

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

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

2 602 228

②① N° d'enregistrement national :

86 11914

⑤① Int Cl⁴ : C 07 C 59/84, 59/88, 69/734; C 07 C, 103/22
A 61 K 31/165, 31/19, 31/235.

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②② Date de dépôt : 30 juillet 1986.

③③ Priorité :

⑦① Demandeur(s) : KIRKIACHARIAN Serge. — FR.

⑦② Inventeur(s) : Serge Kirkiacharian.

④③ Date de la mise à disposition du public de la
demande : BOPI « Brevets » n° 5 du 5 février 1988.

⑥⑥ Références à d'autres documents nationaux appa-
rentés :

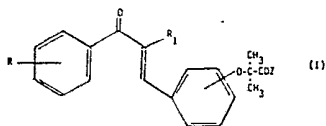
⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire(s) :

⑤④ Nouveaux acides phénoxy isobutyriques, leurs dérivés, leurs procédés d'obtention.

⑤⑦ L'invention a pour objet une nouvelle famille de composés
chimiques utiles dans le domaine de la chimie thérapeutique
ainsi que leur procédé d'obtention.

Elle a plus particulièrement pour objet les acides arylpropé-
nonyl-aryloxy-isobutyriques et leurs dérivés de formule géné-
rale I :



dans laquelle Z est un hydroxyle libre ou salifié, un alcoxy ou
un radical aminé.

Les composés de formule générale I trouvent un emploi
comme principe actif de médicament hypolipidémiant et/ou
hypocholestérolémiant.

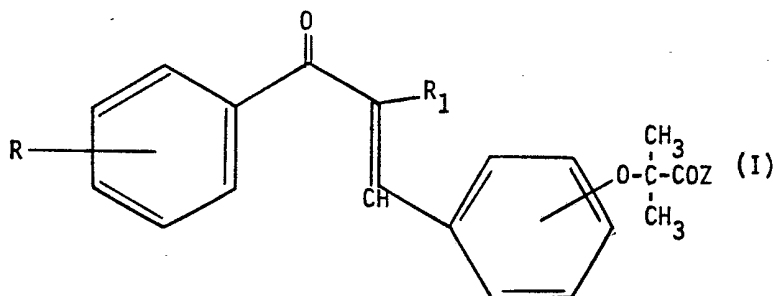
FR 2 602 228 - A1

D

NOUVEAUX ACIDES PHENOXY-ISOBUTYRIQUES, LEURS DERIVES ET LEURS PROCEDES D'OBTENTION

La présente invention se rapporte au domaine de la chimie thérapeutique et plus particulièrement à celui des médicaments hypocholestérolémiants et hypolipidémiants.

Elle a eu particulier pour objet des acides arylpropénonylaryloxyisobutyriques de formule générale I:



dans laquelle:

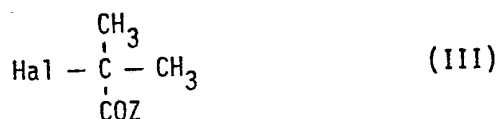
- R représente un atome d'halogène, un hydrogène, un radical cyclopropyle éventuellement substitué, cycloalcoyle ayant de 4 à 6 atomes de carbone, alcoxy inférieur ou aryloxy;
- R₁ représente de l'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alcoyle inférieur ou alcoxy inférieur;
- Z représente un hydroxyle libre ou salifié, un radical alcoxy éventuellement substitué ou un radical aminé éventuellement substitué par un ou deux radicaux alcoyle.

Parmi les composés de formule générale I, on pourra citer à titre de composés actuellement préférés ceux pour lesquels dans la formule générale, R est un radical chloré en position 4, R₁ est de l'hydrogène ou un radical alcoyle inférieur, l'oxygène est en position para du noyau benzénique, Z

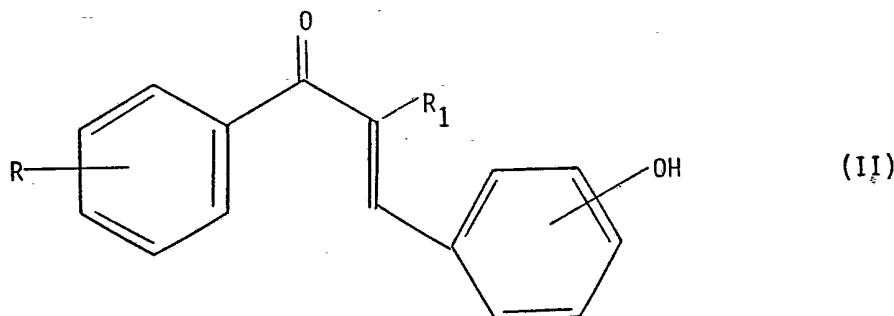
peut être un hydroxyle ou un radical alcoxy inférieur comme par exemple un méthoxy, un éthoxy, un isopropoxy ou un diméthylaminoéthyle, un α -tocophéryle, un farnésyle, ou un α -glycéryle, et spécifiquement:

- . le [1-(p-chlorophényl)-2-oxo(prop-3-ényl)]phénoxy-isobutyrate d'éthyle;
- . l'acide [1-(p-chlorophényl)-2-oxo(prop-3-ényl)]phénoxy-isobutyrique;
- . le [1-(p-chlorophényl)-2-oxo(prop-3-ényl)]phénoxy-isobutyrate d'isopropyle.

Ces composés sont obtenus par un procédé qui consiste en ce que l'on fait réagir un 2-halogéno-isobutyrate d'alcoyle de formule générale III:



dans laquelle Hal est un halogène autre que le fluor et Z un radical alcoyle inférieur avec une hydroxy-chalcone de formule générale II:



dans laquelle les substituants R et R_1 sont définis comme précédemment en présence d'un agent alcalin en milieu solvant inerte, pour obtenir un composé de formule générale I dans laquelle Z est un radical alcoxy que l'on peut, si désiré, saponifier pour obtenir le composé pour lequel Z est un hydroxyle, ou transestérifier si l'on désire un ester plus complexe, ou bien encore amidifier par une amine primaire ou secondaire pour former un composé pour lequel Z est un radical aminé.

Les composés de formule générale I peuvent être également obtenus en faisant réagir un composé de formule générale II avec un trihaloforme et de l'acétone dans les conditions de la réaction de Galimberti pour former un composé de formule I où Z représente un hydroxyle. Ce composé peut être utilisé pour former un sel ou un ester selon les méthodes usuelles de la chimie. L'acide formé peut également être converti en un dérivé fonctionnel

comme un halogénure d'acide puis transformé en ester ou en amide de formule générale I.

L'invention s'étend encore aux compositions pharmaceutiques caractérisées en ce qu'elles renferment à titre de principe actif au moins un composé de formule générale I en association ou en mélange avec un excipient ou un véhicule inerte non-toxique pharmaceutiquement acceptable.

Les compositions selon l'invention renferment de 0,050 g à 0,750 g de principe actif par prise unitaire. La posologie variera en fonction du poids du sujet et de la voie d'administration.

Les compositions selon l'invention sont utiles pour le traitement des hyperlipidémies et des hypercholestérolémies. Elles augmentent le taux de HDL et diminuent le taux de LDL et de VLDL, ainsi que celui des triglycérides.

Elles trouvent de ce fait un emploi en thérapeutique humaine pour le traitement ou la prévention de l'athéromatose, des complications cardiovasculaires des troubles circulatoires, des coronarites ou des artérites des membres inférieurs ou cérébraux.

Les exemples suivants illustrent l'invention. Ils ne la limitent en aucune façon.

Partie expérimentale

4'-chloro-4 hydroxy-chalcone

On fait réagir 15,45 g (0,1 mole) de 4'-chloro-acétophénone et 12,2 g (0,1 mole) de 4-hydroxy-benzaldéhyde dissous dans 150 ml d'alcool sec, additionnés de 1 ml de pipéridine. On porte à reflux sous agitation magnétique durant une nuit. Le lendemain, le mélange réactionnel est versé sur une solution de 100 ml d'acide chlorhydrique à 5%. Le précipité formé est filtré, lavé à l'eau et recristallisé dans l'alcool. On obtient 24,5 g de cristaux jaune-verdâtres (rendement de 95%), P.F.: 174°C.

Analyse: $C_{15}H_{11}O_2Cl$.

EXEMPLE I

4-[1-(p-chlorophényl)-2-oxo-propène-3-yl]phénoxy-isobutyrate d'éthyle

on porte à l'ébullition sous agitation magnétique 12,95 g (0,05 mole) de 4'-chloro-4-hydroxy-chalcone et 11,25 g (0,06 mole) de bromo-2-méthyl-2-propionate d'éthyle et 15 g de carbonate de potassium (0,1 mole) dans 200 ml de toluène. L'avancement de la réaction est contrôlée par chromatographie sur couche mince jusqu'à la disparition des produits de départ

(environ 12 heures). Après la fin de la réaction, le mélange réactionnel est filtré et le précipité lavé par 2 fois 10 ml de toluène. Les solutions toluéniques réunies sont lavées à l'eau, séchées sur sulfate de sodium, filtrées et évaporées. Le résidu est recristallisé dans l'alcool aqueux. On obtient 17,1 g de cristaux (rendement de 92%). Analyse: $C_{21}H_{21}O_4Cl$
 Spectre I.R.: (KBr) bandes à 3 000, 1 680 et 1 660 cm^{-1} .
 Spectre de 1H RMN en solution dans $CDCl_3$ (référence tétraméthylsilane), déplacements chimiques (ppm): 1,1 (t, 3H) $\underline{CH_3}$ ester; 1,7 (s, 6H) $C(\underline{CH_3})$; 4,3 (q, 2H) $\underline{CH_2}$ ester; 6,9-8,2 (m, 10H) aromatiques et éthyléniques.

EXEMPLE II

Acide 4-[1-(p-chlorophényl-2-oxo-propène-3-yl)]phénoxy-isobutyrique

Dans un ballon muni d'un agitateur mécanique et d'un réfrigérant à reflux surmonté d'une garde à chlorure de calcium sec et d'une ampoule à brome, on ajoute 12,9 g (0,05 mole de 4'-chloro-4-hydroxy-chalcone dissous dans 200 ml d'acétone anhydre. On introduit ensuite 10 g (0,25 mole) de soude en poudre et porte le mélange réactionnel au reflux jusqu'à précipitation du phénolate. Du chloroforme sec 9 g (0,075 mole) dilué dans 100 ml d'acétone sec est ajouté au mélange réactionnel qui est refluxé durant 12 heures. Après refroidissement, on ajoute au mélange 300 ml d'eau et chasse l'acétone à l'évaporateur rotatif. La phase aqueuse est lavée à l'éther puis acidifiée par de l'acide chlorhydrique concentré. Le précipité formé est repris par l'éther et la solution étherée extraite par une solution de bicarbonate de sodium à 5%. La solution bicarbonatée est acidifiée et le précipité formé repris dans l'éther. La solution étherée est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium anhydre, filtrée et évaporée. Le résidu est recristallisé dans de l'alcool aqueux. Les cristaux présentent un P.F. de 152°C. Il se forme 12,4 g (rendement de 72%); Analyse: $C_{19}H_{19}O_4Cl$.
 Spectre de 1H RMN: 1,7 (s, $(\underline{CH_3})_2$); 6,8-8,2 (m, 10H) aromatiques et éthyléniques; 8,4 (s, 1H) hydroxyle échangeable par D_2O .

EXEMPLE III

Estérification de cet acide: obtention de l'ester éthyle.

1 g de l'acide précédemment obtenu est mis en solution dans 100 ml d'éthanol anhydre. On y ajoute 1 ml d'acide sulfurique concentré et porte à l'ébullition durant 10 heures. L'alcool est chassé, le résidu dissous dans l'éther, lavé à l'eau jusqu'à neutralité, séché sur sulfate de sodium, filtré et la solution évaporée. Le résidu est recristallisé dans de l'alcool aqueux. P.F. 68°C (rendement 95%).

Le point de fusion de cet ester éthylique n'est pas abaissé après mélange avec l'ester obtenu par alcoylation directe. Les spectres I.R. sont identiques et superposables.

De la même façon, en employant de l'isopropanol à la place d'éthanol, on obtient l'ester isopropylique qui fond à 70°.

EXEMPLE IV

Etude pharmacologique des composés de formule générale I

L'activité hypocholestérolémiant des composés de formule générale I a été mise en évidence selon le protocole suivant: des souris (IFFA -OF1) pesant 30 g sont soumises à un régime hypercholestérolémiant pendant cinq jours, à raison de 6 souris par lot. Les produits à tester sont alors administrés à raison de 50, 100 et 200 mg par kg respectivement 42 heures et 18 heures avant la prise de sang. L'activité des produits de formule générale I est évalué en comparaison.

Les LDL et VLDL sont séparés des HDL par précipitation à l'aide du phosphotungstate de magnésium. Le cholestérol total (CST) et le cholestérol associé aux HDL et LDL + VLDL sont dosés par une méthode enzymatique, par spectrophotométrie.

Les résultats obtenus sont exprimés en g/l \pm erreur standard. Les pourcentages de protection sont également indiqués.

Les tests de signification statistique sont:

- . le test t de Student (x p w 0,05; xx p < 0,01; xxx p < 0,001
- . le test u (u) de MANN et Whitney.

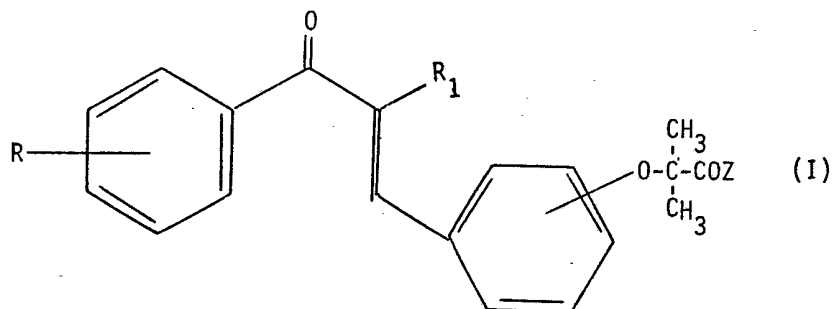
Le tableau ci-dessous consigne les résultats obtenus, qui indiquent les propriétés intéressantes des composés de formule générale I.

		CST TOTAL	$\frac{\text{CST} - \text{HDL}}{\text{CST TOTAL}}$	$\frac{\text{CST} - (\text{LDL} + \text{VLDL})}{\text{CST TOTAL}}$	$\frac{\text{CST} - \text{HDL}}{\text{CST} - (\text{LDL} + \text{VLDL})}$
Contrôle sans régime		1,24 ± 0,22	0,67 ± 0,33	0,35 ± 0,05	1,93 ± 0,3
Contrôle avec régime		2,55 ± 0,49	0,42 ± 0,1	0,56 ± 0,11	0,81 ± 0,37
Composé de formule générale I	2 x 200	1,68 ± 0,22 -66% **	0,80 ± 0,12 148% ***	0,39 ± 0,09 83% *	2,20 ± 0,81 124% **
	2 x 100	2,00 ± 0,17 -42% ** (u)	0,65 ± 0,10 90% **	0,37 ± 0,05 91% **	1,78 ± 0,47 87% **
	2 x 50	1,86 ± 0,27 -53% **	0,66 ± 0,10 95% **	0,36 ± 0,09 96% **	1,97 ± 0,74 103% **
Feno-fibrate (mg/kg)	2 x 200	1,78 ± 0,44 59% *	0,57 ± 0,07 58% *	0,47 ± 0,09 44%	1,26 ± 0,38 40%
	2 x 100	1,98 ± 0,39 44% **	0,61 ± 0,04 73% ** (u)	0,46 ± 0,05 47%	1,33 ± 0,18 46% **
	2 x 50	1,82 ± 0,18 56% ** (u)	0,64 ± 0,06 85% ***	0,38 ± 0,07 86% **	1,55 ± 0,10 34% **

REVENDICATIONS

L'invention a pour objet:

1.- Les nouveaux acides phénoxy-isobutyriques de formule générale I:



dans laquelle:

- R représente de l'hydrogène, un atome d'halogène, un radical cyclopropyle éventuellement substitué, un radical cycloalcoyle ayant de 4 à 6 atomes de carbone, un alcoxy inférieur ou un radical aryloxy;
- R₁ représente de l'hydrogène, un halogène, un radical alcoyle inférieur ou un radical alcoxy inférieur;
- Z est un hydroxyle libre ou salifié par un cation minéral ou organique, un radical alcoxy éventuellement substitué ou un radical aminé éventuellement substitué par un ou deux radicaux alcoyle.

2.- Les composés de formule générale I pour lesquels R est un atome de chlore en position 4.

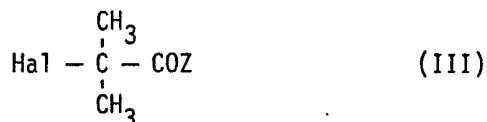
3.- Les composés de formule générale I selon les revendications 1 et 2, dans laquelle R₁ est de l'hydrogène.

4.- Un composé selon l'une des revendications 1 à 3, à savoir le [1-(p-chlorophényl)-2-oxo(prop-3-ényl)]phénoxy-isobutyrate d'éthyle.

5.- Un composé selon l'une des revendications 1 à 3, à savoir l'acide [1-(p-chlorophényl)-2-oxo(prop-3-ényl)]phénoxy-isobutyrique.

6.- Un composé selon l'une des revendications 1 à 3, à savoir le [1-(p-chlorophényl)-2-oxo(prop-3-ényl)]phénoxy-isobutyrate d'isopropyle.

7.- Un procédé pour obtenir les composés de formule générale I selon l'une des revendications 1 à 6, qui consiste en ce que l'on fait réagir un 2-halogéno-isobutyrate d'alcoyle de formule générale III:

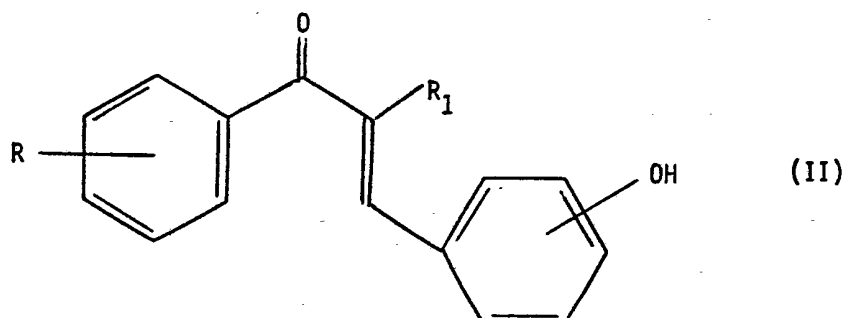


dans laquelle:

Hal est un halogène autre le fluor; et

Z est un radical alcoyle inférieur,

avec une 4'-hydroxy-chalcone de formule générale II:



dans laquelle les substituants R et R₁ ont les significations fournies antérieures,

en présence d'un agent alcalin et dans un solvant inerte,

et obtient un composé de formule générale I pour laquelle Z est un radical alcoxy que l'on peut, si désiré, saponifier pour obtenir un composé pour lequel Z est un hydroxyle, ou transestérifier pour former un ester complexe où Z est un alcoxy substitué, ou amidifier par une amine primaire ou secondaire.

8.- Un procédé d'obtention des composés de formule générale I selon l'une des revendications 1 à 6, qui consiste en ce que l'on fait réagir un composé de formule générale II avec un trihaloforme et l'acétone dans les conditions de la réaction de Galimberti, pour former un composé de formule générale I dans laquelle Z est un hydroxyle que l'on peut, si désiré, convertir en un dérivé fonctionnel d'acide puis transformer en ester ou en amide de formule générale I.