



CONFÉDÉRATION SUISSE
OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

⑤① Int. Cl.³: C 07 C 131/00
A 61 K 31/15

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

⑪

633 771

②① Numéro de la demande: 2357/78

⑦③ Titulaire(s):
SANOFI, Paris (FR)

②② Date de dépôt: 03.03.1978

③③ Priorité(s): 03.03.1977 FR 77 06180

⑦② Inventeur(s):
Fernand Binon, Strombeek Bever (BE)
Pierre Eymard, Fontaine (FR)

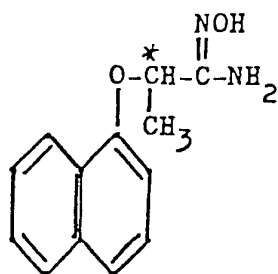
②④ Brevet délivré le: 31.12.1982

④⑤ Fascicule du brevet
publié le: 31.12.1982

⑦④ Mandataire:
E. Blum & Co., Zürich

⑤④ Dérivés d'amidoxime, compositions thérapeutiques les contenant et procédé pour les préparer.

⑤⑦ On décrit la (+)-(naphtyloxy-1)-2 propionamidoxime
de formule



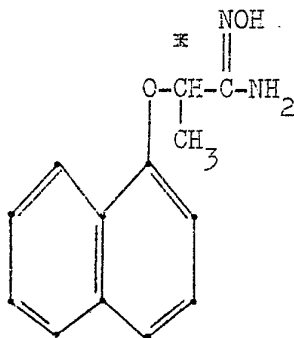
considérée sous forme de base libre ou de sel d'addition.
Ces composés possèdent des propriétés antiagres-
sives et sont donc utiles comme médicament.

On les obtient par réaction du chlorhydrate d'hydro-
xylamine avec le (+)-(naphtyloxy-1)-2 propionitrile en
présence d'un alcoolate de métal alcalin et, si désiré, trans-
formation de la base en un sel d'addition d'acide.

REVENDECATIONS

1. (+)-(Naphtyloxy-1)-2 propionamidoxime thérapeutiquement active et ses sels d'addition non toxiques.
2. Chlorhydrate de la (+)-(naphtyloxy-1)-2 propionamidoxime thérapeutiquement active en tant que composé selon la revendication 1.
3. Compositions pharmaceutiques ou vétérinaires contenant comme principe actif la (+)-(naphtyloxy-1)-2 propionamidoxime ou un de ses sels d'addition non toxiques en association avec un véhicule pharmaceutique ou un excipient approprié.
4. Compositions pharmaceutiques ou vétérinaires selon la revendication 3, contenant comme principe actif le chlorhydrate de la (+)-(naphtyloxy-1)-2 propionamidoxime en association avec un véhicule pharmaceutique ou un excipient approprié.
5. Procédé de préparation de la (+)-(naphtyloxy-1)-2 propionamidoxime ainsi que de ses sels d'addition, caractérisé en ce que l'on fait réagir dans un milieu approprié et en présence d'un alcoolate de métal alcalin le chlorhydrate d'hydroxylamine avec le (+)-(naphtyloxy-1)-2 propionitrile pour obtenir l'isomère désiré sous la forme de sa base libre, lequel peut ensuite être traité par un acide organique ou inorganique pour former le sel d'addition correspondant.
6. Procédé selon la revendication 5, caractérisé en ce que le milieu approprié est l'éthanol.
7. Procédé selon la revendication 5, caractérisé en ce que l'alcoolate alcalin est le méthylate ou l'éthylate de sodium.
8. Procédé selon la revendication 5, caractérisé en ce que l'acide inorganique est l'acide chlorhydrique.

On a décrit dans le brevet suisse N° 593245 de nouveaux dérivés de benzofuryloxy-, benzothiényloxy-, benzodioxanyloxy- et naphtyloxyalkylamidoximes, ces dérivés étant utiles comme agents psychotropes, essentiellement comme agents thymoanaleptiques et antiagressifs. Parmi les composés de ce brevet suisse qui se sont montrés particulièrement actifs comme agents antiagressifs, figure la (naphtyloxy-1)-2 propionamidoxime de formule:



considérée sous forme de base libre ou de sels d'addition non toxiques tels que le chlorhydrate.

Les dérivés d'amidoxime du brevet suisse en question, dans lesquels R₁ et R₂ sont différents et n=O, comportent un carbone asymétrique donnant naissance à deux isomères optiques. Tel est le cas notamment de la (naphtyloxy-1)-2 propionamidoxime dont le carbone asymétrique a été indiqué par un astérisque dans la formule dessinée ci-dessus. Un premier objet de l'invention se rapporte, en conséquence, à un des isomères optiques de la (naphtyloxy-1)-2 propionamidoxime à savoir la (+)-(naphtyloxy-1)-2 propionamidoxime en tant qu'agent thérapeutique, cet isomère étant considéré sous forme de base libre ou de sels d'additions non toxiques.

Un autre objet de l'invention se rapporte à des compositions pharmaceutiques ou vétérinaires contenant comme principe actif la

(+)-(naphtyloxy-1)-2 propionamidoxime, cet isomère étant sous forme de base libre ou de sels d'addition non toxiques, en association avec un véhicule pharmaceutique ou un excipient approprié.

De même, l'invention concerne un procédé pour préparer la

- 5 (+)-(naphtyloxy-1)-2 propionamidoxime ainsi que ses sels d'addition non toxiques.

On a trouvé, dans le cadre de la présente invention, que la (+)-(naphtyloxy-1)-2 propionamidoxime, possède, tout comme le mélange racémique, d'intéressantes propriétés psychotropes parmi lesquelles on peut citer des propriétés thymoanaleptiques ainsi que des propriétés antiagressives pratiquement spécifiques.

Il en résulte que la (+)-(naphtyloxy-1)-2 propionamidoxime possède les propriétés pharmacologiques nécessaires pour en faire un agent utile en vue de traiter en médecine humaine l'agressivité pathologique, par exemple dans les cas d'oligophrénie.

En médecine vétérinaire, cet isomère est également utile en vue de prévenir l'agressivité développée par certains animaux lors de leur transport.

Des essais pharmacologiques ont permis de déduire que la (+)-(naphtyloxy-1)-2 propionamidoxime possède un degré d'activité antiagressive sensiblement équivalent à celui du composé racémique.

A titre d'exemple, on peut citer les résultats obtenus dans deux séries de tests où une comparaison fut effectuée entre l'activité anti-agressive du chlorhydrate de (+)-(naphtyloxy-1)-2 propionamidoxime et celle du chlorhydrate du composé racémique. Il s'agissait, dans chaque cas, du test d'agressivité des rats tueurs, lequel fut pratiqué suivant la procédure décrite dans le brevet suisse cité précédemment.

Dans la première série, on a déterminé pour chaque composé étudié le pourcentage d'inhibition d'agressivité par rapport à des témoins 30 min après l'administration par voie orale du composé. Ici, il fut constaté que, aux doses perorales de 1 et 2 mg/kg, les produits à l'étude donnèrent des résultats identiques de l'ordre de 30% d'inhibition à 1 mg/kg et de l'ordre de 40% à 2 mg/kg.

Dans la deuxième série de tests d'agressivité des rats tueurs, on a calculé pour chaque composé étudié une DE₅₀ moyenne en employant une gamme de doses allant de 1 à 3 mg/kg et en notant le nombre de souris tuées, d'une part, pendant une période de 30 min après administration et, d'autre part, pendant une période de 60 min après administration, la DE₅₀ étant la dose qui diminuait de 50% par rapport à des témoins le nombre de souris tuées durant les deux périodes de l'essai. Dans cette deuxième série de tests, on a constaté que la DE₅₀ ainsi calculée pour le chlorhydrate de (+)-(naphtyloxy-1)-2 propionamidoxime était de 2 mg/kg, alors que celle du chlorhydrate du composé racémique était de 2,7 mg/kg. Compte tenu du nombre de facteurs variables entrant dans le calcul des DE₅₀ ainsi établies, on peut considérer que la différence entre ces deux chiffres est sans aucune signification statistique. Aussi les résultats globaux obtenus dans cette deuxième série de tests confirment-ils les conclusions auxquelles conduisent les résultats observés lors de la première série. Ces tests ont porté sur une totalité de 48 rats traités et 8 témoins.

On a effectué, en outre, le test d'agressivité des souris isolées en suivant la procédure décrite dans le brevet suisse cité ci-dessus, à cette différence que les couples de souris n'étaient pas leurs propres témoins, les témoins étant des couples séparés.

Dans ce test, on a également comparé l'activité antiagressive du chlorhydrate de (+)-(naphtyloxy-1)-2 propionamidoxime avec celle du chlorhydrate du composé racémique en calculant pour chaque produit une DE₅₀ moyenne fondée à la fois sur une gamme de dosages allant de 0,5 à 3 mg/kg et sur la diminution du nombre de combats observés pendant une période de 3 min commençant 30 min après administration du produit étudié, cette diminution étant exprimée pour chacun des 71 couples employés en pourcentage du nombre de combats observés chez les 12 couples témoins pendant le même laps de temps. Les DE₅₀ ainsi calculées furent, pour le chlorhydrate de (+)-(naphtyloxy-1)-2 propionamidoxime, de 1,8 mg/kg,

et de 2,2 mg/kg pour le chlorhydrate du composé racémique. Encore une fois et pour les mêmes raisons que celles exposées ci-dessus, la différence entre ces deux chiffres est à considérer comme n'ayant aucune signification statistique. Les résultats de ce deuxième test sont en conformité avec ceux obtenus dans la première série, en ce sens qu'ils confirment que l'intensité d'activité antiagressive des composés étudiés est sensiblement la même.

Le chlorhydrate de (+)-(naphtyloxy-1)-2 propionamidoxime est cependant légèrement plus toxique que le chlorhydrate de (naphtyloxy-1)-2 propionamidoxime racémique, la DL_{50} du premier, déterminée chez le rat par voie orale, étant égale à 90 mg/kg, alors que celle du second, dans les mêmes conditions, est égale à 108 mg/kg.

La (+)-(naphtyloxy-1)-2 propionamidoxime, ainsi que ses sels d'addition, peut être préparée par des méthodes connues. On pourra, par exemple, faire réagir dans un milieu approprié tel que l'éthanol, et en présence d'un alcoolate de métal alcalin tel que par exemple le méthylate ou l'éthylate de sodium, le chlorhydrate d'hydroxylamine et le (+)-(naphtyloxy-1)-2 propionitrile, ce qui fournit l'isomère désiré sous forme de base libre que l'on peut traiter, par la suite, avec un acide organique ou inorganique pour former le sel d'addition correspondant.

Les nitriles de départ peuvent être préparés également par des méthodes connues. Par exemple, le (+)-(naphtyloxy-1)-2 propionitrile peut être obtenu par condensation à partir d' α -naphthol et de (+)- α -chloropropionitrile (PE: 118-122°C; n_D^{20} = 1,4100; $[\alpha]_D^{20}$ = +5,6°) en présence d'hydruure de sodium ou d'un carbonate de métal alcalin.

Le (+)- α -chloropropionitrile, quant à lui, peut être obtenu au départ de (+)- α -chloropropionate d'éthyle (PE: 135-140°C; n_D^{20} = 1,4150; $[\alpha]_D^{20}$ = +5,88°) lui-même préparé à partir de (+)-lactate d'éthyle ($[\alpha]_D^{20}$ = +10,9°) selon la méthode décrite par D. Lieberman dans «Nature», 1947, 903.

Le (+)- α -chloropropionate d'éthyle est alors transformé en (+)- α -chloropropionamide (PF: 79-80°C; $[\alpha]_D^{20}$ = +8,5°) selon le processus décrit par G. Stork, W.S. Worrall et J.J. Pappas dans «J. Am. Chem. Soc.», 82, 4319 (1960), et cet amide est lui-même déshydraté selon la méthode décrite dans «J. Am. Chem. Soc.» cité précédemment pour donner le (+)- α -chloropropionitrile.

L' α -naphthol et le (+)-lactate d'éthyle sont des produits connus et commercialisés.

Les compositions thérapeutiques de l'invention peuvent être présentées sous toute forme convenant à l'administration en thérapie humaine ou vétérinaire.

Pour ce qui concerne les unités d'administration, celles-ci peuvent prendre la forme, par exemple, d'un comprimé dragéifié ou non, d'une capsule, d'une gélule, d'une suspension, d'une poudre, de granulés ou d'un sirop pour l'administration rectale ou d'une solution pour l'administration par injection.

Suivant la voie d'administration choisie, les compositions thérapeutiques peuvent être préparées en mettant en association l'un des isomères de l'invention ou un sel d'addition non toxique de cet isomère, avec un excipient approprié, ce dernier pouvant être constitué, par exemple, d'au moins un ingrédient sélectionné parmi les substances suivantes: lactose, amidon, talc, stéarate de magnésium, polyvinylpyrrolidone, acide alginique, silice colloïdale et

cellulose microcristalline. La quantité de principe actif de chaque unité d'administration sera calculée de façon qu'une (ou plusieurs) unité(s) soi(en)t nécessaire(s) lors de chaque administration thérapeutique.

L'exemple non limitatif suivant illustre la préparation d'un des isomères de l'invention.

Exemple:

Préparation du chlorhydrate de (+)-(naphtyloxy-1)-2 propionamidoxime

a) (+)-(Naphtyloxy-1)-2 propionitrile

On chauffe à reflux, pendant 30 min et sous bonne agitation, une suspension de 16,1 g (0,117 mol) de carbonate de potassium anhydre et finement broyé dans une solution de 16,8 g (0,117 mol) d' α -naphthol et de 100 ml de méthyléthylcétone. On laisse refroidir le mélange réactionnel jusqu'à température ambiante puis on y ajoute, goutte à goutte et sous agitation, un mélange de 10,7 g (0,12 mol) de (+)- α -chloropropionitrile et de 0,5 g d'iodure de potassium dans 15 ml de méthyléthylcétone. On chauffe à reflux pendant 2 h, on laisse refroidir et on filtre les sels inorganiques.

On évapore le filtrat à sec sous pression réduite, puis on reprend, par de l'éther, le résidu ainsi obtenu. On lave la solution étherée avec une solution à 5% d'hydroxyde de sodium puis avec de l'eau distillée. On sèche le mélange sur du sulfate de sodium anhydre et on fractionne par distillation. De cette manière, on obtient le (+)-(naphtyloxy-1)-2 propionitrile. PE: 121-125°C sous 0,3 mmHg; n_D^{20} = 1,5894; $[\alpha]_D^{20}$ = +2,8°.

b) Chlorhydrate de (+)-(naphtyloxy-1)-2 propionamidoxime

A un mélange de 9,80 g (0,05 mol) de (+)-(naphtyloxy-1)-2 propionitrile et de 3,37 g (0,05 mol) de chlorhydrate d'hydroxylamine dans 75 ml d'éthanol, on ajoute, goutte à goutte et sous agitation, une solution d'éthylate de sodium obtenue à partir de 1,15 g (0,05 atome-gramme) de sodium dans 35 ml d'éthanol.

On chauffe le mélange réactionnel pendant 3 h au reflux, puis on laisse reposer pendant 16 h à 20°C. On filtre et on évapore à sec sous pression réduite, on reprend le résidu avec de l'éther, on lave la phase étherée avec de l'eau et on la sèche sur du sulfate de sodium anhydre. On ajoute alors une solution d'acide chlorhydrique dans l'éther et on observe alors la formation d'un précipité solide et d'un précipité huileux de couleur brune. On sépare le précipité solide par filtration. On le cristallise dans l'isopropanol (PF du produit: 184-187°C), puis on le recristallise dans le même solvant (PF du produit: 188-191°C), ce qui fournit le chlorhydrate de (naphtyloxy-1)-2 propionamidoxime racémique ($[\alpha] = 0^\circ$) avec un rendement se situant aux environs de 40% de la théorie. On concentre sous vide à 1,5 les eaux mères de cristallisation et de recristallisation, et on dilue le résidu avec de l'éther éthylique. On obtient ainsi un produit fondant à 158-174°C. Celui-ci, par cristallisations successives dans l'isopropanol et traitement des eaux mères par du noir animal, fournit une substance qui, recristallisée dans la méthyléthylcétone, fond à 157-160°C.

De cette manière, on obtient le chlorhydrate de (+)-(naphtyloxy-1)-2 propionamidoxime avec un rendement de 17%. $[\alpha]_D^{20}$ = +108,8° (c = 8 g/100 ml de méthanol, l = 2 dm).

Spectre infrarouge pratiquement identique à celui du chlorhydrate de (naphtyloxy-1)-2 propionamidoxime racémique.