

Brevet N° **8726**
 du **28 JUIN 1988**
 Titre délivré **08 MARS 1989**

GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG



Monsieur le Ministre
 de l'Économie et des Classes Moyennes
 Service de la Propriété Intellectuelle
 LUXEMBOURG

28.12.88
 aj. 6m.

Demande de Brevet d'Invention

I. Requête

La société dite: SANDOZ S.A., Lichtstrasse 35, CH-4002 Bâle, Suisse, (2)
 représentée par Monsieur Louis EMRINGER, avocat, demeurant à Luxembourg,
 agissant en sa qualité de mandataire (3)

dépose(nt) ce vingt-huit juin 1988 (4)
 à 16 heures, au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes, à Luxembourg:

1. la présente requête pour l'obtention d'un brevet d'invention concernant:
Nouveaux dérivés de la thiourée, leur préparation et leur (5)
utilisation comme médicaments

2. la description en langue française de l'invention en trois exemplaires;
 3. /// planches de dessin, en trois exemplaires;
 4. la quittance des taxes versées au Bureau de l'Enregistrement à Luxembourg, le 28 juin 1988;
 5. la délégation de pouvoir, datée de Bâle le 22 juin 1988;
 6. le document d'ayant cause (autorisation);

~~déclare(nt) en assumant la responsabilité de cette déclaration, que l'(es) inventeur(s) est(sont):~~ (6)

revendique(nt) pour la susdite demande de brevet la priorité d'une (des) demande(s) de (7)
 brevet déposée(s) en (8) Grande-Bretagne

le (9) 30 juin 1987
 sous le N° (10) 8715357
 au nom de (11) SANDOZ Institute for Medical Research, 5, Gower Place, London WC1E
3JS, Grande-Bretagne
 élit(élisent) domicile pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg 141, rue Albert
Unden 2652 Luxembourg (12)

solicite(nt) la délivrance d'un brevet d'invention pour l'objet décrit et représenté dans les annexes susmentionnées,
 avec ajournement de cette délivrance à six mois. (13)

Le déposant / mandataire: Louis Emringer (14)

II. Procès-verbal de Dépôt

La susdite demande de brevet d'invention a été déposée au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes,
 Service de la Propriété Intellectuelle à Luxembourg, en date du: **28 JUIN 1988**

à 16 heures



Pr. le Ministre de l'Économie et des Classes Moyennes,

p. d.
 Le chef du service de la propriété intellectuelle,

A 68007

EXPLICATIONS RELATIVES AU FORMULAIRE DE DÉPÔT

(1) s'il y a lieu "Demande de certificat d'addition au brevet principal. No. du" - (2) inscrire les nom, prénom, profession, adresse du demandeur, lorsque celui-ci est un particulier ou les dénomination sociale, forme juridique, adresse du siège social, lorsque le demandeur est une personne morale - (3) inscrire les nom, prénom, adresse du mandataire agréé, conseil en propriété industrielle, muni d'un pouvoir spécial, s'il y a lieu: "représenté par agissant en qualité de mandataire" - (4) date de dépôt en toutes lettres - (5) titre de l'invention - (6) inscrire les noms, prénoms, adresses des inventeurs ou l'indication "(voir) désignation séparée (suivra)", lorsque la désignation se fait ou se fera dans un document séparé, ou encore l'indication "ne pas mentionner", lorsque l'inventeur signe ou signera un document de non-mention à joindre à une désignation séparée présente ou future - (7) brevet, certificat d'addition, modèle d'utilité, brevet européen (CBE), protection internationale (PCT) - (8) Etat dans lequel le premier dépôt a été effectué ou, le cas échéant, Etats désignés dans la demande européenne ou internationale prioritaire - (9) date du premier dépôt - (10) numéro du premier dépôt complété, le cas échéant, par l'indication de l'office récepteur CBE/PCT - (11) nom du titulaire du premier dépôt - (12) adresse du domicile effectif ou élu au Grand-Duché de Luxembourg - (13) 2, 6-12 ou 18 mois - (14) signature du demandeur ou du mandataire agréé.

Brevet N° **87261**
du **28 JUIN 1988**
Titre délivré

GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG



Monsieur le Ministre
de l'Économie et des Classes Moyennes
Service de la Propriété Intellectuelle
LUXEMBOURG

28.12.88
q. 6m.

Demande de Brevet d'Invention

I. Requête

La société dite: SANDOZ S.A., Lichtstrasse 35, CH-4002 Bâle, Suisse, (2)
représentée par Monsieur Louis EMRINGER, avocat, demeurant à Luxembourg,
agissant en sa qualité de mandataire (3)

dépose(nt) ce vingt-huit juin 1900-quatre-vingt-huit (4)
à 16 heures, au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes, à Luxembourg:

1. la présente requête pour l'obtention d'un brevet d'invention concernant:
Nouveaux dérivés de la thiourée, leur préparation et leur (5)
utilisation comme médicaments

2. la description en langue française de l'invention en trois exemplaires;
3. /// planches de dessin, en trois exemplaires;
4. la quittance des taxes versées au Bureau de l'Enregistrement à Luxembourg, le 28 juin 1988;
5. la délégation de pouvoir, datée de Bâle le 22 juin 1988;
6. le document d'ayant cause (autorisation);

~~déclare(nt) en assumant la responsabilité de cette déclaration, que l'(s) inventeur(s) est(sont):~~ (6)

revendique(nt) pour la susdite demande de brevet la priorité d'une (des) demande(s) de (7)
brevet déposée(s) en (8) Grande-Bretagne
le (9) 30 juin 1987
sous le N° (10) 8715357
au nom de (11) SANDOZ Institute for Medical Research, 5, Gower Place, London WC1E
3JS, Grande-Bretagne
élit(élisent) domicile pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg 141, rue Albert
Unden 2652 Luxembourg (12)

solicite(nt) la délivrance d'un brevet d'invention pour l'objet décrit et représenté dans les annexes susmentionnées,
avec ajournement de cette délivrance à six mois. (13)

Le déposant / mandataire: Louis Emringer (14)

II. Procès-verbal de Dépôt

La susdite demande de brevet d'invention a été déposée au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes,
Service de la Propriété Intellectuelle à Luxembourg, en date du: **28 JUIN 1988**

à 16 heures

Pr. le Ministre de l'Économie et des Classes Moyennes,

p. d.
Le chef du service de la propriété intellectuelle,



A 68007

EXPLICATIONS RELATIVES AU FORMULAIRE DE DÉPÔT

(1) s'il y a lieu "Demande de certificat d'addition au brevet principal, à la demande de brevet principal No. du" - (2) inscrire les nom, prénom, profession, adresse du demandeur, lorsque celui-ci est un particulier ou les dénomination sociale, forme juridique, adresse du siège social, lorsque le demandeur est une personne morale - (3) inscrire les nom, prénom, adresse du mandataire agréé, conseil en propriété industrielle, muni d'un pouvoir spécial, s'il y a lieu: "représenté par agissant en qualité de mandataire" - (4) date de dépôt en toutes lettres - (5) titre de l'invention - (6) inscrire les noms, prénoms, adresses des inventeurs ou l'indication "(voir) désignation séparée (suivre)", lorsque la désignation se fait ou se fera dans un document séparé, ou encore l'indication "ne pas mentionner", lorsque l'inventeur signe ou signera un document de non-mention à joindre à une désignation séparée présente ou future - (7) brevet, certificat d'addition, modèle d'utilité, brevet européen (CBE), protection internationale (PCT) - (8) Etat dans lequel le premier dépôt a été effectué ou, le cas échéant, Etats désignés dans la demande européenne ou internationale prioritaire - (9) date du premier dépôt - (10) numéro du premier dépôt complété, le cas échéant, par l'indication de l'office récepteur CBE/PCT - (11) nom du titulaire du premier dépôt - (12) adresse du domicile effectif ou élu au Grand-Duché de Luxembourg - (13) 2, 6, 12 ou 18 mois - (14) signature du demandeur ou du mandataire agréé.

REVENDICATION DE LA PRIORITÉ

de la demande de brevet

En Grande-Bretagne

Du 30 juin 1987

MÉMOIRE DESCRIPTIF

déposé à l'appui d'une demande de

BREVET D'INVENTION

au

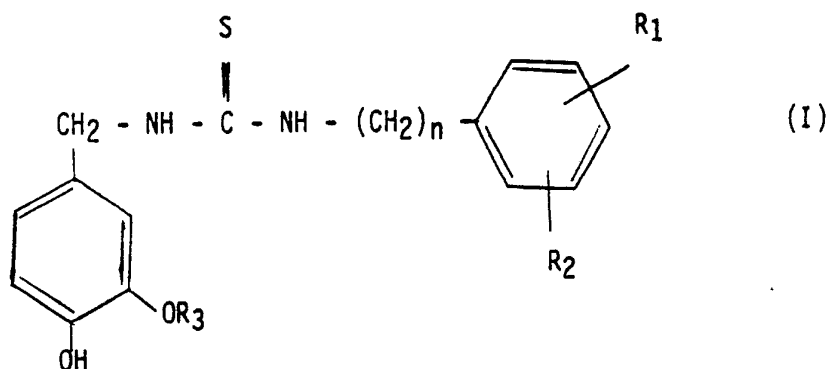
LUXEMBOURG

au nom de: SANDOZ S.A.

pour: Nouveaux dérivés de la thiourée, leur préparation
et leur utilisation comme médicaments

La présente invention a pour objet de nouveaux dérivés de la thiourée, leur préparation et leur utilisation en thérapeutique comme médicaments.

L'invention concerne en particulier les composés de formule I



dans laquelle

- R_1 signifie un halogène ou un groupe alkyle en C_1-C_4 , phényle, benzyle, benzyloxy, nitro, cyano, tri-fluorométhyle, formylamino ou alcoxy en C_1-C_{16} ,
 R_2 signifie l'hydrogène ou a l'une des significations indiquées pour R_1 ,
 R_3 signifie l'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1-C_4 et
 n signifie 1 ou 2,
 leurs esters physiologiquement hydrolysables et physiologiquement acceptables et leurs sels.

Les groupes alkyle représentés par R_1 , R_2 et R_3 ainsi que les restes alkyle des groupes alcoxy représentés par R_1 ou R_2 peuvent être linéaires ou ramifiés. Les restes alkyle des groupes alcoxy sont de préférence linéaires. Par halogène on entend le fluor, le chlore, le brome ou l'iode.

Dans les composés de formule I, les significations suivantes sont préférées, soit individuellement ou en association les unes avec les autres:

- R_1 signifie un halogène ou un groupe alkyle en C_1-C_4 , spécialement un halogène.

R_1 est situé en position 4.

R_2 signifie l'hydrogène, un halogène ou un groupe alkyle en C_1-C_4 , spécialement l'hydrogène.

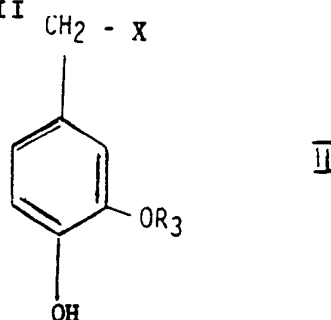
Lorsque R_2 est autre que l'hydrogène, il est situé de préférence en position 2.

R_3 signifie l'hydrogène ou un groupe méthyle.

Par l'expression "esters physiologiquement hydrolysables et physiologiquement acceptables" on entend des esters qui sont hydrolysables sous des conditions physiologiques pour donner des acides qui sont eux-mêmes non-toxiques, c'est-à-dire qu'ils ne présentent pas d'effets secondaires indésirables importants aux doses désirées. De tels esters comprennent les esters d'acides mono- et dicarboxyliques, par exemple les esters des composés de formule I dans lesquels le groupe 4-hydroxy est acétylé.

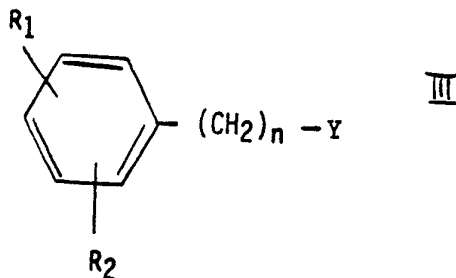
L'invention concerne également un procédé de préparation des composés de formule I, de leurs esters et de leurs sels, procédé selon lequel

- a) pour préparer un composé de formule I, on fait réagir un composé de formule II



dans laquelle R_3 a la signification indiquée plus haut,

avec un composé de formule III



dans laquelle R_1 , R_2 et n ont les significations indiquées plus haut et soit X signifie un groupe amino et Y signifie $-N=C=S$, soit ou X signifie $-N=C=S$ et Y signifie un groupe amino,

- b) pour préparer un ester physiologiquement hydrolysable et physiologiquement acceptable d'un composé de formule I, on estérifie un composé de formule I par réaction avec un agent d'acylation approprié,

et on récupère le composé de formule I résultant sous forme libre ou sous forme de sel.

L'étape a) du procédé peut être effectuée selon les méthodes habituelles, par exemple par réaction d'un composé de formule II, avantageusement sous forme d'un sel d'addition d'acide lorsque X signifie un groupe amino et Y signifie $-N=C=S$, par exemple sous forme de chlorhydrate, avec un composé de formule III dans un solvant ou diluant inerte approprié tel que le diméthylformamide, et sous des conditions basiques, par exemple en présence d'un hydroxyde de métal alcalin. La réaction est effectuée de façon appropriée à une température comprise par exemple entre -20°C et 90°C .

L'étape b) du procédé peut également être effectuée selon les méthodes d'acylation habituelles, par exemple par réaction avec un halogénure d'acide ou un anhydride d'acide appropriés, par exemple en C_1-C_4 .

Les produits de départ de formule II ou III sont connus ou peuvent être préparés de manière analogue à celle décrite pour les composés connus.

Les composés de formule I tels que définis plus haut peuvent se présenter sous forme libre ou sous forme d'un sel. Comme exemples de sels appropriés pharmaceutiquement acceptables des composés de formule I pour une utilisation selon l'invention, on peut citer par exemple les sels de sodium et de potassium.

Les exemples suivants illustrent la présente invention sans aucunement en limiter la portée. Dans ces exemples les températures sont indiquées en degrés Celsius.

EXEMPLE 1

N-(4-hydroxy-3-méthoxybenzyl)-N'-(4-chlorobenzyl)-thio-urée

A une suspension de 2,5 g de chlorhydrate de 4-hydroxy-3-méthoxybenzylamine dans 20 ml de diméthylformamide on ajoute 5,2 ml de NaOH 5N. On refroidit la solution résultante dans un bain de glace et on ajoute goutte à goutte 2,66 g d'isothiocyanate de 4-chlorobenzyle. On agite le mélange réactionnel pendant 3 heures à la température ambiante, on le verse dans 250 ml de H₂O et on l'extrait avec 4 portions successives de 100 ml d'éther diéthylique. On réunit les extraits étherés et on les extrait avec 50 ml d'HCl 1N, 50 ml d'une solution saturée de NaHCO₃, 50 ml de H₂O et 50 ml d'une solution de chlorure de sodium. On sèche la phase organique sur MgSO₄, on la filtre et on l'évapore. On purifie le produit à l'état brut par chromatographie rapide sur gel de silice avec comme éluant un mélange dichlorométhane/méthanol (50:1) et on le recristallise dans du méthanol chaud, ce qui donne le composé du titre: F = 135-138°.

EXEMPLE 2

N-(4-hydroxy-3-méthoxybenzyl)-N'-(4-chlorophénéthyl) thiourée

On obtient le composé du titre en procédant de manière analogue à celle décrite à l'exemple 1 à partir de l'isothiocyanate de 4-chlorophénéthyle: F = 143-144°.

On obtient les composés suivants de formule I en procédant de manière analogue à celle décrite aux exemples 1 ou 2.

Exemples	R ₁	R ₂	R ₃	n	F °C
3	4-F	H	CH ₃	2	147-150
4	4-benzyloxy	H	CH ₃	2	97-101
5	4-NO ₂	H	CH ₃	2	161-165
6	4-Cl	2-Cl	CH ₃	2	136-138
7	4-OCH ₃	2-OCH ₃	CH ₃	2	124-128
8	4-F	H	CH ₃	1	145-147
9	4-octyloxy	H	CH ₃	1	110-112

Les composés de formule I, leurs esters et leurs sels pharmaceutiquement acceptables, désignés ci-après "les composés de l'invention", présentent d'intéressantes propriétés pharmacologiques et peuvent donc être utilisés en thérapeutique comme médicaments. Ils exercent en particulier une activité analgésique et anti-inflammatoire comme il ressort des essais suivants:

1. RETRAIT DE LA QUEUE CHEZ LA SOURIS

Cet essai est basé sur le protocole de D'Amour et coll., J. Pharmacol. Exp. Ther. 72, 74-79 (1941). On fait jeûner les animaux (femelles de 20-25 g) pendant 18-24 heures et on les répartit en groupes témoins et groupes d'essai, les premiers recevant une seule injection du véhicule. On place chaque animal dans un cylindre de perspex, la queue dépassant dans une rainure. On expose la queue de chaque animal à une chaleur radiante nocive (55°) et on détermine la période latente jusqu'au retrait de la queue. On administre la substance à essayer par voie sous-cutanée 30 minutes avant l'essai. On utilise des groupes de 15 animaux. Les périodes latentes déterminées avec les animaux témoins et les animaux d'essai sont comparées statistiquement selon la méthode de Litchfield-Wilcoxon, et on prend comme dose efficace (DE) la dose significative statistiquement la plus faible

($p < 0,05$). Les composés de l'invention sont actifs dans cet essai à des doses comprises entre environ 0,5 et 120 mg/kg après administration par voie sous-cutanée.

2. ESSAI D'INFLAMMATION PROVOQUÉ PAR LA LEVURE CHEZ LA SOURIS

On injecte 50 μ l d'une suspension de levure fraîche à 20% dans la région plantaire d'une des pattes postérieures et on injecte le véhicule dans l'autre. On évalue le degré d'inflammation par l'augmentation relative du poids de la patte (injection de levure/solution de chlorure de sodium) 2 heures après l'injection. On administre la substance à essayer par voie sous-cutanée à diverses doses au moment du traitement (levure/solution de chlorure de sodium). On utilise 10-20 animaux pour chaque dose et on compare statistiquement les valeurs témoins et les valeurs d'essai en procédant comme décrit plus haut, la dose efficace (DE) étant la dose la plus faible nécessaire pour produire une réduction statistiquement significative de l'inflammation (telle que mesurée par le poids de la patte). Les composés de l'invention sont actifs dans cet essai à des doses comprises entre environ 0,5 et 50 mg/kg après administration par voie sous-cutanée.

Les composés de l'invention sont donc utiles comme médicaments, par exemple comme analgésiques pour le traitement des douleurs d'origine ou d'éthiologie diverses, par exemple pour les douleurs odontalgiques et les céphalées, en particulier les céphalées vasculaires telles que la migraine, l'algie vasculaire de la face et les syndrômes vasculaires mixtes, ainsi que les céphalées non vasculaires et les céphalées de tension, et comme agents anti-inflammatoires pour le traitement de maladies ou de conditions inflammatoires, par exemple pour le traitement de l'arthrite et des

rhumatismes, de la maladie de Raynaud, des troubles inflammatoires des intestins, des névralgies du trijumeau ou herpétiques, des troubles inflammatoires des yeux, du psoriasis ainsi que d'autres conditions inflammatoires chroniques.

Grâce à leur profil analgésique/anti-inflammatoire, les composés de l'invention sont utiles en particulier pour le traitement des douleurs d'origine inflammatoire, le traitement de l'hyperalgie et, en particulier, de douleurs chroniques graves, par exemple pour le traitement des douleurs de desafferentation afin d'éviter des interventions chirurgicales.

Pour les indications ci-dessus la dose dépendra naturellement du mode d'administration, des conditions particulières à traiter et de l'effet désiré. Une dose quotidienne appropriée est comprise entre environ 10 à environ 1 000 ou 2 000 mg par voie orale, par exemple d'environ 75 à 750 ou 1 500 mg par voie orale pour une utilisation comme analgésique, et d'environ 10 à environ 2 000 mg par voie orale, par exemple d'environ 75 à 1 500 mg par voie orale pour une utilisation comme anti-inflammatoire, administrée avantageusement en doses fractionnées 2 à 4 fois par jour, ou sous une forme à libération prolongée. Les doses unitaires appropriées pour une administration par voie orale comprennent par exemple d'environ 2,5 à environ 500 ou 1 000 mg, par exemple d'environ 20 à environ 375 ou 750 mg (pour une utilisation comme analgésique) et d'environ 2,5 à environ 1 000 mg, par exemple d'environ 20 à environ 750 mg (pour une utilisation comme anti-inflammatoire) de substance active (c'est-à-dire de composé, d'ester ou de sel pharmaceutiquement acceptable) en association avec un véhicule ou diluant approprié solide ou liquide et pharmaceutiquement acceptable.

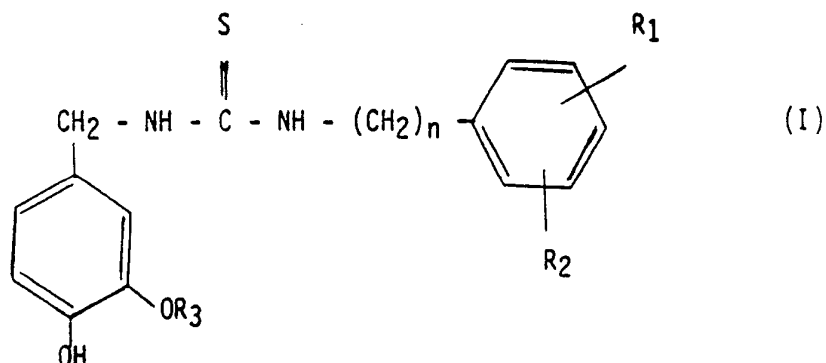
Le composé de l'exemple 2 est le composé préféré pour une utilisation comme analgésique et agent anti-inflammatoire.

Conformément à ce qui précède, l'invention concerne un composé de formule I ou un ester physiologiquement hydrolysable et physiologiquement acceptable de ce composé ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé, pour l'utilisation comme médicament, par exemple comme analgésique et/ou agent anti-inflammatoire.

En tant que médicaments, les composés de l'invention sont administrés avantageusement sous forme d'une composition pharmaceutique comprenant un composé de formule I ou un ester physiologiquement hydrolysable et physiologiquement acceptable de ce composé ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé, en association avec un diluant ou véhicule pharmaceutiquement acceptable. De telles compositions pharmaceutiques, qui font également parties de l'invention, peuvent être préparées selon les méthodes habituelles et se présenter par exemple sous forme de comprimés ou de gélules.

REVENDICATIONS

1. Les composés de formule I



dans laquelle

- R_1 signifie un halogène ou un groupe alkyle en C_1-C_4 , phényle, benzyle, benzyloxy, nitro, cyano, tri-fluorométhyle, formylamino ou alcoxy en C_1-C_{16} ,
 R_2 signifie l'hydrogène ou a l'une des significations indiquées pour R_1 ,
 R_3 signifie l'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1-C_4 et
 n signifie 1 ou 2,

leurs esters physiologiquement hydrolysables et physiologiquement acceptables et leurs sels.

2. Un composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que R_1 est situé en position 4.

3. Un composé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que R_2 signifie l'hydrogène, un halogène ou un groupe alkyle en C_1-C_4 .

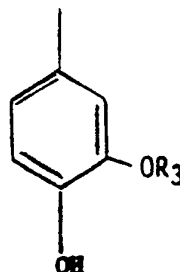
4. La N-(4-hydroxy-3-méthoxybenzyl)-N'-(4-chlorophénéthyl)thiourée, sous forme libre ou sous forme d'un sel pharmaceutiquement acceptable.

5. Un composé choisi parmi

la N-(4-hydroxy-3-méthoxy-benzyl)-N'-(4-chlorobenzyl)-thiourée
 la N-(4-hydroxy-3-méthoxy-benzyl)-N'-(4-fluorophénéthyl)thiourée
 la N-(4-hydroxy-3-méthoxy-benzyl)-N'-(4-benzyloxyphénéthyl)thiourée
 la N-(4-hydroxy-3-méthoxy-benzyl)-N'-(4-nitrophénéthyl)thiourée
 la N-(4-hydroxy-3-méthoxy-benzyl)-N'-(2,4-dichlorophénéthyl)thiourée
 la N-(4-hydroxy-3-méthoxy-benzyl)-N'-(2,4-diméthoxyphénéthyl)thiourée
 la N-(4-hydroxy-3-méthoxy-benzyl)-N'-(4-fluorobenzyl)thiourée et
 la N-(4-hydroxy-3-méthoxy-benzyl)-N'-(4-octyloxybenzyl)thiourée
 sous forme libre ou sous forme d'un sel pharmaceuti-
 quement acceptable.

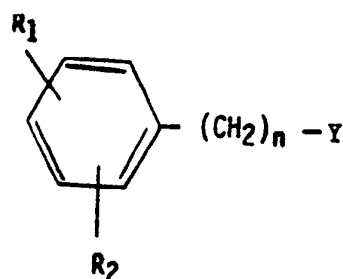
6. Un procédé de préparation des composés de formule I spécifiés à la revendication 1, de leurs esters physiologiquement hydrolysables et physiologiquement acceptables et de leurs sels, caractérisé en ce que

- a) pour préparer un composé de formule I, on fait réagir un composé de formule II $\text{CH}_2 - \text{X}$



dans laquelle R_3 est tel que spécifié à la revendication 1,

avec un composé de formule III



dans laquelle R_1 , R_2 et n sont tels que spécifiés à la revendication 1 et soit X signifie un groupe amino et Y signifie $-\text{N}=\text{C}=\text{S}$, soit X signifie

-N=C=S et Y signifie un groupe amino,

- b) pour préparer un ester physiologiquement hydrolysable et physiologiquement acceptable d'un composé de formule I, on estérifie un composé de formule I par réaction avec un agent d'acylation approprié,

et on récupère le composé de formule I résultant sous forme libre ou sous forme de sel.

7. Un composé tel que spécifié à l'une quelconque de revendications 1 à 5 ou un ester physiologiquement hydrolysable et physiologiquement acceptable de ce composé ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé, pour l'utilisation comme médicament.

8. Un composé selon la revendication 7, pour l'utilisation comme analgésique ou comme agent anti-inflammatoire.

9. Une composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend, comme substance active, un composé tel que spécifié à l'une quelconque des revendications 1 à 5 ou un ester physiologiquement hydrolysable et physiologiquement acceptable de ce composé ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé, en association avec un diluant ou véhicule pharmaceutiquement acceptable.