

A1

**DEMANDE  
DE BREVET D'INVENTION**

②①

**N° 80 02935**

---

⑤④ Esters o-alcooxycarbonyl-phényliques d'un acide anthranilique, leur préparation et compositions pharmaceutiques en contenant.

⑤① Classification internationale (Int. Cl.<sup>3</sup>). C 07 C 101/48; A 61 K 31/135.

②② Date de dépôt..... 11 février 1980.

③③ ③② ③① Priorité revendiquée : *Italie, 31 juillet 1979, n° 24806 A/79.*

④① Date de la mise à la disposition du  
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 7 du 13-2-1981.

---

⑦① Déposant : Société dite : SIMES SpA, résidant en Italie.

⑦② Invention de : Giorgio Ferrari et Cesare Casagrande.

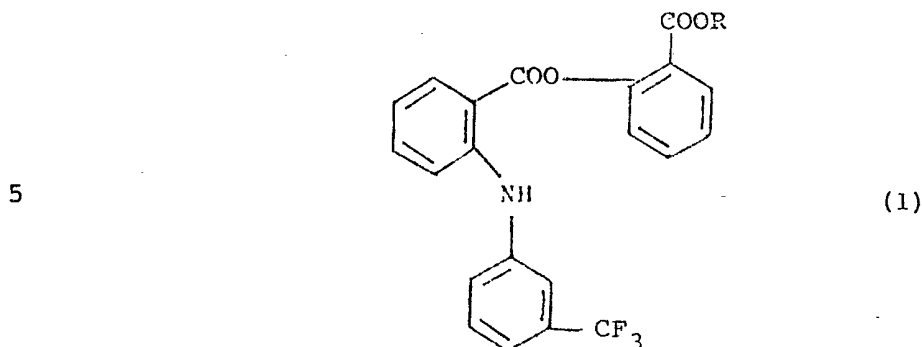
⑦③ Titulaire : *Idem* ⑦①

⑦④ Mandataire : Cabinet Casanova et Akerman,  
23, bd de Strasbourg, 75010 Paris.

---

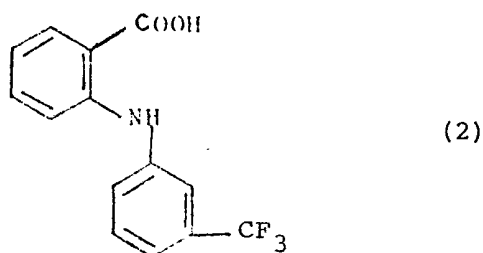


La présente invention concerne des esters dérivant de l'acide flufénamique et de salicylates d'alkyles, esters qui répondent à la formule (1)



dans laquelle R représente un radical alkyle, ayant en particulier de 1 à 4 atomes de carbone.

L'acide flufénamique, corps qui répond à  
10 la formule (2)



est un médicament anti-inflammatoire non-stéroïdique  
15 comme appartenant au groupe des fénamates, médicaments anti-inflammatoires ayant en commun la structure d'acides N-arylanthraniliques, généralement substitués sur l'un des noyaux aromatiques ou sur les deux. L'acide flufénamique peut être considéré comme le mieux étudié des médicaments  
20 de ce groupe et le plus largement utilisé en thérapeutique.

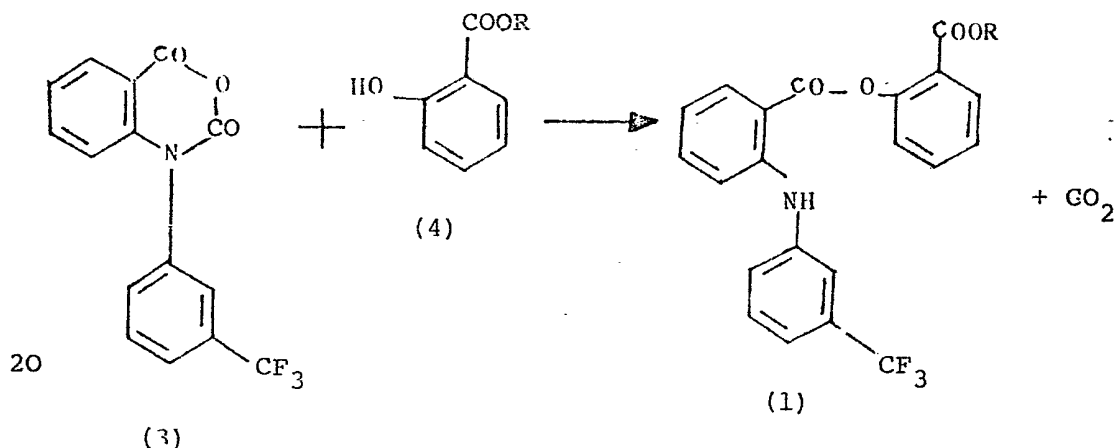
On a prêté une grande attention aux propriétés pharmacologiques non seulement des acides aryl-anthraniliques mais aussi de leurs esters, tels que leurs esters alcényliques et alcynyliques (demande de brevet  
25 japonais N° 53 141233), leurs esters hydroxy-alkyliques



et alcoxy-alkyliques (brevet allemand N° 1 939 112) et leurs esters avec des diols géminés (brevet britannique N° 1 199 386).

Les esters qui font l'objet de la présente invention forment un groupe particulier d'esters fénamiques, en ce qu'ils réunissent en une même molécule les éléments structuraux d'un fénamate, en l'espèce de l'acide flufénamique, et ceux d'un salicylate ou, plus exactement d'un O-acyl-salicylate.

La présente invention concerne également un procédé de synthèse des esters répondant à la formule (1), selon lequel on fait réagir directement l'anhydride isatoïque correspondant à l'acide flufénamique, répondant à la formule (3), avec un salicylate d'alkyle répondant à la formule (4), dans laquelle R représente un radical alkyle ayant de préférence 1 à 4 atomes de carbone.



La réaction peut être effectuée dans un solvant inerte approprié, ou encore, plus simplement par chauffage direct des réactifs, mettant à profit utilement les caractéristiques de bas point de fusion et de bon pouvoir solvant des salicylates d'alkyles ; elle peut être effectuée en faisant réagir des quantités équimoléculaires des réactifs, ou encore en utilisant un excès de salicylate d'alkyle ; celui-ci, compte tenu de la facilité avec lequel



il distille, peut être éliminé du mélange réactionnel et récupéré à la fin de la réaction.

On a trouvé que les substances qui font l'objet de la présente invention ont des propriétés pharmacologiques particulièrement favorables, supérieures et imprévisibles au regard des caractéristiques thérapeutiques des deux principes actifs de départ, en rapport avec leur capacité d'exercer les effets des fénamates, et en particulier de l'acide flufénamique, associées à celles des salicylates et acylsalicylates, tandis qu'en même temps leurs caractéristiques toxicologiques sont améliorées tant par rapport aux fénamates que par rapport aux dérivés salicyliques.

Ainsi, la toxicité aiguë per os de l'ester dérivant de l'acide flufénamique et du salicylate de méthyle, (c'est-à-dire le N-m-trifluorométhylphényl-anthranilate d'o-méthoxycarbonyl-phényle, répondant à la formule (1) avec  $R = CH_3$ ), désigné ci-après sous le nom de composé I, a été déterminée chez la souris par comparaison avec l'acide flufénamique, avec le salicylate de méthyle et avec un mélange équimoléculaire d'acide flufénamique et de salicylate de méthyle, en administrant des suspensions aqueuses des substances examinées ; les résultats du tableau 1 (vide infra) montrent que le composé I est nettement moins toxique que les substances de référence et que leur mélange.

Chez le rat également, la toxicité du composé I s'est avérée très faible (4500 mg/kg).

L'activité anti-inflammatoire dans l'oedème à la carraghénine s'est montrée au contraire élevée, et, en termes de doses molaires, égale à celle de l'acide flufénamique et supérieure à celle du salicylate de méthyle et du mélange équimoléculaire de salicylate de méthyle et d'acide flufénamique (voir tableau 2 ci-dessous).

On provoque la formation d'un oedème en injectant la carraghénine (0,1 ml de suspension à 1 % dans du sérum physiologique) dans l'aponévrose plantaire de la



patte postérieure du rat, 1 heure après l'administration orale des substances; l'inhibition de l'oedème a été évaluée 3-4 heures après l'injection de carraghénine, par la différence entre les volumes de la patte avant et après l'injection de carraghénine, que l'on compare avec celle d'un lot d'animaux témoins.

Dans une autre série d'expériences, l'activité du composé I a été évaluée dans l'oedème à la carraghénine chez le rat par comparaison avec l'acide acétylsalicylique, la phénylbutazone et l'aspirine ; dans ce cas, la patte postérieure droite a reçu une injection de 0,1 ml de solution à 1 % de carraghénine dans du sérum physiologique, tandis que la patte postérieure gauche a reçu une injection de sérum physiologique. La différence de volume entre les deux pattes a été comparée aux valeurs d'un groupe témoin. Dans ce cas aussi, la carraghénine a été injectée une heure après l'administration orale des substances en suspension aqueuse ; l'oedème a été évalué 3 heures après l'injection de carraghénine.

Les résultats sont consignés dans le tableau 3 (voir ci-dessous). L'activité se montre supérieure à celle de l'aspirine et à celle de la phénylbutazone, et inférieure à celle de l'indométacine.

Le composé I a également été essayé dans l'arthrite par adjuvant chez le rat, dans deux modèles expérimentaux différents.

Dans le premier de ceux-ci, dans l'arthrite en phase de développement (tableau 4) on a utilisé des groupes de 6 rats Lewis pour chaque dose ; un groupe a été gardé comme témoin. Des suspensions des composés examinés ont été administrées pendant 14 jours, en commençant par le jour même de l'inoculation de l'adjuvant (0,3 mg de *Mycobacterium butyricum* dans 0,1 ml d'huile minérale) dans la surface plantaire de la patte postérieure droite. Les poids corporels et le volume des deux pattes ont été mesurés au 3<sup>ème</sup> et au 14<sup>ème</sup> jour ; les poids corporels sont pris comme indices de toxicité;



les volumes des pattes sont utilisés pour la détermination du pourcentage d'inhibition du gonflement déterminé par l'arthrite à adjuvants (voir D. Walz et al., J. Pharmacol. Exper. Therap., 178, 223, 1971).

5 Les résultats rassemblés dans le tableau 4 montrent clairement l'effet inhibiteur marqué du composé I dans ce modèle expérimental. En même temps, l'augmentation du poids des rats est normale, ce qui est l'indice d'une faible toxicité.

10 Dans le second modèle d'arthrite par adjuvant, on a étudié les effets des substances sur la maladie déjà développée pendant 14 jours ; les substances ont été administrées quotidiennement à des groupes de 6 rats pour chaque dose, du 14<sup>ème</sup> au 18<sup>ème</sup> jour. Les résultats sont  
15 rassemblés dans le tableau 5 ; dans cet essai également, le composé I est plus actif que l'acide acétylsalicylique et la phénylbutazone. Pour ce composé, on a également étudié la capacité d'irriter les tissus gastriques chez le rat.

Les substances ont été administrées en  
20 suspension aqueuse, et les animaux ont été sacrifiés au bout de 4 ou de 24 heures : les estomacs ont été prélevés, ouverts, rincés à l'eau courante et examinés. On a utilisé l'échelle de notation suivante pour l'essai à 24 heures (tableau 6).

0 = aucune lésion ni hémorragie  
25 1 = 1 ou 2 lésions légères avec hémorragie  
2 = quelques lésions légères avec hémorragie  
3 = quelques lésions avec hémorragie  
4 = lésions très graves avec hémorragie.

On a utilisé 3 rats par dose et on a fait  
30 la somme des notations.

Pour l'essai à 4 heures (tableau 7), on a utilisé la notation suivante en ce qui concerne le degré d'hémorragie :

0 = aucun saignement  
35 1 = 1 ou deux points de saignement léger



2 = quelques points de saignement léger

3 = quelques hémorragies

4 = hémorragies très graves.

Ici aussi, on a reporté la somme des  
5 notations de 3 rats par dose.

On peut en conclure que dans les deux essais, le composé I s'est révélé moins ulcérogène que l'indométacine et que l'acide acétylsalicylique.

Les substances faisant l'objet de l'inven-  
10 tion ont donc présenté une activité pharmacologique élevée comme anti-inflammatoires, tandis que leur toxicité et leur capacité de produire une irritation gastrique se sont révélées très inférieures à celles des médicaments de référence.

On peut donc prévoir la possibilité de les  
15 utiliser en clinique pour le traitement d'affections inflammatoires d'origines diverses, en particulier d'origine traumatique (et aussi thermique ou par radiations), infectieuse ou rhumatismale, et dans les autres indications des anti-inflammatoires non-stéroïdiques, car non seulement ils réunissent,  
20 mais encore ils exaltent les propriétés thérapeutiques des fénamates et celles des dérivés salicyliques et acylsalicyliques. Il est d'ailleurs possible de prévoir pour elles une utilisation clinique efficace dans les affections thrombotiques, par l'intermédiaire d'un effet sur les  
25 phénomènes d'agrégation et d'adhérence des plaquettes.

A cet effet, les substances peuvent être mises sous des formes de présentation convenant pour l'administration perorale, telles que comprimés, capsules, dragées, suspensions et analogues, et aussi sous forme de  
30 suppositoires pour usage rectal, afin d'exercer un effet systémique ou un effet local, ou sous forme d'ovules pour usage vaginal, ou sous d'autres formes pour usage local, telles que pommades, crèmes, bâtons à frotter sur la peau, pansements médicamenteux et analogues. Dans les formules  
35 pharmaceutiques, les composés faisant l'objet de la présente invention seront associés à des excipients appropriés



par les techniques habituellement utilisées pour la préparation de ces types de formules.

Dans les formules pour usage systémique, les substances seront contenues à des doses comprises entre 100 mg et 1 g, dans les formules locales à des concentrations comprises entre 5 et 50 %.

T A B L E A U 1

Toxicité aiguë chez la souris per os

	Substance active	D o s e	
		en mg/kg	en millimoles/kg
10	composé I	9500	22,8
	acide flufénamique	875	3,1
	salicylate de méthyle	1155	7,6
15	mélange équimoléculaire de salicylate de méthyle et d'acide flufénamique	922	2,13 (de chacun des constituants)

(voir page suivante tableau 2)



T A B L E A U 2

Doses par voie orale qui inhibent à 50 %  
l'oedème à la carraghénine dans la patte du rat

5	Substance active	D o s e	
		en mg/kg	en millimoles/kg
	composé I	176	0,42
	acide flufénamique	112	0,40
	salicylate de méthyle	289	1,9
10	mélange équimoléculaire de salicylate de méthyle et d'acide flufénamique	394*	0,91 (de chacun des constituants)

\*

l'inhibition à 394 mg/kg a été de 35 %.

(voir tableau 3 page suivante)



T A B L E A U 3

Inhibition de l'oedème à la carraghénine  
chez le rat (comparaison avec l'acide acétyl-  
salicylique, l'aspirine, la phénylbutazone)

5		Dose mg/kg, per os	Inhibi- tion %	DE <sub>30</sub> (approximative)
	composé I	50	52	8 mg/kg
		25	42	
		10	34	
10		5	21	
		1,5	24	
		1	0	
	acide acétylsalicylique	200	43	
		100	35	
15		50	12	
	phénylbutazone	50	34	
	indométacine	5	40	

NB : La DE<sub>30</sub> est la dose à laquelle correspond  
une inhibition de 30 %.



T A B L E A U 4

## Arthrite par adjuvant en cours de développement

Dose mg/kg per os	Volume des pattes			Inhibition		Variation	
	patte ayant reçu l'injec- tion (3 <sup>ème</sup> jour)	pattes n'ayant pas reçu l'in- jection 14 <sup>ème</sup> jour)	patte ayant reçu l'injec- tion (3 <sup>ème</sup> jour)	patte n'ayant pas reçu l'in- jection (14 <sup>ème</sup> jour)	% du poids corporel 3 <sup>ème</sup> jour	14 <sup>ème</sup> jour	
Composé I	25	1,79	1,67	36	35	+ 36	+ 42
	10	1,53	1,47	53	47	+ 26	+ 34
	5	1,50	1,64	48	10	+ 24	+ 40
Acide acétyl- salicylique	200	1,53	1,26	40	63	+ 12	+ 26
	100	1,65	1,49	30	33	+ 20	+ 34
Phénylbutazone	25	1,66	1,52	39	42	+ 23	+ 27
Indométacine	1	1,63	1,55	39	32	+ 25	+ 29
Témoin (avec adjuvant)	-	1,90	1,70			+ 24	+ 42



## T A B L E A U 5

Arthrite par adjuvant déjà développée

	Dose mg/kg per os	Patte n'ayant pas reçu l'injection, 18ème jour	Inhibition %	Poids corporel variation %
Composé I	25	1,04	100	+ 25
	10	1,82	46	+ 29
	5	2,16	27	+ 32
Acide acétylsalicylique	200	1,93	47	+ 32
	100	2,10	37	+ 34
Phénylbutazone	25	1,95	46	+ 30
Indométacine	1	2,06	38	+ 37
Témoin (avec adjuvant)	-	2,62		+ 35



T A B L E A U 6Irritation gastrique aiguë chez le rat à 24 heures

	<u>Dose, mg/kg per os</u>	<u>Notation</u>
Composé I	1600	2
	800	3
	400	1
	200	1
	100	2
	50	1
	25	1
Indométacine	40	5

---

T A B L E A U 7Irritation gastrique aiguë chez le rat à 4 heures

	<u>Dose, mg/kg per os</u>	<u>Notation</u>
Composé I	1600	3
	800	2
	400	2
	200	2
	100	0
	50	0
	25	0
Acide acétylsalicylique	150	7

---



Les exemples non limitatifs ci-après illustrent la préparation des composés répondant à la formule 1.

EXEMPLE 1 :

- 5                                    On chauffe à 180-185°C pendant 3 heures un mélange d'anhydride N-m-trifluorométhyl-isatoïque (200 g) et de 217 g de salicylate de méthyle ; on évapore sous pression réduite (5 mm de Hg) le salicylate de méthyle n'ayant pas réagi. On le recristallise dans l'isopropanol.
- 10 On obtient ainsi le N-m-trifluorométhylphényl-anthranilate d'o-méthoxycarbonyl-phényle, Pf = 82-83°C.

Si on soumet le produit à une distillation sous vide et le refroidit à basse température, on peut l'obtenir sous une forme allotropique différente, Pf = 39-40°C.

- 15                                    L'anhydride N-m-trifluorophényl-isatoïque peut être obtenu en faisant réagir le chlorocarbonate de phényle (430 g) avec l'acide flufénamique (300 g) en présence de bicarbonate de sodium (107 g) à 90-95° pendant 2 heures. Son point de fusion est de 120-125°C.

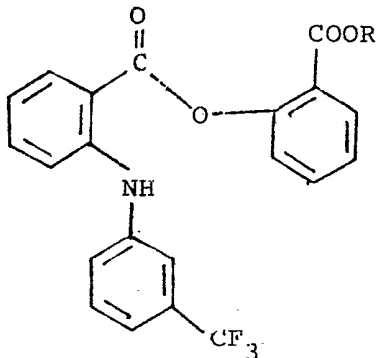
20 EXEMPLE 2 :

- En opérant comme à l'exemple 1 mais en remplaçant le salicylate de méthyle par une quantité équivalente de salicylate d'éthyle, on obtient le N-m-trifluorométhylphényl-anthranilate d'o-éthoxycarbonyl-phényle,
- 25 Pf = 93-95°C.



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

1.- N-m-Trifluorométhylphényl-anthranilate  
d'o-alcoxy-carbonyl-phényles répondant à la formule 1



5

(1)

dans laquelle R représente un radical alkyle, de préférence en  $C_1$  à  $C_4$  corps qui ont des propriétés anti-inflammatoires et qui n'ont qu'une faible toxicité.

10 2.- N-m- Trifluorométhylphényl-anthranilate  
d'o-méthoxycarbonyl-phényle.

3.- N-m-Trifluorométhylphényl-anthranilate  
d'o-éthoxycarbonyl-phényle.

15 4.- Procédé de préparation de composés  
suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'on fait  
réagir l'anhydride N-m-trifluorométhylphényl-isatoïque  
avec un salicylate d'alkyle, dont l'alkyle correspond  
au radical R de la formule 1.

20 5.- Procédé suivant la revendication 4,  
caractérisé en ce que le mélange de réactifs est chauffé à  
180-185° pendant 3 heures et en ce que le produit de réaction  
est isolé et purifié.

25 6.- Procédé suivant l'une des revendications  
4 et 5, caractérisé en ce que les deux réactifs sont en  
quantités stoechiométriques.

7.- Procédé suivant l'une des revendications  
4 et 5, caractérisé en ce que le mélange de départ contient  
un excès de salicylate d'alkyle et en ce que l'excès est  
éliminé à la fin de la réaction par distillation sous  
30 pression réduite.



8.- Procédé suivant la revendication 4, caractérisé en ce que la réaction est effectuée dans un solvant inerte.

5 9.- Compositions pharmaceutiques pour le traitement de formes inflammatoires et de formes thrombotiques, caractérisées en ce qu'elles comprennent un composé selon la revendication 1, associé à des véhicules et à des excipients appropriés.

10 10.- Compositions pharmaceutiques suivant la revendication 9, caractérisées en ce que le principe actif est le N-m-trifluorométhyl-anthranilate d'o-méthoxycarbonyl-phényle.

15 11.- Compositions pharmaceutiques suivant l'une des revendications 9 et 10, caractérisées en ce que, pour l'usage systémique, le principe actif est présent à une dose comprise entre 100 et 1000 mg.

20 12.- Compositions pharmaceutiques suivant l'une des revendications 9 et 10, caractérisées en ce que, pour l'usage local, le principe actif est présent en une quantité comprise entre 5 et 50 %.