



CONFÉDÉRATION SUISSE

OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

 (51) Int. Cl.³: C 07 D 491/048
A 61 K 31/44

Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein

Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein



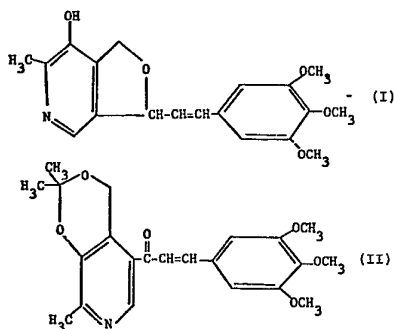
(12) FASCICULE DU BREVET A5

635 345

(21) Numéro de la demande: 11716/78 (22) Date de dépôt: 15.11.1978 (30) Priorité(s): 25.11.1977 GB 49199/77 (24) Brevet délivré le: 31.03.1983 (45) Fascicule du brevet publié le: 31.03.1983	(73) Titulaire(s): Société Civile de Recherches & d'Applications Scientifiques (S.C.R.A.S.), Paris (FR) (72) Inventeur(s): Alain Beguin, Meudon (FR) (74) Mandataire: Micheli & Cie, ingénieurs-conseils, Genève
--	---

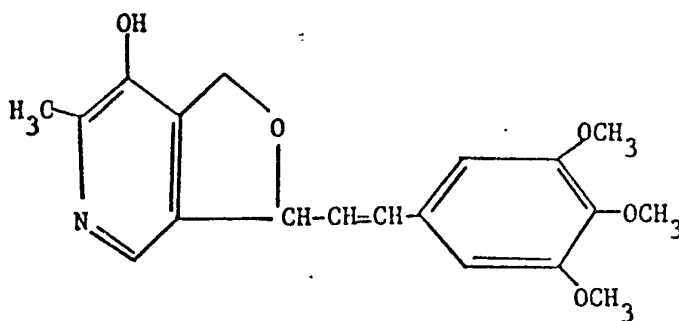
(54) Dérivé de la pyridine, procédé pour sa préparation et composition thérapeutique contenant ce dérivé.

(57) La dihydro-1,3 (triméthoxy-3',4'-5' styryle)-3 hydroxy-5 furo (3,4,c) pyridine, de formule (I) et ses sels thérapeutiquement acceptables, peut être préparée par la réduction au moyen du borohydrure de sodium, du composé cétonique (II) en l'alcool secondaire correspondant, puis la rupture du pont isopropylidène sur le noyau de pyridine par l'action d'une solution alcoolisée d'acides formique et chlorhydrique et enfin le traitement par le bicarbonate de soude pour libérer la base. Ce dérivé de la pyridine ou l'un de ses sels peut être utilisé, à titre de principe actif, dans des compositions thérapeutiques ayant une activité dans le domaine de la protection du rein et de la diurèse.



REVENDICATIONS

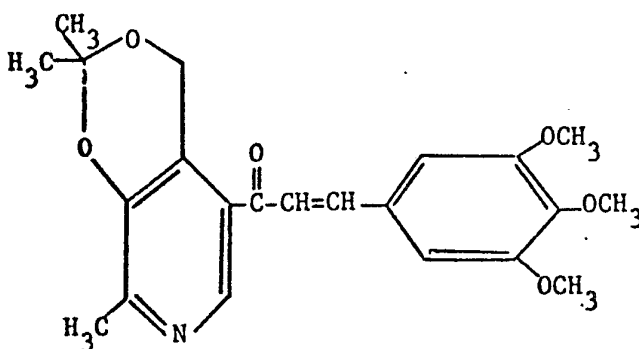
1) Dihydro-1,3 (triméthoxy-3', 4'-5' styryle)-3 hydroxy-5 furo [3, 4, c] pyridine thérapeutiquement active, de formule:



et ses sels thérapeutiquement acceptables.

2) Procédé de préparation du composé selon la revendica-

tion 1 comprenant la réduction, par le borohydrure de sodium, du composé cétonique



en l'alcool secondaire correspondant, puis la rupture du pont isopropylidène sur le noyau de pyridine par l'action d'une solution alcoolisée d'acides formique et chlorhydrique et enfin le traitement par le bicarbonate de soude pour libérer la base.

3) Composition thérapeutique comportant, à titre de principe actif, l'un des composés selon la revendication 1.

La présente invention concerne un nouveau dérivé de la pyridine, un procédé de préparation de ce corps et les compositions thérapeutiques qui en contiennent.

Le nouveau composé, selon cette invention, est la dihydro-1,3 (triméthoxy-3', 4'-5' styryle)-3 hydroxy-5 furo [3, 4, c] pyridine qui répond à la formule I représentée ci-après, ainsi que les sels thérapeutiquement acceptables de ce composé.

La formule empirique du composé ci-dessus est $C_{19}H_{21}NO_5$ et son poids moléculaire est 343. Il est particulièrement intéressant par son activité dans le domaine de la protection du rein et de la diurèse. Il a montré une toxicité peu élevée: per os, la DL 50 sur des souris est supérieure à 2,4 g/kg.

La présente invention concerne aussi un procédé pour la préparation du composé ci-dessus, qui comprend la réduction,

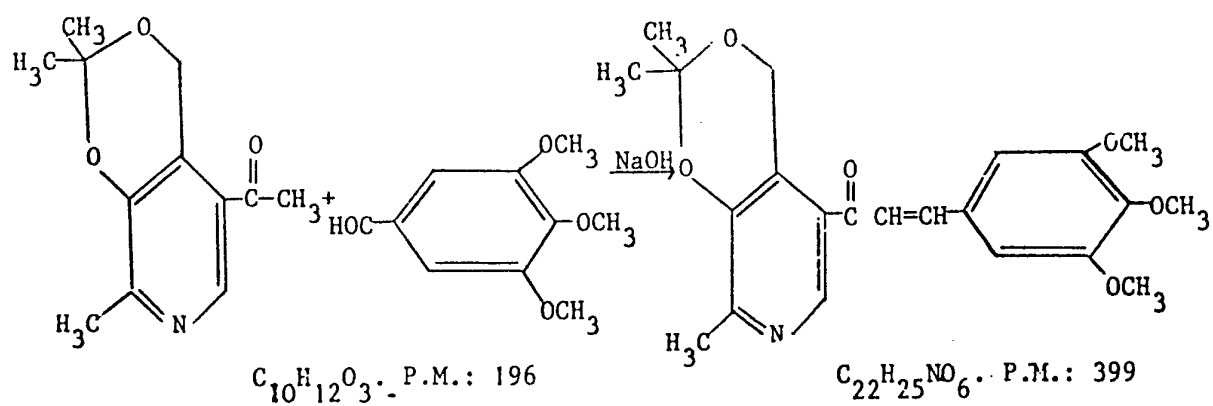
par le borohydrure de sodium, de la cétone de formule II représentée ci-après en l'alcool secondaire correspondant (schéma de réaction 5), suivie du traitement du produit obtenu par une solution alcoolisée d'acides formique et chlorhydrique afin de couper le pont isopropylidène (schéma de réaction 6), et de provoquer une condensation interne qui conduit au produit de l'invention.

La séquence de réactions représentée par les schémas 1 à 3 montre une manière possible de préparer le dérivé de pyridine bloqué par l'isopropylidène qui est utilisé dans la réaction 4 pour la préparation de la cétone II. Ce procédé comprend le traitement de la méthyle-2, hydroxy-3, hydroxyméthyle-4, acétyle-5 pyridine, dans laquelle les groupements hydroxy-3 et -4 sont bloqués par un pont isopropylidène, en présence d'une base forte, avec du triméthoxy-3, 4, 5 benzaldehyde en solution hydroalcoolique à température ambiante ou à une température légèrement plus élevée que la température ambiante. La cétone est ainsi traitée selon la séquence de réactions 5 + 6, qui décrit le procédé de la présente invention.

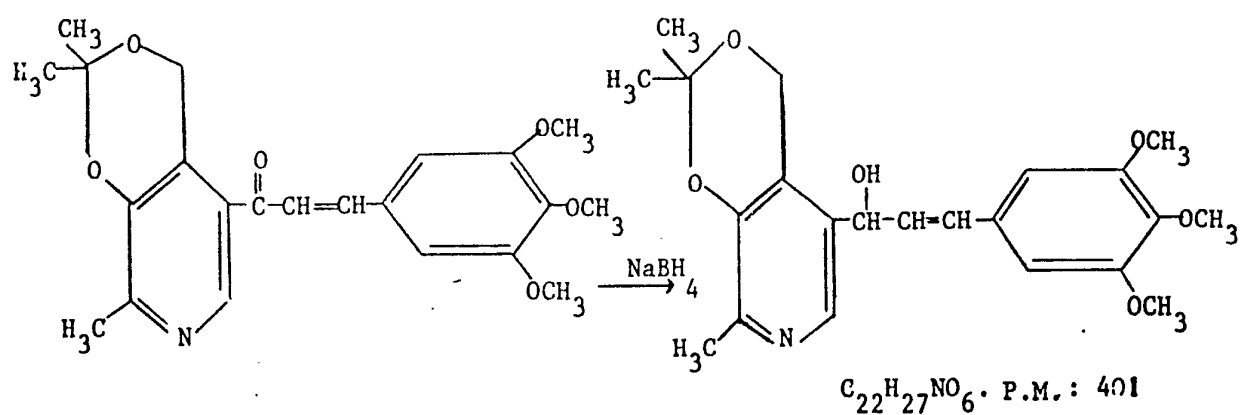
Le produit de départ pour la réaction 1, la pyridoxine dans laquelle les groupements hydroxy-3 et -4 sont bloqués par un pont isopropylidène, peut être obtenu par la méthode décrite dans le précédent brevet suisse no 518.281 du 31 Janvier 1972.

Enfin, la présente invention concerne aussi les compositions thérapeutiques dans lesquelles un au moins des principes actifs est le composé I ou n'importe lequel de ses sels thérapeutiquement acceptables.

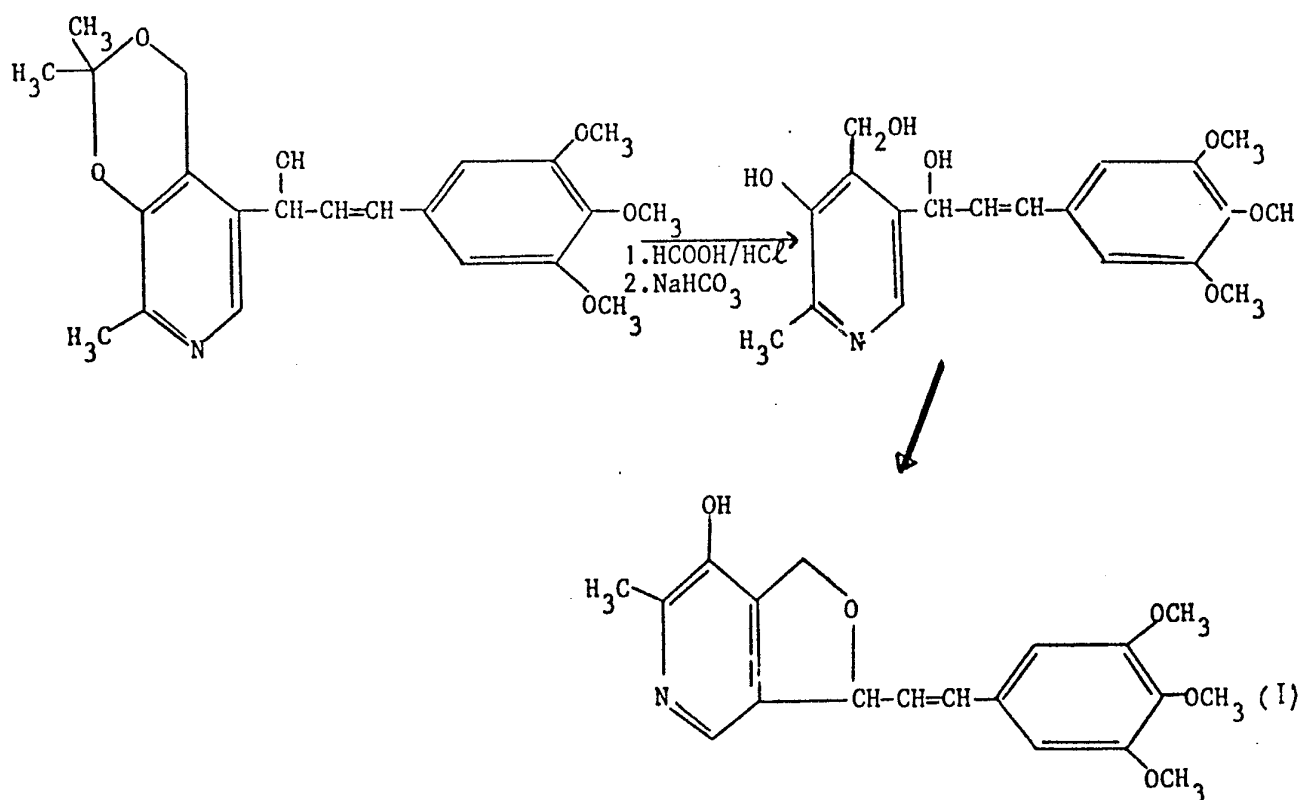
4.

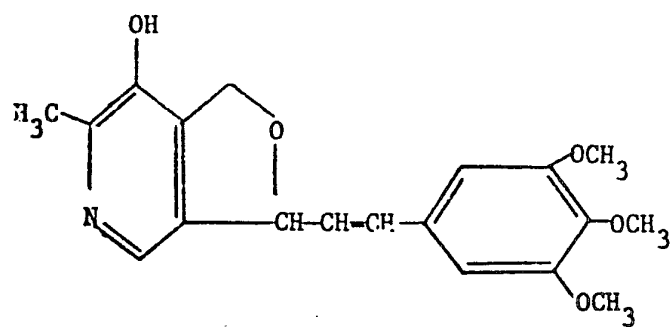


5.

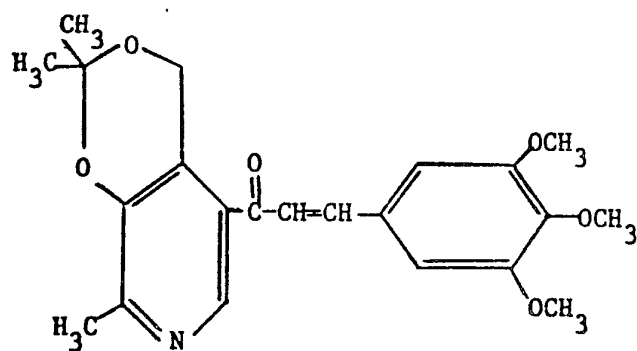


6.



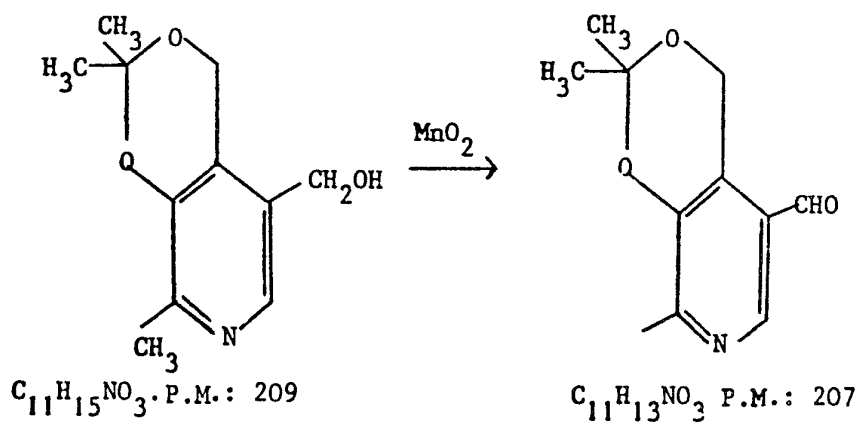


(I)

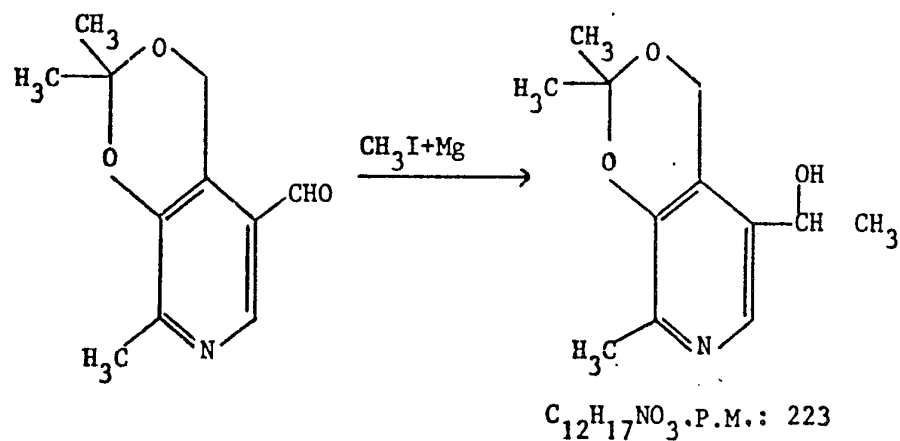


(II)

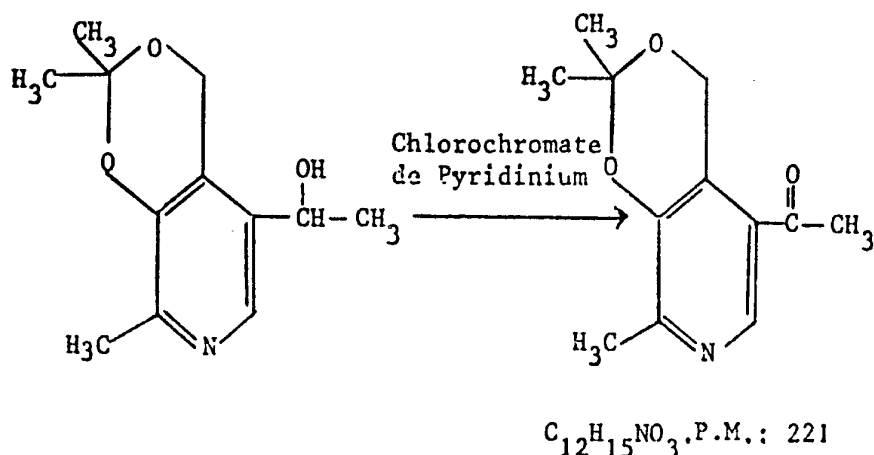
1.



2.



3.



L'exemple suivant illustre la présente invention.

Exemple:

La pyridoxine dans laquelle les groupements hydroxy-3 et -4 sont bloqués par un pont isopropylidène a été obtenue, comme indiqué ci-dessus, et traitée de façon conventionnelle par MnO_2 pour donner l'aldéhyde en 5 correspondant. Ce composé, après séparation et purification, a été traité par l'iode de méthyle, en présence de magnésium, pour donner le composé correspondant (hydroxyéthyle-2')-5. Ce composé est transformé, à son tour, en dérivé acétyle en 5 correspondant, par un traitement à l'aide de chlorochromate de pyridinium et d'acétate de sodium sec, en solution dans du chlorure de méthylène sec. Ces réactions sont bien connues et ne nécessitent pas de plus ample description. Les procédés suivants seront maintenant décrits de façon plus détaillée.

Dans un réacteur de deux litres, on verse 221 g (1 mole) de méthyle-2, hydroxy-3, hydroxyméthyle-4, acétyle-5 pyridine bloquée par l'isopropylidène-3,4, 42,8 g (1,1 mole) d'hydroxyde de sodium, 0,5 litre d'eau et 0,25 litre d'éthanol. La réaction s'effectue selon le schéma de réaction 4 ci-dessus. Le mélange est agité à température ambiante et l'on ajoute lentement, sous agitation et à 40°C, 196 g (1 mole) de triméthoxybenzaldehyde. On continue à agiter pendant 4 heures à la même température. On ajoute ensuite 0,75 litre d'eau et un précipité apparaît. On maintient l'agitation pendant encore une heure. Le précipité est alors séparé, lavé avec de l'eau, puis avec de l'éthanol, recristallisé à partir du méthanol et séché. Rendement 335 g (84%).

300 g (0,75 mole) de ce produit sont traités d'après le schéma de réaction 5 ci-dessus à 0-5°C, dans un réacteur de 5 litres contenant 2,5 litres de méthanol, avec 88,5 g (2,34 mole) de $NaBH_4$ que l'on ajoute lentement tout en agitant. Un précipité apparaît et 3 heures après la fin de l'addition, on ajoute, goutte à goutte, une quantité suffisante d'acide acétique pour atteindre pH6. Le précipité est alors séparé, lavé et recristallisé à partir d'un mélange 50/50 d'eau-éthanol. On obtient 235 g (78%) d'alcool secondaire.

Pour l'étape finale, (schéma de réaction 6 ci-dessus), 214 g (0,534 mole) du composé ainsi obtenu sont traités dans un réacteur par 0,7 litre de HCl (1,9N) et 0,87 litre d'acide formique à 1% dans 1,5 litres d'éthanol sur un bain-marie pendant 30 minutes. La solution est ensuite filtrée, évaporée et retraitée par l'éther éthylique, filtrée, séchée et enfin dissoute

20 dans 2 litres d'eau et traitée par du $NaHCO_3$ (pH 7-8). On agite; le précipité obtenu est séparé, lavé avec de l'eau et recristallisé dans le méthanol.

Rendement 171 g (87%) d'un produit, dont l'analyse a montré une bonne correspondance avec la formule $C_{12}H_{15}NO_3$. La structure du produit a été confirmée par résonance magnétique nucléaire.

L'intérêt du composé de la présente invention sera établi d'après les rapports des expériences pharmacologiques suivantes:

1. Stabilisation sur la membrane in vitro.

Dans cette expérience, l'effet stabilisateur a été recherché sur la membrane d'hématies de lapin, en déterminant le taux d'hémolyse pendant l'incubation dans des conditions hypotoniques (tampon phosphate 10mM, pH: 7,4, -NaCl 5,5 g/litre) à 53°C. Les produits testés sont ajoutés au milieu d'incubation à différentes concentrations et le taux d'hémolyse est comparé à un taux témoin. Cette expérience est effectuée comparativement avec la phénylbutazone, connue pour avoir une action similaire extrêmement favorable. Les résultats sont reportés dans la table suivante dans laquelle DO signifie densité optique moyenne sur 3 essais.

2. Variation de diurèse sur les animaux normaux.

Le composé de la présente invention provoque une diurèse sélective qui a été étudiée sur les rats et les souris; ces expériences ont montré un taux très favorable d'élimination du sodium par rapport au potassium, ce qui est très important dans la diurèse. Par exemple, si l'on compare avec un animal témoin, sur le rat, le rapport Na/K est supérieur à 200%, soit pour le composé lui-même, soit pour ses sels pharmaceutiquement acceptables. Des résultats similaires sont retrouvés dans la même expérience effectuée sur les souris.

3. La protection in vivo a été mise en évidence sur des rats ayant reçu des doses élevées de glafénine ou de tétracycline, qui sont connues pour provoquer une modification ou une nécrose du rein. Une action antagoniste du composé de la présente invention a été mise en évidence par la variation des taux de l'urée protoplasmique et de la créatinine en comparant avec des animaux non traités et des animaux traités à la glafénine ou à la tétracycline; la variation du taux d'hémocrite et de la diurèse a été mesurée en même temps.

Pour l'usage thérapeutique, l'unité de dosage contient de 0,020 à 0,5 g du composé actif.

Concentration testée mM	Phenylbutazone		Composé		Phenylbutazone		Composé	
	DO	% de protection	DO	% de protection	DO	% de protection	DO	% de protection
0	561		589		1290		1410	
0,1					826	35	977	23
0,2	380	36	471	20	641	49	979	23
0,5	352	41	381	36	489	61	841	33
1	386	35	361	39	434	66	825	35
5	232	61	276	53	272	79	577	54
10	149	75	247	58	Hémolisé		805	36
20	Hémolisé		228	61	Hémolisé		938	35