

A1

**DEMANDE  
DE BREVET D'INVENTION**

(21) **N° 81 06832**

(54) Nouveaux dérivés d'aminoéthoxy-4 isopropyl-5 méthyl-2 phénol, leur méthode de préparation et leur emploi en tant que médicaments.

(51) Classification internationale (Int. Cl. 3). C 07 C 93/06; A 61 K 31/13, 31/335; C 07 C 319/18.

(22) Date de dépôt ..... 6 avril 1981.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée :

(41) Date de la mise à la disposition du  
public de la demande ..... B.O.P.I. — « Listes » n° 40 du 8-10-1982.

(71) Déposant : SOCIETE CORTIAL SA, résidant en France.

(72) Invention de : Christian Courtiol, Marie-Hélène Creuzet, Claude Feniou, Gisèle Prat et Henri Pontagnier.

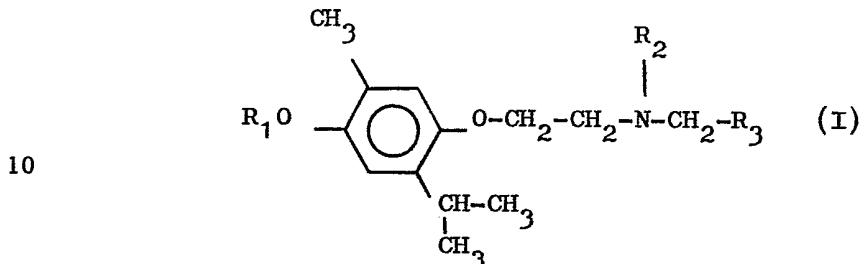
(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Marie-Thérèse Tajan, Laboratoires Sarget,  
Av. du Président-J.-F.-Kennedy, 33701 Mérignac.

La présente invention concerne de nouveaux produits à activité alphabloquante postsynaptique, leur méthode de synthèse, les préparations pharmaceutiques les contenant et leur application en thérapeutique.

Ces nouveaux produits ont pour formule générale

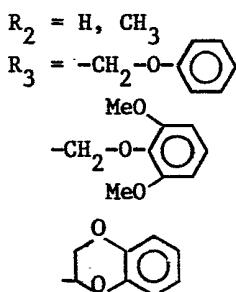
5



15

formule dans laquelle  $R_1 = H, -CH_3, -C\begin{smallmatrix} || \\ O \end{smallmatrix}CH_3$

20



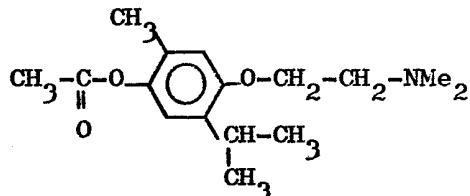
25

Ils peuvent être sous forme de base libre ou de sels pharmaceutiquement compatibles tels que les sels d'addition d'acides minéraux (par exemple acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphorique) ou organiques (par exemple acides citrique, 30 méthanesulfonique, camphosulfonique)

La classe des médicaments à activité alpha bloquante comprend des dérivés agissant sur des récepteurs présynaptiques (ou récepteurs alpha 2) tels que la yohimbine, des dérivés agissant spécifiquement sur les récepteurs post synaptiques (ou récepteurs alpha 1) tels que le moxislyte 35 ou la prazosine et des dérivés agissant à la fois sur les récepteurs pré- et post synaptiques tels que la phentolamine. Les dérivés à activité alphabloquante post synaptique spécifique sont d'un très grand intérêt car ils entraînent une diminution des résistances périphériques artérielles et veineuses sans présenter les effets secondaires indésirables manifestés par 40 les dérivés à action mixte alpha1 et alpha2 (intolérance cardiaque,

tachycardie). Actuellement les dérivés alphal-bloquants tels que la prazosine sont surtout employés dans le traitement de l'hypertension, de l'insuffisance cardiaque et des troubles vasomoteurs des extrémités. Compte tenu de la présence de récepteurs alpha dans un très grand nombre d'organes, on peut 5 envisager l'emploi des alpha-bloquants dans le traitement de l'angor pour supprimer le spasme coronarien, dans la prévention des phénomènes thromboemboliques, dans le traitement des crises d'asthme, en combinaison avec un bêta-stimulant.

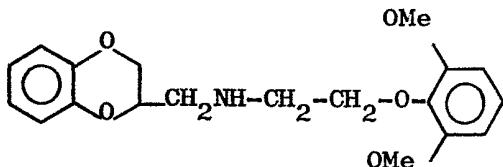
Les produits de la présente invention dérivent de la formule du  
10 **moxislyte**



15 Ils s'en diffèrentent de façon principale par la présence sur l'atome d'azote d'une deuxième chaîne alcoxyphényle.

H. KAPUR et D.R. MOTTRAM (J. Pharm. Pharmacol., 1975, 27, 295 et Biochem Pharmacol. 1978, 27, 1879) ont décrit des produits voisins et par exemple le WB4101

20

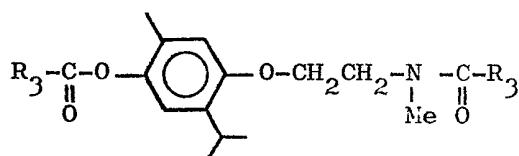


Les produits de la présente invention présentent par rapport aux produits 25 alpha bloquants connus une activité alphal bloquante souvent de longue durée jointe à une faible toxicité.

Les produits de la présente invention sont préparés à partir de l'isopropyl-5 méthyl-2 N-méthylaminoéthoxy-4 phénol par l'intermédiaire des produits de formule I tels que  $R_1 = H$  et  $R_2 = CH_3$ . Ce phénol réagit avec 30 le chlorure de l'acide  $R_3-C(OH)_2$ , dans lequel  $R_3$  a la

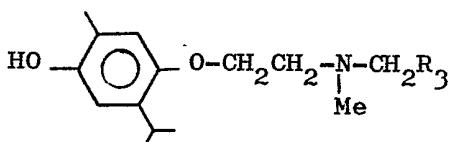
signification indiquée plus haut, pour former

35



Ce dérivé est réduit par  $\text{LiAlH}_4$  pour obtenir

5



Ce schéma présente l'avantage d'utiliser le chlorure d'acide  $\text{R}_3\text{COCl}$  à la fois pour introduire le substituant  $-\text{CH}_2\text{R}_3$  et pour protéger la fonction OH.

Les dérivés tels que  $\text{R}_1 = \text{CH}_3$  ou  $\text{R}_1 = \text{CH}_3$  sont obtenus par les 10 réactions classiques de méthylation et d'acétylation des OH phénoliques.

Les dérivés tels que  $\text{R}_2 = \text{H}$  sont obtenus en deux temps par réaction avec  $\text{BrCN}$  conduisant à un cyanamide suivie d'une réduction par  $\text{LiAlH}_4$  conduisant au produit désiré.

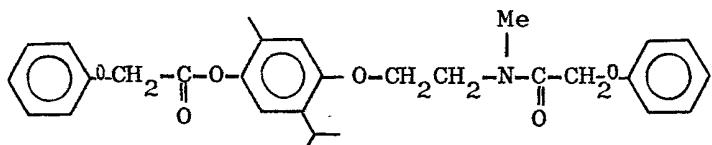
15 L'invention va être décrite plus précisément dans les exemples suivants sans toutefois que ceux-ci ne limitent sa portée.

#### EXEMPLE 1

20 Synthèse de 1'isopropyl-5 méthyl-2 (N-méthyl N-phénoxyéthyl aminoéthoxy)-4 phénol (formule I avec  $\text{R}_1 = \text{H}$ ,  $\text{R}_2 = \text{CH}_3$ ,  $\text{R}_3 = \text{O}-\text{CH}_2-$ )

On dissout 20,5 g d'isopropyl-5 méthyl-2 N-méthylaminoéthoxy-4 phénol dans un mélange de 200  $\text{cm}^3$  de benzène et 27  $\text{cm}^3$  de 25 triéthylamine. On ajoute goutte à goutte 36 g de chlorure d'acide phénoxy-acétique en solution dans 100  $\text{cm}^3$  de benzène. On chauffe le mélange réactionnel pendant 2 h. Le benzène est éliminé par évaporation et le résidu est repris par une solution d' $\text{HCl}$  2N. Le résidu est extrait par 30 2 fois 100  $\text{cm}^3$  de chloroforme. La phase chloroformique est lavée, séchée. Le chloroforme est éliminé par évaporation. On obtient ainsi 44 g de produit de formule

35



12,5 g de  $\text{LiAlH}_4$  sont mis en suspension dans 500  $\text{cm}^3$  d'éther éthylique. On ajoute goutte à goutte 79 g du produit précédemment préparé en 40 solution dans 350  $\text{cm}^3$  d'éther éthylique. On chauffe 3 h au reflux puis on refroidit. L'excès de  $\text{LiAlH}_4$  est détruit par de l'eau saturée en

$\text{Na}_2\text{SO}_4$ . La solution est acidifiée par une solution d'acide sulfurique. Après décantation la phase aqueuse est alcalinisée jusqu'au pH 9 par une solution d'ammoniaque. On obtient ainsi 48 g du produit de l'exemple 1.

5 EXEMPLE 2

Synthèse de l'((isopropyl-2 méthoxy-4 méthyl-5) phénoxy)-2 N-méthyl N-phénoxyéthyl éthylamine (formule I avec  $\text{R}_1 = \text{CH}_3$ ,  $\text{R}_2 = \text{CH}_3$ ,  
 $\text{R}_3 = \text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_2\text{-}$ )

10

On ajoute sous agitation à température ambiante de petites quantités de diazométhane en solution éthérée à une solution de 21 g du produit de l'exemple 1 dans 200  $\text{cm}^3$  d'éther éthylique. On contrôle par de l'acide acétique la présence de diazométhane en excès. L'évolution de la réaction 15 est suivie en HPLC analytique dans les conditions suivantes (colonne  $\mu$  Bondapack C18, éluant méthanol 65  $\text{cm}^3$ /eau 35  $\text{cm}^3$ /Pic B7 1 dose/litre, débit 2ml/mn, détection UV 280 nm,  $k'$  du produit de départ = 0,9,  $k'$  du produit final = 3). Quand la réaction de méthylation est terminée 1'excès de diazométhane est détruit en ajoutant petit à petit de 20 l'acide acétique. Après purification on obtient 15 g du produit de l'exemple 2.

EXEMPLE 3

25        Synthèse du chlorhydrate de l'((isopropyl-2 méthoxy-4 méthyl-5) phénoxy)-2 N-méthyl N-phénoxyéthyl éthylamine ou COR 28 09

5 g du produit de l'exemple 2 sont dissous dans 100  $\text{cm}^3$  d'éther éthylique. Après refroidissement on y fait barboter HCl gazeux. Après 30 filtration le chlorhydrate est lavé à l'éther. On obtient ainsi 5,2 g de produit de PF 97°C

EXEMPLE 4

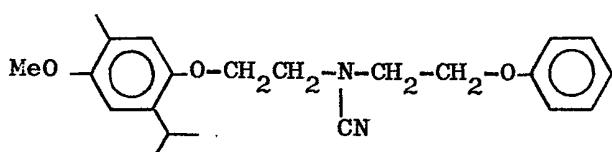
35        Synthèse de l'((isopropyl-2 méthoxy-4 méthyl-5) phénoxy)-2 N-phénoxyéthyl éthylamine (formule I avec  $\text{R}_1 = \text{CH}_3$ ,  $\text{R}_2 = \text{H}$ ,  
 $\text{R}_3 = \text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_2\text{-}$ )

A température ambiante on ajoute goutte à goutte 11,2 g du produit 40 de l'exemple 2 en solution dans 200  $\text{cm}^3$  de benzène à une solution de 3,5

g de BrCN dans 10 cm<sup>3</sup> de benzène. La réaction est suivie en HPLC analytique dans les conditions suivantes (colonne μ-Bondapack C18, éluant méthanol 65 cm<sup>3</sup>/eau 35 cm<sup>3</sup>/Pic B7, 1 dose/litre, débit 2 cm<sup>3</sup>/mn, détection UV 280 nm, k' du produit initial 3, k' du produit final 6,5).

5 Quand la réaction est totale le benzène est éliminé par évaporation au rotavapor et le résidu est repris dans 15 cm<sup>3</sup> d'HCl 2N. L'insoluble est extrait par de l'éther éthylique. La phase éthérée est lavée, séchée et évaporée. On obtient ainsi 7 g du dérivé

10



1,5 g de LiAlH<sub>4</sub> sont mis en suspension dans un mélange de 100 cm<sup>3</sup> d'éther éthylique et 50 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane. On ajoute goutte 15 à goutte 7 g du cyanamide précédemment préparé en solution dans 40 cm<sup>3</sup> d'éther éthylique et 10 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane. Le mélange est chauffé au reflux pendant cinq heures. Après refroidissement l'excès de LiAlH<sub>4</sub> est détruit par une solution aqueuse saturée en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. On acidifie avec une solution d'acide sulfurique ; on décante. Les solvants de la phase 20 organique sont éliminés par évaporation. Le résidu visqueux obtenu est tritiqué plusieurs fois dans de l'éther éthylique avant d'être repris par une solution d'ammoniaque. L'insoluble est extrait par de l'éther éthylique. Après lavage et séchage on élimine l'éther par évaporation. On obtient ainsi 2,5 g du produit de l'exemple 4.

25

EXAMPLE 5

Synthèse du chlorhydrate de 1'(isopropyl-2 méthoxy-4 méthyl-5) phénoxy-2 N-phénoxyéthyl éthylamine ou COR 28 010.

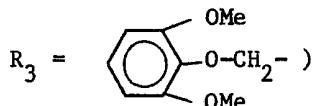
30

2,5 g du produit de l'exemple 4 sont dissous dans 50 cm<sup>3</sup> d'éther. On fait barboter de l'acide chlorhydrique gazeux dans cette solution. On obtient ainsi 1,7 g du produit de l'exemple 5 sous forme d'une poudre blanche.

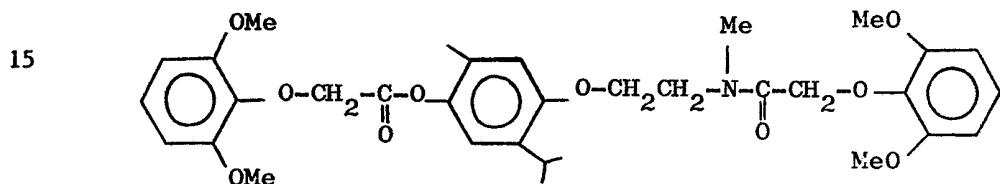
35

EXAMPLE 6

Synthèse du (N-(diméthoxy-2,6 phénoxyéthyl) N-méthylaminoéthoxy)-4 40 isopropyl-5 méthyl-2 phénol. (formule I avec R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub>,



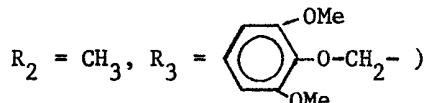
5 On dissout 23 g d'isopropyl-5 méthyl-2 N-méthylaminoéthoxy-4 phénol dans un mélange de 200 cm<sup>3</sup> de benzène et 30 cm<sup>3</sup> de triéthylamine. On ajoute goutte à goutte 47 g du chlorure de l'acide diméthoxy-2,6 phénoxyacétique en solution dans 100 cm<sup>3</sup> de benzène. Le mélange réactionnel est ensuite chauffé à 50°C pendant 2 heures. Le benzène est éliminé par évaporation au 10 rotavapor et le résidu est repris par une solution d'HCl 2N. L'insoluble est extrait par deux fois 150 cm<sup>3</sup> de chloroforme. La phase chloroformique est lavée et séchée et le chloroforme est éliminé par évaporation. On obtient ainsi 63 g de



8,4 g de LiAlH<sub>4</sub> sont mis en suspension dans un mélange de 500 cm<sup>3</sup> 20 d'éther éthylique et 200 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane. On ajoute goutte à goutte 62 g du produit précédemment préparé en solution dans 100 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane. Le mélange est chauffé pendant 3 h au reflux puis l'excès de LiAlH<sub>4</sub> est réduit, après refroidissement, à l'aide d'eau saturée en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. On acidifie par une solution d'acide sulfurique ; on 25 décanne. Le solvant de la phase organique est éliminé par évaporation. Le résidu visqueux est tritiqué plusieurs fois dans de l'éther éthylique avant d'être repris par une solution d'ammoniaque. Le précipité est extrait avec 2 fois 250 cm<sup>3</sup> de chloroforme. La phase chloroformée est lavée et séchée. Le chloroforme est éliminé par évaporation, et on obtient 35 g du produit 30 de l'exemple 6.

#### EXEMPLE 7

Synthèse de la N-(diméthoxy-2,6 phénoxyéthyl) N-méthyl((isopropyl-2 35 méthoxy-4 méthyl-5) phénoxy)-2 éthylamine (formule I avec R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>,



On ajoute à une solution de 26 g du produit de l'exemple 6 dans 200 40 cm<sup>3</sup> d'éther, par petites fractions et sous agitation, du diazométhane en

solution éthérée. L'excès de diazométhane est contrôlé par l'acide acétique. Quand la réaction est totale le diazométhane en excès est détruit par l'addition d'acide acétique. L'éther est éliminé par évaporation. Le produit est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de silice dans les conditions suivantes : 16 g de produit brut sont mis en solution dans 5 un minimum de toluène. On utilise une colonne contenant 200 g de silice Merck Kieselgur 60 dans le toluène. L'élution est réalisée par deux litres de toluène puis un mélange 99/1 V/V de toluène/méthanol. On obtient ainsi 7 g de produit de l'exemple 7.

10 EXEMPLE 8

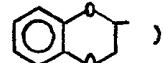
Synthèse du chlorhydrate de la N-(diméthoxy-2,6 phénoxyéthyl) N-méthyl ((isopropyl-2 méthoxy-4 méthyl-5) phénoxy)-2 éthylamine ou COR 28 11.

15

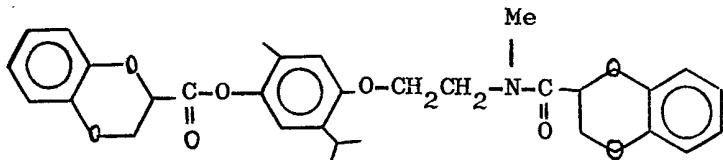
On dissout 7 g du produit de l'exemple 7 dans 100 cm<sup>3</sup> d'éther éthylique. Après refroidissement on fait barboter de l'acide chlorhydrique gazeux. On filtre et on lave avec un peu d'éther éthylique froid. On obtient 7 g de produit de l'exemple 8. PF = 97°C.

20

EXEMPLE 9

Synthèse de la N-((hydroxy-4 isopropyl-2 méthyl-5) phénoxyéthyl) N-méthyl benzodioxanne-1,4 méthylamine-2 (formule I avec R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = 25 CH<sub>3</sub>, R<sub>3</sub> = 

On dissout 40,1 g d'isopropyl-5 méthyl-2 N-méthylaminoéthoxy-4 phénol dans un mélange de 350 cm<sup>3</sup> de benzène et de 75 cm<sup>3</sup> de triéthylamine. On ajoute goutte à goutte 76,5 g de chlorure de l'acide 30 benzodioxanne-1,4 carboxylique-2 en solution dans 150 cm<sup>3</sup> de benzène. On chauffe ensuite le mélange réactionnel à 50° C pendant deux heures. Le benzène est éliminé par évaporation au Rotavapor et le résidu est repris par une solution 2N d'HCl. La partie insoluble est extraite par 2 fois 200 cm<sup>3</sup> de chloroforme. La phase chloroformique est lavée, séchée et le 35 chloroforme est éliminé par évaporation. On obtient ainsi 99 g du produit ayant la formule



sous forme d'un solide beige.

On met en suspension 7,6 g de  $\text{LiAlH}_4$  dans un mélange de 500 cm<sup>3</sup> d'éther éthylique et 200 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane. On ajoute goutte à goutte 53 g du produit précédemment préparé, mis en solution dans 100 cm<sup>3</sup> 5 de tétrahydrofurane. On chauffe 3 heures au reflux puis après refroidissement on détruit l'excès de  $\text{LiAlH}_4$  par de l'eau saturée en  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  avant d'acidifier par une solution d'acide sulfurique. La phase organique est séparée ; le solvant est éliminé par évaporation. Le résidu visqueux est trituré plusieurs fois dans de l'éther éthylique avant d'être 10 repris par une solution d'ammoniaque. L'insoluble est extrait par deux fois 150 cm<sup>3</sup> d'éther éthylique. La phase éthérée est lavée, séchée. L'éther est éliminé par évaporation. On obtient ainsi 33,5 g du produit de l'exemple 9.

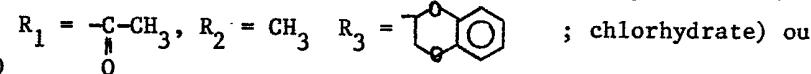
#### 15 EXEMPLE 10

Synthèse du chlorhydrate de la N-((hydroxy-4 isopropyl-2 méthyl-5) phénoxyéthyl) N-méthyl benzodioxanne-1,4 méthylamine-2 ou COR 28 012

20 5 g du produit de l'exemple 9 sont dissous dans 100 cm<sup>3</sup> d'éther éthylique. On fait barboter de l'acide chlorhydrique gazeux dans cette solution. On filtre et on lave avec un peu d'éther froid le précipité formé.

#### 25 EXEMPLE 11

Synthèse du chlorhydrate de la N-((acétoxy-4 isopropyl-2 méthyl-5) phénoxyéthyl)N-méthyl benzodioxanne-1,4 méthylamine-2 (formule I avec



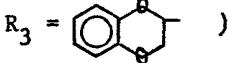
COR 28 013

5 g du produit de l'exemple 9 sont dissous dans un mélange de 25 g d'anhydride acétique et 3,16 g de pyridine. Le mélange est porté au reflux 35 pendant 1 h 30. La presque totalité de la pyridine et de l'anhydride acétique est éliminée sous vide. Le résidu est repris par quelques cm<sup>3</sup> d'eau puis alcalinisé par l'ammoniaque. On extrait à l'éther. La phase organique est lavée, séchée puis le solvant est éliminé par évaporation. Le produit ainsi obtenu est dissout dans 70 cm<sup>3</sup> d'éther éthylique. On fait 40 barboter dans cette solution de l'acide chlorhydrique gazeux. Le précipité

est filtré puis lavé à l'éther éthylique. On obtient ainsi 3,5 g du produit de l'exemple 11 sous forme d'un solide beige.

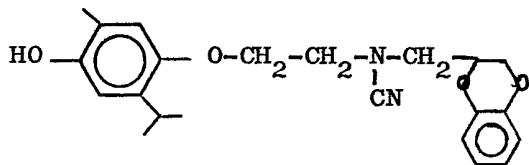
EXEMPLE 12

5

Synthèse de la N-((hydroxy-4 isopropyl-2 méthyl-5) phénoxyéthyl) benzodioxanne-1,4 méthylamine-2 (formule I avec  $R_1 = H$ ,  $R_2 = H$ ,  $R_3 =$  

10 A température ambiante on ajoute goutte à goutte 56 g du produit de l'exemple 9 en solution dans 80 cm<sup>3</sup> de benzène à une solution de 17 g de BrCN dans 49 cm<sup>3</sup> de benzène. Le mélange est chauffé deux heures à 50°C. Le benzène est éliminé par évaporation au rotavapor, le résidu est repris dans 100 cm<sup>3</sup> d'HCl 2N. La phase insoluble est extraite par 2 fois 15 150 cm<sup>3</sup> de CHCl<sub>3</sub>. Après lavage et séchage le chloroforme est éliminé par évaporation. On obtient 55 g du dérivé

20



11 g de LiAlH<sub>4</sub> sont mis en suspension dans un mélange de 500 cm<sup>3</sup> d'éther éthylique et 300 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane. Les 55 g de cyanamide précédemment préparés mis en solution dans 100 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane sont ajoutés goutte à goutte. Le mélange est chauffé au reflux pendant 3 h ; après refroidissement l'excès de LiAlH<sub>4</sub> est détruit par de l'eau saturée en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> avant d'acidifier par une solution d'acide sulfurique. Après décantation, les solvants de la phase organique sont éliminés par évaporation ; le résidu visqueux est trituré plusieurs fois dans de l'éther éthylique avant d'être repris par une solution 30 d'ammoniaque. La phase insoluble est extraite par 2 fois 150 cm<sup>3</sup> d'éther éthylique. Après lavage et séchage l'éther est éliminé par évaporation. On obtient ainsi 30 g du produit de l'exemple 12.

Contrôle chromatographique sur couche mince.

35 Solvant MeOH/CHCl<sub>3</sub> 5/95 V/V

Révélateur FeCl<sub>3</sub> K<sub>3</sub>Fe(CN)<sub>6</sub>  
acide hexachloroplatinique

EXEMPLE 13

Synthèse du chlorhydrate de la N-((hydroxy-4 isopropyl-2 méthyl-5) phénoxyéthyl) benzodioxanne-1,4 méthylamine ou COR 28 14.

5

10 g du produit de l'exemple 12 sont dissous dans l'éther éthylique. On fait barboter de l'acide chlorhydrique gazeux. On filtre et on lave avec un peu d'éther éthylique froid. On obtient ainsi 10 g de produit de l'exemple 13.

10 Les deux tableaux ci-après donnent les spectres de RMN des produits décrits dans les exemples.

## RMN des chlorhydrates, étalon interne TMS

Produit n°	Exemple	Solvant	Prottons					
			$\text{C}(\text{CH}_3)_2$	$\text{CH}_3\text{D}$	$\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_5$	prottons aromatiques	OH	prottons $\text{N}^+$
COR2809	3	DMSO-D <sub>6</sub>	6H;d;1,2ppm	3H;s;2,1ppm		7H;mc;6,6-7,6ppm		1H;d6me;12,0ppm
COR2810	5	CDCl <sub>3</sub>	6H;d;1,2ppm	3H;s;2,2ppm		7H;mc;6,6-7,5ppm		2H;d6me;10ppm
COR2811	8	CDCl <sub>3</sub>	6H;d;1,2ppm	3H;s;2,2ppm		5H;mc;6,4-7,2ppm		1H;d6me;12,7ppm
COR2812	10	DMSO-D <sub>6</sub>	6H;d;1,1ppm	3H;s;2,1ppm		6H;mc;6,6-7,0ppm	1H;pe;8,8ppm	1H;d6me;11,7ppm
COR2813	11	CDCl <sub>3</sub>	6H;d;1,1ppm	3H;s;2,1ppm	3H;s;2,3ppm	6H;mc;6,7-7,0ppm		1H;pic très éta lé;1,1-13 ppm
COR2814	13	DMSO-D <sub>6</sub>	6H;d;1,1ppm	3H;s;2,1ppm		6H;mc;6,6-7,0ppm	1H;d6me;8,9ppm	2H;d6me;9,9ppm
								10H;mc;3,0-5,1ppm

d = doublet  
 s = singulet  
 mc = massif complexe  
 pe = pic étalé

RMN des bases libres, étalon interne TMS, solvant CDCl<sub>3</sub>

Produits des exemples	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> ¶	NCH <sub>3</sub>	OH	protons aromatiques	autres protons
1	6H;d;1,1ppm	3H;s;2,2ppm	3H;s;2,5ppm	1H;d8me; 5,5ppm	7H;mc;6,5-7,4ppm	9H;mc;2,8-4,3ppm
4	6H;d;1,2ppm	3H;s;2,2ppm			7H;mc;6,5-7,5ppm	13H;mc;2,7-4,3ppm dont CH <sub>3</sub> O à 3,8 ppm
6	6H;d;1,1ppm	3H;s;2,2ppm	3H;s;2,5ppm	1H;d8me; 5,9ppm	5H;mc;6,4-7,2ppm	15H;mc;2,8-4,3ppm dont 2CH <sub>3</sub> O à 3,8 ppm
9	6H;d;1,1ppm	3H;s;2,2ppm	3H;s;2,4ppm	1H;d8me; 5,3ppm	6H;mc;6,4-7,0ppm	10H;mc;2,7-4,5ppm
12	6H;d;1,2ppm	3H;s;2,2ppm		dans 1e mc à 2,8 -4,5ppm	6H;mc;6,4-7,0ppm	12H;mc;2,8-4,5ppm

d = doublet  
s = singulet  
mc = massif complexe

La toxicité des produits de la présente invention est déterminée chez la souris Swiss. Les animaux exempts d'organismes pathogènes spécifiques sont stabilisés en salle climatisée 24 à 48 h avant le début de l'expérimentation. Ils sont répartis en lots de 5 ♂ et 5 ♀. Les substances 5 sont administrées dans le véhicule approprié sous un volume équivalent à 0,1 ml pour 10 g de poids d'animal.

Les tableaux ci-après indiquent respectivement pour la voie orale et la voie intrapéritonéale les DL 50 déterminées pour chacun des produits par la méthode décrite par Cazin (Bull. Soc. Pharm. Lille, 1972, 4, 187) ou, dans le cas où la DL 50 n'a pas pu être déterminée, le pourcentage de mortalité induite par différentes doses.

## VOIE ORALE

15

!*****!*****!*****!*****!*****!*****!*****!						
! Produit		! Solvant		!Dose en mg/kg! Pourcenta-		
!		!		! ge de mor-		
20 !		!		! talité !		
!*****!*****!*****!*****!*****!*****!						
! COR 28 09 !		eau	!	1000	!	0 !
!		!	!	2000	!	40 !
!*****!*****!*****!*****!*****!*****!						
25 ! COR 28 10 !		gomme arabique	!	1000	!	20 !
!*****!*****!*****!*****!*****!*****!						
! COR 28 11 !		gomme arabique	!	!	!	546(377-791) !
!*****!*****!*****!*****!*****!*****!						
! COR 28 12 !		DMSO 1/2	!	!	!	!1428(1261-1617) !
30 !*****!*****!*****!*****!*****!*****!						
! COR 28 13 !		DMSO 1/2	!	1000	!	0 !
!		!	!	2000	!	20 !
!*****!*****!*****!*****!*****!*****!						
! COR 28 14 !		DMSO 1/2	!	!	!	! 952(790-1148) !
35 !*****!*****!*****!*****!*****!*****!						
! Moxisylyte!		gomme arabique	!	!	!	! 255(227-286) !
!*****!*****!*****!*****!*****!*****!						
DMSO = diméthylsulfoxyde						

DMSO = diméthylsulfoxyde

## VOIE INTRAPERITONEALE

!\*\*\*\*\*!\*\*\*\*\*!\*\*\*\*\*!

! Produit ! Solvant ! DL 50 mg/kg !

5 !\*\*\*\*\*!\*\*\*\*\*!\*\*\*\*\*!

! COR 28 09 ! DMSO 1/3 ! 200 (188 - 212) !

!\*\*\*\*\*!\*\*\*\*\*!\*\*\*\*\*!

! COR 28 10 ! eau ! 81 (65 - 100) !

!\*\*\*\*\*!\*\*\*\*\*!\*\*\*\*\*!

10 ! COR 28 11 ! eau ! 93 (72 - 120) !

!\*\*\*\*\*!\*\*\*\*\*!\*\*\*\*\*!

! COR 28 12 ! DMSO 1/3 ! ~ 350 !

!\*\*\*\*\*!\*\*\*\*\*!\*\*\*\*\*!

! COR 28 13 ! DMSO 1/3 ! 600 (463 - 778) !

15 !\*\*\*\*\*!\*\*\*\*\*!\*\*\*\*\*!

! COR 28 14 ! DMSO 1/3 ! 174 (151 - 200) !

!\*\*\*\*\*!\*\*\*\*\*!\*\*\*\*\*!

! Moxisylyte ! sérum ! 73 (67 - 79) !

! ! physiologique ! !

20 !\*\*\*\*\*!\*\*\*\*\*!\*\*\*\*\*!

In vitro l'activité alpha-bloquante est déterminée par l'antagonisme des contractions de strips aortiques isolés de lapin induites par la noradrénaline employée à la concentration de  $2.10^{-6}$  M/l. La technique employée est dérivée de celle de Furchtgott & Bhadrakom (J. Pharmacol., 1953, 108, 129-43). L'agoniste est introduit dans le bain en général 30 secondes ou dans un cas 14 mn après l'antagoniste. On donne dans le tableau ci-dessous les CI 50 exprimées en M/l c'est à dire les concentrations en produit alpha bloquant entraînant 50 % d'inhibition de la contraction 30 témoin induite par la noradrénaline.

!\*\*\*\*\*!

! Produit CI 50 M/l !

!\*\*\*\*\*!

! COR 28 09  $2,6.10^{-4}$  !

35 ! COR 28 10  $3,5.10^{-4}$  !

! COR 28 11  $*2,16.10^{-5}$  !

! COR 28 12  $9.10^{-5}$  !

! COR 28 13  $2,52.10^{-4}$  !

! COR 28 14  $6.10^{-6}$  !

40 ! moxislyte  $1,7.10^{-5}$  !

!\*\*\*\*\*! \* temps de contact 14 mn

In vivo l'activité alpha-bloquante est appréciée par la détermination de l'antagonisme de l'hypertension induite par la phénylephrine. Pour la voie intraveineuse on utilise des rats amyélés et bivagotomisés d'après la technique de J.S. Gillespie et T.C. Muir (Br. J. Pharmac. Chemother., 1967, 30, 78-87). Les alpha-bloquants sont administrés à la dose de 1,6 et 3,2 mg/kg et le pourcentage d'activité inhibitrice maximale ainsi que le temps au bout duquel l'activité résiduelle est égale à 50 % de l'activité maximale sont déterminés. Les résultats sont représentés dans le tableau ci-dessous.

10

*****!*****					
	1,6 mg/kg		3,2 mg/kg		
! PRODUIT	*****!*****				
!	% activité	durée en	% activité	durée en	!
15	! maximale	! mn	! maximale	! mn	!
*****!*****!*****					
!	COR 28 09	! 51,4 <u>±</u> 5,10	! 4 mn 29 s	! 74,7 <u>±</u> 5,2	! 7 mn 20 s
!	COR 28 10	! 66,3 <u>±</u> 1,83	! 5 mn 33 s	! 77	! 12 mn 44 s
!	COR 28 11	! 61,8 <u>±</u> 4,90	! > 60 mn	! 74,60 <u>±</u> 4,4	! > 60 mn
20	COR 28 12	! 59,1 <u>±</u> 7,50	! 5 mn 53 s	! 65,7 <u>±</u> 4,5	! 6 mn 16 s
!	COR 28 13	! 46,1 <u>±</u> 6,01	! 5 mn 40 s	! 61,1 <u>±</u> 6,4	! 9 mn 9 s
!	COR 28 14	! 92,0 <u>±</u> 2,45	! 26 mn 2 s	! 100 <u>±</u> 0	! > 60 mn
*****!*****!*****!*****					
!	moxisylyte	! 83,1 <u>±</u> 5,71	! 17 mn 20 s	! 82,6 <u>±</u> 4,54	! 18 mn 23 s
25	*****!*****!*****!*****				

Pour la voie orale on utilise des rats mâles vigiles chez lesquels des catheters ont été implantés dans l'artère carotide et la veine jugulaire. Le COR 28 11 entraîne à la dose de 5 mg/kg une activité maximale de 56,7 ± 10,25 %. Au bout de 60 minutes l'activité est encore de 30 %.

L'activité antihypertensive est déterminée chez le rat spontanément hypertendu de souche Okamoto anesthésié au pentobarbital. Administré à la dose de 0,1 mg/kg par voie intraveineuse le produit COR 28 11 fait passer la pression sanguine moyenne de 135 à 106 mm de mercure.

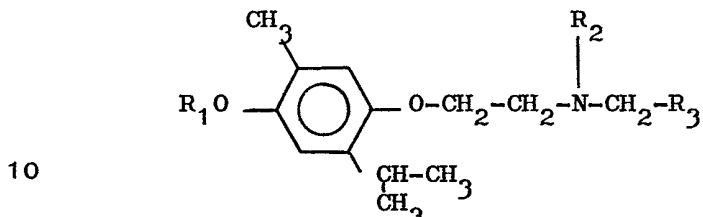
35 Compte tenu de leurs propriétés pharmacologiques se caractérisant par une activité alpha-bloquante et antihypertensive, les produits faisant l'objet de la présente invention peuvent être employés par exemple dans le traitement de l'hypertension artérielle (seuls ou en association avec un diurétique ou d'autres médicaments antihypertenseurs) dans le traitement 40 des troubles vasculaires périphériques tels que l'acrocyanose et le

syndrôme de Raynaud, dans le traitement de la crise d'asthme (seuls ou en association avec un beta 2 - stimulant), dans le traitement du glaucome

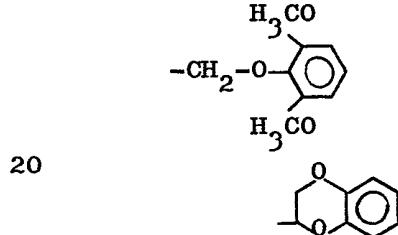
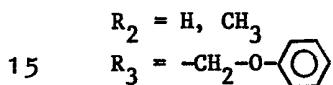
Les doses et schémas thérapeutiques seront fonction du sujet et de l'affection à traiter. Les produits pourront être administrés par voie 5 orale (par exemple sous forme de gélules, comprimés, gouttes buvables), par voie injectable (soluté injectable par voie intramusculaire ou intra-veineuse ; administration en perfusion intraveineuse), par voie rectale (suppositoires), par voie locale (collyres pour le traitement du glaucome, aérosols pour le traitement de la crise d'asthme). Suivant les 10 indications la dose quotidienne variera de 1 à 100 mg en une à trois prises pour la voie orale, de 1 à 100 mg en une ou deux prises pour la voie rectale ; la dose administrée par voie intraveineuse pourra varier entre 0,1 et 10 mg. Les collyres contiendront 0,05 à 0,5 % de principe actif 15 alpha-bloquant et les aérosols délivreront de 0,1 à 10 mg de principe actif alpha-bloquant par inhalation.

## REVENDEICATIONS

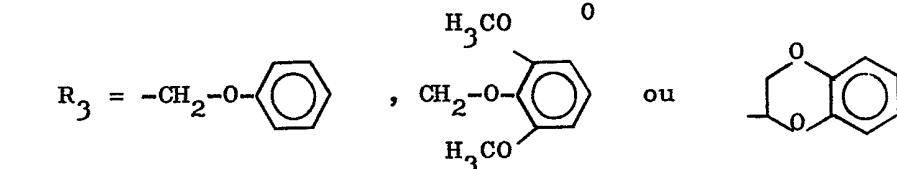
## 5 1. Nouveaux produits de formule générale



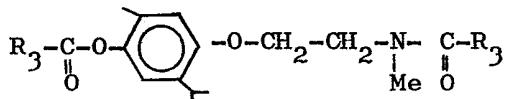
avec  $R_1 = H, -CH_3, -C(CH_3)_2$



2. Méthode de préparation des produits de la revendication 1 caractérisée en ce que l'isopropyl-5 méthyl-2 N-méthylaminoéthoxy-4 phénol 25 réagit avec le chlorure de l'acide  $R_3-C(OH)_2$ , dans lequel



pour former



et en ce que ce produit est réduit par  $LiAlH_4$ .

35

3. Nouveaux médicaments à activité alphabloquante contenant une quantité thérapeutiquement efficace d'au moins un produit selon la revendication 1.

40

*M. 971*