



CONFÉDÉRATION SUISSE

OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

⑤ Int. Cl.³: C 07 H 7/02
C 07 C 149/42
A 61 K 31/205



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

622 023

⑲ Numéro de la demande: 6892/77

⑳ Date de dépôt: 03.06.1977

③① Priorité(s): 04.06.1976 FR 76 17110

㉔ Brevet délivré le: 13.03.1981

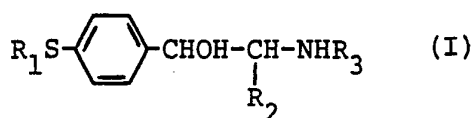
④⑤ Fascicule du brevet
publié le: 13.03.1981⑦③ Titulaire(s):
Continental Pharma, Bruxelles (BE)

⑦② Inventeur(s):
André Vincze, Woluwé-St-Lambert (BE)
Roméo Roncucci, Rosières-St-André (BE)
Georges Lambelin, Forest (BE)
Joseph Roba, Ciergnon-Houyet (BE)
Claude Gillet, Blamont (BE)

⑦④ Mandataire:
Bovard & Cie., Bern

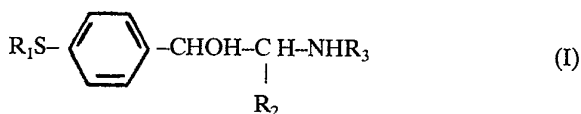
⑤④ Procédé de préparation d'un composé hydrosoluble à base d'un phényl-amino-alcool substitué.

⑤⑦ On fait réagir, dans un solvant, de l'acide glucuronique ou un sel de cet acide avec un phényl-amino-alcool substitué de la formule I, dans laquelle R₁ représente alkyle avec 1 à 4 C-atomes, R₂ alkyle avec 1 ou 2 C-atomes et R₃ alkyle avec 4 à 16 C-atomes, ou avec un sel de cet alcool. Les composés obtenus par ce procédé présentent un grand intérêt thérapeutique et peuvent être administrés par voie orale, parentérale et de préférence par injection ou perfusion intraveineuse.



REVENDECATIONS

1. Procédé de préparation d'un composé hydrosoluble à base d'un phényl-amino-alcool substitué, caractérisé en ce qu'on fait réagir, dans un solvant, de l'acide glucuronique ou un sel de cet acide avec un phényl-amino-alcool substitué de la formule



dans laquelle R_1 est un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, R_2 représente un radical alkyle ayant 1 ou 2 atomes de carbone, R_3 est un radical alkyle ayant de 4 à 16 atomes de carbone, ou avec un sel de cet alcool.

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on emploie l'acide D-glucuronique.

3. Procédé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce qu'on emploie un phényl-amino-alcool substitué de la formule I, dans laquelle R_1 est un radical isopropyle, R_2 représente un radical méthyle et R_3 représente un radical alkyle de 6 à 14 atomes de carbone.

4. Procédé selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'on emploie comme phényl-amino-alcool substitué le 1-(4-isopropylthiophényl)-2-n.octylaminopropanol.

5. Procédé selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'on ajoute graduellement à une solution aqueuse de l'acide glucuronique une quantité au moins équimoléculaire du phényl-amino-alcool substitué et agite le mélange jusqu'à obtenir une solution claire.

6. Procédé selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'on ajoute une solution aqueuse de l'acide glucuronique au phényl-amino-alcool substitué en suspension ou en dissolution dans un solvant.

7. Procédé selon la revendication 6, caractérisé en ce qu'on utilise, comme solvant, de l'eau ou un mélange d'eau et de solvants organiques miscibles à l'eau, comme les alcools, tel que le méthanol, l'éthanol, l'isopropanol, le dioxanne et le tétrahydrofuranne.

8. Procédé selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'on chauffe l'acide glucuronique, avant de le mettre en contact avec le phényl-amino-alcool substitué, à une température de 40 à 60° C.

9. Procédé selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'on élimine le solvant après la réaction entre l'acide glucuronique et le phényl-amino-alcool jusqu'à obtenir les produits de réaction sous forme de poudre.

10. Procédé selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'on fait réagir un sel de l'acide glucuronique avec un sel du phényl-amino-alcool substitué et élimine ensuite le sel résiduel résultant de la double décomposition ainsi obtenue.

L'intérêt de pouvoir disposer de formes hydrosolubles de médicaments est multiple. En effet, à côté de la possibilité d'administrer de tels médicaments par voie parentérale, une forme hydrosoluble présente plusieurs autres avantages, notamment de permettre d'obtenir sûrement la distribution optimale du médicament lors des tests de screening et aussi de permettre la réalisation des tests in vitro. En thérapeutique, une forme injectable permet également d'obtenir une action rapide du médicament.

Pour l'administration de médicaments par voie orale, il est également parfois intéressant de disposer de composés assez hydrosolubles et cela dans le but d'accélérer ou de modifier l'absorption du produit actif.

Le but de l'invention est de présenter un procédé de préparation d'un composé à base d'un phényl-amino-alcool substitué ayant une solubilité dans l'eau pratiquement illimitée et étant utilisable dans des compositions pharmaceutiques.

Ce but est atteint par le procédé selon l'invention défini dans la revendication 1.

Le composé hydrosoluble obtenu par le procédé selon l'invention peut être incorporé dans des compositions pharmaceutiques que l'on peut administrer par voie intraveineuse ou buccale à des doses dudit composé comprises entre 1 à 50 mg par jour.

La présente invention est basée sur le fait qu'il a été découvert que l'acide glucuronique, et plus particulièrement l'acide D-glucuronique, pouvait conférer à des phényl-amino-alcools substitués une hydrosolubilité tout à fait remarquable qu'il n'est pas possible d'obtenir au moyen d'autres types d'acides.

Il est apparu que, parmi les phényl-amino-alcools substitués, une solubilisation tout à fait remarquable a été obtenue par les amino-alcools de la formule I faisant e.a. l'objet du brevet belge 799 379.

Les amino-alcools qui présentent un intérêt particulier pour la préparation d'un composé hydrosoluble par le procédé selon l'invention sont surtout ceux de la formule (I) dans laquelle R_1 est un radical isopropyle, R_2 représente un radical méthyle et R_3 représente un radical alkyle ayant de 6 à 14 atomes de carbone.

Spécialement pour le composé 1-(4-isopropylthiophényl)-2-n.octylamino-1-propanol, la solubilité dans l'eau du glucuronate est infinie alors qu'elle n'est que de 1510 mg/l pour le chlorhydrate, de 550 mg/l pour le succinate, de 1505 mg/l pour le citrate et de 4720 mg/l pour le lactate.

D'une façon générale, on sait que ces composés d'amino-alcools présentent un très grand intérêt thérapeutique et sont doués d'activités sur le système cardiovasculaire, comme antihypertenseur, antispasmodique, vasodilatateur périphérique, protecteur vis-à-vis de l'anoxie du myocarde, bronchodilatateur, β -lytique, normolipidémiant, normoliprotéinémiant, inhibiteur de l'agrégation plaquettaire et stimulateur du métabolisme énergétique cérébral. De plus, ces composés permettent d'agir sur le système nerveux central, par exemple comme tranquillisant.

La toxicité aiguë en administration i.v. a été étudiée chez la souris pour le glucuronate de 1-(4-isopropylthiophényl)-2-n.octylaminopropanol.

La DL_{50} est de 20 mg/kg (limites de confiance pour $p=0,95=18-22$ mg/kg).

La toxicité orale chez la souris est semblable à celle du 1-(4-isopropylthiophényl)-2-n.octylaminopropanol (> 4000 mg/kg).

La tolérance après administration i.v. répétée (5 jours consécutifs) a été étudiée chez le lapin. Aucune anomalie n'est observée jusqu'à la dose 0,03 mg/kg/ml.

Les effets du glucuronate de 1-(4-isopropylthiophényl)-2-n.octylaminopropanol sont au moins les mêmes que ceux du 1-(4-isopropylthiophényl)-2-n.octylaminopropanol même.

L'activité antispasmodique a été comparée sur iléon de cobaye (inhibition des contractions provoquées par l'histamine) est sur l'aorte de rat (inhibition des contractions provoquées par le calcium sur des bandelettes dépolarisées).

Les résultats sont au moins semblables pour les deux composés. L'activité est de type musculotrope, comportant une inhibition spécifique des mouvements des ions calciques. Sur l'iléon de cobaye, les pD'_2 (-logarithme de la concentration molaire réduisant de 50% la concentration maximale) sont de 6,42 ($\pm 0,19$) et 6,66 ($\pm 0,09$), respectivement pour le glucuronate et le 1-(4-isopropylthiophényl)-2-n.octylaminopropanol. Ces deux valeurs ne sont pas significativement différentes.

Sur l'aorte de rat, les pA_2 vis-à-vis du calcium (-logarithme de la concentration molaire pour laquelle l'effet d'une dose double d'antagoniste est réduit à celui d'une dose simple) sont

de 7,52 ($\pm 0,08$) et 7,46 ($\pm 0,19$), respectivement pour le glucuronate de 1-(4-isopropylthiophényl)-2-n.octylamino-1-propanol et pour le 1-(4-isopropylthiophényl)-2-n.octylamino-1-propanol.

L'activité antiplaquettaire et antithrombotique a été étudiée dans diverses conditions.

Le glucuronate de 1-(4-isopropylthiophényl)-2-n.octylamino-1-propanol a été testé pour son activité antithrombotique sur les thromboses induites chez le rat par application d'ADP sur les artères mésentériques qui ont été soumises au préalable à une stimulation électrique standardisée.

La formation de thrombus est réduite de manière significative (de 80%) à la dose de 1 mg/kg i.v. On observe également que la période de latence pour l'apparition du thrombus est augmentée et que la vitesse de formation est ralentie. L'effet protecteur du produit dure un heure.

En utilisant la technique du «filter loop» on observe que le produit, à la dose de 1 mg/kg i.v. inhibe de 70% l'aggrégation plaquettaire induite par l'ADP et est 10 fois plus actif qu'une drogue de référence comme le dipyridamole.

La stabilité du glucuronate de 1-(4-isopropylthiophényl)-2-n.octylamino-1-propanol en solution aqueuse s'est révélée excellente; une solution à 1 mg/ml ne présente pas de variation décelable de la teneur en produit au bout de 120 jours à 20° C et 40° C.

La compatibilité du glucuronate de 1-(4-isopropylthiophényl)-2-n.octylamino-1-propanol avec des solutions pour perfusion les plus courantes en usage hospitalier (lactate Ringer et Trophysan glucidique 100 par exemple) s'est également révélée très favorable.

La réaction du procédé selon l'invention peut par exemple être réalisée en ajoutant, peu à peu, à une solution aqueuse de l'acide glucuronique, une quantité équimoléculaire du phényl-amino-alcool substitué de la formule I, ce mélange étant agité jusqu'à l'obtention d'une solution claire.

La solution aqueuse ainsi obtenue peut être utilisée directement pour les usages thérapeutiques ou bien être amenée à la concentration désirée par concentration ou dilution.

Dans certains cas, il peut être avantageux de chauffer la solution aqueuse d'acide glucuronique avant l'addition du phényl-amino-alcool substitué et cela de préférence à une température de 40 à 60° C.

Eventuellement, on peut utiliser un léger excès d'acide glucuronique.

Inversement, il est possible d'ajouter la solution aqueuse d'acide glucuronique au phényl-amino-alcool substitué, celui-ci étant éventuellement en suspension dans de l'eau.

Le composé obtenu peut encore être dissous et mis en suspension dans de l'eau ou dans un mélange d'eau et de solvant organique miscible à l'eau, comme les alcools, tels que le méthanol, l'éthanol, l'isopropanol, le dioxanne et le tétrahydrofuranne.

Après l'addition de l'acide glucuronique, la solution peut ensuite être évaporée sous pression réduite ou lyophilisée dans le cas de solutions aqueuses.

On obtient ainsi une poudre soluble dans l'eau qui peut être utilisée pour la préparation de solutions aqueuses ayant la dilution souhaitée (préparation extemporanée).

Dans certains cas, il peut être utile de préparer le composé hydrosoluble par le procédé selon l'invention à partir d'un sel du phényl-amino-alcool substitué, comme par exemple le chlorhy-

drate, par double décomposition avec un sel de l'acide glucuronique, par exemple un glucuronate de baryum, et cela le plus avantageusement en solution aqueuse. Le sel résiduel résultant de cette double décomposition, par exemple le chlorure de baryum, peut ensuite être éliminé par filtration.

Quoique une composition pharmaceutique préparée d'un composé obtenu par le procédé selon l'invention puisse être administrée par voie buccale, grâce à sa très grande solubilité dans l'eau, elle convient particulièrement pour des administrations par injection ou perfusion intraveineuse.

En raison de la faible toxicité de l'acide glucuronique, il est possible d'obtenir des composés ayant un index thérapeutique très favorable.

L'invention est illustrée davantage par une série d'exemples de préparation de composés spécifiques par le procédé selon l'invention.

Exemple 1

On mélange 20 g (0,103 mole) d'acide D-glucuronique et 30,9 g (0,1 mole) de 1-(4-isopropylthiophényl)-2-n.hexylamino-propanol avec 20 ml d'eau. Il se forme un sirop clair, diluable à volonté par l'eau distillée. Par lyophilisation de la solution, on obtient 52 g de produit sec (contenant 2,1% en poids d'eau).

Exemple 2

On mélange 24 g (0,123 mole) d'acide D-glucuronique et 41,9 g (0,1 mole) de 1-(4-isopropylthiophényl)-2-n.tétradécylaminopropanol avec 50 ml d'eau. On agite jusqu'à dissolution complète, (quelques minutes). On obtient ainsi une solution claire, diluable à volonté par l'eau distillée.

Exemple 3

On dissout 20,4 g (0,105 mole) d'acide D-glucuronique dans 283,5 g d'eau et on ajoute, en agitant, 33,76 g (0,1 mole) de 1-(4-isopropylthiophényl)-2-n.octylaminopropanol à cette solution. On agite jusqu'à dissolution complète, ce qui demande environ une demi-heure. On obtient ainsi une solution claire, contenant 10% en poids de 1-(4-isopropylthiophényl)-n.octylaminopropanol.

Au lieu de travailler à la température ambiante, comme dans le présente exemple, dans une variante on opère à des températures plus élevées, notamment dans de l'eau portée à environ 60° C).

Exemple 4

A 33,76 g (0,1 mole) de 1-(4-isopropylthiophényl)-2-n.octylaminopropanol dissous dans 330 ml de tétrahydrofuranne, on ajoute 19,41 g (0,1 mole) d'acide D-glucuronique et 50 ml d'eau et on agite jusqu'à dissolution complète de l'acide glucuronique, ce qui demande environ 2 heures. Les solvants sont évaporés sous vide et on obtient 53,3 g de produit sec.

La préparation de solution injectables ou de solutions aqueuses pour l'administration par voie buccale peut avoir lieu directement à partir d'une solution préparée selon l'exemple 2 ou bien à partir d'un produit solide préparé suivant l'exemple 1 après dissolution dans de l'eau.

Les doses journalières de composés obtenus par le procédé selon l'invention, préconisées chez l'homme, sont de l'ordre de 1 à 50 mg et de préférence de 0,001 à 1 mg/kg.

L'application se fait de préférence par injection ou perfusion intraveineuse.