



Le Ministre des Affaires Economiques,

Vu la loi du 24 mai 1854 sur les brevets d'invention;

*Vu le procès-verbal dressé le 29 août 1980 à 15 h. 05
au greffe du Gouvernement provincial d'Anvers ;*

ARRÊTE :

Article 1. — *Il est délivré à la Sté dite : LABORATORIOS BAGO S.A.
Bernardo di Irigoyen, 248, Buenos Aires (Argentine)
repr. par Mr M. Bockstael à Anvers ;*

*un brevet d'invention pour: Nouveaux esters de l'acide benzoïque
substitué*

Article 2. — *Ce brevet lui est délivré sans examen préalable, à ses risques et
périls, sans garantie soit de la réalité, de la nouveauté ou du mérite de l'invention, soit
de l'exactitude de la description, et sans préjudice du droit des tiers.*

*Au présent arrêté demeurera joint un des doubles de la spécification de l'invention
(mémoire descriptif et éventuellement dessins) signés par l'intéressé et déposés à l'appui
de sa demande de brevet.*

Bruxelles, le 2 mars 1981.

PAR DELEGATION SPECIALE :

L. SALPETEUR
Directeur

MEMOIRE DESCRIPTIF
déposé à l'appui d'une demande de
BREVET BELGE

formulée par
Société dite : LABORATORIOS BAGO S.A.

pour
"Nouveaux esters de l'acide benzoïque substitué"

comme
BREVET D'INVENTION.

-1-

$$\text{X} \begin{array}{c} \diagup \\ \text{C}_6\text{H}_3 \\ \diagdown \end{array} \text{Z} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} - \text{OY} \end{array} \quad (\text{I})$$
$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{---} \quad \text{=O} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{R}_1 \quad \text{R}_2 \end{array} \quad (\text{II})$$

En dépit du travail énorme effectué par les expérimentateurs et les chercheurs pour la mise au point de nouveaux produits anti-inflammatoires, l'acide 2-acétyloxybenzoïque continue de nos jours à être le médicament préféré pour le traitement de la polyarthrite chronique évolutive. De récentes études entreprises sur cette molécule ont permis de découvrir un effet antithrombotique très intéressant, apparenté peut-être bien à l'effet inhibiteur de l'acide 2-acétyloxybenzoïque sur l'agglomération et l'adhésion des plaquettes. Pour cette raison, il est indiqué lors d'attaques ischémiques transitoires (FDA Drug Bulletin, février 1980).

D'autre part, la recherche de nouveaux dérivés répondant à

la structure chimique de l'acide 2-hydroxybenzoïque a apporté de nouveaux composés d'une activité plus élevée que celle exercée par le composé auquel ils appartiennent, mais a aussi entraîné des effets secondaires plus importants. Ainsi, la substitution d'un atome d'hydrogène à un halogène à la position 5 du noyau aromatique augmente l'activité analgésique et anti-inflammatoire de ce type de molécule (Rainsford, K. D., J. Pharm. Pharmacol., 28, 599, 1976), en accroissant également l'irritation de la muqueuse gastrique qui est l'effet secondaire typique de ces médicaments. Plusieurs facteurs sont responsables de cet effet secondaire. Parmi ceux-ci se range le comportement acide de ces molécules établi par le groupe carboxylique, caractéristique qui est encore augmenté par la substitution de l'halogène à la position 5. Cette agressivité gastrique, mise en évidence par des perturbations gastriques et dans certains cas par de sévères hémorragies, est responsable du fait que ces composés ne peuvent pas être tolérés en particulier lorsqu'ils sont utilisés pour des traitements prolongés, tels que la poly-arthrite chronique évolutive.

Les composés de la formule (I) cités dans la présente invention non seulement maintiennent leur efficacité pharmacologique, mais ont aussi l'avantage de ne pas exercer une activité ulcérogène.

Antérieurement à la présente invention, plusieurs chercheurs ont synthétisé des dérivés de l'acide 2-acétyloxybenzoïque sans obtenir des résultats satisfaisants. Parmi ces dérivés, les sels des amino-acéto-amides de la République fédérale d'Allemagne (brevet n° 2.541.475), les sels du 2-amino-2-méthylpropanol (brevet français n° 2.300.571), les sels de l'amine hétérocyclique (brevet espagnol n° 475.267) et les esters glycéroliques de l'acide 2-acétyloxybenzoïque (brevet de l'Afrique du Sud n° 68-02187 et brevet français n° 2.369.276) sont mention-

nés dans la littérature relative aux brevets.

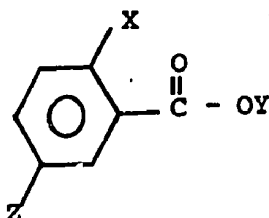
Les nouveaux esters de l'acide benzoïque substitué décrits dans le présent mémoire, spécifiquement les esters 3-oxo-1,3-dihydrofuran-1-ylrique et 3-oxo-1,3-dihydroisobenzofuran-1-ylrique, ont une activité analgésique, anti-inflammatoire et antipyrétique égale ou plus grande que celle de l'acide auquel ils appartiennent et n'exercent aucune action irritante sur la muqueuse gastrique. Parmi ces esters, l'ester 3-oxo-1,3-dihydroisobenzofuran-1-ylrique de l'acide 2-acétyloxy-benzoïque et son dérivé 5-chloro ont présenté des propriétés pharmacologiques très intéressantes. Ainsi, durant l'étude de leur activité anti-inflammatoire avec des doses équivalentes de ces composés et de l'acide 2-acétyloxybenzoïque, les nouveaux composés ont exercé une activité plus grande (70 à 80% d'augmentation) que ledit acide. En ce qui concerne leur activité analgésique, l'ester 3-oxo-1,3-dihydroisobenzofuran-1-ylrique de l'acide 2-acétyloxybenzoïque et son dérivé 5-chloro sont deux à quatre fois plus actifs que l'acide. En plus d'accroître les activités pharmacologiques de l'acide 2-acétyloxybenzoïque, ces nouveaux composés n'exercent pratiquement pas l'effet ulcérogène typique de l'acide.

La présente invention concerne également des compositions pharmaceutiques utiles dans le traitement de certains états cliniques (accompagnés de douleur et d'inflammation) des mammifères, y compris les êtres humains. Les compositions pharmaceutiques consistent en une quantité efficace de composé de la formule I additionnée d'un additif ou d'un support pharmaceutiquement approprié. Il peut s'agir, par exemple, de comprimés, de gélules, de suspensions orales, de pommades, de solutions parentérales et de suppositoires. Les supports utilisés pour les compositions pharmaceutiques solides sont l'amidon de maïs, le sucrose, le kaolin, le phosphate de calcium dibasique, la gélatine, l'amidon de blé, le lactose, le stéarate de magnésium, le

talc, la cellulose microcristalline et analogue. Les compositions pharmaceutiques liquides administrées par la voie orale peuvent être préparées au départ d'eau contenant de la carboxyméthylcellulose ou de la méthylcellulose ou de la gomme adragante ou de la gomme arabique, ou encore de la polyvinylpyrrolidone, en tant qu'agents de suspension. Les compositions parentérales sont des préparations injectables improvisées contenant des composés microcristallins stériles de la formule I dont la dimension particulaire est de moins de 50 microns; avant leur injection, elles sont mises en suspension dans de l'eau pour injection ou dans des solutions aqueuses stériles en mélange avec des agents de suspension (polyvinylpyrrolidone, carboxyméthylcellulose de sodium et analogue) et des agents bactéricides et fongicides (alcool benzylique, parabens et analogue).

Les compositions pharmaceutiques sont préparées selon la description générale précitée pour prévoir une quantité efficace de composé de la formule I. En général, la forme de la dose unitaire (unité convenant comme dosage unitaire pour des mammifères) contient 3 à 70% en poids de constituant actif. Il faut noter que le dosage exact d'un composé de la formule I varie fortement en fonction de la nature spécifique de l'état clinique en traitement, de la sévérité de cet état et d'autres facteurs. En général, la quantité efficace à administrer est de l'ordre de 0,1 mg environ par kilogramme à 100 mg environ par kilogramme de poids du corps du patient. Une dose journalière de l'ordre de 0,5 à 25 mg par kilogramme convient le mieux à l'obtention d'excellents résultats.

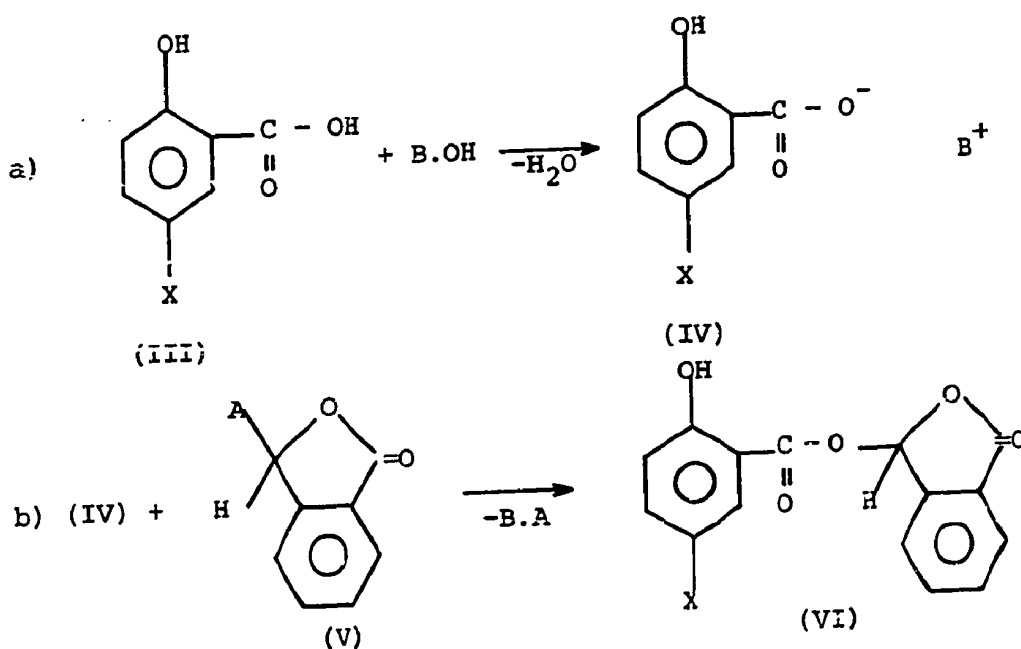
Les nouveaux esters de l'acide 2- et/ou 5-substitué benzoïque de la formule I reproduite ci-dessous :



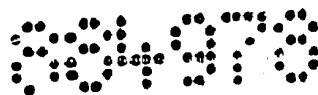
(I)

où X, Z et Y ont les significations mentionnées ci-dessus, peuvent être préparés en estérifiant l'acide 2-hydroxybenzoïque substitué correspondant dans son groupe carboxylique et ensuite dans son groupe hydroxyle, ou en faisant réagir l'acide 2-acyloxybenzoïque substitué ou non avec la γ -lactone de l'acide 4-halo-4-hydroxy-2-butanoïque ou le 1-halo-3-oxo-1,3-dihydroisobenzofurane dénommé également 1-halophtalide.

Le développement de la première réaction est le suivant :



où B.OH est une base organique ou inorganique et A est un atome d'halogène. Pour obtenir les esters 3-oxo-1,3-dihydrofuranyliques de l'acide 5-halo ou 2-hydroxybenzoïque non substitué, le composé de la formule (V) est remplacé, dans le stade (b), par la γ -lactone de l'acide 4-halo-4-hydroxy-2-butanoïque. Durant la saponification de l'acide 5-halo ou 2-hydroxybenzoïque non substitué (stade a), les bases utilisées de préférence sont les amines de la formule $R_1 - N R_2 R_3$ où R_1 , R_2 et R_3 sont des atomes d'hydrogène ou des radicaux alkyles ou hydroxyalkyles comprenant 1 à 4 atomes de carbone; des exemples de ces amines sont la butylamine, la diéthylamine, la mono-éthanolamine, la diméthylamine et plus préférentiellement la triéthylamine. La réaction est réali-

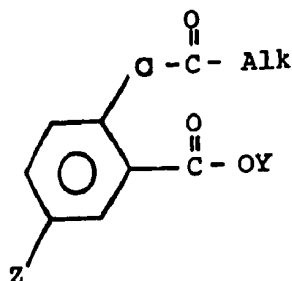


sée à la température ambiante en utilisant un milieu réactionnel polaire, à savoir le diméthylformamide, le diméthylacétamide, l'acétonitrile, l'acétone, le dioxane et analogue.

Au cours du deuxième stade de la synthèse, le sel de l'acide 5-halo ou 2-hydroxybenzoïque non substitué de la formule générale (IV) est mis à réagir avec le 3-halophtalide ou la γ -lactone de l'acide 4-halo-4-hydroxy-2-butanoïque. Les proportions des corps en réaction (IV) et (V) peuvent varier selon un rapport molaire de l'ordre de 1/1 à 1/1,5 (composé IV-composé V). Le milieu réactionnel utilisé appartient à la salification précédente durant laquelle les corps en réaction et le composé formé de la formule générale VI sont parfaitement solubles et ne sont pas décomposés en sous-produits. Cette dégradation peut se manifester lorsque les solvants ne sont pas anhydres, ce qui décompose le 3-halophtalide ou la γ -lactone de l'acide 4-halo-4-hydroxy-2-butanoïque. Par conséquent, la présence d'eau dans le milieu réactionnel diminue le rendement de la réaction.

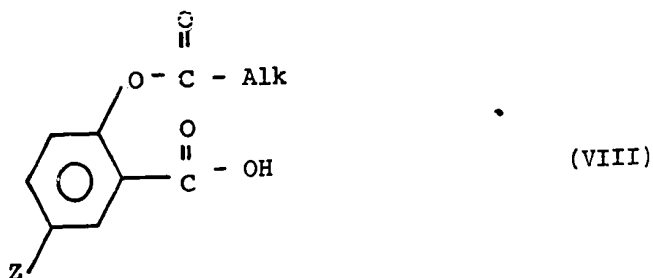
D'autre part, les composés de la formule (V) sont aussi généralement bien connus quant à leur préparation. Un exemple de ces composés (V) est le 3-bromophtalide obtenu en halogénant le phtalide avec du N-bromosuccinimide en présence ou non de catalyseurs et dans du tétrachlorure de carbone anhydre (Org. Synth., 42, 26, 1962). Pareillement, le dérivé halogéné de l'acide 4-hydroxy-2-butanoïque sélectionné est le dérivé 4-bromo qui est un composé préparé selon le procédé décrit dans Ann. Chem. 697, 42, 1966.

Pour préparer les esters 3-oxo-1,3-dihydrofuran-1-yliques et/ou 3-oxo-1,3-dihydroisobenzofuran-1-yliques des acides 5-halo ou 2-acyloxy-benzoïque non substitué de la formule générale (VII) :



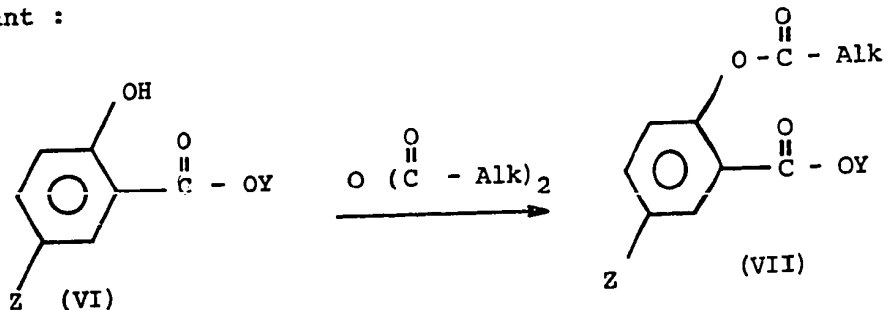
(VII)

où Z et Y ont les significations qui leur ont été attribuées précédemment et Alk est un radical alkyle de 1 à 4 atomes de carbone, on peut utiliser les composés de la formule générale (VI) ou les acides 5-halo ou 2-acyloxy-benzoïque non substitués correspondants. Si ces derniers composés sont employés, le procédé est semblable à celui pour la préparation des composés de la formule VI, en remplaçant les composés de la formule (III) par les composés de la formule (VIII) :



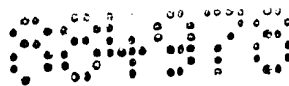
où Z et Alk ont les significations mentionnées ci-dessus.

La préparation des composés de la formule générale (VII) à partir des composés (VI) est effectuée selon le développement suivant :



où Z, Y et Alk ont les significations qui leur ont été attribuées précédemment. Cette réaction est réalisée en mélangeant les composés de la formule (VI) avec un excès d'anhydride d'acide aliphatique $[\text{O}(\text{CO}-\text{Alk})_2]$ en présence d'un catalyseur tel que de l'acide sulfurique. La durée de la réaction dépend de sa température qui peut être comprise entre 35 et 90°C. Les corps en réaction réagissent en présence ou en l'absence d'un solvant. Les solvants les plus couramment utilisés pour cette réaction sont les alcools aliphatiques inférieurs.

Les exemples et les essais pharmacologiques suivants illus-



trent la présente invention.

EXEMPLE I

γ -lactone de l'acide 4-bromo-4-hydroxy-2-butanoïque

A 3,74 g d'une suspension de N-bromosuccinimide dans 125 ml de tétrachlorure de carbone anhydre, on ajoute sous agitation 2,1 g de γ -lactone d'acide 4-hydroxy-2-butanoïque. Le mélange réactionnel est chauffé au reflux et est additionné précédemment d'une quantité catalytique d'azo-isobutyronitrile. Après chauffage pendant une heure, le mélange réactionnel est refroidi et filtré. Le solvant est séché en utilisant 5 g de sulfate de magnésium anhydre, puis est filtré et concentré sous vide. On obtient 2,16g (rendement de 53%) de γ -lactone d'acide 4-bromo-4-hydroxy-benzoïque.

EXEMPLE II

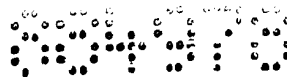
3-bromophtalide (3-oxo-1-bromo-1,3-dihydroisobenzofurane)

5 g de phtalide et 6,64 g de N-bromosuccinimide sont versés dans 100 ml de tétrachlorure de carbone anhydre, en présence d'une quantité catalytique d'azo-isobutyronitrile. Le mélange réactionnel est chauffé au reflux pendant 3 à 4 heures. La fin de la réaction est indiquée par la disparition du N-bromosuccinimide au fond du flacon et l'apparition de succinimide à la surface. Le système est filtré et concentré sous vide jusqu'à 8-10 ml. Le liquide restant est refroidi à la température ambiante. Le composé cristallisé est filtré et séché sous vide. On obtient 6,5 g (rendement de 81%) de 3-bromophtalide.

EXEMPLE III

Ester 3-oxo-1,3-dihydroisobenzofuran-1-ylique de l'acide 2-hydroxybenzoïque

A 280 ml d'acétone, on ajoute 20,7 g d'acide 2-hydroxybenzoïque et on dissout par agitation. 21 ml de triéthylamine sont ensuite ajoutés et, après 15 minutes, 48 g de 3-bromophtalide sont versés sous agitation dans le mélange réactionnel résultant. Ce



dernier est chauffé au reflux pendant 3 heures, puis versé dans 250 ml d'eau. Le mélange réactionnel est refroidi à 0-5°C pendant 2 heures. Le gâteau est filtré et recristallisé dans du méthanol. On obtient 33,8 g (rendement de 83,5%) de 2-hydroxybenzoate de 3-oxo-1,3-dihydroisobenzofuran-1-yle (point de fusion : 130-131°C).

Infrarouge : bandes (BrK) : 3200 cm^{-1} (O-H); 1975 cm^{-1} (C=O de γ -lactone); 1670 cm^{-1} (C=O ester aromatique; 1280 et 1240 cm^{-1} (CO d'ester).

Analyse élémentaire pour $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{O}_5$

calculé : C 66,67%; H 3,73%

trouvé : C 66,83%; H 3,94%.

EXEMPLE IV

Ester 3-oxo-1,3-dihydroisobenzofuran-1-ylrique de l'acide 2-acétyloxybenzoïque

18 g d'acide 2-acétyloxybenzoïque et 21 ml de triéthylamine sont ajoutés à 500 ml d'acétone et agités pendant 30 minutes à la température ambiante. Dès que la dissolution totale est achevée, 32 g de 3-bromohtalide sont ajoutés et le système est chauffé au reflux pendant 2 heures. Le mélange réactionnel est refroidi à la température ambiante, puis est versé dans 500 ml d'eau distillée. Le composé formé est extrait avec du dichlorométhane (2 x 200 ml) et la couche acétone-eau est éliminée. La couche organique est lavée à l'eau (2 x 200 ml) et séchée sur du sulfate de magnésium anhydre (5 g). La solution est évaporée à sec après filtration. Le résidu est dissous avec du méthanol chauffé, puis est filtré avant l'addition de charbon actif (1g) et d'un auxiliaire de filtration. Le système est laissé à refroidir jusqu'à 0-5°C et le composé cristallin est filtré et séché à 40°C sous vide. On obtient 26,2 g (rendement de 83,9%) de 2-acétyloxybenzoate de 3-oxo-1,3-dihydroisobenzofuran-1-yle (point de fusion : 85,5-86°C).

Infrarouge : bandes (BrK) : 1790 cm^{-1} (CO de γ -lactone); 1760 cm^{-1} et 1720 cm^{-1} (CO d'esters aliphatiques et aromatiques).

Analyse élémentaire pour $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{O}_6$

calculé : C 65,39%; H 3,87%;

trouvé : C 65,31%; H 3,89%.

EXEMPLE V

Ester 3-oxo-1,3-dihydroisobenzofuran-1-yle de l'acide 2-acétyloxybenzoïque

A 28,5 g de 2-hydroxy-benzoate de 3-oxo-1,3-dihydroisobenzofuran-1-yle obtenu conformément à l'exemple III, on ajoute 21 ml d'anhydride acétique. Le mélange est homogénéisé et 2 ml d'acide sulfurique concentré sont ajoutés. Le système est chauffé à $55-60^{\circ}\text{C}$ pendant 30 minutes sous agitation constante. Après refroidissement à la température ambiante, on ajoute 450 ml d'eau, ce qui précipite le composé formé en poursuivant l'agitation. La suspension est filtrée et le gâteau est dissous avec du méthanol chauffé au reflux. La solution est filtrée et refroidie à $0-5^{\circ}\text{C}$, ce qui donne un composé cristallin qui, après filtration et séchage, pèse 23,8 g (rendement de 76,9%). Le 2-acétyloxybenzoate de 3-oxo-1,3-dihydroisobenzofuran-1-yle obtenu (point de fusion: $86-87^{\circ}\text{C}$) a les mêmes propriétés physico-chimiques que celui préparé selon l'exemple IV.

EXEMPLE VI

Ester 3-oxo-1,3-dihydroisobenzofuran-1-yle de l'acide 5-chloro-2-hydroxybenzoïque

A 17,2 g d'une suspension d'acide 5-chloro-2-hydroxybenzoïque dans 380 ml d'acétone, on ajoute sous agitation 14 ml de triéthylamine. Lorsqu'une dissolution complète de cet acide est réalisée, on ajoute 21,3 g de 3-bromophtalide; le mélange réactionnel est ensuite chauffé au reflux pendant 5 heures. Le mélange est alors refroidi à la température ambiante, puis est versé dans 500 ml d'eau distillée et abandonné une nuit entière

à une température de 0-5°C. Le gâteau est filtré par aspiration et séché sous vide à 40°C. On obtient 31 g (rendement de 69,3%) de 5-chloro-2-hydroxybenzoate de 3-oxo-1,3-dihydroisobenzofuran-1-yle brut. Recristallisé dans un mélange méthanol-benzène-acétone (2/1/1), le produit a un point de fusion de 190-192°C.

Infrarouge : bandes (BrK) : 3220 cm^{-1} (-OH); 1790 cm^{-1} (C=O de γ -lactone); 1690 cm^{-1} (C=O d' α,β ester non saturé); 1270 cm^{-1} (C-O ester aryle).

Analyse élémentaire pour $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{O}_5\text{Cl}$

calculé : C 59,13%; H 2,98%; Cl 11,64%;

trouvé : C 58,89%; H 3,09%; Cl 11,69%.

EXEMPLE VII

Ester 3-oxo-1,3-dihydroisobenzofuran-1-yle de l'acide 5-chloro-2-acétyloxybenzoïque

16 g d'acide 5-chloro-2-acétyloxybenzoïque sont mis en suspension dans 300 ml d'acétone. 14 ml de triéthylamine sont tout d'abord ajoutés sous agitation continue, puis 21,3 g de 3-bromophthalide après 10 à 15 minutes. Le mélange réactionnel est ensuite chauffé au reflux pendant 8 heures et refroidi à 30-35°C. 250 ml d'eau distillée sont ajoutés au mélange résultant pour précipiter le composé formé. Après refroidissement à 0-5°C, le gâteau est filtré et séché sous vide à 60°C. On obtient 17 g (rendement de 65,4%) de 5-chloro-2-acétyloxybenzoate de 3-oxo-1,3-dihydroisobenzofuran-1-yle (point de fusion : 116-118°C).

Infrarouge : bandes (BrK) : 1785 cm^{-1} (C=O de γ -lactone); 1760 cm^{-1} (C=O d'acétate); 1720 cm^{-1} (C=O d'ester aromatique); 1270, 1250 et 1220 cm^{-1} (C-O d'esters).

Analyse élémentaire pour $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{O}_6\text{Cl}$

calculé : C 58,89%; H 3,20%; Cl 10,22%;

trouvé : C 58,72%; H 3,42%; Cl 10,45%.

ESSAIS PHARMACOLOGIQUES

1 - Effet sur la muqueuse gastrique

L'effet ulcérogène du 2-acétyloxybenzoate de 3-oxo-1,3-dihydroisobenzofuran-1-yle et de son dérivé 5-chloro est étudié sur l'estomac de rats selon la méthode de Shay et al. (ulcération par ligature du pylore) (Shay H.; Komapov S.A.; Feb S.S., Meraniz D.; Gruenstein M.; Siplet H.; Gastroenterology, 5, 43, 1945). On emploie des groupes de 5 rats de Sprague-Dowley (d'un poids de 200 à 300 g) que l'on attache pendant 48 heures avant l'essai. Le composé est administré par la voie orale après avoir été mis au préalable en suspension dans une solution aqueuse de carboxyméthylcellulose à 10%. Une heure après l'administration, le pylore est ligaturé et les animaux sont sacrifiés après 18 heures. L'estomac est retiré et examiné. L'ulcération de l'épithélium gastrique est évaluée comme suit : 0 = aucun endroit hémorragique; 1 = certains endroits hémorragiques isolés; 2 = rougeur de l'épithélium gastrique; 3 = un à cinq petits ulcères d'un diamètre de moins de 3 mm; 4 = plus de cinq petits ulcères; 5 = ulcères d'un diamètre plus grand que 3 mm; 6 = ulcères perforés.

Les résultats de cet essai sont les suivants :

Composé	Dose orale (mg/kg de poids)	Evaluation	Augmentation
Témoin (eau)	-	3,0	-
ABA	100	4,2	1,2
PB	75	5,5	1,5
OAB	170*	3,2	0,2
OCB	190*	3,3	0,3

* Equivalent à 100 mg de ABA

ABA = acide 2-acétyloxybenzoïque

PB = phénylbutazone

OAB = 2-acétyloxybenzoate de 3-oxo-1,3-dihydroisobenzofuran-1-yle

OCB = A-acétyloxy-5-chloro-benzoate de 3-oxo-1,3-dihydroisobenzofuran-1-yle.



2 - Activité anti-inflammatoire

L'effet inhibiteur des agents anti-inflammatoires sur l'oedème de la patte de rat, provoqué par l'injection de carraghénine (méthode de Winter, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 111, 544, 1962) est déterminé pour comparer l'activité anti-inflammatoire des nouveaux composés conformes à l'invention. Les résultats sont donnés au tableau ci-après :

Composé	Dose orale (mg/kg de poids)	Inhibition d'oedème en %	
		1 heure	2 heures
ABA	100	17	21
OAB	170	31	36
OCB	190	35	39

En utilisant des doses équivalentes, on observe que l'effet anti-inflammatoire du 2-acétyloxybenzoate de 3-oxo-1,3-dihydroisobenzofuran-1-yle (OAB) et de son dérivé 5-chloro (OCB) est plus grand que celui exercé par l'acide 2-acétyloxybenzoïque (ABA).

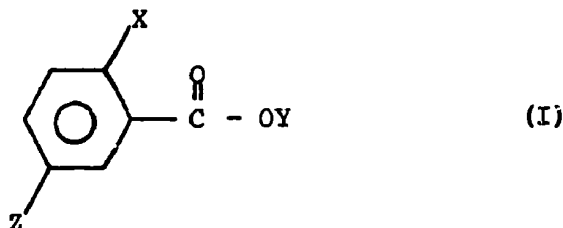
3 - Activité analgésique

L'activité analgésique des nouveaux composés de l'invention est évaluée sur des rats en appliquant la méthode de Jansen (essai sur plaque chaude) (Jansen P.; Jaganean A.; J. Pharm. Pharmacol., 9, 301, 1957) et en mesurant la période de latence des réactions douloureuses. Les résultats sont donnés ci-dessous :

Dose mg/kg	Période de latence (secondes)		
	ABA	OAB	OCB
100	0,98	4,21	4,02
200	7,80	14,17	13,94.

REVENDICATIONS

1.- Nouveaux esters de l'acide benzoïque substitué répondant à la formule générale I ci-dessous :



où Z est un atome d'hydrogène ou un atome d'halogène; X est un groupe hydroxy estérifié ou non par un radical acyle en C₂₋₅; Y est un radical hétérocyclique répondant à la formule II ci-après; R₁ et R₂, pris indépendamment, sont des atomes d'hydrogène et R₁ et R₂, pris conjointement avec l'hétérocycle, forment un noyau aromatique :



2.- 2-hydroxybenzoate de 3-oxo-1,3-dihydroisobenzofuran-1-yle.

3.- 5-chloro-2-hydroxybenzoate de 3-oxo-1,3-dihydroisobenzofuran-1-yle.

4.- 2-acétyloxy-5-chloro-benzoate de 3-oxo-1,3-dihydroisobenzofuran-1-yle.

5.- Composition pharmaceutique pour le traitement de la douleur et de l'inflammation chez les mammifères, caractérisée en ce qu'elle comprend une dose efficace d'un composé répondant à la formule générale I ci-dessous :

