

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①⑪ N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 529 786

②① N° d'enregistrement national : **82 12177**

⑤① Int Cl³ : A 61 K 31/44; C 07 D 231/20, 401/04.

①② **DEMANDE DE BREVET D'INVENTION**

A1

②② Date de dépôt : 12 juillet 1982.

③⑦ Priorité

④③ Date de la mise à disposition du public de la
demande : BOPI « Brevets » n° 2 du 13 janvier 1984.

⑥⑦ Références à d'autres documents nationaux appa-
rentés :

⑦① Demandeur(s) : *ETABLISSEMENTS NATIVELLE, Société
anonyme. — FR.*

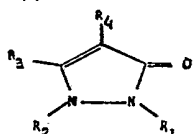
⑦② Inventeur(s) : François-Xavier Jarreau et Jean-Jacques
Koenig.

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire(s) : Picard.

⑤④ Compositions pharmaceutiques à base de dérivés de la pyrazolone-5, nouveaux produits et procédé de préparation.

⑤⑦ L'invention concerne des compositions pharmaceutiques
contenant un dérivé de pyrazolone-5 de formule :



dans laquelle R₁ et R₂, identiques ou différents, représentent
un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur, R₃ repré-
sente un groupe phényle non substitué, ou substitué par un ou
deux groupes alkyles inférieurs, ou un groupe pyridyl-2, pyridyl-
3, ou pyridyl-4, non substitué, ou substitué par un ou deux
groupes alkyles inférieurs, et R₄, représente un atome d'hydro-
gène, un groupe alkyle inférieur, un groupe phényle ou un
groupe aralkyle, ou un de ses sels pharmaceutiquement accep-
tables.

Le dérivé de formule I est obtenu en faisant réagir un
carboxylage d'éthyle avec un ester, puis en faisant agir une
hydrazine.

Application en thérapeutique, notamment pour le traitement
de l'insuffisance cardiaque.

FR 2 529 786 - A1

La présente invention, réalisée dans les Laboratoires du CERES - Centre Européen de Recherche Scientifique - concerne des compositions pharmaceutiques contenant des dérivés de pyrazolone-5 substitués en position 3 par un cycle insaturé, de nouveaux dérivés de la pyridyl-3 pyrazolone-5 ainsi qu'un procédé pour leur préparation.

On connaît divers dérivés de pyridinone ou de pyridazinone substitués par un groupe pyridyle, et par exemple, des pyridyl-5 pyridinones-2 comme aux brevets français 2.327.779, 2.470.124 et 2.477.148, ou des (pyridyl-4')-6 (2H)-pyridazinones-3 comme dans la demande de brevet français 2.481.284.

10 Ces composés ont la propriété d'augmenter la contractilité cardiaque et peuvent être utilisés comme médicaments cardiotoniques. Par contre, on ne connaît pas de dérivés comparables de la pyrazolone présentant de telles propriétés.

Par ailleurs, le brevet français 2.167.997 décrit des dérivés de l'amino-1 pyrazolone-5 possédant une activité dépressive sur le système nerveux central.

Les travaux réalisés par la demanderesse ont permis de montrer que certains dérivés de pyrazolone-5, substitués en position 3 par un groupe phényle ou pyridyle, possédaient d'intéressantes propriétés inotropes permettant leur application en thérapeutique comme médicaments cardio-

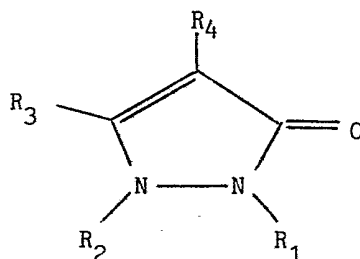
20 toniques.

La présente invention a donc pour objet des compositions pharmaceutiques contenant comme principes actifs des dérivés du type phényl-3 pyrazolone-5 ou pyridyl-3 pyrazolone-5 utiles notamment comme agents cardiotoniques.

25 L'invention a également pour objet les produits nouveaux constitués par les dérivés du type pyridyl-3 pyrazolone-5, ainsi qu'un procédé pour la préparation de ces composés.

Les compositions pharmaceutiques conformes à la présente invention contiennent, à titre de principes actifs, des dérivés de pyrazolone-5

représentés par la formule générale (I) ci-dessous:



dans laquelle R_1 et R_2 , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur, R_3 représente un groupe phényle non substitué, ou substitué par un ou deux groupes alkyles inférieurs, ou un groupe pyridyl-2, pyridyl-3, ou pyridyl-4, non substitué, ou substitué
 5 par un ou deux groupes alkyles inférieurs, et R_4 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur, un groupe phényle ou un groupe aralkyle.

L'expression "groupe alkyle inférieur" désigne un groupe alkyle linéaire ou ramifié, comportant 1 à 4 atomes de carbone, tel qu'un groupe méthyle,
 10 éthyle, n-propyle, isopropyle, etc.

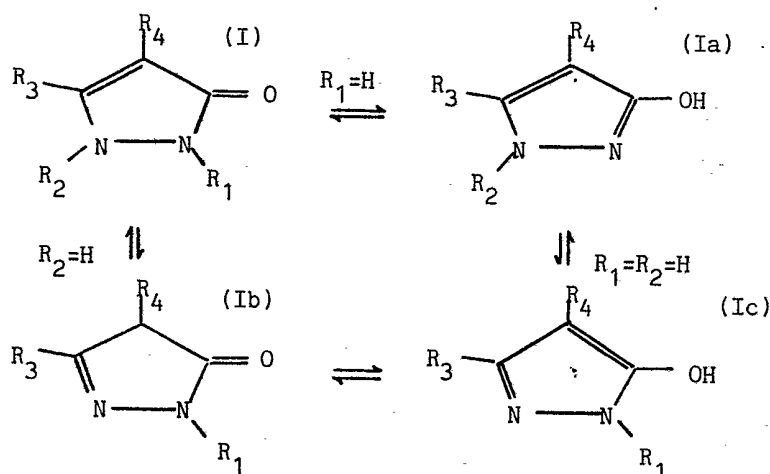
Lorsqu'il est substitué par un groupe alkyle inférieur, le groupe pyridyle ou phényle peut être par exemple un groupe méthyl-2 pyridyl-4, méthyl-4 pyridyl-2, diméthyl-2,6 pyridyl-4, éthyl-2 pyridyl-4, isopropyl-2 pyridyl-4, diméthyl-2,6 pyridyl-3, méthyl-4 phényle, diméthyl-2,6 phényle,
 15 isopropyl-4 phényle, etc.

Lorsque R_4 représente un groupe aralkyle, ce groupe peut être par exemple un groupe benzyle, phénéthyle, phényl-3 propyle, ou un groupe substitué dans la partie aryle ou alkyle par un groupe alkyle inférieur, et par
 20 exemple un groupe (méthyl-4 phényl)-2 éthyle, etc.

Dans la formule générale (I) ci-dessus, R_1 et R_2 représentent de préférence un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle et ne sont pas simultanément un groupe méthyle, R_3 représente de préférence un groupe phényle non

substitué ou un groupe pyridyle non substitué, et R_4 représente de préférence un atome d'hydrogène, un groupe méthyle, un groupe phényle, un groupe benzyle ou un groupe phénéthyle.

Les composés de formule générale (I) peuvent exister sous diverses formes d'équilibre de type cétone-énol, représentées par le schéma ci-après, lorsque l'un au moins de R_1 et R_2 est un atome d'hydrogène:



Bien entendu, l'invention concerne les diverses formes hydroxy et oxo de ces composés. Il faut également observer que l'appellation usuelle pyrazolone-5 s'applique en général à l'hétérocycle de formule (Ib), c'est-à-dire la Δ -2 pyrazolinone-5, tandis la formule (I) correspond à la Δ -3 pyrazolinone-5. Toutes ces formes tautomères sont incluses dans l'invention.

L'invention s'étend également aux sels des dérivés de pyrazolone-5 de formule générale (I), et notamment les sels pharmaceutiquement acceptables, obtenus par action d'un acide minéral ou organique, suivant les méthodes usuelles de la technique. L'acide utilisé peut être choisi parmi l'acide chlorhydrique, l'acide oxalique, l'acide tartrique, l'acide fumarique, l'acide lactique, l'acide phosphorique, l'acide p-toluène sulfonique, l'acide formique, l'acide bromhydrique, l'acide maléique, l'acide sulfamique, etc.

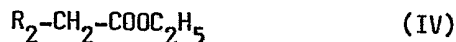
La présente invention concerne aussi, à titre de produits nouveaux, les composés de formule générale (I) dans laquelle R_1 et R_2 , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur, R_3 représente un groupe pyridyl-2, pyridyl-3 ou pyridyl-4, non substitué ou substitué par un ou deux groupes alkyles inférieurs, et R_4 représente un groupe alkyle inférieur, un groupe phényle ou un groupe aralkyle.

Quelques dérivés de pyrazolone-5 substitués en position 3, de formule (I) où R_1 et R_2 représentent un atome d'hydrogène, sont connus, et plus particulièrement, la (pyridyl-4)-3 pyrazolone-5 est décrite par H.L. Yale et al. JACS 75, p.1933 (1953); toutefois, bien que ces auteurs aient préparé divers hydrazides d'acides carboxyliques aliphatiques, aromatiques et hétérocycliques pour évaluer une éventuelle action antituberculeuse par analogie avec l'hydrazide de l'acide isonicotinique, aucune propriété pharmacologique n'est décrite.

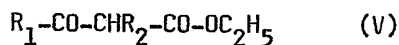
Les nouveaux dérivés de formule générale (I) conformes à la présente invention peuvent être préparés à partir d'un pyridyl carboxylate d'éthyle de formule générale (III):



où R_1 est un groupe pyridyle, que l'on fait réagir avec un ester de formule (IV)



où R_2 est un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur, un groupe phényle ou un groupe aralkyle en milieu basique, pour former un cétoester de formule (V):



sur lequel on fait réagir une hydrazine pour obtenir les dérivés de formule (I) ci-dessus.

La réaction du pyridylcarboxylate d'éthyle de formule (III) avec l'ester de formule (IV) s'effectue en présence d'une base telle qu'un hydrure, un amidure ou un alcoolate, dans un solvant organique et de préférence un solvant aprotique.

- 5 La base peut être un amidure, un hydrure ou un alcoolate de métal alcalin, et par exemple l'hydrure de sodium, l'amidure de sodium, l'amidure de potassium, ou l'éthanolate de sodium, et le solvant est de préférence le tétrahydrofuranne, le diméthylformamide, le diméthylsulfoxyde, ou le benzène.
- 10 L'hydrazine que l'on fait réagir sur le cétoester de formule (V) peut être utilisée le cas échéant sous forme d'hydrate, et on peut choisir par exemple l'hydrate d'hydrazine, ou la méthylhydrazine, sans solvant ou dans un solvant tel qu'un alcool comme le méthanol, l'éthanol ou l'isopropanol.

Les exemples ci-après illustrent l'invention sans en limiter la portée.

- 15 Les structures des dérivés ont été confirmées par analyse, spectre infrarouge et spectre de RMN.

EXEMPLE 1

(Pyridyl-4)-3 pyrazolone-5

- On coule goutte à goutte un mélange constitué par 50g d'isonicotinate d'éthyle et 58g d'acétate d'éthyle dans 250ml de diméthylformamide contenant 12g d'hydrure de sodium, en maintenant la température à 12°C, puis on laisse réagir pendant 1/2 heure. On hydrolyse par une solution aqueuse de chlorure de sodium puis on extrait au benzène.
- 20

- On obtient ainsi 66g de (pyridoyl-4)-2 acétate d'éthyle sous forme de cristaux que l'on purifie par cristallisation pour obtenir 36g de cristaux purs (rendement 57%).
- 25

- On fait réagir 36g de (pyridoyl-4)-2 acétate d'éthyle obtenu comme ci-dessus avec 10,2g d'hydrazine hydratée dans 100ml d'éthanol à température ambiante pendant une nuit. Après filtration, on obtient 28,5g de (pyridyl-4)-3 pyrazolone-5 (rendement 95%) que l'on recrystallise dans
- 30

l'éthanol.

Point de fusion: $F = 286-287^{\circ}\text{C}$ (dec.)

Spectre IR (Nujol) $\nu = 3300-2000$ (max. à 3130) 1610, 1585, 1545, 1520, 1270, 1225, 1010, 1000, 820, 750 cm^{-1}

5 Chromatographie sur couche mince (C.C.M.)

$R_f = 0,3$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 90/10)

EXEMPLE 2

(Pyridyl-4)-3 méthyl-4 pyrazolone-5

On procède comme indiqué dans l'exemple 1, en remplaçant l'acétate
10 d'éthyle par le propionate d'éthyle. On obtient le (pyridoyl-4)-2 propionate d'éthyle avec un rendement de 75%.

On fait ensuite réagir 55g de (pyridoyl-4)-2 propionate d'éthyle avec
14,7g d'hydrate d'hydrazine dans 130ml d'éthanol, suivant le même procédé
que dans l'exemple 1 pour obtenir après filtration 37,4g de (pyridyl-4)-3
15 méthyl-4 pyrazolone-5 (rendement 80%)

Point de fusion: $F > 260^{\circ}\text{C}$

Spectre IR (Nujol) $\nu = 3300$ à 2000 (max. à 3150) 1610, 1535, 1510, 1270, 1220 1160, 1000, 820, 760 cm^{-1}

EXEMPLE 3

20 diméthyl-1,4 (pyridyl-4)-3 pyrazolone-5

On fait réagir 11g de (pyridoyl-4)-3 propionate d'éthyle, obtenu comme
indiqué dans l'exemple 2, avec 4ml de méthylhydrazine en chauffant à 180°C
pour provoquer la fusion.

On ajoute 30ml d'acétate d'éthyle, on élimine le précipité par filtration,
25 puis on ajoute 50ml d'eau au filtrat, et on lave par un solvant organique.
On amène le pH à 4 par addition d'acide chlorhydrique dilué. On ajoute une

quantité suffisante de chlorure de sodium pour saturer partiellement la solution, on filtre puis on cristallise dans le méthanol.

On obtient ainsi 3,1g (rendement 30%) de diméthyl-1,4 (pyridyl-4)-3 pyrazolone-5.

- 5 Point de fusion $F = 274^{\circ}\text{C}$
 Spectre IR (Nujol) $\nu = 3350, 2750, 1630, 1610, 1595, 1580, 1520, 1510\text{cm}^{-1}$

EXEMPLE 4

diméthyl-2,4 (pyridyl-4)-3 pyrazolone-5

- 10 On prépare le (pyridoyl-4)-2 propionate d'éthyle comme dans l'exemple 2.

- On fait réagir 11,2g de (pyridoyl-4)-2 propionate d'éthyle avec 4ml de méthylhydrazine en chauffant à 180°C pour provoquer la fusion. On ajoute ensuite 30ml d'acétate d'éthyle, on filtre, puis on ajoute 50ml d'eau au filtrat et on effectue une extraction. Les cristaux recueillis par la
 15 filtration et par l'extraction sont recristallisés dans l'acétate d'éthyle et on obtient ainsi 5,6g de diméthyl-1,4 (pyridyl-4)-3 pyrazolone-5 (rendement: 60%)

Point de fusion $F = 213^{\circ}\text{C}$
 CCM: $R_f = 0,5$ (acétate d'éthyle + acide acétique 10%)

20

EXEMPLE 5

(pyridyl-3)-3 pyrazolone-5

- On procède comme indiqué dans l'exemple 1 en remplaçant l'isonicotinate de méthyle par le nicotinate de méthyle pour obtenir le (pyridoyl-3)-2 acétate d'éthyle, et en faisant agir ensuite, dans les mêmes conditions,
 25 l'hydrate d'hydrazine.

On obtient alors la (pyridyl-3)-3 pyrazolone-5 avec un rendement global de 52%.

Point de fusion F = 260°C

EXEMPLE 6

(pyridyl-3)-3 méthyl-4 pyrazolone-5

On procède comme indiqué dans l'exemple 2 à partir de 50g de nicotinate de méthyle au lieu de l'isonicotinate de méthyle, sur lequel on fait agir 58,3g de propionate d'éthyle dans le diméthylformamide en présence d'hydruure de sodium pour former 42g de (pyridyl-3)-3 propionate de méthyle (Rendement 70%).

On fait agir ensuite 12,5g d'hydrate d'hydrazine comme dans l'exemple 2, sur 41g de (pyridyl-3)-2 propionate de méthyle, dans 125ml d'éthanol à température ambiante pour procurer 27,0g de cristaux (rendement 65%) de (pyridyl-3)-3 méthyl-4 pyrazolone-5.

Point de fusion F = 260°C

Spectre IR (Nujol) $\nu = 3400 \text{ à } 2100, 1610, 1520 \text{ cm}^{-1}$

15

EXEMPLE 7

(pyridyl-2)-3 méthyl-4 pyrazolone-5

On procède comme dans l'exemple 6 en remplaçant le nicotinate d'éthyle par le picolinate d'éthyle, dans les mêmes conditions opératoires.

On obtient des cristaux de (pyridyl-2)-3 méthyl-4 pyrazolone-5 avec un rendement global de 45%.

Point de fusion F = 219°C

Spectre IR (Nujol) $\nu = 3210, 3100 \text{ à } 2000, 1590, 1565, 1540, 1500, 1150 \text{ cm}^{-1}$

EXEMPLE 8

(pyridyl-4)-3 benzyl-4 pyrazolone-5

On procède comme dans l'exemple 2 à partir de l'isonicotinate d'éthyle et en remplaçant l'acétate d'éthyle par le phényl-3 propionate d'éthyle pour
5 former le (pyridoyl-4)-2 phényl-3 propionate d'éthyle.

On fait agir 10g du cétoester ci-dessus sur 2ml d'hydrazine hydratée, dans 25ml d'éthanol, en chauffant sur bain-marie pendant 10 minutes. Après refroidissement et filtration, on obtient 6,4g (rendement 70%) de cristaux de (pyridyl-4)-3 benzyl-4 pyrazolone-5.

10 Point de fusion $F = 220^{\circ}\text{C}$
Spectre IR (Nujol) $\nu = 3600 \text{ à } 2000, 1610, 1590, 1515, 1490 \text{ cm}^{-1}$

EXEMPLE 9

phényl-3 pyrazolone-5

On procède comme dans l'exemple 1, en remplaçant l'isonicotinate d'éthyle
15 par le benzoate d'éthyle, dans les mêmes conditions opératoires.

On obtient ainsi la phényl-3 pyrazolone-5 avec un rendement global de 60%.

Point de fusion $F = 243^{\circ}\text{C}$

Les expérimentations réalisées sur les dérivés de pyrazolone-5 conformes à la présente invention ont fait apparaître d'intéressantes propriétés phar-
20 macologiques, en particulier une activité inotrope, permettant d'envisager leur application en thérapeutique humaine et vétérinaire comme médicaments cardiotoniques.

La toxicité cardiaque des dérivés de formule générale (I) est faible, et on constate par exemple que dans le test sur l'oreillette isolée de

cobaye, pour une dose de produit de 3×10^{-4} g/ml, aucun trouble de la contraction n'apparaît.

L'activité inotrope a été mise en évidence sur l'oreillette isolée de cobaye dans les conditions expérimentales suivantes: le liquide de survie est constitué par une solution de tyrode carbogénée (95% O_2 + 5% CO_2) thermostaté à 30°C, la tension initiale imposée aux oreillettes est de 0,5g, le volume de substance à tester additionnée au bain est de 0,5 ml, et le volume du bain à organe de 40ml; le temps de stabilisation de l'organe est de 1 heure. La force et la fréquence des contractions sont enregistrées en continu.

La force de contraction maximale est exprimée en pourcentage de variation par rapport à la valeur initiale et en fonction du temps.

Les résultats obtenus sont regroupés au tableau ci-après:

Ex n°	I ⁺ max (%)	Temps du max (mn)	I ⁺ à T = 60 mn (%)
2	+ 55	6	+ 25
4	+110	3	0

On constate que les dérivés suivant l'invention provoquent une augmentation importante de la force de contraction cardiaque pendant une durée prolongée.

Ces résultats montrent que les dérivés de pyrazolone-5 substitués en position 3 par un cycle insaturé, représentés par la formule (I), peuvent être utilisés en thérapeutique, plus particulièrement pour le traitement de l'insuffisance cardiaque.

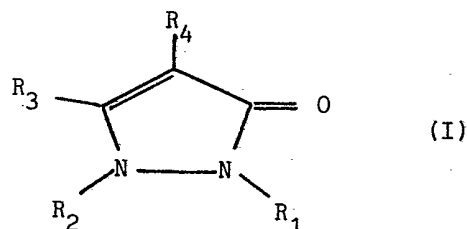
Les dérivés de formule générale (I) et leurs sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être administrés sous les formes usuelles, le principe actif étant dilué dans un support pharmaceutiquement acceptable convenablement choisi, par exemple sous forme de comprimé, gélule, dragée, suppositoire, soluté injectable ou sirop.

- A titre d'exemple, les comprimés peuvent être préparés en mélangeant le dérivé de formule générale (I) ou un de ses sels, avec un ou plusieurs diluants solides tels que le lactose, le mannitol, l'amidon, la polyvinylpyrrolidone, le stéarate de magnésium, le talc, etc. Le cas échéant, les comprimés peuvent comporter plusieurs couches superposées autour d'un noyau, suivant les techniques usuelles, pour assurer une libération progressive ou un effet retardé du principe actif. L'enrobage peut par exemple être constitué d'une ou plusieurs couches d'acétate de polyvinyle, de carboxyméthylcellulose ou d'acétophthalate de cellulose.
- 5
- 10 On peut également administrer le dérivé suivant l'invention sous forme d'un sirop ou d'un soluté buvable obtenu en dissolvant le dérivé de formule (I) ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, dans de l'eau ou du glycérol, par exemple, et en ajoutant le cas échéant un additif usuel tel qu'un édulcorant et un antioxydant.
- 15 Des solutions injectables peuvent être préparées suivant les techniques bien connues et sont constituées par exemple par un soluté contenant un dérivé de formule (I) ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, dissous dans de l'eau bidistillée, une solution hydroalcoolique, du propylène glycol, etc., ou un mélange de ces solvants. Le cas échéant, un
- 20 additif approprié tel qu'un conservateur peut être ajouté.

Les doses administrées sont déterminées par le médecin en fonction du mode d'administration choisi, le niveau de l'affection traitée, la durée du traitement, etc.

REVENDICATIONS

1. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle comprend à titre de principe actif un dérivé de pyrazolone-5 représenté par la formule générale (I):



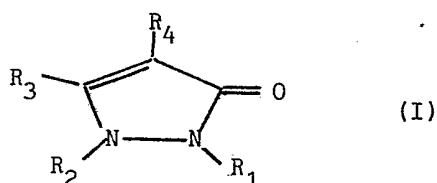
- 5 dans laquelle R_1 et R_2 , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur, R_3 représente un groupe phényle non substitué, ou substitué par un ou deux groupes alkyles inférieurs, ou un groupe pyridyl-2, pyridyl-3, ou pyridyl-4, non substitué, ou substitué par un ou deux groupes alkyles inférieurs, et R_4 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur, un groupe phényle ou un groupe aralkyle, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que R_1 et R_2 , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle et R_3 représente un groupe phényle ou un groupe pyridyle.

- 15 3. Composé selon la revendication 2, caractérisé en ce que R_3 est un groupe pyridyl-4, pyridyl-3 ou pyridyl-2.

4. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle comprend la (pyridyl-4)-3 méthyl-4 pyrazolone-5, la (pyridyl-3)-3 méthyl-4 pyrazolone-5, la (pyridyl-2)-3 méthyl-4 pyrazolone-5, la diméthyl-1,4
20 (pyridyl-4)-3 pyrazolone-5, la (pyridyl-4)-3 benzyl-4 pyrazolone-5 ou la diméthyl-2,4 (pyridyl-4)-3 pyrazolone-5.

5. Dérivés de pyrazolone-5 représentés par la formule générale (I):



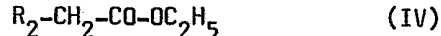
dans laquelle R_1 et R_2 , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur, R_3 représente un groupe pyridyl-2, pyridyl-3 ou pyridyl-4, non substitué, ou substitué par un ou deux groupes alkyles inférieurs, et R_4 représente un groupe alkyle inférieur, un groupe phényle, ou un groupe aralkyle.

6. Dérivés de pyrazolone-5 selon la revendication 5, caractérisés en ce que R_1 et R_2 , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle, et R_3 représente un groupe pyridyl-4, pyridyl-3, ou pyridyl-2.

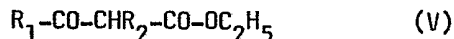
7. Procédé de préparation des dérivés de pyrazolone-5 selon la revendication 5, caractérisé en ce qu'on fait réagir un pyridylcarboxylate d'éthyle de formule (III)



où R_1 est un groupe pyridyle, avec un ester de formule (IV)



où R_2 est un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur, phényle ou aralkyle, en milieu basique, pour former un cétoester de formule (V)



sur lequel on fait réagir une hydrazine.

8. Procédé selon la revendication 7, caractérisé en ce que la base est un hydrure, un amidure ou un alcoolate de métal alcalin.

9. Procédé selon l'une quelconque des revendications 7 et 8, caractérisé en ce que la réaction du pyridylcarboxylate d'éthyle de formule (III) sur l'ester de formule (IV) s'effectue dans un solvant aprotique.