

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

(11) N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 554 819

(21) N° d'enregistrement national :

83 17866

(51) Int Cl⁴ : C 07 D 495/04; A 61 K 31/30.

(12)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 10 novembre 1983.

(30) Priorité :

(43) Date de la mise à disposition du public de la
demande : BOPI « Brevets » n° 20 du 17 mai 1985.

(60) Références à d'autres documents nationaux appa-
rentés :

(71) Demandeur(s) : ADIR. — FR.

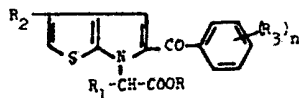
(72) Inventeur(s) : Michel Wierzbicki.

(73) Titulaire(s) :

(74) Mandataire(s) :

(54) Nouveaux dérivés de thiéno [2,3-b] pyrrole, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques les renfermant.

(57) Nouveaux dérivés de thiéno [2,3-b] pyrrole, utilisables
comme médicaments et répondant à la formule :



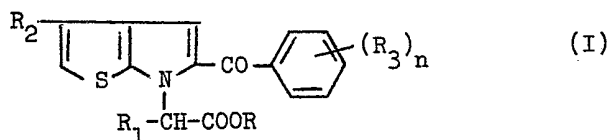
dans laquelle : R est hydrogène, alcoyle de C₁ à C₅, un métal alcalin ou alcalino terreux, ou un radical ammonium, mono-, di- ou tri-alcoylammonium; R₁ est hydrogène, ou alcoyle de C₁ à C₅; R₂ est hydrogène, alcoyle de C₁ à C₅, phényle ou phénylalcoyle; R₃ est hydrogène, halogène, alcoyle ou alcoxy chacun de C₁ à C₅; et *n* est un nombre entier de 1 à 5.

Ces nouveaux composés peuvent être utilisés en thérapeutique notamment dans le traitement des douleurs aiguës ou chroniques.

FR 2 554 819 - A1

La présente invention a pour objet de nouveaux dérivés de thiéno [2,3-b] pyrrole, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques les renfermant.

- 5 Elle concerne particulièrement les dérivés de thiéno [2,3-b] pyrrole de formule générale I :



dans laquelle :

- 10 R représente un atome d'hydrogène, un radical alcoyle, en chaîne droite ou ramifiée, ayant de 1 à 5 atomes de carbone, un métal alcalin ou alcalino terreux, ou un radical ammonium, mono-, di-ou tri-alcoylammonium dans lequel le groupe alcoyle renferme de 1 à 5 atomes de carbone ;
- 15 R₁ représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle contenant de 1 à 5 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée ;

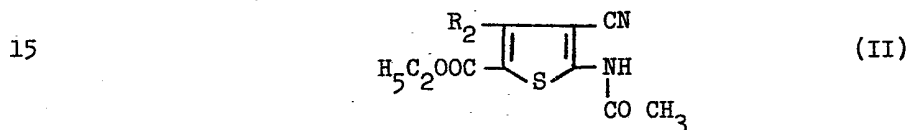
R_2 représente un atome d'hydrogène, un radical alcoyle en chaîne droite ou ramifiée ayant de 1 à 5 atomes de carbone, un radical phényle ou un radical phénylcoyle dans lequel le groupe alcoyle contient de 1 à 5 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée ;

R₃ représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un radical alcoyle ou alcoxy ayant chacun de 1 à 5 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée ; et

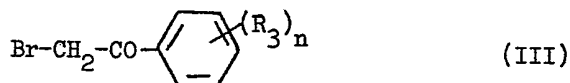
10 n est un nombre entier de 1 à 5.

La présente invention a également pour objet le procédé de préparation des dérivés de formule générale I caractérisé en ce que :

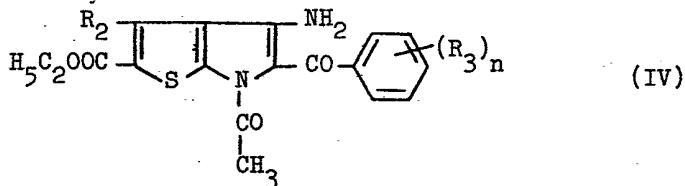
l'on traite le dérivé de formule générale II :



dans laquelle R_2 a la signification énoncée ci-dessus,
avec un dérivé de formule générale III :



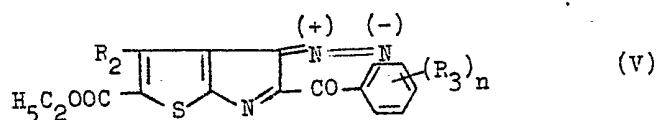
20 dans laquelle R_3 et n ont les significations précédemment énoncées en présence de K_2CO_3 et d'acétone pour obtenir le dérivé de formule générale IV :



dans laquelle R_2 , R_3 et n sont tels que précédemment définis ;

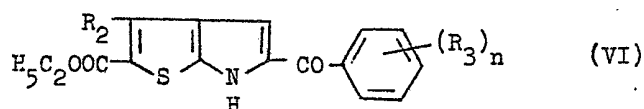
- 3 -

lequel composé IV est traité par KNO_2 , $\text{HCl}/\text{H}_2\text{O}$ et CH_3OH pour obtenir le composé de formule générale V :

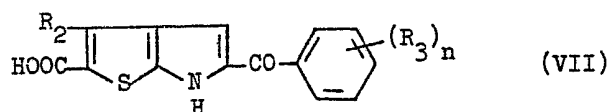


5 dans laquelle R_2 , R_3 et n ont les significations précédemment définies,

lequel est dédiazoté au moyen d'azabisisobutyronitrile en milieu éthanol en un composé de formule générale VI :

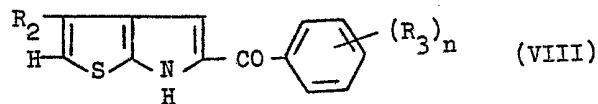


10 dans laquelle R_2 , R_3 et n sont tels que précédemment définis, que l'on traite tout d'abord par $\text{NaOH}/\text{H}_2\text{O}/\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ puis par $\text{HCl}/\text{H}_2\text{O}$ pour donner le composé de formule générale VII :



15 dans laquelle R_2 , R_3 et n sont tels que précédemment définis,

que l'on chauffe en présence de cuivre et de quinoléine pour obtenir le composé de formule générale VIII :



20 dans laquelle R_2 , R_3 et n ont les significations énoncées précédemment,

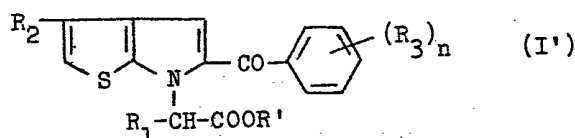
que l'on traite, en présence de $\text{C}_2\text{H}_5\text{ONa}/\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ par un

- 4 -

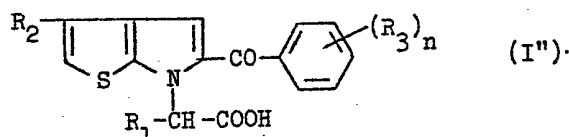
dérivé de formule générale IX :



dans laquelle R_1 prend la signification énoncée précédemment et R' a la signification de R à l'exception d'un atome d'hydrogène,
5 pour obtenir le dérivé de formule générale I' :



dans laquelle R' , R_1 , R_2 , R_3 et n sont tels que précédemment définis, lequel dérivé (I') est traité par
10 $\text{NaOH}/\text{H}_2\text{O}/\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ puis une solution d'acide chlorhydrique pour obtenir le dérivé de formule générale I'' :



dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et n ont les significations énoncées précédemment.

15 L'ensemble des dérivés (I') et (I'') forme l'ensemble des dérivés de formule générale I.

Les produits de départ de formule générale II ont été préparés selon la méthode de Gewald K et coll, Chem. Ber. (1966), 99 p.94 et 2712 à partir de matières
20 premières connues.

Les dérivés de formule générale I possèdent des propriétés pharmacologiques intéressantes, notamment des propriétés analgésiques et à un degré moindre des propriétés antiinflammatoires.

- 5 -

Leur toxicité est faible et leur DL₅₀ déterminée par os chez la souris est supérieure à 1000mg/kg.

L'activité analgésique des dérivés de l'invention a été mise en évidence notamment par le test de Hendershot, L.C., Forsaith, J.J., J. Pharmacol. Exp. Ther. (1959), 125, 237, relatif aux crampes abdominales induites à la phénylbenzoquinone, et par le test de Koster R, Anderson M., de Beer E.S., Fed. Proc. (1959), 18, 412, relatif aux étirements à l'acide acétique. Pour chacun de ces tests, la dose efficace moyenne DE₅₀ se situe, pour les dérivés de l'invention, entre 50 et 200mg/kg en administration orale chez la souris.

Les propriétés pharmacologiques ci-dessus décrites ainsi que la faible toxicité des dérivés de formule générale I permettent leur utilisation en thérapeutique principalement dans le traitement des douleurs aiguës ou chroniques et notamment des douleurs accompagnant un processus inflammatoire (douleurs rhumatismales d'arthrose, d'arthrite, de lombo-sciatique etc...), des douleurs traumatiques, post-traumatiques ou post-opératoires, des douleurs des sphères ORL, stomatologique ou génito-urinaire, et également de certaines céphalées, névralgies, migraines et douleurs cancéreuses.

La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif un composé de formule générale I mélangé ou associé à un excipient pharmaceutique approprié, comme par exemple, l'eau distillée, le glucose, le lactose, l'amidon, le talc, l'éthyl cellulose le stéarate de magnésium ou le beurre de cacao.

Les compositions pharmaceutiques ainsi obtenues se présentent généralement sous forme dosée et peuvent

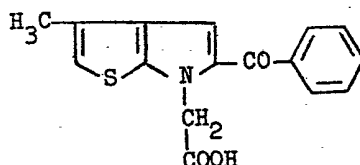
- 6 -

contenir de 25 à 250mg de principe actif. Elles peuvent revêtir par exemple la forme de comprimés, dragées, gélules, suppositoires, solutions injectables ou buvables, pommades et être, selon les cas, administrées par voie orale, rectale, parentérale ou locale à la dose de 25 à 250mg 1 à 4 fois par jour.

Les exemples suivants illustrent l'invention, les points de fusion étant, sauf mention contraire, déterminés à la platine chauffante de Kofler.

10 Exemple 1 :

méthyl-3 benzoyl-5 carboxyméthyl-6 thiéno [2,3-b] pyrrole



250g. d'acétamido-2 cyano-3 méthyl-4 éthoxycarbonyl-5 thiophène préparés selon K. Gewald sont portés à reflux dans 1500ml d'acétone avec 250g. d' α bromo acétophénone et 220g de carbonate de potassium pendant 24 heures ; le tout est alors précipité dans 4000ml d'eau glacée. Le précipité formé est filtré, lavé avec 1000ml d'un mélange glacé eau-éthanol (1/1) puis séché et enfin lavé avec 1000ml d'un mélange froid cyclohexane benzène (9/1). On obtient ainsi 295g d'éthoxycarbonyl-2 méthyl-3 amino-4 benzoyl-5 acétyl-6 thiéno [2,3-b] pyrrole, P.F. : 188°C.

Le produit obtenu est mis en suspension dans 2000ml de méthanol et on additionne successivement des fractions de 25ml de HCl (4N) et de 8,5g de nitrite de potassium dans 20ml d'H₂O jusqu'à disparition du produit de départ ou de son analogue déacétylé. Le mélange réactionnel est alors filtré, lavé avec un mélange eau-méthanol 1/1 et le produit obtenu utilisé tel quel pour la suite est : l'éthoxycarbonyl-2 méthyl-3 diazo-4 benzoyl-5 [4H]-thiéno [2,3-b] pyrrole. Un échantillon recristallisé fond à

180°C.

Le produit obtenu est additionné à 1500ml d'éthanol
on porte à reflux en additionnant de temps à autre une
quantité catalytique d'azobisisobutyronitrile (ABIN), et
5 en distillant l'acétaldéhyde formé. Une fois le dégagement
d'azote terminé, on refroidit, évapore l'éthanol sur un
évaporateur rotatif et sublime l'isobutyronitrile formé
sous pression réduite. On récupère ainsi 200g
d'éthoxycarbonyl-2 méthyl-3 benzoyl-5 thiéno [2,3-b]
10 pyrrole utilisable tel quel, un échantillon recristallisé
fond à 180-181°C.

Les 200g obtenus sont portés à reflux dans un
mélange de 60g de NaOH 1500ml d'eau et 1500ml d'éthanol
jusqu'à hydrolyse totale (environ 15 heures). On distille
15 ensuite l'éthanol, refroidit le milieu, filtre ; le
filtrat est acidifié à pH voisin de ~ 3 et filtré. Le
produit obtenu est lavé à l'eau puis séché et utilisé tel
quel (rendement à peu près quantitatif).

L'acide ainsi obtenu est mélangé à 1200ml de
20 quinoléine. On additionne 2g de poudre de cuivre et on
chauffe ; la décarboxylation se produit vers 200-210°C, on
laisse la température s'élever jusqu'à l'ébullition. On
refroidit, hydrolyse dans une quantité stoechiométrique
d'acide chlorhydrique (4 N) additionné de glace. Le
25 précipité obtenu est filtré, lavé avec HCl (N) puis
recristallisé dans l'éthanol.

On obtient ainsi 145g de :
méthyl-3 benzoyl-5 thiéno [2,3-b] pyrrole P.F.=199°C.

Ce produit en suspension dans 500ml d'éthanol est
30 additionné à une solution d'éthylate de sodium fraîchement
préparée par dissolution de 24,6g de sodium dans 500ml
d'éthanol, on laisse sous agitation pendant 15 minutes

- 8 -

puis additionne 125g de bromacétate d'éthyle. On porte 4 heures à reflux puis hydrolyse par addition de 600ml de solution de soude (N). On porte à reflux 30 minutes et élimine l'éthanol par distillation. La solution refroidie
5 est alors filtrée. Le filtrat acidifié à pH voisin de 3, le précipité obtenu, lavé à l'eau, est recristallisé dans un mélange benzène, cyclohexane. On obtient alors 150g de :
méthyl-3 benzoyl-5 carboxyméthyl-6 thiéno [2,3-b] pyrrole
10 P.F.=197°C.

Exemples 2-4 :

Les dérivés suivants ont été obtenus selon le procédé décrit dans l'exemple 1 :

2) méthyl-3 benzoyl-5 α -carboxyéthyl-6 thiéno [2,3-b]
15 pyrrole.

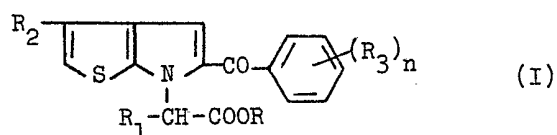
3) méthyl-3 p.méthoxybenzoyl-5 carboxyméthyl-6 thiéno [2,3-b] pyrrole, P.F.=144°C.

4) méthyl-3 p.chlorobenzoyl-5 α -carboxyéthyl-6 thiéno [2,3-b] pyrrole, P.F.=117-118°C, P.F. du sel de
20 sodium correspondant > 250°C.

- 9 -

REVENDICATIONS

1) Les dérivés de thiéno [2,3-b] pyrrole de formule générale I :



dans laquelle :

5 R représente un atome d'hydrogène, un radical alcoyle en chaîne droite ou ramifiée ayant de 1 à 5 atomes de carbone, un métal alcalin ou alcalino-terreux, ou un radical ammonium, mono- di- ou tri-alcoylammonium dans lequel le groupe alcoyle

10 renferme de 1 à 5 atomes de carbone ;

R_1 représente un atome d'hydrogène, ou un radical alcoyle contenant de 1 à 5 atomes de carbone, en chaîne droite ou ramifiée ;

15 R_2 représente un atome d'hydrogène, un radical alcoyle en chaîne droite ou ramifiée ayant de 1 à 5 atomes de carbone, un radical phényle ou un radical phénylcoyle dans lequel le groupe alcoyle contient de 1 à 5 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée ;

20 R_3 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un radical alcoyle ou alcoxy ayant chacun de 1 à 5 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée ; et n est un nombre entier de 1 à 5.

25 2) le méthyl-3 benzoyl-5 carboxyméthyl-6 thiéno[2,3-b] pyrrole.

- 10 -

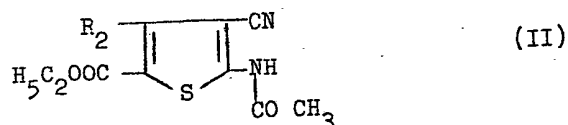
3) le méthyl-3 benzoyl-5 α -carboxyéthyl-6 thiéno
[2,3-b] pyrrole.

4) le méthyl-3 p.méthoxybenzoyl-5 carboxyméthyl-6
thiéno [2,3-b] pyrrole.

5) méthyl-3 p.chlorobenzoyl-5 α -carboxyéthyl-6
thiéno [2,3-b] pyrrole

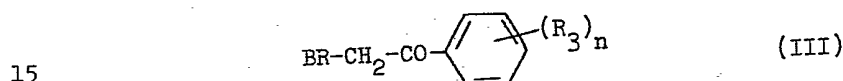
6) le procédé de préparation des composés de la
revendication 1 caractérisé en ce que :

10 l'on traite le dérivé de formule générale II :

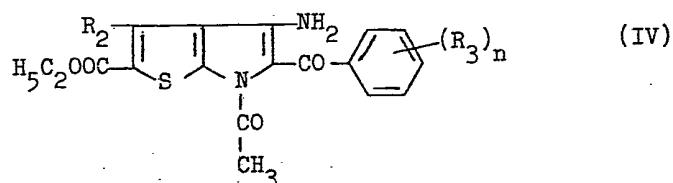


dans laquelle R_2 a la signification énoncée dans la
revendication 1,

avec un dérivé de formule générale III :



dans laquelle R_3 et n ont les significations énoncées
dans la revendication 1, en présence de K_2CO_3 et
d'acétone pour obtenir le dérivé de formule générale IV :

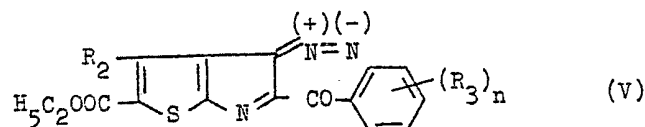


20 dans laquelle R_2 , R_3 et n sont tels que définis dans la
revendication 1,

lequel composé IV est traité par KNO_2 , HCl/H_2O et CH_3OH

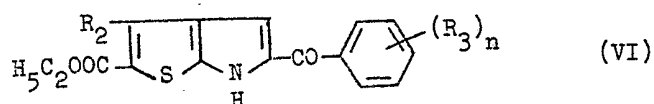
- 11 -

pour obtenir le composé de formule générale V :



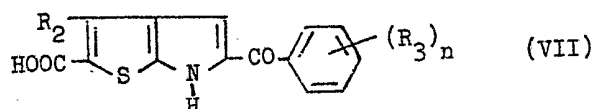
dans laquelle R_2 , R_3 et n ont les significations définies dans la revendication 1,

- 5 lequel est dédiazoté au moyen d'azabisisobutyronitrile en milieu éthanol en un composé de formule générale VI :

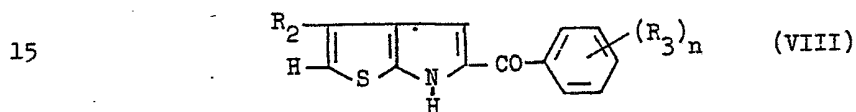


dans lequel R_2 , R_3 et n sont tels que définis dans la revendication 1,

- 10 que l'on traite tout d'abord par NaOH/H₂O/C₂H₅OH puis par HCl/H₂O pour donner le composé de formule générale VII :



dans laquelle R_2 , R_3 et n sont tels que définis dans la revendication 1, que l'on chauffe en présence de cuivre et de quinoléine pour obtenir le dérivé de formule générale VIII :



dans laquelle R_2 , R_3 et n ont les significations énoncées dans la revendication 1,

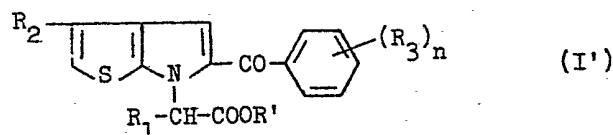
- 12 -

que l'on traite en présence de C_2H_5ONa/C_2H_5OH , par un dérivé de formule générale IX :

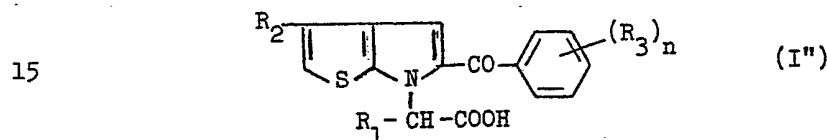


5 dans laquelle R_1 a la signification énoncée dans la revendication 1 et R' a la signification de R énoncée dans la revendication 1 à l'exception d'un atome d'hydrogène,

pour obtenir le dérivé de formule générale I' :



10 dans laquelle R' , R_1 , R_2 , R_3 et n sont tels que précédemment définis, lequel dérivé (I') est traité par $NaOH/H_2O/C_2H_5OH$ puis une solution d'acide chlorhydrique pour obtenir le dérivé de formule générale I'' :



15 dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et n sont tels que définis dans la revendication 1.

7) Les compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif un composé selon les revendications 1 à 5, 20 avec des excipients appropriés.

8) Les compositions pharmaceutiques selon la revendication 7 présentées sous une forme convenant notamment pour le traitement des douleurs aiguës ou chroniques.