CH 658 049 A5

(19) CONFÉDÉRATION SUISSE
OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

(11) CH 658 049 A5

(51) Int. Cl.⁴: C 07 C 93/06
A 61 K 31/09

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

(21) Numéro de la demande: 6254/83

(22) Date de dépôt: 21.11.1983

(30) Priorité(s): 22.11.1982 FR 82 19506

(24) Brevet délivré le: 15.10.1986

(45) Fascicule du brevet publié le: 15.10.1986

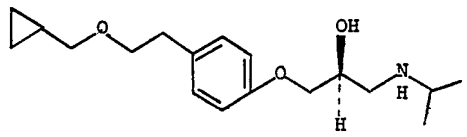
(73) Titulaire(s):
Synthélabo, Paris Cedex 13 (FR)

(72) Inventeur(s):
Binet, Jean, Breuillet (FR)
Manoury, Philippe, Le Plessis-Robinson (FR)

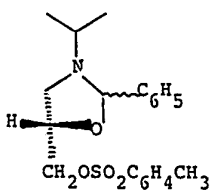
(74) Mandataire:
A. Braun, Braun, Héritier, Eschmann AG, Patentanwälte, Basel

(54) Isomère S du bêtaxolol, sa préparation et composition pharmaceutique le contenant.

(57) Le (S) (-) bêtaxolol de formule

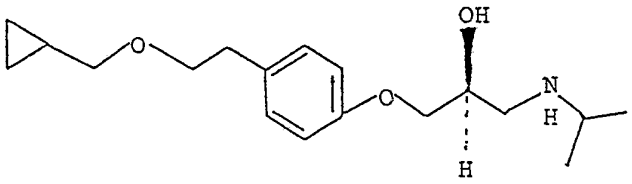


et ses sels d'attition à des acides pharmaceutiquement acceptables peuvent être utilisés pour le traitement de maladies cardiovasculaires et pour le traitement du glaucome. On le prépare par réaction du (cyclopropylméthoxy-2 éthyl)-4 phénol avec une oxazolidine de formule



REVENDICATIONS

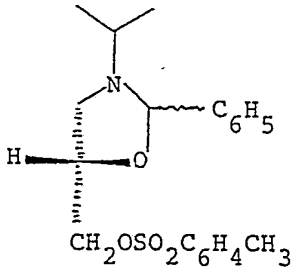
1. (S) (−) Bêtaxolol de formule:



et ses sels d'addition à des acides pharmaceutiquement acceptables.

2. Maléate de (S) (−) bêtaxolol, en tant que produit selon la revendication 1.

3. Procédé de préparation du (S) (−) bêtaxolol, caractérisé en ce que l'on fait réagir le (cyclopropylméthoxy-2 éthyl)-4 phénol avec l'oxazolidine de formule:



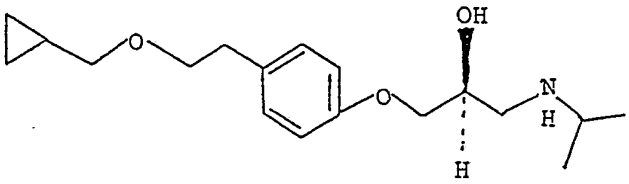
en présence d'une base, dans un solvant.

4. Médicament, caractérisé en ce qu'il contient comme principe actif le composé selon la revendication 1 ou l'un de ses sels d'addition à des acides pharmaceutiquement acceptables.

5. Médicament selon la revendication 4, sous la forme d'une composition pharmaceutique contenant ledit principe actif en association avec un excipient approprié.

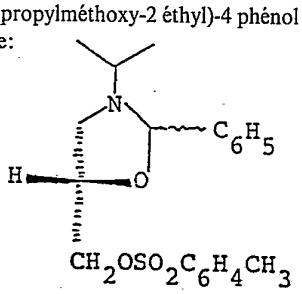
La présente invention a pour objet l'isomère S du bêtaxolol, sa préparation et une composition pharmaceutique contenant ledit composé.

Le composé de l'invention est l'isomère (S) (−) du bêtaxolol répondant à la formule:



Les sels de ce composé avec les acides pharmaceutiquement acceptables font également partie de l'invention.

Le composé de l'invention est préparé de la manière suivante: on fait réagir le (cyclopropylméthoxy-2 éthyl)-4 phénol avec la (S) oxazolidine de formule:

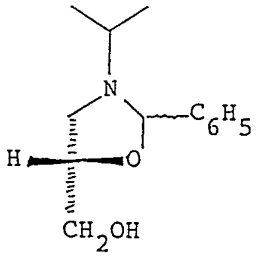


en présence d'une base telle que la soude, la potasse ou l'hydrure de sodium, dans un solvant tel que le diméthylformamide.

Le (cyclopropylméthoxy-2 éthyl)-4 phénol est préparé de la manière décrite dans le brevet français N° 75 33899 de la titulaire.

L'exemple suivant illustre l'invention.

On dissout 22,1 g (0,1 mole) de (S) phényl-2 hydroxyméthyl-5 isopropyl-3 oxazolidine de formule:



décrite par Baldwin et coll., J. Med. Chem. 1979, vol. 22, N° 11, dans 37,5 cm³ de pyridine et on ajoute, par portions, 19,0 g de chlorure de tosyle en maintenant la température à environ 25°C.

Lorsque l'addition est terminée, on agite le mélange réactionnel 2 h, à la température ambiante, puis on ajoute avec précaution 13,8 g de K_2CO_3 en solution dans 75 cm³ d'eau. On extrait avec 3 fois 100 cm³ de CH_2Cl_2, sèche la phase organique avec $MgSO_4$, filtre, évapore à une température inférieure à 50°C, d'abord sous le vide de la température à eau, puis sous 0,1 mm de mercure.

On obtient ainsi 33,9 g d'une huile que l'on utilise brute pour la suite de la réaction.

A une suspension de 4,8 g (0,1 mole) de NaH à 50% dans 50 cm³ de diméthylformamide (DMF) on ajoute, goutte à goutte, 17,3 g (0,09 mole) de (cyclopropylméthoxy-2 éthyl)-4 phénol en solution dans 50 cm³ de DMF et agite jusqu'à cessation du dégagement d'hydrogène. On refroidit à l'aide d'un bain d'eau glacée et ajoute par portions 33,9 g de l'huile obtenue précédemment en solution dans 50 cm³ de DMF; puis on chauffe le mélange à 60-70°C pendant 2 h. On laisse le mélange la nuit au repos et porte à nouveau à une température d'environ 60°C pendant 4 h. On refroidit le mélange, le verse sur de la glace et l'extrait 2 fois avec de l'éther. On lave la phase éthérée avec de l'eau, sèche sur $MgSO_4$, filtre et évapore. On reprend l'huile avec de l'eau, acidifie avec 50 cm³ d'HCl concentré et agite ½ h à la température ambiante, puis extrait 2 fois avec de l'éther.

On alcalinise la phase aqueuse avec de la soude et l'extrait avec de l'éther. On lave la phase éthérée avec de l'eau, sèche sur $MgSO_4$, filtre et évapore.

On reprend l'huile résiduelle dans de l'éther, ajoute à cette solution une quantité stœchiométrique d'acide maléique et laisse le sel cristalliser lentement.

F = 96°C

$[\alpha]_D^{20} = -16{,}2°$ (C = 1,87% CH_3OH)

Le composé de l'invention, sous forme de maléate, a été soumis à des essais pharmacologiques dans le domaine cardio-vasculaire et dans le traitement du glaucome.

Effet du maléate du (S((−) bêtaxolol sur les réponses chronotropes et inotropes à l'isoprénaline de l'oreillette du cobaye, après déplétion des catécholamines.

La méthode utilisée est semblable à celle préconisée par O'Donnell et Wanstall (1979).

Des cobayes (Hartley), pesant 250 à 300 g, reçoivent une injection sous-cutanée de syrosingopine (5,0 mg/kg) approximativement 18 heures avant le début de l'expérimentation, afin de provoquer la déplétion des réserves périphériques tissulaires en catécholamines. Les cobayes sont sacrifiés par dislocation cervicale, les cœurs entiers sont prélevés et mis dans une solution de Krebs, à température ambiante (21° C), oxygénée avec un mélange contenant 95% de O_2 et 5% de CO_2. La composition de la solution est, en mM: NaCl 114,0; KCl 4,7; $CaCl_2$ 2,5; KH_2PO_4 1,2; $MgSO_4$ 1,2; $NaHCO_3$ 25,0;

glucose 11,7. De l'acide ascorbique (1,1 mM) est ajouté aux solutions d'isoprénaline afin d'en réduire l'oxydation. Après séparation des deux oreillettes, l'une et l'autre sont attachées par leur base à un crochet fixé à un support. Un fil est alors lié à l'apex de chacune d'elles et les oreillettes sont immergées dans un bain à organe isolé contenant 30 ml de Krebs à 37°C. Elles sont connectées à un transducteur de force de déplacement (Grass, mod. TFO3 C) par le fil relié à l'apex et mises sous une tension de repos de 0,5 g. L'oreillette droite bat spontanément alors que l'oreillette gauche est entraînée électriquement par un courant d'ondes de 2 msec de durée, d'environ 30 V (voltage supramaximal) et délivrées 120 fois/min. Le rythme atrial et la force contractile sont enregistrés sur polygraphe (Grass 79B).

Les oreillettes sont laissées au repos pendant 30 min dans le bain à organe isolé. Le blocage des mécanismes de capture neuronale et extraneuronale des catécholamines est ensuite réalisé en maintenant les oreillettes au contact de phénoxybenzamine (50 µM) pendant 30 min. Après lavage par la solution de Krebs, chaque préparation est sensibilisée par addition d'isoprénaline (0,3 µM) 20 min avant la réalisation de la première courbe concentration-effet de l'isoprénaline.

L'isoprénaline est ajoutée au bain, à concentrations croissantes cumulatives (intervalle semi-log). Les modifications maximales de la force contractile et du rythme cardiaque engendrées par chaque dose sont les valeurs retenues pour l'analyse des résultats.

Approximativement 45 min après l'établissement de la première courbe concentration-réponse à l'isoprénaline, les paramètres étudiés ayant retrouvé leurs valeurs initiales, les préparations sont immergées pendant 30 min dans une solution de Krebs contenant le composé de l'invention, sous forme de maléate, (0,3 µM).

Chaque modification du rythme atrial ou de la force contractile engendrée par l'isoprénaline est exprimée en pourcentage de la réponse de l'oreillette à une dose supramaximale d'isoprénaline. Une analyse approfondie des résultats n'est faite que si la deuxième courbe dose-effet est parallèle à la courbe témoin et si les maxima des deux courbes ne diffèrent pas de ± 20%.

Les valeurs des pA_2 sont calculées selon Van Rossum (1963). Les valeurs moyennes des pA_2 sont comparées par l'analyse de la variante. Les différences entre les moyennes des pA_2 sont comparées par l'analyse de la variance. Les différences entre les moyennes sont considérées significatives quand t correspond à $p < 0,05$.

La valeur de la pA_2 du composé de l'invention

— vis-à-vis des effets chronotropes de l'isoprénaline (oreillette battant spontanément) est de 8,76 ± 0,06,

— vis-à-vis des effets inotropes (oreillette stimulée électriquement) de l'isoprénaline est de 8,78 ± 0,12.

Effet du maléate du (S((−) bêtaxolol sur le glaucome.

On prépare des gouttes en dissolvant une quantité suffisante du composé de l'invention dans de l'eau distillée de manière à obtenir des solutions à 0,1%, 0,5%, 0,75% et 2% de composé. On administre 2 gouttes de solution à un œil de lapin normal et à un œil de lapin hypertendu oculairement. La pression intraoculaire des deux yeux de lapins (normal et hypertendu oculairement) est diminuée de manière significative et mesurée à des intervalles de 6 h.

Le composé de l'invention et ses sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être utilisés pour le traitement de maladies cardiovasculaires et, notamment, dans des affections coronariennes, les affections atteignant le myocarde et les troubles du rythme cardiaque et pour le traitement du glaucome.

L'invention comprend, par conséquent, les compositions pharmaceutiques contenant le composé de l'invention ou l'un de ses sels comme principe actif en association avec tout excipient approprié à l'administration par voie orale, rectale ou parentérale.

Les formes pharmaceutiques appropriées sont, par exemple, les comprimés, dragées, gélules, capsules, cachets, solutions et suspensions buvables, suppositoires, solutés injectables stabilisés et/ou tamponnés, préparés à l'avance ou extemporanément.

La posologie quotidienne peut aller de 5 à 50 mg.

Pour le traitement du glaucome, la concentration des solutions oculaires peut aller de 0,25 à 3%.