

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 80 23162

(54) Nouveaux sels de l'acide 5-fluoro-2-méthyl-1-(p-(méthyl-sulfinyl)-benzylidène)-indène-3-acétique,
leur procédé de préparation et leur application en thérapeutique.

(51) Classification internationale (Int. Cl.³). C 07 C 147/14; A 61 K 31/19.

(22) Date de dépôt..... 29 octobre 1980.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée : *Italie, 4 décembre 1979, n° 27822 A/79.*

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 38 du 18-9-1981.

(71) Déposant : SELVI & C. SPA. société de droit italien, résidant en Italie.

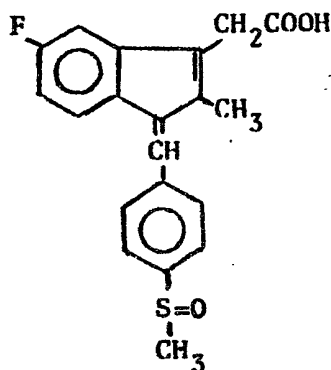
(72) Invention de : Carlo Milani, Giovanni Maria Carminati et Attilio Sovera.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Cabinet Malémont,
42, av. du Président-Wilson, 75116 Paris.

La présente invention concerne des sels de l'acide
5-fluoro-2-méthyl-1-(p-(méthylsulfinyl)-benzylidène)-indène-
3-acétique avec diverses bases organiques et
minérales. Lesdits sels ont l'activité anti-inflammatoire,
antipyrétique et analgésique dudit acide, mais sont
formulables en formes pharmaceutiques injectables et
hautement tolérées. L'invention concerne par suite également
lesdites formes pharmaceutiques et un procédé pour la
préparation des sels précités.

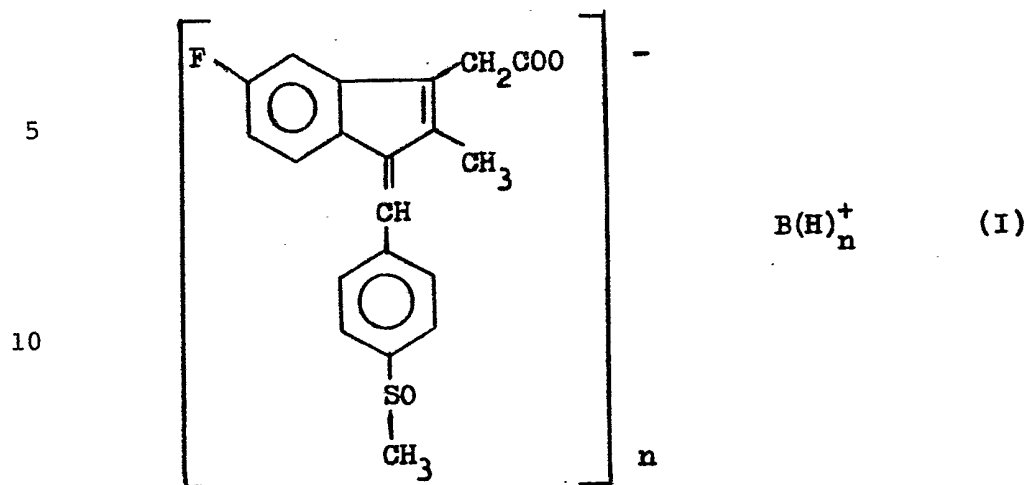
L'acide 5-fluoro-2-méthyl-1-(p-(méthylsulfinyl)-
benzylidène)-indène-3-acétique, ayant la formule structurale
suivante :



possède des propriétés anti-inflammatoires, antipyrétiques
et analgésiques, comme mentionné, par exemple, dans les brevets
de la République Fédérale Allemande NOS 2.039.426 ; des U.S.A.
NOS 3.654.349 et 3.647.858, ainsi que dans les publications
de
- Van Arman et coll., Fed. Proc. 31, 577 (1972)
- Van Arman et coll., Scand. J. Rheumatol., 4, suppl. 8,
s04-01 (1975)
- Rosekrans et coll., Pharmatherapeutica, 1, 52 (1976)
- Hucker et coll., Drug Metab. Disp., 1, 721 (1973).

La présente invention concerne ainsi, comme mentionné
ci-dessus, des nouveaux dérivés de l'acide 5-fluoro-2-méthyl-
1-(p-(méthylsulfinyl)-benzylidène)-indène-3-acétique et, plus

précisément, des sels de formule générale suivante (I) :



15 dans laquelle B représente une base organique ou inorganique, qui peut être une "mono"- ($n = 1$), une "bi"- ($n = 2$), une "poly"- base ($n > 2$) capable de réaliser une salification avec une ou plusieurs molécules de l'acide pour donner des sels neutres et basiques.

20 L'invention concerne en outre un procédé pour la préparation des sels de formule (I). Selon ledit procédé, on fait réagir l'acide 5-fluoro-2-méthyl-1-(p-(méthylsulfinyl)-benzylidène)-indène-3-acétique avec une base B dans un solvant convenable. Comme solvants, on peut utiliser de préférence, 25 ceux dans lesquels sont solubles l'acide ainsi que la base, tandis que le sel obtenu s'y montre peu soluble ou insoluble. D'une manière différente, on peut dissoudre l'acide et la base dans des solvants différents entre eux, tandis que le sel est peu soluble ou insoluble dans le mélange des deux 30 solvants. En pratique, on peut utiliser des alcools inférieurs (par exemple l'éthanol), des cétones inférieures (par exemple l'acétone), ou leurs mélanges avec de l'eau.

On utilise l'acide et la base en quantités sensiblement équimolaires dans le cas de bases monoacides. 35 Lorsque la base est bi- ou polyacide, on adopte le rapport acide/base qui conduit à des sels neutres ou basiques.

Beaucoup de sels (I) ont des propriétés physico-chimiques nettement différentes de celles de l'acide d'origine,

par exemple la solubilité dans l'eau et/ou dans des solutions physiologiques.

Les sels de l'acide 5-fluoro-2-méthyl-1-(p-(méthylsulfinyl)-benzylidène)-indène-3-acétique avec des bases
5 thérapeutiquement acceptables montrent, pour des doses équimoléculaires, la même intensité d'action thérapeutique que celle de l'acide dont ils proviennent.

Selon la présente invention, les propriétés particulières des nouveaux sels permettent de réaliser des
10 formes pharmaceutiques qui ne pourraient pas être préparées avec l'acide seul, telles que, par exemple, les formes injectables stériles dans lesquelles le solvant principal est l'eau ou une solution physiologique. Ceci démontre par suite d'une manière évidente le progrès technique réalisé avec les
15 sels de formule (I) ; parmi ceux-ci les sels avec des amino-acides se sont démontrés particulièrement adaptés.

Un grand nombre desdites solutions (en particulier celles qui sont obtenues en salifiant l'acide avec des amino-acides physiologiques basiques), administrées sous forme
20 injectable, sont hautement tolérées tant localement que généralement, par les tissus des organismes chez l'animal et chez l'homme, en révélant l'action thérapeutique désirée de façon plus rapide ou plus intense par rapport à la voie orale.

En dehors des formes pharmaceutiques injectables,
25 un sel conforme à l'invention peut être favorablement utilisé comme principe actif dans d'autres formes pharmaceutiques solides ou liquides, telles que, par exemple, des comprimés, des granulés, des sirops, des gouttes, des dragées, avec pour avantage une meilleure tolérabilité par rapport à l'acide
30 correspondant.

Les formes pharmaceutiques injectables préparées avec l'un des nouveaux sels de l'invention peuvent être réalisées également sous forme solide et stérile, à solubiliser au moment de l'emploi à l'aide d'un solvant.

35 Les formes pharmaceutiques préparées avec lesdits sels, sont solides ou liquides et peuvent contenir, en dehors de l'eau, d'autres diluants inertes et thérapeutiquement acceptables. On peut encore leur ajouter des aromatisants,

édulcorants, stabilisants, colorants ou autres composants thérapeutiquement inertes, propres à rendre la préparation pharmaceutique la mieux acceptée en thérapie.

L'invention sera maintenant illustrée ci-après par quelques exemples de préparation et les caractéristiques de quelques sels, l'invention n'étant nullement limitée à ces exemples et pouvant être mise en oeuvre selon des variantes sans pour autant s'écarter de son cadre et de son esprit.

EXEMPLE 1

10 5-Fluoro-2-méthyl-1-(p-(méthylsulfinyl)-benzylidène)-indène-3-acétate de diisopropylamine

Dans de l'acétone anhydre (30 ml), on dissout de l'acide 5-fluoro-2-méthyl-1-(p-(méthylsulfinyl)-benzylidène)-indène-3-acétique (1,07 g ; 3,0 m.moles). On dissout à part, de la diisopropylamine (0,31 g ; 3,0 m.moles) dans de l'acétone anhydre (6,0 ml), puis on chauffe les deux solutions (30-55°C) et on les réunit encore chaudes, en les agitant. On laisse refroidir le mélange, puis on recueille le sel brut précipité, que l'on purifie par dissolution dans l'éthanol absolu (40 ml) et précipitation par adjonction d'éther éthylique (30 ml). On obtient le sel pur cristallin, jaune clair, à p.f. 180-182°C (non corrigé).

Pour $C_{26}H_{32}FNO_3S$ (457,61) trouvé % C, 68,03 ; H, 6,95 ;

N, 3,08 ; S, 7,11

calculé % C, 68,24 ; H, 7,05 ;

25 N, 3,06 ; S, 7,01.

EXEMPLE 2

5-Fluoro-2-méthyl-1-(p-(méthylsulfinyl)-benzylidène)-indène-3-acétate de L-arginine

On dissout l'acide 5-fluoro-2-méthyl-1-(p-(méthylsulfinyl)-benzylidène)-indène-3-acétique (2,14 g ; 6,0 m.moles) dans de l'acétone (60 ml). On dissout à part, de la L-arginine (1,06 g ; 6,0 m.moles) dans de l'eau distillée (18 ml). On chauffe les deux solutions à 30-55°C et on les réunit, encore chaudes, en agitant. Après avoir laissé refroidir pendant quelques heures, on recueille le sel brut précipité, que l'on purifie par dissolution dans le méthanol anhydre (240 ml) et précipitation par adjonction d'éther diéthylique (20 ml).

On obtient un produit cristallisé jaune brillant,

à p.f. 200-201°C (non corrigé), soluble dans l'eau. La solution aqueuse à 5 % (p:v) a un pH de 6,9 environ et un $(\alpha)_D^{23} + 6^\circ$.

Pour $C_{26}H_{31}FN_4O_5S$ (530,64) trouvé % C, 58,90 ; H, 6,05 ;
 N, 10,60 ; S, 6,15 ;
 calculé % C, 58,85 ; H, 5,89 ;
 N, 10,56 ; S, 6,04.

EXEMPLE 3

5-Fluoro-2-méthyl-1-(p-(méthylsulfinyl)-benzylidène)-indène-3-acétate de L-lysine

On dissout dans l'acétone anhydre (90 ml) de l'acide 5-fluoro-2-méthyl-1-(p-(méthylsulfinyl)-benzylidène)-indène-3-acétique (3,20 g ; 9,0 m.moles). On prépare une autre solution d'éthanol absolu (150 ml) et de L-lysine base (1,14 g ; 9,0 m.moles). On chauffe les deux solutions limpides et on les réunit en agitant. On laisse refroidir et on recueille le sel brut sur Büchner, on le lave sur le filtre avec de l'éther diéthylique, puis on le dissout dans l'éthanol absolu (510 ml) et le précipite par adjonction d'éther diéthylique (90 ml). Le sel cristallin, de couleur jaune ocre obtenu, a un p.f. de 165-167°C (non corrigé) et il est extrêmement soluble dans l'eau.

La solution aqueuse à 5 % (p:v) a un pH de 6,6-6,8 et un $(\alpha)_D^{24} + 6,5^\circ$.

Pour $C_{26}H_{31}FN_2O_5S$ (502,62) trouvé % C, 61,98 ; H, 6,31 ;
 N, 5,61 ; S, 6,42 ;
 calculé % C, 62,13 ; H, 6,22 ;
 N, 5,57 ; S, 6,38.

EXEMPLE 4

5-Fluoro-2-méthyl-1-p-(méthylsulfinyl)-benzylidène-indène-3-acétate basique de pipérazine

Dans l'acétone anhydre (30 ml), on dissout 1,07 g (3,0 m.moles) d'acide 5-fluoro-2-méthyl-1-(p-(méthylsulfinyl)-benzylidène)-indène-3-acétique. On dissout à part, dans l'acétone anhydre (10 ml), 0,26 g (3,0 m.moles) de pipérazine. On chauffe les deux solutions (30-55°C) et on les réunit en agitant, alors qu'elles sont encore chaudes. Après refroidissement, on recueille le sel par filtration, puis on

le purifie en le cristallisant à partir d'éthanol absolu (environ 160 ml).

On obtient un sel cristallin jaune brillant à p.f. de 189-191°C (non corrigé).

5 Pour $C_{24}H_{27}FN_2O_3S$ (442,55) trouvé % C, 65,25 ; H, 6,18 ;
N, 6,42 ; S, 7,18 ;
calculé % C 65,14 ; H, 6,15 ;
N, 6,33 ; S, 7,42.

EXEMPLE 5

10 5-Fluoro-2-méthyl-1-(p-(méthylsulfinyl)-benzylidène)-indène-3-acétate neutre de pipérazine

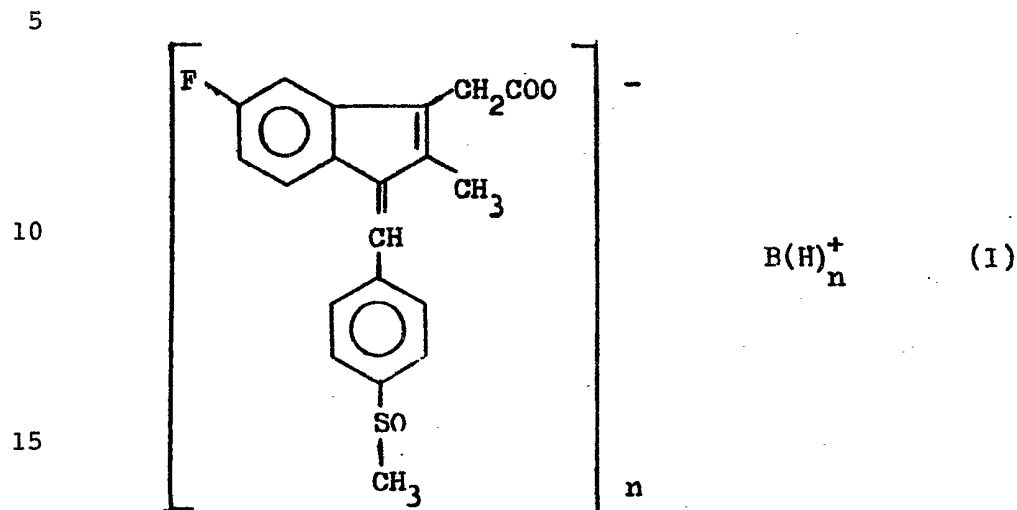
La préparation est identique à celle de l'Exemple 4, à l'exception que la quantité de la pipérazine dans la réaction est la moitié de la précédente (0,13 g ; 1,5 m.mole) 15 dans 5 ml d'acétone.

On obtient un sel cristallin jaune à p.f. 193°C (non corrigé).

20 Pour $C_{44}H_{44}F_2N_2O_6S_2$ (798,96) trouvé % C, 66,09 ; H, 5,60 ;
N, 3,60 ; S, 8,15 ;
calculé % C, 66,15 ; H, 5,55 ;
N, 3,51 ; S, 8,02.

REVENDECATIONS

1. Sels de l'acide 5-fluoro-2-méthyl-1-(p-méthylsulfinyl)-benzylidène)-indène-3-acétique de formule générale suivante (I)



dans laquelle B représente une base organique ou inorganique, qui peut être une "mono"- ($n = 1$), une "bi"- ($n = 2$), une

20 "poly"- base ($n > 2$) capable de réaliser une salification avec une ou plusieurs molécules de l'acide pour donner des sels neutres et basiques.

2. Sel selon la revendication 1, constitué par le 5-fluoro-2-méthyl-1-(p-(méthylsulfinyl)-benzylidène)-indène-3-acétate de diisopropylamine.

25

3. Sel selon la revendication 1, constitué par le 5-fluoro-2-méthyl-1-(p-(méthylsulfinyl)-benzylidène)-indène-3-acétate de L-arginine.

4. Sel selon la revendication 1, constitué par le 5-fluoro-2-méthyl-1-(p-(méthylsulfinyl)-benzylidène)-indène-3-acétate de L-lysine.

30

5. Sel selon la revendication 1, constitué par le 5-fluoro-2-méthyl-1-(p-méthylsulfinyl)-benzylidène)-indène-3-acétate basique de pipérazine.

6. Sel selon la revendication 1, constitué par le 5-fluoro-2-méthyl-1-(p-(méthylsulfinyl)-benzylidène)-indène-3-acétate neutre de pipérazine.

35

7. Compositions pharmaceutiques ayant notamment une

activité anti-inflammatoire, antipyrétique et analgésique, caractérisées par le fait qu'à titre de principes actifs, elles contiennent un ou plusieurs sels selon l'une quelconque des revendications 1 à 6.

5 8. Compositions pharmaceutiques injectables, ayant notamment une activité anti-inflammatoire, antipyrétique et analgésique, caractérisées par le fait qu'à titre de principes actifs, elles contiennent un ou plusieurs sels selon l'une quelconque des revendications 1 à 6.

10 9. Forme pharmaceutique contenant un ou plusieurs sels selon les revendications 1 à 6 et contenant en outre des véhicules pharmaceutiques acceptables solides ou liquides, pour réaliser notamment des comprimés, granulés, sirops, gouttes, dragées.

15 10. Procédé pour la préparation des sels selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé par le fait que l'on fait réagir l'acide 5-fluoro-2-méthyl-(p-(méthyl-sulfinyl)-benzylidène)-indène-3-acétique avec une base B, dans des rapports sensiblement équimolaires lorsque B est une
20 base monoacide, ou dans des rapports tels qu'ils conduisent à la formation de sels neutres ou basiques lorsque la base est biacide ou polyacide.

 11. Procédé selon la revendication 9, caractérisé par le fait que l'on effectue la réaction dans un solvant
25 ou un mélange de solvants, dans lesquels l'acide et la base sont solubles, tandis que le sel résultant y est peu soluble ou insoluble.

 12. Procédé selon la revendication 11, caractérisé par le fait qu'à titre de solvants, on utilise des alcools
30 inférieurs, des cétones inférieures, des mélanges des solvants précités entre eux ou des mélanges desdits solvants avec de l'eau.