

## BREVET SPÉCIAL DE MÉDICAMENT

P.V. n° 836.268

N° 225 M

Classification internationale : A 61 k — C 07 c

**Nouveau médicament notamment pour le traitement des spasmes d'origine coronaire.**

Société : LES LABORATOIRES FRANÇAIS DE CHIMIOTHÉRAPIE résidant en France (Seine).

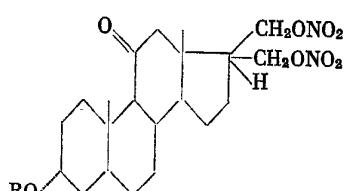
**Demandé le 19 août 1960, à 15<sup>h</sup> 37<sup>m</sup>, à Paris.**

Délivré par arrêté du 27 février 1961.

(Bulletin officiel de la Propriété industrielle [B.S.M.], n° 6 de 1961.)

(Brevet résultant de la division de la demande de brevet d'invention,  
P.V. n° 830.184, déposée le 16 juin 1960.)

La présente invention a pour objet, à titre de nouveau médicament, des compositions à base de 3 $\alpha$ -hydroxy 20-nitratométhyl 21-nitro 11-oxo 5 $\beta$ -pregnane (I) et de ses esters, tels que le 3 $\alpha$ -acétoxy 20-nitratométhyl 21-nitro 11-oxo 5 $\beta$ -pregnane (II), de formule générale :



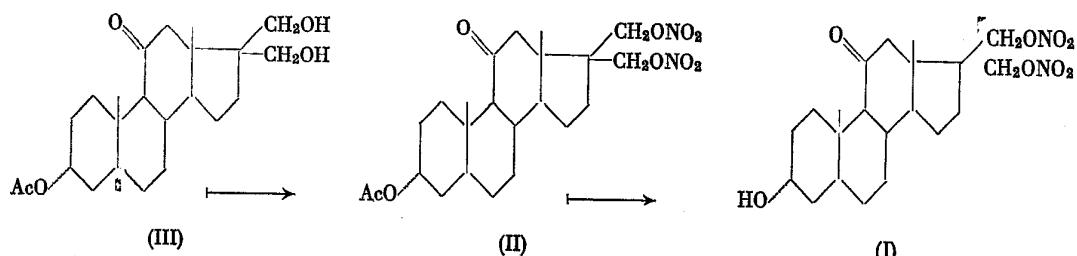
dans laquelle R représente H ou le radical acyle d'un acide organique ou minéral.

Les principes actifs se présentent sous forme de

composés solides incolores, solubles dans le benzène, l'acétone, le chloroforme, l'alcool et l'éther.

Le composé I est peu soluble en alcool, insoluble dans l'eau; le composé II est soluble dans le benzène et le chloroforme. Les points de fusion respectifs, déterminés au bloc de Kofler sont : F = environ 115 °C (composé I) et F = environ 140 °C (composé II).

On prépare le 3 $\alpha$ -hydroxy 20-nitratométhyl 21-nitro 11-oxo 5 $\beta$ -pregnane (I) et le 3 $\alpha$ -acétoxy 20-nitratométhyl 21-nitro 11-oxo 5 $\beta$ -pregnane (II) comme il a été indiqué dans la demande de brevet déposée en France le 16 juin 1960 par la Société demanderesse et intitulée : « Nouveaux stéroïdes polyhydroxylés et obtention de ces composés », le principe de la préparation consistant en la suite des réactions ci-dessous indiquées :



Ainsi qu'il en ressort, la synthèse comporte :

a. L'action de l'acide nitrique fumant en milieu anhydride acétique sur le 3 $\alpha$ -acétoxy 20-hydroxyméthyl 21-hydroxy 11-oxo 5 $\beta$ -pregnane (III);

b. La saponification sélective au moyen de soude éthanolique du 3 $\alpha$ -acétoxy 20-nitratométhyl 21-nitro 11-oxo 5 $\beta$ -pregnane obtenu (II) ce qui fournit la 3 $\alpha$ -hydroxy 20-nitratométhyl 21-nitro 11-oxo 5 $\beta$ -pregnane (I).

D'après les modes d'exécution de la synthèse précitée :

a. On introduit dans 3 cm<sup>3</sup> d'anhydride acétique,

refroidi à — 10 °C, 1 cm<sup>3</sup> d'acide nitrique fumant puis on ajoute en une minute, sous azote et sous agitation, 0,150 g de 3 $\alpha$ -acétoxy 20-hydroxyméthyl 21-hydroxy 11-oxo 5 $\beta$ -pregnane (III). On maintient la température du mélange réactionnel pendant vingt minutes à — 10 °C puis on le verse sur de la glace. On essore; le précipité est lavé à l'eau jusqu'à neutralité des eaux de lavage.

Le produit brut est dissout dans le chlorure de méthylène, puis chromatographié sur silicagel avec éluution au chlorure de méthylène à 1 % d'acétone. Les éluats sont évaporés à sec et additionnés de

benzène. Ils cristallisent en donnant un produit solvaté que l'on désolvate par entraînement à l'éthanol. Le produit désolvaté peut être recristallisé dans l'éthanol. On obtient 0,140 g de composé II,  $F = \text{environ } 140^\circ\text{C}$ .

Analysé :  $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{O}_9\text{N}_2 = 496,54$ .

Calculé : C % 58,05; H % 7,31.

Trouvé : C % 58,6; H % 7,5.

b. On dissout 0,073 g de composé II dans un mélange de  $2,5 \text{ cm}^3$  d'éthanol,  $0,15 \text{ cm}^3$  d'eau et de  $0,3 \text{ cm}^3$  de lessive de soude, et agite pendant deux heures, sous azote et à température ambiante.

Au terme de la réaction, on ajoute de l'eau, extrait la couche huileuse au chlorure de méthylène. On lave la phase organique à l'eau jusqu'à neutralité des eaux de lavage, sèche sur sulfate de magnésium et distille le solvant. Le résidu résineux obtenu est chromatographié sur silicagel, avec élution au chlorure de méthylène à 1-4 % d'acétone. Par addition de benzène, on obtient 0,063 g de composé I solvaté que l'on peut désolvater par dissolution dans l'alcool et par précipitation à l'eau.

Ainsi qu'il a été indiqué dans la demande de brevet sus-mentionnée, le produit est doté de propriétés pharmacologiques intéressantes. Il possède notamment une action sur le débit coronaire.

L'activité desdits composés, à la faible concentration de  $0,001 \mu\text{g}$  par  $\text{cm}^3$  sur le débit coronaire du cœur isolé de lapin, jointe à sa faible toxicité permettent d'en préconiser l'emploi dans le traitement de l'angine de poitrine et des coronarites. Il n'est pas exclu qu'il présente également une action vasodilatatrice périphérique et des effets antispasmodiques permettant son emploi dans l'asthme, les spasmes bronchiques, les spasmes artériels.

Ce corps pourra être utilisé par voie buccale sous forme de comprimés de 1 à 2 mg (dose quotidienne : 2 à 10 mg), ou par voie parentérale intramusculaire, sous forme de suspension aqueuse ou de solution huileuse à dose unitaire de 1 à 2 mg ou même par voie veineuse en solution dans un

solvant approprié à la dose de 1 à 2 mg.

Il peut se présenter sous forme de solutions injectables, de suspensions injectables conditionnées en ampoules, en flacons, sous forme de comprimés, gouttes et suppositoires.

Préférentiellement, il sera utilisé sous forme de solutions injectables, suspensions injectables conditionnées en ampoules, en flacons, sous forme de comprimés, gouttes et suppositoires.

La posologie utile s'échelonne entre 1 et 10 mg par prise et par jour chez l'adulte selon la voie d'administration pour le  $3\alpha$ -acétoxy 20-nitratométhyl 21-nitro 11-oxo  $5\beta$ -pregnane.

Les formes pharmaceutiques telles que solutions injectables, suspensions injectables, comprimés, suppositoires sont préparées selon les techniques habituelles.

Etude pharmacologique du  $3\alpha$ -acétoxy 20-nitratométhyl 21-nitro 11-oxo  $5\beta$ -pregnane.

Action sur le débit coronaire. — L'étude de l'action dudit composé sur le débit coronaire a été effectuée sur le cœur isolé de lapin en utilisant une technique inspirée de Langendorff (Arch. gesam. Physiol., 1895, 61, 291).

Dans cette méthode, le cœur est suspendu par l'aorte à une canule et le système coronaire est perfusé, au moyen de cette canule, sous une pression constante de 5 cm de mercure, par du sérum de Locke, de pH 7,2 à 7,3 chauffé à  $37^\circ\text{C}$ .

Le corps étudié est mis en solution dans l'éthanol; cette solution est diluée au moyen du sérum de Locke, jusqu'à concentration convenable.

Grâce à un dispositif adéquat, on enregistre le débit coronaire et, parallèlement, les contractions ventriculaires.

On a recherché systématiquement la concentration liminaire dudit composé qui augmente nettement le débit coronaire d'une telle préparation, et le tableau ci-joint fournit les résultats obtenus avec ce corps ainsi qu'avec la trinitrine et la papavérine, dans les mêmes conditions expérimentales.

Corps étudié	Concentration liminaire active dans le liquide de perfusion	Augmentation du débit coronaire du débit normal	Durée d'action	Effets sur les contractions ventriculaires	
				sur l'amplitude	sur la fréquence
Trinitrine .....	1	10	2 à 20	0	- 5 %
Papavérine .....	10	20	15	0	0
$3\alpha$ -acétoxy 20-nitratométhyl 21-nitro 11-oxo $5\beta$ -pregnane .....	0,001	13	> 23 en plateau	0	+ 12 %

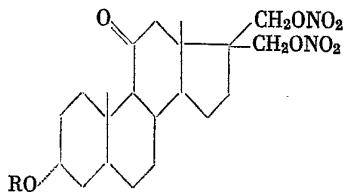
#### RÉSUMÉ

L'invention a pour objet, à titre de nouveau

médicament notamment pour le traitement des spasmes d'origine coronaire :

1<sup>o</sup> Des compositions à base de  $3\alpha$ -hydroxy 20-

nitratométhyl 21-nitro 11-oxo 5 $\beta$ -pregnane et de ses esters, tels que le 3 $\alpha$ -acétoxy 20-nitratométhyl 21-nitro 11-oxo 5 $\beta$ -pregnane de formule générale :



dans laquelle R représente H ou le radical acyle d'un acide organique ou minéral. F (composé I)

= environ 115 °C et F (composé II) = environ 140 °C;

2<sup>o</sup> Le 3 $\alpha$ -hydroxy 20-nitratométhyl 21-nitro 11-oxo 5 $\beta$ -pregnane et ses esters tels que le 3 $\alpha$ -acétoxy 20-nitratométhyl 21-nitro 11-oxo 5 $\beta$ -pregnane conditionnés en vue de l'usage médicinal, notamment sous forme de solutions injectables, suspensions injectables, conditionnées en ampoules, en flacons, sous forme de comprimés, gouttes et suppositoires.

Société :

LES LABORATOIRES FRANÇAIS DE CHIMIOTHÉRAPIE

Par procuration :

G. BERLIAWSKI