dans un alcool inférieur comme solvant.

15 5. Procédé selon la revendication 2 ou 4, caractérisé en ce qu'on effectue la réaction de condensation à une température allant de 60°C à la température d'ébullition du solvant.

20 6. Médicament ayant notamment des activités anti-inflammatoires, caractérisé en ce qu'il contient à titre de principe actif un composé de formule I ou II selon la revendication 1.

7. Médicament selon la revendication 6, caractérisé en ce que le principe actif est associé à un véhicule approprié pour l'administration orale, parentérale ou rectale.

25 8. Médicament selon la revendication 6 ou 7, caractérisé en ce qu'il est présenté sous forme de doses unitaires contenant chacune de 0,010 à 0,250 g de principe actif.