CH 631 157 A5

(19) CONFÉDÉRATION SUISSE
OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

(51) Int. Cl.³: C 07 C 103/84
A 61 K 31/16

ETH-BIBLIOTHEK ZÜRICH

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

(11) 631 157

(21) Numéro de la demande: 4505/78

(22) Date de dépôt: 26.04.1978

(30) Priorité(s): 27.04.1977 FR 77 12788

(24) Brevet délivré le: 30.07.1982

(45) Fascicule du brevet publié le: 30.07.1982

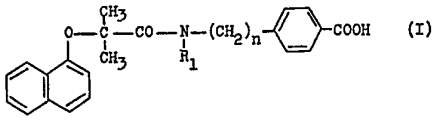
(73) Titulaire(s):
Seuref AG, Vaduz (LI)

(72) Inventeur(s):
Aldo Bertelli, Milano (IT)

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

(54) Dérivés d'acide benzoïque, leur procédé de préparation et leur application thérapeutique.

(57) On décrit des composés de formule générale:



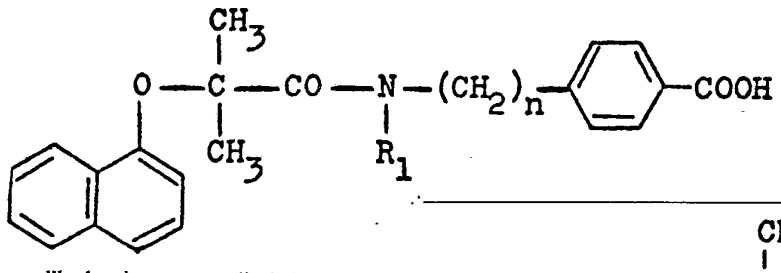
(I)

dans laquelle R_1 représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle inférieur et n est 0 ou un nombre entier de 1 à 4, et leurs sels avec des bases organiques ou minérales thérapeutiquement acceptables.

Ces composés ont notamment des activités cholérétique, antiathérosclérotique, hypocholestérolémiante et antiphlogistique. Les médicaments les contenant peuvent être utilisés dans le traitement des affections hépatobiliaires, de la cholérèse et des affections athérosclérotiques et cholestérolémiques.

REVENDICATIONS

1. Composés thérapeutiquement actifs de formule générale:



(I)

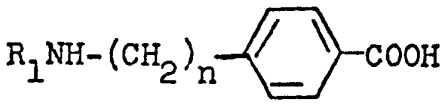
dans laquelle R_1 est un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle inférieur et n est 0 ou un nombre entier de 1 à 4, et leurs sels avec des bases organiques ou minérales thérapeutiquement acceptables.

2. En tant que composé selon la revendication 1, l'acide p-[α(α-naphtoxy)isobutyramido]benzoïque et ses sels d'addition avec des bases organiques ou minérales thérapeutiquement acceptables.

3. En tant que composé selon la revendication 1, l'acide p-{α-[α-(α-naphtoxy)isobutyryl], α-méthylamino}benzoïque et ses sels d'addition avec des bases organiques ou minérales thérapeutiquement acceptables.

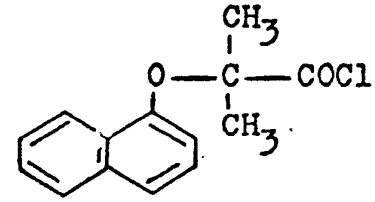
4. En tant que composé selon la revendication 1, l'acide p-[α-(α-naphtoxy)isobutyramidométhyl]benzoïque et ses sels d'addition avec des bases organiques ou minérales thérapeutiquement acceptables.

5. Procédé de préparation d'un composé de formule générale I selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on condense un composé de formule:



(II)

dans laquelle R_1 est un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle inférieur et n est 0 ou un nombre entier de 1 à 4, sur le chlorure d'acide α-naphtoxyisobutyrique de formule:



en présence d'un solvant inerte, à la température de reflux et éventuellement on salifie l'acide obtenu à l'aide d'une base organique ou minérale.

6. Procédé selon la revendication 5, caractérisé en ce que la réaction de condensation est réalisée après protection de la fonction acide du composé de formule II.

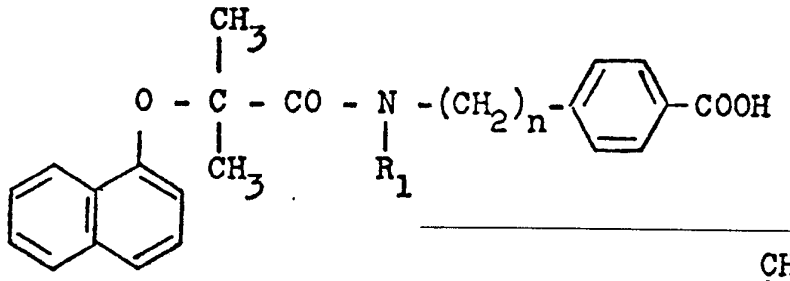
7. Procédé selon la revendication 5, caractérisé en ce que le solvant utilisé est un hydrocarbure halogéné, par exemple le chloroforme.

8. Médicament ayant notamment des activités cholérétique, antiathérosclérotique, hypocholestérolémiante et antiphlogistique, caractérisé en ce qu'il contient à titre de principe actif un composé selon l'une des revendications 1 à 4.

9. Médicament selon la revendication 8, caractérisé en ce qu'il est présenté sous une forme appropriée à l'administration orale, parentérale ou rectale, le principe actif étant associé à un véhicule thérapeutiquement acceptable.

10. Médicament selon la revendication 9, caractérisé en ce qu'il est présenté sous forme de doses unitaires contenant chacune de 0,020 à 0,500 g de principe actif.

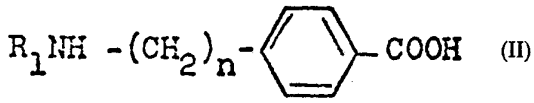
La présente invention est relative à des dérivés de formule générale:



(I)

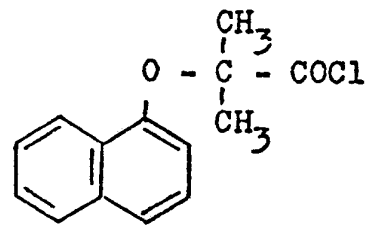
dans laquelle R_1 est un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle inférieur et n est 0 ou un nombre entier de 1 à 4.

L'invention a aussi pour objet un procédé de préparation des composés de formule I, caractérisé en ce qu'on condense un composé de formule:



(II)

dans laquelle R_1 est un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle inférieur et n est 0 ou un nombre entier de 1 à 4, sur le chlorure d'acide α-naphtoxyisobutyrique de formule:



en présence d'un solvant inerte, à la température de reflux.

La réaction de condensation est de préférence réalisée en protégeant la fonction acide de composé de formule II, par exemple par addition préalable d'une base organique telle que la triéthylamine, avant la réaction avec le chlore d'acide α-naphtoxyisobutyrique.

Le solvant utilisé est par exemple un hydrocarbure halogéné tel que le chloroforme.

Les exemples non limitatifs suivants sont donnés à titre d'illustration du procédé de préparation des composés selon l'invention.

Exemple 1:

Préparation de l'acide p-[α-(α-naphtoxy)isobutyramido]-benzoïque

a) *Préparation de l'acide α-naphtoxyisobutyrique*

Pour préparer l'acide α-naphtoxyisobutyrique, on fait réagir dans un ballon 20 g d'α-naphtol, 200 g d'acétone, 19,5 g de chloroforme et 40 g de NaOH en pastilles. On porte le mélange au reflux pendant environ 4 h puis, après refroidissement, on ajoute un volume égal d'eau. Pour éliminer l'acétone qui n'a pas réagi, on évapore sous vide et on acidifie à l'acide sulfurique dilué. Le précipité obtenu est ensuite filtré, puis dissous dans une solution de bicarbonate à 5%. On chauffe le mélange obtenu et on filtre sur charbon animal. On acidifie à nouveau et, après une nouvelle filtration, on sèche le produit obtenu.

On recristallise l'acide obtenu dans de la ligroïne jusqu'à ce que l'on obtienne un produit cristallin blanc ayant un point de fusion de 127-130°C.

b) *Préparation du chlorure d'acide α-naphtoxyisobutyrique*

On dissout 2,3 g de cet acide dans 50 cm^3 de benzène anhydre et on ajoute à ce mélange 2 g de chlorure de thionyle. On porte au reflux pendant 2 h, puis on évapore le solvant, on reprend par du benzène et on évapore à nouveau. Le produit obtenu est de consistance huileuse.

c) *Réaction de condensation avec l'acide paraaminobenzoïque*

On ajoute 3 mol de triéthylamine à une solution d'acide paraaminobenzoïque (en léger excès) dans du chloroforme, on porte le mélange au reflux et on ajoute le chlorure de l'acide préparé ci-dessus en solution dans du chloroforme. On maintient le mélange réactionnel pendant 2 h au point d'ébullition, puis on refroidit et on laisse reposer pendant 10 h. On évapore le solvant, on acidifie le résidu avec une solution d'HCl à 10% et on extrait ensuite à l'acétate d'éthyle. On sèche l'extrait sur Na_2SO_4 et on évapore l'acétate d'éthyle. Le résidu est recristallisé par un mélange de benzène et ligroïne 50/50.

On obtient ainsi l'acide p-[α-(α-naphtoxy)isobutyramido]-benzoïque, qui est un produit blanc cristallin soluble dans le bicarbonate et ayant un point de fusion de 155°C.

Exemples 2 et 3:

On prépare d'une manière analogue à l'exemple 1, respectivement l'acide p-{α,[α-(α-naphtoxy)isobutyryl]-α-méthylamino}benzoïque (composé 2) et également l'acide p-[α-(α-naphtoxy)isobutyramido-méthyl]benzoïque (composé 3).

Les résultats des essais toxicologiques et pharmacologiques qui sont rapportés ci-après mettent en évidence les propriétés des composés de formule générale I, notamment une faible toxicité, ainsi que des activités cholérétique, antiathérosclérotique, hypocholestérolémiante et antiphlogistique.

L'invention a donc encore pour objet un médicament présentant en particulier des activités cholérétique, antiathérosclérotique, hypocholestérolémiante et antiphlogistique, et ayant à titre de principe actif, en quantité efficace, un composé de formule I ou un de ses sels avec des bases minérales ou organiques pharmaceutiquement acceptables, éventuellement en association avec des véhicules ou diluants pharmaceutiques appropriés.

I. *Essais toxicologiques*

Les déterminations de la toxicité de l'acide p-[α-(α-naphtoxy)isobutyramido]benzoïque effectuées selon la méthode de Lichtfield et Wilcoxon ont montré que, après administration intrapéritonéale, la DL_{50} est de 425 mg/kg chez le rat et de 395 mg/kg chez la souris. Par administration orale, la DL_{50} obtenue est de 2,2 g chez le rat et de 2,5 g chez la souris.

Les essais de toxicité chronique ont confirmé la faible toxicité du produit. L'administration de 50 mg/kg du produit, pendant 3 mois, chez le rat, n'a provoqué aucune intolérance et aucune toxicité. Les examens systématiques du sang, de la glycémie, des transaminases, de l'élimination urinaire et de l'azotémie chez les rats traités, n'ont révélé aucun changement significatif ou altération pathologique, aussi bien à la fin qu'au début du traitement.

II. *Essais pharmacologiques*

1. *Activité cholérétique*

L'administration du produit à tester par voie orale, à la dose de 100 mg/kg, et par voie intrapéritonéale, à la dose de 20 mg/kg, provoque chez le rat une augmentation significative de la cholérèse. L'augmentation de la cholérèse, comparée à celle de l'acide déshydrocholique, est plus importante et prolongée. L'augmentation concerne l'élimination soit des pigments biliaires, soit du cholestérol.

2. *Activité antistéatosique*

L'administration chez le rat de 50 mg/kg/d du produit à tester inhibe la stéatose hépatique et l'hypercholestérolémie causées par la diète stéatogène de Handler.

3. *Activité hypocholestérolémique*

L'administration par voie intrapéritonéale de 100 mg/kg ou par voie orale de 300 mg/kg du produit à tester inhibe l'hypercholestérolémie provoquée chez le rat par l'injection intrapéritonéale de 200 mg/kg de Twin-Triton.

4. *Activité antiphlogistique*

L'administration soit par voie intrapéritonéale, soit par voie orale, de doses du produit allant de 50 mg/kg à 300 mg/kg inhibe la réaction phlogistique expérimentale provoquée chez le rat.

L'administration du produit à tester inhibe, en particulier, l'œdème de la patte du rat provoqué par le dextrane et la carragénine et la réaction granulomateuse provoquée par la pénétration sous-cutanée de corps étrangers (test du granulome expérimental).

5. *Activité antianaphylactique*

L'administration de 60 mg/kg par voie orale du produit à tester, chez le rat, ou de 50 mg/kg par voie intrapéritonéale inhibe la réaction anaphylactique et la mort provoquée chez le cobaye sensibilisé par du sérum de cheval.

Les résultats de ces essais mettent en évidence la faible toxicité et les intéressantes propriétés cholérétique, antiathérosclérotique, hypocholestérolémiante et antiphlogistique des dérivés de l'invention qui les rendent utiles en médecine humaine.

Le médicament de l'invention peut être présenté, pour l'administration orale, sous forme de comprimé, capsule, poudre, granulé, goutte ou sirop. Il peut également être présenté, pour l'administration parentérale, sous forme de soluté injectable et, pour l'administration rectale, sous forme de suppositoires. Chaque dose unitaire contient avantageusement de 0,020 à 0,500 g de principe actif, les doses administrables journellement pouvant varier de 0,02 à 1,00 g de principe actif selon l'âge du patient et l'affection traitée.

On donnera ci-après, à titre d'exemples non limitatifs, quelques formulations pharmaceutiques du médicament de l'invention.

Comprimés
Composé 1: 0,025 à 0,05 g
Excipients usuels

Capsules
Composé 2: 0,025 à 0,05 g
Excipients usuels

Ampoules injectables
Composé 1: 0,02 à 0,05 g
Excipient: solvant isotonique q.s.p. 3 ml

Sirop
Composé 3: 0,1 à 0,025 g
Excipient: solution aqueuse alcoolique q.s.p. 100 ml

Suppositoires
Composé 1: 0,2 à 0,5 g
Excipients usuels

Le médicament de l'invention peut être administré à l'homme, avec profit, dans le traitement des affections hépatobiliaires, de la cholérèse et dans les affections athérosclérotiques et cholestérolémiques.