

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication :
(A n'utiliser que pour les
commandes de reproduction).

2 468 575

A1

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

(21)

N° 79 22374

(54) Dérivés de l'acide 2-[4-(4-chlorophényl)benzyloxy]acétique, procédés pour leur préparation et compositions pharmaceutiques en contenant.

(51) Classification internationale (Int. Cl.³). C 07 C 59/13; A 61 K 31/19, 31/215; C 07 C 69/708.

(22) Date de dépôt..... 7 septembre 1979.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée : *Grande-Bretagne, 8 septembre 1978, n° 36173/78.*

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 19 du 8-5-1981.

(71) Déposant : Société dite : IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LTD, résidant en Grande-Bretagne.

(72) Invention de : Michael Derek Edge.

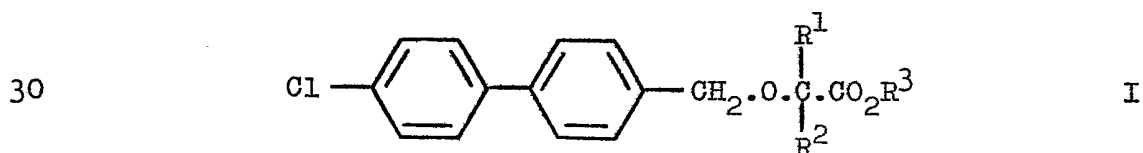
(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Rinuy, Santarelli,
14, av. de la Grande-Armée, 75017 Paris.

La présente invention se rapporte à des dérivés de l'acide hydroxyacétique et, plus particulièrement, à des dérivés de l'acide hydroxyacétique ayant d'utiles propriétés anti-arthritiques, à des compositions pharmaceutiques de ces composés
 5 convenant pour le traitement d'affections arthritiques des articulations et à des procédés pour préparer ces dérivés.

Des recherches antérieures de la Demanderesse ont permis de savoir que divers acides 2-(benzyloxy substitué)acétiques et leurs dérivés 2-trifluorométhylés font baisser la
 10 concentration en au moins un facteur impliqué, croit-on, dans l'athérosclérose, par exemple la concentration en cholestérol du sérum, en triglycérides du sérum ou en fibrinogène du plasma, et ont parfois aussi des propriétés antiarthritiques (brevets anglais n° 1.140.748 et 1.499.508). Il est également
 15 connu que certains dérivés de l'acide 2-(phénoxy)phénylacétique ont des propriétés hypocholestérolémiantes (brevets anglais n° 1.098.111 et 1.435.050). La Demanderesse a découvert à présent un fait constituant la base de la présente invention qui est qu'un groupe particulier de nouveaux acides 2-[4-(4-chloro-
 20 phényl)benzyloxy]acétiques, qui ont une certaine ressemblance de structure avec les composés connus précités, mais portent comme substituant supplémentaire en position 2 un radical phényle, ont d'utiles propriétés antiarthritiques associées à d'intéressantes propriétés pharmacocinétiques et manifestent
 25 le minimum de propriétés défavorables.

L'invention a pour objet un dérivé de l'acide 2-hydroxyacétique de formule :



où R^1 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en $\text{C}_1 - \text{C}_4$, R^2 représente un radical phényle portant éventuelle-
 35 ment un atome d'halogène et R^3 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en $\text{C}_1 - \text{C}_4$;
 ou au cas où R^3 représente un atome d'hydrogène, un de ses sels d'addition de bases pharmaceutiquement acceptables.

Il est évident que les composés de formule I con-
 40 tiennent un atome de carbone asymétrique et peuvent, dès lors,

être isolés sous forme racémique et sous deux formes optiquement actives. Il convient de noter que l'invention concerne la forme racémique des composés de formule I et toute forme optiquement active ayant les propriétés utiles précitées et qu'il est de la compétence courante du spécialiste de résoudre une forme racémique ou de synthétiser un isomère optique au moyen d'un composé de départ optiquement actif, puis de déterminer les propriétés biologiques des isomères optiques.

Une signification particulière pour R^1 représentant un radical alkyle en $C_1 - C_4$ est, par exemple, un radical méthyle ou éthyle.

Une signification particulière pour un atome d'halogène porté par R^2 est, par exemple, un atome de fluor, de chlore ou de brome.

Une signification particulière pour R^3 représentant un radical alkyle en $C_1 - C_4$ est, par exemple, un radical méthyle ou éthyle.

Une signification spécifique pour R^2 est, par exemple, pour un radical phényle substitué, un radical 4-fluorophényle, 4-chlorophényle ou 4-bromophényle.

Une signification préférée pour R^3 est un atome d'hydrogène.

Un groupe préféré de composés de l'invention comprend ceux de formule I où R^1 représente un radical méthyle ou éthyle, R^2 représente un radical phényle et R^3 représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle ou éthyle et au cas où R^3 représente un atome d'hydrogène, leurs sels d'addition de base pharmaceutiquement acceptables.

Un autre groupe préféré de composés de l'invention comprend ceux de formule I où R^1 a l'une quelconque des significations ci-dessus, R^2 représente un radical phényle ou 4-chlorophényle et R^3 représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle ou éthyle et au cas où R^3 représente un atome d'hydrogène, leurs sels d'addition de base pharmaceutiquement acceptables.

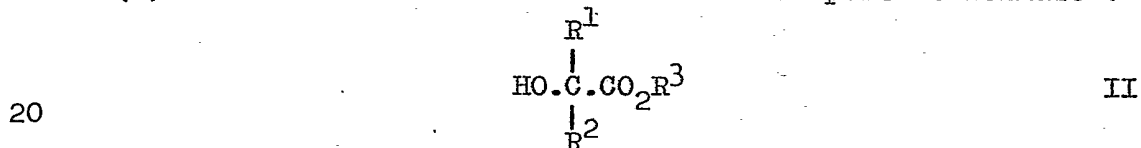
Un sel d'addition de base particulier d'un composé de formule I où R^3 représente un atome d'hydrogène est, par exemple, un sel de métal alcalin ou alcalino-terreux, par exemple un sel de sodium, de potassium, de calcium ou de magnésium, un sel d'aluminium, par exemple un disel d'hydroxyde d'alumi-

nium, un sel d'ammonium ou un sel d'une base organique apportant un cation pharmaceutiquement acceptable, par exemple un sel de triéthanolamine ou de tris(hydroxyméthyl)méthylamine.

Les exemples ci-après décrivent des composés spécifiques faisant l'objet de l'invention. Parmi ceux-ci, des composés particulièrement préférés de l'invention sont l'acide 2-[4-(4-chlorophényl)benzyloxy]-2-phénylpropionique et l'acide 2-[4-(4-chlorophényl)benzyloxy]-2-phénylbutyrique, de même que leurs sels d'addition de bases pharmaceutiquement acceptables.

Les composés de formule I peuvent être préparés suivant tout procédé chimique dont il est connu qu'il est applicable à la synthèse de composés chimiquement analogues. Ces procédés font également l'objet de l'invention et sont donnés ci-après à titre d'exemples dans lesquels R^1 , R^2 et R^3 peuvent avoir l'une quelconque des significations ci-dessus, sauf indication contraire.

(a) Un sel d'addition de base d'un composé de formule :



est mis à réagir avec un halogénure de 4-(4-chlorophényl)-benzyle.

Un sel d'addition de base particulièrement approprié d'un composé de formule II est, par exemple, un sel de métal alcalin, comme un sel de sodium ou de potassium, ou au cas où R^3 représente un atome d'hydrogène, par exemple, un disel de métal alcalin, comme un sel de disodium ou de dipotassium. Le sel d'addition de base requis peut avantageusement être formé au préalable par réaction d'un composé de formule II avec une base appropriée, par exemple un hydruire ou alcoolate en $C_1 - C_4$ de métal alcalin, comme l'hydruire ou l'éthylate de sodium, avantageusement dans un solvant approprié qui peut ensuite servir de solvant pour le procédé (a). Lorsque la base utilisée est un hydruire de métal alcalin, un solvant convenable est, par exemple, le diméthylsulfoxyde ou le diméthylformamide et lorsqu'elle est un alcoolate en $C_1 - C_4$ de métal alcalin, un solvant convenable est, par exemple, l'alcanol en $C_1 - C_4$ correspondant.

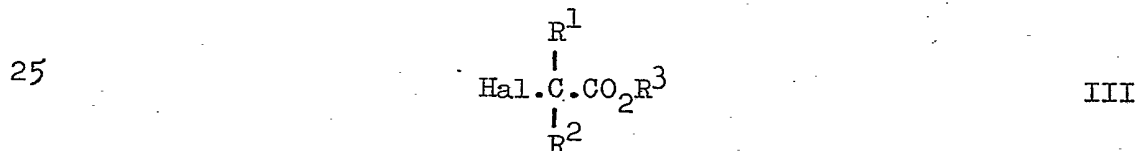
En variante, le sel d'addition de base du composé de

formule II peut être formé au cours même du procédé (a) par utilisation d'un composé de formule II plutôt que de son sel comme composé de départ et par conduite de la réaction avec l'halogénure de benzyle substitué en présence d'une base convenable et d'un solvant approprié tels que définis ci-dessus.

Le procédé peut être exécuté, par exemple, à une température de 0 à 100°C et avec un avantage particulier à une température de 15 à 30°C. Le procédé est effectué avantageusement dans un solvant inerte approprié, par exemple le diméthylformamide, le diméthylsulfoxyde ou l'hexaméthylphosphoramide, éventuellement en présence, par exemple, de tétrahydrofuranne. En variante, un alcool en C₁ - C₄, comme l'éthanol, peut servir de solvant, mais il est évident que lorsque R³ représente un radical alkyle en C₁ - C₄ qui ne correspond pas à l'alcool en C₁ - C₄ servant de solvant, la réaction peut s'accompagner d'une certaine transestérification.

Un halogénure de 4-(4-chlorophényl)benzyle particulièrement approprié est, par exemple, le chlorure ou le bromure de 4-(4-chlorophényl)benzyle.

(b) Un sel d'addition de base de l'alcool 4-(4-chlorophényl)benzylique est mis à réagir avec un composé halogéné de formule :



où Hal représente un atome de chlore, de brome ou d'iode.

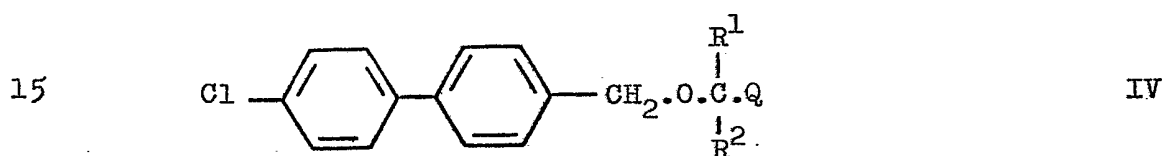
Un sel d'addition de base particulièrement approprié de l'alcool benzylique substitué est, par exemple, le sel de sodium ou de potassium. Ce sel est formé avec avantage au préalable par réaction de l'alcool 4-(4-chlorophényl)benzylique avec, par exemple, l'hydrure ou éthylate de métal alcalin approprié dans un solvant convenable, par exemple le diméthylformamide ou l'éthanol respectivement, comme indiqué ci-dessus à propos du procédé (a).

En variante, comme dans le cas du procédé (a), le sel d'addition de base peut être formé in situ au cours même du procédé (b) par utilisation de l'alcool 4-(4-chlorophényl)benzylique au lieu de son sel d'addition de base comme

composé de départ et par conduite de la réaction avec l'halogénure de formule III en présence d'une base convenable et d'un solvant approprié tels que définis ci-dessus.

Le procédé peut être exécuté à des températures analogues et dans des solvants semblables aux températures et solvants décrits à propos du procédé (a) ci-dessus. Il convient toutefois de noter que lorsque R^3 représente un atome d'hydrogène, il est nécessaire d'utiliser au moins deux équivalents moléculaires du sel d'addition de base de l'alcool benzylique substitué.

(c) Pour la préparation d'un composé de formule I où R^3 représente un atome d'hydrogène, un composé de formule :



où Q représente un radical alkoxy($\text{C}_1 - \text{C}_6$)carbonyle, benzyl-oxycarbonyle, phénoxycarbonyle ou cyano, est soumis à l'hydrolyse.

Une signification particulièrement appropriée pour Q représentant un radical alkoxy($\text{C}_1 - \text{C}_6$)carbonyle est, par exemple, un radical méthoxycarbonyle ou éthoxycarbonyle.

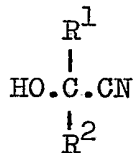
L'hydrolyse est exécutée avantageusement, par exemple, par réaction du composé de formule IV avec une base convenable, comme l'hydroxyde de sodium ou l'hydroxyde de potassium, dans un solvant organique, comme l'éthanol ou le méthanol, éventuellement en mélange avec de l'eau. L'hydrolyse peut être exécutée, par exemple, à une température de 15 à 100°C, et avec un avantage particulier à une température de 60 à 80°C.

Les composés de départ nécessaires de formule IV où Q ne représente pas un radical cyano peuvent être obtenus avantageusement suivant la technique et dans les conditions de réaction générales du procédé (a), mais au moyen de chlorure de 4-(4-chlorophényl)benzyle et du sel de sodium du composé hydroxylé approprié de formule :



où R^4 représente un radical alkyle en $C_1 - C_6$, benzyle ou phényle.

Les composés cyanés correspondants de formule IV peuvent être obtenus de manière analogue, mais au moyen du sel de sodium d'un composé de formule :



VI

10 au lieu du sel de sodium du composé hydroxylé de formule V.

(d) Pour la préparation d'un composé de formule I, où R^3 représente un radical alkyle en $C_1 - C_4$, un composé de formule I où R^3 représente un atome d'hydrogène (appelé ci-après acide de formule I) est soumis à l'estérification.

15 L'estérification peut être exécutée suivant tout procédé général connu pour la préparation de composés analogues.

Ainsi, un acide de formule I ou un de ses dérivés réactifs peut être mis à réagir avec un alcânol en $C_1 - C_4$, comme le méthanol ou l'éthanol.

20 Lors de l'utilisation d'un dérivé réactif, le procédé est exécuté de préférence en présence d'une base convenable, comme la pyridine ou la triéthylamine et avantageusement dans un solvant inerte, comme le chloroforme, le chlorure de méthylène, l'éther diéthylique ou le tétrahydrofurane, à une température

25 qui est, par exemple, de 0 à 100°C et de préférence de 15 à 30°C.

Un dérivé réactif particulièrement approprié d'un acide de formule I est, par exemple, un halogénure d'acide comme un chlorure ou bromure d'acide, un azide d'acide, un anhydride d'acide ou un anhydride mixte formé avec un acide de formule I

30 et un acide alcanoïque en $C_1 - C_4$, tel que l'anhydride acétique.

Lorsqu'un acide de formule I est le composé de départ, l'estérification peut être exécutée :

(i) en présence d'un agent de condensation tel que le
35 dicyclohexylcarbodiimide, de préférence en milieu sensiblement anhydre et à une température qui est, par exemple, de 15 à 30°C, pendant une longue durée et dans un solvant inerte tel
40 que défini ci-dessus;

(ii) en présence d'un acide fort catalytique, comme
40 l'acide sulfurique, l'acide chlorhydrique ou l'acide p-toluène-

sulfonique, auquel cas l'alcanol en $C_1 - C_4$ peut être utilisé avantageusement en excès et l'opération peut être effectuée au point d'ébullition du mélange de réaction, par exemple de 40 à 100°C.

5 En variante, l'estérification peut être exécutée par réaction d'un acide de formule I avec le diazoalcane en $C_1 - C_4$ approprié, par exemple le diazométhane. Dans ce cas, le procédé est exécuté de préférence dans un solvant ou diluant inerte, par exemple l'éther diéthylique, le diméthoxyéthane ou le tétra-
10 hydrofuranne et à une température qui est, par exemple, de 15 à 30°C.

Ensuite, lorsqu'un sel d'addition de base pharmaceutiquement acceptable d'un acide de formule I est requis, cet acide est mis à réagir suivant les techniques habituelles avec
15 la base nécessaire apportant un cation pharmaceutiquement acceptable et lorsqu'un isomère optique est requis, la forme racémique d'un acide de formule I est dédoublée par réaction avec une base optiquement active, par exemple la (+) ou (-)- α -méthylbenzylamine, puis, si la chose est désirée, ensuite
20 estérifiée suivant le procédé (d) ci-dessus ou bien l'un des procédés (a) - (c) est exécuté au moyen d'un composé de départ optiquement actif.

Comme indiqué précédemment, les composés de formule I ont d'utiles propriétés antiarthritiques qui peuvent être mises
25 en évidence au cours de l'épreuve de laboratoire normalisée décrite ci-après basée sur celle mise au point par Newbould (Brit. J. Pharmacol. 1963, 21, 127-136). L'épreuve consiste à induire l'arthrite chez le rat par injection intradermique d'une suspension de bacilles de tuberculose tués par la chaleur
30 dans de l'huile de paraffine au coussinet de la patte arrière, puis à mesurer les effets d'une dose quotidienne orale d'un composé sous examen sur l'accroissement d'épaisseur de la patte injectée et sur l'inhibition de l'enrichissement en α_2 -glycoprotéine acide dans le sérum du sang, dans les deux cas après
35 au moins 28 jours. Au cours de cette épreuve, les composés de formule I manifestent une activité sensible en dose quotidienne de 100 mg par kg sinon moins, sans donner lieu à des effets toxiques apparents. Ainsi, à titre d'exemple uniquement, l'acide ($\pm$)-2-[4-(4-chlorophényl)benzyloxy]-2-phénylbutyrique
40 inhibe de 38% l'augmentation de l'épaisseur de la patte et

inhibe de 47% l'élévation du taux d' α_1 -glycoprotéine dans le sérum après 28 jours d'administration par voie orale d'une dose quotidienne de 80 mg par kg, sans que des signes apparents de toxicité ou d'autres effets secondaires soient observés.

5 De même, aucun effet secondaire de ce genre n'est observé après 14 jours d'administration par voie orale d'une dose de 300 mg par kg du même composé à des rats normaux.

Comme indiqué précédemment, les composés de formule I ont également d'intéressantes propriétés pharmacocinétiques,
10 comme le prouve, par exemple, leur demi-vie d'élimination relativement brève à partir du sérum du sang des animaux d'épreuve. Ainsi, à titre d'exemple uniquement, l'acide ($\pm$)-2-[4-(4-chloro-phényl)benzyloxy]-2-phénylbutyrique a une demi-vie d'élimination du sérum d'environ 10 heures chez le rat alors que l'acide
15 2-[4-(4-chlorophényl)benzyloxy]-2-méthylpropionique, qui est un composé connu, a une demi-vie d'élimination d'environ 5 jours chez le rat.

Une demi-vie d'élimination relativement brève offre une importance particulière parce qu'elle permet d'atteindre
20 rapidement une concentration thérapeutique du composé dans le sérum suivant un régime de prises simple comprenant des prises à intervalles réguliers de moins de 1 jour entre les prises successives. De même, en cas de réaction défavorable quelconque tenant à la nature du composé, une demi-vie d'élimination
25 du sérum relativement brève assure que la concentration dans le sérum baisse rapidement à une valeur acceptable dès que l'administration est interrompue.

Bien que la validité de l'invention ne soit liée à celle d'aucune hypothèse particulière relative au mode d'ac-
30 tion des composés de formule I, la Demanderesse est portée à croire que leur activité est due à un effet fondamental sur le processus arthritique induisant des dégradations tissulaires plutôt qu'à un simple effet palliatif sur l'inflammation résultante que provoque l'arthrite.

35 Il est dès lors à envisager que les composés de l'invention offrent de l'intérêt pour le traitement d'autres affections des tissus conjonctifs, comme l'athérosclérose, en plus de leur intérêt pour le traitement des affections arthritiques des articulations, comme l'arthrite rhumatoïde, l'arthrite
40 psoriatique et la spondylite ankylosante.

Pour exercer un effet antiarthritique chez les animaux homéothermes, les composés de formule I sont généralement administrés en dose quotidienne par voie orale s'échelonnant, par exemple, de 5 à 100 mg par kg. Par exemple, chez l'homme, 5 cette quantité est de nature à conduire à une dose quotidienne totale de 125 à 2500 mg à répartir, si nécessaire, en plusieurs prises.

Les composés de l'invention peuvent être administrés sous forme de compositions pharmaceutiques et suivant une autre 10 particularité, l'invention a pour objet une composition pharmaceutique qui comprend un composé de formule I sous une forme pharmaceutiquement acceptable.

Par "forme pharmaceutiquement acceptable" il y a lieu d'entendre une préparation pharmaceutique dans laquelle le com- 15 posé est associé à un diluant pharmaceutiquement acceptable ou une préparation pharmaceutique, par exemple une capsule, dans laquelle le composé est confiné dans une forme dosée unitaire sans être nécessairement associé à un diluant.

Les formes pharmaceutiquement acceptables préférées 20 sont celles se prêtant à l'administration par voie orale, par exemple les comprimés, capsules, suspensions, sirops ou élixirs. Toutefois, les formes se prêtant à l'administration par voie parentérale, comme les solutions aqueuses stériles ou les suppositoires conviennent aussi. Les compositions peuvent être 25 obtenues suivant les techniques habituelles et, si la chose est désirée, au moyen de diluants ou excipients classiques. Les formes dosées contiennent de préférence 50 à 500 mg de composé de formule I par dose unitaire.

Pour le traitement des affections inflammatoires 30 des articulations, les compositions de l'invention peuvent également comprendre un ou plusieurs agents supplémentaires qui peuvent exercer un effet favorable sur l'affection ou sur des états associés, par exemple un agent choisi parmi :

les agents anti-inflammatoires ou analgésiques, 35 comme l'acide acétylsalicylique, le paracétamol, dextropropoxyphène, la codéine, la phénylbutazone, l'indométhacine, l'ibuprofen, le cétoprofen, le naproxen et le sulindac;

les stéroïdes anti-inflammatoires, comme la prednisolone;

40 les dérivés organo-auriques;

les agents uricosuriques, comme le probénécide;
la chloroquine et la D-pénicillamine.

L'invention est illustrée par les exemples non limitatifs ci-après dans lesquels :

- 5 (i) toutes les évaporations, sauf indication contraire, sont effectuées sous vide à l'évaporateur rotatif;
(ii) les réactions indiquées comme exécutées à la température ambiante sont effectuées à une température de 18 à 25°C;
(iii) les rendements (éventuellement précisés) sont unique-
10 ment illustratifs et ne constituent pas le maximum qu'il est possible d'atteindre dans le procédé illustré, et
(iv) tous les composés se trouvent sous la forme racémique (+), sauf indication contraire.

EXEMPLE 1.-

- 15 On chauffe au reflux pendant 2 heures, puis on évapore, une solution de 7,9 g de 2-[4-(4-chlorophényl)benzyloxy]-2-phénylpropionate d'éthyle dans 100 ml de méthanol contenant 11,0 g d'hydroxyde de potassium. On soumet le résidu à un partage entre 100 ml d'eau et 30 ml d'éther. On sépare la phase
20 aqueuse et on l'acidifie avec de l'acide chlorhydrique 4 N jusqu'à un pH 2 - 3, après quoi on l'extrait deux fois avec 30 ml d'éther à chaque reprise. On lave ces extraits étherés à l'eau, puis on les sèche sur du sulfate de magnésium et on les évapore. On cristallise le résidu par traitement avec un mélange d'acétate
25 d'éthyle et d'hexane pour recueillir 3,5 g d'acide 2-[4-(4-chlorophényl)benzyloxy]-2-phénylpropionique fondant à 125 - 126°C.

Le propionate substitué précité est obtenu de la manière suivante.

- 30 On ajoute 1,05 g d'hydruure de sodium, sous forme de dispersion à 50% en poids dans de l'huile minérale, à une solution agitée de 3,48 g de 2-hydroxy-2-phénylpropionate d'éthyle dans 100 ml de diméthylformamide à 4°C. Après 1 heure, on ajoute 4,74 g de chlorure de 4-(4-chlorophényl)benzyle et
35 on poursuit l'agitation à 4°C pendant 1 heure, puis à la température ambiante pendant 20 heures. On neutralise le mélange par addition prudente d'acide chlorhydrique 1 N, puis on l'extrait à l'éther. On lave les extraits à l'eau, on les sèche sur du sulfate de magnésium et on les évapore pour obtenir
40 7,9 g de 2-[4-(4-chlorophényl)benzyloxy]-2-phénylpropionate

d'éthyle se présentant sous la forme d'une huile.

EXEMPLE 2.-

En opérant comme décrit dans l'exemple 1, on prépare, avec un rendement d'ensemble de 53%, l'acide 2-[4-(4-chloro-5 phényl)benzyloxy]-2-phénylbutyrique fondant à 128 - 130°C, (après recristallisation dans le système acétate d'éthyle/hexane) en partant de 2-hydroxy-2-phénylbutyrate de méthyle au lieu de 2-hydroxy-2-phénylpropionate d'éthyle et en isolant à un stade intermédiaire le 2-[4-(4-chlorophényl)benzyloxy]-2-10 phénylbutyrate de méthyle sous la forme d'un solide huileux de pureté satisfaisante.

EXEMPLE 3.-

On ajoute 12,16 g d'acide mandélique à une suspension agitée de 8,44 g d'hydrure de sodium, sous forme de dis-15 persion à 50% en poids dans de l'huile minérale, dans 100 ml de diméthylformamide à 15 - 20°C, puis on agite le mélange à la même température pendant 4 heures. On ajoute 18,96 g de chlorure de 4-(4-chlorophényl)benzyle au mélange et on poursuit l'agitation de celui-ci pendant 20 heures à la température 20 ambiante.

On ajuste le mélange résultant à pH 1 - 3 par addition prudente d'acide chlorhydrique 1 N, puis on l'extrait soigneusement à l'éther. On combine les extraits et on les lave à l'eau, puis on les sèche au sulfate de magnésium et on 25 les évapore. On recristallise le résidu solide résultant dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexane pour obtenir, en quantité de 22,2 g, l'acide 2-[4-(4-chlorophényl)benzyloxy]-2-phénylacétique fondant à 136 - 137°C.

EXEMPLE 4.-

30 On ajoute 3,04 g d'acide (+)-mandélique à une suspension agitée de 1,92 g d'hydrure de sodium, sous forme de dispersion à 50% en poids dans de l'huile minérale, dans 50 ml de diméthylsulfoxyde à 15 - 20°C, puis on agite le mélange à la même température pendant 4 heures. On ajoute alors 4,74 g de 35 chlorure de 4-(4-chlorophényl)benzyle au mélange et on poursuit l'agitation à la température ambiante pendant 1 heure. On ajuste le mélange résultant à pH 1 - 3 par addition prudente d'acide chlorhydrique 1 N, puis on l'extrait soigneusement à l'éther. On combine les extraits étherés et on les lave à l'eau, 40 puis on les sèche sur du sulfate de magnésium et on les évapore.

On recristallise le résidu solide résultant dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexane pour obtenir 3,45 g d'acide (+)-2-[4-(4-chlorophényl)benzyloxy]-2-phénylacétique fondant à 119 - 121°C et ayant un pouvoir rotatoire $[\alpha]_D^{25}$ de + 104° (C=1, CHCl₃).

EXEMPLE 5.-

En opérant comme dans l'exemple 4, mais au départ d'acide (-)-mandélique, on obtient 2,23 g d'acide (-)-2-[4-(4-chlorophényl)benzyloxy]-2-phénylacétique fondant à 120 - 121°C et ayant un pouvoir rotatoire $[\alpha]_D^{25}$ de -104° (C = 2,1, CHCl₃).

EXEMPLE 6.-

En opérant comme dans l'exemple 3, on obtient avec un rendement de 45%, l'acide 2-[4-(4-chlorophényl)benzyloxy]-2-(4-chlorophényl)acétique fondant à 120 - 122°C, à partir d'acide de 4-chloromandélique et de chlorure de 4-(4-chlorophényl)-benzyle.

EXEMPLE 7.-

On chauffe au reflux pendant 90 minutes, une solution de 8,0 g d'acide 2-[4-(4-chlorophényl)benzyloxy]-2-phénylacétique dans 200 ml d'éthanol contenant 1 ml d'acide sulfurique concentré, puis on la refroidit jusqu'à la température ambiante et on la neutralise prudemment par addition d'un excès de solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium. On évapore le mélange résultant et on extrait ensuite le résidu soigneusement à l'acétate d'éthyle. On mélange les extraits et on les lave avec de l'eau, puis on les sèche sur du sulfate de magnésium et on les évapore pour obtenir 6,65 g de 2-[4-(4-chlorophényl)benzyloxy]-2-phénylacétate d'éthyle, fondant à 50 - 51°C.

EXEMPLE 8.-

En opérant comme dans l'exemple 1, on prépare à partir du S-(+)-2-hydroxy-2-phénylbutyrate de méthyle et du chlorure de 4-(4-chlorophényl)benzyle, l'acide S-(-)-2-[4-(4-chlorophényl)benzyloxy]-2-phénylbutyrique fondant à 115 - 116°C, ayant un pouvoir rotatoire $[\alpha]_D^{25}$ de -52,3° (C = 1,098, chloroforme) qu'on obtient avec un rendement d'ensemble de 15%, avec isolement intermédiaire de l'ester S-méthylque.

On obtient le S-(+)-2-hydroxy-2-phénylbutyrate de méthyle en opérant comme décrit par McKenzie et Ritchie (Chem. Ber., 1937, 70, 23) et on lui attribue sa configuration absolue sur la base de celle de l'acide S-(+)-2-hydroxy-2-

phénylbutyrique déterminée par Mitsui et al. (Chemistry and Industry, 1964, 333).

EXEMPLE 9.-

On ajoute 67 ml de (+)- α -méthylbenzylamine à une
5 solution de 200 g d'acide (+)-2-[4-(4-chlorophényl)benzyloxy]-
2-phénylbutyrique dans 1400 ml d'éthanol. Après 18 heures à la
température ambiante, on recueille par filtration le solide qui
s'est déposé et on conserve tant le solide que le filtrat (A).
On recristallise le solide deux fois dans l'éthanol, puis on
10 l'agite avec 800 ml d'acide sulfurique 2M. On extrait le mé-
lange résultant avec 1200 ml d'éther et on lave l'extrait avec
de l'eau, puis on le sèche sur du sulfate de magnésium et on
l'évapore. On recristallise le résidu solide dans un mélange
d'acétate d'éthyle et d'hexane pour obtenir, en deux récoltes,
15 36,0 g d'acide S-(-)-2-[4-(4-chlorophényl)benzyloxy]-2-phényl-
butyrique, fondant à 116 - 117°C et ayant un pouvoir rotatoire
[α]_D²⁵ de -55,5° (C = 1, chloroforme).

EXEMPLE 10.-

On agite le filtrat (A) obtenu dans l'exemple 9 avec
20 1000 ml d'acide sulfurique 2 M et on extrait le mélange avec
800 ml d'éther. On lave l'extrait avec de l'eau, on le sèche
sur du sulfate de magnésium et on l'évapore. On dissout les
120 g de résidu ainsi obtenu (contenant dans la forme (+) que
la forme (+) de l'acide 2-[4-(4-chlorophényl)benzyloxy]-2-
25 phénylbutyrique) dans 1000 ml d'éthanol. On ajoute à la solu-
tion résultante 50 ml de (-)- α -méthylbenzylamine. Après 18 heu-
res à la température ambiante, on recueille par filtration le
solide qui s'est déposé et on le recristallise deux fois dans
l'éthanol. On met les cristaux résultants en suspension dans
30 de l'acide sulfurique 2 M et on extrait le mélange à l'éther
comme décrit dans l'exemple 9. On obtient ainsi à partir de
l'extrait étheré séché, en deux récoltes, 30,9 g d'acide R-(+)-
2-[4-(4-chlorophényl)benzyloxy]-2-phénylbutyrique, fondant à
117 - 118°C et ayant un pouvoir rotatoire [α]_D²⁵ de + 54,5°
35 (C = 1, chloroforme), après recristallisation dans un mélange
d'acétate d'éthyle et d'hexane.

EXEMPLE 11.-

On ajoute une solution de diazométhane dans 100 ml
d'éther (s'obtenant de manière classique par réaction de 5 g
40 de bis(N-méthyl-N-nitroso)téréphtalamide avec un excès

d'éthanolamine, puis isolement de la solution étherée de diazo-méthane par distillation), à une solution de 4,0 g d'acide 2-[4-(4-chlorophényl)benzyloxy]-2-phénylbutyrique dans 100 ml d'éther. Après 2 heures à la température ambiante, on évapore
5 le mélange et on purifie le résidu huileux par chromatographie sur une colonne de 200 g de gel de silice qu'on élue avec un mélange de 1 partie en volume d'acétate d'éthyle et de 4 parties en volume de toluène. Ce système n'élue pas l'acide butyrique substitué de départ. Par conséquent, l'évaporation de l'éluat
10 donne 2,5 g de 2-[4-(4-chlorophényl)benzyloxy]-2-phénylbutyrate de méthyle fondant à 68 - 72°C.

EXEMPLE 12.-

On ajoute peu à peu, 3,16 g d'hydrure de sodium, sous forme de dispersion à 50% en poids dans de l'huile minérale, à une
15 solution agitée de 4,98 g d'acide 2-hydroxy-2-phénylpropionique dans 100 ml de diméthylsulfoxyde. Après 2 heures d'agitation à la température ambiante, on ajoute 9,5 g de chlorure de 4-(4-chlorophényl)benzyle et on poursuit l'agitation pendant 20 heures. On ajoute alors prudemment 200 ml d'eau et 200 ml d'éther
20 au mélange pour recueillir, sous forme de solide insoluble, le sel sodique d'acide 2-[4-(4-chlorophényl)benzyloxy]-2-phénylpropionique. On recueille le solide par filtration et on y ajoute un mélange de 200 ml d'acétate d'éthyle et de 200 ml d'acide chlorhydrique 4 M. On sépare la phase organique, on la
25 lave à l'eau, on la sèche sur du sulfate de magnésium et on l'évapore. On recristallise le résidu solide résultant dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexane pour obtenir 5,35 g d'acide 2-[4-(4-chlorophényl)benzyloxy]-2-phénylpropionique fondant à 127 - 130°C.

30 EXEMPLE 13.-

On ajoute une solution de 0,407 g d'hydroxyde de sodium dans 10,25 ml d'eau à une suspension agitée de 4,0 g d'acide 2-[4-(4-chlorophényl)benzyloxy]-2-phénylbutyrique dans 100 ml d'eau. On agite le mélange pendant 15 minutes,
35 puis on en sépare par filtration les solides qui ne se sont pas dissous. On évapore le filtrat. On évapore à nouveau le résidu solide deux fois avec 20 ml de toluène, puis on le sèche sous vide sur du pentoxyde de phosphore à 90°C jusqu'à poids constant. On obtient ainsi 3,95 g de 2-[4-(4-chlorophényl)benzyl-
40 oxy]-2-phénylbutyrate de sodium.

Microanalyse pour $C_{23}H_{20}ClNaO_3$:

Calculé : C, 68,57; H, 5,0%

Trouvé : C, 68,2; H, 5,0%.

EXEMPLE 14.-

5 En opérant comme dans l'exemple 13, mais en remplaçant la solution d'hydroxyde de sodium par une solution de 0,576 g d'hydroxyde de potassium dans 14,8 ml d'eau, on obtient 3,7 g de 2-[4-(4-chlorophényl)benzyloxy]-2-phénylbutyrate de potassium.

10 Microanalyse pour $C_{23}H_{20}ClKO_3$:

Calculé : C, 65,93; H, 4,81%.

Trouvé : C, 65,9; H, 4,9%.

EXEMPLE 15.-

15 En opérant comme dans l'exemple 13, mais en remplaçant la solution d'hydroxyde de sodium par une solution de 1,211 g de tris(hydroxyméthyl)méthylamine dans 10 ml d'eau et en utilisant 3,81 g d'acide 2-[4-(4-chlorophényl)benzyloxy]-2-phénylbutyrique on obtient 4,56 g de 2-[4-(4-chlorophényl)benzyloxy]-2-phénylbutyrate de tris(hydroxyméthyl)méthylammonium.

20 Microanalyse pour $C_{27}H_{32}ClNO.0,25H_2O$:

Calculé : C, 64,0; H, 6,4; N, 2,8%

Trouvé : C, 63,8; H, 6,3; N, 2,5%.

EXEMPLE 16.-

25 En opérant comme dans l'exemple 13, on obtient une solution aqueuse de 2-[4-(4-chlorophényl)benzyloxy]-2-phénylbutyrate de sodium. On ajoute à cette solution aqueuse, une solution de 0,564 g de chlorure de calcium dans 50 ml d'eau. On recueille par filtration le précipité dense qui se forme et on le lave avec de l'eau et avec de l'éthanol, puis on le sèche sous vide sur pentoxyde de phosphore à 90°C jusqu'à poids constant pour obtenir 3,86 g de 2-[4-(4-chlorophényl)benzyloxy]-2-phénylbutyrate de calcium.

30 Microanalyse pour $C_{46}H_{40}Cl_2O_6Ca.1,5H_2O$:

Calculé : C, 66,8; H, 5,2; Cl, 8,6%

Trouvé : C, 66,6; H, 5,2; Cl, 8,2%.

EXEMPLE 17.-

40 On ajoute un excès de méthanol ammoniacal à une solution de 4,0 g d'acide 2-[4-(4-chlorophényl)benzyloxy]-2-phénylbutyrique dans 50 ml de méthanol. On évapore le mélange

résultant et on recristallise le résidu dans un mélange d'éther et d'hexane pour obtenir 3,68 g de 2-[4-(4-chlorophényl)benzyloxy]-2-phénylbutyrate d'ammonium.

Microanalyse pour $C_{23}H_{24}ClNO_3 \cdot 0,25H_2O$:

5 Calculé : C, 68,7; H, 6,1; N, 3,5%

 Trouvé : C, 68,7; H, 6,1; N, 3,2%.

EXEMPLE 18.-

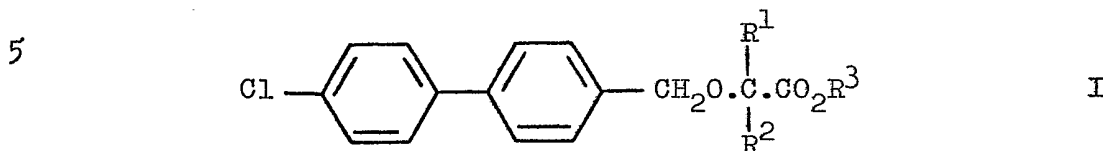
On granule un mélange de 100 parties en poids d'acide 2-[4-(4-chlorophényl)benzyloxy]-2-phénylbutyrique, de 100 parties en poids de lactose et de 50 parties en poids d'amidon de maïs avec une quantité suffisante d'une solution aqueuse à 5% de polyvinylpyrrolidone. On fait passer les granules résultants au tamis à mailles de 1400 microns, puis on les sèche à 50 -
10 60°C. On fait passer les granules séchés alors au tamis à mail-
15 les de 1000 microns, puis on les mélange avec 2,5 parties en poids de stéarate de magnésium. On façonne le mélange alors à la presse de la manière habituelle en comprimés se prêtant à l'administration par voie orale à des fins thérapeutiques.

EXEMPLE 19.-

20 On peut répéter les opérations de l'exemple 18 en remplaçant le constituant actif par un autre composé conforme à l'invention ou éventuellement par un sel d'addition de base tel que décrit dans l'un quelconque des exemples 2 à 17.

REVENDICATIONS

1.- Dérivé de l'acide hydroxyacétique de formule :



où R^1 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en
 10 $C_1 - C_4$, R^2 représente un radical phényle portant éventuelle-
 ment un atome d'halogène et R^3 représente un atome d'hydrogène
 ou un radical alkyle en $C_1 - C_4$,
 ou au cas où R^3 représente un atome d'hydrogène, un de ses
 sels d'addition de bases pharmaceutiquement acceptables.

15 2.- Composé suivant la revendication 1, dans la
 formule duquel R^1 représente un atome d'hydrogène ou un radical
 méthyle ou éthyle, R^2 représente un radical phényle portant
 éventuellement un atome de fluor, de chlore ou de brome et R^3
 20 représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle ou
 éthyle.

3.- Composé suivant la revendication 1 ou 2, dans
 la formule duquel R^2 représente un radical phényle, 4-fluorophé-
 nyle, 4-chlorophényle ou 4-bromophényle.

4.- Composé suivant la revendication 1, dans la for-
 25 mule duquel R^1 représente un radical méthyle ou éthyle, R^2
 représente un radical phényle et R^3 représente un atome d'hy-
 drogène ou un radical méthyle ou éthyle.

5.- Composé suivant la revendication 1, dans la for-
 mule duquel R^1 a l'une quelconque des significations attribuées
 30 à R^1 dans la revendication 1, 2 ou 4, R^2 représente un radical
 phényle ou 4-chlorophényle et R^3 représente un atome d'hydro-
 gène ou un radical méthyle ou éthyle.

6.- Composé suivant l'une quelconque des revendi-
 cations précédentes, dans la formule duquel R^3 représente un
 35 atome d'hydrogène.

7.- L'acide 2-[4-(4-chlorophényl)benzyloxy]-2-phényl-
 propionique et ses sels d'addition de bases pharmaceutiquement
 acceptables.

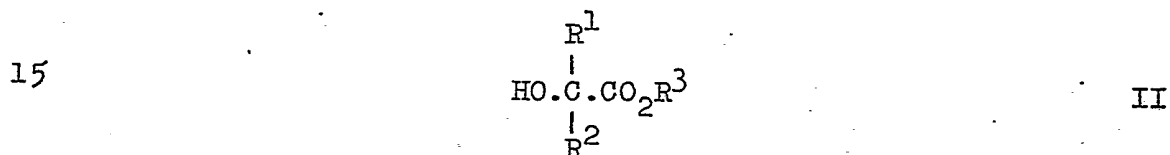
8.- L'acide 2-[4-(4-chlorophényl)benzyloxy]-2-phényl-
 40 butyrique et ses sels d'addition de bases pharmaceutiquement

acceptables.

9.- Sel d'addition de base pharmaceutiquement acceptable d'un composé de formule I suivant l'une quelconque des revendications précédentes qui est un sel de métal alcalin ou
5 alcalino-terreux, un sel d'aluminium ou un sel d'une base organique apportant un cation pharmaceutiquement acceptable.

10.- Procédé de préparation d'un composé de formule I ou d'un de ses sels d'addition de bases pharmaceutiquement acceptables suivant la revendication 1, R^1 , R^2 et R^3 ayant l'une
10 quelconque des significations définies dans l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce

qu'on fait réagir un sel d'addition de base d'un composé de formule :



avec un halogénure de 4-(4-chlorophényl)benzyle, puis, lorsque l'on désire obtenir un sel d'addition de base pharmaceutiquement acceptable d'un composé de formule I où R^3 représente
20 un atome d'hydrogène, on fait réagir ce composé suivant une technique classique avec la base convenable apportant un cation pharmaceutiquement acceptable.

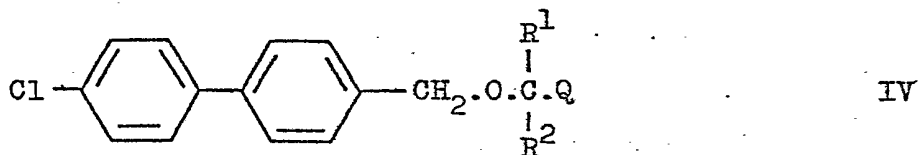
11.- Procédé de préparation d'un composé de formule I ou d'un de ses sels d'addition de bases pharmaceutiquement
25 acceptables suivant la revendication 1, R^1 , R^2 et R^3 ayant l'une quelconque des significations définies dans l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce

qu'on fait réagir un sel d'addition de base de l'alcool 4-(4-chlorophényl)benzylique avec un composé de formule :



30 où Hal représente un atome de chlore, de brome ou d'iode, puis, lorsque l'on désire obtenir un sel d'addition de base pharmaceutiquement acceptable d'un composé de formule I où R^3 représente un atome d'hydrogène, on fait réagir ce composé suivant une technique classique avec la base convenable apportant un cation
35 pharmaceutiquement acceptable.

- 12.- Procédé de préparation d'un composé de formule I ou d'un de ses sels d'addition de bases pharmaceutiquement acceptables suivant la revendication 1, dans laquelle R^1 et R^2 ont l'une quelconque des significations définies dans
- 5 l'une quelconque des revendications 1 à 6, et R^3 représente un atome d'hydrogène, caractérisé en ce qu'on hydrolyse un composé de formule :



- où Q représente un radical alkoxy ($C_1 - C_6$)carbonyle, benzyl-oxy-carbonyle, phénoxy-carbonyle ou cyano, puis, lorsque l'on
- 10 désire obtenir un sel d'addition de base pharmaceutiquement acceptable d'un composé de formule I où R^3 représente un atome d'hydrogène, on fait réagir ce composé suivant une technique classique avec la base convenable apportant un cation pharmaceutiquement acceptable.
- 15 13.- Procédé de préparation d'un composé de formule I suivant la revendication 1 dans laquelle R^1 et R^2 ont l'une quelconque des significations définies dans l'une quelconque des revendications 1 à 6, et R^3 représente un radical alkyle en $C_1 - C_4$, caractérisé en ce que l'on estérifie un composé de formule
- 20 I où R^3 représente un atome d'hydrogène.

- 14.- Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend un composé de formule I ou un de ses sels d'addition de bases pharmaceutiquement acceptables suivant l'une quelconque des revendications 1 à 9, sous une forme
- 25 pharmaceutiquement acceptable.

- 15.- Composition pharmaceutique suivant la revendication 14, caractérisée en ce que le composé de formule I ou son sel est associé à un véhicule pharmaceutiquement acceptable.