

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE

(19)



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية والتجارية

(12) BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication :
MA 25138 A1

(51) Cl. internationale :
C07D 213/00; A61K 31/44

(43) Date de publication :
02.04.2001

(21) N° Dépôt :
25155

(22) Date de Dépôt :
01.07.1998

(30) Données de Priorité :
01.07.1997 DK 0781/97

(71) Demandeur(s) :
H. LUNDBECK A/S, 9- OTTILIAVEJ. DK- 2500 COPENHAGEN (DK)

(72) Inventeur(s) :
MICHAEL BECH SOMMER ; OLE NIELSON

(74) Mandataire :
TMP AGENTS

(54) Titre : **5-(2-ETHYL-2H-TATRAZOLE-5-YL)-METHYLE-1,2,3,6- TETRAHYDROPURIDINE**

(57) Abrégé : **5-(2-ETHYL-2H-TATRAZOLE-5-YL)-METHYLE-1,2,3,6-
TETRAHYDROPURIDINE**

Résumé :

La présente invention se rapporte à un sel d'addition d'acide maléate de 5-(2-éthyle-2H-tétrazole-5-yl)-1-méthyle-1,2,3,6-tétrahydropyridine, aux compositions pharmaceutiques contenant le sel d'addition acide et l'utilisation de cette source pour le traitement des troubles provoqués par le dysfonctionnement de l'acetylcholine (AcCH) ou du Système muscarinique.

25 155



5-(2-Ethyle-2H-tétrazole-5-yl)-1-méthyle-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine

La présente invention se rapporte à un sel d'addition d'acide maléique de 5-(2-éthyle-2H-tétrazole-5-yl)-1-méthyle-1,2,3,6-tetrahydropyridine, aux compositions pharmaceutiques contenant le sel d'addition acide et à l'utilisation de cette source pour le traitement des maladies et des troubles provoqués par le dysfonctionnement des systèmes cholinergique ou muscarinique.

Objet de l'invention :

Le brevet d'invention Américain N° 4,866,077 met en évidence des séries de composants de piperidine et de tétrahydropyridine qui ont été substitués à la position 5 avec un groupe de 1, 2, 3 - triazole ou tétrazole. Ces composants ont une haute affinité pour les récepteurs centraux AcCH, y compris les récepteurs muscariniques M1, et sont considérés utiles pour le traitement des troubles impliquant le dysfonctionnement du système cholinergique, exemple la maladie d'Alzheimer, la démence sénile et l'apprentissage altéré ou la fonction de mémoire.

La relation entre la structure et l'activité de ces composants a été décrite par Moltzen et al., dans Med. Chem. 1994, 37, 4085-4099. Le composant, 5-(2-éthyle-2H-tétrazole-5-yl)-1-méthyle-1, 2,3,6-tetrahydropyridine, ayant la formule :

01 AVR 2001

25 155

01 JUIL 1998

et qui constitue l'objet de la présente invention, a été présenté comme étant un agoniste partiel aux récepteurs muscariniques M1 et un antagoniste aux récepteurs muscariniques M2 et M3 (Sous-types des récepteurs muscariniques, le 6ème Colloque international, Novembre 9/12/1994, Fort Lauderdale). Les ligands aux récepteurs muscariniques, avec ce profil pharmacologique, sont considérés d'une importance particulière pour le traitement de la maladie l'Alzheimer.

Il a été démontré, par la suite, que le 5-(2-éthyle-2H-tétrazole-5-yl)-1 méthyle-1, 2,3,6-tétrahydropyridine peut être utile pour le traitement des lésions cérébrales traumatiques (TBI), de la psychose ou des autres maladies schizophréniformes.

Les lésions cérébrales traumatiques (TBI) peuvent être provoquées par divers troubles ou maladies physiques ou neurologiques tels que les troubles associés au traumatisme du cerveau ou de la moelle épinière par exemple, qui sont dus à des forces physiques agissant sur l'aviron de la colonne vertébrale, l'ischémie, l'attaque, l'arrêt respiratoire, l'arrêt cardiaque, la thrombose cérébrale ou l'embolie, les problèmes neurologiques causés par le SIDA, l'hémorragie cérébrale, l'encéphalomyélite, l'hydrocéphalie, les complications post-opératoires, les infections et les commotions cérébrales ou les pressions intra-crâniennes élevées.

La psychose peut inclure toutes les formes de psychose telles que les psychoses organiques, les psychoses médicamenteuses, les psychoses apparentées à la maladie d'Alzheimer et les psychoses ou les manifestations associées à d'autres troubles mentaux tels que les troubles paranoïdes de la personnalité, etc.

25 155

01 JUL 1998

Les termes : maladies schizophréniques et schizophréniformes comprennent tous les types de ces troubles telle que la schizophrénie catatonique, désorganisée, paranoïde, indifférenciée et résiduelle, et tous les troubles associés à ces maladies, y compris les symptômes positifs et négatifs de cette source.

Malheureusement, la base libre du 5-(2-éthyle-2H-tétrazole-5-yl)-1 méthyle-1, 2,3,6-tétrahydropyridine est un liquide et demeure ainsi inadéquate pour la production des préparations pharmaceutiques solides, telles que les comprimés ou les capsules. En tant qu'administration orale, une entité solide représente la méthode la plus préférée et la plus convenable pour l'administration d'un produit pharmaceutique. Ainsi, une forme solide du 5-(2-éthyle-2H-tétrazole-5-yl)-1 méthyle-1, 2,3,6-tétrahydropyridine, convenablement acceptable comme étant un sel pharmaceutique de cette source, et qui peut être mélangée à divers adjuvants ou diluants et transformée en comprimés ou remplies dans des capsules, reste vivement souhaitable.

Le sel oxalique d'addition acide de 5-(2-éthyle-2H-tétrazole-5-yl)-1 méthyle-1, 2,3,6-tétrahydropyridine est spécifiquement mis en évidence dans le brevet d'invention Américain N° 4,866,077. Cependant, bien que les sels oxaliques d'addition acide peuvent être particulièrement utiles pour les besoins de cristallisation et de purification, ils ne sont pas convenables pour la préparation des produits pharmaceutiques en raison de la toxicité de l'acide oxalique.

25 155

01 JUL. 1998

Un sel pharmaceutiquement acceptable de 5-(2-éthyle-2H-tétrazole-5-yl)-1 méthyle-1, 2,3,6-tétrahydropyridine, le tartrate, a été décrit dans Moltzen et al., J.Med. Chem. 1994, 37, 4085-4099. Malheureusement, le tartrate est difficile à précipiter et à recristalliser dans les productions de grande échelle. En conséquence, le sel de tartrate n'est pas convenable pour la production Commerciale des préparations pharmaceutique solides.

Etonnamment, il a été récemment découvert que la précipitation et la recristallisation du sel d'addition d'acide maléique correspondant se passe doucement même sur une grande échelle.

L'invention :

L'objet de cette invention consiste à fournir une forme solide pharmaceutiquement acceptable 5-(2-éthyle-2H-tétrazole-5-yl)-1 méthyle-1, 2,3,6-tétrahydropyridine qui serait convenable pour la production, sur une grande échelle, des entités pharmaceutiques solides tels que les comprimés ou les capsules.

Selon la présente invention , le sel maléique d'addition acide de 5-(2-éthyle-2H-tétrazole-5-yl)-1 méthyle-1, 2,3,6-tétrahydropyridine et les compositions pharmaceutiques comprenant le dit sel d'addition acide ont été fournis.

D'après cette invention, le sel maléique d'addition d'acide peut être obtenu par le traitement 5-(2-éthyle-2H-tétrazole-5-yl)-1 méthyle-1, 2,3,6-tétrahydropyridine ou d'un dérivé du sel de cette source avec un acide maléique dans un solvant inerte, suivi par la précipitation, l'isolation et, facultativement, la recristallisation par les méthodes connues

25 155

et suivi par la micronisation du cristallin produit par le broyage à sec ou humide ou par un autre processus convenable, ou la préparation des particules à partir d'un processus d'émulsification du solvant.

La précipitation du sel maléate est exécutée dans un solvant aprotique inerte, de préférence le tétrahydrofuran (THF).

Le sel maléate d'addition acide de l'invention peut être administré de la manière la plus appropriée, par exemple, oralement ou parentéralement, et les composants peuvent être présentés sous la forme la plus appropriée pour une telle administration, par exemple, sous la forme de comprimés, de capsules, de poudres, de sirops, de solutions ou de dispersions pour injection. De préférence, et conformément au but de cette invention, le maléate de l'invention est administré sous la forme d'une entité pharmaceutique solide convenable, de préférence en comprimés ou en capsules.

Les méthodes des préparations pharmaceutiques solides sont très connues dans ce domaine. Les comprimés peuvent être ainsi préparés par le mélange des ingrédients actifs avec les adjuvants ordinaires et/ou les diluants et par la suite, par la compression du mélange dans une machine de fabrication de comprimés appropriée.

Les exemples d'adjuvants ou de diluants comprennent :

L'amidon de maïs, le lactose, le stéarate de magnésium, la gélatine, les gommes et d'autres du même genre. Tout autre adjuvant ou colorants additifs, arôme, agents,

25 155

conservateurs, etc. peuvent être aussi utilisés à condition qu'ils soient compatibles avec les ingrédients actifs.

Le composant de l'invention est plus convenablement administré oralement sous la forme d'unité de dosage comme les comprimés ou les capsules, contenant l'ingrédient actif d'une quantité qui varie entre 10 µg/jour/Kg et 15 mg/jour/Kg du poids corporel, de préférence entre 25 µg/jour/Kg et 10 mg/jour/Kg et plus préférablement encore de 4 à 5 mg/Kg/jour du poids corporel. En conséquence, une dose quotidienne convenable est de 500 µg à 1000 mg/jour, de préférence de 10 à 500 mg/jour et plus préférablement de 300 à 400 mg/jour.

D'après cette invention, le sel d'addition d'acide maléate est facilement soluble dans l'eau, l'alcool et les autres solvants polaires et peut, si on le souhaite, être utilisé pour la préparation des solutions pour les injections.

Les solutions pour les injections peuvent être préparées par la dissolution de l'ingrédient actif et des additifs possibles dans une partie du véhicule, de préférence une eau stérile, ajustant la solution au volume désiré, la stérilisation de la solution et le remplissage dans des ampoules ou flacons appropriés.

Tout additif convenable, conventionnellement utilisé dans le domaine, peut être ajouté, tels que les agents de tonicité, les agents conservateurs, les antioxydants, etc.

25 155

L'invention sera illustrée dans les exemples suivants.

Les exemples peuvent ne pas être expliqués comme étant un facteur limitant.

Le 5-(2-éthyle-2H-tétrazole-5-yl)-1-méthyle-1,2,3,6-tétrahydropyridine, le matériel oxalate de démarrage peuvent être préparés comme il a été décrit dans le brevet d'invention Américain N° 4,866,077.

25 155

01 JUIL. 1998

9.

Exemple (1) :

5-(2-éthyle-2H-tétrazole-5-yl)-1-méthyle-1,2,3,6 tétrahydropyridine, maléate :

Le 5-(2-éthyle-2H-tétrazole-5-yl)-1-méthyle-1,2,3,6 tétrahydropyridine, l'oxalate (5.6Kg) est suspendu dans une eau déminéralisée (22 L). L'acétate éthylique (17 L) est ajouté, et une solution refroidie (15-20°C) du potassium hydroxyde (2.8Kg) dans une eau déminéralisée (12.5 L) est ajoutée avec agitation et refroidissement.

Le PH est ajusté à 10 en ajoutant le potassium hydroxyde aqueux. La couche aqueuse est extraite avec l'acétate éthylique (2 x 11 L). Les extraits organiques combinés sont desséchés avec le sulfate de sodium (3.8 Kg) et évaporés in vacuo jusqu'à ce qu'une température de 75-80°C soit atteinte. Le résidu est dissout dans le tétrahydrofuran (11L), et la solution d'acide maléique (2.4 Kg) dans le tétrahydrofuran (11 L) est ajoutée avec agitation. La solution est refroidie à 15°C approximativement et est agitée pendant une heure au moins.

Le précipité est isolé sur un filtre et lavé avec le tétrahydrofuran (2 x 2L). Le filtre humide est recristallisé une seule fois du tétrahydrofuran (13L). Le matériel recristallisé est isolé sur un filtre, lavé avec le tétrahydrofuran (5L) et finalement desséché in vacuo à une température de 65°C jusqu'au lendemain .

Le Rendement est de 5.0 Kg (83%) de monomaléate, M.P. 116°C.

25 155

7.

01 JUL 1968

Exemple (2) :**5-(2-éthyle-2H-tétrazole-5-yl)-1-méthyle-1,2,3,6 tétrahydropyridine, maléate :**

Libération de la base libre : un réacteur purgé de nitrogène est chargé avec 62-64 kg du 5-(2-éthyle-2H-tétrazole-5-yl)-1-méthyle-1,2,3,6 tétrahydropyridine, oxalate, eau et toluène. Le mélange est agité et refroidi au-dessous de 10° C pendant que les pilules d'addition de potassium et d'hydroxyde dissous dans l'eau jusqu'à PH>12 sont achevées. Les couches sont séparées, la couche aqueuse extraite de nouveau avec le toluène, est par la suite, écartée.

Les phases organiques combinées sont lavées avec de l'eau. Le toluène est distillé in vacuo à une température qui ne dépasse pas 50°C.

Précipitation : Le résidu est de nouveau dissout en ajoutant le THF et l'acide maléique (26.5 - 27.5 Kg) pendant la chaleur de reflux . La température de la réaction du mélange est ajustée à 50°C approximativement la solution est laissée avec une lente agitation et un refroidissement volontaire pour la cristallisation.(1). La pâte est refroidi au-dessous de 20°C et isolé. Le produit est lavé avec le tétrahydrofurant et desséché in vacuo donnant le 5-(2-éthyle-2H-tétrazole-5-yl)-1-méthyle-1,2,3,6 tétrahydropyridine, maléate.

Recristallisation : un réacteur est chargé avec le 5-(2-éthyle-2H-tétrazole-5-yl)-1-méthyle-1,2,3,6 tétrahydropyridine, maléate et tétrahydrofuran. La solution est chauffée

25 155

au reflux et alors susceptible de se cristalliser (1) . Le produit est isolé, lavé plusieurs fois avec le THF, et desséché in vacuo.

(1) si nécessaire, la solution peut êtreensemencée avec le 5-(2-éthyle-2H-tétrazole-5-yl)-1-méthyle-1,2,3,6-tétrahydropyridine, maléate d'une charge précédente.

25 155

9. 01 JUL. 1998

REVENDEICATIONS :

1/ Un sel maléique d'addition acide de 2-éthyle-5(1-méthyle-1, 2, 5,6-tetrahydro-3-pyridyle)-2H-tétrazole.

2) Le sel maléique d'addition acide d'après la revendication (1) qui représente le sel mono-maléique d'addition acide.

3) Une composition pharmaceutique Comprenant un sel d'addition d'acide maléique d'après les revendications (1) et (2) ensemble avec au moins un conducteur ou un diluant pharmaceutiquement acceptable.

4) Une méthode pour le traitement d'un trouble ou d'une maladie provoquée par le dysfonctionnement de l'acétylcholine (AcCH) ou du Système muscarinique, comprenant l'administration d'une quantité thérapeutiquement efficace du sel d'addition d'acide maléique d'après les revendications (1) et (2) pour un sujet qui souffre d'un trouble similaire.

5) La méthode, d'après la revendication (3), selon laquelle la maladie d'Alzheimer, les lésions cérébrales traumatiques ou les troubles psychotiques sont traités.

6) L'utilisation, d'après les revendications (1) et (2), du sel d'addition d'acide maléique pour la préparation d'une composition pharmaceutique pour le traitement d'un trouble ou

25 155

9
01 JUIL. 1998

d'une maladie provoquée par le dysfonctionnement de l'acétylcholine (AcCH) ou du système muscarinique.

7) L'utilisation, d'après la revendication (5), où la maladie et le trouble n'est que la maladie d'Alzheimer, la lésion cérébrale traumatique et les troubles psychotiques.

8) une méthode, d'après les revendications (1) et (2), pour la préparation d'un sel d'addition d'acide maléique caractérisée par le fait que le sel d'addition acide est précipité d'une solution du 2-éthyle-5-(1-méthyle-1,2,5,6-tetrahydro-3-pyridyl)-2H-tétrazole, du THF et de l'acide maléique.

25 155

9

01 JUIL. 1998