

BREVET SPÉCIAL DE MÉDICAMENT

P.V. n° 836.865

N° 298 M

Classification internationale : A 61 k — C 07 c

Nouveau médicament notamment pour le traitement des spasmes d'origine coronaire.

Société : LES LABORATOIRES FRANÇAIS DE CHIMIOTHÉRAPIE résidant en France (Seine).

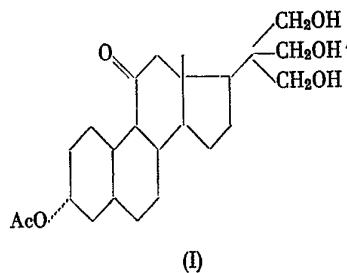
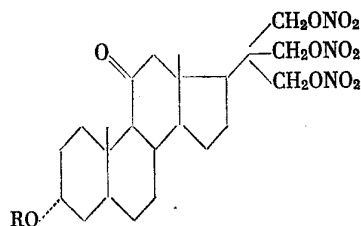
Demandé le 26 août 1960, à 15^h 27^m, à Paris.

Délivré par arrêté du 13 mars 1961.

(Bulletin officiel de la Propriété industrielle [B.S.M.], n° 8 de 1961.)

(Brevet résultant de la division de la demande de brevet d'invention, P.V. n° 830.184, déposée le 16 juin 1960.)

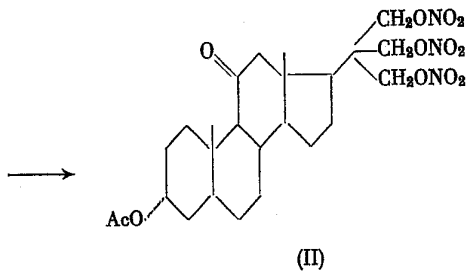
La présente invention a pour objet, à titre de nouveau médicament, des compositions à base du 3 α -hydroxy 20,20-bis-(nitratométhyl) 21-nitrato 11-oxo 5 β -prégnane et ses esters, et notamment du 3 α -acétoxy 20,20-bis-(nitratométhyl) 21-nitrato 11-oxo 5 β -prégnane de formule générale :



dans laquelle R représente H ou le radical acyle organique ou minéral.

Le principe actif (R = COCH₃) se présente sous forme de composé solide incolore, soluble dans l'acétone, le benzène et le chloroforme, peu soluble dans l'alcool et l'éther isopropylique. Son point de fusion déterminé au bloc de Kofler est de F = 162-163 °C.

On prépare le 3 α -acétoxy 20,20-bis-(nitratométhyl) 21-nitrato 11-oxo 5 β -prégnane (II) comme il a été indiqué dans la demande de brevet déposée en France le 16 juin 1960 par la Société demanderesse et intitulée : « Nouveaux stéroïdes polyhydroxylés et obtention de ces composés », le principe de la préparation consistant en la réaction suivante :



Ainsi qu'il en ressort, la synthèse est caractérisée par l'action de l'acide nitrique fumant en milieu acétique sur la 3 α -acétoxy 20,20-bis-hydroxyméthyl 21-hydroxy 11-oxo 5 β -prégnane (I), ce qui donne le composé recherché, le 3 α -acétoxy 20,20-bis-(nitratométhyl) 21-nitrato 11-oxo 5 β -prégnane (II).

D'après un mode d'exécution de la synthèse précitée, on introduit, dans 1,5 cm³ d'anhydride acétique refroidi à -10 °C, 0,5 cm³ d'acide nitrique fumant puis on ajoute en une minute, sous azote et sous agitation, 0,058 g de composé I. On maintient la température du mélange réactionnel pendant vingt

minutes à -10 °C puis on le verse sur la glace. On essore le précipité et on le lave à l'eau jusqu'à neutralité des eaux de lavage.

Le produit brut est chromatographié sur silicagel avec élution au chlorure de méthylène à 1 % d'acétone puis cristallisé par addition d'éthanol.

On obtient 0,056 g de composé II, F = 162-163 °C.

Analyse : C₂₅H₃₇O₁₂N₃ = 571,57

Calculé : C % 52,53 H % 6,52.

Trouvé : 52,7 6,6.

Ce composé n'est pas décrit dans la littérature.

Ainsi qu'il a été indiqué dans la demande de brevet susmentionnée, le produit est doté de propriétés pharmacologiques intéressantes. Il possède notamment une action sur le débit coronaire.

L'activité du 3 α -acétoxy, 20,20-bis-(nitratométhyl) 21-nitrato 11-oxo 5 β -prégnane, déjà à la concentration extrêmement faible de 0,0001 μ g par centimètre cube sur le débit coronaire du cœur isolé de lapin, jointe à sa faible toxicité, permettent d'en préconiser l'emploi dans le traitement de l'angine de poitrine et des coronarites. Il n'est pas exclu qu'il présente également une action vasodilatatrice périphérique et des effets antispasmodiques permettant son emploi dans l'asthme, les spasmes bronchiques, les spasmes artériels.

Ledit composé pourra être utilisé par voie buccale sous forme de comprimé à 1 mg (dose quotidienne : 1 à 5 mg), ou par voie parentérale intramusculaire, sous forme de suspension aqueuse ou de solution huileuse à dose unitaire de 1 à 2 mg ou même par voie veineuse en solution dans l'acétyl méthylamine à la dose de 1 à 2 mg, ou encore par voie rectale.

Il peut se présenter sous forme de solutions injectables, de suspensions injectables conditionnées en ampoules, en flacons, seringues prêtes à l'injection, sous forme de comprimés, gouttes et suppositoires.

Préférentiellement, il sera utilisé sous forme de solutions injectables, suspensions injectables conditionnées en ampoules, en flacons, seringues prêtes à l'injection, comprimés, gouttes et suppositoires.

La posologie utile s'échelonne entre 1 et 5 mg par prise et par jour chez l'adulte selon la voie d'administration.

Les formes pharmaceutiques telles que les solutions injectables, suspensions injectables, comprimés ou suppositoires sont préparées selon les procédés connus en pharmacie.

Étude pharmacologique du 3 α -acétoxy 20,20-

bis-(nitratométhyl)21-nitrato 11-oxo 5 β -prégnane.

Action sur le débit coronaire. — L'étude de l'action dudit composé sur le débit coronaire a été effectuée sur le cœur isolé de lapin, en utilisant une technique inspirée de Langendorff (*Arch. gesam. Physiol.*, 1895, 61, 291).

Dans cette méthode, le cœur est suspendu par l'aorte à une canule et le système coronaire est perfusé, au moyen de cette canule, sous une pression constante de 5 cm de mercure, par du sérum de Locke de pH 7,2 à 7,3, chauffé à 37°.

Le corps étudié est mis en solution dans l'éthanol; cette solution est diluée au moyen du sérum de Locke, jusqu'à concentration convenable.

Grâce à un dispositif adéquat, on enregistre le débit coronaire et, parallèlement, les contractions ventriculaires.

On a recherché systématiquement la concentration liminaire dudit composé qui augmente nettement le débit coronaire d'une telle préparation et le tableau ci-joint fournit les résultats obtenus avec ce corps ainsi qu'avec la trinitrine et la papavérine, dans les mêmes conditions expérimentales.

Toxicité aiguë. — L'essai de toxicité a été effectué sur des souris de souche Rockland pesant entre 18 et 22 g.

Le corps a été utilisé en suspension à 10 mg par centimètre cube dans un soluté dispersif approprié.

Il a été injecté sous cette forme par voie sous-cutanée, à deux groupes de dix souris, aux doses de 50 et 100 mg/kg respectivement.

Les animaux ont été conservés en observation pendant une semaine. Aucun symptôme d'intoxication ni aucune mortalité n'ont été notés au cours de cette période.

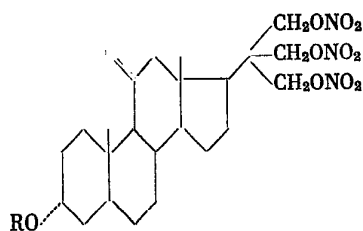
Ledit composé est donc dénué de toxicité, même à la dose de 100 mg/kg.

Corps étudié	Concentration liminaire active en μ g/cm ³ dans le liquide de perfusion	Augmentation du débit coronaire en % du débit normal	Durée d'action mn	Effets sur les contractions ventriculaires	
				Sur l'amplitude	Sur la fréquence
Trinitrine.....	1	10	2 à 20	0	— 5 %
Papavérine	10	20	15	0	0
3 α -acétoxy 20, 20-bis-(nitratométhyl) 21-nitrato 11-oxo 5 β -prégnane.	0,0001	10	Durable en plateau > 30	0	0
	0,001	40		0	0

RÉSUMÉ

L'invention a pour objet, à titre de nouveau médicament, notamment pour le traitement des spasmes d'origine coronaire :

1° Des compositions à base du 3 α -hydroxy 20, 20-bis-(nitratométhyl) 21-nitrato 11-oxo 5 β -prégnane et de ses esters, notamment du 3 α -acétoxy 20, 20-bis-(nitratométhyl) 21-nitrato 11-oxo 5 β -prégnane de formule générale :



dans laquelle R représente H ou un radical acyle d'un acide organique ou minéral, F = 162-163 °C (R = COCH₃).

2° Le 3α-hydroxy 20, 20-bis-(nitratométhyl) 21-

nitrate 11-oxo 5β-prégnane et ses esters tel que notamment le 3α-acétoxy 20,20-bis-(nitratométhyl) 21-nitrate 11-oxo 5β-prégnane, conditionné en vue de l'usage médical notamment sous forme de solutions injectables, suspensions injectables, conditionné en ampoules, en flacons, seringues prêtes à l'injection, comprimés, gouttes et suppositoires.

Société : LES LABORATOIRES FRANÇAIS
DE CHIMIOTHÉRAPIE

Par procuration :

G. BERLIAWSKI