



⑩ A **Terinzagelegging** ⑪ **8204060**

Nederland

⑲ NL

- ⑤4 **Derivaten van 4-fenyl-4-oxo-2-buteenzuur en zouten daarvan, farmaceutische preparaten op basis daarvan, en werkwijze voor het bereiden van een en ander.**
- ⑤1 Int.Cl.³: C07C 101/78, C07C 125/065, C07C 127/19, C07C 143/74, A61K 31/21, A61K 31/19.
- ⑦1 Aanvrager: Roussel-Uclaf, Société Anonyme te Parijs.
- ⑦4 Gem.: Ir. L.W. Kooy c.s.
Octrooibureau Vriesendorp & Gaade
Dr. Kuyperstraat 6
2514 BB 's-Gravenhage.

- ②1 Aanvraag Nr. 8204060.
- ②2 Ingediend 21 oktober 1982.
- ③2 Voorrang vanaf 22 oktober 1981.
- ③3 Land van voorrang: Italië (IT).
- ③1 Nummer van de voorrangsaanvraag: 4954981 .
- ⑥2 - -

- ④3 Ter inzage gelegd 16 mei 1983.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

Derivaten van 4-fenyl-4-oxo-2-buteenzuur en zouten daarvan, farmaceutische preparaten op basis daarvan, en werkwijze voor het bereiden van een en ander.

De uitvinding heeft betrekking op nieuwe derivaten van 4-fenyl-4-oxo-2-buteenzuur en zouten daarvan, op farmaceutische preparaten die deze derivaten bevatten, en op een werkwijze voor het bereiden van een en ander.

5 De nieuwe 4-fenyl-4-oxo-2-buteenzuurderivaten volgens de uitvinding zijn in de fenylkern gesubstitueerd door een al dan niet gesubstitueerde aminogroep, en hebben de formule 1 waarin R_1 en R_2 , die gelijk of verschillend kunnen zijn, elk een waterstofatoom, alkylgroep met 1-4 koolstofatomen, een
10 groep CONH_2 , een groep CO_2alk_1 waarin alk_1 een alkylgroep met 2-8 koolstofatomen is, of een groep SO_2alk_2 waarin alk_2 een alkylgroep met 1-8 koolstofatomen is, voorstellen of samen met het stikstofatoom een heterocyclische groep vormen, en R een waterstofatoom of alkylgroep met 1-8 koolstofatomen voorstelt.

15 De zouten van de vrije zuren met de formule 1 zijn alkalimetaal-, aardalkalimetaal-, ammonium- en aminezouten. Voorbeelden van alkalimetaal- en aardalkalimetaalzouten zijn de lithium-, natrium-, kalium- en calciumzouten. De aminezouten zijn afgeleid van gebruikelijke aminen zoals monoalkyl-
20 aminen bijvoorbeeld methylamine, ethylamine en propylamine, dialkylaminen bijvoorbeeld dimethylamine, diethylamine en di-n-propylamine, trialkylaminen bijvoorbeeld triethylamine, en cyclische stikstofverbindingen bijvoorbeeld piperidine, morfoline, piperazine en pyrrolidine.

25 Omdat de verbindingen met de formule 1 een dubbele binding bevatten, kunnen zij in de vorm van geometrische E- en Z-isomeren verkeren. Deze isomeren en mengsels daarvan vallen binnen het kader van de uitvinding.

Voorkeursalkylgroepen R_1 en R_2 zijn methyl,
30 ethyl en propyl.

Voorkeurs CO_2alk_1 groepen R_1 en R_2 zijn die waarin

alk₁, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl en tert.butyl-
is. Voor de SO₂alk₂ groepen R₁ en R₂ geldt hetzelfde met
inbegrip van methyl.

5 Door R₁ en R₂ met het stikstofatoom gevormde
heterocyclische groepen zijn bij voorkeur morfolinyl en N-methyl-
piperazinyl.

Voorkeursalkylgroepen R zijn methyl, ethyl,
propyl, isopropyl en butyl.

10 Bijzondere verbindingen volgens de uitvinding
zijn die met de formule 1 waarin R een waterstofatoom voorstelt,
verbindingen met de formule 1 waarin R₁ een waterstofatoom
voorstelt, verbindingen met de formule 1 waarin R₂ een groep
-CO₂C₂H₅ voorstelt, verbindingen met de formule 1 waarin R₂
een groep CONH₂ voorstelt, verbindingen met de formule 1
15 waarin R₂ een groep -SO₂CH₃ voorstelt, en verbindingen met de
formule 1 waarin R₁ en R₂ elk methyl voorstellen.

Voorkeursverbindingen zijn die volgens de
voorbeelden waarvan in het bijzonder kan worden genoemd
(E) 4-(4-carbethoxyaminofenyl)-4-oxo-2-buteenzuur en de alkali-
20 metaal-, aardalkalimetaal-, ammonium- en aminezouten daarvan.

De verbindingen volgens de uitvinding bezitten
waardevolle farmakologische eigenschappen en in het bijzonder
anti-ulcuswerking in het spijsverteringssysteem, en bij aan-
raking met het maagslijmvlies maagzuursecretieremmende en
25 cytobeschermende werking. Zie de in het onderstaande beschreven
farmakologisch onderzoekingen.

De uitvinding heeft derhalve betrekking op de
verbindingen met de formule 1 en hun farmaceutisch aanvaardbare
alkalimetaal-, aardalkalimetaal-, ammonium- en aminezouten als
30 geneesmiddel, in het bijzonder (E) 4-(4-carbethoxyaminofenyl)-4-
oxo-2-buteenzuur en voornoemde farmaceutisch aanvaardbare zouten
daarvan.

De geneesmiddelen volgens de uitvinding lenen
zich voor het behandelen van hyperchlorhydrie, gastrische en
35 gastro-duodenale ulcera, gastritis, hiatus-hernia, en met

gastrische hyperaciditeit gepaard gaande gastrische en gastro-duodenale aandoeningen.

De posologie bedraagt bijvoorbeeld 0,05-2 g per dag voor volwassenen bij orale toediening.

5 De uitvinding heeft verder betrekking op farmaceutische preparaten die als werkzaam bestanddeel een verbinding met de formule 1 bevatten.

De farmaceutische preparaten kunnen in voor orale, parenterale en rectale toediening geschikte vorm verkeren zoals
10 korrels, tabletten, dragees, capsules, zetpillen en injecteerbare preparaten. Zij kunnen volgens gebruikelijke methoden worden bereid c.q. vervaardigd onder toepassing van normale excipientia zoals talk, arabische gom, lactose, zetmeel, magnesiumstearaat, cacaoboter, al dan niet waterige dragers,
15 plantaardige of dierlijke vetten, paraffinederivaten en glycolen, bevochtigingsmiddelen, dispergeermiddelen of emulgatoren, en conserveermiddelen.

De uitvinding heeft voorts betrekking op een werkwijze voor het bereiden van de verbindingen met de formule 1
20 door reactie van een verbinding met de formule 2 waarin R_1 en R_2 de boven aangegeven betekenis hebben, en maleinezuuranhydride onder vorming van verbindingen met de formule 1 waarin R een waterstofatoom voorstelt, desgewenst gevolgd door omzetting in een ester met de formule 1 waarin R een alkylgroep met
25 1-8 koolstofatomen voorstelt of een zout.

Daarnaast heeft de uitvinding betrekking op een werkwijze voor het bereiden van de verbindingen met de formule 1
door reactie van een verbinding met de formule 3 waarin R_1 en R_2 de boven aangegeven betekenis hebben, en glyoxylzuur onder
30 vorming van een verbinding met de formule 1 waarin R een waterstofatoom voorstelt.

De reactie van de verbinding met de formule 2 en maleinezuuranhydride wordt bij voorkeur uitgevoerd bij aanwezigheid van een katalytische hoeveelheid aluminiumtrichloride.

35 De verestering kan worden uitgevoerd met een

funktioneel zuurderivaat bijvoorbeeld het zuurchloride of zuur-
anhydride, of door reactie van het vrije zuur en een alcohol
bij aanwezigheid van dicyclohexylcarbodiimide of van een
zuur bijvoorbeeld chloorwaterstofzuur, fosforzuur of p-tolueen-
sulfonzuur.

De alkalimetaal-, aardalkalimetaal-, ammonium-
en aminezouten van de vrije zuren kunnen volgens gebruikelijke
methoden worden bereid, bijvoorbeeld door reactie met een base.

Bij de reactie van de verbinding met de formule 3
en glyoxylzuur wordt het glyoxylzuur bij voorkeur in situ
gevormd door inwerking van een zuur bijvoorbeeld zwavelzuur op
wijnsteen zuur bij aanwezigheid van natriummetaperjodaat.

Voorbeeld I

(E) 4-(4-carbethoxyaminofenyl)-4-oxo-2-buteen-
zuur

Aan een suspensie van 25 g aluminiumtrichloride
in 50 cm³ dichloorethaan worden 8,25 g ethylfenylcarbamaat en
5,15 g maleinezuuranhydride toegevoegd. Het mengsel wordt
2 uren bij omgevingstemperatuur geroerd waarna de complexen
worden ontleed door voorzichtig ijs en 50 cm³ geconcentreerd
zoutzuur toe te voegen. Het afgescheiden produkt wordt van
vloeistof bevrijd, gewassen met water en omgekristalliseerd
in 50 %-ige ethanol onder behandelen met actieve kool. Aldus
wordt het titelprodukt met een smeltpunt van 210-212°C ver-
kregen.

Voorbeeld II

(E) 4-(ureidofenyl)-4-oxo-2-buteenzuur

Aan een op 0°C afgekoelde suspensie van 25 g
aluminiumtrichloride in 50 cm³ dichloorethaan worden 6,8 g
fenylureum en 5,15 g maleinezuuranhydride toegevoegd. Het
mengsel wordt 3,5 uren bij omgevingstemperatuur geroerd waarna
het een nacht wordt weggezet. De complexen worden dan ontleed
door voorzichtig ijs en 50 cm³ geconcentreerd zoutzuur toe te
voegen. Het gevormde neerslag wordt van vloeistof bevrijd en
gewassen met water. Na omkristalliseren in 50 %-ige ethanol

wordt 7,7 g (66 %) van de titelverbinding met een smeltpunt van 240°C verkregen.

Voorbeeld III

(E) 4-(4-methylsulfonylamino-phenyl)-4-oxo-2-buteenzuur

5 Aan een op 0°C gekoelde suspensie van 25 g aluminiumtrichloride in 50 cm³ dichloorethaan worden 8,55 g methylsulfonylanilide (J. Am. Chem. Soc., 511272-1, 1929) en 5,15 g maleïnezuuranhydride toegevoegd. Als alles is toegevoegd
10 wordt het roeren nog 90 min. bij omgevingstemperatuur voortgezet waarna de complexen worden ontleed door voorzichtig ijs en 50 cm³ geconcentreerd zoutzuur toe te voegen. Het neerslag wordt gewassen met water en omgekristalliseerd in verdunde ethanol onder behandelen met actieve kool. Aldus wordt 8,5 g
15 titelverbinding met een smeltpunt van 193-195°C verkregen.

Voorbeeld IV

(E) 4-(4-N,N-dimethylamino-phenyl)-4-oxo-2-buteenzuur

Een hoeveelheid van 17,12 g natriummetaperjodaat
20 wordt opgelost in een oplossing van 1,6 cm³ geconcentreerd zwavelzuur in 96 cm³ water. De oplossing wordt gekoeld tot een temperatuur tussen -2 en -5°C waarna 12 g wijnsteen- en 25 cm³ water in 5 min. onder roeren worden toegevoegd. Na nog 25 min. roeren bij omgevingstemperatuur worden achtereenvolgens
25 13,04 g p-dimethylaminoacetofenon, 12 g 0,3N natriumhydroxyde-oplossing, 216 cm³ water en 200 cm³ ethanol van 95°C toegevoegd. Het mengsel wordt 5 uren bij omgevingstemperatuur geroerd waarna het 2 dagen bij omgevingstemperatuur wordt weggezet. Hierna wordt het mengsel 5min. bij 60°C verwarmd, afgekoeld en
30 geextraheerd met ether. De waterige fase wordt met 2 N zoutzuur aangezuurd en geextraheerd met chloroform. De organische fase wordt afgescheiden, gedroogd en ingedampt. Het ruwe produkt (11 g) wordt gechromatografeerd over siliciumdioxide onder elueren met ether. Het produkt wordt afgescheiden en omgekristalliseerd in isopropanol. Aldus wordt 3,5 g titelverbinding met een
35

smeltpunt van 182-184°C verkregen.

Voorbeeld V

Tabletten

5 Tabletten worden vervaardigd die elk 100 mg
verbinding uit voorbeeld I en 200 mg excipient (lactose,
graanzetmeel, behandeld zetmeel, rijstzetmeel, magnesium-
stearaat, talk) bevatten.

Voorbeeld VI

Capsules

10 Capsules worden vervaardigd die elk 100 mg
verbinding uit voorbeeld I en 200 mg excipient (talk, magnesium-
stearaat, aerosil) bevatten.

Farmakologisch onderzoek

15 1) Bepaling van de maagzuursecretieremmende
werking

De gevolgde methode is die volgens H. Shay et al.
beschreven in Gastroenterology, 5 (1945), blz. 43.

20 Mannetjesratten (10 per groep) met een gewicht
van 200 g worden 48 uren uitsluitend op een 8 gew.-%-ige
glucose-oplossing ad libitum gezet. Onder lichte verdoving met
ether wordt de maagportier afgebonden waarna de proefverbindingen
in verschillende doses en aan de controledieren een 0,5 gew.-%-ige
carboxymethylcellulose-oplossing intra-duodenaal worden toege-
diend. De abdominale incisie wordt gehecht en 3 uren later
25 worden de dieren gedood. Na afbinden van de slokdarm wordt de
maag verwijderd. Maagsap wordt afgetapt en gecentrifugeerd.
Nadat het volume maagsap op 100 µl is gebracht, wordt de
totale zuursterkte bepaald door titreren met 0,1 N natrium-
hydroxyde tot een pH 7. De verschilpercentages in de totale
30 zuursterkte van het maagsap ten opzichte van de controledieren
zijn in onderstaande tabel vermeld.

2) Bepaling van de anti-ulcuswerking

35 De gevolgde methode is die volgens E.C. Senay
en R.J. Levine beschreven in Proc. Soc. Ex. Biol; 124 (1967,
blz. 1221, waarbij bij ratten maagzweren werden geïnduceerd door

stress (opgelegd en froid).

Vrouwjesratten (5 per groep) met een gewicht van 150 g worden 48 uren gevestigd met water ad libitum en een glucose-oplossing gedurende 8 uren. Via een slokdarmsonde worden de proefverbindingen en aan de controledieren een 0,5 gew. %ige carboxymethylcellulose-oplossing toegediend. 2 uren later krijgen de dieren een halsband om en worden hun pootjes vastgebonden waarna zij 2 uren in een koelkast op 8°C worden gezet. De ratten worden dan gedood met ether. De maag wordt geopend volgens de grote bocht verwijderd en bekeken met een binoculaire loupe. De ernst van de lesies wordt voor elke maag uitgedrukt in cijfers van 0 tot 3. Uit vergelijking met de cijfers voor de controledieren wordt het verschilpercentage in verzuring berekend. De resultaten zijn in onderstaande tabel vermeld.

3) Bepaling van de acute toxiciteit

De proefverbindingen worden oraal aan muizen toegediend. De LD₅₀ is in onderstaande tabel vermeld.

verbinding uit voorbeeld	LD ₅₀ mg/kg	maagzuursecretieremmende en anti- ulcus werking, verschilpercen- tage t.o.v. de controledieren		
		dosis, mg/kg	conc. zuur	verzuring
I	>1000	10	- 55	- 41
IV	750	10	- 58	- 61

C o n c l u s i e s

1. Derivaten van 4-fenyl-4-oxo-2-buteenzuur, gekenmerkt door de formule 1 waarin R_1 en R_2 , die gelijk of verschillend kunnen zijn, een waterstofatoom, alkylgroep met 1-4 koolstofatomen, een groep CONH_2 , een groep CO_2alk_1 waarin alk_1 een alkylgroep met 2-8 koolstofatomen is, of een groep SO_2alk_2 waarin alk_2 een alkylgroep met 1-8 koolstofatomen is, voorstellen of samen met het stikstofatoom een heterocyclische groep vormen, en R een waterstofatoom of alkylgroep met 1-8 koolstofatomen voorstelt, alsmede de alkalimetaal-, aardalkalimetaal-, ammonium- of aminezouten van de verbindingen met de formule 1 waarin R een waterstofatoom voorstelt.
2. Verbindingen volgens conclusie 1, met het kenmerk dat, R in de formule 1 een waterstofatoom voorstelt.
3. Verbindingen volgens conclusie 1 of 2, met het kenmerk dat, R_1 in de formule 1 een waterstofatoom voorstelt.
4. Verbindingen volgens conclusie 1-3, met het kenmerk dat, R_2 in de formule 1 een groep $\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$, een groep CONH_2 of een groep SO_2CH_3 voorstelt.
5. Verbindingen volgens conclusie 1 of 2, met het kenmerk dat, R_1 en R_2 in de formule 1 elk een methylgroep voorstellen.
6. Verbinding volgens conclusie 1 - 6, met het kenmerk dat, de verbinding (E) 4-(4-carbethoxyaminofenyl)-4-oxo-2-buteenzuur of een alkalimetaal-, aardalkalimetaal-, ammonium- of aminezout daarvan is.
7. Verbindingen met de formule 1 volgens conclusie 1-5 en de farmaceutisch aanvaardbare alkalimetaal-, aardalkalimetaal-, ammonium- en aminezouten van de verbindingen met de formule 1 waarin R een waterstofatoom voorstelt, als geneesmiddel.
8. (E) 4-(4-carbethoxyaminofenyl)-4-oxo-2-buteenzuur en de farmaceutisch aanvaardbare alkalimetaal-, aard-

alkalimetaal-, ammonium- en aminezouten daarvan, als genees-
middel.

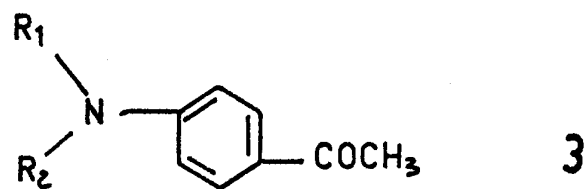
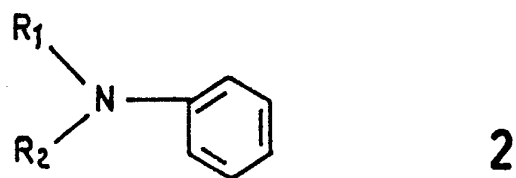
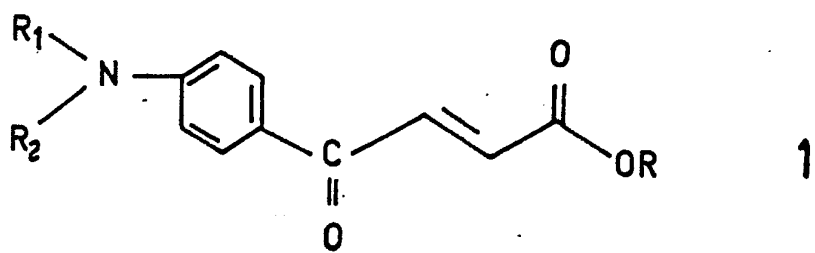
5 9. Farmaceutisch preparaat, met het kenmerk
dat, het preparaat als werkzaam bestanddeel tenminste één
verbinding met de formule 1 volgens conclusie 1-6 subsidiair
een geneesmiddel volgens conclusie 7 of 8 bevat.

10 10. Werkwijze voor het bereiden van verbindingen
met de formule 1 volgens conclusie 1, met het kenmerk dat,
een verbinding met de formule 2 waarin R_1 en R_2 de in conclusie
1 aangegeven betekenis hebben, en maleïnezuuranhydride met elkaar
tot reactie worden gebracht onder vorming van een verbinding met
de formule 1 waarin R een waterstofatoom voorstelt, desgewenst
gevolgd door omzetting in een ester met de formule 1 waarin
R een alkylgroep met 1-8 koolstofatomen voorstelt of een zout.

15 11. Werkwijze voor het bereiden van verbindingen
met de formule 1 volgens conclusie 1, met het kenmerk dat,
een verbinding met de formule 3 waarin R_1 en R_2 de in conclusie 1
aangegeven betekenis hebben, en glyoxylzuur met elkaar tot
reactie worden gebracht onder vorming van een verbinding met de
20 formule 1 waarin R een waterstofatoom voorstelt.

12. Verbindingen, farmaceutische preparaten en
werkwijzen zoals beschreven in de beschrijving en voorbeelden.

25



Société Anonyme dite: Roussel UCLAF, Romainville, (Seine-St-Denis) Frankrijk

8204060