



CONFÉDÉRATION SUISSE  
OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

⑤ Int. Cl.<sup>3</sup>: C 07 D 279/08

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

618 163

⑳ Numéro de la demande: 16127/76

⑦ Titulaire(s):  
Kanto Ishiseiyaku Co., Ltd.,  
Tokorozawa-shi/Saitama-ken (JP)

㉑ Date de dépôt: 21.12.1976

③ Priorité(s): 11.03.1976 JP 51-26353

⑧ Inventeur(s):  
Yasunori Kondo, Tokyo (JP)

㉒ Brevet délivré le: 15.07.1980

④ Fascicule du brevet  
publié le: 15.07.1980

⑨ Mandataire:  
E. Blum & Co., Zürich

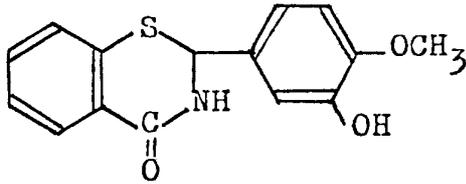
⑤ Procédé de préparation d'un dérivé de la thiazine.

⑥ On obtient la 4-oxo-2-(3-hydroxy-4-méthoxy-phényl)-2,3-dihydro-5,6-benzo-1,3-thiazine par réduction de l'amide de l'acide dithiosalicyclique pour former l'amide de l'acide thiosalicyclique qui est ensuite combiné avec l'isovanilline.

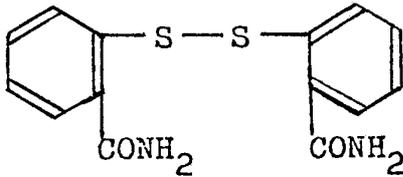
Le nouveau composé est un médicament particulièrement utile dans le traitement des douleurs inflammatoires.

## REVENDEICATION

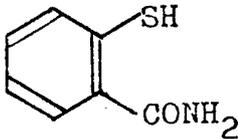
Procédé de préparation de la 4-oxo-2-(3-hydroxy-4-méthoxyphényl)-2,3-dihydro-5,6-benzo-1,3-thiazine représentée par la formule:



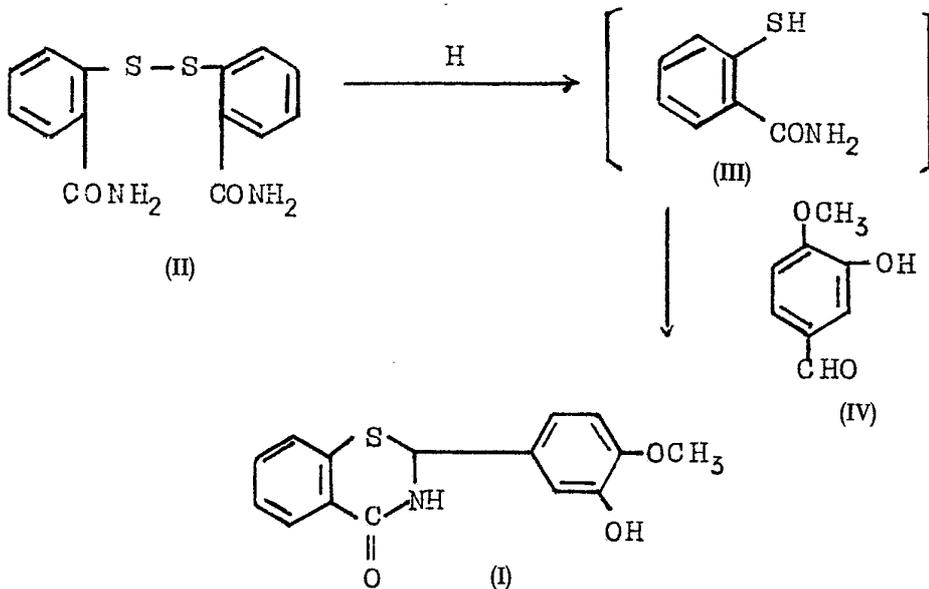
caractérisé en ce qu'il consiste à réduire l'amide de l'acide dithiosalicylique représenté par la formule:



pour former l'amide de l'acide thiosalicylique représenté par la formule:



et à faire réagir le produit obtenu avec l'isovanilline.



Le produit de départ de formule (II) est un composé connu et il peut être facilement préparé par réaction de l'acide thiosalicylique avec du chlorure ferrique et de l'acide chlorhydrique concentré en chauffant pour former l'acide dithiosalicylique, halogénéation du composé obtenu pour former l'halogénure de l'acide dithiosalicylique, et réaction dudit halogénure avec l'ammoniac.

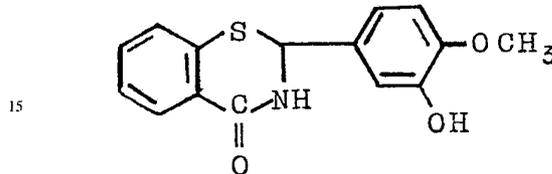
On peut effectuer le présent procédé comme décrit ci-dessous.

On peut employer, pour la réduction de l'amide de l'acide dithiosalicylique de formule II, les méthodes de réduction traditionnelles utilisables pour la conversion des composés dithio en composés thiol. Par exemple, on dissout l'amide de l'acide dithiosalicylique de formule (II) dans un solvant inerte tel que le dioxanne et on fait réagir le mélange résultant avec le zinc/acide chlorhydrique pendant plusieurs heures pour obtenir l'amide de l'acide thiosalicylique

La présente invention concerne un procédé de préparation d'un dérivé de la thiazine qui est nouveau et qui trouve son application en thérapeutique.

Jusqu'à présent, on a présenté de nombreux médicaments anti-inflammatoires et analgésiques qui possèdent cependant une grande toxicité par rapport à leur efficacité.

Les présents inventeurs ont synthétisé une grande variété de composés, étudié leurs effets pharmacologiques, et trouvé comme résultat que la 4-oxo-2-(3-hydroxy-4-méthoxyphényl)-2,3-dihydro-5,6-benzo-1,3-thiazine de formule (I):



possède des effets anti-inflammatoires et analgésiques importants pour une toxicité extrêmement faible, et est cliniquement efficace. On a réalisé la présente invention sur la base de cette découverte.

Un objet de la présente invention est donc de fournir la nouvelle 4-oxo-2-(3-hydroxy-4-méthoxyphényl)-2,3-dihydro-5,6-benzo-1,3-thiazine qui possède de très grands effets anti-inflammatoires et analgésiques et présente une très faible toxicité.

On prépare le présent composé de formule (I) en réduisant l'amide de l'acide dithiosalicylique de formule (II) pour former l'amide de l'acide thiosalicylique de formule (III), puis en faisant réagir le composé obtenu avec l'isovanilline comme le montre le schéma de réaction suivant:

de formule (III). Comme l'amide de l'acide thiosalicylique de formule (III) ainsi obtenu peut être immédiatement oxydé à l'air pour former le dimère, on extrait le mélange de réaction ci-dessus avec l'acétate d'éthyle et les analogues, on libère l'extrait du solvant et on le soumet à la réaction ultérieure sans autre purification.

On effectue de préférence la réaction de l'amide de l'acide thiosalicylique de formule (III) avec l'isovanilline de formule (IV) dans un solvant inerte tel que l'éthanol, le benzène et analogues à 40-70°C pendant 0,5 à 1,5 h. On effectue de préférence la réaction ci-dessus, en faisant barboter du dioxyde de carbone et du gaz chlorhydrique sec dans le récipient de la réaction et en éliminant l'eau formée au cours de la réaction.

On a trouvé que le dérivé de la thiazine de formule (I) obtenu conformément à la présente invention possède des très grands

effets anti-inflammatoires et analgésiques et présente une très faible toxicité et une grande efficacité clinique.

On indique ci-dessous les effets que possède le présent composé par comparaison à ceux de l'acide méthiazinique [acide  $\alpha$ -(10-méthyl-2-phénothiazinyl)acétique], connu comme étant un excellent médicament anti-inflammatoire et analgésique [Oyoyakuri, 6, N° 6, pp. 1457~1478 (1972)].

#### A) Toxicité aiguë

On injecte par voie intrapéritonéale à des animaux [souris de souche dd, un groupe comprenant 8 animaux (mâles 5 groupes, femelles 5 groupes)] le présent composé à des doses de 2000, 2400, 2880, 3456 et 5000 mg/kg. Aucune mort n'est observée dans les groupes mâles et femelles. D'après ces résultats, on est donc amené à la conclusion que la valeur de la DL<sub>50</sub> est au moins supérieure à 5000 mg/kg.

En conséquence, la toxicité du présent composé est inférieure à 1/10 de celle de l'acide méthiazinique, dont la valeur de la DL<sub>50</sub> est d'environ 500 mg/kg.

#### B) Effet analgésique (méthode de Randall-Selitto)

En utilisant un appareil pour mesurer l'effet analgésique (fabriqué par Ugo Basile Co., Ltd), on mesure les seuils de douleur en fonction du temps écoulé sur des rats préalablement choisis dont le seuil de douleur est normal. Un groupe est constitué de 5 animaux, auxquels on fait, aux pattes droites, une injection sous-cutanée de 0,1 ml d'une suspension de carragénine à 1%. On administre oralement les composés du test 1 h avant l'injection de carragénine. On répète deux fois les expériences dans les mêmes conditions et on compare les valeurs moyennes des résultats obtenus avec 10 animaux à celles obtenues avec l'acide méthiazinique.

On indique les résultats obtenus dans le tableau 1.

Tableau 1 :  
Effet analgésique selon la méthode de Randall-Selitto

Médicaments	Dose mg/kg per os	Nombre d'animaux	Pattes	Seuil de douleur (mm Hg)							Coefficient analgésique
				Avant médication	Après 30 mn	Après 60 mn	Après 90 mn	Après 120 mn	Après 180 mn	Après 240 mn	
Solution saline	-	10	Normal	65,8	64,8	61,8	58,5	58,6	59,0	58,8	0,92
				avec inflammation	65,5	56,2	47,8	40,7	35,7	26,4	35,2
Acide méthiazinique	50	10	Normal	67,2	66,2	65,3	63,8	62,0	59,7	61,3	0,94
				avec inflammation	66,8	62,7	57,7	48,9	43,5	39,0	44,5
Acide méthiazinique	100	10	Normal	66,9	69,0	66,7	65,5	64,8	62,8	64,0	0,98
				Avec inflammation	67,7	69,3	66,7	57,3	49,5	47,2	47,2
Composé selon l'invention	50	10	Normal	67,3	66,7	66,0	64,0	61,7	57,3	60,8	0,93
				Avec inflammation	66,8	62,5	57,7	48,0	41,8	36,8	44,2
Composé selon l'invention	100	10	Normal	66,0	65,0	65,7	65,2	62,5	61,0	61,2	0,96
				Avec inflammation	65,6	66,7	63,7	57,2	49,0	43,3	43,2

Comme on peut le constater d'après les résultats du tableau I, le présent composé procure nettement des effets analgésiques à des doses de 50 et 100 mg/kg. Si l'on compare avec la valeur du seuil de douleur de l'acide méthiazinique en fonction du temps écoulé, les deux valeurs sont proches et, de ce fait, le présent composé présente à peu près la même tendance dans sa durée et son intensité que l'acide méthiazinique.

#### C) Effet anti-inflammatoire (œdème provoqué par la carragénine)

On fait une injection sous-cutanée de 0,1 ml d'une suspension de carragénine à 1% à des rats de souche Wister (un groupe comprenant 5 animaux) au niveau des pattes droites après avoir mesuré le volume de ces pattes, puis on mesure les volumes en fonction du temps. Le pourcentage d'inhibition est calculé par rapport au témoin, sur la base du volume de l'œdème provoqué qui est estimé à partir du volume avant l'injection de carragénine. Les composés testés sont administrés par voie orale 1 h avant l'injection de carragénine. On répète deux fois les mêmes expériences et les valeurs

moyennes des résultats obtenus avec 10 animaux sont comparées à celles de l'acide méthiazinique.

On indique les résultats dans les tableaux 2 et 3.

(Tableaux en tête de la page suivante)

Comme on le constate d'après les tableaux 2 et 3, l'effet anti-inflammatoire du présent composé est important 1 h après la médication et de longue durée même lorsqu'on l'observe après 5 h. L'effet ci-dessus est très proche de celui de l'acide méthiazinique.

Le composé de formule I est indiqué principalement dans le traitement des maladies provoquées par une inflammation, comme par exemple une inflammation articulaire, un lumbago, un syndrome cervical et autres.

Il sera administré généralement par voie orale en une quantité de 50 à 200 mg/kg, une à plusieurs fois par jour.

L'invention ayant été décrite de façon générale, on pourra se reporter pour une meilleure compréhension à certains exemples

Tableau 2:  
Effet inhibiteur pour l'œdème provoqué par la carragénine

Médicaments	Dose (mg/kg) <i>per os</i>	Nombre d'animaux	Inhibition de l'œdème (exprimée en pour-cent)				
			1	2	3	4	5
Solution saline	–	10	48,3	64,1	68,9	62,4	58,7
Acide méthiazinique	50	10	38,8 (19,6)	47,7 (25,5)	48,8 (29,2)	46,7 (25,2)	39,4 (32,9)
Composé selon l'invention	50	10	29,3 (39,2)	43,1 (32,6)	43,1 (37,3)	42,4 (32,1)	37,4 (36,4)

Tableau 3:  
Effet inhibiteur pour l'œdème provoqué par la carragénine

Médicaments	Dose (mg/kg) <i>per os</i>	Nombre d'animaux	Inhibition de l'œdème (exprimée en pour-cent)				
			1	2	3	4	5
Solution saline	–	10	41,6	62,7	69,7	64,6	58,3
Acide méthiazinique	100	10	34,2 (17,7)	38,1 (39,3)	40,1 (42,4)	39,7 (38,5)	36,0 (38,3)
Composé selon l'invention	100	10	24,1 (42,1)	31,5 (49,9)	34,6 (50,4)	33,9 (47,5)	35,5 (39,1)

spécifiques donnés à titre illustratif et non limitatif sauf indication contraire.

#### Exemple 1

On dissout une quantité de 4 g (0,013 mole) de l'amide de l'acide dithiosalicylique dans du dioxanne, on ajoute au mélange résultant 2,4 g (0,037 mole) de zinc, et on ajoute goutte à goutte 40 ml d'acide chlorhydrique 2N avec agitation. On chauffe le mélange résultant pendant 6 h au bain-marie. Lorsque la réaction est terminée, on refroidit le mélange et on l'extrait à l'acétate d'éthyle. On lave l'extrait avec du bicarbonate de potassium à 10%, puis avec une solution de chlorure de sodium saturée. On évapore le solvant sous pression réduite pour obtenir l'amide de l'acide thiosalicylique huileux. Comme ce composé présente une tendance à s'oxyder pour donner le dimère, on le purifie et on le soumet à la réaction suivante sans cristallisation.

On dissout dans de l'éthanol anhydre l'amide de l'acide thiosalicylique ainsi obtenu et 4 g (0,026 mole) d'isovanilline, tout en faisant barboter du dioxyde de carbone et du gaz chlorhydrique sec dans le récipient. Alors, on ajoute du benzène anhydre au mélange, et on élimine l'eau par distillation azéotropique. On chauffe le mélange sur un bain à 60-70°C avec agitation pendant 1 h, tout en faisant barboter dans le mélange du dioxyde de carbone et du gaz chlorhydrique sec.

Après refroidissement, les cristaux séparés sont récupérés par filtration et lavés avec de l'éthanol à 50%.

Après séchage, ceux-ci sont recristallisés dans l'éthanol pour donner 3,5 g (rendement 46,7%) de 4-oxo-2-(3-hydroxy-4-méthoxyphényl)-2,3-dihydro-5,6-benzo-1,3-thiazine dont le point d'ébullition est de 228 à 232°C.

#### Analyse élémentaire:

Calculé: C 62,71 H 4,52 N 4,87%  
Trouvé: C 62,58 H 4,65 N 4,63%.

SM (Modèle Shimadzu LKB-9000).

m/e 287 (M<sup>+</sup>)  
m/e 264  
m/e 151  
m/e 137  
m/e 136  
m/e 91  
m/e 84.

UV (Modèle Shimadzu DOVBLE 40 R).

$\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$  230 nm ( $\epsilon=3592$ ), 252 nm; ( $\epsilon=2080,5$ ).

IR (Nippon Bunko Tasco IR-G): 3210, 3160 cm<sup>-1</sup> (NH, OH); 1652 cm<sup>-1</sup> (C=O).

RMN (Modèle Hitachi R-22)  $\delta$ : (dans d<sub>6</sub>-DMSO): 3,72; 5,95; 5,96; 7,10-7,58; 7,96; 8,80; 9,06.

Les pics à la valeur  $\delta$  de 8,80 et 9,06 disparaissaient en ajoutant D<sub>2</sub>O.