



CONFÉDÉRATION SUISSE
OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

① CH 654 289 A5

⑤ Int. Cl.⁴: C 07 C 59/84
C 07 C 69/738
A 61 K 31/19
A 61 K 31/215

Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein
Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein

⑫ FASCICULE DU BREVET A5

⑲ Numéro de la demande: 6133/82

⑦ Titulaire(s):
ROUSSEL-UCLAF, Paris 7e (FR)

⑳ Date de dépôt: 21.10.1982

⑳ Priorité(s): 22.10.1981 IT 49548/81

⑧ Inventeur(s):
Bianchi, Mario, Carate Brianza/Milano (IT)
Barzaghi, Fernando, Monza/Milano (IT)

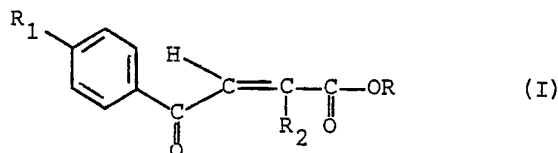
㉔ Brevet délivré le: 14.02.1986

④ Fascicule du brevet
publié le: 14.02.1986

⑦ Mandataire:
A. Braun, Braun, Héritier, Eschmann AG,
Patentanwälte, Basel

⑤ Médicaments constitués par certains dérivés de l'acide 4-phényl 4-oxo 2-buténoïque et compositions les renfermant.

⑥ On décrit des médicaments, notamment anti ulcéreux, anti sécrétoires gastriques et cytoprotecteurs, constitués par les composés (I):

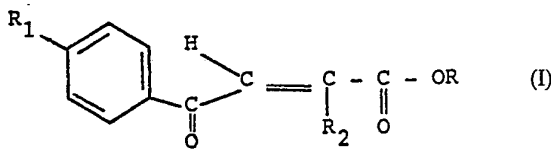


où R₁ est hydrogène, hydroxy ou alkyle (1-8c), R₂ est hydrogène ou alkyle (1-8c) et R est hydrogène ou alkyle (1-8c), ainsi que leurs sels alcalins, alcalino-terreux, d'ammonium ou d'amines pharmaceutiquement acceptables.

On décrit également les compositions renfermant lesdits produits de formule (I) et leurs sels.

REVENDEICATIONS

1. Médicaments constitués par 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 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 composés de formule (I) dans lesquels R représente un atome d'hydrogène.

2. Médicaments selon la revendication 1, constitués par les composés de formule (I) pour lesquels R représente un atome d'hydrogène ainsi que leurs sels alcalins, alcalino-terreux, d'ammonium ou d'amines pharmaceutiquement acceptables.

3. Médicaments selon la revendication 1 ou 2, constitués par les composés de formule (I) pour lesquels R_2 représente un atome d'hydrogène.

4. Médicaments selon la revendication 1, 2 ou 3, constitués par les composés de formule (I) pour lesquels R_1 représente un atome d'hydrogène.

5. Médicaments selon la revendication 1, 2 ou 3, constitués par les composés de formule (I) pour lesquels R_1 représente un radical hydroxy.

6. Médicaments selon la revendication 1, 2 ou 3, constitués par les composés de formule (I) pour lesquels R_1 représente un radical méthyle.

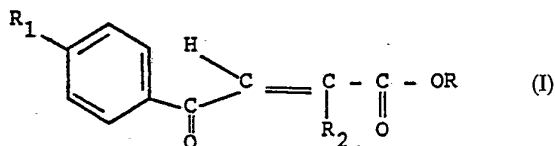
7. Médicaments selon la revendication 1, constitué par l'acide (E) 4-phényl 4-oxo butén-2-oïque ainsi que ses sels alcalins, alcalino-terreux, d'ammonium ou d'amines pharmaceutiquement acceptables.

8. Compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un médicament selon l'une des revendications 1 à 6.

9. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 8, renfermant comme principe actif au moins un médicament selon la revendication 7.

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

L'invention a pour objet, à 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 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 produits de formule I dans lesquels R représente un atome 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 tertiaire.

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 préférence du radical méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, tertiaire 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 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, 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.

Les produits de formule I peuvent se présenter sous 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 une importante activité antiulcéreuse dans les affections du tractus digestif. Ils manifestent de plus, au contact de la muqueuse gastrique, une activité antitumorale gastrique et cytoprotectrice.

Ces propriétés permettent d'utiliser les médicaments de 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'affection en cause, peut s'échelonner par exemple entre 0,05 et 2 g/d 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, 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 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 butén-2-oïque, ainsi que ses sels alcalins, alcalino-terreux, d'ammonium ou d'amines pharmaceutiquement acceptables.

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

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.

Elles peuvent être solides ou liquides et se présenter sous les formes pharmaceutiques couramment utilisées en médecine humaine ou animale, par exemple les comprimés simples ou dragéifiés, les gélules, les granulés, les suppositoires, 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, 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 paraffi-

niques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les conservateurs.

Les composés de formule I sont des produits connus d'une 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 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 butén-2-oïque

A 34 g d'anhydride maléique, dissous dans 175 g de benzène, on ajoute sous agitation, en 20 min, 100 g de $AlCl_3$ anhydre. On maintient 1 h 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 40 min 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 butén-2-oïque

En opérant comme à l'exemple 1, à partir de toluène et d'anhydride maléique, 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 butén-2-oïque

On dissout 8 g d'acide (E) 4-phényl 4-oxo butén-2-oïque dans 120 cm³ de benzène, en tiédissant légèrement la solution obtenue. On expose la solution placée dans une boîte de Petri, pendant 2 d, aux rayons solaires directs, en remettant 3 fois du solvant, car il est soumis à une rapide évaporation. A la fin du deuxième jour, 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 butén-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 4 h à la température ambiante et laisse au repos 20 h. 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.

F = 103-106°C (rendement 57%).

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

Exemple 5:

Acide (E) 4-(4-hydroxyphényl) 4-oxo butén-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 20 h à l'ébullition. On refroidit le mélange réactionnel, dilué 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 pharmaceutiques

Exemple 6:

Comprimés

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

(Détail de l'excipient: talc, stéarate de magnésium, aérosil.)

Etude pharmacologique

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 h, mais disposant 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 carboxyméthylcellulose à 0,5% par voie intraduodénale, puis on suture l'incision abdominale.

3 h plus tard, les animaux sont sacrifiés et leur estomac prélevé après ligature de l'œsophage. Le suc gastrique est prélevé et centrifugé. On relève alors le volume et sur 100 µl de suc gastrique, on détermine l'acidité totale des sécrétions 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).

La technique utilisée est décrite par E.C. Senay et R.J. Levine, dans «Proc. Soc. Exp. Biol.», 124, 1221 (1967).

On utilise des rats femelles de 150 g (5 animaux par lot) mis à jeun pendant 48 h avec de l'eau *ad libitum* et du soluté glucosé pendant 8 h. Les animaux reçoivent par sonde œsophagienne le produit

testé, ou une solution de carboxyméthylcellulose à 0,5% pour les animaux témoins.

2 h 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 2 h. 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 degré d'ulcération par rapport aux témoins.

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

3. Détermination de la toxicité aiguë

La dose létale 50 (DL₅₀) a été évaluée après administration des produits par voie orale chez la souris.

Résultats:

Produit de l'exemple	DL ₅₀ (mg/kg)	Activité antisécrétoire et antiulcéreuse (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