

A1

**DEMANDE  
DE BREVET D'INVENTION**

⑫

**N° 80 21107**

---

⑤④ Compositions thérapeutiques à base de quinolones.

⑤① Classification internationale (Int. Cl.<sup>3</sup>). A 61 K 31/47 // C 07 D 215/36.

⑫② Date de dépôt..... 2 octobre 1980.

③③ ③② ③① Priorité revendiquée : Grande-Bretagne, 27 mars 1979, n° 7910558, et 15 novembre 1979, n° 7939505.

④① Date de la mise à la disposition du  
public de la demande ..... B.O.P.I. — « Listes » n° 19 du 8-5-1981.

---

⑦① Déposant : Société dite : THE BOOTS CO., LTD., résidant en Grande-Bretagne.

⑦② Invention de : Roy Victor Davies, James Fraser, Kenneth John Nichol, Raymond Parkinson,  
David Bryan Yates et Malcolm Freeman Sim.

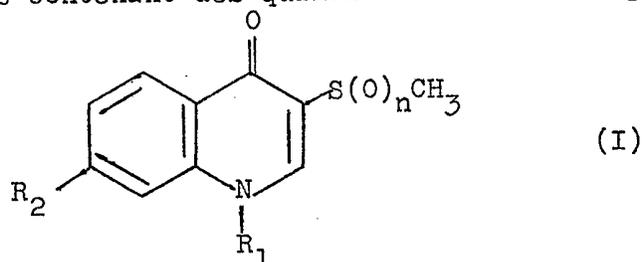
⑦③ Titulaire : *Idem* ⑦①

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

---

2° demande divisionnaire bénéficiant de la date de dépôt du 27 mars 1980 de la demande  
de brevet initiale n° 80 06811 (art. 14 de la loi du 2 janvier 1968 modifiée).

La présente invention concerne des compositions thérapeutiques contenant des quinolones de formule générale



dans laquelle  $n$  est égal à 0, 1 ou 2; et

- 5 ou bien a)  $R_2$  est l'hydrogène et  $R_1$  est un groupe méthyle ou éthyle  
ou bien b)  $R_2$  est un groupe méthyle et  $R_1$  est un groupe éthyle.

La Demanderesse a constaté que les composés de  
10 formule générale I possèdent une activité antihypertensive intéressante. Lorsqu'ils sont administrés à des animaux à sang chaud en doses non toxiques, les composés réduisent efficacement une pression sanguine élevée. Ainsi, la présente invention fournit des compositions thérapeutiques  
15 qui contiennent une quinolone de formule I ainsi qu'un véhicule acceptable du point de vue pharmaceutique.

Telle qu'on l'utilise dans ce qui suit, l'expression "composé actif" désigne une quinolone de formule générale I. A des fins thérapeutiques, le composé actif peut  
20 être administré par voie orale, rectale ou parentérale, de préférence par voie orale. Ainsi, les compositions thérapeutiques de la présente invention peuvent prendre la forme de toute composition pharmaceutique connue destinée à une administration orale, rectale ou parentérale. Des  
25 véhicules acceptables du point de vue pharmaceutique convenant pour de telles compositions sont bien connus dans le domaine de la pharmacie. Les compositions de l'invention contiennent avantageusement 0,1 à 90 % en poids de composé actif. Les compositions de l'invention sont généralement  
30 sous forme de doses unitaires.

Les compositions destinées à l'administration orale sont les compositions préférées de l'invention et il s'agit des formes pharmaceutiques connues destinées à une telle administration, par exemple comprimés, capsules, sirops et suspensions aqueuses ou huileuses. Les excipients utilisés dans la préparation de ces compositions sont les excipients connus dans l'art pharmacologique. Les comprimés peuvent être préparés en mélangeant le composé actif avec un diluant inerte tel que le phosphate de calcium en présence d'agents de désagrégation, par exemple l'amidon de maïs, et d'agents lubrifiants, par exemple le stéarate de magnésium, puis en transformant le mélange en comprimés par des procédés connus. Ces comprimés peuvent éventuellement être enrobés d'une substance entérique par des méthodes connues, par exemple en utilisant l'acétato-phthalate de cellulose. De même, des capsules, par exemple des capsules de gélatine dure ou molle, renfermant le composé actif avec ou sans excipients, peuvent être préparées par des techniques classiques et, si on le désire, être enrobées d'une substance entérique d'une manière connue. Les comprimés et les capsules peuvent notamment contenir chacun de 5 à 500 mg du composé actif. D'autres compositions destinées à la voie orale comprennent, par exemple, des suspensions aqueuses contenant le composé actif dans un milieu aqueux en présence d'un agent non toxique de mise en suspension tel que le sel de sodium de la carboxyméthylcellulose, et des suspensions huileuses contenant un composé de la présente invention dans une huile végétale appropriée, par exemple l'huile d'arachide.

Les compositions de l'invention convenant à l'administration rectale sont les formes pharmaceutiques connues pour une telle administration, par exemple des suppositoires au beurre de cacao ou avec des bases du type polyéthylène-glycol.

Les compositions de l'invention convenant à une administration parentérale sont les formes pharmaceutiques connues pour un tel mode d'administration, par exemple une sus-

pension stérile dans un milieu aqueux ou huileux ou des solutions stériles dans un solvant convenable.

Dans certaines formulations, il peut être avantageux d'utiliser les composés de la présente invention sous la forme de particules de très petite dimension, obtenues par exemple par broyage sous énergie fluide.

Dans les compositions de la présente invention, le composé actif peut éventuellement être associé à d'autres ingrédients compatibles à action pharmacologique.

10. L'activité thérapeutique des composés de formule générale I a été mise en évidence par des tests portant sur des animaux de laboratoire. Ces tests comprennent, par exemple, l'administration orale des composés à une souche de rats spontanément hypertendus et l'administration intraduodénale  
15 des composés à une souche de rats normotendus.

On remarquera que, dans les composés de formule générale I définie ci-dessus dans laquelle n est égal à 1, le groupe  $R_2SO$ -contient un centre de chiralité sur l'atome de soufre. Ainsi, ces composés existent sous deux formes diastéréoisomères. La présente invention englobe les diastéréoisomères et leur mélange racémique.

Comme mentionné plus haut, l'activité thérapeutique des quinolones de formule générale I a été mise en évidence par des tests comprenant (A) l'administration orale des composés à une souche de rats à hypertension spontanée et (B)  
25 l'administration intraduodénale des composés à une souche de rats normotendus, Ces essais ont été effectuées de la façon suivante :

#### ESSAI A

30 On utilise des rats femelles pesant 180-240 g de souche Aoki-Okamoto à hypertension spontanée. On fait jeûner pendant 16 heures environ les rats en groupes de quatre avant l'administration du composé d'essai. La pression sanguine est déterminée de la manière suivante. Les rats sont placés dans  
35 une enceinte maintenue à 38 °C, leurs queues sortant par des trous pratiqués dans l'enceinte. Au bout de 30 minutes de

maintien dans l'enceinte, on mesure la pression sanguine en utilisant un manchon gonflable placé à la base de la queue et on suit les pulsations artérielles avec un transducteur à impulsions pneumatiques. Une pression, supérieure à la pression sanguine attendue, est appliquée au manchon, et cette pression est réduite lentement. La pression dans le manchon à laquelle les pulsations artérielles réapparaissent est considérée comme étant la pression sanguine. Les rats sont retirés de l'enceinte et chaque groupe reçoit par voie orale une dose donnée du composé d'essai administré sous forme d'une solution ou d'une suspension dans de la carboxyméthylcellulose aqueuse à 0,25 %. En plus de la mesure effectuée avant l'administration de la dose, on détermine la pression sanguine 1,5 et 5,0 heures après l'administration. Un composé est considéré comme actif s'il produit une réduction de la pression sanguine de 20 % ou plus à l'un ou l'autre de ces intervalles de temps.

#### ESSAI B

Des rats mâles normotendus (souche Wistar) pesant 210-240 g sont utilisés. Les rats sont anesthésiés et des canules sont placées dans l'artère carotide et dans le duodénum. La pression sanguine est enregistrée électroniquement à l'aide d'un transducteur de pression relié à la canule de l'artère. Le composé d'essai est administré dans le duodénum sous forme d'une solution ou suspension dans de la carboxyméthylcellulose aqueuse à 0,25 %. La pression sanguine est enregistrée avant l'administration de la dose et 30 minutes après. Les résultats sont obtenus sous la forme de la moyenne des déterminations chez trois rats par dose. Les composés provoquant un abaissement de la pression sanguine de 10 % ou plus pendant la période de 30 minutes suivant l'administration de la dose sont considérés comme actifs.

Les composés connus suivants se sont montrés actifs dans un ou les deux essais.

1-méthyl-3-méthylsulfinyl-4-quinolone

1-éthyl-3-méthylsulfinyl-4-quinolone

1-méthyl-3-méthylthio-4-quinolone

1-méthyl-3-méthylsulfonyl-4-quinolone

5 La présente invention fournit un procédé de réduction de la pression sanguine chez un animal à sang chaud et hypertendu, qui consiste à administrer une quinolone ayant la formule générale I définie ci-dessus. L'administration peut être artérielle ou parentérale ; une administration entérale, en  
 10 particulier orale, est préférable. Une dose appropriée pour le traitement de l'hypertension chez des animaux à sang chaud, y compris l'être humain, est généralement comprise entre 0,1 et 100 mg/kg/jour, plus généralement entre 0,5 et 75 mg/kg/jour, et en particulier de 1 à 50 mg/kg/jour, administrée en  
 15 dose unique ou fractionnée. Ces doses unitaires contiennent avantageusement 1 à 500 mg, en particulier 5 à 500 mg du composé actif.

L'invention est illustrée par les Exemples non limitatifs suivants.

20 EXEMPLE 1

Dans la préparation des comprimés, le mélange suivant est granulé à sec et comprimé dans une pastilleuse en donnant des comprimés contenant 10 mg d'ingrédient actif :

1-méthyl-3-méthylsulfinyl-4-quinolone	10 g
25 Lactose	5 g
Phosphate de calcium	5 g
Amidon de maïs	5 g

D'une manière analogue, on prépare des comprimés contenant 25 mg d'ingrédient actif.

30 EXEMPLE 2

Dans la préparation de comprimés à enrobage de substance entérique, on recouvre les comprimés décrits dans l'exemple 1 d'une mince couche de gomme laque, puis de 20 couches d'acétate-phtalate de cellulose.

EXEMPLE 3

Dans la préparation de capsules, un mélange de parties égales en poids de 1-méthyl-3-méthylsulfinyl-4-quinolone et de phosphate de calcium est introduit dans des capsules de gélatine dure, chaque capsule contenant 10 mg d'ingrédient actif.

Des capsules contenant 25 mg d'ingrédient actif sont préparées d'une manière analogue.

EXEMPLE 4

Dans la préparation de capsules enrobées d'une substance entérique, les capsules de l'exemple 3 sont enrobées d'acétate-phtalate de cellulose d'une manière classique.

EXEMPLE 5

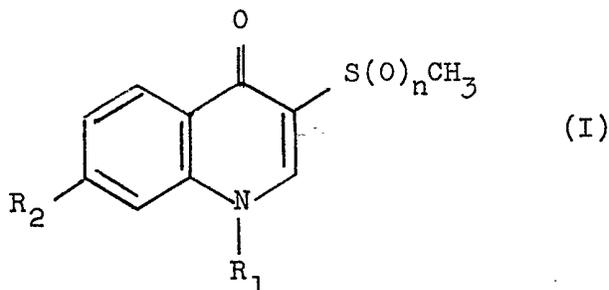
On prépare des suppositoires pesant 1 g et contenant 25 mg d'ingrédient actif d'une manière classique en utilisant une base consistant en :

polyéthylène-glycol 4000	33 %
polyéthylène-glycol 6000	47 %
Eau	20 %

Un ingrédient actif approprié est celui mentionné à l'exemple 1.

REVENDICATIONS

1. Compositions thérapeutiques, caractérisées en ce qu'elles renferment, à titre d'ingrédient actif, une quinolone de formule



- 5 dans laquelle  $n$  est égal à 0, 1 ou 2; et
- ou bien a)  $R_2$  est l'hydrogène et  $R_1$  est un groupe méthyle ou éthyle,
  - ou bien b)  $R_2$  est un groupe méthyle et  $R_1$  est un groupe éthyle.
- 10 2. Compositions selon la revendication 1, caractérisées en ce qu'elles se présentent sous forme de doses unitaires.
3. Compositions selon la revendication 1 ou la revendication 2, caractérisées en ce que la quinolone est la
- 15 1-méthyl-3-méthylsulfinyl-4-quinolone.
4. Compositions selon la revendication 1 ou la revendication 2, caractérisées en ce que la quinolone est la 1-méthyl-3-méthylthio-4-quinolone.
- 20 5. Compositions selon la revendication 1 ou la revendication 2, caractérisées en ce que la quinolone est la 1-éthyl-3-méthylthio-4-quinolone.
6. Compositions selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisées en ce qu'elles se présentent sous la forme de comprimés, capsules ou suppositoires.