

Brevet N° 5590
du 19 juin 1985
Titre délivré : 24 JAN 1986

GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG



Monsieur le Ministre
de l'Économie et des Classes Moyennes
Service de la Propriété Intellectuelle
LUXEMBOURG

Demande de Brevet d'Invention

I. Requête

La société dite: PFIZER INC., 235 East 42nd Street, (1)
NEW YORK, New York, Etats Unis d'Amérique, représentée
par Monsieur Jacques de Moyer, agissant en qualité (2)
de mandataire

dépose(nt) ce dix-neuf juin 1985 quatre-vingt cinq (3)
à 15 heures, au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes, à Luxembourg :

1. la présente requête pour l'obtention d'un brevet d'invention concernant : (4)
"Nouveaux pro-médicaments hétérocycliques d'oxicams
anti-inflammatoires et leur procédé de préparation."

- 2. la délégation de pouvoir, datée de Groton, Connecticut le 10 avril 1985
- 3. la description en langue française de l'invention en deux exemplaires;
- 4. // planches de dessin, en deux exemplaires;
- 5. la quittance des taxes versées au Bureau de l'Enregistrement à Luxembourg,

le 19 juin 1985
déclare(nt) en assumant la responsabilité de cette déclaration, que l'(es) inventeur(s) est (sont) :
- Joseph George LOMBARDINO, 13 Laurel Hill Drive, Niantic, (5)
New London County, Connecticut, Etats Unis d'Amérique
- Anthony HARFAT, 568-F Shennecossett Road, Groton, New London
County, Connecticut, Etats Unis d'Amérique

revendique(nt) pour la susdite demande de brevet la priorité d'une (des) demande(s) de (6)
brevet déposée(s) aux Etats Unis d'Amérique (7)
le 21 juin 1984 (No. 623,251) (8)

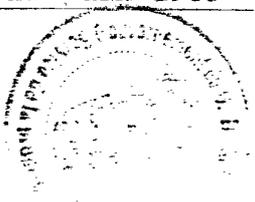
au nom de 2 inventeurs (9)
élit(élient) pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg (10)
15, boulevard Royal

solicite(nt) la délivrance d'un brevet d'invention pour l'objet décrit et représenté dans les
annexes susmentionnées, — avec ajournement de cette délivrance à ... mois (11)
Le Mandataire

II. Procès-verbal de Dépôt

La susdite demande de brevet d'invention a été déposée au Ministère de l'Économie et des
Classes Moyennes, Service de la Propriété Intellectuelle à Luxembourg, en date du :

19 juin 1985



Pr. le Ministre
de l'Économie et des Classes Moyennes

(1) s'il a été déposé en vertu d'un brevet étranger — (2) s'il a été déposé en vertu d'un brevet étranger — (3) dans ce cas, le
brevet d'invention — (4) s'il a été déposé en vertu d'un brevet étranger — (5) s'il a été déposé en vertu d'un brevet étranger — (6)
s'il a été déposé en vertu d'un brevet étranger — (7) s'il a été déposé en vertu d'un brevet étranger — (8) s'il a été déposé en vertu d'un brevet étranger — (9)
s'il a été déposé en vertu d'un brevet étranger — (10) s'il a été déposé en vertu d'un brevet étranger — (11) s'il a été déposé en vertu d'un brevet étranger

REVENDEICATION DE LA PRIORITE

de la demande de brevet / du modèle d'utilité

~~XX~~ AUX ETATS UNIS D'AMERIQUE

Du 21 JUIN 1984

Mémoire Descriptif

déposé à l'appui d'une demande de

BREVET D'INVENTION

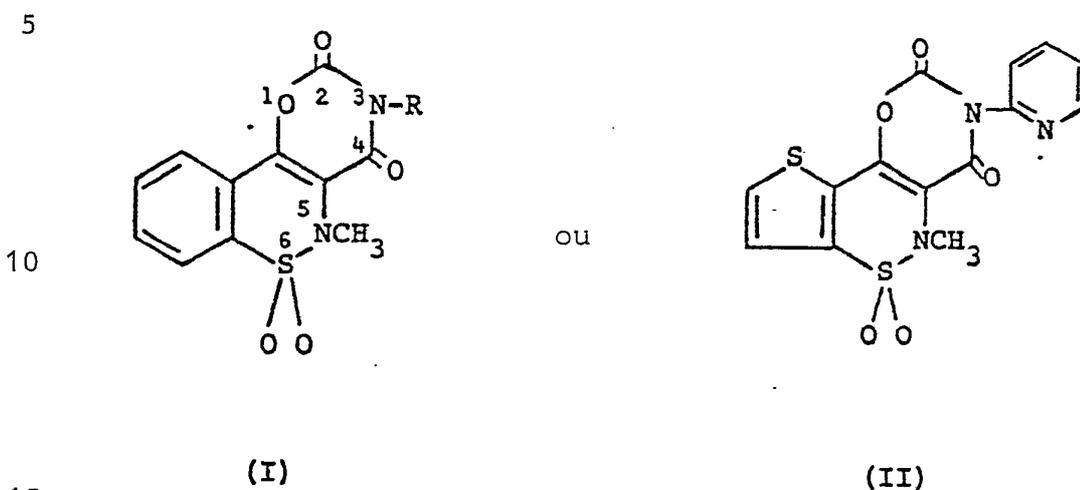
au

Luxembourg

au nom de : PFIZER INC.

pour : "Nouveaux pro-médicaments hétérocycliques d'oxicams
anti-inflammatoires et leur procédé de préparation."

La présente invention concerne certains nouveaux 6,6-dioxydes d'oxazino[5,6-c]-1,2-benzothiazine et 6,6-dioxydes d'oxazino[5,6-c]-1,2-thiénothiazine de formule :

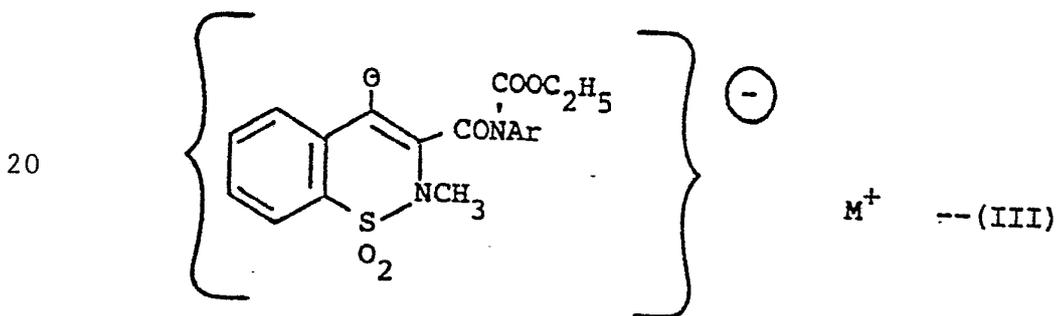


qui sont des pro-médicaments oraux utiles d'oxicams anti-inflammatoires et analgésiques non stéroïdiques desquels ils sont dérivés.

20 Les oxicams correspondants et leur intérêt comme agents anti-inflammatoires et analgésiques sont révélés dans les brevets des Etats-Unis d'Amérique N° 3 591 584, N° 3 787 324, N° 3 822 258, N° 4 180 662 et N° 4 376 768. Le brevet des Etats-Unis d'Amérique
 25 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 administra-
 30 tion topique. La publication J. Med. Chem., 16, 44-48 (1973) fait connaître le 1,1-dioxyde de N-phényl-4-acétoxy-

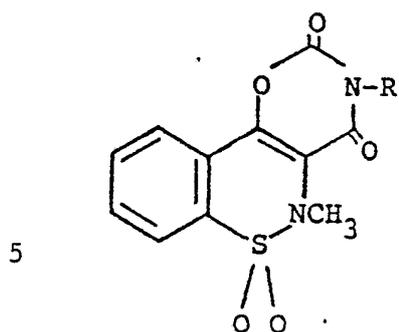
2-méthyl-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxamide doué d'une activité anti-inflammatoire modérée, tandis que le composé 4-hydroxy correspondant a une activité prononcée.

Le brevet des Etats-Unis d'Amérique
 5 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
 10 été préparés par réaction du 1,1-dioxyde de 2-méthyl-4-hydroxy-2H-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
 15 (III) résultant



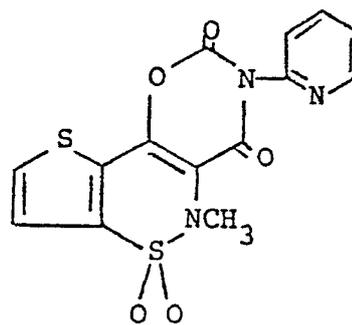
formule dans laquelle Ar est un groupe phényle ou phényle substitué et M^+ est un cation de métal alcalin, avec un acide pour effectuer une cyclisation.

La présente invention propose des pro-
 médicaments cycliques d'oxicams anti-inflammatoires
 et analgésiques de formules



(I)

et



(II)

10

où R est un groupe 2-pyridyle, 6-chloro-2-pyridyle, 6-méthyl-2-pyridyle ou 5-méthylisoxazole-3-yle. Un composé de formule (I) particulièrement apprécié est le composé dans lequel R est le groupe 2-pyridyle, qui est dérivé du piroxicam .

15

Les pro-médicaments de la présente invention ne sont pas des acides énoliques et ils montrent donc une irritation gastrique réduite comparativement aux oxicams apparentés qui sont des acides énoliques.

20

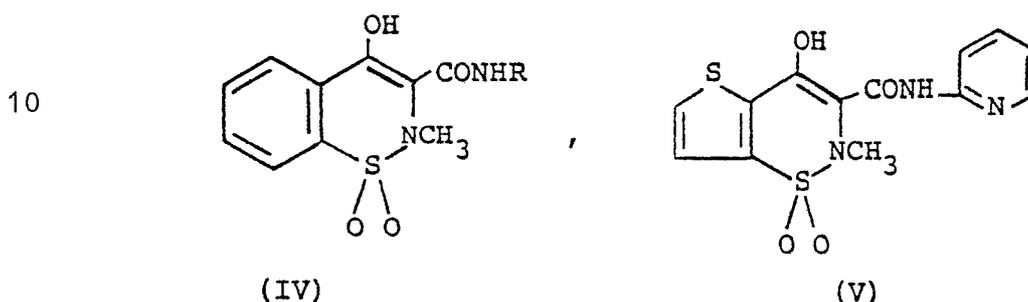
Le terme "pro-médicament" se réfère à des composés qui sont des précurseurs de médicaments qui, après administration et absorption, libèrent le médicament in vivo par un certain processus métabolique tel qu'une hydrolyse.

25

La présente invention concerne également des compositions pharmaceutiques qui conviennent à l'administration à un animal à sang chaud, y compris l'homme, comprenant un support pharmaceutiquement acceptable et une quantité à effet anti-inflammatoire d'un composé de formule (I) ou (II), ainsi qu'un procédé de traitement d'un état inflammatoire chez un animal à sang chaud nécessitant un tel traitement, par administration d'une quantité à effet anti-inflammatoire d'un composé de formule (I) ou (II).

30

Bien que toutes les voies usuelles d'administration soient utiles avec les composés de l'invention, la voie préférée d'administration est la voie orale. Après absorption gastro-intestinale, les composés de l'invention sont hydrolysés in vivo en les oxicams correspondants de formule (IV) ou (V) ou en un sel de ces composés,



15

où R est tel que défini ci-dessus pour des composés de formule I. Attendu que les pro-médicaments de l'invention ne sont pas des acides énoliques, l'exposition du tractus gastro-intestinal aux oxicams acides est donc minimisée.

20 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], les composés

25 (I) et (II) de l'invention présentent un avantage distinct par rapport aux oxicames énoliques apparentés.

La présente invention propose également un procédé nouveau de préparation des pro-médicaments intéressants de formule (I) ou (II) par réaction de l'oxicam

30 approprié de formule (IV) ou (V) 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

35 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 alkoxy 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 des pro-médicaments de formule (I) ou (II) est mis en oeuvre en utilisant l'oxicam approprié de formule (IV) ou (V) 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 oeuvre par réaction de l'oxicam (IV) ou (V) approprié 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 alkoxy en C_1 à C_4 , phénoxy, benzyloxy ou trichlorométhoxy, en une quantité qui est au moins équimolaire avec le composé de départ (IV) ou (V), 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 diméthylsulfoxyde. 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 des composés (IV) ou (V) 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 alkyldiarylamines 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, le N-méthylmorpholine et la N-méthylpiperidine. On apprécie notamment la triéthylamine.

En théorie, l'agent cyclisant R^1COCl et le composé de départ de formule (IV) ou (V) sont nécessaires en quantités équimolaires pour former les produits respectifs désirés de formule (I) ou (II). 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) ou (V) 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.

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

15 Dans les conditions modérées du procédé de l'invention, les produits désirés sont aisément formés en une courte période, c'est-à-dire d'environ 30 minutes à 4 heures, et sont isolés et purifiés par des opérations classiques bien connues de l'homme de l'art. Par exemple, 20 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.

25 Les pro-médicaments cycliques de formule (I) et (II) ne sont pas acides, attendu que l'oxygène énolique est estérifié. Toutefois, le composé (II) de l'invention et les composés de formule (I) ayant un atome basique d'azote dans R sont capables de former des sels d'addition d'acides, et ces sels avec des acides pharmaceutiquement acceptables sont inclus dans l'invention. Des 30 exemples de ces acides comprennent les acides chlorhydrique, benzènesulfonique, p-toluènesulfonique, 2-naphtalènesulfonique, bromhydrique et phosphorique.

Les oxicams de formule (IV) ou (V) nécessaires comme matières de départ pour le procédé de l'invention peuvent être obtenus par des procédés bien connus dans l'art antérieur ; voir, par exemple, les références précitées concernant les oxicams. 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.

Les pro-médicaments cycliques de formules (I) et (II) sont évalués, quant à leur activité anti-inflammatoire, conformément à des méthodes connues par administration de doses orales multiples dans des tests modèles tels que le test de l'oedème 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 aux oxicams apparentés de formules (IV) et (V), les pro-médicaments nouveaux de formules (I) et (II) ont 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, les composés de l'invention sont eux-mêmes relativement inactifs

en tant qu'agents anti-inflammatoires, mais ils engendrent des composés anti-inflammatoires actifs par hydrolyse in vivo. Attendu que les composés (I) et (II) ne sont pas des acides énoliques et qu'il est connu que l'hydrolyse a lieu après que le pro-médicament a quitté l'estomac, il réduit notablement l'irritation gastrique provoquée par l'administration orale des oxicams énoliques apparentés.

Sur base molaire, les pro-médicaments du type oxicam de l'invention sont généralement dosés au même niveau et à la même fréquence que les oxicams connus desquels ils sont dérivés. Toutefois, la nature non énolique des composés de l'invention permet en général de plus fortes doses orales tolérées lorsque cette dose plus forte est exigée pour combattre l'inflammation.

En général, les composés de l'invention sont administrés 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 par 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.

Les pro-médicaments du type oxicam de l'invention sont également formulés 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.

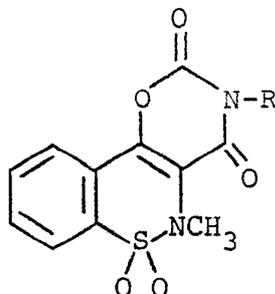
5 Résonance magnétique des protons (CDCl₃) à 250 MHz, ppm
(delta) : 3,22 (s, 3H), 7,2-8,1 (m, 8H).

<u>Analyse</u> :		C %	H %	N %
Calculé pour				
	C ₁₆ H ₁₁ N ₂ O ₅ S :	53,66	3,26	11,74
10	Trouvé :	53,78	3,10	11,76

REVENDICATIONS

1. Composé, caractérisé en ce qu'il répond à la formule

5



10

dans laquelle R est le groupe 2-pyridyle.

2. Composition pharmaceutique destinée au traitement d'un état inflammatoire chez un animal à sang chaud, caractérisée en ce qu'elle comprend une quantité efficace du point de vue anti-inflammatoire d'un composé suivant la revendication 1.

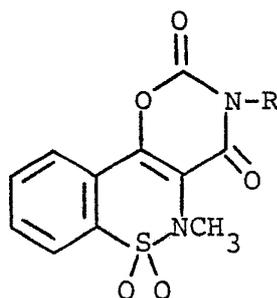
15

3. Composition pharmaceutique, comprenant un support acceptable du point de vue pharmaceutique et une quantité à effet anti-inflammatoire d'un composé suivant la revendication 1.

20

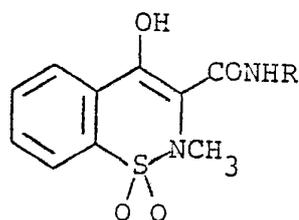
4. Procédé de production d'un composé de formule

25



30

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



5

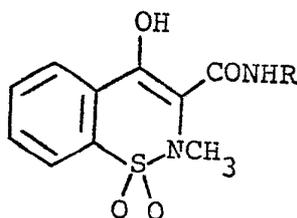
avec au moins une quantité équimolaire d'un composé de
 10 formule R^1COCl dans laquelle R^1 représente Cl, un groupe
 alkoxy en C_1 à C_4 , phénoxy, benzyloxy ou trichlorométhoxy
 en présence d'un solvant organique inerte vis-à-vis de
 la réaction et d'un à deux équivalents molaires d'un
 accepteur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

15 5. Procédé suivant la revendication 4, caracté-
 risé en ce que R^1 représente Cl et ladite température
 va de -30 à $50^\circ C$.

20 6. Procédé suivant la revendication 4, caracté-
 risé en ce que ledit accepteur d'acide est la triéthyl-
 amine.

7. Procédé suivant la revendication 4, caracté-
 risé en ce que ledit solvant est le chlorure de méthylène.

25 8. Procédé suivant la revendication 4, caracté-
 risé en ce qu'un composé de formule



30

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

9. Procédé suivant la revendication 8, caractérisé en ce que la triéthylamine est utilisée comme accepteur d'acide, et le phosgène est utilisé en excès molaire.