

A1

**DEMANDE  
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

**N° 81 08138**

---

(54) Dérivés de la nonaprénylamine, leurs sels acides d'addition et leur utilisation dans des compositions pharmaceutiques.

(51) Classification internationale (Int. Cl.<sup>3</sup>). C 07 C 87/24; A 61 K 31/13.

(22) Date de dépôt..... 23 avril 1981.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée : Japon, 23 avril 1980, n° 55109/1980.

(41) Date de la mise à la disposition du  
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 44 du 30-10-1981.

---

(71) Déposant : Société dite : NISSHIN FLOUR MILLING CO., LTD, résidant au Japon.

(72) Invention de : Yoshiyuki Tahara, Hiroyasu Koyama, Yasuhiro Komatsu, Reiko Kubota et Toshihiro Takahashi.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Bureau D. A. Casalonga, office Josse et Petit,  
8, av. Percier, 75008 Paris.

Dérivés de la nonaprénylamine, leurs sels acides d'addition et leur utilisation dans des compositions pharmaceutiques.

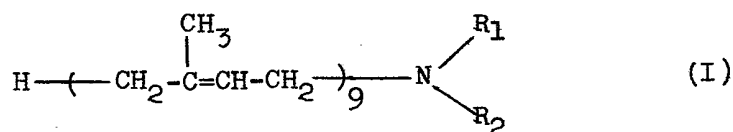
La présente invention concerne de nouvelles nonaprénylamines et leurs sels acides d'addition qui sont utilisés contre les infections virales des animaux vertébrés.

On connaît jusqu'ici diverses substances auxquelles on a attribué un effet préventif ou calmant sur les maladies dues à des virus dont l'hôte est un animal vertébré, ou qui ont été reconnues capables d'adoucir les symptômes de ces maladies en augmentant d'une façon significative l'activité anticorps chez l'animal. Les produits antiviraux mentionnés jusqu'ici comprennent l'interféron, les substances capables d'induire l'interféron; c'est-à-dire les inducteurs (inducteurs d'interféron), le chlorhydrate d'amantadine ou des substances synthétiques, telles que la méthysazone, qui exercent directement un effet inhibiteur sur la propagation des virus. L'interféron est une glycoprotéine ayant une activité antivirale et antitumeur, ladite glycoprotéine étant produite in situ par les cellules d'un animal vertébré quand ces cellules sont infectées avec un virus et elle est efficace pour la thérapie d'un grand nombre de maladies virales infectieuses. Des inducteurs connus qui induisent l'interféron chez les animaux vertébrés par un processus autre que l'infection virale, comprennent des substances naturelles à haut poids moléculaire telles que l'acide ribonucléique à chaîne double, de bactériophages d'une certaine espèce, ou des substances synthétiques à haut poids moléculaire telles que l'acide ribonucléique à chaîne double dont le type est l'acide polyinosinique-acide polycytidylique, ou des inducteurs à bas poids moléculaire tels que le produit connu sous la désignation "tilorone" correspondant au dichlorhydrate de 2,7-bis[2-(diéthylamino)-éthoxy]-fluorène-9-one.

Toutefois dans la production de l'interféron, le problème de la purification de celui-ci est soulevé et en fait aucun procédé économique pour la production de l'interféron n'a été réalisé jusqu'ici. Par ailleurs, les inducteurs classiques d'interféron n'ont pas reçu d'application pratique surtout à cause de leur toxicité. Les agents antiviraux synthétiques qui exercent directement un effet inhibiteur sur la propagation du virus, qui sont disponibles dans le commerce actuelle-

ment, ont une gamme plutôt étroite des maladies infectées par les virus qui sont guérissables par administration dudit agent et par conséquent la mise au point d'agents antiviraux synthétiques nouveaux est vivement souhaitée. En tenant compte de ces considérations, les auteurs de la présente invention ont conduit des études poussées pour trouver des composés capables de produire l'interféron de grande activité et de plus, ayant une activité antivirale sur le niveau biologique, et il en est résulté que les inventeurs ont découvert que les nouveaux dérivés de la nonaprénylamine représentés par la formule générale (I) suivante et leurs sels acides addition montrent un excellent pouvoir inducteur pour l'interféron et en même temps font preuve d'une excellente activité antivirale et antitumorale même dans l'essai biologique et on considère qu'ils conviennent pour être utilisés à titre de médicament.

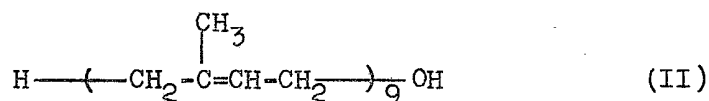
Ainsi, la présente invention a pour but de fournir une nouvelle classe de dérivés de la nonaprénylamine représentées par la formule générale suivante :



dans laquelle  $\text{R}_1$  représente un atome d'hydrogène, un groupe nonaprényle ou un groupe alkyle inférieur et  $\text{R}_2$  représente un groupe alkyle ou alcényle inférieur, éventuellement substitué avec au moins un radical hydroxyle, ou alkylamino, ou bien un groupe cyclo-alkyle. Les groupes alkyle inférieur appropriés comme  $\text{R}_1$  dans la présente invention comprennent des groupes alkyle à chaîne droite ou ramifiée ayant jusqu'à 4 atomes de carbone. De plus, des groupes alkyle ou alcényle inférieur appropriés pour  $\text{R}_2$  ont également jusqu'à 4 atomes de carbone. Ces groupes peuvent être encore mono- ou polysubstitués avec des radicaux hydroxyle, ou (mono ou di-) alkylamino. La substitution avec une combinaison quelconque de ces radicaux est également possible comme le connaît l'homme de métier.

Pour la préparation des dérivés de la nonaprénylamine

représentée par la formule générale (I) mentionnée ci-dessus, et de ses sels acides d'addition, on peut adopter un procédé dans lequel les processus connus de la synthèse des amines sont appliqués au nonapréinol de départ (solanesol) représenté par la formule :

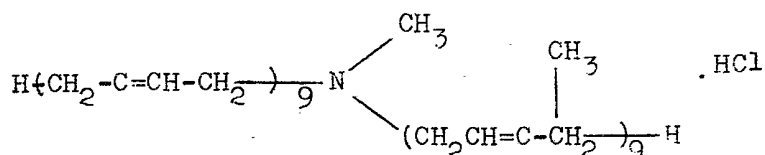


pour obtenir un dérivé aminé désiré.

- 10 En outre, le dérivé aminé ainsi obtenu peut être transformé en un sel correspondant de façon classique. Plus spécifiquement, une amine désirée peut être préparée selon un procédé qui comprend la transformation du nonapréinol ayant la formule générale (II) ci-dessus en un halogénure correspondant
- 15 (par exemple bromure de solanésyle) ou en un ester d'acide arylsulfonique correspondant (par exemple tosylate de solanésyle), suivi de la réaction avec un composé aminé primaire ou secondaire approprié correspondant au produit final désiré, en présence ou en l'absence d'une base. De façon alternative,
- 20 l'amine désirée peut être préparée par oxydation d'un nonapréinol avec un agent d'oxydation approprié (par exemple dioxyde de manganèse actif) en un aldéhyde correspondant qui est ensuite condensé avec un composé aminé primaire approprié, avec départ d'eau, pour former un composé imino correspondant
- 25 qui à son tour est réduit avec un agent réducteur approprié (par exemple borohydrure de sodium). Un sel acide d'addition du dérivé aminé ainsi obtenu peut être préparé en mélangeant ladite amine dans un solvant approprié avec un acide désiré pour former un sel et en faisant cristalliser le sel de la
- 30 solution par évaporation, ou autre moyen, pour le récupérer. Les sels acides d'addition appropriés pour être utilisés comme médicaments comprennent par exemple ceux avec l'acide chlorhydrique, l'acide acétique, l'acide citrique, l'acide fumarique et analogues.
- 35 Les composés représentés par la formule générale (I) et leurs sels acides d'addition sont illustrés ci-dessous en se référant aux exemples préparatifs ci-après.

## Exemple de préparation 1

Chlorhydrate de N-méthyl-disolanésylamine

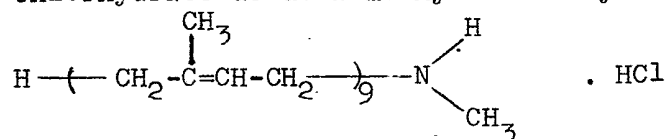


A un mélange d'une solution de méthanol (25 g) de méthylamine à 40 % avec de l'isopropyl éther (500 ml) on ajoute, goutte à goutte à la température ambiante, en l'espace d'une heure et demie tout en agitant, une solution de bromure de solanésyle (33g) dans l'isopropyl éther (100 ml) et on continue l'agitation encore pendant 16 heures. On lave le mélange réactionnel résultant, successivement avec NaOH 2N (100 ml), de l'eau et une solution saline saturée, on sèche sur du sulfate de sodium anhydre et on concentre sous pression réduite. On purifie le résidu (28,9g) par chromatographie sur colonne en utilisant du gel de silice (290 g). On met en oeuvre l'élution avec un mélange acétate d'éthyle-acétone-méthanol. La fraction éluee au début (10,1 g) est dissoute dans l'acétate d'éthyle, on y ajoute de l'éther contenant HCl pour acidifier simplement et on refroidit. On sépare la masse cristallisée par filtration et on récupère du chlorhydrate de N-méthyl-disolanésylamine (5,3 g), point de fusion (P.F.) 71-74°C. L'analyse élémentaire de  $\text{C}_{91}\text{H}_{149}\text{N} \cdot \text{HCl}$  donne les résultats suivants :

|           | C%    | H%    | N%   |
|-----------|-------|-------|------|
| Calculé : | 84,49 | 11,69 | 1,08 |
| Trouvé :  | 84,10 | 11,58 | 1,03 |

## Exemple de préparation 2

Chlorhydrate de de N-méthyl-solanésylamine



La fraction éluee en dernier (11,1 g) obtenue dans l'exemple de préparation 1 est dissoute dans l'acétone puis additionnée d'éther contenant HCl. Le mélange est traité de la même façon que dans l'exemple 1, ce qui permet d'obtenir

le chlorhydrate de N-méthyl-solanésylamine (7,2 g) P.F.  
66 - 69°C. L'analyse élémentaire  $C_{46}H_{77}N.HCl.3\frac{1}{2}H_2O$  donne  
les résultats ci-après :

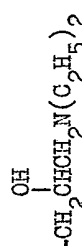
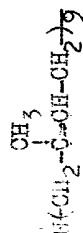
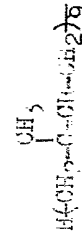
|   |         | C%      | H%    | N%   |
|---|---------|---------|-------|------|
| 5 | Calculé | : 78,08 | 11,54 | 1,95 |
|   | Trouvé  | : 78,14 | 11,36 | 1,90 |

Exemples de préparation 3 à 11

- Les mêmes procédés que dans l'exemple 1 sont répétés  
10 pour la réaction du bromure de solanésyle avec un composé  
amine primaire ou secondaire donnant ainsi les composés men-  
tionnés ci-après, dont la formule de structure, la formule  
moléculaire, le point de fusion et l'analyse élémentaire fi-  
gurent sur le tableau 1 ci-après

Tableau 1

$$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{H}-(\text{CH}_2-\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2)_9-\text{N} \begin{array}{l} \nearrow \text{R}_1 \\ \searrow \text{R}_2 \end{array} \end{array}$$

| Exemple<br>de prépa-<br>No. | Structure                                                                             |                                                                                     | Formule moléculaire-<br>re                                                           | P.F. (°C) ou<br>indice de réfraction         | Analyse élémentaire |       |            |       |      |
|-----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|---------------------|-------|------------|-------|------|
|                             | R <sub>1</sub>                                                                        | R <sub>2</sub>                                                                      |                                                                                      |                                              | Calculé (%)         |       | Trouvé (%) |       |      |
|                             |                                                                                       |                                                                                     |                                                                                      |                                              | C                   | H     | C          | H     |      |
| 3                           | H                                                                                     |  | C <sub>51</sub> H <sub>85</sub> N.HCl                                                | 72 - 73                                      | 81,82               | 11,58 | 81,49      | 11,42 | 1,83 |
| 4                           | H                                                                                     | -CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>                                                 | C <sub>48</sub> H <sub>79</sub> N.HCl. $\frac{1}{2}$ H <sub>2</sub> O                | 77 - 80                                      | 80,56               | 11,41 | 80,57      | 11,41 | 1,93 |
| 5                           | H                                                                                     | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>     | C <sub>51</sub> H <sub>88</sub> N <sub>2</sub> .2HCl                                 | 74 - 77                                      | 76,36               | 11,31 | 76,82      | 11,18 | 3,66 |
| 6                           | H                                                                                     |  | C <sub>52</sub> H <sub>90</sub> N <sub>2</sub> O.2HCl.3H <sub>2</sub> O              | <sup>23</sup> <sub>D</sub> 1,5042<br>(huile) | 70,47               | 11,15 | 70,22      | 10,93 | 3,00 |
| 7                           | CH <sub>3</sub>                                                                       |  | C <sub>52</sub> H <sub>87</sub> N.HCl.H <sub>2</sub> O                               | 84 - 86                                      | 79,99               | 11,62 | 80,20      | 11,61 | 1,62 |
| 8                           | CH <sub>3</sub>                                                                       | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH                                                 | C <sub>48</sub> H <sub>81</sub> N <sub>2</sub> O.HCl. $\frac{1}{2}$ H <sub>2</sub> O | 77 - 78                                      | 78,58               | 11,40 | 78,64      | 11,36 | 1,87 |
| 9                           | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                                                         | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                                                      | C <sub>49</sub> H <sub>83</sub> N.HCl                                                | 93 - 94                                      | 81,44               | 11,72 | 81,41      | 11,69 | 1,88 |
| 10                          |   | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>     | C <sub>96</sub> H <sub>160</sub> N <sub>2</sub> .2HCl.2H <sub>2</sub> O              | 60                                           | 79,45               | 11,53 | 79,21      | 11,31 | 1,92 |
| 11                          |  | -CH <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>   | C <sub>97</sub> H <sub>162</sub> N <sub>2</sub> O.2HCl.2H <sub>2</sub> O             | <sup>23</sup> <sub>D</sub> 1,5106<br>(huile) | 78,65               | 11,43 | 78,23      | 11,21 | 1,86 |

Les effets physiologiques des composés de la présente invention sont illustrés ci-dessous en détail.

(1) Essai de l'activité induisant l'interféron.

Chaque composé d'essai mis en suspension dans l'eau avec un tensio-actif est administré par voie intrapéritonéale à chaque groupe constitué par 5 souris femelles ICR pesant environ 25 g. 20 heures après l'administration, on recueille le sang des souris et le sérum en est séparé pour obtenir un interféron sérique. Les stades suivants sont réalisés afin de déterminer l'activité de l'interféron sérique ainsi induit. Des cellules L-929 provenant de souris et incubées au préalable en une monocouche sont amenées en contact avec la solution de sérum d'essai diluée 10 fois, mis en incubation toute une nuit à 37°C dans un incubateur placé dans une atmosphère de gaz carbonique, et la solution de sérum d'essai diluée en est retirée. Ensuite, les cellules sont inoculées avec le virus vésiculaire stomatitis et placées sur un milieu de culture tissulaire contenant 1% d'agar. Après l'incubation à 37°C pendant 24 heures, les cellules sont colorées avec une solution de rouge neutre, diluées avec une concentration appropriée pour compter le nombre de plaques qui y est formé et ainsi pour calculer le taux d'inhibition des plaques dans chacun des groupes d'essai par rapport à un groupe auquel aucun composé d'essai n'a été administré. Le taux d'inhibition des plaques de chaque composé d'essai est montré sur le tableau 2.

(2) Effet sur des souris infectées avec le virus vaccinal.

Des groupes constitués chacun par 10 souris femelles ICR d'un poids de 15 g environ reçoivent une injection intraveineuse de 0,1 ml de virus vaccinal (souche DIE) dans la veine de la queue à une distance de 2 cm de la racine de la queue. Le huitième jour après l'inoculation, le nombre de lésions en forme de pustules sur la surface de la queue est compté après avoir coloré la queue avec une solution d'éthanol contenant 1% de fluorescène et 0,5% de bleu de méthylène. Dans cet essai, chaque composé d'essai est administré par voie intrapéritonéale aux souris le jour précédent l'inoculation du virus, ce qui fait que l'activité antiviral du composé d'essai est évaluée en terme d'inhibition des lésions de la queue telles



que calculées dans chaque groupe d'essai par rapport à un groupe auquel on n'a pas administré de composé d'essai.

Le taux d'inhibition des lésions de la queue de chaque composé d'essai est indiqué sur le tableau 2

- 5 (3) Effet sur des souris infectées avec le virus de la grippe.

- 10 Des groupes constitués chacun par 10 souris femelles ICR pesant environ 25 g, sont infectés par inhalation de virus de la grippe nébulisé A/PR-8. Une solution de chaque composé d'essai en solution aqueuse contenant un tensio-actif est administrée par voie intrapéritonéale aux souris 24 heures et 3 heures avant l'infection du virus et 5 fois par jour à partir du second jour qui suit l'infection. Les souris qui survivent 21 jours après l'infection sont considérées comme
- 15 des survivantes et le taux de survie est obtenu selon l'équation suivante :

$$\frac{\text{Nombre de survivantes}}{\text{Nombre de souris traitées}} \times 100 = \text{taux de survie.}$$

Tableau 2

| Composé d'essai                                                        | Dose<br>(intrapé-<br>ritonéale)<br>mg/kg | Défense préventive<br>contre l'infection<br>due au virus vacci-<br>nal (Inhibition de<br>la lésion de la queue)<br>% | Interféron<br>sérique<br>(Inhibition<br>des plaques)<br>% | Dose<br>(intra-<br>périto-<br>néale)<br>mg/kg | Défense préven-<br>tive contre la<br>grippe inoculée<br>par injection<br>(Taux de survie)<br>% |
|------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Chlorhydrate de<br>N-allyl-solanésylamine                              | 50                                       | 20,6                                                                                                                 | 53,4                                                      | 30                                            | 22                                                                                             |
| Chlorhydrate de<br>N-(N',N'-diéthyl-<br>aminoéthyl)-<br>solanésylamine | 50                                       | 64,6                                                                                                                 | 100                                                       | 30                                            | 70                                                                                             |
| Chlorhydrate de<br>N-cyclohexyl-solanésyl-<br>amine                    | 50                                       | 46,3                                                                                                                 | 31,3                                                      | 30                                            | 60                                                                                             |
| Chlorhydrate de<br>N-cyclohexyl-N-méthyl-<br>solanésylamine            | 50                                       | 78,4                                                                                                                 | 42,3                                                      | 30                                            | 50                                                                                             |
| Chlorhydrate d'amanta-<br>dine<br>(témoin)                             | 50                                       | -                                                                                                                    | -                                                         | 30                                            | 30                                                                                             |

## (4) Toxicité.

Afin de rechercher la toxicité aigüe des composés de la présente invention, la dose létale 50% de chaque composé est obtenue en utilisant des souris mâles ddY pesant 20 à 25 g.

- 5 D'après les résultats montrés sur le tableau 3, on voit que les composés ont une marge de sécurité élevée par administration par voie intrapéritonéale.

Tableau 3

| 10 | <u>Composé d'essai</u>                                      | Dose létale 50% (mg/kg)                   |                                              |
|----|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------------------|
|    |                                                             | <u>Administrée par voie intraveineuse</u> | <u>Administrée par voie intrapéritonéale</u> |
|    | Chlorhydrate de N-allyl-solanésylamine                      | 8,2                                       | > 500                                        |
| 15 | Chlorhydrate de N-(N',N'-diéthylamino-éthyl)-solanésylamine | 33                                        | > 500                                        |
| 20 | Chlorhydrate de N-cyclohexyl-solanésylamine                 | 15                                        | 350                                          |
| 25 | Chlorhydrate de N-cyclohexyl-N-méthyl-solanésylamine        | 57                                        | 500 environ                                  |

- Comme on peut le voir d'après les résultats d'essais précédents, les ingrédients actifs de la présente invention ont une activité inductrice sur l'interféron in vivo et ont une faible toxicité en manifestant une excellente activité anti-virale. A la lumière du fait qu'une structure de corrélation de l'activité interféron avec les activités antivirales individuelles n'est pas toujours observée pour les ingrédients de la présente invention, on considère également une éventualité que les activités antivirales desdits ingrédients au niveau biologique sont concernées non seulement dans l'interféron, mais également dans d'autres mécanismes de défense de l'hôte. On connaît diverses maladies chez l'homme, causées par des virus telles que des maladies dues à des infections d'herpès (par

exemple herpès simplex), la grippe, la rougeole et les maladies similaires. Par conséquent, quand les ingrédients actifs de la présente invention sont utilisés pour le traitement de maladies infectées par les virus, ils sont administrés aux malades par des procédés impliquant l'administration orale, l'inhalation, ou analogue, ainsi que par injection sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse. Selon l'état du malade, tel que l'âge, les symptômes et la voie par laquelle l'ingrédient est administré, l'ingrédient actif de la présente invention est utilisé en une dose de 0,5 à 20 mg/kg, de préférence de 3 à 5 mg/kg, plusieurs fois par jour (2 à 4 fois).

Les ingrédients actifs de la présente invention peuvent être formulés dans des compositions pour médicaments, par exemple comprimés, cachets, granulés, poudres, préparation liquide pour usage oral, lotions oculaires, suppositoires, pommades, injections et analogues.

Quand les ingrédients actifs de la présente invention sont administrés par voie orale, ils peuvent être formulés en comprimés, cachets, granulés, ou poudres. Ces préparations solides pour usage oral peuvent contenir des excipients utilisés classiquement, par exemple l'anhydride silicique, l'acide métasilicique, l'alginate de magnésium, le silicate d'aluminium synthétique, le lactose, le sucre de canne, l'amidon de maïs, la cellulose microcristallisée, l'amidon hydroxypropylé ou la glycine, et analogues, des liants, par exemple la gomme arabique, la gélatine, la gomme adragante, l'hydroxypropylcellulose, ou la polyvinylpyrrolidone; des lubrifiants, par exemple le stéarate de magnésium, le talc ou la silice; des agents de désaggrégation, par exemple l'amidon de pomme de terre, et la carboxyméthylcellulose; ou des agents mouillants, par exemple polyéthylèneglycol, mono-oléate de sorbitanne, huile de ricin durcie par polyoxyéthylénation, laurylsulfate de sodium. Dans la préparation de cachets mous, en particulier, les ingrédients actifs de la présente invention, peuvent être formulés en les dissolvant ou en les mettant en suspension dans du polyéthylène glycol ou dans des supports huileux communément utilisés, tels que l'huile de sésame, l'huile d'arachides, l'huile de germe, l'huile de coprah fractionnée telle que "Miglyol" (marque

déposée) ou analogues. Les préparations en comprimés ou en granulés peuvent être enrobées selon les procédés classiques.

La préparation liquide pour usage oral peut être sous la forme d'émulsion aqueuse ou huileuse ou de sirop, ou par ailleurs sous la forme de produit sec qui peut être redissous avant usage à l'aide d'un véhicule approprié. A ces préparations liquides, on peut ajouter des produits additifs communément utilisés, par exemple des auxiliaires émulsifiants tels que sirop de sorbitol, méthylcellulose, gélatine, hydroxyéthylcellulose, et analogues; ou des émulsifiants, par exemple lécithine, mono-oléate de sorbitanne, huile de ricin durcie pour polyoxyéthylénation, excipients non aqueux, par exemple huile de coprah fractionnée, huile d'amande, huile d'arachides et analogues; ou des antiseptiques, par exemple parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle ou acide sorbique. En outre, ces préparations pour usage oral peuvent contenir, si nécessaire, des agents de conservation, des stabilisants et les additifs analogues.

Dans le cas où les ingrédients actifs de la présente invention sont administrés sous forme de suppositoires, ils peuvent être formulés selon les procédés classiques utilisant des substrats oléophiles tels que huile de cacao ou "Witepsol" (marque déposée) où ils peuvent être utilisés sous la forme de capsules rectales obtenues en enrobant un mélange de polyéthylèneglycol, d'huile de sésame, d'huile de germe, d'huile de coprah fractionné et analogues dans une feuille de gélatine. La capsule rectale peut être revêtue si nécessaire de matières cireuses.

Quand les ingrédients actifs de la présente invention sont utilisés sous la forme d'injection, ils peuvent être formulés en préparations de solution huileuse, solution émulsifiée ou solution aqueuse, et ces solutions peuvent contenir des émulsifiants, stabilisants ou additifs analogues communément utilisés.

Selon le procédé d'administration, les compositions mentionnées ci-dessus peuvent contenir les ingrédients actifs de la présente invention à raison d'au moins 1% et de préférence de 5 à 50 %.

Le procédé pour formuler les ingrédients actifs de la présente invention en diverses préparations est illustré ci-dessous en se référant à des exemples pharmaceutiques.

Exemple pharmaceutique 1 - Préparation de cachets durs pour usage oral.

5

Un mélange de 25 g de chlorhydrate de N-allylsolanésylamine et de 7,5 g d'huile de ricin polyoxyéthylée dans l'acétone est mélangé avec 25 g d'anhydride silicique. Après évaporation de l'acétone, le mélange est malaxé encore avec 5 g de calcium carboxyméthylcellulose, 5 g d'amidon de maïs, 7,5 g d'hydroxypropylcellulose et 20 g de cellulose microcristallisée et 30 ml d'eau sont ajoutés et malaxés pour obtenir une masse granulaire. La masse est granulée au moyen d'un granulateur (Granulateur ECK de Fujii Paudal CO., Japon) équipé avec un tamis (B.S.) n° 24 ayant des mailles de 622 microns pour obtenir des granules. Les granules sont séchés jusqu'à ce que la teneur en humidité inférieure à 5% et tamisés avec le tamis (B.S.) n°16 ayant des mailles de 1003 microns. Les granules tamisés sont mis en cachets au moyen d'une machine à remplir les cachets à raison de 1,90 mg/cachet.

Exemple pharmaceutique 2 - Préparation de cachets mous pour usage oral.

Une solution homogène est préparée en mélangeant 50g de N-(N',N'-diéthylamino-éthyl)-solanésylamine avec 130 g de polyéthylèneglycol (Macrogol 400). Séparément, une solution de gélatine est préparée qui contient 93 g de gélatine, 19 g de glycérine, 10 g de D-sorbitol, 0,4 g de parahydroxybenzoate d'éthyle, 0,2 g de parahydroxybenzoate de propyle et 0,4 g d'oxyde de titane et qui est utilisée sous forme d'un agent filmogène pour cachets. La solution obtenue précédemment en même temps que l'agent filmogène pour cachets sont traités avec un emporte-pièce plat du type manuel pour obtenir des cachets contenant chacun 180 mg.

Exemple pharmaceutique 3- Injections.

35

Un mélange de 5 g de chlorhydrate de N-méthyl-N-cyclohexylsolanésylamine, une quantité appropriée d'huile d'arachides et 1 g d'alcool benzylique sont complétés à un total de 100 cm<sup>3</sup> par addition d'huile d'arachides. La solution est versée par

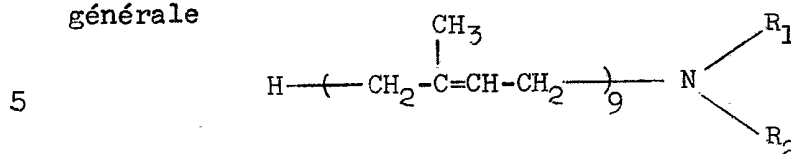
portions à raison de  $1\text{ cm}^3$  dans des conditions aseptiques dans une ampoule qui est ensuite scellée.

Exemple pharmaceutique 4 - Injections.

- Un mélange de 1g de chlorhydrate de N-cyclohexylsolamésylamine, 5 g de "Nikkol HCO 60" (marque commerciale) (huile de ricin hydrogénée étherifiée avec 60 moles de polyoxyéthylène), 20 g de propylèneglycol, 10 g de glycérol et 5 g d'alcool éthylique sont mélangés avec 100 ml d'eau distillée et agités. Dans des conditions aseptiques, la solution est versée par
- 5 portions à raison de 1,4 ml dans une ampoule qui est ensuite scellée.
- 10

REVENDICATIONS

1. Dérivés de la nonaprénylamine de formule générale  
générale



10 dans laquelle  $\text{R}_1$  représente un atome d'hydrogène, un groupe nonaprényle ou un groupe alkyle inférieur, et  $\text{R}_2$  représente un groupe alkyle inférieur ou alkényle inférieur pouvant être substitué avec au moins un groupe hydroxy ou alkylamino, ou un groupe cycloalkyle; et leurs acides d'addition.

2. Chlorhydrate de N-cyclohexyl-solanésylamine.

3. Chlorhydrate de N-allyl-solanésylamine.

15 4. Dichlorhydrate de N-(N',N'-diéthylaminoéthyl)-solanésylamine

5. Dichlorhydrate de 3,3-diéthylamino-1-solanésylamino-2-propanol.

20 6. Composition pharmaceutique active contre les maladies virales, caractérisée par le fait qu'elle comprend au moins un dérivé de la nonaprénylamine, selon l'une quelconque des revendications 1 à 5.

25 7. Composition pharmaceutique selon la revendication 6, caractérisée par le fait qu'elle renferme également des excipients et/ou des matières auxiliaires pharmaceutiquement acceptables.