

Brevet N° **84428**
du 21 octobre 1982
Titre délivré : **13 JUIN 1983**

GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG



Monsieur le Ministre
de l'Économie et des Classes Moyennes
Service de la Propriété Intellectuelle
LUXEMBOURG

D-82/26

OEB
date de priorité
à recevoir

Demande de Brevet d'Invention

I. Requête

Société Anonyme dite: Roussel-Uclaf, 35 Bd. des Invalides, (1)
75323 PARIS, France représentée par Monsieur Jean Waxweiler

21-25 Allée Scheffer, Luxembourg, agissant en qualité de (2)
mandataire

dépose(nt) ce vingt et un octobre mil neuf cent quatre-vingt-deux (3)
à 15,00 heures, au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes, à Luxembourg :

1. la présente requête pour l'obtention d'un brevet d'invention concernant :
Nouveaux dérivés de l'acide 4-phényl 4-oxo 2-buténoïque, (4)
leurs sels, leur préparation, leur application comme médi-
caments et les compositions les renfermant

2. la délégation de pouvoir, datée de Paris le 29 septembre 1982
3. la description en langue française de l'invention en deux exemplaires;
4. / planches de dessin, en deux exemplaires;
5. la quittance des taxes versées au Bureau de l'Enregistrement à Luxembourg,
le vingt et un octobre mil neuf cent quatre-vingt-deux

déclare(nt) en assumant la responsabilité de cette déclaration, que l'(es) inventeur(s) est (sont) :
Mario Bianchi, Via Giusti 3, 20048 Carate Brianza (Milan), (5)
Italie et Fernando Barzaghi, Via Monterverdi 21, 20052 Monza
(Milan) Italia

revendique(nt) pour la susdite demande de brevet la priorité d'une (des) demande(s) de
(6) brevet d'invention déposée(s) en (7) Italie
le 22 octobre 1981 sous le No. 49547 A/81 (8)

au nom de Roussel Maestretti S.P.A. (9)

élit(élisent) pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg
Jean Waxweiler, 21-25 Allée Scheffer, Luxembourg (10)

solicite(nt) la délivrance d'un brevet d'invention pour l'objet décrit et représenté dans les
annexes susmentionnées, — avec ajournement de cette délivrance à 6 mois. (11)

Le Mandataire

Jean Waxweiler

II. Procès-verbal de Dépôt

La susdite demande de brevet d'invention a été déposée au Ministère de l'Économie et des
Classes Moyennes, Service de la Propriété Intellectuelle à Luxembourg, en date du :



à 15,00 heures

Pr. le Ministre
de l'Économie et des Classes Moyennes,
p. d.

A 68007

(1) Nom, prénom, firme, adresse — (2) s'il a lieu «représenté par ...» agissant en qualité de mandataire — (3) date du dépôt
en toutes lettres — (4) titre de l'invention — (5) noms et adresses — (6) brevet, certificat d'addition, modèle d'utilité — (7)
pays — (8) date — (9) déposant originaire — (10) adresse — (11) 6, 12 ou 18 mois.

M E M O I R E D E S C R I P T I F
déposé à l'appui d'une demande
d'un brevet d'INVENTION
au GRAND DUCHÉ DE LUXEMBOURG.

(Inventeurs : Mario BIANCHI et Fernando BARZAGHI)

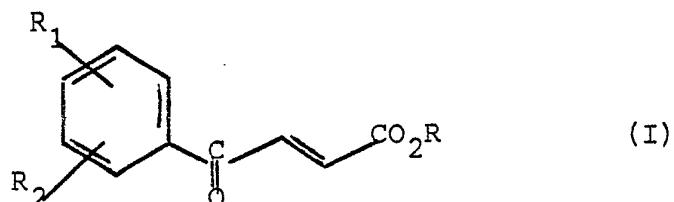
Convention Internationale - Priorité d'une demande de brevet déposée en Italie le 22 octobre 1981 sous le n° 49547 A/81, au nom de ROUSSEL MAESTRETTI S.P.A.

Nouveaux dérivés de l'acide 4-phényl 4-oxo 2-buténoïque, leurs sels, leur préparation, leur application comme médicaments et les compositions les renfermant.

Société Anonyme dite : ROUSSEL-UCLAF

La présente invention concerne de nouveaux dérivés de l'acide 4-phényl 4-oxo 2-buténoïque leurs sels, leur procédé de préparation, leur application comme médicaments et les compositions les renfermant.

5 L'invention a pour objet les composés de formule I :



dans laquelle ou bien R_1 et R_2 , différents l'un de l'autre, en position quelconque sur le noyau benzénique, représentent un groupement hydroxy ou un groupement alcoxy renfermant de 1 à 10 8 atomes de carbone, ou bien R_1 et R_2 forment ensemble un radical $-OCH_2CH_2O-$, et R représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, ainsi que les sels alcalins, alcalino-terreux, d'ammonium ou d'amines desdits produits de formule I dans laquelle R représente un atome d'hydrogène.

Lorsque R_1 ou R_2 représente un radical alcoxy, il s'agit de préférence du radical méthoxy, éthoxy ou n-propoxy.

Lorsque R représente un radical alkyle, il s'agit de préférence du radical méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, terbutyle ou n-pentyle.

5 Les produits de formule I, présentant une double liaison, peuvent se présenter sous forme d'isomère géométrique cis ou trans et ces différents isomères entrent bien entendu dans le cadre de l'invention.

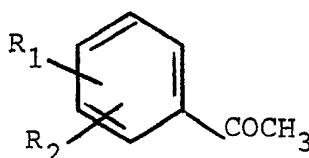
10 Les sels alcalins ou alcalino-terreux des produits de formule (I) dans laquelle R représente un atome d'hydrogène, peuvent être, les sels de sodium, de potassium, de lithium ou de calcium.

15 Les sels d'amines des produits de formule (I) dans laquelle R représente un atome d'hydrogène, sont les sels d'amines usuelles. Parmi les amines usuelles, on peut citer les monoalcoylamines, telles que, par exemple, la méthylamine, l'éthylamine, la propylamine, les dialcoylamines, telles que par exemple, la diméthylamine, la diéthylamine, la di-n-propylamine, les trialcoylamines, telles que la triéthylamine. On 20 peut citer également la pipéridine, la morpholine, la pipérazine et la pyrrolidine.

25 L'invention a plus particulièrement pour objet les composés de formule I tels que définis précédemment, pour lesquels R représente un atome d'hydrogène, ainsi que leurs sels alcalins, alcalino-terreux, d'ammonium, ou d'amines, ainsi que ceux pour lesquels R₁ et R₂ représentent, l'un un groupement hydroxy et l'autre un groupement méthoxy.

30 Parmi les composés préférés de l'invention, on peut citer tout particulièrement l'acide (E) 4-(3-méthoxy 4-hydroxyphényl)4-oxo buten-2-oïque. On peut citer encore l'acide (E) 4-(2-hydroxy 4-méthoxyphényl)4-oxo buten-2-oïque.

L'invention a également pour objet un procédé de préparation des composés de formule I, caractérisé en ce que l'on fait réagir l'acide glyoxylique sur un dérivé de formule II



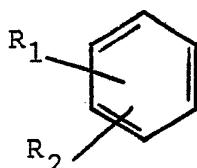
(II)

dans laquelle R_1 et R_2 conservent la même signification que précédemment, en présence d'un agent déshydratant, pour obtenir le composé de formule I correspondant, dans lequel R représente un atome d'hydrogène, que l'on soumet si désiré,

5 soit à l'action d'une base pour en former le sel, soit à l'action d'un agent d'estérification pour obtenir un composé de formule I dans lequel R représente un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone.

L'invention a encore pour objet une variante du procédé

10 ci-dessus, caractérisée en ce que l'on fait réagir un composé de formule III :



(III)

dans laquelle R_1 et R_2 conservent la même signification que précédemment avec l'anhydride maléïque, pour obtenir le composé

15 de formule I correspondant dans lequel R représente un atome d'hydrogène.

Dans un mode de réalisation préféré du procédé de l'invention :

- l'agent de déshydratation est un acide comme, par exemple,
- 20 l'acide acétique ;
- la base à laquelle on soumet, si désiré, le composé de formule I dans laquelle R représente un atome d'hydrogène est, par exemple, l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, l'hydroxyde de lithium, l'hydroxyde de calcium, l'éthylate de
- 25 sodium, l'éthylate de potassium, l'ammoniac ou une amine, telle que par exemple, la méthylamine, l'éthylamine, la propylamine, la diméthylamine, la diéthylamine, la di-n-propylamine, la triéthylamine, la pipéridine, la morpholine, la pipérazine ou la pyrrolidine ;
- 30 - la réaction avec la base est réalisée, de préférence, dans un solvant ou un mélange de solvants, tel que l'eau, l'éther éthylique, l'éthanol, l'acétone ou l'acétate d'éthyle ;
- la réaction d'estérification a lieu, par exemple, en faisant réagir, l'acide de formule I avec l'alcool de formule $R-OH$
- 35 en milieu acide, par exemple en présence d'acide chlorhydrique,

phosphorique ou paratoluène sulfonique.

L'estérification peut naturellement être réalisée selon les autres procédés usuels, comme, par exemple, en faisant réagir le chlorure d'acide et l'alcool, ou bien l'anhydride d'acide et l'alcool, ou encore en faisant réagir l'acide et l'alcool en présence de dicyclohexylcarbodiimide.

Dans la variante du procédé, la réaction entre le composé de formule III et l'anhydride maléïque a lieu en présence de chlorure d'aluminium.

10 Les composés de formule I ainsi que leurs sels présentent d'intéressantes propriétés pharmacologiques : ils manifestent une importante activité antiulcèreuse dans les affections du tractus digestif. De plus, ils manifestent, lorsqu'ils sont mis en contact avec la muqueuse gastrique, une activité anti-
15 secrétoire et une activité cytoprotectrice.

Ces propriétés illustrées plus loin dans la partie expérimentale justifient l'utilisation des composés de formule I ainsi que de leurs sels pharmaceutiquement acceptables, à titre de médicaments.

20 L'invention a donc pour objet, à titre de médicaments, les composés de formule I, ainsi que leurs sels alcalins, alcalino-terreux, d'ammonium et d'amines, pharmaceutiquement acceptables.

25 L'invention a tout particulièrement pour objet, à titre de médicament, l'acide (E) 4-(3-méthoxy 4-hydroxyphényl)4-oxo buten-2-oïque, ainsi que ses sels alcalins, alcalino-terreux, d'ammonium ou d'amines pharmaceutiquement acceptables.

30 Les médicaments selon l'invention trouvent leur emploi en thérapeutique humaine ou animale, notamment dans le traitement des hyperchlorhydries, des ulcères gastriques et gastro-duodénaux, des gastrites, des hernies hiatales, des affections gastriques et gastro-duodénales s'accompagnant d'hyperacidité gastrique.

35 La posologie, variable selon le produit utilisé et l'affection en cause, peut s'échelonner par exemple entre 0,05 et 2 g par jour chez l'adulte par voie orale.

La présente demande a encore pour objet les compositions pharmaceutiques qui contiennent à titre de principe actif au moins un médicament précité. Ces compositions sont réalisées de façon à pouvoir être administrées par la voie digestive
40 ou parentérale.

Elles peuvent être solides ou liquides et se présenter sous les formes pharmaceutiques couramment utilisées en médecine humaine ou animale, comme, par exemple, les comprimés simples ou dragéifiés, les gélules, les granulés, les suppositoires 5 les préparations injectables ; elles sont préparées selon les méthodes usuelles.

Le ou les principes actifs, peuvent y être incorporés à des excipients habituellement employés dans ces compositions pharmaceutiques, tels que le talc, la gomme arabique, le lactose, 10 l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de cacao, les véhicules aqueux ou non, les corps gras d'origine animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les conservateurs.

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

Exemple 1 : Acide (E) 4-(3-méthoxy 4-hydroxyphényl)4-oxo buten-2-oïque.

On chauffe à l'ébullition pendant 20 heures un mélange 20 renfermant de 8,5 g d'acétovanillone, 5,6 g d'acide glyoxylique monohydraté et 100cm³ d'acide acétique. On laisse refroidir le mélange réactionnel, évapore à sec sous pression réduite et reprend le résidu à l'éther. On obtient un produit que l'on essore et recristallise dans un mélange acétate d'éthyle-éther 25 de pétrole (60-50). On obtient ainsi 2,7 g du produit recherché fondant à 164-165°C.

Exemple 2 : Acide (E) 4-(2,3-dihydrobenzodioxine-6-yl) 4-oxo buten-2-oïque.

On ajoute 10,2 g de 2,3-dihydrobenzodioxine dans une suspension 30 renfermant 37,5 g de chlorure d'aluminium et 8 g d'anhydride maléïque dans 100cm³ de dichloroéthane. On agite pendant 8 heures et maintient au repos pendant une nuit. On verse le mélange réactionnel dans de l'acide chlorhydrique normal, filtre. Après recristallisation dans l'éthanol, on obtient le 35 produit recherché fondant à 186-187°C.

Exemple 3 : Acide (E) 4-(2-hydroxy 4-méthoxyphényl) 4-oxo buten-2-oïque.

En opérant comme à l'exemple 1, à partir de l'acide glyoxylique et de 2-hydroxy 4-méthoxy acétophénone, 40 on a obtenu le produit recherché fondant à 178-181°C.

Exemple 4 : Acide (E) 4-(2-hydroxy 5-méthoxyphényl) 4-oxo buten-2-oïque.

En opérant comme à l'exemple 1, à partir de l'acide glyoxylique et de 2-hydroxy 5-méthoxy acétophénone,
5 on a obtenu le produit recherché.

Exemple 5 : Acide (E) 4-(2-hydroxy 6-méthoxyphényl) 4-oxo buten-2-oïque.

En opérant comme à l'exemple 1, à partir de l'acide glyoxylique et de 2-hydroxy 6-méthoxy acétophénone,
10 on a obtenu le produit recherché.

Formes pharmaceutiques.

Exemple 6 : Comprimés.

On a préparé des comprimés répondant à la formule suivante :

- produit de l'exemple 1.....	100 mg
15 - excipient q.s. pour un comprimé terminé à	300 mg
(détail de l'excipient : lactose, amidon de blé, amidon traité, amidon de riz, stéarate de magnésium, talc).	

Exemple 7 : Gélules

On a préparé des gélules répondant à la formule suivante:
20 - produit de l'exemple 1..... 100 mg
- excipient q.s. pour une gélule terminée à..... 300 mg
(détail de l'excipient : talc, stéarate de magnésium, aérosil).

Etude pharmacologique

25 1) Détermination de l'activité antisécrétoire gastrique.

La technique utilisée est décrite par H.SHAY et al dans Gastroenterology 5, 43, 1945.

On utilise des rats mâles pesant environ 200 g (10 animaux par lot), privés de nourriture depuis 48 heures, mais disposant 30 à volonté de soluté glucosé à 8 %. On ligature le pylore des rats légèrement anesthésiés à l'éther, puis dès la fin de l'opération, on administre le produit à tester à des doses diverses ou, pour les animaux témoins, une solution de carboxyméthyl cellulose à 0,5 % par voie intra-duodénale, puis on 35 suture l'incision abdominale.

Trois heures plus tard, les animaux sont sacrifiés et leur estomac prélevé après ligature de l'oesophage. Le suc gastrique est prélevé et centrifugé. On relève alors le volume et sur 100 μ l de suc gastrique, on détermine l'acidité totale

40 par titrage à pH 7 à l'aide de soude N/10.

Les pourcentages de variation d'acidité totale des sécrétions gastriques sont calculés par rapport aux résultats obtenus avec les animaux témoins.

Les résultats sont rapportés dans le tableau figurant ci-après.

2) Détermination de l'activité antiulcéreuse

Ulcère de stress

La technique consiste à induire sur des rats des ulcères au niveau de l'estomac par stress (contrainte et froid).

10 La technique utilisée est décrite par E.C. SENAY et R.J. LEVINE, Proc.Soc.Exp.Biol. 124, 1221 (1967).

On utilise des rats femelles de 150 g (5 animaux par lot) mis à jeun pendant 48 heures avec de l'eau ad libitum et du soluté glucosé pendant 8 heures. Les animaux reçoivent par sonde oesophagienne le produit testé, ou une solution de carboxyméthyl cellulose à 0,5 % pour les animaux témoins.

15 Deux heures plus tard, les animaux sont emmaillotés dans un corset de grillage, leurs pattes sont liées et l'ensemble est placé dans un réfrigérateur à 8°C pendant deux heures. Les rats sont dégagés et tués à l'éther.

20 Leurs estomacs sont prélevés ouverts selon la grande courbure et examinés à la loupe binoculaire ; la gravité des lésions est cotée de 0 à 3 pour chaque estomac.

On calcule pour chaque lot de rats l'intensité moyenne 25 des ulcérations, on détermine ensuite pour chaque lot le degré d'ulcération par rapport aux témoins.

Les résultats sont rapportés dans le tableau figurant ci-après.

3) Détermination de la toxicité aigue.

30 La dose létale 50 (DL_{50}) a été évaluée après administration des produits par voie orale chez la souris.

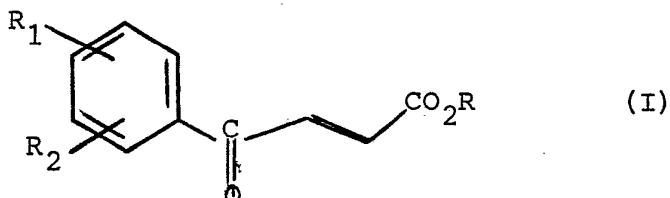
Les résultats sont rapportés dans le tableau figurant ci-après.

RESULTATS

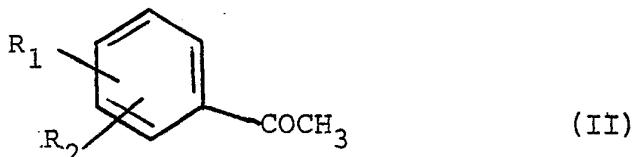
35	Produit de l'exemple	DL_{50} mg/kg	Activité antisécrétoire et anti-ulcéreuse (var. % par rapport aux témoins)		
			Doses mg/kg	Conc.Acide	Ulcération
	1	1000	10	- 90	- 89
	2	750	10	- 41	- 33

REVENDICATIONS

1) Les composés de formule I :



- dans laquelle ou bien R_1 et R_2 , différents l'un de l'autre, en position quelconque sur le noyau benzénique, représentent un
 5 groupement hydroxy ou un groupement alcoxy renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, ou bien R_1 et R_2 forment ensemble un radical $-OCH_2CH_2O-$, et R représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone,
 ainsi que les sels alcalins, alcalino-terreux, d'ammonium,
 10 ou d'amines desdits produits de formule I dans laquelle R représente un atome d'hydrogène.
- 2) Les composés de formule I tels que définis à la revendication 1, pour lesquels R représente un atome d'hydrogène ainsi que leurs sels alcalins, alcalino-terreux d'ammonium, ou
 15 d'amines.
- 3) Les composés de formule I tels que définis à la revendication 1 ou 2, pour lesquels R_1 et R_2 représentent, l'un un groupement hydroxy, et l'autre un groupement méthoxy.
- 4) Le composé de formule I tel que défini à la revendication 3,
 20 dont le nom suit :
 - l'acide (E) 4-(3-méthoxy 4-hydroxyphényl) 4-oxo buten-2-oïque.
- 5) Procédé de préparation des composés de formule I, tels que définis à la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait réagir l'acide glyoxylique sur un dérivé de formule II :



dans laquelle R_1 et R_2 conservent la même signification que dans la revendication 1, en présence d'un agent déshydratant pour obtenir le composé de formule I correspondant dans lequel R représente un atome d'hydrogène, que l'on soumet, si désiré, soit à l'action d'une base pour en former le sel, soit à 5 l'action d'un agent d'estérification pour obtenir un composé de formule I dans lequel R représente un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone.

6) Variante du procédé selon la revendication 5, caractérisée en ce que l'on fait réagir un composé de formule III :

10



- dans laquelle R_1 et R_2 conservent la même signification que dans la revendication 1, avec l'anhydride maléïque, pour obtenir un composé de formule I correspondant dans lequel R représente un atome d'hydrogène.
- 15 7) A titre de médicaments, les composés de formule I tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 3 ainsi que les sels alcalins, alcalino-terreux d'ammonium, ou d'amines pharmaceutiquement acceptables, desdits produits de formule I dans laquelle R représente un atome d'hydrogène.
- 20 8) A titre de médicaments, le produit défini à la revendication 4 ainsi que ses sels alcalins, alcalino-terreux, d'ammonium ou d'amines pharmaceutiquement acceptables.
- 9) Les compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un médicament défini à la revendication 25 7 ou 8.