

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication : **2 638 747**

(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

②1 N° d'enregistrement national : **88 14538**

⑤1 Int Cl⁸ : C 07 D 487/04; A 61 K 31/44 // (31:415 C07D
487/04, 233:61, 213:74).

①2 **DEMANDE DE BREVET D'INVENTION**

A1

②2 Date de dépôt : 8 novembre 1988.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la
demande : BOPI « Brevets » n° 19 du 11 mai 1990.

⑥0 Références à d'autres documents nationaux appa-
rentés :

⑦1 Demandeur(s) : *SYNTHELABO, Société Anonyme.* — FR.

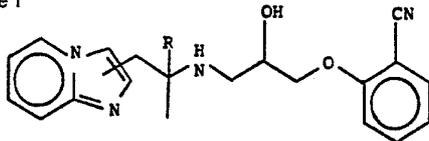
⑦2 Inventeur(s) : Philippe Manoury; Jean Binet; Gérard
Defosse.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : Elisabeth Thouret-Lemaitre, Synthelabo.

⑤4 Dérivés de phényloxypropanolamines, leur préparation et leur application en thérapeutique.

⑤7 Dérivés de phényloxypropanolamines, répondant à la for-
mule I



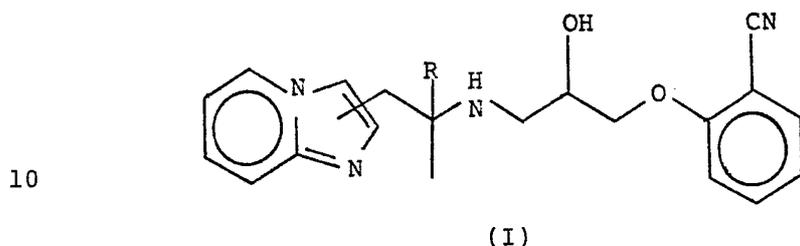
dans laquelle R est H ou CH₃.
Application en thérapeutique.

FR 2 638 747 - A1

D

La présente invention a pour objet des dérivés de phényloxpropanolamines, leur préparation et leur application en thérapeutique.

5 Les composés de l'invention répondent à la formule (I)



dans laquelle R est H ou CH₃.

15 Les sels d'addition des composés de l'invention aux acides pharmaceutiquement acceptables font partie de l'invention.

Selon l'invention on peut préparer les composés (I) selon le schéma réactionnel donné en annexe.

20 On fait réagir le composé (II) avec le composé (III), dans un solvant tel que l'éthanol, à la température de reflux.

Les exemples suivants illustrent l'invention.

25 Les analyses et les spectres IR et RMN confirment la structure des composés.

Exemple 1. Maléate de [[(imidazo[1,2-a]pyridinyl-3)-2 méthyl-1 éthyl]amino]-3 (cyano-2 phénoxy)-1 propanol-2.

30

1.1. (Nitro-2 propényl-1)-3 imidazo[1,2-a]pyridine.

On porte au reflux 30 mn, 10 g d'imidazo[1,2-a]pyridine-3 carboxaldéhyde avec 3,6 g d'acétate d'ammonium, 8 ml d'acide acétique et 15 ml de nitroéthane. On refroidit le mélange,

35 filtre, lave avec de l'eau et sèche. F = 225°C (recristallisé du nitrométhane).

1.2. (Nitro-2 propyl-1)-3 imidazo[1,2-a]pyridine.

A 9 g du dérivé précédent en suspension dans 250 ml d'un

mélange dioxanne-éthanol 50/50, on ajoute par portions 21 g de NaBH_4 . On agite 1/2 h, évapore la solution. On reprend le résidu avec de l'eau, ajoute 3,5 ml d'acide acétique, extrait avec du chlorure de méthylène. On lave avec de l'eau, sèche, 5 filtre, évapore. On purifie le produit par chromatographie. F = 88°C.

1.3. α -méthyl imidazo[1,2-a]pyridine-3-éthanamine.

On hydrogène dans un appareil de Parr, 6,7 g (0,033 mole) du 10 dérivé nitré précédent en solution dans 125 ml d'éthanol en présence de 5 g de nickel de Raney. On filtre le catalyseur, évapore à sec. On prépare le chlorhydrate dans l'éthanol F > 300°C.

15 1.4. [[[Imidazo[1,2-a]pyridinyl-3]-2 méthyl-1 éthyl]amino]-3 (cyano-2 phénoxy)-1 propanol-2.

A une suspension de 4,3 g (0,0173 mole) du produit précédent dans 13 ml d'éthanol, on ajoute 6,9 ml de méthylate de sodium 5,05N ; on agite 5 mn et ajoute 3,4 g (0,02 mole) de (cyano-2 20 phénoxy)-1 époxypropane-2,3 puis porte au reflux 30 mn. On évapore à sec, reprend avec du chlorure de méthylène, lave avec de l'eau, sèche, filtre, évapore. On purifie le produit par chromatographie et prépare le fumarate dans l'acétone. F = 126°C.

25

Exemple 2. Maléate de [[[imidazo[1,2-a]pyridinyl-2] méthyl-1 éthyl]amino]-3 (cyano-2 phénoxy)-1 propanol-2.

2.1. [[Imidazo[1,2-a]pyridinyl-2]-2 méthyl-1 éthyl]-2 1H- 30 isoindoledione-1,3.

A une solution de 15,3 g (0,163 mole) d' amino-2 pyridine dans 80 ml d'HMPT on ajoute 25,3 g (0,08 mole) de [(bromo-4 oxo-3 méthyl-1) propyl]-2 1H-isoindoledione-1,3. On agite la 35 solution pendant 5 h, verse dans de l'eau, extrait avec de l'éther, lave la phase étherée avec de l'eau, sèche, filtre, évapore.

On prépare le chlorhydrate dans l'éthanol chlorhydrique.

F = 147°C.

2.2. α -méthyl imidazo[1,2-a]pyridine-2 éthaneamine.

On porte au reflux pendant 3 h, 24 g (0,07 mole) du composé précédent dans 240 ml d'HCl 6N. On évapore à sec, alcalinise avec de la soude 5N, extrait avec du chlorure de méthylène.

5 Eb = 165°C sous 0,04 mm de mercure.

2.3. [[(Imidazo[1,2-a]pyridinyl-2)-2 méthyl-1 éthyl]amino]-3 (cyano-2 phénoxy)-1 propanol-2.

10 On porte au reflux 1 h environ, 1,75 g (0,01 mole) de l'amine précédente sous forme de base et 1,8 g (0,01 mole) de (cyano-2 phénoxy)-1 époxypropane-2,3 dans 10 ml d'éthanol. On évapore le solvant, purifie l'huile résiduelle par chromatographie. On prépare le maléate dans l'éthanol.

F = 172°C (recristallisé du méthanol).

15

Exemple 3. Fumarate de [[(imidazo[1,2-a]pyridinyl-3)-2 diméthyl-1,1 éthyl]amino]-3 (cyano-2 phénoxy)-1 propanol-2.

3.1. (Nitro-2 méthyl-2 propyl-1)-3 imidazo[1,2-a]pyridine.

20 On porte au reflux 16 h, 144 g (0,44 mole) d'iodure de [imidazo[1,2-a]pyridinyl]-3 triméthyl méthaneammonium (J.G. Lombardino J. Org. Chem. 30, 2403-7, 1965) 48,5 ml (0,53 mole) de nitro-2 propane et 90 ml de méthylate de sodium 5,04N.

25 On évapore à sec, reprend avec de l'eau, filtre le précipité. On reprend le filtrat avec 3 volumes d'eau, une gomme colorée précipite et cristallise.

Après purification par chromatographie sur colonne de silice, on obtient le produit F = 131°C.

30

3.2. α,α -diméthyl[imidazo[1,2-a]pyridine-3-éthaneamine.

En utilisant la même méthode que celle décrite sous 1.3. à partir de 12,7 g (0,058 mole) du dérivé précédent on obtient le produit sous forme de chlorhydrate. F > 300°C.

35

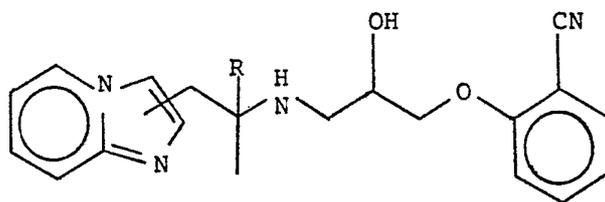
3.3. Fumarate de [[imidazo[1,2-a]pyridinyl-3)-2 diméthyl-1,1 éthyl]amino]-3 (cyano-2 phénoxy)-1 propanol-2.

On porte au reflux 6,9 g (0,0365 mole) de produit précédent avec 7,6 g (0,043 mole) de (cyano-2 phénoxy)-1 époxypropane-

2638747

4

2,3 dans 40 ml d'éthanol. On évapore le solvant et chromatographie le produit. On prépare le fumarate dans l'éthanol.
F = 206°C.

5
Tableau

(I)

Composé	R	liaison	sel	F(°C)
1	H	en 3	fumarate	126
2	H	en 2	maléate	172
3	CH ₃	en 3	fumarate	206

Les composés (I) de l'invention ont été soumis à une série d'essais pharmacologiques qui ont mis en évidence leurs propriétés intéressantes dans le domaine cardiovasculaire. On a recherché et étudié leurs propriétés β_1 -bloquantes.

5 Méthodes

Toxicité aiguë : La toxicité aiguë par voies orale et intraveineuse a été évaluée chez des souris mâles CD1 d'un poids moyen de 20 g. On a noté la mortalité sur une période de 5 jours suivant l'administration des composés. La dose létale 50 % (DL 50) a été calculée selon Litchfield et Wilcoxon (J. Pharmacol. Exp. Ther. 1944, 95, 99).

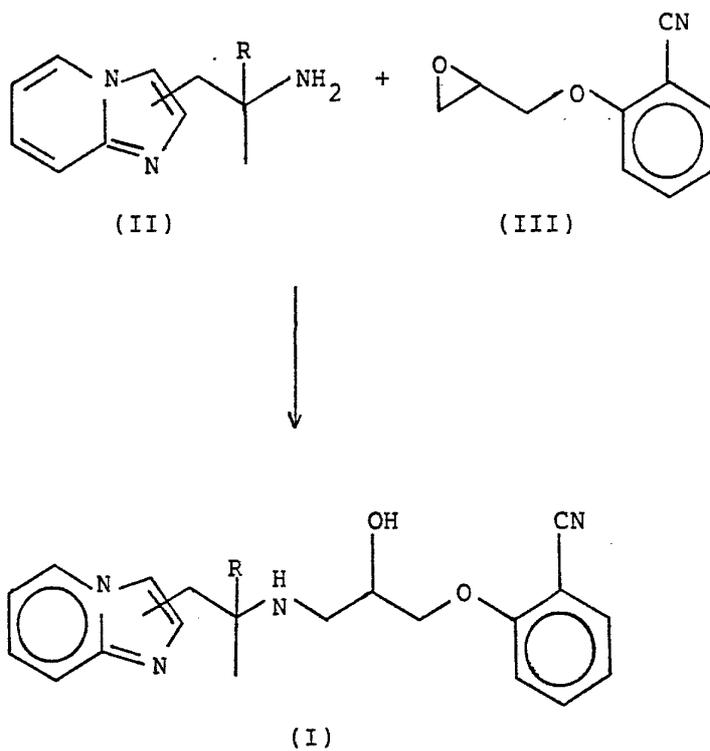
Etudes sur organes isolés : On a utilisé des oreillettes isolées prélevées sur des rats pesant 250 à 350 g, maintenues dans la solution de Moran (en g/l : NaCl = 7,02 ; KCl = 0,42 ; CaCl₂ = 0,24 ; MgCl₂ = 0,20 ; NaHCO₃ = 2,0 ; glucose = 1,8), oxygénée (95 % O₂ - 5 % CO₂) à la température de 31°. On a étudié la tachycardie et l'augmentation de la force contractile provoquée par l'isoprénaline (courbe dose - réponse à l'agoniste) avant et après l'addition de l'antagoniste (composés (I) ou substance de référence) et on a calculé le pA₂ de chacun d'eux par la méthode de Arunlakshana et Schild (Brit. J. Pharmacol. 1959, 14, 48), le pA₂ représentant le logarithme de la concentration molaire d'antagoniste compétitif nécessitant une dose d'agoniste deux fois plus forte pour provoquer les mêmes réponses que celles obtenues en l'absence d'antagoniste.

Etudes chez le chien : On a mis en oeuvre une variante du protocole expérimental dérivé de celui de Levy et Wasserman (Brit. J. Pharmacol. 1970, 39, 139), c'est-à-dire qu'on a travaillé sur des chiens bâtards (σ et φ) à coeur dénervés (section des deux nerfs vagues et ablation des deux ganglions stellaires) et anesthésiés par une association morphine (2 mg/kg i.m.) - chloralose (70 mg/kg i.v.) - uréthane (500 mg/kg i.v.). Ici également, on a observé l'antagonisme des composés de l'invention vis-à-vis des effets de l'isoprénaline, sur la fréquence cardiaque, sur la force contractile du ventricule droit et sur la pression artérielle moyenne. On

a administré le composé (I) ou la substance de référence par voie intraveineuse, à doses cumulatives (100 µg/kg + 1 mg/kg + 3 mg/kg).

- 5 Tous les composés (I) possèdent une activité inhibitrice vis-à-vis des effets cardiaques de l'isoprénaline. Ils peuvent également être utilisés pour le traitement du glaucome.

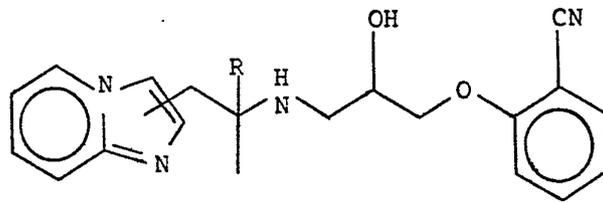
Annexe



Revendications.

1. Dérivés de phényloxypropanolamines, répondant à la formule (I)

5



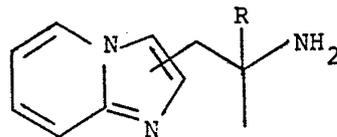
10

(I)

dans laquelle R est H ou CH₃.

2. Procédé de préparation des composés selon la revendication 1, procédé caractérisé en ce que l'on fait réagir le composé (II)

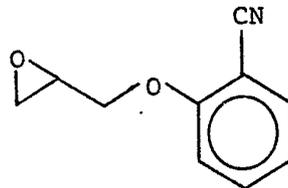
20



(II)

avec le composé (III)

25



(III)

30 dans un solvant tel que l'éthanol, à la température de reflux.

3. Médicament caractérisé en ce qu'il contient un composé tel que spécifié dans la revendication 1.

35

4. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient un composé tel que spécifié dans la revendication 1 en association avec tout excipient approprié.