



CONFÉDÉRATION SUISSE

OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

⑪ CH 664 157 A5

⑤① Int. Cl.⁴: 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

// (C 07 D 513/04, 213:75)

⑫ FASCICULE DU BREVET A5

⑳ Numéro de la demande: 2631/85

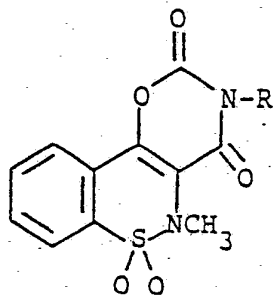
㉓ Date de dépôt: 20.06.1985

③① Priorité(s): 21.06.1984 US 623251

㉔ Brevet délivré le: 15.02.1988

④⑤ Fascicule du brevet
publié le: 15.02.1988⑦③ Titulaire(s):
Pfizer Inc., New York/NY (US)⑦② Inventeur(s):
Lombardino, Joseph George, Niantic/CT (US)
Marfat, Anthony, Groton/CT (US)⑦④ Mandataire:
E. Blum & Co., Zürich

⑤④ Procédé de production d'un piroxicam.

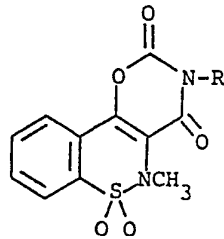
⑤⑦ On décrit un procédé de production d'un composé de
la formule Ication 1, dans un solvant inerte vis-à-vis de la réaction en
présence d'un accepteur d'acide.

(I)

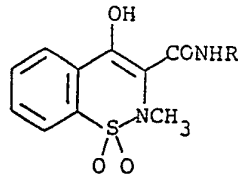
dans laquelle R est un groupe 2-pyridyle ou d'un sel d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable. Ce composé est utile comme forme pro-médicamenteuse d'agent anti-inflammatoire et analgésique connu correspondant de type oxicam, à savoir le piroxicam. Le procédé comprend la réaction de piroxicam avec un moyen cyclisant de formule R¹COC1, dans laquelle R¹ est défini dans la revendication 1, dans un solvant inerte vis-à-vis de la réaction en présence d'un accepteur d'acide.

REVENDEICATIONS

1. Procédé de production d'un composé de formule



dans laquelle R est un groupe 2-pyridyle, caractérisé en ce qu'il consiste à faire réagir un composé de formule



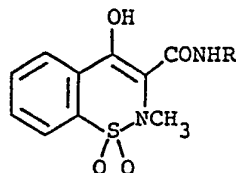
avec au moins une quantité équimolaire d'un composé de formule R^1COCl dans laquelle R^1 représente Cl, un groupe alcoxy en C_1 à C_4 , phénoxy, benzyloxy ou trichlorométhoxy en présence d'un solvant organique inerte vis-à-vis de la réaction et d'un à deux équivalents molaires d'un accepteur d'acide à une température de -70 à $50^\circ C$.

2. Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que R^1 représente Cl et ladite température va de -30 à $50^\circ C$.

3. Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que ledit accepteur d'acide est la triéthylamine.

4. Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que ledit solvant est le chlorure de méthylène.

5. Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'un composé de formule

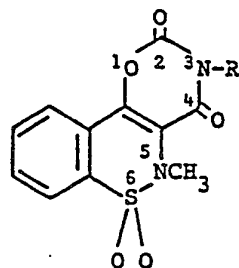


dans laquelle R est le groupe 2-pyridyle est amené à réagir avec le phosgène en présence de chlorure de méthylène à une température de 0 à $25^\circ C$.

6. Procédé suivant la revendication 5, caractérisé en ce que la triéthylamine est utilisée comme accepteur d'acide, et le phosgène est utilisé en excès molaire.

DESCRIPTION

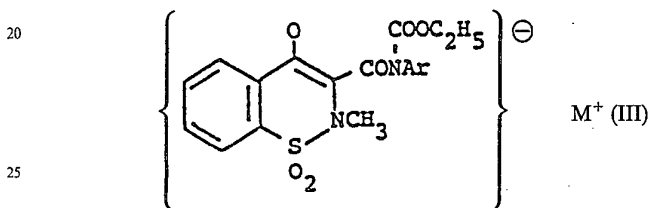
La présente invention concerne un procédé de production de 6,6-dioxyde d'oxazino[5,6-c]-1,2-benzothiazine de la formule:



dans laquelle R est un groupe 2-pyridyle, qui est un promédicament oral utile de piroxicam anti-inflammatoire et analgésique non stéroïdique duquel il est dérivé.

Le piroxicam et son intérêt comme agent anti-inflammatoire et analgésique sont révélés dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 3 591 584. Le brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 4 309 427 fait connaître certains esters de piroxicam, le 1,1-dioxyde de N-(2-pyridyl)-4-hydroxy-2-méthyl-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxamide et son analogue N-(6-méthyl-2-pyridylique), qui sont des agents anti-inflammatoires utiles, notamment en vue d'une administration topique.

Le brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 3 923 801 révèle des 6,6-dioxydes de 5-méthyl-3-aryl-2H,5H-1,3-oxazino[5,6-c]-1,2-benzothiazine-2,4(3H)-dione doués de propriétés anti-inflammatoires, dont le groupe 3-aryle est choisi entre le groupe phényle et un groupe phényle substitué. Les composés de cette référence ont été préparés par réaction du 1,1-dioxyde de 2-méthyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxanilide approprié avec, par exemple, un ester chloroformique tel que le chloroformiate d'éthyle, en présence d'une base de métal alcalin, et mise en contact du composé intermédiaire (III) résultant

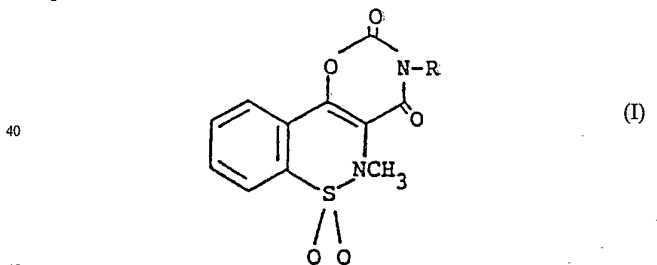


formule dans laquelle Ar est un groupe phényle ou phényle substitué et M^+ est un cation de métal alcalin, avec un acide pour effectuer

une cyclisation.

Le brevet européen N° 99770 décrit le composé de la formule (I) mais il ne décrit pas le nouveau procédé de la présente invention.

La présente invention propose un procédé de production d'un promédicament cyclique de piroxicam anti-inflammatoire et analgésique de formule

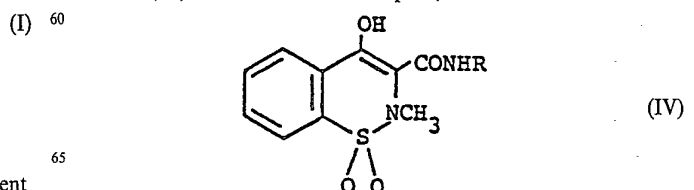


où R est un groupe 2-pyridyle.

Le promédicament de formule (I) préparé selon la présente invention n'est pas un acide énolique et il montre donc une irritation gastrique réduite comparativement à l'oxicam apparenté qui est un acide énolique.

Le terme «promédicament» se réfère à des composés qui sont des précurseurs de médicaments qui, après administration et absorption, libèrent le médicament *in vivo* par un certain processus métabolique tel qu'une hydrolyse.

Bien que toutes les voies usuelles d'administration soient utiles avec le composé préparé selon l'invention, la voie préférée d'administration est la voie orale. Après absorption gastro-intestinale, le promédicament est hydrolysé *in vivo* en piroxicam correspondant de formule (IV) ou en un sel de ce composé,



où R est tel que défini ci-dessus pour le composé de formule (I). Attendu que le promédicament préparé selon l'invention n'est pas

un acide énolique, l'exposition du tractus gastro-intestinal à l'oxicam acide est donc minimisée. En outre, attendu que des complications gastro-intestinales ont été observées en tant que principale réaction désavantageuse de médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiques acides [voir, par exemple, Del Favero in «Side Effects of Drugs Annual 7», Dukes et Elis, Eds., Excerpta Medica, Amsterdam, 1983, pages 104-105], le composé (I) préparé selon l'invention présente un avantage distinct par rapport à l'oxicam énolique apparenté (piroxicam).

La présente invention propose un procédé nouveau de préparation du promédicament intéressant de formule (I) par réaction du piroxicam de formule (IV) avec au moins une quantité équimolaire d'un agent cyclisant de formule R^1COCl en présence d'un solvant inerte vis-à-vis de la réaction et d'un à deux équivalents d'un accepteur d'acide, à une température de -70 à $50^\circ C$.

Bien que le phosgène R^1COCl où R^1 représente Cl constitue le réactif cyclisant préféré, d'autres réactifs tels que ceux dans lesquels R^1 est un groupe alcoxy en C_1 à C_4 , phénoxy, benzyloxy ou trichlorométhoxy sont également efficaces. Un accepteur d'acide particulièrement apprécié est la triéthylamine, et le chlorure de méthylène est un solvant particulièrement avantageux.

Le procédé nouveau pour la préparation du promédicament de formule (I) est mis en œuvre en utilisant l'oxicam de formule (IV) comme matière de départ, et la cyclisation est effectuée en une seule étape dans des conditions douces. En contraste avec ce qui précède, le procédé révélé dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 3 923 801 nécessite plusieurs étapes et plusieurs réactifs.

Ordinairement, le procédé de l'invention est mis en œuvre par réaction de l'oxicam (IV) en présence d'un solvant inerte vis-à-vis de la réaction et d'un à deux équivalents molaires d'un accepteur d'acide, avec un agent cyclisant de formule R^1COCl dans laquelle R^1 représente Cl , un groupe alcoxy en C_1 à C_4 , phénoxy, benzyloxy ou trichlorométhoxy, en une quantité qui est au moins équimolaire avec le composé de départ (IV), à une température de -70 à $50^\circ C$.

Des exemples de solvants organiques inertes vis-à-vis de la réaction qui sont avantageux à utiliser dans le procédé de l'invention comprennent des hydrocarbures acycliques tels que le pentane, l'hexane et l'heptane; des hydrocarbures cycliques tels que le cyclopentane et le cyclohexane; des hydrocarbures aromatiques tels que le benzène, le toluène et le xylène; des hydrocarbures halogénés tels que le chlorure de méthylène, le 1,2-dichloréthane, le chloroforme, le tétrachlorure de carbone et le 1,2-dibrométhane; des éthers tels que l'éther d'éthyle ou d'isopropyle et le tétrahydrofurane, et l'acétate d'éthyle, l'acétonitrile, le diméthylformamide ou le diméthylsulfure. Des solvants particulièrement appréciés sont le toluène, le chlorure de méthylène, l'éther éthylique, le tétrahydrofurane et l'acétate d'éthyle, et le dichlorure de méthylène est particulièrement apprécié pour des raisons d'économie et de rendement.

Des accepteurs d'acides avantageux à utiliser dans le procédé de l'invention sont les composés basiques qui fixent le chlorure d'hydrogène formé dans la réaction mais qui ne forment pas de sous-produit indésirable avec le réactif R^1COCl ou du composé (IV) dans les conditions utilisées. Des exemples d'accepteurs d'acides convenables comprennent des amines tertiaires telles que des trialkylamines ayant 3 à 30 atomes de carbone, des dialkylarylamines et des alkyl-diarylamines ayant 8 à 30 atomes de carbone, les aralkyldialkylamines ayant 9 à 30 atomes de carbone, des amines hétérocycliques N-alkyliques ayant 6 à 25 atomes de carbone; des carbonates ou bicarbonates de métaux alcalins ou alcalino-terreux et des oxydes ou hydroxydes de métaux alcalino-terreux. Des accepteurs d'acides particulièrement appréciés sont le bicarbonate de sodium, le carbonate de calcium, l'oxyde de calcium, la N,N-diméthylaniline, la N-méthylmorpholine et la N-méthylpipéridine. On apprécie notamment la triéthylamine.

En théorie, l'agent cyclisant R^1COCl et le composé de départ de formule (IV) sont nécessaires en quantités équimolaires pour former le produit désiré de formule (I). Toutefois, dans la pratique, un excès molaire de l'agent cyclisant est ordinairement utilisé en vue d'assurer

l'accomplissement de la réaction et afin de minimiser la formation de sous-produits indésirables. Normalement, on utilise avec de bons résultats un excès molaire d'un facteur d'environ 1 à 10.

Bien que le procédé de l'invention s'effectue de façon satisfaisante par addition de l'agent cyclisant à une solution de l'oxicam (IV) de départ et de l'accepteur d'acide dans un solvant inerte vis-à-vis de la réaction, il est avantageux que l'addition soit effectuée dans l'ordre inverse, c'est-à-dire que la solution de l'oxicam de départ et de l'accepteur d'acide soit ajoutée à l'agent cyclisant maintenu à la température désirée.

Comme mentionné ci-dessus, la température de réaction que l'on préfère se situe dans un intervalle de -70 à $50^\circ C$. Une température particulièrement appréciée se situe dans l'intervalle de -30 à $50^\circ C$ et notamment de 0 à $25^\circ C$.

Dans les conditions modérées du procédé de l'invention, le produit désiré est aisément formé en une courte période, c'est-à-dire d'environ 30 minutes à 4 heures, et est isolé et purifié par des opérations classiques bien connues de l'homme de l'art. Par exemple, on obtient le produit désiré par filtration du mélange réactionnel, lavage de la matière solide recueillie avec un solvant pour éliminer les impuretés. Les produits bruts sont aisément purifiés, par exemple par recristallisation ou par chromatographie sur colonne.

Le promédicament cyclique de formule (I) n'est pas acide, attendu que l'oxygène énolique est estérifié. Toutefois, le composé de formule (I) ayant un atome basique d'azote dans R (le groupe pyridyle) est capable de former des sels d'addition d'acides, et ces sels avec des acides pharmaceutiquement acceptables sont inclus dans le produit préparé selon l'invention. Des exemples de ces acides comprennent les acides chlorhydrique, benzenesulfonique, p-toluènesulfonique, 2-naphtalènesulfonique, bromhydrique et phosphorique.

L'oxicam de formule (IV) nécessaire comme matière de départ pour le procédé de l'invention peut être obtenu par des procédés bien connus dans l'art antérieur; voir, par exemple, le brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 3 591 584 précité. Les agents cyclisants de formule R^1COCl et d'autres agents et solvants nécessaires dans le procédé de l'invention sont disponibles dans le commerce.

Le promédicament cyclique de formule (I) est évalué, quant à l'activité anti-inflammatoire, conformément à des méthodes connues par administration de doses orales multiples dans des tests modèles tels que le test de l'œdème de la patte du rat, le test de l'arthrite induite par un adjuvant chez le rat ou le test des convulsions induites par la phénylbenzoquinone chez la souris, tels qu'ils ont été utilisés précédemment dans l'évaluation des oxicams apparentés et comme décrit dans les références précitées et en d'autres points de la littérature; voir, par exemple, C.A. Winter, in «Progress in Drug Research», rédacteur en chef E. Jucker, Birkhauser Verlag, Bâle, volume 10, 1966, pages 139-192.

Comparativement à l'oxicam de la formule (IV), le promédicament nouveau de la formule (I) a montré une aptitude nettement réduite à l'inhibition de la synthèse de prostaglandines à partir de l'acide arachidonique dans des tests conduits selon une version modifiée de la méthode de T.J. Carty et collaborateurs, *Prostaglandins*, 19, 51-59 (1980). Dans la méthode modifiée, des cultures de cellules leucémiques basophiles de rat (RBL-1), préparées par la méthode Jakschik et collaborateurs, *ibid.*, 16, 733 (1978), sont utilisées à la place de cultures de fibroblastes de souris (MC5-5) et de cellules synoviales de lapin. Ainsi, le composé de formule (I) est relativement inactif en tant qu'agent anti-inflammatoire, mais il engendre un composé anti-inflammatoire actif par hydrolyse *in vivo*. Attendu que le composé (I) n'est pas un acide énolique et qu'il est connu que l'hydrolyse a lieu après que le promédicament a quitté l'estomac, il réduit notablement l'irritation gastrique provoquée par l'administration orale des oxicams énoliques apparentés.

Sur base molaire, le promédicament du type oxicam de l'invention est généralement dosé au même niveau et à la même fréquence

que l'oxicam connu duquel il est dérivé. Toutefois, la nature non énolique des composés de formule (I) permet en général de plus fortes doses orales tolérées lorsque cette dose plus forte est exigée pour combattre l'inflammation.

En général, le composé du promédicament administré par voie orale, parentérale ou topique en des doses allant d'environ 10 à environ 1000 mg par jour, bien que des variations apparaissent nécessairement selon le poids et l'état du sujet en traitement et la voie particulière d'administration que l'on choisit. Toutefois, une posologie qui se situe dans l'intervalle d'environ 0,16 mg à environ 16 mg/kg de poids corporel par jour est très avantageusement utilisée. Néanmoins, des variations peuvent apparaître selon l'espèce animale en traitement et sa réponse individuelle auxdits médicaments, de même que selon le type de formulation pharmaceutique et la période et l'intervalle où cette administration est effectuée. Dans quelques cas, un taux de dose en dessous de la limite inférieure de la plage mentionnée peut être plus que suffisant, tandis que, dans d'autres cas, des doses encore plus grandes peuvent être utilisées sans effets secondaires nuisibles, du moment que ces doses supérieures sont d'abord divisées en plusieurs doses plus petites à administrer au cours de la journée.

Le promédicament est également formulé de la même manière et administrés par les mêmes voies que les oxicams connus, comme décrit dans les références précitées. La voie préférée d'administration est la voie orale, qui tire donc un avantage particulier de la nature non énolique des composés de l'invention.

La présente invention est illustrée par les exemples suivants, mais elle n'est pas limitée aux détails particuliers donnés dans ces exemples.

Exemple 1

6,6-Dioxyde de 5-méthyl-3-(2-pyridyl)-2H,5H-1,3-oxazino[5,6-c]-1,2-benzothiazine-2,4-(3H)-dione [(I), R = 2-pyridyle]

On a ajouté 2,5 ml (16,5 mmoles) de triéthylamine anhydre, à la température ambiante, à une solution de 5,0 g (15 mmoles) de 1,1-dioxyde de N-(2-pyridyl)-4-hydroxy-2-méthyl-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxamide (piroxicam) dans 100 ml de chlorure de méthylène anhydre. La solution résultante a été ajoutée goutte à goutte sous atmosphère d'azote à une solution refroidie à la glace de 5,0 g (50 mmoles) de phosgène dans 80 ml de chlorure de méthylène. Une fois l'addition terminée, le mélange a été agité à 0° C pendant 1 heure, puis à la température ambiante pendant 15 minutes. La matière solide précipitée a été recueillie par filtration, lavée successivement avec du chlorure de méthylène, de l'acétate d'éthyle, de l'eau et de l'hexane. La matière solide lavée a été séchée dans l'air en donnant 3,0 g (56%) du produit qui était homogène d'après la chromatographie sur couche mince de gel de silice (R_F 0,4, chlorure de méthylène/acétate d'éthyle, 80/20) (une quantité importante de produit a été perdue à cause du lavage au chlorure de méthylène et à l'acétate d'éthyle, attendu que le produit est légèrement soluble dans ces solvants et dans leurs mélanges). Un échantillon a été recristallisé dans l'acétone; P.F. 263-265° C.

Spectre de masse (forte résolution) M/e: M⁺ 357,0359 (théorie 357,0410).

Spectre infrarouge (KBr) cm⁻¹: 1710 et 1790. Résonance magnétique des protons (CDCl₃) à 250 MHz, ppm (delta): 3,22 (s, 3H), 7,2-8,1 (m, 8H).

Analyse pour C₁₆H₁₁N₂O₅S:

Calculé: C 53,66 H 3,26 N 11,74%

Trouvé: C 53,78 H 3,10 N 11,76%