



CONFÉDÉRATION SUISSE  
OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

① CH 652 386 A5

⑤ Int. Cl.<sup>4</sup>: C 07 C 59/205  
C 07 C 59/85  
A 61 K 31/19  
A 61 K 31/215

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

⑰ Numéro de la demande: 2343/82

⑰ Titulaire(s):  
ROUSSEL-UCLAF, Paris 7e (FR)

⑱ Date de dépôt: 16.04.1982

⑳ Priorité(s): 17.04.1981 FR 81 07802

⑱ Inventeur(s):  
Christidis, Yani, Paris (FR)  
Fournex, Robert, Paris (FR)

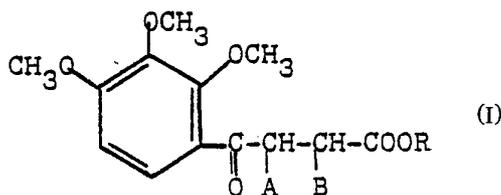
㉑ Brevet délivré le: 15.11.1985

㉒ Fascicule du brevet  
publié le: 15.11.1985

㉒ Mandataire:  
A. Braun, Braun, Héritier, Eschmann AG,  
Patentanwälte, Basel

⑤④ Dérivés d'acides phényl aliphatique carboxyliques comme médicaments.

⑤⑦ On décrit, à titre de médicaments, les composés:

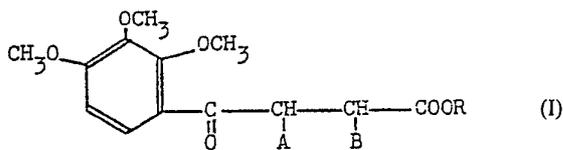


où A et B forment une double liaison ou A est hydrogène et B est hydroxy, et R est hydrogène ou alcoyle (1-5C), sous les différentes formes stéréoisomères possibles, ainsi que les sels alcalins, alcalino-terreux et d'amines des produits (I) où R est hydrogène.

Ces composés manifestent une activité anti ulcéreuse et une activité anti sécrétoire gastrique.

## REVENDEICATIONS

## 1. Composés de formule générale (I):



dans laquelle A et B représentent ensemble une double liaison ou bien A représente un atome d'hydrogène et B représente un radical hydroxy, et dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle contenant de 1 à 5 atomes de carbone, sous les différentes formes stéréo-isomères possibles, ainsi que les sels alcalins, alcalino-terreux, ou d'amines pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I) dans laquelle R représente un atome d'hydrogène, comme médicaments.

2. Composés selon la revendication 1, dans laquelle A et B représentent ensemble une double liaison, sous leurs formes cis ou trans, ainsi que les sels alcalins, alcalino-terreux, ou d'amines pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I) dans laquelle R représente un atome d'hydrogène.

3. L'acide (E) 4-(2,3,4-triméthoxyphényl) 4-oxo 2-buténoïque en tant que composé selon la revendication 1.

4. Les compositions pharmaceutiques qui contiennent à titre de principe actif au moins un composé selon l'une des revendications 1 à 3.

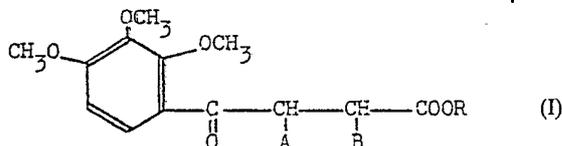
La présente invention concerne des dérivés d'acides phényl aliphatique carboxyliques comme médicaments.

L'acide (E) 4-(2,3,4-triméthoxyphényl) 4-oxo 2-buténoïque est un produit chimique connu (BF N° 2132354), mais dont aucune propriété pharmacologique, ni aucune application en thérapeutique n'ont jusqu'alors été décrites.

On vient de découvrir que cet acide ainsi que l'acide (E) 4-(2,3,4-triméthoxyphényl) 4-oxo 2-hydroxybutanoïque et leurs sels et esters d'alcoyle présentaient d'intéressantes propriétés pharmacologiques. Ils manifestent notamment une importante activité antiulcéreuse. De plus, ils manifestent, lorsqu'ils sont mis en contact avec la muqueuse gastrique, une activité antisécrétoire gastrique.

Ces propriétés justifient leur application en thérapeutique.

Le présent brevet a ainsi pour objet, à titre de médicaments, les produits de formule générale (I):



dans laquelle A et B représentent ensemble une double liaison ou bien A représente un atome d'hydrogène et B représente un radical hydroxy, et dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle contenant de 1 à 5 atomes de carbone, sous les différentes formes stéréo-isomères possibles, ainsi que les sels alcalins, alcalino-terreux, ou d'amines pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule I dans laquelle R représente un atome d'hydrogène.

Le terme alcoyle contenant de 1 à 5 atomes de carbone peut désigner, par exemple, un radical méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, ter.-butyle, pentyle.

Les différentes formes stéréo-isomères possibles représentent, pour les produits de formule I dans laquelle A et B représentent en-

semble une double liaison, les isomères géométriques E et Z (trans et cis) 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 derniers produits.

5 Les 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.

10 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.

L'invention a plus particulièrement pour objet, à titre de médicaments, les produits définis par la formule I ci-dessus, dans laquelle A et B représentent ensemble une double liaison, sous leurs formes cis ou trans, ainsi que les sels alcalins, alcalino-terreux, ou d'amines pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule I dans laquelle R représente un atome d'hydrogène.

L'invention a tout spécialement pour objet, à titre de médicament, l'acide (E) 4-(2,3,4-triméthoxyphényl) 4-oxo 2-buténoïque.

L'ensemble des produits ci-dessus définis constitue selon l'invention des médicaments très utiles en thérapeutique humaine, notamment pour le traitement des hyperchlorhydries, des ulcères gastriques et gastro-duodénaux, des gastrites, des hernies hiatales, des affections gastriques et gastro-duodénales s'accompagnant d'hyperacidité gastrique.

30 La posologie, variable selon le produit utilisé et l'affection en cause, peut s'échelonner par exemple entre 0,05 et 2 g/d 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 médicament précité. 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 préparées 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.

50 L'acide (E) 4-(2,3,4-triméthoxyphényl) 4-oxo 2-buténoïque peut être préparé selon les méthodes indiquées dans la demande de brevet français N° 2132354, par exemple par hydrolyse alcaline du 2,3,4-triméthoxybenzoylacrylonitrile.

Il peut être également préparé par condensation de l'acide glyoxylique avec la 2,3,4-triméthoxyacétophénone en présence d'anhydride acétique vers 130° C, selon un procédé analogue à ceux décrits dans la demande de brevet japonais N° 77.39020, publiée le 3 octobre 1977 (C.A., 88: 37442p), ou dans «J. Med. Chem.», 1972, vol. 15, N° 9, 918-22.

60 Comme indiqué dans «J. Med. Chem.», 1972, vol. 15, N° 9, 918-22, on peut également opérer en deux stades en préparant un acide 4-phényl 4-oxo 2-hydroxybutanoïque substitué sur le noyau phényle par condensation de l'acide glyoxylique avec une acétophénone substituée sur le noyau phényle vers 80° C, et déshydratation du produit obtenu. Il a ainsi été préparé des produits de formule I en réalisant la condensation vers 95° C et en déshydratant le produit obtenu par un acide à chaud. Des exemples de telles préparations sont donnés plus loin dans la partie expérimentale.

Les sels alcalins, alcalino-terreux ou d'amines de produits de formule I peuvent être préparés, lorsqu'ils ne sont pas connus, 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.

La base peut être une base minérale ou organique, telle que, par exemple, l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, l'hydroxyde de lithium, l'hydroxyde de calcium, l'éthylate de sodium, l'éthylate de potassium, l'ammoniac ou une amine, telle que, par exemple, la méthylamine, l'éthylamine, la propylamine, la diméthylamine, la diéthylamine, la di-n-propylamine, la triéthylamine, la pipéridine, la morpholine, la pipérazine ou la pyrrolidine.

La réaction est réalisée de préférence dans un solvant ou un mélange de solvant, tel que l'eau, l'éther éthylique, l'éthanol, l'acétone ou l'acétate d'éthyle.

Les produits de formule I dans laquelle R représente un radical alcoyle contenant de 1 à 5 atomes de carbone qui ne seraient pas connus peuvent être préparés de façon usuelle, par action sur l'acide correspondant de formule I d'un alcool de formule ROH de préférence en milieu acide. L'acide peut être par exemple l'acide chlorhydrique, l'acide phosphorique.

Les produits de formule I cis peuvent être préparés, par irradiation des produits de formule I trans correspondants, comme indiqué dans «J. Org. Chem.», 13, 1948, pp. 284-296.

Les exemples suivants montrent comment la présente invention peut être mise en œuvre.

#### Exemple 1:

##### Acide 4-(2,3,4-triméthoxyphényl) 4-oxo 2-hydroxybutanoïque

On chauffe 25,2 g (0,17 mol) d'acide glyoxylique à 50% en poids dans l'eau sous pression réduite jusqu'à élimination de 80% de l'eau présente puis, après refroidissement, ajoute 71,5 g (0,34 mol) de 2,3,4-triméthoxyacétophénone et chauffe pendant 150 min à 95°C sous pression réduite (50 mmHg) en distillant simultanément l'eau résiduelle présente.

Ensuite, après refroidissement du milieu à la température ambiante, on introduit:

- 150 cm<sup>3</sup> d'éther,
- 200 cm<sup>3</sup> d'eau distillée contenant 10 g de carbonate de sodium pur et sec.

On décante, on lave la phase aqueuse à l'éther puis la phase aqueuse est acidifiée à pH = 1 à l'acide chlorhydrique 6N. On extrait ensuite le produit cherché à l'acétate d'éthyle. Après lavage, séchage et élimination sous pression réduite du solvant d'extraction, on isole le produit attendu.

Après recristallisation dans le dichloro 1,2-éthane, on obtient 18 g de produit attendu purifié. F = 94°C.

##### Analyse:

Calculé: C 54,93 H 5,67%

Trouvé: C 54,6 H 5,5 %

Acidimétrie (exprimée en pourcentage de la théorie): 99,4%.

Spectre RMN: conforme à la structure proposée.

#### Exemple 2:

##### Acide (E) 4-(2,3,4-triméthoxyphényl) 4-oxo 2-buténoïque

On chauffe 2 h à reflux 9,5 g (0,033 mol) d'acide 4-(2,3,4-triméthoxyphényl) 4-oxo 2-hydroxybutanoïque, 15 cm<sup>3</sup> d'acide acétique, 1,5 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique concentré (d = 1,18).

La solution obtenue est ensuite refroidie à la température ambiante puis, après addition d'eau, le précipité jaune formé est filtré pour donner 5,4 g de produit brut.

Après recristallisation dans 25 cm<sup>3</sup> d'un mélange acide acétique/eau (1/3), on obtient 4,6 g d'acide (E) 4-(2,3,4-triméthoxyphényl) 4-oxo 2-buténoïque. F = 100°C.

Le produit obtenu a été chromatographié sur une colonne de gel de silice, en éluant avec le mélange toluène/dioxane/acide acétique (90/16/2).

On obtient le produit attendu purifié. F = 100°C.

- 5 *Acidimétrie* (exprimée en pourcentage de la théorie): 100,4 ± 0,5.  
*Spectre RMN*: conforme à la structure proposée.

##### Analyse:

Calculé: C 58,64 H 5,30%

- 10 Trouvé: C 58,6 H 5,4 %

##### Formes pharmaceutiques

#### Exemple 3:

##### Comprimés

- 15 On a préparé des comprimés répondant à la formule suivante:  
Acide (E) 4-(2,3,4-triméthoxyphényl) 4-oxo 2-buténoïque 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 4:

##### Gélules

- 25 On a préparé des gélules répondant à la formule suivante:  
Acide (E) 4-(2,3,4-triméthoxyphényl) 4-oxo 2-buténoïque 100 mg  
Excipient q.s. pour une gélule terminée à 300 mg  
(détail de l'excipient: talc, stéarate de magnésium, aérosil).

##### Etude pharmacologique

- 30 1. *Détermination de l'activité antiulcéreuse*

La technique utilisée est décrite par Shay *et al.*, dans «Gastroenterology», 5, 43 (1945).

La technique de Shay consiste à induire sur des rats des ulcères au niveau de l'estomac par ligature du pylore.

- 35 Les animaux sont anesthésiés à l'éther. Une incision longitudinale est faite 1 cm environ au-dessous du sternum, la partie glandulaire de l'estomac et le duodénum sont mis au jour et une ligature est posée quelques millimètres au-dessous du pylore. Le plan musculaire est laissé tel quel et la peau est suturée par 2 agrafes.

- 40 Les animaux reçoivent aussitôt après le dispersif ou la substance à étudier, par voie buccale, sous un volume de 0,5 ml/100 g et sont maintenus sans nourriture ni boisson jusqu'au sacrifice par saignée carotidienne qui a lieu environ 16 h après le traitement.

- 45 Avant de prélever l'estomac, une ligature est posée au-dessus du cardia.

Le liquide gastrique est recueilli afin d'en mesurer le pH.

- 50 L'estomac est ensuite ouvert selon la grande courbure, rincé dans le sérum physiologique et étalé sur du papier millimétrique pour être examiné sous la loupe binoculaire.

- On évalue macroscopiquement la gravité des lésions qui est cotée de 0 à 4 pour chaque estomac.

On détermine pour chaque lot de rats l'intensité moyenne des ulcérations et on calcule la protection en rapportant l'index moyen du groupe à l'index moyen du groupe témoin.

- 55 On détermine également les valeurs de pH du liquide gastrique pour les animaux traités et les animaux témoins.

On a obtenu les résultats suivants:

Produit de l'exemple	Dose (mg/kg)	Ph du liquide gastrique		Ulcération % de protection par rapport aux témoins
		animaux traités	animaux témoins	
1	100	3,3	2,7	41
2	20	5,8	3,2	99
	4	3,7	3,2	76
	0,8	3,1	3,5	17

*2. Détermination de la toxicité aiguë*

On a évalué la dose létale  $DL_{50}$  des dérivés des exemples 1 et 2 après administration par voie orale chez la souris.

Les résultats obtenus sont les suivants:

5

Produit de l'exemple	$DL_{50}$ (mg/kg)
1	> 1000
2	≈ 300