

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication :

(A n'utiliser que pour les
commandes de reproduction).

2 462 161

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21) **N° 80 16794**

(54) Compositions thérapeutiques à base de composés azoïques.

(51) Classification internationale (Int. Cl. ³). A 61 K 31/415 // C 07 D 233/88.

(22) Date de dépôt 30 juillet 1980.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée : *Japon, 30 juillet 1979, n° 97059/79.*

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande B.O.P.I. — « Listes » n° 7 du 13-2-1981.

(71) Déposant : Société dite : MOCHIDA SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA, résidant au Japon.

(72) Invention de : Ei Mochida, Yasuo Suzuki, Haruo Onishi et Hiroshi Kosuzume.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Cabinet Lavoix,
2, place d'Estienne-d'Orves, 75441 Paris Cedex 09.

- 1 -

La présente invention concerne une composition thérapeutique et, plus particulièrement une composition contenant, en tant qu'ingrédient actif, un composé azoïque pour le traitement thérapeutique de 5 l'œdème, de l'hypotension, de l'insuffisance cardiaque et de l'hyperémie des muqueuses. Elle concerne aussi l'utilisation thérapeutique de cette composition.

Jusqu'à présent, on a utilisé des diurétiques pour empêcher les maladies secondaires provoquées par 10 l'excrétion des fluides extracellulaires accumulés lorsque l'œdème est provoqué par l'accumulation d'eau ou d'un électrolyte par suite de l'hypofonctionnement ou du blocage des métabolismes au niveau des reins ou du cœur.

Des vasopresseurs ont aussi été utilisés pour 15 traiter les vertiges qui se produisent souvent dans l'hypotension avec ataxie autonome.

De plus, des cardiotoniques ont aussi été utilisés pour le traitement de l'hypofonctionnement chronique du cœur et des maladies provoquées par l'insuffisance cardiaque entraînant l'œdème et l'hypotension. Parmi les 20 médicaments présentant une activité hypertensive, il existe un médicament tel que la phéniréphrine qui agit sur l'hyperémie des muqueuses. En conséquence, il existe une possibilité que, parmi les médicaments présentant des effets 25 pharmacologique reconnus contre l'œdème, l'hypotension ou l'insuffisance cardiaque, il puisse exister un médicament qui agisse d'une manière identique ou similaire sur l'hyperémie des muqueuses précitée. En fait, on souhaite et on a besoin d'un tel agent thérapeutique, présentant ces effets 30 combinés.

En conséquence, la présente invention a pour but de fournir une composition pharmaceutique efficace pour le traitement thérapeutique de l'œdème, de l'hypotension et de l'insuffisance cardiaque, ainsi que de l'hyperémie des 35 muqueuses.

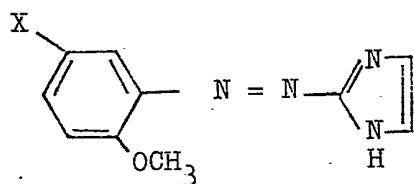
Un autre but de la présente invention consiste à pouvoir effectuer un traitement thérapeutique à l'aide de l'agent ou composé thérapeutique produisant des effets

- 2 -

combinés contre l'œdème, l'hypotension, l'insuffisance cardiaque et l'hyperémie des muqueuses.

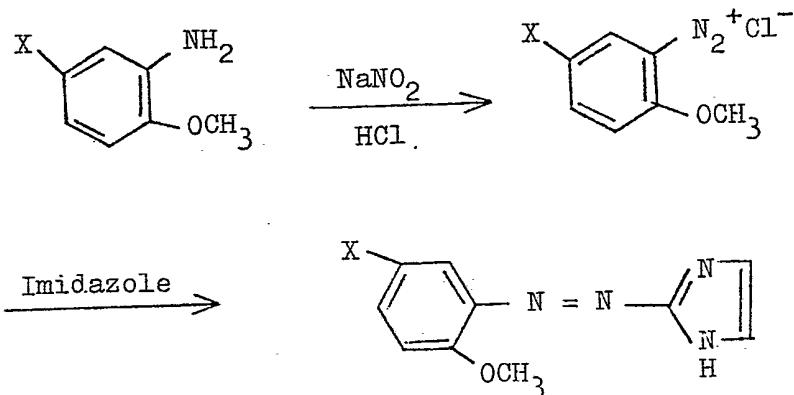
D'autres buts, avantages et caractéristiques de la présente invention apparaîtront au cours de la description ci-après.

Le composé à utiliser pour les buts précités est, conformément à la présente invention, un composé azoïque qui peut être représenté par la formule :



dans laquelle X est l'hydrogène ou un halogène. Un sel pharmaceutique acceptable de ce composé peut aussi être utilisé, conformément à la présente invention, pour atteindre les buts précités.

Les composés azoïques peuvent être préparés en faisant tout d'abord réagir un dérivé de 2-méthoxyaniline avec le nitrite de sodium et l'acide chlorhydrique dans un solvant approprié et en faisant ensuite réagir le sel de diazonium résultant avec l'imidazole. Le schéma réactionnel peut être représenté comme il suit :



- 3 -

Les composés azoïques peuvent être transformés, d'une manière convenable, en les sels pharmaceutiquement acceptables correspondants selon un processus usuel.

5 Comme exemples de sels pharmaceutiquement acceptables, on peut citer les sels d'addition avec des acides minéraux, par exemple le chlorhydrate, le bromhydrate, l'iodhydrate, le sulfate, le nitrate, le phosphate ou analogue, et les sels d'addition avec des acides organiques, par exemple l'acétate, le maléate, le citrate, le tartrate, l'oxalate, le 10 succinate ou analogue.

Un exemple de préparation du composé azoïque peut être illustré comme il suit : à 50 parties en poids d'eau, on ajoute 5,1 parties en poids de 4-chloro-2-aminoanisole et 7,6 parties en poids d'acide chlorhydrique 15 à 35 %, puis on ajoute à la masse, à 0-5°C, un mélange de 2,2 parties en poids de nitrate de sodium et 15 parties en poids d'eau. Le mélange résultant est agité pendant une heure pour rendre la diazotation complète. Le premier mélange réactionnel est ensuite ajouté, à 0-5°C, à une solution de 5,4 parties en poids d'imidazole, 1,7 partie en poids 20 d'hydroxyde de sodium et 2,5 parties en poids d'acétate de sodium dans 150 parties en poids d'eau. L'agitation du mélange pendant 1 heure permet la copulation du sel de diazonium avec l'imidazole, ce qui entraîne la précipitation 25 d'un produit jaune orangé. Ce produit est ensuite filtré, lavé avec de l'eau, puis séché à 60° C pour donner 7,6 parties en poids du composé azoïque brut. Ce composé azoïque brut (7 parties en poids) est recristallisé dans l'alcool n-propyle pour donner 7,6 parties en poids de 2-[(2- 30 méthoxy-5-chlorophényl)azo] -1H-imidazole, à l'état pur, qui présente un point de fusion de 205° C (décomposition), la mesure étant effectuée conformément aux normes de la Pharmacopée japonaise. Ce composé présente un maximum ou 35 pic d'absorption ultraviolette (λ_{max}) à 384 μm et son analyse élémentaire est la suivante :

- 4 -

	C	H	N	Cl
Valeurs calculées (%)	50,75	3,83	23,68	14,98
Valeurs expérimentales (%)	50,55	4,01	24,10	15,05

5 Ce composé (dénommé ci-après "Composé A") est une substance cristalline jaune orangé se présentant sous forme de colonnettes, qui est faiblement soluble dans l'eau et l'hexane et facilement soluble dans l'acétone et le méthanol.

10 En opérant de la même manière que dans l'exemple ci-dessus, on peut préparer les composés azoïques suivants : Composé B : 2-[(2-méthoxy-5-fluorophényl)azo]-1H-imidazole ; cristaux aciculaires jaune orangé ; point de fusion : 204° C (décomposition) ; λ_{max} = 388 μm ; analyse élémentaire :

15 valeurs calculées (%) C 54,55 ; H 4,09 ; N 25,45 ; F 8,64 ; valeurs expérimentales (%) C 54,60 ; H 4,12 ; N 25,58 ; F 8,69 ; faiblement soluble dans l'eau et dans l'hexane et facilement soluble dans l'acétone et le méthanol.

20 Composé C : 2-[(2-méthoxy-5-bromophényl)azo]-1H-imidazole ; cristaux aciculaires jaune orangé ; point de fusion : 224,5° C (décomposition) ; λ_{max} = 387 μm ; analyse élémentaire : valeurs calculées (%) C 42,70 ; H 3,20 ; N 19,93 ; Br 28,44 ; valeurs expérimentales (%) C 42,71 ; H 3,27 ; N 19,90 ; Br 28,39 ; faiblement soluble dans l'eau et dans l'hexane et facilement soluble dans l'acétone et dans le méthanol.

25 Composé D : 2-[(2-méthoxy-5-iodophényl)azo]-1H-imidazole ; cristaux aciculaires jaune orangé ; point de fusion : 217,5° C (décomposition) ; λ_{max} = 385 μm ; analyse élémentaire : valeurs calculées (%) C 36,59 ; H 2,74 ; N 17,07 ; I 38,69 ; valeurs expérimentales (%) C 36,61 ; H 2,70 ; N 17,09 ; I 38,61 ; faiblement soluble dans l'eau et dans l'hexane et facilement soluble dans l'acétone et dans le méthanol.

30 Composé E : 2-[(2-méthoxyphényl)azo]-1H-imidazole ; cristaux jaunes sous forme de colonnettes ; point de fusion : 152 - 153° C ; faiblement soluble dans l'eau et dans l'hexane et facilement soluble dans l'acétone et le méthanol.

35 Les compositions thérapeutiques selon la présente invention peuvent contenir, en tant

- 5 -

qu'ingrédient actif, au moins un composé azoïque selon la présente invention, éventuellement en mélange avec d'autres ingrédients, et une ou plusieurs autres substances pharmaceutiquement acceptables et/ou pharmacologiquement inertes 5 choisies parmi les diluants, supports, substances de base, adjuvants, charges, excipients, substances colorantes et agents de sapidité et/ou substances correctrices de goût. Ces additifs peuvent être choisis parmi ceux habituellement utilisés pour préparer les formulations pharmaceutiques.

10 Les compositions peuvent être aussi habituellement appliquées sous la forme de préparations administrables par voie orale, telles que solutions, suspensions, capsules, comprimés ou poudres ou sous des formes convenant à l'injection par voie intraveineuse, intrapéritonéale ou intramusculaire, ou bien 15 sous des formes administrables topiquement comme les collyres ou les gouttes pour le nez, ou encore de suppositoires. Les compositions spécialement destinées à être utilisées pour les injections peuvent être conservées sous forme lyophilisée et dissoutes dans de l'eau distillée stérilisée 20 immédiatement avant d'être injectées. Ces préparations peuvent contenir le composé azoïque, en tant qu'ingrédient actif, en une quantité ou dose allant généralement de 0,01 mg à 1 000 mg, en fonction du sexe, de l'âge ou des symptômes de maladie d'un patient ou en fonction de la voie d'administra- 25 tion. Par exemple, une dose quotidienne pour un malade adulte peut usuellement aller d'environ 1 à 1 000 mg pour les composés C, D et E, et d'environ 0,5 à 500 mg pour les composés A et B. Pour l'application topique, par exemple, les composés C, D et E peuvent être utilisés à raison d'environ 0,05 à 30 1 mg et les composés A et B à raison d'environ 0,01 à 0,5 mg.

Les exemples suivants sont donnés, à titre non limitatif, pour illustrer les compositions selon la présente invention.

EXEMPLE 1 : Capsules

35	<u>Ingrédients</u>	<u>Quantités (g)</u>
	Composé E	125
	Lactose	860
	Stéréate de magnésium	15

- 6 -

Les ingrédients sont intimement mélangés et servent à remplir des capsules de gélatine dure N° 3 de telle sorte que le contenu de chaque capsule soit de 200 mg.

EXEMPLE 2 : Comprimés

5	<u>Ingrédients</u>	<u>Quantités (g)</u>
	Composé B	50
	Lactose	675
	Amidon de pomme de terre	260
	Stéarate de magnésium	15

10 Un mélange homogène du composé B, de lactose et de 240 grammes d'amidon de pomme de terre est ajouté à une pâte à 10 % d'amidon de pomme de terre qui a été préalablement préparée en utilisant le reste (20 grammes) d'amidon de pomme de terre et de l'eau chaude. Le mélange résultant 15 est mis sous forme de granulés, en utilisant un processus classique de granulation à l'état humide, lesquels sont ensuite mélangés à du stéarate de magnésium et mis sous forme de comprimés au moyen d'une machine de fabrication de comprimés donnant des comprimés de 7,5 mm, pesant 200 mg.

20 EXEMPLE 3 : Préparation pulvérulente à 5 %

	<u>Ingrédients</u>	<u>Quantité (g)</u>
	Composé C	50
	Lactose	940
	Stéarate de magnésium	10

25 Les ingrédients sont mélangés intimement pour obtenir une préparation pulvérulente à 5 % de constituant actif.

EXEMPLE 4 : Solutions injectables

On dissout 1 gramme du chlorhydrate du composé A dans 2 000 ml d'eau distillée stérilisée en vue d'obtenir une 30 forme convenant à l'injection et on filtre aseptiquement avec une membrane formant filtre ; on remplit des fioles de verre jusqu'à obtention d'un contenu de 4 ml dans chacune d'elles. Ce contenu est ensuite soumis à une lyophilisation et les fioles sont ensuite fermées pour constituer des préparations

- 7 -

pulvérulentes lyophilisées..

EXEMPLE 5 : Suppositoires

<u>Ingrédients</u>	<u>Quantités(g)</u>
Composé D	50
Polyéthylène-glycol 1500	200
Polyéthylène-glycol 4000	750

Le composé D est broyé dans un mortier pour donner une poudre finement divisée qui est ensuite fondue pour former les suppositoires.

EXEMPLE 6 : Collyres

<u>Ingrédients</u>	<u>Quantités (g)</u>
Chlorhydrate du composé A	0,2
Chlorure de sodium	5
Chlorobutanol	5
Eau distillée	q.s.p. 1 000 ml.

Les trois premier ingrédients ci-dessus sont chauffés à 80° C et ensuite dissous dans 950 ml d'eau distillée, en vue de l'administration par injection. Après refroidissement du mélange, on complète celui-ci jusqu'à un volume total de 1 000 ml et on le filtre aseptiquement avec une membrane formant filtre pour obtenir un collyre à 0,02 %.

EXEMPLE 7 : Gouttes nasales à 0,01 %

<u>Ingrédients</u>	<u>Quantités (g)</u>
Chlorhydrate du composé B	0,1
Chlorure de sodium	5
Chlorobutanol	5
Eau distillée	q.s.p. 1 000 ml.

Les trois premier ingrédients sont chauffés à 80° C et ensuite dissous dans 950 ml d'eau distillée. Après avoir laissé refroidir le mélange, on dilue celui-ci jusqu'à obtenir 1 000 ml, ce qui donne une préparation à 0,01 % pour gouttes nasales.

On étudie expérimentalement les effets pharmacologiques, la toxicité, le dosage des composés.

- 8 -

azoïques, ainsi que les doses à utiliser.

EXPERIENCE 1 : Action diurétique chez le rat

Pour chaque composé à essayer on utilise un groupe de 5 rats mâles, souche Wistar, chacun pesant 5 180 à 200 grammes. On fait jeûner les rats pendant toute une nuit et on ne leur donne ensuite pas d'eau deux heures avant l'administration du composé à essayer. Pour l'essai, ce composé est mis en suspension dans une solution saline à 5 % de gomme arabique et administré oralement aux rats à raison de 25 ml par kg de poids du corps. 10

On recueille l'urine pendant 5 heures après administration et on en mesure le volume. L'activité diurétique des composés soumis à l'essai est calculée d'après le volume des urines en prenant pour base (100 %) le volume urinaire du groupe témoin pour lequel on n'a pas administré de composé d'essai. Les résultats des essais sont donnés dans le tableau I ci-après. 15

Tableau I

	<u>Composé de l'essai</u>	<u>Dose, mg/kg</u>	<u>Activité diurétique %</u>
20	Témoin	-	100
	Composé A	0,5	133
	- " -	1,0	183
	- " -	2,0	329
25	Composé B	1,0	154
	- " -	2,0	275
	Composé C	5,0	171
	- " -	10,0	283
30	Composé D	5,0	138
	- " -	10,0	183
	Composé E	10,0	175
	- " -	20,0	206
	Furosémide	5,0	113
	- " -	10,0	188
	- " -	20,0	292
35	Triamtéridène	10,0	192
	- " -	20,0	242

- 9 -

L'examen du tableau I montre que chacun des composés selon la présente invention présente une activité diurétique efficace, cette activité étant supérieure à celle des agents diurétiques disponibles dans le commerce.

5 EXPERIENCE 2 : Activité hypertensive chez le rat

Une suspension du composé à essayer, dans une solution à 5 % de gomme arabique, est administrée oralement à des rats cathétératisés au moins 24 heures auparavant, conformément à la méthode de Mizokami et al. (Nihon Taishit-10 sugaku Zasshi, 32, p.p. 59-63 (1969)).

Les pressions sanguines des rats soumis à l'expérimentation sont mesurées sans anesthésie et immersion ; les résultats sont donnés sur le tableau II.

TABLEAU II

15	<u>Composé de l'essai</u>	Dose	<u>Variation de la pression sanguine</u>		
			<u>mg/kg</u>	<u>Pourcentage d'accroissement</u>	<u>Durée (min)</u>
	Composé A	1		49	55
20	Composé B	2		42	65
	Composé C	5		40	70
	Composé D	5		35	50
	Composé E	10		52	85

On trouve que chacun des composés à essayer agit 25 en accroissant les pressions sanguines des rats soumis aux essais.

EXPERIENCE 3 : Activité cardiotropique sur les oreillettes isolées du cobaye

Les oreillettes isolées de cobayes mâles pesant 30 environ 350 grammes sont mis en suspension dans un bain rempli d'une solution de Krebs-Henselite dans laquelle on fait passer bulle à bulle un mélange gazeux (5 % de CO_2 et 95 % de O_2) à 30° C. Une solution, dans le diméthyl sulfoxyde, du composé à évaluer est ajoutée au bain. On 35 mesure ensuite la force de contraction et les battements et on calcule le pourcentage d'accroissement de la force de contraction et le pourcentage de diminution des batte-

- 10 -

ments. Les résultats sont donnés sur le tableau III.

TABLEAU III

		Concentration	Pourcentage d'accroissement de la force de contraction (%)	Pourcentage de diminution des battements (%)
		g/ml		
5	Composé de l'essai			
10	Compose A	1	15,4	5,4
10	Compose B	1	11,5	2,3
	Compose C	3	7,4	4,2
	Compose D	3	6,9	3,6
	Compose E	10	5,7	2,2

15 L'examen du tableau III montre que chacun des composés soumis aux essais présente un accroissement de la force de contraction et une diminution des battements des oreillettes, ce qui caractérise une activité cardiotropique complète.

EXPERIENCE 4 : Activité thérapeutique sur l'hyperémie de la muqueuse de l'œil du lapin

20 On instille 100 μ l d'hydroxyde de sodium 0,03 N dans un œil pour induire une hypérémie chez des lapins albinos japonais mâles pesant environ 3 kg. On utilise un groupe de 3 lapins pour l'essai qui provoque un érythème de degré 1 sur leurs conjonctives d'après les normes de

25 Fului et Ikemoto (Gendai-no-Rinshao 4, pp. 277 (1970). Le composé soumis à l'essai est dissous dans du NIKKOL HCO-60 à 10 % (dénomination commerciale d'un produit de Nikko Chemical Co., Ltd.) et instillé dans l'œil du lapin de l'essai à raison de 50 μ l. On détermine l'activité

30 thérapeutique; les résultats en sont donnés sur le tableau IV.

- 11 -

TABLEAU IV

Composé de l'essai	Concentration (%)	Degré moyen de l'érythème	
		Avant traitement	Après traitement
5 Solvant seul	-	1	1
Composé A	0,05	1	0,33
Composé B	0,05	1	0,33
Composé C	0,2	1	0,33
Composé D	0,2	1	0,5
10 Composé E	0,1	1	0,5

Le tableau IV montre que chacun des composés d'essai exerce un effet thérapeutique sur l'hyperémie de la muqueuse.

EXPERIENCE 5 : Toxicité aiguë

15 On administre, oralement ou intrapéritonéalement, à un groupe de 10 souris mâles de souche ddY pesant environ 25 g chacune, une suspension du composé d'essai dans une solution à 5 % de gomme arabique, la dose étant de 10 ml par kg de poids du corps. On calcule les valeurs DL_{50} au moyen de la méthode de Wilcoxon-Litchfield en prenant en considération le nombre de souris mortes les sept premiers jours après l'administration. Les résultats sont donnés sur le tableau V.

TABLEAU V

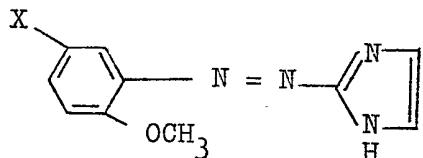
Composé de l'essai	Valeurs de la DL_{50} (mg/kg)	
	Oralement	Intrapéritonéalement
Composé A	1 280	795
Composé B	462	322
Composé C	> 1 500	> 1 000
30 Composé D	> 1 500	> 1 000
Composé E	1 010	630

- 12 -

L'ensemble des résultats précédents montre que les composés azoïques selon la présente invention possèdent des activités diurétiques, hypertensives et cardiotropiques et qu'ils sont efficaces contre l'hyperémie des muqueuses. Ces composés azoïques présentent une toxicité extrêmement faible. En conséquence, ils sont efficaces pour le traitement de l'œdème, de l'hypotension, de l'insuffisance cardiaque et de l'hyperémie chez les mammifères.

REVENDICATIONS

1. Composition thérapeutique, caractérisée en ce qu'elle contient comme ingrédient actif un composé de formule :



5 dans laquelle X est l'hydrogène ou un halogène, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé.

2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que, dans le composé précédent, X est choisi par l'hydrogène, le chlore, le brome, le fluor et l'iode.