



N° 902.886

Classif. Internat.: C 07 C

Mis en lecture le: A 61 K 04 -11- 1985

MINISTRE DES AFFAIRES ECONOMIQUES

LE Ministre des Affaires Economiques,

*Vu la loi du 24 mai 1854 sur les brevets d'invention*

*Vu le procès-verbal dressé le 12 juillet 1985 à 15 h 40*

~~xxx~~ l'Office de la Propriété industrielle

## ARRÊTE :

**Article 1.** - Il est délivré à la Sté dite : RIPARI GERO ISTITUTO FARMACO BIOLOGICO S.R.L.

Via Chiantigiana, 84, Montearioso-Monteriggioni (Siena)  
(Italie)

repr. par le Bureau Gevers S.A. à Bruxelles

*un brevet d'invention pour* Compositions pharmaceutiques à activité analgésique, antipyrétique et anti-inflammatoire et leur procédé de préparation  
(Inv.: G. Ferrari)

**Article 2.** - Ce brevet lui est délivré sans examen préalable, à ses risques et périls, sans garantie soit de la réalité, de la nouveauté ou du mérite de l'invention, soit de l'exactitude de la description, et sans préjudice du droit des tiers.

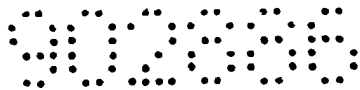
Au présent arrêté demeurera joint un des doubles de la spécification de l'invention (mémoire descriptif et éventuellement dessins) signés par l'intéressé et déposés à l'appui de sa demande de brevet.

Bruxelles, le 31 juillet 1985

PAR DELEGATION SPECIALE

le Directeur

L. WUYTS



**MEMOIRE DESCRIPTIF**

déposé à l'appui d'une demande de

**BREVET D'INVENTION**

formée par

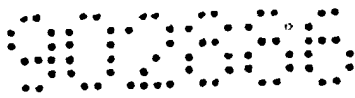
RIPARI GERO ISTITUTO FARMACO BIOLOGICO s.r.l.

pour :

**"Compositions pharmaceutiques à activité analgésique, antipyrétique  
et anti-inflammatoire et leur procédé de préparation"**

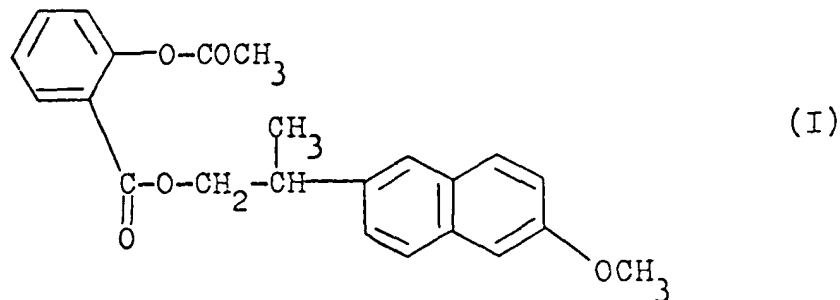
Inventeur : Giuseppe FERRARI

7



"Compositions pharmaceutiques à activité analgésique, antipyrétique et anti-inflammatoire et leur procédé de préparation".

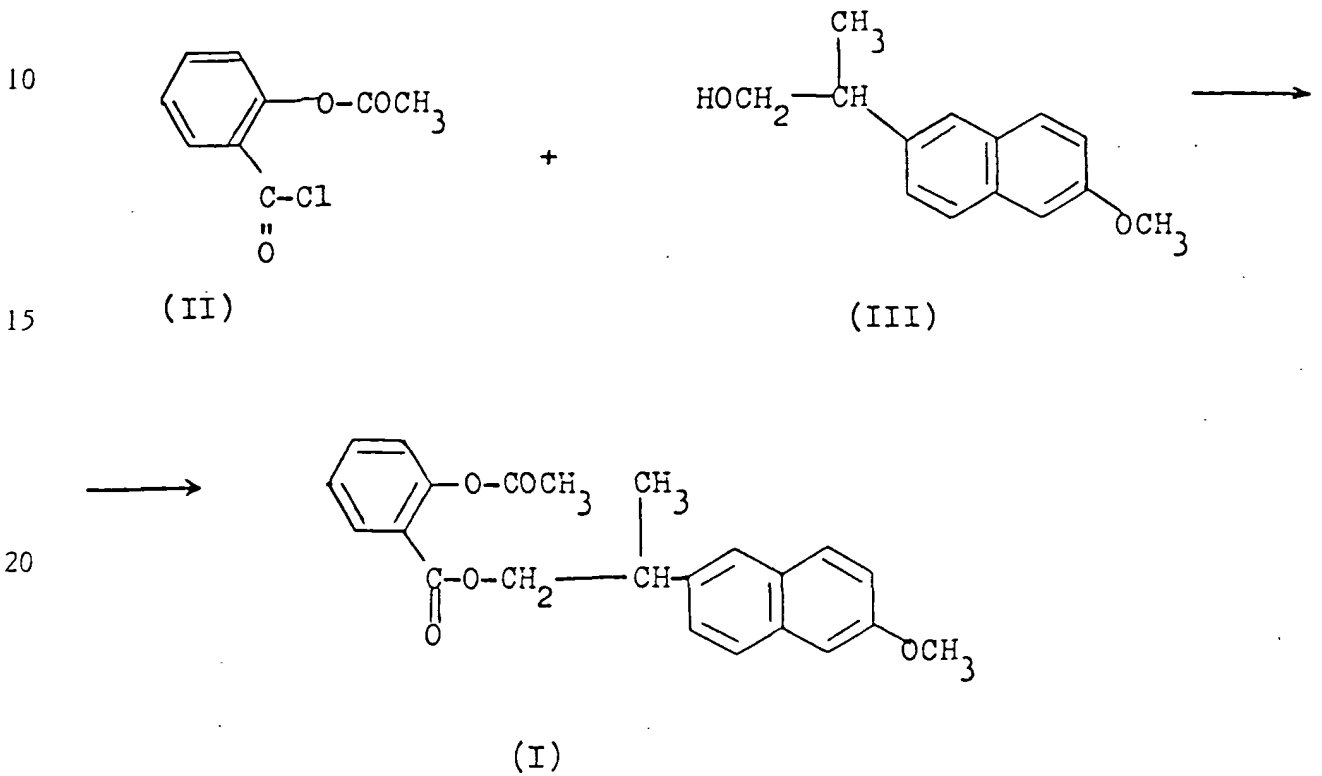
La présente invention concerne des compositions pharmaceutiques à base d'acétylsalicylate de 2-(6-méthoxy-2-naphtyl)-propyle répondant à la formule (I):



On connaît les caractéristiques pharmacologiques de l'acide 2-(6-méthoxy-2-naphtyl)-propionique (naproxène), qui présente des propriétés anti-inflammatoires, analgésiques et antipyrétiques prononcées, accompagnées au surplus d'une tendance aux lésions gastriques qui est loin d'être négligeable. Dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 3.787.850, on a décrit notamment la préparation de l'acétylsalicylate de 2-(6-méthoxy-2-naphtyl)-propyle (I). En faisant abstraction du fait que, dans ce document, on n'a signalé aucune propriété physico-chimique du composé (I) et que les caractéristiques pharmaco-toxicologiques signalées sont très vagues, on a constaté que le procédé de synthèse décrit donne lieu à un rendement très bas (non supérieur à 23%) et qu'il est extrêmement coûteux, puisqu'il exige au moins environ 4 kg d'anhydride trifluoracétique par kg de composé (I) obtenu. A tout cela, s'ajoutent les dangers de la prépara-

tion et le risque écologique, qui sont liés à l'emploi de l'anhydride trifluoracétique.

Un but de la présente invention est par conséquent de prévoir un nouveau procédé très avantageux pour la préparation du composé (I), ce procédé consistant à faire réagir le chlorure de l'acide acétylsalicylique (II) avec le 2-(6-méthoxy-2-naphtyl)-propanol-1 (III) :



La réaction entre (II) et (III) est de préférence menée dans des solvants inertes, de préférence non miscibles ou peu miscibles à l'eau, tels que des éthers, des halogénoalcanes, etc., et en présence d'accepteurs d'acidité. Pour ceux-ci, on peut employer des bases tertiaires, par exemple la pyridine, la triéthylamine et d'autres composés. La base tertiaire, qui est présente en excès peut agir elle-même comme solvant ou comme co-solvant. La tempé-

30



rature de réaction est de préférence maintenue entre 0 et 60°C, en particulier entre 20 et 50°C. A la fin de la réaction, on lave la phase organique avec une solution aqueuse diluée d'acides minéraux, puis avec une solution aqueuse de NaHCO<sub>3</sub>, on élimine ensuite le solvant organique et on soumet le reste semi-solide à une purification grâce à une recristallisation dans de l'éther diisopropylique.

L'exemple suivant illustre encore l'invention sans pour autant la limiter.

### EXEMPLE

A une solution de chlorure d'acide acétylsalicylique (90 g), dissous dans 1 litre de dichlorométhane anhydre, on ajoute 80 g de pyridine et ensuite 97 g de 2-(6-méthoxy-naphtyl)-propanol-1 dissous dans 500 ml de dichlorométhane. Durant l'addition faite sous agitation magnétique, la température s'élève jusqu'à 40-45°.

Après 1 heure à cette température, on lave à l'eau, puis avec de l'acide chlorhydrique dilué et ensuite avec une solution aqueuse saturée de NaHCO<sub>3</sub>; on sépare la phase organique qui est desséchée sur du sulfate de sodium anhydre, puis on filtre et on évapore le solvant sous pression réduite. On obtient 149 g de produit semi-solide qui, par recristallisation dans de l'éther diisopropylique, fournit 127 g (74,7%) du composé. (I) d'un point de fusion de 59-60°C, unitaire en CCM, soluble dans les alcools, dans le chloroforme et dans l'acétone, presque insoluble dans l'eau et dans l'éther de pétrole.

La nature du produit obtenu est confirmée par les résultats analytiques et spectroscopiques.

#### Analyse élémentaire

pour C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub> (PM = 378,38)

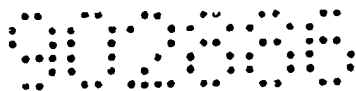
Calculé : %C = 73,00 ; H = 5,86

Trouvé : %C = 72,84; H = 5,95

Spectre infrarouge(pâte de nujol; les valeurs des bandes d'absorption sont exprimées en cm<sup>-1</sup>) :

allong. C = O arylique 1780

7



allong.	C = O	aliphatique	1740
allong.	C = C		1610
allong.	C - O	ester acétique	1200

5 Spectre RMN  $H^1$  (enregistré dans :  $CDCl_3$ , étalon interne : TMS; les valeurs des déplacements chimiques sont exprimées en  $\delta$ ) :

1,6	(d, 3H, $CH-CH_3$ );
2,2	(s, 3H, $CO-CH_3$ );
3,2-3,6	(m, 1H, $CH_3-CH$ );
3,9	(s, 3H, $OCH_3$ );
10 4,4	(d, 2H, $CH_2-O$ );
7-8	(m, 10H, aromatiques).

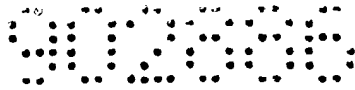
On a constaté que le composé (I) présente une activité analgésique, une activité antipyrétique et une activité anti-inflammatoire superposables à celles du naproxène, par rapport auquel toutefois  
15 le composé (I) présente l'avantage d'une toxicité extrêmement faible et, par-dessus tout, l'avantage d'une absence de perturbations gastriques.

Les caractéristiques toxicologiques et pharmacologiques du composé (I), que l'on désignera ci-après, pour la facilité, par  
20 le sigle FB 721, ont été déterminées de la façon décrite ci-après.  
Toxicité

La toxicité par administrations particulières de FB 721 a été étudiée par rapport à celle du naproxène chez la souris et chez le rat, en administrant des doses progressivement croissantes  
25 du produit par diverses voies d'administration.

Les valeurs de toxicité  $DL_{50}$  ont été déterminées suivant la méthode de Litchfield et Wilcoxon (J. Pharm. Exp. Ther. 96-99, (1949) et sont présentées par le Tableau I suivant.

30	Espèce	Voie d'administration	$DL_{50}$ (mg/Kg)	
			FB 721	Naxoprène
	souris	per os	> 4.000	1.200
		i.p.	> 4.000	1.000
	rat	per os	2.500	540
		i.p.	2.650	580



En considérant ces résultats, il est évident que la toxicité du FB 721 est de très loin inférieure à celle du naproxène.  
Activité anti-inflammatoire.

5 Des essais ont été menés sur le rat en utilisant l'essai de l'oedème sous-plantaire provoqué par la carragénine.

Le FB 721 et, pour la comparaison, l'acide acétylsalicylique, l'ibuprofen et le naproxène, ont été administrés par voie orale 30 minutes avant la carragénine aux doses spécifiées par la suite.

10 Lorsque l'oedème a été provoqué, les animaux de chaque groupe sont contrôlés, toutes les 60 minutes, pendant 5 heures consécutives afin de mettre en évidence l'évolution du processus inflammatoire. Les résultats obtenus, exprimés par les volumes des pattes oedémateuses, sont présentés par le Tableau 2.

15 En comparant les valeurs obtenues sur les rats témoins et celles obtenues sur les rats traités au FB 721, l'excellente activité anti-inflammatoire de ce dernier apparaît, cette activité étant de peu inférieure à celle de l'ibuprofen et du naproxène utilisés à des doses équimoléculaires, et sensiblement supérieure à celle de l'acide acétylsalicylique administré à raison de 200 mg/kg.

20

25

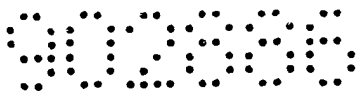
30

TABLEAU 2

Activité anti-inflammatoire - oedème sous-plantaire provoqué par la carragénine sur le rat

Traitement	Dose mg/kg/os	Volume moyen de la patte, après divers traitements						Aire	
		0	1	2	3	4	5	Valeur absolue	% d'inhibition par rapport aux témoins
Témoins	-	22,3	29,1	35,1	40,2	42,7	41,8	300,7	-
Acide acétyl- salicylique	200	23,4	26,3	31,1	35,1	37,4	38,8	187,2	37,1
Ibuprofen	100	23,2	26,5	28,0	28,8	29,6	31,2	102,8	65,0
naproxène	50	22,7	27,0	28,0	29,0	29,1	30,7	113,8	62,0
FB 721	82	19,9	25,4	27,5	29,8	32,0	31,1	150,6	49,0





### Activité analgésique

On a employé le test des contorsions provoquées par la phénylquinone sur la souris; le FB 721 a été administré par voie orale à la dose de 82 mg/kg et, comme produit pharmaceutique de comparaison, on a utilisé l'acide acétylsalicylique, l'ibuprofen et le naproxène aux doses mentionnées par la suite.

Tous les produits ont été administrés 30 minutes avant l'injection intrapéritonéale de phénylquinone.

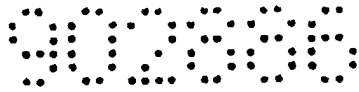
L'excellente activité analgésique, comparable à celle des produits pharmaceutiques de comparaison dans les conditions expérimentales adoptées, du FB 721 est démontrée par les résultats obtenus et rapportés dans le Tableau 3.

TABLEAU 3 -Activité analgésique - contorsions par phénylquinone chez la souris.

Traitement	Dose mg/Kg per os	Nombre moyen de contorsions	% d'inhibition par rapport aux témoins	Nombre d'animaux avec contorsions
Témoins	-	12,1 $\pm$ 3,0	--	10/10
Acide acétylsalicylique	100	2,0 $\pm$ 1,6	83,5	6/10
Ibuprofen	100	0	100	0/10
Naproxène	50	0	100	0/10
FB 721	82	0,7 $\pm$ 0,5	94,2	3/10

### Activité antipyrétique

L'expérience a été menée sur des rats rendus hyperthermiques par de la levure de bière. Après hyperthermie générale, les rats ont été traités par voie orale avec du FB 721 et, pour la comparaison, avec de l'acide acétylsalicylique, de l'ibupro-



fen et du naproxène, aux doses indiquées par la suite.

Les variations thermiques, relevées chaque heure durant les cinq heures suivant les traitements, sont rapportées dans le Tableau 4.

5 Dans ces conditions expérimentales, le FB 721 a montré qu'il possède une excellente activité antipyrétique, comparable à celle des produits pharmaceutiques de comparaison et, à temps égal, supérieure à celle de l'ibuprofène.

10

15

20

25

30

TABLEAU 4 - Activité antipyrétique - Hyperthermie par levure de bière

Traitement	Dose mg/Kg per os	Température rectale(°C) après diverses heures de traitement					% d'inhibition par rapport aux témoins	
		T° de base	1	2	3	4		5
Témoins	-	38,40	38,40	38,24	38,19	38,09	38,18	
Acide acétyl- salicylique	200	38,34	37,71	37,43	37,36	36,87	37,12	121,24
Ibuprofen	100	38,73	38,22	37,75	37,51	37,16	37,04	86,12
Naproxène	50	38,92	37,98	37,41	37,26	36,97	36,90	117,26
FB 721	82	38,56	37,87	37,60	37,34	37,02	36,91	111,22

2



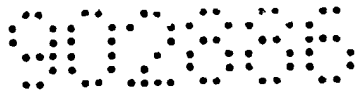
### Activité gastralgique

Des rats maintenus à jeun pendant 18 heures ont été traités par voie orale avec du FB 721 et, pour la comparaison, avec de l'acide acétylsalicylique, de l'ibuprofen et du naproxène, aux doses mentionnées par la suite. Après 5,30 heures de traitement, les animaux ont été sacrifiés et on a procédé au prélèvement de l'estomac pour l'examen de la muqueuse gastrique. Comme cela apparaît des résultats obtenus, mentionnés dans le Tableau 5 suivant, l'activité gastralgique du FB 721, dans les conditions expérimentales adoptées, est de très loin inférieure à celle des produits pharmaceutiques de comparaison.

**TABLEAU 5** - Activité gastralgique

Traitement	Dose mg/kg per os	Dimensions des ulcères (mm)
Témoins	-	0
Acide acétyl-salicylique	200	4,2 $\pm$ 1,4
Ibuprofen	100	5,4 $\pm$ 1,5
Naproxène	50	8,7 $\pm$ 2,0
FB 721	82	1,4 $\pm$ 0,5

La présente invention concerne également tous les aspects industriellement applicables liés à l'emploi du FB 721 comme agent analgésique, antipyrétique, anti-inflammatoire, dans la thérapie des maladies dues aux refroidissements, des symptômes de la grippe, des affections fébriles accompagnées d'une symptomatologie douloureuse. De ce fait, un aspect essentiel de l'invention est constitué



par des formulations pharmaceutiques contenant des quantités prédé-  
terminées de FB 721. Un composé de ce genre peut être administré  
par voie orale, par exemple sous la forme de capsules, de comprimés,  
de dragées, de sachets contenant des granulés pouvant être dispersés  
5 dans l'eau, ou bien par la voie rectale, sous forme de suppositoires,  
ou par voie topique, sous la forme de crèmes, de pommades ou  
de gels. Toujours à titre d'exemple, on peut citer les formulations  
suivantes :

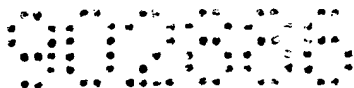
- 10 (a) comprimés, capsules ou dragées, contenant 200-400 mg d'acétylsa-  
licate de 2-(6-méthoxy-2-naphtyl)-propyle (FB 721), avec des  
excipients et des agents de désagrégation couramment employés  
en pratique pharmaceutique;
- (b) sachets à dose unique, contenant 200-400 mg de FB, 721 sous  
une forme granulaire;
- 15 (c) suppositoires de 400-800 mg de FB 721;
- (d) crème, pommade et gel à 10-15% de FB 721.

20

25

30





2. Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que la réaction entre (II) et (III) est réalisée dans des solvants inertes, tels que des éthers ou des halogénoalcanes.

5 3. Procédé suivant la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que la réaction entre (II) et (III) est réalisée en présence d'accepteurs d'acidité, tels que de la pyridine et la triéthylamine.

4. Procédé suivant l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'on opère à une température comprise entre 0 et 60°C, en particulier entre 20 et 50°C.

10 5. Compositions pharmaceutiques à activité analgésique, antipyrétique et anti-inflammatoire, caractérisées en ce qu'elles contiennent, à titre de principe actif, le composé (I) obtenu suivant l'une quelconque des revendications précédentes.

15 6. Compositions pharmaceutiques suivant la revendication 5, qui sont sous forme de comprimés, de capsules, de dragées ou de sachets à dose unique.

7. Compositions pharmaceutiques suivant la revendication 5, qui sont sous forme de suppositoires.

20 8. Compositions pharmaceutiques suivant la revendication 5, qui sont sous forme d'une crème, d'une pommade ou d'un gel.

Bruxelles, le 12 juillet 1985

P. Pon. de RIPARI GERO ISTITUTO FARMACO BIOLOGICO s.r.l.

25 P. Pon. de Bureau GEVERS S.A.