



CONFÉDÉRATION SUISSE
OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

Int. Cl.³: C 07 C 57/30
A 61 K 31/22

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

646 132

⑲ Numéro de la demande: 965/81

⑲ Titulaire(s):
Laboratorios Vinas, S.A., Barcelona (ES)

⑳ Date de dépôt: 13.02.1981

㉑ Priorité(s): 14.02.1980 ES 488.563

㉑ Inventeur(s):
Buxadé Vinas, Antonio, Barcelona (ES)

㉒ Brevet délivré le: 15.11.1984

㉓ Fascicule du brevet
publié le: 15.11.1984

㉓ Mandataire:
Pierre Ardin & Cie, Genève

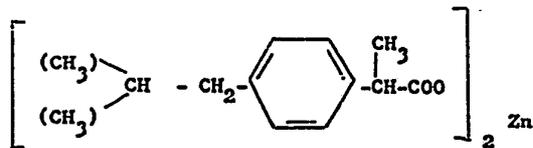
㉔ **Procédé de préparation d'un dérivé de l'acide 2-(4-isobutylphényl)-propionique.**

㉕ On fait réagir un sel de zinc avec de l'acide 2-(4-isobutylphényl) propionique.

Le 2-(4-isobutylphényl) propionate de zinc ainsi obtenu constitue l'ingrédient actif essentiel de médicaments notamment pour le traitement d'ulcères peptiques et de l'arthrite rhumatoïde.

REVENDECATIONS

1. Procédé de préparation d'un dérivé nouveau de l'acide 2-(4-isobutylphényl)propionique, le 2-(4-isobutylphényl)propionate de zinc, de formule:

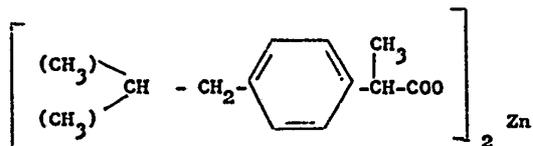


caractérisé en ce qu'il consiste à faire réagir un sel de zinc avec l'acide 2-(4-isobutylphényl)propionique dans des proportions stœchiométriques en conduisant la réaction dans un milieu solvant polaire et à une température comprise entre 50 et 100°C.

2. 2-(4-Isobutylphényl)propionate de zinc, préparé par le procédé selon la revendication 1.

3. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle contient comme ingrédient actif une proportion efficace du sel de zinc selon la revendication 2.

La présente invention concerne l'obtention d'un dérivé nouveau de l'acide 2-(4-isobutylphényl)propionique, à savoir le sel de zinc de cet acide, ayant pour formule:



L'acide 2-(4-isobutylphényl)propionique est bien connu pour ses propriétés anti-inflammatoires et antirhumatismales, antalgiques et antipyrétiques.

Le 2-(4-isobutylphényl)propionate de zinc, dont la préparation est l'objet de la présente invention, présente une série d'avantages sur d'autres sels connus de métaux alcalins, de calcium, de magnésium, d'aluminium, de cuivre, etc., ainsi que sur l'acide correspondant et d'autres dérivés de celui-ci, avantages dus fondamentalement à ce qu'il comporte dans sa structure un métal d'une activité pharmacologique reconnue.

Des travaux récents ont mis en lumière l'utilité du zinc dans le traitement des ulcères peptiques, de l'arthrite rhumatoïde, dans la cicatrisation, l'hypogonadisme, l'acrodématite entéropathique, la perte du goût, l'hypoosmie, l'acné, etc.

Pour toutes ces raisons et parce qu'il est un bioélément nécessaire, le zinc est un cation biologique approprié pour l'administration à l'homme.

Ce produit nouveau constitue une nouveauté comme principe actif d'application thérapeutique, étant donné qu'on obtient avec lui une action anti-inflammatoire et antirhumatisme supérieure à celle des autres dérivés à cause de l'incorporation du zinc comme cation, lequel présente une activité antirhumatisme accompagnée d'une protection reconnue contre les ulcères. C'est là une nouveauté d'un grand intérêt, étant donné que la majorité des produits antirhumatisme souffrent de l'inconvénient d'une activité ulcérogène marquée, au point d'être, pour la plupart, contre-indiqués chez les malades atteints d'ulcères.

Dans le sel objet de la présente invention, on retrouve donc, combinés dans une même structure, un pouvoir antirhumatisme et un pouvoir antiulcéreux.

2

Caractéristiques pharmacologiques du nouveau dérivé

La DL₅₀ expérimentale est très faible, ce qui reflète la tolérance prévisible du produit.

Les valeurs suivantes ont été obtenues par la méthode Litchfield et Wilcoxon simplifiée:

1. Chez des souris COPS-CO1
 - voie orale: 2120 mg/kg
 - voie sous-cutanée: 4250 mg/kg
 - voie intramusculaire: 2750 mg/kg
 - voie intrapéritonéale: 325 mg/kg

2. Chez les rats Sprague-Dawley
 - voie orale: 2675 mg/kg
 - voie sous-cutanée: 3200 mg/kg
 - voie intramusculaire: 2600 mg/kg
 - voie intrapéritonéale: 360 mg/kg.

On détermine l'activité anti-inflammatoire du nouveau produit en appliquant les techniques de l'œdème de la carraghénine suivant Winter, de l'œdème de levure de bière, du traumatisme expérimental suivant Riesterer et Jaques. Dans tous les cas, on obtient des différences significatives entre les sujets traités et ceux de référence.

On détermine l'action ulcérogène du dérivé nouveau par rapport à l'acide 2-(4-isobutylphényl)propionique en appliquant la technique de Robert et Nozaris et celle de Lwoff.

A cet effet, on administre les deux substances par diverses voies à des doses différentes et, après avoir sacrifié les sujets, on détermine le nombre d'ulcères provoqués. Les calculs statistiques sont effectués suivant la méthode de Student.

Résultats: par voie sous-cutanée, à une dose de 72 mg/kg d'acide et la dose équivalente en sel, il y a des différences significatives en faveur du sel, ce qui montre que l'acide est davantage cancérogène ($p < 0,05$).

Rat Sprague Dawley (voie sous-cutanée et degré d'ulcération)

N° de rat	Traité à l'acide	Traité au nouveau sel
1	10	3
2	10	3
3	6	6
4	6	3
5	10	3
6	6	1
7	6	6
8	0	1
9	3	3
10	1	3
	58	32 p < 0,05

Activité antihistaminique (H₂) du nouveau dérivé comparée à celle de l'acide 2-(4-isobutylphényl)propionique:

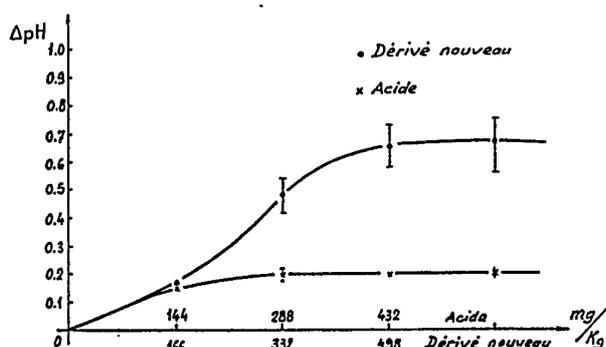
On détermine que l'effet antihistaminique (H₂) est très supérieur avec le nouveau dérivé en appliquant la méthode décrite par Parsons (M.N. Ghosh, H.O. Schild, «Continuous recording of acid gastric secretion in the rat», in «Br. J. Pharmac. Chemother.», 13: 54, 1958; M.E. Parsons: «The evidence that inhibition of histamine stimulated gastric secretion is a result of the blockade of histamine H₂-receptor», in «International Symposium on Histamine H₂-receptor Antagonist», 207, 1973; K.T. Bunce, M.E. Parsons: «A quantitative study of metiamide, a histamine H₂-antagonist, on the isolated whole rat stomach», in «J. Physiol.», 258: 453 à 465; 1976), ce qui représente un grand avantage, cette expérience étant en relation directe avec l'activité antiulcéreuse.

Tableau I:

Valeurs des doses équivalentes administrées du dérivé nouveau et de l'acide 2-(4-isobutylphényl)propionique et Δ pH produits dans le sérum physiologique circulant dans l'estomac de rats sous perfusion d'histamine (résultats individuels)

	Dose (mg/kg)	Δ pH				$\overline{\Delta}$ pH	
Dérivé nouveau	0	—	—	—	—	—	—
	166	0,05	0,30	0,15	0,15	0,15	0,16
	332	0,30	0,65	0,30	0,55	0,55	0,47
	498	0,50	1,00	0,45	0,65	0,70	0,66
	664	0,65		0,45		0,85	0,65
Acide 2-(4-isobutylphényl)propionique	0	—	—	—	—	—	—
	144	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15
	288	0,15	0,25	0,20	0,20	0,20	0,20
	432	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
	576		0,20	0,25	0,22		0,22

Dans le graphique 1, les Δ pH (valeurs moyennes) sont portés en ordonnée et les doses en abscisse pour le dérivé nouveau et pour l'acide 2-(4-isobutylphényl)propionique.



Graphique 1: Représentation graphique des Δ pH en fonction des doses du dérivé nouveau et de l'acide 2-(4-isobutylphényl)propionique.

Activité antiseptique du nouveau dérivé et de l'acide 2-(4-isobutylphényl)propionique

On a étudié l'activité de l'acide 2-(4-isobutylphényl)propionique et du dérivé nouveau sur la sécrétion gastrique à doses équivalentes.

En utilisant la technique de Shay (H. Shay, S.A. Komarov, S.A. Fels, D. Merante, M. Gruenstein, H. Sipler, «Gastroenterology», 5: 43, 1945), on a déterminé le pH et l'acidité libre du suc gastrique de rats (souche Sprague-Dawley) auxquels on a préalablement fait une ligature du pylore. On a également déterminé l'activité antiseptique du suc gastrique en utilisant la technique décrite par Anson (M.L. Anson, «J. Gen. Physiol.», 22/79, 1938).

Le tableau II montre les résultats obtenus pour chacun des paramètres étudiés.

On peut constater que l'acide 2-(4-isobutylphényl)propionique ne présente pas de différences significatives avec les références, quel que soit le paramètre étudié. Par contre, le nouveau dérivé provoque une variation de ces paramètres telle que le pH du suc gastrique augmente considérablement en fonction des doses; il en est de même pour l'acidité totale. Quant à l'activité antiseptique, on constate que seul le nouveau dérivé présente des différences importantes avec les références.

Ces résultats confirment de nouveau l'activité antiulcéreuse de la nouvelle substance.

Activité antirhumatismale: On établit cette activité en appliquant la méthode de Freund, par détermination de la diminution de l'arthrite produite chez le rat par injection de *Mycobacterium butyricum*.

Tableau II:

Valeur du pH, de l'acidité libre et de l'activité antiseptique du suc gastrique de rats non traités (référence) et traités avec trois doses différentes du nouveau dérivé et une dose d'acide 2-(4-isobutylphényl)propionique. Les résultats marqués d'un astérisque indiquent qu'il existe une différence significative avec la référence (t de Student)

	Dose (mg/kg)	pH	Acidité totale (ml NaOH 10 ⁻² M)	μmol de tyrosine libérées
Mâles				
Référence	—	1,7 ± 0,10	85,5 ± 12,2	2,14 ± 0,15
Acide	144	1,78 ± 0,04	52,3 ± 9,0	2,07 ± 0,20
Nouveau dérivé	83	2,77 ± 0,24*	13,17 ± 2,6*	1,29 ± 0,04*
	166	2,76 ± 0,21*	20,72 ± 3,48*	1,37 ± 0,12*
	249	3,02 ± 0,32*	16,14 ± 0,43*	1,69 ± 0,10
Femelles				
Référence	—	1,76 ± 0,06	58,1 ± 8,4	2,40 ± 0,25
Acide	144	2,08 ± 0,21	39,8 ± 6,6	1,83 ± 0,26
Nouveau dérivé	83	1,50 ± 0,06	41,4 ± 2,5	1,52 ± 0,22*
	166	3,04 ± 0,51*	21,8 ± 8,7*	1,24 ± 0,51*
	249	5,20 ± 0,56*	4,8 ± 1,0*	0,72 ± 0,04*

* Différence significative avec la référence (p < 0,05).

Le sel obtenu selon l'invention se manifeste par une action préventive et curative.

Le procédé selon l'invention est caractérisé en ce qu'il consiste à faire réagir l'acide 2-(4-isobutylphényl)propionique avec un sel de zinc dans des quantités respectives approximatives de 1 mol:2 mol (stoechiométrie théorique) dans un solvant ou mélange de solvants polaires, de préférence de l'alcool.

La température de réaction peut varier entre 50 et 100°C; on utilise de préférence une température de 85°C. On maintient à reflux pendant 10 à 45 min environ en agitant. En refroidissant ou en concentrant, on obtient le 2-(4-isobutylphényl)propionate de zinc.

L'invention sera mieux comprise à l'aide des exemples suivants, qui illustrent la mise en œuvre de ce procédé, mais ne présentent aucun caractère limitatif.

Exemple 1:

Dans un réacteur de 500 ml muni de moyens d'agitation mécaniques, on fait dissoudre 41,3 g d'acide 2-(4-isobutylphényl)propionique dans 100 ml d'isopropanol, en ajoutant 13,6 g de chlorure de zinc. On chauffe à reflux pendant 30 min en agitant constamment. On laisse refroidir puis, après avoir filtré, on fait évaporer le solvant sous pression réduite et on lave ensuite avec de l'eau. On obtient alors 45 g de 2-(4-isobutylphényl)propionate de zinc. Rendement: 94%.

Ce sel se présente sous la forme d'une poudre cristalline blanche. Point de fusion: 73 à 75°C
Formule brute: C₂₆H₃₆O₄Zn
Poids moléculaire: 477,94

Analyse pour:

Calculé: C 65,34 H 7,59 Zn 13,68%
Trouvé: C 65,19 H 7,62 Zn 13,60%

Exemple 2:

Dans un réacteur de 1 l, muni de moyens d'agitation et de bain, on introduit 82,5 g d'acide 2-(4-isobutylphényl)propionique, qu'on

fait dissoudre dans 200 ml d'éthanol. On ajoute à cette solution 59,5 g de $Zn(NO_3)_2 \cdot 6 H_2O$ dissous dans 100 ml d'éthanol. On maintient la solution à reflux pendant 30 min et, tout en continuant l'agitation, on laisse refroidir. Il se forme un précipité blanc, qu'on filtre et lave avec de l'eau. On obtient 86 g de 2-(4-isobutylphényl)propionate de zinc. Le rendement est de 90%.

Ce sel se présente sous la forme d'une poudre cristalline blanche.

Point de fusion: 73 à 75°C

Formule brute: $C_{26}H_{36}O_4Zn$

Poids moléculaire: 477,94

Analyse pour:

Calculé: C 65,34 H 7,59 Zn 13,68%

Trouvé: C 65,60 H 7,50 Zn 13,66%

Usage thérapeutique:

Le 2-(4-isobutylphényl)propionate de zinc obtenu de la manière qui vient d'être décrite s'administre normalement sous la forme d'une composition pharmaceutique qui comprend, comme ingrédient actif essentiel, au moins ledit 2-(4-isobutylphényl)propionate de zinc, seul ou associé à un véhicule pharmaceutique convenable.

Le véhicule pharmaceutique utilisé peut être, par exemple, soit un solide, soit un liquide. Comme exemples de véhicules solides, on peut citer: le lactose, la *terra alba*, le saccharose, le talc, la gélatine,

la gélose, la pectine, la gomme arabique, le stéarate de magnésium, l'acide stéarique et autres similaires. On peut citer comme exemples de véhicules liquides: le sirop, l'huile d'arachide, l'huile d'olive, l'eau et autres similaires.

5 On peut utiliser ce sel dans une grande variété de formes pharmaceutiques. Ainsi, lorsqu'on utilise un véhicule solide, la préparation peut se présenter sous la forme de comprimés, être enfermée dans des capsules de gélatine dure ou être formée en poudre, granules, cachets, etc.

10 Lorsqu'on utilise un véhicule liquide, la préparation peut être présentée sous la forme de sirop, d'émulsion, de capsule de gélatine molle, de lotion liquide stérile injectable en ampoules ou de suspension liquide aqueuse ou non aqueuse, etc.

On peut aussi utiliser des véhicules mixtes et réaliser des préparations sous forme de crèmes, de pommades, de suppositoires, etc.

On obtient les compositions pharmaceutiques en utilisant des techniques traditionnelles, dans lesquelles interviennent des opérations telles que mélange, granulation et compression ou dissolution des ingrédients, suivant les besoins de la préparation désirée.

20 La proportion d'ingrédient actif dans la composition correspond à une dose efficace. La voie d'administration de la composition n'est pas limitée; elle peut être orale, parentérale, topique et rectale.

On peut, facultativement, introduire dans la composition d'autres substances pharmacologiquement actives.