



CONFÉDÉRATION SUISSE

OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

⑪ CH 649 554 A5

⑤① Int. Cl.4: C 07 D 491/048  
A 61 K 31/44

Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein

Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein

// (C 07 D 491/048, 307:00)

## ⑫ FASCICULE DU BREVET A5

⑲ Numéro de la demande: 508/82

⑳ Date de dépôt: 28.01.1982

③① Priorité(s): 10.02.1981 GB 8104072

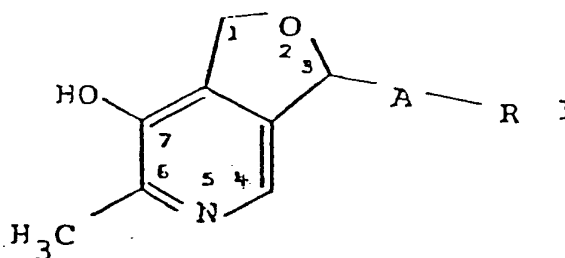
⑳ Brevet délivré le: 31.05.1985

④⑤ Fascicule du brevet  
publié le: 31.05.1985⑦③ Titulaire(s):  
Société de conseils de recherches et d'applications  
scientifiques, Société Anonyme, Paris (FR)⑦② Inventeur(s):  
Esanu, André, Paris (FR)⑦④ Mandataire:  
Micheli & Cie, ingénieurs-conseils, Genève

## ⑤④ Dérivés de la furo-(3,4-c)-pyridine, leur préparation et compositions pharmaceutiques les contenant.

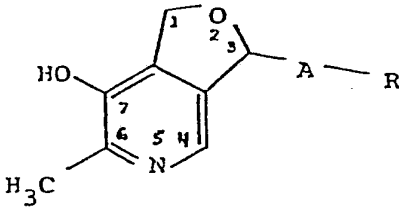
⑤⑦ Les dérivés de la fluoro-(3,4-c)-pyridine de formule (I) dans laquelle A et R sont comme définis dans la revendication 1 peuvent être obtenus par chauffage au reflux de l'alpha<sup>4</sup>, 3-o-isopropylidène-pyridoxal avec un composé X-A-R où X est un atome de Br ou d'I, et acidification de l'alcool secondaire ainsi obtenu.

Les composés (I) peuvent être inclus comme ingrédients actifs dans des compositions pharmaceutiques présentant une activité thérapeutique dans le domaine de la diurèse et de l'abaissement de la tension artérielle.



## REVENDEICATIONS

1. Dérivés de la furo-(3,4-c)-pyridine, de formule:



dans laquelle:

— A< représente un groupe  $-(CH_2)_n-$ , n étant un nombre entier de 1 à 5, ou un radical homocyclique ou hétérocyclique,

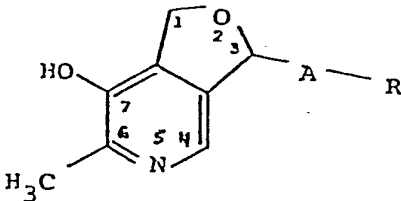
— R représente un atome d'hydrogène ou de chlore ou de fluor, un radical trifluorométhyle, un radical alcoyle comprenant de 1 à 5 atomes de carbone, un radical alcoxy ayant 1 à 5 atomes de carbone, un radical thioalcoyle ayant 1 à 5 atomes de carbone, un radical dialcoylaminoalcoxy dans lequel les radicaux alcoyle et alcoxy ont chacun de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical N-pyrrolidinylalcoxy dans lequel le radical alcoxy comprend de 1 à 5 atomes de carbone.

2. Procédé de préparation des dérivés selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on porte au reflux l' $\alpha$  4,3-o-isopropylidènepyridoxal avec un composé répondant à la formule X-A-R, dans laquelle A et R ont la même signification que précédemment, tandis que X représente un atome de brome ou d'iode, en présence de magnésium, dans l'éther éthylique, puis que l'on acidifie l'alcool secondaire ainsi obtenu ( $\alpha$  4,3-o-isopropylidène- $\alpha$ -hydroxypyridoxine substituée en position 5) afin de couper le pont isopropylidène.

3. Composition thérapeutique comprenant, à titre de principe actif essentiel, l'un des dérivés selon la revendication 1, associé à un excipient approprié.

La présente invention concerne des dérivés de la furo-(3,4-c)-pyridine, un procédé pour leur préparation ainsi que des compositions thérapeutiques les contenant.

L'invention concerne plus particulièrement des dérivés de la dihydro-1,3-méthyle-6-hydroxy-7 furo-(3,4-c)-pyridine répondant à la formule générale I:



dans laquelle:

— A< représente un groupe  $-(CH_2)_n-$ , n étant un nombre entier de 1 à 5, ou un radical homocyclique ou hétérocyclique,

— R représente un atome d'hydrogène ou de chlore ou de fluor, un radical trifluorométhyle, un radical alcoyle comprenant de 1 à 5 atomes de carbone, un radical alcoxy ayant de 1 à 5 atomes de carbone, un radical thioalcoyle ayant 1 à 5 atomes de carbone, un radical dialcoylaminoalcoxy dans lequel les radicaux alcoyle et alcoxy ont chacun de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical N-pyrrolidinylalcoxy dans lequel le radical alcoxy comprend de 1 à 5 atomes de carbone.

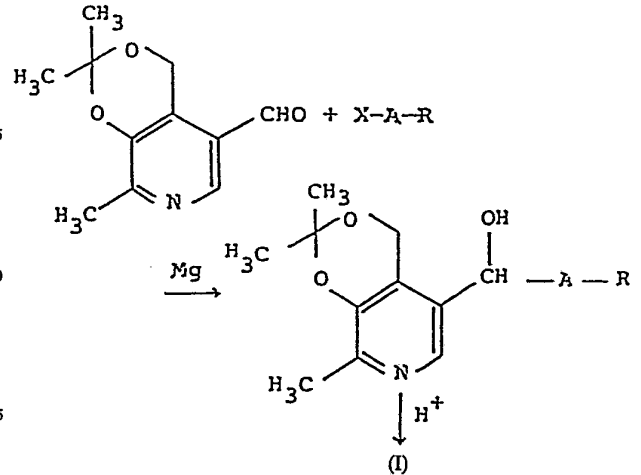
Les composés selon l'invention sont intéressants pour leur activité thérapeutique, principalement dans le domaine de la diurèse et de l'abaissement de la tension artérielle.

L'invention concerne également un procédé de préparation des dérivés de la dihydro-1,3-méthyle-6-hydroxy-7-furo-(3,4-c)-pyridine

2

répondant à la formule générale I, ce procédé consistant à porter au reflux l' $\alpha$  4,3-o-isopropylidènepyridoxal avec un composé répondant à la formule X-A-R, dans laquelle A et R ont la même signification que précédemment, tandis que X représente un atome de brome ou d'iode, en présence de magnésium, dans l'éther éthylique, puis à acidifier l'alcool secondaire ainsi obtenu ( $\alpha$  4,3-o-isopropylidène- $\alpha$ -hydroxypyridoxine substituée en position 5) afin de couper le pont isopropylidène et d'amener une cyclisation 3,4.

Ce procédé peut être représenté par le schéma réactionnel suivant:



L' $\alpha$  4,3-o-isopropylidènepyridoxal de départ peut être obtenu par oxydation, à l'aide du bioxyde de manganèse, de l' $\alpha$  4,3-isopropylidènepyridoxine, elle-même obtenue à partir de la pyridoxine par la méthode décrite dans le brevet français N° 71.00717 (brevet CH N° 518281).

L'invention sera d'ailleurs mieux comprise grâce à la description des exemples qui suivent.

## Exemple 1

## Dihydro-1,3 diméthyle-3,6 hydroxy-7 furo-(3,4-c)-pyridine

Dans un réacteur de 3 l équipé de moyens d'agitation, de chauffage et de refroidissement, après avoir fait passer un courant d'azote, on place 9,7 g (0,4 mol) de magnésium. On verse ensuite, lentement, et sous agitation, 56,8 g (0,4 mol) d'iodure de méthyle dissous dans 600 ml d'éther éthylique fraîchement distillé. Le mélange réactionnel est porté au reflux pendant 2 à 3 h puis refroidi à 10-15° C. On ajoute alors lentement 62,1 g (0,3 mol) d' $\alpha$  4,3-o-isopropylidènepyridoxal également dissous dans 600 ml d'éther éthylique fraîchement distillé. Le mélange réactionnel est soumis à l'agitation pendant 12 h à température ambiante, après quoi on élimine l'éther éthylique par distillation sous pression réduite. Après refroidissement, on ajoute 1 l de chloroforme et, goutte à goutte, sous agitation, 125 ml d'acide chlorhydrique 2N. L'agitation est poursuivie pendant 2 h et on décante ensuite le liquide. Le précipité obtenu est lavé à l'eau, séché sur du sulfate de sodium anhydre, redissous dans l'éther isopropylique, recristallisé, lavé puis séché.

Le produit ainsi obtenu est traité (deuxième étape) à la température ambiante et sous agitation pendant 12 h par 500 ml d'acide chlorhydrique concentré. On traite enfin le nouveau précipité deux fois à l'éthanol et on le recristallise dans l'acétone. Rendement: 46,6 g (77%) d'un produit beige fondant à 167° C (Tottoli), dont l'analyse élémentaire montre une excellente correspondance avec la formule brute  $C_9H_{11}NO_2.HCl$ . Ce produit présente une bonne solubilité dans l'eau à la température ambiante.

## Exemple 2

## Dihydro-1,3 éthyle-3 méthyle-6 hydroxy-7 furo-(3,4-c)-pyridine

Ce composé a été obtenu par la même méthode que celle décrite dans l'exemple 1, mais en remplaçant l'iodure de méthyle par l'iodure d'éthyle (62,4 g ou 0,4 mol). Le rendement a été de 46 g (71%)

d'un produit blanc fondant à 172° C (Tottoli), dont l'analyse élémentaire a montré une bonne correspondance avec la formule brute  $C_{10}H_{13}NO_2 \cdot HCl$ . Ce composé est très soluble dans l'eau à la température ambiante.

#### Exemple 3

##### *Dihydro-1,3 propyle-3 méthyle-6 hydroxy-7 furo-(3,4-c)-pyridine*

Ce composé a été obtenu toujours par la méthode de l'exemple 1, mais en remplaçant l'iodure de méthyle par le bromure de propyle (49,2 g ou 0,4 mol). Le rendement a été de 55,8 g (81%) d'un produit beige fondant à 160° C (Tottoli), dont l'analyse élémentaire a montré une bonne correspondance avec la formule brute  $C_{11}H_{15}NO_2 \cdot HCl$ . Ce composé présente une solubilité moyenne dans l'eau à la température ambiante.

#### Exemple 4

##### *Dihydro-1,3 phényle-3 méthyle-6 hydroxy-7 furo-(3,4-c)-pyridine*

Ce composé a également été obtenu par la même méthode de l'exemple 1, à partir de 7,9 g (0,325 mol) de magnésium, 51 g (0,325 mol) de bromure de phényle et 51,8 g (0,25 mol) d' $\alpha$  4,3-o-isopropylidènepyridoxal. Le rendement a été de 46,1 g (70%) d'une poudre blanche fondant à 205-209° C (Tottoli), dont l'analyse élémentaire a montré une bonne correspondance avec la formule brute  $C_{14}H_{13}NO_2 \cdot HCl$ . Ce composé présente une bonne solubilité dans l'eau à la température ambiante.

#### Exemple 5

##### *Dihydro-1,3 p-chlorophényle-3 méthyle-6 hydroxy-7 furo-(3,4-c)-pyridine*

Ce composé a été obtenu par la même méthode que celle de l'exemple 1, à partir de 6,3 g (0,26 mol) de magnésium, 49,8 g (0,26 mol) de bromure de p-chlorophényle et 41,4 g (0,20 mol) d' $\alpha$  4,3-o-isopropylidènepyridoxal. Le rendement a été de 50,1 g (84%) d'un produit cristallisé blanc fondant à 219-228° C (Tottoli), dont l'analyse élémentaire a montré une bonne correspondance avec la formule brute  $C_{14}H_{12}ClNO_2 \cdot HCl$ . Ce composé est insoluble dans l'eau.

#### Exemple 6

##### *Dihydro-1,3 p-trifluorométhylphényle-3 méthyle-6 hydroxy-7 furo-(3,4-c)-pyridine*

Ce composé a été obtenu par la méthode de l'exemple 1, mais en remplaçant l'iodure de méthyle par le bromure de p-trifluorométhylphényle (90 g ou 0,4 mol). Le rendement a été de 76,6 g (77%) d'un produit blanc cristallisé fondant à 220-223° C (Tottoli), dont l'analyse élémentaire a montré une bonne correspondance avec la formule brute  $C_{15}H_{12}F_3NO_2 \cdot HCl$ . Ce produit est insoluble dans l'eau à la température ambiante.

#### Exemple 7

##### *Dihydro-1,3 m-trifluorométhylphényle-3 méthyle-6 hydroxy-7 furo-(3,4-c)-pyridine*

Ce composé a été préparé par la même méthode que dans l'exemple 6, mais à partir du bromure de m-trifluorométhylphényle. Le rendement a été de 73,6 g (74%) d'un produit blanc cristallisé fondant à 206-207° C (Tottoli), dont l'analyse élémentaire a montré une bonne correspondance avec la formule brute  $C_{15}H_{12}F_3NO_2 \cdot HCl$ . Ce composé est insoluble dans l'eau à la température ambiante.

#### Exemple 8

##### *Dihydro-1,3 p-méthoxyphényle-3 méthyle-6 hydroxy-7 furo-(3,4-c)-pyridine*

Ce composé a été obtenu par la méthode de l'exemple 1, mais en remplaçant l'iodure de méthyle par le bromure de p-méthoxyphényle (74,8 g soit 0,4 mol). Le rendement a été de 59 g (67%) d'un produit blanc cristallisé fondant à 215° C, avec décomposition, dont l'ana-

lyse élémentaire a montré une bonne correspondance avec la formule brute  $C_{15}H_{15}NO_3 \cdot HCl$ . Ce composé est insoluble dans l'eau à la température ambiante.

#### Exemple 9

##### *Dihydro-1,3 p-thiométhylphényle-3 méthyle-6 hydroxy-7 furo-(3,4-c)-pyridine*

Ce composé a été obtenu par la même méthode que l'exemple 1, mais en remplaçant l'iodure de méthyle par le bromure de p-thiométhylphényle (81,2 g ou 0,4 mol). Le rendement a été de 58,5 g (63%) d'un produit rose fondant à 210-220° C, avec décomposition, dont l'analyse élémentaire a montré une bonne correspondance avec la formule brute  $C_{15}H_{15}NO_2S \cdot HCl$ . Ce composé est insoluble dans l'eau à la température ambiante.

#### Exemple 10

##### *Dihydro-1,3 (p-diméthylaminoéthoxy)phényle-3 méthyle-6 hydroxy-7 furo-(3,4-c)-pyridine*

Ce composé a été obtenu par la même méthode que celle de l'exemple 1, à partir de 5,05 g (0,208 mol) de magnésium, 50,75 g (0,208 mol) de bromure de p-diméthylaminoéthoxyphényle et de 36 g (0,174 mol) d' $\alpha$  4,3-o-isopropylidènepyridoxal. Le rendement a été de 36,1 g (66%) d'une poudre beige fondant à 178-185° C (Tottoli), dont l'analyse élémentaire a montré une bonne correspondance avec la formule brute  $C_{18}H_{22}N_2O_3$ . Ce composé est insoluble dans l'eau à la température ambiante.

#### Exemple 11

##### *Dihydro-1,3 (p-diéthylaminoéthoxy)phényle-3 méthyle-6 hydroxy-7 furo-(3,4-c)-pyridine*

Ce composé a été obtenu par la même méthode que celle de l'exemple 1, à partir de 9,7 g (0,4 mol) de magnésium, 108,8 g (0,4 mol) de bromure de p-diéthylaminoéthoxyphényle et 62,1 g (0,3 mol) d' $\alpha$  4,3-o-isopropylidènepyridoxal. Le rendement a été de 75 g (73%) d'un produit blanc cristallisé fondant à 179-180° C (Tottoli), dont l'analyse élémentaire montre une bonne correspondance avec la formule brute  $C_{20}H_{26}N_2O_3$ . Ce composé est insoluble dans l'eau à la température ambiante.

#### Exemple 12

##### *Dihydro-1,3 (p-pyrrolidinyléthoxy)phényle-3 méthyle-6 hydroxy-7 furo-(3,4-c)-pyridine*

Ce composé a été obtenu par la même méthode que celle de l'exemple 1, à partir de 9,7 g (0,4 mol) de magnésium, 108 g (0,4 mol) de bromure de p-pyrrolidinyléthoxyphényle et 62,1 g (0,3 mol) d' $\alpha$  4,3-o-isopropylidènepyridoxal. Le rendement a été de 98 g (79%) d'une poudre beige fondant à 215° C (Koffler), dont l'analyse élémentaire montre une bonne correspondance avec la formule brute  $C_{20}H_{24}N_2O_3 \cdot 2HCl$ . Ce composé est soluble dans l'eau à la température ambiante.

#### Exemple 13

##### *Dihydro-1,3 $\alpha$ -thiényl-3 méthyle-6 hydroxy-7 furo-(3,4-c)-pyridine*

Ce composé a été obtenu par la même méthode que celle de l'exemple 1, à partir de 4,74 g (0,195 mol) de magnésium, 31,8 g (0,195 mol) d' $\alpha$ -bromothiophène et 31 g (0,15 mol) d' $\alpha$  4,3-o-isopropylidènepyridoxal. Le rendement a été de 25,1 g (62%) d'une poudre beige fondant à 190° C (Tottoli), dont l'analyse élémentaire a montré une bonne correspondance avec la formule brute  $C_{12}H_{11}NO_2S \cdot HCl$ . Ce composé est légèrement soluble dans l'eau à la température ambiante.

#### Toxicité

La toxicité des composés selon l'invention a été déterminée chez le rat et la souris par voie orale.

Pour le rat, il n'a pas été possible de calculer de DL<sub>50</sub>, car l'administration des composés selon l'invention à la dose de 5 g/kg n'a amené la mort d'aucun animal. Pour la souris, le seul composé pour lequel une DL<sub>50</sub> a pu être calculée est celui de l'exemple 12 (4,2 g/kg); aucune mort n'est intervenue pour les souris traitées avec les composés des autres exemples.

Une étude de toxicité subaiguë a été effectuée sur le chien et le rat, pendant six semaines, par voie orale, aux doses de 10, 60 et 300 ml/kg; on n'a pu noter aucune mort parmi les animaux traités, ni aucune variation des facteurs biologiques mesurables.

### Pharmacologie

L'intérêt des composés selon l'invention a été mis en évidence par divers tests pharmacologiques.

#### 1. Etude de l'élimination urinaire chez le rat.

Cette étude a été conduite sur des rats mâles de souche Wistar pesant 270 à 280 g. Huit lots contenant chacun huit animaux ont été utilisés; six de ces lots ont été traités par six composés selon l'invention; un lot a été traité par l'acide tiénilique à titre de composé de référence; le dernier lot a servi de témoin. Pour les sept lots ayant reçu un produit, l'administration quotidienne a été de 50 mg/kg.

Les animaux ont été traités pendant 3 d dans des cages métaboliques prévues pour la récupération des urines; pendant la durée du traitement, les animaux ont été soumis à une diète totale afin d'éviter toute contamination. Les volumes d'urine recueillis sont mesurés après 6 et après 24 h. Après 6 h, chaque animal a reçu 25 ml/kg de sérum physiologique. Au quatrième jour, les animaux ont reçu un dernier traitement, puis il leur a été prélevé du sang dans le sinus rétro-orbital sous anesthésie légère à l'éther. Les volumes d'urine recueillis sont reportés dans le tableau 1.

#### 2. Action sur la tension artérielle.

Cette étude a été conduite sur des rats souffrant d'hypertension artérielle induite par la méthode de Goldblatt; les composés ont été comparés à l'indapamine. Cette méthode étant bien connue, il n'est pas nécessaire de la décrire; l'étude a montré qu'à doses thérapeutiques équivalentes, les composés de l'invention ont, pour ce test, la même action thérapeutique que l'indapamine.

#### 3. Action sur l'hyperlipémie expérimentale du lapin.

Cette étude a été conduite selon la méthode décrite par C.B. Ammerman et coll., «Am. J. Phys.» (1961), 200, 75-79.

Dans cette méthode, une suppression de boisson pendant 5 d provoque chez le lapin une biosynthèse hépatique du cholestérol plus élevée. Le sang est prélevé après le sixième jour dans l'aorte abdominale pour permettre le dosage des lipides totaux, des triglycérides, du cholestérol total et du cholestérol HDL (méthode enzymatique après électrophorèse sur acétate de cellulose). Les foies ont également été prélevés et pesés. Dans tous les cas, les produits ont été

directement administrés dans l'œsophage du troisième au cinquième jour. Cette expérimentation a été conduite simultanément sur des lots de six animaux; deux lots de témoins (c'est-à-dire un témoin sans traitement recevant une alimentation normale et un témoin sans traitement mais sans nourriture), un lot de référence (animal sans nourriture mais traité par l'acide tiénilique) et trois lots d'animaux recevant chacun trois des composés selon l'invention. Pour ces quatre derniers lots, les animaux ont reçu 50 mg/kg/d. Les résultats de cette expérimentation sont donnés dans le tableau 2.

En conclusion de ces diverses expérimentations, on peut noter que les composés selon l'invention présentent une action diurétique régulière légèrement supérieure à celle des diurétiques connus appartenant à la même famille chimique (thiazidiques).

Ils présentent aussi une action hypertensive qui est courante chez les diurétiques; cependant, le fait le plus important est que l'administration de ces corps amène un abaissement significatif du taux des lipides dans le sang: ce genre d'action est extrêmement favorable, car la plupart des patients sous diurétiques souffrent aussi d'artériosclérose ou d'autres insuffisances circulatoires dans lesquelles l'abaissement du taux des lipides est hautement souhaitable. Pour cette raison, les composés selon l'invention peuvent être considérés comme des diurétiques apportant une meilleure protection du patient, ce qui a été confirmé par les expérimentations précliniques entreprises.

### Présentation

Le mode préféré d'administration comprend des comprimés et des gélules. Pour les comprimés, chaque unité de dosage renferme 50 ou 100 mg de principe actif associé avec un excipient approprié, par exemple l'amidon.

### Posologie

En thérapeutique humaine, les doses à utiliser sont de 100 à 400 mg/d pour au moins une semaine et préférablement pour des durées plus longues.

Tableau 1

Administration per os de 50 mg/kg/d	Volumes (ml)		
	0-6 h	6-24 h	0-24 h
Témoins	5,6	14,2	19,8
Acide tiénilique	7,9	8,5	16,5
Ex. 1	9,5	10,8	20,3
Ex. 3	10,1	10,6	20,7
Ex. 5	10,4	10,8	21,3
Ex. 8	10,1	10,6	20,7
Ex. 10	9,8	11,0	20,8
Ex. 13	8,9	11,3	20,2

Tableau 2

	Poids des foies (g/l)	Dosages plasmatiques			Cholestérol des lipoprotéines		Total cholestérol
		Lipides totaux (g/l)	Triglycérides (g/l)	Total cholestérol (g/l)	HDL cholestérol (g/l)	LDL cholestérol (g/l)	HDL cholestérol (g/l)
Témoins	3,48	5,22	1,71	0,79	0,18	0,31	4,69
Témoins à jeun	2,55	11,	1,19	2,63	0,38	2,10	6,85
Acide tiénilique	2,84	12,34	2,02	2,51	0,22	1,73	15,99
Ex. 1	2,66	11,10	1,60	2,49	0,27	1,65	8,24
Ex. 5	2,76	11,39	1,45	2,50	0,31	1,67	7,71
Ex. 8	2,69	11,92	1,51	2,46	0,32	1,67	8,01