

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 80 27218

(54)

3-acylamino-5 (pyridinyl)-2 (1H)-pyridinones, leur préparation et leur utilisation comme agents cardio-toniques.

(51)

Classification internationale (Int. Cl. ³). **C 07 D 213/75; A 61 K 31/44.**

(22)

Date de dépôt..... **22 décembre 1980.**

(33) (32) (31)

Priorité revendiquée : **EUA, 26 décembre 1979, n° 106 764.**

(41)

Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... **B.O.P.I. — « Listes » n° 27 du 3-7-1981.**

(71)

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

(72)

Invention de : **George Yohe Leshner et Chester Joseph Opalka, Jr.**

(73)

Titulaire : **Idem (71)**

(74)

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

Cette invention concerne des 3-acylamino-5-(pyridinyl)-2(1H)-pyridinones sélectionnées, utilisables comme agents cardiotoniques, et leur préparation.

5 Les brevets des E.U.A. Nr. 4.004.012 et 4.072.746 décrivent comme agents cardiotoniques, des 3-amino-5-(pyridinyl)-2(1H)-pyridinones et leurs dérivés correspondants 3-(alcanoylamino inférieur)-5-(pyridinyl)-2(1H)-pyridinones, que l'on prépare en faisant réagir le composé à groupement
10 3-aminé avec un agent d'alcanoylation inférieur.

L'invention concerne une 3-acylamino-5-[4-(ou 3)-pyridinyl]-2(1H)-pyridinone ou ses sels d'addition d'acide, où le groupement acyle est un groupement 2-acétoxypropanoyle, acétoacétyle ou acétoxyacétyle. Ces composés sont
15 utilisables comme agents cardiotoniques, comme le montrent des modes opératoires d'essai pharmacologiques classiques. Les modes de réalisation préférés sont les composés précédents où le groupement acyle est un groupement 2-acétoxypropanoyle et acétoacétyle.

20 On peut faire réagir une 3-amino-5-[4-(ou 3)-pyridinyl]-2(1H)-pyridinone avec un agent d'acylation fournissant un groupement acyle tel que défini précédemment, pour obtenir les 3-acylamino-5-[4-(ou 3)-pyridinyl]-2(1H)-pyridinones de l'invention.

25 L'invention concerne également une composition cardiotonique destinée à augmenter la contractilité cardiaque, ladite composition comprenant un support pharmaceutiquement acceptable et, comme ingrédient actif, une 3-acylamino-5-[4-(ou 3)-pyridinyl]-2(1H)-pyridinone cardiotonique
30 ou un de ses sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable, où le groupement acyle est tel que défini précédemment.

On peut augmenter la contractilité cardiaque d'un patient nécessitant un tel traitement, en administrant à ce
35 patient une quantité efficace d'une 3-acylamino-5-[4-(ou 3)-pyridinyl]-2(1H)-pyridinone cardiotonique ou d'un de ses sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptables, où le groupement acyle est tel que défini précédemment.

Les 3-acylamino-5-[4(ou 3)-pyridinyl]2(1H)-pyridinone de cette invention sont utilisables sous la forme de bases libres ainsi que sous la forme de sels d'addition d'acide, et ces deux formes font partie du domaine de l'invention. Les sels d'addition d'acide sont simplement une forme plus commode pour l'utilisation ; et en pratique l'utilisation de la forme 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'acide comprennent de préférence ceux qui produisent, quand ils sont combinés avec la base libre, des sels pharmaceutiquement acceptables, c'est-à-dire des 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 forme base libre ne soient pas viciées par des effets secondaires attribuables aux anions. Dans la mise en oeuvre de l'invention, il est commode d'utiliser le chlorhydrate. Cependant, d'autres sels pharmaceutiquement acceptables appropriés faisant partie du domaine de l'invention sont ceux provenant des acides minéraux comme l'acide sulfurique, l'acide phosphorique et l'acide sulfamique ; et des acides organiques comme l'acide acétique, l'acide citrique, l'acide lactique, l'acide tartrique, l'acide méthanesulfonique, l'acide éthanesulfonique, l'acide benzènesulfonique, l'acide p-toluènesulfonique, l'acide cyclohexylsulfamique, l'acide quinique, etc..., donnant les sulfate, phosphate, sulfamate, acétate, citrate, lactate, tartrate, méthanesulfonate, éthanesulfonate, benzènesulfonate, p-toluènesulfonate, cyclohexylsulfamate et quinate respectivement.

On prépare les sels d'addition d'acide des composés basiques de l'invention par dissolution de la base libre dans une solution aqueuse ou aqueuse-alcoolique ou dans d'autres solvants appropriés contenant l'acide approprié et isolement du sel par évaporation de la solution, ou par réaction de 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 des composés basiques, les sels d'addition d'acide font partie du domaine de la présente invention. Les sels d'addition d'acide sont tous utilisables comme source de la forme base libre même si le sel particulier n'est recherché en lui-même que comme intermédiaire, par exemple quand on forme le sel seulement dans un but de purification ou d'identification, ou quand on l'utilise comme intermédiaire dans la préparation d'un sel pharmaceutiquement acceptable par des modes opératoires d'échange d'ions.

Les structures moléculaires des composés de l'invention ont été attribuées sur les données fournies par les spectres infrarouge, de résonance magnétique nucléaire et de masse, et par la correspondance entre les valeurs calculées et trouvées pour l'analyse élémentaire.

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

Un procédé préféré d'acylation d'une 3-amino-5-[4(ou 3)-pyridinyl]-2(1H)-pyridinone est effectué en traitant à la température ambiante, c'est-à-dire à environ 20 - 30°C, le composé 3-amino avec l'halogénure d'acide approprié, de préférence le chlorure de 2-acétoxypropanoyle, le chlorure d'acétoacétyle ou le chlorure d'acétoxyacétyle, dans de la pyridine. Un procédé préféré d'acylation avec un agent d'acétoacétylation est effectué en faisant réagir le composé 3-amino avec le dicétène dans un solvant aprotique approprié, de préférence le tétrahydrofuranne ; la réaction est de préférence effectuée en mélangeant les réactifs refroidis dans un bain de glace puis en chauffant le mélange réactionnel sur un bain de vapeur.

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

Exemple 1. 3-[2-(acétoxy)propanoylamino]-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone.

A une suspension agitée contenant 18,7 g de 3-amino-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone et 300 ml de pyridi-

nine à la température ambiante, on ajoute goutte à goutte en environ 1 heure 16,5 g de chlorure de 2-acétoxypropanoyle et on refroidit le mélange résultant dans un bain de glace. On recueille le produit qui se sépare, on le lave avec de l'éther, on le sèche, on le recristallise dans du méthanol, on le lave successivement avec de l'éthanol et de l'éther et on le sèche, pour obtenir sous forme d'un solide jaune pâle 12,5 g de chlorhydrate de 3-[2-(acétoxy)propanoylamino]-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone, p.f. 294 - 295°C avec décomposition.

Exemple 2.

3-(acétoacétylamino)-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone,
également appelé N-(1,6-dihydro-6-oxo-[3,4'-bipyridine]-5-yl)-3-oxobutanamide.

A une suspension agitée contenant 9,4 g de 3-amino-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone en suspension dans 250 ml de tétrahydrofuranne, refroidie dans un bain de glace, on ajoute goutte à goutte en 5 minutes 6,3 g de dicétène et on agite le mélange résultant pendant 10 minutes supplémentaires à froid. On remplace le bain de glace par un bain de vapeur et on chauffe le mélange réactionnel à reflux modéré en agitant pendant 1 heure. Puis on refroidit le mélange réactionnel et on recueille le solide qui se sépare, on le lave soigneusement avec de l'éther et on le sèche à l'air, ce qui donne 12,1 g de 3-(acétoacétylamino)-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone, p.f. 208 - 210°C avec décomposition.

On prépare commodément les sels d'addition d'acide de la 3-(acétoacétylamino)-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone en ajoutant, à un mélange de 0,5 g de 3-(acétoacétylamino)-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone dans environ 10 ml de méthanol aqueux, l'acide approprié (par 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 exemple le diméthanesulfonate, le sulfate et le phosphate respectivement. On peut également préparer commodément le sel d'addition d'aci-

de en solution aqueuse en ajoutant à de l'eau, en agitant, des quantités équimolaires de 3-(acétoacétylamino)-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone et de l'acide approprié, par exemple l'acide lactique ou l'acide chlorhydrique, pour préparer respectivement le lactate ou le chlorhydrate de la 3-(acétoacétylamino)-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone en solution aqueuse.

Exemple 3

10 3-(2-acétoxypropanoylamino)-5-(3-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone

En suivant le mode opératoire décrit dans l'Exemple 1 mais en utilisant une quantité équimolaire de 3-amino-5-(3-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone à la place de la 3-amino-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone, on peut obtenir la 3-(2-acétoxypropanoylamino)-5-(3-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone.

Exemple 4

3-(acétoacétylamino)-5-(3-pyridinyl)-(1H)-pyridinone.

En suivant le mode opératoire décrit dans l'Exemple 2 mais en utilisant une quantité équimolaire de 3-amino-5-(3-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone à la place de la 3-amino-5-(4-pyridinyl)-(1H)-pyridinone, on voit que l'on peut obtenir la 3-(acétoacétylamino)-5-(3-pyridinyl)-(1H)-pyridinone.

Exemple 5

25 3-(acétoxyacétylamino)-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone.

A un mélange agité contenant 9,35 g de 3-amino-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone et 100 ml de pyridine séchée, sous atmosphère d'azote (barbottant lentement dans le mélange réactionnel), on ajoute goutte à goutte en agitant en environ 8 minutes 8,22 g de chlorure d'acétoxyacétyle et la température du mélange réactionnel monte alors de 22° à 44°C. On agite le mélange réactionnel pendant 2 heures et demie et on le laisse reposer à la température ambiante pendant une nuit sous azote. Au mélange réactionnel on ajoute 200 ml d'acétone et on agite soigneusement le mélange. On recueille le solide qui se sépare, on le lave avec de l'acétone, on le sèche à l'air puis on le sèche sous vide à 80°C, et l'on obtient 16,3 g de produit brut sous forme de son chlorhydrate. On dissout 6,5 g du produit dans de l'acide acétique chaud

auquel on a ajouté une petite quantité d'acide chlorhydrique dans de l'éthanol (pour aider à la dissolution). On traite la solution chaude par du charbon décolorant, on la filtre pour obtenir un filtrat jaune vif d'où se séparent des cristaux. On laisse le mélange se refroidir jusqu'à la température ambiante et on l'agite pendant une nuit. On recueille le précipité cristallin, on le lave avec de l'acétone et on le sèche sous vide à 90°C pendant environ 40 heures, et l'on obtient 5,2 g de 3-(acétoxyacétylamino)-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone sous forme de son monochlorhydrate-hémi-acétate, p.f. 267 - 290°C avec décomposition.

Le composé de l'Exemple 6 ci-dessous est donné à titre de comparaison. Le nouveau produit de cet exemple, qui ne fait pas partie des revendications de la présente demande de brevet, a en fait une faible activité cardiotonique à la dose la plus élevée utilisée dans le mode opératoire d'essai sur oreillette de chat décrit ci-dessous ; cependant, son activité cardiotonique est nettement inférieure à celle trouvée pour les composés faisant partie des revendications de la présente demande de brevet.

Exemple 6

3-(hydroxyacétylamino)-5-(4-pyridinyl)-2-(1H)-pyridinone.

On agite pendant 3 heures à la température ambiante un mélange contenant 6,5 g de 3-(acétoxyacétylamino)-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone et 50 ml d'ammoniaque concentré. On dilue la solution limpide résultante avec de l'eau et on refroidit pendant une nuit la solution résultante. Puis on chauffe la solution sous vide sur un bain de vapeur pour enlever une partie de l'eau. Après enlèvement partiel de l'eau (il reste environ 100 ml de solution), il se forme un précipité jaune lourd. On refroidit le mélange et on recueille le produit qui s'est séparé, on le lave avec de l'eau froide et on le sèche à l'air, ce qui donne 4,6 g de produit brut. On combine ce matériau avec 1,4 g de produit brut préparé dans un autre essai et on recristallise les 6,0 g résultants dans 750 ml de méthanol, on lave avec du méthanol froid et on sèche à 80 - 85°C sous vide, et l'on obtient 4,55 g de 3-(hydroxyacétylamino)-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-

pyridinone, p.f. 271 - 274°C avec décomposition.

5 L'utilité des composés de l'invention comme agents cardiotoniques est démontrée par leur efficacité dans des modes opératoires d'essai pharmacologiques classiques par exemple en provoquant une augmentation significative de la force de contraction des oreillettes et muscles papillaires isolés de chats et en provoquant une augmentation significative de la force de contraction cardiaque
10 chez le chien anesthésié avec peu de changement ou des changements minimaux de la vitesse du coeur et de la pression sanguine. Ces modes opératoires d'essai connus sont décrits, par exemple, dans le brevet des E.U.A. Nr. 4.072.746.

15 Quand on les essaie par le mode opératoire sur oreillette et muscle papillaire isolés de chat, on trouve que les composés de l'invention, à des doses de 100 µg/ml, provoquent une augmentation significative, c'est-à-dire supérieure à 25 %, de la force du muscle papillaire et une
20 augmentation significative, c'est-à-dire supérieure à 25 %, de la force de l'oreillette droite, tout en provoquant un pourcentage d'augmentation, par dose, de la vitesse de l'oreillette droite inférieur au pourcentage d'augmentation de la force de l'oreillette droite ou du muscle papillaire.
25 Les modes de réalisation préférés, c'est-à-dire les composés des Exemples 1 et 2, quand on les essaie à 30 µg/ml par ce mode opératoire, provoque une augmentation de la force du muscle papillaire d'environ 34 % à 35 %. Au contraire, on trouve que le composé de l'Exemple 6, selon ce mode opéra-
30 toire, est inactif à 30 µg/ml et ne provoque une augmentation de la force du muscle papillaire que d'environ 18 % à une dose de 100 µg/ml, à comparer avec des valeurs de 71 % et 185 % pour les composés des Exemples 1 et 2 respectivement, et de 57 % pour le composé de l'Exemple 5.

35 Quand on utilise le mode opératoire sur le chien anesthésié, les composés préférés des Exemples 1 et 2, quand ils sont administrés par voie intraveineuse à une dose de 3,0 et 10,0 mg/kg, provoquent une augmentation significative, c'est-à-dire supérieure à 25 %, de la force de con-

traction cardiaque avec seulement des changements faibles ou minimaux de la vitesse du coeur et de la pression sanguine.

5 La présente invention comprend également une composition cardiotonique destinée à augmenter la contractilité cardiaque, ladite composition comprenant un support pharmaceutiquement acceptable et, comme composant actif, la 3-acylamino-5-[4(ou 3)-pyridinyl]-2(1H)-pyridinone (où le groupement acyle est tel que défini précédemment) et ses
10 sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptables. L'invention envisage également l'augmentation de la contractilité cardiaque chez un patient nécessitant un tel traitement, par administration à ce patient d'une quantité efficace de ladite 3-acylamino-5-[4(ou 3)-pyridinyl]-2(1H)-
15 pyridinone ou d'un de ses sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptables. En pratique clinique, le composé ou son sel seront administrés normalement par voie orale ou parentérale sous une grande variété de formes posologiques.

Les compositions solides pour l'administration
20 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
25 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
30 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 inertes, de telles compositions peuvent également contenir des adjuvants, comme des agents mouillants et de mise en
35 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 comprennent également les capsules de matériau absorbable,

comme la gélatine, contenant le composé actif, avec ou sans addition de diluants ou excipients.

5 Les préparations pour l'administration parenté-
rale comprennent les solutions, suspensions et émulsions
aqueuses, aqueuses-organiques et organiques, stériles. Des
exemples de solvants organiques ou de milieux de mise en
suspension organiques sont le propylèneglycol, polyéthyl-
lèneglycol, les huiles végétales comme l'huile d'olive et
10 les esters organiques injectables comme l'oléate d'éthyle.
Ces 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
15 sur un filtre retenant les bactéries, par incorporation
d'agents stérilisants dans les compositions, par irradia-
tion ou par chauffage. On peut également les fabriquer sous
forme de compositions solides stériles que l'on peut dissou-
dre dans de l'eau stérile ou tout autre milieu injectable
20 stérile, immédiatement avant utilisation.

Les pourcentages de composant actif dans les com-
positions permettant d'augmenter la contractilité cardiaque
peuvent varier de façon à obtenir une dose appropriée. La
dose administrée à un patient particulier est variable,
25 selon le jugement du médecin utilisant les 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 consi-
30 dérant tous ces critères et en utilisant son meilleur juge-
ment sur le comportement du patient.

REVENDEICATIONS

1. 3-Acylamino-5-[4(ou 3)-pyridinyl]-2(1H)-pyridinone,
où le groupement acyle est un groupement 2-acétoxypropanoy-
le, acétoacétyl ou acétoxyacétyl, ou un de ses sels d'ad-
dition d'acide.

2. 3-(2-Acétoxypropanoylamino)-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-
pyridinone, ou un de ses sels d'addition d'acide.

3. 3-(Acétoacétylamino)-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridi-
none, ou un de ses sels d'addition d'acide.

4. Procédé de préparation d'un composé selon la reven-
dication 1, caractérisé en ce qu'on fait réagir la 3-amino-
5-[4(ou 3)-pyridinyl]-2(1H)-pyridinone, avec un agent d'a-
cylation fournissant le groupement acyle tel que défini dans
la revendication 1 et, si on le désire, on transforme la
base libre obtenue en un de ses sels d'addition d'acide.

5. Composition cardiotonique pour augmenter la con-
tractilité cardiaque, caractérisée en ce qu'elle contient un
support inerte pharmaceutiquement acceptable et, comme com-
posant actif, une quantité efficace du composé cardiotonique
ou d'un de ses sels d'addition d'acide pharmaceutiquement
acceptables selon l'une quelconque des revendications 1 et
3.

6. Composé ou un de ses sels d'addition d'acide phar-
maceutiquement acceptables selon l'une quelconque des re-
vendications 1, 2 et 3, destiné à augmenter la contractilité
cardiaque chez un patient nécessitant un tel traitement.