

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

⑫

N° 81 05496

⑤④ Acides [(2-oxo-3-tétrahydrothiénylcarbamoyl)-alkylthio] acétiques, leurs sels et leurs esters, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques en contenant.

⑤① Classification internationale (Int. Cl. ³). C 07 D 333/30; A 61 K 31/39.

②② Date de dépôt..... 19 mars 1981.

③③ ③② ③① Priorité revendiquée :

④① Date de la mise à la disposition du public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 38 du 24-9-1982.

⑦① Déposant : Société anonyme dite : REFARMED, RECHERCHES PHARMACEUTIQUES ET MEDICALES, SA, résidant en Suisse.

⑦② Invention de : Jacques Gonella.

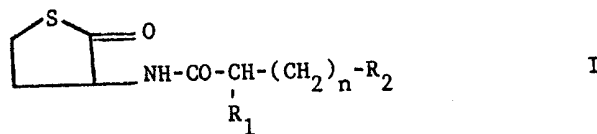
⑦③ Titulaire : *Idem* ⑦①

⑦④ Mandataire : Cabinet Beau de Loménie,
55, rue d'Amsterdam, 75008 Paris.

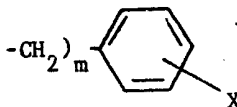
Acides [(2-oxo-3-tétrahydrothiénylcarbamoyle)-alkylthio]acétiques,
leurs sels et leurs esters, leur procédé de préparation et les
compositions pharmaceutiques en contenant.

La présente invention concerne de nouveaux acides
 5 [(2-oxo-3-tétrahydrothiénylcarbamoyle)-alkylthio]acétiques ayant
 une activité mucolytique, un procédé pour leur préparation et des
 compositions pharmaceutiques les renfermant en tant qu'ingrédients
 actifs.

Plus particulièrement, selon un de ses aspects,
 10 l'invention se réfère à de nouveaux composés ayant la formule
 générale suivante :



15 dans laquelle n représente 0 ou 1 et un des substituants R_1 et R_2
 représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle et l'autre
 représente un groupe $S-CH_2-COOR_3$, où R_3 est un atome d'hydrogène ou
 d'un métal alcalin ou bien un groupe :

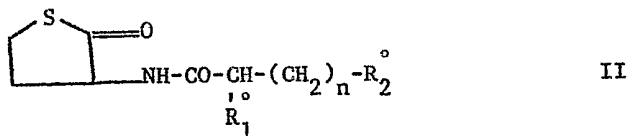


20

où m représente 0, 1 ou 2 et X représente un atome d'hydrogène,
 de chlore ou de fluor ou un groupe alkyle inférieur, alcoxy infé-
 rieur, alkylthio inférieur, nitro, cyano, di(alkyl inférieur)-
 amino, trichlorométhyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy,
 25 trifluorométhylthio.

Le terme "alkyle inférieur", tel qu'indiqué ici,
 désigne un groupe alkyle ayant de 1 à 3 atomes de carbone, à savoir
 les groupes méthyle, éthyle, propyle et isopropyle. Les termes
 "alcoxy inférieur" et "alkylthio inférieur" désignent les groupes
 30 hydroxyle et sulfhydryle où l'atome d'hydrogène est remplacé par
 un groupe alkyle inférieur tel que désigné ci-dessus.

Selon un autre de ses aspects, la présente invention se réfère à un procédé pour la préparation d'acides [(2-oxo-3-tétrahydrothiénylcarbamoyl)-alkylthio]acétiques de formule I, caractérisé en ce qu'on fait réagir un 3-haloacylamino-2-oxo-tétrahydrothiophène
 5 de formule :



où un des R_1 et R_2 est un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle et
 10 l'autre un atome de chlore ou de brome, avec un acide thioglycolique de formule :



où R_3 a la signification donnée ci-dessus pour R_3 , mais est autre
 qu'un métal alcalin, en présence d'un accepteur de protons à une
 15 température de 15 à 120°C et, lorsque R_3 est de l'hydrogène, on transforme éventuellement le produit ainsi obtenu dans ses sels alcalins.

Comme accepteur de protons, on peut utiliser une base inorganique telle que l'hydroxyde de sodium ou de potassium, le
 20 carbonate de sodium ou de potassium, le bicarbonate de sodium ou de potassium, ainsi qu'une base organique telle que la triéthylamine ou la pipéridine.

Comme diluant de réaction, on peut utiliser de l'eau ou bien un solvant organique. De préférence, on opère dans de l'eau
 25 en présence d'hydroxyde de sodium ou de potassium.

La réaction est rapide et sa durée (de 2 à 30 min) dépend de la température. En général, après 5 min de chauffage au reflux en solution aqueuse, la réaction est complète et le produit
 30 final est isolé selon les techniques habituelles, par exemple par acidification et filtration ou par acidification et extraction avec un solvant approprié.

Si, comme produit intermédiaire de formule III, on utilise l'acide thioglycolique libre ($R_3 = H$), on obtient un acide libre de formule I ($R_3 = H$) qui peut être salifié selon les techniques habituelles pour obtenir un sel alcalin ($R_3 =$ méthyl
5 alcalin).

Les acides [(2-oxo-3-tétrahydrothiénylcarbamoyl)-alkylthio]acétiques de la présente invention possèdent des propriétés pharmacologiques intéressantes sans présenter de toxicité.

En particulier, les composés de la présente invention
10 sont capables de provoquer une augmentation de la production de mucus bronchique chez les animaux, comme il a été démontré dans un essai d'activité chez le lapin.

On a utilisé des lapins pesant 3 kg environ avec une canule implantée dans la trachée selon la technique de SCURI et al.,
15 Boll. Chim. Farm., 119, (3), 1980. La quantité de mucus produit et excrété a été enregistrée les 4 h précédant et les 4 h suivant le traitement.

Le tableau I ci-dessous montre les résultats obtenus avec un composé représentatif de la présente invention, l'acide
20 [(2(oxo-3-tétrahydrothiénylcarbamoyl)-méthylthio]acétique, ci-après indiqué par son numéro de code PV 144. Un produit à action mucolytique bien connu, la S-carboxyméthylcystéine, ci-après indiquée par sa Dénomination Commune Internationale "carbocystéine", a été utilisé
25 comme produit de référence. Les produits ont été administrés par voie intraveineuse et les résultats sont exprimés en pourcentage de variation de sécrétion de mucus par rapport aux contrôles ayant reçu de la solution physiologique.

TABLEAU I

Produit	dose	variation %
PV 144	10 mg/kg (0,04 mmol/kg)	52,1
Carbocystéine	10 mg/kg (0,055 mmol/kg)	51,8

De ce tableau, il ressort que le produit de la présente invention est au moins aussi actif que le produit de référence à la même dose pondérale qui correspond à une dose molaire de PV 144 inférieure de 37,5% à celle du composé de référence.

5 Dans le test d'activité mucolytique basé sur l'inhalation de SO₂ chez le rat, les composés de la présente invention ont montré une bonne activité mucolytique. En particulier, le PV 144 à la dose orale de 500 mg/kg (2 mmol/kg) a comporté une régression significative des dommages provoqués sur les bronches par l'action
10 du dioxyde de soufre. Cette régression est qualitativement et quantitativement égale à celle obtenue par une dose de 500 mg/kg (3,35 mmol/kg) de carbocystéine.

Le tableau II ci-dessous montre les données de toxicité aiguë déterminées chez le rat et la souris par les voies orale et
15 intraveineuse sur un composé représentatif de la présente invention, le PV 144.

TABEAU II

20

Animal	PV 144 DL ₅₀ (mg/kg)	
	os	i.v.
Souris	> 10000	> 3500
Rat	> 10000	> 3500

Le tableau montre que le produit représentatif de la présente invention est pratiquement dépourvu de toxicité.

25 Grâce à leur activité mucolytique, les acides [(2-oxo-3-tétrahydrothiénylcarbamoyl)-alkylthio]acétiques de la présente invention peuvent être utiles pour le traitement des maladies de l'appareil respiratoire; en particulier, ils peuvent être employés en pneumologie dans les bronchites, dans les trachéobronchites, dans
30 les pharyngites, dans les rhinopharyngites, dans les otites, et les sinusites.

Les produits de la présente invention peuvent être administrés par la voie orale ou parentérale, rectale ou par inhalation soit seuls, soit sous forme de préparations pharmaceutiques appropriées, telles que des comprimés, des poudres, des granules, des capsules, des élixirs, des suspensions, des sirops, des suppositoires et des solutions ou des suspensions pour injection ou pour inhalation.

Les préparations pharmaceutiques destinées à l'administration par voie orale contiennent, outre la substance active, un ou plusieurs excipients organiques ou minéraux acceptables du point de vue pharmaceutique et compatibles avec le principe actif, ainsi que des édulcorants, des aromatisants, des colorants, des agents de conservation et similaires.

Pour la préparation des comprimés, on pourra utiliser, comme excipients, des diluants inertes comme le carbonate de calcium, le carbonate de sodium, le lactose, le talc, des agents de granulation et de désagrégation comme l'amidon et l'acide alginique, des liants comme l'amidon, la gélatine et la gomme arabique, des agents lubrifiants comme le stéarate de magnésium et l'acide stéarique. Les comprimés peuvent être revêtus ou non.

Le revêtement a pour but de retarder la décomposition et l'absorption de la substance active dans le tractus gastro-intestinal et de produire ainsi un effet retard prolongé. Les suspensions, les sirops et les élixirs peuvent contenir, outre la substance active, des agents de suspension, tels que la méthylcellulose, la gomme adragante, l'alginate de sodium et similaires, des mouillants, tels que la lécithine, le stéarate de polyoxyéthylène, le mono-oléate de polyoxyéthylènesorbitanne et des agents de conservation, tels que le p-hydroxybenzoate d'éthyle. Les gélules peuvent contenir la substance active soit seule, soit en mélange avec des diluants inertes solides comme, par exemple, le carbonate de calcium, le phosphate de calcium et le kaolin.

On prépare des fluides pour administration orale, sous des formes posologiques unitaires, tels que sirops où chaque cuillère à café de composition contient une quantité prédéterminée du composé actif à administrer.

On prépare un sirop en mettant l'ingrédient actif en suspension dans une solution aqueuse de saccharose convenablement parfumée, par exemple par de la vanilline ou de l'essence de citron.

On prépare des granules destinés à la reconstitution
5 d'une préparation liquide orale en utilisant des diluants solubles dans l'eau. On mouille le composé actif et un diluant soluble dans l'eau tel que saccharose, glucose, etc., avec un liant tel que mucilage d'acacia, solution de gélatine, solution de méthylcellulose et on fait passer sur un tamis en forçant pour former des granules
10 que l'on fait sécher. Il est avantageux d'introduire dans la composition un agent de mise en suspension comme la gomme adragante.

Les granules ainsi obtenus peuvent être conditionnés dans des sachets et ainsi administrés sous forme posologique unitaire.

Pour l'administration parentérale, les compositions
15 selon l'invention peuvent se présenter sous forme d'ampoules contenant le principe actif dissous dans un solvant pour injection, eau pour injection ou une solution physiologique de préférence. L'unité de dosage peut aussi être présentée sous forme d'ampoule stérile pour la préparation de solutions extemporanées pour l'administration
20 parentérale.

Pour l'administration par inhalation, les compositions selon l'invention peuvent se présenter sous forme d'une poudre ou d'un spray aérosol; on peut aussi utiliser les mêmes ampoules qu'on utilise pour l'administration parentérale.

25 Les compositions de la présente invention peuvent également renfermer d'autres produits actifs tels que, par exemple, des antibiotiques, des bronchodilatateurs, des antitussifs, des balsamiques, des anti-histaminiques ou des anesthésiques locaux.

Les compositions de la présente invention contiennent
30 1 à 1000 mg d'ingrédient actif par unité de dosage et peuvent être administrées de façon à fournir une dose de substance active variable de 4 à 2000 mg par jour.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

EXEMPLE 1

A une solution de 26,5 g d'hydroxyde de sodium dans 470 ml d'eau, on ajoute, sous atmosphère d'azote, 30,5 g d'acide thioglycolique et puis 64 g de 3-chloroacétamido-2-oxo-tétrahydrothiophène. On chauffe au reflux pendant 5 min, puis on refroidit, on acidifie avec de l'acide chlorhydrique concentré jusqu'à pH 1 à 2 et l'on filtre.

Par cristallisation avec 500 ml d'éthanol, on obtient 40 g d'acide [(2-oxo-3-tétrahydrothiénylcarbamoyl)-méthylthio]acétique (PV 144), F. 156 à 158°C.

A une solution de 24,9 g du produit ainsi obtenu dans 50 ml d'eau, on ajoute 5,3 g de carbonate de sodium, puis on évapore à sec la solution limpide ainsi obtenue et on cristallise le résidu avec 150 ml d'éthanol à 85%. On obtient 28 g de [(2-oxo-3-tétrahydrothiénylcarbamoyl)-méthylthio]acétate de sodium.

De même, à partir de 24,9 g d'acide [(2-oxo-3-tétrahydrothiénylcarbamoyl)-méthylthio]acétique et de 6,9 g de carbonate de potassium, on obtient 28 g de [(2-oxo-3-tétrahydrothiénylcarbamoyl)-méthylthio]acétate de potassium.

20 EXEMPLE 2

On chauffe au reflux pendant 5 min un mélange de 12 g de thioglycolate d'éthyle, de 4 g d'hydroxyde de sodium et de 19,3 g de 3-chloroacétamido-2-oxo-tétrahydrothiophène dans 200 ml d'eau. Après refroidissement, on extrait le mélange réactionnel avec 50 ml de trichlorométhane, on sèche la phase organique sur du sulfate de sodium anhydre et on évapore la solution jusqu'à siccité. Par cristallisation du résidu dans de l'éther de pétrole, on obtient 20 g de [(2-oxo-3-tétrahydrothiénylcarbamoyl)-méthylthio]acétate d'éthyle, F. 54°C.

De la même façon, en faisant réagir 19,3 g de 3-chloroacétamido-2-oxo-tétrahydrothiophène et 4 g d'hydroxyde de sodium avec 10,65 g de thioglycolate de méthyle et, respectivement, avec 13,4 g de thioglycolate de propyle et avec 13,4 g de thioglycolate d'isopropyle, on obtient :

- le [(2-oxo-3-tétrahydrothiénylcarbonyl)-méthylthio]acétate de méthyle,
le [(2-oxo-3-tétrahydrothiénylcarbonyl)-méthylthio]acétate de propyle, et respectivement
5 le [(2-oxo-3-tétrahydrothiénylcarbonyl)-méthylthio]acétate d'isopropyle.

EXEMPLE 3

- On chauffe au reflux pendant 5 min un mélange de 19,3 g de 3-chloroacétamido-2-oxo-3-tétrahydrothiophène, 4 g d'hydroxyde de sodium et 16,8 g de thioglycolate de phényle dans 200 ml d'eau.
10 Après refroidissement, on extrait le mélange avec 50 ml de trichlorométhane, on sèche la phase organique sur du sulfate de sodium anhydre et on évapore la solution à siccité. Par cristallisation du résidu dans un mélange éther éthylique/éther de pétrole, on obtient 28 g
15 de [(2-oxo-3-tétrahydrothiénylcarbonyl)-méthylthio]acétate de phényle, F. 77°C.

- De la même façon, en faisant réagir 19,3 g de 3-chloroacétamido-2-oxo-3-tétrahydrothiophène et 4 g d'hydroxyde de sodium avec 18,6 g de thioglycolate de 2-fluorophényle et, respectivement,
20 avec 20,2 g de thioglycolate de 2-chlorophényle, avec 18,2 g de thioglycolate de 4-tolyle, avec 19,2 g de thioglycolate de 2-méthoxyphényle, avec 21,4 g de thioglycolate de 3-méthylthiophényle, avec 21,3 g de thioglycolate de 4-nitrophényle, avec 19,3 g de thioglycolate de 4-cyanophényle, avec 21,1 g de thioglycolate de 4-diméthylaminophényle, avec 28,5 g de thioglycolate de 2-trichlorométhylphényle,
25 avec 23,6 g de thioglycolate de 3-trifluorométhylphényle, avec 25,2 g de thioglycolate de 2-trifluorométhoxyphényle et avec 26,8 g de thioglycolate de 3-trifluorométhylphényle, on obtient :
- le [(2-oxo-3-tétrahydrothiénylcarbonyl)-méthylthio]acétate de
30 2-fluorophényle,
le [(2-oxo-3-tétrahydrothiénylcarbonyl)-méthylthio]acétate de 2-chlorophényle,
le [(2-oxo-3-tétrahydrothiénylcarbonyl)-méthylthio]acétate de 4-tolyle,
35 le [(2-oxo-3-tétrahydrothiénylcarbonyl)-méthylthio]acétate de 2-méthoxyphényle,

- le [(2-oxo-3-tétrahydrothiénylcarbamoyle)-méthylthio]acétate de
3-méthylthiophényle,
le [(2-oxo-3-tétrahydrothiénylcarbamoyle)-méthylthio]acétate de
4-nitrophényle,
le [(2-oxo-3-tétrahydrothiénylcarbamoyle)-méthylthio]acétate de
5 4-cyanophényle,
le [(2-oxo-3-tétrahydrothiénylcarbamoyle)-méthylthio]acétate de
4-diméthylaminophényle,
le [(2-oxo-3-tétrahydrothiénylcarbamoyle)-méthylthio]acétate de
2-trichlorométhylphényle,
10 le [(2-oxo-3-tétrahydrothiénylcarbamoyle)-méthylthio]acétate de
3-trifluorométhylphényle,
le [(2-oxo-3-tétrahydrothiénylcarbamoyle)-méthylthio]acétate de
2-trifluorométhoxyphényle,
le [(2-oxo-3-tétrahydrothiénylcarbamoyle)-méthylthio]acétate de
15 3-trifluorométhylthiophényle.

EXEMPLE 4

On prépare un sirop ayant la composition suivante :

	PV 144 sel de sodium	2	g
	Saccharose	70	g
20	p-Hydroxybenzoate de méthyle	0,15	g
	Aromatisant	1,25	g
	Eau	(q.s.p.)	100 ml

EXEMPLE 5

On prépare un sirop ayant la composition suivante :

25	PV 144 sel de sodium	5	g
	Saccharose	40	g
	p-Hydroxybenzoate de méthyle	0,15	g
	Aromatisant	2	g
	Eau	(q.s.p.)	100 ml

30 EXEMPLE 6

On prépare des comprimés contenant 300 mg de PV 144
de la façon suivante : 60 kg de PV 144, 12 kg de lactose et 8 g

d'amidon de maïs sont granulés avec 4 kg de polyvinylpyrrolidone (poids moléculaire environ 25.000) dans 6 litres d'eau et on les fait passer à travers un tamis de 1,25 mm de diamètre de mailles.

Après séchage, on ajoute 10 kg de carboxyméthylcellulose, 4 kg de talc et 2 kg de stéarate de magnésium. Sur une pastilleuse à tambour, on comprime le granulat en comprimés de 11 mm de diamètre et pesant 500 mg. De façon analogue, on prépare des comprimés contenant 150 et 500 mg de PV 144.

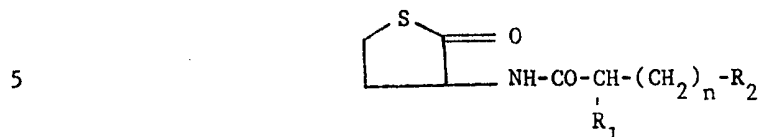
EXEMPLE 7

10.000 gélules contenant 50 mg de substance active sont préparées à partir des constituants suivants : 500 g de PV 144, 495 g de cellulose microcristalline, 5 g de gel de silice amorphe sont bien mélangés et on les introduit dans des gélules de gélatine dure de dimension 4.

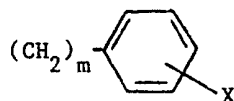
De la même façon, on prépare des gélules contenant 100 et 200 mg de PV 144.

R E V E N D I C A T I O N S

1. Acides [(2-oxo-3-tétrahydrothiénylcarbamoyle)-alkylthio]-acétiques, leurs sels et leurs esters de formule :

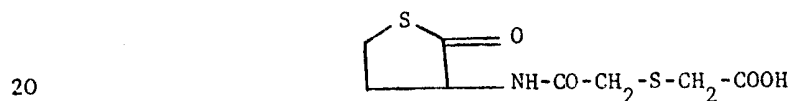


- dans laquelle n représente 0 ou 1 et un des substituants R_1 et R_2 représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle et l'autre représente un groupe $-\text{S-CH}_2\text{-COOR}_3$, où R_3 est un atome d'hydrogène ou d'un métal alcalin ou bien un groupe alkyle inférieur ou un groupe :
- 10



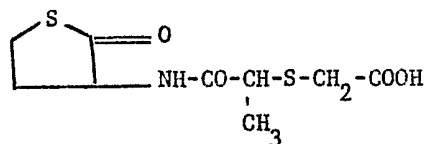
- où m représente 0, 1 ou 2 et X représente un atome d'hydrogène, de fluor ou de chlore ou un groupe alkyle inférieur, alcoxy inférieur, alkylthio inférieur, nitro, cyano, di(alkyl inférieur)amino, tri-chlorométhyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, trifluorométhylthio.
- 15

2. Acide [(2-oxo-3-tétrahydrothiénylcarbamoyle)-méthylthio]-acétique de formule :



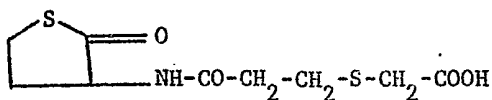
ainsi que ses sels de sodium et de potassium.

3. Acide [1-(2-oxo-3-tétrahydrothiénylcarbamoyle)-éthylthio]-acétique de formule :



5 ainsi que ses sels de sodium et de potassium.

4. Acide [2-(2-oxo-3-tétrahydrothiénylcarbamoyl)-éthylthio]-acétique de formule :



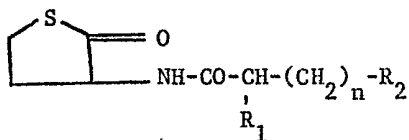
ainsi que ses sels de sodium et de potassium.

5. [(2-Oxo-3-tétrahydrothiénylcarbamoyl)-méthylthio]-acétate d'éthyle.

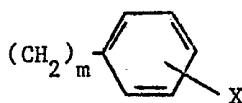
6. [(2-Oxo-3-tétrahydrothiénylcarbamoyl)-méthylthio]-

15 acétate de phényle.

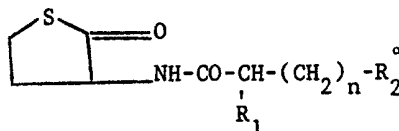
7. Procédé pour la préparation d'acides [(2-oxo-3-tétrahydrothiénylcarbamoyl)-alkylthio]-acétiques, leurs sels et leurs esters de formule :



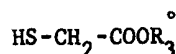
25 dans laquelle n représente 0 ou 1 et un des substituants R₁ et R₂ représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle et l'autre représente un groupe -S-CH₂-COOR₃, où R₃ est un atome d'hydrogène ou d'un métal alcalin ou bien un groupe :



où m représente 0, 1 ou 2 et X représente un atome d'hydrogène, de fluor ou de chlore ou un groupe alkyle inférieur, alcoxy inférieur, alkylthio inférieur, nitro, cyano, di(alkyl inférieur)amino, trichlorométhyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, trifluorométhylthio, caractérisé en ce que l'on fait réagir un 3-halocyclamino-2-oxo-tétrahydrothiophène de formule :



10 dans laquelle un des substituants R_1° et R_2° représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle et l'autre représente un atome de chlore ou de brome, avec un acide thioglycolique de formule :



15 dans laquelle R_3° a la signification donnée ci-dessus pour R_3 , mais est autre qu'un métal alcalin, en présence d'un accepteur de protons à une température de 15 à 120°C et, lorsque R_3° est de l'hydrogène, on transforme éventuellement le produit ainsi obtenu dans ses sels alcalins.

8. Composition pharmaceutique renfermant, en tant
20 qu'ingrédient actif, un composé selon la revendication 1 en mélange avec un excipient pharmaceutique.

9. Composition pharmaceutique selon la revendication 1, sous forme d'unité posologique, contenant de 1 à 1000 mg d'un composé selon la revendication 1 en mélange avec un excipient pharmaceutique.

25 10. Composition pharmaceutique selon les revendications 8 et 9, caractérisée en ce qu'elle contient, en tant qu'ingrédient actif, l'acide [(2-oxo-3-tétrahydrothiénylcarbamoyl)-méthylthio]-acétique ou son sel de sodium ou de potassium.