



CONFÉDÉRATION SUISSE
OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

⑤① Int. Cl.³: C 07 C 31/135
C 07 C 47/225
C 07 C 57/26
A 61 K 31/11



Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein
Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein

⑫ **FASCICULE DU BREVET** A5

⑪

639 929

⑳ Numéro de la demande: 5009/79

⑦③ Titulaire(s):
Institut de Recherches Chimiques et Biologiques
Appliquées (I.R.C.E.B.A.), Paris (FR)

㉒ Date de dépôt: 29.05.1979

③⑩ Priorité(s): 03.06.1978 GB 26316/78

⑦② Inventeur(s):
Jacques Debat, Saint-Cloud (FR)
Jean Lemoine, Garches (FR)
Jean-Pierre Riffaud, Versailles (FR)

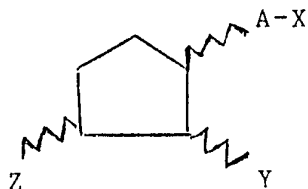
㉔ Brevet délivré le: 15.12.1983

④⑤ Fascicule du brevet
publié le: 15.12.1983

⑦④ Mandataire:
Dr. A.R. Egli & Co., Patentanwälte, Zürich

⑤④ **Dérivé de cyclopentyl utile en thérapeutique et composition le renfermant.**

⑤⑦ On décrit un nouveau dérivé de cyclopentyl choisi
parmi l'ensemble comprenant:
a) les dérivés de formule



dans laquelle X et Y, identiques ou différents, représentent chacun CHO, CH₂OH ou COOH; Z représente un groupe alkyle en C₁-C₃; et A représente -CH₂-, >C=CH₂ ou >CH(CH₃); et

b) leurs isomères géométriques.

Les compositions thérapeutiques renfermant un dérivé de formule I, en tant que principe actif, montrent des activités antiallergiques notamment envers le rhume des foins et l'asthme.

REVENDEICATIONS

1. Composé utile en thérapeutique dans le traitement des maladies infectieuses, des algies, des inflammations et des allergies, notamment le rhume des foins, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi l'ensemble constitué par:

a) les dérivés de cyclopentyl de formule générale:

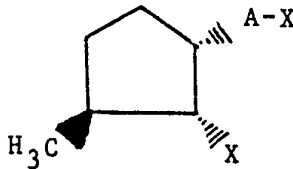


dans laquelle X et Y, identiques ou différents, représentent chacun CHO, CH₂OH ou COOH; Z représente un groupe alkyle en C₁-C₃; A représente -CH₂-, >C = CH₂ et >CH(CH₃), et b) leurs isomères géométriques.

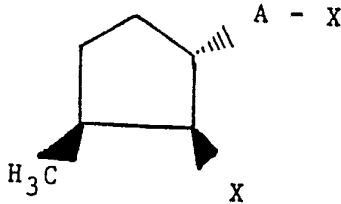
2. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que X = Y = CHO, CH₂OH et Z = CH₃.

3. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'isomère géométrique est choisi parmi l'ensemble constitué par:

a) les isomères cis-trans de formule:



b) les isomères trans-cis de formule:



où A et X sont définis comme ci-dessus.

4. Composé selon la revendication 3, caractérisé en ce que X est CHO, Z est CH₃ et A est >C = CH₂.

5. Composition thérapeutique, caractérisée en ce qu'elle renferme, en association avec un excipient physiologiquement acceptable, une quantité pharmacologiquement active d'un dérivé de cyclopentyl de formule (I) ou l'un de ses isomères géométriques.

6. Composition thérapeutique selon la revendication 5, caractérisée en ce que le dérivé de cyclopentylaldéhyde est l' α -(2-formyl-3-méthylcyclopentyl)acrylaldéhyde.

L'invention a trait à un dérivé cyclopentyl utile en thérapeutique qui est choisi parmi l'ensemble constitué par:

a) les composés de formule générale:



dans laquelle X et Y, qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun CHO, CH₂OH ou COOH; Z représente un groupe alkyle en C₁-C₃; A représente -CH₂-, >C = CH₂ et >CH(CH₃); et leurs isomères géométriques.

Les composés de formule I sont des substances connues qui peuvent être préparées soit par synthèse, soit par extraction à partir

d'une plante appartenant à la famille des Labiacées telles que les espèces *Teucrium marum*, *Teucrium polium* et *Teucrium montanum*. Par exemple, ils peuvent être extraits du *Teucrium marum* selon le procédé décrit par Pagnoni *et al.*, dans «Aust. J. Chem.», (1976), 29, pp. 1375-1381, article dans lequel leurs propriétés pharmaceutiques ne sont pas décrites. Il a été à présent trouvé de façon surprenante que les dérivés de cyclopentylaldéhyde de formule I sont: i) actifs en tant qu'agents bactériostatiques, bactéricides, antispasmodiques, antianaphylactiques et anti-inflammatoires, et ii) utiles en particulier dans le traitement des êtres humains et des animaux à sang chaud souffrant de maladies infectieuses provoquées par des germes Gram (+) et Gram (-), et des allergies telles que le rhume des foins et l'asthme.

Par ailleurs, les dérivés de cyclopentylaldéhyde de formule I sont plus intéressants, du point de vue pharmaceutique, que les extraits de *Teucrium marum* selon le brevet américain N° 4151278.

Parmi les composés inclus dans la définition de la formule I, on peut notamment citer les composés suivants:

— Exemple 1: α -(2-Formyl-3-méthylcyclopentyl)acétaldéhyde (X = Y = CHO; A = CH₂; Z = CH₃),

— Exemple 2: 2-(2-Hydroxyméthyl-3-méthylcyclopentyl)éthanol (X = Y = CH₂OH; A = CH₂; Z = CH₃),

— Exemple 3: Acide α -(2-carboxy-3-méthylcyclopentyl)acétique (X = Y = COOH; A = CH₂; Z = CH₃),

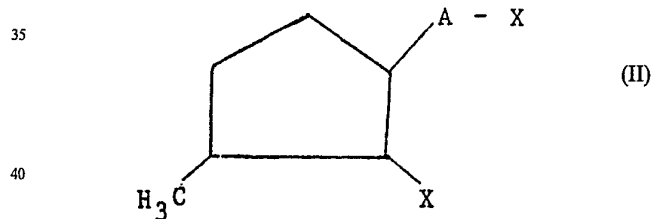
— Exemple 4: α -(2-Formyl-3-méthylcyclopentyl)acrylaldéhyde (X = Y = CHO; A = >C = CH₂; Z = CH₃),

— Exemple 5: 2-(2-Hydroxyméthyl-3-méthylcyclopentyl)-2-propène-1-ol (X = Y = CH₂OH; A = >C = CH₂; Z = CH₃),

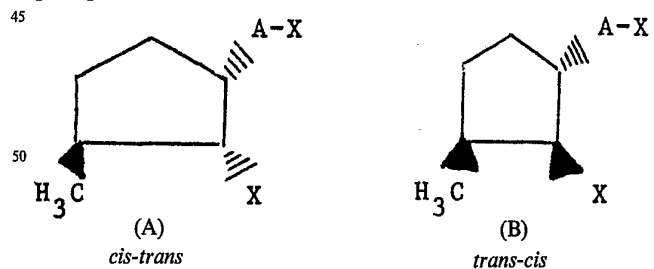
— Exemple 6: Acide α -(2-carboxy-3-méthylcyclopentyl)acrylique (X = Y = COOH; A = >C = CH₂; Z = CH₃), et

— Exemple 7: 2-(2-Hydroxyméthyl-3-méthylcyclopentyl)propan-1-ol [X = Y = CH₂OH; A = >CH(CH₃); Z = CH₃],

qui correspondent tous à la formule suivante:



(dans laquelle A et X sont définis comme ci-dessus) et présentent principalement deux isomères:



l'isomère cis-trans étant, d'une façon générale, plus actif que l'isomère trans-cis.

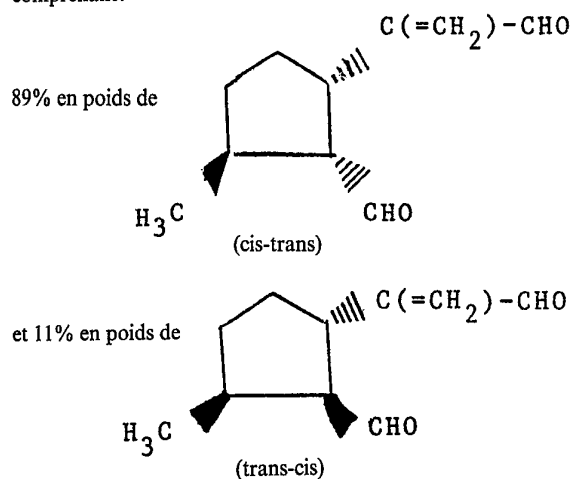
Les composés préférés sont ceux des exemples 1 et 4. Le plus intéressant, du point de vue pharmaceutique, est le composé de l'exemple 4.

Le mode préféré pour préparer les composés acryle (où A est >C = CH₂) consiste à extraire l' α -(2-formyl-3-méthylcyclopentyl)acrylaldéhyde à partir d'une espèce de *Teucrium* tels que les *Teucrium marum*, *Teucrium polium*, *Teucrium montanum*, d'une part, et à transformer CHO en CH₂OH par réduction ou en COOH par oxydation, d'autre part. Les composés dans lesquels A est >CH(CH₃), tels que le produit de l'exemple 7, sont obtenus par hydrogénation catalytique. Les composés dans lesquels A est CH₂ sont préparés en particulier par synthèse, selon une méthode connue en soi.

Préparation I:

Obtention d' α -(2-formyl-3-méthylcyclopentyl)acryaldéhyde (exemple 4)

1210 g de *Teucrium polium* (plante entière) séchés et broyés sont extraits dans une colonne avec successivement 7,35 l d'hexane et 7,25 l de chloroforme. L'extrait chloroformique est évaporé à sec sous vide et le résidu ainsi obtenu (45 g) est entraîné à la vapeur d'eau. Le distillat est saturé avec du chlorure de sodium, puis extrait au chloroforme après séchage sur Na_2SO_4 ; le chloroforme est éliminé par distillation sous pression réduite (0,3 mm Hg) pour donner 7,3 g (rendement 0,6%) d'une huile jaune ($n_D^{25^\circ\text{C}} = 1,4842$) comprenant:

**Préparation II:**

Obtention d' α -(2-formyl-3-méthylcyclopentyl)acryaldéhyde (exemple 4)

25 kg de *Teucrium marum* (plante entière) séchés et broyés sont extraits par lixiviation dans une colonne en verre (hauteur: 2 m; \varnothing : 0,225 m) remplie de solvant au moyen d'une pompe ayant un débit de 10 l/h. Deux solvants sont utilisés successivement: hexane (170 l), puis chloroforme (170 l). L'extrait à l'hexane est écarté. L'extrait chloroformique est évaporé à sec sous vide pour donner un résidu huileux brun (640 g) qui est entraîné à la vapeur. Le distillat est saturé avec NaCl, puis extrait au chloroforme. La phase chloroformique est séchée sur NaSO_4 , le solvant est évaporé et l'huile restante est distillée (sous 1 mm Hg à 60-78°C) pour donner 42 g d'une huile jaune ($n_D^{25^\circ\text{C}} = 1,4842$) qui comprend:

- 87% en poids d'isomère cis-trans
- 13% en poids d'isomère trans-cis

Préparation III:

Obtention de 2-(2-hydroxyméthyl-3-méthylcyclopentyl)-2-propène-1-ol (exemple 5)

Par réduction de l'isomère cis-trans de l'exemple 4 (1,4 g) en solution dans CH_3OH (25 ml) avec NaBH_4 (1,7 g), l'isomère cis-trans de l'exemple 5 (1,19 g) est obtenu sous la forme d'une huile. Selon la même technique, on prépare l'isomère trans-cis de l'exemple 5 à partir de l'isomère trans-cis de l'exemple 4.

Préparation IV:

Obtention de 2-(2-hydroxyméthyl-3-méthylcyclopentyl)propan-1-ol (exemple 7)

Les isomères cis-trans et trans-cis de l'exemple 7 sont obtenus par hydrogénation sur PtO_2 des isomères correspondants du produit de l'exemple 5 selon la technique décrite par Pagnoni *et al.*

Les essais pharmaceutiques qui ont été mis en œuvre avec les produits des exemples 1 et 4 ont été résumés ci-après:

1° Essais avec l'exemple 1**a) Activité bactériostatique:**

L' α -(2-formyl-3-méthylcyclopentyl)acétaldéhyde inhibe les bactéries Gram (+) et Gram (-). Les CMI (concentrations minimales inhibitrices) sont les suivantes:

- 0,75 mg/ml sur *Staphylococcus aureus* Londres,
- 1,2 mg/ml sur *Escherichia coli*, et
- 1,5 mg/ml sur *Proteus*

b) Activité antispasmodique:

Les DE-50 du produit de l'exemple 1 ont été déterminés

- i) *in vitro* sur iléon isolé de cobaye vis-à-vis de l'histamine: DE-50 = 50 γ /ml;
- ii) *in vivo* sur l'animal vivant selon la méthode de Konzett & Roesler: DE-50 = 2,6 mg/kg par administration i.v.

c) Activité antianaphylactique:

Des cobayes mâles sont sensibilisés par deux injections de 0,5 ml d'une solution d'albumine à 2 g/l, à 2 d d'intervalle. Quatre semaines après, le choc anaphylactique mortel est provoqué par injection i.v. de 0,2 ml d'une solution aqueuse d'ovalbumine à 2 g/l. Les produits à tester sont administrés 30 min avant (administration i.p.) ou en même temps (administration i.v.) que l'injection provoquant ledit choc anaphylactique. Les résultats sont donnés dans le tableau I pour le produit de l'exemple 1 et la Prométhazine en tant que produit de référence:

Tableau I

Composé (dose)	Mortalité (%)	Protection (%)
Témoins	80	20
Prométhazine (20 mg/kg i.p.)	0	100
Exemple 1 (10 mg/kg i.p.)	50	50
Exemple 1 (2 mg/kg i.v.)	0	100

2° Essais avec le produit de l'exemple 4

(constitué par un mélange de 87% en poids d'isomère cis-trans et 13% en poids d'isomère trans-cis)

a) Activité bactériostatique:

Le produit de l'exemple 4 inhibe les bactéries Gram (+) et Gram (-). Ses CMI sont les suivantes:

- 1,5 mg/ml sur *Staphylococcus aureus* Londres
- 1 mg/ml sur *Escherichia coli* (souche 548)
- 1,75 mg/ml sur *Proteus vulgaris* (souche 1557)
- 2,5 mg/ml sur *Klebsiella pneumoniae* (souche 433)
- 1 mg/ml sur *Salmonella typhimurium* (souche IP)
- 1,5 mg/ml sur *Staphylococcus aureus* (souche 634)
- 1,25 mg/ml sur *Streptococcus* (souche 1178)
- 1,25 mg/ml sur *Bacillus subtilis*

(les souches 548, 1557, 433, 634 et 1178 étant celles du catalogue de la collection du Centre international de distribution de souches et d'information sur les types microbiens de Lausanne, et la souche IP provenant de l'Institut Pasteur de Paris)

b) Activité bactéricide:

Le produit de l'exemple 4 détruit les bactéries Gram (+) et Gram (-). Ses CMB (concentrations minimales bactéricides), déterminées sur milieu solide (quand moins de 0,01% de germes survivent), sont:

1,75 mg/ml sur *Staphylococcus aureus* Londres
 1,5 mg/ml sur *Escherichia coli* (souche 548)
 2 mg/ml sur *Proteus vulgaris* (souche 1557)
 3 mg/ml sur *Klebsiella pneumoniae* (souche 433)
 1,25 mg/ml sur *Salmonella typhimurium* (souche IP)
 1,75 mg/ml sur *Staphylococcus aureus* (souche 634)
 2 mg/ml sur *Streptococcus* (souche 1178)
 2,5 mg/ml sur *Bacillus subtilis*

c) *Activité bronchospastique:*

Des cobayes mâles ou femelles [20 animaux (pesant 300-500 g) par dose et par produit à tester] sont exposés à un aérosol de l'exemple 4 (50 g/l en solution eau/éthanol) ou de Prométhazine (produit de référence) pendant 10 min.

Les animaux sont ensuite exposés individuellement à un aérosol d'histamine (3 g/l d'histamine dans un milieu aqueux contenant 200 g/l de glycérine).

Le critère choisi est le temps écoulé entre le début de l'exposition à l'histamine et l'apnée, accompagnée de chute de l'animal.

Le lot de témoins ne reçoit que l'aérosol d'histamine. Les résultats ont été donnés dans le tableau II et montrent que le produit de l'exemple 4 possède un effet bronchodilatateur qui s'oppose à l'effet bronchoconstricteur de l'histamine:

Tableau II

Produit (dose)	Apparition de l'apnée (s)	Variation vis-à-vis des témoins (%)
Témoins	108 ± 18	—
Prométhazine 0,1 mg/kg	> 600	—
Exemple 4 (1 mg/kg)	130 ± 23*	+20
Exemple 4 (10 mg/kg)	169 ± 32*	+56

* = statistiquement significatif (p < 0,05).

d) *Activité antianaphylactique:*

In vitro

Des cobayes mâles sont sensibilisés par une injection i.p. de 100 mg/kg d'ovalbumine dans un volume égal d'adjuvant de Freund. Quatre semaines après, les animaux sont sacrifiés; on recueille chaque iléon qui est placé à 33°C dans un bain de Thyrode. Une contraction est provoquée par addition d'une dose de 200 µg d'albumine au liquide de survie. L'amplitude des contractions des témoins est comparée à l'amplitude des contractions après mise en contact du produit de l'exemple 4 pendant 2 min. Les résultats donnés dans le tableau III montrent que le produit de l'exemple 4 réduit l'amplitude des contractions de l'iléon isolé de cobaye, cette réduction étant statistiquement significative.

In vivo

Des cobayes (mâles ou femelles) sont sensibilisés à l'ovalbumine quatre semaines avant le début de l'expérience. Chaque animal est exposé à un aérosol d'ovalbumine (obtenu à partir d'un milieu aqueux contenant 50 g/l d'ovalbumine). Le choc anaphylactique se manifeste par l'apparition d'une dyspnée intense. Les temps d'apparition de la dyspnée sont comparés entre lot témoin et lots préalablement traités avec un aérosol du produit de l'exemple 4 (50 g/l dans une solution eau/éthanol). Les résultats donnés dans le tableau IV montrent que le produit de l'exemple 4 diminue le temps d'apparition des troubles respiratoires provoqués par l'aérosol d'ovalbumine.

Tableau III

Produit (dose)	Nombre d'animaux	Amplitude des contractions	Variation de l'amplitude par rapport aux animaux témoins (%)
Témoins	20	147 ± 32	—
Exemple 4 (5 µg/ml)	20	91 ± 37*	-38
Exemple 4 (10 µg/ml)	20	52 ± 16*	-65

* = statistiquement significatif (p < 0,05).

Tableau IV

Produit (dose)	Nombre d'animaux	Dyspnée	
		Temps d'apparition (s)	Variation du temps d'apparition par rapport aux témoins (%)
Témoins	20	94 ± 39	—
Exemple 4 (1 µg/kg)	20	120 ± 52	+28
Exemple 4 (10 µg/kg)	20	130 ± 54	+38

e) *Activité anti-inflammatoire:*

L'activité anti-inflammatoire de l'exemple 4 a été étudiée chez le rat femelle (de poids 100 g) selon le test de l'œdème à la carragénine. Les résultats sont donnés dans le tableau V où l'Indométacine est utilisée comme produit de référence:

Tableau V

Produit	Nombre d'animaux	Dose en µg (par rat)	Inhibition par rapport aux témoins (%)
Exemple 4	10	10	26
Exemple 4	10	50	25
Exemple 4	10	200	41
Indométacine	10	200	57

f) *Activité antispasmodique:*

L'activité antispasmodique du produit de l'exemple 4 a été étudiée sur le duodénum isolé de rat vis-à-vis de l'acétylcholine et du chlorure de baryum. Les DE-50 du produit de l'exemple 4 sont:

- i) 13 µg/ml vis-à-vis de l'acétylcholine (0,2 µg/ml), et
- ii) 10 µg/ml vis-à-vis de BaCl₂ (0,3 µg/ml).

g) *Toxicité:*

Les DL-50 du poids de l'exemple 4 chez la souris sont les suivantes:

- DL-50 i.p. = 18 ± 3 mg/kg
- DL-50 i.v. = 20 ± 3 mg/kg
- DL-50 p.o. = 282 ± 3 mg/kg
- DL-50 s.c. > 1000 mg/kg
- DL-50 aérosol = 22 ± 3 mg/kg

Selon l'invention, on préconise une composition thérapeutique comprenant, en association avec un excipient physiologiquement

acceptable, une quantité pharmaceutiquement efficace d'un dérivé cyclopentylaldéhyde de formule I.

Une telle composition peut être administrée oralement sous forme de comprimés, dragées, sirop et ampoules buvables, par injection et sous forme d'aérosol.

On administre aux êtres humains et aux animaux à sang chaud le composé de l'exemple 4 ou son isomère cis-trans, de préférence sous la forme d'aérosol (en solution dans le carbitol ou en suspension dans le fréon ou un mélange fréon/alcool).

De façon avantageuse, la composition aérosol renfermera 0,1 à 10% du produit de l'exemple 4 ou de son isomère cis-trans.

Le produit de l'exemple 4 et son isomère cis-trans peuvent également être administrés par voie orale sous la forme de capsules molles (l'ingrédient actif étant en solution huileuse), de gélules (l'ingrédient actif étant associé à un excipient visqueux ou solide), l'excipient préféré pour les gélules étant notamment un mélange de glycérides oléiques polyoxyéthylénés obtenus par alcoololyse d'huile végétale naturelle et qui sont vendus sous le nom de Labrafil.