



CONFÉDÉRATION SUISSE
OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

⑤① Int. Cl.³: C 07 C 93/06
C 07 C 103/30
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

⑪

645 090

⑳ Numéro de la demande: 3452/80

㉓ Titulaire(s):
Continental Pharma, Bruxelles (BE)

㉒ Date de dépôt: 02.05.1980

㉓ Priorité(s): 04.05.1979 LU 81225

㉒ Inventeur(s):
Gillet, Claude, Blanmont (BE)
Roba, Joseph, Dion-le-Val (BE)
Cordi, Alexis, Villers-la-Ville (BE)
Van Dorsser, William, Bruxelles (BE)
Lambelin, Georges, Bruxelles (BE)

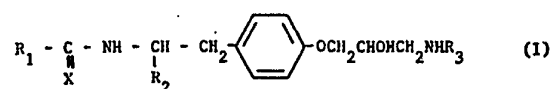
㉔ Brevet délivré le: 14.09.1984

㉕ Fascicule du brevet
publié le: 14.09.1984

㉔ Mandataire:
Bovard AG, Bern 25

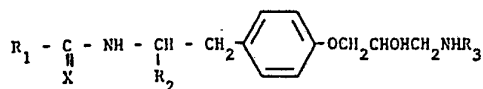
⑤④ **Dérivés de phényléthylamine et leur préparation ainsi que composition contenant ces dérivés.**

⑤⑦ Les composés répondent à la formule I ci-contre, dans laquelle les substituants R_1 à R_3 et X possèdent les différentes significations mentionnées dans la revendication 1. Ces dérivés sont particulièrement applicables comme des produits pharmaceutiques.



REVENDECATIONS

1. Dérivé de phényléthylamine de formule générale (I):



dans laquelle

R_1 représente un radical alkyle linéaire ou ramifié $C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_{11}, C_{12}, C_{13}, C_{14}, C_{15}$ ou C_{16} , un radical cycloalkyle C_3, C_4, C_5, C_6, C_7 ou C_8 , un radical alkyle linéaire ou ramifié C_1, C_2, C_3 ou C_4 substitué par un ou plusieurs groupes phényles, par un groupe phénoxy, par un groupe phényle ou phénoxy substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux alkyles ou alcoxy linéaires ou ramifiés C_1, C_2 ou C_3 ,

R_2 représente de l'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié C_1, C_2 ou C_3 ,

R_3 représente un radical alkyle linéaire ou ramifié $C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_{11}, C_{12}, C_{13}, C_{14}, C_{15}$ ou C_{16} , un radical cycloalkyle C_3, C_4, C_5, C_6, C_7 ou C_8 , un radical alkényle linéaire ou ramifié $C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_{11}$ ou C_{12} , un radical alkynyle linéaire ou ramifié C_3, C_4, C_5, C_6, C_7 ou C_8 , un radical alkyle linéaire ou ramifié C_1, C_2, C_3 ou C_4 substitué par un groupe alkylcarboxamido linéaire ou ramifié C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 ou C_6 éventuellement substitué par un noyau phényle ou phénoxy, par un groupe cycloalkylcarboxamido C_3, C_4, C_5, C_6, C_7 ou C_8 , par un ou plusieurs groupes phényles, par un groupe phénoxy, par un groupe phényle ou phénoxy substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux alkyles ou alcoxy, linéaires ou ramifiés C_1, C_2 ou C_3 , par un groupe méthylènedioxy, par un groupe carboxamido, et

$C = X$ représente un groupement CH_2 , un groupe CO ou un groupement CHR_4 dans lequel R_4 représente un radical alkyle linéaire ou ramifié C_1, C_2, C_3 ou C_4 , ainsi que les esters et les sels de ce dérivé formé par des acides non toxiques et pharmaceutiquement utilisables.

2. Dérivé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que, lorsque, dans la formule (I), R_1 représente un radical alkyle C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 ou C_6 ou un radical alkyle linéaire ou ramifié C_1, C_2, C_3 ou C_4 substitué par un groupe phényle ou par un groupe chlorophényle, $C = X$ représente un groupement CH_2 ou un groupement CHR_4 dans lequel R_4 représente un radical alkyle C_1, C_2, C_3 ou C_4 .

3. Dérivé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que, dans la formule (I), R_1 représente un radical alkyle $C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_{11}, C_{12}, C_{13}, C_{14}, C_{15}$ ou C_{16} .

4. Dérivé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que, dans la formule (I), R_1 représente un cycloalkyle C_5 ou C_6 .

5. Dérivé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que, dans la formule (I), R_1 représente un radical alkyle C_5-C_{16} .

6. Dérivé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que, dans la formule (I), R_1 représente un radical alkyle C_5-C_{12} .

7. Dérivé suivant l'une des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que, dans la formule (I), R_3 représente un radical alkyle C_3-C_{10} .

8. Dérivé suivant l'une des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que, dans la formule (I), R_3 représente un radical cycloalkyle C_5-C_6 .

9. Dérivé suivant l'une des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que, dans la formule (I), R_3 représente un radical alkyle C_3 ou C_4 ou un radical alkyle C_2, C_3 ou C_4 substitué par un groupe phényle ou phénoxy.

10. Dérivé suivant l'une des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que, dans la formule (I), R_3 représente un radical alkyle C_1-C_{12} .

11. Dérivé suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est choisi dans le groupe formé par les composés:

1-[4-(2-n-octylaminoéthyl)phénoxy]-3-isopropylamino-2-propanol

1-[4-(2-n-octylaminoéthyl)phénoxy]-3-t.-butylamino-2-propanol

1-[4-[2-(2-phényléthylamino)éthyl]phénoxy]-3-isopropylamino-2-propanol

1-[4-(2-n-octylaminoéthyl)phénoxy]-3-propylamino-2-propanol

1-[4-(2-n-octylaminoéthyl)phénoxy]-3-n-octylamino-2-propanol

(I) 5 1-[4-(2-n-octylaminoéthyl)phénoxy]-3-(4-phénylbutyl)amino-2-propanol

1-[4-(2-n-octylaminoéthyl)phénoxy]-3-isopropylamino-2-propanol

10 1-[4-(2-n-octylaminopropyl)phénoxy]-3-isopropylamino-2-propanol

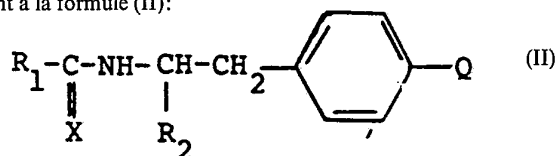
1-[4-[2-(2-nonylamino)éthyl]phénoxy]-3-t.-butylamino-2-propanol

1-[4-(2-n-octylaminoéthyl)phénoxy]-3-(2-isobutyramidoéthyl)-amino-2-propanol

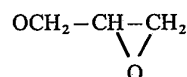
15 1-[4-(2-n-octylaminoéthyl)phénoxy]-3-(2-phénylacétamidoéthyl)-amino-2-propanol

1-[4-(2-n-octylaminoéthyl)phénoxy]-3-(2-cyclopentylamidoéthyl)amino-2-propanol.

12. Procédé de préparation de dérivés de phényléthylamine de formule (I), caractérisé en ce qu'on met en réaction un composé répondant à la formule (II):

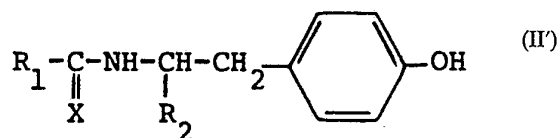


dans laquelle R_1, R_2 et $C = X$ ont les significations données dans la revendication 1, Q représente le groupe:

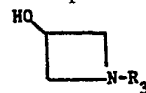


ou $OCH_2 - COH - CH_2 - Z$, dans lequel Z représente un atome d'halogène, NH_2 ou OSO_2R_{10} , R_{10} est un radical alkyle C_1-C_4 ou un noyau aromatique, avec un composé de formule R_3Z' dans laquelle R_3 a une des significations données dans la revendication 1, et Z' a une des significations de Z en veillant toutefois à ce que, dans cette réaction, Z ou Z' soit un radical NH_2 .

13. Procédé de préparation des composés de formule (I), caractérisé en ce qu'on met en réaction un composé de formule (II'):

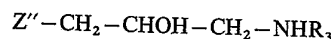


dans laquelle R_1, R_2 et $C = X$ ont les significations données dans la revendication 1, avec un composé de formule:



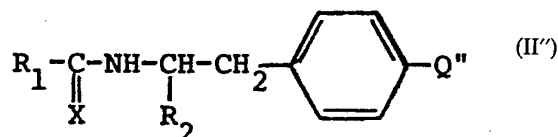
dans laquelle R_3 a une des significations données dans la revendication 1.

14. Procédé de préparation des composés de formule (I), caractérisé en ce qu'on met en réaction un composé de formule (II') avec un composé de formule:

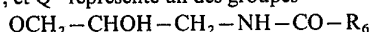


dans laquelle Z'' représente un atome d'halogène ou un groupe tosyl ou mésyle.

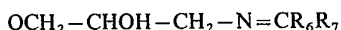
15. Procédé de préparation des composés de formule (I), caractérisé en ce qu'on soumet un composé de formule (II''):



dans laquelle R_1 , R_2 et X ont les significations données dans la revendication 1, et Q' représente un des groupes



ou

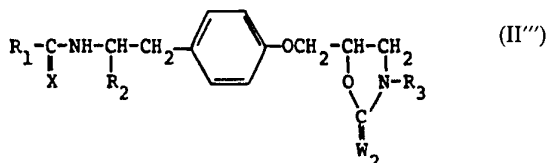


dans lesquels R_6 étant tel que R_6CH_2 représente le radical R_3 selon la revendication 1, et R_7 étant un radical alkyle tel que le radical



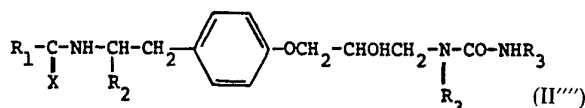
soit compatible avec les significations pour R_3 , à une réduction.

16. Procédé de préparation des composés de formule (I), caractérisé en ce qu'on soumet un composé de formule (II'''):



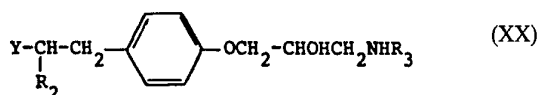
dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et $C = X$ ont les significations données dans la revendication 1, et $C = W_2$ étant un groupement carbonyle ou méthylène, à une hydrolyse.

17. Procédé de préparation des composés de formule (I), caractérisé en ce qu'on soumet le composé de formule (II'''):

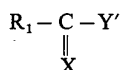


dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et X ont les significations données dans la revendication 1, à une thermolyse.

18. Procédé de préparation des composés de formule (I), caractérisé en ce qu'on met en réaction un composé de formule (XX):

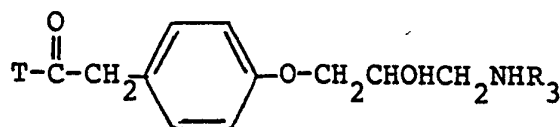


dans laquelle R_2 et R_3 ont les significations données dans la revendication 1, avec un composé de formule



dans laquelle R_1 et X ont des significations données dans la revendication 1, et Y' et Y représentant de l'hydrogène, un atome d'halogène, les groupes tosylé, mésyle ou acyloxy, un groupe hydroxyle, un radical alkyloxy C_1-C_4 ou un radical alkyle C_1-C_4 correspondant à R_4 tel que défini dans la revendication 1, Y ou Y' représentant un radical NH_2 .

19. Procédé de préparation des composés de formule (I), dans laquelle R_1 , R_2 et R_3 ont les significations données dans la revendication 1, et $C = X$ représente un groupement CHR_4 , dans lequel R_4 est un radical alkyle linéaire ou ramifié C_1-C_4 , caractérisé en ce qu'on met en réaction un composé de formule:

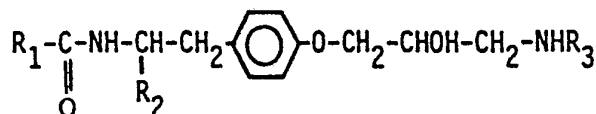


dans laquelle T représente de l'hydrogène, un groupe hydroxyle, un halogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié C_1-C_3 , un groupe alkoxy C_1-C_4 ou un groupe acyloxy C_1-C_4 , avec une amine de formule (XXIV):



cette réaction étant suivie d'une réduction.

20. Procédé de préparation des composés de formule (I), dans laquelle $C = X$ représente un groupe CH_2 et R_1 , R_2 et R_3 ont les significations données dans la revendication 1, caractérisé en ce qu'on soumet un composé de formule:



à une réduction.

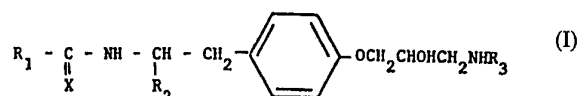
21. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un des composés de formule (I) ou un de ses sels, ou un de ses esters, associé à un ou des excipients pharmaceutiques appropriés.

22. Composition suivant la revendication 21, caractérisée en ce qu'elle se présente sous forme de dragées, granulés, tablettes, capsules, solutions, sirops, émulsions ou suspensions contenant des additifs ou excipients appropriés en pharmacie galénique ou éventuellement à d'autres agents thérapeutiques.

23. Composition suivant la revendication 21, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un des dérivés suivant la formule (I) en solution, notamment dans l'eau stérile ou dans une huile comme l'huile d'arachide ou l'oléate d'éthyle.

La présente invention a pour objet des dérivés de phényléthylamines ainsi que les esters et les sels de ces composés, leurs procédés de préparation et des compositions pharmaceutiques contenant au moins un de ces dérivés.

Les dérivés suivant l'invention répondent à la formule générale I:



dans laquelle

R_1 représente un radical alkyle linéaire ou ramifié C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} , C_{12} , C_{13} , C_{14} , C_{15} ou C_{16} , un radical cycloalkyle C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 ou C_8 , un radical alkyle linéaire ou ramifié C_1 , C_2 , C_3 ou C_4 substitué par un ou plusieurs groupes phényles, par un groupe phénoxy, par un groupe phényle ou phénoxy substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux alkyles ou alkoxy linéaires ou ramifiés C_1 , C_2 ou C_3 ,

R_2 représente de l'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié C_1 , C_2 ou C_3 ,

R_3 représente un alkyle linéaire ou ramifié C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} , C_{12} , C_{13} , C_{14} , C_{15} , ou C_{16} , un radical cycloalkyle C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 ou C_8 , un radical alkenyle linéaire ou ramifié C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} ou C_{12} , un radical alkylnyle linéaire ou ramifié C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 ou C_8 , un radical alkyle linéaire ou ramifié C_1 , C_2 , C_3 ou C_4 substitué par un groupe alkyl-carboxamido linéaire ou ramifié C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 ou C_6 éventuellement substitué par un noyau phényle ou phénoxy, par un groupe cycloalkylcarboxamido C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 ou C_8 , par un ou plusieurs groupes phényles, par un groupe phénoxy, par un groupe phényle ou phénoxy substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux alkyles ou alkoxy, linéaires ou ramifiés C_1 , C_2 ou C_3 , par un groupe méthylènedioxy, par un groupe carboxamido, et

$C = X$ représente un groupement CH_2 , un groupe CO ou un groupement CHR_4 dans lequel R_4 représente un radical alkyle linéaire ou ramifié C_1 , C_2 , C_3 ou C_4 .

Suivant une forme de réalisation préférée, l'invention a pour objet les composés de formule I dans laquelle:

R_1 représente un radical alkyle linéaire ou ramifié C_1-C_{16} , un radical cycloalkyle C_3-C_8 , un radical alkyle linéaire ou ramifié C_1-

C₄ substitué par un ou deux groupes phényles, par un groupe phénoxy, par un groupe phényle ou phénoxy substitué par un atome d'halogène comme le fluor, le chlore ou le brome, par un radical alkyle ou alkoxy linéaire ou ramifié C₁-C₃.

R₂ représente de l'hydrogène, un radical linéaire ou ramifié C₁-C₃.

R₃ représente un radical alkyle linéaire ou ramifié C₁-C₁₆, un radical cycloalkyle C₃-C₈, un radical alkyle linéaire ou ramifié C₁-C₄ substitué par un ou deux groupes phényles, par un groupe phénoxy, par un groupe phényle ou phénoxy substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène comme le fluor, le chlore ou le brome, par un ou plusieurs radicaux alkyles ou alkoxy linéaires ou ramifiés C₁-C₃, par un groupe méthylènedioxy, par un groupe carboxamido, et

C = X représente un groupement CH₂ ou un groupement CHR₄ dans lequel R₄ représente un radical alkyle linéaire ou ramifié C₁-C₄.

Une classe préférée de produits de l'invention est constituée des produits de formule I dans lesquels:

R₁ représente un radical alkyle linéaire ou ramifié C₁-C₁₆, un radical cycloalkyle C₃-C₈, un radical alkyle linéaire ou ramifié C₁-C₄ substitué par plusieurs groupes phényles, par un groupe phénoxy, par un groupe phényle ou phénoxy substitué par un radical alkyle ou alkoxy linéaire ou ramifié C₁-C₃,

R₂ représente de l'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié C₁-C₃,

R₃ représente un radical alkyle linéaire ou ramifié C₃-C₁₀, un radical cycloalkyle C₃-C₈, un radical alkyle linéaire ou ramifié C₁-C₄, substitué par un groupe phényle, par un groupe phénoxy, par un groupe phényle ou phénoxy substitué par un atome d'halogène comme le fluor ou le chlore, par un radical alkyle ou alkoxy linéaire ou ramifié C₁-C₃, par un groupe méthylènedioxy, et C = X représente un groupement CO.

Une classe particulière de produits de l'invention est constituée des produits de formule I dans lesquels:

R₁ représente un radical alkyle linéaire ou ramifié C₁-C₁₆, un radical cycloalkyle C₃-C₆,

R₂ représente de l'hydrogène,

R₃ représente un radical alkyle linéaire ou ramifié C₃-C₄, un radical alkyle linéaire ou ramifié C₂-C₄ substitué par un groupe phényle ou phénoxy, et

C = X représente un groupement CO.

Une autre classe préférée de produits de l'invention comprend les produits de formule I dans lesquels:

R₁ représente un radical alkyle linéaire ou ramifié C₃-C₁₆, un radical cycloalkyle C₃-C₆, un radical alkyle linéaire ou ramifié C₁-C₄ substitué par un groupe phényle, par un groupe phénoxy, par un groupe phényle ou phénoxy substitué par un atome d'halogène comme le fluor ou le chlore, par un radical alkyle ou alkoxy linéaire ou ramifié C₁-C₃,

R₂ représente de l'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié C₁-C₃,

R₃ représente un radical alkyle linéaire ou ramifié C₁-C₁₂, un radical cycloalkyle C₃-C₈, un radical alkyle linéaire ou ramifié C₁-C₄ substitué par un groupe phényle, par un groupe phénoxy, par un groupe phényle ou phénoxy substitué par un atome d'halogène comme le fluor ou le chlore, par un radical alkyle ou alkoxy linéaire ou ramifié C₁-C₃, par un groupe méthylènedioxy, et

C = X représente un groupement CH₂ ou un groupement CHR₄ dans lequel R₄ représente un radical alkyle linéaire ou ramifié C₁-C₄.

Avantageusement les produits de l'invention répondent à la formule I dans laquelle:

R₁ représente un radical alkyle linéaire ou ramifié C₃-C₁₂, un radical cycloalkyle C₃-C₆, un radical alkyle linéaire ou ramifié C₂-C₄ substitué par un groupe phényle ou par un groupe phénoxy,

R₂ représente de l'hydrogène,

R₃ représente un radical alkyle linéaire ou ramifié C₁-C₁₂, un

radical cycloalkyle C₃-C₈, un radical alkyle linéaire ou ramifié C₂-C₄ substitué par un groupe phényle ou par un groupe phénoxy, et C = X représente un groupement CH₂.

Des exemples de dérivés suivant l'invention sont:

- 5 1-[4-(2-n-octylaminoéthyl)phénoxy]-3-isopropylamino-2-propanol
- 1-[4-(2-n-octylaminoéthyl)phénoxy]-3-t.-butylamino-2-propanol
- 1-{4-[2-(2-phényléthylamino)éthyl]phénoxy}-3-isopropylamino-2-propanol
- 10 1-[4-(2-n-octylaminoéthyl)phénoxy]-3-propylamino-2-propanol
- 1-[4-(2-n-octylaminoéthyl)phénoxy]-3-n-octylamino-2-propanol
- 1-[4-(2-n-octylaminoéthyl)phénoxy]-3-(4-phénylbutyl)amino-2-propanol
- 1-[4-(2-n-octylaminoéthyl)phénoxy]-3-isopropylamino-2-propanol
- 1-[4-(2-n-octylaminopropyl)phénoxy]-3-isopropylamino-2-propanol
- 1-{4-[2-(2-nonylamino)éthyl]phénoxy}-3-t.-butylamino-2-propanol
- 20 1-[4-(2-n-octylaminoéthyl)phénoxy]-3-(2-isobutyramidoéthyl)-amino-2-propanol
- 1-[4-(2-n-octylaminoéthyl)phénoxy]-3-(2-phénylacétamidoéthyl)-amino-2-propanol
- 1-[4-(2-n-octylaminoéthyl)phénoxy]-3-(2-cyclopentylamidoéthyl)amino-2-propanol.

Si les dérivés suivant la formule I se présentent sous forme de sels d'addition avec des acides, on peut les transformer, selon les procédés usuels, en leur base libre ou en sels avec d'autres acides.

- 30 Les sels les plus couramment utilisés sont des sels d'addition d'acides, en particulier des sels d'addition d'acides non toxiques, pharmaceutiquement utilisables, formés avec des acides inorganiques appropriés, par exemple l'acide chlorhydrique, l'acide sulfurique ou l'acide phosphorique ou avec des acides organiques appropriés, comme des acides aliphatiques, cycloaliphatiques, aromatiques, araliphatiques ou hétérocycliques, carboxyliques ou sulfoniques, par exemple les acides formique, acétique, propionique, succinique, glycolique, gluconique, lactique, malique, tartrique, citrique, ascorbique, glucoronique, maléique, fumarique, pyruvique, aspartique, glutamique, benzoïque, anthranilique, hydroxybenzoïque, salicylique, phénylacétique, mandélique, embonique, méthanesulfonique, éthanesulfonique, panthoténique, toluènesulfonique, sulfanilique, cyclohexylaminosulfonique, stéarique, alginique, β-hydroxypropionique, β-hydroxybutyrique, oxalique, malonique, galactarique, galacturonique. Ces sels peuvent également dériver d'acides aminés naturels ou non, comme la lysine, la glycine, l'arginine, l'ornithine, l'asparagine, la glutamine, l'alanine, la valine, la thréonine, la sérine, la leucine, la cystéine, etc.

- Des esters appropriés des phénoxypropanolamines de l'invention sont, par exemple, les esters issus d'acides carboxyliques aliphatiques comptant jusqu'à 20 atomes de carbone, comme l'acide acétique, palmitique, stéarique ou oléique, et les esters issus d'acides carboxyliques aromatiques comptant jusqu'à 10 atomes de carbone, comme l'acide benzoïque, de même que leurs sels d'addition d'acides.

Les composés de formule I possèdent au moins un atome de carbone asymétrique et existent donc sous forme d'isomères optiques ou de racémiques; toutes ces formes font partie de la présente invention.

- 60 Les isomères optiques peuvent être obtenus par résolution des racémiques selon des procédés classiques, par exemple par formation de sels diastéro-isomères par action d'acides optiquement actifs, comme les acides tartrique, diacétyltartrique, tartranilique, dibenzoyltartrique, ditoluoyltartrique, et séparation du mélange de diastéro-isomères par exemple par cristallisation ou chromatographie, puis libération des bases optiquement actives au départ de ces sels. Les composés optiquement actifs de formule I peuvent également être obtenus en utilisant des produits de départ optiquement actifs.

Les isomères optiques préférés des composés de formule I sont ceux qui présentent la configuration (S) au niveau du carbone porteur de la fonction alcool dans la chaîne oxypropanolamine.

D'une façon générale, les dérivés suivant l'invention sont doués d'activités sur le système cardio-vasculaire, par exemple des activités inhibitrices de l'agrégation plaquettaire, antihypertensive, β -bloquante, anesthésique locale, antispasmodique, vaso-dilatatrice périphérique, hypolipidémiant, antithrombotique, antiarythmique, et/ou d'activités sur le système nerveux central, par exemple tranquillisante.

Ces propriétés permettent d'envisager l'utilisation des produits de l'invention dans la prophylaxie et le traitement de l'hypertension et d'affections cardio-vasculaires, comme l'athérosclérose et l'angine de poitrine, l'infarctus du myocarde et les troubles du rythme.

D'une façon plus particulière, il a été ainsi découvert que certains des produits de l'invention étaient doués d'une activité tout à fait particulière vis-à-vis de l'agrégation plaquettaire. Certains produits inhibent, en effet, *in vitro*, le phénomène d'agrégation plaquettaire induit par le collagène et le Thromboxane. Une différence importante est cependant observée en ce qui concerne l'inhibition de l'agrégation lorsque l'ADP est utilisé comme agent agrégant: alors que des produits comme l'aspirine et le sulotidil n'inhibent que la deuxième phase du phénomène d'agrégation plaquettaire (release reaction), certains produits de l'invention sont capables d'inhiber les deux phases de l'agrégation.

Un effet similaire n'est observé que pour la prostacycline ou l'adénosine.

Toujours comme la prostacycline, certains produits de l'invention sont capables de désagréger des plaquettes préalablement agrégées par l'ADP, ce qui les distingue d'autres agents antiagrégants, comme l'aspirine, l'indométhacine, le dipyridamole et le sulotidil qui se sont tous révélés complètement inactifs à cet égard.

Par ailleurs, il a été découvert que certains produits de l'invention sont doués d'un important effet de blocage sélectif des récepteurs β_1 -adrénergiques. Les composés ayant cet effet sélectif ont une plus grande spécificité pour les récepteurs β -adrénergiques cardiaques (β_1) que pour les récepteurs β -adrénergiques des vaisseaux sanguins périphériques et des muscles bronchiques (β_2).

Cette cardiosélectivité permet d'envisager une utilisation des produits de l'invention chez des patients souffrant d'asthme et de troubles pulmonaires chroniques ainsi que chez ceux présentant des insuffisances artérielles périphériques. De plus, les produits de l'invention ne possèdent pas d'activité β -mimétique (agonistes partiels) ni d'effets de membrane, à en juger par l'absence de modifications dans la fréquence de contraction des oreillettes, dans un sens ou dans l'autre.

Il a été enfin observé que des produits de l'invention étaient doués à la fois d'activité de blocage des récepteurs β_1 -adrénergiques et d'activité vaso-dilatatrice périphérique importante.

L'on sait qu'actuellement les agents vaso-dilatateurs périphériques rencontrent un intérêt croissant dans le traitement de l'hypertension. Il apparaît cependant que ces agents connus présentent des effets secondaires indésirables, comme par exemple de la tachycardie, qu'il est alors nécessaire d'atténuer par administration concomitante d'un agent β -bloquant. Une molécule douée à la fois de propriétés β_1 -bloquantes et vaso-dilatatrices périphériques présente donc un intérêt thérapeutique certain.

D'une manière générale, il a été découvert que la nature du groupe $C = X$ des composés de formule générale I influençait fortement l'activité biologique. C'est ainsi que l'on a observé qu'une importante activité de blocage des récepteurs cardiaques β_1 est généralement obtenue pour les composés dans lesquels le groupe $C = X$ est un groupe $C = O$. Par contre, une importante activité inhibitrice de l'agrégation plaquettaire est généralement obtenue pour les composés dans lesquels le groupe $C = X$ est un groupe CH_2 ou CHR_4 .

La présente invention revendique également des compositions pharmaceutiques contenant, comme ingrédient actif, au moins un composé de la formule générale I et/ou un de ses sels ou un de ses

esters avec un excipient pharmaceutique. Ces compositions sont présentées de façon à pouvoir être administrées par voie orale, rectale ou parentérale.

Ainsi, par exemple, les compositions pour l'administration par voie orale peuvent être liquides ou solides et présentées sous forme de comprimés, capsules, granulés, poudres, sirops ou suspensions; de telles compositions comprennent les additifs et excipients généralement utilisés en pharmacie galénique, des diluants inertes, des agents de désintégration, des agents liants et des agents lubrifiants, tels que lactose, amidon, talc, gélatine, acide stéarique, acide silicique, stéarate de magnésium, polyvinylpyrrolidone, phosphate de calcium, carbonate de calcium, etc.

De telles formulations peuvent être effectuées de façon à prolonger la désintégration et, par conséquent, la durée d'action du principe actif.

Les suspensions aqueuses, les émulsions et les solutions huileuses sont faites en présence d'agents adoucissants, comme dextrose ou glycérol, d'agents parfumants, comme la vanilline par exemple, et peuvent aussi contenir des agents épaississants, des agents mouillants, des agents de préservation.

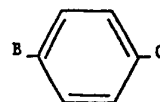
Les émulsions et solutions huileuses sont faites dans une huile d'origine végétale ou animale et peuvent contenir des agents émulsifiants, parfumants, dispersants, adoucissants et antioxydants. Pour l'administration parentérale, on utilise comme véhicule de l'eau stérile, une solution aqueuse de polyvinylpyrrolidone, de l'huile d'arachide, de l'oléate d'éthyle, etc. Ces solutions injectables aqueuses ou huileuses peuvent contenir des agents épaississants, mouillants, dispersants et gélifiants.

Les composés suivant l'invention sont préparés selon les procédés suivants qui englobent les procédés inventifs selon les revendications 12 à 19.

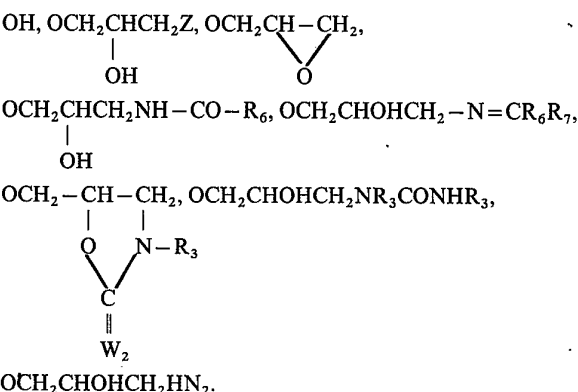
La synthèse de la chaîne oxypropanolamine peut se réaliser à n'importe quel stade de l'élaboration de la partie phényléthylamine, de même que la formation de la partie phényléthylamine peut se produire à n'importe quel stade de la synthèse de la chaîne oxypropanolamine.

A. Synthèse de la chaîne oxypropanolamine

On prépare généralement les dérivés de phényléthylamines de formule I, leurs sels et leurs esters à partir d'un composé répondant à la formule:



ou éventuellement selon la valeur de Q, à partir d'un sel d'un composé répondant à cette formule où Q représente un des groupes suivants:



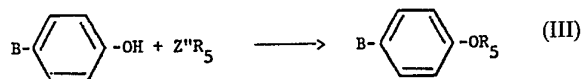
R_3 est tel que défini précédemment, Z représente un atome d'halogène tel que le chlore, le brome ou l'iode, un groupe amino NH_2 ou un groupe qui peut facilement donner lieu à une réaction de substitution comme, par exemple, un groupement $\text{OSO}_2\text{R}_{10}$, R_{10} est un radical alkyle C_1-C_4 ou un noyau aromatique tel que phényle ou

tolyle de telle sorte qu'on forme des groupes tels que tosylo ou mésyle, et

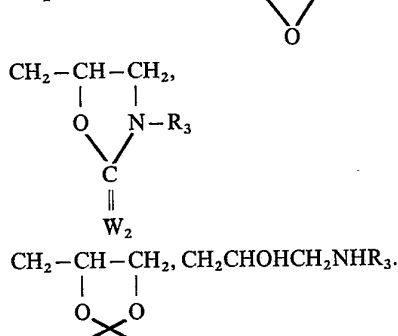
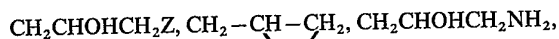
R_6 est tel que R_6CH_2 représente le radical R_3 , R_7 est un radical alkyle tel que le radical R_6CHR_7 soit compatible avec les significations définies pour R_3 , $C = W_2$ représente un groupement carbonyle ou un groupement méthylène de telle sorte que l'hétérocycle est une oxazolidone ou une oxazolidine, B représente la chaîne phénéthylamine telle qu'elle apparaît dans la formule générale I ou cette chaîne à n'importe quel stade de son élaboration, et ce tel que décrit au paragraphe B.

Cette méthode générale de base comprend plusieurs variantes qui sont décrites ci-dessous.

A.1. Selon cette première variante, un dérivé phénolique III est alkylé selon le schéma:

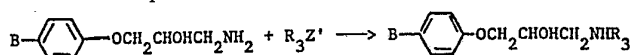


Z'' représente un atome d'halogène, tel que chlore, brome, iode, ou un groupe qui puisse aisément donner lieu à une réaction de substitution avec une amine comme par exemple les groupes tosylo ou mésyle, B a été défini précédemment, R_5 représente un des groupes:



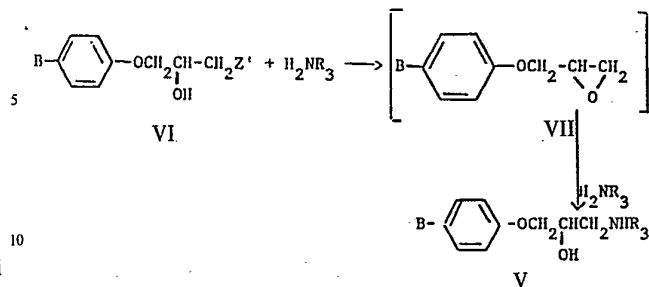
Dans ce procédé, la réaction peut être conduite de préférence en utilisant un composé basique comme agent de déshydrohalogénéation, dans un solvant approprié, à une température comprise entre la température ambiante et 200°C . Comme exemple de solvant approprié, on peut citer un alcool inférieur tel que le méthanol, l'éthanol ou l'isopropanol, une cétone telle que l'acétone, un éther tel que le dioxanne, l'éther diéthylique ou l'éther diméthylé du diéthylène-glycol, un hydrocarbure aromatique ou aliphatique tels que le benzène, le toluène ou l'éther de pétrole. Comme exemples de composé basique, on peut citer l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, le carbonate de sodium, le carbonate de potassium, le méthylate de sodium, l'hydruide de sodium, l'amidure de sodium, le t.-butylate de potassium, la pyridine, la N-diméthylaniline et la triéthylamine.

A.2. Selon cette variante, une amine IV est alkylée de façon à donner le produit V:



R_3 et B ont été définis précédemment et Z' correspond à Z sans toutefois pouvoir être un groupe amino NH_2 . La réaction se déroule avantageusement dans un solvant organique inerte comme les hydrocarbures chlorés tels que le chloroforme ou le dichlorométhane, les hydrocarbures aromatiques ou aliphatiques comme le benzène, le toluène ou encore l'acétonitrile et les éthers. La température est comprise entre la température ambiante et la température de reflux du mélange réactionnel. La réaction peut être effectuée, avec profit, en présence de base organique telle que la pyridine, la triéthylamine ou la N-diméthylaniline ou de base minérale telle que les hydroxydes, les carbonates et les bicarbonates de métaux alcalins ou alcalino-terreux ou de chaux finement pulvérisée.

Une variante de ce procédé est illustrée ci-dessous:

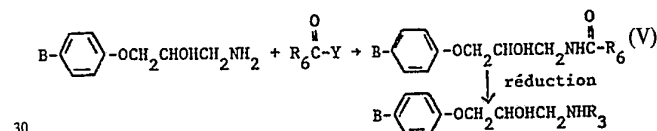


R_3 , B et Z' ont été définis précédemment.

On constatera que la réaction ci-dessus et la réaction précédente sont deux réactions d'alkylation d'une amine primaire en amine secondaire. Il va de soi que les conditions opératoires pour ces deux réactions sont tout à fait comparables.

Il est à noter qu'il est parfois plus intéressant de former quantitativement l'oxiranne VII en traitant le composé VI avec un agent basique comme les hydroxydes de métaux alcalins ou alcalino-terreux ou comme les alcoolates de métaux alcalins, puis de mettre en réaction cet oxiranne avec une amine comme il a été décrit ci-dessus. Cette variante fait l'objet du paragraphe A.6.

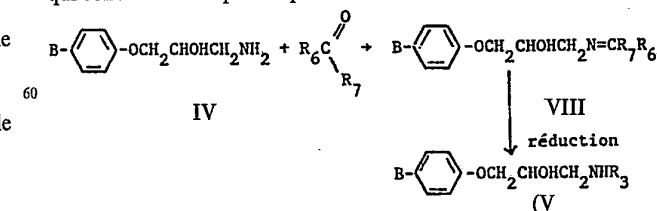
A.3. Selon ce procédé, une amine primaire subit une acylation suivie d'une réduction pour donner le composé V, selon le schéma:



R_3 et B ont été définis précédemment, R_6 est tel que R_6CH_2 représente le radical R_3 , et Y représente un halogène comme le chlore ou le brome ou un bon groupe sortant comme les groupements tosylo, mésyle ou acyloxy. La réaction se déroule avantageusement dans un solvant organique inerte comme les hydrocarbures chlorés tels que le chloroforme ou le dichlorométhane, les hydrocarbures aromatiques ou aliphatiques comme le benzène, le toluène ou l'éther de pétrole, les alcools comme le méthanol et l'éthanol ou encore l'acétonitrile et les éthers. La température est comprise entre la température ambiante et la température de reflux du mélange réactionnel. La réaction peut être effectuée, avec profit, en présence de base organique telle que la pyridine, la triéthylamine ou la N-diméthylaniline ou de base minérale telle que les hydroxydes, les carbonates et les bicarbonates de métaux alcalins ou alcalino-terreux et de chaux finement pulvérisée.

La réaction se termine par la réduction de l'amide en amine. De nombreux procédés sont décrits pour effectuer une telle réduction; on peut citer, à titre d'exemple, l'hydrogénation en présence de nickel de Raney ou de chromite cuivrique, dans des solvants inerts comme les alcools inférieurs tels que le méthanol ou l'éthanol ou encore l'acide acétique, la réduction par l'hydruide de lithium et d'aluminium dans des éthers comme l'éther diéthylique, le dioxanne ou le tétrahydrofurane.

Si, dans le procédé décrit ci-dessus, Y représente de l'hydrogène ou un radical alkyle, l'intermédiaire formé est alors une imine VIII qui conduit au composé V par réduction:



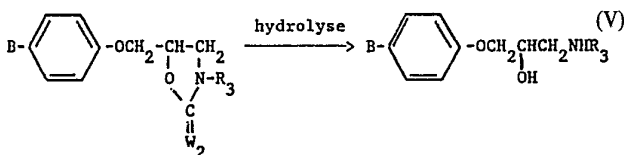
R_3 , R_6 et B ont été définis précédemment et R_7 représente un radical alkyle C_1-C_4 tel que le radical $\text{CH}-R_7$ soit compatible

avec les valeurs définies pour R_3 .

La réaction de condensation se fait dans un solvant organique inerte de préférence non miscible à l'eau tel que notamment les hydrocarbures aromatiques comme le benzène, le toluène et l'éther de pétrole, les solvants chlorés comme le tétrachlorure de carbone ou le chloroforme ou les éthers. La réaction se déroule avantageusement à une température supérieure à la température ambiante. Un catalyseur acide comme l'acide chlorhydrique, l'acide sulfurique et l'acide p-toluènesulfonique est classiquement introduit dans le mélange réactionnel.

La réduction se fait en présence d'hydrogène et d'un catalyseur d'hydrogénation, comme le platine, l'oxyde de platine ou le palladium sur carbone dans un solvant comme le méthanol, l'éthanol, l'acétate d'éthyle ou l'acide acétique glacial et cela à la pression ordinaire et plus avantageusement à pression plus élevée, soit encore par un hydruure de métal alcalin comme le borohydruure de sodium dans un solvant comme le méthanol, ou l'hydruure d'aluminium et de lithium dans un solvant comme l'éther ou le tétrahydrofuranne.

A.4. Par ce nouveau procédé, une oxazolidone IX ou une oxazolidine X est hydrolysée en propanolamine selon le schéma :



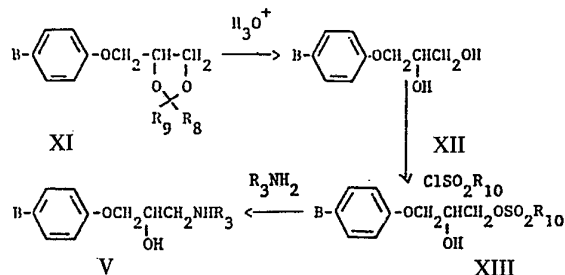
IX: $C = W_2$ représente $C = O$,

X: $C = W_2$ représente CH_2 , et

R_3 et B ont été définis précédemment.

L'hydrolyse de ces composés hétérocycliques se fait classiquement dans un milieu acide aqueux. L'acide peut être minéral comme, par exemple, l'acide chlorhydrique, sulfurique, phosphorique, ou organique comme par exemple l'acide acétique. Dans certains cas, il peut être avantageux, pour accélérer la réaction, de porter la température du mélange réactionnel de la température ambiante à la température de reflux.

A.5. Selon cette façon de procéder, la chaîne oxypropanolamine est élaborée au départ d'un acétal ou d'un cétal d'un glycol XI suivant la séquence :



R_3 et B ont été définis précédemment, R_9 et R_8 , qui peuvent être identiques ou différents, représentent de l'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié C_1-C_4 , et R_{10} représente un radical alkyle linéaire ou ramifié C_1-C_4 ou un noyau aromatique comme un radical phényle ou un radical tosylé.

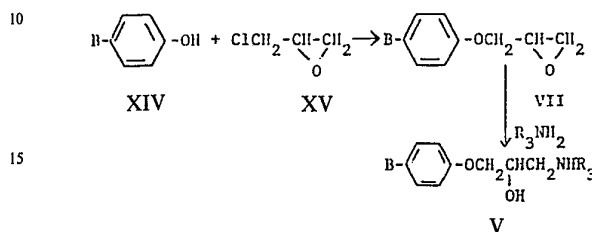
Le composé XI est hydrolysé en milieu acide aqueux.

L'acide peut être choisi parmi les acides minéraux comme l'acide chlorhydrique, sulfurique, phosphorique, ou parmi les acides organiques comme l'acide acétique ou l'acide propionique. Il peut être avantageux de chauffer légèrement le mélange réactionnel pour accomplir ou terminer la réaction. Le diol XII ainsi obtenu est traité par un chlorure d'acide sulfonique de façon à transformer l'hydroxyle primaire en bon groupe sortant. Cette réaction se produit dans un solvant organique inerte tel que les hydrocarbures chlorés, comme le chloroforme ou le dichlorométhane, tel que les hydrocarbures aromatiques ou aliphatiques, comme le benzène, le toluène ou l'éther de pétrole, ou tel que les éthers, comme l'éther diéthylique, le

dioxanne ou le tétrahydrofuranne. La réaction du composé XIII avec l'amine est une réaction d'alkylation décrite dans le procédé A.2.

Il est à noter enfin que ce procédé permet d'obtenir de façon sélective des phényléthylamines de configuration R ou S à partir de glycols optiquement actifs.

A.6. Un procédé préféré de l'invention consiste à engager un phénol XIV, de l'épichlorhydrine XV et une amine R_3NH_2 selon le schéma :



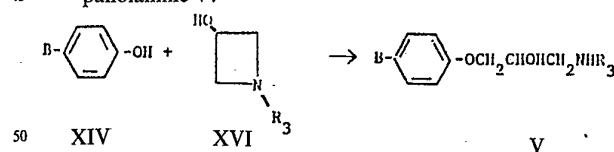
R_3 et B ont été définis précédemment.

La première étape du procédé est réalisée dans un solvant organique inerte tel que les hydrocarbures aromatiques ou aliphatiques, comme le benzène, le toluène, l'éther de pétrole, ou les hydrocarbures chlorés, comme le chlorobenzène, le chloroforme ou le dichlorométhane. Sont, en général, préférés les solvants légèrement polaires comme par exemple l'acétone, la méthyléthylcétone ou la méthylisobutylcétone. Il peut aussi être avantageux d'utiliser un mélange de solvants connus, par exemple, le mélange dioxanne/éthanol/eau. La réaction se déroule à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux. La présence de base aide au bon déroulement de la réaction. Cette base peut être un carbonate de métal alcalin comme le carbonate de potassium ou de sodium ou une base organique.

La transformation de l'époxyde VII en propanolamine V sous l'action de l'amine est accomplie dans un solvant organique inerte comme les alcools tels que le méthanol, l'éthanol, le propanol, le butanol, ou comme les hydrocarbures aromatiques ou aliphatiques, chlorés ou non, tels que le benzène, le toluène, l'éther de pétrole, le chloroforme, ou comme les cétones telles que l'acétone ou la méthyléthylcétone. Cette réaction peut également se faire sans solvant, en présence d'un excès d'amine.

Elle se déroule à une température comprise entre $0^\circ C$ et la température de reflux.

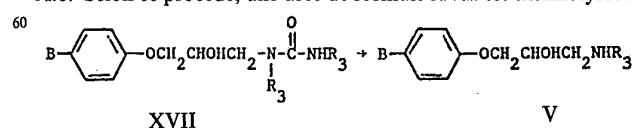
A.7. Selon cette façon de procéder, un azétidinol XVI est mis en réaction avec un dérivé phénolique XIV pour donner l'oxypropanolamine V :



R_3 et B ont été définis précédemment.

Cette réaction se déroule en présence d'eau. Un cosolvant organique inerte peut être utilisé également. Avantageusement, le mélange réactionnel sera basique. Classiquement, la base engagée est un hydroxyde de métal alcalin comme l'hydroxyde de sodium ou de potassium. La température à laquelle se déroule la réaction est comprise entre 130 et $250^\circ C$, de préférence voisine de $150^\circ C$.

A.8. Selon ce procédé, une urée de formule XVII est thermolysée :



R_3 et B ont été définis précédemment.

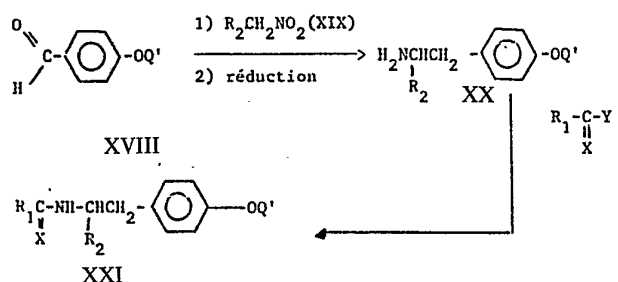
La réaction de thermolyse est conduite soit sans solvant (en phase pure), soit dans des solvants organiques inertes à très haut point d'ébullition comme la téraline, la décaline ou la ligroïne. La

réaction peut se faire à pression normale ou sous vide. La thermolyse de l'urée se produit à des températures de l'ordre de 200° C.

B. Synthèse de la chaîne alkylamino ou alkylamido

B.1. Selon une première façon de procéder, un dérivé du p-hydroxybenzaldéhyde XVIII est condensé avec un composé nitré XIX puis réduit en amine XX qui est ensuite alkylée ou acylée de façon à donner le dérivé XXI.

La suite de réactions est illustrée par le schéma ci-dessous :



R_1 , R_2 et X ont été définis précédemment, Q' représente la chaîne propanolamine, cette même chaîne à n'importe quel stade de son élaboration, de l'hydrogène ou un groupe protecteur de fonction phénolique comme un groupe benzyle, un groupe tétrahydropyranyne, un groupe tétrahydrofuranyne, un groupe alkylthiométhyle, un groupe alkoxyéthyle, un groupe acyle, un groupe benzoyle, un groupe alkyle C_1 - C_4 ou alkényle C_2 - C_4 linéaire ou ramifié, un groupe trialkylsilyle, etc., Y représente de l'hydrogène, un atome d'halogène comme le chlore ou le brome, ou un groupe qui donne facilement lieu à des réactions de substitution comme les groupes tosyloxy, mésyloxy, acyloxy, etc., un radical alkyle R_4 tel que défini précédemment, un groupement hydroxyle ou un radical alkoxy.

La réaction entre l'aldéhyde XVIII et le dérivé nitré XIX peut se faire dans un solvant organique inerte comme les alcools tels que le méthanol, l'éthanol, le propanol, les acides ou leurs dérivés tels que l'acide acétique ou l'anhydride acétique. Avantagusement, le dérivé nitré sert de solvant et est alors engagé en large excès. En général, la réaction se déroule à une température comprise entre -20 et 150° C. Cette réaction de condensation se déroule avec profit en présence de base. Cette base peut être un hydroxyde de métal alcalin ou alcalino-terreux tel que de l'hydroxyde de sodium ou de potassium, un sel d'acide organique comme l'acétate de sodium, un carbonate comme le carbonate de sodium ou de potassium, ou encore une amine comme la triéthylamine, la pyridine ou la N-diméthylaniline. En fin de réaction, une hydrolyse acide permet d'obtenir un dérivé nitro-éthylénique qui est réduit en amine saturée.

La réduction s'effectue avec des agents réducteurs classiques comme de l'hydrogène en présence d'un catalyseur appartenant à la classe des métaux de transition (ainsi que leurs oxydes et sulfures), des hydrures complexes comme le borohydrure de sodium. Avantagusement, le réducteur est de l'hydruire de lithium et d'aluminium. Cette réaction se déroule dans un solvant organique inerte comme les éthers tels que l'éther diéthylique, le tétrahydrofuranne, le dioxanne, dans des hydrocarbures aromatiques ou aliphatiques comme le benzène, le toluène ou l'éther de pétrole. On peut également utiliser un mélange de solvants. La réaction se déroule à une température comprise entre 0° C et la température de reflux du solvant.

La transformation de l'amine primaire XX en amine secondaire XXI peut se faire selon plusieurs procédés en fonction de la nature de Y .

B.1.a. Y représente un atome d'halogène ou un groupement qui donne facilement lieu à des réactions de substitution et $C = X$ représente un groupement méthylène, ou un groupement CHR_4 tel que défini précédemment.

La réaction peut être effectuée dans un solvant organique tel que le chloroforme, le dichlorométhane, dans un alcool tel que le méthanol

ou l'éthanol, dans un hydrocarbure saturé ou aromatique tel que l'éther de pétrole, le benzène, le toluène. La réaction se déroule soit à une température ambiante, soit à une température comprise entre 0° C et la température de reflux du solvant.

Avantageusement, la réaction peut être effectuée en présence de base organique telle que la triéthylamine, la pyridine ou la N-diméthylaniline, ou de base minérale telle que les hydroxydes, les carbonates et les bicarbonates de métaux alcalins ou alcalino-terreux ou de chaux finement pulvérisée.

B.1.b. Y représente un atome d'halogène, un groupement hydroxyle, un radical alkoxy ou acyloxy et $C = X$ représente un groupement carbonyle.

L'acylation de l'amine primaire XX conduit à un amide XXI (où $X = O$) qui peut éventuellement être réduit en amine secondaire

XXI (où $C = X$ représente CH_2).

La réaction d'acylation se déroule dans des conditions comparables à la réaction d'alkylation de l'amine décrite ci-dessus. La réduction éventuellement de l'amide en amine peut se faire selon de nombreux procédés, par exemple l'hydrogénation en présence de nickel de Raney ou de chromite cuivrique dans des solvants inertes comme les alcools inférieurs, tels que le méthanol ou l'éthanol, ou encore dans de l'acide acétique, la réduction par l'hydruire de lithium et d'aluminium dans des éthers comme l'éther diéthylique, le tétrahydrofuranne ou le dioxanne, ou par le diborane dans le tétrahydrofuranne.

B.1.c. Y représente de l'hydrogène ou un groupement alkyle R_4 et $C = X$ représente un groupement carbonyle.

La condensation entre l'amine XX et le dérivé carbonyle se fait classiquement dans un solvant organique inerte, de préférence non miscible à l'eau, tel que le benzène ou le toluène. Avantagusement, la réaction est catalysée par un acide organique ou minéral. L'acide p-toluènesulfonique est très couramment utilisé pour jouer ce rôle catalytique. L'imine ainsi obtenue est réduite classiquement en amine.

La réduction se fait en présence d'hydrogène et d'un catalyseur d'hydrogénation, comme le platine, l'oxyde de platine ou le palladium sur carbone dans un solvant comme le méthanol, l'éthanol, l'acétate d'éthyle ou l'acide acétique glacial et cela à la pression ordinaire et plus avantagusement à pression plus élevée ou encore par un hydruire de métal alcalin, comme le borohydrure de sodium dans un solvant comme le méthanol, ou l'hydruire d'aluminium et de lithium dans un solvant comme l'éther ou le tétrahydrofuranne. Il va de soi que la méthode de réduction de l'imine sera choisie de façon à garder intactes les autres fonctions présentes dans la molécule.

Si Q' représente un groupe protecteur de la fonction phénol, la séquence de réactions commentées ci-dessus se termine par une étape de déprotection selon les procédés usuels pour le groupe protecteur choisi.

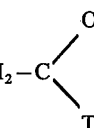
B.2. Selon une deuxième manière de procéder, on prépare les dérivés de formule générale I au départ d'un dérivé de formule générale XXII :



dans laquelle Q' est tel que défini précédemment et B' représente soit le groupe B'_1 :



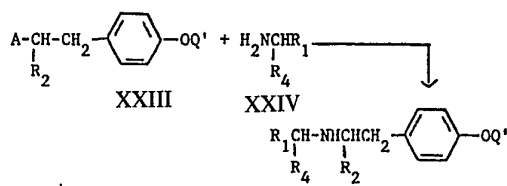
soit le groupe B'_2 :



dans lesquels R_1 possède la valeur déterminée précédemment, A représente un atome d'halogène tel que le chlore ou le brome ou un groupe pouvant donner facilement lieu à une réaction de substitution comme, par exemple, un groupe tosyloxy ou mésyloxy. T représente

un groupement hydroxyle, un halogène tel que le chlore et le brome, un radical alkyle R_2 ou un groupement alkoxy ou acyloxy C_1-C_4 .

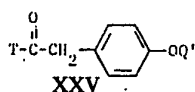
B.2.a. Ce procédé met en œuvre un composé aromatique dont la chaîne alkyle porte un substituant qui donne facilement lieu à une réaction de substitution XXIII et une amine primaire XXIV:



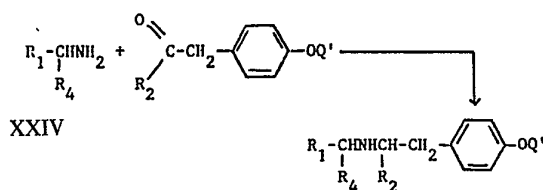
A, R_1 , R_2 , R_4 et Q' ont été définis précédemment.

Cette réaction est une réaction d'alkylation d'une amine primaire et constitue une variante du procédé B.1.a. Il va de soi que les conditions opératoires décrites pour le procédé de base peuvent être appliquées avec succès à la réalisation du présent procédé.

B.2.b. Selon ce procédé, le réactif peut être représenté par la formule XXV; diverses variantes, selon la nature de T, mènent au composé XXI:



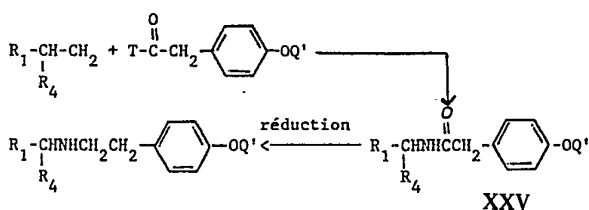
B.2.b.1. T représente le radical R_2 . Dans ce cas, on procède à l'alkylation réductrice de l'amine XXIV selon le schéma:



R_1 , R_2 , R_4 et Q' ont été définis précédemment.

Cette alkylation réductrice se déroule dans les conditions opératoires décrites dans le procédé B.1.c.

B.2.b.2. T représente un groupement hydroxyle, un halogène tel que le chlore ou le brome, un groupement alkoxy ou acyloxy. Ces réactifs, opposés à l'amine, forment un amide XXV qui est réduit en amine:



Une telle séquence de réactions a déjà été décrite dans le paragraphe B.1.b. Il va de soi que les conditions opératoires décrites dans ce paragraphe sont applicables à la présente séquence de réactions.

Ci-après sont donnés des exemples détaillés de préparation de quelques dérivés de phényléthylamines suivant l'invention. Ces exemples ont surtout pour but d'illustrer davantage les caractéristiques particulières du procédé suivant l'invention.

Exemple 1

1-[4-(2-n-octanoylaminoéthyl)phénoxy]-3-isopropylamino-2-propanol

1-[4-(2-n-octylaminoéthyl)phénoxy]-3-isopropylamino-2-propanol

a) A 18 g de p-benzyloxyphényléthylamine, 15 ml de triéthylamine et 250 ml de chloroforme, on ajoute peu à peu en agitant 15 g du chlorure de l'acide octanoïque. Après addition, le mélange est encore agité durant 3 à 4 h, puis on évapore le solvant sous vide, on

dilue le résidu par de l'eau et on extrait au chloroforme. La phase organique est séchée, filtrée et évaporée. On obtient ainsi 25 g de N-octanoyl-p-benzyloxyphényléthylamine. Rdt: 90%. F (°C): 123-124.

b) 25 g du produit précédent, 500 ml d'éthanol, 2,5 g de Pd/C à 10% et 2 ml d'HCl concentré sont hydrogénés à 25° C durant 2 h. Après filtration du catalyseur, on évapore le solvant sous vide et on solidifie le résidu par addition d'éther de pétrole. On obtient ainsi 17 g de N-octanoyl-p-hydroxyphényléthylamine. Rdt: 90%. F (°C): 60-63.

c) Une solution contenant 19 g du produit précédent, 95 ml d'éthanol et 2,88 g de NaOH est ajoutée peu à peu à une solution contenant 20 g d'épichlorhydrine, 80 ml de dioxanne et 20 ml d'eau et portée à 75° C. Après addition (environ 1 h), cette température est maintenue durant 5 min puis la solution est refroidie, filtrée et évaporée à sec. Le résidu est extrait par du chloroforme et la phase organique est lavée par NaOH à 10%, de l'eau, puis évaporée. Le résidu solide est séché et on obtient ainsi 20 g de N-octanoyl-4-(2,3-époxypropoxy)phényléthylamine. Rdt: 85%. F (°C): 113-114.

d) 10 g du produit précédent, 50 ml d'éthanol et 15 g d'isopropylamine sont portés au reflux durant 5 h. Après refroidissement, on évapore le solvant et l'excès d'amine sous vide et on solidifie le résidu par addition de pentane. On recristallise dans un mélange d'acétone et d'éther et on obtient ainsi 9 g de 1-[4-(2-n-octanoylaminoéthyl)phénoxy]-3-isopropylamino-2-propanol. Rdt: 76%. F (°C): 108-110.

e) 1,5 g du produit précédent dissous dans 10 ml de tétrahydrofurane (THF) sont ajoutés peu à peu à une solution de diborane dans le THF et le mélange est porté à 40-50° C durant 3 h. Après refroidissement, on ajoute peu à peu 10 ml d'eau et on évapore la solution à sec sous vide. Le résidu est repris par de l'éther et on fait passer un courant d'HCl anhydre dans la solution. Le précipité est filtré et séché et on obtient ainsi 1,1 g de 1-[4-(2-n-octylaminoéthyl)phénoxy]-3-isopropylamino-2-propanol (dichlorhydrate). Rdt: 60%. F (°C): 236-240 (avec décomposition).

Analyse centésimale:

Calculé:	C 60,39	H 9,67	N 6,40%
Trouvé:	C 60,15	H 10,25	N 6,40%

Exemple 2

1-[4-(2-n-octanoylaminoéthyl)phénoxy]-3-n-octylamino-2-propanol

1-[4-(2-n-octylaminoéthyl)phénoxy]-3-n-octylamino-2-propanol

a) 20 g de N-octanoyl-4-(2,3-époxypropoxy)phényléthylamine, 250 ml d'éthanol et 20,4 g de n-octylamine sont portés au reflux durant 4 h. Après refroidissement, on évapore le solvant et l'excès d'amine sous vide. Le résidu huileux est solidifié par addition de n-pentane et recristallisé dans de l'acétone. On obtient ainsi 16,5 g de 1-[4-(2-n-octanoylaminoéthyl)phénoxy]-3-n-octylamino-2-propanol. Rdt: 58%. F (°C): 111-112.

b) 10,4 g du produit précédent dissous dans 120 ml de THF sont ajoutés peu à peu à une solution de 200 ml de diborane dans le THF (1M). La température est maintenue à 10-15° C durant l'addition puis on chauffe à 40-50° C durant 4 h. Après refroidissement, on ajoute peu à peu 300 ml d'eau et on concentre la solution sous vide. Le résidu est dilué par du chloroforme, lavé à l'eau et séché sur $MgSO_4$. Après filtration et évaporation du solvant sous vide, on dilue le résidu par un mélange de méthanol et de chloroforme et on acidifie par une solution d'éther saturée en HCl. Le précipité obtenu est filtré et recristallisé dans le méthanol. On obtient ainsi 8,3 g de 1-[4-(2-n-octylaminoéthyl)phénoxy]-3-n-octylamino-2-propanol (dichlorhydrate). Rdt: 72%. F (°C): 325 (avec décomposition).

Analyse centésimale:

Calculé:	C 63,88	H 10,32	N 5,52%
Trouvé:	C 63,93	H 10,14	N 5,27%

Exemple 3

1-[4-[2-(2-phénacétyl)aminoéthyl]phénoxy]-3-isopropylamino-2-propanol

1-[4-[2-(2-phényléthyl)aminoéthyl]phénoxy]-3-isopropylamino-2-propanol

a) A 13,5 g de p-benzyloxyphényléthylamine, 11,5 ml de triéthylamine et 250 ml de chloroforme, on ajoute peu à peu, en agitant, 11,5 g de chlorure de phénacétyle. Après addition, le mélange est encore agité durant 4 h puis on évapore le solvant sous vide, on dilue le résidu par de l'eau et on extrait au chloroforme. La phase organique est séchée, filtrée et évaporée. On obtient ainsi 17 g de N-phénacétyl-p-benzyloxyphényléthylamine. Rdt: 85%. F (°C): 114-115.

b) 19 g du produit précédent, 500 ml d'éthanol, 2 g de Pd/C à 10% et 1 ml d'HCl concentré sont hydrogénés (0,3447 MPa) à 25°C durant 2 h. Après filtration du catalyseur, on évapore le solvant sous vide et on solidifie le résidu par addition d'éther. On obtient ainsi 12 g de N-phénacétyl-p-hydroxyphényléthylamine. Rdt: 80%. F (°C): 105-110.

c) Une solution contenant 12 g du produit précédent, 62 ml d'éthanol et 1,88 g de NaOH est ajoutée peu à peu à une solution contenant 13 g d'épichlorhydrine, 53 ml de dioxanne et 13 ml d'eau et portée à 75°C. Après addition, cette température est maintenue durant 10 min puis la solution est refroidie, filtrée et évaporée à sec sous vide. Le résidu est extrait par du chloroforme et la phase organique est lavée par NaOH à 10%, de l'eau, puis évaporée. On obtient ainsi 10 g de N-phénacétyl-4-(2,3-époxypropoxy)phényléthylamine dont l'homogénéité est vérifiée en CCM et la structure par résonance magnétique nucléaire (RMN).

d) 10 g du produit précédent, 50 ml d'éthanol et 15 g d'isopropylamine sont portés au reflux durant 5 h. Après refroidissement, on évapore le solvant et l'excès d'amine sous vide et on solidifie le résidu par addition de pentane. Le solide est lavé par de l'éther, filtré et séché sous vide. On obtient ainsi 12 g de 1-[4-[2-(phénacétyl)aminoéthyl]phénoxy]-3-isopropylamino-2-propanol. Rdt: 90%. F (°C): 100.

e) 8 g du produit précédent dissous dans 60 ml de THF anhydre sont ajoutés peu à peu à une solution de diborane dans le THF (1M). Après addition, le mélange est porté à 40-50°C durant 3 h. Après refroidissement, on ajoute peu à peu 200 ml d'eau, on extrait au chloroforme, on sèche sur MgSO₄, on filtre et on évapore. Le résidu est repris par un mélange de méthanol et d'éther dans lequel on fait passer un courant d'HCl gazeux sec. Le précipité obtenu est filtré et recristallisé dans un mélange de méthanol et d'acétone. On obtient ainsi 6 g de 1-[4-[2-(2-phényléthyl)aminoéthyl]phénoxy]-3-isopropylamino-2-propanol (dichlorhydrate). Rdt: 60%. F (°C): 225-227.

Analyse centésimale:

Calculé: C 61,50 H 7,98 N 6,50%

Trouvé: C 61,22 H 7,89 N 6,25%

Exemple 4

1-[4-(2-n-octanoylaminoéthyl)phénoxy]-3-(4-phénylbutylamino)-2-propanol

1-[4-(2-n-octylaminoéthyl)phénoxy]-3-(4-phénylbutylamino)-2-propanol

a) 20 g de N-octanoyl-4-(2,3-époxypropoxy)phényléthylamine, 250 ml d'éthanol et 22,4 g de 4-phénylbutylamine sont portés au reflux durant 4 h. Après refroidissement, on évapore le solvant et l'excès d'amine sous vide. Le résidu huileux obtenu est solidifié par addition de n-pentane, puis passé sur une colonne de gel de silice (élution par un mélange méthanol/chloroforme 1/5). Après évaporation du solvant d'élution, le solide est recristallisé dans l'acétone. On obtient ainsi 18,4 g de 1-[4-(2-n-octanoylaminoéthyl)phénoxy]-3-(4-phénylbutylamino)-2-propanol. Rdt: 62%. F (°C): 107-108.

b) 10 g du produit précédent dissous dans 100 ml de THF anhydre sont ajoutés peu à peu à une solution de 150 ml de diborane dans le THF (1M). Après addition, on chauffe le mélange à 40-50°C durant 4 h et on traite selon la manière décrite précédemment. On obtient finalement, après recristallisation dans le méthanol, 5 g de 1-[4-(2-n-octylaminoéthyl)phénoxy]-3-(4-phénylbutylamino)-2-propanol. Rdt: 47%. F (°C): 308-310 (avec décomposition).

Analyse centésimale:

Calculé: C 66,01 H 9,17 N 5,31%

Trouvé: C 66,15 H 8,95 N 5,10%

Exemple 5

1-[4-[2-(4-phénylbutylamino)éthyl]phénoxy]-3-n-butylamino-2-propanol

a) 28,1 g de N-(4-phénylbutyl)-4'-hydroxyphénylacétamide sont dissous dans 200 ml d'éthanol contenant 8 g d'hydroxyde de sodium. Refluer durant 1 h.

b) On mélange 30 g d'épichlorhydrine, 100 ml de dioxanne et 25 ml d'eau. Chauffer à 75°C puis ajouter la solution formée ci-dessus. On reflue durant 1 h puis on refroidit la solution, on filtre et on évapore à sec sous vide.

c) Le résidu obtenu ci-dessus est dissous dans 200 ml d'éthanol, traité avec 7,5 ml de n-butylamine et refluxé durant 8 h. On évapore le solvant sous vide ainsi que l'excès d'amine et on solidifie le résidu par addition de pentane. Le solide est lavé par de l'éther, filtré et séché sous vide. On obtient ainsi le N-(4-phénylbutyl)-4'-(3-n-butylamino-2-hydroxypropoxy)phénylacétamide.

d) 4 g du produit précédent dissous dans 50 ml de THF anhydre sont ajoutés peu à peu à une solution de diborane dans le THF (1M). Après addition, le mélange est porté à 40-50°C durant 3 h. Après refroidissement, on ajoute peu à peu 220 ml d'eau, on extrait au chloroforme, on sèche sur MgSO₄, on filtre et on évapore. Le résidu est repris par un mélange de méthanol et d'éther dans lequel on fait passer un courant d'HCl gazeux sec. Le précipité obtenu est filtré et recristallisé dans un mélange de méthanol et d'acétone. On obtient ainsi le 1-[4-[2-(4-phénylbutylamino)éthyl]phénoxy]-3-n-butylamino-2-propanol. Rdt: 62%.

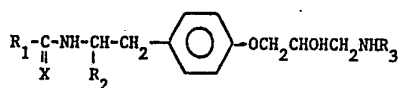
Analyse centésimale:

Calculé: C 75,18 H 9,52 N 7,01%

Trouvé: C 75,03 H 9,70 N 6,85%

Le tableau I groupe les dérivés des exemples précités ainsi que d'autres dérivés de l'invention préparés suivant le procédé ci-dessus.

Tableau I



N°	R ₁	C=X	R ₂	R ₃	F (°C) ³
1	CH ₃ (CH ₂) ₆	CH ₂	H	iso-C ₃ H ₇	235-240 (MeOH-éther) ¹
2	CH ₃ (CH ₂) ₆	CH ₂	H	t-C ₄ H ₉	167-169 (MeOH-éther) ¹
3	CH ₃ (CH ₂) ₂	CH ₂	H	iso-C ₃ H ₇	251-255 (MeOH-acétone) ¹

Tableau I (suite)

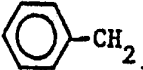
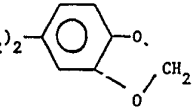
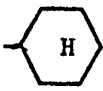
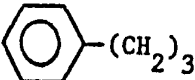
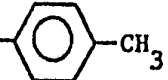
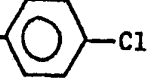
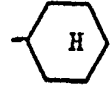
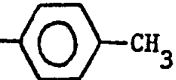
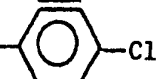
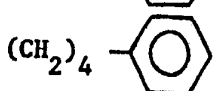
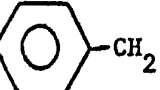
N°	R ₁	C=X	R ₂	R ₃	F (°C) ³
4		CH ₂	H	iso-C ₃ H ₇	225-227 (MeOH-acétone) ¹
5	CH ₃ (CH ₂) ₆	CO	H	iso-C ₃ H ₇	114-115 (acétone)
6	CH ₃ (CH ₂) ₆	CH ₂	H	n-C ₃ H ₇	314-316 (MeOH) ¹
7	CH ₃ (CH ₂) ₆	CH ₂	H	n-C ₈ H ₁₇	325-326 (MeOH) ¹
8	CH ₃ (CH ₂) ₆	CH ₂	H	(CH ₂) ₄ - 	308-310 (MeOH) ¹
9	CH ₃ (CH ₂) ₆	CO	H	(CH ₂) ₂ O- 	123 (MeOH-acétone)
10	CH ₃ (CH ₂) ₆	CH ₂	H	(CH ₂) ₂ O- 	286 (MeOH) ¹
11	CH ₃ (CH ₂) ₆	CO	H	cyclo-C ₈ H ₁₅	138-139 (isopropanol) ²
12	CH ₃ (CH ₂) ₆	CO	H	(CH ₂) ₄ O- 	126-127 (acétone)
13	CH ₃ (CH ₂) ₆	CO	H	n-C ₁₈ H ₃₇	114-116 (CHCl ₃)
14	CH ₃ (CH ₂) ₆	CO	H	(CH ₂) ₂ -O-  -OCH ₃	121-122 (EtOH)
15	CH ₃	CO	H	iso-C ₃ H ₇	119,5 (acétonitrile)
16	CH ₃ (CH ₂) ₆	CO	H	cyclo-C ₃ H ₅	196-197 (EtOH) ²
17	CH ₃ (CH ₂) ₆	CO	H	 -CH-(CH ₂) ₂ - 	88-89 (acétonitrile)
18	CH ₃	CH ₂	H	iso-C ₃ H ₇	223-224 (MeOH-acétone) ¹
19	iso-C ₃ H ₇ CH ₂	CO	H		152 (EtOH)
20		CO	H	n-C ₄ H ₉	94 (acétonitrile)
21	CH ₃ (CH ₂) ₆	CO	H	-CH-  -n-C ₆ H ₁₃ CH ₃	86-87 (EtOH)
22	CH ₃ (CH ₂) ₆	CO	H	(CH ₂) ₄ - 	118-119 (EtOH)
23	CH ₃ (CH ₂) ₆	CO	H	(CH ₂) ₃ - 	119-120 (EtOH)
24	CH ₃ (CH ₂) ₆	CO	H		132-134 (EtOH)
25	CH ₃ (CH ₂) ₆	CO	H	(CH ₂) ₂ O- 	122-123 (EtOH)
26	CH ₃ (CH ₂) ₆	CO	H	(CH ₂) ₂ O- 	119 (AcOEt)
27	CH ₃ (CH ₂) ₆	CH ₂	H	(CH ₂) ₄ O- 	301-302 (MeOH) ¹
28		CO	H	(CH ₂) ₄ - 	107-108,5 (EtOH)
29	CH ₃ -O-  -CH ₂	CO	H	n-C ₆ H ₁₃	121-122 (EtOH)

Tableau I (suite)

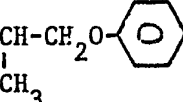
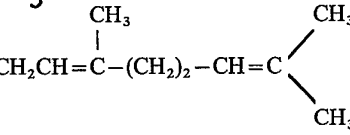
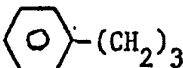
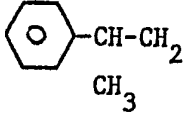
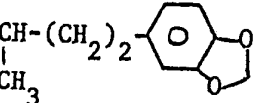
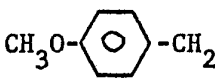
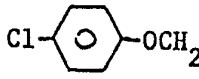
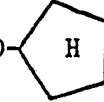
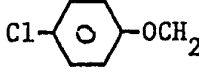
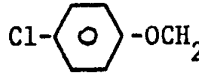
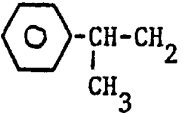
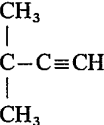
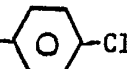
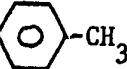
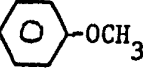
N°	R ₁	C=X	R ₂	R ₃	F (°C) ³
30	iso-C ₃ H ₇ CH ₂	CH ₂	H		300-302 (MeOH-acétone) ¹
31	CH ₃ (CH ₂) ₆	CO	H	n-C ₈ H ₁₇	110,5 (AcET)
32	CH ₃ (CH ₂) ₆	CH ₂	H	n-C ₁₈ H ₃₇	306-308 ¹
33	CH ₃ (CH ₂) ₆	CO	H		100 (iso-PrOH)
34	CH ₃ (CH ₂) ₆	CO	H		109-110 (iqo-PrOH)
35		CO	H	iso-C ₃ H ₇	112-113 (acétonitrile)
36		CH ₂	H	n-C ₄ H ₉	296 (MeOH) ¹
37	n-C ₁₇ H ₃₄	CO	H	iso-C ₃ H ₇	120-122 (AcOEt)
38		CO	H	t-C ₄ H ₉	80-81 (AcOEt)
39		CH ₂	H	(CH ₂) ₄ - 	274-276 (MeOH) ¹
40	CH ₃ (CH ₂) ₆	CH ₂	H		216-218 (EtOH) ¹
41	CH ₃ (CH ₂) ₆	CO	H	n-C ₃ H ₇	104,1 (AcOEt)
42	CH ₃ (CH ₂) ₆	CO	H	(CH ₂) ₄ - 	105,3 (AcOEt)
43		CH ₂	H	n-C ₆ H ₁₃	304-307 (AcOEt) ¹
44		CO	H	(CH ₂) ₂ NHCO- 	157-158 (CH ₃ CN)
45		CO	H	(CH ₂) ₂ NHCO-iso-C ₃ H ₇	140-141 (iso-PrOH - Et ₂ O)
46		CO	H	(CH ₂) ₂ NHCOCH ₂ - 	133-134 (CH ₃ CN)
47		CH ₂	H	t-C ₄ H ₉	160-161 (MeOH-acétone) ¹
48	CH ₃ (CH ₂) ₁₆	CH ₂	H	iso-C ₃ H ₇	275-278 (MeOH) ¹
49	CH ₃ (CH ₂) ₆	CO	H		89-90 (CH ₃ CN - H ₂ O)
50	CH ₃ (CH ₂) ₆	CH ₂	H		260 (iso-PrOH) ¹
51	CH ₃ (CH ₂) ₆	CH ₂	H	(CH ₂) ₂ O-  -CH ₃	293 (EtOH) ¹

Tableau I (suite)

N°	R ₁	C=X	R ₂	R ₃	F (°C) ³
52	CH ₃ (CH ₂) ₆	CH ₂	H	(CH ₂) ₂ O- 	180 (MeOH) ¹
53	CH ₃ (CH ₂) ₆	CH ₂	H	CH-CH ₂ O-  CH ₃	228-230 (EtOH) ¹
54	() ₂ CH	CO	H	CH ₂ -CH=CH ₂	84 (cyclohexane)
55	() ₂ CH	CO	H	(CH ₂) ₂ NHCO-CH ₂ - 	154-155 (NC ₃ H ₇ , OH)
56	CH ₃ (CH ₂) ₆	CH ₂	H	(CH ₂) ₄ - 	306-308 (MeOH) ¹
57	CH ₃ (CH ₂) ₆	CH ₂	H	CH-C ₆ H ₁₃ CH ₃	250-252 (EtOH) ¹
58	CH ₃ (CH ₂) ₆	CH ₂	H	cyclo-C ₈ H ₁₅	232-234 (AcOEt-MeOH) ¹
59	CH ₃ (CH ₂) ₆	CH ₂	H	(CH ₂) ₂ - 	312-314 (MeOH) ¹
60	CH ₃ (CH ₂) ₆	CH ₂	H	(CH ₃) ₃ - 	314-316 (MeOH) ¹
61	CH ₃ (CH ₂) ₆	CH ₂	H	cyclo-C ₃ H ₅	304-306 (EtOH) ¹

¹ dichlorhydrate² monochlorhydrate³ point de fusion

Les produits de l'invention ont été soumis à une série de tests biochimiques et pharmacologiques.

Les DL₅₀ ont été déterminées selon la méthode de Litchfield et Wilcoxon («J. Pharmacol. Exp. Ther.», 96, 99, 1949) et exprimées en milligrammes/kilo pour l'administration à des souris, par voie orale. En général, les produits de l'invention se sont révélés peu toxiques.

L'effet sur le comportement est étudié en utilisant une méthode dérivée de celle de S. Irwin («Gordon Res. Conf. on Medicinal Chem.», 133, 1959). Les substances, suspendues dans un mucilage à 1% de gomme adragante, sont administrées par voie orale au moyen d'une sonde intragastrique à des groupes de 5 souris mâles (souche CDI, Charles River, à jeun depuis 18 h). Si la quantité disponible de substance le permet, les doses sont 3000, 1000 et 300 mg/kg. Dans le cas où cette dernière dose est active, l'effet de la drogue est examiné à 100, 30, 10 et éventuellement 3 mg/kg. Le comportement est étudié 2, 4, 6 et 24 h après traitement. L'observation est prolongée si des symptômes persistent à ce moment. Les mortalités sont enregistrées au cours des 14 d suivant le traitement. Aucun des produits testés n'a induit un comportement anormal chez la souris à des doses inférieures à 300 mg/kg.

L'activité antihypertensive a été testée par administration orale à des rats spontanément hypertendus non anesthésiés, chez lesquels la pression artérielle systolique est mesurée au niveau de l'artère coccygienne médiane par une méthode pléthysmographique (J. Roba, G. Lambelin, A. F. De Schaepdryver, «Arch. int. Pharmacodyn.», 200, 182, 1972). La pression artérielle est mesurée toutes les 30 min, de 2 h avant à 3 h après l'administration orale des produits testés à 60 mg/kg ou d'un placebo (mucilage à 1% de gomme adragante). Seuls des rats ayant une pression systolique de 180 à 220 mmHg sont utilisés. Deux rats sont utilisés par produit. Les traitements sont administrés à l'insu de la personne qui réalise les mesures. Les

effets antihypertenseurs sont notés par un score établi de la façon suivante:

0:	réduction < 10 mmHg
+:	réduction de 10 à 20 mmHg
++:	réduction de 20 à 30 mmHg
+++:	réduction de 30 à 50 mmHg
++++:	réduction de > 50 mmHg

Dans les conditions du test, l' α -métyldopa est scoré +++ à 100 mg/kg, la réserpine +++ à 3 mg/kg et la guanéthidine +++ à 60 mg/kg. Les composés 2, 3, 5, 8 et 10 ont été testés et se sont révélés actifs.

L'activité antispasmodique de substances étudiées a été examinée vis-à-vis des contractions de l'iléon de cobaye induites par l'histamine et l'acétylcholine.

Ces expériences permettent de mettre en évidence une activité antihistaminique, anticholinergique ou musculotrope. La réponse à l'agent contractant (concentration submaximale) est obtenue toutes les 5 min avant et après l'injection des concentrations croissantes des produits testés (10⁻⁷ M à 10⁻⁴ M). On calcule le pourcentage d'inhibition sous l'influence des produits testés et on détermine graphiquement pour chaque expérience la concentration théorique produisant 50% d'inhibition. Ces valeurs sont exprimées en -log Cl₅₀ (M).

Les composés 1, 2, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 14, 21, 22, 23, 26, 27, 33 et 34 ont été testés et se sont révélés actifs.

L'activité vaso-dilatatrice périphérique des produits a été mesurée chez le chien anesthésié, au niveau de la circulation artérielle fémorale. Dans ce but, l'artère fémorale, dont les collatérales ont été ligaturées, est perfusée à débit constant au moyen de sang prélevé dans l'aorte. La pression de perfusion, mesurée au niveau de

l'artère fémorale, varie donc en fonction de la résistance du territoire perfusé. Les produits testés et les solvants correspondants sont injectés directement dans le circuit, à la dose de 30 µg/kg. Le débit sanguin étant maintenu constant, une vaso-dilatation est donc mesurée par une diminution de la pression de perfusion. Celle-ci est scorée par rapport à l'action de la papavérine, considérée comme référence et injectée une fois par groupe de 4 produits. En cas d'intérêt, les produits sont testés à d'autres doses dans les mêmes conditions.

L'activité vaso-dilatatrice est appréciée comme suit:

- 0: inactif < 10 mmHg de réduction
- +: 1/3 de l'activité de la papavérine
- ++: 2/3 de l'activité de la papavérine
- +++ : activité égale à celle de la papavérine
- ++++ : activité supérieure à celle de la papavérine

Les composés 1, 2, 3, 9, 11, 12, 14, 15, 17, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 28, 31, 33 et 34 ont été testés et se sont révélés actifs. D'une manière générale, les composés de l'invention sont doués d'une activité β-lytique. Le composé 5 a fait l'objet d'une étude approfondie dans ce domaine.

L'effet sur les récepteurs β₁-cardiaques est mesuré par l'inhibition de la réponse chronotrope à la noradrénaline d'oreillettes de cobaye et de la réponse inotrope à l'isoprotérénol d'oreillettes gauches de cobaye stimulées électriquement. La cardiosélectivité est estimée en mesurant l'effet antagoniste au niveau des récepteurs β₂ de la trachée de cobaye. A cet effet, une chaîne trachéale est contractée par une concentration maximale d'histamine et l'inhibition de la relaxation par l'isoprotérénol est mesurée. Les valeurs calculées pour la cardiosélectivité sont obtenues en faisant la différence entre les valeurs du pA₂ de la réponse chronotrope et de la relaxation d'une part (1^{re} colonne) et de la réponse inotrope et de la relaxation d'autre part (2^e colonne). Pour ces diverses expériences, le pA₂ est calculé selon la méthode de Van Rossum («Arch. int. Pharmacodyn.», 143, 299-330, 1963). Les résultats sont repris dans le tableau II pour le composé N° 5 du tableau I.

Tableau II:
Activité β-lytique

Composés	pA ₂			Cardiosélectivité	
	Oreillettes		Trachée		
	Réponse chronotrope	Réponse inotrope	Relaxation		
5	8,12	7,65	6,59	1,53	1,06
propanolol	8,40	7,98	6,39	0,01	-0,41
métoprolol	6,09	—	6,28	1,81	—
aténolol	7,35	6,89	5,64	1,71	1,25

La différence des pA₂ sur oreillettes et sur trachée indique une cardiosélectivité du composé de l'invention égale à celle des produits de référence, le métoprolol et l'aténolol.

Par ailleurs, les produits de l'invention se sont révélés être *in vitro* et *ex vivo* de puissants inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, les concentrations provoquant 50% d'inhibition (CI₅₀) sont inférieures ou comparables à celles obtenues avec l'aspirine et l'indométhacine. Cet effet inhibiteur est observé lorsque l'agrégation est induite par une série d'agents tels que le Thromboxane, le collagène, l'ADP et la thrombine.

L'agrégation plaquettaire est mesurée selon la méthode turbidimétrique décrite par G.V.R. Born et M.J. Cross («J. Physiol.», 168, 178-195, 1973). Le plasma riche en plaquettes humaines citraté est préincubé pendant 3 min avant l'introduction de l'inducteur. Les va-

riations de transmission optique sont enregistrées pendant une période de 10 min dans un agrégomètre Chronolog. Le test est réalisé en double, en présence du produit ou du solvant correspondant. Les résultats sont notés en pourcentage d'inhibition de l'amplitude maximale d'agrégation par rapport aux témoins. La concentration de produit [exprimée en micromole (µM) ou 10⁻⁶ M], qui provoque une inhibition de l'agrégation plaquettaire de 50% dans les conditions de l'expérience (CI₅₀), est calculée à partir des résultats obtenus à six concentrations différentes.

Le tableau III donne les résultats obtenus pour différents produits (concentration 5·10⁻⁵ M et CI₅₀) sur l'inhibition de l'agrégation plaquettaire induite par le Thromboxane. La plupart des produits testés (notamment les composés 1, 2, 4, 6 et 7 du tableau I) ont une activité inhibitrice supérieure à celle de l'aspirine et de l'indométhacine. Un produit, le composé 1, a fait l'objet d'études plus approfondies. Le tableau IV donne pour ce produit les valeurs des CI₅₀ pour l'agrégation induite par l'ADP, le collagène, la thrombine, en comparaison avec les valeurs obtenues pour l'aspirine (ASA).

Dans les tableaux, les chiffres dans la première colonne correspondent aux numéros des composés du tableau I.

Tableau III

Effet *in vitro* sur l'agrégation plaquettaire induite par le Thromboxane

Composés	Inhibition agrégation plaquettaire (5·10 ⁻⁵ M) ± E.S. (%)	CI ₅₀ (10 ⁻⁶ M) ± E.S.
1	100 ± 0 ***	8 ± 1
2	100 ± 0 ***	8 ± 4
3	98 ± 2 ***	32 ± 4
4	100 ± 0 ***	8,5 ± 2
5	2 ± 4 N.S.	134 ± 5
6	100 ± 0 ***	8,5 ± 2
7	100 ± 0 ***	6,7 ± 4
8	100 ± 0 ***	17 ± 3
9	2 ± 5 N.S.	—
10	—	—
11	93 ± 4 ***	9 ± 2
12	12 ± 7 N.S.	—
13	—	—
14	94 ± 3	17 ± 4
15	3 ± 3 N.S.	—
16	92 ± 2 ***	32
17	98 ± 2 ***	56
25	6 ± 5 N.S.	—
26	6 ± 2 N.S.	—
27	97 ± 3 ***	10
28	0 ± 8 N.S.	—
29	0 ± 4 N.S.	—
30	88 ± 4 N.S.	21
31	5 ± 10 N.S.	—
32	—	—
33	1 ± 8 N.S.	—
34	2 ± 8 N.S.	—
35	0 ± 5 N.S.	—
36	100 ± 0 ***	13
37	insoluble	—
38	4 ± 3 N.S.	—
39	100 ± 0 ***	14
40	100 ± 0 ***	8
aspirine	100 ± 0 ***	18 ± 7
indométhacine	100 ± 0 ***	15 ± 5

*** = significativement différent des contrôles p > 0,001 (test t)

N.S. = non significativement différent des contrôles p > 0,05 (test t)

Nombre de test effectués = 3

Tableau IV
Cl₅₀ du composé 1 et de l'ASA pour l'inhibition de l'agrégation plaquettaire induite par différents agents

Agents inducteurs et concentrations utilisées		Cl ₅₀ (μM) moyenne ± S.E.M. (écart standard à la moyenne)	
		Composé 1	ASA
ADP	1 μM	28 ± 4	120 ± 2
	10 μM	73 ± 3	pas d'effet à 100 μM
collagène	0,4-1 μg/ml	9 ± 2	24 ± 4
thrombine	0,125 U/ml	7 ± 4	—

De ces résultats, on peut conclure que le composé 1 inhibe de façon aussi importante l'agrégation plaquettaire lorsque le Thromboxane, le collagène et la thrombine sont utilisés comme agents inducteurs. Les effets observés sont supérieurs à ceux obtenus pour l'aspirine. De plus, les composés 1 et 7 notamment provoquent à 100 μM une inhibition des deux vagues de l'agrégation induite par l'ADP, phénomène qui n'a été observé jusqu'à présent que pour la prostacycline (PGI₂) et l'adénosine (Moncada *et al.*, «J. Physiol.», 2P, 273, 1977). Les antiagrégants connus n'inhibent en effet que la deuxième vague de l'agrégation induite par l'ADP (release reaction). D'autre part, les composés 1, 2 et 4 présentent la particularité exceptionnelle de provoquer le blocage et la réversibilité du phénomène d'agrégation induit par l'ADP. C'est ainsi que, à la dose de 2·10⁻⁴, ces produits provoquent une réversibilité, respectivement de 70%, 70% et 60%.

Cet effet n'est décrit dans la littérature que pour la prostacycline (PGI₂) (Moncada *et al.*, «Prostaglandins», 12, 715, 1976).

L'activité de ces produits a été évaluée sur la production de malonyldialdéhyde (MDA) plaquettaire, un métabolite stable de l'acide arachidonique, afin de mettre éventuellement en évidence un effet sur la cyclooxygénase plaquettaire. La méthode consiste à incuber pendant 3 min à 37°C du plasma humain riche en plaquettes avec le produit à étudier; ensuite la production de MDA plaquettaire est stimulée par l'addition en milieu acide de N-éthylmaleimide 1 mM. Le MDA est mesuré par colorimétrie après réaction avec l'acide thiobarbiturique selon la technique automatisée décrite par Roncucci *et al.* («Thromb. Res.», 14, 3, 1979). Les résultats à 5·10⁻⁵ M sont indiqués au tableau V.

A des concentrations où l'agrégation plaquettaire est complètement inhibée (tableau III), la production de MDA plaquettaire n'est pratiquement pas affectée par les différents produits testés. Ces résultats indiquent que l'inhibition de l'agrégation plaquettaire n'est pas la conséquence d'une inhibition de la cyclooxygénase.

Ce fait est confirmé au niveau de la cyclooxygénase vasculaire; en effet, ni le composé 1 ni le composé 7 n'inhibent la production de prostacycline vasculaire chez le rat. L'expérience a été effectuée en administrant les produits par voie intraveineuse à 5 et 10 mg/kg. Les rats sont tués 10 min après l'administration intraveineuse, l'aorte abdominale et la veine cave inférieure sont prélevées et la production de prostacycline est évaluée en utilisant l'agrégation plaquettaire comme bioessai (Bunting *S. et al.*, «Prostaglandins», 12 (6), 713, 1976).

L'activité antiagrégante de ces produits a été confirmée *in vivo* chez le singe après l'administration par voie orale. Les produits testés ont été administrés par sonde gastrique sous forme de mucilage à 1% de gomme adragante. Le sang a été prélevé sur une solution de citrate trisodique 3,8% avant et 2 h, 4 h, 6 h et 24 h après l'administration.

La dose orale unique utilisée va de 1,25 à 5 mg/kg pour le composé 1 et est de 2 mg/kg pour les composés 5 et 7. L'expérience a

été effectuée sur deux singes rhésus par produit avec deux singes placebo correspondants.

L'agrégation plaquettaire a été induite par le collagène (doses individualisées de 1 à 4 μg/ml) et quantifiée par la mesure de l'amplitude maximale par rapport aux valeurs avant traitement.

Tableau V
Inhibition du malonyldialdéhyde plaquettaire

Composés	Production de MDA plaquettaire, inhibition (%) (5·10 ⁻⁵ M)
1	5 ± 5 N.S.
2	18 ± 5 N.S.
3	16 ± 5 N.S.
4	22 ± 6 N.S.
5	0 ± 4
6	28 ± 5 N.S.
7	34 ± 6 N.S.
8	0 ± 4 N.S.
9	0 ± 2 N.S.
aspirine	100 ± 0 ***

*** = significativement différent des contrôles p < 0,001 (test t)

N.S. = non significativement différent des contrôles p > 0,05 (test t)

Nombre de tests effectués = 3

Le tableau VI montre que le composé 1 provoque déjà à une très faible dose telle que 1,25 mg/kg une inhibition détectable 4 h ou 6 h après l'administration. Aux doses plus élevées (2, 2,5 et 5 mg/kg), l'effet persiste encore 24 h après le traitement. Il n'y a plus d'effet après 48 h. Les expériences effectuées avec les composés 5 et 7 administrés par prise orale unique de 2 mg/kg montrent qu'il existe également pour ces deux produits une inhibition de l'agrégation plaquettaire mesurée 4 h après l'administration.

Il est à remarquer que l'aspirine n'a aucun effet à une dose inférieure à 5 mg/kg p.o.

Tableau VI
Effet ex-vivo du composé 1 sur l'agrégation plaquettaire induite par le collagène chez le singe rhésus après administration orale

Dose administrée p.o. (mg/kg)	Singe N°	Amplitude maximale d'agrégation, inhibition (%)				
		+ 2 h	+ 4 h	+ 6 h	+ 24 h	+ 48 h
1,25	10	4	6	92	0	—
	35	3	100	—	16	—
2	21	—	100	—	92	—
	10	—	100	—	74	—
2,5	2	0	100	90	93	—
	10	10	10	100	79	—
5	35	100	100	100	100	0
	21	5	17	0	8	—
placebo	31	—	12	—	3	—
	2	—	3	—	0	—

Pour l'administration des nouveaux composés de l'invention, la dose journalière sera de 10 mg à 2 g par voie orale et de 0,1 mg à 100 mg par voie parentérale.

Les produits de l'invention peuvent être utilisés sous diverses formes galéniques. Les exemples qui suivent ne sont pas limitatifs et concernent les formulations galéniques contenant un produit actif désigné par la lettre A.

Ce procédé actif est formé par un des composés suivants:

- 1-[4-(2-n-octylaminoéthyl)phénoxy]-3-isopropylamino-2-propanol
 1-[4-(2-n-octylaminoéthyl)phénoxy]-3-t.-butylamino-2-propanol
 1-[4-[2-(2-phényléthylamino)éthyl]phénoxy]-3-isopropylamino-2-propanol
 1-[4-(2-n-octylaminoéthyl)phénoxy]-3-propylamino-2-propanol
 1-[4-(2-n-octylaminoéthyl)phénoxy]-3-n-octylamino-2-propanol
 1-[4-(2-n-octylaminoéthyl)phénoxy]-3-(4-phénylbutyl)amino-2-propanol
 1-[4-(2-n-octanoylaminoéthyl)phénoxy]-3-isopropylamino-2-propanol
 1-[4-(2-n-octanoylaminopropyl)phénoxy]-3-isopropylamino-2-propanol
 1-[4-[2-(2-nonylamino)éthyl]phénoxy]-3-t.-butylamino-2-propanol
 1-[4-(2-n-octylaminoéthyl)phénoxy]-3-(2-isobutyramidoéthyl)-amino-2-propanol
 1-[4-(2-n-octylaminoéthyl)phénoxy]-3-(2-phénylacétamidoéthyl)-amino-2-propanol
 1-[4-(2-n-octylaminoéthyl)phénoxy]-3-(2-cyclopentylamidoéthyl)amino-2-propanol

Comprimés

A	200 mg
Polyvinylpyrrolidone	32 mg
Cellulose microcristalline	100 mg
Amidon de riz	48 mg
Aérosil	4 mg
Stéarate de magnésium	16 mg

A	10 mg
Cellulose microcristalline	100 mg
Mannitol	160 mg
Aérosil	3 mg
Stéarate de magnésium	3 mg

Gélules

A	100 mg
Gélatine	18 mg
Amidon	100 mg
Lactose	50 mg
Huile de ricin hydrogénée	12 mg

A	25 mg
Amidon	200 mg
Amidon soluble	25 mg
Polyéthylèneglycol 6000	15 mg

Emulsion

A	100 mg
Huile d'olive	30 mg
Tween 80	10 mg
Sorbitol	200 mg
Agent conservateur	20 mg
Eau déminéralisée	ad 1 ml

A	80 mg
Mygliol	320 mg
Span 60	20 mg
Saccharose	400 mg
Agent conservateur	20 mg
Agent aromatisant	20 mg
Eau déminéralisée	ad 1 ml

Injectables

A	10 mg
Huile pour injection	ad 1 ml

A	1 mg
Alcool éthylique	30 mg
Propylèneglycol	100 mg
Eau pour injections	ad 1 ml

Suppositoires

A	300 mg
Acide ascorbique	30 mg
Polyéthylèneglycol	3000 mg

A	100 mg
Butylhydroxyanisole	20 mg
Glycérides semi-synthétiques	2080 mg