



Le Ministre des Affaires Économiques,

Vu la loi du 24 mai 1854 sur les brevets d'invention;

Vu la Convention d'Union pour la Protection de la Propriété Industrielle;

Vu le procès-verbal dressé le 29 août 1978 à 15 h. 15

au Service de la Propriété Industrielle;

ARRÊTE :

Article 1. — Il est délivré à la Sté dite : RICHARDSON-MERRELL Inc.

Ten Westport Road, Wilton, Connecticut 06897 (Etats-Unis d'Amérique)

repr. par le Bureau Gevers S.A. à Bruxelles,

un brevet d'invention pour: Thiadiazine-amines, procédé de préparation et leur utilisation

qu'elle déclare avoir fait l'objet d'une demande de brevet déposée aux Etats-Unis d'Amérique le 4 septembre 1979, n° 71.966 au nom de W.D. Jones Jr. et F.P. Miller dont elle est l'ayant cause.

Article 2. — Ce brevet lui est délivré sans examen préalable, à ses risques et périls, sans garantie soit de la réalité, de la nouveauté ou du mérite de l'invention, soit de l'exactitude de la description, et sans préjudice du droit des tiers.

Au présent arrêté demeurera joint un des doubles de la spécification de l'invention (mémoire descriptif et éventuellement dessins) signés par l'intéressé et déposés à l'appui de sa demande de brevet.

Bruxelles, le 15 septembre 1978.

PAR DÉLÉGATION SPÉCIALE :

Le Directeur

L. SALPETEUR

MEMOIRE DESCRIPTIF

déposé à l'appui d'une demande de

BREVET D'INVENTION

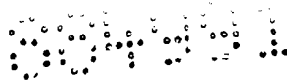
formée par :

Richardson-Merrell Inc.

pour :

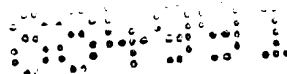
"Thiadiazine-amines, procédé de préparation et leur utilisation"
 Priorité d'une demande de brevet aux Etats-Unis d'Amérique
 déposée le 4 septembre 1979, sous le N° 71.966 au nom de
 Winton D. JONES, Jr. et Francis P. MILLER

La présente invention est relative à des thiadiazine-
 amines, à leur préparation et à leur utilisation, et elle se
 rapporte plus particulièrement à des 5-(phényle éventuelle-
 ment substitué)-6H-1,3,4-thiadiazine-2-amines, ces amines
 ayant une activité pharmaceutique, en étant notamment des
 relaxants musculaires.



En tant que classe générale, les 5-(phényle éventuellement substitué)-6H-1,3,4-thiadiazine-2-amines sont connues comme intermédiaires chimiques et on peut se reporter à ce sujet, par exemple, aux brevets japonais n° 74-110.696, 74-110.697 et 74-100.080. De nombreuses espèces individuelles entrant dans le cadre des composés définis ici et aussi des espèces apparentées sont également connues comme intermédiaires chimiques et on peut se reporter à cet effet à :

1. brevet japonais 75 37651 ;
2. McLean et col., J. Chem. Soc. 1937, 556-9;
3. Avramovici, Analele stiint. univ. "Al. I. Cuza" Iasi, Sect. 1 (Mat. Fiz., chim.). (N.S.) 1, 315-319 (1955). CA51:10541;
4. Beyer et col., Justus Liebigs Ann. Chem. 741, 45-54 (1970);
5. brevet japonais 74-110.696;
6. brevet japonais 74-110.697;
7. Bose, Quart. J. Indian Chem. Soc. 1, 51-62 (1924).
8. Beyer et col., Chem. Ber. 89, 107-14 (1956);
9. brevet japonais 74-88.889;
10. brevet japonais 74-100.080;
11. Bose, Quart. J. Ind. Chem. Soc. 2, 95-114 (1925);
12. Bose et col., J. Indian Chem. Soc. 7, 733-9 (1930);
13. Bulka et col., Z. Chem. 15(12), 482 (1965);
14. Schmidt et col., Tetrahedron Lett. 1975 (1), 33-6;
15. Beyer, Quart. Rep. Sulfur Chem. 5(3), 177-89 (1970);
16. Saraswathi et col., Indian J. Chem. 10(12), 1151-4 (1972);
17. Hampel, Z. Cham. 9(2), 61-2 (1969);



18. Pfeiffer et col., Z. Chem. 17-6), 218-20 (1977);
19. Pfeiffer et col., Synthesis 1977(7), 485-6; et
20. Pfeiffer et col., Synthesis 1977(3), 196-8.

Certaines espèces sont également connues comme agents d'ignifugation (brevet japonais 74-5439).

De plus, on sait d'une façon générale que certaines 2-amino-1,3,4 thiadiazines ont une activité anti-virale, anti-inflammatoire et analgésique (brevet japonais 74-88899). En outre, de nombreuses espèces individuelles entrant dans le cadre de celles définies ici, ainsi que d'autres d'une structure apparentée ont aussi été décrites dans ce même document antérieur. On a constaté que certaines espèces sont inefficaces comme produits de substitution de la vitamine B (Robbins et col., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S. 24, 141-5 (1938) et comme agents antituberculeux (Ban., J. Pharm. Soc. Japan 73, 533-7 (1953) et Bilinski et col., Bull. Acad. Polon. Sci., Ser. Sci. Chim. 13(6), 393-6 (1965)).

D'autres composés qui ont des structures nettement différentes sont également connus comme présentant une activité pharmacologique.

On sait que les 4-méthyl-4H-5,6-dihydro-1,3,4-thiadiazine-2-amines sont actives sur le système nerveux central (brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 3.428.631 et Trepanier et col., J. Med. Chem. 10(6), 1085-7 (1967)). De plus, on sait que des 1,2-dihydro-1,3,4-thiadiazine-2-imines substituées en position 3 sont des accélérateurs de vulcanisation lente du caoutchouc (brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 2.871.237).

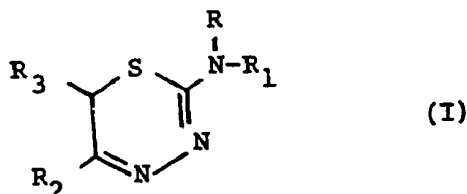
Les 2-amino-1,3,4-thiadiazoles comportant un noyau pentagonal sont connus comme présentant une activité dépres-

000001

sive sur le système nerveux central (Mairil et col., Il Farmaco (Pavia) Ed. Sci. 13, 187-217 (1958); brevet britannique 815.188; brevet allemand 2.212.245 (ou britannique 1.380.136); brevets des Etats-Unis d'Amérique n° 3.965.110; 4.054.665, 3.919.428 et 3.992.396), ainsi qu'une activité anti-hypertensive (brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 3.746.716).

Ces 1,3,4-thiadiazole-2-amines comportant un noyau pentagonal constituent une classe de composés considérés suivant la technique antérieure comme étant distincts des 1,3,4-thiadiazine-2-amines comportant un noyau hexagonal. Cependant, les préparations de ces deux types de composés ont été décrites en même temps par Rao, Khim. Geterotsikl. Soedin. 1977(3), 291-310, et par Klosa, Arch. Pharm. 287, 12-14 (1954). Dans ce dernier document, les composés sont signalés comme étant des tuberculostatiques potentiels mais sans qu'il y ait eu vérification. Des composés des deux types sont également signalés dans le brevet japonais 74-5439 comme étant des agents d'ignifugation.

La présente invention est relative à des compositions ayant une activité pharmaceutique, notamment à titre d'agents relaxants musculaires, ces compositions étant constituées par ou comprenant au moins un composé répondant à la formule



dans laquelle R représente l'hydrogène ou un groupement alkyle C₁-C₇ à chaîne droite ou ramifiée;

R_1 représente l'hydrogène ou un groupement phényle, allyle ou alkyle C_1-C_7 à chaîne droite ou ramifiée;

R_2 représente un groupe phényle, un groupe phényle mono-substitué par F, Cl, alkyle C_1-C_4 à chaîne droite ou ramifiée, ou un groupe phényle disubstitué dans les positions 2 et 4 par un atome Cl ou un groupement alkyle C_1-C_4 à chaîne droite ou ramifiée; et

R_3 représente l'hydrogène ou un groupement C_1-C_4 à chaîne droite ou ramifiée, à la condition que, lorsque R_3 est un groupement alkyle à chaîne droite ou ramifiée, R_2 soit un groupe phényle non substitué;

ou au moins un sel d'addition d'acide, acceptable en pharmacie, d'un tel composé.

Des exemples de groupements alkyles C_1-C_7 à chaîne droite ou ramifiée, que R et R_1 peuvent représenter dans le cas présent sont, par exemple, les groupements méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, sec-butyle, isobutyle, ter-butyle, n-pentyle, isopentyle, néopentyle, n-hexyle, isohexyle, n-heptyle, isohéptyle, etc. Des exemples de groupements alkyles C_1-C_5 et alkyles C_1-C_4 , à chaîne droite ou ramifiée, mentionnés ci-dessus dans la description des symboles R_1 , R_2 et R_3 sont, par exemple, ceux mentionnés ci-dessus et ayant le nombre voulu d'atomes de carbone.

Les sels d'addition d'acide, acceptables en pharmacie, des composés répondant à la formule (I) sont des sels d'acides organiques ou minéraux appropriés quelconques. Des acides minéraux appropriés sont notamment l'acide chlorhydrique, l'acide bromhydrique, l'acide sulfurique ou l'acide phosphorique. Des acides organiques qui conviennent sont notamment des acides carboxyliques, tels que les acides acétique, propionique, glycolique, lactique, pyruvique,

malonique, succinique, fumarique, malique, tartrique, citrique, ascorbique, maléique, hydroxymaléique, benzoïque, hydroxybenzoïque, phénylacétique, cinnamique, salicylique et 2-phénoxybenzoïque, ou des acides sulfoniques, comme par exemple l'acide méthanesulfonique ou l'acide 2-hydroxy-éthanesulfonique.

Parmi les composés de formule (I), on préfère ceux pour lesquels R_2 est un groupe phényle substitué, en particulier un groupe 2,4-dichlorophényle, et R_3 représente de l'hydrogène.

Des exemples de composés suivant l'invention sont ceux pour lesquels R et R_1 sont H , CH_3 , C_2H_5 ou C_3H_7 , en particulier les composés pour lesquels l'un des R et R_1 représente hydrogène. Il s'agit en particulier des composés suivants : N-méthyl-5-phényl-6H-1,3,4-thiadiazine-2-amine, N-éthyl-5-(4-fluorophényl)-6H-1,3,4-thiadiazine-2-amine, 5-(2,4-dichlorophényl)-6H-1,3,4-thiadiazine-2-amine, 5-(2,4-dichlorophényl)-N-méthyl-6H-1,3,4-thiadiazine-2-amine, 5-(2,4-dichlorophényl)-N-éthyl-6H-1,3,4-thiadiazine-2-amine, 5-(2,4-dichlorophényl)-N,N-diméthyl-6H-1,3,4-thiadiazine-2-amine, 5-(2,4-dichlorophényl)-N-phényl-6H-1,3,4-thiadiazine-2-amine, 5-(2,4-dichlorophényl)-N-(1-méthyléthyl)-6H-1,3,4-thiadiazine-2-amine, 5-(2,4-dichlorophényl)-N-propyl-6H-1,3,4-thiadiazine-2-amine, 5-(2-fluorophényl)-N-méthyl-6H-1,3,4-thiadiazine-2-amine, N-éthyl-6-méthyl-5-phényl-6H-1,3,4-thiadiazine-2-amine, 5-(2,4-dichlorophényl)-N-hexyl-6H-1,3,4-thiadiazine-2-amine, N-butyl-5-(2,4-dichlorophényl)-6H-1,3,4-thiadiazine-2-amine, 5-(2,4-D-dichlorophényl)-N-2-propényl-6H-1,3,4-thiadiazine-2-amine, 5-(2,4-dichlorophényl)-N-heptyl-6H-1,3,4-thiadiazine-2-amine, et leurs sels d'addition d'acide.



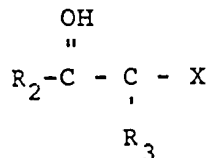
Les composés de l'invention sont donc intéressants comme relaxants musculaires. On peut les administrer à des êtres vivants à sang chaud, aux mammifères, aux rats, aux souris, aux chiens, aux chats, aux chevaux, aux porcs, aux vaches, aux moutons, ainsi qu'aux êtres humains. Tel qu'on l'utilise dans le cas présent, le terme "patient" désigne l'animal ou l'être humain que l'on traite.

L'activité de relaxation des muscles des composés de la présente invention peut être illustrée par leur efficacité au cours d'essais classiques de vérification ou de criblage pharmacologique, notamment en démontrant un antagonisme à la rigidité de décérébration chez le rat.

On peut administrer les composés de l'invention par voie orale ou parentérale, soit seuls, soit sous la forme d'une préparation pharmaceutique. Des préparations pharmaceutiques contenant des véhicules pharmaceutiques traditionnels et, comme ingrédients actifs, des composés suivant la présente invention peuvent s'utiliser en doses unitaires, par exemple sous forme de matières solides, telles que des comprimés, des capsules et des pilules, ou sous forme de solutions, suspensions, ou émulsions en vue d'une administration par voie orale ou parentérale. La dose unitaire administrée peut être constituée par une quantité quelconque efficace pour la relaxation musculaire. La quantité de composé qu'on administre peut varier sur une large gamme pour fournir environ 10 à environ 100 mg/kg de poids corporel du patient par jour, de préférence environ 10 à 30 mg/kg, en vue d'atteindre l'effet désiré. Les doses unitaires peuvent contenir environ 5 à 500 mg d'un composé de la formule (I) et peuvent s'admini-

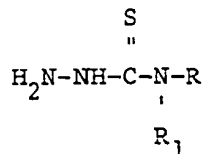
nistrer, par exemple de 1 à 4 fois par jour.

On prépare les composés de la formule (I) en faisant réagir un halogénure de phénacyle répondant à la formule :



dans laquelle X représente Cl ou Br,

avec un thiosemicarbazide 4-substitué répondant à la formule :



formules dans lesquelles R, R₁, R₂ et R₃ ont la définition donnée précédemment. La réaction est menée d'une façon générale en présence d'un solvant, par exemple un alcool inférieur, tel que le méthanol, l'éthanol, l'isopropanol, le n-propanol, le n-butanol, etc., de préférence le méthanol. La durée de réaction peut varier d'environ 15 minutes à environ 1 heure, en étant de préférence d'environ 30 minutes, suivant les réactifs, le solvant et la température de réaction, celle-ci pouvant varier d'environ 60 à environ 80°C, en se situant de préférence aux environs de 65°C. Le produit est traité d'une façon générale en permettant au mélange de réaction de refroidir et en le concentrant ensuite sous vide. Le reste est recristallisé dans un solvant approprié, par exemple dans un mélange d'un alcool inférieur, avec par exemple de l'acétone, de la butanone ou de l'acétate d'éthyle, par exemple dans un mélange de méthanol et d'acétone ou de méthanol et d'acétate d'éthyle, en produisant ainsi le com-

posé de la formule (I) sous forme de son sel halogénhydrate.

L'halogénure de phénacyle et le thiosemicarbazide 4-substitué que l'on utilise comme matières de départ dans la préparation des composés de la formule (I) sont ou bien disponibles sur le marché, ou bien, lorsqu'ils sont indisponibles, on les prépare très facilement par des réactions chimiques classiques qui sont bien connues des spécialistes. A titre d'exemple, on peut préparer les halogénures de phénacyle par halogénéation de la méthylphényl (éventuellement substitué)cétone correspondante, en utilisant un halogénure de sulfuryle, par exemple du chlorure de sulfuryle, dans de l'acide acétique par exemple, pour préparer le chlorure de phénacyle correspondant, ou bien en faisant réagir le benzène éventuellement substitué correspondant avec un halogénure d'haloacétyle, par exemple du chlorure de chloracétyle, par l'intermédiaire d'une réaction de Friedel-Craft en employant un catalyseur de trichlorure d'aluminium, par exemple, pour préparer le chlorure de phénacyle correspondant. On peut préparer les thiosemicarbazides 4-substitués par une réaction traditionnelle de l'isothiocyanate substitué approprié avec de l'hydrazine en présence, par exemple, d'éther diéthylique.

Les exemples suivants illustrent plus complètement encore la présente invention.

EXEMPLE 1.

Chlorhydrate de N-méthyl-5-phényl-6H-1,3,4-thiadiazine-2-amine

On chauffe 5,255 g (0,05 mole) de 4-méthylthiosemicarbazide et 7,73 g (0,05 mole) de chlorure de phénacyle et on agite au reflux (65°C) dans 200 ml de méthanol pendant 30 minutes. A ce stade, le solvant est séparé sous vide. Le

reste est dissous dans du méthanol, chauffé et ensuite dilué avec l'acétone. On concentre ensuite jusqu'à environ 200 ml. Après repos pendant 2 jours, on obtient un dépôt de 8,33 g de chlorhydrate de N-méthyl-5-phényl-6H-1,3,4-thiadiazine-2-amine, p.f.: 176-178°C.

EXEMPLE 2.

Chlorhydrate de N-éthyl-5-(4-fluorophényl)-6H-1,3,4-thiadiazine-2-amine

On chauffe 11,19 g de 4-éthylthiosemicarbazide et 17,6 g de chlorure de 4-fluorophénacyle et on agite au reflux (65°C) dans 400 ml de méthanol pendant 30 minutes, dans un ballon à fond rond, d'une contenance d'un litre, équipé d'une barre magnétique d'agitation et d'un condenseur protégé par un tube de séchage à CaCl_2 . On laisse refroidir la solution jusqu'à la température ambiante et ensuite on concentre en un reste solide jaune. Ce dernier est recristallisé dans du méthanol/butanone pour donner 21,0 g (75,5 %) de chlorhydrate de N-éthyl-5-(4-fluorophényl)-6H-1,3,4-thiadiazine-2-amine, p.f.: 192-193°. La matière solide duveteuse, d'une couleur blanc-jaunâtre, est séchée sous un vide élevé à 65°C.

EXEMPLE 3.

Chlorhydrate de 5-(2,4-dichlorophényl)-6H-1,3,4-thiadiazine-2-amine

On agite et on chauffe 11,17 g (0,05 mole) de chlorure de 2,4-dichlorophénacyle et 4,36 g (0,05 mole) de thiosemicarbazide dans 250 ml de méthanol au reflux (65°C) pendant 30 minutes. On laisse refroidir la suspension résultante et on filtre pour obtenir une première récolte de 4,56 g de chlorhydrate de 5-(2,4-dichlorophényl)-6H-1,3,4-thiadiazine-2-amine. Le mélange de réaction est ensuite dilué avec de

l'acétate d'éthyle et concentré au bain-marie bouillant, ce qui donne 6,2 g supplémentaires du même composé. Les deux produits sont additionnés et recristallisés dans du méthanol/acétate d'éthyle, le point de fusion étant de 170-172°C.

EXEMPLE 4.

Monochlorhydrate de 5-(2,4-dichlorophényl)-N-méthyl-6H-1,3,4-thiadiazine-2-amine

On fait réagir 11,17 g de chlorure de 2,4-dichlorophénacyle et 5,755 g de 4-méthylthiosemicarbazide dans 200 ml de méthanol en utilisant le procédé de l'Exemple 2. La cristallisation initiale est faite dans du méthanol/acétate d'éthyle. La matière solide est ensuite recristallisée dans du méthanol/acétate d'éthyle et séchée à 65°C sous un vide élevé pour donner le monochlorhydrate de 5-(2,4-dichlorophényl)-N-méthyl-6H-1,3,4-thiadiazine-2-amine, p.f.: 195°C.

EXEMPLE 5.

Monochlorhydrate de 5-(2,4-dichlorophényl)-N-éthyl-6H-1,3,4-thiadiazine-2-amine

En utilisant les conditions de réaction de l'Exemple 2, on fait réagir 9,3 g (0,04 mole) de chlorure de 2,4-dichlorophénacyle et 4,77 g (0,04 mole) de 4-éthylthiosemicarbazide dans 200 ml de méthanol pour obtenir 6,5 g de monochlorhydrate de 5-(2,4-dichlorophényl)-N-éthyl-6H-1,3,4-thiadiazine-2-amine après recristallisation qui, dans le présent cas, se fait dans du méthanol/acétate d'éthyle. Le p.f. est de 197-198°C.

EXEMPLE 6.

Monochlorhydrate de 5-(2,4-dichlorophényl)-N,N-diméthyl-6H-1,3,4-thiadiazine-2-amine

On fait réagir 4,16 g (0,035 mole) de 4,4-diméthylthiosemicarbazide et 7,82 g (0,035 mole) de chlorure de

20491

2,4-dichlorophénacyle sous les conditions de l'Exemple 2. Après concentration, on ajoute de l'acétate d'éthyle au reste et on concentre à nouveau. On obtient une matière solide jaune, ayant la forme d'aiguilles. Cette matière solide est séchée sous un vide élevé à 65°C. Ensuite, elle est recristallisée dans du méthanol/acétate d'éthyle et séchée à nouveau sous un vide élevé pour donner le monochlorhydrate de 5-(2,4-dichlorophényl)-N,N-diméthyl-6H-1,3,4-thiadiazine-2-amine, p.f.: 219-222°C.

EXEMPLE 7.

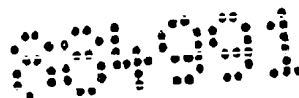
Monochlorhydrate de 5-(2,4-dichlorophényl)-N-phényl-6H-1,3,4-thiadiazine-2-amine

On fait réagir 4,54 g (0,03 mole) de 4-phénylthiosemicarbazide et 6,70 g (0,03 mole) de chlorure de 2,4-dichlorophénacyle dans 200 ml de méthanol en utilisant les conditions de l'Exemple 2. Une recristallisation de la matière solide dans du méthanol/acétate d'éthyle donne 6,5 g de monochlorhydrate de 5-(2,4-dichlorophényl)-N-phényl-6H-1,3,4-thiadiazine-2-amine, p.f.: 186°C. Cette matière solide est ensuite séchée sous vide élevé à 65°C.

EXEMPLE 8.

Monochlorhydrate de 5-(2,4-dichlorophényl)-N-(1-méthyléthyl)-6H-1,3,4-thiadiazine-2-amine

On fait réagir 3,99 g (0,03 mole) de 4-isopropylthiosemicarbazide et 6,70 g (0,03 mole) de chlorure de 2,4-dichlorophénacyle dans 150 ml de méthanol sous les conditions de l'Exemple 2. Le produit concentré est cristallisé et recristallisé dans du méthanol/acétate d'éthyle. Le produit est séché sous vide élevé à 65°C et recristallisé à nouveau dans du méthanol/acétate d'éthyle. Il est finalement séché



à 65°C sous un vide élevé, ce qui donne le monochlorhydrate de 5-(2,4-dichlorophényl)-N-(1-méthyléthyl)-6H-1,3,4-thiadiazine-2-amine, p.f.: 207-208°C.

EXEMPLE 9.

Monochlorhydrate de 5-(2,4-dichlorophényl)-N-propyl-6H-1,3,4-thiadiazine-2-amine

On fait réagir 6,70 g (0,03 mole) de chlorure de 2,4-dichlorophénacyle et 3,99 g (0,03 mole) de 4-n-propylthiosemicarbazide dans 150 ml de méthanol sous les conditions de l'Exemple 2. Le produit concentré est cristallisé et ensuite recristallisé dans du méthanol/acétate d'éthyle pour donner 6,4 g de monochlorhydrate de 5-(2,4-dichlorophényl)-N-propyl-6H-1,3,4-thiadiazine-2-amine, p.f.: 184-185°C. Le produit est ensuite séché à 65°C sous un vide élevé.

EXEMPLE 10.

Monochlorhydrate de 5-(2-fluorophényl)-N-méthyl-6H-1,3,4-thiadiazine-2-amine

On fait réagir 8,62 g (0,05 mole) de chlorure de 4-fluorophénacyle et 5,22 g de 4-méthylthiosemicarbazide dans 150 ml de méthanol sous les conditions de l'Exemple 2. Le produit est recristallisé dans du méthanol/acétate d'éthyle, ce qui donne 6,7 g de monochlorhydrate de 5-(2-fluorophényl)-N-méthyl-6H-1,3,4-thiadiazine-2-amine, p.f.: 183-184°C.

EXEMPLE 11.

Monochlorhydrate de 5-(2,4-dichlorophényl)-N-hexyl-6H-1,3,4-thiadiazine-2-amine

On fait réagir 3,5 g de n-hexylthiosemicarbazide et 4,47 g de chlorure de 2,4-dichlorophénacyle sous les

000001

conditions de l'Exemple 2 dans 200 ml de méthanol. La matière solide résultante est recristallisée dans du méthanol/acétate d'éthyle, ce qui donne 4,5 g de monochlorhydrate de 5-(2,4-dichlorophényl)-N-hexyl-6H-1,3,4-thiadiazine-2-amine, p.f.: 173-174°C.

EXEMPLE 12.

Monochlorhydrate de N-butyl-5-(2,4-dichlorophényl)-6H-1,3,4-thiadiazine-2-amine

On fait réagir 4,47 g de chlorure de 2,4-dichlorophénacyle et 2,66 g de 4-n-butylthiosemicarbazide sous les conditions de l'Exemple 2 dans 150 ml de méthanol. La matière solide obtenue est recristallisée dans du méthanol/acétate d'éthyle, ce qui donne 3,98 g de monochlorhydrate de N-butyl-5-(2,4-dichlorophényl)-6H-1,3,4-thiadiazine-2-amine, p.f. : 180-182°C.

EXEMPLE 13.

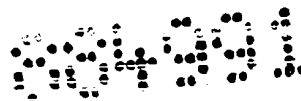
Monochlorhydrate de 5-(2,4-D-dichlorophényl)-N-2-propényl-6H-1,3,4-thiadiazine-2-amine

On fait réagir 3,93 g (0,03 mole) de 4-allylthiosemicarbazide et 7,0 g (0,03 mole) de chlorure de 2,4-dichlorophénacyle suivant les conditions de l'Exemple 1. Une recristallisation dans du méthanol/acétate de méthyle donne 8 g de monochlorhydrate de 5-(2,4-D-dichlorophényl)-N-2-propényl-6H-1,3,4-thiadiazine-2-amine, d'un point de fusion de 188-189°C.

EXEMPLE 14.

Monochlorhydrate de 5-(2,4-dichlorophényl)-N-heptyl-6H-1,3,4-thiadiazine-2-amine

On fait réagir 3,78 g (0,02 mole) de 4-n-heptylthiosemicarbazide et 4,67 g (0,02 mole) de chlorure de



2,4-dichlorophénacyle d'une façon analogue à l'Exemple 1. Après recristallisation dans du méthanol/acétate de méthyle, on obtient 5,2 g de 5-(2,4-dichlorophényl)-N-heptyl-6H-1,3,4-thiadiazine-2-amine, p.f. : 175-177°C.

EXEMPLE 15.

Bromhydrate de N-éthyl-6-méthyl-5-phényl-6H-1,3,4-thiadiazine-2-amine

On fait réagir 0,05 mole de bromure de α -méthylphénacyle et 0,05 mole de 4-éthylthiosemicarbazide en utilisant le procédé de l'Exemple 1 pour préparer 8,0 g de bromhydrate de N-éthyl-6-méthyl-5-phényl-6H-1,3,4-thiadiazine-2-amine, p.f.: 174-175°C. Après recristallisation dans du méthanol/acétate d'éthyle, le produit est séché à 65°C sous un vide élevé.

EXEMPLE 16.

Un exemple de composition pour comprimés est le suivant :

	<u>Par comprimé</u>
(a) Monochlorhydrate de 5-(2,4-dichlorophényl)-N-méthyl-6H-1,3,4-thiadiazine-2-amine	100,0 mg
(b) Amidon de blé	15,0 mg
(c) Lactose	33,5 mg
(d) stearate de magnésium	1,5 mg

Une partie de l'amidon de blé est utilisée pour préparer un empois granulaire qui, en même temps que le restant de l'amidon de blé et que le lactose est granulé, tamisé et mélangé avec l'ingrédient actif (a) et avec le stearate de magnésium. On presse le mélange en comprimés

SECRET

pesant 150 mg chacun.

EXEMPLE 17.

Un exemple de composition pour injection parentérale est le suivant, les quantités étant données en poids par volume.

	<u>Quantité</u>
(a) Monochlorhydrate de 5-(2,4-dichloro-phényl)-N-méthyl-6H-1,3,4-thiadiazine-2-amine	100,0 mg
(b) chlorure de sodium	q.s.
(c) eau pour injection pour faire	20 ml

On prépare cette composition en dissolvant l'ingrédient actif (a) et une quantité suffisante de chlorure de sodium dans l'eau pour injection pour rendre la solution isotonique. On peut placer une telle composition dans une ampoule unique comprenant 100 mg de l'ingrédient actif à titre de doses multiples, ou bien dans 20 ampoules correspondant chacune à une seule dose distincte.

EXEMPLE 18.

Un exemple de composition pour capsules en gélatine dure est le suivant :

	<u>Quantité</u>
(a) Monochlorhydrate de 5-(2,4-dichlorophényl)-N-méthyl-6H-1,3,4-thiadiazine-2-amine	200,0 mg
(b) talc	35,0 mg

On prépare cette composition en faisant passer des poudres



sèches (a) et (b) à travers un tamis à mailles fines et en les mélangeant convenablement. La poudre est ensuite chargée dans des capsules en gélatine dure n° 0 à une charge nette de 235 mg par capsule.

EXEMPLE 19.

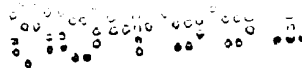
Un exemple de composition pour pillules est la suivante :

	<u>Par pillule.</u>
(a) Monochlorhydrate de 5-(2,4-dichlorophenyl)	
-N-methyl-6H-1,3,4-thiadiazine-2-amine	200 mg
(b) Amidon de maïs	130 mg
(c) Glucose liquide	20 ml

On prépare ces pillules en mélangeant l'ingrédient actif (a) et l'amidon de maïs, puis en ajoutant le glucose liquide en pétrissant à fond pour former une masse plastique au départ de laquelle les pillules sont découpées et formées.

EXEMPLE 20.

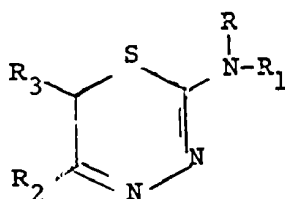
Les composés des exemples précédents peuvent chacun être administrés pour créer une relaxation musculaire chez un patient pour lequel un tel effet est désiré, par exemple chez un patient souffrant de contractures musculaires. Une relaxation musculaire peut être obtenue chez le rat en lui administrant du chlordiazepoxyde (librium) par voie parentérale. Les composés de l'invention provoquent une relaxation musculaire comparable sous des conditions similaires. A titre d'exemple, le composé de la présente invention selon l'exemple 6 a environ trois fois la puissance du chlordiazepoxyde tandis que le composé de la présente invention selon l'exemple 10 a environ la moitié de la puissance de ce chlordiazepoxyde, sous des conditions similaires d'administration parentérale.



On peut donc considérer que les composés suivant l'invention pourront être administrés aux êtres humains pour les mêmes indications et sous les mêmes conditions de dosage (que l'on règle pour les différences de puissance) que celles envisagées chez le rat pour le chlordiazepoxyde. A titre d'exemple, le composé de la présente invention selon l'exemple 6 peut être administré en doses de 1 à 50 mg., deux à quatre fois par jour pour atteindre l'effet bénéfique espéré.

REVENDEICATIONS :

1. Compositions ayant une activité pharmaceutique, notamment un effet de relaxation des muscles, caractérisées en ce qu'elles sont constituées par ou contiennent au moins un composé répondant à la formule :



dans laquelle R représente l'hydrogène ou un groupement alkyle $C_1 - C_7$ à chaîne droite ou ramifiée;

R_1 représente l'hydrogène ou un groupement phényle, allyle ou alkyle $C_1 - C_7$ à chaîne droite ou ramifiée;

R_2 est un groupe phényle, un groupe phényle monosubstitué par F, Cl, alkyle $C_1 - C_4$ à chaîne droite ou ramifiée, ou un groupe disubstitué dans les positions 2 et 4 par un atome de Cl ou un groupement alkyle $C_1 - C_4$ à chaîne droite ou ramifiée;

R_3 représente l'hydrogène ou un groupement alkyle $C_1 - C_4$ à chaîne droite ou ramifiée, à la condition que, lorsque R_3 est un groupement alkyle à chaîne droite ou ramifiée, R_2 soit un

groupe phényle non substitué;
ou au moins un sel d'addition d'acide, acceptable en pharmacie, d'un tel composé.

2. Compositions suivant la revendication 1, caractérisées en ce qu'elles sont utilisées pour administrer le composé à raison de 10 à 100 mg/kg de poids corporel du patient par jour.

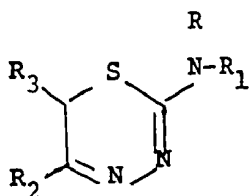
3. Compositions suivant l'une ou l'autre des revendications 1 et 2, caractérisées en ce que R_2 représente un groupe phényle substitué.

4. Compositions suivant la revendication 3, caractérisées en ce que R_2 désigne une groupe 2,4-dichlorophényle.

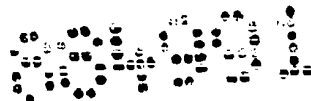
5. Compositions suivant la revendication 1, caractérisées en ce que le composé administré est le monochlorhydrate de 5-(2,4-dichlorophenyl)-N,N-diméthyl-6H-1,3,4-thiadiazine-2-amine.

6. Compositions suivant la revendication 1, caractérisées en ce que le composé administré est le monochlorhydrate de 5-(2,4-D-dichlorophényl)-N-2-propényl-6H-1,3,4-thiadiazine-2-amine.

7. Procédé de préparation de composés répondant à la formule

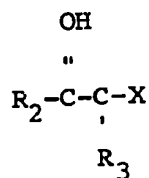


dans laquelle R, R_1 , R_2 et R_3 ont la signification donnée dans la revendication 1, ou des sels d'addition d'acide

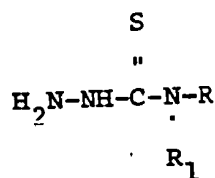


acceptables en pharmacie de ces composés, caractérisé en ce qu'il comprend :

(a) la réaction d'un halogénure de phénacyle de la formule:



dans laquelle R_2 et R_3 ont la définition donnée précédemment, et X représente Cl or Br, avec un thiosemicarbazide substitué de la formule :



dans laquelle R et R_1 ont la définition déjà donnée ou
(b) la réaction d'un halogénure produit suivant (a) avec une base pour produire l'amine libre correspondante; ou
(c) la réaction d'une amine libre produite selon (a) ou (b) avec un acide acceptable en pharmacie pour former le sel d'addition correspondant.

BRUXELLES, le 29 août 1980
P. Pon. de Richardson - Merrell Inc.
P. Pon. du Bureau GEVERS
société anonyme