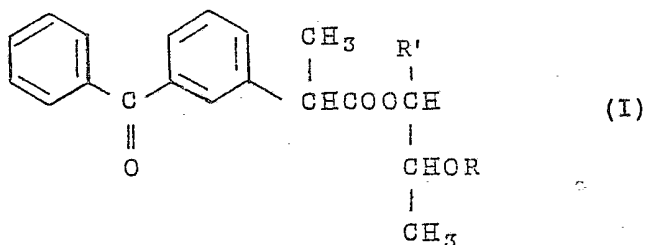


La présente invention concerne de nouveaux dérivés d'ester phénylacétique et elle concerne, plus particulièrement, les dérivés d'ester phénylacétique qui répondent à la formule générale (I)



dans laquelle R représente un atome d'hydrogène, un groupe COR_1 (dans lequel R_1 est un radical alkyle ou alcényle) un groupe $-\text{CO}-\text{C}(\text{R}_2)(\text{R}_3)=\text{C}-\text{R}_4$ (dans lequel R_2 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe cyano, alkyle inférieur ou phényle, R_3 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur ou phényle, R_4 représente un radical phényle non substitué ou substitué par un radical alkyle inférieur, alkyloxy inférieur, acyloxy ou hydroxy ou un atome d'halogène), un groupe $-\text{CO}-\text{A}-\text{R}_5$ (dans lequel A représente une liaison simple, un radical alkylène de 1 ou 2 atomes de carbone ou un radical alkylèneoxy de 1 ou 2 atomes de carbone et R_5 représente un radical phényle qui n'est pas substitué ou est substitué par un radical alkyle inférieur, alkyloxy inférieur, acyloxy ou hydroxy, un atome d'halogène ou un groupe nitro, benzoyle ou alkylènedioxy), et R' représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle.

L'invention concerne également la préparation de ces dérivés.

Le kétoprofène est l'un des médicaments utilisés actuellement de façon très étendue à titre d'agent analgésique et antiphlogistique non stéroïdien pour le traitement des maux de tête, des maux de dents, du lumbago, de la myodynne et des rhumatismes. On sait cependant que quand on administre le kétoprofène par voie orale, des effets secondaires, tels que des troubles gastro-entériques, apparaissent et sont accompagnés d'une ulcération. Le kétoprofène peut provoquer des symptômes défavorables tels que la congestion et des hémorragies de l'estomac, pas seulement dans le cas d'un traitement

à long terme comme dans le cas du traitement médical des maladies rhumatismales, mais même dans le cas d'un traitement à court terme. En conséquence des limitations sont imposées au mode d'administration et au dosage.

5 La Demanderesse a effectué des études poussées afin de réduire les effets secondaires du kétoprofène et elle a ainsi trouvé que les dérivés d'ester phénylacétique de formule (I) précitée, que l'on obtient par réaction entre le kétoprofène et des composés d'alkylène glycol possèdent un niveau d'action antiphlogistique et analgésique aussi élevé que celui du kétoprofène, mais leurs effets secondaires sont beaucoup moins marqués que
10 ceux provoqués par le kétoprofène.

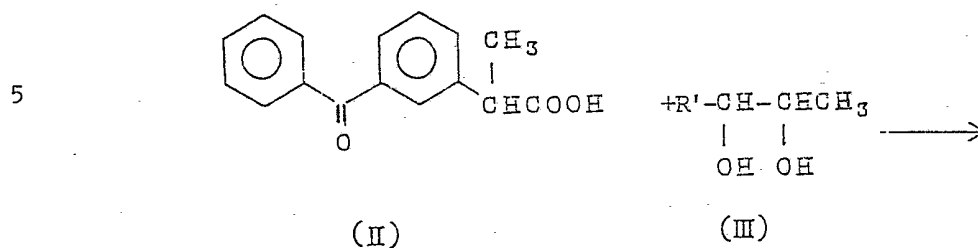
La présente invention a donc pour but de produire de nouveaux dérivés d'ester phénylacétique (I), efficaces comme agents antiphlogistiques et analgésiques non stéroïdiens.

15 L'invention a également pour objet un procédé de préparation de ces nouveaux dérivés (I).

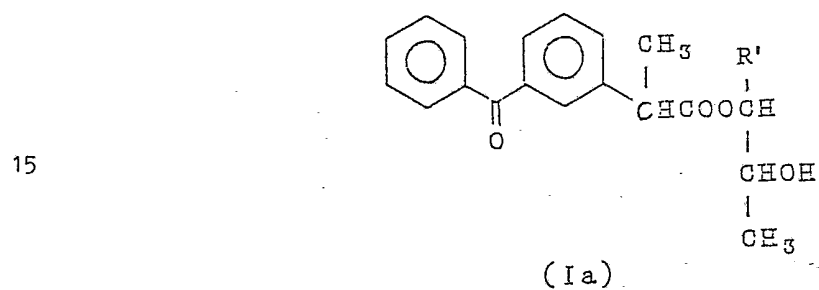
On peut préparer les composés (I) selon l'invention par une réaction d'estérification connue, en utilisant les procédés suivants .

[Procédé 1]

20 On fait réagir le kétoprofène (II) ou ses dérivés réactifs avec des alkylène glycols (III) ou leurs dérivés réactifs, en obtenant ainsi un dérivé d'ester phénylacétique (Ia) :



10

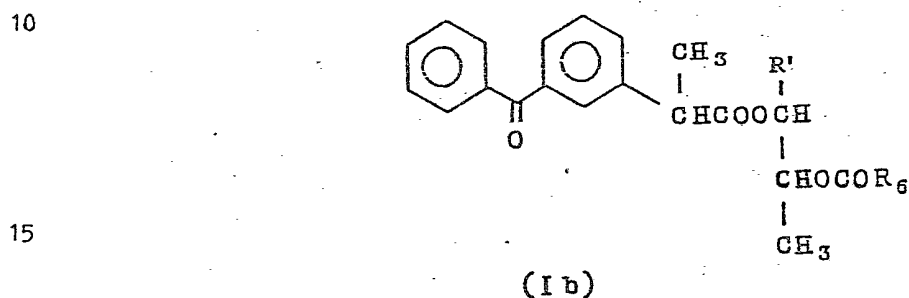
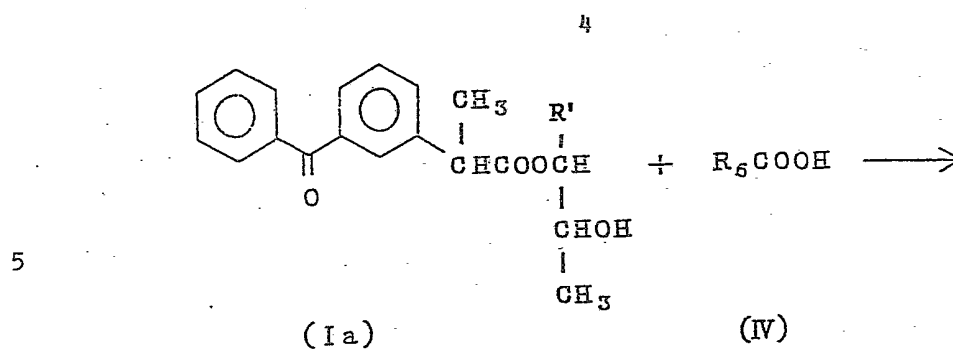


20 où R' a la même signification que précédemment.

[procédé 2]

On fait ultérieurement réagir le dérivé d'ester phénylacétique (Ia) obtenu dans le procédé 1, avec un acide carboxylique (IV) ou ses dérivés réactifs en présence d'un agent de condensation pour obtenir ainsi un dérivé d'ester phénylacétique (Ib).

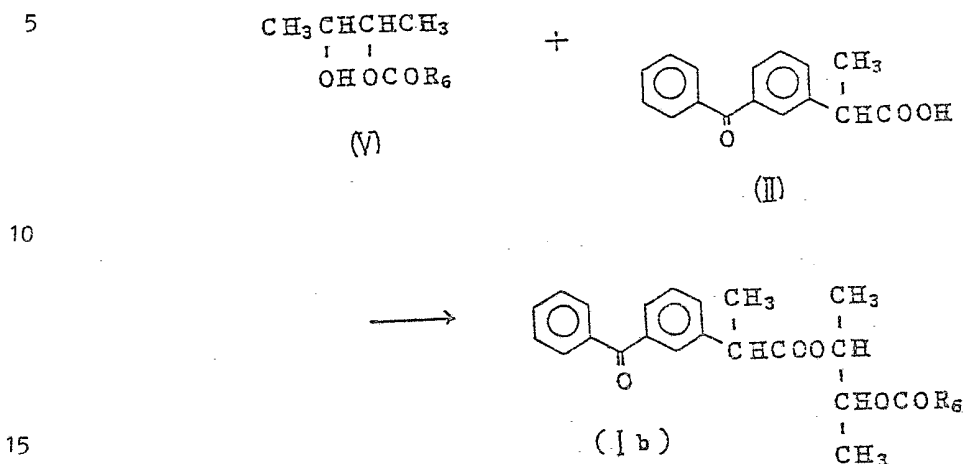
25



20 où R_6 représente R_1 défini plus haut, $\begin{matrix} R_2 & R_3 \\ | & | \\ -C & = C-R_4 \end{matrix}$
 ou $-A-R_5$ et R' a la même signification que précédemment.

[Procédé 3]

25 On fait réagir les dérivés (V) de monoesters de 2,3-butanediol avec le kétoprofène (II) ou ses dérivés réactifs et on obtient ainsi un dérivé d'ester phénylacétique (Ib).



20 où R_6 est tel que défini plus haut.

Dans les procédés ci-dessus, les dérivés réactifs du kétoprofène (II) et l'acide carboxylique (IV) sont par exemple, des halogénures d'acide, des anhydrides d'acide et des anhydrides d'acide mixtes.

25 On effectue la réaction de façon avantageuse en présence d'un éliminateur d'acides tel qu'une amine tertiaire comme, par exemple, la pyridine, la triméthylamine, la triéthylamine etc ; un carbonate alcalin, un hydroxyde alcalin, un hydrure métallique ou similaires.

30 On effectue la réaction habituellement dans des solvants convenables qui ne participent pas à la réaction et qui sont, par exemple, l'éther, le tétrahydrofuranne, le benzène, le toluène, le chloroforme, le dichlorométhane, etc.

35 La réaction mettant en oeuvre un agent de condensation, est avantageusement effectuée en présence d'un sel de 2-halo-alkylpyridinium et d'une amine tertiaire, telle que la pyridine, la triéthylamine, la tributylamine ou similaire, ou une combinaison de diéthylazodicarboxylate et de triphényl-

phosphine. On effectue avantageusement la réaction de condensation dans un solvant. Ces solvants sont ceux qui ne participent pas à la réaction et notamment l'éther, le tétrahydrofurane, le benzène, le toluène, l'acétonitrile, le chloroforme, le dichlorométhane etc.

- 5 On soumet les composés (I) ainsi obtenus à un test antiphlogistique dont les résultats sont donnés ci-après.

Action pharmacologique (1)

- 10 On fait jeûner pendant 16 heures des groupes de souris femelles ddY, comprenant chacun 6 souris. Ensuite, on administre par voie orale aux souris, les composés à tester dissous chacun dans du polysolvate 80-diméthylsulfoxyde à 5 %. Soixante minutes après l'administration, on injecte par voie sous-cutanée une solution à 5 % de zymosan dans la plante de la patte droite. Après 3 heures, on désarticule et tue les souris, puis on coupe les pattes
15 de droite et de gauche. On utilise la patte de gauche pour déterminer le taux d'inhibition d'oedème.

Les résultats apparaissent dans le Tableau I.

Tableau I

20	Composé n°	Dosage (mg/kg)	Taux d'inhibition d'oedème (%)
	2	50	31
	4	"	29
	11	"	27
25	12	"	28
	13	"	37
	15	"	31
	25	"	30
	Kétoprofène	"	38

30

Action pharmacologique (2)

- 35 On fait jeûner pendant 48 heures des groupes de rats Donryu mâles pendant environ 200 g, chaque groupe comprenant 7 rats. On met en suspension chaque composé à tester dans une solution aqueuse à 1 % de carboxyméthyl-cellulose sodique et on l'administre aux rats par voie orale. 60 minutes

après l'administration de chaque composé, on mesure à l'aide d'un volumé-
mètre le volume de la plante de la patte, puis on injecte par voie sous-
cutanée 0,1 ml d'une solution aqueuse à 1 % de carragheénine dans du sérum
salin physiologique, dans la plante arrière droite. On compare le degré
5 d'oedème après 3 heures avec celui d'un témoin qui a reçu la solution à 1 %
de carboxyméthylcellulose de sodium, ce qui permet de déterminer le taux
d'inhibition de l'oedème.

Les résultats sont donnés dans le Tableau II.

Tableau II

10

Composé n°	Dosage (mg/kg)	Taux d'inhibition d'oedème (%)
28	10	28,4
15	50	43,4
	10	30,6
	50	50,5
	10	20,5
20	50	40,7
	10	21,4
	50	46,0
	10	20,0
	50	40,0
	10	32,8
25	50	49,0

Il ressort de l'examen des Tableaux I et II que les composés selon
l'invention ont des taux élevés d'inhibition d'oedème.

On a trouvé que les composés de l'invention se caractérisent par un plus
faible degré d'ulcération, qui est un effet secondaire propre aux substances
30 antiphlogistiques et analgésiques non stéroïdiennes, que le kétoprofène.

Les exemples suivants, dans lesquels toutes les proportions sont en
poids sauf stipulation contraire, servent à illustrer l'invention sans
aucunement en limiter la portée :

Exemple 1 (synthèse du composé 1)

35

On met en suspension 50,8 g de kétoprofène dans 600 ml de benzène, on

ajoute 80 ml de chlorure de thionyle, puis on chauffe et on agite pendant six heures. Une fois la réaction terminée, on élimine par distillation sous pression réduite l'excès de chlorure de thionyle et de benzène et on obtient un liquide jaune clair constitué par le chlorure d'acide de kétoprofène. On dissout ce chlorure d'acide dans 200 ml de tétrahydrofurane absolu et ajoute la solution résultante par portions successives à une solution mixte de 76 g de propylène glycol, 20 ml de pyridine et 500 ml de tétrahydrofurane absolu. Après cette addition, on agite le mélange à température ambiante pendant une nuit, après quoi on soumet la solution de réaction à une distillation sous pression réduite. Au résidu, on ajoute 800 ml d'éther, puis on lave avec une saumure, de l'acide chlorhydrique à 10 % de l'eau, une solution de carbonate de sodium et à nouveau avec de l'eau, dans cet ordre, et on sèche sur du sulfate de magnésium anhydre. On purifie le résidu obtenu après distillation de l'éther, par chromatographie sur colonne (gel de silice) pour obtenir 44,9 g (rendement 71,9 %) du composé 1 sous forme d'un liquide incolore, répertorié dans le Tableau III.

Exemple 2 (synthèse du composé 2)

A une solution agitée de 1,56 g du composé 1 obtenu à l'exemple 1 dans 20 ml d'éther absolu, on ajoute 1 ml de pyridine puis on y fait tomber 5 ml d'une solution d'éther contenant 0,71 g de chlorure caproïque.

Après cette addition, on agite le mélange à température ambiante pendant 4 heures et on lave la solution de réaction avec de l'eau, de l'acide chlorhydrique à 10 % de l'eau, une solution de carbonate de sodium et une nouvelle fois avec de l'eau, dans cet ordre, et on sèche sur sulfate de magnésium anhydre. On élimine l'éther par distillation sous pression réduite et on purifie le résidu résultant par chromatographie sur colonne (gel de silice) pour obtenir 1,82 g (rendement 88,7 %) du composé 2 sous forme d'un liquide incolore, répertorié dans le Tableau III.

Exemple 3 (synthèse du composé 18)

On dissout 1,56 g du composé 1 obtenu à l'exemple 1, 2,62 g de triphénylphosphine et 2,06 g d'acide p-acétoxycinnamique dans 60 ml de tétrahydrofurane, on ajoute goutte à goutte 10 ml d'une solution de tétrahydrofurane contenant 1,74 g de diéthylazodicarboxylate. Une fois l'addition terminée, on agite le mélange pendant une nuit à température ambiante et

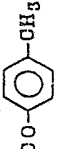
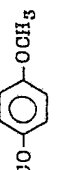
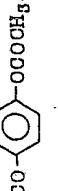
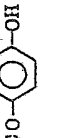
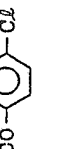
on élimine le solvant par distillation sous pression réduite. On mélange le résidu résultant avec de l'éther et on recueille par filtration les substances insolubles. On distille le filtrat sous pression réduite et on purifie le résidu par chromatographie sur colonne (gel de silice) pour obtenir
5 ainsi 2,37 g (rendement 94,8 %) du composé 18, répertorié dans le Tableau III, sous forme d'un liquide jaune clair.

Exemple 4

On prépare un certain nombre de composés répertoriés dans le Tableau III,
10 de la même façon que dans les exemples 1 à 3. Tous ces composés apparaissent dans le Tableau III.

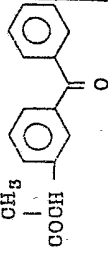
Tableau III

Composé No.	R, R' dans la formule(I)		Propriété	RMN δ ppm (CDCl ₃)
	R	R'		
1	H	H	Liquide visqueux incolore	1,1(3H, d) 1,5(3H, d) 2,5(1H, s) 3,45 ~ 4,1(4H, m) 7,2 ~ 7,8(9H, m)
2	CO(CH ₂) ₄ CH ₃	H	"	0,6 ~ 2,5(17H, m) 3,55 ~ 4,4(3H, m) 4,75 ~ 5,4(1H, m) 7,1 ~ 8,0(9H, m)
3	CO(CH ₂) ₉ CH ₃	H	"	0,65 ~ 2,45(27H, m) 3,55 ~ 4,35(3H, m) 4,9 ~ 5,3(1H, m) 7,2 ~ 7,9(9H, m)
4	CO(CH ₂) ₁₄ CH ₃	H	"	0,5 ~ 2,45(37H, m) 3,5 ~ 4,35(3H, m) 4,85 ~ 5,3(1H, m) 7,1 ~ 7,8(9H, m)
5	COOH-CH ₂ -CH ₃ OH	H	Liquide visqueux brun jaunâtre clair	0,5 ~ 1,8(14H, m) 1,95 ~ 2,6(1H, m) 3,5 ~ 4,3(3H, m) 4,8 ~ 5,35(1H, m) 7,1 ~ 7,9(9H, m)
6	CO(CH ₂) ₂ CH-CH ₃ CH ₃	H	Liquide visqueux incolore	0,7 ~ 1,8(15H, m) 2,2(2H, t) 3,5 ~ 4,4(3H, m) 4,85 ~ 5,4(1H, m) 7,15 ~ 7,9(9H, m)
7	COOH=CHCH ₃	H	"	1,15(3H, d) 1,5(3H, d) 1,8(3H, d) 3,55 ~ 4,4(3H, m) 4,8 ~ 5,35(1H, m) 5,4 ~ 5,95(1H, m) 6,5 ~ 7,05(1H, m) 7,1 ~ 7,9(9H, m)
8	CO(CH ₂) ₂ CH=CH ₂	H	"	1,1(3H, d) 1,5(3H, d) 2,1 ~ 2,5(4H, m) 3,5 ~ 4,35(3H, m) 4,7 ~ 5,3(3H, m) 5,4 ~ 6,1(1H, m) 7,2 ~ 7,9(9H, m)

Composé No.	R, R' dans la formule (I)		Propriété	RMN δ ppm (CDCl ₃)	
	R	R'			
9		H	Liquide visqueux incolore	1,25(3H, d) 5,0 ~ 5,6(1H, m)	1,5(3H, d) 3,75(1H, t) 4,3(2H, d) 7,0 ~ 8,2(14H, m)
10		H	"	1,1 ~ 1,7(6H, m) 5,0 ~ 5,6(1H, m)	2,3(3H, s) 3,75(1H, t) 4,3(2H, d) 7,0 ~ 8,0(13H, m)
11		H	"	1,1 ~ 1,7(6H, m) 6,6 ~ 7,95(13H, m)	3,5 ~ 4,5(6H, m) 5,0 ~ 5,5(1H, m)
12		H	"	1,1 ~ 1,7(6H, m) 5,0 ~ 5,55(1H, m)	2,2(3H, s) 3,55 ~ 4,5(3H, m) 6,9 ~ 8,0(13H, m)
13		H	"	1,1 ~ 1,8(6H, m) 6,7 ~ 8,0(13H, m)	3,6 ~ 4,5(3H, m) 5,0 ~ 5,6(1H, m) 8,3(1H, large)
14		H	"	1,1 ~ 1,8(6H, m) (1H, m)	3,8(1H, t) 4,3(2H, d) 5,0 ~ 5,6 7,0 ~ 8,0(13H, m)
15		H	"	1,1 ~ 1,7(6H, m) 6,05 ~ 6,55(1H, m)	3,55 ~ 4,4(3H, m) 4,9 ~ 5,5(1H, m) 7,1 ~ 7,9(15H, m)
16		H	Liquide visqueux jaune clair	1,1 ~ 1,8(6H, m) 4,9 ~ 5,45(1H, m)	2,25(3H, s) 3,5 ~ 4,4(3H, m) 6,0 ~ 6,5(1H, m) 6,9 ~ 7,9(14H, m)

2541994

Composé No.	R, R' dans la formule(I)		Propriété	RMN δ ppm (CDCl ₃)	
	R	R'			
17		H	Liquide visqueux jaune clair	1,1 ~ 1,7(6H, m) 6,0 ~ 6,5(1H, m)	3,5 ~ 4,4(6H, m) 4,9 ~ 5,4(1H, m) 7,1 ~ 7,9(14H, m)
18		H	"	1,0 ~ 1,7(6H, m) 4,9 ~ 5,4(1H, m)	2,2(3H, s) 3,55 ~ 4,4(3H, m) 6,0 ~ 6,5(1H, m) 6,9 ~ 7,9(14H, m)
19		H	"	1,0 ~ 1,8(6H, m) 5,0 ~ 5,5(1H, m)	3,85(1H, q) 4,0 ~ 4,5(2H, m) 5,9 ~ 6,5(1H, m) 6,6 ~ 8,1(15H, m)
20		H	"	1,1 ~ 1,75(6H, m) 6,0 ~ 6,5(1H, m)	3,6 ~ 4,4(3H, m) 5,0 ~ 5,5(1H, m) 7,1 ~ 7,9(14H, m)
21		H	"	1,25(3H, d) 4,1 ~ 4,35(2H, m)	1,55(3H, d) 2,1(3H, d) 3,8(1H, q) 4,95 ~ 5,5(1H, m) 7,1 ~ 7,9(15H, m)
22		H	"	1,0 ~ 1,7(6H, m) 6,9 ~ 7,85(20H, m)	3,4 ~ 4,4(3H, m) 4,9 ~ 5,5(1H, m)
23		H	"	1,0 ~ 1,7(6H, m) 4,9 ~ 5,5(1H, m)	2,4 ~ 2,6(3H, m) 3,5 ~ 4,3(3H, m) 5,8 ~ 6,2(1H, m) 7,1 ~ 7,9(14H, m)
24		H	"	0,9 ~ 1,7(6H, m) 6,1 ~ 6,4(1H, m)	3,6 ~ 4,3(3H, m) 4,8 ~ 5,3(1H, m) 6,9 ~ 7,9(19H, m)

Composé No.	R, R' dans la formule (I)		Propriété	RMN δ ppm (CDCl ₃)	
	R	R'			
25		H	Liquide visqueux jaune clair	1,1(3H, d) (1H, m)	1,45(3H, d) 7,0 ~ 7,9(14H, m)
26		H	"	1,15(3H, d) (1H, m)	1,45(3H, d) 7,1 ~ 7,9(14H, m)
27		H	"	0,9 ~ 1,7(9H, m) 7,0 ~ 7,9(18H, m)	3,4 ~ 4,4(4H, m) 4,8 ~ 5,3(1H, m)

Exemple 5 (synthèse du composé 28)

5 Dans 600 ml de benzène, on met en suspension 50,80 g de kétoprofène, on ajoute 80 ml de chlorure de thionyle, puis on chauffe et on agite pendant 6 heures. Après achèvement de la réaction, on distille l'excès de chlorure de thionyle et de benzène sous pression réduite pour obtenir un chlorure d'acide de kétoprofène sous forme d'un liquide jaune clair.

10 On dissout ce chlorure d'acide dans 200 ml d'éther absolu et on fait tomber la solution obtenue, par portions successives, dans une solution mixte de 18 g de 2,3-butanediol, 20 ml de pyridine et 500 ml d'éther absolu. Après achèvement de l'addition, on agite le mélange à température ambiante pendant 5 heures, après quoi on lave la solution de réaction avec de l'eau, de l'acide chlorhydrique à 10 %, une solution de carbonate de sodium, et de l'eau, dans cet ordre, et on sèche sur sulfate de magnésium anhydre. On purifie le résidu obtenu après élimination de l'éther par distillation par chromatographie sur colonne (gel de silice) et on obtient ainsi 40,10 g (rendement 61,5 %) du composé 28, répertorié dans le Tableau IV, sous forme d'un liquide incolore.

Exemple 6 (synthèse du composé 29)

20 On dissout 1,63 g du composé 28 dans 20 ml d'éther absolu, on ajoute 1 ml de pyridine, puis on fait tomber dans le mélange obtenu, 5 ml d'une solution d'éther contenant 0,71 g de chlorure caproïque tout en agitant avec refroidissement à la glace. On agite encore le mélange à cette température pendant 30 minutes et, après retour à la température ambiante, on agite pendant 4 heures supplémentaires. Ensuite, on lave le mélange de réaction avec de l'eau, de l'acide chlorhydrique à 10 %, une solution de carbonate de sodium et de l'eau, dans cet ordre, puis on sèche sur sulfate de magnésium anhydre. On élimine l'éther par distillation sous pression réduite et on purifie le résidu résultant par chromatographie sur colonne (gel de silice) pour obtenir 1,70 g (rendement 80,0 %) du composé 29, répertorié dans le Tableau IV, sous forme d'un liquide incolore.

Exemple 7 (synthèse du composé 59)

35 On dissout 1,80 g de 2,3-butanediol dans 40 ml de tétrahydrofurane, on ajoute 2 ml de pyridine au mélange obtenu, puis on ajoute encore 10 ml de tétrahydrofurane contenant 2,42 g de chlorure α -phénylcinnamique tout en

agitant avec refroidissement à la glace. On agite le mélange à cette température pendant 30 minutes et, après retour à la température ambiante, on agite pendant 5 heures supplémentaires. On distille le solvant sous pression réduite et on dissout à nouveau le résidu dans l'éther. On lave la phase

5 étherée avec de l'eau, de l'acide chlorhydrique à 10 % de l'eau, une solution de carbonate de sodium et de l'eau, puis on sèche sur sulfate de magnésium anhydre. On distille l'éther sous pression réduite et on purifie le résidu résultant par chromatographie sur colonne (gel de silice) pour obtenir 2,01 g (rendement 67,6 %) d'un monester liquide incolore. On dissout

10 ce monester dans 20 ml d'éther absolu, on ajoute 1 ml de pyridine puis 5 ml d'une solution d'éther contenant 1,85 g d'un chlorure d'acide de kétoprofène tout en agitant avec refroidissement à la glace. On agite le mélange à cette température pendant 30 minutes et, après retour à la température ambiante, on agite encore pendant une nuit. Puis, on lave la solution

15 de réaction avec de l'eau, de l'acide chlorhydrique à 10 % de l'eau, une solution de carbonate de sodium et de l'eau puis on sèche sur sulfate de magnésium anhydre. On distille l'éther sous pression réduite et on purifie le résidu résultant par chromatographie sur colonne (gel de silice) pour obtenir 3,12 g (rendement 86,8 %) du composé 59, répertorié dans le Tableau IV,

20 sous forme d'un liquide jaune clair.

Exemple 8 (synthèse du composé 55)

On dissout 1,63 g du composé 28, 2,62 g de triphénylphosphine et 2,06 g d'acide p-acétoxy-cinnamique dans 60 ml de tétrahydrofuranne, on y ajoute

25 10 ml d'une solution de tétrahydrofuranne contenant 1,74 g de diéthylazodicarboxylate. Après achèvement de l'addition, on agite le mélange à température ambiante pendant une nuit, après quoi on distille le solvant sous pression réduite. On ajoute de l'éther au résidu résultant, puis on élimine les matières insolubles par filtration. On distille le filtrat sous pression

30 réduite et on purifie le résidu par chromatographie sur colonne pour obtenir 2,25 g (rendement 87,5 %) du composé 55, répertorié dans le Tableau IV, sous forme d'une liquide jaune clair.

Exemple 9 (synthèse du composé 53)

On met en suspension dans 10 ml de toluène 0,77 g d'iodure de 2-chloro-

35 1-méthylpyridinium, on ajoute une solution dans 10 ml de toluène, de 0,82 g

du composé 28, 0,41 g d'acide p-méthylcinnamique et 1,1 g de tributylamine, puis on chauffe et on agite pendant 3 heures. Ensuite, on distille le solvant sous pression réduite et on purifie le résidu résultant par chromatographie sur colonne (gel de silice) pour obtenir 0,36 g (rendement 30,6 %) du composé 53, répertorié dans le Tableau IV, sous forme d'un liquide jaune clair.

5

Tableau IV

Composé No.	R, R' dans la formule(I)		Propriété	R M N. δ ppm (CDCCl ₃)
	R	R'		
28	H	CH ₃	Liquide visqueux incolore	0,9~1,35 (6H, m) 1,5 (3H, d) 1,9 (1H, s) 3,4~4,0 (2H, m) 4,5~5,0 (1H, m) 7,2~7,9 (9H, m)
29	CO(CH ₂) ₄ CH ₃	CH ₃	"	0,7~1,9 (18H, m) 2,15 (2H, t) 3,8 (1H, q) 4,7~5,1 (2H, m) 7,25~7,90 (9H, m)
30	CO(CH ₂) ₅ CH ₃	CH ₃	"	0,7~1,9 (20H, m) 2,1 (2H, t) 3,8 (1H, q) 4,7~5,2 (2H, m) 7,2~7,95 (9H, m)
31	CO(CH ₂) ₆ CH ₃	CH ₃	"	0,7~1,9 (22H, m) 2,1 (2H, t) 3,75 (1H, q) 4,7~5,2 (2H, m) 7,3~7,95 (9H, m)
32	CO(CH ₂) ₇ CH ₃	CH ₃	"	0,7~1,8 (24H, m) 2,15 (2H, t) 3,8 (1H, q) 4,7~5,2 (2H, m) 7,3~7,95 (9H, m)
33	CO(CH ₂) ₈ CH ₃	CH ₃	"	0,65~1,85 (26H, m) 2,1 (2H, t) 3,8 (1H, q) 4,7~5,2 (2H, m) 7,25~7,9 (9H, m)
34	CO(CH ₂) ₉ CH ₃	CH ₃	"	0,7~1,9 (28H, m) 2,2 (2H, t) 3,8 (1H, q) 4,7~5,2 (2H, m) 7,3~7,95 (9H, m)
35	CO(CH ₂) ₁₂ CH ₃	CH ₃	"	0,7~1,8 (34H, m) 2,15 (2H, t) 3,75 (1H, q) 4,65~5,2 (2H, m) 7,3~7,9 (9H, m)
36	CO(CH ₂) ₁₄ CH ₃	CH ₃	Cristaux incolores	0,6~2,4 (40H, m) 3,75 (1H, q) 4,7~5,2 (2H, m) 7,3~7,9 (9H, m)
37	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{COCHCH}_2\text{CH}_3 \end{array}$	CH ₃	Liquide visqueux incolore	0,5~2,4 (18H, m) 3,8 (1H, q) 4,3~5,15 (2H, m) 7,3~7,85 (9H, m)

38	$\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{CH} \begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{smallmatrix}$	CH_3	Liquide visqueux incolore	0,6~2,4 (20H, m) 3,75 (1H, q) 4,6~5,2 (2H, m) 7,3~7,85 (9H, m)
39	$\text{COCH}=\text{CHCH}_3$	CH_3	Liquide visqueux jaune clair	0,9~2,0 (12H, m) 3,8 (1H, q) 4,7~5,2 (2H, m) 5,4~5,9 (1H, m) 6,6~7,9 (10H, m)
40	$\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{CH}=\text{CH}_2$	CH_3	"	0,8~1,35 (6H, m) 1,5 (3H, d) 1,9~2,5 (4H, m) 3,8 (1H, q) 4,6~5,25 (4H, m) 5,3~6,1 (1H, m) 7,0~7,9 (9H, m)
41	$\text{COCH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$	CH_3	"	0,6~2,4 (24H, m) 3,75 (1H, q) 4,7~5,2 (2H, m) 5,4~5,9 (1H, m) 6,6~7,9 (10H, m)
42	$\text{CO}(\text{CH}_2)_8\text{CH}=\text{CH}_2$	CH_3	Liquide visqueux incolore	0,9~2,5 (25H, m) 3,8 (1H, q) 4,6~5,2 (4H, m) 5,4~6,1 (1H, m) 7,1~7,9 (9H, m)
43	$\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_5$	CH_3	"	1,1~1,7 (9H, m) 3,8 (1H, q) 4,85~5,5 (2H, m) 7,2~8,3 (14H, m)
44	$\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$	CH_3	"	1,15~1,7 (9H, m) 2,3 (3H, s) 3,75 (1H, q) 4,8~5,4 (2H, m) 7,0~7,95 (13H, m)
45	$\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCH}_3$	CH_3	"	1,0~1,7 (9H, m) 3,6~4,0 (4H, m) 4,85~5,3 (2H, m) 6,7~8,0 (13H, m)
46	$\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCOCH}_3$	CH_3	"	1,0~1,7 (9H, m) 2,2 (3H, s) 3,75 (1H, q) 4,8~5,35 (2H, m) 6,9~8,1 (13H, m)
47	$\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OH}$	CH_3	Liquide visqueux jaune clair	1,0~1,7 (9H, m) 3,8 (1H, q) 4,9~5,4 (2H, m) 6,6~8,0 (13H, m) 8,3 (1H, large)
48	$\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}$	CH_3	Liquide visqueux incolore	1,0~1,7 (9H, m) 3,8 (1H, q) 4,9~5,4 (2H, m) 7,0~8,0 (13H, m)

49		CH ₃	Liquide visqueux jaune clair	1,1~1,75 (9H, m) 3,85 (1H, q) 4,9~5,5 (2H, m) 7,2~8,4 (13H, m)
50		CH ₃	"	1,0~1,8 (9H, m) 3,75 (1H, q) 4,8~5,4 (2H, m) 5,85 (2H, s) 6,55~6,8 (1H, m) 7,05~7,85 (1H, m)
51		CH ₃	"	1,0~1,7 (9H, m) 3,8 (10H, s) 4,8~5,3 (2H, m) 7,0~7,8 (11H, m)
52		CH ₃	Liquide visqueux incolore	1,0~1,4 (6H, m) 1,5 (3H, d) 3,8 (1H, q) 4,8~5,3 (2H, m) 6,1~6,5 (1H, m) 7,1~7,9 (15H, m)
53		CH ₃	Liquide visqueux jaune clair	0,9~1,4 (6H, m) 1,5 (3H, d) 2,3 (3H, s) 3,75 (1H, q) 4,7~5,3 (2H, m) 6,1~6,4 (1H, m) 6,95~7,85 (14H, m)
54		CH ₃	"	0,9~1,4 (6H, m) 1,5 (3H, d) 3,55~3,9 (4H, m) 4,7~5,25 (2H, m) 5,95~6,3 (1H, m) 6,8 (2H, d) 7,2~7,8 (12H, m)
55		CH ₃	Liquide visqueux incolore	1,0~1,4 (6H, m) 1,5 (3H, d) 2,2 (3H, s) 3,8 (1H, q) 4,8~5,3 (2H, m) 6,0~6,35 (1H, m) 6,9~7,9 (14H, m)
56		CH ₃	Liquide visqueux jaune clair	0,9~1,7 (9H, m) 3,8 (1H, q) 4,8~5,3 (2H, m) 6,0~6,3 (1H, m) 6,5~8,0 (14H, m)
57		CH ₃	"	0,9~1,4 (9H, m) 1,55 (3H, d) 3,8 (1H, q) 4,75~5,3 (2H, m) 6,05~6,40 (1H, m) 7,0~7,8 (14H, m)
58		CH ₃	"	1,0~1,4 (6H, m) 1,5 (3H, d) 2,05 (3H, d) 3,8 (1H, q) 4,7~5,3 (2H, m) 7,0~7,8 (15H, m)
59		CH ₃	"	0,9~1,35 (6H, m) 1,45 (3H, d) 3,75 (1H, q) 4,7~5,3 (2H, m) 6,9~7,9 (20H, m)

60	$\begin{array}{c} \text{CN} \\ \\ \text{COCH}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	CH_3	Liquide visqueux jaune	0,9~1,8 (9H, m) 3,8 (1H, q) 4,8~5,4 (2H, m) 7,1~8,2 (15H, m)
61	$\begin{array}{c} \text{F} \\ \\ \text{COCH}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	CH_3	Liquide visqueux incolore	0,9~1,8 (9H, m) 3,75 (1H, q) 4,8~5,4 (2H, m) 6,55~6,85 (1H, m) 7,0~7,9 (14H, m)
62	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{COCH}=\text{C}-\text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	CH_3	Liquide visqueux jaune clair	0,9~1,8 (9H, m) 2,4~2,65 (3H, m) 3,75 (1H, q) 4,7~5,3 (2H, m) 5,8~6,15 (1H, m) 7,1~7,8 (14H, m)
63	$\begin{array}{c} \text{COCH}=\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	CH_3	"	0,8~1,2 (6H, m) 1,5 (3H, d) 3,75 (1H, q) 4,6~5,1 (2H, m) 6,3 (1H, s) 7,0~7,9 (19H, m)
64	$\text{COCH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	CH_3	"	0,95~1,15 (6H, m) 1,45 (3H, d) 3,35~3,9 (3H, m) 4,7~5,15 (2H, m) 7,1~7,8 (14H, m)
65	$\text{COCH}_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_5$	CH_3	Liquide visqueux incolore	1,0~1,2 (6H, m) 1,45 (3H, d) 3,75 (1H, q) 4,0 (2H, s) 4,75~5,2 (2H, m) 6,7~7,8 (14H, m)
66	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{COCHO}-\text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	CH_3	"	0,8~1,3 (6H, m) 1,35~1,8 (6H, m) 3,75 (1H, q) 4,4~5,2 (3H, m) 6,6~7,8 (14H, m)
67	$\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	CH_3	Liquide visqueux jaune clair	0,8~1,25 (6H, m) 1,45 (3H, d) 2,1~3,0 (4H, m) 3,8 (1H, q) 4,6~5,2 (2H, m) 6,9~7,9 (14H, m)
68	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{COCH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	CH_3	"	0,8~1,7 (12H, m) 3,5~4,0 (2H, m) 4,6~5,2 (2H, m) 7,2~8,0 (18H, m)

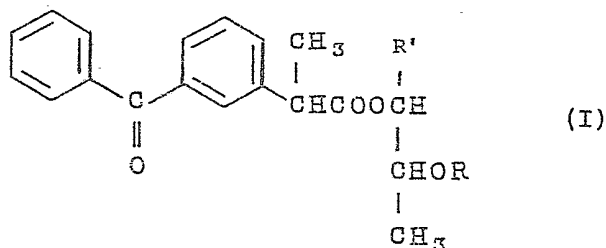
Comme indiqué précédemment, les composés (I) selon l'invention sont utiles pour leurs propriétés antiphlogistiques et analgésiques et ils trouvent donc leur utilisation en tant que médicaments notamment pour le traitement des maux de tête, des maux de dents, des lumbagos, de la myodynne
5 et des rhumatismes.

La présente invention s'étend par ailleurs aux compositions pharmaceuti- que comprenant, à titre de principe actif, au moins un composé de formule (I) en association avec un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

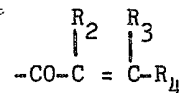
Ces compositions pourront notamment être administrées par voie orale,
10 par exemple sous forme de comprimés ou de gélules, à raison de 0,25 à 25 mg de principe actif par kilogramme de poids corporel et par jour, en une ou plusieurs prises.

REVENDICATIONS

1. Dérivé d'ester phénylacétique, caractérisé en ce qu'il répond à la formule générale (I)



dans laquelle R représente un atome d'hydrogène, un groupe COR_1 (dans lequel R_1 est un radical alkyle ou alcényle), un groupe

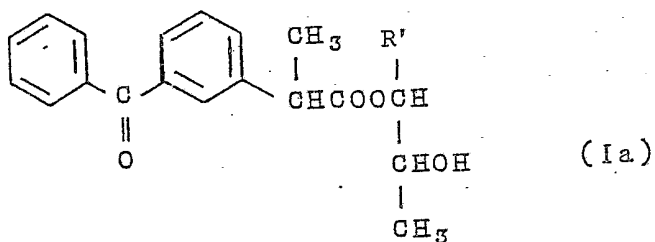


(dans lequel R_2 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe cyano, alkyle inférieur ou phényle, R_3 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur ou phényle, R_4 représente un radical phényle non substitué ou substitué par un radical alkyle inférieur, alkyloxy inférieur, acyloxy ou hydroxy ou un atome d'halogène), un groupe $-\text{CO}-\text{A}-\text{R}_5$ (dans lequel A représente une liaison simple, un radical alkylène de 1 ou 2 atomes de carbone ou un radical alkylèneoxy de 1 ou 2 atomes de carbone et R_5 représente un radical phényle qui n'est pas substitué ou est substitué par un radical alkyle inférieur, alkyloxy inférieur, acyloxy ou hydroxy, un atome d'halogène ou un groupe nitro, benzoyle ou alkylènedioxy), et R' représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle.

2. Procédé de préparation d'un dérivé d'ester phénylacétique de formule générale (Ia)

5

10

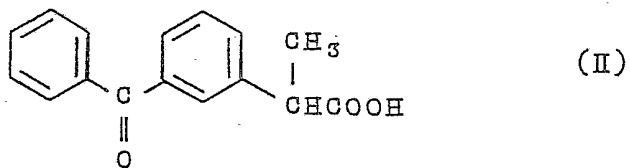


15

dans laquelle R' représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, caractérisé en ce qu'il consiste à faire réagir un composé de formule générale (II) ou son dérivé réactif

20

25

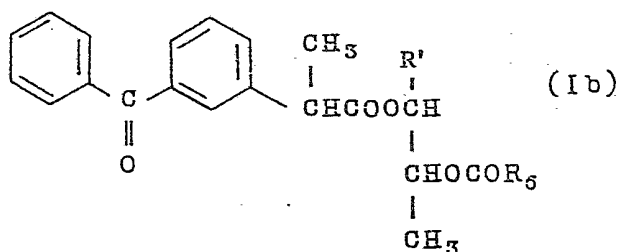


avec un alkylène glycol de formule générale (III) ou son dérivé réactif

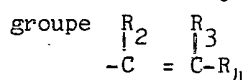


dans laquelle R' a la même signification que précédemment.

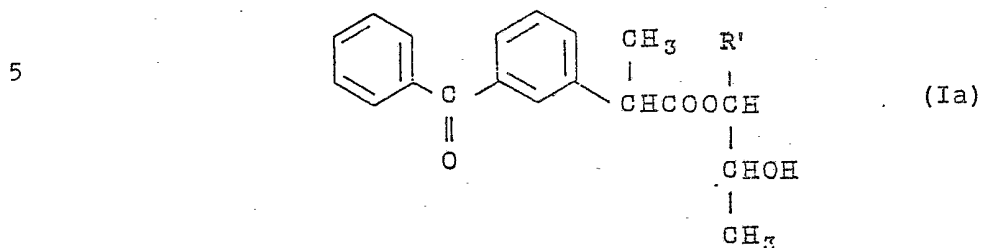
3. procédé de préparation d'un dérivé d'ester phénylacétique de formule générale (Ib)



dans laquelle R₆ représente un radical alkyle, un radical alcényle, un



(dans lequel R₂ représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe cyano, alkyle inférieur ou phényle, R₃ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur ou un radical phényle, R₄ représente un radical phényle non substitué ou substitué par un radical alkyle inférieur, alkyloxy inférieur, acyloxy ou hydroxy ou un atome d'halogène), un groupe A-R₅ (dans lequel A représente une liaison simple, un radical alkylène de 1 ou 2 atomes de carbone ou un radical alkylèneoxy de 1 ou 2 atomes de carbone et R₅ représente un radical phényle non substitué ou substitué par un radical alkyle inférieur, alkyloxy inférieur, acyloxy ou hydroxy, un atome d'halogène ou un radical nitro, benzoyle ou alkylènedioxy) et R' représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, caractérisé en ce qu'il consiste à faire réagir un dérivé d'ester phénylacétique de formule générale (Ia)



10

dans laquelle R' représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle,
avec un acide carboxylique de formule générale (IV) ou son dérivé réactif

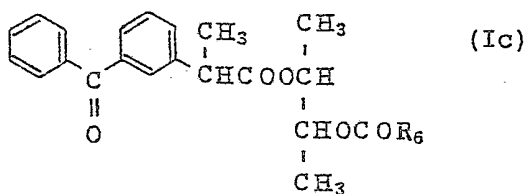


15

dans laquelle R₆ a la même signification que ci-dessus.

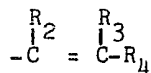
4. Procédé de préparation d'un dérivé d'ester phénylacétique de
formule générale (Ic)

20



25

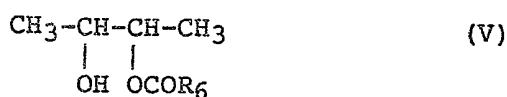
30 dans laquelle R₆ représente un radical alkyle, un radical alcényle, un groupe



(dans lequel R₂ représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un radical
cyano, alkyle inférieur ou phényle, R₃ représente un atome d'hydrogène ou
un radical alkyle inférieur ou phényle, R₄ représente un radical phényle non
35 substitué ou substitué par un radical alkyle inférieur, alkyloxy inférieur,

acyloxy ou hydroxy ou un atome d'halogène), un groupe $A-R_5$ (dans lequel A représente une liaison simple, un radical alkylène de 1 ou 2 atomes de carbone ou alkylèneoxy de 1 ou 2 atomes de carbone et R_5 représente un radical phényle non substitué ou substitué par un radical alkyle inférieur, alkyloxy inférieur, acyloxy ou hydroxy, un atome d'halogène ou un radical nitro, benzoyle ou alkylènedioxy), caractérisé en ce qu'il consiste à faire réagir un dérivé de monoester de 2,3-butanediol de formule générale (V)

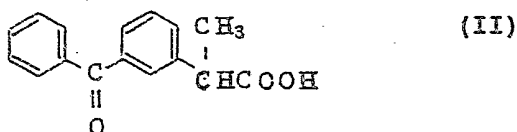
10



15

dans laquelle R_6 a la même signification que ci-dessus, avec un composé de formule générale (II) ou son dérivé réactif

20



5. Médicament notamment à activité antiphlogistique et analgésique, caractérisé en ce qu'il est constitué par le dérivé de formule I selon la revendication 1.

6. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend, à titre de principe actif, au moins un médicament selon la revendication 5, en association avec un véhicule pharmaceutiquement acceptable.