



CONFÉDÉRATION SUISSE

OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

 (51) Int. Cl.³: C 07 C 57/50
 A 61 K 31/19

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)

635 307

(21) Numéro de la demande: 10213/78

(22) Date de dépôt: 02.10.1978

(30) Priorité(s): 03.10.1977 FR 77 29728

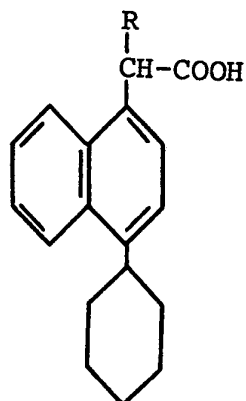
(24) Brevet délivré le: 31.03.1983

(45) Fascicule du brevet
publié le: 31.03.1983(73) Titulaire(s):
Riom Laboratoires-C.E.R.M.,
Riom/Puy-de-Dôme (FR)(72) Inventeur(s):
Jean-Jacques Godfroid, Paris (FR)
Efroïm Steiner, Paris (FR)(74) Mandataire:
Micheli & Cie, ingénieurs-conseils, Genève

(54) Dérivés de l'acide cyclohexyl-4 naphthalène acétique-1, procédé pour leur préparation et compositions pharmaceutiques contenant ces dérivés.

(57) On décrit des composés qui répondent à la formule générale (II), dans laquelle R est un groupe alkyle inférieur, ainsi que les sels et dérivés pharmaceutiquement acceptables des composés ci-dessus.

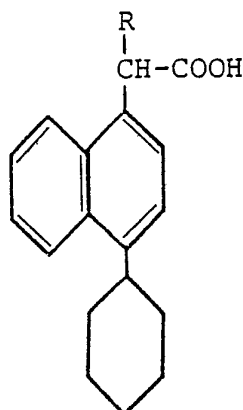
Ces dérivés sont utiles à titre de médicament, notamment pour le traitement des syndromes inflammatoires.



(II)

REVENDECATIONS

1. Dérivés thérapeutiquement actifs de l'acide naphthalène-acétique répondant à la formule générale (II),



dans laquelle R est un groupe alkyle inférieur et leurs sels et dérivés pharmaceutiquement acceptables.

2. Dérivé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est l'acide (cyclohexyl-4 naphthyl-1)-2 propionique.

3. Procédé pour la préparation des composés de formule (II) selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il consiste à bloquer la fonction acide de l'acide cyclohexyl-4 naphthalène-acétique-1, à traiter le composé résultant avec de l'iodure d'alkyle de formule RI où R est tel que défini dans la revendication 1, et ensuite à libérer la fonction acide par saponification du composé ainsi obtenu, puis acidification.

4. Procédé pour la préparation des composés de formule (II) selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on prépare d'abord l'acide cyclohexyl-4 naphthalène-acétique-1 par chlorométhylation du cyclohexyl-1 naphthalène sur le carbone du cycle naphthalène en para du radical cyclohexyle, traitement du composé chloré obtenu par un cyanure alcalin et transformation du nitrile obtenu en l'acide correspondant, puis qu'on effectue sur l'acide cyclohexyl-4 naphthalène-acétique obtenu les étapes définies à la revendication 3.

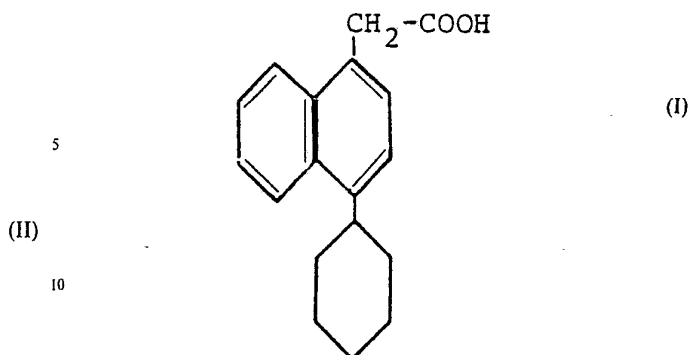
5. Composition pharmaceutique anti-inflammatoire, convenant en particulier à l'administration orale et comprenant une quantité thérapeutiquement efficace d'un composé de formule (II) selon la revendication 1.

6. Composition pharmaceutique anti-inflammatoire selon la revendication 5, caractérisée en ce qu'elle contient une quantité thérapeutiquement efficace de l'acide (cyclohexyl-4 naphthyl-1)-2-propionique.

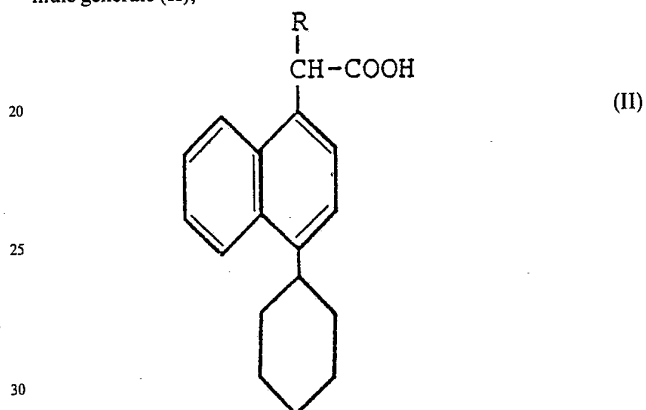
La présente invention concerne des nouveaux dérivés de l'acide naphthalène-acétique; elle concerne également un procédé pour la préparation de ces dérivés et des compositions pharmaceutiques anti-inflammatoires contenant ces dérivés.

On connaît déjà des dérivés de l'acide naphthalène-acétique. A cet effet, on peut se référer à l'article de W.E. Bachmann et L.H. Klemme [«J. Am. Chem. Soc.», 72, 4911-15 (1950)], lequel décrit notamment le 4-cyclopentyl-1-naphthalène-acétamide. D'autres dérivés de l'acide naphthalène-acétique, à savoir les acides 4-aryl et 5-aryl-1 naphthalène-acétiques sont décrits dans le «Journal of Medicinal Chemistry», 1973, vol. 16, N° 5; ces dérivés arylés sont des agents anti-inflammatoires.

Le brevet FR N° 77.22244 décrit et couvre l'acide cyclohexyl-4-naphthalène-acétique-1 qui répond à la formule:



On a maintenant trouvé des nouveaux dérivés de l'acide naphthalène-acétique de formule (I); ces dérivés répondent à la formule générale (II),

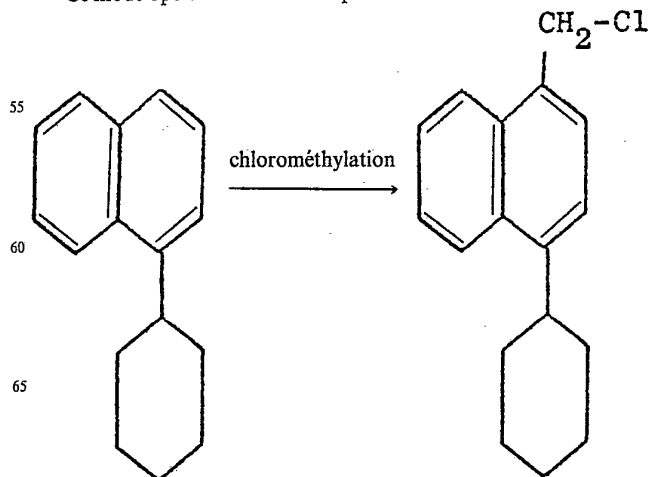


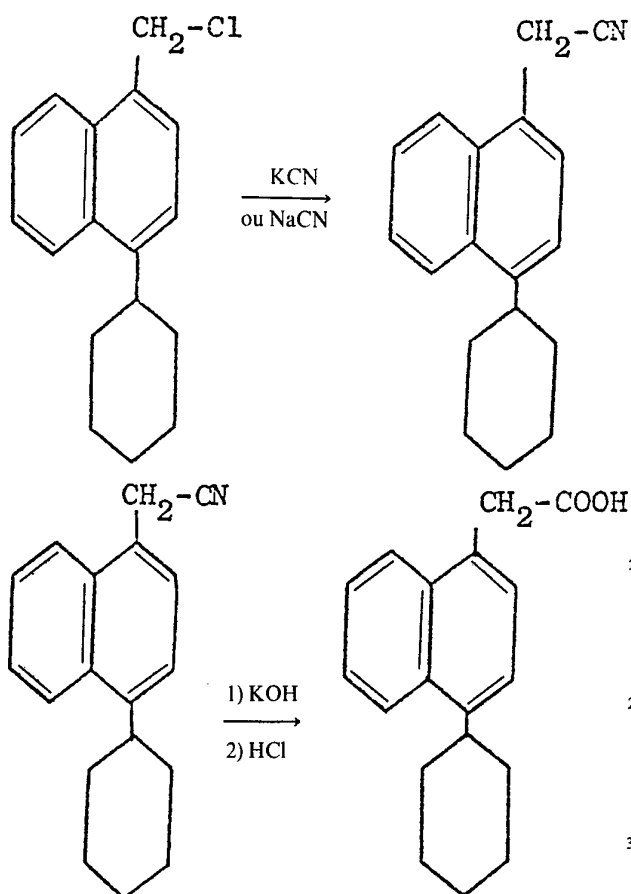
dans laquelle R est un groupe alkyle inférieur. La présente invention englobe également les sels et dérivés pharmaceutiquement acceptables des acides répondant à la formule (II).

La présente invention concerne aussi un procédé pour la préparation des composés de formule (II) à partir de l'acide cyclohexyl-4 naphthalène-acétique-1. Ce procédé consiste à bloquer la fonction acide de l'acide cyclohexyl-4 naphthalène-acétique-1 au moyen d'un agent approprié, par exemple à l'aide de chlorure d'acétyle, à traiter ensuite le composé résultant avec de l'iodure d'alkyle de formule RI et à libérer la fonction acide par saponification du composé ainsi obtenu, puis acidification.

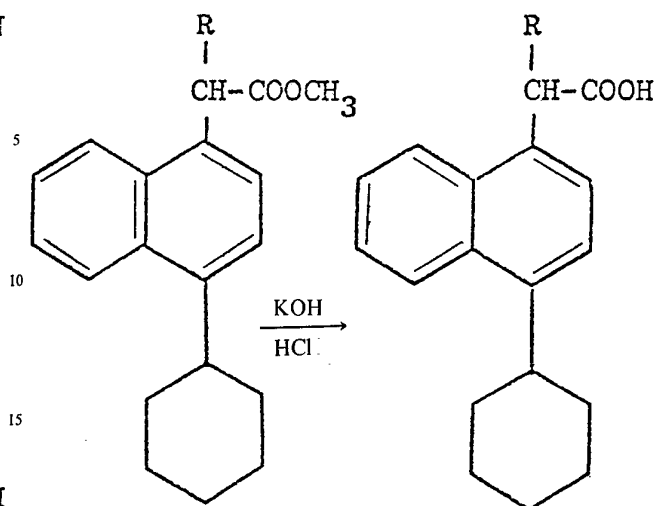
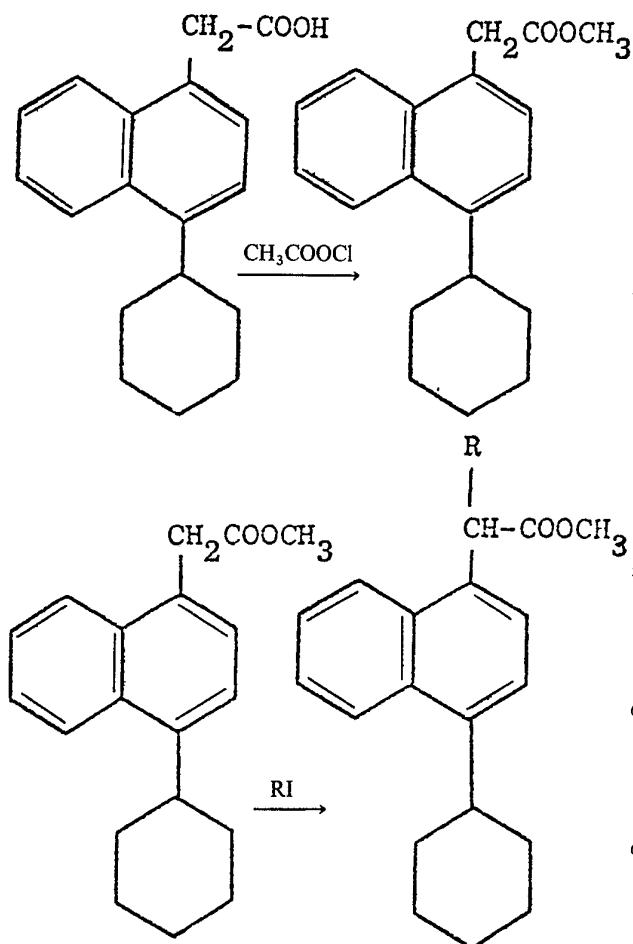
L'acide cyclohexyl-4 naphthalène-acétique-1 utilisé comme matière de départ dans le procédé selon l'invention peut être obtenu selon le mode opératoire décrit dans le brevet FR N° 77.22244 qui consiste à effectuer une chlorométhylation du cyclohexyl-1 naphthalène sur le carbone du cycle naphthalène situé en para du radical cyclohexyle, à traiter le composé chloré obtenu par un cyanate alcalin, tel que KCN ou NaCN, puis à transformer le nitrile obtenu en l'acide correspondant par les méthodes habituelles.

Ce mode opératoire est illustré par le schéma réactionnel suivant:





Le procédé pour l'obtention des composés de l'invention est illustré par le schéma réactionnel suivant:



On a indiqué ci-après en détail les conditions de mise en œuvre du procédé de l'invention, à l'aide de l'exemple illustratif suivant:

Exemple

A - Préparation de l'acide cyclohexyl-4 naphthalène-acétique-1 (matière de départ)

1. Préparation du chlorométhyl-1 cyclohexyl-4-naphtalène.

Un mélange de 8 g (0,038 mol) de cyclohexyl-1-naphtalène, 8 g (0,25 mol) de paraformaldéhyde, 12 ml de HCl concentré et 5 ml de H_3PO_4 est chauffé à 85°C pendant 2 h avant d'ajouter 3 ml supplémentaires de HCl concentré et de poursuivre le chauffage pendant encore 8 h.

Le produit formé est extrait au chloroforme, lavé à l'eau, puis avec une solution de carbonate de potassium et encore à l'eau. On évapore le solvant, reprend par de l'éther de pétrole, filtre, évapore à sec le filtrat obtenu pour effectuer en dernier lieu une recristallisation dans l'hexane. On obtient ainsi 6 g de produit ayant pour point de fusion $F = 84^\circ\text{C}$.

Analyse pour $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{Cl}$:

Calculé:	C 78,92	H 7,35	Cl 13,73%
Trouvé:	C 79,00	H 7,54	Cl 13,61%

2. Préparation du cyclohexyl-4 naphthalène-acétonitrile-1

Une solution de 10 g (0,04 mol) du produit obtenu ci-dessus dans 50 ml d'acétone et 50 ml d'éthanol est traitée par 2 g de NaCN solubilisé dans 15 ml d'eau en chauffant à reflux pendant 5 h. On refroidit, évapore les solvants, reprend par le chloroforme, lave à l'eau, sèche et recristallise dans l'hexane. On obtient 7,5 g de produit ayant pour point de fusion $F = 93^\circ\text{C}$.

Analyse pour $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}$:

Calculé:	C 86,75	H 7,63	N 5,62%
Trouvé:	C 86,83	H 7,56	N 5,58%

3. Obtention de l'acide cyclohexyl-4 naphthalène-acétique-1

Une solution de 6 g (0,025 mol) du composé du stade précédent dans 50 ml d'éthanol est traitée par 6 g de potasse dans 12 ml d'eau, à reflux pendant 10 h.

Après refroidissement et évaporation du solvant, on reprend par l'eau et on lave à l'éther. La phase aqueuse est ensuite acidifiée par HCl 6N. Après refroidissement et filtration, on recristallise dans l'acide acétique. On obtient alors 4,7 g d'acide cyclohexyl-4-naphtalène-acétique-1 ayant pour point de fusion $F = 161-163^\circ\text{C}$.

Analyse pour $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_2$:

Calculé:	C 80,60	H 7,46%
Trouvé:	C 80,09	H 7,22%

B - Préparation de l'acide (cyclohexyl-4-naphtyl-1)-2-propionique (composé de formule II R = CH₃)

1. Préparation du cyclohexyl-4-naphtyl-1 acétate de méthyle

A une solution de 8 g d'acide cyclohexyl-4-naphtyl-1 acétique (0,03 mol), obtenue selon le mode opératoire décrit sous A dans 80 ml de méthanol absolu, sont ajoutés lentement 5 ml de chlorure d'acétyle fraîchement distillé. La solution est laissée au repos toute la nuit. Evaporée à sec et reprise par le dichlorométhane, la solution est passée à travers une colonne de silice (Kieselgel 60, 0,210-0,062 mm), éluant dichlorométhane. On récupère, après évaporation du solvant, 7,6 g de cyclohexyl-4 naphtyl-1 acétate de méthyle. Ebullition 240°C/17 mmHg. Fusion 58°C; rendement = 90%.

Analyse pour C₁₉H₂₂O₂:

Calculé: C 80,85 H 7,80%

Trouvé: C 80,87 H 7,89%

2. Préparation du (cyclohexyl-4 naphtyl-1)-2-propionate de méthyle

Sous un courant d'azote, une solution de 30 ml de diisopropylamine et 20 ml de tétrahydrofurane (THF) est refroidie à -30°C. On ajoute alors 34 ml d'une solution (1,2 mol) de propyllithium (40 mmol) dans le THF. Après agitation pendant 30 min, on additionne 5,65 g (0,02 mol) de cyclohexyl-4-naphtyl-1 acétate de méthyle, puis, après 2 h, 2 ml d'iodure de méthyle dans 6 ml d'hexaméthylphosphorotriamide. L'agitation et le froid sont maintenus pendant 4 h; on hydrolyse la solution avec 50 ml de HCl 10%. On extrait à l'éther, on lave au thiosulfate de sodium et on évapore le solvant. Le résidu est passé sur une colonne de silice avec comme éluant un mélange de chloroforme (33%) et de tétrachlorure de carbone (66%). Le seul produit qui passe est évaporé à sec. On récupère 5,5 g de (cyclohexyl-4 naphtyl-1)-2 propionate de méthyle. Ebullition 250°C. Rendement 93%.

Analyse pour C₂₀H₂₄O₂:

Calculé: C 81,08 H 8,11%

Trouvé: C 80,97 H 8,17%

3. Obtention de l'acide (cyclohexyl-4 naphtyl-1)-2-propionique (composé du titre)

4,44 g (0,015 mol) de (cyclohexyl-4-naphtyl-1)-2-propionate de méthyle sont solubilisés dans 50 ml d'alcool éthylique et 50 ml d'eau à chaud. On ajoute alors 2,8 g de KOH dans 50 ml d'eau et le mélange est chauffé au reflux 10 h. Le traitement usuel suivi d'une acidification par HCl dilué et d'une recristallisation dans un mélange d'alcool éthylique/eau donne 3,5 g d'acide (cyclohexyl-4-naphtyl-1)-2-propionique. Fusion 150°C. Rendement 83%.

Analyse pour C₁₉H₂₂O₂:

Calculé: C 80,85 H 7,86%

Trouvé: C 80,97 H 7,92%

La possibilité d'utiliser les composés de l'invention dans le traitement des syndromes inflammatoires a été mise en évidence par divers tests pharmacologiques et plus particulièrement par le test ci-après, effectué comparativement à la phénylbutazone utilisée classiquement comme composé de référence. On a également comparé l'activité des composés à celle de l'acide cyclohexyl-4 naphthalène-acétique-1.

Ce test consiste à mesurer une éventuelle inhibition exercée par la substance à étudier sur la prolifération tissulaire inflammatoire in-

duite par l'implantation axillaire de pastilles de coton imprégnées de carraghénine [méthode de Bush et Alexander, «Acta endocrinologica», 35 (11), 268-275 (1960)].

Après mise en place des pastilles, les animaux (rats Wister mâles d'un poids de 180 ± 20 g) sont répartis selon les lois du hasard en lots de 10 animaux.

Les animaux reçoivent ensuite quotidiennement par voie orale pendant une semaine le produit à étudier (ou l'excipient seul pour le lot témoin). Au terme de cette période, les animaux sont sacrifiés, les granulomes formés sont disséqués, séchés à l'étuve à 56°C pendant 48 h, puis pesés.

Par comparaison avec le groupe témoin, on peut déterminer le pourcentage d'inhibition à une dose déterminée de produit étudié; par une série de mesures à des doses différentes, on calcule l'ED20, c'est-à-dire la dose quotidienne exprimée en milligrammes par kilo, qui permet de réduire de 20% la prolifération tissulaire inflammatoire.

En déterminant, d'autre part, la DL50 par voie orale chez le rat pour les composés de l'invention et pour la phénylbutazone, on peut établir un tableau permettant de calculer l'index thérapeutique:

$$I_{th} = \frac{DL50}{ED20}$$

Tableau

	ED20 (mg/kg)	DL50	I _{th}
Composé selon la demande de brevet FR N° 77.22244 (formule I)	60	715 ¹	11,9
Composé selon l'invention (formule II, R = CH ₃)	20	400 ¹	20
Phénylbutazone	160	650 ²	4,1

¹ Recherchée et calculée par la méthode de Berhens et Karber [«Arch. Exp. Path. Pharm.», 177, 379 (1935)].

² Selon Kimura G.T. et coll. [«Arch. Int. Pharmacodyn», 202, 119 (1973)].

Pour ce qui concerne les effets secondaires, on a pu observer que les composés de l'invention avaient une action ulcérogène de beaucoup inférieure à celle de la phénylbutazone.

Grâce à ces propriétés, on peut utiliser les composés de l'invention pour le traitement des maladies inflammatoires, en l'administrant sous les formes pharmaceutiques habituelles, par exemple celles convenant à l'administration orale, à des doses journalières pouvant être comprises entre 250 mg et 2 g.

Dans les compositions pharmaceutiques, les nouveaux composés de l'invention peuvent être associés à un véhicule usuel, pour être présentés par exemple sous forme de comprimés, sirop, gélules et autres formes connues de présentation.

En général, les composés de l'invention sont mis en œuvre en tant que tels sous forme acide. On peut cependant utiliser aussi leurs sels pharmaceutiquement acceptables, en particulier leurs sels alcalins et alcalino-terreux.