

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 82 16646

(54) Nouveaux dérivés du 2,5-anhydro-D-mannitol, leur préparation et leur utilisation comme médicaments.

(51) Classification internationale (Int. Cl. ³). C 07 H 3/10; A 61 K 31/70.

(22) Date de dépôt..... 1^{er} octobre 1982.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée : US, 5 octobre 1981, n° 308,269.

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 14 du 8-4-1983.

(71) Déposant : Société dite : SANDOZ SA, société par actions. — CH.

(72) Invention de : Ronald Simpson.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

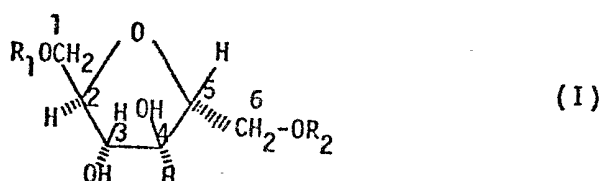
(74) Mandataire : Sandoz Huningue SA,
avenue de Bâle, BP 29, 68330 Huningue.

La présente invention a pour objet de nouveaux dérivés du 2,5-anhydro-D-mannitol, leur préparation et leur utilisation comme médicaments.

L'invention concerne en particulier les mono-esters en position 1 ou 6 et les di-esters en position 1 et 6 du 2,5-anhydro-D-mannitol.

Plus particulièrement, l'invention concerne les composés répondant à la formule I

10



15 dans laquelle

R_1 et R_2 représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, l'hydrogène, un groupe alkylcarbonyle dont le reste alkyle est en C_1-C_6 ou un groupe de formule X

20



25

où R_3 représente l'hydrogène, un halogène ou un groupe trifluorométhyle, alkyle en C_1-C_4 ou alcoxy en C_1-C_4 , et R_4 représente l'hydrogène, un halogène ou un

groupe alkyle en C_1-C_3 ou alcoxy en C_1-C_3 ,
 R_1 et R_2 ne pouvant représenter simultanément l'hydrogène.

5 Sauf indication contraire, les halogènes ont un poids atomique de 18 à 80.

Les composés de l'invention peuvent être préparés par estérification du 2,5-anhydro-D-mannitol, selon les méthodes conventionnelles.

10 Plus particulièrement, les composés de formule I peuvent être préparés par acylation du 2,5-anhydro-D-mannitol.

Comme exemples d'agents d'acylation appropriés, on peut citer ceux utilisés habituellement pour l'acylation des alcools, comme par exemple les anhydrides
15 et plus particulièrement les halogénures, tels que les chlorures et bromures, du groupe acyle à introduire, plus spécialement ceux dérivés du groupe alkyl-carbonyle ou du groupe de formule X indiqués précédemment.

Il convient de noter que l'acylation peut
20 avoir lieu en une ou deux étapes de manière à obtenir le mono-ester désiré ou le di-ester symétrique ou mixte désiré, en utilisant les produits de départ dans le rapport molaire approprié.

L'acylation est effectuée selon les méthodes
25 conventionnelles, par exemple en présence d'une base organique telle que la pyridine ou la triéthylamine comme agents accepteurs d'acides, et dans un solvant inerte, comme par exemple un éther cyclique tel que le tétrahydrofuranne ou un excès de l'agent d'acylation. On
30 opère à des températures comprises par exemple entre -30 et 100° , par exemple entre 0 et 100° pour l'alcanoylation et à des températures comprises entre -25 et 80° , spécialement comprises entre -10 et 65° , pour l'aroylation.

Les composés ainsi obtenus peuvent ensuite être isolés et purifiés selon les méthodes habituelles. Les agents d'acylation utilisés sont connus ou peuvent être préparés de manière analogue aux méthodes connues.

- 5 Le 2,5-anhydro-D-mannitol est connu et est décrit dans J.Chem.Soc. 4531-4535 (1956); il peut être préparé comme décrit dans la littérature.

- 10 Les composés de formule I se signalent par d'intéressantes propriétés pharmacodynamiques et peuvent par conséquent être utilisés en thérapeutique comme médicaments. En particulier, les composés de formule I exercent une action hypoglycémiante comme il ressort de la baisse du taux de glucose sanguin, par exemple dans l'essai suivant.

- 15 Dans cet essai, on utilise des souris mâles Royal Hart âgées de 6 à 8 semaines et pesant de 28 à 35 grammes. Les animaux sont répartis par groupes de 5 à 7. On laisse jeûner les animaux pendant 16 heures et on leur administre par voie orale une dose de 50
20 à 400 mg de substance à essayer par kg de poids corporel. Deux heures après l'administration de la substance à essayer, on anesthésie les animaux par injection intrapéritonéale d'hexobarbital sodique (85 mg/kg) et 5 minutes plus tard, on prélève du sang par ponction
25 cardiaque. Les échantillons de sang sont placés dans un récipient de l'autoanalyseur contenant 0,025 ml d'héparine (1000 unités/ml) et les échantillons sont bouchés, agités et conservés dans la glace. Le taux de glucose sanguin est déterminé au moyen de
30 l'autoanalyseur selon la méthode N-2b au ferricyanure de potassium. Les taux de glucose obtenus sont ensuite comparés avec ceux obtenus avec les animaux des groupes témoins auxquels on a administré par voie orale uniquement 0,5% de carboxyméthylcellulose. Dans cet essai,

les composés de formule I exercent une baisse significative du taux de glucose sanguin.

Grâce à cette propriété, les composés de l'invention peuvent par conséquent être utilisés en
5 thérapeutique comme agents hypoglycémiants pour abaisser le taux de glucose sanguin, par exemple dans le traitement du diabète.

La dose quotidienne appropriée pour abaisser le taux de glucose sanguin, par exemple dans
10 le traitement du diabète, est comprise entre environ 400 et 4000 mg, avantageusement administrée en doses fractionnées 2 à 4 fois par jour sous forme de doses unitaires contenant chacune de 75 à 2000 mg de substance active, ou sous forme retard.

15 Les composés de l'invention peuvent être administrés sous forme de compositions pharmaceutiques appropriées contenant, outre la substance active, les diluants et/ou supports conventionnels acceptables du point de vue pharmaceutique et éventuellement,
20 d'autres excipients. De telles compositions font également partie de l'invention. Les compositions pharmaceutiques peuvent se présenter sous forme de comprimés, de poudres dispersables, de granulés, de capsules, de sirops ou d'élixirs destinés à l'administration par voie
25 orale, ou sous forme de solutions, par exemple de solution aqueuse stérile injectable, destinées à l'administration par voie parentérale.

Les compositions pharmaceutiques préférées du point de vue de la facilité de préparation et
30 d'administration, sont les compositions solides, en particulier les comprimés et les capsules contenant soit un solide, soit un liquide.

L'invention concerne donc les composés de

formule I pour l'utilisation comme médicaments, en particulier comme agents hypoglycémiants pour abaisser le taux de glucose sanguin, par exemple dans le traitement du diabète.

5 L'invention concerne également un médicament contenant, comme substance active, un composé de formule I.

Un groupe intéressant Ia de composés de formule I comprend ceux dans lesquels R_1 et R_2 repré-
10 sentent chacun un groupe de formule X où R_3 et R_4 sont tels que définis précédemment, halogène signifiant le chlore ou le fluor. Les composés particulièrement préférés sont ceux dans lesquels R_3 représente hydrogène, le chlore, le fluor ou un
15 groupe méthyle, éthyle, méthoxy, éthoxy ou trifluorométhyle et R_4 représente l'hydrogène, le chlore, le fluor ou un groupe méthyle, éthyle, méthoxy ou éthoxy. Comme composé particulièrement intéressant dans ce groupe, on peut citer le 2,5-anhydro-1,6-di-O-benzoyl-D-mannitol.

20 Un autre groupe intéressant Ib de composés de formule I comprend ceux dans lesquels R_1 et R_2 représentent chacun un groupe alkylcarbonyle dont le reste alkyle est en C_1-C_6 , en particulier un groupe alkylcarbonyle dont le reste alkyle est en C_1-C_4 ,
25 et spécialement acétyle et propionyle.

Comme composés particulièrement intéressants appartenant à ce groupe, on peut citer le 1,6-di-O-acétyl-2,5-anhydro-D-mannitol.

Un autre groupe intéressant Ic de composés de
30 formule I, sont ceux dans lesquels l'un des symboles R_1 et R_2 représente un groupe alkylcarbonyle dont le reste alkyle est en C_1-C_6 et l'autre représente un groupe de formule X où R_3 et R_4 ont les signifi-

cations données précédemment. Des composés particulièrement intéressants sont ceux dans lesquels l'un des symboles R_1 et R_2 représente un groupe alkyl-carbonyle dont le reste alkyle est en C_1-C_4 et l'autre représente un groupe de formule X où R_3 et R_4 ont les significations données précédemment, halogène signifiant le chlore ou le fluor. Dans cette classe, les composés préférés sont ceux dans lesquels l'un des symboles R_1 et R_2 représente un groupe acétyle ou propionyle et l'autre représente un groupe de formule X où R_3 signifie l'hydrogène, le fluor, le chlore ou un groupe méthyle, éthyle, méthoxy, éthoxy ou trifluorométhyle et R_4 représente l'hydrogène, le fluor ou le chlore ou un groupe méthyle, éthyle, méthoxy ou éthoxy. Comme composé particulièrement intéressant appartenant à ce groupe, on peut citer le 1-0-acétyl-2,5-anhydro-6-0-benzoyl-D-mannitol.

Un autre groupe intéressant Id de composés de formule I comprend ceux dans lesquels l'un des symboles R_1 et R_2 représentent l'hydrogène et l'autre représente un groupe alkylcarbonyle dont le reste alkyle est en C_1-C_6 ou un groupe de formule X dans lesquels les significations préférés sont celles données pour Ia) et Ib). Comme composés particulièrement intéressants appartenant à ce groupe, on peut citer le 2,5-anhydro-6-0-benzoyl-D-mannitol et le 6-0-acétyl-2,5-anhydro-D-mannitol.

Les exemples suivants illustrent la présente invention sans aucunement en limiter la portée. Toutes les températures sont indiquées en degrés Celsius.

30

Exemple 1

2,5-anhydro-1,6-di-0-benzoyl-mannitol (composé n° 1)

a) A une solution de 0,16 g (1 mmol) de 2,5-anhydro-D-mannitol dans 3 ml de pyridine, on ajoute

0,45 g (0,36 ml; 3,15 mmol) de chlorure de benzoyle, et on agite le mélange réactionnel à 50° pendant 4 heures. On laisse ensuite refroidir le mélange réactionnel et on l'évapore sous vide poussé. On
5 sèche le résidu d'évaporation sous vide poussé et on le répartit entre du chloroforme et de l'eau. On extrait la phase aqueuse à deux reprises avec du chloroforme, on combine les phases chloroformiques, on sèche la solution chloroformique globale sur sulfate de
10 magnésium anhydre et on l'évapore sous pression réduite, ce qui donne une huile. On filtre cette huile sur 5 ml de gel de silice en utilisant du chloroforme et du chloroforme à 5% de méthanol pour éluer le di-ester. Les fractions contenant le produit, comme indiqué par
15 chromatographie en couche mince, sont combinées et évaporées sous pression réduite. On sèche le résidu d'évaporation sous vide poussé, on fait cristalliser le produit par grattage et on triture le produit avec du pentane. On obtient ainsi le composé du titre
20 sous forme d'un produit cristallisé blanc fondant à 100-102°.

En procédant de manière analogue à celle décrite à l'exemple 1 ou selon les méthodes d'acylation conventionnelles telles que décrites précédemment,
25 on peut préparer les composés de formule I suivants:

(Tableau voir page suivante)

Composé No	R ₁	R ₂	Caractéristiques physico- chimiques
2	m-toluoyl	m-toluoyl	F = 87-89° huile
3	acétyl	acétyl	
4	H	benzoyl	E = 135-145° à 0,04 Torr [α] _D = + 46,191°(MeOH)
5	acétyl	benzoyl	huile
6	H	acétyl	huile
7	o-chloro- benzoyl	o-chloro- benzoyl	[α] _D = +67,5°(MeOH)
8	p-méthoxy- benzoyl	p-méthoxy- benzoyl	F = 109-111°

20

Spectres :Composé n° 3Spectre RMN (CDCl₃) : 6 protons —singulet à 2,16 ppmSpectre IR : bandes à 3440 et 1730 cm⁻¹

25

Composé n° 5Spectre RMN (CDCl₃) : 3 protons —singulet à 2,10 ppmSpectre IR : bandes à 3400 et 1720 cm⁻¹Composé n° 6

Spectre RMN (DMSO) : 3 protons —singulet à 2,03 ppm

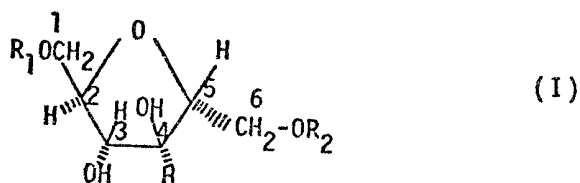
30

Spectre IR : bandes à 3370 et 1723 cm⁻¹

REVENDECATIONS

1.- Les mono-esters en position 1 ou 6 et les di-esters en position 1 et 6 du 2,5-anhydro-D-mannitol.

2.- Les dérivés du 2,5-anhydro-D-mannitol répondant à la formule I



dans laquelle

R_1 et R_2 représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, l'hydrogène, un groupe alkylcarbonyle dont le reste alkyle est en C_1-C_6 ou un groupe de formule X



où R_3 représente l'hydrogène, un halogène ou un groupe trifluorométhyle, alkyle en C_1-C_4 ou alcoxy en C_1-C_4 , et

R_4 représente l'hydrogène, un halogène ou un groupe alkyle en C_1-C_3 ou alcoxy en C_1-C_3 .

R_1 et R_2 ne pouvant représenter simultanément l'hydrogène.

3.- Les dérivés du mannitol selon la revendication 2, caractérisés en ce que R_1 et R_2 représentent chacun un groupe de formule X tel que spécifié à la revendication 2, dans laquelle R_3 et R_4 ont les significations données à la revendication 2, halogène signifiant le chlore ou le fluor.

4.- Les dérivés du mannitol selon la revendication 3, caractérisés en ce que R_3 représente l'hydrogène, le chlore, le fluor ou un groupe méthyle, éthyle, méthoxy, éthoxy ou trifluorométhyle et R_4 représente l'hydrogène, le chlore, le fluor ou un groupe méthyle, éthyle, méthoxy ou éthoxy.

5.- Les dérivés du mannitol selon la revendication 2, caractérisés en ce que R_1 et R_2 représentent chacun un groupe alkylcarbonyle dont le reste alkyle est en C_1-C_6 .

6.- Les dérivés du mannitol selon la revendication 5, caractérisés en ce que R_1 et R_2 représentent chacun un groupe acétyle ou propionyle.

7.- Les dérivés du mannitol selon la revendication 2, caractérisés en ce que l'un des symboles R_1 et R_2 représente un groupe alkylcarbonyle dont le reste alkyle est en C_1-C_6 et l'autre représente un groupe de formule X tel que spécifié à la revendication 2.

8.- Les dérivés du mannitol selon la revendication 7, caractérisés en ce que l'un des symboles R_1 et R_2 représente un groupe alkylcarbonyle dont le reste alkyle est en C_1-C_4 et l'autre représente un groupe de formule X tel que spécifié à la revendication 2, où R_3 et R_4 ont les significations données à la revendication 2, halogène signifiant le chlore ou le fluor.

9.- Les dérivés du mannitol selon la revendication 8, caractérisés en ce que l'un des symboles R_1 et R_2 signifie un groupe acétyle ou propionyle, et l'autre représente un groupe de formule X où R_3 représente l'hydrogène, le

chlore, le fluor ou un groupe méthyle, éthyle, méthoxy, éthoxy ou trifluorométhyle et R_4 représente l'hydrogène, le chlore ou le fluor ou un groupe méthyle, éthyle, méthoxy ou éthoxy.

5 10.- Les dérivés du mannitol selon la revendication 2, caractérisés en ce que l'un des symboles R_1 et R_2 représente l'hydrogène et l'autre représente un groupe alkylcarbonyle ou un groupe de formule X, tel que spécifiés à l'une quelconque des revendications
10 2, 3, 4 et 6.

 11.- Un dérivé du 2,5-anhydro-D-mannitol, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi le 2,5-anhydro-1,6-di-O-benzoyl-D-mannitol, le 2,5-anhydro-1,6-di-O-(m-toluoyl)-D-mannitol, le 1,6-di-O-acétyl-2,5-anhydro-D-mannitol,
15 le 2,5-anhydro-6-O-benzoyl-D-mannitol, le 1-O-acétyl-2,5-anhydro-6-O-benzoyl-D-mannitol, le 6-O-acétyl-2,5-anhydro-D-mannitol, le 2,5-anhydro-1,6-di-O-(o-chlorobenzoyl)-D-mannitol et le 2,5-anhydro-1,6-di-O-(p-méthoxybenzoyl)-D-mannitol.

20 12.- Les dérivés du 2,5-anhydro-D-mannitol selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, pour l'utilisation comme médicaments.

 13.- Les dérivés du 2,5-anhydro-D-mannitol selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, pour l'utilisation comme agents hypoglycémiants.
25

 14.- Un médicament, caractérisé en ce qu'il contient, comme substance active, un dérivé du 2,5-anhydro-D-mannitol tel que spécifié à l'une quelconque des revendications 1 à 11.

30 15.- Une composition pharmaceutique, caractérisé en ce qu'elle contient un dérivé du 2,5-anhydro-D-mannitol spécifié à l'une quelconque des revendications 1 à 11, en association avec un diluant ou support acceptables

du point de vue pharmaceutique.

16.- Un procédé de préparation des mono-
esters en position 1 ou 6 et des di-esters en position
1 et 6 du 2,5-anhydro-D-mannitol, caractérisé en ce
5 qu'on estérifie la 2,5-anhydro-D-mannitol.

17.- Un procédé de préparation des dérivés
du 2,5-anhydro-D-mannitol spécifiés à l'une quelconque
des revendications 2 à 11, caractérisé en ce qu'on
acyle le 2,5-anhydro-D-mannitol.