

PF



MINISTÈRE DES AFFAIRES ÉCONOMIQUES

N° 883964

Classif. Internat. : C07C / A61K

Mis en lecture le : 23-12-1980

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 23 juin 1980 à 15 h. 40

au Service de la Propriété Industrielle ;

ARRÊTE :

Article 1. — *Il est délivré à la Sté dite : MAY & BAKER LIMITED
Dagenham, Essex RM10 7XS (Grande Bretagne)*

repr. par l'Office Kirkpatrick G.C. Plucker à Bruxelles

*un brevet d'invention pour : Dérivés d'acides acylaminobenzoïques et les
compositions pharmaceutiques les contenant*

*qu'elle déclare avoir fait l'objet de demandes de brevet
déposées en Grande Bretagne le 25 juin 1979, n° 79.22011
et le 28 avril 1980 n° 80.13948.*

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 23 décembre 1980.

PAR DÉLÉGATION SPÉCIALE :

Le Directeur

L. SALPÊTEUR

MÉMOIRE DESCRIPTIF

DÉPOSÉ A L'APPUI D'UNE DEMANDE

DE

BREVET D'INVENTION

FORMÉE PAR

MAY & BAKER LIMITED

p o u r

Dérivés d'acides acylaminobenzoïques et les compositions
pharmaceutiques les contenant.

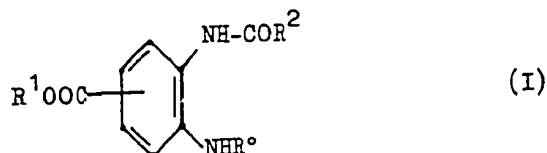
Demandes de brevets anglais n° 7922011 du 25 juin 1979 et
n° 8013948 du 28 avril 1980 en sa faveur.

PG. 3F

Case 915/922

La présente invention a trait à de nouveaux dérivés d'acides acylaminobenzoïques thérapeutiquement utiles, à des procédés pour les préparer et aux compositions pharmaceutiques les contenant.

5 Les dérivés d'acides acylaminobenzoïques de la présente invention sont les composés de formule générale :



dans laquelle R¹ représente un atome d'hydrogène ou un groupe alcoyle à chaîne droite ou ramifiée contenant de 1 à 6 atomes de
10 carbone (qui peut être substitué par un ou plusieurs substituants de même type choisis parmi le groupe hydroxy, les groupes alcényles contenant de 2 à 5 atomes de carbone et les groupes alcanoyloxy contenant de 2 à 7 atomes de carbone), de préférence un groupe méthyle, R⁰ représente un atome d'hydrogène ou un groupe de formule
15 -COR², et R² représente un groupe alcoyle à chaîne droite ou ramifiée, de préférence un groupe à chaîne droite, contenant de 2 à 20 (de préférence 7 à 16) atomes de carbone, et leurs sels pharmaceutiquement acceptables. Quand R¹ est un groupe alcoyle substitué, il peut être par exemple un groupe dihydroxy-2,3
20 propyle-1, allyle ou pivaloyloxyméthyle.

On comprendra que dans certains cas les substituants R¹ et R² contribuent à une isomérisie optique. Toutes ces formes sont englobées par la présente invention.

Par le terme "sel pharmaceutiquement acceptable"
25 on entend un sel formé, quand R⁰ représente un atome d'hydrogène, par réaction avec un acide ou, quand R¹ représente un atome d'hydrogène, par réaction avec une base, de telle sorte que l'anion (dans le cas d'un sel d'addition d'acide) ou le cation (dans le cas d'un sel formé par un composé de formule (I) dans laquelle R¹ représente
30 un atome d'hydrogène) soit relativement inoffensif pour l'organisme animal quand on utilise ce sel à dose thérapeutique, si bien que les propriétés pharmacologiques bénéfiques du composé initial de formule générale (I) ne soient pas contrariées par des effets secondaires imputables audit anion ou cation.

Les sels qui conviennent parmi les sels d'addition d'acide des composés de formule générale (I) dans laquelle R^o représente un atome d'hydrogène comprennent des sels dérivés d'acides minéraux, par exemple les chlorhydrates, les bromhy-
5 drates, les phosphates, les sulfates et les nitrates, et des sels organiques. par exemple les méthanesulfonates, les hydroxy-2 éthanesulfonates, les oxalates, les lactates, les tartrates, les acétates, les salicylates, les citrates, les propionates, les succinates, les fumarates, les maléates, les méthylène-bis- β -
10 hydroxynaphtoates, les gentisates et les di-p-toluoyltartrates.

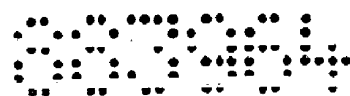
Parmi les sels formés par les composés de formule générale (I) dans laquelle R^i représente un atome d'hydrogène, ceux qui conviennent comprennent les sels de métaux alcalins (par exemple de sodium et de potassium), les sels de métaux alcalino-terreux (par exemple
15 de calcium et de magnésium), les sels d'ammonium et les sels d'amines connues comme étant pharmaceutiquement acceptables, par exemple l'éthylènediamine, la choline, la diéthanolamine, la triéthanolamine; l'octadécylamine, la diéthylamine, la triéthylamine, l' amino-2 hydroxyméthyl-2 propanediol-1,3 et le (dihydroxy-3,4
20 phényl)-1 isopropylamino-2 éthanol.

Il doit être entendu que, lorsque dans le présent texte on parle des composés de formule générale (I), il s'agit aussi de leurs sels pharmaceutiquement acceptables, quand le contexte le permet.

25 Les composés de formule générale (I) ont d'utiles propriétés pharmacologiques. Par exemple, ils réduisent la prolifération des cellules du muscle lisse artériel qui est un point d'importance majeure pour les plaques athéromateuses.

En outre, ils inhibent l'accumulation d'esters de
30 cholestérol et l'incorporation d'oléate de cholestérol aux esters de cholestérol totaux et autres lipides complexes caractéristiques de l'enzyme acyle gras CoA/acyl cholestérol transférase.

7



La stimulation de cette enzyme en présence de plasma hyperlipémique survient dans le développement des lésions athéromateuses. Les composés de formule générale (I) suppriment aussi la transformation lymphocytaire comme le font les médicaments anti-
5 rhumatismaux. Ainsi, ils sont utiles dans la prévention ou le traitement de l'athérosclérose et des états associés tels que l'angine de poitrine, l'infarctus du myocarde, l'occlusion vasculaire cérébrale, l'anévrisme artériel et les maladies vasculaires périphériques ; aussi bien que de l'arthrite, des maladies
10 immunologiques, du cancer et du rejet des greffes.

Parmi les composés de formule générale (I) qui sont d'un intérêt particulier on peut citer les composés qui suivent et, le cas échéant, leurs formes optiquement actives et leurs sels:

- A amino-4 n-hexadécanamido-3 benzoate de méthyle
- 15 B amino-4 n-dodécanamido-3 benzoate de méthyle
- C amino-4 n-tétradécanamido-3 benzoate de méthyle
- D amino-4 n-tridécanamido-3 benzoate de méthyle
- E acide bis(n-hexanamido)-3,4 benzoïque
- F bis(n-hexadécanamido)-3,4 benzoate de méthyle
- 20 G bis(n-undécanamido)-3,4 benzoate de méthyle
- H amino-4 n-décanamido-3 benzoate de méthyle
- I bis(n-octanamido)-3,4 benzoate de méthyle
- J acide bis (n-pentadécanamido)-3,4 benzoïque
- K bis(n-nonanamido)-3,4 benzoate de méthyle
- 25 L acide bis(n-heptadécanamido)-3,4 benzoïque
- M acide bis(n-heneicosanamido)-3,4 benzoïque
- N acide bis(n-eicosanamido)-3,4 benzoïque
- O acide amino-4 n-nonadécanamido-3 benzoïque
- P acide bis(méthyl-2 tétradécanamido)-3,4 benzoïque-(RS)(RS)
- 30 Q acide amino-4 (hexyl-2 octanamido)-3 benzoïque
- R acide amino-4 (éthyl-2 dodécanamido)-3 benzoïque-(RS)
- S acide amino-4 (butyl-2 décanamido)-3 benzoïque-(RS)
- T acide bis(n-tétradécanamido)-2,3 benzoïque
- U acide amino-3 n-hexadécanamido-4 benzoïque

7

- V acide amino-4 n-octanamido-3 benzoïque
W acide amino-4 n-dodécanamido-3 benzoïque
X acide amino-4 n-octadécanamido-3 benzoïque
Y amino-4 n-octanamido-3 benzoate de méthyle
5 Z bis(n-dodécanamido)-3,4 benzoate de méthyle
AA bis(n-tridécanamido)-3,4 benzoate de méthyle
BB bis(n-tétradécanamido)-3,4 benzoate de méthyle
CC bis(n-octadécanamido)-3,4 benzoate de méthyle
DD amino-3 n-octanamido-4 benzoate de méthyle
10 EE acide amino-3 n-octanamido-4 benzoïque
FF acide amino-3 n-dodécanamido-4 benzoïque
GG bis(n-décanamido)-3,4 benzoate de méthyle
HH acide bis(n-dodécanamido)-3,4 benzoïque
II acide bis(n-octanamido)-3,4 benzoïque
15 JJ acide bis(n-tétradécanamido)-3,4 benzoïque
KK amino-3 n-dodécanamido-4 benzoate de méthyle
LL amino-3 n-hexadécanamido-4 benzoate de méthyle
MM amino-3 n-décanamido-4 benzoate de méthyle
NN acide amino-4 n-hexadécanamido-3 benzoïque
20 OO acide bis(n-décanamido)-3,4 benzoïque
PP acide bis(n-tridécanamido)-3,4 benzoïque
QQ acide bis(n-octadécanamido)-3,4 benzoïque
RR acide bis(n-hexadécanamido)-2,3 benzoïque et
SS amino-4 n-heptanamido-3 benzoate de méthyle.

25 On a assigné les lettres A à SS aux composés pour s'y référer aisément dans la suite du texte, par exemple dans les tableaux.

On démontre les propriétés des composés de formule générale (I) par les tests suivants :

7

Action d'inhibition de la prolifération des cellules du muscle
lisse aortique

On fait pousser des cellules de muscle lisse en culture à partir d'explants d'aorte thoracique de porc, en utilisant le milieu Eagles modifié Dulbecco (DME) contenant 20 % de sérum de foetus de veau (SFV) et des antibiotiques. On fait incuber les cellules à 37°C dans une atmosphère de 95% d'air et 5 % de gaz carbonique. Quand les cellules sont arrivées à confluence, on les soumet de la manière usuelle à un passage par trypsination et réensemencement approximativement au tiers de leur densité de confluence dans un milieu DME contenant 10 % de SFV et des antibiotiques.

Les cellules de muscle lisse sontensemencées à des densités de 100 000 à 200 000 cellules par boîte de Falcon de 35 x 10 mm dans 2 ml de milieu DME, contenant 10 % de SFV et des antibiotiques. Au bout de 24 heures, quand les cellules se sont attachées aux boîtes, on remplace le milieu par 2 ml de milieu DME contenant 1 % de SFV et des antibiotiques. On fait incuber les cultures pendant encore trois jours pour permettre aux cellules de se mettre au repos (c'est-à-dire ne subissant plus de division cellulaire). On remplace alors le milieu par 2 ml de milieu témoin ou de milieu à tester. Le milieu à tester consiste en milieu DME (contenant 10 % de SFV et des antibiotiques) et en composé à tester à une concentration de 5 µg par ml de milieu. On fait une pré-dissolution des composés dans de l'acétone de façon que la concentration finale du solvant dans le milieu soit de 0,2 % en volumes. Le milieu témoin consiste en milieu DME (contenant 10 % de SFV et des antibiotiques) et en acétone à une concentration de 0,2 % en volumes. Après trois jours d'incubation en milieu à tester ou en milieu témoin, on remplace le milieu par du milieu à tester ou du milieu témoin frais et on fait incuber les cellules pendant encore trois ou quatre jours. Au bout des 6 ou 7 jours de la période d'incubation, on détermine le nombre de cellules par trypsination de celles-ci et comptage de la suspension de cellules dans un appareil de comptage de Coulter.

7

Tous les résultats du tableau I ci-après représentent la valeur moyenne pour quatre boîtes de cellules. On calcule le pourcentage d'inhibition de la prolifération en utilisant la formule suivante :

5 Pourcentage d'inhibition de la prolifération

$$= 100 - \left(\frac{T - S}{C - S} \times 100 \right)$$

où S = nombre moyen de cellules par boîte au début de l'expérience (lors de l'addition du milieu témoin ou du milieu à tester).

10 T = nombre moyen de cellules par boîte dans les cultures testées à l'achèvement de l'expérience.

C = nombre moyen de cellules par boîte dans les cultures témoins à l'achèvement de l'expérience.

TABLEAU I

Composé	% d'inhibition
Y	59,76,84,56,32,40,41,55
B	51,52
D	61,61
C	54,48
A	71,76,47,40
KK	24,47

Action d'inhibition de l'accumulation d'esters de cholestérol des cellules du muscle lisse aortique

25 Des cellules de muscle lisse aortique, comme décrites ci-dessus, à leur passage n° 8, sont cultivées jusqu'à confluence dans du milieu Eagles modifié Dulbecco (DME) contenant 10 % de sérum de foetus de veau (SFV) et des antibiotiques.

30 On fait incuber pendant 24 heures quatre boîtes de réplification de cellules de muscle lisse dans du milieu DME contenant 10 % en volumes de sérum de lapin hyperlipémique, du ³H-oléate complexé avec de l'albumine de sérum bovin dégraissé (rapport molaire acide gras libre (AGL)/albumine = 0,862 ;

7

concentration d'oléate dans le milieu : 0,155 mM), des antibiotiques (pénicilline G 100 U.I./ml, streptomycine 100 µg/ml et kanamycine 100 µg/ml) et le composé à tester à une concentration de 100 µg par ml de milieu. On fait aussi incuber des 5 boîtes témoins sans composé à tester et des boîtes témoins avec 10 % en volumes de SFV au lieu du sérum de lapin hyperlipémique.

On inactive les sérums par chauffage avant emploi ; ils contiennent respectivement 933 mg/dl ou 26 mg/dl de cholestérol total.

10 Après l'incubation, on lave les cellules avec de la solution de Hanks, on les soumet à la trypsination, on les centrifuge et on traite aux ultrasons le culot de centrifugation dans de l'EDTA 0,27 mM. On détermine les concentrations cellulaires de cholestérol libre et estérifié et l'incorporation d'oléate de 15 cholestérol marqué ^3H dans l'ester de cholestérol total et les autres lipides complexes, par comparaison avec les témoins.

Tous les résultats des tableaux II et III ci-après représentent la valeur moyenne de quatre boîtes de cellules.

TABLEAU II

20	Composé	Solvant	% de réduction de concentration par rapport aux témoins contenant du sérum hyperlipémique	
			cholestérol libre	ester de cholestérol
25	Y	éthanol	16,2	31
	A	éthanol	32	27

TABLEAU III

% de réduction d'incorporation d'AGL par rapport aux témoins contenant le même solvant et le même sérum				
Composé	Phospholipide	Triglycérides	Ester de cholestérol	Lipides totaux
Y	13,1	77,3	55,7	45,2
A	11,5	73,9	52,5	53,9

7

Action d'inhibition de la transformation en lymphocytes des cellules des ganglions lymphatiques stimulés par le mitogène chez les cobayes

On sensibilise des cobayes à *Mycobacterium tuberculosis* par des injections, dans la plante des pieds, d'adjuvant complet de Freund (FCA) (0,05 ml ; 0,5 mg/ml de solution à 50 % en volumes de FCA dans du sérum physiologique stérile).

Au bout de 14 jours on obtient des cellules de ganglions lymphatiques, qu'on met en suspension dans du milieu essentiel minimal d'Eagles (EME) contenant 10 % de sérum de fœtus de veau (SFV) et tamponné avec des sels d'Earle, à une concentration de $2,5 \times 10^6$ cellules par ml.

On fait incuber 0,1 ml de suspension de cellules, pendant 24 heures, à 37°C dans une atmosphère de 95 % d'air et 5 % de gaz carbonique en présence de 0,15 ml de mitogène ou de mitogène et de composé à tester dans du milieu EME (contenant 10 % de SFV et tamponné avec des sels d'Earle).

Dix-huit heures avant la récolte, on ajoute de la ^3H -thymidine (1 μl de solution à 100 $\mu\text{Ci/ml}$ dans une solution saline à 0,9 % stérile).

On mesure, à titre d'indice de synthèse de l'ADN, le taux d'incorporation de la ^3H -thymidine par les cellules en comparaison avec le mitogène témoin.

Les résultats figurent ci-après dans le tableau IV.

7

TABLEAU IV

Composé	Dose dans le milieu d'incubation $\mu\text{g/ml}$	% d'inhibition de l'incorporation de ^3H -thymidine dans l'ADN des cellules par rapport au mitogène témoin		
		(1)	(2)	(3)
Y	3	5	17	14
	10	60	59	61
	30	94	97	96
H	3	21		
	10	78		
	30	90		
B	3	27		
	10	46		
	30	71		
D	3	35		
	10	51		
	30	76		
C	3	12		
	10	37		
	30	62		
A	3	4		
	10	10		
	30	15		

L'utilité de ces composés est accrue par le fait qu'ils ont une toxicité très faible, comme le démontre le test suivant :

Toxicité orale chez les souris

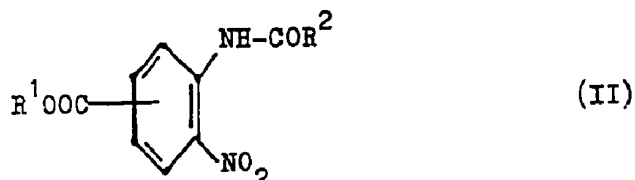
On traite par voie orale des groupes de souris avec des doses graduelles du composé à tester (dans une suspension aqueuse à 0,5 % en poids/volume de gomme adragante) et on les garde en observation pendant les trois jours qui suivent. Les pourcentages d'animaux qui meurent pendant cette période pour chaque niveau de dose sont utilisés pour construire un graphique à partir duquel on calcule la DL_{50} , c'est-à-dire la dose, en mg par kg de poids corporel de l'animal, nécessaire pour tuer 50 % des souris.

Les composés de formule (I) désignés dans la liste ci-dessus ont été testés et la DL₅₀ de chaque composé est supérieure à 1000 mg par kg de poids corporel de l'animal.

Les composés de l'invention que l'on préfère sont ceux identifiés plus haut par les lettres Y, A, B, D et C.

Les composés de formule générale (I) peuvent être préparés par application ou adaptation de méthodes connues (c'est-à-dire des méthodes antérieurement utilisées ou décrites dans la littérature chimique), par exemple comme indiqué ci-après.

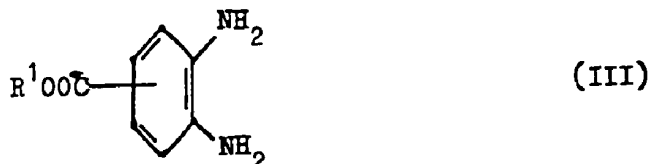
10 (A) Selon une caractéristique de la présente invention, les composés de formule générale (I) dans laquelle R° représente un atome d'hydrogène se préparent par réduction d'un composé de formule générale :



15 (dans laquelle R¹ et R² sont tels que définis précédemment) par des méthodes connues pour la réduction d'un groupe nitro en groupe amino primaire, par exemple par hydrogénation catalytique, de préférence en utilisant du palladium sur noir comme catalyseur.

(B) Selon une autre caractéristique de la présente invention, les composés de formule générale (I) dans laquelle R° représente un groupe de formule -COR² (R² étant tel que défini précédemment), ou bien le groupe substituant -NH-COR² (R² étant tel que défini précédemment) est en position méta par rapport au groupe substituant -COOR¹ (R¹ étant tel que défini précédemment) et

25 R° représente un atome d'hydrogène, se préparent par réaction d'un composé de formule générale :



(dans laquelle R¹ est tel que défini précédemment) avec un agent d'acylation de formule générale :



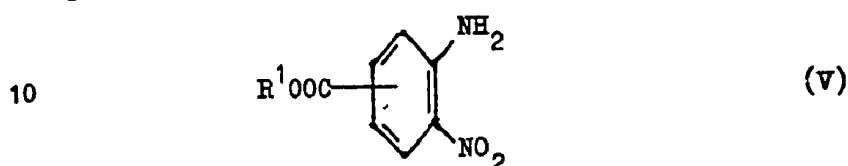
dans laquelle R^2 est tel que défini précédemment et X^1 représente un atome d'halogène (de préférence du chlore) ou un groupe hydroxy.

Des conditions particulièrement appropriées sont les suivantes :

- 5 1) Les composés de formule générale (I) dans laquelle R^0 représente un groupe de formule $-COR^2$ (dans laquelle R^2 est tel que défini précédemment) se préparent par réaction d'un composé de formule générale (III) (dans laquelle R^1 est tel que défini précédemment) avec un halogénure d'acyle de formule générale (IV)
- 10 (dans laquelle R^2 est tel que défini précédemment et X^1 représente un atome d'halogène, de préférence du chlore) au sein d'un solvant organique inerte, par exemple le dichlorométhane ou la diméthylformamide, de préférence en milieu anhydre et de préférence en présence d'un agent fixateur d'acide, par exemple une trialkoyl-
- 15 amine (telle que la triéthylamine), ou un carbonate ou bicarbonate de métal alcalin (par exemple du carbonate de sodium ou de potassium anhydre), à une température qui peut être supérieure à la température ambiante, par exemple entre 10 et 50°C.
- 2) Les composés de formule générale (I) dans laquelle
- 20 le groupe substituant $-NH-COR^2$ (R^2 étant tel que défini précédemment) est en position méta par rapport au groupe substituant $-COOR^1$ (R^1 étant tel que défini précédemment), et R^0 représente un atome d'hydrogène, se préparent par réaction d'un composé de formule générale (III) (spécialement ceux dans lesquels R^1 repré-
- 25 sente un groupe alcoyle à chaîne droite ou ramifiée contenant de 1 à 6 atomes de carbone) avec un halogénure d'acyle de formule générale (IV) (dans laquelle R^2 est tel que défini précédemment et X^1 représente un atome d'halogène, de préférence du chlore), dans des conditions semblables à celles décrites ci-dessus en 1),
- 30 mais en utilisant une plus faible quantité d'halogénure d'acyle et en maintenant la température de préférence entre 0°C et la température ambiante.

(C) Selon une autre caractéristique de la présente invention, les composés de formule générale (I) dans laquelle R^0 représente un groupe de formule $-COR^2$ (R^2 étant tel que défini précédemment) se préparent à partir d'un composé correspondant de
 5 formule générale (I) (dans laquelle R^0 représente un atome d'hydrogène) par réaction avec un composé de formule générale (IV) selon des méthodes connues.

On peut préparer les composés de formule générale (II) par réaction d'un composé de formule générale :



(dans laquelle R^1 est tel que défini précédemment) avec un composé de formule générale (IV) de façon semblable à celle décrite ci-dessus dans la méthode B 1).

Les composés de formule générale (V) peuvent être
 15 préparés par des méthodes connues.

(D) Selon une autre caractéristique de la présente invention, les composés de formule générale (I) dans laquelle R^1 représente un groupe alcoyle à chaîne droite ou ramifiée contenant de 1 à 6 atomes de carbone (qui peut être substitué par un ou plusieurs
 20 substituants de même type choisis parmi le groupe hydroxy, les groupes alcényles contenant de 2 à 5 atomes de carbone et les groupes alcanoyloxy contenant de 2 à 7 atomes de carbone) se préparent par estérification d'un composé correspondant de formule générale (I) dans laquelle R^1 représente un atome d'hydrogène,
 25 par application ou adaptation de méthodes connues, par exemple par réaction avec le diazoalcane correspondant en présence d'un solvant organique inerte.

(E) Selon encore une autre caractéristique de la présente invention, les composés de formule générale (I) dans laquelle



R^1 représente un atome d'hydrogène se préparent par hydrolyse alcaline d'un ester correspondant de formule générale (I) dans laquelle R^1 représente un groupe alcoyle à chaîne droite ou ramifiée contenant de 1 à 6 atomes de carbone (qui peut être substitué par un ou plusieurs substituants de même type choisis parmi le groupe hydroxy, les groupes alcényles contenant de 2 à 5 atomes de carbone et les groupes alcanoyloxy contenant de 2 à 7 atomes de carbone), par exemple par traitement par un hydroxyde de métal alcalin au sein d'un système solvant hydroorganique et à une température élevée.

(F) Selon une autre caractéristique de la présente invention, on transforme les composés de formule générale (I) dans laquelle R^1 représente un atome d'hydrogène, et/ou R^0 représente un atome d'hydrogène, en leurs sels pharmaceutiquement acceptables, et vice versa, par application ou adaptation de méthodes connues.

Cette méthode est utile aussi bien en elle-même que pour la purification des composés de formule générale (I) et de leurs sels en mettant à profit les différences de solubilité, dans l'eau et dans divers solvants organiques, de ces composés et de leurs sels et de toute impureté présente, par des méthodes connues telles que la cristallisation.

1) Les composés de formule générale (I) dans laquelle R^1 représente un atome d'hydrogène (R^0 et R^2 étant tels que définis précédemment) peuvent être transformés en leurs sels de bases pharmaceutiquement acceptables, par exemple par réaction avec la base appropriée, par exemple l'amine appropriée ou un composé de formule générale :



(VI)

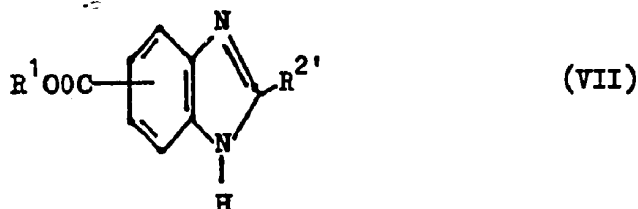
(dans laquelle M^1 représente un atome de métal alcalin, par exemple le sodium ou le potassium, et R^3 représente un groupe alcoyle contenant jusqu'à 4 atomes de carbone, par exemple méthyle ou éthyle, ou un atome d'hydrogène) au sein d'un solvant convenable, par exemple le méthanol ou l'éthanol, ou un mélange d'eau et d'acétone, suivie, si c'est nécessaire, de l'évaporation de tout ou partie du solvant, et récupération du sel solide.

Ces sels peuvent être retransformés en les composés originels de formule générale (I), par exemple par réaction avec un acide convenable, tel que l'acide acétique glacial, en solution dans un solvant convenable, par exemple l'eau ou l'éthanol, suivie, si c'est nécessaire, de tout ou partie du solvant, et récupération du composé solide de formule générale (I).

2) Les composés de formule générale (I) dans laquelle R^o représente un atome d'hydrogène peuvent être transformés en leurs sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptables, par exemple par réaction avec l'acide approprié en solution ou en suspension dans un solvant convenable, par exemple l'acétone, le méthanol ou l'éthanol, suivie, si c'est nécessaire, de l'évaporation de tout ou partie du solvant, et récupération du sel solide.

Les sels d'addition d'acide peuvent être retransformés en les composés originels de formule générale (I), par exemple par réaction avec de l'ammoniaque en présence d'un solvant convenable, par exemple l'éthanol, suivie d'un traitement par un acide faible, par exemple l'acide acétique glacial.

Les composés de formule générale (I) sont aussi utilisables comme matières de départ pour la préparation de dérivés du benzimidazole thérapeutiquement utiles de formule générale :



(dans laquelle R¹ est tel que défini précédemment et R² représente un groupe alcoyle à chaîne droite ou ramifiée contenant de 7 à 20 atomes de carbone), le groupe R¹OOC étant attaché à la position 4 ou 5 du système annulaire benzimidazolique, dérivés en lesquels ils peuvent être transformés par application ou adaptation de méthodes connues de cyclisation.

Par exemple :

a) quand R^o dans la formule générale (I) est un groupe de formule -COR² (R² étant tel que défini précédemment), on peut

7

b) quand R° dans la formule générale (I) est un atome d'hydrogène, on peut effectuer la cyclisation soit dans des conditions semblables à celles décrites ci-dessus en a), soit encore par réaction avec un acide organique (par exemple l'acide p-toluènesulfonique) dans l'eau ou un solvant organique (par exemple le toluène), de préférence à température élevée, par exemple entre 60 et 100°C, ou

On comprendra que dans l'exécution des procédés ci-dessus et de ceux de la présente invention, il peut être souhaitable d'introduire des groupes chimiques protecteurs dans les réactifs afin d'éviter que des réactions secondaires se produisent; par exemple dans la méthode de préparation des benzimidazoles décrits ci-dessus, on a transformé les groupes hydroxy du substituant R¹ représenté dans la formule générale (I) en groupes benzyloxy avant la réaction telle que décrite, avec élimination subséquente du groupe benzyle.

7

Les exemples qui suivent illustrent la préparation des composés de la présente invention.

EXEMPLE 1

Composé A

- 5 L'amino-4 n-hexadécanamido-3 benzoate de méthyle se prépare par l'une ou l'autre des méthodes suivantes :
- a) On traite goutte à goutte une solution agitée de diamino-3,4 benzoate de méthyle (35 g) dans 1200 ml de diméthylformamide anhydre, contenant 11,8 g de carbonate de sodium anhydre, par 58 g de chlorure
- 10 de n-hexadécanoyle pendant une heure. La vitesse d'addition du chlorure de n-hexadécanoyle est telle qu'elle permet à la température du mélange réactionnel de s'élever d'une valeur initiale de 10°C jusqu'à la température ambiante. On agite ensuite le mélange à la température ambiante pendant encore 3 heures, puis on le verse dans 5 litres d'eau.
- 15 On recueille le solide résultant et on le fait bouillir dans 1000 ml d'acétone puis on filtre le mélange bouillant. On refroidit le filtrat à 0°C et on sépare par filtration le solide de couleur chamois résultant, ce qui donne 48,2 g d'amino-4 n-hexadécanamido-3 benzoate de méthyle, P.F. 112-114°C.
- 20 b) On traite goutte à goutte une solution agitée de diamino-3,4 benzoate de méthyle (16,6 g) dans 270 ml de dichlorométhane anhydre, contenant 10,3 g de triéthylamine, par une solution de chlorure de n-hexadécanoyle (27,5 g) dans 30 ml de dichlorométhane anhydre pendant 45 minutes. Pendant l'addition, on maintient la température entre 16
- 25 et 20°C. On agite le mélange pendant encore 2 heures. On recueille ensuite le solide résultant et on le fait bouillir dans un mélange d'acétone (1000 ml) et de méthanol (150 ml) et on élimine par filtration les matières insolubles. On refroidit le filtrat à 25°C et on le traite par 800 ml d'eau, ce qui donne de l'amino-4 n-hexadécanamido-3
- 30 benzoate de méthyle sous forme d'un solide de couleur chamois, P.F. 112-114°C.
- 

EXEMPLE 2Composé B

On traite une solution de diamino-3,4 benzoate de méthyle (25,0 g) dans 1120 ml de diméthylformamide anhydre, contenant 7,7 g de carbonate de sodium anhydre, par 30,5 g de chlorure de n-dodécanoyle, de façon semblable à celle décrite ci-dessus dans l'exemple 1(a), ce qui donne 41 g d'amino-4 n-dodécanamido-3 benzoate de méthyle brut, sous forme d'un solide de couleur chamois.

EXEMPLE 310 Composé C

On traite goutte à goutte une solution de diamino-3,4 benzoate de méthyle (25,0 g) dans 500 ml de dichlorométhane anhydre, contenant 15,5 g de triéthylamine, par une solution de chlorure de n-tétradécanoyle (37,12 g) dans 50 ml de dichlorométhane anhydre d'une façon semblable à celle décrite ci-dessus dans l'exemple 1(b), ce qui donne 40 g d'amino-4 n-tétradécanamido-3 benzoate de méthyle brut sous forme d'un solide de couleur chamois.

EXEMPLE 4Composé D

20 On traite une solution de diamino-3,4 benzoate de méthyle (17,8 g) dans 350 ml de dichlorométhane, contenant 10,8 g de triéthylamine, par 25 g de chlorure de n-tridécanoyle, d'une façon semblable à celle décrite ci-dessus dans l'exemple 1(b), ce qui donne 40 g d'amino-4 n-tridécanamido-3 benzoate de méthyle brut.

EXEMPLE 5

25

Composé E

On traite une solution d'acide diamino-3,4 benzoïque (7,5 g) dans 100 ml de dichlorométhane, contenant 15 g de triéthylamine, par 27,5 g de chlorure de n-hexadécanoyle de façon semblable à celle décrite ci-dessus dans l'exemple 1(b). On recueille un solide qu'on recristallise à partir d'acide acétique glacial puis à partir de méthyléthylcétone (avec filtration de la solution chaude), ce qui donne 20 g d'acide bis(n-hexadécanamido)-3,4 benzoïque sous forme d'un solide de couleur chamois, P.F. 198-202°C.

EXEMPLE 6Composé F

On traite une solution de diamino-3,4 benzoate de méthyle (5,0 g) dans 50 ml de dichlorométhane, contenant 6,2 g de triéthyl-
 5 amine, par 16,5 g de chlorure de n-hexadécanoyle de façon semblable à celle décrite ci-dessus dans l'exemple 1(b) (on laisse la température du mélange réactionnel pendant l'addition s'élever de 20 à 30°C). On recueille un solide qu'on recristallise à partir de chloro-
 10 méthyle sous forme d'un solide blanc, P.F. 129-132°C.

EXEMPLE 7Composé G

On traite une solution de diamino-3,4 benzoate de méthyle (17,9 g) dans 300 ml de dichlorométhane, contenant 21,8 g de triéthyl-
 15 amine, par 44,3 g de chlorure de n-undécanoyle de façon semblable à celle décrite ci-dessus dans l'exemple 6. On recueille un solide qu'on recristallise deux fois à partir d'éthanol (avec filtration de la solution chaude), ce qui donne 40,2 g de bis(n-undécanamido)-3,4 benzoate de méthyle sous forme d'un solide blanc, P.F. 139-141°C.

EXEMPLE 8

20

Composé H

On traite goutte à goutte une solution agitée de diamino-3,4 benzoate de méthyle (16,6 g) dans 600 ml de diméthylformamide anhydre, contenant 5,3 g de carbonate de sodium anhydre, par 19,1 g de chlorure
 25 de n-décanoyle, d'une façon semblable à celle décrite ci-dessus dans l'exemple 1(a), ce qui donne 18,8 g d'amino-4 n-décanamido-3 benzoate de méthyle sous forme d'un solide de couleur chamois, P.F. 96-98°C.

EXEMPLE 9Composé I

30 On traite une solution de diamino-3,4 benzoate de méthyle (41,2 g) dans 412 ml de dichlorométhane, contenant 51,0 g de triéthyl-amine, par une solution de chlorure de n-octanoyle (80,6 g) dans 330 ml de dichlorométhane, de façon semblable à celle décrite ci-dessus dans l'exemple 6, en recristallisant à partir de méthanol (avec traitement
 35 au noir), ce qui donne 81,8 g de bis(n-octanamido)-3,4 benzoate de méthyle sous forme d'un solide blanc, P.F. 138-140°C.

EXEMPLE 10Composé J

On traite une solution d'acide diamino-3,4 benzoïque (13,85 g) dans 180 ml de diméthylformamide, contenant 27,6 g de triéthylamine, par 47,4 g de chlorure de n-pentadécanoyle, de façon semblable à celle décrite ci-dessus dans l'exemple 1(a). On recueille le solide résultant et on le recristallise à partir de méthyléthylcétone (avec traitement au noir et filtration de la solution chaude), ce qui donne 49,3 g d'acide bis(n-pentadécanamido)-3,4 benzoïque, P.F. 178-180°C.

EXEMPLE 11Composé E

On traite goutte à goutte une solution agitée de 152 g d'acide diamino-3,4 benzoïque dans 1500 ml de diméthylformamide, contenant 303 g de triéthylamine, par 549,0 g de chlorure de n-hexadécanoyle pendant 1 heure 1/2. La vitesse d'addition du chlorure de n-hexadécanoyle est telle qu'elle permette à la température du mélange réactionnel de s'élever de la température ambiante à 35-40°C. On agite ensuite le mélange à la température ambiante pendant encore 2 heures, puis on le verse dans 10 litres d'eau maintenue à 70°C, contenant 150 ml d'acide chlorhydrique concentré (à 36,5 % en poids/volume). On recueille le solide résultant, ce qui donne 600 g d'acide bis(n-hexadécanamido)-3,4 benzoïque sous forme d'un solide de couleur chamois, P.F. 180-190°C.

EXEMPLE 12Composé K

On traite goutte à goutte une solution agitée de 20 g de diamino-3,4 benzoate de méthyle dans 250 ml de dichlorométhane anhydre, contenant 24,2 g de triéthylamine, par une solution de 44,12 g de chlorure de nonanoyle dans 50 ml de dichlorométhane anhydre, de façon semblable à celle décrite ci-dessus dans l'exemple 1 (b), ce qui donne un solide rose, qu'on recristallise à partir de méthanol, avec traitement au noir, ce qui donne 30,3 g de bis(n-nonanamido)-3,4 benzoate de méthyle sous forme d'un solide blanc, P.F. 142-145°C.

EXEMPLE 13Composé L

On traite goutte à goutte une solution agitée de 45,6 g d'acide diamino-3,4 benzoïque dans 400 ml de diméthylformamide, contenant 75,8 g de triéthylamine, par 130 g de chlorure de n-heptadécanoyle, de façon semblable à celle décrite ci-dessus dans l'exemple 11, ce qui donne 140 g d'acide bis(n-heptadécanamido)-3,4 benzoïque brut sous forme d'un solide rose.

EXEMPLE 1410 Composé M

On traite goutte à goutte une solution agitée de 21,9 g d'acide diamino-3,4 benzoïque dans 175 ml de diméthylformamide, contenant 43,6 g de triéthylamine, par 99,2 g de chlorure de n-heneicosanoyle, de façon semblable à celle décrite ci-dessus dans l'exemple 11, ce qui donne 126,5 g d'acide bis(n-heneicosanamido)-3,4 benzoïque brut sous forme d'un solide brun clair.

EXEMPLE 15Composé N

On traite goutte à goutte une solution agitée d'acide diamino-3,4 benzoïque (13,3 g) dans 200 ml de diméthylformamide, contenant 36,5 g de triéthylamine, par 79,4 g de chlorure de n-eicosanoyle, de façon semblable à celle décrite ci-dessus dans l'exemple 11, ce qui donne 93 g d'acide bis(n-eicosanamido)-3,4 benzoïque brut sous forme d'un solide brun pâle, P.F. 160-170°C.

EXEMPLE 16

25

Composé O

On traite goutte à goutte une solution agitée de 38 g d'acide diamino-3,4 benzoïque dans 500 ml de diméthylformamide, contenant 50,5 g de triéthylamine, par 79,1 g de chlorure de n-nonadécanoyle, de façon semblable à celle décrite ci-dessus dans l'exemple 11, ce qui donne une solution orange qu'on verse dans 3000 ml d'eau contenant 100 ml d'acide chlorhydrique concentré (à 36,5 % en poids/volume). On recueille le solide, qu'on lave à l'eau (2 fois 100 ml) puis qu'on sèche, ce qui donne 107 g d'acide amino-4 n-nonadécanamido-3 benzoïque brut, P.F. 103-113°C.

EXEMPLE 17Composé P

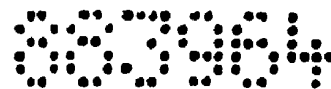
- On traite goutte à goutte une solution de 17,5 g d'acide diamino-3,4 benzoïque dans 140 ml de diméthylformamide, contenant
5 34,8 g de triéthylamine, par 59,7 g de chlorure de pentadécanoyle-2 de façon semblable à celle décrite ci-dessus dans l'exemple 11, ce qui donne 68 g d'acide bis(méthyl-2 tétradécanamido)-3,4 benzoïque-(RS)(RS) brut.

EXEMPLE 1810 Composé Q

- On traite goutte à goutte une solution agitée de 20,7 g d'acide diamino-3,4 benzoïque dans 165 ml de diméthylformamide, contenant 56,5 ml de triéthylamine, par 67 g de chlorure d'hexyl-2 octanoyle, de façon semblable à celle décrite dans l'exemple 11. On recueille le solide
15 cireux et on le dissout dans 500 ml d'éther diéthylique; on sèche la solution étherée et on l'évapore, ce qui donne une huile brun rouge. On extrait cette huile par du méthanol chaud, en utilisant un appareil d'extraction continue, pendant 5 heures. On évapore la solution méthanolique sur un évaporateur rotatif, ce qui donne un solide brun qu'on
20 recristallise à partir d'acétone pour obtenir 15,2 g d'acide amino-4 (hexyl-2 octanamido)-3 benzoïque, sous forme d'un solide blanc, P.F. 219-221°C.

EXEMPLE 19Composé R

- On traite goutte à goutte une solution agitée de 22,8 g d'acide diamino-3,4 benzoïque dans 200 ml de diméthylformamide, contenant 22,7 g de triéthylamine, par 37 g de chlorure d'éthyl-2 dodécanoyle, de façon semblable à celle décrite ci-dessus dans l'exemple 11. Après traitement du produit de réaction comme décrit
30 ci-dessus dans l'exemple 18, on obtient un solide qu'on recristallise à partir d'acétate d'éthyle, avec traitement au noir, ce qui donne 22,2 g d'acide amino-4 (éthyl-2 dodécanamido)-3 benzoïque-(RS) sous forme d'un solide blanc, P.F. 188-191°C.
- 7

EXEMPLE 20Composé S

On traite goutte à goutte une solution agitée de 15,8 g d'acide diamino-3,4 benzoïque dans 130 ml de diméthylformamide, contenant 43,4 g de triéthylamine, par 51,4 g de chlorure de butyl-2 décanoyle, de façon semblable à celle décrite ci-dessus dans l'exemple 11. Après traitement du produit de réaction comme décrit ci-dessus dans l'exemple 18, on obtient 9,8 g d'acide amino-4 (butyl-2 décanamido)-3 benzoïque-(RS) sous forme d'un solide blanc, P.F. 178-182°C.

EXEMPLE 21Composé T

On traite une solution de 20 g d'acide diamino-2,3 benzoïque dans 200 ml de diméthylformamide, contenant 39,9 g de triéthylamine, par 65,0 g de chlorure de n-tétradécanoyle. La vitesse d'addition du chlorure de n-tétradécanoyle est telle qu'elle permette à la température du mélange réactionnel de s'élever de la température ambiante jusqu'à 45-50°C. On agite ensuite le mélange pendant encore 2 heures et on le laisse reposer à la température ambiante pendant une nuit.

On ajoute au mélange 20 ml de méthanol, on agite le mélange résultant pendant 20 minutes et ensuite on le traite par de l'acide chlorhydrique concentré (à 36,5 % en poids/volume) jusqu'à ce qu'il soit à pH 2. On verse le mélange résultant dans 1000 ml d'eau, on recueille le solide noir, on le lave à l'eau (2 fois 500 ml) puis par 500 ml d'éther de pétrole (P.E. 60-80°C) chaud et on le recristallise finalement à partir d'éthanol, avec traitement au noir, ce qui donne 17,7 g d'acide bis(n-tétradécanamido)-2,3 benzoïque sous forme d'un solide de couleur chamois, P.F. 150-158°C.

EXEMPLE 22Composé U

On hydrogène une solution de 22 g d'acide nitro-3 n-hexadécanamido-4 benzoïque dans 500 ml de n-butanol en la secouant en présence de 2,5 g de palladium sur noir à 5 % en poids, à 70°C et à la pression atmosphérique pendant 6 heures. On filtre le mélange à chaud et on laisse refroidir le filtrat. On recueille le solide résultant et on le lave par 100 ml d'éthanol, ce qui donne 11,6 g d'acide amino-3 hexadécanamido-4 benzoïque sous forme d'un solide de couleur crème, P.F. 160-162°C.

L'acide nitro-3 n-hexadécanamido-4 benzoïque utilisé comme matière de départ se prépare comme suit :

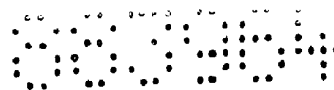
On chauffe pendant 90 minutes à 97°C une solution de 18,2 g d'acide amino-4 nitro-3 benzoïque et de 33,0 g de chlorure d'hexadécanoyle dans 100 ml de diméthylformamide. On refroidit la solution puis on la verse sur 300 g de glace pilée. On recueille le solide résultant, on le lave à l'eau (3 fois 100 ml), on le sèche et on le recristallise à partir d'un mélange d'acétone et d'eau (5/1), avec traitement au noir, ce qui donne 31,7 g d'acide nitro-3 n-hexadécanamido-4 benzoïque sous forme d'un solide jaune pâle, P.F. 153-154°C.

EXEMPLE 23Composé V

En procédant d'une façon semblable à celle décrite ci-dessus dans l'exemple 16 pour la préparation de l'acide amino-4 n-nonadécanamido-3 benzoïque mais en remplaçant le chlorure de n-nonadécanoyle par du chlorure de n-octanoyle, on prépare l'acide amino-4 n-octanamido-3 benzoïque sous forme d'un solide blanchâtre, P.F. 202-203°C après recristallisation à partir de méthanol.

EXEMPLE 24Composé W

En procédant d'une façon semblable à celle décrite ci-dessus dans l'exemple 16 pour la préparation de l'acide amino-4 n-nonadécanamido-3 benzoïque mais en remplaçant le chlorure de n-nonadécanoyle par du chlorure de n-dodécanoyle, on prépare l'acide amino-4 n-dodécanamido-3 benzoïque sous forme d'un solide blanc, P.F. 183-185°C.



EXEMPLE 25

Composé X

- En procédant de façon semblable à celle décrite ci-dessus dans l'exemple 16 pour la préparation de l'acide amino-4 n-nonadécanamido-3 benzoïque mais en remplaçant le chlorure de n-nonadécanoyle par du chlorure de n-octadécanoyle, on prépare l'acide amino-4 n-octadécanamido-3 benzoïque sous forme d'un solide brun clair, P.F. 185-187°C après recristallisation à partir de méthyléthylcétone.

EXEMPLE 26

10 Composé Y

- On traite goutte à goutte une solution de diamino-3,4 benzoate de méthyle (83,1 g) dans 900 ml de diméthylformamide anhydre, contenant 50,8 g de triéthylamine, par 81,3 g de chlorure de n-octanoyle pendant 30 minutes à une température maintenue entre 5 et 8°C.
- 15 On agite le mélange pendant encore 2 heures. On élimine le solide par filtration et on verse le filtrat dans 2000 ml d'eau. On recueille le solide résultant et on le recristallise deux fois à partir de méthanol, ce qui donne 65,5 g d'amino-4 n-octanamido-3 benzoate de méthyle sous forme d'un solide blanc, P.F. 120°C.

EXEMPLE 27

20

Composé B

- En procédant de façon semblable à celle décrite ci-dessus dans l'exemple 26 mais en remplaçant le chlorure de n-octanoyle par du chlorure de n-dodécanoyle, on prépare l'amino-4 n-dodécanamido-3 benzoate de méthyle sous forme d'un solide blanchâtre, P.F. 102-105°C après recristallisation à partir de méthanol.

EXEMPLE 28

Composé D

- En procédant de façon semblable à celle décrite ci-dessus dans l'exemple 26 mais en remplaçant le chlorure de n-octanoyle par du chlorure de n-tridécanoyle, on prépare l'amino-4 n-tridécanamido-3 benzoate de méthyle sous forme d'un solide brun clair, P.F. 101-104°C après recristallisation à partir de méthanol.

7

EXEMPLE 29Composé C

En procédant de façon semblable à celle décrite dans l'exemple 26, mais en remplaçant le chlorure de n-octanoyle par du chlorure de n-tétradécanoyle, on prépare l'amino-4 n-tétradécanamido-3 benzoate de méthyle sous forme d'un solide brun clair, P.F. 108-109°C après recristallisation à partir de méthanol.

EXEMPLE 30Composé A

En procédant de façon semblable à celle décrite ci-dessus dans l'exemple 26 mais en remplaçant le chlorure de n-octanoyle par du chlorure de n-hexadécanoyle, on prépare l'amino-4 n-hexadécanamido-3 benzoate de méthyle sous forme d'un solide blanc, P.F. 109-110°C après recristallisation à partir de méthanol.

EXEMPLE 31Composé F

On traite goutte à goutte une solution de 5 g. de diamino-3,4 benzoate de méthyle dans 50 ml de diméthylformamide, contenant 6,1 g de triéthylamine, par une solution de 16,54 g de chlorure d'hexadécanoyle dans 40 ml de diméthylformamide anhydre, en 5 minutes. On laisse la température s'élever de 20 à 50°C. On agite le mélange pendant encore 3 heures. On verse la suspension résultante dans 800 ml d'eau contenant 10 ml d'acide chlorhydrique concentré (à 36,5 % en poids/volume). On recueille le solide résultant et on le recristallise à partir d'un mélange (1/1) de chloroforme et d'acétone, ce qui donne 12,1 g de bis(n-hexadécanamido)-3,4 benzoate de méthyle sous forme d'un solide blanc, P.F. 129-132°C, identique au produit de l'exemple 6.

EXEMPLE 32Composé I

En procédant de façon semblable à celle décrite ci-dessus dans l'exemple 31 mais en remplaçant le chlorure de n-hexadécanoyle par du chlorure de n-octanoyle, on prépare le bis(n-octanamido)-3,4 benzoate de méthyle sous forme d'un solide blanc, P.F. 145-147°C après recristallisation à partir d'acétone.

7

EXEMPLE 33Composé Z

En procédant de façon semblable à celle décrite ci-dessus dans l'exemple 31 mais en remplaçant le chlorure de n-hexadécanoyle par du chlorure de n-dodécanoyle, on prépare le bis(n-dodécanamido)-3,4 benzoate de méthyle sous forme d'un solide blanchâtre, P.F. 129-131°C après recristallisation à partir d'acétone.

EXEMPLE 34Composé AA

En procédant de façon semblable à celle décrite ci-dessus dans l'exemple 31 mais en remplaçant le chlorure de n-hexadécanoyle par du chlorure de n-tridécanoyle, on prépare le bis(n-tridécanamido)-3,4 benzoate de méthyle sous forme d'un solide blanc, P.F. 132-134°C après recristallisation à partir d'acétone.

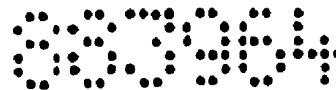
EXEMPLE 35Composé BB

En procédant de façon semblable à celle décrite ci-dessus dans l'exemple 31 mais en remplaçant le chlorure de n-hexadécanoyle par du chlorure de n-tétradécanoyle, on prépare le bis(n-tétradécanamido)-3,4 benzoate de méthyle sous forme d'un solide blanc, P.F. 132-133°C après recristallisation à partir d'acétone.

EXEMPLE 36Composé CC

En procédant de façon semblable à celle décrite ci-dessus dans l'exemple 31 mais en remplaçant le chlorure de n-hexadécanoyle par du chlorure de n-octadécanoyle, on prépare le bis(n-octadécanamido)-3,4 benzoate de méthyle sous forme d'un solide blanc, P.F. 120°C après recristallisation à partir d'un mélange (1/1) d'acétone et de méthanol.



EXEMPLE 37Composé DD

- On traite 12,1 g d'acide amino-3 n-octanamido-4 benzoïque dans 200 ml de méthanol par une solution étherée de diazométhane
- 5 Jusqu'à ce que la réaction soit achevée [comme on le constate par chromatographie en couche mince sur silice en utilisant comme éluant un mélange (10/90/0,5) de méthanol, de chloroforme et d'acide acétique glacial]. On ajoute alors 0,2 ml d'acide acétique et on concentre le mélange réactionnel sous pression réduite. On recristallise le solide
- 10 résultant à partir d'acétate d'éthyle, ce qui donne 9,2 g d'acide amino-3 n-octanamido-4 benzoïque sous forme d'un solide de couleur crème, P.F. 128-131°C.

EXEMPLE 38Composé EE

- 15 On hydrogène 25 g d'acide nitro-3 n-octanamido-4 benzoïque dissous dans 500 ml d'éthanol à 50°C en le secouant en présence de 2,5 g de palladium sur noir à 5 % en poids, à 50°C et à la pression atmosphérique pendant 3 heures. On filtre le mélange à chaud et on évapore le filtrat sous vide. On recristallise le résidu à partir
- 20 d'un mélange (1/1) d'éthanol et d'eau, ce qui donne 8 g d'acide amino-3 n-octanamido-4 benzoïque sous forme d'un solide jaune, P.F. 155-156°C.

L'acide nitro-3 n-octanamido-4 benzoïque utilisé comme matière de départ se prépare comme suit :

- 25 On traite à 97°C pendant 90 minutes une solution de 18,2 g d'acide amino-4 nitro-3 benzoïque et de 19,4 g de chlorure de n-octanoyle dans 100 ml de diméthylformamide anhydre. On refroidit la solution et on la verse sur 300 g de glace. On recueille le solide résultant et on le lave à l'eau (3 fois 100 ml), on le sèche et on le recristallise à partir d'un mélange (8/1) de méthanol et d'eau (avec traitement au noir), ce qui donne 22 g d'acide nitro-3 n-octanamido-4 benzoïque sous forme d'un solide jaune pâle, P.F. 153-154°C.
- 30

7

EXEMPLE 39Composé FF

On hydrogène 21 g d'acide nitro-3 n-dodécanamido-4 benzoïque dissous dans 500 ml d'acétate d'éthyle en le secouant en présence de 2,5 g de palladium sur noir à 5 % en poids, à 50°C et à la pression atmosphérique. On filtre le mélange résultant à chaud, ce qui donne un solide de couleur crème par refroidissement. On recristallise ce produit à partir de méthanol, ce qui donne 7,4 g d'acide amino-3 n-dodécanamido-4 benzoïque sous forme d'un solide beige, P.F. 158-160°C.

EXEMPLE 4010 Composé H

En procédant de façon semblable à celle décrite ci-dessus dans l'exemple 26 mais en remplaçant le chlorure de n-octanoyle par du chlorure de n-décanoyle, on prépare l'acide amino-4 n-décanamido-3 benzoate de méthyle sous forme d'un solide blanc, P.F. 96-100°C.

EXEMPLE 41

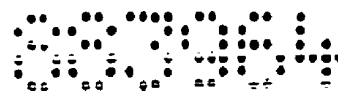
15

Composé GG

En procédant de façon semblable à celle décrite ci-dessus dans l'exemple 31 mais en remplaçant le chlorure de n-hexadécanoyle par du chlorure de n-décanoyle, on prépare le bis(n-décanamido)-3,4 benzoate de méthyle sous forme d'un solide blanc, P.F. 139-141°C après recristallisation à partir d'éthanol.

EXEMPLE 42Composé HH

On traite goutte à goutte, en 5 minutes, une solution agitée de 10 g d'acide diamino-3,4 benzoïque dans 100 ml de diméthylformamide anhydre, contenant 28 g de carbonate de potassium, par une solution de 33,1 g de chlorure de n-dodécanoyle dans 30 ml de diméthylformamide anhydre. On laisse la température d'élever de 20 à 50°C. On agite le mélange pendant encore 3 heures. On filtre la suspension résultante et on verse le filtrat dans 700 ml d'eau contenant 10 ml d'acide chlorhydrique (à 36,5 % en poids/volume). On recueille le solide résultant et on le recristallise à partir d'acide acétique glacial; on lave ensuite le produit à l'eau et on le recristallise à partir de méthyléthylcétone, ce qui donne 12,5 g d'acide bis(n-dodécanamido)-3,4 benzoïque sous forme d'un solide blanc, P.F. 195-197°C.

EXEMPLE 43Composé E

En procédant de façon semblable à celle décrite ci-dessus dans l'exemple 42 mais en remplaçant le chlorure de n-dodécanoyle par du chlorure de n-hexadécanoyle et le carbonate de potassium par du carbonate de sodium, on prépare l'acide bis(n-hexadécamido)-3,4 benzoïque sous forme d'un solide blanc, P.F. 198-202°C après des recristallisations successives à partir d'acide acétique glacial et de méthyléthylcétone.

10

EXEMPLE 44Composé II

En procédant de façon semblable à celle décrite ci-dessus dans l'exemple 42 mais en remplaçant le chlorure de n-dodécanoyle par du chlorure de n-octanoyle, on prépare l'acide bis(n-octanamido)-3,4 benzoïque sous forme d'un solide blanc, P.F. 195-197°C après des recristallisations successives à partir d'acide acétique glacial et de méthyléthylcétone.

EXEMPLE 45Composé JJ

En procédant de façon semblable à celle décrite ci-dessus dans l'exemple 42 mais en remplaçant le chlorure de n-dodécanoyle par du chlorure de n-tétradécanoyle, on prépare l'acide bis(n-tétradécanamido)-3,4 benzoïque sous forme d'un solide blanc, P.F. 201-206°C après des recristallisations successives à partir d'acide acétique glacial et de méthyléthylcétone.

25

EXEMPLE 46Composé KK

On hydrogène 21 g de n-dodécanamido-4 nitro-3 benzoate de méthyle dissous dans 500 ml d'acétate d'éthyle à 50-55°C en le secouant en présence de 2,0 g de palladium sur noir à 5 % en poids, à 60°C et à la pression atmosphérique pendant 2 heures. On

30

7

filtre le mélange à chaud et on laisse refroidir le filtrat. On recueille le solide pour obtenir 14,1 g d'amino-3 n-dodécanamido-4 benzoate de méthyle sous forme d'un solide blanc, P. F. 134-137°C.

Le n-dodécanamido-4 nitro-3 benzoate de méthyle utilisé
5 comme matière de départ se prépare comme suit :

On chauffe 19,6 g d'amino-4 nitro-3 benzoate de méthyle et 23 g de chlorure de n-dodécanoyle dans 100 ml de diméthylformamide pendant 2 heures 1/2 à 97°C, en secouant de temps en temps. On verse la solution résultante sur 300 g de glace pilée, on recueille le solide et on le recristallise à partir d'un mélange
10 (5/1) de méthanol et de chloroforme, ce qui donne 31 g de n-dodécanamido-4 nitro-3 benzoate de méthyle sous forme d'un solide jaune, P. F. 76-80°C.

L'amino-4 nitro-3 benzoate de méthyle se prépare comme
15 suit :

On ajoute 70 g d'acide amino-4 nitro-3 benzoïque à une solution d'HCl anhydre dans du méthanol (faite à partir de 70 g de chlorure d'acétyle et de 300 ml de méthanol anhydre). On chauffe le mélange résultant à reflux pendant 10 heures, on le refroidit
20 dans de la glace et on recueille le solide, ce qui donne 62 g d'amino-4 nitro-3 benzoate de méthyle sous forme d'un solide jaune, P. F. 193-195°C.

EXEMPLE 47

Composé LL

25 En procédant de façon semblable à celle décrite ci-dessus dans l'exemple 46 pour la préparation de l'amino-3 n-dodécanamido-4 benzoate de méthyle mais en remplaçant le n-dodécanamido-4 nitro-3 benzoate de méthyle par du n-hexadécanamido-4 nitro-3 benzoate de méthyle, on prépare l'amino-3
30 n-hexadécanamido-4 benzoate de méthyle sous forme d'un solide blanc, P.F. 135-137°C.

EXEMPLE 48Composé MM

- En procédant de façon semblable à celle décrite ci-dessus dans l'exemple 46 pour la préparation de l'amino-3 n-dodécanamido-4 benzoate de méthyle mais en remplaçant le n-dodécanamido-4 nitro-3 benzoate de méthyle par du n-décanamido-4 nitro-3 benzoate de méthyle, on prépare l'amino-3 n-décanamido-4 benzoate de méthyle sous forme d'un solide blanc, F. F. 131-133°C.

EXEMPLE 4910 Composé NN

- On traite goutte à goutte une solution agitée de 8,4 g d'acide diamino-3,4 benzoïque dans 100 ml de diméthylformamide anhydre, contenant 15,27 g de carbonate de potassium, par une solution de 15,17 g de chlorure de n-hexadécanoyle dans 30 ml de diméthylformamide anhydre, en 30 minutes, à 0°-5°C. On agite le mélange pendant encore 2 heures à 0°-5°C et on le laisse se réchauffer à la température ambiante en 30 minutes.

- On verse ensuite la solution dans 700 ml d'eau contenant 10 ml d'acide chlorhydrique (à 36,5 % en poids/volume). On recueille le solide, on le chauffe avec 300 ml d'acétone à 50°C et on le recristallise à partir de méthyléthylcétone, ce qui donne 9,4 g d'acide amino-4 n-hexadécanamido-3 benzoïque sous forme d'un solide blanc, P. F. 197-199°C.

EXEMPLE 5025 Composé OO

- En procédant de façon semblable à celle décrite ci-dessus dans l'exemple 42 mais en remplaçant le chlorure de n-dodécanoyle par du chlorure de n-décanoyle, on prépare l'acide bis(n-décanamido)-3,4 benzoïque sous forme d'un solide blanc, P.F. 194-196°C après des recristallisations successives à partir d'acide acétique glacial et de méthyléthylcétone.

7

EXEMPLE 51Composé PP

En procédant de façon semblable à celle décrite ci-dessus dans l'exemple 42 mais en remplaçant le chlorure de n-dodécanoyle par du chlorure de n-tridécanoyle, on prépare l'acide bis(n-tridécanamido)-3,4 benzoïque sous forme d'un solide blanchâtre, P.F. 192-194°C après des recristallisations successives à partir d'acide acétique glacial et de méthyléthylcétone.

EXEMPLE 52Composé QQ

En procédant de façon semblable à celle décrite ci-dessus dans l'exemple 42 mais en remplaçant le chlorure de n-dodécanoyle par du chlorure de n-octadécanoyle, on prépare l'acide bis(n-octadécanamido)-3,4 benzoïque sous forme d'un solide blanc, P.F. 193-196°C après des recristallisations successives à partir d'acide acétique glacial et de méthyléthylcétone.

EXEMPLE 53Composé RR

On traite une solution de 40 g d'acide diamino-2,3 benzoïque dans 600 ml de diméthylformamide, contenant 79,7 g (100,5 ml) de triéthylamine, par 144,5 g de chlorure de n-hexadécanoyle. La vitesse d'addition est telle qu'elle permette à la température du mélange réactionnel de s'élever de la température ambiante à 45-50°C. On agite ensuite le mélange pendant encore 3 heures et on le laisse reposer à la température ambiante pendant une nuit. On ajoute ce mélange à 1200 ml d'eau contenant 50 ml d'acide chlorhydrique concentré (à 36,5 % en poids/volume) et on recueille le solide résultant qu'on lave par 1200 ml d'eau. On agite ce solide avec 4000 ml d'eau chaude (65°C) pendant 30 minutes, on le recueille et on le sèche sous vide à 70°C, ce qui donne l'acide bis(n-hexadécanamido)-2,3 benzoïque.

EXEMPLE 54Composé SS

En procédant de façon semblable à celle décrite ci-dessus dans l'exemple 26 mais en remplaçant le chlorure de n-octanoyle par
5 du chlorure de n-heptanoyle, on prépare l'amino-4 n-heptanamido-3 benzoate de méthyle sous forme d'un solide brun pâle, P.F. 103-106°C.

La présente invention englobe dans son domaine les compositions pharmaceutiques qui contiennent au moins un des composés de formule générale (I) ou un de leurs sels pharmaceutiquement
10 acceptables, en association avec un support ou un enrobage pharmaceutiquement acceptables. En pratique clinique, les composés de la présente invention peuvent être administrés par voie parentérale, mais on préfère les administrer par voie rectale ou, mieux, par
15 voie orale.

Les compositions solides pour l'administration orale comprennent les comprimés, les pilules, les poudres et les granulés. Dans de telles compositions, un ou plusieurs des composés actifs sont mélangés avec au moins un diluant inerte tel que
20 l'amidon, le sucrose ou le lactose. Ces compositions peuvent aussi contenir, comme c'est de pratique courante, des substances additionnelles autres que les diluants inertes, par exemple des lubrifiants tels que le stéarate de magnésium.

Les compositions liquides pour l'administration orale
25 comprennent les émulsions, solutions, suspensions, sirops et élixirs pharmaceutiquement acceptables contenant les diluants inertes couramment utilisés dans la technique, tels que l'eau et l'huile de paraffine. Outre les diluants inertes, ces compositions peuvent contenir des adjuvants, tels que des agents mouillants, des agents
30 de suspension, des agents édulcorants, aromatisants, des parfums et des agents de conservation. Les compositions selon l'invention pour l'administration orale comprennent aussi les capsules de matière ingérable, telle que la gélatine, contenant une ou plusieurs des substances actives avec ou sans addition de diluants ou
35 d'excipients.



- Les préparations selon l'invention pour l'administration parentérale comprennent les solutions, suspensions et émulsions stériles aqueuses, hydro-organiques et organiques. Comme exemples de solvants ou de milieux de suspension organiques, on peut citer le propylène-glycol, le polyéthylène-glycol, les huiles végétales telles que l'huile d'olive, et des esters organiques injectables tels que l'oléate d'éthyle. Ces compositions peuvent aussi contenir des adjuvants tels que des stabilisants, des agents de conservation, des agents mouillants, émulsifiants et dispersants.
- 5
- 10 On peut stériliser ces compositions, par exemple par filtration à travers un filtre retenant les bactéries, par incorporation d'agents stérilisants, par irradiation ou par chauffage. On peut aussi les fabriquer sous la forme de compositions solides stériles qu'on peut dissoudre extemporanément dans de l'eau stérile ou un
- 15 autre milieu injectable stérile.

Les compositions solides pour l'administration rectale comprennent les suppositoires préparés selon les méthodes connues et contenant un ou plusieurs des composés de formule (I) ou un de leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

- 20 Le pourcentage d'ingrédient actif dans les compositions selon l'invention peut varier, mais il est nécessaire qu'il constitue une proportion telle qu'on puisse obtenir un dosage convenable. Bien entendu, on peut administrer plusieurs formes de dosage unitaire à peu près en même temps. La dose à employer sera
- 25 déterminée par le médecin, et dépend de l'effet thérapeutique désiré, du mode d'administration et de la durée du traitement, ainsi que de l'état du patient. Chez l'adulte, les doses sont généralement situées entre 0,1 et 50 mg par kg de poids corporel et par

jour, en administration orale : par exemple, comme agents antiathérome et dans les maladies cardiovasculaires associées, entre 10 et 50 mg par kg de poids corporel et par jour, en administration orale, et dans le traitement de l'arthrite et des maladies associées, entre 5 0,1 et 10 mg par kg de poids corporel et par jour, en administration orale.

L'exemple qui suit illustre les compositions pharmaceutiques selon la présente invention.

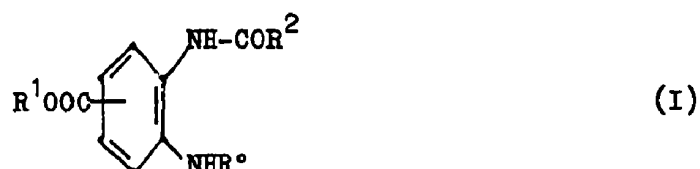
EXEMPLE 55

10 On prépare selon la méthode habituelle des capsules de gélatine de taille n° 2 contenant :

amino-4 n-octanamido-3 benzoate de méthyle	20 mg
lactose	100 mg
amidon	60 mg
15 dextrine	40 mg
stéarate de magnésium	1 mg

REVEN DICATIONS

1. Dérivés d'acide acylaminobenzoïque, ayant la formule générale :



dans laquelle R¹ représente un atome d'hydrogène ou un groupe
 5 alcoyle à chaîne droite ou ramifiée contenant de 1 à 6 atomes de
 carbone (qui peut être substitué par un ou plusieurs substituants
 de même type choisis parmi le groupe hydroxy, les groupes alcényles
 contenant de 2 à 5 atomes de carbone et les groupes alcanoyloxy
 contenant de 2 à 7 atomes de carbone), R⁰ représente un atome
 10 d'hydrogène ou un groupe de formule -COR², et R² représente un
 groupe alcoyle à chaîne droite ou ramifiée contenant de 2 à 20
 atomes de carbone, et les sels pharmaceutiquement acceptables de
 ces dérivés.

2. L'amino-4 n-octanamido-3 benzoate de méthyle,
- 15 l'amino-4 n-hexadécanamido-3 benzoate de méthyle,
- l'amino-4 n-dodécanamido-3 benzoate de méthyle,
- l'amino-4 n-tétradécanamido-3 benzoate de méthyle,
- l'amino-4 n-tridécanamido-3 benzoate de méthyle,
- l'acide bis(n-hexadécanamido)-3,4 benzoïque,
- 20 le bis(n-hexadécanamido)-3,4 benzoate de méthyle,
- le bis(n-undécanamido)-3,4 benzoate de méthyle,
- l'amino-4 n-décanamido-3 benzoate de méthyle,
- le bis(n-octanamido)-3,4 benzoate de méthyle,
- l'acide bis(n-pentadécanamido)-3,4 benzoïque,
- 25 le bis(n-nonanamido)-3,4 benzoate de méthyle,
- l'acide bis(n-heptadécanamido)-3,4 benzoïque,
- l'acide bis(n-heneicosanamido)-3,4 benzoïque,
- l'acide bis(n-eicosanamido)-3,4 benzoïque,
- l'acide amino-4 n-nonadécanamido-3 benzoïque,

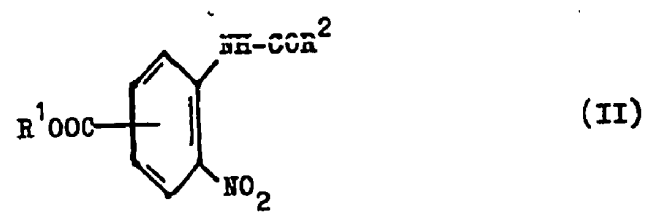
- 1'acide bis(méthyl-2 tétradécanamido)-3,4 benzoïque,
 1'acide amino-4 (hexyl-2 octanamido)-3 benzoïque,
 1'acide amino-4 (éthyl-2 dodécanamido)-3 benzoïque,
 1'acide amino-4 (butyl-2 décanamido)-3 benzoïque,
 5 1'acide bis(n-tétradécanamido)-2,3 benzoïque,
 1'acide amino-3 n-hexadécanamido-4 benzoïque,
 1'acide amino-4 n-octanamido-3 benzoïque,
 1'acide amino-4 n-dodécanamido-3 benzoïque,
 1'acide amino-4 n-octadécanamido-3 benzoïque,
 10 le bis(n-dodécanamido)-3,4 benzoate de méthyle,
 le bis(n-tridécanamido)-3,4 benzoate de méthyle,
 le bis(n-tétradécanamido)-3,4 benzoate de méthyle,
 le bis(n-octadécanamido)-3,4 benzoate de méthyle,
 1' amino-3 n-octanamido-4 benzoate de méthyle,
 15 1'acide amino-3 n-octanamido-4 benzoïque,
 1'acide amino-3 n-dodécanamido-4 benzoïque,
 1' bis(n-décanamido)-3,4 benzoate de méthyle,
 1'acide bis(n-dodécanamido)-3,4 benzoïque,
 1'acide bis(n-octanamido)-3,4 benzoïque,
 20 1'acide bis(n-tétradécanamido)-3,4 benzoïque,
 1' amino-3 n-dodécanamido-4 benzoate de méthyle,
 1' amino-3 n-hexadécanamido-4 benzoate de méthyle,
 1' amino-3 n-décanamido-4 benzoate de méthyle,
 1'acide amino-4 n-hexadécanamido-3 benzoïque,
 25 1'acide bis(n-décanamido)-3,4 benzoïque,
 1'acide bis(n-tridécanamido)-3,4 benzoïque,
 1'acide bis(n-octadécanamido)-3,4 benzoïque,
 1'acide bis(n-hexadécanamido)-2,3 benzoïque,
 1' amino-4 n-heptanamido-3 benzoate de méthyle,
 30 et les sels pharmaceutiquement acceptables de ces composés.

3. Procédé de préparation d'un dérivé d'acide acylamino benzoïque selon la revendication 1 dans la formule duquel R^o représente un atome d'hydrogène, caractérisé en ce qu'on réduit un composé de formule générale :

7

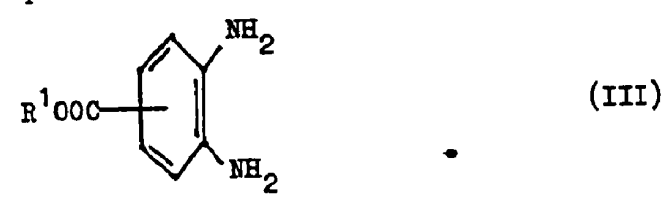
SECRET

2



(dans laquelle R^1 et R^2 sont tels que définis dans la revendication 1) par des méthodes connues pour la réduction d'un groupe nitro en groupe amino primaire, de préférence par hydrogénation catalytique.

4. Procédé de préparation d'un dérivé d'acide acylaminobenzoïque selon la revendication 1 dans la formule duquel R^0 représente un groupe de formule $-COR^2$ (R^2 étant tel que défini dans la revendication 1), ou bien le groupe substituant $-NH-COR^2$ (R^2 étant tel que défini dans la revendication 1) est en position méta par rapport au groupe substituant $-COOR^1$ (R^1 étant tel que défini dans la revendication 1) et R^0 représente un atome d'hydrogène, caractérisé en ce qu'on fait réagir un composé de formule générale:

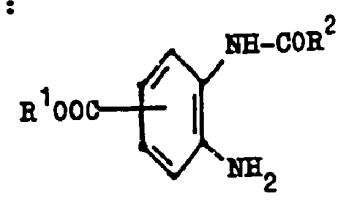


15 (dans laquelle R^1 est tel que défini dans la revendication 1) avec un agent d'acylation de formule générale :



dans laquelle R^2 est tel que défini dans la revendication 1 et X^1 représente un atome d'halogène ou un groupe hydroxy.

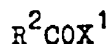
20 5. Procédé de préparation d'un dérivé d'acide acylaminobenzoïque selon la revendication 1 dans la formule duquel R^0 représente un groupe de formule $-COR^2$ (R^2 étant tel que défini dans la revendication 1), caractérisé en ce qu'on fait réagir un composé de formule générale :



25

7

(dans laquelle R^1 et R^2 sont tels que définis dans la revendication 1) avec un agent d'acylation de formule générale :



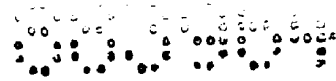
5 dans laquelle R^2 est tel que défini dans la revendication 1 et X^1 représente un atome d'halogène ou un groupe hydroxy.

6. Procédé de préparation d'un dérivé d'acide acylaminobenzofique selon la revendication 1 dans la formule duquel R^1 représente un groupe alcoyle à chaîne droite ou ramifiée contenant de 1 à 6 atomes de carbone (qui peut être substitué par un ou plusieurs substituants de même type choisis parmi le groupe hydroxy, les groupes alcényles contenant de 2 à 5 atomes de carbone et les groupes alcanoyloxy contenant de 2 à 7 atomes de carbone) et R^2 est tel que défini dans la revendication 1, caractérisé en ce qu'on estérifie de façon appropriée un acide carboxylique correspondant de la formule générale représentée dans la revendication 1 et dans laquelle R^1 représente un atome d'hydrogène et R^* et R^2 sont tels que définis dans la revendication 1.

7. Procédé de préparation d'un dérivé d'acide acylaminobenzoïque selon la revendication 1 dans la formule duquel R^1 représente un atome d'hydrogène, caractérisé en ce qu'on hydrolyse/en milieu alcalin correspondant de la formule générale représentée dans la revendication 1 et dans laquelle R^1 représente un groupe alcoyle à chaîne droite ou ramifiée contenant de 1 à 6 atomes de carbone, qui peut être substitué par un ou plusieurs substituants de même type choisis parmi le groupe hydroxy, les groupes alcényles contenant de 2 à 5 atomes de carbone et les groupes alcanoyloxy contenant de 2 à 7 atomes de carbone, et R^0 et R^2 sont tels que définis dans la revendication 1.

8. Procédé selon l'une quelconque des revendications 3 à 7
30 suivi de l'étape de transformation, par des méthodes connues,
d'un dérivé d'acide acylaminobenzoïque ainsi obtenu, de la
formule générale représentée dans la revendication 1, en un de
ses sels pharmaceutiquement acceptables.

7.



9. Compositions pharmaceutiques qui contiennent, à titre d'ingrédient actif, au moins un dérivé d'acide acylaminobenzoïque selon la revendication 1, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, en association avec un support ou un emballage pharmaceutiques.

Bruxelles, le 23 juin 1980
P.Pon.de MAY & BAKER LIMITED
OFFICE KIRKPATRICK - G.C. PLUCKER.