PCT ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIETE INTELLECTUELLE
Bureau international

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets 5 :		(11) Numéro de publication internationale:
A61K 31/28, 33/24	A1	WO 93/14751
		(43) Date de publication internationale: 5 août 1993 (05.08.93)

(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR93/00068

(22) Date de dépôt international: 22 janvier 1993 (22.01.93)

(30) Données relatives à la priorité:
92/00889 28 janvier 1992 (28.01.92) FR

(71) Déposant *(pour tous les Etats désignés sauf US):* I.R.2.M. [FR/FR]; Centre Atria, Esplanade Charles-de-Gaulle, F-30000 Nîmes (FR).

(72) Inventeurs; et
(75) Inventeurs/Déposants *(US seulement) :* MAUREL, Jean-Claude [FR/FR]; 1380, rue des 3-Ponts, F-30000 Nîmes (FR). KIESGEN DE RICHTER, Renaud [FR/FR]; 74, rue de la Colonie, F-75013 Paris (FR). ROSE, Eric [FR/FR]; 29, avenue du Général-de-Gaulle, F-94240 L'Hay-les-Roses (FR).

(74) Mandataires: PORTAL, Gérard etc. ; Cabinet Beau de Loménie, 55, rue d'Amsterdam, F-75008 Paris (FR).

(81) Etats désignés: CA, CZ, JP, RU, SK, UA, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

Publiée
Avec rapport de recherche internationale.

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING AS ACTIVE PRINCIPLE ASSOCIATIONS OF VANADIUM AND/OR NIOBIUM WITH PYROCATECHOL DERIVATIVES

(54) Titre: COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES CONTENANT COMME PRINCIPE ACTIF DES ASSOCIATIONS DE VANADIUM ET/OU DE NIOBIUM AVEC DES DERIVES DU PYROCATECHOL

(57) Abstract

The invention relates to a pharmaceutical composition containing as active principle the association of a mole of vanadium and/or niobium derivative with oxidation degree of 4 or 5 with 1 to 10 mole of pyrocatechol derivative. Said pharmaceutical composition is particularly useful for the treatment or prevention of diabetes, hypercholesterolemy, hypertriglyceridimy, hyperlipidemy as well as troubles associated with said pathologies.

(57) Abrégé

L'invention concerne une composition pharmaceutique contenant comme principe actif l'association d'une mole d'un dérivé de vanadium et/ou de niobium au degré d'oxydation 4 ou 5 avec 1 à 10 mol d'un dérivé du pyrocatéchol. Cette composition pharmaceutique est utile notamment pour le traitement ou la prévention du diabète, de l'hypercholestérolémie, de l'hypertriglycéridémie, de l'hyperlipidémie ainsi que des complications associées à ces pathologies.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	**FR**	France	**MR**	Mauritanie
AU	Australie	**GA**	Gabon	**MW**	Malawi
BB	Barbade	**GB**	Royaume-Uni	**NL**	Pays-Bas
BE	Belgique	**GN**	Guinée	**NO**	Norvège
BF	Burkina Faso	**GR**	Grèce	**NZ**	Nouvelle-Zélande
BG	Bulgarie	**HU**	Hongrie	**PL**	Pologne
BJ	Bénin	**IE**	Irlande	**PT**	Portugal
BR	Brésil	**IT**	Italie	**RO**	Roumanie
CA	Canada	**JP**	Japon	**RU**	Fédération de Russie
CF	République Centrafricaine	**KP**	République populaire démocratique de Corée	**SD**	Soudan
CG	Congo			**SE**	Suède
CH	Suisse	**KR**	République de Corée	**SK**	République slovaque
CI	Côte d'Ivoire	**KZ**	Kazakhstan	**SN**	Sénégal
CM	Cameroun	**LI**	Liechtenstein	**SU**	Union soviétique
CS	Tchécoslovaquie	**LK**	Sri Lanka	**TD**	Tchad
CZ	République tchèque	**LU**	Luxembourg	**TG**	Togo
DE	Allemagne	**MC**	Monaco	**UA**	Ukraine
DK	Danemark	**MG**	Madagascar	**US**	Etats-Unis d'Amérique
ES	Espagne	**ML**	Mali	**VN**	Viet Nam
FI	Finlande	**MN**	Mongolie		

Compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif des associations de vanadium et/ou de niobium avec des dérivés du pyrocatéchol.

La présente invention concerne des compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif des associations de vanadium et/ou de niobium avec des dérivés du catéchol. Elle concerne également l'utilisation desdites associations comme principe actif pour la fabrication d'un médicament, utile notamment dans le traitement ou la prévention du diabète et des complications associées.

La synthèse de dérivés ou de complexes du vanadium et du niobium est bien connue : par exemple elle peut se faire suivant les méthodes répertoriées par Léopold Gmelins, et décrites dans la collection Handbuch der anorganischen Chemie, Vanadium (System Nummer 48), Verbindungen, Verlag Chemie-GMBH, Weinheim/Bergstrasse, en particulier Teil B Leiferung 2, 1967, aux pages 688-819 pour ce qui est des complexes organiques (pages 719-789 pour les complexes de V4, pages 790-819 pour les complexes de V5) et dans Handbuch der anorganischen Chemie, 8 Auflage, Niobium (System Nummer 49), Teil B4, Verbindungen, VerlagChemie-GMBH, Weinheim/Bergstrasse, 1973, en particulier aux pages 334-472 pour ce qui est des complexes organiques du niobium.

Une mise au point bibliographique avec 198 références sur "The Bioinorganic Chemistry of Vanadium" a été effectuée récemment par Dieter Rehder, (Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1991, 30, 148-167).

Il est connu, et cela ressort tout particulièrement bien de la publication ci-dessus, que les dérivés du vanadium en solution aqueuse existent sous la forme de plusieurs espèces en équilibre. Ainsi, le vanadate, où le vanadium est au degré d'oxydation 5, en fonction du pH et de la concentration, peut se trouver sous plusieurs formes monomériques (polycoordonnée avec du solvant ou des ligands), ou polymériques, avec une ou plusieurs charges. Ainsi, avec des dérivés hydroxylés de la forme HO-R, le vanadate forme spontanément des mono-, des di- et des tri-esters ($(RO)_xVO(OH)_{3-x}$) qui cohabitent en équilibre. La géométrie de coordination est également très diverse, le degré de coordination

allant généralement de 4 à 7 (parfois 8) et un même ligand pouvant coordiner le métal en position axiale ou équatoriale et donnant lieu à des pyramides tétragonales, des bipyramides trigonales, pentagonales ou octahédrales, etc.

Il en est de même pour le vanadyle, dans lequel le vanadium se trouve au dégré d'oxydation 4, comme l'ont montré en particulier J. Costa Pessoa et al., Polyhedron, 1988, 7, 1245-1262 et Polyhedron, 1989, 8, 1173-1199, en fonction du pH et de la concentration si on note LH un amino-acide comme la sérine (alanine, thréonine, etc.) et M le métal (VO^{++} dans ce cas), il peut coexister une ou plusieurs des espèces suivantes : MLH, ML, MLH_{-2}, MLH_{-3}, ML_2H_2, ML_2H, ML_2, ML_2H_{-1}, ML_2H_{-2}, M_2L_2H, $M_2L_2H_3$, etc., ainsi que quelques produits d'hydrolyse ou d'hydratation.

Plusieurs auteurs ont suggéré que les actions biologiques du vanadate sont peut-être dues à l'estérification de la tyrosine par le V(5). Par exemple, A.S. Tracey et M.J. Gresser, dans leur article de Proc. Natl. Acad. Sci. 1986, 83, 609-613, ont prouvé que le phénol et un dérivé de la tyrosine (N-acétyl tyrosine éthylester) forment spontanément des esters de vanadium, de 1 000 à 100 000 fois plus rapidement qu'avec les phosphates. Cependant, leurs études par RMN du ^{51}V ont montré qu'il était nécessaire d'employer entre 100 et 1 500 excès de dérivé phénolique, pour avoir une estérification quasi totale du vanadium.

Il est également connu que les dérivés du pyrocatéchol forment des esters avec le vanadate de même qu'avec le vanadyle, encore plus facilement que les phénols. En règle générale, une stoechiométrie de 1 à 2 substrats pour 1 métal est suffisante. Il est connu que les dérivés du catéchol complexent bien le vanadium et le molybdène, par exemple le 2,3-dihydroxynaphtalène (Collext. CZech. Chem. Commun. 1970, 35, 1599), ou le tiron (Helv. Chim. Acta, 1951, 34, 528).

Le brevet EP 248 506 utilise le tiron (acide 4,5-dihydroxy-1,3-benzènedisulfonique) comme ligand de transfert d'ions métalliques sur des protéines ou des polypeptides ayant un groupe chélatant de plus grande affinité que le tiron pour le métal. Le produit obtenu sert d'agent de diagnostic.

La demande de brevet WO 88/03805 décrit des composés organiques et des complexes de ces composés avec différents sels métalliques. Parmi les composés décrits dans cette demande, on trouve de nombreux produits dérivés du pyrocatéchol, mais aucun complexe avec le vanadium ou le niobium au degré d'oxydation 4 ou 5 n'est décrit dans ce document. Par ailleurs, les complexes décrits dans ce document sont utilisés comme agents antitumoraux ou antiviraux.

De nombreux travaux ont été effectués concernant l'activité du vanadium dans le traitement de l'hyperglycémie. Il s'agit pour l'essentiel de documents de littérature scientifique où il n'est question que de dérivés minéraux du vanadium.

Dans la littérature depuis 1985, de nombreuses études décrivent les effets hypoglycémiants de dérivés minéraux d'ions vanadate (+5) ou vanadyle (+4). Une excellente mise au point bibliographique se trouve dans la Thèse de Doctorat en Pharmacie de Jean-Jacques MONGOLD, septembre 1991, Université de Montpellier I, France.

Le brevet européen EP-0 264 278 décrit des compositions à activité insulino-mimétique contenant des vanadates et des peroxovanadates minéraux.

Par ailleurs, le demanderesse a décrit dans ses demandes internationales WO 91/07406 et WO 91/13892 ainsi que dans sa demande française non encore publiée et déposée le 21 mai 1991 sous le numéro 91 06 174 des complexes organo-métalliques de métaux transition à structure porphyrinique utiles notamment dans le traitement de l'hyperglycémie.

Le brevet européen EP-0 305 264 décrit des composés organominéraux de vanadyle obtenus à partir d'esters en C_6-C_{10} de la cystéine. Pour les composés décrits dans ce document, la dose hypoglycémiante est de 4,3 mg de vanadium/kg et la durée d'action est de 6 h environ.

Le brevet japonais JP 2 292 217 décrit une activité antidiabétique pour 7 complexes vanadyle-dioxo (tartrate, gluconate, malonate, oxalate, lactate, salycilate et acétyl-acétonate),

ainsi que pour 2 complexes vanadyle-monoamino-monothio : le complexe de l'ester méthylique de la cystéine avec le vanadyle et celui de la 2-amino-éthane-thiol. Pour le complexe de l'ester méthylique de la cystéine avec le vanadyle, il est décrit un abaissement de la glycémie de 377 mg/dl pour les témoins à 318 mg/dl, pour une dose de 3 mg de vanadium/kg et à 258 mg/dl pour une dose de 10 mg de vanadium/kg.

La demanderesse a maintenant découvert que les complexes résultant de la réaction de dérivé du niobium ou du vanadium au degré d'oxydation 4 ou 5 avec des produits dérivés du pyrocatéchol, également connu sous le nom de catéchol, ont une biodisponibilité accrue par rapport à celle du composé métallique non complexé. En particulier, la demanderesse a établi que les complexes ont une efficacité largement accrue dans le traitement du diabète par rapport à celle des dérivés minéraux du vanadium connus jusqu'à présent.

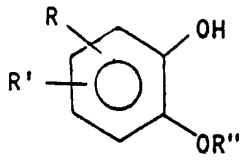
Par "complexe" on entend le produit de réaction du dérivé métallique avec le ligand constitué par le catéchol ou un de ses dérivés. Il s'agit en fait d'un mélange de complexes correspondant à la fixation par des liaisons à 1 et/ou 2 électrons d'un nombre variable d'hétéroatomes suivant le ligand envisagé et dont la disposition spatiale autour du métal et le degré de coordination du métal peuvent varier.

Les complexes résultant de la réaction d'un dérivé du vanadium ou du niobium au degré d'oxydation 4 ou 5 avec le pyrocatéchol ou un de ses dérivés se sont avérés utiles en tant que principe actif de médicaments destinés au traitement du diabète et des maladies associées.

Les complexes ci-dessus ayant la particularité de se former très facilement par contact soit en solution soit en suspension du dérivé métallique et du dérivé organique, l'invention couvre non seulement les compositions pharmaceutiques incluant lesdits complexes déjà formés mais aussi des compositions pharmaceutiques incluant le mélange des deux types de constituants dont la complexation sera réalisée in vivo lors de l'administration de la composition pharmaceutique.

On désignera par "association" aussi bien le mélange des deux types de constituants que le produit de la réaction de complexation.

Selon une caractéristique essentielle, l'invention concerne une composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient comme principe actif l'association d'une mole d'un dérivé de vanadium et/ou de niobium au degré d'oxydation 4 ou 5 avec 1 à 10 mol d'un dérivé du pyrocatéchol répondant à la formule :



(I)

dans laquelle R, R' et R" sont identiques ou différents et représentent :

- de l'hydrogène,
- une chaîne hydrocarbonée aliphatique linéaire ou ramifiée contenant de 1 à 30 atomes de carbone, de préférence de 16 à 20, et de 0 à 6 insaturations, ladite chaîne pouvant, dans le cas de R", être rattachée par l'intermédiaire d'un -CO,
- une chaîne hydrocarbonée contenant jusqu'à 30 atomes de carbone, linéaire ou ramifiée et incluant au moins un cycle aromatique ou hétéroaromatique, ladite chaîne pouvant, dans le cas de R", être rattachée à l'atome d'oxygène par un -CO,
- une chaîne contenant jusqu'à 50 atomes de carbone, linéaire ou ramifiée ou renfermant au moins un cycle à 3 à 8 chaînons saturé, insaturé ou aromatique, ladite chaîne contenant de 0 à 10 insaturations et de 0 à 10 hétéroéléments, en particulier de l'oxygène, du soufre ou de l'azote et ladite chaîne comportant 0 à 10 ramifications en C_1-C_6 contenant des fonctions conférant un caractère hydrosoluble, par exemple des fonctions acide, sulfate, phosphate, alcool, amine, amide, éther,

R et R' pouvant également représenter

- un groupement OH,
- un groupement SO_3H,
- un groupement PO_3H,

ledit principe actif étant incorporé dans un excipient, véhicule ou support pharmaceutiquement acceptable.

Comme on l'a vu précédemment par "association", on entend des complexes ou des mélanges de complexes obtenus par réaction des deux constituants, mais aussi le mélange des deux constituants dans la mesure où le complexe est susceptible de se former, par réaction des deux constituants contenus dans ladite association, dans l'organisme après administration de la composition pharmaceutique.

Selon une variante avantageuse de l'invention, l'association contient 1 mol de dérivé du vanadium et/ou du niobium pour 1 à 4 mol de catéchol ou de dérivés du catéchol tels que définis précédemment.

Selon une variante de l'invention, le dérivé du pyrocatéchol est le pyrocatéchol lui-même (R" = R = R' = H).

Selon une variante, le dérivé de pyrocatéchol est un dérivé mono- ou disubstitué sur le cycle d'un ortho dihydroxybenzène (R" = H).

Selon une autre variante, l'un des groupes R ou R' est une chaîne alkyle linéaire ou ramifiée contenant 1 à 30 atomes de carbone, l'autre groupe étant de l'hydrogène.

Selon une autre variante, l'un des groupements R ou R' est une chaîne mono ou polyinsaturée linéaire ou ramifiée contenant 1 à 6 insaturations et jusqu'à 30 atomes de carbone, l'autre groupement étant de l'hydrogène.

A titre d'exemple de telles chaînes, on citera des groupements linolényle et linoléyle.

Selon une variante de l'invention, l'un au moins des deux groupes R et R' est de l'hydrogène et l'autre est un enchaînement linéaire ou ramifié renfermant un cycle aromatique ou hétéroaromatique éventuellement substitué. A titre d'exemple, on citera l'acide nordihydroguaïarétique.

Selon d'autres variantes, les groupements R et R' peuvent être des chaînes linéaires ou ramifiées incluant éventuellement un

ou des cycles et pouvant renfermer des fonctions conférant en particulier un certain caractère hydrosoluble au produit. Ces fonctions peuvent, en particulier, être des fonctions acide, amine, éther, ester, amide.

A titre d'exemple de dérivés du pyrocatéchol dans lesquels R ou R' renferme une fonction acide, on citera l'acide caféique.

A titre d'exemple de dérivés du pyrocatéchol où R ou R' renferme une fonction amine, on citera la dopamine.

A titre d'exemple de dérivés du pyrocatéchol dans lesquels R ou R' renferme une fonction amide, on citera l'oléylamide de l'acide caféique, le γ-linoléate de la dopamine.

Selon une autre variante de l'invention, l'un au moins des groupements R et R' contient à la fois une fonction acide et une fonction amide. A titre d'exemple de tels produits, on citera le glutarate de la 3,4-dihydroxybenzylamine.

Selon une autre variante, le groupement R ou R' comporte à la fois une fonction acide et une fonction amine. On citera, par exemple, la L-DOPA (3,4-hydroxydiphénylalanine).

Selon une autre variante de l'invention, les deux groupements R et R' sont différents de l'hydrogène et peuvent être, en particulier, identiques et représenter en particulier SO_3H ou PO_3H.

Parmi les produits ci-dessus, on choisira avantageusement le dérivé du catéchol où R = R' = SO_3H, dénommé tiron.

Selon d'autres variantes, l'un des groupements R ou R' est un groupement OH.

A titre d'exemples de tels dérivés du pyrocatéchol, on citera les gallates, en particulier les gallates d'alkyle en C_1 à C_{30}, par exemple l'octylgallate ou le linoléylgallate.

Selon d'autres variantes, le groupement R'' est différent de H et peut être, en particulier, une chaîne alkyle linéaire ou ramifiée contenant de 1 à 30 atomes de carbone soit directement rattachée à l'atome de carbone et le dérivé du pyrocatéchol sera un dérivé d'un ortho alcoxyphénol soit par l'intermédiaire d'un groupement -CO et le dérivé de pyrocatéchol est alors un dérivé ortho éther de phénol.

Selon d'autres variantes, R" peut également être une chaîne mono- ou polyinsaturée, linéaire ou ramifiée, contenant de 1 à 6 insaturations et jusqu'à 30 atomes de carbone, éventuellement reliée à l'atome d'oxygène par un -CO.

Selon d'autres variantes, R" est un enchaînement linéaire ou ramifié renfermant un cycle aromatique ou hétéroaromatique éventuellement substitué. Cet enchaînement pouvant être relié à l'atome d'oxygène par un -CO.

Selon d'autres variantes, le groupement R" peut être une chaîne linéaire ou ramifiée incluant éventuellement un ou des cycles et pouvant renfermer des fonctions conférant en particulier un certain caractère hydrosoluble au produit. Ces fonctions peuvent, en particulier, être des fonctions acide, amine, éther, ester, amide.

Lorsque le dérivé du pyrocatéchol portant les fonctions ramifications ou hétéroatomes désirés n'est pas disponible dans le commerce, l'homme du métier peut le préparer en suivant les méthodes classiques de synthèse, protection et déprotection des groupements fonctionnels. De telles méthodes sont en particulier décrites dans Peptide Chemistry, 1988, M. BODANSZKY, Berlin Spinger ainsi que dans Protective Goups in Organic Synthesis, T.W. Greene, Wiley Interscience 1980 et dans Protective Goups in Organic Chemistry, J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973).

Ainsi :

a) lorsque l'on désire obtenir un dérivé avec une chaîne hydrocarbonée ramifiée, on peut par exemple :

- sur une fonction acide du substrat, effectuer le couplage d'un alcool ramifié (comme le phytol, le géraniol, le farnésol, etc.), ou d'une amine primaire ou secondaire au moyen d'un agent de couplage comme la DCC, ou, dans le cas des alcools gras, par estérification en milieu déshydratant (enlèvement azéotropique de l'eau),

- sur une fonction amine ou alcool du substrat, effectuer le couplage d'un acide ramifié au moyen d'un agent de couplage comme la DCC, ou par réaction avec un anhydride d'acide,

- sur une fonction amine (ou une fonction alcool transformée en alcoolate) du substrat, effectuer le couplage au moyen d'un dérivé halogéné ramifié (comme le bromure de farnésyl ou de géranyl, etc.),

b) lorsque l'on désire obtenir un dérivé avec une chaîne ayant des fonctions éther ou thioéther, on peut, par exemple, estérifier une fonction acide du substrat, par exemple par l'hexaéthylèneglycol, ou alkyler une fonction amine du substrat par une chaîne halogénée polythioéther,

c) lorsque l'on désire obtenir un dérivé avec une chaîne ayant des fonctions alcools, on peut, par exemple, hydrater en alcool ou oxyder en diol la ou les insaturations d'une chaîne hydrocarbonée insaturée du substrat, par exemple la double liaison d'un dérivé oléylamine par H_3O^+ ou par K Mn O_4.

On peut également coupler suivant a) une chaîne contenant, outre une fonction alcool, amine ou acide libre, une ou plusieurs fonctions OH protégées, par exemple par des groupements méthoxyéthoxyéthyle , puis libérer les fonctions alcool par des ions Zn^{++}.

d) lorsque l'on désire obtenir un dérivé avec une chaîne ayant des fonctions sulfates ou phosphates, on peut, par exemple, transformer un dérivé alcool obtenu suivant c) au moyen d'un Cl-$PO(OR)_2$ ou d'un Cl-$SO_2(OR)$, R étant, par exemple, un Me, Et, Benzyl,

e) lorsque l'on désire obtenir un dérivé avec une chaîne ayant des fonctions sulfonates ou phosphonates, on peut, par exemple, transformer une fonction alcool ou amine du substrat au moyen de Cl-CH_2-$CH_2PO(ONa)_2$ ou de Cl-CH_2-$CH_2SO_2(ONa)$,

f) lorsque l'on désire obtenir un dérivé avec une chaîne ayant des fonctions acides, on peut, par exemple, coupler suivant a) une chaîne contenant, outre une fonction alcool, amine ou acide libre, une ou plusieurs fonctions COOH protégées sous forme d'ester tertio-butylique, puis libérer les fonctions COOH en milieu acide,

g) lorsque l'on désire obtenir un dérivé avec une chaîne ayant des fonctions amines, on peut, par exemple, coupler suivant

a) une chaîne contenant, outre une fonction alcool, amine ou acide libre, une ou plusieurs fonctions amine primaire ou amine secondaire protégées, par exemple, par des groupements t-butyloxycarbonyl (BOC), puis libérer les fonctions amine en milieu acide. Dans le cas d'amines tertiaires celles-ci n'ont pas besoin d'être protégées, par exemple, on peut coupler de l'EDTA (par l'une quelconque de ses fonctions acide) sur une fonction amine du substrat, ou encore faire un ester de la tétrakis-(2-hydroxypropyl)-éthylènediamine sur une fonction acide du substrat,

h) lorsque l'on désire obtenir un dérivé avec une chaîne ayant des fonctions thiols, on peut, par exemple, coupler suivant a) une chaîne contenant, outre une fonction alcool, amine ou acide libre, une ou plusieurs fonctions thiols protégées par des groupements $Me_3SiCH_2CH_2-$, puis libérer ces fonctions SH par des ions F^-.

Dans les associations et complexes selon l'invention, le vanadium ou le niobium est au degré d'oxydation 4 ou 5.

Le dérivé du niobium ou du vanadium sera au degré d'oxydation 4 ou 5 et avantageusement sous la forme d'un oxyde, d'un halogénure, d'un oxyhalogénure, d'un sulfate, d'un métallate de métal alcalin ou d'ammonium, d'un acétate, d'un acétylacétonate, ledit dérivé pouvant être sous forme d'un hydrate ou d'un complexe avec un solvant.

Le métal se trouve au degré d'oxydation 4 ou 5.

Lorsque le métal est du vanadium, il est au degré d'oxydation 4 ou 5, préférentiellement au degré d'oxydation 4.

Lorsque le métal est le niobium, il est au degré d'oxydation 4 ou 5, préférentiellement au degré d'oxydation 5.

A titre d'exemple de dérivés métalliques utilisables selon l'invention, on citera, en désignant par (acac) un groupement acétylacétonate et par OAc un groupement acétate les dérivés suivants :

$VOSO_4$, VCl_4, $VOCl_2$, $VO(OAc)_2$, $VO(acac)_2$, $VOCl_3$, V_2O_5, Na_3VO_4, K_3VO_4, $NaVO_3$, H_4NVO_3, $NbCl_4$, $NbCl_5$, Nb_2O_5,

ainsi que leurs hydrates (par exemple $VOSO_4,5H_2O$) ou leurs complexes avec un solvant, par exemple avec l'eau, le THF (par exemple $NbCl_4$,THF), l'éther, l'éthylèneglycol, etc.

Un avantage important des complexes utiles selon l'invention est qu'ils se forment aisément par simple mise en contact du pyrocatéchol ou de ses dérivés avec le dérivé métallique.

Cette réaction peut être réalisée soit en solution dans l'eau, soit dans un solvant.

A titre de solvant, on citera les mélanges hydro-alcooliques, par exemple les mélanges contenant 100 à 70 % d'eau pour 0 à 30 % d'alcool.

L'alcool entrant dans la constitution du milieu hydro-alcoolique est avantageusement choisi parmi les alcools en C_1-C_4 linéaires ou ramifiés, avantageusement l'alcool éthylique.

On peut également réaliser la réaction en suspension dans un agent organique. A titre d'exemple, on citera le THF, le DMF, le dichlorométhane.

Les complexes organo-métalliques décrits précédemment ainsi que les mélanges de leurs constituants non encore complexés mais susceptibles de se complexer dans l'organisme sont utilisés plus particulièrement pour la préparation de médicaments utiles dans le traitement ou la prévention de maladies telles que le diabète, l'hypercholestérolémie, l'hypertriglycéridémie, l'hyperlipidémie ainsi que des complications associées à ces pathologies.

A titre d'exemples de pathologies associées, on citera l'hypertension artérielle, l'arthériosclérose, l'insuffisance cardiaque, l'ischémie périphérique ou des pathologies oculaires évoluant vers la cécité.

Les complexes décrits précédemment ainsi que le mélange de leurs constituants non encore complexés mais susceptibles de se complexer pour former les complexes décrits précédemment sont également utilisés pour la préparation de médicaments utiles pour le traitement et/ou la prévention de l'insulino-résistance que cette insulino-résistance soit associée ou non à une forme de diabète.

La présente invention concerne donc des compositions pharmaceutiques incluant les complexes décrits précédemment ou le mélange des deux constituants non encore complexés mais

susceptibles de se complexer dans l'organisme après administration de la composition pharmaceutique.

Les compositions pharmaceutiques renfermant les complexes ou associations de l'invention pourront se trouver sous différentes formes. Les complexes ou mélanges de l'invention seront incorporés dans un excipient, véhicule, ou support pharmaceutiquement acceptable.

Comme excipients, véhicules ou supports pharmaceutiquement acceptables, on peut utiliser tout excipient, véhicule ou support bien connu de l'homme de l'art. On peut citer par exemple, et de façon non limitative le lactose, l'amidon de maïs, le glucose, la gomme arabique, l'acide stéarique ou le stéarate de magnésium, la dextrine, le mannitol, le talc ou une huile d'origine naturelle riche en acides gras insaturés essentiels, etc. En particulier, si cela s'avère éventuellement nécessaire, on peut utiliser d'autres additifs biens connus de l'homme de l'art tels que des stabilisants, des desséchants, des liants, des tampons de pH, etc.

Un avantage des complexes décrits précédemment est qu'ils pourront être utilisés directement sans purification préalable autre que l'élimination du solvant, en particulier lorsqu'il s'agit d'un solvant organique.

Les compositions de l'invention peuvent être administrées de différentes manières, en particulier par voie orale, permuqueuse (linguale, nasale, oculaire). Elles peuvent être également sous forme injectable et destinées à une injection sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse.

Elles peuvent également être utilisées en application locale, par exemple sous forme de patchs.

Les associations organo-métalliques représentent avantageusement de 5 à 80 % en poids par rapport au poids total de la préparation pharmaceutique, et se trouvent incorporées dans un excipient, véhicule ou support pharmaceutique acceptable et compatible avec le mode d'administration envisagée.

Les compositions pharmaceutiques selon l'invention lorsqu'elles sont destinées à une administration orale contiennent

avantageusement de 10 à 5 000 nanomoles de dérivé métallique par dose.

Les compositions sous forme de formulations injectables contiennent avantageusement de 20 à 10 000 nanomoles de dérivé métallique par dose injectable de 1 à 10 ml.

Les compositions destinées à une application locale, en particulier sous forme de patch, contiennent avantageusement de 0,1 à 100 micromoles de dérivé métallique par dose applicable.

Selon un autre aspect, l'invention concerne l'utilisation des complexes décrits précédemment comme matière active d'un médicament utile pour le traitement du diabète et des maladies associées.

Les exemples suivants sont donnés à titre purement illustratif et nullement limitatif de l'invention. Ils mettent en évidence la facilité de préparation des complexes, leur utilisation pour préparer des compositions pharmaceutiques et l'efficacité de la matière active.

Exemple 1

Complexation du vanadyle par le catéchol :

On solubilise dans de l'acétone 10 mmol de pyrocatéchol (1,1 g), on y ajoute 5,1 mmol de K_2CO_3 solubilisé dans un minimum d'eau, la coloration devient légèrement noire,translucide, puis on additionne 5 mmol de sulfate de vanadyle dissous dans de l'eau et la coloration de la solution devient bleu très foncé opaque. On évapore alors les solvants sous vide à 50°C.

Exemple 2

Complexation de 1 équivalent de vanadyle par 3 équivalents de pyrocatéchol :

On suit la procédure décrite dans l'article de S.R. COOPER et al., (J. Am. Chem. Soc., 1982, 104, p. 5092-5102).

Exemple 3

Complexation du vanadate par le catéchol :

On solubilise dans de l'acétone 10 mmol de pyrocatéchol (1,1 g), puis on additionne 5 mmol d'ortho vanadate de sodium (0,919 g Na_3VO_4) dissous dans de l'eau, la coloration de la solution devient noir opaque. On évapore alors les solvants sous vide à 50°C.

Exemple 4

Complexation du vanadate par l'acide caféique :

On solubilise dans une solution eau-acétone 10 mmol d'acide trans 3,4-dihydroxycinnamique (1,8 g), puis on additionne 5 mmol d'ortho vanadate de sodium (0,919 g Na_3VO_4) dissous dans de l'eau, la coloration de la solution devient noir opaque. On évapore alors les solvants sous vide à 50°C.

Exemple 5

Complexation du vanadyle par l'acide caféique :

On solubilise dans une solution dégazée d'eau-acétone 10 mmol d'acide trans 3,4-dihydroxycinnamique (1,8 g), puis on additionne 5,25 mmol de K_2CO_3. Puis sous courant d'azote, on ajoute 5 mmol de sulfate de vanadyle (1,265 g $VOSO_4,5H_2O$) dissous dans de l'eau, la coloration de la solution devient noire et on observe un dégagement de CO_2. On évapore alors les solvants sous vide à 45°C.

Exemple 6

Complexation du niobium par l'acide caféique :

On solubilise dans du THF anhydre 5 mmol d'acide trans 3,4-dihydroxycinnamique (0,9 g) avec 0,5 ml de NEt_3. Puis sous courant d'azote, on ajoute 2,5 mmol de pentachlorure de niobium (0,675 g $NbCl_5$) et on chauffe au reflux durant 8 h. Puis on évapore le solvant sous vide.

Exemple 7

Complexation du niobium par la dopamine :

On solubilise dans du THF anhydre 5 mmol de chlorure d'acide de la 3-hydroxytyramine (0,948 g) avec 0,3 ml de pyridine. Puis sous courant d'azote, on ajoute 2,5 mmol du complexe de THF avec le tétrachlorure de niobium (0,947 g $NbCl_4$:THF) et on chauffe au reflux durant 12 h. Puis on évapore le solvant sous vide.

Exemple 8

Complexation du niobium par le 3-pentadécylcatéchol :

Sous courant d'azote, on place dans du THF 2 mmol de 3-pentadécylcatéchol (0,64 g) et 1 mmol de pentaéthoxyde de niobium (0,32 g $(EtO)_5Nb$) et on chauffe au reflux durant 72 h. Puis on évapore les solvants sous vide.

Exemple 9

Complexation du vanadium par le 3-pentadécylcatéchol :

On dissout dans un mélange eau-acétone 2 mmol de 3-pentadécylcatéchol (0,64 g) et 2 mmol de $NaHCO_3$, puis on ajoute 1 mmol de sulfate de vanadyle (0,253 g $VOSO_4,5H_2O$) préalablement dissous dans l'eau, et ensuite on évapore les solvants sous vide à 60°C.

Exemple 10

Complexation du vanadium par l'acide nordihydroguaïarétique :

On dissout dans un mélange THF-alcool 100° 1 mmol d'acide nordihydroguaïarétique (0,3 g), puis on ajoute 0,5 mmol d'oxyde de vanadium (0,091 g V_2O_5) et 1 mmol de potasse et ensuite on chauffe à 60°C durant 4 h, puis on évapore les solvants sous vide.

Exemple 11

Complexation du vanadium par l'octylgallate :

On dissout dans un mélange eau-alcool 10 mmol d'octylgallate (2,82 g), puis on ajoute 5 mmol de sulfate de vanadyle (1,265 g $VOSO_4,5H_2O$) préalablement dissous dans l'eau, puis on évapore les solvants sous vide à 45°C.

Exemple 12

Complexation du vanadium par l'oléylamide de l'acide caféique :

On dissout dans un mélange de DMF-CH_2Cl_2 1 g (5,55 mmol) d'acide trans 3,4-dihydroxycinnamique avec 2 équivalents (11,2 mmol, 3 g) d'oléylamine et 5,6 mmol de DCC (1,155 g dicyclohexylcarbodiimide) et on agite à température ambiante durant 72 h. On filtre la solution, puis on évapore les solvants sous vide. On purifie l'amide obtenu par chromatographie sur colonne de silice.

On dissout dans un mélange eau-alcool 3 mmol du produit obtenu, puis on ajoute 1,5 mmol de sulfate de vanadyle (0,38 g $VOSO_4,5H_2O$) préalablement dissous dans l'eau, puis on évapore les solvants sous vide à 45°C.

Exemple 13

Complexation du vanadium par le γ-linolénate de la dopamine :

On dissout à 0°C et sous azote dans un mélange anhydre d'hexane-CH_2Cl_2 0,5 g (1,8 mmol) d'acide γ-linolénique, puis on additionne 5 équivalents (9 mmol) de chlorure d'oxalyle et on agite à température ambiante durant 3 h. On évapore les solvants à froid sous vide de la pompe à palettes, puis on redissout sous azote dans du THF à 0°C le chlorure d'acide γ-linolénique et on y ajoute une solution dans du THF contenant 4 mmol de Et_3N et 1,8 mmol de 3-hydroxytyramine. On chauffe lentement la solution à 20°C, puis on évapore les solvants sous vide. On purifie l'amide obtenu par chromatographie sur colonne de silice.

On dissout dans un mélange eau-alcool 1 mmol du produit obtenu, puis on ajoute 0,5 mmol de sulfate de vanadyle (0,1265 g $VOSO_4,5H_2O$) préalablement dissous dans l'eau, puis on évapore les solvants sous vide à 20°C.

Exemple 14

Complexation du vanadate par la L-DOPA :

On solubilise dans l'eau 10 mmol du sel de sodium de la 3,4-dihydroxyphénylalanine (2,19 g), puis on additionne 5 mmol de méta vanadate de sodium (0,61 g $NaVO_3$) dissous dans de l'eau. La

coloration de la solution devient noire. On évapore alors les solvants sous vide à 40°C.

Exemple 15

Complexation du vanadyle par le tiron :

On solubilise dans l'eau 10 mmol (3,32 g) d'acide 4,5-dihydroxy-1,3-benzènedisulfonique, puis on additionne 10 mmol de sulfate de vanadyle (2,53 g $VOSO_4,5H_2O$) dissous dans de l'eau. On évapore alors le solvant sous vide à 60°C.

Exemple 16

Complexation du vanadyle par le glutarate de la 3,4-dihydroxybenzylamine :

On dissout dans 0,5 ml de triéthylamine et 50 ml de DMF anhydres 1 g (4,54 mmol) de bromhydrate de 3,4-dihydroxybenzylamine, puis on additionne 4,6 mmol d'anhydride glutarique et on chauffe à 70°C durant 2,5 h. Une plaque CCM montre que toute l'amine de départ a disparu. On ajoute alors à 25°C 0,5 équivalent de sulfate de vanadyle (0,575 g $VOSO_4,5H_2O$) dissous dans du DMF. On évapore alors le solvant sous vide à 65°C.

Exemple 17

Complexes de V5 et d'un dérivé de l'orthométhoxyphénol :

On dissout dans de l'eau 1 mmol d'acide vanillomandélique, puis on ajoute 0,5 mmol d'orthovanadate de sodium préalablement dissout dans l'eau. La solution devient très foncée. On évapore ensuite l'eau sous vide à 50°C.

Exemple 18

Complexes de V4 et d'un dérivé de vanilline :

2,5 mmol de la base de Shiff obtenue par réaction de pyridoxalamine sur la vanilline sont complexées à 1,25 mmol de sulfate de vanadyle dans une solution 90-10 d'eau-éthanol.

Exemple 19

Complexes de niobium et de guaiacol :

On dissout dans du THF 8 mmol de guaiacol avec 8 mmol de triéthylamine et on y ajoute 2 mmol de $NbCl_4$:THF, puis on porte au reflux durant 1 h. Les produits obtenus sont mis à sec par évaporation du solvant sous vide de la trompe à eau.

Exemple 20

Complexes de V4 et d'un monoester de pyrocatéchol :

Le monosuccinate de catéchol obtenu par réaction de 20 mmol de pyrocatéchol sur 20 mmol d'anhydride succinique est complexé avec 0,5 équivalent de sulfate de vanadyle en solution aqueuse.

Exemple 21

Complexes de V4 et d'acide syringique :

On dissout dans une solution aqueuse contenant 10 mmol de soude 10 mmol d'acide syringique, puis on ajoute 5 mmol de sulfate de vanadyle en solution aqueuse. L'eau est ensuite évaporée à 50°C sous vide de la trompe à eau.

Exemple 22

Complexes de V4 et de 3-benzyloxy 4-hydroxyacétophénone :

On dissout dans un mélange eau-alcool-acétone 2 mmol de 3-benzyloxy 4-hydroxyacétophénone, puis on y ajoute 1 mmol de sulfate de vanadyle préalablement dissous dans l'eau. On évapore ensuite les solvants sous vide à 45°C.

Exemple 23

Formulation dans n'importe quel diluant ou excipient pharmaceutiquement acceptable :

a) Exemple de composition pour administration par voie orale :

Un complexe de métal préparé suivant l'un quelconque des exemples 1 à 22 est mélangé dans un broyeur, à raison de 10 à 5 000 nanomoles de métal (de préférence de 20 à 250 nanomoles), à un polymère de sucre, par exemple du dextran ou de la cellulose,

avec du stéréate de zinc, en quantités suffisantes pour réaliser un comprimé de 100 milligrammes, qui est ensuite enrobé de gomme arabique et de sorbitan monostérate. Avantageusement, on peut préparer des gelules gastrorésistantes à bases de gélatine, de dioxyde de titane et d'esier de cellulose.

b) Exemple de composition pour administration par injection :

Un complexe de métal préparé suivant l'un quelconque des exemples 1 à 22 et qui est soluble dans l'eau, est dissous à raison de 20 à 10 000 nanomoles de métal (de préférence de 50 à 500 nanomoles), dans 1 à 10 millilitres d'eau désionisée stérile (de préférence de 2 à 4 millilitres), puis il est ajusté en pH et en sels minéraux de manière à être le plus proche possible du sérum physiologique (pH 7,4 et 9 g/l), par des acides, des bases ou des sels minéraux constitués d'éléments qu'on trouve dans le sang, de préférence H^+, HO^-, Na^+, Cl^-.

c) Exemple de composition pour application locale :

Un complexe de métal préparé suivant l'un quelconque des exemples 1 à 22 précédents est émulsifié, micronisé ou suspendu à raison de 0,1 à 100 micromoles de métal (de préférence de 1 à 20 micromoles), dans une émulsion d'eau, de glycérol, de mono-, di- et triglycérides d'acides gras, et d'alcools gras.

Exemple 24

Détermination d'un effet hyperglycémiant :

L'injection de 60 mg/kg de streptozotocine par voie intraveineuse chez le rat provoque, dans les 24 h suivant l'injection, l'induction d'un diabète sucré stable, irréversible et sensible à l 'insuline. L'hyperglycémie consécutive peut être réduite par l'administration de substances à propriétés hypoglycémiantes.

a) Protocole

Les tests ont été réalisés sur des rats mâles de souche Wistar (6 par lot), provenant du centre d'élevage de la Faculté de Pharmacie de Montpellier.

Les animaux sont maintenus en observation pendant 4 j avant le début des essais. En début d'essai les animaux pèsent en moyenne 180 g. Pendant la période d'observation les animaux, répartis par cage de 3, reçoivent nourriture et eau de boisson ad libitum et sont soumis à une température comprise entre 21 et 23°C et à un cycle jour/obscurité de 12 h.

Dans tous les essais, le diabète a été induit par injection de streptozotocine SIGMA en tampon citrate à pH 4,5.

Les animaux d'un poids moyen de 180 g sont anesthésiés à l'éther. Une injection intraveineuse de streptozotocine est pratiquée au niveau de la veine du pénis ; une glycémie de contrôle est effectuée 72 h après l'administration de la streptozotocine ; seuls les animaux présentant une glycémie supérieure ou égale à 3 g/l (en moyenne 3,8 g/l) sont sélectionnés et soumis au traitement par la substance testée.

Les complexes testés ont été administrés dans les conditions suivantes d'injection :

- pour les dérivés du vanadium, des doses correspondant à 2 mg de métal/kg ont été administrées deux fois par jour les deux premiers jours et des doses correspondant à 2 mg de métal/kg ont été administrées, une fois par jour les 13 jours suivants,

- pour les dérivés du niobium, on a administré des doses correspondant à 120 micromoles de métal/kg les deux premiers jours et 60 micromoles/kg les 13 jours suivants.

Le contrôle de la glycémie est effectué le matin à 9 h, moment de la journée où la glycémie des rats diabtiques témoins ou traités, soumise à de grandes variations durant la journée, est la plus élevée. Des rats diabétiques ne reçoivent que l'excipient (sérum physiologique) et servent de témoins diabétiques ; enfin des rats "témoins blancs" de même poids, n'ayant pas reçu d'injection de streptozotocine sont conservés afin de comparaison des consommations d'eau et de nourriture.

b) Résultats

Le contrôle quotidien de la glycémie ne nous a pas permis de mettre en évidence l'effet hypoglycémiant durant les deux pre-

miers jours du traitement. Une chute importante et significative de la glycémie par rapport à celle des rats témoins apparaît dès les jours suivants et se maintient dans la plupart des cas même après arrêt du traitement. Celle-ci est accompagnée d'une réduction également significative de la polyphagie et de la polydipsie, qui elles se manifestent dès les premiers jours. Les consommations de nourriture et d'eau recouvrent des valeurs tendant à se rapprocher de celles des rats témoins non diabétiques.

On donne sur les figures en annexe les consommations d'eau, de nourriture et l'évolution de la glycémie des rats traités par les complexes des exemples 1, 5, 6, 10 et 12.

Les résultats sont représentés, pour chaque exemple, sous forme de diagramme-barre ; la barre noire correspondant aux résultats obtenus avec les témoins diabétiques et la barre hâchurée correspondant aux résultats obtenus avec les rats traités par les complexes selon l'invention.

Les figures 1a, 1b et 1c représentent respectivement les variations de consommation d'eau, de nourriture et les variations du taux de glycémie au cours du temps pour un lot de rats diabétiques traités par le produit de l'exemple 1 en comparaison avec les résultats obtenus pour un lot de rats diabétiques non traités.

Les figures 2a, 2b et 2c représentent respectivement les variations de consommation d'eau, de nourriture et les variations du taux de glycémie au cours du temps pour un lot de rats diabétiques traités par le produit de l'exemple 5 en comparaison avec les résultats obtenus pour un lot de rats diabétiques non traités.

Les figures 3a, 3b et 3c représentent respectivement les variations de consommation d'eau, de nourriture et les variations du taux de glycémie au cours du temps pour un lot de rats diabétiques traités par le produit de l'exemple 6 en comparaison avec les résultats obtenus pour un lot de rats diabétiques non traités.

Les figures 4a, 4b et 4c représentent respectivement les variations de consommation d'eau, de nourriture et les variations du taux de glycémie au cours du temps pour un lot de rats diabétiques traités par le produit de l'exemple 10 en comparaison avec les résultats obtenus pour un lot de rats diabétiques non traités.

Les figures 5a, 5b et 5c représentent respectivement les variations de consommation d'eau, de nourriture et les variations du taux de glycémie au cours du temps pour un lot de rats diabétiques traités par le produit de l'exemple 12 en comparaison avec les résultats obtenus pour un lot de rats diabétiques non traités.

On a constaté une très nette diminution de la consommation d'eau et de nourriture accompagnée d'une chute importante de la glycémie.

On notera que les valeurs données sur ces figures sont des moyennes obtenues pour l'ensemble d'un lot.

Comme, dans certains cas, un ou deux animaux du lot ne sont pas corrigés, ces moyennes sont légèrement supérieures aux paramètres correspondant des sujets sains.

Par ailleurs, l'évolution pondérale ainsi que celle du ratio consommation de nourriture/prise de poids mettent clairement en évidence un effet hypoglycémiant qu'aucun traitement actuel du diabète ne procure puisqu'en particulier il se prolonge dans la majorité des cas après arrêt du traitement.

Par ailleurs, il est à noter que l'observation des paramètres subjectifs, tels que l'aspect des animaux et leur comportement, montre également l'effet positif du traitement.

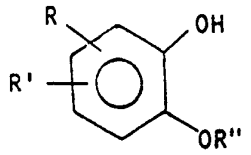
La mesure du taux de cholestérol et de triglycérides met également en évidence un retour à des taux normaux.

Tout comme l'homme, les rats diabétiques développent des désordres métaboliques (hypercholestérolémie, hyperlipidémie, hypertriglycéridémie...) ainsi que des pathologies telles qu'hypertension artérielle, arthérosclérose, insuffisance cardiaque, ischémie périphérique, ou encore des pathologies oculaires évoluant vers la cécité.

On a montré que sur des rats traités, devenus normoglycémiques, n'apparaissaient pas les désordres et complications ci-dessus décrites.

REVENDICATIONS

1. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle contient comme principe actif l'association d'une mole d'un dérivé de vanadium et/ou de niobium au degré d'oxydation 4 ou 5 avec 1 à 10 mol d'un dérivé du pyrocatéchol répondant à la formule :



(I)

dans laquelle R, R' et R" sont identiques ou différents et représentent :

- de l'hydrogène,
- une chaîne hydrocarbonée aliphatique linéaire ou ramifiée contenant de 1 à 30 atomes de carbone, de préférence de 16 à 20 et de 0 à 6 insaturations, ladite chaîne pouvant dans le cas de R" être rattachée par l'intermédiaire d'un -CO,
- une chaîne hydrocarbonée contenant jusqu'à 30 atomes de carbone, linéaire ou ramifiée et incluant au moins un cycle aromatique ou hétéroaromatique, ladite chaîne pouvant dans le cas de R" être rattachée à l'atome d'oxygène par un -CO,
- une chaîne contenant jusqu'à 50 atomes de carbone, linéaire ou ramifiée ou renfermant au moins un cycle à 3 à 8 chaînons saturé, insaturé ou aromatique, ladite chaîne contenant 0 à 10 insaturations et de 0 à 10 hétéroéléments, en particulier de l'oxygène, du soufre ou de l'azote et ladite chaîne comportant de 0 à 10 ramifications en C_1-C_6 contenant des fonctions conférant un caractère hydrosoluble, par exemple des fonctions acide, sulfate, phosphate, alcool, amine, amide, éther,

R et R' pouvant également représenter

- un groupement OH,
- un groupement SO_3H,
- un groupement PO_3H,

ledit principe actif étant incorporé dans un excipient, véhicule ou support pharmaceutiquement acceptable.

2. Composition pharmaceutique selon la revendication 1, caractérisée en ce que ladite association contient 1 mol de dérivé métallique pour 1 à 4 mol de dérivé du catéchol.

3. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisée en ce que le dérivé du vanadium ou du niobium au degré d'oxydation 4 ou 5 est sous la forme d'un oxyde, d'un halogénure, d'un oxyhalogénure, d'un sulfate, d'un métallate de métal alcalin ou d'ammonium, d'un acétate, d'un acétylacétonate, ledit dérivé pouvant être sous forme d'un hydrate ou d'un complexe avec un solvant.

4. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que le dérivé métallique est un dérivé du vanadium à l'état d'oxydation 4.

5. Composition pharmaceutique selon les revendications 1 à 3, caractérisée en ce que le dérivé métallique est un dérivé du niobium au degré d'oxydation 5.

6. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que l'un des groupements R ou R' est de l'hydrogène et l'autre est une chaîne alkyle ou mono- ou polyinsaturée, linéaire ou ramifiée contenant 1 à 30 atomes de carbone.

7. Composition selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que l'un des groupements R ou R' est de l'hydrogène et l'autre est une chaîne linéaire ou ramifiée renfermant un cycle aromatique ou hétéroaromatique, éventuellement substitué.

8. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que l'un au moins des groupements R ou R' est une chaîne linéaire ou ramifiée incluant éventuellement un cycle et pouvant comporter des fonctions conférant un certain caractère hydrosoluble.

9. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que le dérivé du pyrocatéchol est le tiron.

10. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que le dérivé du pyrocatéchol est un gallate en C_1 à C_{30}, de préférence en C_{16}-C_{20} polyinsaturé.

11. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 9, caractérisée en ce que le groupement R" est :

- de l'hydrogène,
- une chaîne hydrocarbonée aliphatique linéaire ou ramifiée contenant de 1 à 30 atomes de carbone, de préférence de 16 à 20 et de 0 à 6 insaturations, ladite chaîne pouvant être rattachée par l'intermédiaire d'un -CO,
- une chaîne hydrocarbonée contenant jusqu'à 30 atomes de carbone, linéaire ou ramifiée et incluant au moins un cycle aromatique ou hétéroaromatique, ladite chaîne pouvant être rattachée à l'atome d'oxygène par un -CO,
- une chaîne contenant jusqu'à 50 atomes de carbone, linéaire ou ramifiée ou renfermant au moins un cycle à 3 à 8 chaînons saturé, insaturé ou aromatique, ladite chaîne contenant 0 à 10 insaturations et de 0 à 10 hétéroéléments, en particulier de l'oxygène, du soufre ou de l'azote et ladite chaîne comportant de 0 à 10 ramifications en C_1-C_6 contenant des fonctions conférant un caractère hydrosoluble, par exemple des fonctions acide, sulfate, phosphate, alcool, amine, amide, éther.

12. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 10, caractérisée en ce que ladite association est sous forme d'un mélange de complexes résultant de la réaction dudit dérivé métallique avec le pyrocatéchol ou un de ses dérivés.

13. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 11, caractérisée en ce qu'elle est réalisée pour une formulation orale et contient 10 à 5 000 nanomoles de dérivé métallique par dose.

14. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 11, caractérisée en ce qu'elle est réalisée pour une formulation injectable et contient 20 à 10 000 nanomoles de dérivé métallique par dose injectable de 1 à 10 ml.

15. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 11, caractérisée en ce qu'elle est formulée pour appli-

cation locale en particulier en patch et contient 0,1 à 100 micromoles de dérivé métallique par dose applicable.

16. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 15, caractérisée en ce qu'elle est utile pour le traitement ou la prévention du diabète, de l'hypercholestérolémie, de l'hypertriglycéridémie, de l'hyperlipidémie ainsi que des complications associées à ces pathologies, ainsi que pour le traitement et/ou la prévention de l'insulino-résistance.

17. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 16, caractérisée en ce qu'elle est utile pour le traitement du diabète.

18. Utilisation des complexes ou mélanges de complexes résultant de la réaction d'une mole de dérivé du vanadium et/ou du niobium au degré d'oxydation 4 ou 5 avec 1 à 10 moles de pyrocatéchol ou d'un de ses dérivés répondant à la formule (I) définie à la revendication 1 comme principe actif pour la préparation d'un médicament utile pour le traitement ou la prévention du diabète, de l'hypercholestérolémie, de l'hypertriglycéridémie, de l'hyperlipidémie ainsi que des complications associées à ces pathologies et de l'insulino-résistance.

19. Utilisation de mélanges d'une mole de dérivé du vanadium et/ou de niobium au degré d'oxydation 4 ou 5 et de 1 à 10 moles de pyrocatéchol ou d'un de ses dérivés répondant à la formule (I) définie à la revendication 1 comme principe actif pour la préparation d'un médicament utile pour le traitement ou la prévention du diabète, de l'hypercholestérolémie, de l'hypertriglycéridémie, de l'hyperlipidémie ainsi que des complications associées à ces pathologies et de l'insulino-résistance.

FIG. 1a CONSOMMATION D'EAU

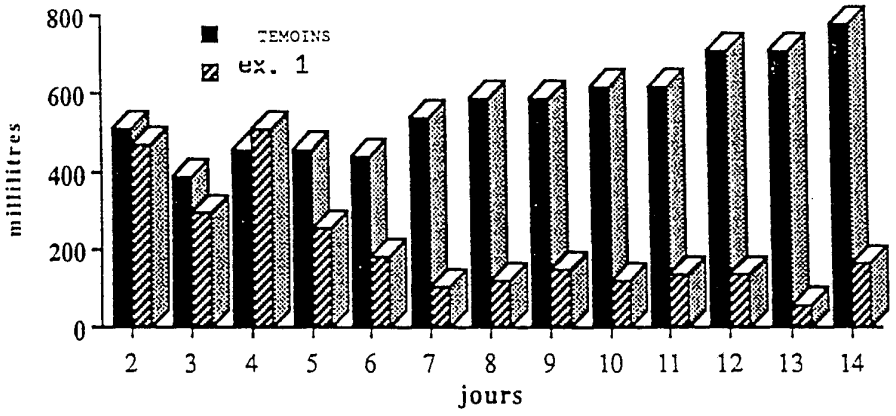


FIG. 1b CONSOMMATION DE NOURRITURE

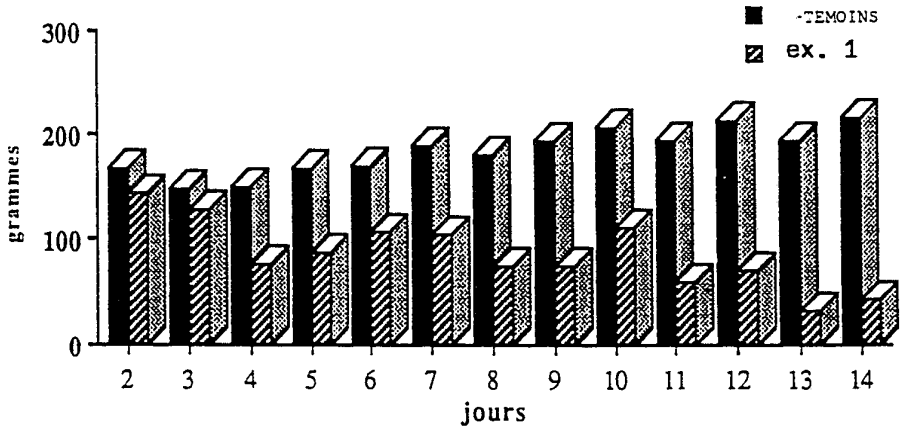


FIG. 1c GLYCEMIE

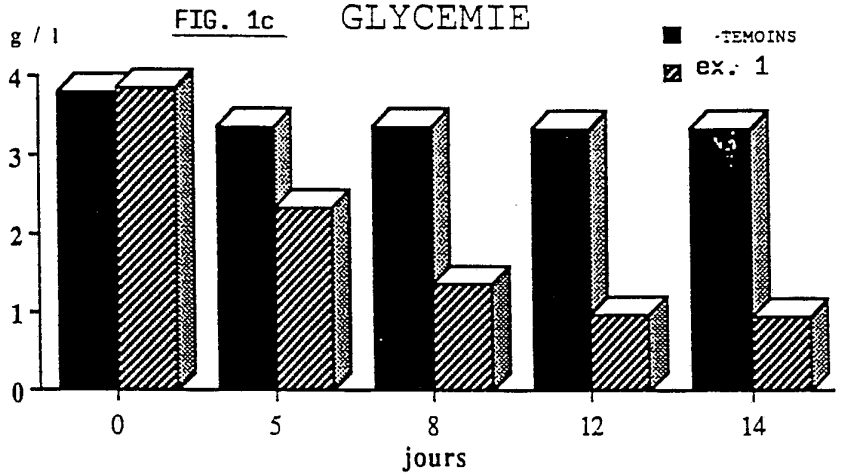


FIG. 2a CONSOMMATION D'EAU

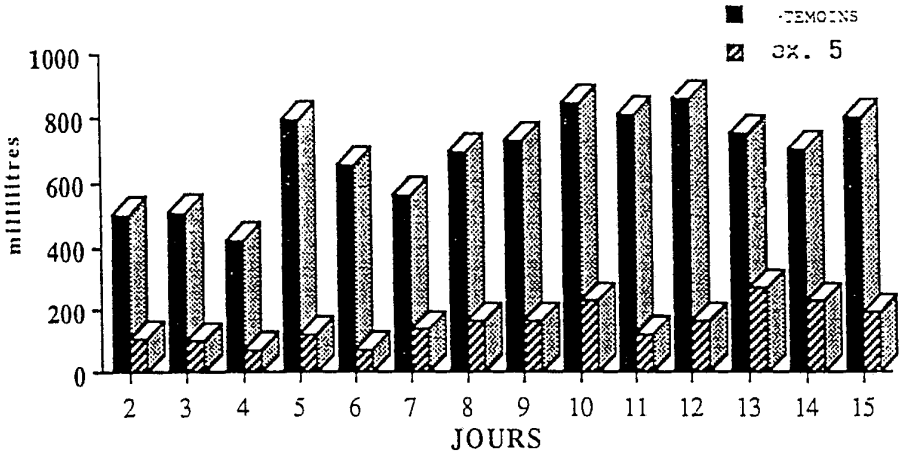
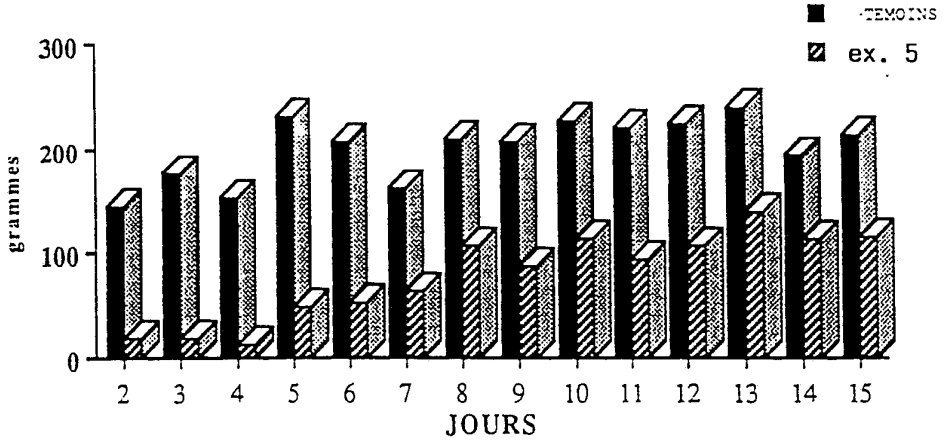


FIG. 2b CONSOMMATION DE NOURRITURE



FIF. 2c GLYCEMIE

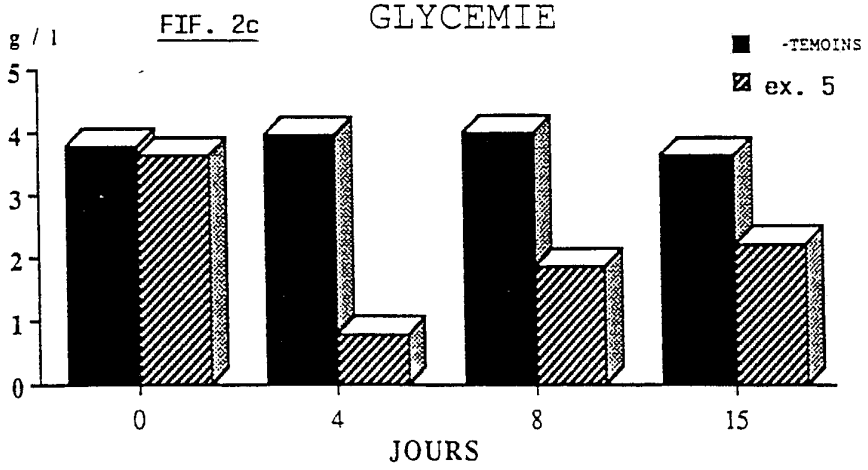


FIG.3a CONSOMMATION D'EAU

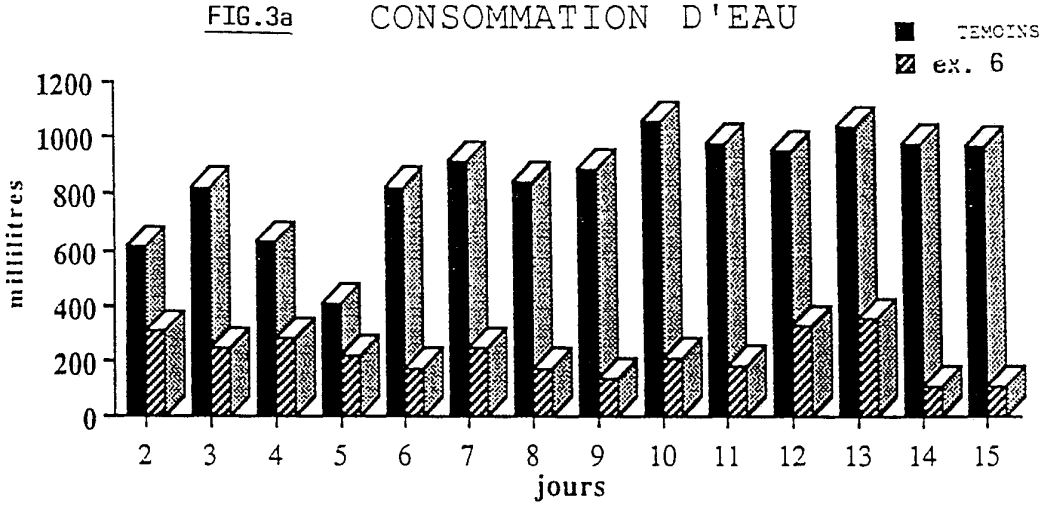


FIG. 3b CONSOMMATION DE NOURRITURE

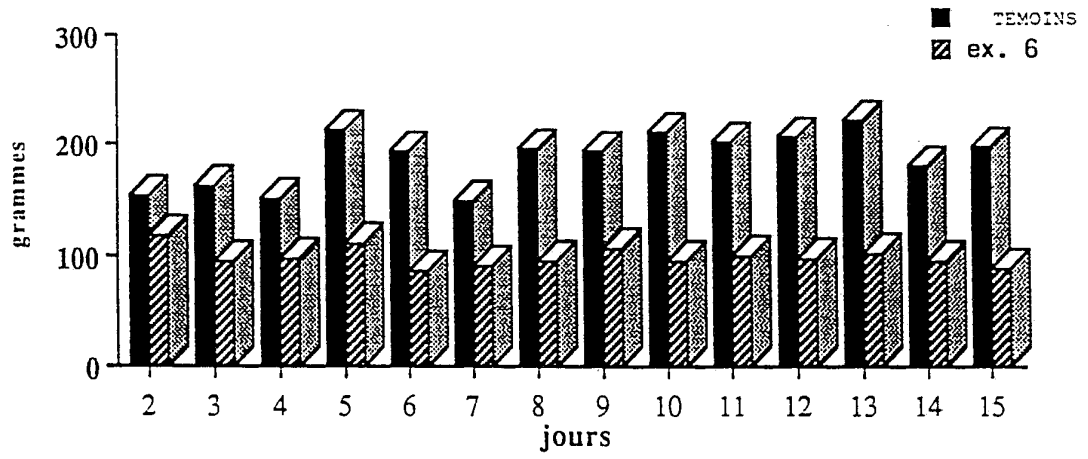


FIG. 3c GLYCEMIE

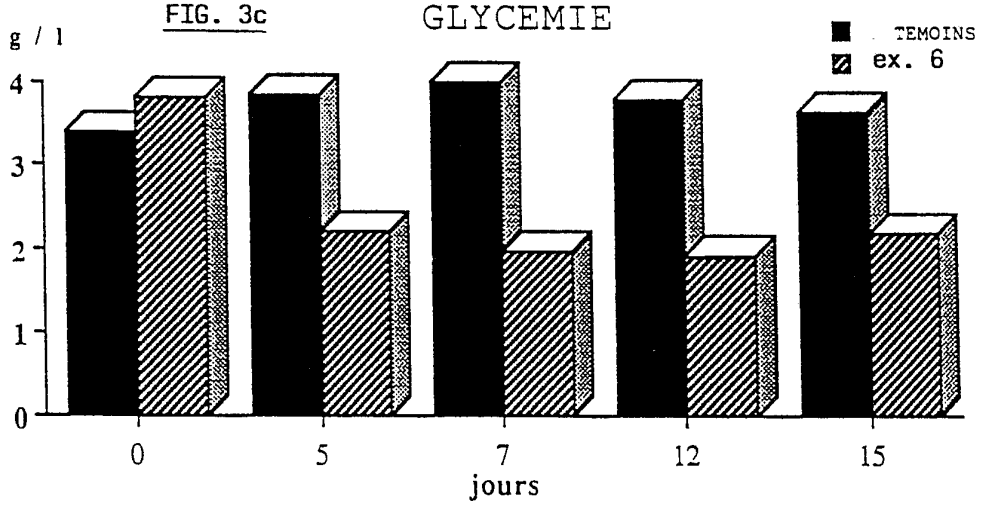


FIG.4a CONSOMMATION D'EAU

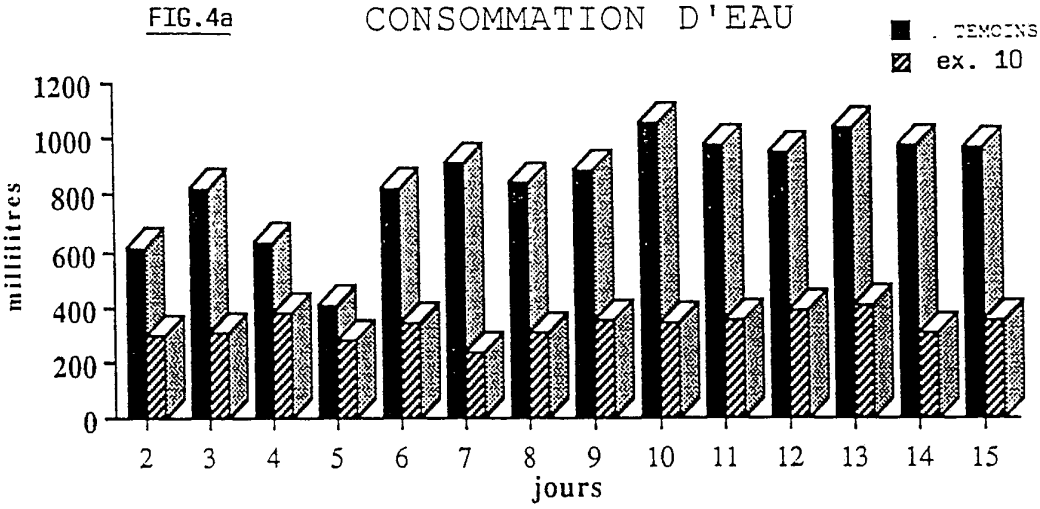


FIG. 4b CONSOMMATION DE NOURRITURE

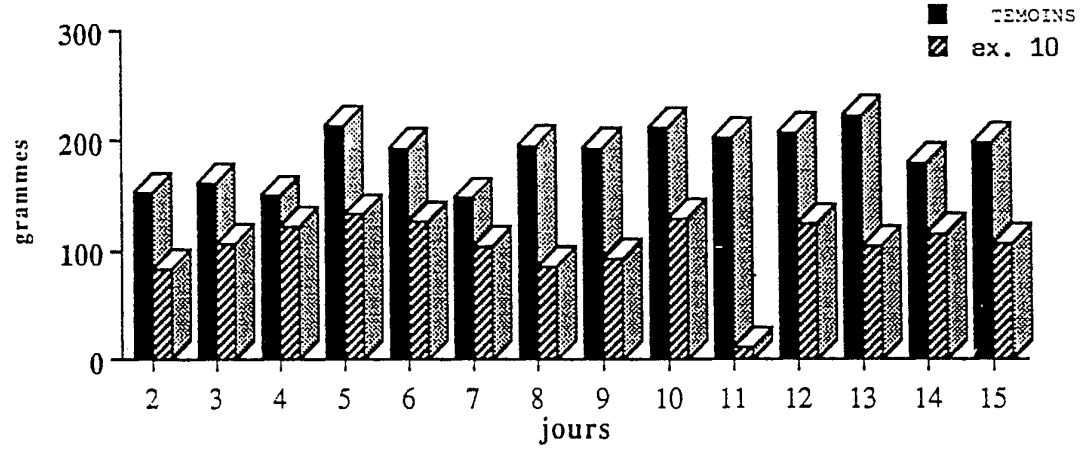


FIG.4c GLYCEMIE

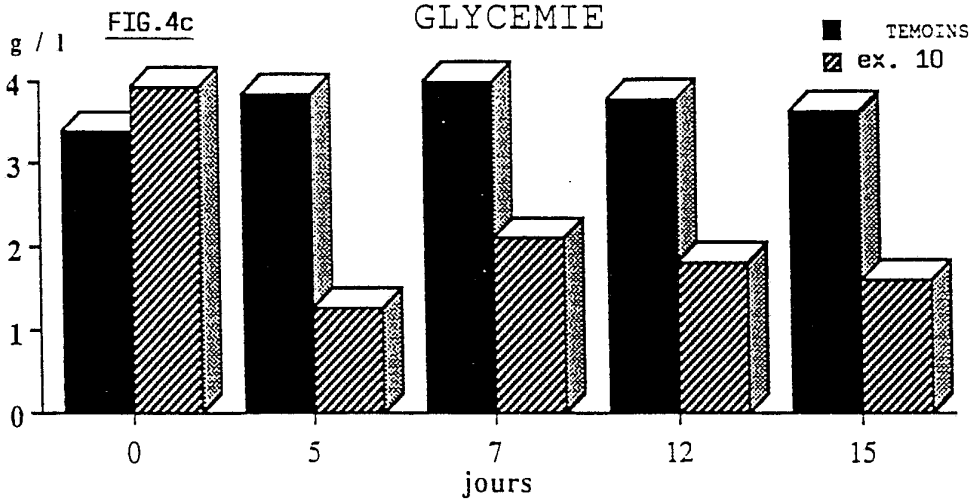


FIG. 5a CONSOMMATION D'EAU

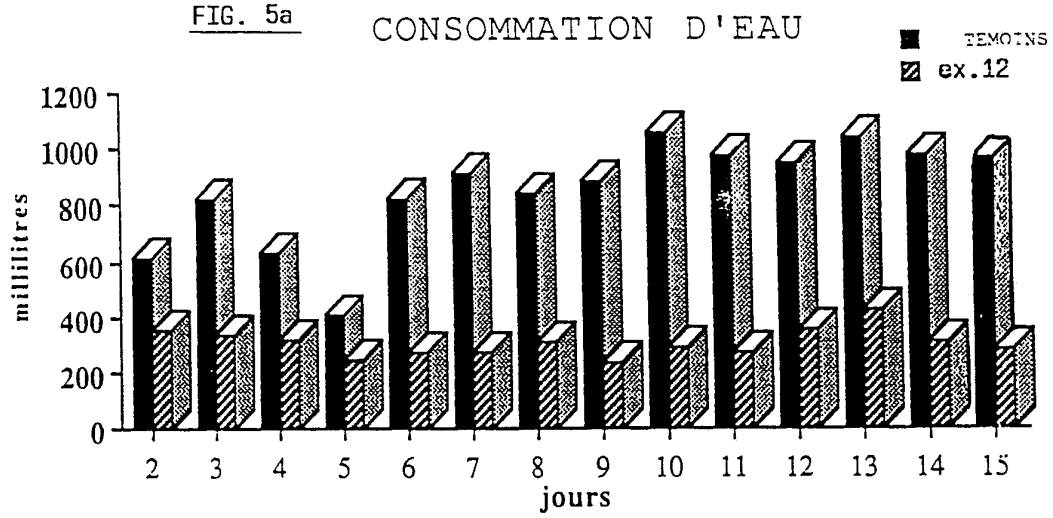


FIG. 5b CONSOMMATION DE NOURRITURE

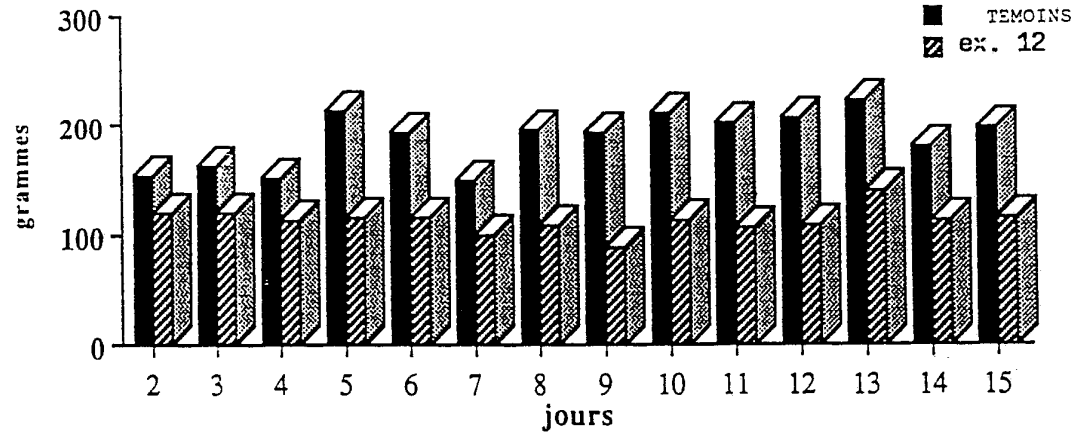
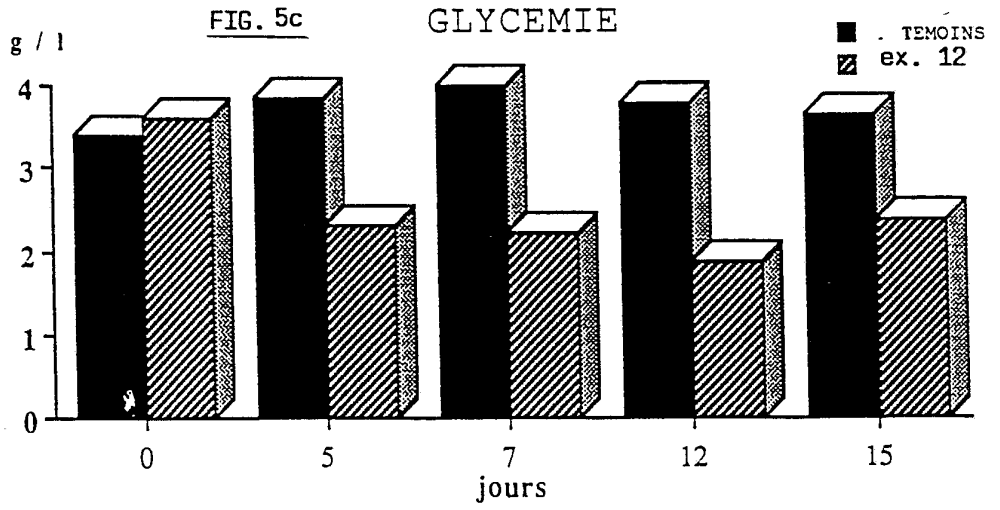


FIG. 5c GLYCEMIE



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/FR 93/00068

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.[5]: A 61 K 31/28; A 61 K 33/24

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.[5]: A 61 K; C 01 G

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO, A, 8 803 805 (CHEMEX PHARMACEUTICALS, INC.) 2 June 1988 see claim 9 -.-	1-19
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 8, No: 98 (C-221)(1535) 9 May 1984 & JP, A, 59 15 469 (SEMEDAIN K.K.) 26 January 1984 see abstract -.-	1-19
A	BIOLOGICAL ABSTRACTS vol. 91, No: 4, 1991, Philadelphia, PA, US; abstract No: 37722, FANCTUS ET AL. 'Vanadate augments insulin binding and prolongs insulin action in rat adipocytes.' page 333; see abstract & ENDOCRINOLOGY vol. 127, No: 6, 1990, pages 2716 - 2725 -.-	1-19
A	BIOLOGICAL ABSTRACTS vol. 91, No: 3, 1991, Philadelphia, PA, US; ./.	1-19

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
7 May 1993 (07.05.93)	21 May 1993 (21.05.93)
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	abstract No: 34321, MONGOLD ET AL. 'Toxicological aspects of vanadyl sulfate on diabetic rats effects on vanadium levels and pancreatic beta-cell morphology.' page 1175; see abstract & PHARMACOL. TOXOL. vol. 67, No: 3, 1990, pages 192 - 198 -.-	
A	BIOLOGICAL ABSTRACTS vol. 90, No: 2, 1990, Philadelphia, PA, US; abstract No: 19850, RAMNADHAM ET AL. 'Enhanced in-vivo sensitivity of vanadyl-treated rats to insulin' page 1006; see abstract & PHYSIOL. PHAARMACOL. vol. 68, No: 4, 1990, pages 486 - 491 -.-	1-19
A	EP, A, 0 264 278 (POSNER, BARRY I.) 20 April 1988 see abstract ----------	1-19

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.

FR 9300068
SA 69966

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report.
The members are as contained in the European Patent Office EDP file on
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information. 07/05/93

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO-A-8803805	02-06-88	EP-A- 0290442	17-11-88
EP-A-0264278	20-04-88	CA-A- 1277599	11-12-90
		AU-B- 602927	01-11-90
		AU-A- 7979387	21-04-88
		DE-A- 3775331	30-01-92
		JP-A- 63179828	23-07-88
		US-A- 4882171	21-11-89
		US-A- 5069913	03-12-91

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No PCT/FR 93/00068

I. CLASSEMENT DE L'INVENTION (si plusieurs symboles de classification sont applicables, les indiquer tous) [7]

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

CIB 5 A61K31/28; A61K33/24

II. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée[8]

Système de classification	Symboles de classification
CIB 5	A61K ; C01G

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où de tels documents font partie des domaines sur lesquels la recherche a porté[9]

III. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS[10]

Catégorie °	Identification des documents cités, avec indication, si nécessaire,[12] des passages pertinents[13]	No. des revendications visées [14]
X	WO,A,8 803 805 (CHEMEX PHARMACEUTICALS, INC.) 2 Juin 1988 voir revendication 9	1--19
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 8, no. 98 (C-221)(1535) 9 Mai 1984 & JP,A,59 15 469 (SEMEDAIN K. K.) 26 Janvier 1984 voir abrégé	1-19

-/--

° Catégories spéciales de documents cités:[11]

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié postérieurement à la date de dépôt international ou à la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier.

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

IV. CERTIFICATION

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale
07 MAI 1993	21.05.93
Administration chargée de la recherche internationale	**Signature du fonctionnaire autorisé**
OFFICE EUROPEEN DES BREVETS	LEHERTE C.F.M.

III. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS [14] (SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUES SUR LA DEUXIEME FEUILLE)

Catégorie °	Identification des documents cités, [16] avec indication, si nécessaire des passages pertinents [17]	No. des revendications visées [18]
A	BIOLOGICAL ABSTRACTS vol. 91, no. 4 , 1991, Philadelphia, PA, US; abstract no. 37722, FANCTUS ET AL. 'Vanadate augments insulin binding and prolongs insulin action in rat adipocytes.' page 333 ; voir abrégé & ENDOCRINOLOGY vol. 127, no. 6, 1990, pages 2716 - 2725	1-19
A	BIOLOGICAL ABSTRACTS vol. 91, no. 3 , 1991, Philadelphia, PA, US; abstract no. 34321, MONGOLD ET AL. 'Toxicological aspects of vanadyl sulfate on diabetic rats effects on vanadium levels and pancreatic beta-cell morphology.' page 1175 ; voir abrégé & PHARMACOL. TOXOL. vol. 67, no. 3, 1990, pages 192 - 198	1-19
A	BIOLOGICAL ABSTRACTS vol. 90, no. 2 , 1990, Philadelphia, PA, US; abstract no. 19850, RAMNADHAM ET AL. 'Enhanced in-vivo sensitivity of vanadyl-treated rats to insulin' page 1006 ; voir abrégé & PHYSIOL. PHAARMACOL. vol. 68, no. 4, 1990, pages 486 - 491	1-19
A	EP,A,0 264 278 (POSNER, BARRY I.) 20 Avril 1988 voir abrégé	1-19

ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE RELATIF A LA DEMANDE INTERNATIONALE NO.

FR 9300068
SA 69966

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche internationale visé ci-dessus.
Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 07/05/93
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO-A-8803805	02-06-88	EP-A- 0290442	17-11-88
EP-A-0264278	20-04-88	CA-A- 1277599	11-12-90
		AU-B- 602927	01-11-90
		AU-A- 7979387	21-04-88
		DE-A- 3775331	30-01-92
		JP-A- 63179828	23-07-88
		US-A- 4882171	21-11-89
		US-A- 5069913	03-12-91

EPO FORM P0472