

①2

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 24.11.92.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la
demande : 27.05.94 Bulletin 94/21.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule.*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : ADIR ET COMPAGNIE — FR.

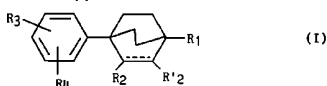
⑦2 Inventeur(s) : De Nanteuil Guillaume, Vincent Michel,
Lila Christine, Bonnet Jacqueline et Fradin Armel.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire :

⑤4 Nouveaux dérivés de 1-phénylbicyclo[2.2.2] octane, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

⑤7 Composé de formule (I):



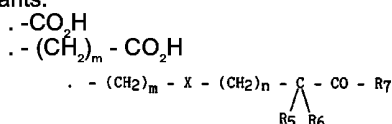
dans laquelle:

R₁ représente un atome d'halogène, un groupement hydroxy, alkyle, alkoxy, cyano, amino, mercapto, alkylthio ou phénoxy,

R₂ et R'₂ représentent deux atomes d'hydrogène quand le cycle est insaturé,

ou bien
identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, d'halogène, un groupement hydroxy, alkyle, alkoxy, cyano, amino ou oxo quand le cycle est saturé,

R₃ représente l'un quelconque des groupements suivants:



dans lesquels:

m représente 1, 2 ou 3,

X représente un atome d'oxygène, de soufre ou un groupement N-R,

R₅ ou R₆, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un groupement alkyle, trifluorométhyle ou forment un radical cycloalkyle (C₃-C₆),

n représente 0, 1 ou 2,

R₇ représente un groupement hydroxy, alkoxy, amino, -O-CH₂-CO-NRR',

ou l'un quelconque des hétérocycles tels que définis dans la description,

R₄ représente un atome d'hydrogène, d'halogène ou un groupement alkyle, alkoxy, trihalogénoalkyle.

Médicaments.



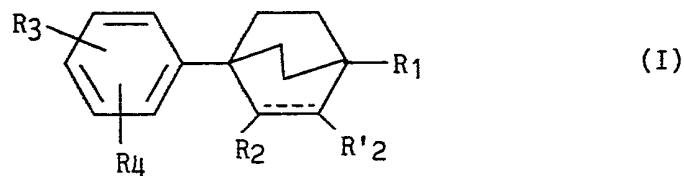
La présente invention concerne de nouveaux dérivés de 1-phénylbicyclo[2.2.2]octane, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

Ces composés, outre le fait qu'ils soient nouveaux, possèdent des propriétés pharmacologiques qui les rendent utilisables dans le traitement de l'arthrite.

Au cours de la réaction inflammatoire, d'importantes modifications se produisent dans la synthèse d'un groupe de protéines plasmatiques appelées les protéines de la phase aiguë. Certaines de ces protéines - dont le fibrinogène, la protéine C réactive, l'haptoglobine, le sérum amyloïde A, l' α_2 -macroglobuline - sont augmentées au cours de la réaction de la phase aiguë, alors que d'autres comme l'albumine et la transferrine sont diminuées. L'altération de ces protéines, en particulier du fibrinogène, est à l'origine des modifications de la viscosité plasmatique et de la vitesse de sédimentation observées dans l'inflammation. En raison de leur corrélation avec les paramètres cliniques au cours de l'évolution et des rémissions thérapeutiques observées dans la polyarthrite rhumatoïde, certaines de ces protéines de la phase aiguë ont été utilisées comme critère d'évaluation de la maladie (Mallya RK & Coll., J. Rheumatol., 1982, 9, 224-8 ; Thompson PW & Coll., Arthritis Rheum 1987, 30, 618-23). Elles sont sous la dépendance des cytokines (Sipe JD, Interleukin 1 as a key factor in the acute-phase response. In : The acute-phase response to injury and infection. Edited by Gordon/Koj. Elsevier Science Publishers BV (Biomedical Division), 1985, p 23-35 ; Gauldie J & Coll., Cytokines and acute phase protein expression. In : Cytokines and Inflammation. Edited by ES Kimball. CRC Press, 1991, p 275-305) reconnues pour jouer un rôle important dans la pathologie arthritique.

En pharmacologie animale, les modifications des protéines de la phase aiguë ont été étudiées en particulier chez le rat au cours de la phase inflammatoire aiguë faisant suite à l'injection d'adjuvant complet (Lewis EJ & Coll., J. Pharmacol Meth 1989, 21, 183-94).

Plus spécifiquement, la présente invention concerne les composés de formule (I) :



dans laquelle :

R₁ représente un atome d'halogène, un groupement hydroxy, alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié (éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène), alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié (éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène), cyano, amino (substitué ou non par un ou deux groupements alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié), mercapto, alkylthio (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ou phénoxy (substitué ou non par un ou plusieurs atomes ou groupements, identiques ou différents, d'halogène, hydroxy, alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ou trihalogénoalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié),

R₂ et R'₂ représentent deux atomes d'hydrogène dans le cas où le cycle bicyclooctane est insaturé,

ou bien

R₂ ou R'₂, dans le cas où le cycle bicyclooctane est saturé, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, d'halogène, un groupement hydroxy, alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, cyano, amino (substitué ou non par un ou deux groupements alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié) ou oxo,

R_3 représente l'un quelconque des groupements suivants :

- . -CO₂H (à la condition que dans ce cas, R₁ soit différent d'un atome d'halogène, d'un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire, ou amino),
- . - (CH₂)_m - CO₂H
- . - (CH₂)_m - X - (CH₂)_n - $\underset{\text{O}}{\underset{|}{\text{C}}} - \text{CO} - \text{R}_7$

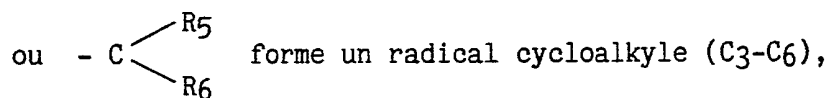
$$\cdot - (\text{CH}_2)_m - \text{CO}_2\text{H}$$
$$\cdot - (\text{CH}_2)_m - \text{X} - (\text{CH}_2)_n - \underset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}} - \text{CO} - \text{R}_7$$


dans lesquels :

m représente 1, 2 ou 3,

X représente un atome d'oxygène, de soufre ou un groupement N-R (dans lequel R est un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié),

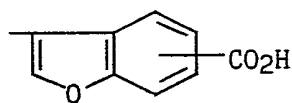
R₅ ou R₆, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, trifluorométhyle



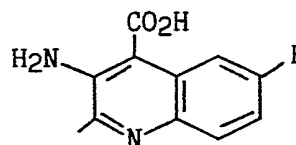
5 n représente 0, 1 ou 2,

R₇ représente un groupement hydroxy, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, amino (substitué ou non par un ou deux groupements alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié), -O-CH₂-CO-NRR' (tels que R et R' représentent un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, ou forment avec l'atome d'azote qui les portent un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons),

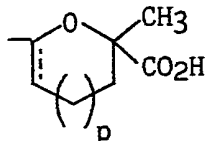
10 . ou l'un quelconque des hétérocycles suivants :



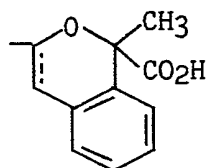
,



,



dans lequel p est égal à 0 ou 1,



,

15

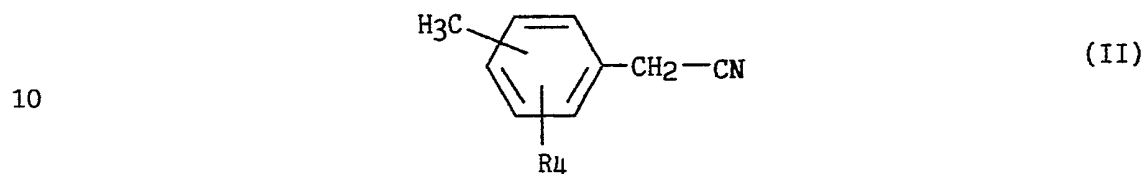
R₄ représente un atome d'hydrogène, d'halogène ou un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, trihalogénoalkyle (C₁-C₆),

20 les traits en pointillé sur les cycles indiquant la présence ou non d'une double liaison,
leurs énantiomères, diastéréoisomères et épimères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

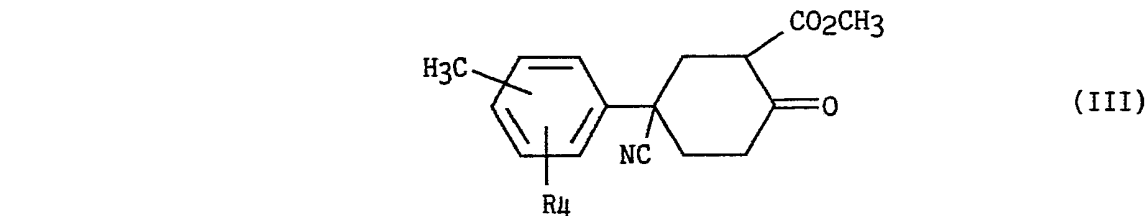
Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif les acides chlorhydrique, sulfurique, tartrique, maléique, fumarique, méthane sulfonique, camphorique, etc...

5 Parmi les bases pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, la tertbutylamine, la diéthylamine, l'éthylènediamine...

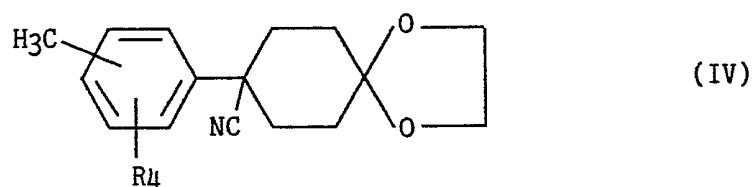
L'invention s'étend également au procédé de préparation des composés de formule (I) caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ un composé de formule (II) :



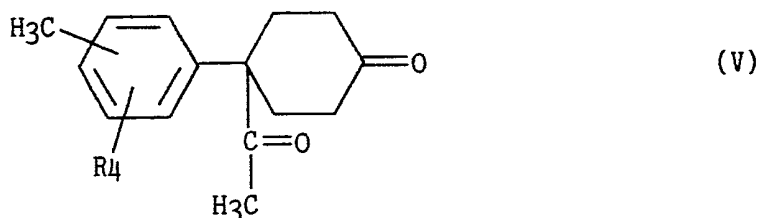
dans laquelle R4 a la même signification que dans la formule (I), que l'on fait réagir avec de l'acrylate de méthyle en présence d'une base pour donner le composé de formule (III) :



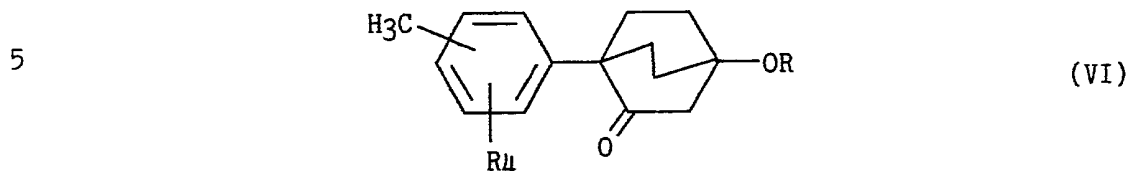
dans laquelle R4 a la même signification que dans la formule (I), que l'on soumet à l'action de l'acide paratoluènesulfonique dans l'éthylène glycol, pour conduire au composé de formule (IV) :



20 dans laquelle R4 a la même signification que dans la formule (I), qui subit l'action de l'iodure de méthyle magnésium, sous atmosphère inerte, pour conduire au composé de formule (V) :

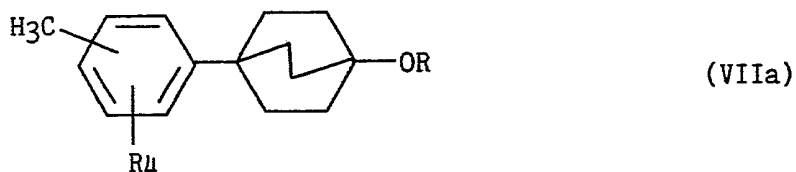


dans laquelle R₄ a la même signification que dans la formule (I), que l'on fait réagir, en milieu anhydre, avec un alcool en milieu acide, pour conduire au composé de formule (VI) :



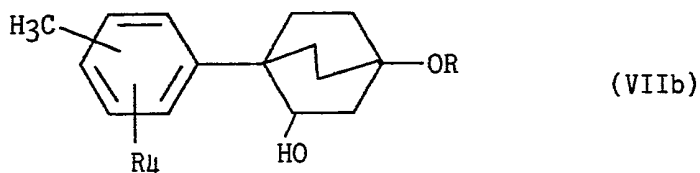
dans laquelle R₄ a la même signification que dans la formule (I) et R représente un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, composé de formule (VI) qui subit :

- 10
- soit une réduction totale en présence d'hydrate d'hydrazine et d'une base pour conduire au composé de formule (VIIa) :

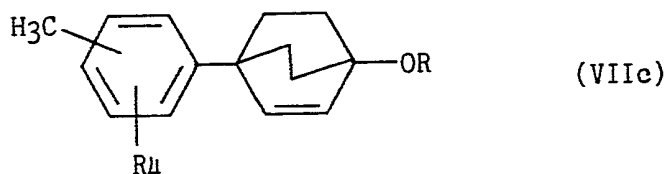


dans laquelle R₄ et R ont la même signification que précédemment,

- 15
- soit une réduction partielle en présence d'hydrure de lithium aluminium dans de l'éther suivie ou non d'une déshydratation pour conduire respectivement aux composés de formules (VIIb) et (VIIc) :



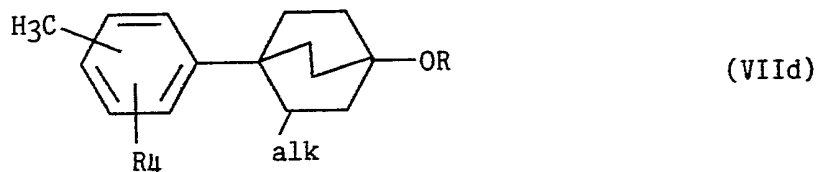
(composé de formule (VIIb) dont on transforme, si on le souhaite, le groupement hydroxy en atome d'halogène ou en groupement alkoxy, amino ou cyano, selon des techniques classiques de la chimie organique),



dans lesquelles R₄ et R ont la même signification que précédemment,

- soit l'action d'un ylure de phosphore suivie d'une réduction pour conduire au composé alkylé de formule (VIId) :

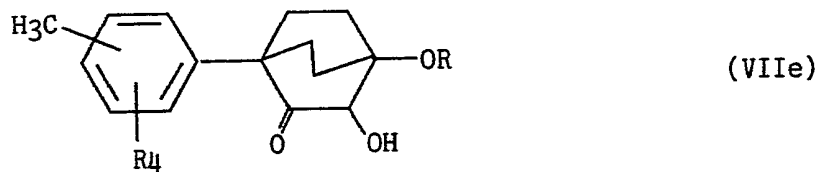
5



dans laquelle R₄ et R ont la même signification que précédemment et alk signifie alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

10

- soit, après transformation en énolate de lithium, une oxydation à l'aide de MoOPH (oxodiperoxymolybdenum-pyridine-hexaméthylphosphoramide) pour conduire au composé de formule (VIIe) :

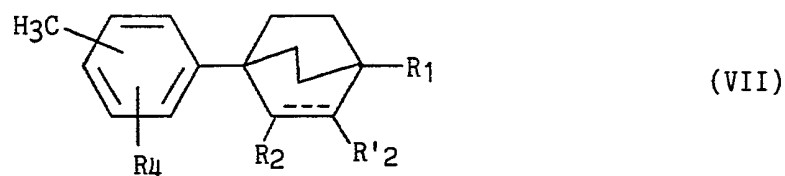


15

dans laquelle R₄ et R ont la même signification que précédemment (composé de formule (VIIe) dont on transforme, si on le souhaite, le groupement hydroxy en atome d'halogène ou en groupement alkoxy, amino ou cyano selon des techniques classiques de la chimie organique puis que l'on réduit éventuellement),

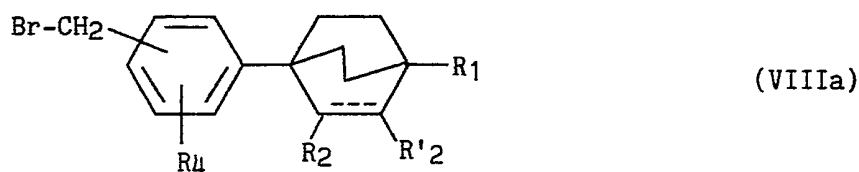
composés de formule (VIIa) à (VIIe) (dont on transforme, si on le souhaite, le groupement OR en groupement hydroxy ou en atome d'halogène puis amino, cyano, phénoxy, alkyle, mercapto, alkylthio, selon des

techniques classiques de la chimie organique), qui constitue l'ensemble des composés de formule (VII) :



dans laquelle R₁, R₂, R'₂ et R₄ ont la même signification que dans la formule (I),

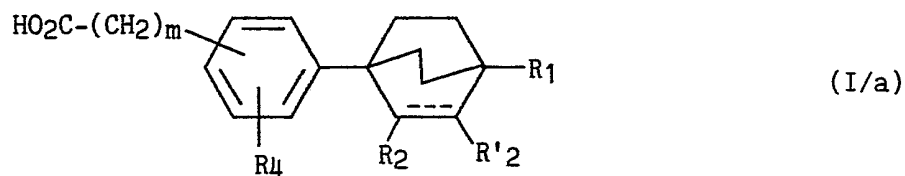
que l'on transforme en dérivé bromé correspondant de formule (VIIIa) par l'action du N-bromosuccinimide en milieu inerte :



dans laquelle R₁, R₂, R'₂ et R₄ ont la même signification que dans la formule (I),

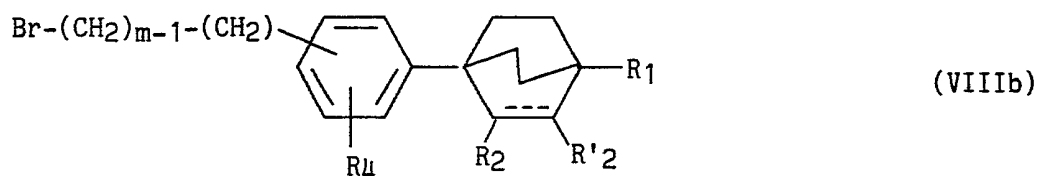
composé de formule (VIIIa), dont on transforme, éventuellement, le groupement -CH₂Br en groupement -CH₂CN correspondant puis en groupement -CH₂CO₂H, qui peut à nouveau subir des réactions classiques de la chimie organique conduisant :

- au composé de formule (I/a), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle R₁, R₄, R₂, R'₂ et m ont la même signification que dans la formule (I),

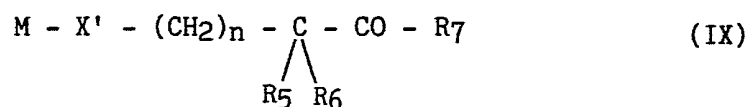
- ou, au composé de formule (VIIIb) :



dans laquelle R_1 , R_2 , R'_2 , R_4 et m ont la même signification que dans la formule (I),

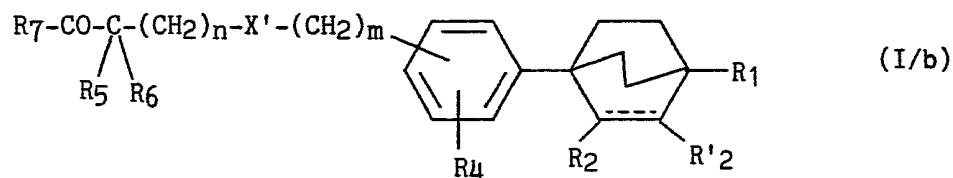
composé de formule (VIIIa) ou (VIIIb) que l'on fait réagir :

5 a avec un composé de formule (IX) :



dans laquelle M représente un métal alcalin n , R_5 , R_6 et R_7 sont tels que définis dans la formule (I) et X' représente un atome de soufre ou d'oxygène,

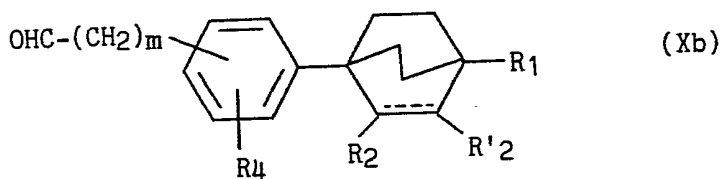
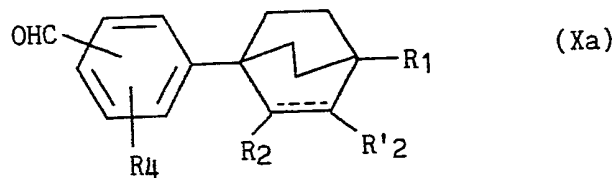
10 pour conduire au composé de formule (I/b), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle R_5 , R_6 , R_7 , m , n , X' , R_4 , R_2 , R'_2 et R_1 ont la même signification que précédemment,

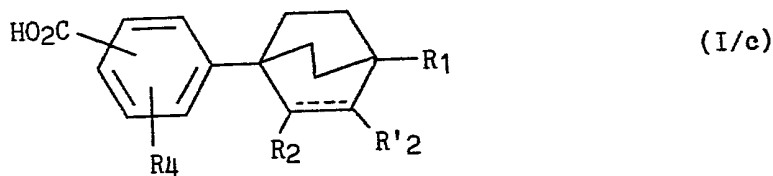
15 dont on transforme, si on le souhaite, R_7 lorsqu'il représente un groupement hydroxy en groupement amino ou ester correspondant selon les techniques classiques de transformation de fonction acide en fonction amide,

20 b avec de l'hexaméthylènetétramine en milieu chloroformique, puis en milieu acétique,
pour conduire respectivement aux aldéhydes de formule (Xa) ou (Xb) :



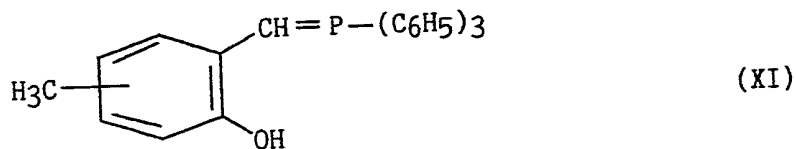
composé de formule (Xa) qui subit :

* soit l'action d'un oxydant comme le nitrate d'argent,
pour conduire au composé de formule (I/c), cas particulier des
composés de formule (I) :

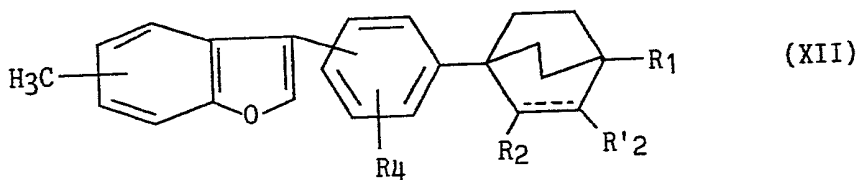


dans laquelle R₁, R₄, R₂ et R'₂ ont la même signification que
précédemment,
que l'on peut faire éventuellement réagir après transformation
en chlorure d'acide :

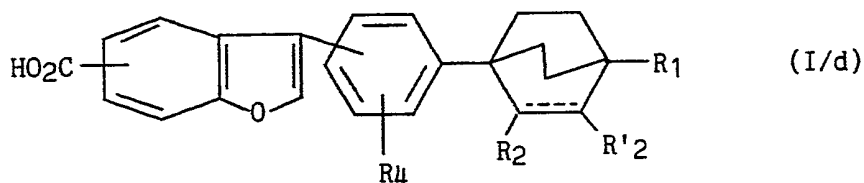
- sur l'ylure de phosphore de formule (XI) :



pour conduire au composé de formule (XII) :

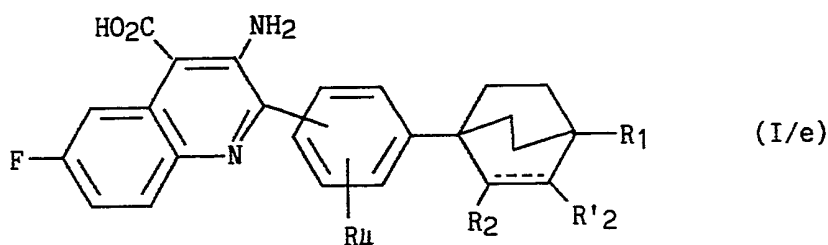


dans laquelle R₁, R₄, R₂ et R'₂ ont la même signification que précédemment, que l'on transforme en composé de formule (I/d), cas particulier des composés de formule (I), selon les mêmes réactions que celles décrites pour le passage du composé de formule (VII) en composé de formule (I/c) via les composés de formule (VIIIa) et (Xa) :



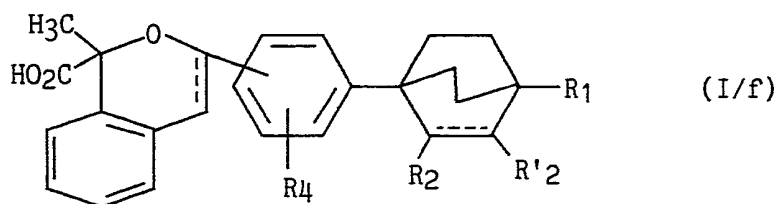
dans laquelle R₁, R₂, R'₂ et R₄ ont la même signification que précédemment,

- sur le diazométhane pour conduire à la diazométhylcétone correspondante que l'on transforme en bromométhylcétone puis en aminométhylcétone pour conduire, après réaction avec la 5-fluoroisatine, au composé de formule (I/e), cas particulier des composés de formule (I) :



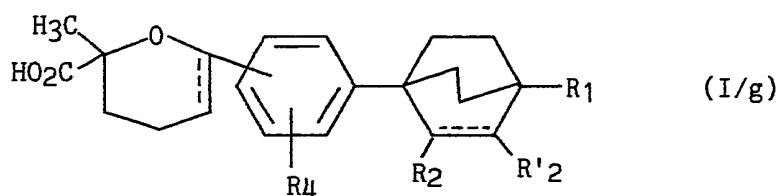
dans laquelle R₁, R₂, R'₂ et R₄ ont la même signification que dans la formule (I),

* soit l'action du magnésien C₆H₅CH₂MgBr suivie ou non d'une réaction d'oxydation puis de celle du pyruvate de méthyle en milieu acide, pour conduire après saponification au composé de formule (I/f), cas particulier des composés de formule (I) :



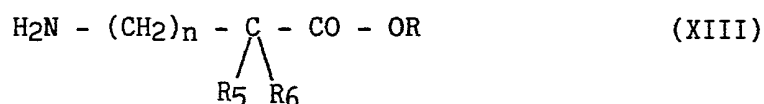
dans laquelle R_1 , R_2 , R'_2 et R_4 ont la même signification que dans la formule (I),

* soit l'action du magnésien $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{MgBr}$ suivie ou non d'une réaction d'oxydation puis de celle du pyruvate de méthyle en milieu acide pour conduire après saponification au composé de formule (I/g), cas particulier des composés de formule (I) :

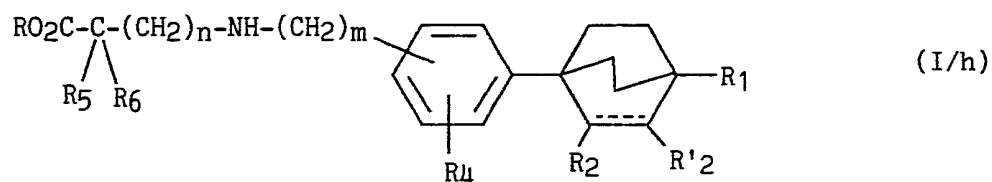


dans laquelle R_1 , R_2 , R'_2 et R_4 ont la même signification que dans la formule (I),

composés de formule (Xa) ou (Xb), qui peuvent subir l'action d'un amino ester de formule (XIII) :



dans laquelle R représente un groupement alkyle, n, R_5 et R_6 ont la même signification que précédemment, pour conduire au composé de formule (I/h), cas particulier des composés de formule (I) :



composé de formule (I/h) dont on transforme, si on le souhaite, la fonction acide ou fonction amide correspondante selon des techniques classiques de la chimie organique et la fonction amine secondaire en fonction amine tertiaire par alkylation,

5 composés de formule (I/a), (I/b), (I/c), (I/d), (I/e), (I/f), (I/g) ou (I/h) que l'on purifie, le cas échéant, selon une technique classique de purification dont on sépare, si on le souhaite, les isomères selon des techniques classiques de séparation, et que l'on transforme éventuellement en leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

10 Ces nouveaux dérivés de 1-phénylbicyclo[2.2.2]octane présentent des propriétés pharmacologiques très intéressantes. Ils diminuent les effets d'une injection d'adjuvant de Freund chez le rat tant au niveau des protéines plasmatiques de la phase aiguë (albumine) que de l'oedème aigu
15 lui-même, tout en s'opposant à un stade plus tardif à l'apparition de la polyarthrite. Cet effet signale une activité antiinflammatoire des composés de l'invention.

L'invention s'étend aussi aux compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un composé de formule (I) ou ses isomères
20 optiques avec un ou plusieurs excipients inertes, non toxiques et appropriés. Les compositions pharmaceutiques ainsi obtenues pourront être présentées sous diverses formes, les plus avantageuses étant les comprimés, les dragées, les gélules, suppositoires, suspensions buvables, les formes transdermiques (gel, patch), etc...

25 La posologie utile est adaptable selon la nature et la sévérité de l'affection, la voie d'administration ainsi que selon l'âge et le poids du patient. Cette posologie unitaire varie de 0,02 g à 2 g par jour en une ou plusieurs prises.

30 Les exemples suivants illustrent l'invention mais ne la limitent en aucune façon.

EXEMPLE 1 : Acide 2-méthyl-2-[[3-(4-méthoxybicyclo[2.2.2]oct-1-yl)phényl]méthoxy] propionique, sel de sodium

STADE A : 2-Méthoxycarbonyl-4-cyano-4-(3-méthylphényl)cyclohexan-1-one

5 Dans 64 ml d'une solution méthanolique contenant 198 mmoles de méthylate de sodium, sont ajoutées 190 mmoles de m-tolylacétonitrile puis goutte à goutte 380 mmoles d'acrylate de méthyle. L'ensemble est porté à reflux 3 heures. Après hydrolyse avec 200 ml d'acide chlorhydrique 1N, extraction à l'acétate d'éthyle puis lavage à l'eau et évaporation, le produit attendu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en utilisant comme éluant un mélange dichlorométhane/acétate d'éthyle (95/5).

STADE B : 8-(3-Méthylphényl)-8-cyano-1,4-dioxy-spiro[4,5]décane

10 Un mélange contenant 73 mmoles du produit obtenu au stade précédent, 1,07 g d'acide paratoluènesulfonique, 11 ml d'eau et 110 ml d'éthylène glycol est porté à reflux pendant 4 heures. Après retour à température ambiante, hydrolyse par 150 ml d'une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium, extraction par de l'éther, lavage, le produit attendu est
15 obtenu sous forme d'huile après purification sur colonne de silice en utilisant comme solvant un mélange pentane/acétate d'éthyle (8/2).

STACE C : 4-Acétyl-4-(3-méthylphényl)cyclohexan-1-one

145 ml d'une solution 3M d'iodure de méthyl magnésium dans de l'éther sont placés dans 100 ml de tétrahydrofurane anhydre sous atmosphère d'azote.
20 L'ensemble est chauffé à 50°C puis sont ajoutées lentement 144 mmoles du produit obtenu au stade précédent en solution dans 100 ml de THF. L'ensemble est porté 24 heures à reflux. Après hydrolyse par 60 ml d'acide chlorhydrique concentré et 150 ml d'eau, le milieu est porté 12 heures à reflux. Après retour à température ambiante, extraction par de l'acétate
25 d'éthyle, lavage et évaporation, le produit attendu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en utilisant comme éluant un mélange dichlorométhane/acétate d'éthyle (97,5/2,5).

STADE D : 2-Oxo-4-méthoxy-1-(3-méthylphényl)bicyclo[2.2.2]octane

30 Sur une solution à 0°C contenant 112 mmoles du composé obtenu au stade précédent dans 150 ml de méthanol anhydre, on fait passer un courant

d'acide chlorhydrique pendant 3 heures. L'ensemble est maintenu sous agitation, à température ambiante pendant 12 heures. Après évaporation du solvant, l'ensemble est repris par de l'acétate d'éthyle, évaporé, séché et le produit attendu est obtenu après purification sur colonne de silice en utilisant comme éluant un mélange pentane/acétate d'éthyle (9/1).

STADE E : 1-(3-Méthylphényl)-4-méthoxy bicyclo[2.2.2]octane

29 mmoles du produit obtenu au stade précédent en solution dans 35 ml d'hydrate d'hydrazine sont chauffées 5 heures à 160°C. Après addition de 8 g de potasse et de 50 ml d'éthylène glycol, l'ensemble est chauffé une heure à 160°C puis à 220°C jusqu'à la fin du dégagement d'azote. Après retour à température ambiante, l'ensemble est versé sur 100 ml d'eau et extrait par de l'éther. Après lavage, séchage et évaporation, on obtient le produit attendu.

STADE F : 1-Méthoxy-4-(3-bromométhylphényl)bicyclo[2.2.2]octane

27 mmoles du composé obtenu au stade précédent sont placées dans 130 ml de tétrachlorure de carbone anhydre. Après addition d'un équivalent de N-bromosuccinimide puis de 0,1 équivalent de AIBN, l'ensemble est porté 2 heures au reflux. Après retour à température ambiante, puis refroidissement, l'ensemble est filtré et rincé. Le filtrat est évaporé et conduit au produit attendu.

STADE G : 2-Méthyl-2-[[3-(4-méthoxy bicyclo[2.2.2]oct-1-yl)phényl]méthoxy] propionate d'éthyle

37,6 mmoles d'hydrure de sodium sont placées dans 33 mmoles de diméthylformamide anhydre sous atmosphère d'azote. On ajoute alors goutte à goutte 37,6 mmoles de 2-hydroxyisobutyrate d'éthyle dans 16 ml de DMF. L'ensemble est laissé une heure sous agitation puis refroidit à 0°C. 27 mmoles du composé obtenu au stade précédent dans 20 ml de DMF sont alors ajoutées et l'ensemble est abandonné 12 heures à température ambiante. On ajoute alors à 5°C, 15 ml d'une solution saturée de chlorure d'ammonium. Après évaporation du DMF, reprise par 200 ml d'acétate d'éthyle et 100 ml d'eau, la phase organique est extraite, séchée et évaporée. Le produit attendu est alors obtenu après purification sur

colonne de silice en utilisant comme solvant un mélange pentane/acétate d'éthyle (90/10).

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %
5 calculé	73,30	8,95
trouvé	73,42	8,79

STADE H : Acide 2-méthyl-2-[[3-(4-méthoxy bicyclo[2.2.2]oct-1-yl)phényl]méthoxy} propionique, sel de sodium

10 A une solution contenant 8 mmoles du produit obtenu au stade précédent dans 60 ml d'éthanol, on ajoute 8 mmoles de soude en pastilles puis 4 ml d'eau. L'ensemble est porté 3 heures au reflux. Après évaporation, reprise du résidu par de l'eau, extraction par de l'éther, acidification par de l'acide chlorhydrique 4N, le produit attendu est obtenu après filtration et séchage et est transformé en sel de sodium correspondant.

15 Microanalyse élémentaire :

	C %	H %
calculé	67,78	7,68
trouvé	68,06	7,38

20 Les composés des exemples 2 et 3 ont été synthétisés selon le même procédé que celui décrit pour l'exemple 1 en utilisant les produits de départ correspondants.

EXEMPLE 2 : Acide 2-méthyl-2-[[4-(4-méthoxybicyclo[2.2.2]oct-1-yl)phényl]méthoxy} propionique, sel de sodium

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %
25 calculé	67,78	7,68
trouvé	67,65	7,37

EXEMPLE 3 : Acide 2-méthyl-2-[[4-(4-éthoxybicyclo[2.2.2]oct-1-yl)phényl]méthoxy} propionique, sel de sodium

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %
calculé	68,46	7,93
trouvé	68,47	7,50

5 **EXEMPLE 4 : 2-Méthyl-2-[[4-(4-méthoxybicyclo[2.2.2]oct-1-yl)phényl]méthoxy} propionate d'éthyle**

Ce composé a été obtenu par estérification en milieu éthanolique du composé décrit dans l'exemple 2.

Point de fusion : 52°C

10 **Microanalyse élémentaire :**

	C %	H %
calculé	73,30	8,95
trouvé	73,40	8,31

15 **EXEMPLE 5 : Acide 2-méthyl-2-[[4-(4-chlorobicyclo[2.2.2]oct-1-yl)phényl]méthoxy} propionique, sel de sodium**

Les stades A, B, C, D et E sont identiques aux stades A, B, C, D et E de l'exemple 2.

STADE F : 1-(4-Méthylphényl)-4-hydroxybicyclo[2.2.2]octane

20 5 mmoles du produit obtenu au stade précédent sont portées au reflux d'une solution contenant 16 ml de dioxane et 16 ml d'acide chlorhydrique concentré pendant 24 heures. Après évaporation, le produit attendu est obtenu après lavage à l'eau, séchage.

Point de fusion : 144°C

STADE G : 1-(4-Méthylphényl)-4-chlorobicyclo[2.2.2]octane

5 4,6 mmoles du composé obtenu au stade précédent sont placées dans 10 ml de 1,2-dichloroéthane en présence de 9,2 mmoles de chlorure de thionyle. L'ensemble est porté 4 heures à reflux, évaporé et repris par du bicarbonate de soude et de l'acétate d'éthyle. Après extraction de la phase organique, lavage, séchage et évaporation, le produit attendu est obtenu sous forme de cristaux blancs.

Point de fusion : 105°C

10 STADES H, I et J : Ces stades sont réalisés selon les procédés décrits dans les stades F, G et H de l'exemple 1 et conduisent au produit du titre.

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	Cl %
calculé	63,60	6,74	9,88
15 trouvé	63,41	6,59	9,97

EXEMPLE 6 : 2-[[4-(4-Chlorobicyclo[2.2.2]oct-1-yl)phényl]méthoxy}
propionate d'éthyle

Ce composé a été obtenu par estérification en milieu éthanolique du composé de l'exemple 5.

20 Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	Cl %
calculé	69,12	8,01	9,72
trouvé	68,84	7,91	9,73

25 EXEMPLE 7 : 2-Méthyl-2-[[4-(4-méthoxybicyclo[2.2.2]oct-1-yl)phényl]
méthoxy} propionamide

STADE A : Chlorure de l'acide 2-méthyl-2-[[4-(4-méthoxybicyclo[2.2.2]oct-1-yl)phényl]méthoxy} propionique

4,7 mmoles de l'acide décrit dans l'exemple 2 sont placées dans 10 ml de dichlorométhane anhydre en présence de quelques gouttes de diméthylformamide. L'ensemble est refroidi à 0°C et 33 mmoles de chlorure d'oxalyle sont versées goutte à goutte sur ce mélange. Après 10 heures d'agitation à température ambiante, le produit attendu est obtenu après évaporation.

STADE B : 2-Méthyl-2-[[4-(4-méthoxybicyclo[2.2.2]oct-1-yl)phényl]méthoxy]propionamide

4,7 mmoles du produit obtenu au stade précédent sont dissoutes dans 4 ml de dichlorométhane et placées dans 15 ml d'une solution ammoniacale à 28 % et l'ensemble est agité 3 heures à température ambiante. Le produit attendu est obtenu par filtration du précipité formé et séchage.

Point de fusion : 186°C

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %
calculé	72,47	8,82	4,23
trouvé	71,98	8,48	4,43

EXEMPLE 8 : Acide [4-(4-hydroxybicyclo[2.2.2]oct-1-yl)phényl]acétique, sel de sodium

STADES A à F : Ces stades sont identiques aux stades A à F de l'exemple 2.

STADE G : 1-Méthoxy-4-(4-cyanométhylphényl)bicyclo[2.2.2]octane

A 5,7 mmoles du produit obtenu au stade précédent dans 130 ml d'acétonitrile sont ajoutées 6,8 mmoles de cyanure de sodium en solution dans 18 ml d'eau. L'ensemble est porté 2 heures à reflux. Le produit attendu est obtenu après évaporation de l'acétonitrile, repris par un mélange eau-éther, extraction séchage et évaporation.

STADE H : Acide [4-(4-hydroxybicyclo[2.2.2]oct-1-yl)phényl]acétique, sel de sodium

A 5 mmoles du composé obtenu au stade précédent dans 18 ml de dioxane sont ajoutés, goutte à goutte, 18 ml d'acide chlorhydrique concentré.

L'ensemble est porté 3 heures à reflux. Le précipité formé est filtré, lavé à l'eau et séché et est transformé en sel de sodium correspondant.

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %
5 calculé	68,07	6,78
trouvé	68,33	6,63

EXEMPLE 9 : Acide 4-(4-méthoxybicyclo[2.2.2]oct-1-yl)benzoïque,
sel de sodium

STADES A à F : ces stades sont identiques aux stades A à F de l'exemple 2.

10 STADE G : Bromure de N-[4-(4-méthoxybicyclo[2.2.2]oct-1-yl)benzyl]
hexaméthylènetétramonium

68 mmoles d'hexaméthylènetétramine sont dissoutes à reflux dans 100 ml de chloroforme. 68 mmoles du composé obtenu au stade précédent en solution dans 30 ml de chloroforme sont alors ajoutées. L'ensemble est maintenu 4
15 heures à reflux et le produit attendu est obtenu sous forme de précipité qui est filtré et séché.

STADE H : 4-(4-Méthoxybicyclo[2.2.2]oct-1-yl)benzaldéhyde

15 mmoles du composé obtenu au stade précédent sont placées dans 44 ml d'une solution acide acétique/eau (1/1). L'ensemble est chauffé 3 heures
20 à 100°C. 10 ml d'acide chlorhydrique 6N sont alors ajoutés et l'agitation est maintenue 30 minutes. Après retour à température ambiante, le produit attendu est obtenu après extraction par de l'éther et purifié par chromatographie sur colonne de silice en utilisant comme éluant un mélange pentane/acétate d'éthyle (9/1).

25 Microanalyse élémentaire :

	C %	H %
calculé	78,65	8,25
trouvé	78,87	8,40

STADE I : Acide 4-(4-méthoxybicyclo[2.2.2]oct-1-yl)benzoïque, sel de sodium

5 A l'abri de la lumière, 46 mmoles de soude dans 5 ml d'eau sont refroidies à 0°C, puis on ajoute une solution contenant 21 mmoles de nitrate d'argent dans 5 ml d'eau. 8,2 mmoles du produit obtenu au stade précédent sont alors ajoutées lentement. L'ensemble est maintenu 10 heures sous agitation. Après filtration, rinçage à l'eau chaude, refroidissement du filtrat, le produit attendu sous forme d'acide libre est obtenu par précipitation à l'aide d'acide chlorhydrique 4N et filtration et est transformé en sel de sodium correspondant.

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %
calculé	68,07	6,78
trouvé	67,67	6,39

15 EXEMPLE 10 : Acide 2-méthyl-2-[[4-(2-hydroxy-4-méthoxybicyclo[2.2.2]oct-1-yl)phényl]méthoxy] propionique, sel de sodium

STADES A à D : ces stades sont identiques aux stades A à D de l'exemple 2.

STADE E : 1-Méthoxy-3-hydroxy-4-(4-méthylphényl)bicyclo[2.2.2]octane

20 8,2 mmoles du composé obtenu au stade précédent en solution dans 10 ml de tétrahydrofurane anhydre sont ajoutées goutte à goutte à une suspension à 5°C contenant 10,6 mmoles de LiAlH₄ dans 20 ml de THF anhydre. Après une heure à 5°C puis 2 heures à température ambiante, l'ensemble est à nouveau refroidi à 5°C puis hydrolysé. Après filtration, évaporation du filtrat, le résidu est repris par de l'éther et de l'eau et extrait à l'éther et conduit au produit attendu.

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %
calculé	78,01	9,00
trouvé	78,05	8,85

STADE F : 1-Méthoxy-2-acétyloxy-4-(4-méthylphényl)bicyclo[2.2.2]octane

7,5 mmoles du composé obtenu au stade précédent en solution dans 20 ml de chloroforme sont acétylées en présence de 1,1 équivalent de chlorure d'acétyle et de 1,1 équivalent de pyridine. Le produit attendu est alors obtenu après évaporation et extraction à l'éther.

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %
calculé	74,97	8,39
trouvé	75,19	8,18

STADES G à I : ces stades sont identiques aux stades F à H de l'exemple 2.

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %
calculé	64,85	7,35
trouvé	64,55	6,94

Les exemples 11 et 12 ont été synthétisés selon le même procédé que celui décrit pour l'exemple 1 en utilisant les produits de départ correspondants.

EXEMPLE 11 : {2-Méthyl-2-[[4-(4-méthoxybicyclo[2.2.2]oct-1-yl)phényl]méthoxy]propionyloxy}-N,N-diéthylacétamide

Point de fusion : 94°C

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %
calculé	70,08	8,82	3,14
trouvé	70,22	8,78	3,51

EXEMPLE 12 : {2-Méthyl-2-[[3-(4-méthoxybicyclo[2.2.2]oct-1-yl)phényl]méthoxy]propionyloxy}-N,N-diéthylacétamide

Point de fusion : 84°C

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %
calculé	70,08	8,82	3,14
trouvé	69,53	8,71	3,31

5 **EXEMPLE 13** : Acide 2-méthyl-2-[[4-(-4-méthoxybicyclo[2.2.2]oct-1-yl)phényl]méthylamino} propionique, sel de sodium

Les stades A à H sont identiques aux stades A à H de l'exemple 9.

STADE I : 2-Méthyl-2-[[4-(4-méthoxybicyclo[2.2.2]oct-1-yl)phényl]méthylamino} propionate d'éthyle

10 A 7 mmoles de 2-amino-2-méthyl propionate d'éthyle en solution dans 30 ml d'éthanol sont ajoutées 22 g de tamis moléculaire (3Å), 8,6 mmoles de triéthylamine puis 7,8 mmoles du composé obtenu au stade précédent en solution dans 30 ml d'éthanol. L'ensemble est maintenu sous agitation 90 minutes, puis on ajoute 1,3 ml d'acide acétique et 1 équivalent de
15 cyanoborohydrure de sodium et l'agitation est maintenue 17 heures. Le tamis moléculaire est filtré, rincé à l'éther et le filtrat évaporé. Le résidu est repris par de l'eau et extrait par de l'acétate d'éthyle. Le produit attendu est obtenu après purification par chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange dichlorométhane/acétate
20 d'éthyle (70/30).

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %
calculé	69,55	7,30
trouvé	69,82	7,25

25 **STADE J** : Acide 2-méthyl-2-[[4-(-4-méthoxybicyclo[2.2.2]oct-1-yl)phényl]méthylamino} propionique, sel de sodium

L'ester obtenu au stade précédent est saponifié en milieu éthanolique puis transformé en sel de sodium correspondant.

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %
calculé	67,97	7,99	3,96
trouvé	67,93	7,48	3,97

5 **EXEMPLE 14** : Acide 2-[4-(4-méthoxybicyclo[2.2.2]oct-1-yl)phényl]
benzofurane-7-carboxylique, sel de sodium

STADE A : 6-Méthyl-2-hydroxyméthylphénol

10 4,9 mmoles d'hydruure de lithium aluminium sont placées sous atmosphère d'azote dans 50 ml d'éther. 3,3 mmoles d'acide 2-hydroxy-3-méthyl benzoïque en solution dans 40 ml d'éther sont ajoutées goutte à goutte en maintenant un reflux pendant 4 heures. L'ensemble est alors refroidi dans de la glace et 12,5 ml d'isopropanol puis 7,5 ml d'une solution saturée de chlorure de sodium sont ajoutés. Après 10 heures à température ambiante, l'ensemble est filtré, rincé à l'acide chlorhydrique 1N et extrait à 15 l'éther. Le produit est alors obtenu après purification sur colonne de silice en utilisant comme éluant un mélange pentane/acétate d'éthyle (7/3).

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %
20 calculé	69,55	7,30
trouvé	69,82	7,25

STADE B : Bromure de 3-méthyl-2-hydroxy benzyl phosphonium

25 10 mmoles du produit obtenu au stade précédent et 10 mmoles de bromure de triphénylphosphonium dans 10 ml d'acétonitrile sont portées à 100°C pendant 2 heures. Le produit attendu précipite, est filtré, rincé à l'acétate d'éthyle et séché.

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	Br %
calculé	67,40	5,22	17,24
30 trouvé	67,58	5,14	17,70

STADE C : 7-Méthyl-2-[4-(4-méthoxybicyclo[2.2.2]oct-1-yl)phényl]
benzofurane

A 37 mmoles de chlorure de l'acide décrit dans l'exemple 9 (obtenu par réaction du pentachlorure de phosphore sur le composé de l'exemple 9) en solution dans 120 ml de toluène, sont ajoutées 31,4 mmoles du composé obtenu au stade précédent et 13,2 ml de triéthylamine. L'ensemble est porté à reflux pendant 8 heures. Après filtration, le filtrat est évaporé, repris à l'éthanol et conduit au produit attendu par évaporation.

Les stades D à G sont réalisés en utilisant les mêmes procédés que ceux décrits dans les stades F à I de l'exemple 9.

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %
calculé	72,35	5,82
trouvé	71,62	5,55

EXEMPLE 15 : Acide 1-[[4-(4-méthoxybicyclo[2.2.2]oct-1-yl)phényl]méthylamino} cyclopropane carboxylique

Ce composé a été obtenu selon le même procédé que celui décrit dans l'exemple 13.

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %
calculé	68,36	7,46	3,99
trouvé	68,20	6,96	4,20

EXEMPLE 16 : Acide 2-méthyl-2-[[4-(4-méthoxybicyclo[2.2.2]oct-1-yl)phényl]méthoxy} butanoïque, sel de sodium

Ce composé a été obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1.

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %
calculé	68,46	7,93
trouvé	68,95	7,64

Etude pharmacologique
des dérivés de l'invention

EXEMPLE 17 : Activité in vivo sur les protéines de la phase aiguë

L'activité biologique des composés de l'invention a été déterminée en particulier sur l'albumine plasmatique du rat 6 jours après injection sous-cutanée d'adjuvant complet de Freund. Protéine négative de la phase aiguë de l'inflammation, l'albumine, fortement diminuée par l'état inflammatoire qui fait suite à l'adjuvant, est rétablie en tout ou partie par les composés administrés à la dose orale quotidienne de 100 mg/kg.

Protocole expérimental

L'arthrite à l'adjuvant chez le rat, pour la première fois décrite par Pearson (Pearson CM., Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1956, 91, 95-101) a été provoquée par injection de 0,1 ml d'adjuvant complet de Freund (4 ml de mycobacterium butyricum en suspension dans 1 ml d'huile de paraffine/eau/tween 80) dans la région sous-plantaire de la patte postérieure du rat femelle Lewis (âgé de 62 jours). Les produits ont été administrés quotidiennement sous forme de solution aqueuse ou de suspension dans l'hydroxypropylcellulose à 0,2 % selon leur solubilité.

Leur activité sur les protéines de la phase aiguë a été évaluée par détermination des taux plasmatiques d'albumine 7 jours après l'induction de l'arthrite (méthode de dosage colorimétrique décrite par Lewis (Lewis EJ. & Coll., J. Pharmacol. Meth. 1989, 21, 183-94), l'adjuvant lui-même provoquant une chute de 31 % du taux d'albumine basal. L'atteinte clinique a été appréciée par mesure pléthysmométrique du volume des pattes postérieures et à 14 jours par cotation de l'ensemble des atteintes de la polyarthrite (rougeur et enflure de chaque articulation, nodules au niveau de la queue et des oreilles).

Exemples Correction de l'hypoalbuminémie

	Exemple 1	64 %
	Exemple 2	100 %
	Exemple 3	25 %
5	Exemple 13	12 %

10 L'activité du composé de l'exemple 2 sur ce paramètre est comparable à celle de la dexaméthasone (0,25 mg/kg/j.). Parallèlement, les produits tendent à diminuer l'intensité de l'oedème aigu au 6ème jour et s'opposent à la sévérité de la polyarthrite observée 14 jours après l'injection d'adjuvant. C'est ainsi que le composé de l'exemple 2 comme la dexaméthasone, inhibe totalement (100 %) l'apparition de la polyarthrite à 14 jours.

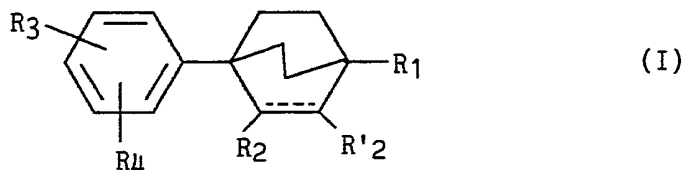
EXEMPLE 18 : Composition pharmaceutique

Formule de préparation pour 1000 comprimés dosés à 20 mg

15	Composé de l'exemple 1	20 g
	Hydroxypropylcellulose	2 g
	Amidon de blé	10 g
	Stéarate de magnésium	100 g
	Talc	3 g

REVENDICATIONS

1. Composés de formule générale (I) :



dans laquelle :

5 R₁ représente un atome d'halogène, un groupement hydroxy, alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié (éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène), alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié (éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène), cyano, amino (substitué ou non par un ou deux groupements alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié), mercapto, alkylthio (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ou phénoxy (substitué ou non par un ou plusieurs atomes ou groupements, identiques ou différents, d'halogène, hydroxy, alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ou trihalogénoalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié),

15 R₂ et R'₂ représentent deux atomes d'hydrogène dans le cas où le cycle bicyclooctane est insaturé, ou bien

20 R₂ ou R'₂, dans le cas où le cycle bicyclooctane est saturé, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, d'halogène, un groupement hydroxy, alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, cyano, amino (substitué ou non par un ou deux groupements alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié) ou oxo,

R₃ représente l'un quelconque des groupements suivants :

- 25 . -CO₂H (à la condition que dans ce cas, R₁ soit différent d'un atome d'halogène, d'un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire, ou amino),
- . - (CH₂)_m - CO₂H
- . - (CH₂)_m - X - (CH₂)_n - C - CO - R₇
- $$\begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ R_5 \quad R_6 \end{array}$$

dans lesquels :

m représente 1, 2 ou 3,

X représente un atome d'oxygène, de soufre ou un groupement N-R (dans lequel R est un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié),

5 R₅ ou R₆, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, trifluorométhyle

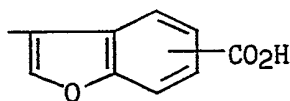
ou $\begin{array}{c} \text{R}_5 \\ \diagup \\ -\text{C} \\ \diagdown \\ \text{R}_6 \end{array}$ forme un radical cycloalkyle (C₃-C₆),

n représente 0, 1 ou 2,

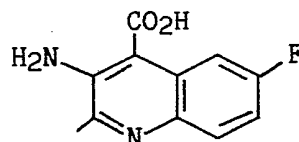
10 R₇ représente un groupement hydroxy, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, amino (substitué ou non par un ou deux groupements alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié), -O-CH₂-CO-NRR' (tels que R et R' représentent un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, ou forment avec l'atome d'azote qui les portent un

15 hétérocycle à 5 ou 6 chaînons),

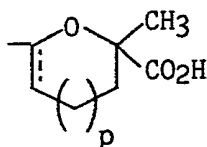
. ou l'un quelconque des hétérocycles suivants :



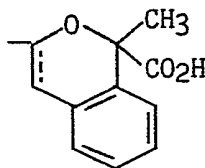
,



,



dans lequel p est égal à 0 ou 1,



,

20 R₄ représente un atome d'hydrogène, d'halogène ou un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, trihalogénoalkyle (C₁-C₆),

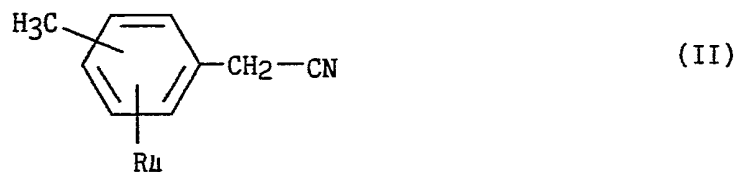
les traits en pointillé sur les cycles indiquant la présence ou non d'une double liaison,

leurs énantiomères, diastéréoisomères et épimères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

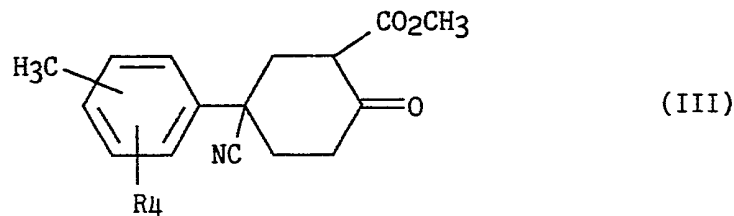
2. Composés de formule (I) selon la revendication 1 dans laquelle le cycle bicyclooctane est saturé, leurs énantiomères, diastéréoisomères et épimères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

3. Composés de formule (I) selon la revendication 1 dans laquelle R₂ et R'₂ représentent deux atomes d'hydrogène, leurs énantiomères, diastéréoisomères et épimères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

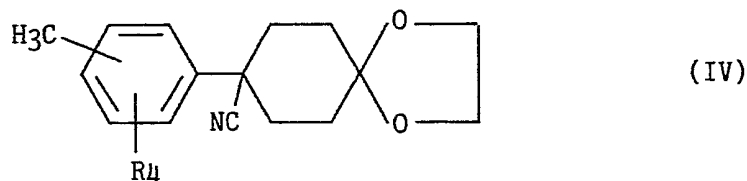
4. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ un composé de formule (II) :



dans laquelle R₄ a la même signification que dans la formule (I), que l'on fait réagir avec de l'acrylate de méthyle en présence d'une base pour donner le composé de formule (III) :

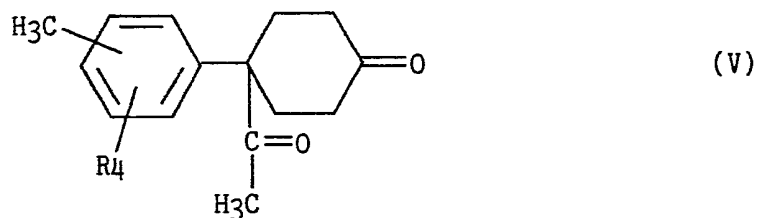


dans laquelle R₄ a la même signification que dans la formule (I), que l'on soumet à l'action de l'acide paratoluènesulfonique dans l'éthylène glycol, pour conduire au composé de formule (IV) :

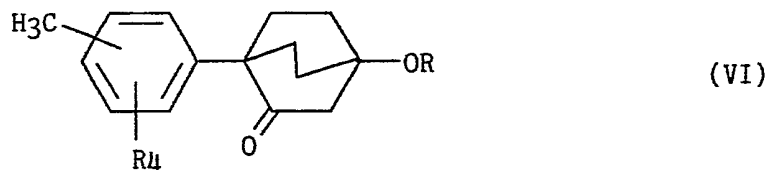


dans laquelle R₄ a la même signification que dans la formule (I),

qui subit l'action de l'iodure de méthyle magnésium, sous atmosphère inerte, pour conduire au composé de formule (V) :

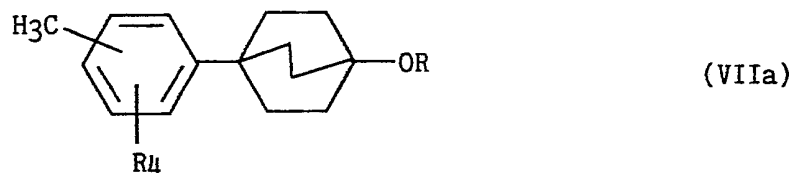


dans laquelle R₄ a la même signification que dans la formule (I),
 5 que l'on fait réagir, en milieu anhydre, avec un alcool en milieu acide, pour conduire au composé de formule (VI) :



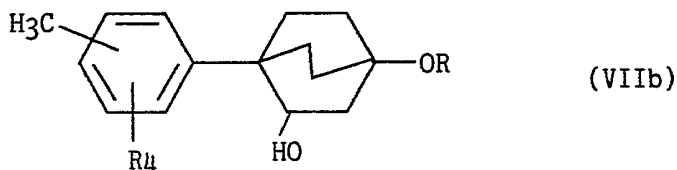
dans laquelle R₄ a la même signification que dans la formule (I) et R
 10 représente un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, composé de formule (VI) qui subit :

- soit une réduction totale en présence d'hydrate d'hydrazine et d'une base pour conduire au composé de formule (VIIa) :

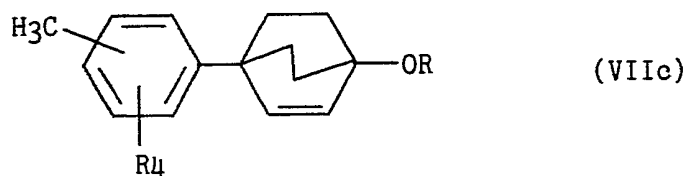


dans laquelle R₄ et R ont la même signification que précédemment,

- soit une réduction partielle en présence d'hydrure de lithium aluminium dans de l'éther suivie ou non d'une déshydratation pour conduire respectivement aux composés de formules (VIIb) et (VIIc) :

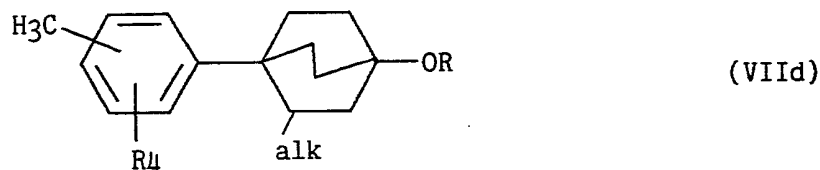


(composé de formule (VIIb) dont on transforme, si on le souhaite, le
 20 groupement hydroxy en atome d'halogène ou en groupement alkoxy, amino ou cyano, selon des techniques classiques de la chimie organique),



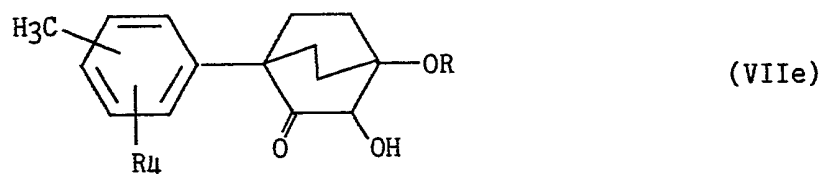
dans lesquelles R₄ et R ont la même signification que précédemment,

- soit l'action d'un ylure de phosphore suivie d'une réduction pour conduire au composé alkylé de formule (VIId) :



dans laquelle R₄ et R ont la même signification que précédemment et alk signifie alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

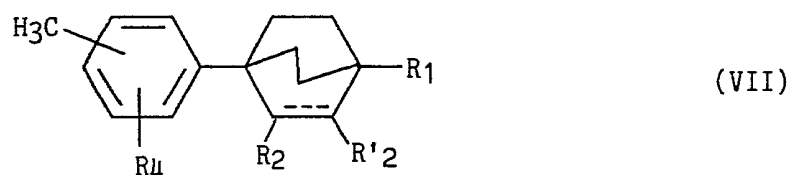
- soit, après transformation en énolate de lithium, une oxydation à l'aide de MoOPH (oxodiperoxymolybdenum-pyridine-hexaméthylphosphoramide) pour conduire au composé de formule (VIIe) :



dans laquelle R₄ et R ont la même signification que précédemment (composé de formule (VIIe) dont on transforme, si on le souhaite, le groupement hydroxy en atome d'halogène ou en groupement alkoxy, amino ou cyano selon des techniques classiques de la chimie organique puis que l'on réduit éventuellement),

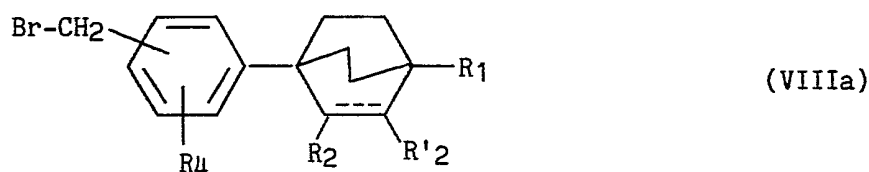
composés de formule (VIIa) à (VIIe) (dont on transforme, si on le souhaite, le groupement OR en groupement hydroxy ou en atome d'halogène puis amino, cyano, phénoxy, alkyle, mercapto, alkylthio, selon des

techniques classiques de la chimie organique), qui constitue l'ensemble des composés de formule (VII) :



dans laquelle R₁, R₂, R'₂ et R₄ ont la même signification que dans la formule (I),

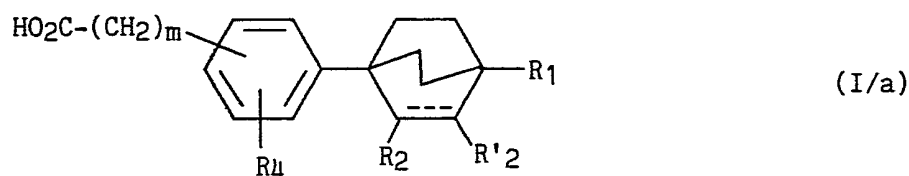
que l'on transforme en dérivé bromé correspondant de formule (VIIIa) par l'action du N-bromosuccinimide en milieu inerte :



dans laquelle R₁, R₂, R'₂ et R₄ ont la même signification que dans la formule (I),

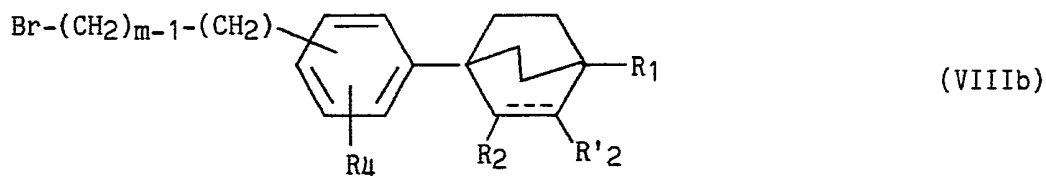
composé de formule (VIIIa), dont on transforme, éventuellement, le groupement -CH₂Br en groupement -CH₂CN correspondant puis en groupement -CH₂CO₂H, qui peut à nouveau subir des réactions classiques de la chimie organique conduisant :

- au composé de formule (I/a), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle R₁, R₄, R₂, R'₂ et m ont la même signification que dans la formule (I),

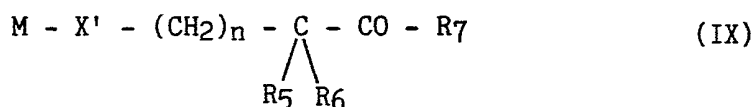
- ou, au composé de formule (VIIIb) :



dans laquelle R_1 , R_2 , R'_2 , R_4 et m ont la même signification que dans la formule (I),

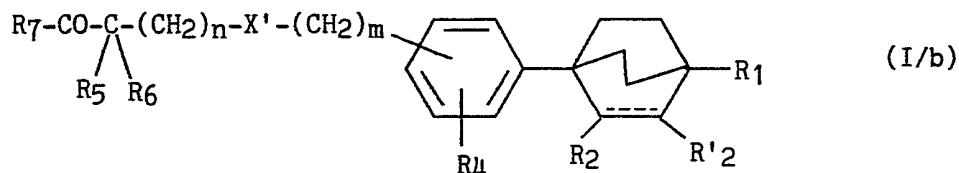
composé de formule (VIIIa) ou (VIIIb) que l'on fait réagir :

5 a avec un composé de formule (IX) :



dans laquelle M représente un métal alcalin n , R_5 , R_6 et R_7 sont tels que définis dans la formule (I) et X' représente un atome de soufre ou d'oxygène,

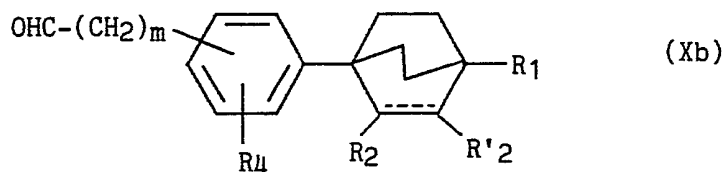
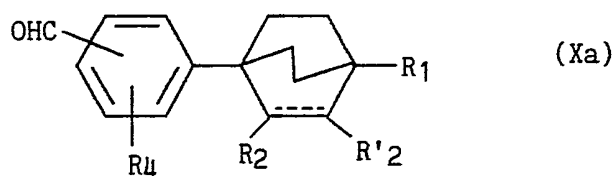
10 pour conduire au composé de formule (I/b), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle R_5 , R_6 , R_7 , m , n , X' , R_4 , R_2 , R'_2 et R_1 ont la même signification que précédemment,

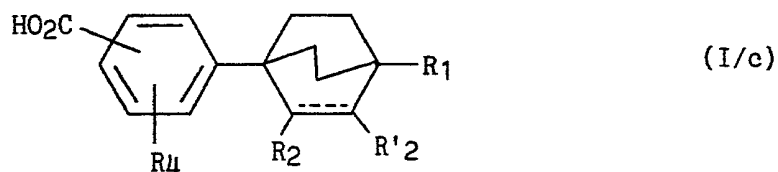
15 dont on transforme, si on le souhaite, R_7 lorsqu'il représente un groupement hydroxy en groupement amino ou ester correspondant selon les techniques classiques de transformation de fonction acide en fonction amide,

20 b avec de l'hexaméthylènetétramine en milieu chloroformique, puis en milieu acétique,
pour conduire respectivement aux aldéhydes de formule (Xa) ou (Xb) :



composé de formule (Xa) qui subit :

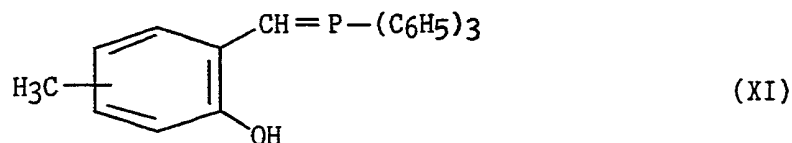
* soit l'action d'un oxydant comme le nitrate d'argent,
pour conduire au composé de formule (I/c), cas particulier des
composés de formule (I) :



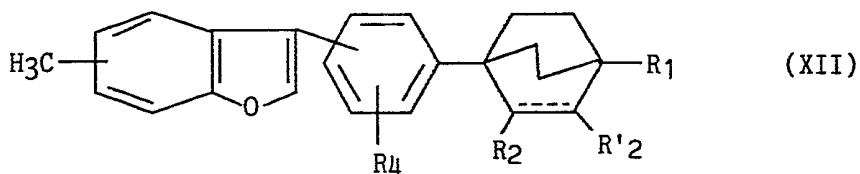
dans laquelle R1, R4, R2 et R'2 ont la même signification que
précédemment,

que l'on peut faire éventuellement réagir après transformation
en chlorure d'acide :

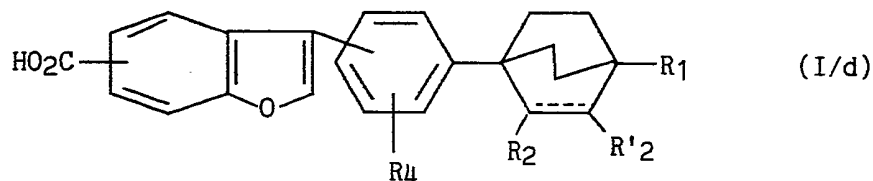
- sur l'ylure de phosphore de formule (XI) :



pour conduire au composé de formule (XII) :

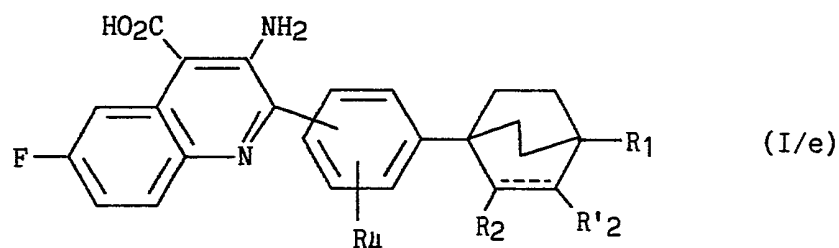


dans laquelle R_1 , R_4 , R_2 et R'_2 ont la même signification que précédemment, que l'on transforme en composé de formule (I/d), cas particulier des composés de formule (I), selon les mêmes réactions que celles décrites pour le passage du composé de formule (VII) en composé de formule (I/c) via les composés de formule (VIIIa) et (Xa) :



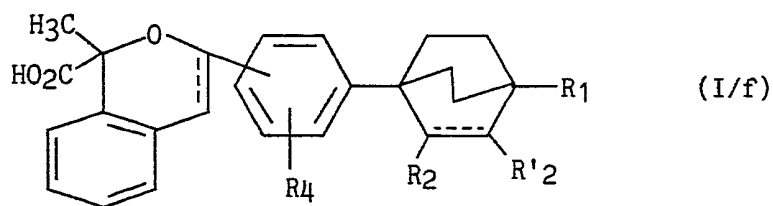
dans laquelle R_1 , R_2 , R'_2 et R_4 ont la même signification que précédemment,

- sur le diazométhane pour conduire à la diazométhylcétone correspondante que l'on transforme en bromométhylcétone puis en aminométhylcétone pour conduire, après réaction avec la 5-fluoroisatine, au composé de formule (I/e), cas particulier des composés de formule (I) :



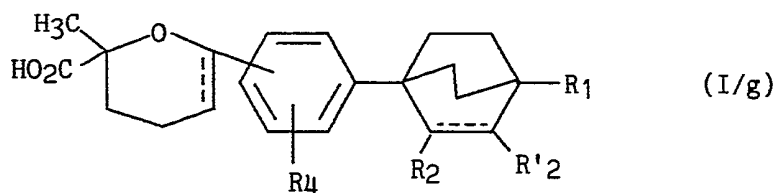
dans laquelle R_1 , R_2 , R'_2 et R_4 ont la même signification que dans la formule (I),

* soit l'action du magnésien $C_6H_5CH_2MgBr$ suivie ou non d'une réaction d'oxydation puis de celle du pyruvate de méthyle en milieu acide, pour conduire après saponification au composé de formule (I/f), cas particulier des composés de formule (I) :



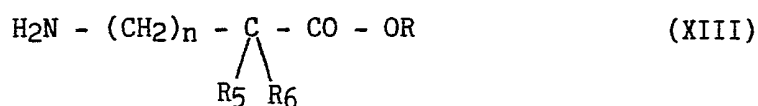
dans laquelle R₁, R₂, R'₂ et R₄ ont la même signification que dans la formule (I),

* soit l'action du magnésien CH₂=CH-MgBr suivie ou non d'une réaction d'oxydation puis de celle du pyruvate de méthyle en milieu acide pour conduire après saponification au composé de formule (I/g), cas particulier des composés de formule (I) :

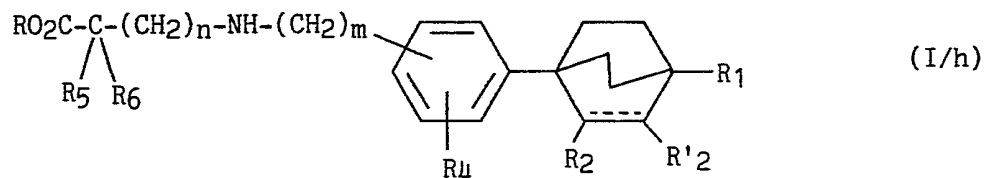


dans laquelle R₁, R₂, R'₂ et R₄ ont la même signification que dans la formule (I),

composés de formule (Xa) ou (Xb), qui peuvent subir l'action d'un amino ester de formule (XIII) :



dans laquelle R représente un groupement alkyle, n, R₅ et R₆ ont la même signification que précédemment, pour conduire au composé de formule (I/h), cas particulier des composés de formule (I) :



composé de formule (I/h) que dont on transforme, si on le souhaite, la fonction acide ou fonction amide correspondante selon des techniques classiques de la chimie organique et la fonction amine secondaire en fonction amine tertiaire par alkylation,

- 5 composés de formule (I/a), (I/b), (I/c), (I/d), (I/e), (I/f), (I/g) ou (I/h) que l'on purifie, le cas échéant, selon une technique classique de purification dont on sépare, si on le souhaite, les isomères selon des techniques classiques de séparation, et que l'on transforme éventuellement en leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.
- 10

5. Compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif au moins un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 seul ou en combinaison avec un ou plusieurs véhicules inertes non toxiques pharmaceutiquement acceptables.

- 15 6. Composition pharmaceutique selon la revendication 5 contenant au moins un principe actif selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 utiles dans le traitement de l'arthrite et des phénomènes inflammatoires dans lesquels les protéines de la phase aiguë se trouvent modifiées.

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLERAPPORT DE RECHERCHE
établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la rechercheFR 9214058
FA 479321

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
A	FR-A-2 251 316 (THE UPJOHN COMPANY) * page 1, ligne 3 - ligne 8 * * revendications 1,3 * -----	1,5
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)
		C07C A61K
Date d'achèvement de la recherche 09 JUILLET 1993		Examinateur KLAG M.J.
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons * : membre de la même famille, document correspondant		