



N° 898.042

Classif. Internat.: C07D/A61K

Mis en lecture le:

20 -04- 1984

LE Ministre des Affaires Économiques,

*Vu la loi du 24 mai 1854 sur les brevets d'invention;**Vu la Convention d'Union pour la Protection de la Propriété Industrielle;**Vu le procès-verbal dressé le 20 octobre 19 83 à 15 h. 10*

au Service de la Propriété industrielle;

ARRÊTE :

Article 1. - Il est délivré à la Sté dite : BAYER AKTIENGESELLSCHAFT
Leverkusen (Allemagne) (R.F.A.)

repr. par le Cabinet Bede à Bruxelles,

un brevet d'invention pour: Composition antivirale contenant du
2-(4-chlorophénoxy-méthyl)-3,3-diméthyl-1-(1,2,4-triazole-
1-yl)-2-butanol

qu'elle déclare avoir fait l'objet d'une demande de brevet
déposée en Allemagne (République Fédérale) le 21 octobre
1982, n° P 32 38 903.5

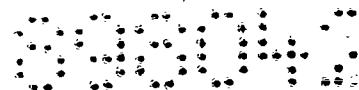
Article 2. - Ce brevet lui est délivré sans examen préalable, à ses risques et périls, sans garantie soit de la réalité, de la nouveauté ou du mérite de l'invention, soit de l'exactitude de la description, et sans préjudice du droit des tiers.

Au présent arrêté demeurera joint un des doubles de la spécification de l'invention (mémoire descriptif et éventuellement dessins) signés par l'intéressé et déposés à l'appui de sa demande de brevet.

Bruxelles, le 20 avril 19 84
PAR DELEGATION SPECIALE:

Le Directeur

L. WUYTS



La Société dite: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT

à Leverkusen

(République Fédérale d'Allemagne)

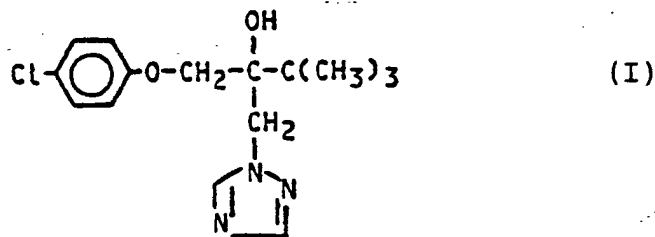
"Composition antivirale contenant du 2-(4-chloro-
phénoxy-méthyl)-3,3-diméthyl-1-(1,2,4-triazole-1-
yl)-2-butanol"

C.I.: Demande de brevet de la République Fédérale
d'Allemagne P 32 38 903.5 déposée le 21 octobre
1982.

La présente invention concerne une composition antivirale qui contient comme substance active le 2-(4-chlorophénoxy-méthyl)-3,3-diméthyl-1-(1,2,4-triazole-1-yl)-2-butanol connu.

5 La Demanderesse a découvert que le 2-(4-chlorophénoxy-méthyl)-3,3-diméthyl-1-(1,2,4-triazole-1-yl)-2-butanol connu de formule (I)

10



15

et ses sels d'addition d'acides acceptables du point de vue physiologique, possèdent des propriétés antivirales et/ou cytoprotectrices prononcées.

Il est surprenant de constater que le 2-(4-chlorophénoxy-méthyl)-3,3-diméthyl-1-(1,2,4-triazole-1-yl)-2-butanol de formule (I) montre, à côté d'une très bonne activité antimycosique, une meilleure activité antivirale et cytoprotectrice que les dérivés benzimidazoliques connus dans l'art antérieur, tels que, en particulier, le 2-(α-hydroxybenzyl)-benzimidazole. L'utilisation du composé de formule (I) conformément à l'invention constitue donc un enrichissement du domaine pharmaceutique.

20

25

La substance active que l'on doit utiliser conformément à l'invention et son activité antimycosique sont déjà connues (voir la demande de brevet de la République Fédérale d'Allemagne DE-OS N° 30 18 865).

5 Le composé de formule (I) conforme à l'invention produit, comme on l'a déjà mentionné, des effets antiviraux et/ou cytoprotecteurs prononcés. Ces effets sont particulièrement prononcés dans le cas de virus contenant des lipides, par exemple les herpes-virus.

10 Comme domaines d'indication en médecine humaine, on peut, par exemple, mentionner les suivants : herpes labialis, herpes genitalis, kératoconjonctivite herpétique, varicelle, herpes zoster (zona), mononucléose, de même qu'infections à cytomégalovirus.

15 Comme indications en médecine vétérinaire, on peut mentionner, par exemple, les suivantes :

Infections à virus de la pseudorange (boeuf, porc), virus de la rhinotrachéite (boeuf), virus de la rhinopneumonie (cheval) ainsi que virus de Marek (poule).

20 La présente invention concerne des préparations pharmaceutiques qui contiennent, à côté de supports inertes non toxiques pharmaceutiquement acceptables, une ou plusieurs substances actives conformes à l'invention ou qui sont constituées par une ou plusieurs substances actives de l'invention, ainsi que le procédé d'obtention de ces préparations.

25 La présente invention concerne également des préparations pharmaceutiques sous la forme d'unités posologiques. Cela signifie que les préparations se présentent sous la forme d'éléments individuels tels que comprimés, 30 dragées, capsules, pilules, suppositoires et ampoules dont la teneur en substance active correspond à une fraction ou un multiple d'une dose individuelle. Les unités posologiques peuvent contenir, par exemple, 1, 2, 3 ou 4 doses individuelles ou la moitié, le tiers ou le quart d'une dose individuelle. Une dose individuelle contient de préférence la 35

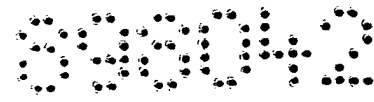
quantité de substance active qui est administrée en une application et qui correspond d'ordinaire à la totalité, à la moitié, au tiers ou au quart d'une dose quotidienne.

On entend désigner par supports inertes non
5 toxiques pharmaceutiquement acceptables des diluants, des charges ou des adjuvants de formulation solides, semi-solides ou liquides de toutes sortes.

Comme préparations pharmaceutiques appréciées,
on mentionne des comprimés, des dragées, des capsules, des
10 pilules, des granulés, des suppositoires, des solutions, suspensions et émulsions, des pâtes ou des pommades, des gels, des crèmes, des lotions, des poudres et des compositions pulvérisables.

Des comprimés, dragées, capsules, pilules et
15 granulés peuvent contenir la ou les substances actives, à côté des supports classiques tels que (a) des charges et des diluants, par exemple des amidons, le lactose, le saccharose, le glucose, le mannitol et la silice, (b) des liants, par exemple la carboxyméthylcellulose, des alginate,
20 nates, la gélatine, la polyvinylpyrrolidone, (c) des agents humidifiants, par exemple la glycérine, (d) des agents de désintégration, par exemple la gélose, le carbonate de calcium et le bicarbonate de sodium, (e) des retardateurs de
25 dissolution, par exemple la paraffine et (f) des accélérateurs de résorption, par exemple des composés d'ammonium quaternaire, (g) des agents mouillants, par exemple l'alcool cétylique, le monostéarate de glycérol, (h) des agents adsorbants, par exemple le kaolin et la bentonite et (i)
30 des lubrifiants, par exemple le talc, le stéarate de calcium et le stéarate de magnésium et des polyéthylène-glycols solides ou des mélanges des substances énumérées en (a) à (i).

Les comprimés, dragées, capsules, pilules et
granulés peuvent être pourvus des revêtements et des enve-
35 loppes classiques contenant éventuellement des agents



opacifiants et peuvent aussi être formulés de telle manière qu'ils libèrent la ou les substances actives uniquement dans les voies intestinales ou préférentiellement dans une partie déterminée de ces voies, le cas échéant, avec un retardement, et on peut alors utiliser comme matières d'enrobage, par exemple des substances polymériques et des cires.

La ou les substances actives peuvent également se présenter sous une forme micro-encapsulée, éventuellement avec un ou plusieurs des supports indiqués ci-dessus.

Des suppositoires peuvent contenir, à côté de la ou des substances actives, les supports classiques solubles ou insolubles dans l'eau, par exemple des polyéthylène-glycols, des graisses telles que le beurre de cacao et des esters supérieurs (par exemple l'ester d'alcool en C₁₄ avec un acide gras en C₁₆) ou leurs mélanges.

Des pommades, pâtes, crèmes et gels peuvent contenir, à côté de la ou des substances actives, les supports classiques, par exemple des graisses animales et végétales, des cires, des paraffines, l'amidon, la gomme adragante, des dérivés cellulosiques, des polyéthylène-glycols, des silicones, des bentonites, la silice, le talc et l'oxyde de zinc ou des mélanges de ces substances.

Des poudres et compositions pulvérisables peuvent contenir, à côté de la ou des substances actives, les supports classiques, par exemple lactose, talc, silice, hydroxyde d'aluminium, silicate de calcium et poudre de polyamide ou des mélanges de ces substances. Des compositions pulvérisables peuvent contenir en outre les propulseurs classiques, par exemple des hydrocarbures chloro-fluorés.

Des solutions et émulsions peuvent contenir, à côté de la ou des substances actives, les supports classiques tels que des solvants, des solvants auxiliaires et des émulsionnants, par exemple l'eau, l'alcool éthylique, l'alcool isopropylique, le carbonate d'éthyle, l'acétate



d'éthyle, l'alcool benzylique, le benzoate de benzyle, le propylène-glycol, le 1,3-butylène-glycol, le diméthylformamide, des huiles, notamment l'huile de graines de cotonnier, l'huile d'arachide, l'huile de germe de maïs, l'huile d'olive, l'huile de ricin et l'huile de sésame, la glycérine, le formal de la glycérine, l'alcool tétrahydrofurfurylique, des polyéthylène-glycols et des esters d'acides gras du sorbitane ou des mélanges de ces substances.

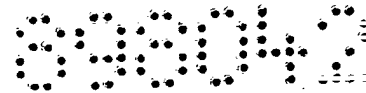
10 En vue d'une administration parentérale, les solutions et les émulsions peuvent aussi se présenter sous la forme stérile et isotonique.

Des suspensions peuvent contenir, à côté de la ou des substances actives, les supports classiques tels que des diluants liquides, par exemple l'eau, l'alcool éthylique, le propylène-glycol, des agents de mise en suspension, par exemple des alcools isostéaryliques éthoxylés, des esters polyoxyéthyléniques de sorbitol et de sorbitane, la cellulose microcristalline, le métahydroxyde d'aluminium, la bentonite, la gélose et la gomme adragante ou des mélanges de ces substances.

Les formulations mentionnées peuvent aussi contenir des colorants, des agents de conservation ainsi que des additifs améliorant l'odeur et le goût, par exemple de l'essence de menthe poivrée et de l'essence d'eucalyptus, et des édulcorants, par exemple la saccharine.

Les composés doués d'activité thérapeutique doivent être présents dans les préparations pharmaceutiques mentionnées ci-dessus, de préférence à une concentration d'environ 0,1 à 99,5, notamment d'environ 0,5 à 95 % en poids du mélange total.

Les préparations pharmaceutiques indiquées ci-dessus peuvent contenir, en plus des substances actives conformes à l'invention, d'autres substances douées d'activité pharmaceutique.



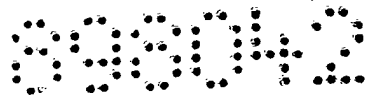
L'obtention des préparations pharmaceutiques indiquées ci-dessus s'effectue de manière classique par des procédés connus, par exemple le mélange de la ou des substances actives avec le ou les supports.

5 La présente invention concerne également l'utilisation des substances actives conformes à l'invention ainsi que de préparations pharmaceutiques qui contiennent une ou plusieurs substances actives conformes à l'invention, en médecine humaine et en médecine vétérinaire, pour
10 le traitement préventif, l'atténuation et/ou le traitement curatif des maladies indiquées ci-dessus.

Les substances actives ou les préparations pharmaceutiques peuvent être administrées localement par voie orale, parentérale, intrapéritonéale et/ou rectale,
15 de préférence par voie parentérale, notamment par voie intraveineuse.

En général, il est apparu avantageux tant en médecine humaine qu'en médecine vétérinaire d'administrer la ou les substances actives conformes à l'invention en quantités
20 totales d'environ 10 à environ 300, de préférence de 50 à 200 mg/kg de poids corporel par 24 heures, éventuellement en plusieurs prises individuelles pour l'obtention des résultats recherchés.

Toutefois, il peut être nécessaire de s'écarter
25 des doses mentionnées, à savoir en fonction de l'espèce et du poids corporel du sujet à traiter, de la nature et de la gravité de la maladie, du type de préparation et du mode d'administration du médicament ainsi que de l'instant et de l'intervalle de temps où l'administration doit être
30 effectuée. Ainsi, dans quelques cas, il peut être suffisant d'utiliser une quantité de substance active inférieure à la quantité mentionnée ci-dessus, tandis que dans d'autres cas, la quantité de substance active indiquée ci-dessus doit être dépassée.



L'établissement de la posologie optimale et du mode d'administration des substances actives nécessaires dans chaque cas peut être effectué aisément par le médecin, sur la base de sa compétence.

5 On décrit ci-après des essais destinés à étudier et à évaluer l'activité antivirale.

Exemple A

Essais sur culture de cellules

10 Dans des cultures de cellules qui sont infectées avec le virus de l'herpès simplex ou le cytomégalovirus, des effets cytopathiques prononcés se manifestent quelques jours après l'infection. Par le traitement avec le composé de formule (I) (voir également l'exemple de préparation 1) des cultures cellulaires infectées, on a pu réduire forte-
15 ment ou empêcher l'apparition de ces effets cytopathiques.

1. Traitement de cellules L-929 qui ont été infectées avec le virus de l'herpès simplex

Des cellules L-929 de souris ont été élevées en fioles de Roux d'après la méthode Dulbecco et Vogt (Proc. Nat. Acad. Sci. USA 38, 376 (1952)). Chaque boîte de Roux
20 contenait 1×10^8 cellules. Après que les cellules eurent formé un tapis cellulaire cohérent, le milieu de culture a été enlevé. L'infection des cellules a été effectuée avec 5 ml d'une suspension virale qui contenait 3×10^6 unités
25 formant des plaques (Dulbecco et Vogt : J. exp. Med. 99, 167, 1954) et la substance d'essai a une concentration non cytotoxique. Après une durée d'adsorption d'une heure, on a ajouté à chaque bouteille de culture 50 ml de milieu de culture additionnés de substance d'essai. Aux temps indi-
30 qués, on a déterminé à l'examen microscopique le degré de destruction des cellules occasionnée par le virus dans les bouteilles de Roux traitées et non traitées. L'effet cytopathique typique, qui se manifeste après infection de cellules avec le virus de l'herpès simplex, est supprimé dans
35 le cas de cultures infectées et traitées avec le composé de

formule (I) et la teneur en virus infectieux est réduite.

2. Traitement de fibroblastes embryonnaires
de souris qui sont infectés par le cyto-
mégalo virus

5 Des fibroblastes embryonnaires de souris ont
été cultivés en bouteilles de Roux d'après des prescriptions
connues (J. Paul : Zell- und Gewebekulturen, Berlin 1980,
10 pagé 187). Chaque bouteille de Roux contenait 2×10^7 cel-
lules. Après que les cellules eurent formé un tapis cel-
lulaire cohérent, le milieu de culture a été éliminé.
L'infection des cellules a été effectuée avec 5 ml d'une
suspension de virus qui contenait $3,7 \times 10^6$ unités géné-
15 ratrices de plaques (Dulbecco et Vogt : J. Exp. Med. 99,
167, 1954) et la substance d'essai a une concentration
non cytotoxique. Après une durée d'adsorption de 1,5 heure,
on a ajouté 50 ml de milieu de culture contenant la substance
d'essai à chaque bouteille de culture. Aux moments indiqués,
on a déterminé au microscope le degré de destruction des
20 cellules occasionnée par le virus dans les bouteilles de
Roux traitées et non traitées. L'effet cytopathique typique
qui se manifeste après une infection de cellules avec le
cytomégalo virus, est inhibé dans le cas de cultures infec-
tées et traitées avec le composé de formule (I) et la teneur
en virus infectieux est réduite.

25 Exemple B

Essai sur l'animal/test cutané sur le cobaye

Le test a été effectué d'après la méthode mise
au point par Hubler et collaborateurs (J. Invest. Dermatol.
30 62, 92-95, (1974)). Des cobayes pesant 500 à 600 g ont été
tondus dans la région abdominale et narcotisés au Nembutal
(15 mg/kg par voie intrapéritonéale). Des régions de la
peau préalablement marquées ont été infectées au moyen
d'une lancette à vaccination multiple ("Vaccination Gun").
On a utilisé comme matière virale un milieu formé de cel-
35 lules rénales de lapin qui avaient été infectées avec le

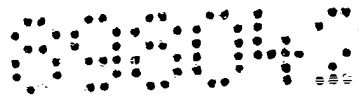
virus de l'herpès simplex du type I. Le traitement peut être effectué localement, par voie parentérale, orale, intrapéritonéale ou intraveineuse. On a utilisé comme témoins des animaux infectés, non traités ou traités avec un placebo. L'évaluation a été effectuée d'après le nombre et la grandeur des vésicules d'herpès. Les résultats sont reproduits sur le tableau suivant.

T A B L E A U

Effet produit dans le test cutané du cobaye après administration orale

Dose de substance active (composé I) mg/kg	N° des cobayes	Jours après l'infection						Formation de croûtes qui se détachent
		2	3	4	5	6		
0	760	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
		+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
		++	++	++	++	++	++	++
0	761	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
		+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
		+++	+++	++	++	++	++	++
25	762	+	+	+	+	+	+	+
		0	0	0	0	0	0	0
		+	+	+	+	+	+	+
25	763	++	+	+	+	+	+	+
		+	+++	+	+	+	+	+
		+	+	+	+	+	+	+

+ = lésions virales juste visibles
 ++ = quelques lésions virales un peu plus grandes (diamètre >0,5 mm)
 +++ = plusieurs lésions virales plus grandes, parfois confluentes
 0 = aucun symptôme



T A B L E A U (Suite)

Effet produit dans le test cutané du cobaye après administration orale

Dose de substance active (composé I) mg/kg	N° des cobayes	Jours après l'infection		Formation de croûtes qui se détachent
		7	8	
0	760	+++	+++	Formation de croûtes qui se détachent
		++		
		++	++	
0	761	+++	+++	Formation de croûtes qui se détachent
		++-+++	+++	
		++	++	
25	762	Formation de croûtes qui se détachent		
25	763	Formation de croûtes qui se détachent		

+ = lésions virales juste visibles

++ = quelques lésions virales un peu plus grandes (diamètre >0,5 mm)

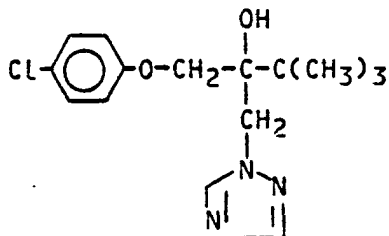
+++ = plusieurs lésions virales plus grandes, parfois confluentes

0 = aucun symptôme



Exemple de préparation

5



10

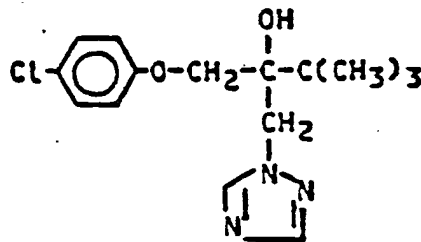
72,15 g (0,3 mole) de 2-(4-chlorophénoxy-méthyl)-2-tertio-butyloxirane et 24,15 g (0,35 mole) de 1,2,4-triazole sont chauffés au reflux pendant 48 heures dans 120 ml d'éthanol. Ensuite, on concentre, on reprend le résidu dans 200 ml d'acétate d'éthyle et on chauffe. On refroidit ensuite au bain de glace, on filtre à la trompe la matière solide et on la lave ensuite à l'acétate d'éthyle. Le filtrat est concentré, le résidu est dissous dans un mélange d'éther et d'hexane et on y fait passer un courant de chlorure d'hydrogène gazeux. On filtre le précipité à la trompe, on le lave ensuite à l'éther et on obtient la base libre par addition d'un mélange acétate d'éthyle/lessive de soude 1n. On obtient 60,2 g (65 % de la théorie) de 2-(4-chlorophénoxy-méthyl)-3,3-diméthyl-1-(1,2,4-triazole-1-yl)-2-butanol fondant à 84-87°C.

20

REVENDEICATIONS

1. Composition antivirale, caractérisée en ce qu'elle contient du 2-(4-chlorophénoxyéthyl)-3,3-diméthyl-1-(1,2,4-triazole-1-yl)-2-butanol de formule

5



10

et/ou ses sels d'addition d'acides physiologiquement compatibles.

2. Composition destinée au traitement de maladies virales, caractérisée en ce qu'elle contient du 2-(4-chlorophénoxyéthyl)-3,3-diméthyl-1-(1,2,4-triazole-1-yl)-2-butanol et/ou ses sels d'addition d'acides physiologiquement compatibles, en mélange avec des supports inertes non toxiques pharmaceutiquement appropriés.

3. Procédé de préparation d'une composition antivirale, caractérisé en ce qu'on mélange du 2-(4-chlorophénoxyéthyl)-3,3-diméthyl-1-(1,2,4-triazole-1-yl)-2-butanol et/ou ses sels d'addition d'acides physiologiquement compatibles, avec des supports inertes non toxiques pharmaceutiquement appropriés.

25

Bruxelles, le 20 octobre 1983
 P.Pon. BAYER A.G.
 P.Pon. CABINET BEDE, R. van Schoonbeek