

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 81 14505

(54) Dérivés de l'acide 2-hydroxy-5-phénylazobenzoïque, leur procédé de préparation et leurs applications en thérapeutique.

(51) Classification internationale (Int. Cl. ³). C 07 C 143/78; A 61 K 31/655; C 07 C 107/06.

(22) Date de dépôt..... 21 juillet 1981.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée : *Grande-Bretagne, 21 juillet 1980, n° 8023826.*

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 18 du 7-5-1982.

(71) Déposant : BIOREX LABORATORIES LIMITED, résidant en Grande-Bretagne.

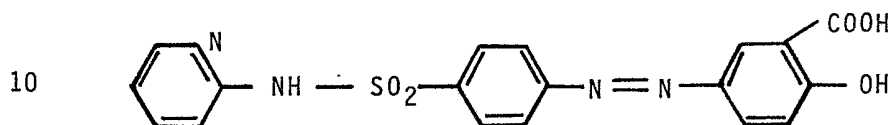
(72) Invention de : Rosalind Po Kuen Chan.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Cabinet SCOP,
1, av. de Rangueil, 31400 Toulouse.

La présente invention concerne de nouvelles compositions pharmaceutiques contenant des dérivés, pour la plupart nouveaux, de l'acide 2-hydroxy-5-phénylazobenzoïque.

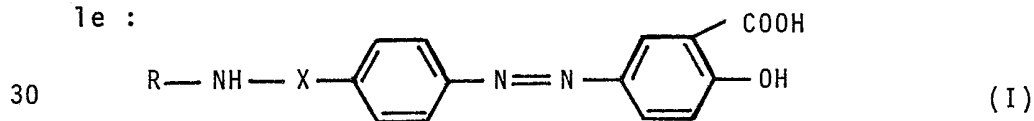
La colite ulcéreuse est une maladie dont la fréquence augmente et pour laquelle, jusqu'à présent, le seul traitement satisfaisant est l'administration de salazosulfapyridine, dont la formule de constitution est la suivante :



Toutefois, un inconvénient sérieux de la salazosulfapyridine est de se décomposer dans le trajet intestinal, pour donner la sulfapyridine qui engendre des effets secondaires peu souhaitables. En outre, la salazosulfapyridine est insoluble dans l'eau.

Nous venons de découvrir que, lorsque la partie pyridilsulfamoyle de la salazosulfapyridine est remplacée par certains radicaux organiques non-hétérocycliques, on obtient des composés qui sont très utiles dans le traitement de la colite ulcéreuse et possèdent le grand avantage que leur décomposition dans le trajet intestinal ne donne pas naissance à des produits métaboliques indésirables. En outre, nombre d'entre eux sont solubles dans l'eau, ce qui est intéressant du point de vue de la facilité d'administration, et possèdent une toxicité aiguë très faible.

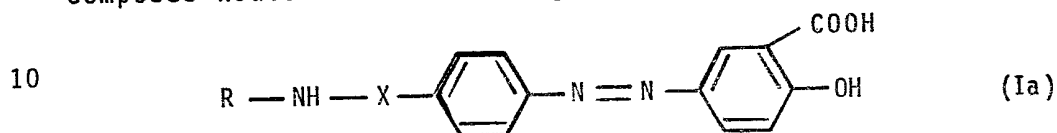
Ainsi, la présente invention porte sur des compositions pharmaceutiques contenant au moins un composé de formule générale :



dans laquelle X est un groupement $-SO_2-$ ou $-CO-$, et R est soit un noyau aromatique non hétérocyclique non-substitué ou substitué, de préférence un anneau benzénique, soit un radical de formule générale $-(CH_2)_n-Y$ dans laquelle Y est un groupement hydroxyle, un groupement amino non-substitué ou substitué, ou un groupement acide carboxylique ou acide sulfonique et n est un nombre entier choisi de 1 à 6, dans laquelle un atome d'hydrogène au moins du radical alcène peut être remplacé par des groupements amino non-substitués ou substitués, ou par des radicaux alcoyle, et dans

laquelle le radical $-(CH_2)_n-Y$ est rattaché à l'atome d'azote soit directement, soit par l'intermédiaire d'un anneau benzénique ; et/ou contenant au moins un sel non toxique et pharmaceutiquement acceptable dudit composé, additionné d'un diluant ou d'un support pharmaceutique solide ou liquide.

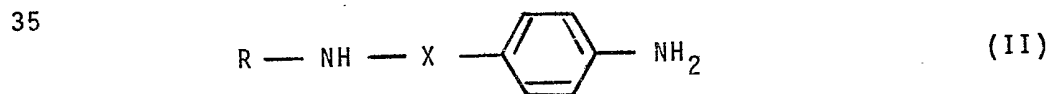
La plupart des composés de formule générale (I) sont nouveaux. Par conséquent, la présente invention porte aussi sur des composés nouveaux de formule générale :



dans laquelle X est un groupement SO_2 ou $-\text{CO}-$ et R est soit un noyau aromatique non hétérocyclique non-substitué ou substitué, de préférence un anneau benzénique, soit un radical de formule générale $-(CH_2)_n-Y$, dans laquelle Y est un groupement hydroxyle ou un groupement acide carboxylique ou sulfonique et n est un nombre entier choisi de 1 à 6, dans laquelle un ou plusieurs atomes d'hydrogène du radical alcène peuvent être remplacés par des groupements amino non-substitués ou substitués, ou par des radicaux alcoyle, et dans laquelle le radical $-(CH_2)_n-Y$ est rattaché à l'atome d'azote soit directement, soit par l'intermédiaire d'un anneau benzénique, à condition que $R-NH-X-$ soit différent du radical $-\text{CO}-NH-\text{CH}_2-\text{COOH}$; et sur les esters et les sels pharmaceutiquement acceptables de ces composés, comme par exemple les sels de métaux alcalins et de métaux alcalino-terreux, ou d'amines non toxiques.

Les groupements amino-susbtitués présents dans les composés de la présente invention sont de préférence des radicaux mono- ou dialcoylamino dont les parties alcoyle contiennent jusqu'à 6, et de préférence 3, atomes de carbone ; plus spécialement seront préférés le méthyle ou l'éthyle.

Les composés de formule générale (I) peuvent être préparés en diazotant une amine de formule générale :



dans laquelle R et X ont les mêmes acceptions que ci-dessus ; on procède ensuite à un couplage avec l'acide salicylique ; après quoi, si on le désire, le composé obtenu est salifié avec une

base organique ou inorganique non toxique.

Les Exemples qui suivent sont donnés à titre d'illustrations de la présente invention.

Exemple 1.

- 5 a) Un mélange de 100 g de chlorure de N-acétylsulfanilyl, 80 g de sulfate d'aniline et 80 g de carbonate de sodium dans 500 ml d'acétone est chauffé pendant 5 heures sous reflux, en agitant, refroidi puis ajouté à un mélange d'acide chlorhydrique dilué et de glace. Le précipité obtenu a été filtré, lavé à l'eau
10 et à l'éther éthylique, puis séché sous vide à 50°C, donnant 110g de N-acétylsulfanilylanilide presque pur (point de fusion : 212 - 215°C).
- b) 100 g de N-acétylsulfanilylanilide sont chauffés pendant 3 heures sous reflux dans 150 ml d'acide chlorhydrique aqueux
15 (rapport volumique 1/1). Après refroidissement, le mélange réactionnel est dilué avec de l'eau, puis refroidi à nouveau à 0°C. Les 90 g de chlorhydrate de sulfanilylanilide qui se déposent sont récupérés par filtration, lavés à l'eau glacée et recristallisés par l'éthanol (point de fusion : 191 -193,5°C).
- 20 c) 10 g de chlorhydrate de sulfanilylanilide et 10 ml d'acide chlorhydrique concentré, dans 600 ml d'éthanol, sont chauffés doucement jusqu'à dissolution, puis refroidis à 5°C et traités goutte-à-goutte avec 30 ml d'une solution aqueuse à 10 % de nitrite de sodium. Le mélange réactionnel est laissé au repos
25 pendant une heure à une température comprise entre 0 et 5°C, puis filtré. Tout en maintenant une température comprise entre 0 et 5°C, le filtrat est ajouté goutte-à-goutte à une solution de 5 g d'acide salicylique dans 100 ml d'une solution aqueuse contenant 4 g de carbonate de sodium et 7 g d'hydrate de sodium, refroidie
30 à 0°C. Le mélange réactionnel est laissé au repos pendant 3 heures à 0°C et à température ambiante pendant 20 heures, en maintenant le pH supérieur à 8 ; après quoi, il est concentré sur un appareil "rotavapeur" et acidifié. Le précipité visqueux obtenu est séparé et porté à ébullition avec de l'eau plusieurs fois
35 pour enlever l'excès d'acide salicylique. Le résidu est dissous dans l'éther éthylique et la solution étherée est lavée à l'eau, séchée sur du sulfate de sodium anhydre et traitée au charbon de bois. Après avoir filtré et enlevé l'éther éthylique, le produit brut obtenu est dissous un volume minimum d'acétone et dans dix
40 fois le volume d'éther éthylique ajouté à ce mélange. Après

refroidissement, on obtient 3,5 g d'acide 5-(4-phénylsulfamoyl-phénylazo) salicylique (point de fusion 232 - 234°C).

d) On traite 11 g d'acide 5-(4-phénylsulfamoylphenylazo)-salicylique dans 100 ml d'éthanol avec une solution éthanolique d'une quantité équivalente d'hydrate de sodium. La solution obtenue est concentrée sous un faible volume à une température de 30°C et sous une pression de 20 mm.Hg ; après quoi, un volume égal d'éther éthylique est ajouté au concentré. Du sodium 5-(4-phénylsulfamoylphenylazo)-salicylate se dépose après refroidissement ; on le filtre, le lave à l'éther éthylique et à l'éther de pétrole (point d'ébullition 40 - 60°C) et on le sèche sous vide à 50°C (point de fusion 257 - 259°C). Le rendement est de 12 g.

Exemple 2.

a) Une solution de 22 g d'acide 4-amino-hippurique dans 20 ml d'acide chlorhydrique et 200 ml d'eau est refroidie à 0°C, et traitée goutte-à-goutte, en agitant, avec 80 ml d'une solution aqueuse à 10 % de nitrite de sodium. Le mélange réactionnel est agité pendant 1 heure, après quoi on y ajoute goutte-à-goutte une solution de 14 g d'acide salicylique dans 150 ml d'une solution (normalité : 2N) d'hydrate de sodium contenant 15 g de carbonate de sodium et refroidie à 0°C. Le mélange réactionnel est laissé une nuit au repos à température ambiante, puis est versé dans un mélange de glace et d'acide chlorhydrique dilué. Le fin précipité obtenu est extrait avec de l'acétate d'éthyle bouillant et la solution est traitée au charbon de bois. Après filtration, le filtrat est soumis à évaporation pour enlever le solvant, puis le résidu est cristallisé par de l'éthanol bouillant, donnant 30 g d'acide 5-(4-carboxyméthylcarbamoylphénylazo)-salicylique (point de fusion 260 - 262°C).

b) Une solution de 11 g d'acide 5-(4-carboxyméthylcarbamoylphénylazo)-salicylique dans 500 ml d'éthanol chaud est traitée avec une solution éthanolique contenant deux équivalents d'hydrate de sodium et le dépôt obtenu est filtré, lavé à l'éthanol et à l'éther éthylique, et séché sous vide à 50°C. On obtient 12,5 g du sel disodique de l'acide 5-(4-carboxyméthylcarbamoylphénylazo)-salicylique (point de fusion supérieur à 360°C).

Exemple 3.

On dissout 9,71 g d'acide amino-hippurique dans un mélange de 40 ml d'acide chlorhydrique (2,5 N) et de 10 ml d'acide

- sulfurique (2,5 N), auxquels on ajoute 50 g de glace. On ajoute de façon continue, à 0°C, une solution de 3,5 g de nitrite de sodium dans 15 ml d'eau, le mélange réactionnel étant bien agité pendant cette opération. Après 75 minutes à 0°C, le mélange
- 5 réactionnel est ajouté à une solution de 6,9 g d'acide salicylique dans 37 ml d'un mélange fait de 9 parts par volume d'une solution aqueuse d'hydrate de sodium (5N) et d'une part par volume d'une solution aqueuse de carbonate de sodium (5N), la température étant maintenue à 0°C par addition de glace.
- 10 Après 15 minutes, on ajoute lentement en agitant 23 ml d'un mélange fait de 4 parts par volume d'acide chlorhydrique (5N) et d'une part par volume d'acide acétique. Le précipité obtenu est enlevé par filtration, lavé à l'eau distillée et séché sous vide à 80°C, donnant 17,2 g (100 % de la valeur théorique) d'acide
- 15 5-(4-carboxyméthylcarbamoylphénylazo)-salicylique, qui peuvent être recristallisés par 80 % d'acide acétique, d'acétone aqueuse ou de diméthylformamide aqueux, donnant un produit cristallin de couleur jaune (pureté minima : 99 % ; rendement : 80 à 95 % ; point de fusion : 260 - 262°C).
- 20 Exemple 4.
- a) 125 g d'une poudre fine de chlorure de 4-nitrobenzoyl sont ajoutés, par petites quantités et en agitant, à une solution de 70 g de β -alanine dans 500 ml d'eau contenant 65 g d'hydrate de sodium, et refroidis à 5°C. Le mélange réactionnel est agité
- 25 pendant 3 heures, puis ajouté à un mélange de glace et d'acide chlorhydrique. Le précipité obtenu est filtré, lavé à l'eau, puis séché par aspiration. Après cristallisation du produit séché par l'acétone chaude, on obtient 130 g de 4-nitrobenzoyl- β -alanine (point de fusion : 164 - 165°C).
- 30 b) 15 g d'une fine poudre de 4-nitrobenzoyl- β -alanine en suspension dans 200 ml d'éthanol sont agités sous atmosphère d'hydrogène en présence de 1 g de palladium sur charbon de bois (5 %), tout en abaissant doucement la température. Lorsque l'absorption d'hydrogène cesse, le mélange réactionnel est filtré et
- 35 le filtrat concentré sous un faible volume. En ajoutant de l'éther éthylique et en refroidissant, on obtient de la 4-aminobenzoyl- β -alanine. Le rendement est de 11,5 g (point de fusion : 156 - 158°C).
- c) On triture 8,8 g de 4-aminobenzoyl- β -alanine avec 12 ml
- 40 d'acide chlorhydrique et la pâte obtenue est dissoute dans 100 ml

d'eau. La solution est refroidie à -5°C et on y ajoute goutte-à-goutte, en agitant, une solution de 3 g de nitrite de sodium dans 20 ml d'eau refroidie à 0°C . La solution diazotée est laissée au repos pendant une heure à 0°C , puis ajoutée goutte-à-goutte, à 5 5°C , à une solution faite de 6 g d'acide salicylique dans 70 ml d'eau contenant 3,6 g d'hydrate de sodium et 7 g de carbonate de sodium. On ajuste le pH du mélange réactionnel final à ~ 8 . On le soumet à agitation pendant 2 à 3 heures, puis on l'ajoute à un mélange d'acide chlorhydrique dilué et de glace. Le précipité 10 obtenu est enlevé par filtration, lavé à l'eau et séché par aspiration. La cristallisation par l'éthanol chaud donne 11,9 g d'acide 5-(carboxyéthylcarbamoyl-4-phénylazo)-salicylique (point de fusion : $254 - 255^{\circ}\text{C}$).

On dissout 10,7 g de l'acide libre dans 300 ml d'éthanol 15 chaud et on le traite avec une solution faite de 2,4 g d'hydrate de sodium dans 25 ml d'éthanol. Le précipité obtenu est enlevé par filtration, lavé à l'éthanol et à l'éther éthylique, et séché sous vide à 50°C , donnant 11,5 g du sel disodique de l'acide 5-(carboxyéthylcarbamoyl-4-phénylazo)-salicylique (point de fusion 20 supérieur à 350°C).

Exemple 5.

On ajoute, par petites quantités, 20 g d'une fine poudre de chlorure de 4-nitrobenzoyl à 12,5 g de taurine dans une solution faite de 8 g d'hydrate de sodium et 50 ml d'eau. Le mélange 25 réactionnel est agité pendant 3 heures, puis acidifié. L'acide 4-nitrobenzoïque précipité est filtré et le filtrat distillé jusqu'à siccité à une pression de 15 mm.Hg. Le résidu est extrait avec de l'éthanol bouillant et l'extract est alors refroidi, donnant 23,6 g de 4-nitrobenzoyltaurine (point de fusion : $278 - 30 280^{\circ}\text{C}$).

b) On remue une solution faite de 17 g de 4-nitrobenzoyltaurine dans 100 ml d'eau sous atmosphère d'hydrogène, en présence d'un gramme de palladium sur charbon de bois (5 %), jusqu'à ce que l'absorption d'hydrogène cesse. Le mélange réactionnel est 35 alors filtré ; le filtrat est mélangé à 20 ml d'acide chlorhydrique et la suspension de chlorhydrate obtenue est refroidie à -5°C . On ajoute ce produit goutte-à-goutte, en agitant, à une solution de 5 g de nitrate de sodium dans 30 ml d'eau. La solution diazotée ainsi obtenue est agitée pendant 30 minutes, puis ajoutée à 40 9,5 g d'acide salicylique dans une solution faite de 11 g

d'hydrate de sodium et de 100 ml d'eau, à une température de -2°C. On agite le mélange pendant 3 heures, on le verse dans un mélange fait de glace et de 15 ml d'acide chlorhydrique, puis on l'agite pendant 30 minutes à une température de 0°C. Le précipité obtenu est enlevé par filtration et lavé à l'eau glacée. La cristallisation par l'éthanol aqueux à 20 % donne 18,2 g d'acide 5-(sulfoéthylcarbamoyl-4-phénylazo)-salicylique (point de fusion supérieur à 350°C (décomposition)).

Exemple 6.

10 Une solution faite de 10 ml d'éthanolamine dans 120 ml d'une solution aqueuse à 10 % d'hydrate de sodium est refroidie à 5°C. On y ajoute par petites quantités 30 g d'une fine poudre de chlorure de 4-nitrobenzoyl. Le mélange réactionnel est agité pendant 24 heures et filtré. Le solide obtenu, qui consiste prin-
15 cipalement en de la bis-(4-nitrobenzoyl)-éthanolamine, est hydrolysé avec 200 ml d'hydrate de sodium éthanolique aqueux à 4 %, à température ambiante pendant 24 heures. Le mélange réactionnel est ajouté au filtrat ci-dessus, acidifié et le précipité d'acide 4-nitrobenzoïque est enlevé par filtration. Le filtrat
20 est concentré et on isole 13 g de N-4-nitrobenzoyléthanol-amine précipités. La liqueur-mère est distillée jusqu'à séchage et le résidu mis à bouillir avec de l'éthanol. La concentration de l'extrait éthanolique donne 5,3 g supplémentaires du produit (point de fusion : 134 - 135°C).

25 b) Une solution de 21 g de N-4--nitrobenzoyléthanol-amine dans 400 ml d'éthanol est agitée sous atmosphère d'hydrogène en présence de 1 g de palladium sur charbon de bois (5 %) jusqu'à ce que l'absorption d'hydrogène cesse. Le catalyseur est filtré et la solution éthanolique est évaporée jusqu'à siccion, donnant une
30 huile épaisse qui se solidifie lentement. La chromatographie en couche mince montre que la 4-aminobenzoyléthanolamine ainsi obtenue est pure à plus de 99 %. Elle est utilisée telle quelle pour l'étape suivante de la synthèse.

c) On refroidit à - 5°C une solution faite de 16 g de N-4-
35 aminobenzoyléthanolamine dans 20 ml d'acide chlorhydrique et 150 ml d'eau, que l'on traite ensuite goutte-à-goutte en agitant, avec une solution de 7 g de nitrate de sodium et de 50 ml d'eau. Le mélange réactionnel est à nouveau agité pendant 1 heure, puis ajouté goutte-à-goutte à 120 ml d'une solution aqueuse à 10 %
40 d'hydrate de sodium contenant 13 g d'acide salicylique, et

refroidie à -2°C . Le mélange réactionnel est agité pendant 3 heures et le précipité obtenu est filtré, lavé à l'eau glacée, séché par aspiration et cristallisé par l'éthanol chaud, donnant 11 g de sodium 5-(4-hydroxyéthylcarbamoylephénylazo)-salicylate (point de fusion : $286 - 288^{\circ}\text{C}$ (décomposition)).

Le filtrat, d'où a été retiré le sel de sodium, est acidifié. Le précipité obtenu est filtré, lavé à l'eau, séché par aspiration, carbonisé dans un mélange acétate d'éthyle-méthanol (rapport volumique : 2/1) et concentré, donnant 2,7 g d'acide 5-(4-hydroxyéthylcarbamoylephénylazo)-salicylique, qui est identique en tous points à l'acide libre régénéré du sel de sodium (point de fusion : $225 - 226^{\circ}\text{C}$ (décomposition)).

Exemple 7.

a) 7 g d'alanine dans 65 ml d'une solution aqueuse à 10 % d'hydrate de sodium sont traités par petites quantités, tout en agitant, avec 12,5 g d'une fine poudre de chlorure de 4-nitrobenzoyle. Le mélange réactionnel est soumis à agitation pendant 20 heures, à 5°C , acidifié, et le précipité isolé, lavé à l'eau et séché par aspiration. Une cristallisation fractionnée répétée, par un mélange acétone - éther éthylique (rapport volumique : 2/1) donne la 4-nitrobenzoylalanine (point de fusion : $199 - 200^{\circ}\text{C}$).

b) 2 g de 4-nitrobenzoylalanine dans 50 ml d'éthanol sont hydrogénés en présence de 0,2 g de palladium sur charbon de bois (5 %). Après avoir retiré le catalyseur et le solvant, on obtient un solide que l'on cristallise par un mélange éthanol - éther éthylique (rapport volumique 1/2), donnant la 4-aminobenzoylalanine (point de fusion : $198 - 199^{\circ}\text{C}$).

c) une solution de 0,8 g de chlorure de 4-aminobenzoyl dans 15 ml d'acide chlorhydrique (1N) est refroidie à -5°C et diazotée avec 5 ml d'une solution aqueuse à 10 % de nitrate de sodium pendant 30 minutes. Le mélange réactionnel est alors ajouté à une solution composée de 0,7 g d'acide salicylique et de 15 ml d'eau contenant 0,8 g d'hydrate de sodium et 0,5 g de carbonate de sodium. Au bout de 2 heures, on acidifie le mélange réactionnel et le précipité obtenu est isolé, dissous dans l'acétate d'éthyle et la solution est lavée, séchée et carbonisée. La solution est alors concentrée et refroidie, donnant 0,9 g d'acide 5-(α -méthylcarboxyméthylcarbamoyle-4-phénylazo)-salicylique (point de fusion : $252 - 254^{\circ}\text{C}$).

Exemple 8.

- a) On ajoute par petites quantités, à 5°C et en agitant, 20 g de chlorure d'acétylsulfanilyle à une solution faite de 15 g d'acide 4-aminophényl acétique et d'une solution aqueuse à 10 % d'hydrate de sodium. Le mélange réactionnel est encore agité pendant 4 heures, puis ajouté à un mélange d'acide chlorhydrique dilué et de glace. Le précipité obtenu est isolé, fixé par l'acétate d'éthyle, lavé à l'eau, séché et soumis à évaporation, donnant 22 g d'acétylsulfanilyl-4-(carboxyméthyl)-anilide.
- 10 b) On chauffe sous reflux pendant 2 heures 3,5 g d'acétylsulfanilyl-4-(carboxyméthyl)-anilide dans 7 ml d'acide chlorhydrique (5N), puis on refroidit le mélange, on le dilue dans 20 ml de glace et d'eau et on le refroidit à -5°C. On y ajoute 8 ml d'une solution aqueuse à 10 % de nitrite de sodium et, après
- 15 30 minutes, la solution diazotée est ajoutée à 1,4 g d'acide salicylique dans 20 ml d'une solution aqueuse contenant 2 g d'hydrate de sodium et 2 g de carbonate de sodium à une température inférieure à 0°C. Le mélange réactionnel est remué pendant 2 heures, puis ajouté à un mélange d'acide chlorhydrique et
- 20 d'eau. Le précipité obtenu est isolé et dissous dans de l'acétate d'éthyle, et la solution est lavée à l'eau, séchée et carbonisée. En concentrant la solution filtrée et en ajoutant un volume égal d'éther éthylique, le produit désiré se dissocie lentement en cristaux. On obtient 3 g d'acide 5-[(4-carboxyméthylphényl)-sulfamoyl-4-phénylazo]salicylique (point de fusion : 252 - 254°C).
- 25

Exemple 9.

- a) Une solution de 12 g d'acide 6-amino-hexanoïque dans 60 ml d'une solution aqueuse à 10 % d'hydrate de soude est traitée par petites quantités avec 9 g d'une fine poudre de chlorure
- 30 de 4-nitrobenzoyl. Au bout de 4 heures, le mélange réactionnel est ajouté à un mélange d'acide chlorhydrique dilué et de glace. Le précipité obtenu est isolé, lavé à l'eau et cristallisé par l'acétone, donnant 12,6 g d'acide (4-nitrobenzoyl)-6-aminohexanoïque (point de fusion : 148 - 150°C).
- 35 b) Une solution de 6 g d'acide (4-nitrobenzoyl)-6-aminohexanoïque dans 150 ml d'éthanol est hydrogénée en présence de 0,5 g de palladium sur charbon de bois (5 %) jusqu'à ce que la réaction soit totale. Le catalyseur et le solvant sont retirés et le résidu est cristallisé par un mélange éthanol - éther éthylique (rap-
- 40 port volumique : 1/1), donnant 4,7 g d'acide (4-aminobenzoyl)-6-

aminohexanoïque (point de fusion 132 - 134°C).

- c) Une solution de 2,5 g d'acide (4-aminobenzoyl)-6-amino-hexanoïque dans 15 ml d'acide chlorhydrique (2N) est refroidie à -5°C et traitée goutte-à-goutte, en agitant, avec 8 ml d'une solution aqueuse à 10 % de nitrite de sodium. Le mélange réactionnel est agité pendant 30 minutes, puis ajouté, à une température de -5°C, à de l'acide salicylique dans 20 ml d'eau contenant 2 g d'hydrate de sodium et 1 g de carbonate de sodium. Au bout de 3 heures, on acidifie le mélange réactionnel et le précipité obtenu est isolé par centrifugation, dissous dans l'acétate d'éthyle, lavé, séché et concentré sous un faible volume. Après refroidissement, on obtient 2,7 g d'acide 5-(carboxypentylcarbamoyl-4-phénylazo)-salicylique (point de fusion : 238 - 239°C).

Exemple 10.

- a) Une solution de 13 g de sulfate de cuivre dans 60 ml d'eau, et une solution de 2 g d'hydrate de sodium dans 30 ml d'eau sont ajoutées simultanément à une solution de 7,5 g de lysine dans 50 ml d'eau, adjonction suivie de l'addition de 50 ml d'une solution aqueuse à 10 % de bicarbonate de sodium. Le sel précipité est enlevé par filtration et le filtrat bleu est ajouté, sous agitation vigoureuse, à une solution de 7 g de chlorure de 4-nitrobenzoyle dans 50 ml d'acétone. Le mélange réactionnel est agité pendant 20 heures et le précipité obtenu est enlevé par filtration, lavé à l'eau, au méthanol et à l'éther éthylique, et séché sous vide à 50°C, donnant le sel de cuivre de la δ -(4-nitrobenzoyl)-lysine.

- b) Une suspension de 7 g du sel de cuivre de la δ -(4-nitrobenzoyl)-lysine dans 30 ml d'eau est agitée avec 6 ml d'acide chlorhydrique jusqu'à dissolution complète. On fait passer de l'acide sulfhydrique pendant 1 heure, puis le sulfure cuivrique précipité est enlevé par filtration. Le filtrat est évaporé jusqu'à siccion et le résidu est pris dans 20 ml d'acide chlorhydrique et chauffé sous reflux pendant 3 heures. Le mélange réactionnel refroidi est dilué dans l'eau, rendu alcalin par du carbonate de sodium et extrait par l'acétate d'éthyle, donnant 4,8 g de δ -(4-nitrobenzoyl)-lysine méthyl ester, sous forme d'une huile jaune.

- c) Une solution de 1 g de δ -(4-nitrobenzoyl)-lysine méthyl ester dans 2 ml d'iodure de méthyle et 0,2 ml d'acétone est laissée au repos pendant 20 heures à température ambiante, à la suite

de quoi la RMN montre que la réaction est totale. Les produits volatiles sont enlevés par évaporation, laissant du δ -(4-nitrobenzoyl)- α,α -diméthyl-lysine méthyl ester sous forme d'une huile.

d) 1 g de δ -(4-nitrobenzoyl)- α,α -diméthyl-lysine méthyl ester dans 20 ml d'éthanol est hydrogéné en présence de 0,1 g de palladium sur charbon de bois (5 %) jusqu'à cessation de l'absorption d'hydrogène. Le catalyseur est enlevé par filtration et le filtrat évaporé jusqu'à siccité. Le résidu est pris dans 5 ml d'acide chlorhydrique (normalité : 2N), refroidi à -5°C et traité avec 2,5 ml d'une solution aqueuse à 10 % de nitrite de sodium. Après 30 minutes de repos, la solution claire est ajoutée à une température de -5°C , à une solution de 0,5 g d'acide salicylique dans 20 ml d'une solution aqueuse d'hydrate de sodium (1N). Après un temps de repos consécutif de 3 heures à 20°C , le mélange réactionnel est acidifié et extrait par l'éther éthylique pour enlever l'acide salicylique n'ayant pas réagi. La phase aqueuse est ajustée à un pH de 7 par addition d'une solution aqueuse d'hydrate de sodium (1N) et la solution résultante est évaporée jusqu'à siccité. Le résidu est encore séché par addition de toluène, suivie de l'évaporation de celui-ci, et le résidu est extrait par le méthanol. La solution méthanolique est concentrée sous un faible volume. Après addition d'éther éthylique et refroidissement, le sel disodique de l'acide 5-(α -diméthylaminocarboxypentylcarbamoyl-4-phénylazo)-salicylique se sépare par précipitation (point de fusion supérieur à 210°C (décomposition)).

Exemple 11.

a) Une solution de 30 ml de N,N-diéthyléthylènediamine dans 100 ml d'eau est traitée par petites quantités, en remuant, avec 15 g d'une fine poudre de chlorure de 4-nitrobenzoyl. Le mélange réactionnel est agité pendant 20 heures et le précipité obtenu est enlevé par filtration, lavé à l'eau et avec une solution aqueuse de carbonate de sodium, et cristallisé par un mélange d'éther de pétrole et d'éther éthylique (rapport volumique : 1/1) donnant 6 g de N,N-diéthyl-(4-nitrobenzoyl)-éthylènediamine (point de fusion : $49 - 51^{\circ}\text{C}$).

b) Une solution de 5 g de N,N-diéthyl-(4-nitrobenzoyl)-éthylènediamine dans 40 ml d'éthanol est hydrogénée en présence de 0,3 g de palladium sur charbon de bois (5 %), jusqu'à ce que la réaction soit totale. Le catalyseur et le solvant sont enlevés, et l'on obtient 5 g de N,N-diéthyl-(4-aminobenzoyl)-éthylène

diamine sous forme d'une huile.

c) Une solution de 2,35 g de N,N-diéthyl-(4-aminobenzoyl)-éthylènediamine dans 20 ml d'acide chlorhydrique (2N) est refroidie à -5°C et traitée avec 8 ml d'une solution aqueuse à 10 % de nitrite de sodium. Le mélange réactionnel est remué pendant 30 minutes et ajouté à 1,4 g d'acide salicylique dans une solution de 1,6 g d'hydrate de sodium et 2 g de carbonate de sodium dans 20 ml d'eau. Après 3 heures pendant lesquelles la température passe de 0 à 20°C, on ajoute du chlorure de sodium au mélange réactionnel pour relarguer le composé diazoïque désiré. Celui-ci est alors retiré par filtration, lavé à l'eau et au méthanol chaud et séché, donnant 2,3 g d'acide 5-(diéthylaminoéthylcarbamoyl-4-phénylazo)-salicylique (point de fusion : 252 -254°C (décomposition)).

Les compositions pharmaceutiques selon la présente invention contiennent au moins un des composés (I), en mélange avec un support pharmaceutique solide ou liquide.

Les compositions solides pour administration par voie orale comprennent les comprimés, les pillules, les poudres dispersables et les granules. Dans ces compositions solides, un des composés (I) est mélangé avec au moins un diluant inerte, comme par exemple le carbonate de calcium, l'amidon, l'acide alginique ou le lactose. Ces compositions peuvent aussi comprendre, comme c'est l'usage, des substances additionnelles, par exemple des agents lubrifiants, tel le stéarate de magnésie.

Les compositions liquides pour administration par voie orale comprennent les émulsions, les solutions, les suspensions, les sirops et les élixirs pharmaceutiquement acceptables contenant des diluants inertes, communs pour l'homme de l'art, comme l'eau et la paraffine liquide. Outre les diluants inertes, ces compositions peuvent aussi comprendre des adjuvants, comme les mouillants et les agents de suspensions, les édulcorants et les agents de sapidité.

Les compositions selon la présente invention destinées à l'administration par voie orale comprennent les gélules en matériau absorbable, comme la gélatine, contenant au moins un des composés (I), avec ou sans addition de diluants ou excipients.

Le pourcentage de produit actif dans les compositions de la présente invention peut varier ; il est toutefois nécessaire qu'il soit dans une proportion telle qu'on obtienne le dosage

convenant pour l'effet thérapeutique désiré. En général, les préparations de la présente invention seront administrées oralement ou parentéralement à l'homme pour fournir entre 500 et 5 000 mg, et de préférence entre 500 et 2 000 mg, de substance active par 5 jour.

Les exemples qui suivent illustrent les compositions pharmaceutiques selon la présente invention.

Exemple 12.

On prépare 600 mg de tablettes qui contiennent :

- | | | |
|----|---|--------|
| 10 | - sel disodique de l'acide 5-(carboxyéthyl-carbamoyl-4-phénylazo)-salicylique | 500 mg |
| | - amidon | 50 mg |
| | - lactose | 45 mg |
| | - stéarate de magnésie | 5 mg |

15 Exemple 13

On prépare 450 mg de tablettes qui contiennent :

- | | | |
|----|---|--------|
| 20 | - sodium 5-(4-carboxyméthylcarbamoylphénylazo)-salicylate | 250 mg |
| | - amidon | 100 mg |
| | - lactose | 95 mg |
| | - stéarate de magnésie | 5 mg |

Les tablettes des exemples 12 et 13 sont destinées à l'administration à l'homme pour le traitement de la colite ulcéreuse.

Une tentative a été faite pour établir un profil précis de la toxicité orale des sels disodiques de l'acide 5-(4-carboxyméthylcarbamoylphénylazo)-salicylique et de l'acide 5-(carboxyéthylcarbamoyl-4-phénylazo)-salicylique, en utilisant des rats et des souris comme animaux expérimentaux, mais ce n'a pas été possible à cause de leur faible toxicité. Aucun décès n'a été observé lors de l'administration du composé carboxyméthyle à des souris avec un dosage de 3 g/kg, et à des rats avec un dosage de 2 g/kg ; de même, aucun décès n'a été observé lors de l'administration du composé carboxyéthyle à des souris, avec un dosage de 4 g/kg, et à des rats, avec un dosage de 2 g/kg.

35 On a également effectué des expériences sur des groupes de 6 rats mâles, race "Wistar", pour vérifier que les nouveaux composés de la présente invention se divisent de la même manière que la sulfasalazine, libérant l'acide 5-aminosalicylique (5-ASA).

Les composés testés ont été administrés à raison de 45 à 50mg/kg.

40 Les résultats obtenus sont donnés dans le tableau qui suit.

5

10

15

20

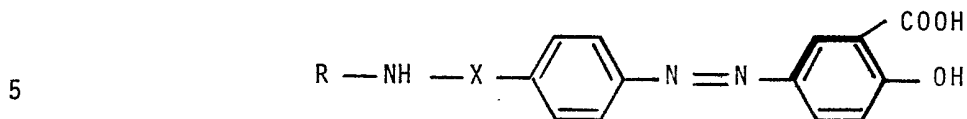
composés étudiés	% de la dose mesurée de 5-ASA		
	fèces	urine	total
sulfasalazine	26 $\pm$ 4	17 $\pm$ 2	43 $\pm$ 4
Exemple 1	24 $\pm$ 3	19 $\pm$ 3	43 $\pm$ 3
Exemple 2	17 $\pm$ 3	17 $\pm$ 6	34 $\pm$ 5
Exemple 4	22 $\pm$ 2	14 $\pm$ 2	36 $\pm$ 3
Exemple 5	26 $\pm$ 3	15 $\pm$ 2	41 $\pm$ 5
Exemple 6	22 $\pm$ 2	19 $\pm$ 3	41 $\pm$ 4

Les résultats ci-dessus démontrent clairement que les nouveaux composés de la présente invention se désintègrent de la même manière que la sulfasalazine, et on peut en attendre d'exercer un effet au moins aussi bénéfique que la sulfasalazine, mais sans l'inconvénient de donner naissance à d'autres composés exerçant des effets secondaires indésirables, comme la sulfapyridine formée à partir de la sulfasalazine.

25

R E V E N D I C A T I O N S

1. Dérivés de l'acide 2-hydroxy-5-phénylazobenzoïque, de formule générale :



dans laquelle X est un groupement $-SO_2-$ ou $-CO-$ et R est soit un noyau aromatique non hétérocyclique non-substitué ou substitué, soit un radical de formule générale $-(CH_2)_n-Y$, dans laquelle Y est soit un groupement hydroxyle, soit un groupement amino substitué ou non-substitué, soit un groupement acide carboxylique ou acide sulfonique, et n est un nombre entier choisi de 1 à 6, et dans laquelle un ou plusieurs atomes d'hydrogène du radical alcène peuvent être remplacés par des groupements amino substitués ou non-substitués, ou par des radicaux alkyle, et dans laquelle le radical $-(CH_2)_n-Y$ est attaché à l'atome d'azote soit directement, soit par l'intermédiaire d'un anneau benzénique, à condition que $R-NH-X-$ ne soit pas le radical $-CO-NH-CH_2-COOH$,

et les esters et sels non toxiques pharmacologiquement acceptables desdits dérivés.

2. Acide 5-(4-phénylsulfamoylphénylazo)-salicylique et le sel de sodium de celui-ci.

3. Sel de sodium de l'acide 5-(4-carboxyméthylcarbamoylphénylazo)-salicylique.

4. Acide 5-(carboxyéthylcarbamoyl-4-phénylazo)-salicylique et le sel de sodium de celui-ci.

5. Acide 5-(sulfoéthylcarbamoyl-4-phénylazo)-salicylique.

6. Acide 5-(4-hydroxyéthylcarbamoylphénylazo)-salicylique et le sel de sodium de celui-ci,

7. Acide-5-(α -méthylcarboxyméthylcarbamoyl-4-phénylazo)-salicylique.

8. Acide 5-[(4-carboxyméthylphényl)-sulfamoyl-4-phénylazo]-salicylique.

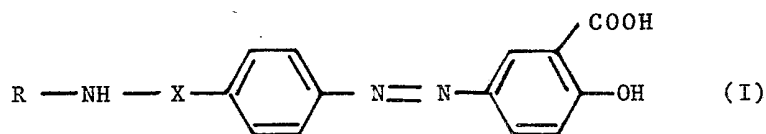
9. Acide 5-(carboxypentylcarbamoyl-4-phénylazo)-salicylique.

10. Acide 5-(α -diméthylaminocarboxypentylcarbamoyl-4-phénylazo)-salicylique et le sel de sodium de celui-ci.

11. Acide 5-(diéthylaminoéthylcarbamoyl-4-phénylazo)-salicylique.

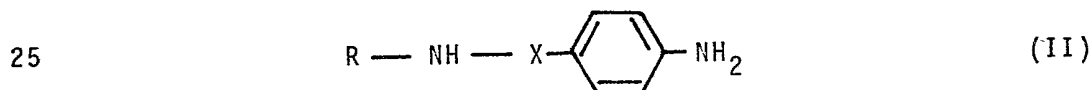
12. Composition pharmaceutique contenant au moins un composé

de formule générale :



5 dans laquelle X est un groupement $-\text{SO}_2-$ ou $-\text{CO}-$, et R est soit un noyau aromatique non hétérocyclique non-substitué ou substitué, soit un radical de formule générale $-(\text{CH}_2)_n-\text{Y}$, dans laquelle Y est soit un groupement hydroxyle, soit un groupement amino substitué ou non substitué, soit un groupement acide carboxylique ou
10 acide sulfonique, et n est un nombre entier choisi de 1 à 6, et dans laquelle un ou plusieurs atomes d'hydrogène du radical alcène peuvent être remplacés par des groupements amino substitués ou non-substitués, ou par des radicaux alkyle, et dans laquelle le radical $-(\text{CH}_2)_n-\text{Y}$ est attaché à l'atome d'azote soit
15 directement, soit par l'intermédiaire d'un anneau benzénique, et/ou contenant au moins un ester de ce composé et/ou au moins un sel non toxique pharmaceutiquement acceptable de ce composé, en mélange avec un diluant ou un support pharmaceutique solide ou
20 liquide.

13. Procédé de préparation des composés selon la formule générale donnée à la revendication 12, et des sels de ceux-ci, dans lequel une amine de formule générale :



dans laquelle X est un groupement $-\text{SO}_2-$ ou $-\text{CO}-$ et R est soit un noyau aromatique non hétérocyclique non-substitué ou substitué, soit un radical de formule générale $-(\text{CH}_2)_n-\text{Y}$, dans laquelle Y est soit un groupement hydroxyle, soit un groupement amino substitué ou non-substitué, soit un groupement acide carboxylique ou
30 acide sulfonique, et n est un nombre entier choisi de 1 à 6, et dans laquelle un ou plusieurs atomes d'hydrogène du radical alcène peuvent être remplacés par des groupements amino substitués ou non-substitués, ou par des radicaux alcoyle, et dans laquelle le radical $-(\text{CH}_2)_n-\text{Y}$ est attaché à l'atome d'azote soit directement, soit par l'intermédiaire d'un anneau benzénique,
35 est diazotée et associée à de l'acide salicylique, après quoi, si on le désire, le composé obtenu est salifié avec une base organique ou inorganique non toxique.
40

14. Composés selon la formule générale donnée à la revendication 12, préparés selon le procédé décrit à la revendication 13.

BIOREX LABORATORIES Ltd.

Par Procuration

Cabinet SCOPI