

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

⑫

N° 80 26689

⑤④ (Phényl substitué) pyridines, leur préparation et leur utilisation comme agents cardiotoniques.

⑤① Classification internationale (Int. Cl.³). C 07 D 213/28; A 61 K 31/44.

②② Date de dépôt..... 16 décembre 1980.

③③ ③② ③① Priorité revendiquée : EUA, 20 décembre 1979, n° 105.851.

④① Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 26 du 26-6-1981.

⑦① Déposant : STERLING DRUG INC., société constituée sous les lois de l'Etat de Delaware,
résidant aux EUA.

⑦② Invention de : Joseph Charles Collins, George Yohe Leshner et Baldev Singh.

⑦③ Titulaire : *Idem* ⑦①

⑦④ Mandataire : Langner-Parry,
7, rue de la Paix, 75002 Paris.

Cette invention concerne des (phényl substitué)-pyridines, leur préparation et leur utilisation comme agents cardiotoniques.

La 4-(3,4-Diméthoxyphényl)pyridine, entre autres, est décrite dans le brevet des E.U.A. N° 3.575.985 comme intermédiaire dans la préparation de l'iodure de 4-(3-diméthoxyphényl)-1-méthylpyridinium, qu'on chauffe avec de l'acide bromhydrique aqueux dans l'acide acétique pour former un mélange d'iodure et de bromure de 4-(3,4-dihydroxyphényl)-1-méthylpyridinium. Le mélange iodure-bromure est traité par du chlorure d'argent fraîchement préparé pour obtenir le chlorure de 4-(3,4-dihydroxyphényl)-1-méthylpyridinium. Il est indiqué que les sels de pyridinium du brevet des E.U.A. N° 3.575.985 ont "un effet sur les systèmes cardiovasculaire et nerveux, en possédant par exemple une activité antihypertension et peuvent bloquer ou stimuler les ganglions lymphatiques".

La 4-(3-Hydroxyphényl)pyridine est décrite, entre autres, par Coates et al. [J. Chem. Soc. 1943, 406].

Ginos et al. [J. Med. Chem. 18, 1194 (1975)] décrivent la 2-(3,4-dihydroxybenzyl)pyridine en tant qu'intermédiaire.

L'invention concerne la 4(ou 3)-(3,5-dihydroxyphényl)pyridine ou ses sels d'addition d'acides.

L'invention concerne également le procédé qui consiste à faire réagir le bromure d'hydrogène ou acide bromhydrique avec la 4(ou 3)-(3,4-diméthoxyphényl)pyridine pour obtenir la 4(ou 3)-(3,4-dihydroxyphényl)pyridine.

L'invention concerne également une composition cardiotonique pour augmenter la contractilité cardiaque, ladite composition comprenant un support pharmaceutique acceptable sur le plan pharmaceutique et, comme composant actif, une quantité efficace de la 4(ou 3)-[3,4-di-(OR)-phényl]pyridine cardiotonique ou d'un de ses sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables où R est un atome d'hydrogène ou un groupement méthyle. Les modes de réalisation préférés de cet aspect de l'invention sont les compositions comportant, comme composant actif, le composé où

R est un atome d'hydrogène ou ses sels.

On peut augmenter la contractilité cardiaque chez un patient nécessitant un tel traitement, par administration à ce patient d'une quantité efficace de la 4(ou 3)-[3,4-di-
5 (OR)-phényl]pyridine cardiotonique ou de ses sels pharmaceutiquement acceptables, où R est un atome d'hydrogène ou un groupement méthyle, une utilisation préférée consistant à utiliser le composé où R est un atome d'hydrogène.

La 4(ou 3)-[3,4-di-(OR)-phényl]pyridine est
10 utilisable sous la forme de la base libre ainsi que sous la forme des sels d'addition d'acides et les deux formes font partie du domaine de l'invention. Les sels d'addition d'acides sont simplement une forme plus commode pour l'utilisation ; et en pratique, l'utilisation de la forme
15 sel correspond de façon inhérente à l'utilisation de la forme base. Les acides que l'on peut utiliser pour préparer les sels d'addition d'acides comprennent de préférence ceux qui produisent, quand ils sont combinés avec la base libre, des sels pharmaceutiquement acceptables, c'est-à-dire des
20 sels dont les anions sont relativement inoffensifs vis-à-vis de l'organisme animal aux doses pharmaceutiques des sels, de sorte que les propriétés cardiotoniques bénéfiques inhérentes à la base libre ne soient pas viciées par des effets secondaires attribuables aux anions. Dans la mise en
25 oeuvre de l'invention, il est commode de former le bromhydrate ou le lactate. Cependant, d'autres sels pharmaceutiquement acceptables appropriés faisant partie du domaine de l'invention sont ceux dérivés des acides minéraux comme l'acide chlorhydrique, l'acide sulfurique, l'acide
30 phosphorique et l'acide sulfamique ; et des acides organiques comme l'acide acétique, l'acide citrique, l'acide tartrique, l'acide méthanesulfonique, l'acide éthanesulfonique, l'acide benzènesulfonique, l'acide p-toluènesulfonique, l'acide cyclohexylsulfamique, l'acide quinique, etc., donnant le
35 chlorhydrate, le sulfate, le phosphate, le sulfamate, l'acétate, le citrate, le tartrate, le méthanesulfonate, l'éthanesulfonate, le benzènesulfonate, le p-toluènesulfonate, le cyclohexylsulfamate et le quinate respectivement.

On prépare les sels d'addition d'acides du composé basique en dissolvant la base libre dans une solution aqueuse ou aqueuse-alcoolique ou dans d'autres solvants appropriés contenant l'acide approprié et en isolant le sel par évaporation de la solution, ou bien en faisant réagir la base libre et l'acide dans un solvant organique, auquel cas le sel se sépare directement ou peut être obtenu par concentration de la solution.

Bien que l'on préfère les sels pharmaceutiquement acceptables du composé basique, tous les sels d'addition d'acides font partie du domaine de l'invention. Les sels d'addition d'acides sont tous utilisables comme source de la base libre même si le sel particulier n'est indiqué en lui-même que comme intermédiaire, par exemple lorsque l'on forme le sel seulement dans un but de purification ou d'identification, ou quand on l'utilise comme intermédiaire pour préparer un sel pharmaceutiquement acceptable par des modes opératoires d'échange d'ions.

La structure moléculaire de la 4(ou 3)-[3,4-di-(OR)-phénylpyridine a été attribuée sur la base des données fournies par les spectres infrarouge, ultra-violet, de résonance magnétique nucléaire et de masse, par les mobilités chromatographiques, par la correspondance des valeurs calculées et trouvées pour les analyses élémentaires et par les procédés permettant de la préparer.

La façon de réaliser et d'utiliser la présente invention sera maintenant décrite de façon générale pour permettre à l'homme de l'art de la réaliser.

La réaction de la 4(ou 3)-(3,4-diméthoxyphényl)-pyridine avec un agent de déméthylation pour obtenir la 4(ou 3)-(3,4-dihydroxyphényl)pyridine est commodément effectuée en chauffant les réactifs à environ 100-126°C, en utilisant de préférence de l'acide bromhydrique aqueux. On peut également utiliser d'autres agents de déméthylation, par exemple l'acide iodhydrique, le chlorhydrate de pyridine, le tribromure de bore, le chlorure ou le bromure d'aluminium anhydre, etc.

On prépare la 4(ou 3)-(3,4-diméthoxyphényl)pyridine

intermédiaire par des procédés connus ou classiques, comme indiqué ci-dessous.

Les exemples suivants illustreront mieux l'invention sans toutefois la limiter.

EXEMPLE 1

5 4-(3,4-Dihydroxyphényl)pyridine, également appelée 4-(4-pyridinyl)-1,2-benzènediol - On chauffe à reflux pendant 5 heures un mélange contenant 10,3 g de 4-(3,4-diméthoxyphényl)pyridine et 75 ml d'acide bromhydrique à 48 % puis on
10 le laisse reposer à la température ambiante pendant la fin de semaine. On recueille le précipité cristallin jaune, on le lave avec de l'éthanol et on le sèche dans une étuve à 95°C pour obtenir, sous forme d'aiguilles jaunes, 11,8 g de bromhydrate de 4-(3,4-dihydroxyphényl)pyridine, p.f. 214-
15 217°C.

On obtient la 4-(3,4-dihydroxyphényl)pyridine sous forme de la base libre, en traitant une solution aqueuse de son bromhydrate par un excès d'une solution aqueuse de bicarbonate de sodium et en recueillant la base libre par
20 filtration, en distillant d'abord un peu de l'excès d'eau si nécessaire. On prépare commodément d'autres sels d'addition d'acides de la 4-(3,4-dihydroxyphényl)pyridine en ajoutant, à un mélange de 0,5 g de 4-(3,4-dihydroxyphényl)pyridine dans environ 10 ml de méthanol aqueux, l'acide approprié, par
25 exemple l'acide méthanesulfonique, l'acide sulfurique concentré ou l'acide phosphorique concentré, jusqu'à un pH d'environ 2 à 3, en refroidissant le mélange après évaporation partielle et en recueillant le sel qui a précipité, par
30 respectivement. On prépare également commodément le sel d'addition d'acide de la 4-(3,4-dihydroxyphényl)pyridine, en solution aqueuse, en ajoutant à de l'eau en agitant des quantités équimolaires de 4-(3,4-dihydroxyphényl)pyridine et de l'acide approprié, par exemple l'acide lactique ou
35 l'acide chlorhydrique, pour préparer respectivement le lactate ou le chlorhydrate de la 4-(3,4-dihydroxyphényl)pyridine en solution aqueuse.

On prépare comme suit la 4-(3,4-diméthoxyphényl)-

pyridine intermédiaire et les 3-(3,4-diméthoxyphényl)pyridine et 2-(3,4-diméthoxyphényl)pyridine isomères. A un mélange agité refroidi dans un bain de sel et de glace et contenant 200 g de 4-aminovératrole, 400 ml d'acide chlorhydrique

5 concentré et 100 ml d'eau, on ajoute une solution contenant 102 g de nitrite de sodium dans 180 ml d'eau en deux heures, tout en maintenant une température de réaction inférieure à 5°C pendant cette addition. On agite ensuite le mélange réactionnel pendant 15 minutes supplémentaires puis

10 on l'ajoute lentement, en environ deux heures et demie, à 2 litres de pyridine agitée préchauffée à 4°C, en maintenant la température interne entre 45 et 55°C. Puis on chauffe le mélange sur un bain de vapeur pendant une heure, on le laisse reposer à la température ambiante pendant une nuit (environ

15 15 heures) puis on distille le solvant sous vide sur un bain de vapeur. Au résidu, on ajoute 400 ml d'acide chlorhydrique concentré et 600 ml d'eau, et on agite bien le mélange. On extrait le mélange avec trois portions de 600 ml de

20 chloroforme. On traite la couche aqueuse par du charbon décolorant et on la filtre. On alcalinise le filtrat en ajoutant de l'ammoniaque et on extrait avec du chloroforme le produit huileux qui se sépare. On distille le chloroforme sous vide et l'on obtient 165,7 g d'un produit huileux, qui consiste en un mélange des trois 4-, 3- et 2-(3,4-diméthoxy-

25 phényl)pyridines isomères. On sépare ces trois isomères par chromatographie en utilisant une colonne de 2 kilogrammes de gel de silice dans un entonnoir en verre fritté de deux litres et en utilisant successivement un mélange 1:1 en volume de n-hexane et d'éther, de l'éther seul puis 2 % de méthanol

30 dans de l'éther. L'évaporation de l'éluat étheré donne 67,8 g de 2-(3,4-diméthoxyphényl)pyridine, p.f. 76-78°C. L'évaporation de l'éluat à 2 % de méthanol dans de l'éther fournit un mélange des isomères 3 et 4, 45,6 g, sous forme d'un semi-solide que l'on cristallise dans l'éther pour obtenir

35 24,8 g de 4-(3,4-diméthoxyphényl)pyridine, p.f. 101-103°C. On combine la liqueur-mère avec une autre fraction qui contient un mélange de 30,8 g des isomères 2, 3 et 4 sous forme d'une huile rouge et on rechromatographie le mélange comme ci-dessus. On obtient alors 15 g de l'isomère 2 et on

dissout le mélange restant, essentiellement l'isomère 3 , dans 300 ml d'HCl 6N et on traite la solution par du charbon décolorant. On concentre le filtrat sur un évaporateur rotatif pour obtenir un résidu verdâtre que l'on
5 recristallise dans l'alcool isopropylique pour obtenir 33 g de chlorhydrate de 3-(3,4-diméthoxyphényl)pyridine, p.f. 198-200°C.

EXEMPLE 2

3-(3,4-Dihydroxyphényl)pyridine, également appelée 4-(3-
10 pyridinyl)-1,2-benzènediol

On chauffe à reflux pendant 30 minutes une solution contenant 15 g de 3-(3,4-diméthoxyphényl)pyridine et 100 ml d'acide bromhydrique à 48 % puis on la laisse reposer à la température ambiante pendant une nuit. On
15 recueille le précipité cristallin jaune pâle résultant, on le lave avec de l'éthanol et on le sèche dans une étuve à 80°C pour obtenir 14,3 g du bromhydrate de 3-(3,4-diméthoxyphényl)pyridine, p.f. 288-290°C. On obtient la 3-(3,4-dihydroxyphényl)pyridine sous forme de la base libre en
20 traitant une solution aqueuse du bromhydrate par un excès d'une solution aqueuse de bicarbonate de sodium, en recueillant le précipité résultant, en le lavant avec de l'eau et en le séchant pour obtenir la 3-(3,4-dihydroxyphényl)pyridine sous forme de la base libre.

25 On prépare commodément d'autres sels d'addition d'acides de 3-(3,4-dihydroxyphényl)pyridine en ajoutant, à un mélange de 1 g de 3-(3,4-dihydroxyphényl)pyridine dans environ 20 ml de méthanol aqueux, l'acide approprié, par exemple l'acide méthanesulfonique, l'acide sulfurique
30 concentré, l'acide phosphorique concentré, jusqu'à un pH d'environ 2 à 3, en refroidissant le mélange après évaporation partielle et en recueillant le sel qui a précipité, par exemple le diméthanesulfonate, le sulfate ou le phosphate respectivement. On prépare également
35 commodément le sel d'addition d'acide en solution aqueuse en ajoutant à de l'eau, en agitant, une quantité équimolaire de 3-(3,4-dihydroxyphényl)pyridine et de l'acide approprié, par exemple l'acide lactique ou l'acide chlorhydrique, pour

préparer respectivement le lactate ou le chlorhydrate de 3-(3,4-dihydroxyphényl)pyridine en solution aqueuse.

L'Exemple 3 suivant est donné à titre de comparaison. Ni cette nouvelle 2-(3,4-dihydroxyphényl)-pyridine ni le nouvel intermédiaire correspondant 2-(3,4-diméthoxyphényl)pyridine décrites ci-dessus dans le troisième paragraphe de l'Exemple 1 ne font partie du domaine de la présente invention.

EXEMPLE 3

10 On prépare la 2-(3,4-dihydroxyphényl)pyridine sous forme de son bromhydrate, 4,1 g, p.f. 260-262°C, selon le mode opératoire décrit dans l'Exemple 1, en utilisant 4 g de 2-(3,4-diméthoxyphényl)pyridine, 35 ml d'acide bromhydrique à 48 % et une période de reflux de trois heures et demie.

15 L'utilité de la 4(ou 3)-[3,4-di-(OR)-phényl]-pyridine ou de ses sels comme agent cardiotonique est démontrée par son efficacité dans des modes opératoires d'essais pharmacologiques classiques, par exemple en provoquant une augmentation significative de la force de
20 contraction des oreillettes et muscles papillaires isolés de chat et en provoquant une augmentation significative de la force de contraction cardiaque chez le chien anesthésié, avec peu de changements ou des changements minimaux de la vitesse du coeur et de la pression sanguine. Ces modes
25 opératoires d'essai sont décrits dans le brevet des E.U.A. N° 4.072.746.

Quand on les essaie par le mode opératoire mentionné précédemment sur l'oreillette et les muscles papillaires isolés de chat, la 4(ou 3)-[3,4-di(OR)phényl]-
30 pyridine ou ses sels à des doses de 10, 30 et 100 µg/ml provoquent une augmentation significative, c'est-à-dire supérieure à 25 %, de la force du muscle papillaire et une augmentation significative, c'est-à-dire supérieure à 25 %, de la force de l'oreillette droite, tout en ne provoquant
35 qu'une augmentation de plus faible pourcentage (par rapport à celle de la force du muscle papillaire et de la force de l'oreillette droite) de la vitesse de l'oreillette droite. Au contraire, le bromhydrate de 2-(3,4-dihydroxy-

phényl)pyridine isomère (Exemple 3) est nettement moins efficace que ses isomères 3 et 4 (Exemples 1 et 2), en ne présentant qu'une faible activité à la dose la plus élevée utilisée (100 µg/ml), tandis que les isomères 3 et 4 présentent une activité significative à des doses inférieures, c'est-à-dire 10 et 30 µg/ml.

Quand on les essaie par le mode opératoire sur le chien anesthésié, la 4-(3,4-dihydroxyphényl)pyridine ou ses sels, administrés par voie intraveineuse sous forme d'une seule injection de 1, 3 et 10 mg/kg, provoquent une augmentation significative, c'est-à-dire supérieure à 25 %, de la force de contraction cardiaque ou contractilité cardiaque, avec des changements inférieurs par dose de la vitesse cardiaque et de la pression sanguine.

La présente invention comprend une composition cardiotonique destinée à augmenter la contractilité cardiaque, ladite composition comprenant un support pharmaceutiquement acceptable et, comme ingrédient actif, la 4(ou 3)-[3,4-di-(OR)-phényl]pyridine cardiotonique ou ses sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables. L'invention comprend également l'utilisation d'une quantité efficace de ladite 4(ou 3)-[3,4-di-(OR)-phényl]pyridine ou d'un de ses sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables pour augmenter la contractilité cardiaque chez un patient nécessitant un tel traitement. Dans la pratique clinique, ce composé ou ses sels seront normalement administrés par voie orale ou parentérale sous diverses formes posologiques.

Les compositions solides pour l'administration par voie orale comprennent les comprimés, les pilules, les poudres et les granulés. Dans de telles compositions solides, au moins l'un des composés actifs est mélangé avec au moins un diluant inerte comme l'amidon, le carbonate de calcium, le saccharose ou le lactose. Ces compositions peuvent également contenir des substances supplémentaires autres que les diluants inertes, par exemple des agents lubrifiants, comme le stéarate de magnésium, le talc, etc. Les compositions liquides pour l'administration par voie orale

comprennent les émulsions, solutions, suspensions, sirops et élixirs acceptables sur le plan pharmaceutique contenant les diluants inertes couramment utilisés dans le domaine, comme l'eau et la paraffine liquide. A côté de ces diluants
5 inertes, de telles compositions peuvent également contenir des adjuvants, comme des agents mouillants et de mise en suspension, et des agents édulcorants, aromatisants, des parfums et des agents de conservation. Selon l'invention, les composés préparés pour l'administration par voie orale
10 comprennent également les capsules de matériau absorbable, comme la gélatine, contenant le composé actif, avec ou sans addition de diluants ou excipients.

Les préparations pour l'administration parentérale comprennent les solutions, suspensions et émulsions
15 aqueuses, aqueuses-organiques et organiques, stériles. Des exemples de solvants organiques ou de milieux de mise en suspension organiques sont le propylèneglycol, le polyéthylène-glycol, les huiles végétales comme l'huile d'olive et les esters organiques injectables comme l'oléate d'éthyle. Ces
20 compositions peuvent également contenir des adjuvants comme des agents de stabilisation, de conservation, des agents mouillants, émulsifiants et de mise en dispersion.

On peut les stériliser, par exemple par filtration sur un filtre retenant les bactéries, par incorporation
25 d'agents stérilisants dans les compositions, par irradiation ou par chauffage. On peut également les fabriquer sous forme de compositions solides stériles que l'on peut dissoudre dans de l'eau stérile ou tout autre milieu injectable stérile, immédiatement avant utilisation.

30 Les pourcentages de composant actif dans les compositions permettant d'augmenter la contractilité cardiaque peuvent varier de façon à obtenir une dose appropriée. La dose administrée à un patient particulier est variable, selon le jugement du médecin utilisant les
35 critères suivants : voie d'administration, durée du traitement, taille et condition du patient, puissance du composé actif et réaction du patient. Une dose efficace de composé actif ne pourra donc être déterminée que par le

médecin en considérant tous ces critères et en utilisant son meilleur jugement sur le comportement du patient.

REVENDICATIONS

1. 4(ou 3)-(3,4-Dihydroxyphényl)pyridine ou ses sels d'addition d'acides.
2. 4-(3,4-Dihydroxyphényl)pyridine ou ses sels d'addition d'acides.
3. Procédé de préparation d'un composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on fait réagir la 4(ou 3)-(3,4-diméthoxyphényl)pyridine avec un agent de déméthylation et, si on le désire, on transforme la base libre obtenue en un de ses sels d'addition d'acides.
4. Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce que l'agent de déméthylation est l'acide bromhydrique aqueux.
5. Procédé selon l'une ou l'autre des revendications 3 et 4, caractérisé en ce que la 4-(3,4-dihydroxyphényl)pyridine est produite à partir de la 4-(3,4-diméthoxyphényl)pyridine.
6. Composition cardiotonique pour augmenter la contractilité cardiaque, caractérisée en ce qu'elle comprend un support inerte pharmaceutiquement acceptable et, comme ingrédient actif, une quantité efficace de la 4(ou 3)-[3,4-di(OR)-phényl]pyridine cardiotonique ou d'un de ses sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables, où R est un atome d'hydrogène ou un groupement méthyle.
7. Composé utilisé pour augmenter la contractilité cardiaque chez un patient nécessitant un tel traitement, le composé étant la 4(ou 3)-[3,4-di-(OR)-phényl]pyridine ou un de ses sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables, où R est un atome d'hydrogène ou un groupement méthyle.
8. Composition ou composé selon l'une ou l'autre des revendications 6 et 7, caractérisée en ce que le composant actif est la 4-(3,4-dihydroxyphényl)pyridine ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.