



CONFÉDÉRATION SUISSE

OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

⑪ CH 660 728 A5

⑤① Int. Cl. 4: C 07 C 93/14  
A 61 K 31/135**Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein**

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

## ⑫ FASCICULE DU BREVET A5

⑳ Numéro de la demande: 5613/84

㉔ Date de dépôt: 23.11.1984

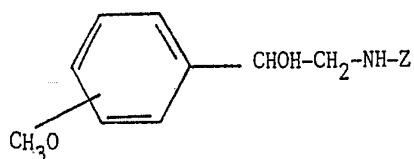
㉓ Priorité(s): 25.11.1983 FR 83 18869

㉒ Brevet délivré le: 15.06.1987

㉑ Fascicule du brevet  
publié le: 15.06.1987㉒ Titulaire(s):  
Laboratoire L. Lafon, Maisons-Alfort (FR)㉒ Inventeur(s):  
Lafon, Louis, Paris (FR)㉒ Mandataire:  
Dr. A. R. Egli & Co., Patentanwälte, Zürich

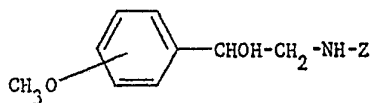
⑤④ Médicaments appartenant à la famille des dérivés de 2-amino-1-(méthoxyphényl)-1-éthanol.

⑤⑦ On décrit, en tant que médicaments, des dérivés appartenant à la famille des 2-amino-1-(méthoxyphényl)-1-éthanol de formule

(où Z est un groupe alkyle ramifié en C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub> ou un groupe hydroxyalkyle ramifié en C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>) et leurs sels d'addition.

## REVENDECATIONS

1. Médicament appartenant à la famille des 2-amino-1-(méthoxyphényl)-1-éthanol de formule



où Z est un groupe alkyle ramifié en C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub> ou un groupe hydroxyalkyle ramifié en C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi l'ensemble constitué par

- les 1-(2-méthoxyphényl), 1-(3-méthoxyphényl)- et 1-(4-méthoxyphényl)-2-tertiobutylamino-1-éthanol et leurs sels d'addition,
- des 1-(2-méthoxyphényl), 1-(3-méthoxyphényl)- et 1-(4-méthoxyphényl)-2-[(1,3-diméthylbutyl)-amino]-1-éthanol et leurs sels d'addition,
- les 1-(2-méthoxyphényl), 1-(3-méthoxyphényl)- et 1-(4-méthoxyphényl)-2-[α,α-diméthyl-β-hydroxy-éthyl]-amino-1-éthanol et leurs sels d'addition,
- les 1-(2-méthoxyphényl), 1-(3-méthoxyphényl)- et 1-(4-méthoxyphényl)-2-isoamylamino-1-éthanol et leurs sels d'addition,
- les 1-(2-méthoxyphényl), 1-(3-méthoxyphényl)- et 1-(4-méthoxyphényl)-2-[(1,1,3,3-tétraméthylbutyl)-amino]-1-éthanol et leurs sels d'addition, et
- les 1-(2-méthoxyphényl), 1-(3-méthoxyphényl)- et 1-(4-méthoxyphényl)-2-[(1-isopropyl-2-méthyl-propyl)-amino]-1-éthanol et leurs sels d'addition.

2. Médicament selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi l'ensemble constitué par le 1-(4-méthoxyphényl)-2-tertiobutylamino-1-éthanol et ses sels d'addition.

3. Médicament selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi l'ensemble constitué par le 1-(4-méthoxyphényl)-2-[(α,α-diméthyl-β-hydroxy-éthyl)-amino]-1-éthanol et ses sels d'addition.

4. Médicament selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi l'ensemble constitué par le 1-(4-méthoxyphényl)-2-[(1,3-diméthyl-butyl)-amino]-1-éthanol et ses sels d'addition.

5. Médicament selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi l'ensemble constitué par le 1-(2-méthoxyphényl)-2-tertiobutylamino-1-éthanol et ses sels d'addition.

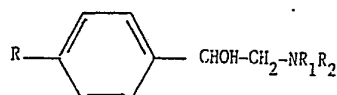
6. Médicament selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi l'ensemble constitué par le 1-(3-méthoxyphényl)-2-tertiobutylamino-1-éthanol et ses sels d'addition.

7. Médicament selon la revendication 6, caractérisé en ce qu'il s'agit du méthanesulfonate de 1-(3-méthoxyphényl)-2-tertiobutylamino-éthanol.

8. Composition thérapeutique, caractérisée en ce qu'elle renferme, en association avec un excipient physiologiquement acceptable, au moins un dérivé de 2-amino-1-méthoxyphényl-1-éthanol ou l'un de ses sels d'addition, selon l'une des revendications 1 à 7.

La présente invention a trait à de nouveaux médicaments appartenant à la famille des 2-amino-1-phényl-1-éthanol, à savoir des dérivés de 2-amino-1-(méthoxyphényl)-1-éthanol utiles en thérapeutique en tant qu'agents actifs sur le système nerveux central (SNC) et sur le système cardio-vasculaire.

On sait que dans FR-A-2 460 668, on a proposé, en tant que produits utiles notamment en thérapeutique, des dérivés de 2-amino-1-phényl-1-éthanol de formule générale



2

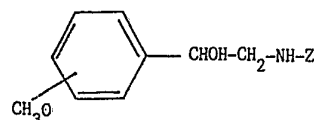
[où R est H, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>; R<sub>1</sub> est notamment un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; et R<sub>2</sub> notamment un groupe alkyle en C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub> et peut représenter dans certaines conditions un groupe i-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> ou t-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>] sans décrire ni suggérer l'intérêt thérapeutique des composés méthoxy (R = OCH<sub>3</sub>).

On sait que les 1-(2-, 3- et 4-méthoxyphényl)-2-tertiobutylamino-1-éthanol sont connus de BG-A-1 043 519 en tant que produits intermédiaires intervenant dans la synthèse de composés antidiurétiques, les N-méthyl-N-tertiobutyl-1-(2-, 3-, et 4-méthoxyphényl)-2-amino-1-éthanol.

On sait par ailleurs que des composés diméthoxyphényle, qui sont structurellement différents des dérivés monométhoxyphényle visés ici, ont déjà été décrits dans le passé. En particulier, on sait que FR-A-1 372 742 préconise le 1-(3,4-diméthoxyphényl)-2-tertiobutylamino-1-éthanol en tant qu'agent inhibiteur des récepteurs β-adrénériques, et que FR-M-2864 préconise des 1-(2,5-diméthoxyphényl)-2-alkylamino-1-propanols en tant qu'agents antiarythmies cardiaques.

On vient de trouver à présent que des dérivés de 2-amino-1-(méthoxyphényl)-1-éthanol pouvant être inclus dans des définitions de la formule Io ci-dessus, ou déjà décrits en tant qu'intermédiaires de synthèse dans GB-A-1 043 519, mais qui n'ont pas encore été spécifiquement décrits en tant que médicaments, possèdent des propriétés thérapeutiques particulièrement intéressantes en ce qui concerne certaines maladies du système nerveux central (SNC), d'une part, et surtout du système cardio-vasculaire, d'autre part.

Selon la présente invention, on préconise, en tant que médicaments, des dérivés de 2-amino-1-(méthoxyphényl)-1-éthanol de formule



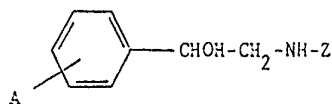
où Z est un groupe alkyle ramifié en C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub> ou un groupe hydroxyalkyle ramifié en C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>, ces médicaments qui sont nouveaux étant caractérisés en ce qu'ils sont choisis parmi l'ensemble constitué par

- les 1-(2-méthoxyphényl)-, 1-(3-méthoxyphényl)- et 1-(4-méthoxyphényl)-2-tertiobutylamino-1-éthanol et leurs sels d'addition,
- les 1-(2-méthoxyphényl)-, 1-(3-méthoxyphényl)- et 1-(4-méthoxyphényl)-2-[(1,3-diméthylbutyl)-amino]-1-éthanol et leurs sels d'addition,
- les 1-(2-méthoxyphényl)-, 1-(3-méthoxyphényl)- et 1-(4-méthoxyphényl)-2-[(α,α-diméthyl-β-hydroxy-éthyl)-amino]-1-éthanol et leurs sels d'addition,
- les 1-(2-méthoxyphényl)-, 1-(3-méthoxyphényl)- et 1-(4-méthoxyphényl)-2-isoamylamino-1-éthanol et leurs sels d'addition,
- les 1-(2-méthoxyphényl)-, 1-(3-méthoxyphényl)- et 1-(4-méthoxyphényl)-2-[(1,1,3,3-tétraméthylbutyl)-amino]-1-éthanol et leurs sels d'addition, et
- les 1-(2-méthoxyphényl)-, 1-(3-méthoxyphényl)- et 1-(4-méthoxyphényl)-2-[(1-isopropyl-2-méthyl-propyl)-amino]-1-éthanol et leurs sels d'addition.

Par sels d'addition, on entend ici les sels d'addition d'acide obtenus par réaction d'une des bases libres susvisées avec un acide minéral ou organique, d'une part, et les sels d'ammonium, d'autre part. Parmi les acides utilisables pour salifier les bases libres susvisées, on peut notamment mentionner les acides chlorhydrique, bromhydrique, acétique, formique, propionique, oxalique, fumarique, maléique, succinique, benzoïque, cinnamique, mandélique, citrique, malique, tartrique, aspartique, glutamique, méthanesulfonique, p-toluènesulfonique. Parmi les composés permettant d'obtenir des sels d'ammonium, on peut notamment citer ICH<sub>3</sub> et ClCH<sub>3</sub>. D'une manière générale, les sels d'addition d'acide sont préférés aux sels d'ammonium.

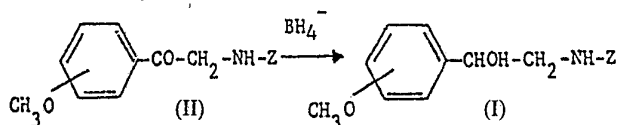
Un certain nombre de composés utiles comme médicaments selon l'invention a été consigné de façon nullement limitative dans le tableau I ci-après. Les composés les plus intéressants sur le plan thérapeutique sont le CRL 40 832 (exemple 5), le CRL 40 774 (exemple 1), le CRL 40 819 (exemple 4), le composé préféré étant le CRL 40 832 précité.

Tableau I



| Produit                                                    | N° de code   | A                  | Z                                                                                 | Point de fusion |
|------------------------------------------------------------|--------------|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| Ex. 1 (a)                                                  | CRL 40 774   | 4-OCH <sub>3</sub> | C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>                                                  | 215° C          |
| Ex. 2 (a)                                                  | CRL 40 798   | 4-OCH <sub>3</sub> | C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH                               | 182° C          |
| Ex. 3 (a)                                                  | CRL 40 800   | 4-OCH <sub>3</sub> | CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>             | 177° C          |
| Ex. 4 (a)                                                  | CRL 40 819   | 2-OCH <sub>3</sub> | C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>                                                  | 174° C          |
| Ex. 5 (b)                                                  | CRL 40 832   | 3-OCH <sub>3</sub> | C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>                                                  | 151° C          |
| Ex. 6 (a)                                                  | CRL 40 832 A | 3-OCH <sub>3</sub> | C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>                                                  | 184° C          |
| Ex. 7 (a)                                                  | —            | 3-OCH <sub>3</sub> | C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> | —               |
| Ex. 8 (a)                                                  | —            | 3-OCH <sub>3</sub> | CH[CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ] <sub>2</sub>                               | —               |
| Ex. 9 (a)                                                  | —            | 2-OCH <sub>3</sub> | C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH                               | —               |
| Ex. 10 (a)                                                 | —            | 4-OCH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                 | —               |
| <i>Notes</i><br>(a): chlorhydrate<br>(b): méthanesulfonate |              |                    |                                                                                   |                 |

Les composés selon l'invention peuvent être préparés selon une méthode connue en soi par application de mécanismes réactionnels classiques. Le procédé que l'on préconise ici consiste à réduire un dérivé de N-(méthoxyphénacyl)amine au moyen de NaBH<sub>4</sub> ou KBH<sub>4</sub>, selon la réaction:



Cette réaction est mise en œuvre dans un solvant inerte notamment choisi parmi les alcools en C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, à une température comprise entre -5° C et 0° C (pendant au moins 0,30 h) à raison de 1 à 1,3 mole de borohydrure choisi parmi NaBH<sub>4</sub> et KBH<sub>4</sub> pour une mole de N-(méthoxyphénacyl)-amine de formule II.

Les composés de formule II, utilisés comme produits de départ, peuvent être préparés comme indiqué dans la demande de brevet français N° 83 18868 de la demanderesse, qui a été déposée le même jour que la présente addition.

Les composés selon l'invention agissent tous en tant qu'agents vasodilatateurs. Certains d'entre eux présentent en outre des effets intéressants sur le SNC. En particulier, (i) le CRL 40 832 (exemple 5) présente à faible dose des effets antidépresseurs (antagonisme des hypothermies induites par l'apomorphine, la réserpine et l'oxotré-morine), présente à dose élevée des effets sédatifs, et diminue l'agressivité intergroupes à partir de la dose de 1 mg/kg I.P. chez la souris mâle, et (ii) le CRL 40 819 (exemple 4) diminue l'agressivité intergroupes à la dose de 8 mg/kg I.P. chez la souris mâle.

Selon l'invention, on préconise une composition thérapeutique qui est caractérisée en ce qu'elle renferme, en association avec un excipient physiologiquement acceptable, au moins un dérivé de 2-amino-1-(méthoxyphényl)-1-éthanol selon l'invention ou l'un de ses sels d'addition, en tant qu'ingrédient actif.

Bien entendu, dans une telle composition, le principe actif, qui est choisi parmi l'ensemble des dérivés de 2-amino-1-(méthoxyphényl)-1-éthanol susvisés et leurs sels non toxiques, intervient en quantité pharmaceutiquement efficace.

D'autres avantages et caractéristiques de l'invention seront mieux compris à la lecture qui va suivre d'exemples de préparation et de résultats d'essais pharmacologiques.

#### Préparation I

Obtention du chlorhydrate de 1-(4-méthoxyphényl)-2-[(1,3-diméthylbutyl)-amino]-1-éthanol

(Exemple 3; N° de code: CRL 40 800)

On dissout 26,1 g (0,0914 mole) de chlorhydrate de N-(4-méthoxyphénacyl)-1,3-diméthylbutylamine (N° de code: CRL 40 799; F = 190° C avec décomposition) dans de l'eau. On alcalinise jusqu'à pH 11 avec Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. On extrait avec 500 ml de diéthyléther, lave la phase étherée avec H<sub>2</sub>O, sèche sur MgSO<sub>4</sub> et filtre pour recueillir le filtrat qui renferme la N-(4-méthoxyphénacyl)-1,3-diméthylbutylamine.

On évapore ledit filtrat à sec et reprend le résidu d'évaporation par 280 ml de CH<sub>3</sub>OH. On refroidit à -5° C et ajoute 3,5 g (0,0914 mole) de NaBH<sub>4</sub> et laisse en contact jusqu'à disparition du dérivé phénacyle en C.C.M. [éluant: CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>:CH<sub>3</sub>COCH<sub>3</sub>:NH<sub>4</sub>OH (30:70:2) v/v; support: plaque de gel de silice; révélation: lampe U.V. + réactif de Dragendorff]. On ajoute de l'acide acétique, évapore à sec, reprend le résidu d'évaporation par 500 ml d'eau, ajuste à pH 11, extrait au diéthyléther, lave la phase étherée à l'eau, sèche sur MgSO<sub>4</sub>, filtre et recueille le filtrat. A partir du filtrat, on précipite le chlorhydrate attendu au moyen de 15 ml d'éthanol chlorhydrique 7N. Par recristallisation dans le mélange acétone: éthanol (1:1) v/v, on obtient 7 g (rendement: 26%) de CRL 40 800. F = 177° C.

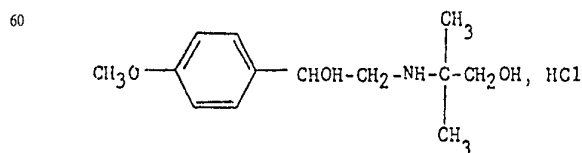
#### Analyse

% N mesuré = 4,86%

% N théorique = 4,86%

#### Préparation II

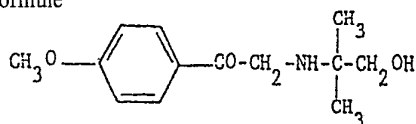
Obtention du chlorhydrate de 1-(4-méthoxyphényl)-2-[(a,a-diméthyl-β-hydroxy-éthyl)-amino]-1-éthanol; autre nomenclature: 1-(4-méthoxyphényl)-2-[2-(2-hydroxyméthyl-propyl)-amino]-1-éthanol.



(Exemple 2; N° de code: CRL 40 798)

On verse 50 g (0,218 mole) de bromure de 4-méthoxyphénacyle (en solution dans 200 ml de chloroforme) dans une solution de

77,6 g (0,872 mole) de 2-(2-hydroxyméthyl-propyl)-amine dans 100 ml de méthanol. On porte au reflux pendant 2 h, refroidit, évapore à sec, reprend le résidu d'évaporation par 500 ml d'eau, extrait à l'acétate d'éthyle, lave à l'eau et extrait la phase acétate d'éthyle avec un mélange constitué par 500 ml d'eau et 22 ml d'acide HCl concentré ( $d = 1,19$ ). On lave la phase aqueuse avec  $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ , alcalinise jusqu'à pH 11 avec  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , extrait avec  $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ , lave à l'eau, sèche sur  $\text{MgSO}_4$ , filtre. Le filtrat qui renferme la N-(4-méthoxyphénacyl)-N-2-(2-hydroxyméthyl-propyl)-amine de formule



est évaporé à sec.

On dissout le résidu d'évaporation dans 680 ml de méthanol, refroidit à  $-5^\circ\text{C}$  et ajoute 9,1 g (0,24 mole) de  $\text{NaBH}_4$ . On laisse en contact jusqu'à disparition complète du dérivé phénacyle en C.C.M. (comme indiqué dans la préparation I), puis ajoute 14,5 ml d'acide acétique et évapore à sec. On reprend le résidu d'évaporation par 300 ml d'eau, extrait au moyen de  $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ , lave la phase ester avec  $\text{H}_2\text{O}$ , sèche sur  $\text{MgSO}_4$  et filtre pour éliminer  $\text{MgSO}_4$ . On précipite le chlorhydrate attendu au moyen de 31 ml d'éthanol chlorhydrique 7N. Par recristallisation dans le mélange acétone:méthanol (1:1) v/v, on obtient 5 g (rendement global: 8%) de CRL 40 798.  $F = 182^\circ\text{C}$ .

#### Analyse

% N mesuré = 5,00%

% N théorique = 5,08%

#### Préparation III

Obtention du méthanesulfonate de 1-(3-méthoxyphényl)-2-tertiobutyl-amino-1-éthanol

(Exemple 5; N° de code: CRL 40 832)

Dans une solution de 0,10 mole de N-(3-méthoxyphénacyl)-tertiobutylamine dans le méthanol refroidie à  $-5^\circ\text{C}$ , on introduit 0,12 mole de  $\text{NaBH}_4$ . On laisse en contact jusqu'à disparition du dérivé phénacyle en C.C.M. (comme indiqué dans la préparation I), puis ajoute de l'acide acétique et évapore à sec. On reprend le résidu d'évaporation par  $\text{H}_2\text{O}$ , extrait à l'éther, lave la phase étherée avec  $\text{H}_2\text{O}$ , sèche sur  $\text{MgSO}_4$ , filtre pour écarter  $\text{MgSO}_4$ . A partir du filtrat, on précipite le méthanesulfonate attendu par addition d'acide méthanesulfonique. Par recristallisation dans le mélange acétone:méthanol (1:1) v/v, on obtient, avec un rendement de 35%, le CRL 40 832.  $F = 151^\circ\text{C}$ .

On a résumé ci-après les résultats des essais qui ont été entrepris.

#### A - CRL 40 774 (exemple 1).

Chez le chien anesthésié au nembutal, on observe que le CRL 40 774 administré par voie intraveineuse manifeste une action vasodilatatrice fémorale à la dose de 10 mg/kg (+36%). Dès la dose de 1 mg/kg, le CRL 40 774 présente une action bradycardisante importante et, à partir de 5 mg/kg, il a une action hypotensive. Il semble que le CRL 40 774 possède une action  $\beta_1^-$  car, outre son effet propre, il diminue très fortement l'action  $\beta$ -stimulante de l'isoprénaline; par ailleurs, son action vasodilatatrice fémorale semble être du type  $B_2^+$ .

Chez le chien éveillé normotendu, le CRL 40 774 est légèrement hypotenseur ( $-18\%$ ) à la dose de 10 mg/kg par voie buccale.

Chez le rat éveillé spontanément hypertendu, la dose minimale hypotensive du CRL 40 774 par voie buccale est de 5 mg/kg.

#### B - CRL 40 798 (Exemple 2).

Le CRL 40 798 présente chez le chien anesthésié au nembutal un effet vasodilatateur fémoral. Ce produit semble présenter un effet  $\beta_1^-$ .

#### C - CRL 40 800 (exemple 3).

Le CRL 40 800 présente une action vasodilatatrice fémorale à partir de la dose de 1 mg/kg. Ce produit semble présenter un effet  $\beta^+$ .

#### D - CRL 40 819 (exemple 4).

Le CRL 40 819 présente un effet vasodilatateur fémoral par voie intraduodénale chez le chien anesthésié au nembutal. Il possède une action hypotensive importante à la dose de 20 mg/kg par voie intraduodénale. Ce produit semble présenter un effet  $\beta_1^+$ . Par ailleurs, il diminue l'agressivité à partir de 8 mg/kg I.P. chez la souris mâle dans le test de l'agressivité intergroupes.

#### E - CRL 40 832 (exemple 5).

Le CRL 40 832 présente, d'une part, à faible dose, des effets de type antidépresseur (antagonisme des hypothermies induites par l'apomorphine, la réserpine, ou l'oxotrémorine) et, d'autre part, à dose élevée, des effets de type sédatif qui ne peuvent que partiellement rendre compte de la diminution nette de l'agressivité.

De plus, le CRL 40 832 administré par voie intraduodénale au chien anesthésié, à des doses de 0,1 à 20 mg/kg, possède une activité vasodilatatrice fémorale à partir de la dose de 0,1 mg/kg. L'effet est proportionnel à la dose et dure plus d'une heure. On observe, par ailleurs, à faible dose, qu'il provoque une tachycardie et une vasodilatation vertébrale modérées. Ce produit semble avoir un effet  $\beta_1^-$ .