

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 81 19418

(54) Dérivé de l'arginine, procédé pour sa préparation et ses utilisations comme agent protecteur du foie.

(51) Classification internationale (Int. Cl.³). C 07 C 153/063; A 61 K 31/205; C 07 C 129/12.

(22) Date de dépôt 15 octobre 1981.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée : *Italie, 15 octobre 1980, n° 25345 A/80.*

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande B.O.P.I. — « Listes » n° 15 du 16-4-1982.

(71) Déposant : Société dite : DR. L. ZAMBELETTI SPA, résidant en Italie.

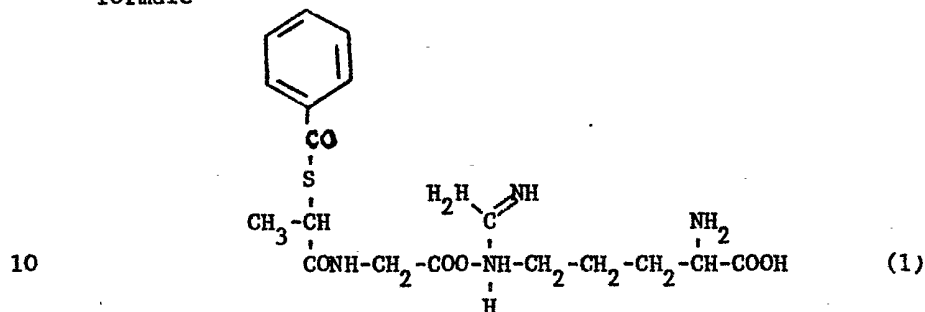
(72) Invention de : Alberto Reiner.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Cabinet Beau de Loménie,
55, rue d'Amsterdam, 75008 Paris.

La présente invention se rapporte à un nouveau dérivé de l'arginine, à sa préparation et à ses utilisations thérapeutiques.

Le dérivé de l'arginine selon l'invention est le benzoyl- α -mercapto-propionyl-glycinate d'arginine répondant à la formule



ce composé présente un intérêt particulier en thérapeutique en tant que détoxifiant hépatique.

15 L'activité détoxifiante de la 2-mercapto-propionyl-glycine est connue (S. Gaiatto, Proceedings of the International Symposium on Thiola, Osaka, 1970); il en est de même du sel d'arginine correspondant et ces composés ont trouvé des applications justifiées en tant qu'agents protecteurs du foie.

20 A ces propriétés, le sel d'arginine ajoute la solubilité dans l'eau, de sorte que ce sel est utilisable sous une forme pharmaceutique quelconque et présente alors une bonne activité thérapeutique (brevet espagnol n° 459 948).

25 En fait, cependant, on a constaté que le sel d'arginine avait une odeur fortement pénétrante et désagréable qui constitue un obstacle sérieux à l'administration au patient, car cette odeur est émise par toutes les compositions; elle pose également des problèmes sérieux et possède des inconvénients dans la préparation industrielle des compositions pharmaceutiques.

30 La demanderesse a maintenant trouvé qu'on pouvait résoudre parfaitement ce problème sans affecter les propriétés thérapeutiques ni la solubilité dans l'eau en utilisant le dérivé benzoylé objet de l'invention.

35 Ce dérivé benzoylé présente la forme d'une poudre cristalline blanche soluble dans l'eau et présentant un pH de 7,5 à 8,5 en solution à 1%.

La concentration en arginine (sur le produit sec) est de $39,5 \pm 2\%$ et la concentration en benzoyl-mercapto-propionyl-glycine est de $60,5 \pm 2\%$.

Pour préparer le sel d'arginine décrit ci-dessus, on fait réagir, conformément à l'invention, dans un mélange d'éthanol et d'acétate d'éthyle, une mole d'arginine base et 1 mole de benzoyl- α -mercapto-propionyl-glycine.

Les rendements obtenus représentent de 60 à 70% du rendement théorique; on fait cristalliser le sel obtenu à basse température et pendant des durées assez longues.

Le sel selon l'invention a été soumis à des tests pharmacologiques visant à la fois à déterminer sa toxicité et son activité thérapeutique; dans ces tests, on a comparé avec le sel d'arginine de l' α -mercapto-propionyl-glycine.

Ces tests pharmacologiques ont montré que, comme l' α -mercapto-propionyl-glycinate de l'arginine, le dérivé benzoylé avait sur le rat des valeurs de DL_{50} dépassant de beaucoup 1000 mg/kg à la fois par voie orale et par voie intrapéritonéale.

Pour ce qui concerne l'activité, les composés ont été testés sur des rats albinos Wistar mâles pesant de 200 à 250 g, en administration intrapéritonéale, en solution dans l'eau distillée, à des doses de 500 et 250 mg/kg pour le dérivé benzoylé et de 400 et 200 mg/kg pour le dérivé ne portant pas le groupe benzoyle.

On a également déterminé l'aptitude des composés soumis aux essais à protéger le foie contre l'action d'épuisement des groupes SH, telle qu'elle est provoquée par administration orale d'iodure de méthyle à la dose de 150 mg/kg.

En effet, l'iodure de méthyle diminue les réserves hépatiques de glutathion et d'autres groupes SH solubles.

Les expériences ont montré que, chez les animaux traités par l'iodure de méthyle, on constatait un effet d'opposition à l'épuisement, effet significatif du point de vue statistique, aussi bien avec le dérivé benzoylé qu'avec le sel d'arginine ne portant pas de substituant benzoyle.

Comme on l'a déjà indiqué, le sel d'arginine selon l'invention est très soluble dans l'eau et l'alcool, ce qui permet de combiner toutes les formes pharmaceutiques, en particulier les

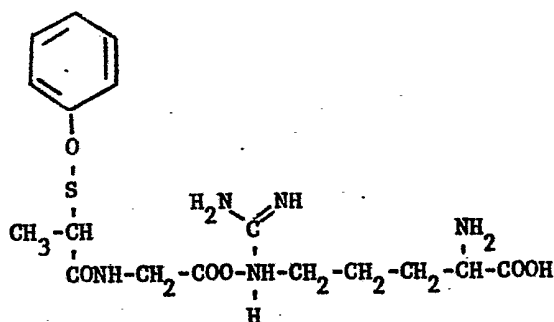
comprimés et les ampoules injectables lyophilisées, avec un solvant.

Les doses de principe actif dans les compositions pharmaceutiques varient de 250 à 1000 mg et la posologie envisagée comprend des administrations quotidiennes totales de 500 à 3000 mg pour la forme comprimés et de 500 à 2000 mg pour la forme injectable.

Dans le cas des comprimés, outre le sel d'arginine, on peut utiliser des excipients et matières de charge couramment utilisés dans les compositions pharmaceutiques, comme l'amidon de maïs, le lactose, le stéarate de magnésium, le sucre, le glycol (pour les ampoules lyophilisées) et les substances analogues.

REVENDICATIONS

1 - A titre de composé chimique nouveau, le benzoyl- α -mercapto-propionyl-glycinate d'arginine répondant à la formule



(1)

2 - Procédé de préparation du composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait réagir, dans un milieu de réaction comprenant un mélange d'éthanol et d'acétate d'éthyle, l'arginine base et la benzoyl- α -mercapto-propionyl-glycine, on isole le sel et on le fait cristalliser.

3 - Nouveau médicament, utile notamment en tant que protecteur du foie, caractérise en ce qu'il contient comme produit actif le composé selon la revendication 1.

4 - Compositions thérapeutiques utiles notamment en tant que protecteurs du foie, caractérisées en ce qu'elles comprennent en tant que composant actif, avec les excipients, matières de charge, véhicules et solvants d'usage courant, le sel d'arginine selon la revendication 1.

5 - Composition pharmaceutique selon la revendication 4, caractérisée en ce qu'elle est sous forme de comprimés.

6 - Composition pharmaceutique selon la revendication 4, caractérisée en ce qu'elle est sous forme injectable.