

BREVET SPÉCIAL DE MÉDICAMENT

P.V. n° 887.550

N° 1.926 M

Classification internationale : A 61 k — C 07 c

Alpha-(naphtyl-1)hexène-delta-4-oate de diéthylamino-éthyle à propriété psycho-énergétique. (Invention : Étienne SZARVASI, Liliane NEUVY et Louis FONTAINE.)

Société dite : LIPHA, LYONNAISE INDUSTRIELLE PHARMACEUTIQUE résidant en France (Rhône).

Demandé le 9 février 1962, à 15^h 35^m, à Paris.

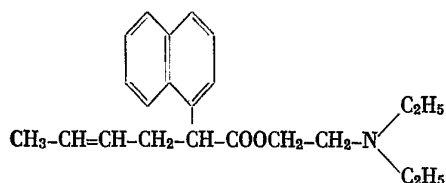
Délivré par arrêté du 22 juillet 1963.

(Bulletin officiel de la Propriété industrielle [B.S.M.], n° 34 de 1963.)

La présente invention est relative à un nouveau médicament, actif notamment contre la psychasténie, l'anorexie mentale, et dans les états comateux dus à des traumatismes cérébraux.

On connaît déjà une combinaison chimique douée de propriétés psychoénergétiques : le para-chlorophénoxyacétate de diméthylaminoéthyle. Le composé de l'invention possède, dans les expériences sur les animaux, une activité nettement supérieure à celle du composé connu pour l'indication thérapeutique citée.

Le composé suivant l'invention est l'alpha-(naphtyl-1) hexène-delta 4-oate de diéthylamino-éthyle, de formule



qui se présente sous la forme d'une huile jaune, insoluble dans l'eau, et possède les constantes physiques suivantes :

PE (sous 0,45 mm de mercure) = 168°5-170,5 °C;

$d_4^{22} = 1,020$;

$n_D^{22} = 1,564$;

Ce composé se prépare suivant le procédé décrit dans la demande de brevet français du 28 avril 1961, pour : « Nouveaux acides carboxyliques alpha-substitués par au moins un radical cyclique et leurs procédés de préparations », au nom de la demanderesse. Ce procédé consiste à estérifier, par la méthode azéotropique, au sein du xylène par exemple, l'acide alpha-(naphtyl-1)hexène-delta 4-oïque par le diéthylaminoéthanol.

Il est également possible de préparer le composé, de la présente invention, par action de la bêta-chloroéthyl - N - diéthylamine sur l'acide alpha - (naphtyl-1)hexène-delta 4-oïque, suivant l'exemple ci-dessous :

On chauffe à reflux pendant 8 h 30, 48 g (0,2 mol.) d'acide alpha- (naphtyl-1)hexène-delta 4-oïque, en solution dans 460 cm³ d'isopropanol, et 28 g (0,207 mol) de bêta-chloroéthyl N-diéthylamine. La réaction terminée, le solvant est évaporé au bain-marie, sous vide, puis le résidu, après avoir été traité avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium, jusqu'à réaction alcaline au tournesol, est extrait à l'éther.

La distillation fournit 47,5 g d'une huile jaune de point d'ébullition (sous 0,45 mm de mercure) 168,5°-170,5 °C. Rendement = 70 % (quantité théorique = 67,5 g).

L'acide alpha-(naphtyl-1)hexène-delta 4-oïque, servant de produit de départ, est préparé suivant le procédé décrit dans la demande de brevet français du 23 février 1961 pour : « Nouveaux acides carboxyliques alpha-substitués par au moins un radical cyclique et leurs procédés de préparation », au nom de la demanderesse.

L'efficacité du composé de l'invention a été vérifiée, en comparaison avec le para-chlorophénoxyacétate de diméthylaminoéthyle, sous la forme de son chlorhydrate, dans la crise pentétrazolique du lapin, par injection intra-veineuse.

TABLEAU I

	Dose déclenchant la crise
	mg/kg
Para-chlorophénoxyacétate de diméthylaminoéthyle.....	100
Alpha-(naphtyl-1) hexène-delta-4-oate de diéthylaminoéthyle.....	10

Les toxicités comparées, exprimées par la dose

l'éthale à 50 %; en administration par voie buccale ou par voie intra-veineuse sur la souris, sont les suivantes (en mg/kg).

TABLEAU II

	Voie intra-veineuse	Voie orale
Para-chlorophénoxyacétate de diméthylaminoéthyle.	845	1 750
Alpha-(naphtyl-1)hexène-delta-4-oate de diéthylaminoéthyle.	200	1 000

Comme il ressort des 2 tableaux ci-dessus, l'activité du produit suivant l'invention est 10 fois plus élevée que celle du produit de référence pour une toxicité 1,75 fois plus grande par la voie buccale et environ 4 fois par voie intra-veineuse.

Le coefficient thérapeutique, égal au rapport de la dose curative à la dose toxique, est donc très favorable à la nouvelle combinaison.

Les essais cliniques préliminaires indiquent une bonne tolérance du produit, ainsi qu'une activité de réveil dans les états comateux.

Le composé actif de l'invention peut être administré mélangé ou dissous dans des excipients et adjuvants convenables, à des doses comprises entre 10 mg et 2 g par jour, par voie orale, rectale ou parentérale, dans les indications thérapeutiques suivantes : comas et chocs graves, psychasténie, anorexie mentale.

Il est donné ci-après, à titre d'exemples non limitatifs, des formules de solutions injectables et de comprimés contenant, comme principe actif, le composé, objet de l'invention.

Solution injectable à 1 %.

Cette solution peut se réaliser de la manière suivante :

Solution A.

A 30 g de alpha-(naphtyl-1)hexène-delta 4-oate de diéthylaminoéthyle, on ajoute goutte à goutte 8,75 cm³ de ClH concentré pur en refroidissant; on ajoute ensuite 75 cm³ d'eau.

On prépare d'autre part un mélange de :

Solution B.

1 720 cm³ de triéthylène glycol (glycol bis [hydroxy-éthyl]-éther), 720 cm³ d'eau distillée, 492 cm³ d'alcool éthylique.

Dans un vase jaugé on place :

1° La solution A;

2° La quantité suffisante de la solution B pour faire un volume de 2 900 cm³;

3° On amène la solution à pH 6,5, avec la quantité nécessaire d'une solution de carbonate acide de sodium à 5 %;

4° Puis on ajoute à 3 000 cm³.

La solution est ensuite répartie en ampoules de 2 à 10 cm³ qui sont stérilisées par tyndallisation (en 3 chauffages à 70 °C).

Capsules à 0,20 g de principe actif :

Principe actif..... 0,20 g
Huiles d'arachides..... 0,20 g

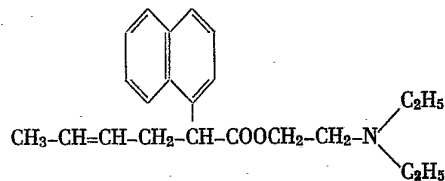
pour une capsule de gélatine.

Comprimés :

Principe actif..... 0,050 g
Carbonate de calcium..... 0,250 g
Amidon de blé..... 0,015 g
Acide alginique..... 0,010 g
Lactose..... 0,035 g
Stéarate de magnésium..... 0,004 g

RÉSUMÉ

A titre de médicament nouveau, actif notamment contre la psychasténie, l'anorexie mentale, les comas et chocs cérébraux graves, l'alpha-(naphtyl-1)hexène-delta-4-oate de diéthylaminoéthyle de formule



Société dite :

LIPHA, LYONNAISE INDUSTRIELLE
PHARMACEUTIQUE

AVIS DOCUMENTAIRE SUR LA NOUVEAUTÉ

Documents susceptibles de porter atteinte à la nouveauté du médicament :

— *Brevet britannique n° 646.701.*

Le présent avis a fait l'objet d'observations présentées par le titulaire.