



CONFÉDÉRATION SUISSE
OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

Int. Cl.³: C 07 D 491/18
A 61 K 31/435

Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein
Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein



FASCICULE DU BREVET A5

628 633

① Numéro de la demande: 2778/78

⑦ Titulaire(s):
Abbott Laboratories, North Chicago/IL (US)

② Date de dépôt: 14.03.1978

③ Priorité(s): 14.03.1977 US 777756

⑧ Inventeur(s):
David Lloyd Arendsen, Libertyville/IL (US)
Harold Elmer Zaugg, Lake Forest/IL (US)

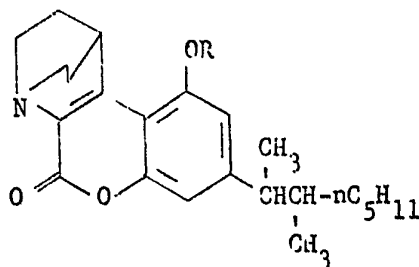
④ Brevet délivré le: 15.03.1982

⑤ Fascicule du brevet
publié le: 15.03.1982

⑨ Mandataire:
A. Braun, Braun, Héritier, Eschmann AG,
Patentanwälte, Basel

⑤ Esters de dérivés d'éthano-1,4 hydroxy-10 oxo-5 5H-(1)-benzopyranno(3,4-b)pyridine utilisables notamment dans le traitement du glaucome.

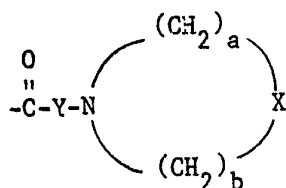
⑥ On décrit des esters de dérivés d'éthano-1,4 hydroxy-10 oxo-5 5H-[1]-benzopyranno[3,4-b]pyridine de formule:



où Y représente un radical alkylène droit ou ramifié comportant 1 à 8 atomes de carbone, a est un nombre entier de 1 à 4, b est un nombre entier de 1 à 4, X représente CH₂, O, S ou NR₁, où R₁ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur, sous réserve que, lorsque X représente O, S ou NR₁, la somme de a et b soit égale à 3 ou 4; et leurs sels d'addition d'acides convenant en pharmacie.

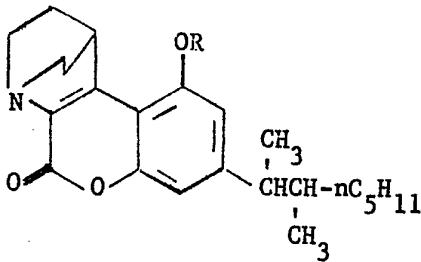
Ces composés constituent des médicaments, utiles notamment pour abaisser la pression intra-oculaire et comme tranquillisants doux.

où R représente un radical alcanoylé droit ou ramifié comportant 2 à 8 atomes de carbone, ou un radical de formule:

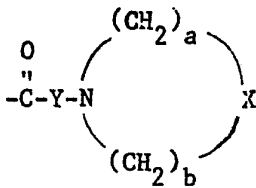


REVENDEICATIONS

1. Composés thérapeutiquement actifs, répondant à la formule:

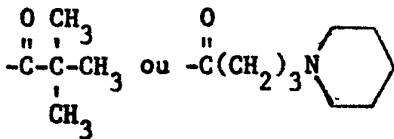
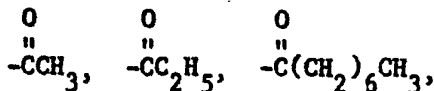


où R représente un radical alcanoylo droit ou ramifié comportant 2 à 8 atomes de carbone, ou un radical de formule:



où Y représente un radical alkylène droit ou ramifié comportant 1 à 8 atomes de carbone; a est un nombre entier de 1 à 4; b est un nombre entier de 1 à 4; X représente CH₂, O, S ou NR₁, où R₁ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur, sous réserve que, lorsque X représente O, S ou NR₁, la somme de a et b soit égale à 3 ou 4; et leurs sels d'addition d'acides convenant en pharmacie.

2. Composés selon la revendication 1 où R représente un radical de formule:



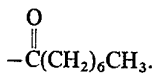
et leurs sels d'addition d'acides convenant en pharmacie.

3. Composé selon la revendication 2, caractérisé en ce que R représente

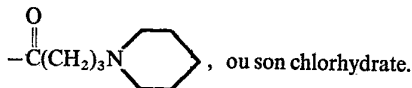


ou son chlorhydrate.

4. Composé selon la revendication 2, caractérisé en ce que R représente



5. Composé selon la revendication 2, caractérisé en ce que R représente



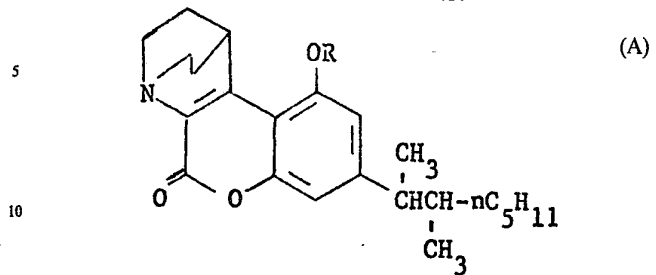
6. Médicament utile notamment pour abaisser la pression intra-oculaire et comme tranquillisant doux, consistant en un composé de formule I selon la revendication 1 ou un sel d'addition d'acide dudit composé, convenant en pharmacie, seul ou en mélange avec un excipient ou support inerte.

7. Médicament selon la revendication 6, dans lequel l'ingrédient actif est l'un des composés selon l'une des revendications 2 à 5.

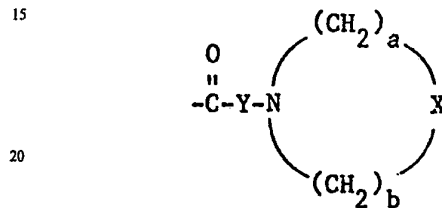
8. Médicament selon la revendication 6 ou 7, sous une forme convenant à l'administration par voie locale, intraveineuse, intramusculaire ou orale.

2

La présente invention concerne des esters de dérivés d'éthano-1,4 hydroxy-10 oxo-5 5H-[1]-benzopyrannopyridine de formule:



où R représente un radical alcanoylo droit ou ramifié comportant 2 à 8 atomes de carbone, ou un radical de formule:

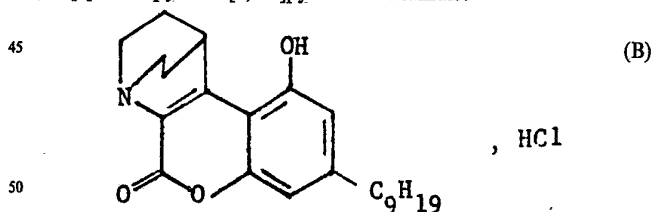


où Y représente un radical alkylène droit ou ramifié comportant 1 à 8 atomes de carbone; a est un nombre entier de 1 à 4; b est un nombre entier de 1 à 4; X représente CH₂, O, S ou NR₁, où R₁ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur, sous réserve que, lorsque X représente O, S ou NR₁, la somme de a et b soit égale à 3 ou 4; et les sels d'addition d'acides correspondants convenant en pharmacie.

On entend par sel d'addition d'acide convenant en pharmacie un sel formé par addition d'un acide approprié tel que, par exemple, les chlorhydrate, bromhydrate, sulfate, bisulfate, acétate, valérate, oléate, laurate, borate, benzoate, lactate, phosphate, tosylate, citrate, maléate, succinate, tartrate et similaires.

Les composés de l'invention sont des médicaments utiles pour abaisser la pression intra-oculaire chez les mammifères et, en particulier, pour traiter le glaucome. Ces composés sont également utiles comme tranquillisants doux.

On peut préparer les composés de l'invention selon les procédés décrits dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 3493579, la préparation du chlorhydrate d'éthano-1,4 hydroxy-10 (diméthyl-1,2 heptyl)-8 oxo-5 tétrahydro-1,2,3,4 5H-[1]-benzopyrannopyridine de formule:



étant décrite dans l'exemple 1.

Des composés caractéristiques que l'on peut préparer figurent dans les exemples suivants.

Exemple 1:

Composé de formule A où R représente



Chlorhydrate de l'éthano-1,4 acétoxy-10 (diméthyl-1,2 heptyl)-8 oxo-5 tétrahydro-2,3,4 5H-[1]-benzopyrannopyridine

On introduit dans un ballon 3,0 g (0,0074 mol) du chlorhydrate de pyrone de formule B, préparé comme décrit dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique précité, avec 2,46 g (0,03 mol) d'acétate de sodium anhydre et 30 ml d'anhydride acétique et on chauffe à reflux pendant une nuit. On refroidit le mélange réactionnel et on évapore

l'anhydride acétique. On ajoute au résidu environ 100 ml d'eau, puis on extrait la solution aqueuse par l'éther. On lave l'éther avec une solution saturée de chlorure de sodium, puis on sèche sur sulfate de magnésium et on évapore.

On prépare le chlorhydrate de façon habituelle. On obtient 2,3 g d'un solide blanc qu'on recristallise dans un mélange d'éthanol et d'éther; F 237-239°C; rendement 69%.

Analyse théorique pour $C_{25}H_{33}NO_4 \cdot HCl$:

Calculé: C 67,18 H 7,67 N 3,13%

Trouvé: C 67,40 H 7,92 N 3,16%

Le spectre infrarouge et le spectre de résonance magnétique nucléaire sont conformes à la structure proposée.

Exemple 2:

Composé de formule A où R représente



Chlorhydrate d'éthano-1,4 propionyloxy-10 (diméthyl-1,2 heptyl)-8 oxo-5 tétrahydro-1,2,3,4 5H-[1]-benzopyranno[3,4-b]pyridine

On dissout 3,0 g (0,0074 mol) du chlorhydrate de pyrone de départ dans du chloroforme, on lave avec une solution diluée de bicarbonate de potassium, puis une solution saturée de chlorure de sodium, on sèche sur sulfate de magnésium et on évapore pour obtenir la base libre sous la forme d'un résidu vitreux jaune.

On dissout la base libre dans 75 ml de benzène anhydre, puis on ajoute à la solution 0,68 g (0,0074 mol) de chlorure de propionyle et 0,75 g (0,0074 mol) de triéthylamine. On poursuit la réaction à reflux pendant une nuit, on refroidit et on filtre pour éliminer le chlorhydrate de triéthylamine. On évapore le filtrat pour obtenir un solide vitreux qu'on reprend dans l'éther anhydre, puis on ajoute de l'acide chlorhydrique dans l'éther. Le sel précipite dans la solution. On obtient un rendement quantitatif (3,6 g) d'un solide blanc qui se ramollit à 86-88°C, puis qui fond à 130°C.

Analyse théorique pour $C_{26}H_{35}NO_4 \cdot HCl$:

Calculé: C 67,59 H 7,854 N 3,032%

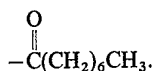
Trouvé: C 67,53 H 7,81 N 3,00 %

Le spectre infrarouge et le spectre de résonance magnétique nucléaire sont conformes à la structure proposée.

Exemple 3:

Chlorhydrate de l'éthano-1,4 octanoyloxy-10 (diméthyl-1,2 heptyl)-8 oxo-5 tétrahydro-1,2,3,4 5H-[1]-benzopyranno[3,4-b]pyridine

On reprend le mode opératoire de l'exemple 2 en remplaçant le chlorure de propionyle par le chlorure d'octanoyle et on obtient le composé où R représente



On obtient 3,4 g (rendement 86%) d'un solide cristallin blanc ayant un point de fusion de 143-145°C.

Analyse théorique pour $C_{31}H_{45}NO_4 \cdot HCl$:

Calculé: C 69,968 H 8,713 N 2,632%

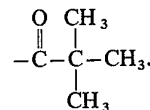
Trouvé: C 69,21 H 8,68 N 2,56 %

Le spectre infrarouge et le spectre de résonance magnétique nucléaire sont conformes à la structure proposée.

Exemple 4:

Chlorhydrate de l'éthano-1,4 triméthylacétoxy-10 (diméthyl-1,2 heptyl)-8 oxo-5 tétrahydro-1,2,3,4 5H-[1]-benzopyranno[3,4-b]pyridine

On utilise le chlorure de triméthylacétyle au lieu du chlorure de propionyle pour obtenir le composé où R représente



On obtient 3,6 g (rendement 99%) d'un solide cristallin blanc ayant un point de fusion de 178-180°C.

Analyse théorique pour $C_{28}H_{39}NO_4 \cdot HCl$:

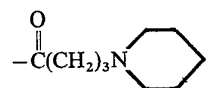
Calculé: C 68,622 H 8,190 N 2,858%

10 Trouvé: C 68,28 H 8,24 N 2,79 %

Le spectre infrarouge et le spectre de résonance magnétique nucléaire sont conformes à la structure proposée.

15 Exemple 5:

Composé de formule A où R représente



20 où Y représente $-(\text{CH}_2)_3$, a + b = 4, X = CH_2 .

Chlorhydrate d'éthano-1,4 (pipéridino-4 butyryloxy)-10 (diméthyl-1,2 heptyl)-8 oxo-5 tétrahydro-1,2,3,4 5H-[1]-benzopyranno[3,4-b]pyridine

25 On dissout 4,05 g (0,01 mol) du chlorhydrate de pyrone dans une solution de bicarbonate de sodium et on extrait par le chlorure de méthylène. On lave le chlorure de méthylène avec une solution saturée de chlorure de sodium, on sèche sur sulfate de magnésium et on évapore pour obtenir une huile jaune clair.

30 On reprend ensuite la base libre dans 155 ml de chlorure de méthylène anhydre et on ajoute en une portion à la solution 2,07 g (0,01 mol) de chlorhydrate de l'acide γ -pipéridinobutyrique [Cruickshank et Sheehan, «J. Am. Chem. Soc.», 83, 2891 (1961)]. On poursuit l'agitation pendant 5 min, puis on ajoute à la solution 2,26 g (0,011 mol) de N,N'-dicyclohexylcarbodiimide. On agite le mélange réactionnel sous atmosphère d'azote pendant une nuit (18 h), on refroidit à 0°C pendant 3 h, puis on sépare par filtration la dicyclohexylurée formée comme sous-produit. On concentre le filtrat à sec

40 pour obtenir un résidu huileux qui cristallise immédiatement. On reprend le résidu solide dans du chlorure de méthylène chaud et on ajoute de l'éther anhydre jusqu'à ce que la solution commence à se troubler. On laisse la solution reposer à la température ordinaire pour que le produit solide précipite. On recueille le solide et on le sèche à l'étuve sous vide pour obtenir 4,1 g d'un solide blanc; F. 165-167°C (rendement 73%).

Les spectres de résonance magnétique nucléaire et infrarouge sont conformes à la structure du produit désiré.

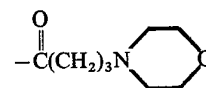
Analyse théorique pour $C_{32}H_{46}N_4O_4 \cdot HCl, 1/2H_2O$:

50 Calculé: C 67,642 H 8,515 N 4,930%

Trouvé: C 67,89 H 8,47 N 5,040%

Exemple 6:

55 Composé de formule A où R représente

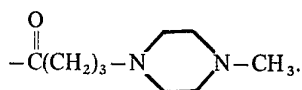


60 Bromhydrate d'éthano-1,4 (morpholino-4 butyryloxy)-10 (diméthyl-1,2 heptyl)-8 oxo-5 tétrahydro-1,2,3,4 5H-[1]-benzopyranno[3,4-b]pyridine

On fait réagir 4,05 g (0,01 mol) de la base libre du composé de formule B avec 2,54 g (0,01 mol) de bromhydrate d'acide morpholino-4 butyrique [«J. Am. Chem. Soc.», 83, 2891 (1961)] et 2,26 g (0,01 mol) de N,N'-dicyclohexylcarbodiimide, comme décrit dans l'exemple 5 pour obtenir le composé ci-dessus.

Exemple 7:

Composé de formule A où R représente

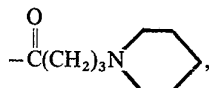


Bromhydrate d'éthanol-1,4 [(méthyl-4 pipérazinyl-1)-4 butyryloxy]-10 (diméthyl-1,2 heptyl)-8 oxo-5 tétrahydro-1,2,3,4 5H-[1]-benzopyranno[3,4-b]pyridine

Comme dans l'exemple 6, on fait réagir 4,05 g (0,01 mol) de la base libre du composé de formule B avec 2,67 g (0,01 mol) de bromhydrate de l'acide (méthyl-4 pipérazinyl-1)-4 butyrique et 2,26 g (0,01 mol) de N,N'-dicyclohexylcarbodiimide, comme décrit dans l'exemple 5, pour obtenir le composé désiré.

On évalue les propriétés d'abaissement de la pression intra-oculaire des composés de formule A sur des lapins albinos mâles néo-zélandais pesant entre 2 et 4 kg. On place les animaux dans des appareils de contention en matière plastique et on effectue pour chaque œil trois mesures de la tension oculaire, séparées d'au moins 30 min, avec un Applamatic Tonometer Bausch et Lomb. On effectue les mesures 30, 60, 90, 120 et 180 min après l'administration du médicament et on effectue des lectures parallèles chez les témoins. On effectue toutes les études selon une méthode à l'aveugle. On effectue l'analyse statistique des données selon le test U à deux échantillons de Mann et Whitney, avec une seule condition pour t. On considère que des probabilités P égales ou inférieures à 0,1 sont significatives. On prépare les composés et les standards de référence, constitués de chlorhydrate de pilocarpine et de chlorhydrate d'épinéphrine, dans de l'eau stérile pour l'administration par voie locale, intraveineuse ou intramusculaire, et on introduit les poudres sèches dans des capsules de gélatine pour l'administration par voie orale. Des volumes correspondants du véhicule ou des capsules de gélatine vides servent de placebo pour les témoins. Le volume de médicament instillé dans les études par administration locale est toujours de 0,1 ml. On étudie chaque composé sur quatre yeux.

Le composé de formule A où R représente



lorsqu'on l'applique localement sous forme de solutions à 0,05% et 0,1%, produit une diminution de la pression intra-oculaire liée à la dose par rapport au témoin. Les effets maximaux sont respectivement de -9% et -32% pour chacune des deux concentrations. L'effet de la solution à 0,1% persiste au moins 90 min. Le chlorhydrate de pilocarpine est actif à la concentration de 0,5% et produit une diminution de la pression intra-oculaire de 26% après 60 min. L'épinéphrine n'est pas active à la concentration de 0,05%, mais, à 0,1%, elle produit un abaissement progressif de la pression intra-

4

oculaire qui correspond à une différence significative du point de vue statistique, 180 min après l'application locale.

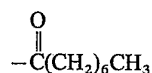
L'administration intraveineuse du composé précité produit également une diminution de la pression intra-oculaire liée à la dose. Les effets maximaux sont compris entre -20% à la dose de 0,05 mg/kg et -45% à la dose de 1,0 mg/kg. La pilocarpine, à la dose de 1 mg/kg, par voie intraveineuse, produit un accroissement non significatif de la pression intra-oculaire ainsi que des signes d'activité parasympathicomimétique, en particulier une salivation abondante.

Dans la gamme d'administration orale de 1,0 à 50,0 mg/kg, le composé est inactif pour abaisser la pression intra-oculaire et il ne produit pas de modification significative du point de vue statistique de la pression intra-oculaire lorsqu'on l'administre par voie intramusculaire.

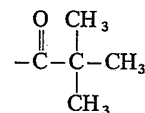
Le composé de formule A où R représente



provoque une diminution de 28% de la pression intra-oculaire lorsqu'on l'applique localement sous la forme d'une solution à 0,1%; le composé où R représente



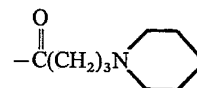
produit une diminution de 6% de la pression; et le composé où R



provoque un accroissement non confirmé de la pression de 33%, ces valeurs étant toutes exprimées par rapport aux témoins recevant un placebo.

Donc, les composés de l'invention, lorsqu'on les applique localement, sont plus actifs qu'un placebo ou des composés standards, tels que la pilocarpine ou l'épinéphrine.

Le composé de formule A où R représente



(exemple 5) est actif comme tranquillisant. Son administration par voie orale à un singe, à une dose de 10 mg/kg, provoque une diminution du comportement agressif se traduisant par la morsure, l'évasion, la course et des cris. Egalement, lorsqu'on l'administre par voie orale à un rat à capuchon à la dose de 5,0 mg/kg, il provoque une diminution de 34% de l'augmentation de l'activité provoquée par le Desoxyn.