CH 661510 A5

(19) CONFÉDÉRATION SUISSE
OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

(11) CH 661510 A5

(51) Int. Cl.[4]: C 07 D 309/32
C 07 D 307/46
C 07 D 261/08
A 61 K 31/34

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

(21) Numéro de la demande: 285/84

(22) Date de dépôt: 23.01.1984

(30) Priorité(s): 24.01.1983 IT 19249/83
25.08.1983 IT 22647/83

(24) Brevet délivré le: 31.07.1987

(45) Fascicule du brevet publié le: 31.07.1987

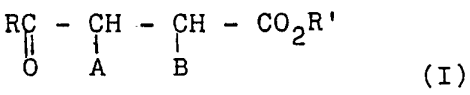
(73) Titulaire(s):
ROUSSEL-UCLAF, Paris 7e (FR)

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

(74) Mandataire:
A. Braun, Braun, Héritier, Eschmann AG, Patentanwälte, Basel

(54) Dérivés de l'acide acrylique comportant un hétérocycle renfermant de l'oxygène à titre de médicaments, composés nouveaux et procédé de préparation.

(57) A titre de médicaments, les composés (I):



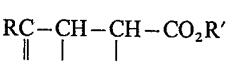
(I)

où R est un radical hétérocyclique, mono ou polycyclique éventuellement substitué renfermant comme hétéroatome ou hétéroatomes au moins un oxygène, R' est un hydrogène ou un alcoyle linéaire, ramifié ou cyclisé, saturé ou insaturé, renfermant jusqu'à 18 atomes de carbone et, ou bien A est un hydrogène et B un hydroxyle, ou bien A et B forment ensemble une double liaison carbone-carbone, ainsi que les sels alcalins, alcalino-terreux ou d'amines pharmaceutiquement acceptables des composés de formule (I) dans laquelle R' représente un atome d'hydrogène.

Certains composés de formule (I) à titre de composés nouveaux et leur préparation.

REVENDICATIONS

1. A titre de médicaments, les composés répondant à la formule (I):



(I)

dans laquelle R représente un radical hétérocyclique, mono ou polycyclique, éventuellement substitué, renfermant au moins un atome d'oxygène et éventuellement un second ou plusieurs hétéroatomes, R' représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle, linéaire, ramifié ou cyclisé, saturé ou insaturé, renfermant jusqu'à 18 atomes de carbone, et
ou bien A représente un atome d'hydrogène et B représente un radical hydroxyle,
ou bien A et B forment ensemble une double liaison carbone-carbone, ainsi que les sels alcalins, alcalino-terreux ou d'amines pharmaceutiquement acceptables des composés de formule (I) dans laquelle R' représente un atome d'hydrogène.

2. A titre de médicaments selon la revendication 1, les composés de formule (I) dans laquelle R' représente un atome d'hydrogène, ainsi que leurs sels alcalins, alcalino-terreux ou d'amines pharmaceutiquement acceptables.

3. A titre de médicaments selon la revendication 1 ou 2, les composés de formule (I) pour lesquels A et B forment ensemble une double liaison carbone-carbone, ainsi que les sels alcalins, alcalino-terreux ou d'amines pharmaceutiquement acceptables de ces composés lorsque R' représente un atome d'hydrogène.

4. A titre de médicaments selon l'une des revendications 1 à 3, les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical furyle, pyrannyle, benzofuranyle, oxazolyle ou isoxazolyle, éventuellement substitué ainsi que les sels alcalins, alcalino-terreux ou d'amines pharmaceutiquement acceptables de ces composés lorsque R' représente un atome d'hydrogène.

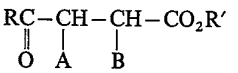
5. A titre de médicaments selon la revendication 1, les composés répondant à la formule (I) dont les noms suivent:
— l'acide 4-(2-oxo 4-hydroxy 6-méthyl 2H-pyran-3-yl)4-oxo butène-2-oïque,
— l'acide trans 4-(2,5-diméthyl oxazol-4-yl)4-oxo butène-2-oïque,
— l'acide trans 4-(3,5-diméthyl isoxazol-4-yl)4-oxo butène-2-oïque, ainsi que leurs sels alcalins, alcalino-terreux ou d'amines pharmaceutiquement acceptables.

6. A titre de médicament selon la revendication 1, le composé répondant à la formule (I) dont le nom suit:
— l'acide 4-(2-furyl)4-oxo butène-2-oïque ainsi que ses sels alcalins, alcalino-terreux ou d'amines pharmaceutiquement acceptables.

7. Compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins l'un des composés définis à l'une des revendications 1 à 6.

8. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 7, renfermant comme principe actif le composé défini à la revendication 6.

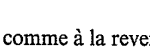
9. Composés répondant à la formule (I):



(I)

sous les formes stéréo-isomères possibles ou sous la forme de leurs mélanges, formule dans laquelle R et R' ont la signification indiquée à la revendication 1,
ou bien A représente un atome d'hydrogène et B représente un radical hydroxyle,
ou bien A et B forment ensemble une double liaison carbone-carbone, à la condition que, si A et B forment ensemble une double liaison carbone-carbone et si R' représente un atome d'hydrogène, R ne représente pas un radical benzofuran-2-yle, ainsi que les sels alcalins, alcalino-terreux ou d'amines des composés de formule (I) dans laquelle R' représente un atome d'hydrogène.

10. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 9, sous les différentes formes stéréo-isomères possibles ou sous la forme de leurs mélanges, et des sels alcalins, alcalino-terreux et d'amines desdits composés de formule (I) dans laquelle R' représente un atome d'hydrogène, caractérisé en ce que l'on fait réagir l'acide glyoxylique ou un de ses esters d'alcoyle, de formule (II):



(II)

dans laquelle R' est défini comme à la revendication 9, avec un composé de formule (III):



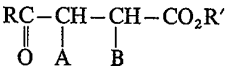
(III)

dans laquelle R conserve la même signification que dans la revendication 9, pour obtenir un composé de formule (I_A) correspondant à un composé de formule (I) dans laquelle A représente un atome d'hydrogène et B représente un radical hydroxy, ou un composé de formule (I_B) correspondant à un composé de formule (I) dans laquelle A et B représentent ensemble une double liaison et, si désiré, on salifie les composés de formule (I) obtenus.

11. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 9, dans lesquels A et B forment ensemble une double liaison, caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule RH, dans laquelle R est défini comme à la revendication 1, à l'action de l'anhydride maléique, pour obtenir le composé de formule (I) correspondant dans lequel R' représente un atome d'hydrogène et A et B représentent une double liaison, que l'on soumet, si désiré, à l'action d'une base pour en former le sel.

La présente invention concerne les dérivés de l'acide acrylique comportant un hétérocycle renfermant de l'oxygène à titre de médicaments; elle concerne également certains de ces composés à titre de produits industriels nouveaux, ainsi que leur procédé de préparation.

L'invention a pour objet, à titre de médicaments, les composés répondant à la formule (I):



(I)

dans laquelle R représente un radical hétérocyclique mono ou polycyclique, éventuellement substitué, renfermant au moins un atome d'oxygène et éventuellement un second ou plusieurs hétéroatomes, R' représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle linéaire, ramifié ou cyclisé, saturé ou insaturé, renfermant jusqu'à 18 atomes de carbone, et
ou bien A représente un atome d'hydrogène et B représente un radical hydroxyle,
ou bien A et B forment ensemble une double liaison carbone-carbone, ainsi que les sels alcalins, alcalino-terreux ou d'amines pharmaceutiquement acceptables des composés de formule (I) dans laquelle R' représente un atome d'hydrogène.

Par radical hétérocyclique, on entend de préférence un radical furyle, pyrannyle, benzofuranyle, isobenzofuranyle, chromanyle, isochromanyle, chroményle, xanthényle, phénoxathiényle, oxazolyle, isoxazolyle, furazanyle, phénoxazinyl, thiéno (2,3-b)-furanyle, 2H-furo (3,2-b)p-pyrannyle, benzoxazolyle ou morpholinyle.

Lorsque le radical hétérocyclique est substitué, il porte de préférence comme substituants un ou plusieurs substituants choisis dans le groupe constitué par les radicaux hydroxyles libres, estérifiés ou éthérifiés dans lesquels la partie ester ou éther renferme de 1 à 18 atomes de carbone, par exemple le radical acétoxy ou le radical méthoxy, les fonctions cétones et oximes, les radicaux alcoyles linéaires, ramifiés ou cyclisés, saturés ou insaturés, comportant jusqu'à 18 atomes de carbone, par exemple le radical méthyle, éthyle, propyle ou isopropyle, le radical éthényle $-CH = CH_2$ ou le

radical éthynyle $-C \equiv CH$, les atomes d'halogène, comme le fluor, le chlore, le brome, les groupements CF_3, SCF_3, OCF_3, NO_2, NH_2 ou $C \equiv N$.

Lorsque R′ représente un radical alcoyle, il s'agit de préférence d'un radical renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, par exemple le radical méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, terbutyle ou n-pentyle.

Le 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 exister sous plusieurs formes stéréo-isomères possibles: les différentes formes stéréo-isomères possibles représentent, pour les produits de formule (I) dans laquelle A et B représentent ensemble une double liaison, les isomères géométriques E et Z (cis et trans) et, pour les produits de formule (I) dans laquelle A représente un atome d'hydrogène et B représente un radical hydroxy, les formes racémiques et optiquement actives de ces produits.

L'acide 4-(benzofuran-2-yl) 4-oxo butén-2-oïque est un produit connu; il a été décrit par Aurozo et coll. dans Chimie Thérapeutique 1975, N° 10, pp. 182 et suivantes. Toutefois, aucune propriété pharmacologique de ce produit n'a été décrite à ce jour. Dans leur article, Aurozo et coll. décrivent les propriétés pharmacologiques de certains produits, en particulier les propritéés anti-inflammatoires et hypocholestérolémiantes. L'acide 4-(benzofuran-2-yl)4-oxo butén-2-oïque fait partie des produits ne présentant pas de propriétés pharmacologiques intéressantes.

Les produits de formule (I) ci-dessus sous les différentes formes stéréo-isomères possibles, ainsi que les sels alcalins, alcalino-terreux ou d'amines desdits produits de formule (I), dans laquelle R′ représente un atome d'hydrogène, présentent d'intéresssantes propriétés pharmacologiques; ils manifestent notamment une importante activité antiulcéreuse. De plus, mis en contact avec la muqueuse gastrique, ils manifestent une activité antisécrétoire gastrique et cytoprotectrice.

L'invention a notamment pour objet, à titre de médicaments, les composés de formule (I), tels que définis précédemment dans laquelle R′ représente un atome d'hydrogène, ainsi que leurs sels alcalins, alcalino-terreux ou d'amines pharmaceutiquement acceptables, les composés de formule (I) pour lesquels A et B forment ensemble une double liaison carbone-carbone ainsi que les sels alcalins, alcalino-terreux ou d'amines pharmaceutiquement acceptables de ces composés lorsque R′ représente un atome d'hydrogène, les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical furyle, pyrannyle, benzofuranyle, oxazolyle ou isoxazolyle, éventuellement substitué, ainsi que les sels alcalins, alcalino-terreux ou d'amines pharmaceutiquement acceptables de ces composés lorsque R′ représente un atome d'hydrogène.

L'invention a plus spécialement pour objet, à titre de médicaments, les produits de formule (I) dont les noms suivent:

— l'acide 4-(2-oxo 4-hydroxy 6-méthyl 2H-pyran-3-yl)4-oxo butène-2-oïque,

— l'acide trans 4-(2,5-diméthyl oxazol-4-yl)4-oxo butène-2-oïque,

— l'acide trans 4-(3,5-diméthyl isoxazol-4-yl)4-oxo butène-2-oïque,

ainsi que leurs sels alcalins, alcalino-terreux ou d'amines pharmaceutiquement acceptables.

L'invention a tout spécialement pour objet, à titre de médicament, l'acide 4-(2-furyl) 4-oxo butén-2-oïque, ainsi que ses sels alcalins, alcalino-terreux ou d'amines pharmaceutiquement acceptables.

L'ensemble des produits ci-dessus définis constituent, selon l'invention, des médicaments très utiles en thérapeutique humaine, notamment pour 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 g et 2 g par jour chez l'adulte par voie orale.

Le présent brevet a encore pour objet les compositions pharmaceutiques qui contiennent, à titre de principe actif, au moins un des médicaments précités. 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, par exemple les comprimés simples ou dragéifiés, les gélules, les granulés, les suppositoires, les préparations injectables; elles sont préparée 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 paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les conservateurs.

L'invention a également pour objet, à titre de produits industriels nouveaux, les composés répondant à la formule (I):

$$\underset{\underset{O}{\|}}{R}C-\underset{\underset{A}{|}}{C}H-\underset{\underset{B}{|}}{C}H-CO_2R' \qquad (I)$$

dans laquelle R représente un radical hétérocyclique, mono ou polycyclique éventuellement substitué renfermant au moins un atome d'oxygène et éventuellement un second ou plusieurs hétéroatomes, R′ représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle linéaire, ramifié ou cyclisé, saturé ou insaturé, renfermant jusqu'à 18 atomes de carbone, et

ou bien A représente un atome d'hydrogène et B représente un radical hydroxyle,

ou bien A et B forment ensemble une double liaison carbone-carbone, à la condition que, si A et B forment ensemble une double liaison carbone-carbone et si R′ représente un atome d'hydrogène, R ne représente pas un radical benzofuran-2-yle, ainsi que les sels alcalins, alcalino-terreux ou d'amines des composés de formule (I) dans laquelle R′ représente un atome d'hydrogène.

Parmi les composés préférés de l'invention, on peut citer les composés dans lesquels R′ représente un atome d'hydrogène et ceux pour lesquels A et B forment ensemble une double liaison carbone-carbone.

Les produits de l'invention peuvent être préparés par un procédé selon lequel on soumet à l'action de l'acide glyoxylique ou de l'un de ses esters d'alcoyle de formule (II):

$$CHO-CO_2R' \qquad (II)$$

dans laquelle R′ est défini comme précédemment, un composé de formule (III):

$$RCOCH_3 \qquad (III)$$

dans laquelle R conserve sa signification précédente, pour obtenir un produit de formule (I_A) correspondant à un produit de formule (I) dans laquelle A représente un atome d'hydrogène et B représente un radical hydroxy ou un produit de formule (I_B) correspondant à un produit de formule (I) dans laquelle A et B représentent ensemble une double liaison et, si désiré, on salifie les produits de formule (I) obtenus selon les méthodes usuelles.

Par condensation d'un produit de formule (II) et d'un produit de formule (III), on obtient, selon les conditions opératoires, notamment de pH, de température et de temps de chauffage, un produit de

formule (I_A) ou un produit de formule (I_B) ou un mélange de ces produits.

Selon les différentes combinaisons possibles de pH, de température et de temps de chauffage bien connues de l'homme de l'art dans cette chimie de l'aldolisation, on obtient des proportions plus ou moins grandes de produit (I_A) ou de produit (I_B).

Les produits de formule (I_A) se forment toujours en premier lieu et les produits de formule (I_B) en dérivent par déshydratation.

D'une manière générale, la proportion de produit de formule (I_B) qui se forme directement augmente lorsque les conditions opératoires sont telles que le milieu est plus fortement acide (cf. par exemple MATHIEU et ALLAIS, Cahiers de Synthèse Organique, vol. 3, p. 102, le passage concernant la chimie de l'aldolisation).

Dans des conditions préférées de mise en œuvre de l'invention, le procédé ci-dessus décrit est réalisé de la manière suivante:

a) Lorsque l'on cherche à obtenir directement un produit de formule (I_B), on réalise la réaction du produit de formule (II) et du produit de formule (III) en milieu fortement acide. Le milieu acide peut être obtenu par exemple par un excès d'acide glyoxylique ou par la présence d'un acide tel que l'acide acétique, l'acide chlorhydrique, l'acide sulfurique, l'acide phosphorique ou par addition au mélange réactionnel d'hydrogénosulfate de sodium ou de potassium.

Pour la préparation directe des produits (I_B), on peut opérer également, par exemple, en présence d'anhydride acétique vers 130°C, selon un procédé analogue à celui décrit dans la demande de brevet japonais N° 77 39 020 publiée le 3 octobre 1977 (C.A. *88*, 37442 p) ou dans J. Med. Chem. 1972, vol. *15*, N° 9, 918-22. L'acide glyoxylique peut même être utilisé, le cas échéant, sous forme de sel alcalin, tel que le sel de sodium, de potassium.

Lorsque l'on cherche à obtenir des produits de formule (I_B), on réalise de préférence la condensation du produit de formule (II) et du produit de formule (III) à une température comprise entre 120 et 150°C et, de préférence, on chauffe pendant plus de trois heures.

Il est bien connu que les «aldols» se déshydratent très aisément en dérivés insaturés correspondants soit par chauffage, soit par traitement en milieu acide et que cette déshydratation peut être effectuée soit en quelques minutes à haute température, comme décrit par exemple dans le brevet US 3 953 463 (une à deux minutes à 155°C), soit à plus basse température pendant un temps plus long.

b) Lorsque l'on cherche à obtenir des produits de formule (I_A), on réalise de préférence la condensation du produit de formule (II) avec le produit de formule (III) à un pH > 6. On réalise cette condensation de préférence à une température inférieure à 100°C, et de préférence en chauffant moins de trois heures.

Lorsque l'on utilise le produit de formule (II) dans laquelle R′ représente un atome d'hydrogène, on peut opérer également avantageusement à température ambiante en présence d'un catalyseur tel qu'un agent alcalin (hydroxyde de sodium, carbonate acide de sodium, hydroxyde de potassium par exemple).

c) La condensation du produit de formule (II) et du produit de formule (III) peut être réalisée sans solvant ou en présence d'un solvant tel qu'un hydrocarbure aromatique ou aliphatique (benzène, toluène, heptane par exemple).

d) Les sels alcalins, alcalino-terreux ou d'amines de produits de formule (I) peuvent être préparés par un procédé usuel tel que par exemple par action sur lesdits produits de formule (I) des bases correspondantes ou par réaction de double décomposition ou par tous procédés usuels connus pour ce type d'acides carboxyliques α, β éthyléniques.

La réaction de salification est réalisée, de préférence, dans un solvant, ou un mélange de solvants, tel que l'eau, l'éther éthylique, l'acétone, le tétrahydrofurane ou le dioxanne.

e) Les produits de formule (I) dans laquelle R′ représente un radical alcoyle peuvent être préparés par une variante du procédé ci-dessus, selon laquelle on fait agir sur l'acide correspondant de formule (I) un alcool de formule R′OH de préférence en milieu acide. L'acide peut être par exemple l'acide chlorhydrique, l'acide phosphorique ou l'acide paratoluène sulfonique.

Les composés de formule (I) pour lesquels A et B forment ensemble une double liaison peuvent être préparés selon un procédé dans lequel on fait réagir l'anhydride maléique avec le composé de formule RH dans laquelle R conserve la signification précédente pour obtenir le composé de formule (I) correspondant dans laquelle R′ représente un atome d'hydrogène, que l'on soumet si désiré à l'action d'une base pour en former le sel.

Dans un mode de réalisation préféré, la réaction du composé de formule RH avec l'anhydride maléique a lieu en présence d'une quantité catalytique de chlorure d'aluminium.

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

Exemple 1:

Acide 4-(benzofuran-2-yl)4-oxo butén-2-oïque

6,4 g (0,04 mole) de 2-acétyl benzofuranne et 3,68 g (0,04 mole) d'acide glyoxylique monohydraté dans 40 cm³ d'acide acétique glacial sont chauffés 28 heures à l'ébullition. On laisse refroidir, essore le produit qui s'est déposé et le recristallise dans de l'éthanol à 95°. On obtient 3,2 g (37,4%) de produit attendu. F = 182-184°C.

Ce produit est identique au produit 12 décrit par Alain Aurozo et coll., Eur. J. Med. Chem. Chimie Thérapeutique, tome 10 (1975), pp. 182 et suivantes.

Exemple 2:

Acide 4-(2-oxo 4-hydroxy 6-méthyl 2H-pyran-3-yl)4-oxo butén-2-oïque

Une suspension de 2,52 g (0,02 mole) de 4-hydroxy 6-méthyl pyran-2-one et 6,6 g (0,05 mole) de Cl_3Al anhydre dans 20 cm³ de dichloroéthane est traitée avec 1,96 g (0,02 mole) d'anhydre maléique. La solution résultante est chauffée 6 heures à l'ébullition. On refroidit le mélange réactionnel, le verse sur un mélange de glace et d'acide chlorhydrique 2N et extrait à l'acétate d'éthyle. On sépare la phase organique qu'on sèche sur sulfate de soude anhydre, filtre et amène à sec. Le résidu est recristallisé dans l'acétate d'éthyle. On obtient 1,2 g (26,8%) de produit attendu. F = 228°C.

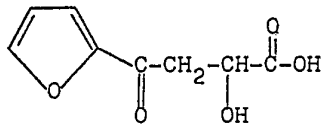
Analyse:

Calculé:	C 53,58	H 3,60%
Trouvé:	C 53,8	H 3,6 %

Exemple 3:

Acide 4-(2-furyl)4-oxo butén-2-oïque

Un mélange de 4,4 g (0,04 mole) de 2-acétyl furanne, 3,68 f (0,04 mole) d'acide glyoxylique monohydraté et de 6,72 g (0,08 mole) de bicarbonate de sodium dans 60 cm³ d'eau est maintenu sous agitation 5 jours à température ambiante. La solution est passée sur résine sulfonique pour éliminer les sels et est évaporée à sec. Le résidu huileux est trituré dans l'acétone. On essore 0,8 g d'un solide blanc. (F = 115-135°C.) En évaporant à sec le filtrat, on obtient 5,3 g (72%) d'une huile claire qui, d'après le spectre de RMN, est compatible avec le produit:



5 g de cette huile (0,027 mole) sont dissous dans un mélange de 100 cm³ d'acide acétique glacial et 10 cm³ d'acide chlorhydrique concentré et chauffés à 60-70°C pendant dix heures. On refroidit le mélange réactionnel, amène à sec et chromatographie le résidu sur silice en éluant avec de l'éther éthylique. Par évaporation de l'éluat, on obtient 2,2 g (49%) de produit attendu, F = 147-150°C, que l'on recristallise dans l'isopropanol dilué. F = 158-160°C.

Analyse:

Calculé:	C 57,84	H 3,64%
Trouvé:	C 57,7	H 3,6 %

Exemple 4:

Acide trans 4-(2,5-diméthyl oxazol-4-yl)4-oxo butén-2-oïque

On mélange 11 g (0,079 mole) de 4-acétyl 2,5-diméthyl oxazole [décrit dans Chem. Ber. *84* 96 (1951)] et 9,06 g (0,098 mole) d'acide glyoxylique monohydraté avec 110 cm³ d'acide acétique glacial et porte à ébullition pendant 10 heures. On refroidit, concentre à sec, reprend par 200 cm³ d'eau, acidifie par addition d'acide chlorhydrique 2N et abandonne pendant une nuit. On essore 4 g de produit attendu, F = 180-182°C, que l'on recristallise dans l'acétate d'éthyle avec traitement au charbon actif. On obtient 2 g de produit attendu. F = 183-185°C.

Analyse pour $C_9H_9NO_4$:

Calculé:	C 55,38	H 4,65	N 7,18%
Trouvé:	C 55,62	H 4,58	N 7,11%

Exemple 5:

Acide trans 4-(3,5-diméthyl isoxazol-4-yl)4-oxo butén-2-oïque

On mélange 3,8 g (0,027 mole) de 4-acétyl 3,5-diméthyl isoxazole [décrit dans J. Am. Chem. Soc. *97* 6489 (1975)] et 4,9 g (0,053 mole) d'acide glyoxylique monohydraté avec 60 cm³ d'acide acétique glacial et 6 cm³ d'acide chlorhydrique concentré. On porte à ébullition pendant 15 heures. On refroidit, dilue à l'eau glacée, filtre les cristaux formés, les lave à l'eau et les sèche. On obtient 2,2 g de produit attendu que l'on recristallise dans le mélange benzène-acétate d'éthyle (3-1). F = 138-140°C.

Analyse pour $C_9H_9NO_4$:

Calculé:	C 55,38	H 4,65	N 7,18%
Trouvé:	C 55,33	H 4,63	N 6,99%

Exemple 6:

Acide trans 4-(5-méthyl 2-furyl) 4-oxo 2-buténoïque

On agite 10 g de 2-acétyl 5-méthyl furanne [JACS *72* 3695 (1950)], 7,4 g d'acide glyoxylique monohydraté et 5 cm³ d'eau et chauffe à 120-130°C pendant 5 heures en éliminant l'eau formée au cours de la réaction. Après refroidissement, on ajoute 60 cm³ d'acétate d'éthyle et extrait avec une solution de carbonate de sodium. On acidifie la phase aqueuse, extrait à l'acétate d'éthyle, sèche et concentre à sec. On chromatographie le résidu sur silice puis recristallise le produit dans l'acétate d'éthyle. On obtient 2,2 g de produit attendu. F = 159-162°C.

Analyse pour $C_9H_8O_4$ (180,16):

Calculé:	C 60,72	H 4,70%
Trouvé:	C 60,00	H 4,48%

Exemple 7:

Acide trans 4-(2,5-diméthyl 3-furyl) 4-oxo 2-buténoïque

On opère comme dans l'exemple 1 à partir de 9 g de 3-acétyl 2,5-diméthylfuranne [JACS *70* 739 (1948)], 6 g d'acide glyoxylique et 6 cm³ d'eau. Après chromatographie sur silice [éluant: éther de pétrole - acétate d'éthyle (2-8)], recristallisation dans l'acétate d'éthyle, on obtient 1,8 g de produit attendu. F = 144-147°C.

Analyse pour $C_{10}H_{10}O_4$ (194,19):

Calculé:	C 61,93	H 5,28%
Trouvé:	C 61,85	H 5,19%

Exemple 8:

Acide trans 4-(3-furyl) 4-oxo 2-buténoïque

On chauffe à 100°C pendant une heure trente minutes 1,5 g de 3-acétylfuranne [Nippon Kagaku Zasshi *77* 759 (1956), C.A. *1958* 348], 1,25 g d'acide glyoxylique monohydraté et 0,5 cm³ d'eau en éliminant l'eau formée. On verse le mélange dans une solution de bicarbonate de sodium et extrait à l'acétate d'éthyle le produit de départ n'ayant pas réagi. On acidifie la phase aqueuse avec de l'acide chlorhydrique à 10%, extrait à l'acétate d'éthyle, sèche et concentre à sec. On chromatographie le résidu obtenu sur silice puis recristallise dans un mélange acétate d'éthyle - éther de pétrole. On obtient 280 mg de produit cristallisé. F = 104-106°C.

On dissout ce dernier dans 6 cm³ d'acide acétique contenant 0,3 cm³ d'acide chlorhydrique concentré et chauffe à 60-70°C pendant une heure trente minutes. On évapore à sec sous pression réduite, chromatographie le résidu sur silice, élue avec un mélange acétate d'éthyle - éther de pétrole (2-8). On obtient 70 mg de produit qui cristallise dans l'acétate d'éthyle. F = 188-191°C.

Analyse pour $C_8H_6O_4$ (166,14):

Calculé:	C 57,84	H 3,64%
Trouvé:	C 57,58	H 3,68%

Exemple 9:

Comprimés

On a préparé des comprimés répondant à la formule suivante:

Produit de l'exemple 3	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 10:

Gélules

On a préparé des gélules répondant à la formule suivante:

Produit de l'exemple 3	100 mg
Excipient q.s. pour une gélule terminée à	300 mg

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

Exemple 11:

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 12:

Gélules

On a préparé des gélules répondant à la formule suivante:

Produit de l'exemple 2	100 mg
Excipient q.s. pour une gélule terminée à	300 mg

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

Etude pharmacologique

a) *Toxicité*

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

Les résultats obtenus ont été les suivants:

Produit de l'exemple 1	DL 50	350 mg/kg
Produit de l'exemple 2	DL 50	350 mg/kg
Produit de l'exemple 3	DL 50	750 mg/kg
Produit de l'exemple 4	DL 50	350 mg/kg
Produit de l'exemple 5	DL 50	350 mg/kg
Produit de l'exemple 6	DL 50	350 mg/kg
Produit de l'exemple 7	DL 50	350 mg/kg

b) *Détermination de l'activité antisécrétoire gastrique*

La technique utilisée est décrite par H. SHAY et al. dans Gastro-Enterology 5, *43* (1945).

On utilise des rats mâles pesant environ 200 g privés de nourriture depuis 48 heures 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 carboxyméthyl cellulose à 0,5% par voie intraduodénale, puis on suture l'incision abdominale.

Trois heures 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 par titrage à pH 7 à l'aide de soude N/100.

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

Les résultats sont les suivants pour une dose de 10 mg/kg:

Produit de l'exemple 1	−53%
Produit de l'exemple 2	−70%
Produit de l'exemple 3	−94%
Produit de l'exemple 4	−77%
Produit de l'exemple 5	−87%
Produit de l'exemple 6	−75%
Produit de l'exemple 7	−45%