

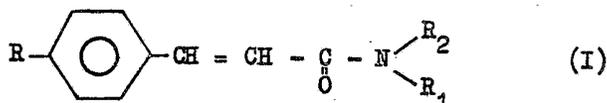


Le présent perfectionnement concerne de nouvelles formes de théophylline à action prolongée.

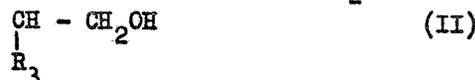
Selon le brevet principal, la théophylline, sous forme libre ou de sel, est associée au N-(hydroxy-2 éthyl) cinnamamide, communément désigné "idrocilamide".

Dans le perfectionnement, on décrit un modèle animal mettant en évidence la prolongation de taux sanguins élevés de théophylline obtenue par l'association à l'"idrocilamide".

Ce modèle a permis de découvrir de nouvelles formes de théophylline à action prolongée, dans lesquelles la théophylline, sous forme libre ou de sel, est associée à un analogue structural de l'"idrocilamide" répondant à la formule générale (I) :



dans laquelle R est l'hydrogène, un halogène ou le radical méthyle ; R<sub>1</sub> est l'hydrogène ou le radical méthyle ; R<sub>2</sub> représente un groupe de formule (II) :

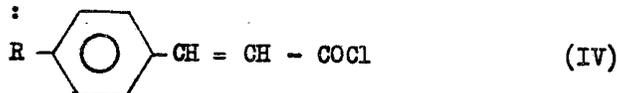


dans laquelle R<sub>3</sub> est l'hydrogène-sauf quand R et R<sub>1</sub> sont l'hydrogène-ou le radical méthyle ; R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> peuvent également former avec l'atome d'azote adjacent le groupe diméthyl-2,2 oxazolidinyl-3 de formule (III)



Parmi les composés associables à la théophylline on peut citer les dérivés N-(hydroxy-2 éthyl) chloro-4 cinnamamide, N-méthyl, N-(hydroxy-2 éthyl) cinnamamide, N-[(hydroxy-1 propyl)-2] cinnamamide, (chloro-4 cinnamoyl)-3 diméthyl-2,2 oxazolidine, N-(hydroxy-2 éthyl) fluoro-4 cinnamamide, N-(hydroxy-2 éthyl) acétyl-4 cinnamamide, diméthyl-2,2 (fluoro-4 cinnamoyl)-3 oxazolidine et cinnamoyl-3 diméthyl-2,2 oxazolidine.

Les dérivés dans la formule desquels R<sub>2</sub> est le groupe représenté par la formule II sont obtenus selon les techniques décrites dans le brevet français 2.040.181 au nom de la demanderesse. On peut par exemple avantageusement condenser un chlorure de cinnamoyle de formule IV :



avec une amine de formule générale  $R_1 - NH - \underset{\text{CH}_3}{\text{CH}} - CH_2OH$ ,  $R$ ,  $R_1$  et  $R_3$  ayant les mêmes significations que précédemment.

La réaction est mise en oeuvre dans un solvant inerte tel le dioxanne, le tétrahydrofurane ou le chloroforme, en présence d'un agent alcalin qui peut être un carbonate ou un carbonate alcalin, une base organique comme la pyridine ou la triéthylamine ou encore un excès de l'amine de formule V. La réaction s'effectue à des températures comprises entre 0°C et la température d'ébullition du solvant utilisé.

Le composé I : N-(hydroxy-2 éthyl) chloro-4 cinnamamide,  $C_{11}H_{12}ClNO_2$ , M = 225,68, cristallise sous forme d'aiguilles blanches de point de fusion 137-138,5°C, à une toxicité exprimée en DL 50 souris P.O de 1.600 mg/kg.

Le composé II : N-méthyl,N-(hydroxy-2 éthyl) cinnamamide,  $C_{12}H_{15}NO_2$ , M = 205,25, cristallise sous forme de poudre blanche, PF = 79-81°C, montre une toxicité DL 50 souris P.O de 3.000 mg/kg.

Le composé III : N-[(hydroxy-1 propyl)-2] cinnamamide,  $C_{12}H_{15}NO_2$ , M = 205,25, cristallise sous forme de petites paillettes blanches, PF = 144-146°C, et montre une toxicité DL 50 souris P.O de 3200 mg/kg.

Le composé V : N-(hydroxy-2 éthyl) fluoro-4 cinnamamide,  $C_{11}H_{12}FNO_2$ , M = 209,22, F = 100-102°C, a également une DL 50 souris P.O supérieure à 3200 mg/kg.

Le composé VI : N-(hydroxy-2 éthyl) acétyl-4 cinnamamide,  $C_{13}H_{15}NO_3$ , M = 233,26, F = 124-125°C, a une DL 50 souris P.O de 3.200.

Les dérivés pour lesquels  $-NR_1R_2$  représente le groupe diméthyl-2,2-oxazolidinyl-3, peuvent se préparer en condensant dans un premier temps, l'éthanolamine sur l'acétone puis en faisant réagir un chlorure de cinnamoyle (IV) sur l'oxazolidine intermédiaire, qu'il n'est pas nécessaire d'isoler. La réaction s'effectue avantageusement avec un excès d'éthanolamine.

Le composé IV : (chloro-4 cinnamoyle)-3 diméthyl-2,2 oxazolidine,  $C_{14}H_{16}ClNO_2$ , M = 265,73, sous forme de cristaux blancs, F = 107,5-109,5°C, a une DL 50 souris P.O supérieure à 3.200 mg/kg.

Le composé VII : diméthyl-2,2 fluoro-4 cinnamoyle)-3 oxazolidine,  $C_{14}H_{16}FNO_2$ , M = 249,27, F = 106-108°C, a une DL 50 souris P.O de 2000 mg/kg.

Le composé VIII : cinnamoyle)-3 diméthyl-2,2 oxazolidine,

$C_{14}H_{17}NO_2$ , M = 231,29, F = 107-109°C a une DL 50 souris P.O supérieure à 3.200 mg/kg.

Les composés ci-dessus V et VI sont des produits nouveaux et en particulier ceux dans la formule desquels R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> forment avec l'atome d'azote adjacent le groupe diméthyl-2,2 oxazolidinyl-3.

Le modèle animal mettant en évidence l'action prolongée de la théophylline associée à l'"hydrocilamide" est décrit ci-après.

Des rats mâles, de souche Wistar, pesant 220-240 g, à jeun de nourriture depuis 16 heures, reçoivent une administration orale de théophylline en solution dans l'eau.

La moitié des animaux reçoit, en même temps que la théophylline, l'hydrocilamide en suspension dans la gomme arabique à 5 %, l'autre moitié recevant la gomme arabique seule. 15', 30', 1H, 2H, 3H, 4H, 6H, 8H, après administration de la théophylline, les animaux sont tués par section carotidienne. Le sang est recueilli dans des tubes héparinés et centrifugés, le plasma est décanté. La théophylline est dosée dans les échantillons plasmatiques après extraction par une méthode de chromatographie liquide.

Les moyennes des théophyllinémies obtenues, ainsi que les paramètres pharmacocinétiques calculés, sont donnés dans le tableau 1 ci-dessous :

TABLEAU 1

	Concentration en mg/l de théophylline à :	Animaux ayant reçu la théophylline seule : Moyenne (écart-type)	Animaux ayant reçu la théophylline+hydrocilamide : Moyenne (écart-type)	
25	15'	: 17,54 (5,77)	: 14,94 (3,19)	: NS
	30'	: 20,26 (4,88)	: 16,68 (2,29)	: NS
	1 H	: 18,86 (3,09)	: 15,79 (1,39)	: NS
	2 H	: 16,69 (1,95)	: 17,26 (3,46)	: NS
	3 H	: 13,93 (2,05)	: 17,57 (2,21)	: S
30	4 H	: 11,96 (2,43)	: 17,74 (1,53)	: S
	6 H	: 8,04 (2,17)	: 14,10 (2,81)	: S
	8 H	: 4,32 (1,91)	: 11,51 (3,26)	: S
	Surface → 8 H : mg/l-1 H :	: 95,10	: 123	: :
35	Demi-vie plas- matique en H :	: 3,47	: 6,42	: :
	Surface → ∞ mg/l-1 H :	: 116,70	: 229,60	: :

NS = non significatif - S = significatif.

Ce tableau appelle les constatations suivantes :

- 1)- La concentration maximale de théophylline n'est pas augmentée : 20,26 pour la théophylline seule, 17,74 pour l'association avec l'"idrocilamide" ;
- 5 2)- Les concentrations de théophylline obtenues avec l'association sont significativement supérieures à celles obtenues avec la théophylline seule dès 3 heures après l'administration et le restent jusqu'à la fin de l'essai. A 8 heures la concentration est 2,7 fois plus élevée ;
- 10 3)- La demi-vie calculée à partir du maximum est augmentée de 85 % par l'administration simultanée d'"idrocilamide" ;
- 4)- La surface sous la courbe des concentrations en fonction du temps est augmentée de 29,4 % jusqu'à huit heures et de 166 % si extrapolée à l'infini.

15 Par ce test, on retrouve les résultats décrits chez l'homme, dans le brevet principal, à savoir, la prolongation dans le temps de théophyllinémies élevées grâce à l'administration concomitante d'"idrocilamide".

20 Sur la figure du dessin annexé sont représentées les courbes des concentrations de théophylline en fonction du temps après une administration de théophylline seule ou avec l'"idrocilamide" et l'on peut découvrir la stabilité de la théophyllinémie après association avec l'idrocilamide et l'augmentation considérable de la biodisponibilité. Le temps en heures est porté sur l'axe des abscisse t (H) et  
25 la concentration en mg/l de théophylline Th.mg/l figure sur l'axe des ordonnées. La courbe I correspond à la théophylline seule et la courbe II à l'association théophylline + "idrocilamide".

30 Ce modèle a permis de découvrir qu'un certain nombre d'analogues structuraux de l'"idrocilamide" possède, chez l'animal, les mêmes propriétés que l'idrocilamide, à savoir, d'augmenter considérablement les surfaces sous la courbe de la théophyllinémie en fonction du temps lorsqu'ils sont administrés en même temps que la théophylline. Divers composés concernés par l'invention ont donné, dans le test décrit précédemment, les résultats présentés dans le tableau 2 ci-  
35 dessous.

TABLEAU 2

	: Concentration maximum mg/l	: Concentration à 8 H mg/l	: Demi-vie plasmatique H	: Surface mg/l-1 H
5	Composé I : 16,80	: 12,75	: 10	: 306,70
	Composé II : 20,50	: 7,58	: 4,50	: 160
	Composé III : 19,70	: 11,86	: 9,20	: 286
	Composé IV : 21,30	: 14,81	: 11,40	: 385,60
	Composé V : 22,30	: 15,46	: 16,10	: 501,70
	Composé VI : 18	: 10,27	: 10	: 269,40
+ 10	Composé VII : 21,17	: 11,93	: 8,5	: 294
	Composé VIII : 22,5	: 13,36	: 7,3	: 288,7
	Théophylline: seule : 20,26	: 4,32	: 3,47	: 116,70
	:	:	:	:

15 L'association de la théophylline et d'un analogue structural du N-(hydroxy-2 éthyl) cinnamamide constitue un médicament utilisable dans les applications de la théophylline et dérivés, notamment dans le traitement de l'asthme.

20 Les proportions du dérivé cinnamamide substitué dans l'association sont adaptées, en particulier à l'âge et au poids des malades. Ce dérivé exerce une action au niveau de la métabolisation de la théophylline, même à faible dose. Il peut être associé à la théophylline dans un rapport pouvant varier de 0,1 à 4 suivant le sujet et la forme galénique.

25 La théophylline peut être introduite dans l'association sous forme libre ou combinée par exemple avec l'éthylène diamine (euphylline, aminophylline). On peut envisager l'emploi en addition de théophylline et aminophylline.

30 La dose unitaire en association principe actif théophylline ou dérivé + cinnamamide substitué peut varier entre 50 et 1.200mg. On peut proposer un traitement en deux prises par jour espacées de douze heures.

35 Il est donné ci-après, à titre illustratif quelques formulations associant la théophylline ou l'aminophylline à un composé cinnamamide substitué selon l'invention, utilisables en thérapeutique.

Les proportions du dérivé cinnamamide dans l'association sont variables afin de tenir compte, en particulier, de l'âge et du poids des malades.

#### n°1-Comprimés

Théophylline

200 mg

6

	Cinnamamide substitué	200 mg
	Lactose	34 mg
	Amidon	33 mg
	Gélatine	10 mg
5	Acide alginique	20 mg
	Stéarate de magnésium	<u>3 mg</u>
		500 mg

n°2 "Comprimés sécables en bâtonnets"

	Théophylline	200 mg
10	Cinnamamide substitué	400 mg
	Lactose	50 mg
	Amidon	50 mg
	Gélatine	15 mg
	Acide alginique	30 mg
15	Stéarate de magnésium	<u>5 mg</u>
		750 mg

n°3-Comprimés dragéifiés

	Théophylline	200 mg	100 mg
	Cinnamamide substitué	100 mg	100 mg
20	Lactose	37 mg	40 mg
	Amidon	36 mg	40 mg
	Gélatine	8 mg	6 mg
	Acide alginique	16 mg	12 mg
	Stéarate de magnésium	<u>3 mg</u>	<u>2 mg</u>
25		400 mg	300 mg
	Enrobage de dragéfication qs	600 mg	500 mg

Enrobage de dragéification : sucre, gomme arabique, gélatine, talc, cire blanche.

30 N°4-Comprimés gastrorésistants

Préparation des comprimés selon la formule n°3. Avant dragéification les comprimés sont rendus gastrorésistants par application de phtalate d'hydroxypropylméthylcellulose en solution dans l'acétone-isopropanol.

35 n°5-Suppositoires

	Aminophylline	300 mg
	Cinnamamide substitué	100 mg
	Glycérides semi-synthétiques qsq	1 suppositoire
	d'environ	3 g

n°6 - Solution injectable

	Théophylline	100 mg	50 mg
	Cinnamamide substitué	15 mg	15 mg
	Anisate de sodium	300 mg	150 mg
5	Ethanol à 96°	0,25 ml	0,25 ml
	eau ppi qsp	5 ml	5 ml

Il est donné ci-après des exemples préparatifs de quelques produits chimiques nouveaux utilisés en association avec la théophylline.

10 Exemple 1. Composé IV. (chloro-4 cinnamoyl)-3 diméthyl-2,2 oxazolidine

On ajoute goutte à goutte 13,4 g (0,22 mole) d'éthanolamine à 30 cm<sup>3</sup> d'acétone. Le mélange s'échauffe. Lorsqu'il est revenu à température ambiante, on ajoute, en maintenant la température entre 15 et 20°C, une solution de 18,3 g (0,09 mole) de chlorure de chloro-4 cinnamoyl dans 30 cm<sup>3</sup> d'acétone puis agite 2 heures à température ambiante. Le milieu réactionnel est dilué à l'eau. La (chloro-4 cinnamoyl)-3 diméthyl-2,2 oxazolidine se sépare sous forme de cristaux blancs. Elle est filtrée, lavée à l'eau, séchée et recristallisée dans l'heptane. F = 107,5 - 109,5°C.

20 Analyse centésimale C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>ClNO<sub>2</sub>. M = 265,73

	C %	H %	Cl %	N %
Calculé :	63,29	6,07	13,35	5,27
Trouvé :	63,16	6,20	13,40	5,28

I.R. (KBr)  $\bar{\nu}(\text{C=O}) = 1660 \text{ cm}^{-1}$

25 R.M.N.(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta = 1,7 \text{ ppm}$  (singulet, 4H)

3,6 - 4,4 (multiplet, 4H)

6,6 (doublet, J = 14 Hz, 1H)

7,2 - 7,6 (massif complexe, 4H)

7,6 (doublet, J = 14 Hz, 1H).

30 Exemple 2. Composé V. N-(hydroxy-2 éthyl) fluoro-4 cinnamamide.

Une solution de 374 g (2,03 moles) de chlorure de fluoro-4 cinnamoyl dans 2 l de dioxanne est ajoutée goutte à goutte à 20°C, à une solution de 297 g (4,87 moles) d'éthanolamine dans 2 l de dioxanne. Le milieu réactionnel est agité 3 heures à température ambiante abandonné une nuit et concentré sous pression réduite. Le résidu est repris par une solution de bicarbonate de sodium. Le précipité de N-(hydroxy-2 éthyl) fluoro-4 cinnamamide est filtré, lavé à l'eau et séché. Rdt 351 g (soit 83 % de la théorie). Le produit est purifié par recristallisation dans l'acétate d'éthyle. F = 100-102°C.

Analyse centésimale  $C_{11}H_{12}FNO_2$   $M = 209,22$

	C %	H %	F %	N %
Calculé :	63,14	5,78	9,08	6,70
Trouvé :	63,09	5,68	9,32	6,72

5 I.R. (KBr) :  $\bar{\nu}$  (C=O) = 1660  $cm^{-1}$

Exemple 3. Composé VI. N-(hydroxy-2 éthyl) acétyl-4 cinnamamide

Un mélange de 9,5 g (0,05 mole) d'acide acétyl-4 cinnamique [obtenu selon G.H. Cleland J. Org. Chem. 34, 744 (1969)] de 30 g de chlorure de thionyle et de 40 cm<sup>3</sup> de benzène est porté 20 minutes à reflux. La solution est concentrée à sec sous pression réduite. Le solide résiduel est dissous dans 100 cm<sup>3</sup> de dioxane et la solution obtenue est ajoutée goutte à goutte, à une température de 20°C à une solution de 9,3 g (0,15 mole) d'éthanolamine dans 50 cm<sup>3</sup> de dioxane. Le mélange est agité 1 heure à température ambiante, versé dans un mélange de 500 g de glace et de 20 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 10N puis extrait au chloroforme. La phase organique est lavée à l'eau et séchée sur sulfate de sodium. Par évaporation du solvant sous pression réduite on obtient le N-(hydroxy-2 éthyl) acétyl-4 cinnamamide qui est purifié par recristallisation dans l'acétate d'éthyle. F = 124-125°C.

20 Rdt : 4,2 g (36 % de la théorie).

Analyse centésimale  $C_{13}H_{15}NO_3$   $M = 233,26$

	C %	H %	N %
Calculé :	66,93	6,48	6,01
Trouvé :	66,80	6,35	6,12

25 I.R. (KBr) :  $\bar{\nu}$  (C=O) = 1680 et 1660  $cm^{-1}$

Exemple 4. Composé VII. Diméthyl-2,2 (fluoro-4 cinnamoyl)-3 oxazolidine

En opérant comme dans l'exemple 1 à partir de chlorure de fluoro-4 cinnamoyle, on obtient la (fluoro-4 cinnamoyl)-3 diméthyl-2,2 oxazolidine. Rdt : 77 %. F = 106-108°C (hexane-acétate d'éthyle).

30 Analyse centésimale  $C_{14}H_{16}FNO_2$   $M = 249,27$

	C %	H %	F %	N %
Calculé :	67,45	6,47	7,62	5,62
Trouvé :	67,43	6,65	7,71	5,73

Exemple 5. Composé VIII. Cinnamoyl-3 diméthyl-2,2 oxazolidine.

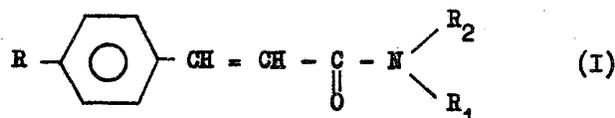
35 En opérant comme dans l'exemple 1 à partir du chlorure de cinnamoyle, on obtient la cinnamoyl-3 diméthyl-2,2 oxazolidine. Rdt : 74 %. F = 107-109°C (hexane-acétate d'éthyle).

Analyse centésimale  $C_{14}H_{17}NO_2$   $M = 231,29$

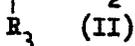
	C %	H %	N %
Calculé :	72,69	7,41	6,06
Trouvé :	72,62	7,42	6,05

REVENDICATIONS

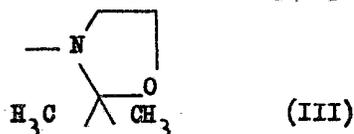
1. Médicament à base de théophylline à action prolongée selon le brevet principal, revendication 1, caractérisé en l'association de la théophylline (diméthyl-1,3 xanthine) ou dérivé à un composé du type cinnamamide substitué répondant à la formule générale



- dans laquelle R est l'hydrogène, un halogène ou le radical acétyle ;  
 10 R<sub>1</sub> est l'hydrogène ou le radical méthyle ; R<sub>2</sub> représente un groupe de formule (II) - CH - CH<sub>2</sub>OH dans laquelle R<sub>3</sub> est l'hydrogène - sauf



- quand R et R<sub>1</sub> sont l'hydrogène - ou le radical méthyle ; R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> peuvent également former avec l'atome d'azote adjacent le groupe diméthyl-  
 15 2,2 oxazolidinyl-3 de formule III :



2. Médicament à base de théophylline selon la revendication 1, caractérisé par l'association de la théophylline ou dérivé au  
 20 (chloro-4 cinnamoyl-3 diméthyl-2,2 oxazolidine).

3. Médicament à base de théophylline selon la revendication 1, caractérisé par l'association de la théophylline ou dérivé au cinnamoyl-3 diméthyl-2,2 oxazolidine.

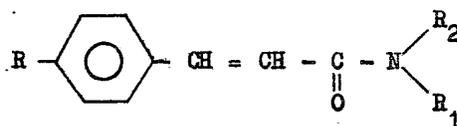
4. Médicament selon la revendication 1, caractérisé en ce  
 25 que la dose unitaire en association principe actif théophylline ou dérivé + cinnamamide substitué est comprise entre 50 et 1.200 mg.

5. Médicament selon la revendication 1, caractérisé en ce que  
 la xanthine introduite dans l'association est la théophylline sous  
 forme libre ou combinée avec l'éthylène diamine dite aminophylline,  
 30 seule ou en mélange.

6. Médicament selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est présenté sous forme de comprimés, ampoules injectables ou suppositoires.

7. Médicament selon la revendication 1 utilisable dans le  
 35 traitement de l'asthme.

8. Cinnamamide substitué caractérisé par la formule



dans laquelle R est l'hydrogène ou un halogène, R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> forment avec l'atome d'azote adjacent le groupe diméthyl-2,2 oxazolidinyl-3.

9. N-(hydroxy-2 éthyl) acétyl-4 cinnamamide.

