

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication :

2 508 444

(A n'utiliser que pour les
commandes de reproduction).

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 81 12744

(54) Nouveaux dérivés sulfonyle du tryptophane utiles en tant que médicaments et leur procédé de préparation.

(51) Classification internationale (Int. Cl.³). C 07 D 209/20; A 61 K 31/405.

(22) Date de dépôt..... 29 juin 1981.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée :

(41) Date de la mise à la disposition du public de la demande B.O.P.I. — « Listes » n° 52 du 31-12-1982.

(71) Déposant : Société à responsabilité limitée dite : INSTITUT DE RECHERCHES CHIMIQUES ET BIOLOGIQUES APPLIQUEES (IRCEBA) et Société anonyme dite : PROSYNTHÈSE, résidant en France.

(72) Invention de : André Chardon, Jean-Yves Lacolle et Jean-Claude Devillers.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Cabinet Beau de Loménie,
55, rue d'Amsterdam, 75008 Paris.

Nouveaux dérivés sulfonyle du tryptophane utiles en tant que médicaments et leur procédé de préparation.

La présente invention concerne en tant que nouveaux médicaments des dérivés sulfonyle du tryptophane. Elle concerne également le procédé de préparation desdits dérivés.

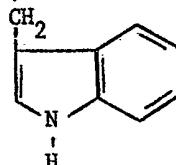
On sait que l'on a déjà décrit dans le passé un certain nombre de dérivés sulfonyle du tryptophane. On connaît en particulier le N-β-naphtalènesulfonyl-DL-tryptophane en tant qu'agent antiviral et antitumoral, notamment de la demande de brevet allemand publiée (offenlegungsschrift) n° 2 236 876, de l'article de K. FUKUSHIMA et al., Keio J. Med. 23 (4), pages 191-204 (1974)

5 10 - résumé in C.A. 82, 149373z -, de l'article de K. FUKUSHIMA et al., Gann 66 (1), pages 29-36 (1975) - résumé in C.A. 83, 71735t -, et de la demande de brevet japonais publiée après examen n° 51-105048 - résumée in C.A. 86, 30073u -, et le N-2-fluorènesulfonyl-DL-tryptophane, en tant qu'agent antiviral et antitumoral, notamment de la 15 demande de brevet japonais précitée.

On connaît également en tant que curiosités de laboratoire le N-benzènesulfonyl-L-tryptophane du Beilstein, 1ère édition, vol 22, page 550, et le N-p-tolylsulfonyl-DL-tryptophane de TAKESABURO OSEKI J. Tokyo Chem. Soc., 41, pages 8-19 (1920), ces deux produits 20 n'ayant jamais été testés en thérapeutique jusqu'à ce jour.

On vient de trouver de façon surprenante que le N-p-tolylsulfonyl-tryptophane et les nouveaux dérivés selon la formule I ci-après sont utiles en thérapeutique en tant qu'agents anti-inflammatoires et antalgiques dénués d'effets secondaires néfastes 25 ulcérогènes.

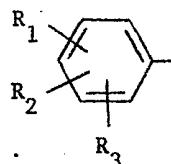
Selon l'invention on préconise un nouveau médicament appartenant à la famille des dérivés sulfonyle du tryptophane, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi l'ensemble constitué par a) les N-(aryl- et hétéroarylsulfonyl)-tryptophanes répondant 30 à la formule générale



dans laquelle

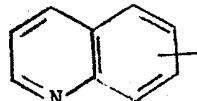
Ar représente un groupe phényle substitué de formule

5



(où R₁, R₂, R₃, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe alkyle en C₁-C₄, alkoxy en C₁-C₄, CF₃, OH, méthylènedioxy ou NHCOCH₃, un au moins des R₁, R₂ et R₃ étant différent de H), ou un groupe quinolyle

10



et,

b) leurs sels et leurs esters.

Par sels on entend ici (i) les sels d'addition d'acide obtenus par salification des groupes basiques des produits de formule I par des acides minéraux ou organiques et (ii) les sels obtenus par 15 salification de la fonction COOH par des bases minérales ou organiques.

Par esters on entend ici les esters obtenus par réaction de ladite fonction COOH avec des alcools et notamment des aminoalcools.

Par halogène on entend ici les atomes de fluor, chlore et brome.

Parmi les groupes Ar qui conviennent, on peut notamment 20 mentionner les groupes 2-, 3- et 4-chlorophényle, 2-, 3- et 4-fluorophényle, 2-, 3- et 4-bromophényle, 2,5-dichlorophényle, 2,4-dichlorophényle, 3,4-dichlorophényle, 2,6-dichlorophényle, 2,4,6-trichlorophényle, 2,3,4-trichlorophényle, 2,4,5-trichlorophényle, o-, m- et p-tolyle, 2-, 3- et 4-méthoxyphényle, 3,4-diméthoxyphényle, 4-hydroxy-25 3-méthoxyphényle, 3,4,5-triméthoxyphényle, 3,4-méthylènedioxyphényle, 2-, 3- et 4-trifluorométhylphényle, 4-acétylaminophényle et 8-quinolyle.

Les produits de formule I préférés en tant que médicaments selon l'invention sont les produits où Ar représente un groupe 30 4-chlorophényle, 4-fluorophényle, 4-bromophényle, 2,5-dichlorophényle, 4-méthoxyphényle, 3-trifluorométhylphényle, 4-acétylaminophényle ou

8-quinolyle (qui sont tous des produits nouveaux) et le composé de formule I où Ar est p-tolyle (qui est un produit déjà connu et qui n'avait pas été préconisé en tant que médicament jusqu'à présent).

Les composés de formule I peuvent être préparés selon une méthode connue en soi par application de mécanismes réactionnels classiques. Le procédé de préparation que l'on préconise selon l'invention est caractérisé en ce que l'on fait réagir 1 mole de tryptophane avec 1 mole d'un halogénure de sulfonyle de formule



(où Ar est défini comme ci-dessus et Hal représente un atome d'halogène, de préférence le chlore pour des questions de rendement), en présence d'une mole d'un alcali (de préférence NaOH ou KOH).

Le meilleur mode de mise en œuvre de ce procédé consiste à faire réagir en continu le tryptophane sous forme de sel alcalin en solution dans l'eau, l'halogénure de sulfonyle II en solution dans un solvant organique (de préférence le dioxane) et l'alcali, chacun de ces trois ingrédients étant à une concentration comprise entre 0,5 M et 4 M, de façon à neutraliser l'acide Hal-H au fur et à mesure de sa formation dans le milieu réactionnel. Le tryptophane utilisé peut être le L-, D- ou DL-tryptophane.

Selon l'invention, on préconise une composition thérapeutique caractérisée en ce qu'elle renferme, en association avec un excipient physiologiquement acceptable, au moins un composé de formule I, ou l'un de ses sels ou esters non toxiques, en tant qu'ingrédient actif dans le traitement des algies et des inflammations.

Un certain nombre de composés de formule I selon l'invention ont été consignés de façon nullement limitative dans le tableau I ci-après.

D'autres avantages et caractéristiques de l'invention seront mieux compris à la lecture qui va suivre d'un exemple de préparation donné à titre d'illustration, et d'un résumé des résultats d'essais pharmacologiques qui ont été entrepris.

Préparation I

Obtention du N-(4-chlorophénylsulfonyl)-L-tryptophane

(exemple 1 ; n° de code B 510)

On ajoute simultanément dans un réacteur contenant 10 ml d'eau :

- 25 ml d'une solution aqueuse 2 M du sel de sodium de L-tryptophane,
- 25 ml d'une solution 2 M de chlorure de 4-chlorobenzènesulfonyle dans le dioxanne, et
- 5 - 25 ml de soude 2 N.

L'addition simultanée des trois solutions se fait à vitesse égale et constante, en une heure, par l'intermédiaire d'un système de pompes doseuses.

- On maintient ensuite le mélange réactionnel sous agitation pendant une heure, puis on acidifie par addition d'acide chlorhydrique concentré.

Le produit brut décante sous forme d'une huile qui cristallise peu à peu ; il est recristallisé dans un mélange eau-éthanol (75:25) v/v. [On peut utiliser sans inconvenient un mélange 15 eau-éthanol de (85:15) v/v à (40:60) v/v].

On obtient ainsi 14,5 g de produit attendu (rendement : 76,5%). F = 159-160°C.

20 Analyse { calculé : C 53,86 ; H 3,96 ; N 7,39 ; S 8,45
trouvé : C 53,25 ; H 4,06 ; N 7,12 ; S 8,4.

On a résumé ci-après les essais pharmacologiques réalisés avec les produits selon l'invention.

25 L'activité pharmacologique des dérivés selon l'invention a été mise en évidence par une série de tests *in vivo* ; elle est illustrée par les exemples qui suivent.

L'activité anti-inflammatoire est évaluée par l'inhibition de l'oedème plantaire provoqué par l'injection de carragénine chez le rat femelle de race WISTAR ayant un poids moyen de 120 à 160 g, selon la technique de WINTER et al., Proc. Soc. Exp. Biol. 30 Med. III, 54, (1962). Les produits en suspension dans la carboxyméthylcellulose à 1% p/v sont administrés à la dose de 200 mg/kg P.O, 1 h avant l'injection de carragénine. Les mesures sont effectuées 3 h après l'injection de l'agent phlogogène. Les résultats sont exprimés par le pourcentage moyen de réduction de l'oedème calculé sur des 35 lots de 10 rats, par rapport au lot témoin ne recevant pas les produits à tester.

L'absence d'action ulcérogène des produits est évaluée sur les mêmes animaux, 24 h après l'administration d'une dose unique de 200 mg/kg P.O des produits en suspension dans la carboxyméthylcellulose à 1% p/v. L'indice d'ulcère est calculé en fonction du 5 nombre de lésions gastriques et de leur intensité selon la technique de ROBERT et al., Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 99, 443 (1959).

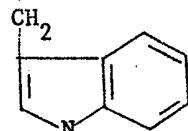
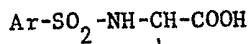
L'activité antalgique est mesurée par l'inhibition des crampes abdominales produites par administration I.P. d'une solution d'acide acétique à 1,8% p/v chez la souris mâle (pesant 20 à 25 g), 10 selon la technique de KOSTER et al., Fed. Proc., 18, 412 (1959). Les produits en suspension dans la carboxyméthylcellulose à 1% p/v sont administrés à la dose de 200 mg/kg P.O, 30 min avant l'acide acétique. Les résultats sont exprimés par le pourcentage moyen de réduction du 15 nombre de crampes abdominales, calculé sur des lots de 10 souris par rapport au lot témoin.

Les résultats qui ont été obtenus ont été consignés dans le tableau II ci-après.

Lesdits résultats mettent en évidence le fait que les produits selon l'invention présentent des propriétés anti-inflammatoires et antalgiques intéressantes, d'une part, et sont, à la différence de l'aspirine (indice d'ulcère de l'ordre de 11,8 à la dose de 100 mg/kg P.O et supérieur à 12 à la dose de 200 mg/kg P.O), dénués 20 d'effets ulcérogènes (indice d'ulcère inférieur à 4 à la dose de 200 mg/kg P.O), d'autre part.

25 En clinique, les produits de formule I (qui peuvent être administrés par voie orale, rectale ou parentérale) ont donné de bons résultats dans le traitement des algies et des inflammations chez l'homme.

T A B L E A U I



Produit	Forme	n° de code	Ar	Point de fusion (°C)
Exemple 1	L	B-510		159-160
Exemple 2	L	B-539		90 (a)
Exemple 3	L	B-493		108
Exemple 4	L	B-541		219
Exemple 5	L	B-504		170
Exemple 6	L	B-505		188
Exemple 7	L	B-585		135
Exemple 8	L	B-515		212
Exemple 9	L	B-506		183
Exemple 10	DL	B-647		179

Note

(a) : avec décomposition.

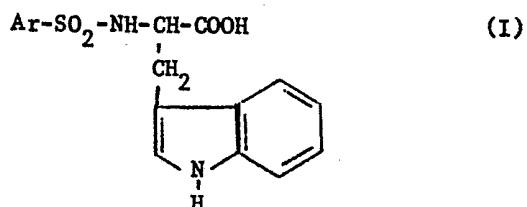
T A B L E A U II

Produit	Dose d'essai P.O (mg/kg)	Diminution du nombre de crampes abdominales (%)	Inhibition de l'oedème plan- taire (%)	Indice d'ulcère	DL-50 P.O souris (mg/kg)
Aspirine	200 100	48 0	74 46	> 12 11,8	1750
Exemple 1	200	15	31	1,4	-
Exemple 2	200	22	54	3,2	>2000
Exemple 4	200	38	53	3,2	>2000
Exemple 5	200	28	16	-	-
Exemple 6	200	15	17	-	-
Exemple 9	200	21	21	-	-

REVENDEICATIONS

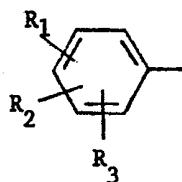
1. Nouveau médicament utile notamment dans le traitement des algies et des inflammations, appartenant à la famille des dérivés sulfonyle du tryptophane, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi l'ensemble constitué par

5 a) les composés répondant à la formule générale

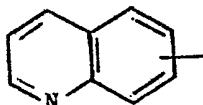


dans laquelle

10 Ar représente un groupe phényle substitué de formule



(où R₁, R₂, R₃, identiques ou différents, représentent chacun un
15 atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe alkyle en C₁-C₄,
alkoxy en C₁-C₄, CF₃, OH, méthylènedioxy ou NHCOCH₃, un au moins des
R₁, R₂ et R₃ étant différent de H), ou un groupe quinolyle



et,

20 b) leurs sels et leurs esters.

2. Nouveau médicament selon la revendication 1, caractérisé en ce que Ar représente un groupe 2-, 3- et 4-chlorophényle, 2-, 3- et 4-fluorophényle, 2-, 3- et 4-bromophényle, 2,5-dichlorophényle, 2,4-dichlorophényle, 3,4-dichlorophényle, 2,6-dichlorophényle, 2,4,6-trichlorophényle, 2,3,4-trichlorophényle, 2,4,5-trichlorophényle, o-, m- et p-tolyle, 2-, 3- et 4-méthoxyphényle, 3,4-diméthoxyphényle, 4-hydroxy-3-méthoxyphényle, 3,4,5-triméthoxyphényle, 3,4-méthylène-

dioxyphényle, 2-, 3- et 4-trifluorométhylphényle, 4-acétylaminophényle ou 8-quinolyle.

3. Nouveau médicament selon la revendication 1, caractérisé en ce que Ar représente un groupe p-tolylique, 4-chlorophényle, 4-fluorophényle, 4-bromophényle, 2,5-dichlorophényle, 4-méthoxyphényle, 3-trifluorométhylphényle, 4-acétylaminophényle ou 8-quinolyle
5. Nouveau médicament selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il s'agit du N-(4-chlorophénylsulfonyl)-L-tryptophane.
4. Nouveau médicament selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il s'agit du N-(4-fluorophénylsulfonyl)-L-tryptophane.
5. Nouveau médicament selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il s'agit du N-(4-bromophénylsulfonyl)-L-tryptophane.
10. Nouveau médicament selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il s'agit du N-(p-tolylsulfonyl)-L-tryptophane.
6. Nouveau médicament selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il s'agit du N-(2,5-dichlorophénylsulfonyl)-L-tryptophane.
7. Nouveau médicament selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il s'agit du N-(8-quinolylsulfonyl)-L-tryptophane.
15. 8. Nouveau médicament selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il s'agit du N-(2,5-dichlorophénylsulfonyl)-L-tryptophane.
9. Nouveau médicament selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il s'agit du N-(8-quinolylsulfonyl)-L-tryptophane.
20. 10. Composition thérapeutique, caractérisée en ce qu'elle renferme, en association avec un excipient physiologiquement acceptable, au moins un médicament selon l'une quelconque des revendications 1 à 9.