

Brevet N°

84429

GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG

D-82/27

du 21 octobre 1982

Titre délivré : 13 JUIN 1983



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

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 :
A titre de médicaments, certains dérivés de l'acide 4-phényl (4)
4-oxo 2-buténoïque et 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 Monteverdi 21, 20052 Monza (Milan)
Italie

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. 49548 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

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 :

21.10.1982

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.

D-82/27

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

Société Anonyme dite : ROUSSEL-UCLAF.

A titre de médicaments, certains dérivés de l'acide 4-phényl 4-oxo 2-buténoïque et compositions les renfermant.

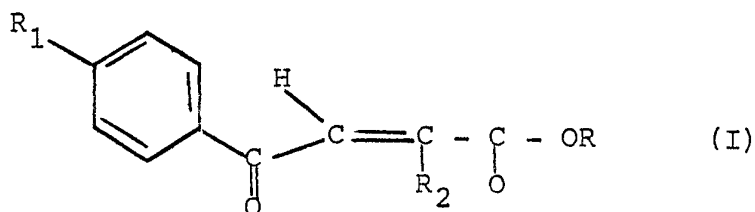
=====

(Inventeurs : Mario BIANCHI et Fernando BARZAGHI)

Convention Internationale - Priorité d'une demande de brevet déposée en Italie le 22 octobre 1981 sous le n° 49548 A/81 au nom de ROUSSEL MAESTRETTI S.P.A.

La présente invention concerne à titre de médicaments, certains dérivés de l'acide 4-phényl 4-oxo buten-2-oïque ainsi que les compositions pharmaceutiques les renfermant.

L'invention a pour objet à titre de médicaments, les
5 composés de formule I :



dans laquelle R_1 représente un atome d'hydrogène, un radical hydroxy, un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, R_2 représente un atome d'hydrogène ou un radical
10 alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone et R représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone ainsi que les sels alcalins, alcalino-terreux, d'ammonium ou d'amines pharmaceutiquement acceptables des produits de formule I dans lesquels R représente un atome
15 d'hydrogène.

Lorsque R_1 représente un radical alkyle, il s'agit de préférence du radical méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle

n-butyle, isobutyle ou terbutyle.

Lorsque R_2 représente un radical alkyle, il s'agit de préférence du radical méthyle.

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

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
10 ou de calcium.

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,
15 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 peut citer également la pipéridine, la morpholine, la pipérazine et la pyrrolidine.

20 Les produits de formule (I) peuvent se présenter sous la forme d'isomères géométriques cis ou trans et ces différents isomères entrent, bien entendu, dans le cadre de l'invention.

Les composés de formule I et leurs sels présentent de très intéressantes propriétés pharmacologiques, et notamment
25 une importante activité antiulcéreuse dans les affections du tractus digestif. Ils manifestent de plus, au contact de la muqueuse gastrique, une activité antiseécrétoire gastrique et cytoprotectrice.

Ces propriétés permettent d'utiliser les médicaments de
30 l'invention en médecine humaine ou animale, notamment dans le traitement des hyperchlorhydries, des ulcères gastriques et gastroduodénaux, des gastrites, des hernies hiatales, des affections gastriques et gastroduodénales s'accompagnant d'hyperacidité gastrique.

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

Parmi les médicaments de l'invention, on peut citer tout spécialement les composés de formule I pour lesquels R
représente un atome d'hydrogène ainsi que leurs sels alcalins,
40 alcalino-terreux d'ammonium, ou d'amines pharmaceutiquement acceptables. On peut citer également comme composés préférés

de l'invention, les composés de formule I pour lesquels R_2 représente un atome d'hydrogène, ceux pour lesquels R_1 représente un atome d'hydrogène, ceux pour lesquels R_1 représente un radical hydroxy en position 4 et ceux pour
 5 lesquels R_1 représente un radical méthyle.

Parmi les médicaments préférés de l'invention, on peut citer tout spécialement l'acide (E) 4-phényl 4-oxo-buten-2-oïque, ainsi que ses sels alcalins, alcalino-terreux, d'ammonium ou d'amines pharmaceutiquement acceptables.

10 Parmi les médicaments préférés de l'invention, on peut citer encore l'acide (Z) 4-phényl 4-oxo buten-2-oïque et l'acide (E) 4-(4-hydroxyphényl) 4-oxo buten-2-oïque, ainsi que leurs sels alcalins, alcalino-terreux, d'ammonium, ou d'amines pharmaceutiquement acceptables.

15 L'invention a également pour objet, les compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif, au moins un médicament de l'invention.

Ces compositions sont réalisées de façon à pouvoir être administrées par la voie digestive ou parentérale.

20 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, les préparations injectables ; elles sont
 25 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, l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de
 30 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.

Les composés de formule I sont des produits connus d'une
 35 façon générale. Ils peuvent être préparés, par exemple, selon les procédés décrits dans J.Am.Chem.Soc. 70 3356, Org.Synth. Coll., Vol. III, p.109 ; J.Org.Chem. 13, 284 (1948) ; J.Am.Chem.Soc. 75, 5043 (1953) ; J.Chem.Soc. 1953, 3669.

On peut par exemple préparer les composés de formule I
 40 par condensation de l'acide glyoxylique avec une acétophénone

substituée sur le noyau phényle, en présence d'anhydride acétique ou d'un autre agent déshydratant.

La partie expérimentale exposée ci-après, rappellera quelques-uns des procédés utilisables pour préparer les composés de formule I.

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

Exemple 1 : Acide (E) 4-phényl 4-oxo buten-2-oïque.

A 34 g d'anhydride maléïque, dissous dans 175 g de benzène on ajoute sous agitation en vingt minutes, 100 g de $AlCl_3$ anhydre. On maintient une heure au reflux, puis refroidit dans un bain de glace et hydrolyse en ajoutant d'abord 200 cm³ d'eau, puis 50 cm³ d'HCl concentré. On agite quarante minutes et évapore le benzène sous vide. On refroidit à 0-5°C, essore le solide jaune et le lave avec 100 cm³ d'eau et 25 cm³ d'une solution concentrée d'HCl. On dissout dans 200 cm³ d'eau avec 40 g de carbonate de sodium, traite au charbon actif, puis acidifie très lentement avec 70 cm³ d'acide chlorhydrique concentré en agitant énergiquement et en refroidissant dans la glace. On essore le précipité, le lave à l'eau, le sèche à 50°C. On obtient 51 g d'un produit (F = 90-92°C) que l'on recristallise dans le benzène. On obtient ainsi le produit recherché fondant à 94-95°C. Ce produit est décrit dans Org. Synth. Coll. Vol. III, p.109.

Exemple 2 : Acide 4-tolyl 4-oxo buten-2-oïque.

En opérant comme à l'exemple 1, à partir de toluène et d'anhydride maléïque, on obtient le produit recherché fondant à 128-134°C, décrit dans J. Am. Chem. Soc. 70, 3356 (1948).

Exemple 3 : Acide (Z) 4-phényl 4-oxo buten-2-oïque

On dissout 8 g d'acide (E) 4-phényl 4-oxo buten-2-oïque dans 120 cm³ de benzène, en tiédissant légèrement la solution obtenue. On expose la solution placée dans une boîte de Pétri, pendant deux journées, aux rayons solaires directs, en remettant 3 fois du solvant car il est soumis à une rapide évaporation. A la fin de la deuxième journée, il reste un résidu solide qu'on cristallise dans 25 cm³ de benzène. On l'essore et le sèche à la température ambiante. On obtient 4 g du produit recherché. Ce produit est décrit dans J. Org. Chem. 13, 284 (1948).

Exemple 4 : Acide 2-méthyl 4-phényl 4-oxo buten-2-oïque

6 g d'acide 2-méthylène 4-phényl 4-oxo butanoïque sont mis en suspension dans 150 cm³ d'éther éthylique et traités avec 30 cm³ de triéthylamine. On agite quatre heures à la température ambiante et laisse au repos vingt heures. On évapore le solvant et reprend le résidu en le triturant avec de l'acide chlorhydrique 2N. On essore le solide obtenu et le cristallise dans un mélange éthanol-eau (1-1). On obtient 3,4 g du produit recherché.

10 F = 103-106°C (rendement 57 %).

Un échantillon a été recristallisé dans l'eau. F = 108-110°C.

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

Un mélange de 3,7 g d'acide glyoxylique monohydraté et de 5,4 g de p.hydroxy acétophénone dans 10 cm³ d'acide acétique est chauffé vingt heures à l'ébullition. On refroidit le mélange réactionnel, dilue à l'eau et extrait à l'acétate d'éthyle. On sépare la phase organique, la sèche et chasse le solvant. Le résidu est chromatographié sur silice en éluant avec le mélange benzène-acétate d'éthyle-acide acétique (50/50/10), on obtient le produit qui est ensuite purifié par dissolution dans une solution aqueuse à 5 % de bicarbonate de sodium, extraction des impuretés à l'acétate d'éthyle, acidification de la phase aqueuse avec de l'acide chlorhydrique 2N et à nouveau extraction à l'acétate d'éthyle. Après évaporation du solvant et traitement au charbon actif dans l'eau, puis séchage, on obtient 2,7 g du produit recherché fondant à 193-195°C.

Formes pharmaceutiquesExemple 6 : Comprimés

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

Etude pharmacologique

1) Détermination de l'activité antiseécrétoire gastrique.

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

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

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

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

2) Détermination de l'activité antiulcéreuse

Ulcère de stress

- 25 La technique consiste à induire sur des rats des ulcères au niveau de l'estomac par stress (contrainte et froid). 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)
30 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. Deux heures plus tard, les animaux sont emmaillotés dans un
35 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.
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 des ulcérations, on détermine ensuite pour chaque lot le 5 degré d'ulcération par rapport aux témoins.

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

3) Détermination de la toxicité aigue.

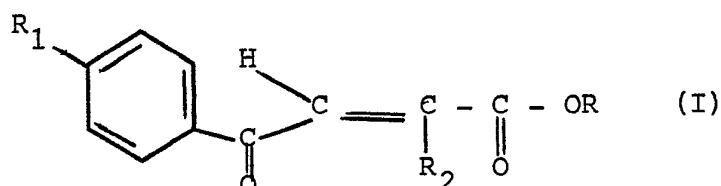
La dose létale 50 (DL_{50}) a été évaluée après administration 10 des produits par voie orale chez la souris.

RESULTATS

Produit de l'exemple	DL_{50} mg/kg	Activité antiseécrétoire et anti-ulcéreuse (var. % par rapport aux témoins)		
		Doses mg/kg	Conc. Acide	Ulcération
1	250	10	- 66	- 54
2	250	10	- 61	- 39
3	370	10	- 81	- 93

REVENDICATIONS

1) A titre de médicaments, les composés de formule I :



- dans laquelle R_1 représente un atome d'hydrogène, un radical hydroxy, un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de
- 5 carbone, R_2 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, et R représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, ainsi que les sels alcalins, alcalino-terreux, d'ammonium ou d'amines pharmaceutiquement acceptables des
- 10 produits de formule I dans lesquels R représente un atome d'hydrogène.
- 2) A titre de médicaments, tels que définis à la revendication 1 les composés de formule I pour lesquels R représente un atome d'hydrogène ainsi que leurs sels alcalins, alcalino-terreux,
- 15 d'ammonium ou d'amines pharmaceutiquement acceptables.
- 3) A titre de médicaments, tels que définis à la revendication 1 ou 2, les composés de formule I pour lesquels R_2 représente un atome d'hydrogène.
- 4) A titre de médicaments tels que définis à la revendication
- 20 1, 2 ou 3, les composés de formule I pour lesquels R_1 représente un atome d'hydrogène.
- 5) A titre de médicaments, tels que définis à la revendication 1, 2 ou 3, les composés de formule I pour lesquels R_1 représente un radical hydroxy.
- 25 6) A titre de médicaments, tels que définis à la revendication 1, 2 ou 3, les composés de formule I, pour lesquels R_1 représente un radical méthyle.
- 7) A titre de médicaments, l'acide (E) 4-phényl 4-oxo buten-2-oïque ainsi que ses sels alcalins, alcalino-terreux,
- 30 d'ammonium ou d'amines pharmaceutiquement acceptables.
- 8- Les compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un médicament tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à 6.

9) Les compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un médicament tel que défini à la revendication 7.