

Brevet N° **83867**
 du 31 décembre 1981
 Titre délivré : **- 2 SEP. 1983**

GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG



Monsieur le Ministre
 de l'Économie et des Classes Moyennes
 Service de la Propriété Intellectuelle
 LUXEMBOURG

Demande de Brevet d'Invention

I. Requête

- La société dite: A. CHRISTIAENS SOCIÉTÉ ANONYME, 60, Rue de l'Etuve (1)
B-1000 BRUXELLES (Belgique),
 représentée par Monsieur A. Zewen, ing.-conseil en propriété industrielle, (2)
 agissant en qualité de mandataire
 dépose(nt) ce trente-et-un décembre 1981 (3)
 à 1500 heures, au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes, à Luxembourg:
 1. la présente requête pour l'obtention d'un brevet d'invention concernant:
"Nouveaux dérivés pyridothiaziniques, leur préparation et leur utilisation" (4)

2. la délégation de pouvoir, datée de Bruxelles le 21 décembre 1981;
 3. la description en langue française de l'invention en deux exemplaires;
 4. / planches de dessin, en deux exemplaires;
 5. la quittance des taxes versées au Bureau de l'Enregistrement à Luxembourg,
 le 31 décembre 1981
 déclare(nt) en assumant la responsabilité de cette déclaration, que l'(es) inventeur(s) est (sont):

- 1) Monsieur Michel VANMETER, Parvis Ste Alie 11, B-1150 BRUXELLES (5)
 2) Monsieur René DEBIEP, Avenue Larbeau 31, B-1050 BRUXELLES
 3) Monsieur Norbert TILLOT, Rue des Pachtis 13, B-1341 CEROUX-MOUSTY

- revendique(nt) pour la susdite demande de brevet la priorité d'une (des) demande(s) de
 (6) / déposée(s) en (7) /
 le / (8)
 au nom de / (9)

- élit(élisent) pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg /
place Winston Churchill, Luxembourg (10)
 sollicite(nt) la délivrance d'un brevet d'invention pour l'objet décrit et représenté dans les
 annexes susmentionnées, — avec ajournement de cette délivrance à 15 mois. (11)

Le mandataire /

II. Procès-verbal de Dépôt

La susdite demande de brevet d'invention a été déposée au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes, Service de la Propriété Intellectuelle à Luxembourg, en date du:

à 1500 heures



Pr. le Ministre
 de l'Économie et des Classes Moyennes,
 p. d.

4284/26 276

Ajournement à 18 mois

LU 1764

M E M O I R E D E S C R I P T I F

déposé à l'appui d'une demande de

B R E V E T D ' I N V E N T I O N

au nom de la société dite:

A. CHRISTIAENS SOCIETE ANONYME

pour:

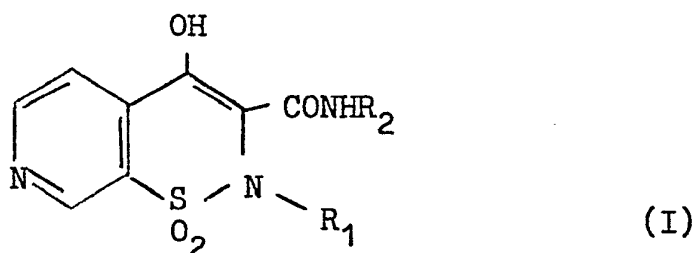
"Nouveaux dérivés pyridothiaziniques, leur
préparation et leur utilisation"



La présente invention est relative à de nouveaux composés pyridothiaziniques, à leur préparation et à leur utilisation.

On a découvert que certains nouveaux composés pyridothiaziniques possèdent des propriétés anti-inflammatoires, analgésiques, antipyrétiques et antiarthritiques.

L'invention concerne, à titre de nouveaux composés chimiques, les dérivés pyridothiaziniques représentés par la formule générale suivante :



dans laquelle R_1 désigne de l'hydrogène, un groupe alkyle contenant de 1 à 4 atomes de carbone ou un groupe alkylaryle, dont le substituant alkyle contient de 1 à 4 atomes de carbone, tandis que R_2 désigne un groupe phényle éventuellement substitué ou un radical hétérocyclique, éventuellement substitué, contenant de l'azote et/ou du soufre et/ou de l'oxygène comme hétéroatome.

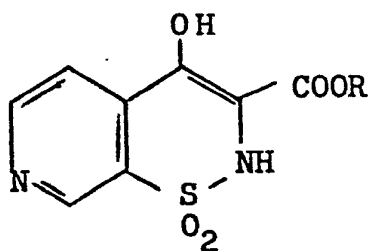
Plus particulièrement, l'invention concerne les nouveaux composés pyridothiaziniques de formule I, dans laquelle R_1 a les significations indiquées plus haut,

tandis que R_2 a l'une ou l'autre des significations suivantes : un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs halogènes, tels que le chlore ou le fluor, un radical alkyle, tel que méthyle, ou un radical alcoxy, tel que méthoxy, en position ortho, méta et/ou para ; ou un radical hétérocyclique éventuellement substitué choisi parmi ceux dérivés des composés suivants : pyridine, dont l'atome d'azote est en position α , β ou γ , éventuellement substituée, par exemple par un halogène, tel que le chlore ou par un groupe alkyle, tel que méthyle ; thiazole ; quinoléine ; pyrimidine, notamment en position 2 ou 4 ; benzothiazole ; isoxazole ; thiadiazole ; benzopyrone et coumarine.

L'invention concerne également des sels de métaux, en particulier de métaux alcalins, tels que le sodium et le potassium, ainsi que les sels avec des bases organiques des composés de formule I, tels que définis dans les deux paragraphes précédents.

L'invention concerne, par ailleurs, un procédé de préparation des composés de formule générale I.

Conformément à l'invention, ces composés se préparent par aminolyse d'un ester alkylique de l'acide pyridothiazinique de formule :



(II)

dans laquelle R désigne un groupe alkyle, tel qu'un groupe éthyle, avec une amine de formule générale :

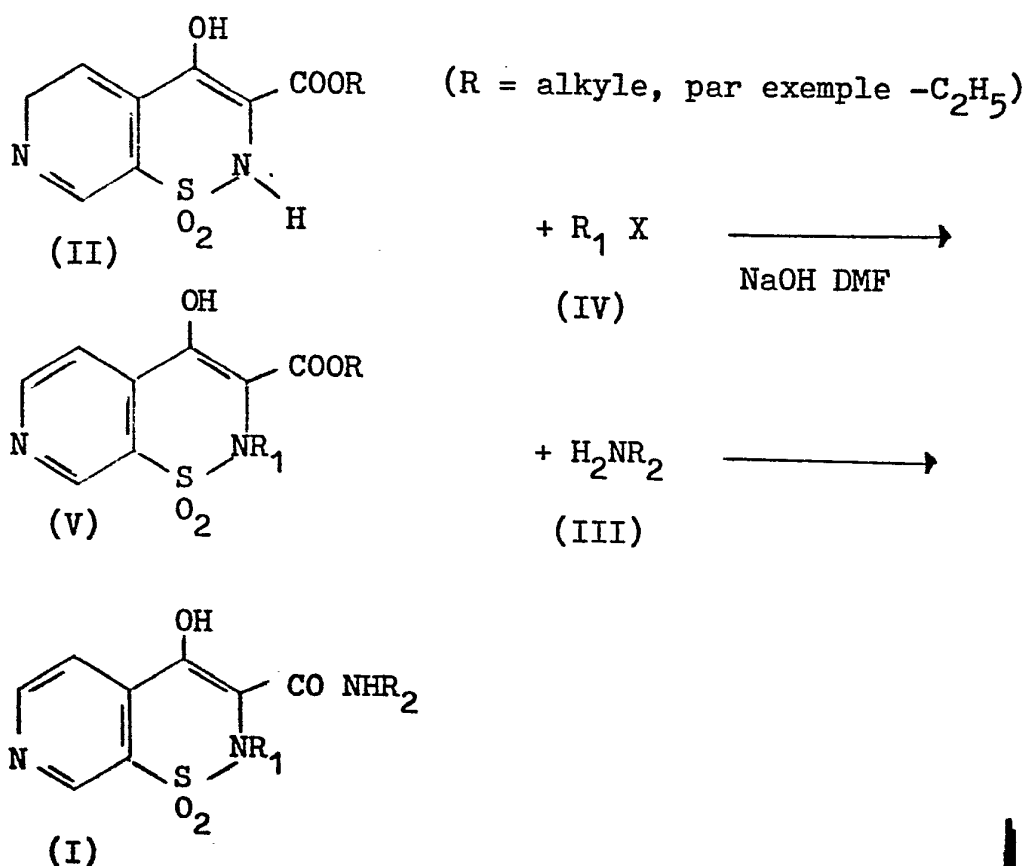


dans laquelle R_2 a l'une ou l'autre des significations données plus haut, cette réaction d'aminolyse étant précédée d'une alkylation du composé de formule II au moyen d'un agent d'alkylation tel qu'un composé de formule générale :

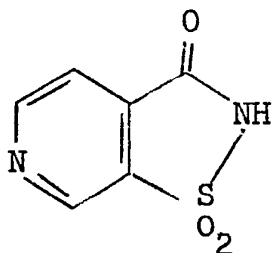


dans laquelle X désigne un halogène, tel que le chlore ou le brome, et R_1 désigne un groupe alkyle ou alkylaryle, lorsqu'on désire obtenir un composé de formule générale I, dans laquelle R_1 ne désigne pas de l'hydrogène. La réaction d'alkylation s'effectue, de préférence, en présence de soude caustique dans un solvant tel que le diméthylformamide (DMF).

Le procédé suivant l'invention peut être schématisé comme suit :

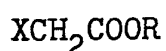


Le composé de départ de formule II peut être préparé par réaction de 6-azasaccharine ou 1,1-dioxyde-2H-isothiazolo-[5,4-c]pyridin-3-one de formule :



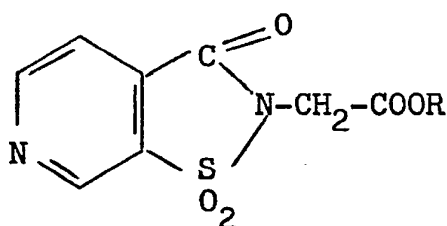
(VI) (C 3062)

avec un composé de formule :



(VII)

dans laquelle X désigne un halogène, tel que le chlore ou le brome et R désigne un groupe alkyle tel que le groupe éthyle, en présence d'un sel sodique ou potassique, de manière à obtenir un ester alkylique, par exemple éthylique, de l'acide 3-oxo-1,1-dioxyde-isothiazolo-[5,4-c]pyridine-2-acétique de formule :

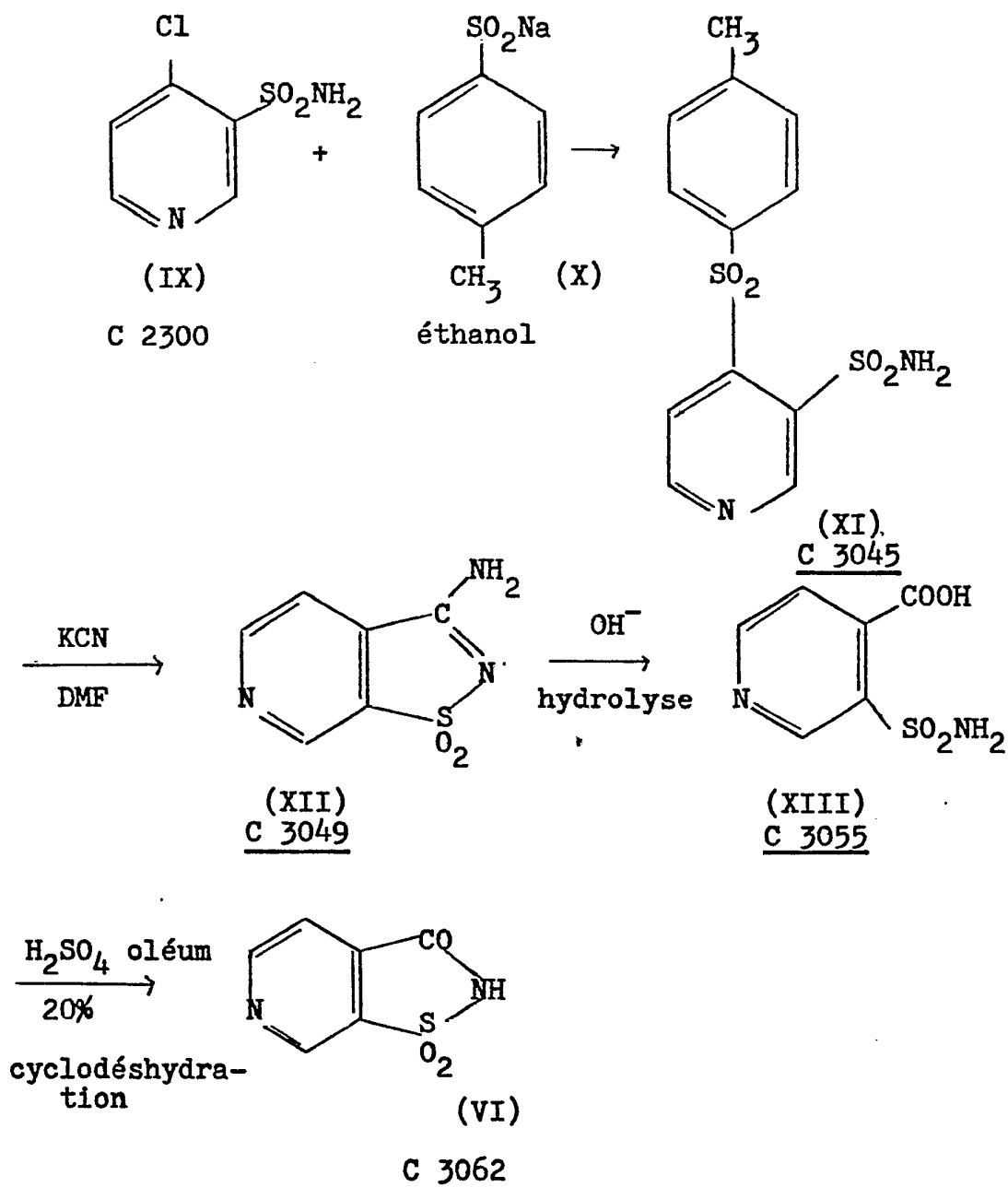


(VIII)

où R désigne, de préférence, un groupe éthyle (composé C 3108).

Quant au composé de formule VI (C 3062) ou 6-azasaccharine cité dans le brevet belge 765.166, il peut être préparé par le procédé schématisé ci-après,

au départ de 4-chloropyridine-3-sulfonamide de
formule IX :



Ce dernier procédé est illustré par l'exemple suivant.

Exemple 1 : Préparation de 6-azasacharine (formule VI - C 3062)

a) Préparation de 4-(4-méthylphénylsulfonyl)pyridine-3-sulfonamide (formule XI - C 3045)

On chauffe à reflux pendant 14 heures le mélange suivant

385 g de 4-chloropyridine-3-sulfonamide
(formule IX - C 2300)

392 g de p-toluènesulfinat de sodium sec
(formule X)

3,8 l d'alcool éthylique.

Ensuite on refroidit la solution par un bain de glace et on filtre les cristaux blancs. Le rendement varie de 90 à 95% en produit fondant à 213° - 214°C.

b) Préparation de 1,1-dioxyde-2H-isothiazolo[5,4-c]pyridine-3-amine (formule XII - C 3049)

On chauffe à reflux pendant 1 heure le mélange suivant :

590 g de 4-(4-méthylphénylsulfonyl)pyridine-3-sulfonamide (formule XI - C 3045)

123 g de cyanure de potassium sec.

4,8 l de diméthylformamide anhydre.

Après ce laps de temps, le solvant est évaporé sous vide, le résidu est repris par de l'eau et le produit est filtré. On obtient avec un rendement de 80 à 90 % des microcristaux fondant avec décomposition vers 308°C - 313°C (alcool isopropylique).

c) Préparation d'acide 3-aminosulfonylpyridine-4-
carboxylique (formule XIII - C 3055)

On chauffe à reflux pendant 1 heure à 1.½ h.
le mélange suivant :

229 g du composé de formule XII (C 3049),
150 g d'hydroxyde de sodium
3 l d'eau.

Après ce laps de temps, la solution est décolorée
avec du charbon actif, refroidie et acidifiée avec
de l'acide chlorhydrique jusqu'à pH = 1.

On filtre le produit obtenu qui se présente sous l'
aspect de microcristaux blancs fondant à 215°C avec
décomposition (éthanol). Le rendement est pratiquement
quantitatif.

d) Préparation de 1,1-dioxyde-2H-isothiazolo[5,4-c]
pyridine-3-one ou 6-azasaccharine (formule VI - C 3062)

On agite pendant 24 heures le mélange suivant :

251 g d'acide 3-aminosulfonylpyridine-4-
carboxylique (formule XIII - C 3055)
502 ml d'acide sulfurique concentré
502 g d'oléum à 20% de SO₃ libre.

Au bout de ce temps la solution est versée sur 2,65 kg
de glace et le produit qui précipite est filtré.

On obtient des microcristaux blancs fondant avec
décomposition vers 310° - 323°C.

Le rendement varie de 85 à 95%

La préparation des composés suivant l'invention de formule I est illustrée par les exemples suivants :

Exemple 2

a) Préparation de l'ester éthylique de l'acide 3-oxo-1,1-dioxyde-isothiazolo [5,4-c] pyridine-2-acétique (formule VIII - R = C₂H₅ - C 3108)

1er procédé :

On chauffe à 50°C une suspension de 5,15 g du sel sodique de la 6-azasaccharine (formule VI - C 3062) dans 30 ml de diméthylformamide (DMF) anhydre et on ajoute goutte à goutte 3,43 ml de chloracétate d'éthyle. On maintient la température à 40°C pendant 1 heure et ensuite on chauffe à 100°C pendant 21 heures. Au bout de ce temps, le solvant est évaporé sous vide et le résidu est trituré avec de l'eau.

On filtre le produit et après recristallisation dans l'alcool, on obtient des aiguilles blanches fondant à 101° - 103°C.

Le rendement varie de 62 à 72%.

2ème procédé :

On chauffe à 100°C pendant 23 heures le mélange suivant :

255,5 g de sel sodique de la 6-azasaccharine
166,6 g de chloroacétate d'éthyle
63 g de bromure d'hexadécyltributylphosphonium
1,24 l de toluène.

On filtre à chaud pour éliminer un peu de produit de départ et le filtrat est refroidi.

On filtre le produit obtenu et les eaux-mères sont évaporées à sec.

Le résidu est recristallisé dans l'alcool.

On obtient avec un rendement de 80% des cristaux fondant à 98°-100°C, du composé de formule VIII, dans laquelle R désigne un groupe éthyle.

b) Préparation de l'ester éthylique de l'acide
4-hydroxy-1,1-dioxyde-2H-pyrido [4,3-e]
[1,2] thiazine-3 carboxylique (formule II :
R₂ = C₂H₅ - C 3121)

On prépare une solution d'éthylate de sodium en dissolvant 72 g de sodium dans 2,3 l d'alcool éthylique.

Ensuite, on ajoute 1,44 l de DMF et on chauffe à 55°C.

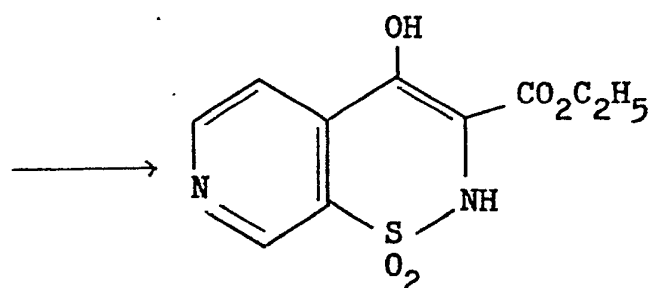
On ajoute goutte à goutte en 1 ½ h. une solution de 282 g du composé de formule VIII dans 1,69 l de DMF en maintenant la température à 55°C.

Ensuite on chauffe à 70°C pendant une heure. Au bout de ce temps, le mélange réactionnel est versé dans une solution de 1,05 l d'HCl 2N et 1,05 l d'eau glacée. Le précipité obtenu est filtré, lavé avec de l'eau et séché.

On obtient un produit fondant avec décomposition à 222°C qui peut être purifié par recristallisation dans l'éthanol.

Le rendement varie de 60 à 76 %.

Le produit obtenu répond à la formule



(XIV) --(C 3121)

- c) Préparation de l'ester éthylique de l'acide 4-hydroxy-
2-méthyl-1,1-dioxyde-pyrido [4,3-e]
[1,2] thiazine-3-carboxylique. (formule V: R₁ = -CH₃; i
R₂ = -C₂H₅ - C 3136)

Dans une suspension de 35,13 g du composé de formule XIV (R₂ = -C₂H₅ - C 3121) dans 95 ml de DMF, on ajoute 32,5 ml de NaOH 4N en 15 minutes sans dépasser 25°C. A la solution orange, on ajoute alors 55,35 g d'iodure de méthyle sans dépasser 25°C. Après 2 heures on refroidit avec de la glace et on filtre le précipité obtenu et on lave avec de l'eau.

Après séchage le produit est repris dans 400 ml de benzène tiède.

On écarte un léger insoluble, on traite au charbon actif et on concentre la solution.

Après refroidissement, on filtre les cristaux blancs fondant à 146° - 147°C.

Le rendement varie de 65 à 75%.

d) Préparation de l'ester éthylique de l'acide
2-éthyl-4-hydroxy-1,1-dioxyde-pyrido [4,3-e]
[1,2]thiazine-3-carboxylique (formule V :
 $R_1 = R_2 = -C_2H_5 - C$ 3292)

On procède comme décrit dans le paragraphe c du présent exemple, en utilisant de l'iodure d'éthyle mais en agitant la suspension à température ordinaire pendant 48 heures.

Après recristallisation dans l'éthanol on obtient des cristaux blancs fondant à 110° - 111°C.

Le rendement est de 70%.

e) Préparation de l'ester éthylique de l'acide
4-hydroxy-1,1-dioxyde-2-phénylméthylpyrido [4,3-e]
[1,2] thiazine-3-carboxylique (formule V : $R_1 =$
 $CH_2-C_6H_5$; $R_2 = -C_2H_5 - C$ 3270)

A une suspension de 2,02 g du composé de formule XIV ($R_2 = -C_2H_5 - C$ 3121) dans 7,1 ml d'eau, 25,8 ml d'alcool éthylique, on ajoute 3,08 g de bromure de benzyle.

On agite à température ordinaire et on ajoute goutte à goutte en 5 minutes, 8,3 ml de NaOH N.

On agite encore pendant 16 heures.

Au bout de ce temps, on filtre le précipité obtenu et le lave à l'eau.

Après recristallisation dans le mélange benzène-cyclohexane, on obtient des cristaux blancs fondant à 181°-182°C.

Le rendement est de 80%

f) Procédé général pour la préparation des composés de formule I

Le procédé consiste à chauffer dans un ballon équipé d'un Soxhlet et d'un réfrigérant à reflux la solution ou la suspension du produit de départ (1 équivalent) avec 1,5 équivalent d'amine dans le xylène.

On place dans la cartouche du Soxhlet du tamis moléculaire 4 Å qui a pour effet d'éliminer l'alcool se formant dans la réaction.

Après quelques heures (2 à 30 heures selon les cas) on concentre la solution de xylène et laisse cristalliser. Après filtration le produit est recristallisé dans le solvant adéquat.

On peut purifier souvent par dissolution dans la soude diluée et reprécipitation par l'acide chlorhydrique.

Ainsi, la préparation du 4-hydroxy-2-méthyl-1,1-dioxyde-N (2-pyridinyl) pyrido[4,3-e] [1,2]thiazine-3-carboxamide (formule I : $R_1 = -CH_3$; $R_2 = -2\text{-pyridinyl-}$ C 3168) s'effectue comme suit :

On chauffe à reflux pendant 29 heures le mélange suivant :

6 g du composé de formule V ($R_1 = -CH_3$;
 $R_2 = -C_2H_5$ - C 3136)
3 g de 2-aminopyridine (0,032 mole)
500 ml de xylène sec et on place 14 g de
tamis moléculaire 4 Å .

Au bout de ce temps, on distille sous vide environ 400 ml de xylène.

Après refroidissement on filtre les cristaux obtenus et on les purifie par dissolution en milieu alcalin (NaOH 0,1N) et reprécipitation par HCl. Le produit peut être recristallisé dans le mélange méthanol ou éthanol-eau.

On obtient avec un rendement de 76 % de fines aiguilles jaunes fondant avec décomposition vers 238°C.

Exemple 3 :

Préparation du 2-éthyl-4-hydroxy-1,1-dioxyde-N-phényl-
pyrido [4,3-e] [1,2] thiazine-3-carboxamide
(formule I : $R_1 = -C_2H_5$; $R_2 = -C_6H_5$ - C 3298)

On procède comme dans la méthode générale décrite dans l'exemple 2 en (f) en faisant réagir l'ester éthylique de l'acide 2-éthyl-4-hydroxy-1,1-dioxyde-pyrido [4,3-e] [1,2] thiazine-3-carboxylique (C 3292) avec l'aniline. On obtient avec un rendement de 90 % des aiguilles blanches fondant à 230° - 231°C (benzène).

Exemple 4 :

Préparation du 2-éthyl-4-hydroxy-1,1-dioxyde-N-(2-
pyridinyl)-pyrido [4,3-e] [1,2] thiazine-3-carboxamide
(formule I : $R_1 = -C_2H_5$; $R_2 = 2\text{-pyridino}$; C 3305)

En faisant réagir l'ester de l'acide 2-éthyl-4-hydroxy-pyrido [4,3-e] [1,2] thiazine-3-carboxylique (C 3292)

avec la 2-aminopyridine comme décrit en (f) dans l'exemple 2, on obtient, avec un rendement de 65 %, le composé désiré sous l'aspect d'aiguilles jaunes fondant à 222° - 223°C (benzène).

Exemple 5 :

Préparation du 2-éthyl-4-hydroxy-1,1-dioxyde-N-(3-pyridinyl)-pyrido [4,3-e] [1,2] thiazine-3-carboxamide (formule I : $R_1 = -C_2H_5$; $R_2 = 3$ -pyridino ; C 3351)

En faisant réagir l'ester de l'acide 2-éthyl-4-hydroxy-1,1-dioxyde-pyrido [4,3-e] [1,2] thiazine-3-carboxylique (C 3292) avec la 3-aminopyridine on obtient avec un rendement de 87% le composé désiré se présentant sous l'aspect de cristaux beiges fondant à 211° - 213°C (acétate d'éthyle).

Exemple 6 :

Préparation du 4-hydroxy-1,1-dioxyde-N-phényl-2-phénylméthyl-pyrido [4,3-e] [1,2] thiazine-3-carboxamide (formule I : $R_1 = \text{benzyle}$; $R_2 = \text{phényle}$ - C 3282)

On procède comme dans la méthode générale décrite en (f) dans l'exemple 2, en partant du composé de formule V où $R_1 = \text{benzyle}$ et $R_2 = \text{éthyle}$ (C 3270) et d'aniline et on isole le produit sous forme de cristaux jaunes fondant à 233 - 235°C (benzène).

Rendement : 87%.

Exemple 7 :

Préparation du 4-hydroxy-1,1-dioxyde-2-phénylméthyl-
N-(2-pyridinyl)-pyrido [4,3-e] [1,2]thiazine-3-
carboxamide (formule I : R₁=benzyle ; R₂= 2-pyridino -C3287

On opère comme dans l'exemple 6 si ce n'est qu'on utilise de la 2-aminopyridine comme amine.

On obtient le composé désiré se présentant sous l'aspect de cristaux jaunes fondant à 206°-208°C (benzène).

Rendement : 53%.

Exemple 8 :

Préparation du 4-hydroxy-1,1-dioxyde-2-phénylméthyl-
N-(3-pyridinyl)-pyrido-[4,3-e] [1,2] thiazine-3-
carboxamide (formule I : R₁ = benzyle ; R₂ = 3-
pyridino - C 3344)

En opérant de la manière décrite dans l'exemple 7, mais en utilisant de la 3-aminopyridine on obtient, avec un rendement de 69 %, le composé désiré se présentant sous l'aspect de cristaux beiges fondant avec décomposition à 225°C (toluène).

Exemple 9 :

Préparation du 4-hydroxy-1,1-dioxyde-N-phényl-2H-
pyrido[4,3-e] [1,2] thiazine-3-carboxamide
(formule I : R₁ = H ; R₂ = -C₆H₅ - C 3259)

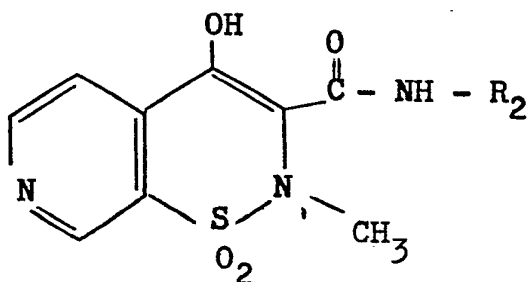
Ce composé est préparé par réaction du composé obtenu en (b) dans l'exemple 2 avec l'aniline selon la

méthode décrite plus haut et on obtient, avec un rendement de 72 %, des cristaux roses du composé désiré fondant avec décomposition à 247°C (xylène).

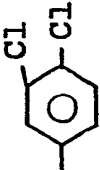
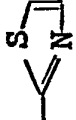
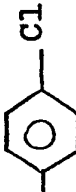
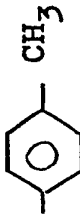
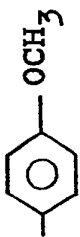
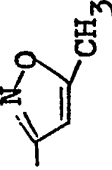
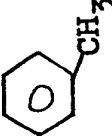
Exemples 10 à 39 :

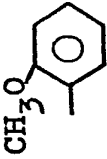
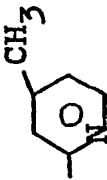
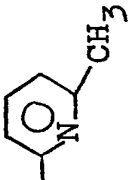
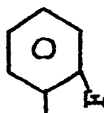
Le tableau I suivant indique tous les autres composés de formule I suivant l'invention qui ont été préparés par le procédé suivant l'invention.

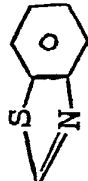
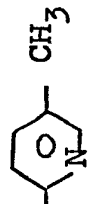
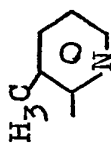
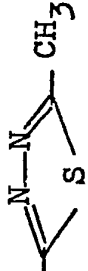
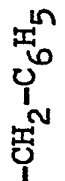
TABLEAU I.

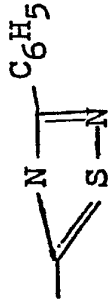
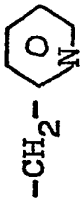
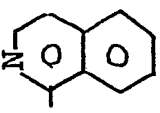
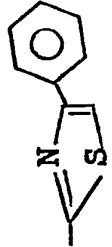
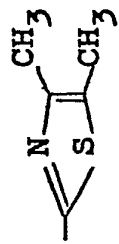


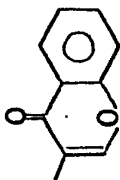
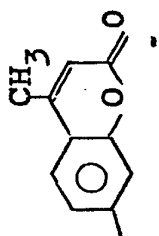
(I)

N°	R ₂	Pt de fusion	Solvant de cristallisation	Exemple
C 3173/3026		268°C (déc)	Xylène	10
C 3175/3027		247°C (déc)	Dioxanne	11
C 3178/3028		232-233°C (déc)	Benzène	12
C 3182/3029		255°C (déc)	Xylène	13
C 3185/3030		238-239°C (déc)	Benzène	14
C 3188/3031		226-227°C	Benzène	15
C 3211/3039		234°C (déc)	Toluène	16
C 3258/3080		203-204°C	Benzène	17

N°	R ₂	Pt de fusion	Solvant de cristallisation	Exemple
C 3261/3085		248-250°C (déc)	Benzène	18
C 3262/3086		205-207°C	Cyclohexane- C ₆ H ₆	19
C 3264/3091		235°C (déc)	Méthanol	20
C 3267/3087		236°C (déc)	Benzène	21
C 3268/3093		227°C (déc)	Ethanol	22
C 3269/3082		229°C (déc)	Dichlorométhane	23
C 3271/3088		241°C (déc)	Benzène	24

N°	R ₂	Pt de fusion	Solvant de cristallisation	Exemple
C 3273/3084		246°C (déc)	Dichlorométhane	25
C 3278/3092		286°C (déc)	Précipitation pH 9	26
C 3279/3100		265°C (déc)	Ethanol (lavage)	27
C 3334/3113		244°C (déc)	Xylène	28
C 3335/3114		231°C (déc)	Xylène	29
C 3337/3115		256°C (déc)	Ethanol/Eau	30
C 3342/3121		267°C (déc)	Ethanol/Eau	31
C 3345/3133 b		221°C (déc)	Toluène	32

N°	R ₂	Pt de fusion	Solvant de cristallisation	Exemple
C 3347/3123		278°C (déc)	Méthanol (lavage)	33
C 3355/3125		198-199°C	Benzène	34
C 3359/3131		276°C (déc)	Diméthyl-formamide	35
C 3365/3132		260°C (déc)	Ethanol/Eau	36
C 3369/3133		277°C (déc)	Précipitation à pH 3	37

N°	R ₂	Pt de fusion	Solvant de cristallisation	Exemple
C 3457/3204		284-286°C (déc)	Diméthyl-formamide	38
C 3468/3205		270°C (déc)	Diméthyl-formamide	39

L'invention concerne également des compositions pharmaceutiques antiinflammatoires, analgésiques, antipyrétiques et antiarthritiques administrables par la voie buccale ou par la voie parentérale, ces compositions pharmaceutiques contenant, à titre d'ingrédient actif, au moins un composé pyridothiazinique de formule I, éventuellement sous forme de sel, conjointement avec un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

Les compositions suivant l'invention sont généralement destinées à être administrées par voie buccale, rectale, parentérale ou externe. Les compositions pharmaceutiques à administrer par voie buccale peuvent par exemple se présenter sous la forme d'unités telles que comprimés ou tablettes, dragées ou capsules où au moins un des composés selon l'invention est mélangé à un véhicule ou excipient pharmaceutique solide.

Les compositions selon la présente invention peuvent également être utilisées sous la forme de préparations liquides administrables par voie buccale spécialement sirops, élixirs, dispersions ou solutions aqueuses.

Les compositions selon la présente invention peuvent aussi se présenter sous la forme de solutions destinées à être administrées par voie parentérale. Les solutions ou suspensions pour injections peuvent être préparées par exemple au

moyen d'eau distillée dans laquelle au moins un composé servant d'ingrédient actif est dissous ou mis en suspension éventuellement en présence d'un agent solubilisant.

Les compositions selon la présente invention peuvent également être faites pour l'administration par voie rectale, par exemple, l'ingrédient actif étant contenu dans une base de suppositoire. Les compositions anti-inflammatoires selon l'invention peuvent aussi servir pour l'usage externe, l'ingrédient actif étant contenu dans une base de pommade.

Les composés utilisés comme ingrédient actif dans les compositions conforme à l'invention peuvent être administrés à des doses variées selon le composé particulier qu'on utilise, l'état du patient et le mode d'administration.

En général, toutefois les composés peuvent être administrés par voie buccale ou rectale à des doses de 50 à 100 mg à prendre 1 à 4 fois par jour ou par voie parentérale en une seule dose de 20 à 200 mg par jour.

Les exemples 39 à 43 suivants illustrent quelques compositions suivant l'invention.

Exemple 39 : dragées

<u>Noyau</u>	Composé de formule I	50,0 mg
	Silice colloïdale	5,0 mg
	Lactose	42,5 mg
	Polyvinylidone	3,5 mg
	Glycérine	0,5 mg
	Amidon de maïs	8,0 mg
	Talc	10,0 mg
	Stéarate de magnésium	0,5 mg
<u>Enrobage</u>	Gomme laque	2,0 mg
	Gomme arabique	5,4 mg
	Coccine nouvelle	0,1 mg
	Talc	13,0 mg
	Silice colloïdale	9,5 mg
	Saccharose	50,0 mg
	pour une dragée	

Exemple 40 : Comprimés

<u>Noyau</u>	Composé de formule I	200,0 mg
	Silice colloïdale	17,0 mg
	Acide stéarique	4,0 mg
	Gélatine	4,0 mg
	Glycérine	1,6 mg
	Amidon de maïs	52,0 mg
	Stéarate de magnésium	1,4 mg
	pour un comprimé	

Exemple 41 :

Composé de formule I	100,0 mg
Lactose	120,0 mg
Amidon de riz	30,0 mg
Amidon de maïs	30,0 mg
Stéarate de magnésium	5,0 mg
Gélatine	} enveloppe 78,0 mg
Tartrazine	
	0,2 mg
Pour une gélule	

Exemple 42 : Suppositoires

Composé de formule I	300 mg
Mass Witepsol H 12 (A)	600 mg
pour un suppositoire	

(A) mélange de triglycérides et de glycérides partiels d'acides gras (C_{12} - C_{18}) saturés, d'origine végétale, fournisseur Dynamit Nobel AG, Köln - Mülheim, R.F.A.

Exemple 43 : Solutions injectables

Composés de formule I	20,0 mg
Chlorure de sodium	85,0 mg
Eau distillée pour faire	10,0 mg
pour une ampoule	

Les propriétés antiinflammatoires, analgésiques et antiarthritiques des composés de formule I suivant l'invention ont été mises en lumière par les essais suivants :

I. TEST DE L'OEDEME A LA CARRAGENINE

La substance est testée sur un lot de 10 rats Wistar mâles de 180 à 210 g par niveau de dose mis à

jeun la veille de l'expérience dans des cages individuelles, avec de l'eau disponible ad libitum.

Un oedème podal est provoqué par l'injection intraplantaire, dans les deux pattes arrières, de 0,05 ml d'une solution de carragénine (fraction lambda, Sigma type IV) à la concentration de 1 % dans une solution de NaCl 0,9 %. La substance à tester est administrée par voie orale 60 minutes avant l'injection de la carragénine, sous forme d'une solution aqueuse alcaline à raison de 1 ml par 100 g de poids corporel. L'hydratation est uniformisée à raison de 5 ml par rat par de l'eau potable. Un lot témoin reçoit uniquement le véhicule et un lot contrôle reçoit de l'indométhacine, en solution aqueuse alcaline à la dose de 7 mg/kg, afin de déterminer l'inhibition maximale de l'oedème.

Le volume des pattes arrières des animaux est mesuré par pléthysmographie avant l'administration du produit ($\bar{X} \pm \text{E.S.}$, $n = 200$; $2,91 \pm 0,08$ ml et 3 heures après l'injection de la carragénine ($\bar{X} \pm \text{E.S.}$, $n = 200$ - témoins : $5,184 \pm 0,428$ - contrôles : $3,374 \pm 0,184$).

Le degré d'activité antiinflammatoire de la substance est exprimé par l'oedème moyen des pattes postérieures des rats traités par rapport aux animaux témoins, rapporté à l'inhibition observée dans le groupe contrôle.

La dose ED 50 et les limites de confiance sont calculées sur la régression linéaire des pourcentages d'activité relatifs portés en fonction du logarithme décimal de la dose administrée.

Le tableau 2 indique les doses ED 50 de quelques composés suivant l'invention et de l'ibuprofène.

II. TEST DE L'ANALGESIE

La substance est testée sur un groupe de 6 souris mâles de 20 à 25 g, en parallèle avec un lot d'animaux témoins.

30 minutes après l'injection par voie intrapéritonéale de 0,25 ml d'une solution fraîche de parabenzoquinone à 0,02 % dans NaCl 0,9 %, la substance est administrée par voie orale sous forme d'une solution aqueuse alcaline à raison de 0,1 ml par 10 g de poids corporel. Les animaux sont maintenus en surveillance continue et on comptabilise les "crampes" pendant un laps de temps de 20 minutes à partir des 5 minutes qui suivent l'administration de la parabenzoquinone.

Le degré d'activité antinociceptive est exprimé par la réduction du nombre d'étirements dans le groupe traité par rapport au groupe témoin. Les témoins présentent 310 ± 16 ($\bar{X} \pm E.S.$, $n=50$) étirements. La dose ED 50 et les limites de confiance sont calculées sur la régression linéaire du pourcentage d'inhibition des traitements portés en fonction du logarithme de la dose administrée.

Le tableau 2 rapporte les doses ED 50 de quelques composés suivant l'invention et de l'ibuprofène.

III. TEST DE L'ARTHRITE A L'ADJUVANT DE FREUND

Une arthrite chronique est induite

chez le rat par injection de 0,1 ml d'adjuvant de Freund (suspension de Mycobacterium butyricum lyophilisé, à 0,5 % dans l'huile de paraffine) au niveau de la base de la queue. Le score arthritique est établi sur la base de cotes données à chaque patte en se basant sur le gonflement et de l'impotence fonctionnelle (score maximum par animal : 28). L'évolution du volume des pattes postérieures et du poids corporel est noté au cours du développement du syndrome arthritique.

La substance à tester est administrée par la voie orale, sous forme de solution aqueuse alcaline.

Chaque groupe comporte 10 rats Wistar mâles de 180 à 210 g sélectionnés préalablement sur base du score arthritique de sorte que le score des groupes d'animaux testés soit homogène et compris entre 12 et 15, avant l'administration de la substance. La substance est administrée 2 fois par jour depuis le 14ème jusqu'au 17ème jour inclus, comptés à partir de l'injection de l'adjuvant de Freund.

Une expérience comporte une série contrôle, une série témoin de rats arthritiques non traités et des séries de rats arthritiques traités.

Le tableau 3 montre que les dérivés C 3168/3025 (exemple 1f), C 3178/3028 (exemple 12) et C 3271/3088 (exemple 24) exercent un effet curatif vis-à-vis de l'arthrite expérimentale.

TABEAU 2

	TEST DE L'OEDEME PODAL A LA CARRAGENINE		TEST DE L'ANALGESIE	
PRODUIT	ED ₅₀ - (Intervalle de confiance) (mg/kg) (p < 0.05)		ED ₅₀ - (Intervalle de confiance) (mg/kg) (p < 0.05)	

IBUPROFENE	3,2	(0,8 - 12,6)	7,9	(0,6 - 111,5)
C 3168/3025 (ex. 1 f)	2,2	(0,6 - 8,2)	14,7	(1,7 - 123,8)
C 3178/3028 (ex. 12)	7,3	(2,7 - 19,4)	6,4	(1,2 - 33,2)
C 3211/3039 (ex. 16)	3,3	(0,5 - 21,9)	24,7	(7,8 - 78,1)
C 3267/3087 (ex. 21)	7,4	(1,0 - 54,2)	60,5	(30,6 - 119,5)
C 3271/3088 (ex. 24)	2,7	(0,2 - 38,4)	10,0	(5,1 - 19,5)
C 3345/3122 (ex. 32)	11,7	(6,2 - 22,2)	48,9	(16,9 - 141,8)
C 3369/3133 (ex. 37)	2,3	(0,1 - 37,8)	75,5	(47,1 - 121,1)

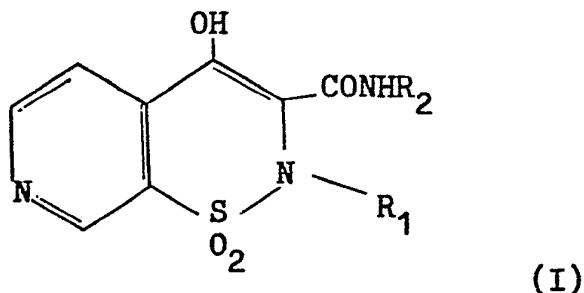
TABLEAU 3.

TRAITEMENT	DOSE (mg/kg)	*VARIATION DU SCORE MOYEN %	**VARIATION DU VOLUME MOYEN DES PATTES POSTERIEURES %
TEMOINS	-	+ 45,7	+ 135
IBUPROFENE	5	+ 32,0	+ 94
	10	+ 6,0	+ 70
	20	+ 26,3	+ 84
	30	- 0,7	+ 56
	50	- 18,7	+ 39
	100	- 57,4	+ 17
	200	***	***
TEMOINS	-	+ 27,1	+ 101
C 3168/3025 (ex. 1f)	1	+ 15,9	+ 70
	2	- 11,6	+ 55
	4	- 37,5	+ 36
	8	- 60,3	+ 34
TEMOINS	-	+ 40,3	+ 125
C 3178/3028 (exemple 12)	5	+ 12,7	+ 71
TEMOINS	-	+ 25,7	+ 140
C 3178/3028	10	- 5,9	+ 54
TEMOINS	-	+ 25,7	+ 140
C 3271/3088 (exemple 24)	5	+ 5,9	+ 72
	10	- 11,1	+ 55

- * Variation du score arthritique moyen observée entre le 14ème et le 18ème jour suivant l'injection de l'adjuvant de Freund.
- ** Variation relative du volume moyen des pattes postérieures des rats témoins non traités et rats traités, par rapport aux rats contrôles, au jour 18.
- *** Dose mortelle chez tous les animaux traités.

REVENDICATIONS

1.- Composés pyridothiaziniques représentés par la formule générale suivante:



dans laquelle R_1 désigne de l'hydrogène, un groupe alkyle contenant de 1 à 4 atomes de carbone ou un groupe alkyl-aryle, dont le substituant alkyle contient de 1 à 4 atomes de carbone, tandis que R_2 désigne un groupe phényle éventuellement substitué ou un radical hétérocyclique éventuellement substitué contenant de l'azote et/ou du soufre et/ou de l'oxygène comme hétéroatome.

2.- Composés pyridothiaziniques suivant la revendication 1, caractérisés en ce que, dans la formule I, R_1 a les significations indiquées dans la revendication 1, tandis que R_2 a l'une ou l'autre des significations suivantes : radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs halogènes, tels que le chlore ou le fluor, un radical alkyle, tel que méthyle, ou un radical alcoxy, tel que méthoxy, en position ortho, méta et/ou para ; ou radical hétérocyclique éventuellement substitué choisi parmi ceux dérivés des composés suivants : pyridine, dont l'atome d'azote est en position α , β ou γ ,

éventuellement substitué, par exemple, par un halogène, tel que le chlore ou par un groupe alkyle, tel que méthyle ; thiazole ; quinoléine ; pyrimidine ; benzothiazole ; isoxazole ; thiadiazole ; benzopyrone et coumarine.

3.- Composés pyridothiaziniques suivant l'une ou l'autre des revendications 1 et 2, caractérisés en ce que, dans la formule I, R_1 désigne de l'hydrogène ou un groupe méthyle et R_2 désigne un groupe phényle éventuellement substitué par un atome d'halogène, tel que le fluor ou un radical pyridino.

4.- Composé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que, dans la formule I, R_1 désigne un groupe méthyle et R_2 désigne un groupe 2-pyridinyle.

5.- Composé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que, dans la formule I, R_1 désigne un groupe méthyle et R_2 désigne un groupe phényle.

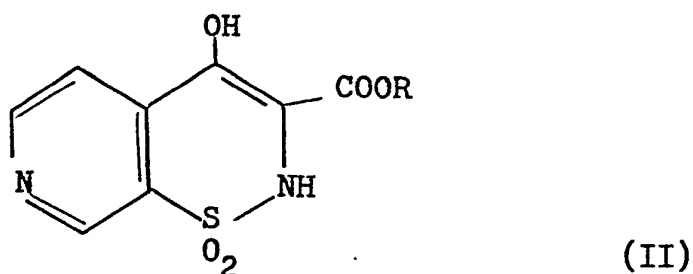
6.- Composé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que, dans la formule I, R_1 désigne un groupe méthyle et R_2 désigne un groupe 2-fluorophényle.

7.- Sels de métaux des composés suivant l'une ou l'autre des revendications 1 à 6.

8.- Sels de sodium et de potassium des composés suivant l'une ou l'autre des revendications 1 à 6.

9.- Sels avec des bases organiques de composés suivant l'une ou l'autre des revendications 1 à 6.

10.- Procédé de préparation des composés suivant l'une ou l'autre des revendications 1 à 6, caractérisé en ce qu'on fait réagir un ester alkylique de l'acide pyridothiazinique de formule



dans laquelle R désigne un groupe alkyle, tel que le groupe éthyle, avec une amine de formule générale :



dans laquelle R_2 a l'une ou l'autre des significations données plus haut, cette réaction d'aminolyse étant précédée d'une alkylation du composé de formule II au moyen d'un agent d'alkylation tel qu'un composé de formule générale : R_1X , (IV)

dans laquelle X désigne un halogène, tel que le chlore ou le brome, et R_1 désigne un groupe alkyle ou alkylaryle, lorsqu'on désire obtenir un composé de formule générale I, dans laquelle R_1 ne désigne pas de l'hydrogène.

11.- Compositions pharmaceutiques antiinflammatoires, analgésiques, antipyrétiques ou antiarthritiques, caractérisées en ce qu'elles contiennent, à titre d'ingrédient actif, au moins un composé suivant l'une ou l'autre des revendications 1 à 9, conjointement avec un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

12.- Composés pyridothiaziniques, en substance, tels que décrits dans les exemples 2 à 39.