



CONFÉDÉRATION SUISSE
OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

Int. Cl.: C 07 D 333/22
A 61 K 31/38

Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein
Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein



FASCICULE DU BREVET A5

11

629 795

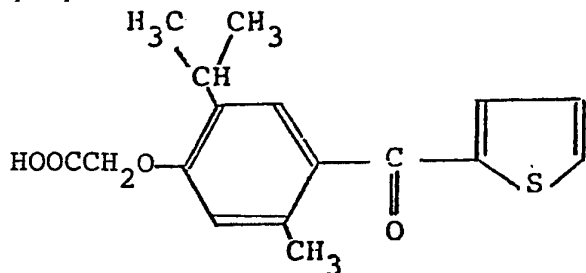
<p>21 Numéro de la demande: 3341/78</p> <p>22 Date de dépôt: 29.03.1978</p> <p>30 Priorité(s): 22.04.1977 GB 16789/77</p> <p>24 Brevet délivré le: 14.05.1982</p> <p>45 Fascicule du brevet publié le: 14.05.1982</p>	<p>73 Titulaire(s): Société d'Etudes de Produits Chimiques, Société Anonyme, Paris (FR)</p> <p>72 Inventeur(s): André Esanu, Paris (FR)</p> <p>74 Mandataire: Micheli & Cie, ingénieurs-conseils, Genève</p>
---	--

54 Dérivé de l'acide phénoxy acétique, sa préparation et son emploi thérapeutique.

57 L'acide [isopropyle-2-(thényle-2)-4 méthyle-5] phénoxy acétique, ainsi que les sels alcalins de ce corps, est utilisable comme principe actif dans des compositions thérapeutiques à action cholérétique. Il peut être préparé par réaction de l'isopropyle-2 (α -thényle)-4 méthyle-5 phénol sur le monobromoacétate d'éthyle et hydrolyse du produit obtenu.

REVENDICATIONS

1. Acide [isopropyle-2 (thényle-2)-4 méthyle-5] phénoxyacétique répondant à la formule:



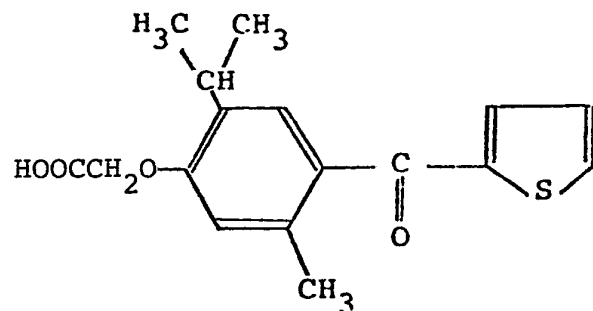
ainsi que les sels alcalins de ce corps.

2. Procédé de préparation du composé selon la revendication 1 consistant à faire réagir l'isopropyle-2 (α -thényle)-4 méthyle-5 phénol sur le monobromoacétate d'éthyle au reflux dans un solvant cétonique, puis à hydrolyser le composé ainsi obtenu.

3. Composition thérapeutique présentant une action cholérétique dont le principe actif est un composé selon la revendication 1 associé à un excipient approprié.

La présente invention concerne un nouveau dérivé de l'acide phénoxyacétique, une méthode pour le préparer ainsi que des compositions thérapeutiques dans lesquelles le principe actif est ce nouveau dérivé.

Le nouveau dérivé selon l'invention est l'acide [isopropyle-2 (thényle-2)-4 méthyle-5] phénoxyacétique répondant à la formule:



Sa formule brute est $C_{17}H_{18}O_4S$ et son poids moléculaire est de 318; c'est un produit blanc cristallisé fondant à 147-148°C (Tottoli), insoluble dans l'eau, soluble dans l'éthanol, le chloroforme, le diméthylsulfoxyde et le transcutole.

Ce composé est particulièrement intéressant du fait de son activité thérapeutique dans le domaine de la cholérèse. Par voie orale, il peut être utilisé sous cette forme, tandis que, par voie intraveineuse, il est préférable d'utiliser les sels alcalins solubles de ce corps.

Une étude de toxicité entreprise sur ce composé a montré que la DL50 par voie orale était de 0,8 g/kg sur la souris femelle, et de 2,35 g/kg sur le rat femelle; des sels de sodium et de potassium de cet acide présentent une toxicité un peu moins élevée.

Une étude pharmacologique comparative complète effectuée chez le rat sur le composé de cette invention, par comparaison avec le déhydrocholate de sodium, a montré une activité cholérétique plus favorable de ce composé par rapport au composé de référence.

La technique utilisée était celle décrite dans «J. Pharmacologie», Paris, 1971, 2, 2, 175-182, sur les rats femelles anesthésiés; dans cette expérimentation, on avait déterminé, 1, 2, 3 et 4 h après l'administration de ce produit, et par comparaison avec des rats non traités, le pourcentage de variation des débits de la bile (A), le pourcentage de variation de la quantité de protéines dans la bile (B), le pourcentage de variation de la quantité de cholestérol dans la bile (C).

Sur le plan pratique, un premier lot de 10 rats femelles a été anesthésié et le temps zéro pris ¼ h après l'anesthésie; 1, 2, 3 et 4 h après le temps zéro, ont été mesurés les débits de bile et les quantités

de protéines et de cholestérol; on a retenu les valeurs moyennes de tous ces chiffres comme base de la comparaison.

On a ensuite effectué des mesures semblables sur 4 lots contenant chacun 6 rats femelles traités par voie orale par 4 doses différentes du composé selon l'invention, et à chaque fois on a calculé la moyenne des différentes valeurs obtenues pour les rats, puis le pourcentage de variation de ces valeurs par rapport aux valeurs correspondantes des animaux non traités.

On a également effectué le même travail sur 3 lots de 6 rats femelles traités à 3 doses différentes de déhydrocholate de sodium; les chiffres correspondants à ces 2 expérimentations ont été reportés dans le tableau ci-joint.

Pour le déhydrocholate de sodium, on a retenu comme dose moyenne celle généralement acceptée de 100 mg/kg et, par mesure de précaution, une dose supérieure et une dose inférieure.

Pour le composé selon l'invention, des tests préliminaires avaient montré que les valeurs intéressantes se situaient aux alentours de 25 à 50 mg/kg; ces deux doses ont été retenues ainsi qu'une dose plus faible et une dose plus élevée.

En se reportant à ce tableau, on peut noter que le composé selon l'invention présente une activité supérieure à celle du déhydrocholate dans le domaine de la cholérèse; on pourra, par contre, noter que ce produit n'amène généralement pas une libération importante du cholestérol, mais cela peut être un avantage, ainsi que le montre la publication «Feuilles de Biologie», 1977, vol. XVIII, N° 97, pp. 65-70.

En ce qui concerne maintenant la forme d'administration: pour la voie orale, on préfère les comprimés et les gélules, chaque unité pouvant comprendre de 0,05 g à 0,25 g de composé actif sous forme acide, associé à tout excipient approprié; pour l'administration par voie intraveineuse, on préférera un sel alcalin de ce composé à la dose de 0,25 g à 0,50 g de principe actif par ampoule de 5 ml, associé à tout excipient usuel approprié.

La posologie humaine et par voie orale est de 0,05 g à 0,25 g/d; par voie intraveineuse, elle est de 0,25 g à 0,50 g/d.

Le composé selon l'invention peut, de préférence, être préparé en faisant réagir au reflux dans un solvant cétonique l'isopropyle-2 (α -thényle)-4 méthyle-5 phénol sur le monobromoacétate d'éthyle; l'ester éthylique résultant est ensuite hydrolysé pour obtenir le composé selon l'invention.

L'isopropyle-2 (α -thényle)-4 méthyle-5 phénol peut être obtenu en faisant réagir du chlorure de thényle sur le thymol en présence de chlorure d'aluminium dans le tétrachlorure d'acétylène.

L'invention sera d'ailleurs mieux comprise grâce à l'exemple qui suit.

45 Exemple:

Dans un réacteur de 1 l équipé de moyens d'agitation, de chauffage et de refroidissement, on verse 31,44 g (0,12 mol) d'isopropyle-2 (α -thényle)-4 méthyle-5 phénol, 400 ml de méthyléthylcétone, 33 ml de bromoacétate d'éthyle, 24 g (0,19 mol) de carbonate de potassium et quelques cristaux d'iodure de potassium.

Le mélange est ensuite agité et porté au reflux pendant 4 h. On l'évapore ensuite à sec, puis on l'extrait par 400 ml d'éther éthylique, on le lave à l'eau, on le réévapore à sec et on le recristallise dans l'hexane.

On obtient ainsi 38,4 g (rendement 85%) d'ester éthylique du composé selon l'invention. Cet ester (0,106 mol) est ensuite repris par 22 g (0,55 mol) d'hydroxyde de sodium pur dans un réacteur de 1 l contenant 600 ml d'éthanol. Après agitation et reflux pendant 3 h, on évapore environ 400 ml de l'éthanol et on refroidit le reste du mélange sous agitation en lui ajoutant 34 ml d'acide acétique. Après 30 min d'agitation, on filtre le mélange et on obtient le précipité qui est lavé, puis cristallisé dans du benzène.

On obtient ainsi 28,6 g (rendement 85%) d'acide [isopropyle-2 (α -thényle)-4 méthyle-5] phénoxyacétique dont la structure est confirmée par le spectre UV et pour lequel l'analyse montre une excellente correspondance avec la formule $C_{17}H_{18}O_4S$.

Les sels alcalins correspondants sont obtenus directement à partir de l'acide par les voies usuelles.

Produit	Dose (mg/kg)	1 h			2 h			3 h			4 h		
		A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C
Produit de l'invention	12,5	+ 42	+ 59	-17	+16	+ 2	+ 8	+10	-13	- 3	+10	+13	+ 3
	25,0	+ 52	+ 58	+35	+26	+40	+27	+13	+ 7	+10	+16	+10	
	50,0	+ 62	+ 77	- 1	+49	+50,5	+24	+30	+36	+18	+21	+26	+10
	75,0	+ 87	+103	—	+75	+78	—	+60	+56	—	+44	+47	- 1
Déhydrocholate de sodium	50,0	+ 33	+ 24	+14	+16	+10	+ 7,5	+11	+ 5	+ 9,5	+ 7	- 2	+ 4
	100,0	+ 77	+ 50	+10	+18	+20	- 2	+ 7	+ 5,5	+ 4	+ 6	+36	+ 8
	150,0	+144	+ 98	—	+48	+32	—	+23	+11	—	+ 2	+11	—