



N° 903 567

Classif. Internat.: C07C-A61K

Mis en lecture le: 17-02-1986

LE Ministre des Affaires Économiques,

Vu la loi du 24 mai 1854 sur les brevets d'invention

Vu le procès-verbal dressé le 31 octobre 19 85 à 15 h 45

à l'Office de la Propriété industrielle

ARRÊTE :

Article 1. - Il est délivré à la Sté. dite : PULITZER ITALIANA S.p.A.
Via Tiburtina, 1004, 00156 Roma (Italie)

repr. par le Bureau Gevers S.A. à Bruxelles

un brevet d'invention pour : Nouveaux composés à activité mucorégulatrice
(Inv. : A. Rainoldi)

Article 2. - Ce brevet lui est délivré sans examen préalable, à ses risques et périls, sans garantie soit de la réalité, de la nouveauté ou du mérite de l'invention, soit de l'exactitude de la description, et sans préjudice du droit des tiers.

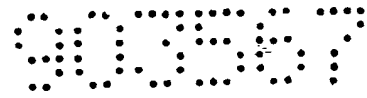
Au présent arrêté demeurera joint un des doubles de la spécification de l'invention (mémoire descriptif et éventuellement dessins) signés par l'intéressé et déposés à l'appui de sa demande de brevet.

Bruxelles, le 14 novembre 19 85

PAR DELEGATION SPÉCIALE

le Directeur

L. WUYTS



MEMOIRE DESCRIPTIF

déposé à l'appui d'une demande de

BREVET D'INVENTION

formée par

PULITZER ITALIANA S.p.A.

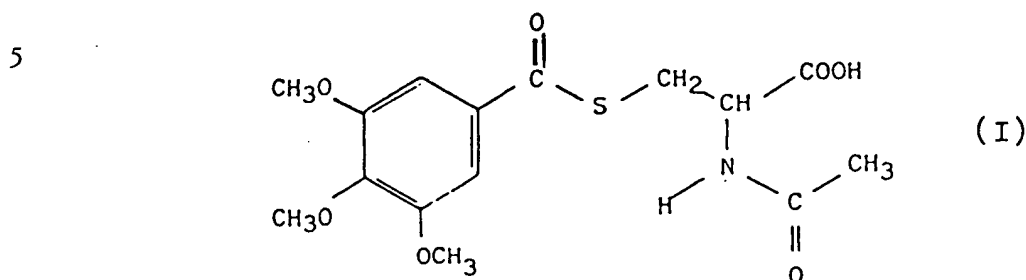
pour :

"Nouveaux composés à activité mucorégulatrice"

Inventeur : Angelo RAINOLDI

"Nouveaux composés à activité mucorégulatrice".

La présente invention se rapporte à la S-(3',4',5'-triméthoxybenzoyl)-N-acétyl-cystéine de la formule I :

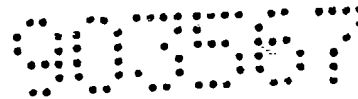


ainsi qu'à ses sels avec des métaux alcalins ou alcalino-terreux ou à ses sels avec des aminoacides basiques, tels que la lysine, l'arginine, l'histidine.

15 Le composé I, désigné également ci-après par le sigle PU 866 pour la brièveté, présente des propriétés mucorégulatrices intéressantes qui le rendent utile pour le traitement thérapeutique des maladies de l'appareil respiratoire, de nature aiguë ou chronique, telles que les bronchites, les trachéo-bronchites, les bronchectasies, les broncho-pneumonies, les pharyngolaryngites et les trachéites, 20 les rhinites, les sinusites, les emphysèmes, les complications de l'asthme et, d'une façon générale, dans toutes les maladies de l'appareil respiratoire caractérisées par une altération des sécrétions.

25 Le composé suivant l'invention peut être préparée de façon convenable en faisant réagir la N-acétyl-cystéine avec un dérivé actif de l'acide 3,4,5-triméthoxybenzoïque, sous des conditions anhydres.

30 Comme dérivé actif, on utilise de préférence l'halogénure acylique correspondant, tel que le chlorure; dans un tel cas, la réaction est menée en présence d'accepteurs d'acide.



A partir du produit ainsi obtenu, on peut préparer les sels des solutions correspondantes par précipitation ou lyophilisation suivant des méthodes connues.

L'exemple suivant illustre encore le procédé suivant l'invention sans pour autant le limiter d'une manière quelconque.

EXEMPLE.

On dissout dans 80 ml d'eau, 0,1 mole de N-acétylcystéine et 0,07 mole de carbonate de potassium anhydre. On ajoute à la solution, en contrôlant la température, 0,11 mole de chlorure de l'acide 3,4,5-triméthoxybenzoïque. On laisse sous agitation à la température ambiante pendant 1 heure, on porte au pH de 2 avec de l'acide sulfurique à 10% et on traite avec 80 ml de chlorure de méthylène.

On forme ainsi un précipité blanc qui est filtré à la trompe et lavé plusieurs fois à l'eau distillée.

Le produit est cristallisé dans de l'alcool isopropylique et il a un point de fusion de 160°C.

Ce produit est soluble dans une solution de bicarbonate et dans le chloroforme, l'alcool éthylique et l'alcool méthylique.

Analyse élémentaire.

pour $C_{15}H_{19}NO_7S$ (P.F. = 357,366)

Calculé % C = 50,41; H = 5,35; N = 3,91

Trouvé % C = 50,35 ; H = 5,3 ; N = 3,88

La structure du composé PU 866 est conforme aux résultats spectroscopiques.

Spectre IR (enregistré dans une suspension de Nujol, les valeurs des bandes d'absorption sont exprimées en cm^{-1}) :

| | | |
|-----------|-------------------|-----------|
| extension | N-H | 3300 |
| extension | O-H bande étendue | 3400-2850 |
| extension | C=O thioester | 1730 |
| extension | C=O acide | 1710 |
| extension | C=O amide | 1660 |
| extension | C=C | 1600 |
| extension | C=O | 1150 |

Spectre RMN H¹ (enregistré dans du CDCl₃, étalon interne TMS, les valeurs des déplacements chimiques des protons sont exprimées en δ) :

| | | |
|----|---------|---------------------------------------|
| | 2 | (s, 3H, CO-CH ₃); |
| 5 | 3,3-3,7 | (m, 2H, CH ₂ -S); |
| | 3,9 | (s, 9H, 3OCH ₃); |
| | 4,5-4,9 | (m, 1H, <u>CH</u> -CH ₂); |
| | 6,4-6,9 | (m, 1H, NH mobile); |
| | 7 | (s, 2H aromatiques); |
| 10 | 10,5 | (s, 1H, OH mobile). |

La présente invention se réfère également à tous les aspects applicables industriellement et liés à l'utilisation du PU 866 à titre d'agent mucorégulateur.

Un aspect essentiel de l'invention est en conséquence constitué par les formulations pharmaceutiques contenant des quantités prédéterminées et thérapeutiquement efficaces de PU 866 ou de ses sels, pouvant être administrées par la voie orale, rectale, parentérale ou par inhalation, comme des capsules, des dragées, des comprimés, des sirops, des suppositoires, des ampoules ou des flacons pour injection, des aérosols, des formes éventuelles à libération contrôlée du principe actif, obtenues par exemple par micro-encapsulation, etc.

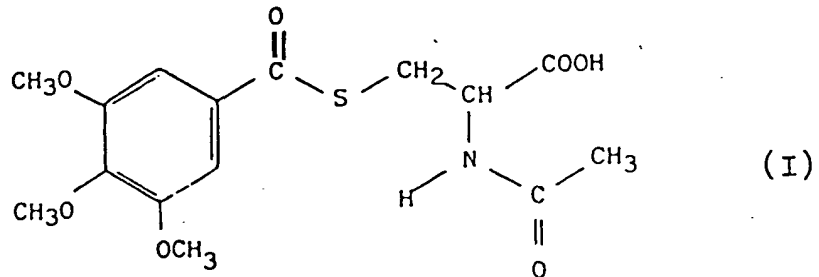
25

30

35

REVENDEICATIONS.

1. S-(3',4',5'-triméthoxybenzoyl)-N-acétyl-cystéine
de la formule I :



10 et ses sels avec des métaux alcalins, des métaux alcalino-terreux
ou ses sels avec des aminoacides basiques, comme la lysine, l'arginine,
l'histidine.

15 2. Procédé de préparation du composé suivant
la revendication 1, caractérisé en ce qu'on fait réagir la N-acétyl-cys-
téine avec un dérivé actif de l'acide 3,4,5-triméthoxybenzoïque.

3. Procédé suivant la revendication 2, caractérisé
en ce que le dérivé actif est un halogénure acylique.

20 4. Procédé suivant l'une ou l'autre des revendica-
tions 2 et 3, caractérisé en ce qu'on opère en présence d'accepteurs
d'acide.

25 5. Compositions pharmaceutiques à activité mucoré-
gulatrice, caractérisées en ce qu'elles contiennent, comme principe
actif, des quantités thérapeutiquement efficaces du composé de
la revendication 1 ou de ses sels acceptables du point de vue pharma-
ceutique.

6. Compositions pharmaceutiques suivant la revendi-
cation 5, pouvant être administrées par voies orale, parentérale,
rectale ou par inhalation, sous la forme de capsules, de dragées,
de comprimés, de sirops, de suppositoires ou de solutions.

30 7. Nouveaux composés à activité mucorégulatrice
et compositions pharmaceutiques en contenant, le tout comme décrit
ci-dessus, notamment dans l'exemple donné.

Bruxelles, le 31 octobre 1985

35 P. Pon. de PULITZER ITALIANA S.p.A.

P. Pon. de Bureau GEVERS S.A.