

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 80 22537

(54) Dérivés d'imidazo[1,2-*a*] pyridine, leur préparation et leur application en thérapeutique.

(51) Classification internationale (Int. Cl.³). C 07 D 487/04; A 61 K 31/44.

(22) Date de dépôt..... 22 octobre 1980.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée :

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 16 du 23-04-82.

(71) Déposant : SYNTHELABO, société anonyme, résidant en France.

(72) Invention de : Jean-Pierre Kaplan et Pascal George.

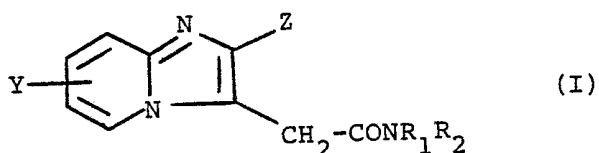
(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Elisabeth Thouret,
58, rue de la Glacière, 75621 Paris Cedex 13.

La présente invention concerne des dérivés d'imidazo[1,2-a]pyridine, leur préparation et leur application en thérapeutique.

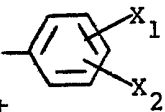
Des imidazo[1,2-a]pyridines ont déjà été décrites dans la
5 littérature, par exemple dans les brevets britanniques 991 589 et 1 076 089 et dans diverses publications.

Les composés de la présente invention répondent à la formule (I)



10 dans laquelle


. Y représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un radical C₁₋₄ alkyle,

. Z représente un radical naphtyle ou un radical 
dans lequel X₁ et X₂ sont chacun indépendamment
15 l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou d'halogène, un radical C₁₋₄ alcoxy, un radical C₁₋₄ alkyle ou le groupe CF₃,

. R₁ et R₂ représentent chacun indépendamment l'un de l'autre
soit un atome d'hydrogène, soit un radical C₁₋₄ alkyle droit
20 ou ramifié pouvant porter un atome d'halogène, un radical hydroxy, N(C₁₋₄ alkyl)₂, carbamoyle ou C₁₋₄ alcoxy, soit le radical allyle, soit le radical propargyle, soit un radical C₃₋₆ cycloalkyle, soit le radical benzyle, soit le radical phényle,

25 ou R₁ est un atome d'hydrogène et R₂ est soit un radical C₁₋₄ alcoxy, soit un radical N(C₁₋₄ alkyle)₂,

R₁ et R₂ ne pouvant être tous deux des atomes d'hydrogène ou bien

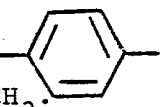
NR₁R₂ représentent ensemble un hétérocycle comportant de 3
30 à 6 atomes de carbone, ou un hétérocycle de formule 

dans laquelle X est O, S, CHOR' ou N-R, R' étant un atome d'hydrogène ou le radical benzyle et R étant un atome d'hydrogène, un radical C₁₋₄ alkyle ou le radical phényle pouvant porter un radical méthoxy ou un atome d'halogène.

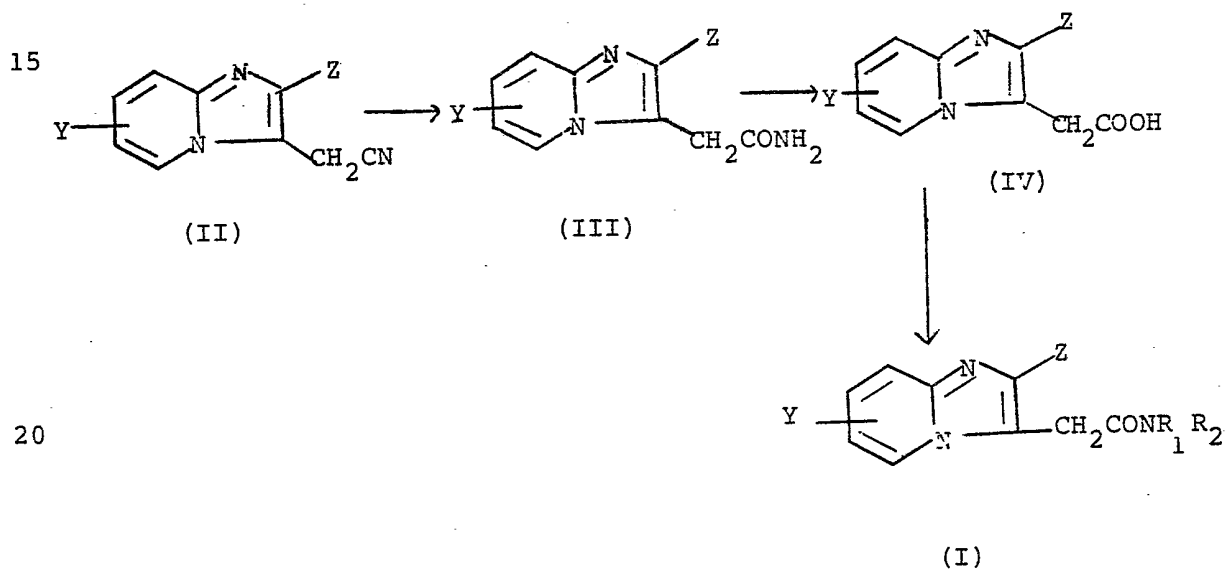
5 Les composés préférés de l'invention sont ceux dans lesquels R₁ et R₂ sont tous deux des radicaux alkyles.

Parmi ceux-ci le choix se porte sur les composés dans lesquels Y est en position 6 et représente soit un atome d'halogène, soit le radical méthyle.

10 Et enfin on peut citer parmi ces derniers les composés dans les-

quels Z est un radical X₁ -  dans lequel X₁ est un atome d'halogène ou le radical CH₃.

Selon l'invention, on peut préparer les composés (I) selon le schéma réactionnel suivant :



La réaction de transformation du nitrile (II) en amide primaire est effectuée selon une méthode classique par exemple à l'aide d'un acide, tel que l'acide chlorhydrique sec gazeux, dans un solvant tel que l'acide formique à une température allant de 15. à 50°C.

La saponification de l'amide primaire (III) en acide (IV) se fait dans de la potasse éthanolique à la température du reflux.

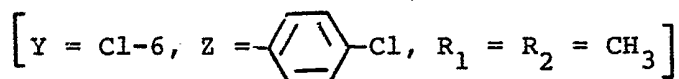
L'amidification de l'acide (IV) en composé (I) est réalisée selon toute méthode appropriée, par exemple par réaction de l'acide (IV) avec l'amine HNR_1R_2 en présence de carbonyldiimidazole ou par réaction du chlorure de l'acide (IV) avec l'amine HNR_1R_2 .

La méthode générale de préparation des nitriles de départ (II) est décrite dans la littérature, en particulier dans le brevet britannique 1 076 089.

Les exemples suivants illustrent la présente invention.

Les analyses et les spectres IR et RMN confirment la structure des composés.

EXEMPLE 1 Chloro-6 N,N-diméthyl (chloro-4 phényl)-2 imidazo [1,2-a]pyridine-3-acétamide.



1. On ajoute 22 g (0,0788 mole) de chloro-6 (chloro-4 phényl)-2 imidazo[1,2-a] pyridine-3-acétonitrile à 85 ml d'acide formique à 99%, on traite la solution par un courant d'acide chlorhydrique sec gazeux, pendant 3 à 4 heures. Quand tout le nitrile est transformé, on chauffe un peu la solution afin de la dégazer puis on verse la solution refroidie dans 1 l d'eau ; on agite 10 minutes puis on alcalinise avec 200 ml d'ammoniaque concentrée. On filtre le solide, le lave abondamment à l'eau et le sèche à la trompe d'eau. On fait recristalliser, dans de l'éthanol, le chloro-6 (chloro-4 phényl)-2 imidazo[1,2-a] pyridine-3-acétamide.

F = 285-7°C

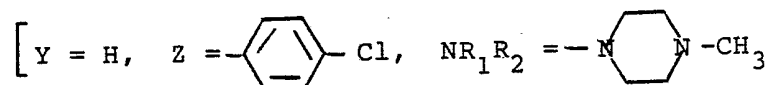
2. A 550 ml d'éthanol à 75%, on ajoute successivement 19,2 g de chloro-6 (chloro-4 phényl)-2 imidazo[1,2-a] pyridine-3-acétamide et 19 g de KOH. La suspension est portée à la température du reflux pendant 10-16 heures. La réaction terminée, la solution est concentrée sous vide et le résidu est dissous dans 1/2 litre d'eau. Le léger insoluble est filtré et le filtrat est traité par 50 ml d'acide acétique. L'acide attendu précipite, on le filtre et le sèche grossièrement. On reprend le produit brut par 500 ml d'acétone et filtre à chaud l'acide chloro-6 (chloro-4 phényl)-2 imidazo[1,2-a] pyridine-3-acétique.

F = 258-260°C

3. On met en suspension dans 60 ml de tétrahydrofurane sec 4 g (12,45 mmoles) d'acide chloro-6 (chloro-4 phényl)-2 imidazo[1,2-a] pyridine-3-acétique et 2,42 g (14,94 mmoles) de carbonyldiimidazole. On agite le mélange réactionnel à 20°C jusqu'à la fin du dégagement de gaz carbonique puis on chauffe légèrement à 40°C pendant 15 minutes et on refroidit à 0°C. On ajoute alors 14,94 mmoles de diméthylamine en solution dans 5 ml de tétrahydrofurane. On agite la suspension pendant 15 minutes à 20°C puis on la concentre ; on traite le résidu par 300 ml d'eau et 50 ml d'une solution aqueuse saturée de NaHCO_3 . On filtre l'insoluble, lave à l'eau et sèche. On fait recristalliser le composé obtenu dans un solvant tel que l'éthanol.

F = 230°C

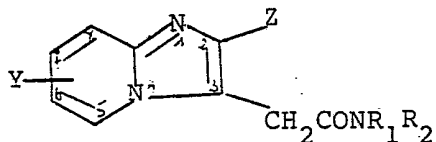
EXEMPLE 2 Méthyl-4 $\left\{[(\text{chloro-4 phényl})\text{-2 imidazo [1,2-a] pyridinyl-3}] \text{méthylcarbonyl}\right\}\text{-1 pipérazine.}$



- On ajoute 4,5 g (15,64 mmoles) d'acide (chloro-4 phényl)-2
 5 imidazo[1,2-a] pyridine-3-acétique à une suspension de chlorure
 de N,N-diméthyl-chloro-méthylèneiminium, préparé par addition
 de 2,2 g (17,75 mmoles) de chlorure d'oxalyde à 30 ml de di-
 méthylformamide (DMF) à -10°C. On agite la suspension pen-
 dant 15 minutes à 0°C puis on y ajoute, peu à peu, à 0°C,
 10 5,4 g (54 mmoles) de méthyl-4 pipérazine en solution dans
 10 ml de DMF sec. On agite la solution pendant 8 heures puis
 on la verse dans 750 ml d'eau. On extrait l'amide avec du
 CH₂Cl₂, on sèche la phase organique sur Na₂SO₄, on la concen-
 tre et on fait passer le résidu sur colonne de silice (éluant
 15 CH₂Cl₂/CH₃OH 9/1) puis on fait recristalliser le composé ob-
 tenu dans un mélange éther isopropylique/acétonitrile.

F = 175°C

TABLEAU



5	Composé	Y	Z	NR ₁ R ₂	F (°C)
	1	H	4-Cl-C ₆ H ₄	NHCH ₃	234
	2	H	4-Cl-C ₆ H ₄	N(CH ₃) ₂	179
	3	H	4-Cl-C ₆ H ₄		187-8
	4	H	4-Cl-C ₆ H ₄		190
10	5	H	4-Cl-C ₆ H ₄		175
	6	H	3-CF ₃ -C ₆ H ₄		157,5-158
	7	H	4-Cl-C ₆ H ₄		206-7
	8	H	4-Cl-C ₆ H ₄		242
	9	6-Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	NHCH ₃	>290
15	10	6-Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	NHC ₂ H ₅	280-2
	11	6-Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	NH-n-C ₃ H ₇	229-30
	12	6-Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	NH-i-C ₃ H ₇	259
	13	6-Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	NH-n-C ₄ H ₉	225
	14	6-Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	NH-t-C ₄ H ₉	224
20	15	6-Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	NH-	243-5

TABLEAU (Suite 1)

	Composé	Y	Z	NR_1R_2	F(°C)
5	16	6-Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	NHC ₆ H ₅	265-7
	17	6-Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	NHCH ₂ C ₆ H ₅	253-4
	18	6-Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	NHCH ₂ CH ₂ OH	260-1
	19	6-Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	NHCH ₂ CH ₂ OCH ₃	197
	20	6-Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	NHCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	199-201
10	21	6-Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	NHCH ₂ CH=CH ₂	233
	22	6-Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	NHCH ₂ -C≡CH	239
	23	6-Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	NHOCH ₃	234
	24	6-Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	NHN(CH ₃) ₂	243
15	25	6-Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	NHCH ₂ CONH ₂	256-7
	26	6-Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	N(CH ₃) ₂	230
	27	6-Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	N(C ₂ H ₅) ₂	149
	28	6-Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	N(n-C ₃ H ₇) ₂	140-1
	29	6-Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{n-C}_3\text{H}_7 \end{array}$	160
	30	6-Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{CH(CH}_3)_2 \end{array}$	185-6
	31	6-Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	N(n-C ₄ H ₉) ₂	149-150
	32	6-Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	$\begin{array}{c} \text{N} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \square \end{array}$	243-5

TABLEAU (Suite 2)




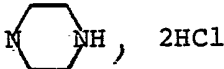
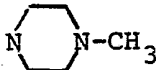


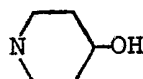

	Composé	Y	Z	NR ₁ R ₂	F (°C)
5	33	6-Cl	4-Cl-C ₆ H ₄		219-220
	34	6-Cl	4-Cl-C ₆ H ₄		208-9
	35	6-Cl	4-Cl-C ₆ H ₄		190-2
	36	6-Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	 NH, 2HCl	> 300
	37	6-Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	 N-CH ₃	204-6
10	38	6-Cl	4-Cl-C ₆ H ₄		262
	39	6-Cl	4-Cl-C ₆ H ₄		239-241
	40	6-Cl	4-Cl-C ₆ H ₄		270
	41	6-CH ₃	4-Cl-C ₆ H ₄	NHCH ₃	261-2
	42	6-CH ₃	4-Cl-C ₆ H ₄	NHC ₂ H ₅	224-5
15	43	6-CH ₃	4-Cl-C ₆ H ₄	NH-CH ₂ CH ₂ OH	246
	44	6-CH ₃	4-Cl-C ₆ H ₄	N(CH ₃) ₂	215
	45	6-CH ₃	4-Cl-C ₆ H ₄	NH-CH ₂ -CH ₂ -Cl	202
	46	6-CH ₃	4-Cl-C ₆ H ₄		194
	47	6-Cl	C ₆ H ₅	NHCH ₃	276-7
20	48	6-Cl	C ₆ H ₅	N(CH ₃) ₂	192
	49	6-Cl	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	NHCH ₃	277-8
	50	6-Cl	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	N(CH ₃) ₂	185-6

TABLEAU (suite 3)

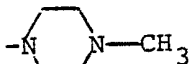
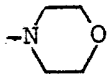

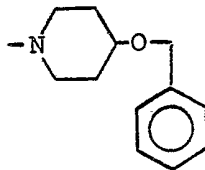
	Composé	Y	Z	NR ₁ R ₂	F (°C)
5	51	6-Cl	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	NHCH ₃	273
	52	6-Cl	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	N(CH ₃) ₂	166
	53	6-Cl	4-Br-C ₆ H ₄	NHC ₂ H ₅	287
	54	6-Cl	4-Br-C ₆ H ₄	N(C ₂ H ₅) ₂	168
	55	6-Cl	naphtyl-2		217-8
10	56	6-Cl	naphtyl-2		193-4
	57	6-Cl	naphtyl-1	N(CH ₃) ₂	187-8
	58	6-Cl	2-CH ₃ -C ₆ H ₄	NHCH ₃	175-6
	59	6-Cl	2-CH ₃ -C ₆ H ₄	NHC ₂ H ₅	161-2
	60	6-Cl	2-CH ₃ O-C ₆ H ₄	NHC ₂ H ₅	172-3
15	61	6-Cl	3-Cl-C ₆ H ₄	NHC ₂ H ₅	215-6
	62	6-Cl	3-CH ₃ O-C ₆ H ₄	N(C ₂ H ₅) ₂	98-9
	63	6-Cl	3-CH ₃ O-C ₆ H ₄		190
	64	6-Cl	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	N(CH ₃) ₂	221-2
	65	6-Cl	3,4-(CH ₃ O) ₂ -C ₆ H ₃	N(CH ₃) ₂	215
20	66	6-Cl	3,4-(CH ₃ O) ₂ -C ₆ H ₃	N(n-C ₃ H ₇) ₂	147
	67	7-CH ₃	4-Cl-C ₆ H ₄	NHC ₂ H ₅	228
	68	7-CH ₃	4-Cl-C ₆ H ₄	N(CH ₃) ₂	206

TABLEAU (fin)

	Composé	Y	Z	NR ₁ R ₂	F (°C)
	69	8-CH ₃	4-Cl-C ₆ H ₄	NHCH ₃	234
	70	8-CH ₃	4-Cl-C ₆ H ₄	N(C ₂ H ₅) ₂	175,5
5	71	6-Cl	4-F-C ₆ H ₄	N(CH ₃) ₂	210
	72	6-Cl	4-F-C ₆ H ₄	N(n-C ₄ H ₉) ₂	129
	73	6-CH ₃	4-F-C ₆ H ₄	N(CH ₃) ₂	195
	74	6-Cl	4-Br-C ₆ H ₄	N(CH ₃) ₂	228-9
	75	6-CH ₃	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	N(CH ₃) ₂	170
10	76	6-CH ₃	4-Cl-C ₆ H ₄	N(n-C ₄ H ₉) ₂	116
	77	6-Cl	4-Cl-C ₆ H ₄		152

Les composés de l'invention ont été soumis à des essais pharmacologiques qui ont montré leurs intéressantes propriétés pharmacologiques dans les domaines anxiolytique, hypnotique et anticonvulsivant.

- 5 La toxicité des composés a été déterminée chez la souris par voie intrapéritonéale.
La DL 50 est supérieure à 1000 mg/kg.

L'activité anxiolytique a été déterminée selon le "eating test" (Stephens, R.J. (1973) Brit. J. Pharmac., 49, 146 P).

- 10 Dans ce test, les doses qui augmentent la consommation alimentaire des souris varient de 0,1 à 10 mg/kg, i.p.

L'activité hypnotique a été déterminée en observant l'action des composés sur la durée du sommeil.

- 15 Cette action a été déterminée par l'influence des composés sur la durée du "sommeil" induit par le 4-hydroxy-butyrate de sodium (GHB) chez le rat curarisé sous respiration artificielle dont l'activité électrocorticographique est enregistrée à l'aide d'électrodes corticales.

- 20 Les composés de l'invention, administrés à une dose de 10 mg/kg i.p, augmentent la durée totale du sommeil de + 5 à 31%, pour une durée limitée à 75 mn.

- 25 L'activité anticonvulsivante a été déterminée selon le test de l'antagonisme vis à vis de la mortalité induite par la bicuculline chez la souris (Worms, P., Depoortere, H. and Lloyd, K.G. (1979) Life Sci., 25, 607-614).

- 30 Les produits à étudier sont injectés par voie intrapéritonéale, 30 mn avant la bicuculline (0,9 mg/kg i.v.). Le critère retenu pour ce test étant la létalité, les pourcentages de mortalité sont notés pour chaque lot, 2 heures après administration de la bicuculline (lot témoin : 100% mortalité).

Pour chaque produit la dose active 50% (DA 50 ou dose protégeant 50% d'animaux des effets léthaux de la bicuculline) est déterminé graphiquement.

La DA 50 des composés de l'invention varie entre 0,3 et
5 30 mg/kg par voie i.p.

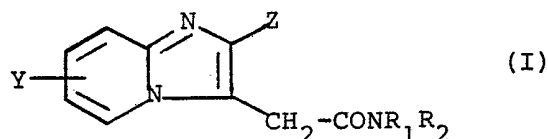
Les résultats de ces différents tests montrent que les composés de l'invention possédant des propriétés anxiolytiques, hypnotiques et anticonvulsivantes sont utiles pour le traitement des différents types d'épilepsies, pour le traitement des
10 états d'anxiétés, des troubles du sommeil et autres affections neurologiques et psychiatriques.

Les composés de l'invention peuvent être présentés sous toute forme appropriée pour l'administration par voie orale, ou parentérale, par exemple sous forme de comprimés, de dragées,
15 de gélules, de solutions buvables ou injectables etc.. avec tout excipient approprié.

La posologie quotidienne peut aller de 0,5 à 2000 mg.

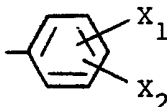
Revendications

1. Imidazo [1,2-a] pyridines répondant à la formule (I)



5 dans laquelle

- . Y représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un radical C₁₋₄ alkyle,

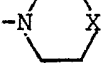
- . Z représente un radical naphthyle ou un radical 

10 dans lequel X₁ et X₂ sont chacun indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou d'halogène, un radical C₁₋₄ alcoxy, un radical C₁₋₄ alkyle ou le groupe CF₃,

- . R₁ et R₂ représentent chacun indépendamment l'un de l'autre soit un atome d'hydrogène, soit un radical C₁₋₄ alkyle droit ou ramifié pouvant porter un atome d'halogène, un radical hydroxy, N(C₁₋₄ alkyl)₂, carbamoyle ou C₁₋₄ alcoxy, soit le radical allyle, soit le radical propargyle, soit un radical C₃₋₆ cycloalkyle, soit le radical benzyle, soit le radical phényle,

- 20 ou R₁ est un atome d'hydrogène et R₂ est soit un radical C₁₋₄ alcoxy, soit un radical N(C₁₋₄ alkyle)₂,

R₁ et R₂ ne pouvant être tous deux des atomes d'hydrogène ou bien

- 25 NR₁R₂ représentent ensemble un hétérocycle comportant de 3 à 6 atomes de carbone ou un hétérocycle de formule 

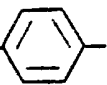
dans laquelle X est O, S, CHOR' ou N-R, R' étant un atome d'hydrogène ou le radical benzyle et R étant un atome d'hydrogène, un radical C₁₋₄ alkyle ou le radical phényle pouvant porter un radical méthoxy ou un atome d'halogène,

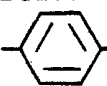
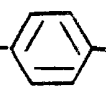
- 30 ainsi que leurs sels d'addition aux acides pharmacologiquement acceptables.

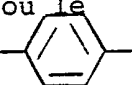
2. Dérivés selon la revendication 1, dans lesquels R_1 et R_2 sont tous deux des radicaux alkyles.

3. Dérivés selon la revendication 1, dans lesquels Y est en position 6.

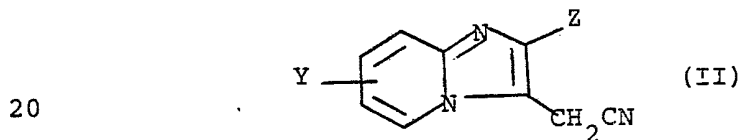
4. Dérivés selon la revendication 3, dans lesquels Y est un atome de chlore ou le radical méthyle.

5. Dérivés selon la revendication 1, dans lesquels Z est le radical X_1 -; X_1 ayant la signification donnée dans la revendication 1.

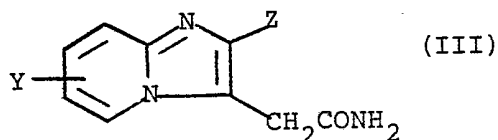
6. Dérivés selon la revendication 5, dans lesquels Z est le radical Hal- ou CH_3 -.

7. Dérivés selon la revendication 1, dans lesquels R_1 et R_2 sont des radicaux alkyles, Y est un atome d'halogène ou le radical méthyle en position 6 et Z est le radical X_1 - où X_1 est un atome d'halogène ou le radical méthyle.

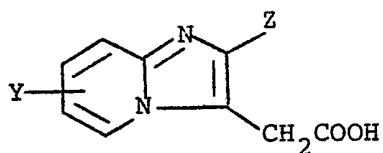
8. Procédé de préparation des composés selon la revendication 1, procédé caractérisé en ce que l'on transforme un nitrile de formule (II)



en amide primaire (III)



25 puis on transforme cet amide en acide (IV)



(IV).

et enfin on amidifie l'acide (IV)

9. Médicament caractérisé en ce qu'il contient un composé tel
5 que spécifié dans l'une quelconque des revendications 1 à 7.

10. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle con-
tient un composé tel que spécifié dans l'une quelconque des re-
vendications 1 à 7 en association avec tout excipient approprié.