



CONFÉDÉRATION SUISSE

OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

 (51) Int. Cl.³: C 07 D 513/04
 A 61 K 31/54
Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein

Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein

(12) FASCICULE DU BREVET A5

(11)

643 853

(21) Numéro de la demande: 3612/80

(22) Date de dépôt: 08.05.1980

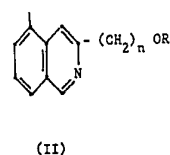
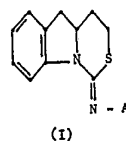
(30) Priorité(s): 09.05.1979 FR 79 11708

(24) Brevet délivré le: 29.06.1984

(45) Fascicule du brevet
publié le: 29.06.1984(73) Titulaire(s):
Rhône-Poulenc Industries, Paris 8e (FR)(72) Inventeur(s):
Daniel Farge, Thiais (FR)
Alain Jossin, St-Cloud (FR)
Gérard Ponsinet, Sucy-en-Brie (FR)
Daniel Reisdorf, Thiais (FR)(74) Mandataire:
Kirker & Cie SA, Genève**(54) Dérivés de l'indole, leur préparation et les médicaments qui les contiennent.**

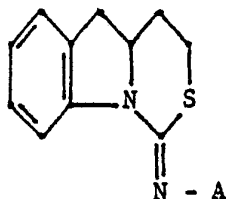
(57) On décrit des dérivés de l'indole de formule générale (I) dans laquelle A est isoquinolyl-5, alcoyl-3 isoquinolyl-5 (dont alcoyle contient 1 à 10 atomes de carbone) ou alcoyloxyalcoyl-3 isoquinolyl-5 répondant à la formule générale (II) dans laquelle R est alcoyle (1 à 8 atomes de carbone) et n égal 1 ou 2, leurs formes (R) et (S) et leurs mélanges, leurs sels.

Ces dérivés sont particulièrement utiles comme analgésiques, anti-inflammatoires et anti-pyrétiques.

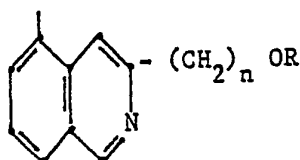


REVENDECATIONS

1. Dérivé de l'indole, caractérisé en ce qu'il répond à la formule générale:

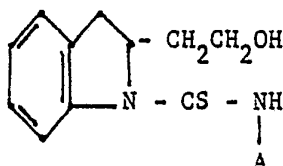


dans laquelle A est un radical isoquinolyl-5, alcoyl-3 isoquinolyl-5 dont la partie alcoyle contient 1 à 10 atomes de carbone, ou alcoyl-oxyalcoyl-3 isoquinolyl-5 répondant à la formule générale:



dans laquelle R est un radical alcoyle contenant 1 à 8 atomes de carbone et n est égal à 1 ou 2, ses formes (R) et (S) et leurs mélanges, ainsi que ses sels d'addition avec les acides.

2. Procédé de préparation d'un produit selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on cyclise une indoline de formule générale:

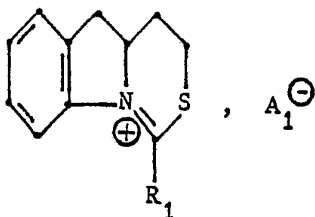


dans laquelle A est défini selon la revendication 1, puis transforme éventuellement le produit obtenu en un sel d'addition avec un acide.

3. Procédé de préparation d'un produit selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait agir une amine de formule générale:

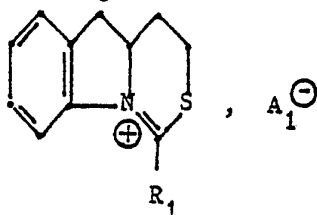


dans laquelle A est défini selon la revendication 1, sur un sel de formule générale:



dans laquelle R₁ représente un atome de chlore ou un radical alcoylthio dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, ou benzylthio et A₁[⊖] représente un anion, puis transforme éventuellement le produit obtenu en un sel d'addition avec un acide.

4. Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce que l'on fait réagir un sel de formule générale:

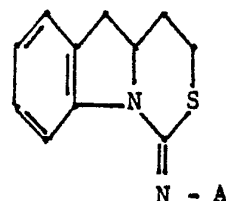


dans laquelle R₁ est un atome de chlore et A₁[⊖] un ion chlorure, ou R₁ est un radical alcoylthio ou benzylthio et A₁[⊖] est un ion iodure, sulfate, tétrafluoroborate ou fluorosulfonate.

5. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle contient au moins un produit selon la revendication 1, en association

avec un ou plusieurs diluants ou adjuvants compatibles et pharmaceutiquement acceptables.

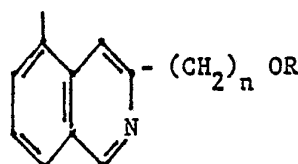
La présente invention concerne de nouveaux dérivés de l'indole de formule générale:



(I)

leurs sels, leur préparation et les médicaments qui les contiennent.

Dans la formule générale (I), le symbole A représente un radical isoquinolyl-5, alcoyl-3 isoquinolyl-5 dont la partie alcoyle contient 1 à 10 atomes de carbone, ou alcoyl-oxyalcoyl-3 isoquinolyl-5 répondant à la formule générale:

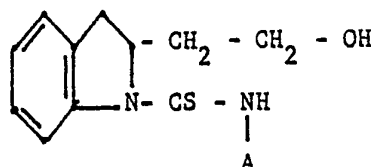


(II)

dans laquelle R est un radical alcoyle contenant 1 à 8 atomes de carbone et n est égal à 1 ou 2.

Il est entendu que les formes (R) et (S) des produits de formule générale (I), ainsi que leurs mélanges entrent dans le cadre de la présente invention.

Selon l'invention, les nouveaux produits de formule générale (I) peuvent être obtenus par cyclisation d'une indoline de formule générale:

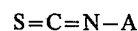


(III)

dans laquelle A est défini comme précédemment.

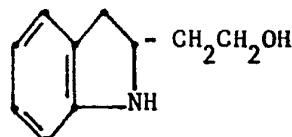
La réaction s'effectue généralement en présence d'anhydride trifluorométhanesulfonique ou de chlorure de méthanesulfonyle dans un solvant organique tel que la pyridine, à une température comprise entre 10 et 40°C.

L'indoline de formule générale (III) peut être obtenue par action d'un isothiocyanate de formule générale:



(IV)

dans laquelle A est défini comme précédemment, sur l'-(hydroxy-2 éthyl)-2 indoline de formule:



(V)

Généralement, la réaction s'effectue dans un solvant organique tel qu'un alcool, par exemple l'éthanol, en opérant à une température comprise entre 20 et 50°C.

L'-(hydroxy-2 éthyl)-2 indoline peut être obtenue par réduction de l'-(hydroxy-2 éthyl)-2 indole.

La réduction s'effectue généralement par le cyanoborohydrure de sodium, dans l'acide acétique, à une température comprise entre 10 et 30°C.

L'(hydroxy-2 éthyl)-2 indole peut être préparé par la méthode décrite par T. Sakan et coll., «Tetrahedron Letters», 4925 (1968).

L'isothiocyanate de formule générale (IV) peut être obtenu par condensation du sulfure de carbone sur l'amine de formule générale:



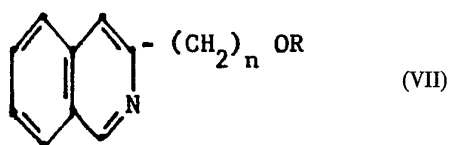
dans laquelle A est défini comme précédemment, en opérant dans les conditions décrites dans le brevet BE N° 863083.

L'isothiocyanato-5 isoquinoléine peut également être préparée à partir de l'amino-5 isoquinoléine selon la méthode décrite dans le brevet BE N° 844927.

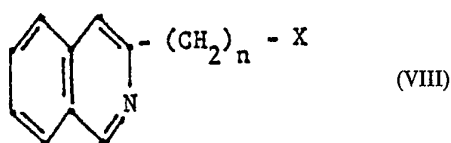
L'amine de formule générale (VI) peut être obtenue à partir de l'isoquinoléine correspondante, par application de la méthode décrite par N.P. Buu-Hoi et coll., «J. Chem. Soc.», 3924 (1964).

Les alcoyl-3 isoquinoléines peuvent être préparées selon la méthode décrite par J. Murakoshi et coll., «Yakugaku Zasshi», 79, 1578 (1959), ou selon la méthode décrite par F. Damerow, «Ber.», 27, 2232 (1894).

L'isoquinoléine de formule générale:



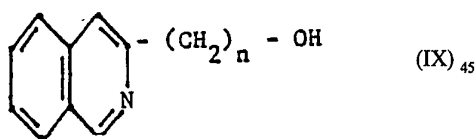
dans laquelle R et n sont définis comme précédemment, peut être préparée par action d'un alcoolate alcalin correspondant sur un halohydrate d'une halogénoalcoyl-3 isoquinoléine de formule générale:



dans laquelle n est défini comme précédemment et X représente un atome de chlore ou de brome.

On opère généralement en solution dans l'alcool correspondant R-OH, à une température comprise entre 20°C et la température de reflux du mélange réactionnel.

L'halohydrate d'halogénoalcoyl-3 isoquinoléine de formule générale (VIII) peut être préparé par halogénéation d'une hydroxyalcoyl-3 isoquinoléine de formule générale:



dans laquelle n est défini comme précédemment.

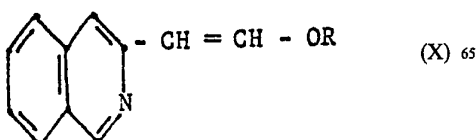
La chloration s'effectue généralement par action du chlorure de thionyle à une température comprise entre 25°C et la température de reflux du mélange réactionnel.

La bromation s'effectue généralement par action d'acide bromhydrique en solution aqueuse concentrée à une température comprise entre 50°C et la température de reflux du mélange réactionnel.

L'hydroxyméthyl-3 isoquinoléine peut être préparée selon la méthode décrite par B.R. Brown et coll., «J. Chem. Soc.», 1145 (1951).

L'(hydroxy-2 éthyl)-3 isoquinoléine peut être préparée selon la méthode décrite dans la demande de brevet japonais N° 78-127483.

L'isoquinoléine de formule générale (VII) dans laquelle n=2 peut également être obtenue par hydrogénation d'un éther d'énol de formule générale:



dans laquelle R est défini comme précédemment. L'hydrogénation s'effectue généralement en présence de palladium sur carbone, dans un solvant organique tel qu'un alcool (méthanol, éthanol par exemple), et l'on opère à une température voisine de 20°C, sous une pression voisine de 15 atm.

L'éther d'énol de formule générale (X) peut être préparé par une réaction de Wittig, par condensation d'un phosphorane de formule générale:

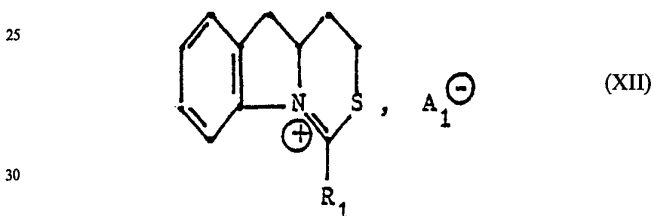


dans laquelle R est défini comme précédemment, sur la formyl-3 isoquinoléine, dans les conditions décrites par A. Maercker, «Organic Reactions», 14, 270 (1965).

La formyl-3 isoquinoléine peut être obtenue selon la méthode décrite par J. Teague, «J. Amer. Chem. Soc.», 73, 688 (1951).

Le phosphorane de formule générale (XI) peut être préparé par traitement du bromure ou du chlorure de phosphonium correspondant par une base (par exemple traitement par le méthylate de sodium dans le méthanol, ou traitement par le butyllithium dans l'éther ou le tétrahydrofurane).

Selon l'invention, les produits de formule générale (I) peuvent également être obtenus par action d'une amine de formule générale (VI) sur un sel de formule générale:

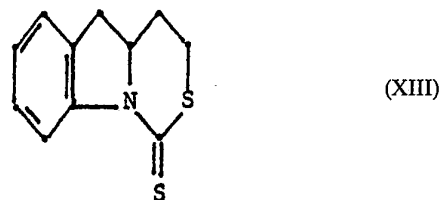


dans laquelle R₁ représente un atome de chlore ou un radical alcoylthio dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone ou benzylthio et A₁[⊖] représente un anion.

Lorsque R₁ représente un atome de chlore, A₁[⊖] représente un ion chlorure et la réaction s'effectue dans un solvant organique tel que l'acétonitrile en présence d'un agent alcalin de condensation tel que la triéthylamine, à une température voisine de 20°C.

Lorsque R₁ représente un radical alcoylthio (de préférence méthylthio) ou benzylthio, A₁[⊖] représente un ion iodure, sulfate, tétrafluoroborate ou fluorosulfonate, et la réaction s'effectue dans un solvant organique basique tel que la pyridine à une température comprise entre 30 et 50°C.

Le sel de formule générale (XII), dans laquelle R₁ représente un atome de chlore et A₁[⊖] représente un ion chlorure, peut être obtenu par action d'un agent de chloration tel que le phosgène, le pentachlorure de phosphore, le chlorure de thionyle ou le chlorure d'oxalyle sur la [thiazino-1,3][3,4-a] indoline thione-4 de formule:



Généralement, la réaction s'effectue dans un solvant organique ou dans un mélange de solvants organiques tel que le mélange toluène/tétrahydrofurane à une température comprise entre 0 et 70°C.

Le sel de formule générale (XII) dans laquelle R₁ représente un radical alcoylthio ou benzylthio et A₁[⊖] représente un ion iodure, sulfate, tétrafluoroborate ou fluorosulfonate peut être obtenu par action d'un ester réactif de formule générale:



dans laquelle R'₁ représente un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou benzyle, et A₁ représente un reste d'ester

réactif tel qu'un atome d'iode ou un radical alcoyloxysulfonyloxy, ou par action de tétrafluoroborate de triéthylxonium ou de fluoro-sulfonate de méthyle sur le produit de formule (XIII).

Généralement, la réaction s'effectue en présence ou non d'un solvant organique tel que le dichlorométhane, le chloroforme ou le dichloréthane à une température voisine de 20°C.

La [thiazino-1,3][3,4-a]indolinethione-4 peut être préparée par réaction de l'(hydroxy-2 éthyl)-2 indoline avec, successivement, le sulfure de carbone en présence d'une base, puis le chlorure de méthanesulfonyle ou le chlorure de tosyle, suivie de la cyclisation du produit intermédiaire obtenu.

La réaction du sulfure de carbone s'effectue généralement en présence d'une base telle qu'une amine tertiaire, par exemple la triéthylamine.

L'action successive du sulfure de carbone, puis du chlorure de méthanesulfonyle ou du chlorure de tosyle s'effectue avantageusement dans un solvant organique tel que la pyridine à une température comprise entre -10 et 20°C.

La cyclisation s'effectue généralement par chauffage dans un solvant organique tel que le diméthylformamide ou dans un mélange de solvants organiques (diméthylformamide/pyridine), à une température comprise entre 50 et 100°C. Il n'est pas nécessaire d'isoler le produit intermédiaire pour pratiquer cette cyclisation.

Les nouveaux produits selon l'invention peuvent être éventuellement transformés en sels d'addition avec les acides. Les sels d'addition peuvent être obtenus par action des produits sur des acides dans des solvants appropriés; comme solvants organiques, on utilise par exemple des alcools, des cétones, des éthers ou des solvants chlorés; le sel formé précipite après concentration éventuelle de sa solution; il est séparé par filtration ou décantation.

Les nouveaux produits de formule générale (I) selon la présente invention et/ou leurs sels peuvent être éventuellement purifiés par des méthodes physiques telles que la cristallisation ou la chromatographie.

Les nouveaux produits selon l'invention présentent des propriétés pharmacologiques remarquables comme agents analgésiques. Certains se sont montrés également très intéressants comme agents anti-inflammatoires et antithermiques.

L'activité analgésique se manifeste chez la souris à des doses comprises entre 2 et 30 mg/kg par voie orale dans la technique de Siegmund et coll., «Proc. Soc. Exp. Biol. Med.», 95, 729 (1957).

L'activité anti-inflammatoire de certains d'entre eux se manifeste chez le rat à des doses comprises entre 20 et 200 mg/kg par voie orale dans la technique de K. F. Benitz et L. M. Hall, «Arch. Int. Pharmacodyn.», 144, 185 (1963).

L'activité antipyrétique de certains d'entre eux se manifeste chez le rat à des doses comprises entre 0,4 et 10 mg/kg par voie orale dans la technique de J. J. Loux et coll., «Toxicol. Appl. Pharmacol.», 22, 674 (1972).

Par ailleurs, les produits selon l'invention se montrent très peu toxiques. Leur toxicité aiguë chez la souris, exprimée par leur DL₅₀, est supérieure à 900 mg/kg par voie orale.

D'un intérêt particulier sont les produits de formule générale (I) dans laquelle A est un radical isoquinolyl-5, alcoyl-3 isoquinolyl-5 dont la partie alcoyle contient 1 ou 2 atomes de carbone, ou un radical de formule générale (II) dans laquelle R est un radical alcoyle contenant 1 ou 2 atomes de carbone et n est égal à 1 et, parmi ces produits, plus spécialement:

- le [(méthyl-3 isoquinolyl-5) imino]-4 tétrahydro-1,2,10,10a[thiazino-1,3][3,4-a]indole,
- l'[(éthoxyméthyl-3 isoquinolyl-5) imino]-4 tétrahydro-1,2,10,10a[thiazino-1,3][3,4-a]indole, et
- l'isoquinolyl-5 imino]-4 tétrahydro-1,2,10,10a[thiazino-1,3][3,4-a]indole.

Pour l'emploi médical, il est fait usage des nouveaux produits soit à l'état de bases, soit à l'état de sels pharmaceutiquement acceptables, c'est-à-dire non toxiques aux doses d'utilisation.

Les exemples suivants, donnés à titre non limitatif, illustrent la présente invention.

Exemple 1:

5 A une solution de 51 g d'(hydroxy-2 éthyl)-2 N-(méthyl-3 isoquinolyl-5) indolinecarbothioamide-1 (RS) dans 300 cm³ de pyridine, on ajoute goutte à goutte, à une température voisine de 20°C, 23,2 cm³ d'anhydride trifluorométhanesulfoniques. Il se forme une solution rouge intense que l'on agite pendant 24 h à 20°C. On concentre à sec à 40°C sous pression réduite (20 mm de mercure). On reprend le résidu avec un mélange de 300 cm³ de chlorure de méthylène et 300 cm³ de solution aqueuse de carbonate de sodium à 10%. La phase organique est décantée, lavée avec 2 fois 50 cm³ d'eau, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et le filtrat est évaporé à sec à 40°C sous pression réduite (20 mm de mercure). Le résidu est recristallisé dans 500 cm³ d'éthanol, puis dans 300 cm³ de propanol. Après séchage, on obtient 20,2 g de [(méthyl-3 isoquinolyl-5) imino]-4 tétrahydro-1,2,10,10a [thiazino-1,3][3,4-a]indole (RS), solide rose pâle, F = 190°C.

20 L'(hydroxy-2 éthyl)-2 N-(méthyl-3 isoquinolyl-5) indolinecarbothioamide-1 (RS) peut être préparé de la façon suivante.

On dissout 43 g d'(hydroxy-2 éthyl)-2 indoline et 52 g d'isothiocyanato-5 méthyl-3 isoquinoléine dans 800 cm³ d'éthanol. La solution, conservée pendant 24 h à une température voisine de 20°C, 25 laisse déposer un solide que l'on isole par filtration, lave avec 3 fois 50 cm³ d'éthanol et sèche. On obtient 51 g d'(hydroxy-2 éthyl)-2 N-(méthyl-3 isoquinolyl-5) indolinecarbothioamide-1 (RS), solide blanc.

L'(hydroxy-2 éthyl)-2 indoline peut être préparée de la façon suivante.

30 A une solution agitée de 43 g d'(hydroxy-2 éthyl)-2 indole dans 750 cm³ d'acide acétique, on ajoute par portions 63 g de cyanoborohydride de sodium en refroidissant le mélange réactionnel par un bain d'eau froide de façon à ne pas dépasser 20°C. On agite pendant 24 h à cette température. On concentre à environ 100 cm³ à 50°C sous pression réduite (20 mm de mercure). Le résidu est repris avec 500 cm³ de mélange d'eau et de glace, alcalinisé jusqu'à pH 10 avec une solution de soude et extrait avec 3 fois 300 cm³ d'éther éthylique. Les extraits organiques sont réunis, lavés avec 50 cm³ d'eau, 40 séchés sur sulfate de magnésium et filtrés, et le filtrat est évaporé à sec à 40°C sous pression réduite (20 mm de mercure). On obtient 43 g d'(hydroxy-2 éthyl)-2 indoline sous la forme d'une huile jaune (spectre de masse m/e = 163).

L'(hydroxy-2 éthyl)-2 indole peut être préparé par la méthode 45 décrite par T. Sakan et coll., «Tetrahedron Letters», 4925 (1968).

L'isothianato-5 méthyl-3 isoquinoléine peut être préparée selon la méthode décrite dans le brevet BE N° 863083.

Exemple 2:

50 En opérant comme à l'exemple 1, mais à partir de 15,4 g d'(hydroxy-2 éthyl)-2 N-(isoquinolyl-5) indolinecarbothioamide-1 (RS) et 17 g d'anhydride trifluorométhanesulfonique, on obtient 4,6 g d'(isoquinolyl-5 imino)-4 tétrahydro-1,2,10,10a[thiazino-1,3][3,4-a]indole (RS), solide beige, F = 208°C après recristallisation dans l'isopropanol.

L'(hydroxy-2 éthyl)-2 N-(isoquinolyl-5) indolinecarbothioamide-1 (RS) peut être préparé comme décrit à l'exemple 1, mais à partir de 10,5 g d'(hydroxy-2 éthyl)-2 indoline et de 11,9 g d'isothiocyanato-5 isoquinoléine. On obtient 15,4 g de produit, solide blanc, F = 181°C.

60 L'isocyanato-5 isoquinoléine peut être préparée selon la méthode décrite dans le brevet BE N° 844927.

Exemple 3:

65 En opérant comme à l'exemple 1, mais à partir de 11 g d'(hydroxy-2 éthyl)-2 N-(éthoxyméthyl-3 isoquinolyl-5) indolinecarbothioamide-1 (RS) et de 7,6 g d'anhydride trifluorométhanesulfonique, on obtient 6,9 g d'[(éthoxyméthyl-3 isoquinolyl-5) imino]-4 té-

trahydro-1,2,10,10a[thiazino-1,3][3,4-a]indole (RS), F = 142°C après recristallisation dans l'éthanol.

L'(hydroxy-2 éthyl)-2 N-(éthoxyméthyl-3 isoquinolyl-5) indoline-carbothioamide-1 (RS) peut être préparé comme décrit à l'exemple 1, à partir de 9,8 g d'(hydroxy-2 éthyl)-2 indoline et de 14,7 g d'éthoxyméthyl-3 isothiocyano-5 isoquinoléine. On obtient 11,1 g de produit, F = 152°C.

L'éthoxyméthyl-3 isocyanato-5 isoquinoléine peut être préparée de la façon suivante.

On refroidit à -10°C une solution de 16 cm³ de sulfure de carbone et 4,5 cm³ de triéthylamine dans 20 cm³ de pyridine. On ajoute goutte à goutte en 5 min, une solution de 6,5 g d' amino-5 éthoxyméthyl-3 isoquinoléine dans 20 cm³ de pyridine. On agite pendant 3 h à -10°C, puis ajoute une solution de 6,6 g de dicyclohexylcarbodiimide dans 20 cm³ de pyridine. On poursuit l'agitation en laissant revenir le mélange réactionnel à une température voisine de 20°C. On agite pendant 24 h à cette température, puis on concentre à sec à 50°C sous pression réduite (20 mm de mercure). Le résidu est repris par 25 cm³ de chlorure de méthylène. On sépare un insoluble par filtration et évapore à sec le filtrat à 40°C sous pression réduite (20 mm de mercure). Le résidu est repris par 200 cm³ d'oxyde d'isopropyle. Le solide jaune insoluble est isolé par filtration, lavé avec 20 cm³ d'oxyde d'isopropyle et séché. On obtient 7 g d'éthoxyméthyl-3 isothiocyano-5 isoquinoléine, F = 66°C.

L' amino-5 éthoxyméthyl-3 isoquinoléine peut être préparée de la façon suivante.

A une solution de 24 g d'éthoxyméthyl-3 nitro-5 isoquinoléine dans 350 cm³ d'éthanol on ajoute 3,5 g de catalyseur (palladium sur carbone, à 3%). On fait barboter un courant d'hydrogène pendant 4 h en maintenant la température aux environs de 25°C à l'aide d'un bain d'eau froide. On filtre la suspension et évapore à sec le filtrat à 50°C sous pression réduite (20 mm de mercure). Le résidu est recristallisé dans 200 cm³ d'oxyde d'isopropyle. On obtient 16,5 g d' amino-5 éthoxyméthyl-3 isoquinoléine, F = 95°C.

L'éthoxyméthyl-3 nitro-5 isoquinoléine peut être préparée de la façon suivante.

On dissout 31 g d'éthoxyméthyl-3 isoquinoléine dans 100 cm³ d'acide sulfurique à 95% (densité 1,83). A cette solution refroidie à 0°C on ajoute goutte à goutte en 30 min, de façon à ne pas dépasser 10°C, un mélange de 35 cm³ d'acide sulfurique à 95% (densité 1,83) et de 10,2 cm³ d'acide nitrique à 70% (densité 1,42). On poursuit l'agitation pendant 16 h en laissant la température remonter aux environs de 20°C. On verse le mélange dans 1 l de mélange de glace et d'eau, ajoute de l'ammoniaque à 20% de NH₃ (densité 0,9) jusqu'à obtention d'un pH environ 10 sans dépasser 30°C. La suspension jaune est extraite par 4 fois 200 cm³ de chlorure de méthylène; on réunit les extraits organiques, les lave avec 2 fois 50 cm³ d'eau, sèche sur sulfate de magnésium, filtre et évapore à sec le filtrat à 40°C sous pression réduite (20 mm de mercure). On obtient 24 g d'éthoxyméthyl-3 nitro-5 isoquinoléine, F = 54°C.

L'éthoxyméthyl-3 isoquinoléine peut être préparée de la façon suivante.

On chauffe pendant 8 h à reflux un mélange de 40 g de chlorhydrate de chlorométhyl-3 isoquinoléine et 40 g d'éthylate de sodium dans 700 cm³ d'éthanol. Après refroidissement à 20°C, on filtre et évapore le filtrat à sec à 50°C sous pression réduite (20 mm de mercure). On reprend le résidu par 500 cm³ de chlorure de méthylène, lave avec 3 fois 100 cm³ d'eau, sèche la phase organique sur sulfate de magnésium, filtre et évapore le filtrat à sec à 40°C sous pression réduite (20 mm de mercure). Le résidu huileux est distillé à 110-114°C sous 0,6 mm de mercure. On obtient 31 g d'éthoxyméthyl-3 isoquinoléine, huile incolore.

Le chlorhydrate de chlorométhyl-3 isoquinoléine peut être préparé de la façon suivante.

A 130 cm³ de chlorure de thionyle, on ajoute 110 g d'hydroxyméthyl-3 isoquinoléine en refroidissant de façon à maintenir la température entre 25 et 30°C. Puis on chauffe pour amener le mélange réactionnel à reflux à une vitesse telle que le dégagement gazeux ne

soit pas trop important. On chauffe à reflux pendant 90 min (jusqu'à la fin du dégagement gazeux), puis encore 30 min. On refroidit à 5°C par de la glace, filtre la bouillie formée, et lave le solide à l'éther éthylique. On obtient 136 g de chlorhydrate de chlorométhyl-3 isoquinoléine, F = 202°C.

L'hydroxyméthyl-3 isoquinoléine peut être préparée par la méthode décrite par B.R. Brown et coll., «J. Chem. Soc.», 1145 (1951).

Exemple 4:

A une solution de 2 g d' amino-5 éthoxyméthyl-3 isoquinoléine dans 100 cm³ de pyridine, on ajoute 3,6 g d'iodure de méthylthio-4 tétrahydro-1,2,10,10a[thiazino-1,3][3,4-a]indolinium (RS) et on agite pendant 80 h à 20°C. On concentre à sec à 60°C sous pression réduite (20 mm de mercure). On dissout le résidu dans 200 cm³ de chlorure de méthylène, lave avec deux fois 50 cm³ d'eau, sèche sur sulfate de magnésium, filtre et concentre à sec le filtrat à 40°C sous pression réduite (20 mm de mercure). Le résidu est recristallisé dans l'éthanol. On obtient 2,7 g d'[(éthoxyméthyl-3 isoquinolyl-5) imino]-4 tétrahydro-1,2,10,10a[thiazino-1,3][3,4-a]indole (RS), F = 142°C.

L'iodure de méthylthio-4 tétrahydro-1,2,10,10a[thiazino-1,3][3,4-a]indolinium (RS) peut être obtenu de la façon suivante.

On mélange 2,2 g de [thiazino-1,3][3,4-a]indolinethione-4 et 30 cm³ d'iodure de méthyle. On agite cette suspension pendant 4 h à 20°C. Puis on concentre à sec à 20°C sous pression réduite (20 mm de mercure). On obtient 3,6 g de produit solide jaune pâle.

La [thiazino-1,3][3,4-a]indolinethione-4 peut être obtenue de la façon suivante:

On dissout 6 g d'(hydroxy-2 éthyl)-2 indoline dans 50 cm³ de pyridine. On refroidit à -10°C. On ajoute 6 cm³ de sulfure de carbone, puis 11,2 cm³ de triéthylamine. On agite pendant 20 h à -10°C. On ajoute 12,8 cm³ de chlorure de méthanesulfonyle, puis on agite pendant 3 h à -10°C. On ajoute 200 cm³ de diméthylformamide et on concentre à sec à 80°C sous pression réduite (20 mm de mercure). Le résidu est dissous dans 100 cm³ de chlorure de méthylène et la solution est lavée avec deux fois 50 cm³ d'eau, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec à 40°C sous pression réduite (20 mm de mercure). Le résidu est chromatographié sur une colonne de 1 cm de diamètre contenant 200 g de silice dans du chlorure de méthylène. On élue par ce solvant en recueillant des fractions de 50 cm³. Les fractions 6 à 12 sont réunies et concentrées à sec à 40°C sous pression réduite (20 mm de mercure). On obtient 2,2 g de produit fondant à 135°C.

Les médicaments constitués par un produit de formule générale (I) selon la présente invention et/ou ses sels à l'état pur ou sous la forme d'une composition dans laquelle il est associé à un ou plusieurs diluants ou adjuvants compatibles et pharmaceutiquement acceptables, constituant un autre objet de la présente invention. Les compositions peuvent être employées par voie orale, rectale, parentérale ou topique.

Comme compositions solides pour administration orale peuvent être utilisés des comprimés, des pilules, des poudres ou des granulés. Dans ces compositions, le produit actif selon l'invention est mélangé à un ou plusieurs diluants inertes tels que saccharose, lactose ou amidon. Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que les diluants, par exemple un lubrifiant tel que le stéarate de magnésium.

Comme compositions liquides pour administration orale peuvent être utilisés des émulsions pharmaceutiquement acceptables, des solutions, des suspensions, des sirops et des élixirs contenant des diluants inertes tels que l'huile de paraffine. Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que les diluants, par exemple des produits mouillants, édulcorants ou aromatisants.

Les compositions selon l'invention pour administration parentérale peuvent être des solutions stériles non aqueuses, des suspensions ou des émulsions. Comme solvant ou véhicule, on peut employer le propylèneglycol, un polyéthylèneglycol, des huiles végétales en particulier l'huile d'olive, et des esters organiques injectables, par

exemple l'oléate d'éthyle. Ces compositions peuvent également contenir des adjuvants, en particulier des mouillants, des émulsifiants ou des dispersants. La stérilisation peut se faire de plusieurs façons, par exemple à l'aide d'un filtre bactériologique, en incorporant à la composition des agents stérilisants, par irradiation ou par chauffage. Elles peuvent être préparées sous forme de compositions solides stériles qui peuvent être dissoutes au moment de l'emploi dans un milieu stérile injectable.

Les compositions pour administration rectale sont des suppositoires qui peuvent contenir, outre le produit actif, des excipients tels que le beurre de cacao ou la suppocire.

Les compositions topiques sont notamment des crèmes ou des pommades.

Les médicaments selon l'invention sont particulièrement utiles en thérapeutique humaine pour leur action analgésique, anti-inflammatoire et antipyrétique. Ils sont particulièrement indiqués pour le traitement des douleurs aiguës et chroniques, des algies rhumatismales et traumatiques, des douleurs dentaires, neurologiques et viscérales, des algies diverses (douleurs des cancéreux), des maladies inflammatoires (spondylarthrite ankylosante, rhumatisme articulaire aigu, arthrose) et des états fébriles.

En thérapeutique humaine, les doses dépendent de l'effet recherché et de la durée du traitement; elles sont généralement comprises entre 100 et 2000 mg/d pour un adulte.

D'une façon générale, le médecin déterminera la posologie qu'il estime la plus appropriée en fonction de l'âge, du poids et de tous autres facteurs propres au sujet à traiter.

L'exemple suivant, donné à titre non limitatif, illustre une composition selon l'invention.

Exemple A:

On prépare selon la technique habituelle des comprimés dosés à 100 mg de produit actif ayant la composition suivante:

10	— [(méthyl-3 isoquinolyl-5) imino]-4 tétrahydro-1,2,10,10a-[thiazino-1,3][3,4-a]indole (RS)	0,100 g
	— amidon	0,110 g
	— silice précipités	0,035 g
15	— stéarate de magnésium	0,005 g

Exemple B:

On prépare selon la technique habituelle des comprimés dosés à 100 mg de produit actif ayant la composition suivante:

20	— [(éthoxyméthyl-3 isoquinolyl-5) imino]-4 tétrahydro-1,2,10,10a-[thiazino-1,3][3,4-a]indole (RS)	0,100 g
	— amidon	0,110 g
	— silice précipitée	0,035 g
	— stéarate de magnésium	0,005 g