

12

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22 Date de dépôt : 11 février 1987.

30 Priorité : GB, 12 février 1986, n° 86 03475.

43 Date de la mise à disposition du public de la demande : BOPI « Brevets » n° 39 du 25 septembre 1987.

60 Références à d'autres documents nationaux apparentés :

71 Demandeur(s) : GLAXO GROUP LIMITED. — GB.

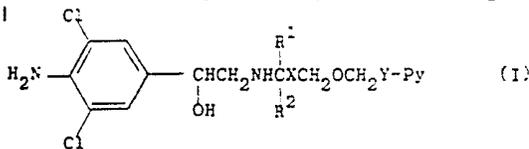
72 Inventeur(s) : Lawrence Henry Charles Lunts.

73 Titulaire(s) :

74 Mandataire(s) : Cabinet Regimbeau, Martin, Schrimpf, Warcoin et Ahner.

54 Dérivés de dichloroaniline.

57 L'invention a pour objet des composés de formule générale I



dans laquelle X représente une liaison ou une chaîne alkylène en C_{1,4}, alcénylène en C_{2,6} ou alcynylène en C_{2,6}, et Y représente une liaison ou une chaîne alkylène en C_{1,4}, alcénylène en C_{2,4} ou alcynylène en C_{2,4}, à condition que la somme totale des atomes de carbone dans X et Y ne soit pas supérieure à 8;

Py représente un groupe pyridyle éventuellement substitué par un ou deux substituants choisis parmi des atomes d'halogène, les groupes hydroxy, alkyle en C_{1,3} et alkoxy en C_{1,3}; et R¹ et R² représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C_{1,3}, à condition que la somme totale des atomes de carbone dans R¹ et R² ne soit pas supérieure à 4; et leurs sels et solvates (par exemple hydrates) physiologiquement acceptables.

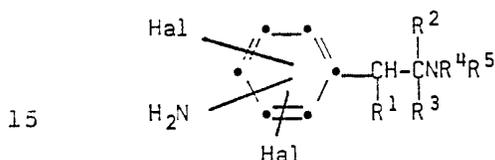
Les composés ont une action stimulante sur les récepteurs β₂-adrénergiques et peuvent être utilisés dans le traitement de maladies associées à l'obstruction réversible des voies aériennes comme l'asthme et la bronchite chronique.

DERIVES DE DICHLOROANILINE

Cette invention concerne des dérivés de dichloroaniline ayant une action stimulante sur les récepteurs β_2 -adrénergiques, des procédés pour leur préparation, des compositions pharmaceutiques les contenant et leur utilisation en médecine.

Les dérivés de dihalogénoaniline ont été décrits antérieurement comme étant des bronchodilatateurs ayant une activité stimulante sur les récepteurs β -adrénergiques.

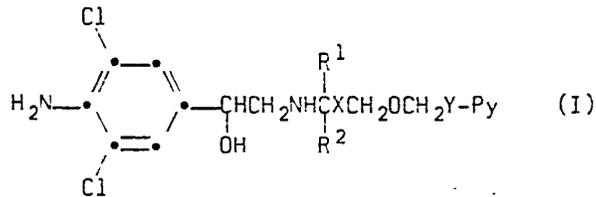
Le brevet britannique n° 1 178 191 décrit des composés de structure générale



dans laquelle les substituants Hal représentent des atomes de brome ou de chlore; R^1 représente un hydrogène ou un groupe hydroxyle; R^2 et R^3 représentent chacun un hydrogène ou un groupe alkyle en C_{1-4} ; et R^4 et R^5 représentent chacun un hydrogène, un groupe alkyle en C_{1-6} , alcényle, alcynyle, hydroxyalkyle, alcoxyalkyle, dialkylaminoalkyle, cycloalkyle, phényle, benzyle ou adamantyle, ou NR^4R^5 forme un noyau hétérocyclique éventuellement substitué par des groupes alkyle en C_{1-3} .

On a découvert maintenant un nouveau groupe de dérivés de dichloroaniline, dont la structure diffère de ceux décrits dans le brevet britannique n° 1 178 191, et qui ont un profil d'activité utile.

Ainsi, la présente invention a pour objet des composés de formule générale (I)



10 dans laquelle X représente une liaison ou une chaîne alkylène en C₁₋₆, alcénylène en C₂₋₆ ou alcynylène en C₂₋₆, et Y représente une liaison ou une chaîne alkylène en C₁₋₄, alcénylène en C₂₋₄ ou alcynylène en C₂₋₄, à condition que la somme totale des atomes de carbone dans X et Y ne soit pas supérieure à 8;

15 Py représente un groupe pyridyle éventuellement substitué par un ou deux substituants choisis parmi des atomes d'halogène ou les groupes hydroxy, alkyle en C₁₋₃ ou alcoxy en C₁₋₃; et

20 R¹ et R² représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁₋₃, à condition que la somme totale des atomes de carbone dans R¹ et R² ne soit pas supérieure à 4; et leurs sels et solvates (par exemple hydrates) physiologiquement acceptables.

25 On appréciera que les composés de formule générale (I) possèdent un ou deux atomes de carbone asymétriques, à savoir l'atome de carbone du groupe $\begin{array}{c} \text{---} \text{CH} \text{---} \\ | \\ \text{OH} \end{array}$ et, lorsque R¹ et R²

30 sont des groupes différents, l'atome de carbone auquel ils sont fixés. Les composés selon l'invention comprennent ainsi tous les énantiomères, les diastéréoisomères et leurs mélanges, y compris les racémates. Les composés dans lesquels l'atome de carbone du groupe $\begin{array}{c} \text{---} \text{CH} \text{---} \\ | \\ \text{OH} \end{array}$ est de configuration R

sont préférés.

35 Dans la définition de la formule générale (I), le terme alcénylène comprend à la fois les structures cis et trans.

Dans un de ses aspects, l'invention a pour objet des

composés de formule (I) dans laquelle R^1 , R^2 , Y et Py sont tels que définis dans la formule (I), et X représente une chaîne alkylène en C_{1-6} , alcénylène en C_{2-6} ou alcynylène en C_{2-6} .

5 Dans la formule générale (I), la chaîne X peut être, par exemple, $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$, $-(CH_2)_6$, $-CH_2C\equiv C-$, $-(CH_2)_2CH=CH-$, $-(CH_2)_2C\equiv C-$, $-CH=CHCH_2-$, $-CH=CH(CH_2)_2-$ ou $-CH_2C\equiv CCH_2-$. La chaîne Y peut être, par exemple, $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$, $-CH=CH-$,
10 $-C\equiv C-$, $-CH_2CH=CH-$ ou $-CH_2C\equiv C-$. Y peut aussi représenter par exemple une liaison.

De préférence, le nombre total des atomes de carbone dans les chaînes X et Y est de 4 à 8 inclus. On préfère en particulier les composés dans lesquels la somme totale des
15 atomes de carbone dans les chaînes X et Y est de 4, 5, 6 ou 7.

Dans un groupe de composés de formule (I) préféré, X représente une chaîne alcynylène en C_{2-6} ou, mieux encore, une chaîne alkylène en C_{1-6} et Y représente une chaîne
20 alkylène en C_{1-4} . Les composés particuliers de ce type sont ceux dans lesquels X est $-(CH_2)_3-$ ou $-(CH_2)_4-$ et Y est $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$ ou $-(CH_2)_3-$, ou X est $-(CH_2)_2C\equiv C-$ et Y est $-(CH_2)_2-$.

Dans les composés de formule (I), R^1 et R^2 peuvent être
25 chacun, par exemple, des groupes méthyle, éthyle, propyle ou isopropyle, sauf que si l'un des groupes R^1 et R^2 est un groupe propyle ou isopropyle, l'autre est un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle. R^1 et R^2 sont chacun de préférence un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle.

30 Un groupe préféré de composés est constitué des composés dans lesquels R^1 et R^2 sont tous deux des atomes d'hydrogène, ou R^1 est un atome d'hydrogène et R^2 est un groupe alkyle en C_{1-3} , en particulier un groupe méthyle.

35 Le groupe pyridyle représenté par Py peut être fixé au reste de la molécule en l'une quelconque des positions 2, 3

ou 4.

Lorsque le groupe pyridyle est substitué, le ou les substituants peuvent être situés sur la ou les positions 2, 3, 4, 5 ou 6 dans le noyau. Lorsque le groupe pyridyle est substitué par un ou deux atomes d'halogène, ceux-ci peuvent être un fluor, un chlore ou, de préférence, un brome. Lorsque le groupe pyridyle Py est substitué, il contient de préférence un seul substituant. Mieux encore, le groupe pyridyle substitué est fixé au reste de la molécule en position 2, et le substituant unique est en position 3, 5 ou 6.

Un groupe préféré de composés est constitué par les composés de formule (I) dans laquelle R^1 représente un atome d'hydrogène et R^2 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C_{1-3} (par exemple méthyle), X représente $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$ ou $-(CH_2)_2C\equiv C-$, Y représente $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$ ou $-(CH_2)_3-$, et Py représente un groupe pyridyle fixé au reste de la molécule en position 2, 3 ou 4, contenant éventuellement un seul substituant choisi parmi les groupes hydroxy, alkyle en C_{1-3} (par exemple méthyle), alcoxy en C_{1-3} (par exemple méthoxy) ou halogène (par exemple brome).

Un autre groupe préféré de composés est constitué par les composés de formule (I) dans laquelle R^1 représente un atome d'hydrogène et R^2 représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle, X représente $-(CH_2)_4-$ ou $-(CH_2)_2C\equiv C-$, Y représente $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$ ou $-(CH_2)_3-$, et Py représente un groupe pyridyle fixé au reste de la molécule en position 2, 3 ou 4, contenant éventuellement un seul substituant choisi parmi les groupes hydroxy ou méthyle.

Un groupe de composés particulièrement préféré est constitué par les composés de formule (I) dans laquelle R^1 et R^2 représentent tous deux des atomes d'hydrogène, X représente $-(CH_2)_4-$, Y représente $-(CH_2)-$, $-(CH_2)_2-$ ou $-(CH_2)_3-$, et Py représente un groupe pyridyle non substitué fixé au reste de la molécule en position 2 ou 3, ou un

groupe 2-pyridyle contenant un seul substituant hydroxy.

Les composés particulièrement préférés de ce groupe sont ceux dans lesquels Py est un groupe pyridyle non substitué fixé au reste de la molécule en position 2.

5 Les composés selon l'invention particulièrement préférés sont :

4-amino-3,5-dichloro- α -[[[6-[2-(2-pyridinyl)éthoxy]hexyl]-amino]méthyl]benzène-méthanol;

10 4-amino-3,5-dichloro- α -[[[6-[3-(3-pyridinyl)propoxy]hexyl]-amino]méthyl]benzène-méthanol;

4-amino-3,5-dichloro- α -[[[6-[4-(3-hydroxy-2-pyridinyl)-butoxy]hexyl]amino]méthyl]benzène-méthanol;

4-amino-3,5-dichloro- α -[[[6-[3-(2-pyridinyl)propoxy]hexyl]-amino]méthyl]benzène-méthanol;

15 4-amino-3,5-dichloro- α -[[[6-[2-(3-pyridinyl)éthoxy]-hexyl]amino]méthyl]benzène-méthanol;

4-amino-3,5-dichloro- α -[[[1-méthyl-6-[2-(2-pyridinyl)-éthoxy]hexyl]amino]méthyl]benzène-méthanol;

et leurs sels et solvates physiologiquement acceptables.

20 Les sels physiologiquement acceptables des composés de formule générale (I) qui conviennent comprennent les sels d'addition avec un acide dérivés des acides minéraux et organiques, comme les chlorhydrates, les bromhydrates, les sulfates, les phosphates, les maléates, les tartrates, les
25 citrates, les benzoates, les 4-méthoxybenzoates, les 2- ou 4-hydroxybenzoates, les 4-chlorobenzoates, les benzène-sulfonates, les p-toluène-sulfonates, les méthane-sulfonates, les naphtalène-sulfonates, les sulfamates, les ascorbates, les salicylates, les acétates, les diphenylacétates, les triphenylacétates, les
30 adipates, les fumarates, les succinates, les lactates, les glutarates, les gluconates, les tricarballylates, les hydroxynaphtalène-carboxylates, par exemple les 1-hydroxy- ou les 3-hydroxy-2-naphtalène-carboxylates, ou les oléates.

35 Les composés selon l'invention ont une action stimulante sur les récepteurs β_2 -adrénergiques, ce qui constitue

en outre un profil particulièrement avantageux. L'action stimulante a été démontrée dans la trachée isolée du cobaye, où l'on a constaté que les composés provoquaient le relâchement des contractions induites par $\text{PGF}_{2\alpha}$ ou par une stimulation électrique. On a constaté que les composés selon l'invention avaient, dans ces essais, une durée d'action particulièrement longue.

Les composés selon l'invention peuvent être utilisés dans le traitement de maladies associées à l'obstruction réversible des voies aériennes comme l'asthme et la bronchite chronique.

On indique également que les composés selon l'invention sont utiles pour le traitement des maladies de la peau inflammatoires et allergiques, de l'insuffisance cardiaque, de la dépression, des contractions prématurées, du glaucome et dans le traitement des affections dans lesquelles il existe un avantage à abaisser l'acidité gastrique, en particulier dans l'ulcération gastrique et peptique.

L'invention a donc aussi pour objet des composés de formule (I) et leurs sels et solvates physiologiquement acceptables utilisables dans le traitement ou la prophylaxie des maladies associées à l'obstruction réversible des voies aériennes chez l'homme ou chez les animaux.

Les composés selon l'invention peuvent être formulés pour être administrés de toute manière avantageuse. L'invention englobe donc dans son cadre des compositions pharmaceutiques comprenant au moins un composé de formule (I), ou un de ses sels ou solvates physiologiquement acceptables, formulé pour être utilisé en médecine humaine ou vétérinaire. Ces compositions peuvent être présentées pour l'emploi avec des véhicules ou des excipients physiologiquement acceptables, le cas échéant avec des agents médicinaux supplémentaires.

Les composés peuvent être formulés sous une forme convenant à l'administration par inhalation ou par insuf-

flation, ou à l'administration orale, buccale, parentérale, locale (y compris nasale) ou rectale. On préfère l'administration par inhalation ou par insufflation.

Pour l'administration par inhalation, les composés
5 selon l'invention sont avantageusement délivrés sous la
forme d'une présentation en pulvérisation aérosol à partir
de flacons pressurisés, utilisant un pulseur convenable,
comme le dichlorodifluorométhane, le trichlorofluorométhane,
le dichlorotétrafluoroéthane, le dioxyde de carbone ou un
10 autre gaz convenable, ou à partir d'un flacon nébuliseur.
Dans le cas d'un aérosol pressurisé, on peut déterminer
l'unité posologique en prévoyant une soupape dispensant une
quantité dosée.

En variante, pour l'administration par inhalation ou
15 par insufflation, les composés selon l'invention peuvent
prendre la forme d'une composition en poudre sèche, par
exemple d'un mélange en poudre du composé et d'une base de
poudre convenable comme le lactose ou l'amidon. La composi-
tion en poudre peut se présenter sous forme d'unité posolo-
20 gique, par exemple dans des capsules ou des cartouches de
gélatine, par exemple, ou dans des plaquettes thermoformées
à partir desquelles la poudre peut être administrée à l'aide
d'un inhalateur ou d'un insufflateur.

Pour l'administration orale, la composition pharmaceu-
25 tique peut prendre la forme, par exemple, de comprimés, de
capsules, de poudres, de solutions, de sirops ou de suspen-
sions, préparés par des procédés classiques avec des exci-
pients acceptables.

Pour l'administration buccale, la composition peut
30 prendre la forme de comprimés, de pastilles ou de tablettes,
formulés de manière classique.

Les composés de la présente invention peuvent être for-
mulés pour l'administration parentérale par injection d'un
embol ou par perfusion continue. Les formulations pour l'in-
35 jection peuvent se présenter sous forme posologique unitaire

dans des ampoules, ou dans des récipients multidose avec un conservateur ajouté. Les compositions peuvent prendre des formes telles que suspensions, solutions ou émulsions dans des véhicules huileux ou aqueux, et peuvent contenir des agents de formulation comme des agents de mise en suspension, des stabilisateurs et/ou des dispersants. En variante, la substance active peut se présenter sous la forme d'une poudre à reconstituer avec un véhicule convenable, par exemple de l'eau stérile apyrogène, avant l'emploi.

10 Pour l'administration locale, la composition pharmaceutique peut prendre la forme de pommades, de lotions ou de crèmes, formulées d'une manière classique, avec par exemple une base aqueuse ou huileuse, en général additionnée d'agents épaissants et/ou de solvants convenables. Pour l'application nasale, la composition peut prendre la forme d'une pulvérisation, formulée par exemple sous forme d'une solution aqueuse ou d'une suspension aqueuse ou sous forme d'un aérosol utilisant un pulseur convenable.

20 Les composés de l'invention peuvent aussi être formulés dans des compositions rectales comme des suppositoires ou des lavements à garder, contenant par exemple des bases pour suppositoires convenables comme du beurre de cacao ou autre glycéride.

25 Lorsque les compositions pharmaceutiques sont décrites ci-dessus pour l'administration orale, buccale, rectale ou locale, elles peuvent se présenter d'une manière classique associées avec des formes à libération contrôlée.

30 Une posologie quotidienne proposée du composé actif pour le traitement de l'homme est de 0,005 mg à 100 mg, laquelle peut être commodément administrée en une ou deux prises. La dose précise employée dépendra évidemment de l'âge et de l'état du patient et du mode d'administration. Ainsi, une dose d'administration par inhalation convenable est de 0,005 mg à 20 mg, pour l'administration orale de 0,02 mg à 100 mg et, pour l'administration parentérale, de 0,01

mg à 2 mg pour l'administration par injection d'un embol et de 0,01 mg à 25 mg pour l'administration par perfusion.

Les composés selon l'invention peuvent être préparés par un certain nombre de procédés, tels que décrits dans la suite, où X, Y, Py, R¹ et R² sont tels que définis pour la formule générale (I), sauf indication contraire. De plus, le groupe pyridyle Py peut être tel que défini dans la formule (I) ou peut être sous une forme qui peut être transformée ensuite en le groupement requis par des procédés classiques.

On appréciera que certaines des réactions décrites ci-dessous sont capables d'affecter, dans le produit de départ, d'autres groupes que l'on désire avoir dans le produit final; ceci s'applique en particulier aux procédés de réduction décrits, en particulier lorsque l'on utilise de l'hydrogène et un catalyseur et lorsqu'on souhaite avoir, dans le composé de l'invention, une liaison éthylène et acétylène. On doit donc prendre soin, selon la pratique classique, soit d'utiliser des réactifs qui n'affectent pas ces groupes, soit de réaliser la réaction dans une séquence qui évite leur utilisation lorsque ces groupes sont présents dans le produit de départ.

Dans la préparation tant des intermédiaires que des produits finals, l'étape finale de la réaction peut être l'élimination d'un groupe protecteur. On peut utiliser des groupes protecteurs classiques, tels que ceux décrits par exemple dans "Protective Groups in Organic Chemistry", de Theodora Greene (John Wiley and Sons Inc, 1981). Ainsi, les groupes hydroxyle peuvent être par exemple protégés par des groupes arylméthyle comme les groupes benzyle, diphenylméthyle ou triphénylméthyle, par des groupes acyle comme acétyle, ou sous forme de dérivés tétrahydropyranyliques. Les groupes protecteurs de fonction amine convenables comprennent les groupes arylméthyle tels que benzyle, α -méthylbenzyle, diphenylméthyle ou triphénylméthyle, et les groupes acyle tels qu'acétyle, trichloroacétyle ou trifluo-

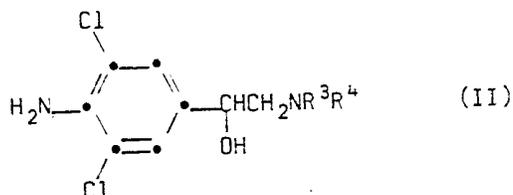
roacétyle.

On peut utiliser des procédés classiques de déprotection. Ainsi, par exemple, on peut éliminer les groupes arylméthyle par hydrogénolyse en présence d'un catalyseur métallique (par exemple du palladium sur charbon). On peut éliminer les groupes tétrahydropyranyle par hydrolyse dans des conditions acides. On peut éliminer les groupes acyle par hydrolyse avec un acide comme un acide minéral, par exemple l'acide chlorhydrique, ou une base comme l'hydroxyde de sodium ou le carbonate de potassium, et on peut éliminer un groupe tel que trichloroacétyle par réduction avec, par exemple, du zinc et de l'acide acétique.

Dans un procédé général (1), on peut préparer un composé de formule générale (I) par alkylation. On peut utiliser des procédures d'alkylation classiques.

Ainsi, par exemple, dans un procédé (a), on peut préparer un composé de formule générale (I) dans laquelle R^1 est un atome d'hydrogène par alkylation d'une amine de formule générale (II)

20



25

(dans laquelle R^3 est un atome d'hydrogène ou un groupe protecteur et R^4 est un atome d'hydrogène), suivie de l'élimination de tout groupe protecteur le cas échéant.

On peut effectuer l'alkylation (a) en utilisant un agent d'alkylation de formule générale (III) :

30



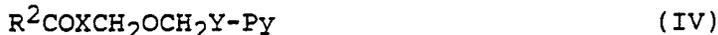
(dans laquelle L est un groupe partant, par exemple un atome d'halogène comme un chlore, un brome ou un iode, ou un groupe hydrocarbylsulfonyloxy tel un méthane-sulfonyloxy ou un

35

p-toluène-sulfonyloxy).

On effectue de préférence l'alkylation en présence d'un neutralisateur d'acide convenable, par exemple des bases minérales comme le carbonate de sodium ou de potassium, des bases organiques comme la triéthylamine, la diisopropyl-éthylamine ou la pyridine, ou des oxydes d'alkylène comme l'oxyde d'éthylène ou l'oxyde de propylène. On effectue avantagement la réaction dans un solvant comme l'acéto-nitrile ou un éther, par exemple le tétrahydrofurane ou le dioxanne, une cétone, par exemple la butanone ou la méthyl-isobutyl-cétone, un amide substitué, par exemple le diméthylformamide, ou un hydrocarbure chloré, par exemple le chloroforme, à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant.

Selon un autre exemple (b) d'un procédé d'alkylation, on peut préparer un composé de formule générale (I), dans laquelle R^1 représente un atome d'hydrogène, par alkylation d'une amine de formule générale (II), telle que définie précédemment, sauf que R^4 est un atome d'hydrogène ou un groupe qui peut être transformé en un atome d'hydrogène dans les conditions de la réaction, avec un composé de formule générale (IV) :



en présence d'un agent réducteur, suivie éventuellement par l'élimination de tous les groupes protecteurs.

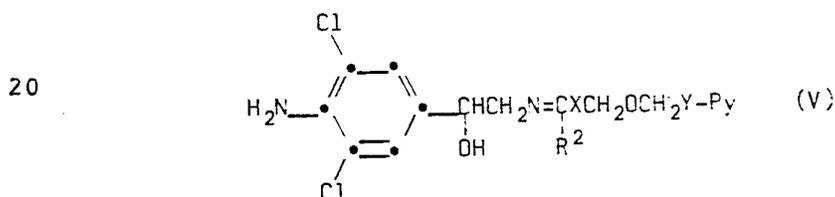
Des exemples de groupes R^4 convenables pouvant être transformés en un atome d'hydrogène sont les groupes aryl-méthyle tels que benzyle, α -méthylbenzyle et benzhydryle.

Les agents réducteurs convenables comprennent l'hydrogène en présence d'un catalyseur comme le platine, l'oxyde de platine, le palladium, l'oxyde de palladium, le nickel de Raney ou le rhodium, sur un support comme le charbon, en utilisant comme solvant réactionnel un alcool, par exemple l'éthanol ou le méthanol, un ester comme l'acétate d'éthyle, ou un éther comme le tétrahydrofurane, ou de l'eau, ou un

mélange de solvants, par exemple un mélange de deux ou plus de ceux décrits ci-dessus à une température et sous une pression normales ou élevées, par exemple de 20 à 100°C et sous 1 à 10 atmosphères.

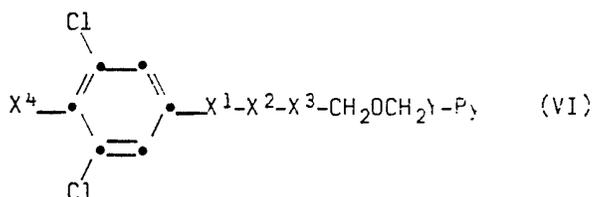
5 En variante, lorsque l'un des groupes R³ et R⁴, ou les deux, sont des atomes d'hydrogène, l'agent réducteur peut être un hydrure comme le diborane ou un hydrure métallique comme le borohydrure de sodium, le cyanoborohydrure de sodium ou l'alumino-hydrure de lithium. Les solvants convenant
10 pour la réaction avec ces agents réducteurs dépendront de l'hydrure particulier utilisé, mais comprendront les alcools comme le méthanol ou l'éthanol, ou les éthers comme l'éther diéthylique ou le t-butylméthyl-éther ou le tétrahydrofurane.

15 Lorsqu'on utilise un composé de formule (II), dans laquelle R³ et R⁴ sont chacun des atomes d'hydrogène, il peut se former l'imine intermédiaire de formule (V) :



25 La réduction de l'imine au moyen des conditions décrites ci-dessus suivie, le cas échéant, de l'élimination de tout groupe protecteur, donne un composé de formule générale (I).

30 Dans un autre procédé général (2), on peut préparer un composé de formule générale (I) par réduction. Ainsi, par exemple, on peut préparer un composé de formule générale (I) en réduisant un intermédiaire de formule générale (VI) :



5

dans laquelle l'un au moins de X^4 , X^1 , X^2 , X^3 et Y représente un groupe réducteur et/ou Py contient un groupe réducteur et le ou les autres prennent la signification appropriée suivante : X^4 est -NHR^6 , X^1 est -CH(OH)- , X^2 est $\text{-CH}_2\text{NR}^3$ - (dans lesquelles R^3 et R^6 représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupe protecteur), X^3 est $\text{-CR}^1\text{R}^2\text{X}$, et Py et Y sont tels que définis dans la formule (I), et en éliminant ensuite le cas échéant tout groupe protecteur.

Les groupes réducteurs convenables comprennent les groupes dans lesquels X^4 est -NO_2 , X^1 est un groupe >C=O , X^2 est un groupe $\text{-CH}_2\text{NR}^5$ - (dans lequel R^5 représente un groupe pouvant être transformé en un atome d'hydrogène par hydrogénation catalytique, par exemple un groupe arylméthyle tel que benzyle, benzydryle ou α -méthylbenzyle) ou un groupe imine (-CH=N-) ou un groupe -CONH- , X^3 est un groupe -COX- ou un groupe $\text{CR}^1\text{R}^2\text{X}$ (dans lequel X est un groupe alcénylène en C_{2-6} ou alcynylène en C_{2-6}), ou $\text{-X}^2\text{-X}^3$ - est un groupe $\text{-CH}_2\text{N=CR}^2\text{X-}$, Y est groupe alcénylène ou alcynylène en C_{2-4} et Py est un groupe N-oxyde de pyridyle.

25

On peut effectuer la réduction en utilisant des agents réducteurs employés couramment pour la réduction de cétones, d'imines, d'amides, d'amines protégées, d'alcènes, d'alcynes, de N-oxydes et de groupes nitro.

30

Ainsi, par exemple, lorsque X^4 dans la formule générale (VI) représente un groupe nitro, celui-ci peut être réduit en un groupe amino au moyen d'hydrogène en présence d'un catalyseur tel que décrit précédemment pour le procédé (1), partie (b).

35

Lorsque X^1 dans la formule générale (VI) représente un

groupe $>C=O$, celui-ci peut être réduit en un groupe $-CH(OH)-$ avec de l'hydrogène en présence d'un catalyseur tel que décrit précédemment pour le procédé (1), partie (b). En variante, l'agent réducteur peut être, par exemple, un hydrure
 5 comme le diborane ou un hydrure métallique comme l'alumino-hydrure de lithium, le bis(2-méthoxyéthoxy)alumino-hydrure de sodium, le borohydrure de sodium ou l'hydrure d'aluminium. La réaction peut s'effectuer dans un solvant, selon les cas un alcool tel le méthanol ou l'éthanol, ou un éther
 10 tel le tétrahydrofuranne, ou un hydrocarbure halogéné tel le dichlorométhane.

Lorsque X^2 dans la formule générale (VI) représente un groupe $-CH_2R^5-$ ou le groupe $-CH=N-$, ou que $-X^2-X^3-$ représente $-CH_2N=CR^2X-$, celui-ci peut être réduit en un groupe
 15 $-CH_2NH-$ ou CH_2NHCHR^2X- au moyen d'hydrogène en présence d'un catalyseur tel que décrit précédemment pour le procédé (1), partie (b). En variante, lorsque X^2 ou $-X^2-X^3-$ est le groupe $-CH=N-$ ou $-CH_2N=CR^2X-$, celui-ci peut être réduit en un groupe $-CH_2NH-$ ou $-CH_2NHCHR^2X-$ au moyen d'un agent réducteur et
 20 des conditions décrites ci-dessus pour la réduction de X^1 lorsque celui-ci représente un groupe $>C=O$.

Lorsque X^2 ou X^3 dans la formule générale (VI) représente un groupe $-CONH-$ ou $-COX-$, celui-ci peut être réduit en un groupe $-CH_2NH-$ ou $-CH_2X-$ au moyen d'un hydrure comme
 25 le diborane ou d'un hydrure métallique complexe comme l'alumino-hydrure de lithium ou le bis(2-méthoxyéthoxy)alumino-hydrure de sodium dans un solvant comme un éther, par exemple le tétrahydrofuranne ou l'éther diéthylique.

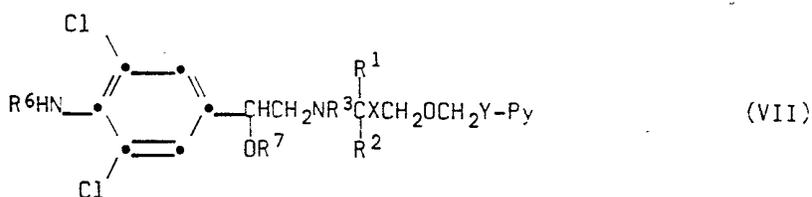
Lorsque X^3 représente un groupe CR^1R^2X dans lequel X
 30 est un groupe alcényle en C_{2-6} ou alcynyle en C_{2-6} , ou que Y représente un groupe alcényle en C_{2-4} ou alcynyle en C_{2-4} , celui-ci peut être réduit respectivement en un groupe alkyle en C_{2-6} ou alkyle en C_{2-4} au moyen d'hydrogène en présence d'un catalyseur tel que décrit précédemment pour le procédé (1), partie (b). En variante, lors-
 35

que X est un groupe alcynylène en C₂₋₆ ou que Y est un groupe alcynylène en C₂₋₄, celui-ci peut être réduit respectivement en un groupe alcénylène en C₂₋₆ ou alcénylène en C₂₋₄ au moyen, par exemple, d'hydrogène et d'un catalyseur au palladium sur carbonate de calcium empoisonné par le plomb, dans un solvant comme la pyridine, ou d'alumino-hydrure de lithium dans un solvant comme l'éther diéthylique, à basse température, par exemple 0°C.

Lorsque Py représente un groupe N-oxyde de pyridyle, celui-ci peut être réduit en un groupe pyridyle au moyen d'hydrogène et d'un catalyseur comme le nickel de Raney, dans un solvant comme un alcool tel le méthanol.

Lorsqu'on souhaite, dans les procédés (1b) et (2) ci-dessus, utiliser un intermédiaire protégé de formule générale (II) ou (VII), il est particulièrement avantageux d'utiliser un groupe protecteur R³ et/ou R⁶ qui est capable d'être éliminé dans des conditions réductrices, par exemple de l'hydrogène et un catalyseur, ce qui évite la nécessité d'une étape de déprotection séparée. Les groupes protecteurs convenables comprennent les groupes arylméthyle tels que benzyle, benzhydryle et α-méthylbenzyle.

Dans un autre procédé général (3), on peut préparer un composé de formule générale (I) par déprotection d'un intermédiaire protégé de formule (VII)

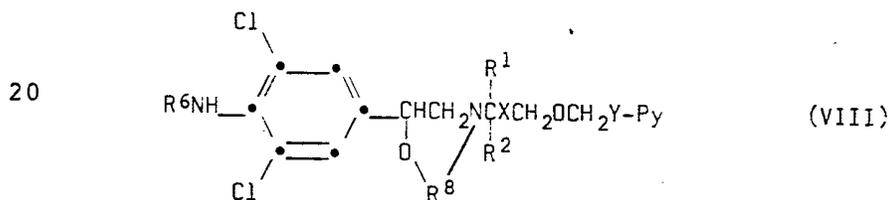


30 dans laquelle R³, R⁶ et R⁷ représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupe protecteur, ou R³ et R⁷ représentent ensemble un groupe protecteur, et/ou tout substituant hydroxy dans le groupe Py est protégé, à condition que
35 l'un au moins de R³, R⁶ et/ou R⁷ représente un groupe pro-

tecteur et/ou que Py contienne un groupe protecteur.

On peut, comme on l'a décrit précédemment, utiliser des groupes protecteurs classiques et des procédés classiques pour les éliminer. Ainsi, R³ peut représenter un groupe arylméthyle tel que benzyle, qui peut être éliminé par hydrogénolyse en présence d'un catalyseur métallique (par exemple palladium sur charbon), et/ou R³, R⁶ et/ou R⁷ peuvent représenter un ou des groupes acyle (par exemple acétyl) que l'on peut éliminer par ébullition avec un acide minéral dilué (par exemple l'acide chlorhydrique) ou par traitement avec une base (par exemple l'hydroxyde de sodium), dans un solvant comme un alcool (par exemple l'éthanol), à la température ambiante.

Dans un autre mode de réalisation du procédé de déprotection (3), les groupes R³ et R⁷ peuvent représenter ensemble un groupe protecteur comme dans un composé de formule (VIII)



dans laquelle R⁶ représente un atome d'hydrogène ou un groupe protecteur, Py peut contenir un groupe protecteur et R⁸ représente un groupement carbonyle ou thiocarbonyle ou un groupe CR¹⁰R¹¹ (dans lequel R¹⁰ et R¹¹ représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle, ou l'un des groupes R¹⁰ et R¹¹ peut représenter un groupe aryle tel que le groupe phényle) formé à partir d'un aldéhyde ou d'une cétone comme l'acétaldéhyde ou l'acétone. Un composé de formule (VIII) peut être transformé en un composé de formule (I) par hydrolyse dans des conditions acides ou basiques, en utilisant par exemple de l'acide chlorhydrique aqueux ou de l'acide sulfurique aqueux ou de l'hydroxyde de sodium, avec le

35

cas échéant élimination de tout groupe protecteur au moyen des procédés décrits ci-dessus. L'hydrolyse peut être avantageusement réalisée dans un solvant comme un éther (par exemple le tétrahydrofurane) à une température allant par exemple de la température ambiante à 100°C.

Dans les procédés généraux décrits ci-dessus, le composé de formule (I) obtenu peut se trouver sous forme d'un sel, avantageusement sous forme d'un sel physiologiquement acceptable. Ces sels peuvent être éventuellement transformés en les bases libres correspondantes au moyen de procédés classiques.

On peut préparer les sels physiologiquement acceptables des composés de formule générale (I) en faisant réagir un composé de formule générale (I) avec un acide approprié en présence d'un solvant convenable comme l'acétonitrile, l'acétone, le chloroforme, l'acétate d'éthyle, ou un alcool comme le méthanol, l'éthanol ou l'isopropanol.

On peut aussi préparer les sels physiologiquement acceptables à partir d'autres sels, y compris d'autres sels physiologiquement acceptables, des composés de formule générale (I), en utilisant des procédés classiques.

Lorsqu'on désire avoir un énantiomère spécifique d'un composé de formule générale (I), on peut l'obtenir par résolution d'un racémate correspondant d'un composé de formule (I) en utilisant des procédés classiques.

Ainsi, dans un exemple, on peut utiliser un acide optiquement actif approprié pour former des sels avec le racémate de formule générale (I). Le mélange résultant de sels isomères peut être séparé par exemple par cristallisation fractionnée, en les sels diastéréoisomères à partir desquels on peut isoler l'énantiomère recherché d'un composé de formule générale (I) en le transformant en la base libre recherchée.

En variante, on peut synthétiser les énantiomères d'un composé de formule générale (I) à partir des intermédiaires

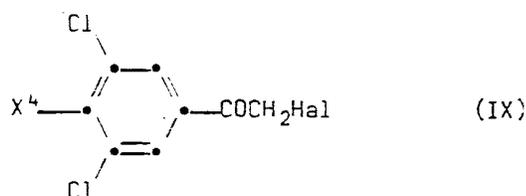
optiquement actifs appropriés en utilisant l'un quelconque des procédés généraux décrits ici.

On peut obtenir les diastéréoisomères spécifiques d'un composé de formule (I) par des procédés classiques, par exemple par synthèse d'un produit de départ asymétrique, approprié au moyen de l'un quelconque des procédés décrits ici, ou par transformation d'un mélange d'isomères d'un composé de formule générale (I) en dérivés diastéréoisomères appropriés, par exemple des sels que l'on peut ensuite séparer par des procédés classiques, par exemple par cristallisation fractionnée.

On peut préparer les intermédiaires de formule (VI) utilisables dans le procédé de réduction (2) par un certain nombre de procédés, analogues à ceux décrits dans GB-A-2 165 542.

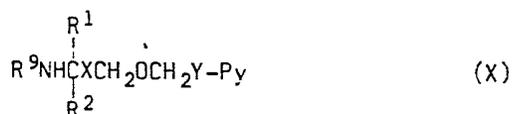
Ainsi, par exemple, on peut préparer des intermédiaires de formule (VI), dans laquelle X^1 est le groupe $>C=O$, à partir d'une halogénocétone de formule (IX)

20



(dans laquelle X^4 est tel que défini dans la formule (VI) et Hal représente un atome d'halogène, par exemple un brome) en faisant réagir une amine de formule générale (X)

30



(dans laquelle R^9 est un atome d'hydrogène ou un groupe pouvant être transformé en atome d'hydrogène par hydrogénation catalytique). La réaction peut s'effectuer dans un solvant froid ou chaud, par exemple le tétrahydrofurane, le t-

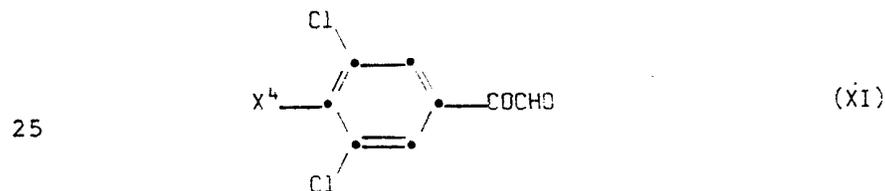
35

butylméthyl-éther, le dioxanne, le chloroforme, le dichloro-
méthane, le diméthylformamide, l'acétonitrile, une cétone
comme la butanone ou la méthyl-isobutyl-cétone, ou un ester
comme l'acétate d'éthyle, de préférence en présence d'une
5 base comme la diisopropyléthylamine, le carbonate de sodium
ou un autre neutralisateur d'acide comme l'oxyde de propy-
lène.

Les intermédiaires de formule générale (VI), dans la-
quelle X^1 est un groupe $>C=O$, peuvent être réduits en l'in-
10 termédiaire correspondant dans lequel X^1 est un groupe
-CH(OH)- utilisant par un exemple un hydrure métallique
comme le borohydrure de sodium, dans un solvant comme
l'éthanol, le méthanol et/ou le tétrahydrofuranne.

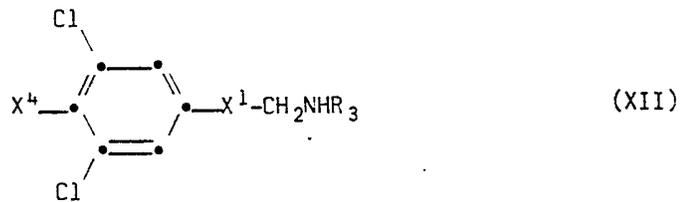
Les amines intermédiaires de formule (X), en particu-
15 lier celles dans lesquelles R^1 et R^2 représentent tous deux
des atomes d'hydrogène, et leurs sels d'addition avec un
acide, sont des composés nouveaux et constituent un autre
aspect de l'invention.

On peut préparer les intermédiaires de formule (VI),
20 dans laquelle X^2 est le groupe -CH=N-, en faisant réagir un
dérivé de glyoxal de formule (XI)



(dans laquelle X^4 est tel que défini dans la formule (VI))
avec une amine de formule (X) (dans laquelle R^9 représente
30 un atome d'hydrogène), dans un solvant comme le benzène, le
tétrahydrofuranne ou un alcool comme l'éthanol, à des tempé-
ratures allant jusqu'à la température de reflux du solvant.

On peut préparer les intermédiaires de formule (VI),
dans laquelle X^3 représente -COX-, en acylant une amine de
35 formule (XII)

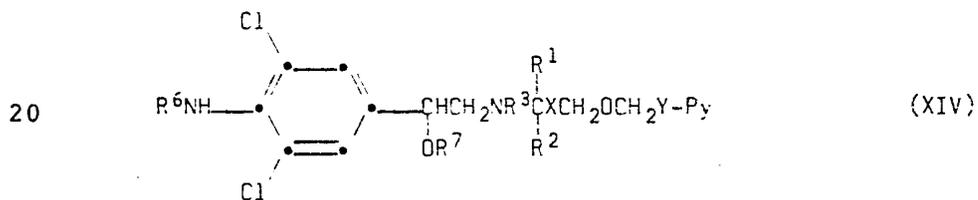


(dans laquelle X^1 et X^4 sont tels que définis précédemment, et R^3 est un atome d'hydrogène) en utilisant un dérivé activé d'un acide de formule (XIII)



Les dérivés activés convenables comprennent l'imidazolidine formé par réaction de l'acide (XIII) avec le 1,1'-carbonyldiimidazole. On peut réaliser l'acylation dans un solvant comme l'acétonitrile.

15 On peut préparer les intermédiaires de formule (XIV) à partir de composés de formule (XIV)



25 (dans laquelle R^6 est tel que défini précédemment, et R^3 et R^7 sont tous deux des atomes d'hydrogène) en les faisant réagir avec le 1,1'-carbonyldiimidazole ou le 1,1'-thiocarbonyldiimidazole.

30 On peut préparer les amines de formule générale (X), dans laquelle R^9 est un groupe pouvant être transformé en un atome d'hydrogène et R^1 et R^2 sont tous deux des atomes d'hydrogène, en faisant réagir un composé de formule générale (III), dans laquelle R^2 est un atome d'hydrogène, avec une amine R^9NH_2 . La réaction peut s'effectuer en l'absence ou en présence d'un solvant comme une cétone, par exemple la butanone ou la méthyl-isobutyl-cétone, un éther comme le

35

tétrahydrofuranne ou un amide substitué comme le diméthyl-
formamide, éventuellement en présence d'une base comme le
carbonate de sodium ou d'une amine organique, par exemple la
triéthylamine ou la N,N-diisopropyléthylamine, à des tempé-
5 ratures comprises entre 0°C et la température de reflux du
solvant. Lorsqu'on réalise la réaction en l'absence d'un
solvant, on peut chauffer les deux réactifs à des tempé-
ratures allant par exemple jusqu'à 150°C. Le cas échéant, une
réaction ultérieure avec de l'hydrogène en présence d'un
10 catalyseur métallique comme le platine, dans un solvant
comme un alcool tel l'éthanol, conduit à un composé de for-
mule (X) dans R⁹ est un atome d'hydrogène.

Les intermédiaires de formules (II), (IX), (XI) et
(XII) ou bien sont des composés connus ou peuvent être pré-
15 parés par des procédés analogues à ceux décrits pour la pré-
paration de composés connus.

Des procédés convenables pour préparer les intermédiairei-
res de formules (III), (IV), (X) et (XIII) sont décrits dans
les brevets GB-A-2 140 800, GB-A- 2 159 151 et GB-A-
20 2 165 542 et dans les exemples inclus dans la suite.

Les exemples suivants illustrent l'invention. Les tem-
pératures sont en °C. Le terme "séché" qualifie le séchage
utilisant du sulfate de magnésium ou du sulfate de sodium,
sauf indication contraire. La chromatographie sur couche
25 mince (c.c.m.) est réalisée sur SiO₂ et la chromatographie
éclair sur colonne (CEC) est réalisée sur de la silice
(Merck 9385) en utilisant, sauf indication contraire, un des
systèmes de solvants suivants : A - toluène:éthanol:
ammoniaque 0,88; B - hexane:acétate d'éthyle:triéthylamine;
30 C - toluène:éthanol:triéthylamine. On utilise les abrégia-
tions suivantes : THF - tétrahydrofuranne; DMF - diméthyl-
formamide; BTPC - chlorure de bis(triphénylphosphine)palla-
dium (II); DEA - N,N-diisopropyléthylamine; DMSO-diméthyl-
sulfoxyde; TAB - bisulfate de tétra-n-butylammonium.
35 Intermédiaire 1 : il s'agit de la 1-(4-amino-3,5-dichloro-

phényl)-2-bromoéthanone.

Intermédiaire 2 : il s'agit du 4-amino- α -(aminométhyl)-3,5-dichlorobenzène-méthanol.

Intermédiaire 3

5 N-[6-[[3-(2-Pyridinyl)-2-propynyl]oxy]hexyl]benzène-méthanamine

On agite sous azote pendant 18 heures un mélange de 2,0 g de 2-bromopyridine, de 3,2 g de N-[6-[(2-propynyl)oxy]hexyl]-benzène-méthanamine, de 0,07 g de BTPC, de 0,007 g
10 d'iodure cuivreux et de 20 ml de diéthylamine, on le traite avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium (1M, 50 ml) et on l'extrait avec deux fois 100 ml d'éther diéthylique. On évapore l'extrait séché et on purifie le résidu par CEC en éluant avec de l'éther diéthylique, ce qui donne 3,0
15 g du composé du titre sous forme d'une huile jaune, c.c.m. (éther diéthylique) Rf 0,05.

Intermédiaire 4

2-[2-[(6-Bromohexyl)oxy]éthyl]pyridine

On agite à la température ambiante pendant 6 heures un
20 mélange de 5 g de 2-pyridine-éthanol, de 20 ml de 1,6-dibromohexane, de 20 ml d'hydroxyde de sodium à 50% (poids/volume) et de 500 mg de TAB. On ajoute 100 ml d'eau et on extrait le mélange à l'éther (2 x 100 ml). Les extraits organiques sont lavés avec de l'eau et de la saumure, séchés
25 et concentrés pour donner une huile que l'on purifie par CEC en éluant avec de l'hexane jusqu'à un mélange hexane-éther (1:1), ce qui donne 6,6 g du composé du titre sous forme d'une huile incolore, c.c.m. (hexane-éther 1:1) Rf 0,19.

On prépare les intermédiaires 5 à 14 d'une manière analogue à partir de l'alcool et du composé bromé appropriés.
30

Intermédiaire 5

3-[3-[(6-Bromohexyl)oxy]propyl]pyridine sous forme d'une
huile jaune (11,0 g), c.c.m. (hexane-éther 1:1) Rf 0,16, à
partir de 10 g de 3-pyridine-propanol et de 40 ml de 1,6-
35 dibromohexane avec une durée de réaction de 3 heures.

Intermédiaire 6

(Z)-2-[4-[(6-Bromohexyl)oxy]-1-butényl]-3-(phénylméthoxy)pyridine à partir de 2,74 g de (E/Z)-4-[3-(phényl-méthoxy)-2-pyridinyl]-3-butène-1-ol et de 10,03 g de 1,6-dibromohexane, avec une durée de réaction de 18 heures et en utilisant pour l'extraction de l'acétate d'éthyle. Une CEC avec une élution par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (100:0→95:5) donne le composé du titre sous forme d'une huile jaune (1,74 g), c.c.m. (acétate d'éthyle-cyclohexane 5:95) Rf 0,17.

10 Intermédiaire 7

2-[2-[(6(Bromohexyl)oxy)éthyl]-6-méthylpyridine à partir de 5 g de 6-méthyl-2-pyridine-éthanol et de 26 g de 1,6-dibromohexane, en agitant le mélange réactionnel sous azote pendant 18 heures et en utilisant pour l'extraction de l'acétate d'éthyle. Une CEC avec élution en commençant par du cyclohexane et en terminant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (92:8) donne le composé du titre sous forme d'une huile jaune (9 g), c.c.m. (système A 80:20:1) Rf 0,6.

15 Intermédiaire 8

20 2-[3-[(2-Propynyl)oxy]propyl]pyridine à partir de 13,7 g de 2-pyridine-propanol et de 12 ml d'une solution à 80% dans le toluène de bromure de propargyle, avec une durée de réaction de 2 heures. Une CEC avec élution par un mélange hexane-éther (1:1) donne le composé du titre sous forme d'une huile orange (9,0 g), c.c.m. (système B 80:20:1) Rf 0,15.

25 Intermédiaire 9

4-[3-[(6-Bromohexyl)oxy]propyl]pyridine à partir de 2,0 g de 4-pyridine-propanol et de 8 ml de 1,6-dibromohexane, avec une durée de réaction de 30 minutes. Une CEC avec élution commençant par de l'hexane et se terminant par de l'éther donne le composé du titre sous forme d'une huile incolore (1,1 g), c.c.m. (éther) Rf 0,45.

30 Intermédiaire 10

35 2-[3-[(5-Bromopentyl)oxy]propyl]pyridine à partir de 5 g de 2-pyridine-propanol et de 24,83 g de 1,5-dibromopentane, en

agitant le mélange réactionnel sous azote pendant 5 heures et en utilisant pour l'extraction de l'acétate d'éthyle. Une CEC avec élution commençant par du cyclohexane et se terminant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (9:1) donne le composé du titre sous forme d'une huile jaune (5,5 g), c.c.m. (cyclohexane-acétate d'éthyle 9:1) Rf 0,15.

Intermédiaire 11

2-[4-[(6-Bromohexyl)oxy]butyl]pyridine à partir de 3,96 g de 2-pyridine-butanol et de 15 ml de 1,6-dibromohexane, avec une durée de réaction de 4 heures. Une CEC avec élution commençant par de l'hexane et se terminant par de l'éther donne le composé du titre sous forme d'une huile jaune clair (3,7 g); c.c.m. (hexane-éther diéthylique 1:1) Rf 0,22.

Intermédiaire 12

2-[2-[(5-Bromopentyl)oxy]éthyl]pyridine à partir de 5,0 g de 2-pyridine-éthanol et de 16,6 ml de 1,5-dibromopentane, avec une durée de réaction de 4 heures. Une CEC avec élution par un mélange hexane-éther diéthylique (1:0 → 1:1) donne le composé du titre sous forme d'une huile incolore (6,15 g), c.c.m. (éther-hexane 1:1) Rf 0,19.

Intermédiaire 13

2-[3-[(6-Bromohexyl)oxy]propyl]-5-bromopyridine à partir de 2 g de 3-(5-bromo-2-pyridinyl)propanol et de 6,77 g de 1,6-dibromohexane avec une durée de réaction de 3 heures. Une CEC avec élution commençant par de l'hexane et se terminant par un mélange hexane : éther (100:0 → 90:10) donne le composé du titre sous forme d'une huile jaune (2,4 g), c.c.m. (hexane:éther 9:1) Rf 0,08.

Intermédiaire 14

2-[2-[(4-Bromobutyl)oxy]éthyl]pyridine à partir de 5,0 g de 2-pyridine-éthanol et de 26,29 g de 1,4-dibromobutane, avec une durée de réaction de 4 heures. Une CEC avec élution par un mélange éther-hexane (1:1) donne le composé du titre sous forme d'une huile jaune clair (6,4 g), c.c.m. (éther-hexane 1:1) Rf 0,37.

Intermédiaire 15N-[6-[2-(2-Pyridinyl)éthoxy]hexyl]benzène-méthanamine

On ajoute 6,3 g de 2-[2-[(6-bromohexyl)oxy]éthyl]-pyridine à 20 ml de benzylamine à 140° sous azote.

- 5 Après une heure à 140°, on refroidit le mélange réactionnel et on le fractionne entre 100 ml d'hydroxyde de sodium 2M et 100 ml d'éther. La couche organique est lavée avec de l'eau et de la saumure, séchée et concentrée en une huile jaune. On élimine l'excès de benzylamine par distillation sous
- 10 pression réduite, ce qui laisse 6,8 g du composé du titre sous forme d'une huile jaune, c.c.m. (système A 80:20:2) Rf 0,44.

- On prépare les intermédiaires 16 à 22 d'une manière analogue en traitant le composé bromé approprié avec la
- 15 benzylamine.

Intermédiaire 16

N-[6-[3-(3-Pyridinyl)propoxy]hexyl]benzène-méthanamine sous forme d'une huile jaune (7,5 g), c.c.m. (système A 80:20:2) Rf 0,41, à partir de 7,6 g de 3-[3-[(6-bromohexyl)oxy]-

20 propyl]pyridine et de 24 ml de benzylamine.

Intermédiaire 17

N-[6-[4-(3-Hydroxy-2-pyridinyl)butoxy]hexyl]benzène-méthanamine à partir de 1 g de 2-[4-[(6-bromohexyl)oxy]butyl]-3-hydroxypyridine et de 3 ml de benzylamine, en fractionnant

25 le mélange réactionnel, après 4 heures, entre 10 ml de bicarbonate de sodium à 8% et 10 ml d'acétate d'éthyle. On purifie le produit final par CEC en éluant avec le système C (95:5:1), ce qui donne le composé du titre sous forme d'une

huile jaune (0,8 g), c.c.m. (système C 95:5:1) Rf 0,25.

- 30 Intermédiaire 18

N-[6-[2-(6-Méthyl-2-pyridinyl)éthoxy]hexyl]benzène-méthanamine

- à partir de 5 g de 2-[2-[(6-bromohexyl)oxy]éthyl]-6-méthylpyridine et de 15 ml de benzylamine, en fractionnant le
- 35 mélange réactionnel entre 50 ml de bicarbonate de sodium à

8% et 50 ml d'acétate d'éthyle. On purifie le produit final par CEC en éluant avec le système C (95:5:1), ce qui donne le composé du titre sous forme d'une huile jaune clair (3,7 g), c.c.m. (système C 95:5:1) Rf 0,32.

5 Intermédiaire 19

N-[6-[3-(4-Pyridinyl)propoxy]hexyl]benzène-méthanamine à partir de 1,1 g de 4-[3-[(6-bromohexyl)oxy]propyl]pyridine et de 4 ml de benzylamine, en fractionnant le mélange réactionnel, après 30 minutes, entre 15 ml de bicarbonate de sodium à 8% et 20 ml d'acétate d'éthyle. On purifie le produit final par CEC en éluant avec le système C (95:5:1), ce qui donne le composé du titre sous forme d'une huile jaune (1,0 g), c.c.m. (Système C 90:10:1) Rf 0,22.

Intermédiaire 20

15 N-[5-[3-(2-Pyridinyl)propoxy]pentyl]benzène-méthanamine à partir de 6 g de 2-[3-[(5-bromopentyl)oxy]propyl]pyridine et de 18 ml de benzylamine, en fractionnant le mélange réactionnel entre 50 ml de bicarbonate de sodium à 8% et 50 ml d'acétate d'éthyle. On purifie le produit final par CEC en éluant avec le système C (95:5:1), ce qui donne le composé du titre sous forme d'une huile jaune (6 g), c.c.m. (système A 80:20:2) Rf 0,6.

Intermédiaire 21

25 N-[6-[4-(2-Pyridinyl)butoxy]hexyl]benzène-méthanamine à partir de 3,2 g de 2-[4-[(6-bromohexyl)oxy]butyl]pyridine et de 10 ml de benzylamine, en fractionnant le mélange réactionnel entre 50 ml de bicarbonate de sodium à 8% et 50 ml d'éther. On purifie le produit final par CEC en éluant avec le système C (95:5:1), ce qui donne le composé du titre sous forme d'une huile jaune claire (2,1 g), c.c.m (système A 80:20:2) Rf 0,50.

Intermédiaire 22

35 N-[5-[2-(2-Pyridinyl)éthoxy]pentyl]benzène-méthanamine à partir de 6,04 g de 2-[2-[(5-bromopentyl)oxy]éthyl]pyridine et de 33 ml de benzylamine. Après une heure à 130°, on re-

froidit le mélange réactionnel et on le fractionne entre 400 ml d'acétate d'éthyle et 250 ml de bicarbonate de sodium aqueux à 8%. On purifie le produit final par CEC en éluant avec un mélange acétate d'éthyle-triéthylamine (100:1), ce qui donne le composé du titre sous forme d'une huile jaune clair (4,18 g), c.c.m (acétate d'éthyle + quelques gouttes de triéthylamine) Rf 0,14.

Intermédiaire 23

10 4-Amino-3,5-dichloro- α -[[phénylméthyl][6-[2-(2-pyridinyl)-éthoxy]hexyl]amino]méthyl]benzène-méthanol

On laisse reposer pendant 2 heures à la température ambiante une solution de 1,0 g de l'intermédiaire 1, de 1,01 g de N-[6-[2-(2-pyridinyl)éthoxy]hexyl]benzène-méthanamine et de DEA (460 mg) dans 10 ml de THF. On élimine le précipité résultant par filtration, on évapore le solvant et on refroidit le résidu dans 10 ml de méthanol dans un bain de glace et on le traite par portions avec 300 mg de borohydrure de sodium sous azote. Au bout de 30 minutes, la solution est ramenée à la température ambiante, agitée pendant 30 minutes supplémentaires puis concentrée sous vide pour donner une mousse jaune clair. On fractionne la mousse entre 25 ml d'eau et 25 ml d'acétate d'éthyle et on lave la couche organique avec de la saumure, on la sèche et on la concentre, ce qui donne une huile jaune que l'on purifie par CEC en éluant avec le système B (50:50:1), pour obtenir le composé du titre sous forme d'une huile jaune clair (1,15 g), c.c.m. (système B 50:50:1) Rf 0,26.

On prépare les intermédiaires 24 à 32 d'une manière analogue à partir de l'intermédiaire 1 et de l'amine appropriée, puis en effectuant une réduction par du borohydrure de sodium.

Intermédiaire 24

35 (Z)-4-Amino-3,5-dichloro- α -[[phénylméthyl][6-[[3-(2-pyridinyl)-2-propényl]oxy]hexyl]amino]méthyl]benzène-méthanol à partir de 0,6 g de l'intermédiaire 1 et de 0,68 g de N-[6-

[[3-(2-pyridinyl)prop-2-ynyl]oxy]hexyl]benzène-méthanamine, avec des durées de réaction de 16 heures pour les deux étapes, et en utilisant 20 ml de méthanol et 5 ml de THF comme solvant pour la réduction. Une CEC avec élution par un mélange cyclohexane-éther diéthylique (1:1) donne le composé du titre sous forme d'une huile jaune clair (0,7 g), c.c.m. (éther diéthylique) Rf 0,5.

Intermédiaire 25

4-Amino-3,5-dichloro- α -[[phénylméthyl][6-[3-(3-pyridinyl)-propoxy]hexyl]amino]méthyl]benzène-méthanol à partir de 1,5 g de l'intermédiaire 1 et de 1,73 g de N-[6-[3-(3-pyridinyl)pro-poxy]hexyl]benzène-méthanamine, avec des durées de réaction de une nuit et de deux heures pour les deux étapes. Une CEC avec élution par le système B (66:33:1 \rightarrow 50:50:1) donne le composé du titre sous forme d'une huile jaune clair (1,5 g), c.c.m. (système B 50:50:1) Rf 0,28.

Intermédiaire 26

4-Amino-3,5-dichloro- α -[[6-[4-(3-hydroxy-2-pyridinyl)-butoxy]hexyl](phénylméthyl)amino]méthyl]benzène-méthanol à partir de 0,6 g de l'intermédiaire 1 et de 0,7 g de N-[6-[4-(3-hydroxy-2-pyridinyl)butoxy]hexyl]benzène-méthanamine, avec des durées de réaction de 18 heures et de 2,5 heures pour les deux étapes. Une CEC avec élution par le système C (95:5:1) donne le composé du titre sous forme d'une huile brune (0,6 g), c.c.m. (système A 80:20:1) Rf 0,25.

Intermédiaire 27

4-Amino-3,5-dichloro- α -[[6-[2-(6-méthyl-2-pyridinyl)-éthoxy]hexyl](phénylméthyl)amino]méthyl]benzène-méthanol à partir de 1,5 g de l'intermédiaire 1 et de 1,6 g de N-[6-[2-(6-méthyl-2-pyridinyl)éthoxy]hexyl]benzène-méthanamine, avec des durées de réaction d'une nuit et de deux heures pour les deux étapes. Une CEC avec élution par le système C (92:8:1) donne le composé du titre sous forme d'une huile jaune clair (1,7 g), c.c.m. (système C 92:8:1) Rf 0,17.

Intermédiaire 28

4-Amino-3,5-dichloro- α -[[phénylméthyl][6-[3-(4-pyridinyl)-propoxy]hexyl]amino]méthyl]benzène-méthanol à partir de 870 mg de l'intermédiaire 1 et de 1,0 g de N-[6-[3-(4-pyridinyl)-propoxy]hexyl]benzène-méthanamine, avec des durées de réaction de trois heures et de deux heures pour les deux étapes. Une CEC avec élution par le système B (60:40:1) donne le composé du titre sous forme d'une huile jaune (700 mg), c.c.m. (système B 80:20:1) Rf 0,04.

Intermédiaire 29

10 4-Amino-3,5-dichloro- α -[[phénylméthyl][6-[4-(2-pyridinyl)-butoxy]hexyl]amino]méthyl]benzène-méthanol à partir de 1,75 g de l'intermédiaire 1 et de 2,1 g de N-[6-[4-(2-pyridinyl)-butoxy]hexyl]benzène-méthanamine, avec des durées de réaction d'une nuit et de deux heures pour les deux étapes. Une CEC avec élution par le système B (60:40:1 \rightarrow 50:50:1) donne le composé du titre sous forme d'une huile jaune (2,7 g), c.c.m. (système B 50:50:1) Rf 0,36.

Intermédiaire 30

20 4-Amino-3,5-dichloro- α -[[phénylméthyl][5-[2-(2-pyridinyl)-éthoxy]pentyl]amino]méthyl]benzène-méthanol à partir de 2,0 g de l'intermédiaire 1 et de 2,11 g de N-[5-[2-(2-pyridinyl)-éthoxy]pentyl]benzène-méthanamine, avec des durées de réaction de 24 heures et de 3 heures pour les deux étapes. Une CEC avec élution par un mélange éther diéthylique-hexane (3:2 \rightarrow 4:2) donne le composé du titre sous forme d'une huile jaune (2,74 g), c.c.m. (système C 95:5:1) Rf 0,27.

Intermédiaire 31

30 4-Amino-3,5-dichloro- α -[[phénylméthyl][6-[2-(3-pyridinyl)-éthoxy]hexyl]amino]méthyl]benzène-méthanol à partir de 2,98 g de l'intermédiaire 1 et de 3 g de N-[6-[2-(3-pyridinyl)-éthoxy]hexyl]benzène-méthanamine, avec des durées de réaction d'une nuit et de trois heures pour les deux étapes. Une CEC avec élution par le système C (95:5:1) donne le composé du titre sous forme d'une huile brun clair (3 g), c.c.m. (système C 95:5:1) Rf 0,2.

Intermédiaire 32

4-Amino-3,5-dichloro- α -[[phénylméthyl][5-[3-(2-pyridinyl)-propoxy]pentyl]amino]méthyl]benzène-méthanol à partir de 2 g de l'intermédiaire 1 et de 2,2 g de N-[5-[3-(2-pyridinyl)-propoxy]pentyl]benzène-méthanamine, avec des durées de réaction d'une nuit et de 18 heures pour les deux étapes. Une CEC avec élution par le système C (95:5:1) donne le composé du titre sous forme d'une huile brune (2,3 g), c.c.m. (système C 95:5:1) Rf 0,15.

10 Intermédiaire 33(E,Z)-4-[3-(Phénylméthoxy)-2-pyridinyl]-3-butène-1-ol

On chauffe au reflux pendant 18 heures un mélange de 3,9 g de 3-(phénylméthoxy)pyridine-2-carboxaldéhyde, de 8,38 g de bromure de (3-hydroxypropyl)triphénylphosphonium et de 15 3,3 g de carbonate de potassium dans 30 ml de dioxane contenant 0,27 ml d'eau. Le mélange refroidi est dilué à l'éther, filtré et le filtrat évaporé. On purifie le résidu par CEC en éluant avec un mélange éther-hexane (3:2) → éther, ce qui donne le composé du titre sous forme d'une 20 huile jaune (3,5 g), c.c.m. (éther) Rf 0,23.

Intermédiaire 342-[4-[(6-Bromohexyl)oxy]butyl]-3-hydroxypyridine

On réalise l'hydrogénation de 1,5 g de (Z)-2-[4-[(6-bromohexyl)oxy]-1-butényl]-3-(phénylméthoxy)pyridine sur de 25 l'oxyde de palladium préréduit à 10% sur charbon (pâte aqueuse à 50%, 300 mg) dans 15 ml d'éthanol. On élimine le catalyseur par filtration à travers un filtre "Hyflo" et on évapore le solvant, ce qui donne le composé du titre sous forme d'une huile jaune (1,18g).

30 Analyse Trouvé : C, 54,51; H, 7,41; N, 4,3; Br, 23,83
C₁₅H₁₄BrNO₂ nécessite : C, 54,55; H, 7,32; N, 4,24;
Br, 24,19%.

Intermédiaire 356-[3-(2-Pyridinyl)propoxy]-hex-4-yn-1-ol

35 On ajoute 35 ml de n-butyl-lithium dans l'hexane

(1,57M) à une solution agitée de 9,0 g de 2-[3-[(2-propy-
nyl)oxy]propyl]-pyridine dans 60 ml de THF anhydre à -78°
sous azote. On ajoute 6,8 ml d'une solution étherée de tri-
fluorure de bore et on agite le mélange à -78° pendant 30
5 minutes. On ajoute 10 ml d'oxétanne et, après 2 heures à
-78°, on traite le mélange avec 10 ml d'oxétanne supplémen-
taires. On laisse le mélange sombre se réchauffer à 0°, on
ajoute 100 ml de chlorure d'ammonium saturé et on extrait le
10 mélange avec 2 fois 50 ml d'acétate d'éthyle. La couche or-
ganique est lavée avec de la saumure, séchée et concentrée
pour donner une huile brune que l'on purifie par CEC en
éluant avec de l'éther, ce qui donne le composé du titre
sous forme d'une huile orange (5,1 g), c.c.m. (acétate
d'éthyle-triéthylamine 99:1) Rf 0,35.

15 Intermédiaire 36

2-[3-[(6-Bromo-2-hexynyl)oxy]propyl]pyridine

On ajoute goutte à goutte 2,89 g de triphénylphosphine
dans 20 ml de dichlorométhane à une solution de 2,33 g de 6-
[3-(2-pyridinyl)propoxy]-4-hexyn-1-ol et de 3,65 g de tétra-
20 bromure de carbone dans 30 ml de dichlorométhane refroidi
dans un bain de glace. On agite le mélange réactionnel à la
température ambiante pendant une heure, on évapore le sol-
vant et on purifie le résidu par CEC en éluant avec un mé-
lange hexane-éther (1:1), ce qui donne le composé du titre
25 sous forme d'une huile orange (2,0 g), c.c.m. (hexane-éther
1:1) Rf 0,2.

Intermédiaire 37

N-[6-[2-(3-pyridinyl)éthoxy]hexyl]benzène-méthanamine

On agite vigoureusement pendant 3 heures un mélange de
30 4 g de 3-pyridine-éthanol, de 23,78 g de 1,6-dibromohexane,
de 0,5 g de TAB et 50 ml d'hydroxyde de sodium 2N. On dilue
le mélange avec 75 ml d'eau, on l'extrait avec de l'acétate
d'éthyle et on lave les extraits organiques réunis avec 150
35 ml de saumure, on sèche et on évapore. On purifie l'huile
obtenue par CEC en éluant avec pour commencer de l'hexane

jusqu'à un mélange hexane-acétate d'éthyle (19:1), ce qui donne 6 g de 3-[2-[(6-bromohexyl)oxy]éthyl]pyridine. On agite une solution de 5 g de ce composé bromé et de 15 ml de benzylamine à 140° sous azote pendant une heure. On fractionne le mélange réactionnel refroidi entre 150 ml de bicarbonate de sodium et 50 ml d'acétate d'éthyle. On lave la couche organique avec 50 ml de saumure, on la sèche et on la concentre, ce qui donne une huile jaune. On élimine par distillation l'excès de benzylamine et on purifie l'huile résultante par CEC en éluant avec le système C (95:5:1), ce qui donne 4 g du composé du titre sous forme d'une huile jaune, c.c.m. (système A 80:20:1) Rf 0,5.

Intermédiaire 38

3-(5-Bromo-2-pyridinyl)-2-propyn-1-ol

On ajoute 10 ml d'iodure de cuivre (I) à une solution de 4,74 g de 2,5-dibromopyridine, de 1,34 g d'alcool propargylique et de 75 mg de BTPC dans 50 ml de diéthylamine et on agite le mélange pendant une nuit (18 heures), sous azote. On évapore la solution sous vide et on traite le résidu avec 50 ml de bicarbonate de sodium à 8% et on le fractionne avec du dichlorométhane (3 x 50 ml). Les extraits réunis sont séchés et évaporés et le semi-solide résiduel est purifié par CEC. Une élution à l'éther donne 3,43 g du composé du titre sous forme de cristaux fauves de point de fusion 121-122°.

Intermédiaire 39

5-Bromo-2-pyridine-propanol

A une suspension de 0,5 g de 3-(5-bromo-2-pyridinyl)-2-propyn-1-ol et de 3,66 g d'azadicarboxylate dipotassique dans 40 ml de pyridine, on ajoute 2 ml d'acide acétique et on agite le mélange à la température ambiante pendant 24 h, avec des additions supplémentaires d'acide acétique au bout de 2 heures (Q. 16 ml) et de 17 heures (2,16 ml). Comme la réduction ne s'est produite que partiellement, on ajoute une quantité supplémentaire de 3,2 g d'azadicarboxylate dipotas-

sique et de 1,86 ml d'acide acétique et on poursuit l'agitation pendant 17 heures. On trempe le mélange avec 15 ml d'eau et on l'évapore sous vide. Le résidu est évaporé conjointement avec 15 ml de toluène et le résidu fractionné
5 entre 60 ml de solution de bicarbonate de sodium à 8% et 60 ml d'acétate d'éthyle et la phase organique est séchée et évaporée sous vide. On purifie le résidu huileux par CEC en utilisant les éluants éther et éther-méthanol (5%), ce qui donne le composé du titre sous forme d'une huile jaune (0,42
10 g).

Analyse Trouvé : C, 44,4; H, 4,9; N, 6,3.

$C_8H_{10}BrNO$ nécessite C, 44,5; H, 4,7; N, 6,5%.

Intermédiaire 40

4-Amino-3,5-dichloro- α -[[[6-[[3-(3-méthoxy-2-pyridinyl)-2-propynyl]-oxy]hexyl](phénylméthyl)amino]méthyl]benzène-méthanol
15

On agite sous azote pendant une nuit une solution de 2 g de 2-bromo-3-méthoxypyridine, de 5,74 g de 4-amino-3,5-dichloro- α -[[[phénylméthyl][6-[(2-propynyl)oxy]hexyl]amino]méthyl]benzène-méthanol, de 150 mg de BTPC, de 15 mg d'iodure de cuivre (I) dans 20 ml de diéthylamine et 10 ml de THF.
20 On concentre la solution sous vide pour obtenir une huile brune que l'on purifie par CEC en éluant avec le système C (95:5:1), ce qui donne le composé du titre sous forme d'une
25 huile brune (4,6 g), c.c.m. (système A 80:20:1) Rf 0,6.

Intermédiaire 41

7-[2-(2-Pyridinyl)éthoxy]-2-heptanone

On agite un mélange de 6,2 g de 2-[2-[(4-bromobutyl)-oxy]éthyl]pyridine, de 3,61 g de 2,4-pentane-dione, de 4,75
30 g de carbonate de potassium et de 3,95 g d'iodure de potassium dans 125 ml d'éthanol et on le chauffe pendant une nuit au reflux. On élimine les solides par filtration et on évapore le filtrat, ce qui laisse un semi-solide brun foncé. L'addition de 200 ml d'éther et la filtration du solide produit
35 une solution brune que l'on évapore pour obtenir une

huile brune (4,71 g). Une purification par CEC avec élution par un mélange éther-hexane (1:1 → 3:1) donne le composé du titre sous forme d'une huile jaune clair (1,93 g).

Analyse Trouvé : C, 71,11; H, 9,03; N, 5,98.

5 $C_{14}H_{21}NO_2$ nécessite C, 71,45; H, 9,00; N, 5,95%.

Intermédiaire 42

6-[2-(2-Pyridinyl)éthoxy]hexanamine

On ajoute une solution de 2,00 g de N-[6-[2-(2-pyridinyl)éthoxy]hexyl]benzène-méthanamine dans 10 ml d'éthanol à
 10 une suspension pré-hydrogénée de palladium à 10% sur charbon (pâte à 50%, 800 mg) dans 120 ml d'éthanol et on réalise l'hydrogénation à la température ambiante et sous la pression atmosphérique. On élimine le catalyseur par filtration à travers un filtre Hyflo et on évapore le solvant sous vide.
 15 On purifie l'huile résiduelle par CEC en éluant avec le système A (39:10:1 → 32:17:1), ce qui donne le composé du titre sous forme d'un liquide incolore (0,99 g), c.c.m. (système A 39:10:1) Rf 0,16.

Exemple 1

20 4-Amino-3,5-dichloro-α-[[[6-[3-(2-pyridinyl)propoxy]hexyl]-amino]méthyl]benzène-méthanol

On réalise l'hydrogénation d'une solution de 0,65 g de (Z)-4-amino-3,5-dichloro-α-[[[6-[3-(2-pyridinyl)-2-propényl]oxy]hexyl]amino]méthyl]benzène-méthanol dans
 25 15 ml d'éthanol contenant 2,7 mmoles d'acide chlorhydrique sur du palladium à 10% sur charbon (0,15 g), on filtre et on évapore. On fractionne le résidu entre 30 ml de bicarbonate de sodium aqueux 1M et 150 ml d'acétate d'éthyle et on évapore la phase organique séchée ce qui donne une gomme brune.
 30 On purifie la gomme par CEC en éluant avec le système A (93:7:1 → 85:15:1), ce qui donne le composé du titre sous forme d'un solide blanc (0,32 g), F 38-41°.

Analyse Trouvé : C, 59,6; H, 7,0; N, 9,2.

$C_{22}H_{31}Cl_2N_3O_2$ nécessite C, 60,0; H, 7,1; N, 9,5%.

35 (E)-butène-dioate (sel) (2:1), F 103-108°; benzoate (1:1), F

87-89°; bromhydrate (1:2), F 67-72°.

Exemple 2

(E)-Butène-dioate de 4-amino-3,5-dichloro- α -[[[6-[3-(3-méthoxy-2-pyridinyl)propoxy]hexyl]amino]méthyl]benzène-méthanol (2:1) (sel)

5 En suivant le procédé de l'exemple 1, on réalise l'hydrogénation de 14,43 g de 4-amino-3,5-dichloro- α -[[[6-[3-(3-méthoxy-2-pyridinyl)-2-propynyl]oxy]hexyl](phénylméthyl)-amino]méthyl]benzène-méthanol sur de l'oxyde de palladium
10 pré-réduit sur charbon (pâte aqueuse à 50%, 800 mg) dans 40 ml d'éthanol contenant de l'acide chlorhydrique (HCl conc./éthanol; 1:9 en v/v, 14,5 ml). On dissout l'huile jaune obtenue après CEC par élution avec le système C (95:5:1 \rightarrow 92:8:1) dans le méthanol, on traite avec 259 mg d'acide fumarique et on concentre sous vide pour obtenir une gomme
15 jaune que l'on triture plusieurs fois avec de l'éther, ce qui donne le composé du titre sous forme d'un solide blanc (2,5 g), F 103-105°.

Analyse Trouvé : C, 56,7; H, 6,8; N, 7,75; Cl, 13,5.
20 $(C_{23}H_{33}Cl_2N_3O_3)_2 \cdot C_4H_4O_4$ nécessite C, 56,82; H, 6,68; N, 7,95; Cl, 13,42%.

Exemple 3

4-Amino-3,5-dichloro- α -[[[6-[2-(2-pyridinyl)éthoxy]hexyl]-amino]méthyl]benzène-méthanol

25 On réalise l'hydrogénation de 1,1 g de 4-amino-3,5-dichloro- α -[[[6-[2-(2-pyridinyl)éthoxy]hexyl]-amino]méthyl]benzène-méthanol sur de l'oxyde de palladium pré-réduit à 10% sur charbon (pâte aqueuse à 50%, 200 mg)
30 dans 10 ml d'éthanol contenant de l'acide chlorhydrique (HCl conc./éthanol, 1:9 en v/v, 4 ml). On élimine le catalyseur par filtration à travers un filtre Hyflo, on évapore le solvant et on fractionne l'huile résiduelle entre 25 ml de bicarbonate de sodium à 8% et 25 ml d'acétate d'éthyle. On la-
35 ve la couche organique avec du bicarbonate de sodium à 8%,

de l'eau et de la saumure, on la sèche et on la concentre pour obtenir une huile orange que l'on purifie par CEC en éluant avec le système C (95:5:1 → 90:10:1), ce qui donne une huile jaune que l'on triture avec un mélange éther-
 5 hexane pour obtenir le composé du titre sous forme d'un solide blanc (280 mg), F 94-96°.

Analyse Trouvé : C, 58,89; H, 6,93; N, 9,55; Cl, 16,88.

10 $C_{21}H_{29}Cl_2N_3O_2$ nécessite C, 59,16; H, 6,86; N, 9,86; Cl, 16,63%.

On prépare les exemples 4 à 8 d'une manière semblable en hydrogénant le composé N-(phénylméthyl) approprié.

Exemple 4

15 (E)-Butène-dioate de 4-amino-3,5-dichloro-α-[[[6-[2-(6-méthyl-2-pyridinyl)éthoxy]hexyl]amino]méthyl]benzène-méthanol (sel) (2:1)

On part de 1,66 g de 4-amino-3,5-dichloro-α-[[[6-[2-(6-méthyl-2-pyridinyl)éthoxy]hexyl](phénylméthyl)amino]méthyl]-
 20 benzène-méthanol. Une CEC avec élution par le système C (92:8:1) donne une huile jaune clair (0,9 g). On concentre une solution de 870 mg de l'huile et de 126 mg d'acide fumarique dans 10 ml de méthanol pour obtenir une huile que l'on triture plusieurs fois avec de l'éther ce qui donne le composé du titre sous forme d'un solide blanc (850 mg), F 122-
 25 126°.

Analyse Trouvé : C, 57,48; H, 6,59; N, 8,07, Cl, 14,18;

$(C_{22}H_{31}Cl_2N_3O_2)_2 \cdot C_4H_4O_4$ nécessite : C, 57,83; H, 6,67. N, 8,43; Cl, 14,23%.

30 Exemple 5

(E)-Butène-dioate de 4-amino-3,5-dichloro-α-[[[6-[3-(4-pyridinyl)propoxy]hexyl]amino]méthyl]benzène-méthanol, (sel) (2:1)

35 On part de 690 mg de 4-amino-3,5-dichloro-α-[[[6-(phénylméthyl)[6-[3-(4-pyridinyl)propoxy]hexyl]amino]méthyl]-

benzène-méthanol. La concentration des extraits dans l'acétate d'éthyle donne 500 mg d'une huile rouge. On évapore une solution de l'huile et de 70 mg d'acide fumarique dans 5 ml de méthanol pour obtenir une huile jaune que l'on triture
 5 plusieurs fois avec de l'éther, ce qui donne le composé du titre sous forme d'un solide crème (380 mg), F 112-115°.

Analyse Trouvé : C, 56,49; H, 6,52; N, 7,89.

(C₂₂H₃₁Cl₂N₃O₂)₂, C₄H₄O₄, 0,6H₂O nécessite : C, 56,60; H, 6,78; N, 8,25%.

Exemple 6

4-Amino-3,5-dichloro-α-[[[5-[3-(2-pyridinyl)propoxy]pentyl]-amino]méthyl]benzène-méthanol

On part de 2,3 g de 4-amino-3,5-dichloro-α-[(phényl-
 15 méthyl)[5-[3-(2-pyridinyl)propoxy]pentyl]amino]méthyl]-benzène-méthanol. Une CEC avec élution par le système C (95:5:1) donne le composé du titre sous forme d'une huile jaune clair (1,6 g), c.c.m. (système C 95:5:1) Rf 0,1. On concentre une solution de 800 mg du composé du titre et de
 20 100 mg d'acide fumarique dans 10 ml de méthanol pour obtenir une huile que l'on triture plusieurs fois avec de l'éther, ce qui donne le (E)-butène-dioate (sel) (2:1) sous forme d'un solide blanc (800 mg), F 135-137°.

Analyse Trouvé : C, 56,80; H, 6,49; N, 8,30; Cl, 14,31.

(C₂₁H₂₉Cl₂N₃O₂)₂, C₄H₄O₄ nécessite : C, 57,03; H, 6,45; N, 8,67; Cl, 14,64%.

Exemple 7

4-Amino-3,5-dichloro-[[[5-[4-(2-pyridinyl)butoxy]hexyl]-amino]méthyl]benzène-méthanol

On part de 2,7 g de 4-amino-3,5-dichloro-α-[(phényl-
 méthyl)[6-[4-(2-pyridinyl)butoxy]hexyl]amino]méthyl]benzène-
 méthanol. Une CEC avec élution par le système C (95:5:1)
 donne une huile jaune qui se solidifie au repos, en donnant
 35 le composé du titre sous forme d'un solide blanc (1,9 g), F

48-50°, c.c.m. (80:20:2) Rf 0,16.

(E)-butène-dioate (sel) (2:1), F 107-108°.

Exemple 8

5 4-Amino-3,5-dichloro- α -[[[5-[2-(2-pyridinyl)éthoxy]pentyl]-
amino]méthyl]benzène-méthanol

On part de 2,67 g de 4-amino-3,5-dichloro- α -[[[5-[2-(2-pyridinyl)-
méthyl][5-[2-(2-pyridinyl)éthoxy]pentyl]amino]méthyl]-
benzène-méthanol, en utilisant du palladium à 10% pré-réduit
sur charbon (pâte aqueuse à 50%, 400 mg) comme catalyseur
10 d'hydrogénation. Une CEC avec élution par le système C
(95:5:1) donne le composé du titre sous forme d'une huile
jaune clair (1,74 g), c.c.m. (système C 95:5:1) Rf 0,07. On
traite une solution de 900 mg du composé du titre dans 5 ml
de méthanol avec 127 mg d'acide fumarique dans 5 ml de mé-
15 thanol et on concentre la solution. La trituration de la
mousse résultante dans l'éther diéthylique donne le (E)-
butène-dioate (sel) (2:1) sous forme d'un solide blanc (0,95
g), F 140-142°.

Analyse Trouvé : C, 56,1; H, 6,4; N, 8,7;
20 Cl, 14,7.
(C₂₀H₂₇Cl₂N₃O₂)₂.C₄H₄O₄ nécessite C, 56,2; H, 6,2; N, 8,9;
Cl, 15,1%.

Exemple 9

25 (E)-Butène-dioate de 4-amino-3,5-dichloro- α -[[[6-[3-(3-
pyridinyl)propoxy]hexyl]amino]méthyl]benzène-méthanol (sel)
(2:1)

On réalise l'hydrogénation de 1,5 g de 4-amino-3,5-di-
chloro- α -[[[5-(3-pyridinyl)éthoxy]hexyl]-
amino]méthyl]benzène-méthanol sur du palladium pré-réduit à
30 10% sur charbon (pâte aqueuse à 50%, 300 mg) dans 20 ml
d'éthanol contenant de l'acide chlorhydrique (HCl conc./EtOH
1:9, en v/v, 5 ml). On élimine le catalyseur par filtration
à travers un filtre Hyflo et on évapore le solvant. On frac-
tionne l'huile résiduelle entre 50 ml de bicarbonate de so-
35 dium à 8% et 50 ml d'acétate d'éthyle et on lave la couche

organique avec de l'eau et de la saumure, on la sèche et on la concentre pour obtenir une huile que l'on purifie par CEC en éluant avec le système C (95:5:1 → 90:10:1), ce qui donne une huile légèrement colorée (850 mg). On traite l'huile
 5 dans 10 ml de méthanol avec une solution de 115 mg d'acide fumarique dans 2 ml de méthanol. On évapore le solvant et on triture le résidu avec de l'éther anhydre pour obtenir le composé du titre sous forme d'une poudre blanche (770 mg), c.c.m. (système A 80:20:2) Rf 0,40.

10 Analyse Trouvé : C, 57,53; H, 6,75; N, 8,12; Cl, 13,90.

(C₂₂H₃₁Cl₂N₃O₄)₂.C₄H₄O₄ nécessite C, 57,83; H, 6,67; N 8,43; Cl, 14,23%.

Exemple 10

15 4-Amino-3,5-dichloro-α-[[[6-[4-(3-hydroxy-2-pyridinyl)-butoxy]hexyl]amino]méthyl]benzène-méthanol

On réalise l'hydrogénation de 0,49 g de 4-amino-3,5-dichloro-α-[[[6-[4-(3-hydroxy-2-pyridinyl)butoxy]hexyl]-(phénylméthyl)amino]méthyl]benzène-méthanol sur de l'oxyde
 20 de palladium pré-réduit à 10% sur charbon (pâte aqueuse à 50%, 100 mg) dans 10 ml d'éthanol contenant de l'acide chlorhydrique (HCl conc./éthanol, 1:9 en v/v, 1,6 ml). On élimine le catalyseur pour filtration à travers un filtre Hyflo, on évapore le solvant et on fractionne l'huile résiduelle entre 15 ml de bicarbonate de sodium à 8% et 15 ml
 25 d'acétate d'éthyle. On lave la couche organique avec 10 ml de bicarbonate de sodium à 8%, 10 ml d'eau et 10 ml de saumure, on la sèche et on la concentre, pour obtenir une huile jaune que l'on purifie par CEC en éluant avec le système C
 30 (95:5:1), ce qui donne une huile jaune pâle que l'on triture avec de l'éther pour obtenir le composé du titre sous forme d'un solide blanc (215 mg), F 95-96°.

Analyse Trouvé : C, 58,32; H, 7,38; N, 8,7; Cl, 15,21.

35 C₂₃H₃₃Cl₂N₃O₃ nécessite C, 58,72; H, 7,07; N, 8,93; Cl, 15,07%.

(E)-butène-dioate (sel) (2:1), F 97-99°.

Exemple 11

(E)-Butène-dioate de 4-amino-3,5-dichloro- α -[[[6-[2-(3-pyridinyl)éthoxy]hexyl]amino]méthyl]benzène-méthanol (sel) (2:1)

5 On réalise l'hydrogénation de 2,98 g de 4-amino-3,5-dichloro- α -[[[6-(2-(3-pyridinyl)éthoxy]hexyl)amino]méthyl]benzène-méthanol sur de l'oxyde de palladium pré-réduit à 10% sur charbon (pâte aqueuse à 50%, 800 mg)
 10 dans 30 ml d'éthanol contenant de l'acide chlorhydrique (HCl conc./éthanol 1:9 en v/v, 10,5 ml). On élimine le catalyseur par filtration à travers un filtre Hyflo, on évapore le solvant et on fractionne l'huile résiduelle entre 40 ml de bicarbonate de sodium à 8% et 40 ml d'acétate d'éthyle. On lave
 15 la couche organique avec 40 ml de bicarbonate de sodium, 40 ml d'eau et 40 ml de saumure et on la concentre pour obtenir une huile brune que l'on purifie par CEC en éluant avec le système C (95:5:1), ce qui donne une huile jaune (1,58 g). On concentre une solution de 1,57 g de l'huile et
 20 de 216 mg d'acide fumarique dans 10 ml de méthanol pour obtenir une huile que l'on triture plusieurs fois dans l'éther, ce qui donne le composé du titre sous forme d'un solide blanc (1,47 g), F 103-105°.

Analyse Trouvé : C, 57,26; H, 6,59; N, 8,41;
 25 Cl, 14,29.

(C₂₁H₂₉Cl₂N₃O₂)₂.C₄H₄O₄ nécessite C, 57,03; H, 6,45; N, 8,67; Cl, 14,64%.

Exemple 12

(E)-Butène-dioate de 4-amino-3,5-dichloro- α -[[[6-[3-(2-pyridinyl)propoxy]-4-hexynyl]amino]méthyl]benzène-méthanol, (sel) (2:1)

35 On ajoute 1,0 g de 2-[3-[(6-bromo-2-hexynyl)oxy]propyl]pyridine à une solution agitée de 1,12 g de l'intermédiaire 2 et de 1,0 g de DEA dans 12 ml de DMF à 100° sous azote. Au bout d'une heure, on évapore le solvant et on

fractionne le résidu entre 25 ml de bicarbonate de sodium à 8% et 25 ml d'acétate d'éthyle. On lave la couche organique avec de la saumure, on la sèche et on la concentre pour obtenir une huile que l'on purifie par CEC en éluant avec le système C (95:5:1), ce qui donne 720 mg d'une huile jaune clair. On concentre sous vide une solution de l'huile et de 105 mg d'acide fumarique dans 5 ml de méthanol et on triture le résidu avec de l'éther, ce qui donne le composé du titre sous forme d'une poudre blanche (670 mg), F 139-141°.

10 Analyse Trouvé : C, 57,98; H, 5,99; N, 8,41; Cl, 13,85.

(C₂₂H₂₇Cl₂N₃O₂)₂.C₄H₄O₄ nécessite C, 58,30; H, 5,91; N, 8,50; Cl, 14,34%.

Exemple 13

15 4-Amino-3,5-dichloro-α-[[[6-[3-(5-bromo-2-pyridinyl)-propoxy]hexyl]amino]benzène-méthanol

On agite à 100° pendant 2,5 heures une solution de 1,86 g de l'intermédiaire 2, de 2,13 g de 2-[3-[(6-bromohexyl)-oxy]propyl]-5-bromopyridine et de 0,865 g de DEA dans 15 ml de DMF. On évapore le solvant sous vide pour obtenir une huile. Une purification par CEC avec élution par le système C (95:5:1) donne une huile jaune qui donne, au repos, un solide jaune. Une trituration avec de l'éther diéthylique donne le composé du titre sous forme d'un solide blanc (1,5 g), F 52-55°.

25 Analyse Trouvé : C, 50,89; H, 5,85; N, 7,94; Cl, 15,04; Br, 13,65.

C₂₂H₃₀BrCl₂N₃O₂ nécessite C, 50,88; H, 5,82; N, 8,09; Cl, 15,39; Br, 13,65%.

30 Exemple 14

(E)-Butène-dioate de 4-amino-3,5-dichloro-α-[[[1-méthyl-6-[2-(2-pyridinyl)éthoxy]hexyl]amino]méthyl]benzène-méthanol (sel) (2:1)

35 On réalise l'hydrogénation d'une solution de 0,5 g de l'intermédiaire 2 et de 0,532 g de 7-[2-(2-pyridinyl)-

éthoxy]-2-heptanone dans 150 ml d'éthanol contenant une solution d'acide chlorhydrique concentré dans l'éthanol (1:9 en v/v, 4,1 ml) sur un catalyseur à l'oxyde de platine pré-réduit (5% sur carbone, 200 mg). On élimine le catalyseur
 5 par filtration à travers un filtre Hyflo et on évapore le filtrat. On fractionne l'huile résultante entre 20 ml de bicarbonate de sodium à 8% et 25 ml d'acétate d'éthyle. On extrait la solution basique avec 2 x 25 ml d'acétate d'éthyle. Les extraits réunis sont séchés et évaporés en laissant une
 10 huile orange clair (650 mg). On la réunit avec le produit (160 mg) d'une autre expérience et on purifie par CEC en éluant avec le système A (90:10:1 → 80:20:1), ce qui donne la base libre du composé du titre sous forme d'une gomme jaune clair (230 mg), c.c.m. (système B 80:20:1) Rf 0,45.

15 On dissout 230 mg de la base libre dans 5 ml de méthanol et on ajoute 30 mg d'acide fumarique et 1 ml de méthanol. On évapore la solution et on triture le résidu dans 20 ml d'éther, ce qui donne le composé du titre sous forme d'une poudre blanche (200 mg), F 122-124°.

20 Analyse Trouvé : C, 57,43; H, 6,80; N, 8,22; Cl, 14,46.

(C₂₂H₃₁Cl₂N₃O₂)₂.C₄H₄O₄ nécessite C, 57,83; H, 6,67; N, 8,43; Cl, 14,23%.

Exemple 15

25 α,α-Diphénylbenzène-acétate de 4-amino-3,5-dichloro-α-[[[6-[2-(2-pyridinyl)éthoxy]hexyl]amino]méthyl]benzène-méthanol (1:1) (sel)

A une solution chaude de 100 mg du composé de l'exemple 3 dans 2 ml d'isopropanol, on ajoute une solution chaude de
 30 67,6 mg d'acide α,α-diphénylbenzène-acétique dans 10 ml d'isopropanol. On laisse la solution refroidir sous agitation pendant une heure et le solide résultant est filtré, lavé avec 1 ml d'isopropanol et séché sous vide à la température ambiante, ce qui donne 128 mg du composé du titre, F
 35 125,5-126,5°.

Analyse trouvé : C, 68,55; H, 6,3; N, 5,75.
 $C_{21}H_{29}Cl_2N_3O_2, C_{20}H_{16}O_2$ nécessite C, 68,9; H, 6,35; N, 5,9%.

On prépare les sels suivants (exemples 16 à 25) en traitant du 4-amino-3,5-dichloro- α -[[[6-[2-(2-pyridinyl)-éthoxy]hexyl]amino]méthyl]benzène-méthanol (base libre)
 5 (composé de l'exemple 3) avec l'acide approprié.

Exemple 16

Fumarate (2:1)

10 100 mg de base libre et 13,6 mg d'acide fumarique donnent 56,2 mg du fumarate du titre, F 116-116,5°. R.M.N. δ (DMSO) 1,25 (4H, m, 2CH₂), 1,48 (4H, m, 2CH₂), 2,65-2,9 (4H, m, 2CH₂N), 2,95 (2H, t, CH₂-pyr), 3,38 (2H, t, CH₂O), 3,5-4,5 (large, NH, OH, CO₂H), 3,71 (2H, t, OCH₂), 4,7 (1H, dd, CH), 5,48 (2H, s, NH₂), 6,45 (1H, s, CH fumarate), 7,2-
 15 7,33 (4H, 2CH aromatique, H-3 et H-5 pyr), 7,72 (1H, dt, H-4 pyr), 8,5 (1H, d, H-6 pyr).

Exemple 17

Succinate (2:1)

20 500 mg de base libre et 69,2 mg d'acide succinique donnent 320 mg du succinate du titre, F 100-103°. Analyse Trouvé : C, 56,5; H, 6,7; N, 8,45. ($C_{21}H_{29}Cl_2N_3O_2, C_4H_6O_4$ nécessite C, 56,9; H 6,65; N, 8,65%.

Exemple 18

4-Chlorobenzoate (1:1)

25 500 mg de base libre et 183 mg d'acide 4-chlorobenzoïque donnent 300 mg du chlorobenzoate du titre, F 85-86°. Analyse Trouvé : C, 57,35; H, 5,85; N, 7,0 $C_{21}H_{29}Cl_2N_3O_2, C_7H_5ClO_2$ nécessite : C, 57,7; H, 5,9; N, 7,2%.

Exemple 19

30 Benzoate (1:1)

50 mg de base libre et 14,3 mg d'acide benzoïque donnent 31 mg du benzoate du titre sous forme d'un solide blanc, F 115-117°. Analyse Trouvé : C, 61,0; H, 6,5; N, 7,45.
 35 $C_{21}H_{29}Cl_2N_3O_2, C_7H_8O_2$ nécessite : C, 61,3; H, 6,45; N, 7,65%.

Exemple 20Benzène-sulfonate (1:1)

50 mg de base libre et 19 mg d'acide benzène-sulfonique donnent le benzène-sulfonate du titre sous forme d'un solide de couleur fauve (20 mg), F 110-110,5°.

R.M.N. δ (DMSO) 1,25 (4H, m, 2CH₂), 1,4-1,7 (4H, m, 2CH₂)
 2,8-3,2 (4H, m, 2CH₂), 2,95 (2H, t, CH₂-pyr), 3,38 (3H, m, CH₂O, OH), 3,72 (2H, t, OCH₂), 4,78 (1H, large, CH), 5,59 (2H, s, NH₂), 6,12 (1H, large, NH), 7,2-7,4 (7H, m, 2CH
 10 aromatique, H-3 et H-5 pyr, H-3, H-4, H-5 benzène-sulfonate), 7,6-7,65 (2H, m, H-1 et H-6 benzène-sulfonate), 7,72 (1H, dt, H-4 pyr), 8,3-8,7 (1H, large, SO₃H), 8,5 (1H, d, H-6 pyr).

Exemple 21Sulfate (2:3)

200 mg de base libre et 93,8 mg d'acide sulfurique (98% en poids/poids) donnent 0,2 g du sulfate du titre, F 55-65° (amorphe).

Analyse Trouvé : C, 44,15; H, 5,9; N, 6,95.
 20 (C₂₁H₂₉Cl₂N₃O₂)₂.(H₂SO₄)₃ nécessite : C, 44,0; H, 5,6; N, 7,3%.

Exemple 221-Hydroxy-2-naphtoate (1:1)

500 mg de base libre et 220 mg d'acide 1-hydroxy-2-naphtoïque donnent 700 mg de l'hydroxynaphtoate du titre sous forme d'un solide brun clair, F 41-43° (amorphe).

Analyse Trouvé : C, 62,3; H, 6,1; N, 6,5.
 30 C₂₁H₂₉Cl₂N₃O₂.C₁₁H₈O₃ nécessite : C, 62,55; H, 6,05; N, 6,85%.

Exemple 234-Méthylbenzène-sulfonate (1:1)

50 mg de base libre et 22 mg d'acide p-toluène-sulfonique donnent le 4-méthylbenzène-sulfonate du titre sous forme d'un solide crème (60 mg), F 128-130°. R.M.N. δ

(DMSO) 1,25 (4H, m, 2CH₂), 1,4-1,7 (4H, m, 2CH₂), 2,31 (3H, s, CH₃), 2,8-3,15 (4H, m, 2CH₂), 2,95 (2H, t, CH₂-pyr), 3,38 (3H, m, CH₂O, OH), 3,71 (2H, t, OCH₂), 4,75 (1H, d, H), 5,59 (2H, s, NH₂), 6,12 (1H, large, NH), 7,13 (2H, d, H-3 et H-5 benzène-sulfonate), 7,2-7,35 (4H, m, 2CH aromatique, H-3 et H-5 pyr), 7,5 (2H, d, H-2 et H-6 benzène-sulfonate), 7,72 (1H, dt, H-4 pyr), 8,2-8,7 (1H, large, SO₃H), 8,5 (1H, d, H-6 pyr).

Exemple 24

10 α-Phénylbenzène-acétate (1:1)

50 mg de base libre et 25 mg d'acide α-phénylbenzène-acétique donnent l'α-phénylbenzène-acétate du titre sous forme d'un solide crème (46 mg), F 105-107°. R.M.N. δ (DMSO) 1,24 (4H, m, 2CH₂), 1,45 (4H, m, 2CH₂), 2,6-2,9 (4H, m, 2CH₂), 2,95 (2H, t, CH₂-pyr), 3,37 (2H, t, CH₂O), 3,71 (2H, t, OCH₂), 4,67 (1H, dd, CH), 4,9 (1H, s, CH phénylbenzène-acétate), 5,45 (2H, s, NH₂), 7,15-7,4 (14H, m, 2CH aromatique, H-3, H-5 pyr, 10H phénylbenzène-acétate), 7,7 (1H, dt, H-4 pyr), 8,49 (1H, d, H-6 pyr).

20 Exemple 25

Adipate (2:1)

100 mg de base libre et 17,1 mg d'acide adipique donnent 54 mg de l'adipate du titre, F 94-96°.

Analyse Trouvé : C, 57,25; H, 7,05; N, 8,35.

(C₂₁H₂₉Cl₂N₃O₂)₂.C₆H₁₀O₄ nécessite : C, 57,7; H, 6,85; N, 8,4%.

Exemple 26

30 4-Amino-3,5-dichloro-α-[[[6-[2-(2-pyridinyl)éthoxy]hexyl]-amino]méthyl]benzène-méthanol

On dissout 0,56 g de 4-amino-3,5-dichloro-α-oxobenzène-acétaldéhyde et 0,40 g de 6-[2-(2-pyridinyl)éthoxy]-hexanamine dans 10 ml de benzène et on chauffe au reflux pendant une heure en utilisant un piège à eau de Dean et Stark. La solution est refroidie, évaporée sous vide, et le

résidu dissous dans 10 ml de méthanol. On ajoute par portions 0,38 g de borohydrure de sodium à 0-5° en 0,5 heure tout en agitant. On laisse la solution reposer pendant une nuit, puis on l'évapore sous vide. On fractionne le résidu
 5 entre 50 ml d'eau contenant 4 ml de carbonate de sodium 2N et 60 ml d'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée, évaporée sous vide, et le résidu purifié par CEC avec élution par le système C (90:10:1), ce qui donne une gomme. Une trituration avec de l'hexane donne le composé du titre
 10 (85 mg) sous forme d'une poudre incolore, F 93-96°, c.c.m. (système A 39:10:1) Rf 0,44.

La suite présente des exemples de formulations convenables de composés de l'invention. L'expression "substance active" est utilisée ici pour représenter un
 15 composé de l'invention et peut être, par exemple, le composé de l'exemple 3.

Comprimés

On peut les préparer par des procédés normaux comme granulation à l'état humide ou compression directe.

20 A. Compression directe

| | <u>mg/comprimé</u> |
|--------------------------------|--------------------|
| Substance active | 2,0 |
| Cellulose microcristalline USP | 196,5 |
| Stéarate de magnésium BP | <u>1,5</u> |
| 25 Poids de compression | 200,0 |

La substance active est tamisée à travers un tamis convenable, mélangée avec les excipients et comprimée au moyen de poinçons de 7 mm de diamètre.

On peut préparer des comprimés d'autres résistances en
 30 modifiant le rapport de la substance active à la cellulose microcristalline ou le poids de compression et en utilisant les poinçons appropriés.

B. Granulation à l'état humide

| | <u>mg/comprimé</u> |
|----------------------------|--------------------|
| Substance active | 2,0 |
| Lactose BP | 151,5 |
| 5 Amidon BP | 30,0 |
| Amidon de maïs gonflant BP | 15,0 |
| Stéarate de magnésium BP | <u>1,5</u> |
| Compression | 200,0 |

10 La substance active est tamisée à travers un tamis convenable et mélangée avec le lactose, l'amidon et l'amidon de maïs gonflant. On ajoute des volumes convenables d'eau purifiée et on granule les poudres. Après le séchage, les granulés sont tamisés et mélangés avec le stéarate de magnésium. Les granulés sont ensuite pressés en comprimés au

15 moyen de poinçons de 7 mm de diamètre.

On peut préparer des comprimés d'autres résistances en modifiant le rapport de la substance active au lactose ou le poids de compression et en utilisant les poinçons appropriés.

20 C. Pour l'administration buccale

| | <u>mg/ comprimé</u> |
|---------------------------------|---------------------|
| Substance active | 2,0 |
| Lactose BP | 94,8 |
| Saccharose BP | 86,7 |
| 25 Hydroxypropylméthylcellulose | 15,0 |
| Stéarate de magnésium BP | <u>1,5</u> |
| Poids de compression | 200,0 |

30 On tamise la substance active à travers un tamis convenable et on la mélange avec le lactose, le saccharose et l'hydroxypropylméthylcellulose. On ajoute des volumes convenables d'eau purifiée et on granule les poudres. Après le séchage, les granulés sont tamisés et mélangés avec le stéarate de magnésium. Les granulés sont ensuite pressés en comprimés au moyen de poinçons convenables.

35 Les comprimés peuvent être enrobés d'un film avec des

matériaux filmogènes convenables comme l'hydroxypropyl-méthylcellulose, au moyen de techniques standard. En variante, les comprimés peuvent être dragéifiés.

Capsules

| | <u>mg/capsule</u> |
|--------------------------|-------------------|
| 5 Substance active | 2,0 |
| Amidon 1500* | 97,0 |
| Stéarate de magnésium BP | <u>1,0</u> |
| Poids du remplissage | 100,0 |

10 * Une forme d'amidon directement compressible.

La substance active est tamisée et mélangée avec les excipients. On remplit des capsules de gélatine dure de dimension n° 2 avec le mélange en utilisant un équipement convenable. On peut préparer d'autres doses en modifiant le poids de remplissage et, le cas échéant, en modifiant la dimension de la capsule de façon appropriée.

Sirop

Il peut s'agir soit d'une présentation avec saccharose ou d'une présentation sans saccharose.

20 A. Sirop de saccharose

| | <u>mg/dose de 5 ml</u> |
|------------------------|------------------------|
| Substance active | 2,0 |
| Saccharose BP | 2750,0 |
| Glycérine BP | 500,0 |
| 25 Tampon) | |
| Arôme) | selon les besoins |
| Colorant) | |
| Conservateur) | |
| Eau purifiée BP q.s.p. | 5,0 ml |

30 On dissout la substance active, le tampon, l'arôme, le colorant et le conservateur dans un peu d'eau et on ajoute la glycérine. On chauffe le reste de l'eau pour dissoudre le saccharose et on le refroidit ensuite. On réunit les deux solutions, on ajuste le volume et on mélange. Le sirop produit est clarifié par filtration.

B. Sans saccharose

| | | <u>mg/dose de 5ml</u> |
|----|----------------------------------|-----------------------|
| | Substance active | 2,0 mg |
| | Hydroxypropylméthylcellulose USP | 22,5 mg |
| 5 | (viscosité type 4000) | |
| | Tampon) | |
| | Arôme) | |
| | Colorant) | selon les besoins |
| | Conservateur) | |
| 10 | Edulcorant) | |
| | Eau purifiée BP | q.s.p. 5,0 ml |

On disperse l'hydroxypropylméthylcellulose dans de l'eau chaude, on refroidit et on mélange ensuite avec une solution aqueuse contenant la substance active et les autres constituants de la formulation. On complète le volume de la solution et on mélange. Le sirop est clarifié par filtration.

Aérosol pressurisé doseur

A. Aérosol en suspension

| | | <u>mg/dose</u> | <u>par flacon</u> |
|----|-----------------------------|----------------|-------------------|
| 20 | Substance active micronisée | 0,100 | 26,40 mg |
| | Acide oléique BP | 0,010 | 2,64 mg |
| | Trichlorofluorométhane BP | 23,64 | 5,67 g |
| | Dichlorodifluorométhane BP | 61,25 | 14,70 g |

La substance active est micronisée dans un désintégrateur à jet de fluide jusqu'à une granulométrie fine. L'acide oléique est mélangé avec le trichlorofluorométhane à une température de 10-15°C et le médicament micronisé est mélangé dans la solution avec un malaxeur à cisaillement élevé. On introduit des quantités dosées de la suspension dans des flacons aérosols en aluminium et on sertit sur les flacons des soupapes doseuses convenables délivrant 85 mg de suspension et on pressurise les flacons avec du dichlorodifluorométhane à travers les soupapes.

B. Aérosol en solution

| | <u>mg/dose</u> | <u>par flacon</u> |
|--------------------------------|----------------|-------------------|
| Substance active | 0,055 | 13,20 mg |
| Ethanol BP | 11,100 | 2,66 g |
| 5 Dichlorotétrafluoroéthane BP | 25,160 | 6,04 g |
| Dichlorodifluorométhane BP | 37,740 | 9,06 g |

On peut aussi inclure de l'acide oléique BP, ou un tensioactif convenable, par exemple Span 85 (trioléate de sorbitane).

10 La substance active est dissoute dans l'éthanol avec l'acide oléique ou le tensionactif, éventuellement. On introduit une quantité dosée de la solution alcoolique dans des récipients aérosols convenables, puis on introduit le dichlorotétrafluoroéthane. On sertit des soupapes doseuses
 15 convenables sur les récipients et on les pressurise avec du dichlorodifluorométhane à travers les soupapes.

Injection pour administration intraveineuse

| | | <u>mg/ml</u> |
|--------------------------|-------------------|--------------|
| Substance active | | 0,5 mg |
| 20 Chlorure de sodium BP | selon les besoins | |
| Eau pour injection BP | q.s.p. | 1,0 ml |

On peut ajouter du chlorure de sodium pour ajuster la tonicité de la solution et on peut ajuster le pH, en utilisant un acide ou un alcali, jusqu'au pH de stabilité optimale et/ou pour faciliter la dissolution de la substance
 25 active. En variante, on peut utiliser des sels tampons convenables.

La solution est préparée, clarifiée et introduite dans des ampoules de dimension appropriée scellées par fusion du
 30 verre. L'injection est stérilisée par chauffage dans un autoclave au moyen de cycles acceptables. En variante, on peut stériliser la solution par filtration et l'introduire dans des ampoules stériles dans des conditions aseptiques. On peut conditionner la solution dans une atmosphère inerte
 35 d'azote ou d'un autre gaz convenable.

Cartouches pour inhalation

| | | <u>mg/cartouche</u> |
|--|-----------------------------|---------------------|
| | Substance active micronisée | 0,200 |
| | Lactose BP q.s.p. | 25,0 |

5 La substance active est micronisée dans un désintégrateur à jet de fluide jusqu'à une granulométrie particulière fine avant d'être mélangée avec du lactose de qualité pour comprimés normale dans un malaxeur à grande puissance. Le mélange pulvérisé est introduit dans des capsules de gélatine dures n° 3 sur une machine à encapsuler convenable. Le
10 contenu des cartouches est administré au moyen d'un inhalateur de poudre comme le "Rotahaler de Glaxo".

Suppositoires

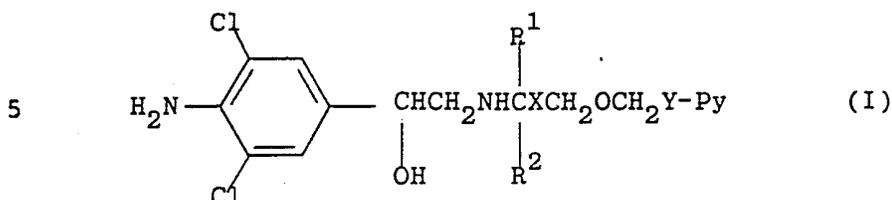
| | | |
|----|------------------|--------|
| | Substance active | 2,0 mg |
| 15 | Witepsol H15* | 1,0 g |

* Qualité de marque de Adeps Solidus Ph. Eur.

On prépare une suspension de la substance active dans le Witepsol fondu et on l'introduit, au moyen d'un équipement convenable, dans des moules pour suppositoires de
20 taille 1 g.

RE V E N D I C A T I O N S

1.- Composés de formule générale (I)

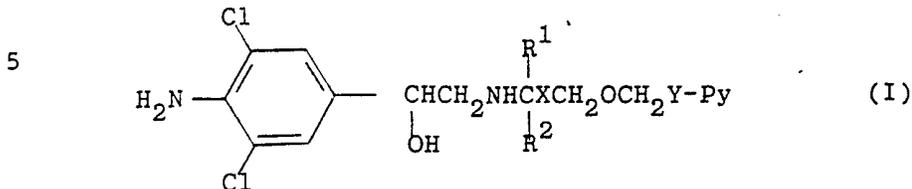


dans laquelle

- X représente une liaison ou une chaîne alkylène en C₁₋₆,
 10 alcénylène en C₂₋₆ ou alcynylène en C₂₋₆, et
 Y représente une liaison ou une chaîne alkylène en C₁₋₄,
 alcénylène en C₂₋₄ ou alcynylène en C₂₋₄, à condition que la
 somme totale des atomes de carbone dans X et Y ne soit pas
 supérieure à 8;
 15 Py représente un groupe pyridyle éventuellement substitué
 par un ou deux substituants choisis parmi des atomes d'halo-
 gène, les groupes hydroxy, alkyle en C₁₋₃ et alcoxy en C₁₋₃;
 et
 R¹ et R² représentent chacun un atome d'hydrogène ou un
 20 groupe alkyle en C₁₋₃, à condition que la somme totale des
 atomes de carbone dans R¹ et R² ne soit pas supérieure à 4;
 et leurs sels et solvates physiologiquement acceptables.
- 2.- Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce
 que la somme totale des atomes de carbone dans les chaînes
 25 -X- et -Y- est de 4, 5, 6 ou 7.
- 3.- Composés selon la revendication 1 ou 2, caractérisés en
 ce que -X- est -(CH₂)₃, -(CH₂)₄- ou -(CH₂)₂C≡C- et Y est
 -CH₂-, -(CH₂)₂- ou -(CH₂)₃-.
- 4.- Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à
 30 3, caractérisés en ce que R¹ et R² sont tous deux des atomes
 d'hydrogène ou R¹ est un atome d'hydrogène et R² est un
 groupe alkyle en C₁₋₃.
- 5.- Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à
 4, caractérisés en ce que le groupe Py est fixé au reste de
 35 la molécule en position 2, 3 ou 4, et est un groupe pyridyle

non substitué ou un groupe pyridyle substitué par un seul substituant.

6.- Composés de formule générale (I)



dans laquelle

- 10 X représente $-(CH_2)_4-$ ou $-(CH_2)_2C\equiv C-$;
 Y représente $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$ ou $-(CH_2)_3-$;
 R^1 représente un atome d'hydrogène;
 R^2 représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle; et
 15 Py représente un groupe pyridyle fixé au reste de la molécule en position 2, 3 ou 4, et contenant éventuellement un seul substituant choisi parmi les groupes hydroxy et méthyle;

et leurs sels et solvates physiologiquement acceptables.

- 20 7.- Composés selon la revendication 6, caractérisés en ce que R^1 et R^2 représentent tous deux des atomes d'hydrogène;
 X représente $-(CH_2)_4-$; Y représente $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$ ou $-(CH_2)_3-$; et Py représente un groupe pyridyle non substitué fixé au reste de la molécule en position 2 ou 3, ou un groupe 2-pyridyle contenant un seul substituant hydroxy.

- 25 8.- Composés selon la revendication 7, caractérisés en ce que Py est un groupe pyridyle non substitué fixé au reste de la molécule en position 2.

9.- 4-Amino-3,5-dichloro- α -[[[6-[2-(2-pyridinyl)éthoxy]hexyl]amino]méthyl]benzène-méthanol;

- 30 et ses sels et solvates physiologiquement acceptables.

10.- 4-Amino-3,5-dichloro- α -[[[6-[3-(3-pyridinyl)propoxy]hexyl]amino]méthyl]benzène-méthanol;

4-Amino-3,5-dichloro- α -[[[6-[4-(3-hydroxy-2-pyridinyl)butoxy]hexyl]amino]méthyl]benzène-méthanol:

- 35 4-Amino-3,5-dichloro- α -[[[6-[3-(2-pyridinyl)propoxy]-

hexyl]amino]méthyl]benzène-méthanol;

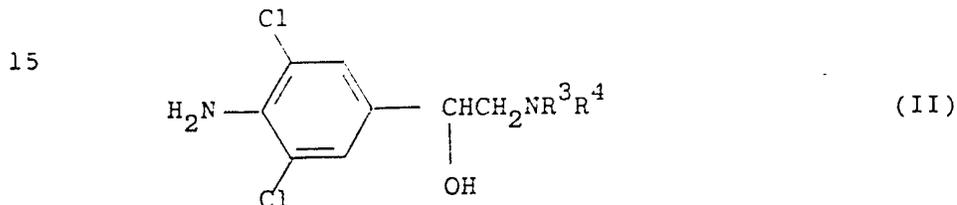
4-Amino-3,5-dichloro- α -[[[6-[2-(3-pyridinyl)éthoxy]hexyl]-amino]méthyl]benzène-méthanol;

4-Amino-3,5-dichloro- α -[[[1-méthyl-6-[2-(2-pyridinyl)-éthoxy]hexyl]amino]méthyl]benzène-méthanol;

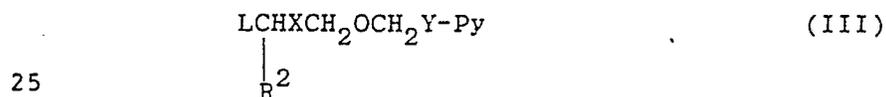
et leurs sels et solvates physiologiquement acceptables.

11.- Procédé de préparation de composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 ou d'un de leurs sels ou solvates physiologiquement acceptables, caractérisé en ce qu'il comprend :

(1a) pour la préparation d'un composé de formule (I), dans laquelle R^1 est un atome d'hydrogène, l'alkylation d'une amine de formule générale (II)



20 (dans laquelle R^3 est un atome d'hydrogène ou un groupe protecteur et R^4 est un atome d'hydrogène) avec un agent d'alkylation de formule (III)



(dans laquelle L est un groupe partant et R^2 , X, Y et Py sont définis dans la formule (I)) suivie, le cas échéant, de l'élimination de tout groupe protecteur présent; ou

30 (1b) pour la préparation d'un composé de formule (I), dans laquelle R^1 est un atome d'hydrogène, l'alkylation d'une amine de formule générale (II) telle que définie ci-dessus, sauf que R^4 est un atome d'hydrogène ou un groupe pouvant être transformé en atome d'hydrogène dans les conditions de

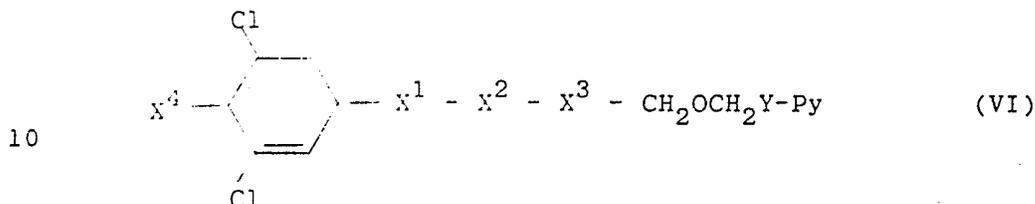
35 la réaction, avec un composé de formule générale (IV)



(dans laquelle R^2 , X, Y et Py sont tels que définis dans la formule (I)) en présence d'un agent réducteur, suivie, le cas échéant, de l'élimination de tout groupe protecteur présent; ou

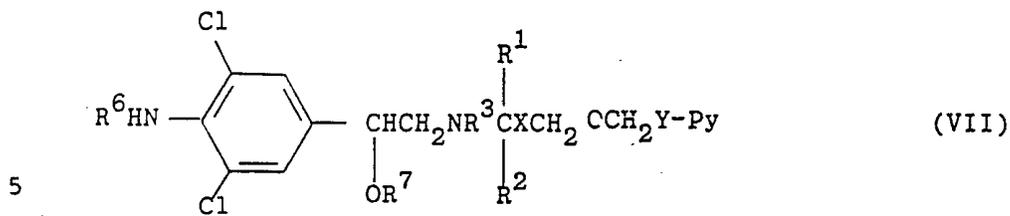
5

(2) la réduction d'un intermédiaire de formule générale (VI)



dans laquelle

- 15 X^1 est $-\text{CH}(\text{OH})-$ ou un groupe pouvant être transformé en ce groupe par réduction;
- X^2 est $-\text{CH}_2\text{NR}^3-$ (dans lequel R^3 est un atome d'hydrogène ou un groupe protecteur) ou un groupe pouvant être transformé en ce groupe par réduction;
- 20 X^3 est $-\text{CR}^1\text{R}^2\text{X}-$ (dans lequel R^1 , R^2 et X sont tels que définis dans la formule (I)) ou un groupe pouvant être transformé en ce groupe par réduction;
- X^4 est $-\text{NHR}^6$ (dans lequel R^6 est un atome d'hydrogène ou un groupe protecteur) ou un groupe pouvant être transformé en ce groupe par réduction; et
- 25 Y et Py sont chacun tels que définis dans la formule (I) ou représentent un groupe pouvant être transformé en celui-ci par réduction;
- l'un au moins de X^1 , X^2 , X^3 et X^4 représentant un groupe réductible et/ou Y représentant un groupe réductible et/ou
- 30 Py contenant un groupe réductible, suivie, le cas échéant, de l'élimination de tout groupe protecteur présent; ou
- (3) la déprotection d'un intermédiaire protégé de formule générale (VII)



10 dans laquelle R^1 , R^2 , X, Y et Py sont tels que définis dans la formule (I), R^3 , R^6 et R^7 représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupe protecteur, ou R^3 et R^7 représentent ensemble un groupe protecteur, et/ou tout substituant hydroxy dans le groupe Py est protégé, à condition que l'un

15 au moins de R^3 , R^6 et/ou R^7 représentent un groupe protecteur et/ou R^7 représente un groupe protecteur et/ou que Py contienne un groupe protecteur; et, le cas échéant, la transformation du composé résultant de formule générale (I)

ou d'un de ses sels en un de ses sels ou solvates physiologiquement acceptables.

20 12.- Composition pharmaceutique comprenant au moins un composé de formule générale (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 ou un de ses sels ou solvates physiologiquement acceptables, avec un véhicule ou un excipient physiologiquement acceptable.