

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

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

**2 532 939**

②1 N° d'enregistrement national : **82 15423**

⑤1 Int Cl<sup>3</sup> : C 07 D 417/12; A 61 K 31/47; C 07 D 401/12,  
413/12.

①2

## DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 13 septembre 1982.

③0 Priorité

④3 Date de la mise à disposition du public de la  
demande : BOPI « Brevets » n° 11 du 16 mars 1984.

⑥0 Références à d'autres documents nationaux appa-  
rentés :

⑦1 Demandeur(s) : ROUSSEL-UCLAF, société anonyme ré-  
gie par les articles 118 à 150 de la loi sur les sociétés  
commerciales. — FR.

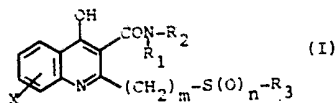
⑦2 Inventeur(s) : François Clemence, Odile Le Martret et  
Françoise Delevallée.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : Michel Niel.

⑤4 Nouveaux dérivés de l'acide 4-hydroxy 3-quinoléine carboxylique substitués en 2, leur préparation, leur application  
comme médicament, les compositions les renfermant et les nouveaux intermédiaires obtenus.

⑤7 Composés de formule (I) :



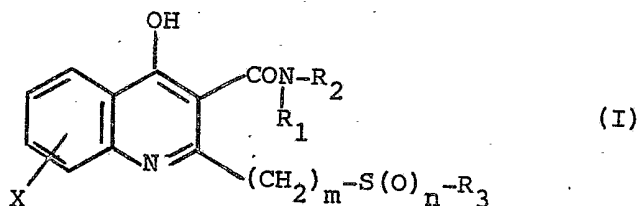
dans laquelle X représente un hydrogène, un halogène, un  
alcoyle C<sub>1-5</sub>, un alcoxy C<sub>1-4</sub>, un trifluorométhyle, un trifluoromé-  
thylthio ou un trifluorométhoxy, R<sub>1</sub> représente un hydrogène ou  
un alcoyle C<sub>1-4</sub>, R<sub>2</sub> représente un radical choisi parmi les  
radicaux thiazolyle, 4,5-dihydrothiazolyle, pyridinyle, oxazolyle,  
isoxazolyle, imidazolyle, pyrimidyle ou tétrazolyle, éventuelle-  
ment substitués par un alcoyle C<sub>1-4</sub> ou R<sub>2</sub> représente un  
phényle, éventuellement substitué par au moins un radical  
choisi dans le groupe formé par les radicaux hydroxy, alcoyles  
C<sub>1-4</sub>, alcoxy C<sub>1-4</sub>, trifluorométhyle, nitro et les atomes d'halo-  
gène, m représente un entier 0 à 7, n représente 0, 1 ou 2, R<sub>3</sub>  
un alcoyle C<sub>1-5</sub>, ainsi que les sels d'addition des produits de  
formule (I) avec les acides et les bases, procédé de prépara-  
tion, application à titre de médicament, compositions et nou-  
veaux intermédiaires obtenus.

FR 2 532 939 - A1

D

La présente invention concerne de nouveaux dérivés de l'acide 4-hydroxy 3-quinoléine carboxylique substitués en 2, leur procédé de préparation, leur application comme médicaments, les compositions les renfermant et les nouveaux intermédiaires obtenus.

L'invention a pour objet les composés de formule (I) :



dans laquelle X, en position 5, 6, 7 ou 8, représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alcoyle linéaire ou ramifié, renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, un radical alcoxy linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, un radical trifluorométhyle, un radical trifluorométhylthio ou un radical trifluorométhoxy, R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène, ou un radical alcoyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, R<sub>2</sub> représente un radical choisi parmi les radicaux thiazolyle, 4,5-dihydrothiazolyle, pyridinyle, oxazolyle, isoxazolyle, imidazolyle, pyrimidyle et tétrazolyle, éventuellement substitués par un radical alcoyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone ou R<sub>2</sub> représente un radical phényle, éventuellement substitué par au moins un radical choisi dans le groupe formé par les radicaux hydroxy, les radicaux alcoyles renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, les radicaux alcoxy renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, le radical trifluorométhyle, le radical nitro et les atomes d'halogène, m représente un nombre entier pouvant varier de 0 à 7, n représente 0, 1 ou 2, R<sub>3</sub> un radical alcoyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, ainsi que les sels d'addition des produits de formule (I) avec les acides et les bases.

Lorsque X représente un atome d'halogène, il s'agit de préférence d'un atome de chlore.

Lorsque X représente un radical alcoyle, il s'agit de préférence du radical méthyle, éthyle, n-propyle, n-butyle, n-pentyle, isopropyle ou isobutyle.

Lorsque X représente un radical alcoxy, il s'agit de préfé-

rence du radical méthoxy, éthoxy ou n-propoxy.

Lorsque  $R_1$  représente un radical alcoyle, il s'agit de préférence du radical méthyle ou éthyle.

Lorsque  $R_2$  représente un radical hétérocyclique substitué  
5 par un radical alcoyle, il s'agit de préférence d'un radical hétérocyclique substitué par un radical méthyle ou éthyle.

Lorsque  $R_2$  représente un radical phényle substitué, il s'agit de préférence d'un radical phényle substitué par au moins un radical choisi dans le groupe formé par les radicaux hydroxy,  
10 les radicaux méthyle ou éthyle, les radicaux méthoxy ou éthoxy, le radical trifluorométhyle, le radical nitro et l'atome de chlore.

Lorsque  $R_3$  représente un radical alcoyle, il s'agit de préférence du radical méthyle ou éthyle.

15  $n$  représente 0, 1 ou 2,  $m$  représente un nombre entier pouvant varier de 0 à 7 qui est de préférence égal à 0 ou à 1, 2 ou 3.

Parmi les sels d'addition avec les acides, on peut citer ceux formés avec les acides minéraux tels que les acides chlorhy-  
20 drique, bromhydrique, sulfurique ou phosphorique ainsi que ceux formés avec les acides sulfoniques tels que les acides alcoyle ou arylsulfoniques, par exemple l'acide méthanesulfonique ou paratoluènesulfonique.

Parmi les sels d'addition avec les bases, on peut citer  
25 ceux formés avec les métaux alcalins comme le sodium et le potassium et les amines, par exemple la triméthylamine ou la diméthylamine.

L'invention a notamment pour objet les composés de formule (I) pour lesquels  $X$  est en position 8 ainsi que leurs sels d'ad-  
30 dition avec les acides et les bases et ceux pour lesquels  $X$  représente un radical trifluorométhyle, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides et les bases.

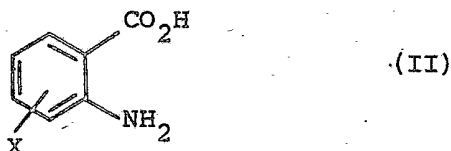
L'invention a plus particulièrement pour objet les composés de formule (I) pour lesquels  $R_1$  représente un atome d'hydrogène,  
35 ainsi que leurs sels d'addition avec les acides et les bases et notamment ceux pour lesquels  $R_2$  représente un radical thiazolyle, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides et les bases et tout particulièrement ceux pour lesquels  $R_3$  représente un radical méthyle, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides et  
40 les bases.

Parmi les composés de l'invention, on peut citer notamment les composés pour lesquels  $m = 1$ , et  $n = 0, 1$  ou  $2$ , ainsi que leurs sels d'addition avec les acides et les bases et ceux pour lesquels  $m = 0$ ,  $n = 0$  ou  $n = 1$ , ainsi que leurs sels d'addition  
5 avec les acides et les bases.

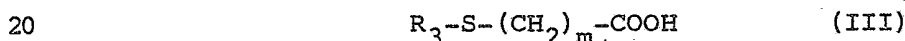
On retient également les produits cités dans les exemples et tout particulièrement :

- le 4-hydroxy 2-/(méthylsulfinyl) méthyl/ N-(2-thiazolyl) 8-trifluorométhyl 3-quinoléine carboxamide et
- 10 - le 4-hydroxy 2-(méthylthio) N-(2-thiazolyl) 8-trifluorométhyl 3-quinoléine carboxamide.

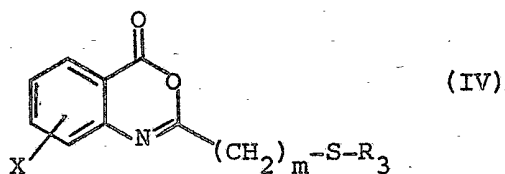
L'invention a également pour objet un procédé de préparation des produits de formule (I) dans laquelle  $X$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  ont la signification déjà donnée précédemment et dans laquelle  
15  $m$  représente un nombre entier pouvant varier de 1 à 7 et  $n = 0$ , caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule (II) :



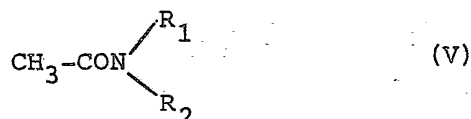
dans laquelle  $X$  conserve la signification donnée ci-dessus, à l'action d'un acide de formule (III) :



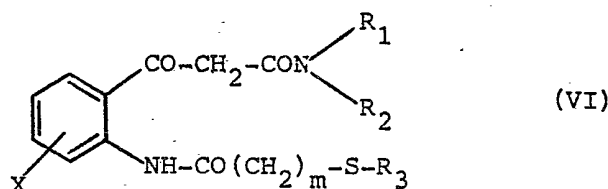
dans laquelle  $m$  et  $R_3$  ont les significations précédentes, ou d'un dérivé fonctionnel de cet acide, pour obtenir un composé de formule (IV) :



25 dans laquelle  $X$ ,  $m$  et  $R_3$  conservent leurs significations précédentes, que l'on soumet à l'action d'un composé de formule (V) :



dans laquelle  $R_1$  et  $R_2$  ont les significations précédentes, pour obtenir un composé de formule (VI) :

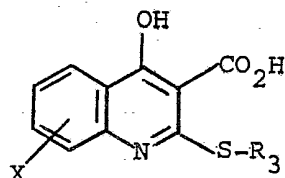


dans laquelle X, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, m et R<sub>3</sub> conservent leurs significations précédentes, que l'on cyclise en présence d'un agent alcalin, pour obtenir un composé de formule (I) dans laquelle X, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> ont leurs significations précédentes et dans laquelle m représente un nombre entier pouvant varier de 1 à 7 et n = 0, que si désiré, l'on soumet à l'action d'un acide ou d'une base pour en former le sel.

Dans les conditions préférentielles de mise en oeuvre de l'invention, le procédé ci-dessus décrit est réalisé de la manière suivante :

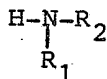
- le dérivé fonctionnel de l'acide de formule (III) est un halogénure ou un anhydride;
- la réaction entre le composé de formule (IV) et le composé de formule (V) a lieu en présence d'un organolithien ou d'un amidure de lithium, par exemple de butyllithium ou de diisopropylamidure de lithium;
- la cyclisation du composé de formule (VI) est effectuée en présence d'un agent alcalin, tel qu'un hydrure ou un carbonate alcalin, ou une amine, par exemple en présence d'hydrure de sodium, de carbonate de sodium ou de potassium, de pipéridine, de 4-aminopyridine, de diméthylaminopyridine, de triéthylamine, de 1,5-diazabicyclo /4,3,0/ non-5-ène, de 1,4-diazabicyclo /2,2,2/ octane ou de 1,5-diazabicyclo /5,4,0/ undec-5-ène.

L'invention a également pour objet un procédé de préparation des produits de formule (I) dans laquelle X, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> ont la signification donnée précédemment et dans laquelle m = 0, et n = 0, caractérisé en ce que l'on soumet un acide de formule (VII) :



(VII)

dans laquelle X et  $R_3$  ont leurs significations précédentes, ou un dérivé fonctionnel de cet acide, à l'action d'un dérivé de formule (VIII) :



(VIII)

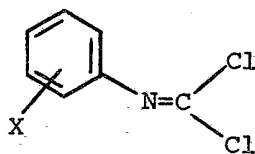
dans laquelle  $R_1$  et  $R_2$  sont définis comme précédemment, pour obtenir le composé de formule (I) correspondant, défini comme ci-dessus, que l'on soumet, si désiré, à l'action d'un acide ou d'une base pour en former le sel.

10 Dans un mode de réalisation préférée du procédé de l'invention :

- on utilise comme dérivé fonctionnel d'acide, un chlorure d'acide, un ester d'alcyle inférieur, un anhydride ou un anhydride mixte.

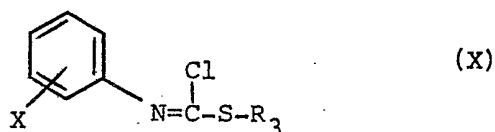
15 - La condensation de l'acide de formule (VII) ou du dérivé fonctionnel d'acide avec le composé de formule (VIII) a lieu au sein d'un solvant inerte comme par exemple le benzène, le toluène, le chlorure de méthylène, l'acétate d'éthyle en présence d'un agent basique comme par exemple un dérivé trialkylalumine, tels le  
20 triméthylaluminium ou le triisobutylaluminium.

L'invention a aussi pour objet un procédé de préparation caractérisé en ce que pour préparer le composé (VII), on soumet un composé de formule (IX) :

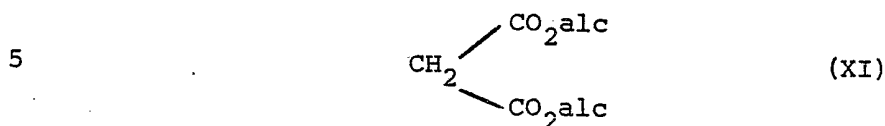


(IX)

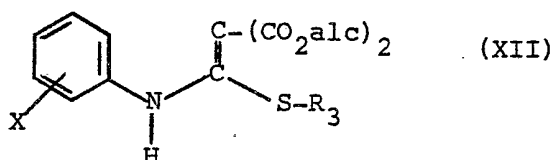
25 dans laquelle X conserve la même signification que précédemment, à l'action d'un agent de sulfuration, on obtient ainsi un composé de formule (X) :



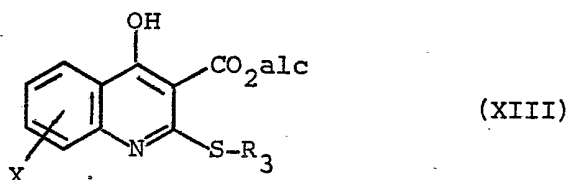
dans laquelle X et R<sub>3</sub> ont les significations données précédemment, que l'on fait réagir avec un malonate d'alcoyle de formule (XI) :



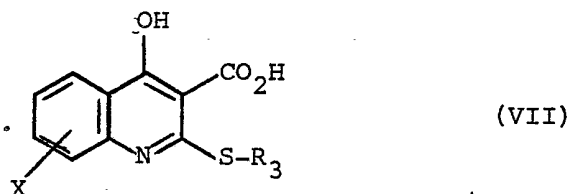
dans laquelle alc représente un radical alcoyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, en présence d'une base forte, pour obtenir un composé de formule (XII) :



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



que l'on saponifie pour obtenir un composé de formule (VII) correspondant :



15 Dans un mode de réalisation préférée du procédé de préparation du composé de formule (VII) :

- L'agent de sulfuration utilisé est un thiolate de métal alcalin ou un thiol utilisé en présence d'une base comme par exemple un carbonate de métal alcalin ou la triéthylamine.

20 - La réaction du composé de formule (IX) avec l'agent de sulfu-

ration a lieu en présence d'un solvant inerte tel le toluène, le benzène, le tétrahydrofuranne.

- Le malonate d'alcyle utilisé est la malonate d'éthyle, et la réaction avec le composé de formule (X) est effectuée en présence d'hydrure de sodium, la réaction étant réalisée de préférence à une température de 100°C.

- La cyclisation du composé de formule (XII) est réalisée par chauffage, par exemple à une température comprise entre 150°C et 250°C.

10 - On saponifie le composé de formule (XIII) au moyen de la soude ou de la potasse.

L'invention a aussi pour objet un procédé de préparation des produits de formule (I), dans laquelle X, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> ont les significations données précédemment et dans laquelle m présente un nombre entier pouvant varier de 0 à 7 et n = 1 ou n = 2, caractérisé en ce que l'on traite les produits de formule (I) dans laquelle n = 0 par un agent d'oxydation pour obtenir les produits de formule (I) définis ci-dessus, que si désiré, l'on traite par un acide ou une base pour en former le sel.

20 Le procédé ci-dessus est de préférence caractérisé en ce que l'agent d'oxydation est l'eau oxygénée en milieu hydrométhanolique en présence de chlorure de titane pour obtenir les produits de formule (I) dans laquelle n = 1 et en ce que l'agent d'oxydation est l'eau oxygénée additionnée d'acide acétique, 25 pour obtenir les produits de formule (I) dans laquelle n = 2.

Les composés de formule (I) tels que définis ci-dessus ainsi que leurs sels d'addition avec les acides et les bases présentent d'intéressantes propriétés pharmacologiques. Ils présentent, en particulier, une très bonne activité analgésique 30 ainsi qu'une activité anti-inflammatoire non négligeable.

Ces propriétés justifient leur application en thérapeutique et l'invention a également pour objet, à titre de médicaments, les produits tels que définis par la formule (I) ci-dessus, ainsi que les sels d'addition avec les acides et les bases pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I).

La présente invention a tout particulièrement pour objet, à titre de médicaments, le 4-hydroxy 2-/(méthylsufinyl) méthyl/N-(2-thiazolyl) 8- trifluorométhyl 3-quinoléine carboxamide, ainsi que ses sels d'addition avec les acides et les bases pharmaceutiquement acceptables, et le 4-hydroxy 2-(méthylthio) N-(2-



thiazolyl) 8- trifluorométhyl 3-quinoléine carboxamide, ainsi que ses sels d'addition avec les acides et les bases pharmaceutiquement acceptables.

Les médicaments, objet de l'invention, peuvent être utilisés dans le traitement des algies musculaires, articulaires ou nerveuses, des affections rhumatismales, des douleurs dentaires, des zonas et des migraines, ainsi que dans le traitement des maladies inflammatoires, notamment des arthroses, des lumbagos, et aussi à titre de traitement complémentaire dans les états infectieux et fébriles.

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

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

Ces compositions peuvent être solides ou liquides et se présenter sous les formes pharmaceutiques couramment utilisées en médecine humaine comme, par exemple, les comprimés simples ou dragéifiés, les gélules, les granulés, les suppositoires, les préparations injectables, les pommades, les crèmes, les gels et les préparations en aérosols; elles sont préparées selon les méthodes usuelles. Le principe actif peut y être incorporés à des excipients habituellement employés dans ces compositions pharmaceutiques, tels que le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de cacao, les véhicules aqueux ou non, les corps gras d'origine animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les conservateurs.

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

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

Les composés de formule (II) utilisés comme produits de départ d'un des procédés de l'invention sont des produits connus d'une façon générale, qui peuvent être préparés selon les procédés indiqués dans la demande de brevet français n° 2 157 874.

Les composés de formule (IX) utilisés comme produits de départ d'un des procédés de l'invention sont des produits connus d'une façon générale. Ils peuvent être préparés selon la technique de E. KUHLE /Augem. Chem. ed. int. 1, 648 (1962)/.

Les composés de formule (IV), (VI), (VII), (X), (XII), (XIII) et le dichlorure de N-(2-trifluorométhyl phényl) carbo-  
nimide sont des produits chimiques nouveaux; l'invention a donc  
pour objet ces produits à titre de produits industriels nouveaux,  
5 notamment à titre de produits intermédiaires nécessaires à la  
mise en oeuvre du procédé de l'invention.

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

Exemple 1 : 4-hydroxy 2-(méthylthiométhyl) N-(2-thiazolyl) 8-  
10 trifluorométhyl 3-quinoléine carboxamide.

Stade A : 2-(méthylthiométhyl) 8-trifluorométhyl 4H-3,1-benzoxa-  
zine 4-one.

On mélange 39,84 g de chlorure dans l'acide 2-méthyl thio-  
acétique préparé selon la technique indiquée dans J. Org. Chem.  
15 22 (1957) 1721 et 24,6 g d'acide 2-amino 3- trifluorométhyl  
benzoïque préparé selon le procédé indiqué dans J. Med. Chem.  
16(2) 101,6 (1973). On chauffe progressivement et maintient 1  
heure 20 minutes à 135°C. L'excès de chlorure d'acide est éliminé  
par distillation sous pression réduite vers 125°C. Le résidu  
20 obtenu est repris dans 150 cm<sup>3</sup> d'éther, séché, concentré sous  
pression réduite, l'huile obtenue est purifiée sur silice en  
éluant au chlorure de méthylène. On récupère 24,7 g de produit  
brut que l'on empâte dans 25 cm<sup>3</sup> d'éther de pétrole (eb : 60°-  
80°C), essore, lave, sèche sous pression réduite à 35°C et ob-  
25 tient 20,4 g de produit attendu fondant vers 48-50°C.

Stade B : 2-(méthylthioacétylamino)  $\beta$ -oxo N-(2-thiazolyl) 3-tri-  
fluorométhyl benzène propanamide.

On ajoute à 0°C, sous agitation, 50 cm<sup>3</sup> d'une solution de  
n-butyllithium dans l'hexane titrant 1,4 mole par litre, dans  
30 une solution renfermant 4,86 g de N-(2-thiazolyl) acétamide  
(Beilstein 27, 155) et 200 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane. On refroidit  
à -70°C et ajoute 4,7 g du produit obtenu au stade A dans 50 cm<sup>3</sup>  
de tétrahydrofurane. On verse la solution obtenue sur un mélange  
d'eau, de glace et d'acide chlorhydrique, extrait à l'éther, lave  
35 avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique, sèche et concen-  
tre sous pression réduite. On empâte le résidu dans 50 cm<sup>3</sup>  
d'éther, essore, lave à l'éther, sèche sous pression réduite à  
50°C et obtient 2,5 g de produit attendu fondant à 180°C.

Stade C : 4-hydroxy 2-(méthylthiométhyl) N-(2-thiazolyl) 8-tri-  
40 fluorométhyl 3-quinoléine carboxamide.

On mélange 2 g de produit obtenu au stade B, 20 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane, 0,584 g de diméthylaminopyridine, puis agite la solution obtenue 5 heures à température ambiante. On chasse le solvant sous pression réduite, reprend le résidu dans 20 cm<sup>3</sup> d'eau, ajoute 4,8 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique N, agite 1 heure à température ambiante, essore, lave à l'eau et sèche sous pression réduite à 100°C. On dissout au reflux le produit brut obtenu dans 250 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile, refroidit, essore, sèche sous pression réduite à 80°C et obtient 1,45 g de produit attendu fondant à 250°C.

Exemple 2 : 4-hydroxy 2-/(méthylsulfinyl) méthyl/ N-(2-thiazolyl) 8- trifluorométhyl 3-quinoléine carboxamide.

On introduit sous agitation 4 cm<sup>3</sup> d'eau oxygénée à 30% et 30 cm<sup>3</sup> de méthanol dans un mélange de 2 g de produit de l'exemple 1, de 200 cm<sup>3</sup> de méthanol, 40 cm<sup>3</sup> d'eau et de 10,28 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse de chlorure de titane à 15%. On agite à température ambiante 30 à 45 minutes, verse la solution obtenue sur un mélange eau et glace, essore, lave à l'eau, sèche sous pression réduite à 90°C. Le produit brut obtenu est recristallisé dans le dioxanne et puis dans l'éthanol aqueux à 95%, on obtient après séchage sous pression réduite à 90°C, 1,3 g de produit attendu fondant à 238°C.

Exemple 3 : 4-hydroxy 2-/(méthylsulfonyl) méthyl/ N-(2-thiazolyl) 8- trifluorométhyl 3-quinoléine carboxamide.

On mélange 3 g de produit de l'exemple 1, 60 cm<sup>3</sup> d'acide acétique, 1,86 cm<sup>3</sup> d'eau oxygénée à 30%, chauffe à 80-82°C et maintient 2 heures cette température. On refroidit le mélange, essore les cristaux obtenus, les lave à l'acide acétique puis à l'éther, sèche sous pression réduite à 100°C. Le produit brut est dissous au reflux dans 70 cm<sup>3</sup> d'acide acétique; on refroidit, essore les cristaux obtenus, les lave à l'acide acétique puis à l'éther, sèche sous pression réduite à 110°C et obtient 1,7 g de produit attendu fondant à 275°C.

Exemple 4 : 4-hydroxy 2-(méthylthio) N-(2-thiazolyl) 8- trifluorométhyl 3-quinoléine carboxamide.

Stade A : N-/2-(trifluorométhyl) phényl/ carbonochlorurimidothioate de méthyle.

On ajoute à -15°C, 10,12 g de triéthylamine, 24,2 g de dichlorure de N-(2-trifluorométhyl phényl) carbonimidoyl (préparation donnée ci-dessous) en solution dans 250 cm<sup>3</sup> de toluène,

puis entre -10 et -15°C en 15 minutes 5,29 g de méthylmercaptan en solution dans 15 cm<sup>3</sup> de toluène. On laisse revenir à température ambiante puis porte 1 heure au reflux. Après refroidissement, on élimine par filtration le chlorhydrate de triéthyl-  
 5 amine formé, puis lave le filtrat à l'eau puis avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 10%, puis de nouveau à l'eau, sèche, et élimine les solvants à 50°C sous pression réduite. On distille le produit obtenu et recueille 17,99 g de produit attendu (eb : 0,3 mmHg = 68-70°C).

10 Stade B : /méthylthio //2-(trifluorométhyl) phényl/ amino/ méthylène/ propane dioate d'éthyle.

On ajoute en 15 minutes 13,45 g de malonate d'éthyle en solution dans 20 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide à 3,7 g d'hydruure de sodium à 50% dans l'huile en suspension dans 150 cm<sup>3</sup> de diméthyl-  
 15 formamide, agite 30 minutes à température ambiante, puis ajoute sous azote, 17,76 g du produit obtenu au stade A en solution dans 20 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide. On chauffe à 95°/105°C pendant 30 minutes. Après refroidissement, on verse le mélange obtenu sur un mélange d'eau et d'acide chlorhydrique à 20%, extrait à  
 20 l'éther, lave les phases étherées à l'eau jusqu'à neutralité, sèche, élimine les solvants à 30°C puis à 50°C sous pression réduite. Après distillation des fractions volatiles, on chromatographie le résidu en éluant au chlorure de méthylène-éther de pétrole (1-1) eb : 60-80°C puis chlorure de méthylène. On obtient  
 25 10,43 g de produit attendu.

Analyse : C<sub>16</sub> H<sub>18</sub> NF<sub>3</sub> O<sub>4</sub> S = 377,385

Calculé : C% 50,92 H% 4,81 N% 3,71 F% 15,10 S% 8,50

Trouvé : 50,9 4,7 3,7 14,9 8,4

30 Stade C : 4-hydroxy 2-méthylthio 8- trifluorométhyl 3-quinoléine carboxylate d'éthyle.

On chauffe progressivement jusqu'à 180°C sous pression réduite, 10,74 g de produit obtenu au stade B et maintient pendant 30 minutes sous agitation. On refroidit, essore le produit brut, le recristallise dans l'éthanol et obtient 6,66 g de produit  
 35 attendu fondant à 105°C.

Stade D : 4-hydroxy 2-(méthylthio) N-(2-thiazolyl) 8- trifluorométhyl 3-quinoléine carboxamide.

On introduit sous argon et sous agitation en 15 minutes entre 8 et 12°C, 77 cm<sup>3</sup> d'une solution toluénique à 25% de tri-  
 40 isobutylaluminium dans 16,87 g de 2-aminothiazole en solution

dans 370 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène, agite 15 minutes le mélange obtenu et laisse revenir à température ambiante. On ajoute en 1 fois 11,18 g du produit obtenu au stade C et porte au reflux 28 heures 30 minutes. On refroidit, ajoute 380 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique à 20%, agite 75 minutes, essore, lave à l'eau, sèche sous pression réduite à 100°C. On recristallise le produit brut dans l'acide acétique, essore, lave à l'éther, sèche sous pression réduite à 100°C et obtient 6,6 g de produit attendu.

Analyse :  $C_{15}H_{10}F_3N_3O_2S_2 = 385,389$

10 Calculé : C% 46,75    H% 2,61    N% 10,90    F% 14,79    S% 16,64  
 Trouvé :    46,6            2,6            11,0            15,0            16,3

Préparation du dichlorure de N-(2-trifluorométhyl phényl) carbonimide.

Stade A : N-/2-(trifluorométhyl)phényl / formamide.

15 On mélange 108 g d'orthotrifluorométhyl aniline à 200 cm<sup>3</sup> d'acide formique, porte 30 minutes au reflux, refroidit puis verse sur un mélange d'eau et de glace. On essore les cristaux formés, les lave à l'eau, les reprend par 750 cm<sup>3</sup> d'éther. On lave les phases étherées à l'eau, puis avec une solution aqueuse  
 20 de carbonate acide de sodium à 5% puis de nouveau à l'eau, sèche, élimine les solvants sous pression réduite et obtient 111,1 g de produit attendu fondant à 79°C.

Stade B : Dichlorure de N-(2-trifluorométhyl phényl) carbonimide.

On verse 63,57 g de chlorure de sulfuryle dans 231,42 g de  
 25 chlorure de thionyle puis ajoute à la solution par petites fractions en 75 minutes 89,1 g de N-/2-(trifluorométhyl) phényl/formamide préparé au stade A. On chauffe à 22°C, agite 1 heure, porte au reflux en 2 heures et le maintient 1 heure. On refroidit, élimine les solvants sous pression réduite et obtient une huile.  
 30 On filtre, distille et recueille 100,05 g de produit attendu.  
 (Eb/7mmHg = 76-77°C).

Exemple 5 : 4-hydroxy 2-(méthylsulfinyl) N-(2-thiazolyl) 8-trifluorométhyl 3-quinoléine carboxamide.

On ajoute 12,6 cm<sup>3</sup> de chlorure de titane en solution aqueuse  
 35 à 15% dans 2,312 g de produit obtenu à l'exemple 4 en suspension dans 240 cm<sup>3</sup> de méthanol et 48 cm<sup>3</sup> d'eau; on introduit ensuite en 15 minutes 4,8 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse à 30% de peroxyde d'hydrogène mélangé à 36 cm<sup>3</sup> de méthanol. On agite 20 heures à température ambiante le milieu réactionnel, le verse sur un  
 40 mélange eau-glace, essore, lave à l'eau, sèche sous pression

réduite à 100°C. On dissout le produit brut obtenu dans 430 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane à ébullition. On filtre, concentre jusqu'à 150 cm<sup>3</sup> sous pression réduite, essore, lave au tétrahydrofurane puis à l'éther et obtient après séchage à 100°C, 1,79 g de produit attendu fondant à 280°C.

Exemple 6 : Composition pharmaceutique.

On a préparé des comprimés répondant à la formule suivante :

- Produit de l'exemple 2 ..... 50 mg
  - Excipient q.s. pour un comprimé terminé à ..... 350 mg.
- 10 (Détail de l'excipient : lactose, talc, amidon, stéarate de magnésium).

ETUDE PHARMACOLOGIQUE

1) Etude de l'activité analgésique.

Le test employé est basé sur le fait signalé par R. KOSTER et Coll., (Fed. Proc. 1959, 1B 412) selon lequel l'injection intrapéritonéale d'acide acétique provoque, chez la souris, des mouvements répétés d'étirement et de torsion pouvant persister pendant plus de 6 heures. Les analgésiques préviennent ou diminuent ce syndrome qui peut être considéré comme l'extériorisation d'une douleur abdominale diffuse. On utilise une solution d'acide acétique à 1% dans l'eau. La dose déclenchant le syndrome est dans ces conditions de 0,01 cm<sup>3</sup>/g, soit 100 mg/kg d'acide acétique.

Le produit étudié est administré par voie buccale, une demi-heure avant l'injection d'acide acétique, les souris étant à jeun depuis la veille de l'expérience.

Les étirements sont observés et comptés pour chaque souris pendant une période d'observation de 15 minutes commençant aussitôt après l'injection d'acide acétique.

Les résultats sont exprimés au moyen de la DA<sub>50</sub>, c'est-à-dire la dose qui permet d'obtenir une diminution de 50% du nombre des étirements par rapport aux animaux témoins. La DA<sub>50</sub> trouvée a été de 10 mg/kg pour les produits de l'exemple 2 et de l'exemple 4 et de 15 mg/kg pour les produits de l'exemple 3 et de l'exemple 5.

2) Etude de l'activité anti-inflammatoire.

L'activité anti-inflammatoire a été déterminée sur le test de l'œdème plantaire provoqué par la carraghénine chez le rat.

On administre, à des rats mâles pesant de 130 à 150 g,

0,05 cm<sup>3</sup> d'une suspension stérile à 1% de carraghénine dans l'articulation tibio-tarsienne d'une patte postérieure.

Simultanément, on administre le produit à étudier dans une suspension de carboxyméthylcellulose à 0,25% et de Tween à 0,02%  
5 par voie orale.

Le volume de la patte est mesuré avant l'administration, puis 2 heures, 4 heures, 6 heures, 8 heures et 24 heures après.

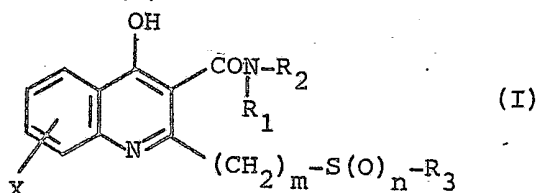
L'intensité de l'inflammation est maximale 4 à 6 heures après l'injection de carraghénine. La différence du volume des pattes  
10 des animaux traités et des témoins met en évidence l'action anti-inflammatoire du médicament.

On détermine la DA<sub>50</sub>, c'est-à-dire la dose qui permet d'obtenir une diminution de l'œdème de 50%.

La DA<sub>50</sub> a été trouvée égale à 25 mg/kg pour le produit de  
15 l'exemple 4 et à 50 mg/kg pour le produit de l'exemple 2.

REVENDICATIONS

1.- Les composés de formule (I) :



dans laquelle X, en position 5, 6, 7 ou 8 représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alcoyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, un radical alcoxy linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, un radical trifluorométhyle, un radical trifluorométhylthio ou un radical trifluorométhoxy, R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, R<sub>2</sub> représente un radical choisi parmi les radicaux thiazolyle, 4,5-dihydrothiazolyle, pyridinyle, oxazolyle, isoxazolyle, imidazolyle, pyrimidyle ou tétrazolyle, éventuellement substitués par un radical alcoyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone ou R<sub>2</sub> représente un radical phényle, éventuellement substitué par au moins un radical choisi dans le groupe formé par les radicaux hydroxy, les radicaux alcoyles renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, les radicaux alcoxy renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, le radical trifluorométhyle, le radical nitro et les atomes d'halogène, m représente un nombre entier pouvant varier de 0 à 7, n représente 0, 1 ou 2, R<sub>3</sub> un radical alcoyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, ainsi que les sels d'addition des produits de formule (I) avec les acides et les bases.

2.- Les composés de formule (I), tels que définis à la revendication 1, pour lesquels X est en position 8, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides et les bases.

3.- Les composés de formule (I), tels que définis à la revendication 1 ou 2, pour lesquels X représente un radical trifluorométhyle, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides et les bases.

4.- Les composés de formule (I), tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 3, pour lesquels R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides et les bases.

5.- Les composés de formule (I), tels que définis à l'une quel-



conque des revendications 1 à 4, pour lesquels  $R_2$  représente un radical thiazolylo, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides et les bases.

6.- Les composés de formule (I), tels que définis à l'une quel-  
5 conque des revendications 1 à 5, pour lesquels  $R_3$  représente un radical méthyle, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides et les bases.

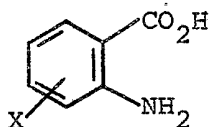
7.- Les composés de formule (I), tels que définis à l'une quel-  
conque des revendications 1 à 6, pour lesquels  $m = 1$  et  $n = 0$ ,  
10 1 ou 2, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides et les bases.

8.- Les composés de formule (I), tels que définis à l'une quel-  
conque des revendications 1 à 6, pour lesquels  $m = 0$ ,  $n = 0$  ou  
 $n = 1$ , ainsi que leurs sels d'addition avec les acides et les  
15 bases.

9.- Le 4-hydroxy 2-/(méthylsulfinyl) méthyl/ N-(2-thiazolyl) 8-trifluorométhyl 3-quinoléine carboxamide.

10.- Le 4-hydroxy 2-(méthylthio) N-(2-thiazolyl) 8- trifluoro-  
méthyl 3-quinoléine carboxamide.

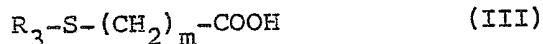
20 11.- Procédé de préparation des produits de formule (I), telle que définie à la revendication 1, dans laquelle  $X$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  ont la signification donnée précédemment et dans laquelle  $m$  représente un nombre entier pouvant varier de 1 à 7 et  $n = 0$ , caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule (II) :



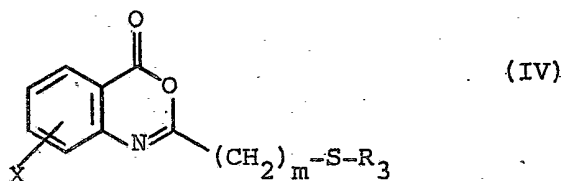
(II)

25

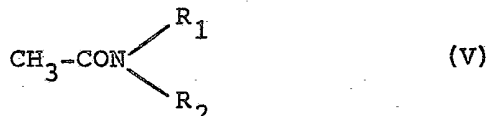
dans laquelle  $X$  conserve la signification donnée ci-dessus, à l'action d'un acide de formule (III) :



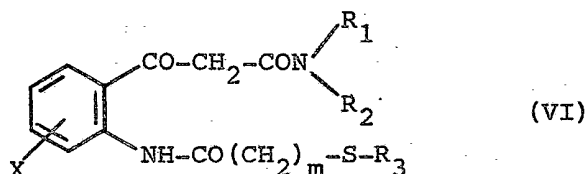
dans laquelle  $m$  et  $R_3$  ont les significations précédentes, ou  
30 d'un dérivé fonctionnel de cet acide, pour obtenir un composé de formule (IV) :



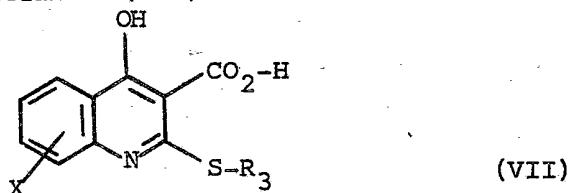
dans laquelle X, m et R<sub>3</sub> conservent leurs significations précédentes, que l'on soumet à l'action d'un composé de formule (V) :



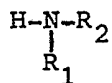
5 dans laquelle R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> ont les significations précédentes, pour obtenir un composé de formule (VI) :



- dans laquelle X, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, m et R<sub>3</sub> conservent leurs significations précédentes, que l'on cyclise en présence d'un agent alcalin,
- 10 pour obtenir un composé de formule (I) dans laquelle X, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> ont leurs significations précédentes et dans laquelle m représente un nombre entier pouvant varier de 1 à 7 et n = 0, que si désiré, l'on soumet à l'action d'un acide ou d'une base pour en former le sel.
- 15 12.- Procédé de préparation des produits de formule (I), dans laquelle X, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> ont la signification donnée précédemment et dans laquelle m = 0 et n = 0, caractérisé en ce que l'on soumet un acide de formule (VII) :



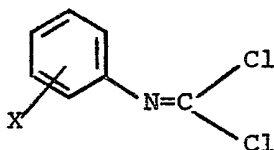
- 20 dans laquelle X et R<sub>3</sub> ont leurs significations précédentes, ou un dérivé fonctionnel de cet acide, à l'action d'un dérivé de formule (VIII) :



(VIII)

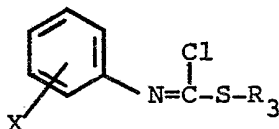
dans laquelle  $\text{R}_1$  et  $\text{R}_2$  sont définis comme précédemment, pour obtenir le composé de formule (I) correspondant, défini comme ci-dessus, que l'on soumet, si désiré, à l'action d'un acide ou d'une base pour en former le sel.

13.- Procédé de préparation selon la revendication 12, caractérisé en ce que pour préparer le composé (VII) on soumet un composé de formule (IX) :



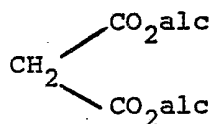
(IX)

10 dans laquelle X conserve la même signification que dans la revendication 1, à l'action d'un agent de sulfuration, on obtient ainsi un composé de formule (X) :



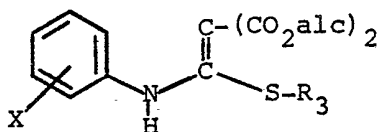
(X)

dans laquelle X et  $\text{R}_3$  ont les significations données précédemment, que l'on fait réagir avec un malonate d'alcoyle de formule (XI) :



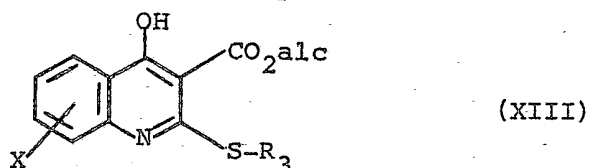
(XI)

dans laquelle alc représente un radical alcoyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, en présence d'une base forte, pour obtenir un composé de formule (XII) :

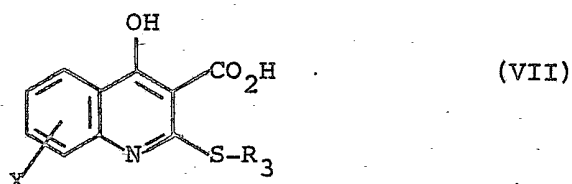


(XII)

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



que l'on saponifie pour obtenir un composé de formule (VII) correspondant :



5

- 14.- Procédé de préparation des produits de formule (I), dans laquelle X, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> ont les significations données précédemment et dans laquelle m représente un nombre entier pouvant varier de 0 à 7 et n = 1 ou n = 2, caractérisé en ce que l'on
- 10 traite les produits de formule (I) dans laquelle n = 0 par un agent d'oxydation pour obtenir les produits de formule (I) définis ci-dessus, que si désiré, l'on traite par un acide ou une base pour en former le sel.
- 15.- Procédé de préparation tel que défini à la revendication 14,
- 15 caractérisé en ce que l'agent d'oxydation est l'eau oxygénée en milieu hydrométhanolique en présence de chlorure de titane pour obtenir les produits de formule (I) dans laquelle n = 1 et en ce que l'agent d'oxydation est l'eau oxygénée additionnée d'acide acétique, pour obtenir les produits de formule (I) dans laquelle
- 20 n = 2.
- 16.- A titre de médicaments, les produits de formule (I), tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 8 et leurs sels d'addition avec les acides ou les bases pharmaceutiquement acceptables.
- 25 17.- A titre de médicaments, les produits tels que définis par les revendications 9 ou 10.
- 18.- Les compositions pharmaceutiques contenant à titre de principe actif, l'un au moins des médicaments tels que définis par les revendications 16 ou 17.
- 30 19.- A titre de produits intermédiaires nécessaires à la mise en oeuvre des procédés des revendications 11, 12 et 13, les

produits de formule (IV) et (VI) mentionnés dans la revendication 11, les produits de formule (VII), le dichlorure de N-(2-trifluorométhyl phényle) carbonimide mentionnés dans les revendications 12 et 13.