



CONFÉDÉRATION SUISSE
OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

Int. Cl.: C 07 D 307/16

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



FASCICULE DU BREVET A5

11

625 515

21 Numéro de la demande: 13233/77

22 Date de dépôt: 31.10.1977

30 Priorité(s): 18.11.1976 FR 76 34702

24 Brevet délivré le: 30.09.1981

45 Fascicule du brevet
publié le: 30.09.1981

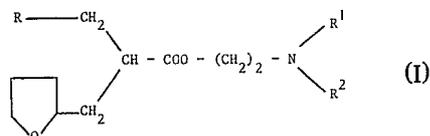
73 Titulaire(s):
Bottu (Société Anonyme), Nanterre (FR)

72 Inventeur(s):
Isaac Karadavidoff, Paris (FR)
Milorad Stjepanovic, Chatou (FR)
Michèle Moreau-Huguet, Paris (FR)
Philippe Rohrbach, Paris (FR)

74 Mandataire:
Fritz Isler, Patentanwaltsbureau, Zürich

54 Procédé pour la préparation de nouveaux esters de l'acide isobutyrique disubstitué.

57 De nouveaux esters de l'acide isobutyrique disubstitué, représentés par la formule I :

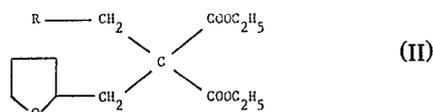


dans laquelle

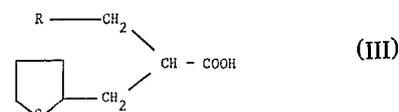
R représente un radical biphenylyle, norbornyle ou p-cyclohexylphénylyle,

R¹ et R² sont des groupes alkyle inférieurs ou peuvent former avec l'atome d'azote auquel ils sont reliés un noyau hétérocyclique saturé pouvant contenir un autre hétéroatome,

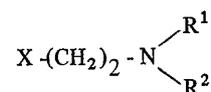
et leurs seuls d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptables sont obtenus par réaction d'un composé de formule II



avec la potasse pour obtenir après décarboxylation les composés de formule III



que l'on estérifie avec un halogénure de formule :

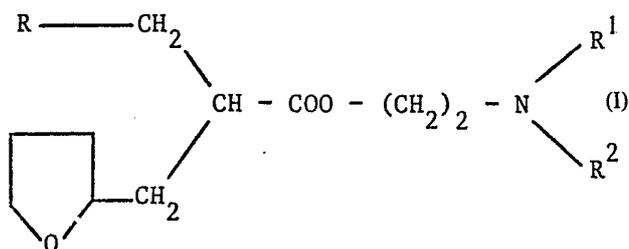


dans laquelle X est un halogène.

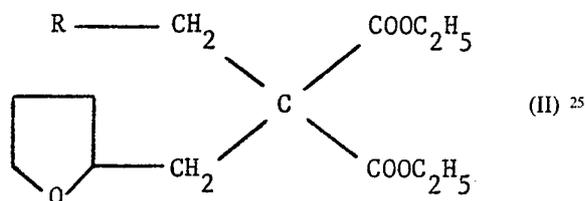
Les composés peuvent être utilisés dans le traitement des troubles circulatoires.

REVENDEICATIONS

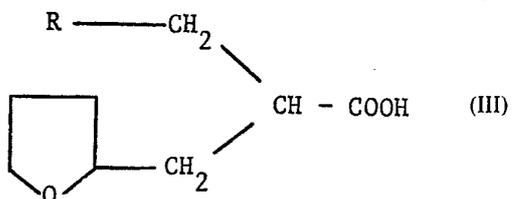
1. Procédé de préparation des composés de formule I



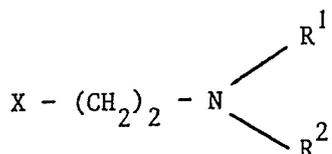
dans laquelle R représente un radical biphénylyle, un radical norbornyle ou p-cyclohexylphényle, R¹ et R² sont des groupes alkyles inférieurs ou peuvent former, avec l'atome d'azote auquel ils sont liés, un noyau hétérocyclique saturé pouvant contenir un autre hétéroatome, ainsi que de leurs sels d'addition avec des acides pharmaceutiquement acceptables, caractérisé en ce qu'on fait réagir des malonates d'éthyle disubstitués de formule:



dans laquelle R a la même signification que ci-dessus, avec la potasse en milieu alcoolique, pour obtenir les diacides correspondants qu'on décarboxyle en vue d'obtenir les dérivés de formule:



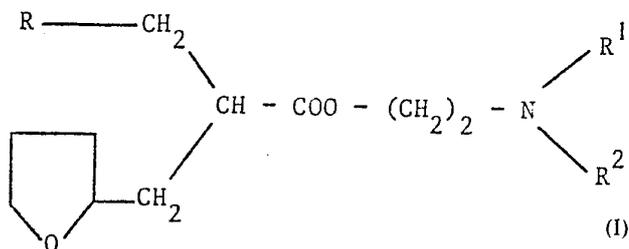
puis on estérifie ceux-ci avec un halogénure de formule:



dans laquelle X est un halogène, R¹ et R² ayant les mêmes significations que ci-dessus, pour obtenir les composés de formule I, que l'on transforme, le cas échéant, en leurs sels d'addition d'acide.

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on prépare l'oxalate de l'ester de diéthylaminoéthyle de l'acide β-tétrahydrofuryl-β'-(4'-biphénylyl)isobutyrique.

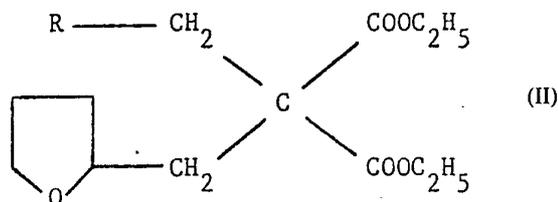
La présente invention a pour objet un procédé pour la préparation de nouveaux esters de l'acide isobutyrique disubstitué représentés par la formule générale I



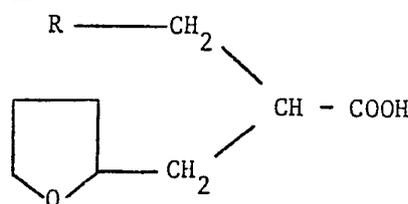
dans laquelle

R représente un radical biphénylyle, norbornyle ou p-cyclohexylphényle, R¹ et R² sont des groupes alkyles inférieurs ou peuvent former, avec l'atome d'azote auquel ils sont liés, un noyau hétérocyclique saturé pouvant contenir un autre hétéroatome, ainsi que de leurs sels d'addition avec des acides pharmaceutiquement acceptables.

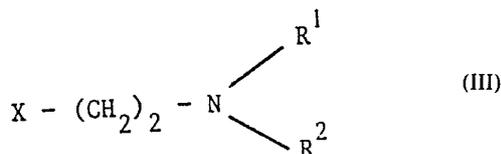
Ces composés sont obtenus, selon l'invention, en faisant réagir des malonates d'éthyle disubstitués de formule II:



dans laquelle R a la même signification que ci-dessus, avec la potasse en milieu alcoolique, pour obtenir les diacides correspondants qu'on décarboxyle en vue d'obtenir les dérivés de formule III:



puis on estérifie ceux-ci avec un halogénure de formule:



dans laquelle X est un halogène, R¹ et R² ayant les mêmes significations que ci-dessus, pour obtenir les composés de formule I, que l'on transforme, le cas échéant, en leurs sels d'addition d'acide.

Les nouveaux composés peuvent être isolés soit à l'état pur, soit, de préférence, sous la forme de leurs sels avec des acides pharmaceutiquement acceptables minéraux ou organiques, tels que les acides fumarique, oxalique, citrique.

Les nouveaux composés sont doués de propriétés pharmacologiques intéressantes. Ils ont montré, lors de l'expérimentation animale, des propriétés spasmolytiques et vasodilatatrices, ce qui leur confère un intérêt thérapeutique dans le traitement des troubles circulatoires liés notamment aux artériopathies, à l'hypertension et au vieillissement vasculaire.

Le produit peut être administré soit directement en injection intraveineuse ou intramusculaire (en solution à 1%, par exemple) ou en perfusion (dilution dans le soluté isotonique), soit par voie orale à la dose de 100 à 500 mg/24 h.

L'exemple décrit ci-dessous permet d'illustrer la préparation des nouveaux composés.

A) Synthèse des malonates d'éthyle disubstitués

1) α-Tétrahydrofuryl-α-(4-biphénylméthyl)malonate d'éthyle

On prépare l'éthylate de sodium en introduisant dans un ballon 2,07 g de sodium et 80 ml d'éthanol. On ajoute ensuite 21,9 g de tétrahydrofurylmalonate d'éthyle et on porte au reflux 3 h. Après refroidissement à 50°C, on ajoute 20 g de chlorométhyl-4-p-biphénylyle. Après reflux de 15 h, on verse le mélange dans 250 ml d'eau glacée et on extrait le produit à l'éther. On obtient un liquide de point d'ébullition de 226 à 229°C sous 0,5 mm Hg.

2) *α-Tétrahydrofurfuryl-α-(3-biphénylylméthyl)malonate d'éthyle*
De la même façon qu'au point 1, en utilisant 9,4 g de 3-chloro-méthylbiphényle, on obtient 11,9 g de produit (rendement 69%) ayant un point d'ébullition de 215 - 220°C sous 0,5 mm Hg.

3) *α-Tétrahydrofurfuryl-α-(2-biphénylylméthyl)malonate d'éthyle*
De façon identique au point 1, en utilisant 23,9 g de 2-chloro-méthylbiphényle, on obtient 30,4 g de produit ayant un point d'ébullition de 207 - 209°C sous 0,3 mm Hg.

4) *α-Tétrahydrofurfuryl-α-norbornylméthylmalonate d'éthyle*
De façon identique au point 1, en utilisant le 2-bromométhyl-norbornane et en portant à reflux 30 h, on obtient un produit ayant un point d'ébullition de 165 - 168°C sous 0,7 mm Hg.

5) *α-Tétrahydrofurfuryl-α-(p-cyclohexylphénylméthyl)malonate d'éthyle*
De façon identique au point 1, en utilisant le 1-chlorométhyl-4-cyclohexylbenzène, on obtient un produit ayant un point d'ébullition de 200 - 205°C sous 0,3 mm Hg.

B) Synthèse des acides disubstitués de formule II

1) *Acide β-tétrahydrofuryl-β'-(4-biphénylyl)isobutyrique*
On porte à reflux 10 h un mélange de 24,1 g du malonate précédemment préparé (voir point A-1), 11 g de potasse dans 30 ml d'eau et 60 ml d'éthanol. Ensuite, on dilue par l'eau et on lave à l'éther. On acidifie la solution aqueuse par addition de HCl concentré. On extrait l'acide par l'éther. Le résidu de l'évaporation à sec sous vide est chauffé sous azote à 180 - 200°C pendant 2½ h. Le produit cristallise après refroidissement au sein de l'éther de pétrole. Les cristaux sont essorés et lavés à l'éther isopropylique. Le point de fusion du produit ainsi obtenu est de 108 - 109°C.

2) *Acide β-tétrahydrofuryl-β'-(3-biphénylyl)isobutyrique*
De la même façon qu'au point 1 ci-dessus, on obtient le produit désiré sous la forme d'une huile jaune très visqueuse.

3) *Acide β-tétrahydrofuryl-β'-(2-biphénylyl)isobutyrique*
De la même façon qu'au point 1, on obtient le produit désiré sous la forme d'une huile ayant un point d'ébullition de 208 - 211°C sous 0,4 mm Hg.

4) *Acide β-tétrahydrofuryl-β'-norbornylisobutyrique*
De la même façon qu'au point 1, on obtient le produit désiré sous la forme d'une huile ayant un point d'ébullition de 161 - 166°C sous 0,05 mm Hg.

5) *Acide β-tétrahydrofuryl-β'-(p-cyclohexylphényl)isobutyrique*
De la même façon qu'au point 1, on obtient le produit désiré sous la forme d'une huile ayant un point d'ébullition de 210 - 215°C sous 0,4 mm Hg.

C) Synthèse des oxalates des esters de diéthylaminoéthyle des acides préparés dans les points B)

1) *Oxalate acide de l'ester de diéthylaminoéthyle de l'acide β'-tétrahydrofuryl-β-(4-biphénylyl)isobutyrique*
On porte à reflux 8 h un mélange de 8 g de l'acide préparé dans le point B-1, dans 3,5 g de 2-chlorotriéthylamine et 40 ml d'isopropanol.

Après évaporation de l'isopropanol à sec sous vide, on reprend le résidu par le carbonate de potassium à 20% et on extrait à l'acétate d'éthyle.

On évapore le solvant pour obtenir une huile rougeâtre que l'on chromatographie sur colonne de Florisil avec le benzène comme éluant. On obtient ainsi 5,2 g de produit sous forme d'huile jaune que l'on transforme en oxalate en vue d'obtenir un produit cristallisé.

L'oxalate est préparé dans l'acétone. La solution acétonique est diluée par l'éther et abandonnée 1 h. à -15°C. Le précipité huileux est lavé par l'éther et on amorce la cristallisation. Les cristaux incolores sont lavés à l'éther et recristallisés dans l'acétone. Le point de fusion est de 112°C.

2) *Oxalate de l'ester de diéthylaminoéthyle de l'acide β-tétrahydrofuryl-β'-(3-biphénylyl)isobutyrique*
De la même façon que dans le point précédent, on obtient le produit sous forme d'oxalate ayant un point de fusion de 92°C.

3) *Oxalate de l'ester de diéthylaminoéthyle de l'acide β-tétrahydrofuryl-β'-(2-biphénylyl)isobutyrique*
De la même façon qu'au point 1, on prépare le produit sous forme d'oxalate ayant un point de fusion de 91 - 93°C.

4) *Oxalate de l'ester de diéthylaminoéthyle de l'acide β-tétrahydrofuryl-β'-norbornylisobutyrique*
De la même façon qu'au point 1, on prépare le produit sous forme d'oxalate ayant un point de fusion de 71 - 72°C.

5) *Oxalate de l'ester de diéthylaminoéthyle de l'acide β-tétrahydrofuryl-β'-(p-cyclohexylphényl)isobutyrique*
De la même façon qu'au point 1, on prépare le produit sous forme d'oxalate ayant un point de fusion de 60°C.

L'activité pharmacologique de ces nouveaux composés a été mise en évidence à l'aide des tests décrits ci-dessous.

1) *Toxicité*
La toxicité aiguë est déterminée chez la souris par voie orale. Pour tous les composés étudiés, la DL 50 se situe entre 750 et 1100 mg/kg.

2) *Activité antispasmodique*
Cette activité est étudiée sur l'intestin isolé de rat selon la méthode de Magnus.

L'étalon choisi est le chlorhydrate de papavérine pour l'inhibition de la contraction provoquée par le chlorure de baryum (activité musculotrope). Les résultats sont exprimés en doses inhibant 50% de la contraction submaximale obtenue avec le chlorure de baryum. L'étalon choisi est le sulfate d'atropine pour l'inhibition de la contraction provoquée par l'acétylcholine (activité neurotrope). Les résultats sont exprimés en doses inhibant 50% de la contraction submaximale obtenue avec le sulfate d'atropine.

Produits	Activité musculotrope (g/ml)	Activité neurotrope (g/ml)
Papavérine	$1,5 \times 10^{-6}$	10^{-8}
Atropine		10^{-8}
Produit du point C-1	$1,5 \times 10^{-6}$	10^{-6}
Produit du point C-2	3×10^{-6}	5×10^{-6}
Produit du point C-3	3×10^{-6}	5×10^{-6}
Produit du point C-4	5×10^{-6}	10^{-5}
Produit du point C-5	5×10^{-6}	10^{-5}

Les produits expérimentés ont tous montré une activité spasmolytique du même ordre que la papavérine sur le spasme au BaCl₂, tout en étant nettement moins actifs que l'atropine sur le spasme à l'acétylcholine, ce qui a l'avantage d'éviter les effets secondaires dus à un produit du type atropine.