D. 52.121

Brevet N° 85099
du 21 novembre 1983
Titre délivré : 17 JUIL. 1985

GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG

Monsieur le Ministre
de l'Économie et des Classes Moyennes
Service de la Propriété Intellectuelle
LUXEMBOURG

Demande de Brevet d'Invention

I. Requête

La société dite: SYNTHELABO, 58, rue de la Glacière, à F-75 013 PARIS CEDEX 13, France, représentée par Monsieur Jacques de Muyser, agissant en qualité de mandataire (1) (2)

dépose(nt) ce vingt-et-un novembre 19oo quatre-vingt-trois (3)
à 15 heures, au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes, à Luxembourg :

1. la présente requête pour l'obtention d'un brevet d'invention concernant : "Isomère S du bétaxolol, sa préparation et son application en thérapeutique". (4)
2. la délégation de pouvoir, datée de PARIS le 12 septembre 1983
3. la description en langue française de l'invention en deux exemplaires;
4. 1 planches de dessin, en deux exemplaires;
5. la quittance des taxes versées au Bureau de l'Enregistrement à Luxembourg, le 16 novembre 1983

déclare(nt) en assumant la responsabilité de cette déclaration, que l'(les) inventeur(s) est (sont) : (5)
- Jean Bonn, 12 Hameau de la Source, à 91190 GIF-SUR-YVETTE, France
- Philippe MANOURY, 9, rue de Malabry, à 92330 SCEAUX-PORTUGAL, France

revendique(nt) pour la susdite demande de brevet la priorité d'une (des) demande(s) de (6) [illegible] déposée(s) en (7) [illegible] le [illegible] (8)

au nom de [illegible] (9)

élit(élisent) pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg 38, bld. Royal (10)

sollicite(nt) la délivrance d'un brevet d'invention pour l'objet décrit et représenté dans les annexes susmentionnées, — avec ajournement de cette délivrance à 12 mois. (11)

Le Mandataire

II. Procès-verbal de Dépôt

La susdite demande de brevet d'invention a été déposée au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes, Service de la Propriété Intellectuelle à Luxembourg, en date du : 21 novembre 1983

à 15 heures

Pr. le Ministre
de l'Économie et des Classes Moyennes,
p. d.

A 60107

(1) Nom, prénom, forme, adresse — (2) s'il a été signé par un agent en qualité de mandataire — (3) date du dépôt en toutes lettres — (4) titre de l'invention — (5) noms et adresses — (6) brevet, certificat d'addition, modèle d'utilité — (7) pays — (8) date — (9) déposant originaire — (10) adresse — (11) 6, 12 ou 18 mois.

D. 52.121

REVENDICATION DE LA PRIORITE

de la demande de brevet / ~~du modèle d'utilité~~

En FRANCE

Du 22 novembre 1982

Mémoire Descriptif

déposé à l'appui d'une demande de

BREVET D'INVENTION

au

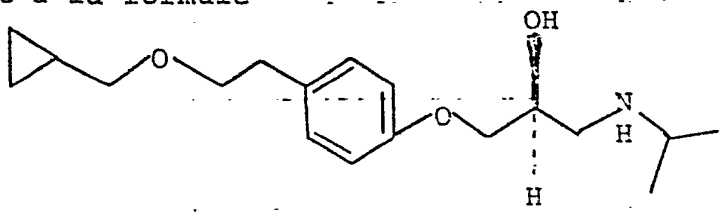
Luxembourg

au nom de : SYNTHELABO

pour : "Isomère S du bétaxolol, sa préparation et son application en thérapeutique".

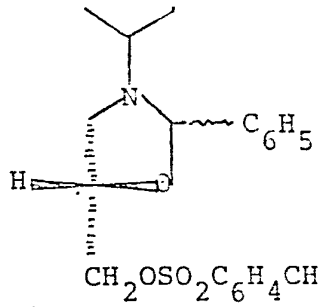
La présente demande de brevet a pour objet l'isomère S du bétaxolol, sa préparation et son application en thérapeutique.

Le composé de l'invention est l'isomère (S)(-) du bétaxolol 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

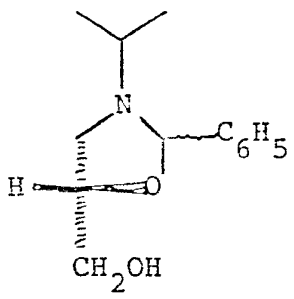


en présence d'une base telle que la soude, la potasse ou l'hydrure de sodium.

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

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 cm2 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(cyclopropylmethoxy-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 1/2 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 sotechiométrique 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)(-) betaxolol 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 coeurs 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'elle 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. TF03 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 concentration 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 $\pm$ 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 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'isoprenaline (oreillette battant spontanément) est de $8,76 \pm 0,06$,
- vis-à-vis des effets inotropes (oreillette stimulée électriquement) de l'isoprénaline est de $8,78 \pm 0,12$.

Effet du maléate du (S)(-) betaxolol 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 oeil de lapin normal et à un oeil 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.

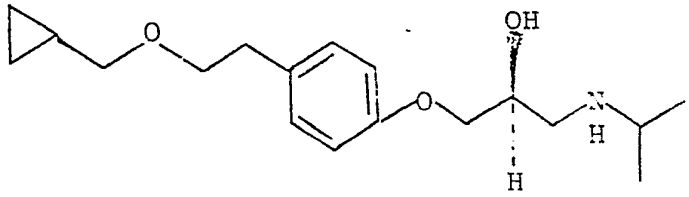
Les formes pharmaceutiques appropriées sont par exemple, les comprimés, dragées, gélules, capsules, cachets, solutions

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 %.

Revendications

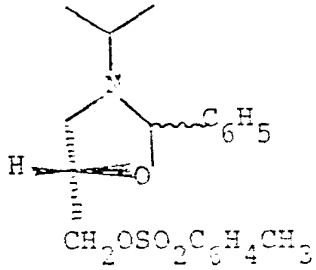
1. (S)(-) betaxolol de formule



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

2. Maléate du (S)(-) betaxolol.

3. Procédé de préparation du (S)(-) betaxolol, caractérisé par le fait que l'on fait réagir le (cyclopropyliméthoxy-2 éthyl)-4 phénol avec l'oxazolidine de formule



en présence d'une base, dans un solvant tel que le diméthylformamide.

4. Médicament caractérisé en ce qu'il contient un composé tel que défini dans la revendication 1.

5. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient un composé tel que défini dans la revendication 1 en association avec tout excipient approprié.