

Communication courte

Nouveaux composés de type azaindolizine: étude *in vitro* de la prévention du bronchospasme

Philippe R. LOISEAU¹, Marc PAYARD², Gérard GRASSY², Zolda DORNELLES PINTO^{1,2}, Charles ADVENIER³, Jean-Paul GNASSOUNOU³ et Yves ADAM¹

¹Laboratoire de Chimie Thérapeutique, Département de Chimie Pharmaceutique, Faculté de Pharmacie, 31, allées Jules-Guesde, 31400 Toulouse,

²Laboratoire de Chimie Organique, Département de Chimie Pharmaceutique, Faculté de Pharmacie, 31, allées Jules-Guesde, 31400 Toulouse, et

³Laboratoire de Pharmacologie, Faculté de Médecine Paris—Ouest, Institut Biomédical des Cordeliers, 15, rue de l'École de Médecine, 75270 Paris, France

(Reçue le 13 juin 1986, acceptée le 26 mars 1987)

Résumé — De nouvelles imidazo[1,2-*a*]pyridines et pyrimidines, isostères des xanthines, substituées par des hétérocycles susceptibles d'apporter un effet anti-allergique, ont été synthétisées. Evalués *in vitro* vis-à-vis du bronchospasme à l'acétylcholine et à l'histamine, ainsi que vis-à-vis de la phosphodiesterase de cœur de bœuf, ces composés se montrent sensiblement aussi actifs que la théophylline.

Summary — New azaindolizine-type compounds: *in vitro* study of the prevention of bronchospasms. We have synthesized some new imidazo[1,2-*a*]pyridines and pyrimidines, analogues to xanthines, substituted by heterocycles which we believe have an anti-allergic effect. Tested *in vitro* in relation to the bronchospasms caused by acetylcholine and histamine, as well as to a heart phosphodiesterase, these compounds have proven to be as active as theophylline.

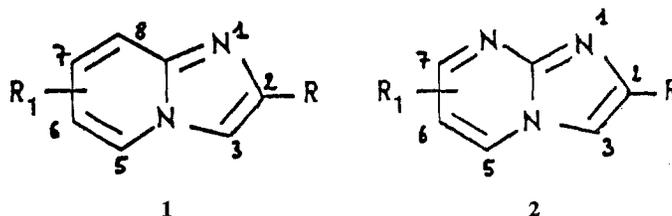
azaindolizines / theophylline / oxygenated heterocycles / bronchodilators / phosphodiesterase

Introduction

La théophylline et certains de ses dérivés possèdent une activité bronchodilatatrice et anti-spasmodique, par action sur la phosphodiesterase du muscle lisse [1]. Ces actions existent également pour des composés isostères: pyrrolopyrimidines [2], imidazopyrimidines [3], imidazopyridines [4] et dihydro-imidazopyrimidones [5]; certains dérivés possèdent un effet anti-histaminique.

D'autre part, des composés dérivant de la chromone, tels que le terbutromil et le proxicromil, présentent un effet anti-allergique de type cromoglycate, utilisable pour la prévention et le traitement de l'asthme. Il en est de même pour des xanthes ou dérivés, tels que le tixanox et le pirquinazol [6—8].

Ceci nous a conduit à préparer des imidazo[1,2-*a*]pyridines et pyrimidines, isostères des xanthines, substituées par des hétérocycles rappelant la structure du cromoglycate, susceptibles d'apporter un effet anti-allergique potentiel, par exemple: chromone, chromanne, benzodioxanne, benzofuranne. Ces composés présentent les structures générales 1 et 2:

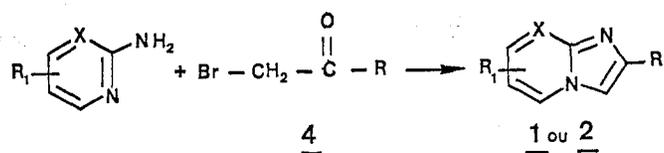


avec R = furyl-2, thiényl-2, benzofurannyl-2, benzodioxannyl-2, chromannyl-2 et chromonyl-2.

Après mesure préliminaire de l'inhibition d'une phosphodiesterase commerciale, une activité bronchodilatatrice a été recherchée sur la trachée isolée de cobaye.

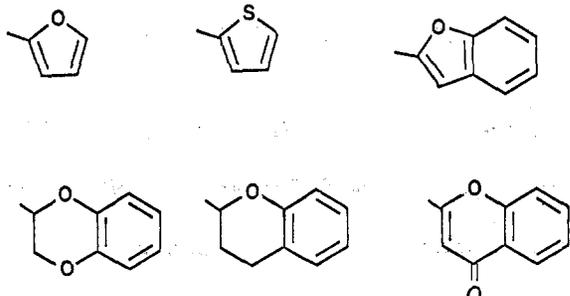
Chimie

Ces hétérocycles sont obtenus par condensation d' α -bromocétones avec des amino-2 pyridines ou pyrimidines substituées ou non, selon la réaction de Tchichibabin [9]:



X = N ou CH

R =



Les bromocétones **4** sont obtenues selon deux procédés classiques: soit par bromation des dérivés acétylés correspondants (noyaux furanne, thiophène, benzofuranne), soit par transformation, à l'aide d'acide bromhydrique des diazocétones **3** correspondantes (noyaux chromone, chromanne, benzodioxanne):

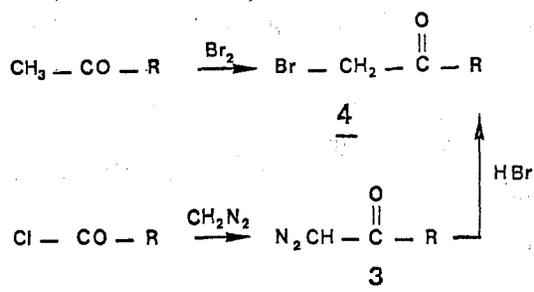
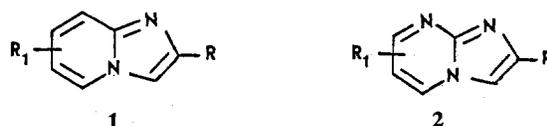


Tableau I. Caractéristiques des composés 1 et 2.



Composé	R	R ₁	Formule brute	PM	pF °C	Rdt %
1-a	thiényl-2	H	C ₁₁ H ₈ N ₂ S	200,26	145 (AcOEt)	40
2-a	thiényl-2	H	C ₁₀ H ₇ N ₂ S	201,25	220 (MeOH)	25
1-b	furyl-2	H	C ₁₁ H ₈ N ₂ O	184,20	115 (AcOEt)	56
2-b	furyl-2	H	C ₁₀ H ₇ N ₂ O	185,18	220 (Acétone)	32
1-c	furyl-2	CH ₃ -8	C ₁₂ H ₁₀ N ₂ O	198,22	110 (Et ₂ O/EtOH)	31
1-d	furyl-2	CH ₃ -7	C ₁₂ H ₁₀ N ₂ O	198,22	155 (Et ₂ O/EtOH)	26
1-e	furyl-2	di-Cl-6,8	C ₁₁ H ₆ Cl ₂ N ₂ O	253,09	153 (Et ₂ O)	17
1-f	furyl-2	Br-6	C ₁₁ H ₇ BrN ₂ O	263,09	190 (AcOEt)	31
1-g	benzofurannyl-2	H	C ₁₅ H ₁₀ N ₂ O	234,26	218 (AcOEt)	65
2-g	benzofurannyl-2	H	C ₁₄ H ₉ N ₂ O	235,25	260 (EtOH)	39
1-h	benzofurannyl-2	CH ₃ -8	C ₁₆ H ₁₂ N ₂ O	248,28	165 (AcOEt)	40
1-i	chromannyl-2	H	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O	250,30	120 (CHCl ₃)	48
2-i	chromannyl-2	H	C ₁₅ H ₁₃ N ₂ O	251,29	130 (CHCl ₃)	42
1-j	benzodioxannyl-2	H	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O ₂	252,27	143 (CHCl ₃)	50
2-j	benzodioxannyl-2	H	C ₁₄ H ₁₁ N ₂ O ₂	253,26	192 (AcOEt)	40
1-k	chromonyl-2	H	C ₁₆ H ₁₀ N ₂ O ₂	262,24	209 (Acétone)	60
2-k	chromonyl-2	H	C ₁₅ H ₉ N ₂ O ₂	263,25	288 (MeOH)	31

L'hétérocyclisation est réalisée dans le diméthoxy-1,2-éthane ou dans l'acétonitrile; dans ces conditions, le réarrangement de Dimroth [10, 11] ne se produit pas et, seul, l'isomère **1** ou **2** est obtenu. Les composés **1** et **2** sont décrits dans le Tableau I.

Pharmacologie

Nous avons recherché deux des effets principaux de la théophylline qui nous a servi de modèle: l'effet inhibiteur de phosphodiesterase (PDE de cœur de bœuf) et l'effet bronchodilatateur.

Recherche d'un effet sur la phosphodiesterase de cœur de bœuf

Nous avons utilisé la PDE de cœur de bœuf qui comporte 3 formes moléculaires de l'enzyme: une forme calcium/calmoduline-dépendante, une forme GMP cyclique sensible, une forme AMP cyclique spécifique inhibée par le GMP cyclique [12—14]. Nous n'avons pas recherché ici le degré de spécificité de ces azaindolizines vis-à-vis des différentes isoenzymes et, ce test simple et rapide, doit être considéré comme un screening. Une concentration en substrat supérieure au haut K_m de ces différentes formes a été retenue de façon à évaluer l'effet inhibiteur sur l'activité enzymatique totale [13].

La réaction enzymatique est réalisée selon Sharma et Wang [15], dans un tampon à pH 7,5. Nous avons utilisé un tampon sans imidazole, car cet activateur ne nous a pas semblé avoir un effet significatif sur l'effet inhibiteur. Les résultats obtenus sont comparés à l'effet produit par la théophylline (Tableau II). Nous avons essayé ces molé-

Tableau II. % d'inhibition des PDE pour des concentrations (C) en produit de $3,12 \cdot 10^{-4}$ ou de $6,25 \cdot 10^{-4}$ M.

Produit	C = $3,12 \cdot 10^{-4}$	C = $6,25 \cdot 10^{-4}$
1-a		26
2-a	16	— ^a
1-b		24
2-b		34
1-c		18
1-d		7
1-e	38	57
1-f	38	51
1-g	17	— ^a
1-h	42	— ^a
1-i		11
2-i		24
1-j		25
2-j	6	— ^a
1-k	15	— ^a
2-k	20	— ^a
Théophylline	15	29

^a Insoluble à cette concentration.

cules à une concentration de $6,25 \cdot 10^{-4}$ M qui permet de déceler une activité suffisante; pour des composés peu solubles dans le milieu d'incubation, nous avons dû réduire de moitié cette concentration.

Pour les composés les plus actifs, ainsi que pour la théophylline, une concentration inhibitrice 50 a été mesurée.

Recherche d'un effet bronchodilatateur

Certains des produits étudiés exercent une activité relaxante sur le muscle lisse trachéal isolé de cobaye, préalablement contracté par l'acétylcholine ou l'histamine.

Les concentrations inhibant de 50% les effets de ces médiateurs, ainsi que les rapports CE_{50} de la théophylline/ CE_{50} des produits sont représentés dans le Tableau III. Les courbes dose—action des produits présentant une activité bronchodilatatrice comparable à celle de la théophylline sont représentées dans la Fig. 1.

Discussion

Ces nouvelles azaindolizines sont actives, pour la plupart, vis-à-vis de l'inhibition de la phosphodiesterase cardiaque et, pour certaines, vis-à-vis de l'inhibition du bronchospasme *in vitro*. Leur niveau d'action se situe de façon sensiblement analogue à celui de la théophylline.

Vis-à-vis de l'effet bronchodilatateur, il apparaît ainsi que les produits les plus actifs sont des thiényl-2 et furyl-2 imidazopyridines ou pyrimidines; les composés de type 1 étant légèrement supérieurs à ceux de type 2. Seul le produit 1-e possède une action supérieure à celle de la théophylline à l'égard du bronchospasme à l'acétylcholine.

Vis-à-vis de l'inhibition de la phosphodiesterase, pour les produits les plus actifs et les plus solubles dans le milieu, une concentration inhibitrice 50 a été effectuée; pour les composés 1-e et 1-f, cette valeur est respectivement de $4,77 \cdot 10^{-4}$ M et de $6,19 \cdot 10^{-4}$ M; pour la théophylline, elle est de $16,6 \cdot 10^{-4}$ M; cette dernière valeur est en accord avec les valeurs trouvées dans la littérature pour des concentrations similaires en substrat [12, 13, 29]. Cette première approche montre que 1-e et 1-f sont 3,5 et 2,7 fois plus actifs que la théophylline.

Sur ce test, les composés de type 2 sont légèrement plus actifs que ceux de type 1; les thiényl-2 et furyl-2, mais aussi les chromannyl-2 et les chromonyl-2 imidazopyridines

Tableau III. Concentrations (M) inhibant de 50% les effets contracturants de l'acétylcholine et de l'histamine sur la trachée isolée de Cobaye.

Produit	Acétylcholine		Histamine	
	CE_{50} (M)	CE_{50} théo. CE_{50} prod.	CE_{50} (M)	CE_{50} théo. CE_{50} prod.
1-a	$4,2 \cdot 10^{-4}$	0,74	$1,5 \cdot 10^{-4}$	0,55
2-a	$> 10^{-3}$	—	—	—
1-b	$3,6 \cdot 10^{-4}$	0,80	$1 \cdot 10^{-4}$	0,83
2-b	$7,5 \cdot 10^{-4}$	0,41	$1,5 \cdot 10^{-4}$	0,55
1-c	$7 \cdot 10^{-4}$	0,44	—	—
1-d	$3,2 \cdot 10^{-4}$	0,97	$2,1 \cdot 10^{-4}$	0,39
1-e	$2 \cdot 10^{-4}$	1,55	—	—
1-f	$6,5 \cdot 10^{-4}$	0,47	—	—
1-g	$> 10^{-3}$	—	—	—
2-g	$> 10^{-3}$	—	—	—
1-h	$> 10^{-3}$	—	—	—
1-i	$> 10^{-3}$	—	—	—
1-j	$4,4 \cdot 10^{-4}$	0,70	—	—
2-j	$> 10^{-3}$	—	—	—
1-k	$> 10^{-3}$	—	—	—
2-k	$> 10^{-3}$	—	—	—
théophylline	$3,1 \cdot 10^{-4}$	1	$8,3 \cdot 10^{-5}$	1

Les résultats sont la moyenne de 3 expériences.

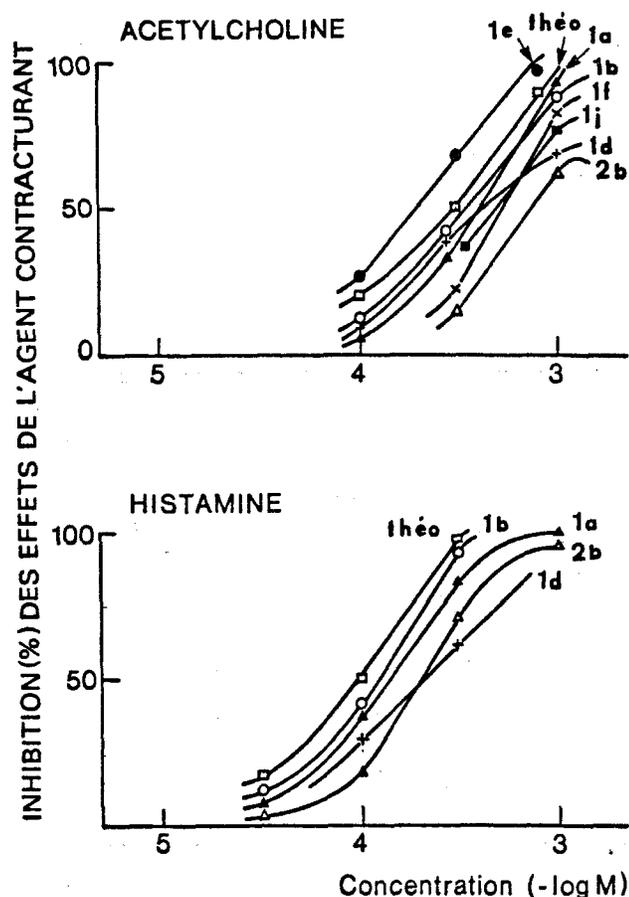


Fig. 1. Relation concentration—action de différents produits vis-à-vis des effets de l'acétylcholine ($2 \cdot 10^{-5}$ M) et de l'histamine ($2 \cdot 10^{-5}$ M) sur la trachée isolée de cobaye.

ou pyrimidines sont les composés les plus intéressants. Parmi les dérivés substitués de la furyl-2 imidazopyridine, il apparaît qu'un méthyle en 7 ou en 8 diminue l'activité (1-c et 1-d), alors que des substituants halogénés l'augmentent (1-e et 1-f).

Les imidazopyridines et pyrimidines présentées ici constituent donc de bons supports pour une activité inhibitrice de PDE. Leur structure permet de les rapprocher du sulmazole, plus spécifique des PDE cardiaques de type II, et une activité analogue pourra être recherchée dans cette série. Une telle stratégie est souhaitable mais elle a des limites; tout d'abord, il n'est pas évident que l'activité cardiaque soit en rapport avec l'inhibition des PDE cardiaques; ensuite, il est souvent hasardeux d'extrapoler une activité sur un enzyme soluble à une activité sur un enzyme natif, le plus souvent lié à une membrane [12].

Protocoles expérimentaux

Chimie

Les pF ont été déterminés sur microscope à platine chauffante de Reichert et ne sont pas corrigés; les spectres IR ont été réalisés sur 983-G de Perkin—Elmer et ceux de RMN sur Bruker 250 MHz; les micro-analyses, conformes aux normes admises, ne sont pas publiées.

Obtention des bromocétone 4

Bromacétyl-2 thiophène 4-a: préparé par bromation de l'acétyl-2 thiophène, selon [16].

Bromacétyl-2 furanne 4-b: préparé par bromation de l'acétyl-furanne, dans un mélange dioxanne/éther éthylique; le produit brut est utilisé tel quel, selon [17].

Bromacétyl-2 benzofuranne 4-c: préparé par bromation de l'acétyl-2 benzofuranne, selon [18].

Bromacétyl-2 chromanne 4-d: le chlorure de l'acide chromanne carboxylique-2 est traité, en solution étherée, par le diazométhane; la diazocétone 3-d [19, 20] correspondante est obtenue avec un rendement de 95% ($F = 43^\circ\text{C}$); chauffée dans un excès d'acide bromhydrique à 20%, 3-d donne 4-d, avec un rendement de 92% ($n_D = 1,5707$ à 20°C).

Bromacétyl-2 benzodioxanne 4-e: le chlorure de l'acide benzodioxanne carboxylique-2 [21] est traité comme précédemment; la diazocétone 3-e est obtenue avec un rendement de 95% ($n_D = 1,5723$ à 20°C) et 4-e [22] avec un rendement de 97% ($F = 73^\circ\text{C}$).

Bromacétyl-2 chromone 4-f: le chlorure de l'acide chromone carboxylique-2 donne la diazocétone 3-f selon le même procédé [23] avec un rendement de 95% ($F = 176-178^\circ\text{C}$); 3-f fourni 4-f avec un rendement de 93% ($F = 161^\circ\text{C}$) [24].

Obtention des composés de type 1 et 2

Protocole général: une amino-2 pyridine ou pyrimidine (0,11 mol), en solution dans de l'acétonitrile, est ajoutée peu à peu, à 0°C , à une solution de bromocétone 4 (0,10 mol) dissoute dans le même solvant. La réaction est effectuée dans un ballon surmonté d'un réfrigérant. Le mélange est agité 1 h à température du laboratoire, puis chauffé 24 h à reflux. Après évaporation, le bromhydrate de 1 ou de 2 est solubilisé dans l'eau; la solution est neutralisée par du carbonate de sodium et extraite par du chloroforme, à chaud et en continu. Après évaporation, la base brute est chromatographiée sur colonne de silice et éluee avec un gradient de solvants convenables (éther de pétrole/ CHCl_3 ou $\text{CHCl}_3/\text{AcOEt}$). La base purifiée est enfin cristallisée dans un solvant approprié (cf. Tableau I).

Caractères des composés obtenus (Tableau I)

(Thiényl-2)-2 imidazo[1,2-a]pyridine 1-a: RMN ^1H (250 MHz, DMSO-d_6 , δ ppm, J Hz): 8,58 (dd, 1H, H-5, $J_{5-6} = 5,61$ et $J_{5-7} = 0,93$); 8,36 (s, 1H, H-3); 7,75–7,60 (m, 3H, H-8, thiophène H-5 et H-3); 7,35–7,28 (m, 1H, H-7); 7,22 (m, 1H, thiophène H-4); 6,96 (dd, 1H, H-6; $J_{6-5} = 5,61$ et $J_{6-7} = 6,69$). IR (KBr, cm^{-1}): 3086, 3053, 3035, 1621, 1593, 1533, 1492, 750, 733, 698. Analyse: $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_2\text{S}$.

(Thiényl-2)-2 imidazo[1,2-a]pyrimidine 2-a: RMN ^1H (250 MHz, DMSO-d_6 , δ ppm, J Hz): 9,06 (dd, 1H, H-5, $J_{5-6} = 6,77$ et $J_{5-7} = 1,90$); 8,63 (dd, 1H, H-7, $J_{7-6} = 4,18$ et $J_{7-5} = 1,90$); 8,38 (s, 1H, H-3); 7,73–7,68 (m, 2H, thiophène H-5 et H-3); 7,27 (dd, 1H, thiophène H-4, $J_{4-5} = 5,06$ et $J_{4-3} = 3,71$); 7,18 (dd, 1H, H-6, $J_{6-5} = 6,77$ et $J_{6-7} = 4,18$). RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 8,51 (dd, 1H, H-7); 8,38 (dd, 1H, H-5); 7,71 (s, 1H, H-3); 7,58 (dd, 1H, thiophène H-3, $J_{3-4} = 3,71$ et $J_{3-5} = 1,00$); 7,34 (dd, 1H, thiophène H-5, $J_{5-4} = 5,06$ et $J_{5-3} = 1,00$); 7,10 (dd, 1H, thiophène H-4, $J_{4-5} = 5,06$ et $J_{4-3} = 3,71$); 6,85 (dd, 1H, H-6). IR (KBr, cm^{-1}): 3118, 3095, 3081, 3067, 1611, 1581, 1562, 1524, 1499, 840, 791, 778, 763, 743, 674. Analyse: $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{N}_3\text{S}$.

(Furyl-2)-2 imidazo[1,2-a]pyridine 1-b: RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz): 8,03 (dd, 1H, H-5, $J_{5-6} = 6,95$ et $J_{5-7} = 1,36$); 7,73 (s, 1H, H-3); 7,55 (d, 1H, H-8, $J_{8-7} = 8,80$); 7,43 (d, 1H, furanne H-5, $J_{5-4} = 1,73$); 7,10 (2dd 1H, H-7, $J_{7-6} = 6,82$ et $J_{7-5} = 1,36$); 6,86 (d, 1H, furanne H-3, $J_{3-4} = 3,41$); 6,71 (2dd, 1H, H-6, $J_{6-5} = 6,95$, $J_{6-7} = 6,82$ et $J_{6-8} = 1,30$); 6,46 (dd, 1H, furanne H-4, $J_{4-3} = 3,41$ et $J_{4-5} = 1,73$). IR (KBr, cm^{-1}): 3118, 3103, 3085, 3043, 1621, 1605, 1570, 1528, 1501, 1196, 801, 786, 769, 756, 739, 724, 700. Analyse: $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}$. [23].

(Furyl-2)-2 imidazo[1,2-a]pyrimidine 2-b: RMN ^1H (250 MHz, CD_3OD , δ ppm, J Hz): 8,90 (dd, 1H, H-5, $J_{5-6} = 6,66$ et $J_{5-7} = 1,34$); 8,62 (d, 1H, H-7, $J_{7-6} = 4,23$); 8,08 (s, 1H, H-3); 7,68 (d, furanne H-5, $J_{5-4} = 1,66$); 7,12 (dd, 1H, H-6, $J_{6-5} = 6,66$ et $J_{6-7} = 4,23$); 7,03

(*d*, 1H, furanne H-3, $J_{3-4} = 3,13$); 6,65 (*dd*, 1H, furanne H-4, $J_{4-3} = 3,13$ et $J_{4-5} = 1,66$). IR (KBr, cm^{-1}): 3095, 3073, 2915, 2882, 1618, 1593, 1568, 1538, 791, 766, 747, 734. Analyse: $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{N}_3\text{O}$.

(*Furyl-2*)-2 méthyl-8 imidazo[1,2-*a*]pyridine 1-*c*: RMN ^1H (250 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm, J Hz): 8,39 (*dd*, 1H, H-5, $J_{5-6} = 6,83$ et $J_{5-7} = 0,63$); 8,18 (*s*, 1H, H-3); 7,74 (*dd*, 1H, furanne H-5, $J_{5-4} = 1,76$ et $J_{5-3} = 0,77$); 7,05 (*dd*, 1H, H-6; $J_{6-5} = 6,83$ et $J_{6-7} = 6,80$); 6,85 (*d*, 1H, furanne H-3, $J_{3-4} = 3,34$); 6,80 (*d*, 1H, H-7, $J_{7-6} = 6,80$); 6,61 (*dd*, 1H, furanne H-4, $J_{4-3} = 3,34$ et $J_{4-5} = 1,76$); 3,39 (*s*, 3H, méthyle). IR (KBr, cm^{-1}): 3025, 2980, 1600, 1593, 1493, 1477, 796, 754, 723. Analyse: $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$.

(*Furyl-2*)-2 méthyl-7 imidazo[1,2-*a*]pyridine 1-*d*: RMN ^1H (250 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm, J Hz): 8,93 (*d*, 1H, H-5, $J_{5-6} = 6,90$); 8,67 (*s*, 1H, H-3); 8,09 (*d*, 1H, furanne H-5, $J_{5-4} = 1,74$); 7,82 (*s*, 1H, H-8); 7,51 (*d*, 1H, furanne H-3, $J_{3-4} = 3,49$); 7,47 (*d*, 1H, H-6, $J_{6-5} = 6,90$); 6,88 (*dd*, 1H, furanne H-4, $J_{4-3} = 3,49$ et $J_{4-5} = 1,74$); 2,64 (*s*, 3H, méthyle). IR (KBr, cm^{-1}): 3106, 3076, 3000, 2981, 2977, 2947, 1611, 1564, 1525, 1473, 820, 802, 773, 743, 679. Analyse: $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$.

Dichloro-6,8 (*furyl-2*)-2 imidazo[1,2-*a*]pyridine 1-*e*: RMN ^1H (250 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm, J Hz): 8,84 (*d*, 1H, H-5, $J_{5-7} = 1,72$); 8,26 (*s*, 1H, H-3); 7,79 (*d*, 1H, furanne H-5, $J_{5-4} = 1,77$); 7,66 (*d*, 1H, H-7, $J_{7-5} = 1,72$); 6,94 (*d*, 1H, furanne H-3, $J_{3-4} = 3,25$); 6,63 (*dd*, 1H, furanne H-4, $J_{4-3} = 3,25$ et $J_{4-5} = 1,77$). IR (KBr, cm^{-1}): 3122, 3093, 1624, 1596, 1519, 1494, 821, 784, 767, 732, 680. Analyse: $\text{C}_{11}\text{H}_6\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$.

Bromo-6 (*furyl-2*)-2 imidazo[1,2-*a*]pyridine 1-*f*: RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz): 8,22 (*s*, 1H, H-5); 7,72 (*s*, 1H, H-3); 7,48 (*d*, 1H, H-8, $J_{8-7} = 9,53$); 7,46 (*s*, 1H, furanne H-5); 7,21 (*dd*, 1H, H-7, $J_{7-8} = 9,53$ et $J_{7-5} = 1,24$); 6,89 (*d*, 1H, furanne H-3, $J_{3-4} = 3,20$); 6,50 (*dd*, 1H, furanne H-4, $J_{4-3} = 3,20$ et $J_{4-5} = 1,00$). IR (KBr, cm^{-1}): 3129, 3095, 3077, 3049, 3025, 1630, 1605, 1591, 1542, 1521, 1511, 1478, 1203, 810, 742, 736, 685, 613. Analyse: $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{BrN}_2\text{O}$.

(Benzofuranyl-2)-2 imidazo[1,2-*a*]pyridine 1-*g*: RMN ^1H (250 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm, J Hz): 8,70 (*dd*, 1H, H-5, $J_{5-6} = 6,96$ et $J_{5-7} = 1,48$); 8,53 (*s*, 1H, H-3); 7,81 (*d*, 1H, H-8, $J_{8-7} = 8,70$); 7,75—7,70 (*m*, 2H, benzofuranne H-4 et H-7); 7,50—7,35 (*m*, 2H, benzofuranne H-5 et H-6); 7,41 (*s*, 1H, benzofuranne H-3); 7,07 (*dd*, 1H, H-6, $J_{6-5} = 6,96$, $J_{6-7} = 6,70$ et $J_{6-8} = 1,30$). IR (KBr, cm^{-1}): 3121, 3081, 3061, 3043, 1625, 1586, 1527, 803, 769, 761, 747. Analyse: $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$.

(Benzofuranyl-2)-2 imidazo[1,2-*a*]pyrimidine 2-*g*: RMN ^1H (250 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm, J Hz): 9,12 (*dd*, 1H, H-5, $J_{5-6} = 6,78$ et $J_{5-7} = 1,84$); 8,72 (*dd*, 1H, H-7, $J_{7-6} = 4,16$ et $J_{7-5} = 1,84$); 8,50 (*s*, 1H, H-3); 7,84—7,75 (*m*, 2H, benzofuranne H-4 et H-7); 7,49—7,37 (*m*, 2H, benzofuranne H-5 et H-6); 7,51 (*s*, 1H, benzofuranne H-3); 7,24 (*dd*, 1H, H-6, $J_{6-7} = 6,78$ et $J_{6-5} = 4,16$). IR (KBr, cm^{-1}): 3117, 3078, 3019, 1611, 1554, 1535, 1518, 1483, 819, 795, 763, 748, 703, 681. Analyse: $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}$.

(Benzofuranyl-2)-2 méthyl-8 imidazo[1,2-*a*]pyridine 1-*h*: RMN ^1H (250 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm, J Hz): 8,53 (*d*, 1H, H-5, $J_{5-6} = 7,04$); 8,51 (*s*, 1H, H-3); 7,79—7,72 (*m*, 2H, benzofuranne H-4 et H-7); 7,45—7,36 (*m*, 3H, benzofuranne H-3, H-5 et H-6); 7,20 (*d*, 1H, H-7, $J_{7-6} = 6,70$); 6,94 (*dd*, 1H, H-6, $J_{6-5} = 7,04$ et $J_{6-7} = 6,70$); 2,64 (*s*, 3H, méthyle). IR (KBr, cm^{-1}): 3123, 3103, 3071, 3030, 2995, 2989, 2977, 1629, 1559, 1509, 1482, 807, 792, 776, 745. Analyse: $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}$.

(Chromanyl-2)-2 imidazo[1,2-*a*]pyridine 1-*i*: RMN ^1H (250 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm, J Hz): 8,52 (*d*, 1H, H-5, $J_{5-6} = 6,77$); 7,91 (*s*, 1H, H-3); 7,55 (*d*, 1H, H-8, $J_{8-7} = 9,13$); 7,25 (*dd*, 1H, H-7, $J_{7-8} = 9,13$, $J_{7-6} = 6,74$ et $J_{7-5} = 1,21$); 7,08 (*dd*, 1H, H-6, $J_{6-5} = 7,77$ et $J_{6-7} = 6,74$); 6,92—6,81 (*m*, 4H, chromanne H-5, H-6, H-7 et H-8); 5,36 et 5,23 (*2d*, 1H, chromanne H-2, $J_{2-3} = 2,83$ et 8,52); 2,98—2,85 et 2,76—2,66 (*m*, 2H, chromanne H-4); 2,39—2,13 (*m*, 2H, chromanne H-3). IR (KBr, cm^{-1}): 3107, 3052, 3017, 2951, 2931, 2845, 1630, 1602, 1577, 1549, 1500, 1484, 1239, 768, 753, 735, 712, 688. Analyse: $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$.

(Chromanyl-2)-2 imidazo[1,2-*a*]pyrimidine 2-*i*: RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz): 8,51 (*dd*, 1H, H-7, $J_{7-6} = 4,07$ et $J_{7-5} = 2,00$); 8,39 (*dd*, 1H, H-5, $J_{5-6} = 6,78$ et $J_{5-7} = 2,00$); 7,56 (*s*, 1H, H-3); 7,18—6,90 (*m*, 4H, chromanne H-5, H-6, H-7 et H-8); 6,85 (*dd*, 1H, H-6, $J_{6-5} = 6,78$ et $J_{6-7} = 4,07$); 5,50 et 5,47 (*2d*, 1H, chromanne

H-2, $J_{2-3} = 2,96$ et 8,53); 2,98—2,85 et 2,78—2,67 (*m*, 2H, chromanne H-4); 2,60—2,46 et 2,40—2,25 (*m*, 2H, chromanne H-3). IR (KBr, cm^{-1}): 3153, 3122, 3090, 3067, 3037, 2987, 2959, 2926, 2854, 1612, 1579, 1545, 1502, 1485, 1452, 1234, 806, 796, 772, 751, 733. Analyse: $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}$.

(Benzodioxanyl-2)-2 imidazo[1,2-*a*]pyridine 1-*j*: RMN ^1H (250 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm, J Hz): 8,65 (*d*, 1H, H-5, $J_{5-6} = 6,80$); 8,10 (*s*, 1H, H-3); 7,67 (*d*, 1H, H-8, $J_{8-7} = 8,74$); 7,37 (*dd*, 1H, H-7, $J_{7-8} = 8,74$, $J_{7-6} = 6,74$ et $J_{7-5} = 1,18$); 7,09—6,93 (*m*, 5H, H-6 et benzodioxanne H-5, H-6, H-7 et H-8); 5,56 (*dd*, 1H, benzodioxanne H-2, $J_{2-3} = 2,29$ et 2,26); 4,66 et 4,48 (*2dd*, 2H, benzodioxanne H-3, $J_{3-2} = 11,39$, 7,14 et 2,50). IR (KBr, cm^{-1}): 3151, 3109, 3072, 3037, 2995, 2935, 2887, 1587, 1545, 1524, 1500, 1488, 1263, 1246, 759, 753, 742, 732, 705. Analyse: $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$.

(Benzodioxanyl-2)-2 imidazo[1,2-*a*]pyrimidine 2-*j*: RMN ^1H (250 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm, J Hz): 9,10 (*dd*, 1H, H-5, $J_{5-6} = 6,70$ et $J_{5-7} = 1,99$); 8,68 (*dd*, 1H, H-7, $J_{7-6} = 4,11$ et $J_{7-5} = 1,99$); 8,06 (*s*, 1H, H-3); 7,20 (*dd*, 1H, H-6, $J_{6-5} = 6,70$ et $J_{6-7} = 4,11$); 7,10—6,94 (*m*, 4H, benzodioxanne H-5, H-6, H-7 et H-8); 5,63 (*dd*, 1H, benzodioxanne H-2, $J_{2-3} = 2,51$ et 2,23); 4,67 et 4,50 (*2dd*, 2H, benzodioxanne H-3, $J_{3-2} = 11,48$, 6,71 et 2,51). IR (KBr, cm^{-1}): 3127, 3063, 3015, 2986, 2935, 2885, 1612, 1590, 1491, 1261, 812, 799, 757, 721, 708. Analyse: $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$.

(Chromonyl-2)-2 imidazo[1,2-*a*]pyridine 1-*k*: RMN ^1H (250 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm, J Hz): 8,81 (*s*, 1H, H-3); 8,74 (*dd*, 1H, H-5, $J_{5-6} = 6,52$ et $J_{5-7} = 1,30$); 8,17 (*dd*, 1H, chromone H-5, $J_{5-6} = 8,00$ et $J_{5-7} = 1,33$); 7,95 (*2dd*, 1H, chromone H-7, $J_{7-6} = 7,50$ et $J_{7-5} = 1,33$); 7,83—7,76 (*m*, 2H, H-8 et chromone H-8); 7,61 (*2dd*, 1H, chromone H-6, $J_{6-7} = 7,50$ et $J_{6-8} = 1,15$); 7,49 (*2dd*, 1H, H-7, $J_{7-6} = 6,50$ et $J_{7-5} = 1,30$); 7,12 (*2dd*, 1H, H-6, $J_{6-5} = 6,52$ et $J_{6-8} = 1,20$); 7,05 (*s*, 1H, chromone H-3). IR (KBr, cm^{-1}): 3110, 3095, 1635, 1610, 1570, 1485, 1460. Analyse: $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$.

(Chromonyl-2)-2 imidazo[1,2-*a*]pyrimidine 2-*k*: RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz): 8,66 (*dd*, 1H, H-7, $J_{7-6} = 4,10$ et $J_{7-5} = 1,72$); 8,51 (*dd*, 1H, H-5, $J_{5-6} = 7,20$ et $J_{5-7} = 1,72$); 8,26 (*dd*, 1H, chromone H-5, $J_{5-6} = 8,40$ et $J_{5-7} = 0,87$); 8,15 (*s*, 1H, H-3); 7,70 (*m*, 1H, chromone H-7); 7,54 (*d*, 1H, chromone H-8 et H-7); 7,42 (*m*, 1H, chromone H-6); 7,26 (*s*, 1H, chromone H-3); 6,98 (*dd*, 1H, H-6, $J_{6-5} = 7,20$ et $J_{6-7} = 4,10$). IR (KBr, cm^{-1}): 3110, 3090, 1640, 1610, 1570, 1520, 1485, 1460. Analyse: $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2$.

N.B. Pour les composés de type 2, l'attribution des signaux des protons en 5 et 7, qui peut prêter à confusion, est basée sur les valeurs des constantes de couplage J_{5-6} et J_{7-6} , comme il a été décrit par Paudler [26, 27].

Pharmacologie

Phosphodiesterase

Principe. La PDE hydrolyse l'AMP cyclique et le transforme en adénosine monophosphate-5'; ce dernier est à son tour hydrolysé par une phosphatase alcaline et le phosphate libéré est évalué par voie chimique.

Réactifs. Phosphodiesterase de cœur de bœuf (EC 3.1.4.17), Boehringer réf. 108243. Phosphatase alcaline d'intestin de veau (PA) (EC 3.1.3.1), Boehringer réf. 108138. AMP cyclique, Boehringer réf. 102296. Charbon végétal Norit Prolabo, lavé pour éliminer toutes traces de phosphates.

Méthode. La technique utilisée est celle de Sharma et Wang [15]; seules seront indiquées ici les modifications apportées. La réaction enzymatique est effectuée dans les conditions suivantes: Tris 50 mM; chlorure de Mg 5,6 mM; PDE 15 mU; PA 12 U; inhibiteur 312 ou 625 μM selon la solubilité du produit (l'inhibiteur est dissout dans 50 μl d'éthanol; à cette concentration, l'éthanol entraîne une diminution de 10% de l'activité enzymatique); AMP cyclique 337 μM . Volume final 0,8 ml. Incubation 30 min à 30°C. Pour doser le phosphate libéré, on ajoute à chaque tube 0,1 ml de solution d'acide trichloracétique à 55% et 0,1 ml d'une suspension de charbon végétal dans de l'acide trichloracétique à 5% [28]. Après agitation et centrifugation, le phosphate est évalué sur 0,5 ml de surnageant par le molybdate d'ammonium en présence d'un réducteur. Lecture à 650 nm. Dans

chaque série sont inclus les blancs sans PDE et les tubes sans inhibiteur (l'éthanol est présent dans tous les cas); chaque évaluation est faite en double. Le coefficient de variation, pour la mesure de l'activité enzymatique, calculé à partir des écarts observés, est de 4,7%.

Trachée isolée de cobaye

Des cobayes mâles de 250–350 g ont été anesthésiés à l'uréthane (1,25 g · kg⁻¹, i.p.). Leurs trachées ont été prélevées et découpées en spirales. Les préparations ont été soumises à une tension initiale de 1,50 g dans une solution de Krebs à 37°C, et dans laquelle un courant d'oxygène s'écoulait bulle à bulle. Après une période d'équilibration de 1 h 15 min, la tension était comprise entre 0,4 et 0,6 g. Dans ces conditions, les réponses aux agonistes spasmogènes étaient reproductibles. La tension a été mesurée dans des conditions isométriques à l'aide d'une jauge de contrainte Gould UC3, raccordée à un amplificateur Bioscience 120 et à un enregistreur Bryans BS 272.

Les trachées ont été contractées à 70–90% de la contraction maximale par l'acétylcholine (2×10^{-5} M) ou par l'histamine (2×10^{-5} M). Les effets des différents produits ont été étudiés selon un protocole curatif. Dans ce but, chacune des doses de ces substances a été introduite dans le bain lorsque la préparation était contractée en plateau; les additions étant espacées de 5–10 min.

Les résultats sont exprimés en pourcentage d'inhibition des effets du médiateur étudié.

Dans le cas des substances qui ont été dissoutes dans le diméthylsulfoxyde, les effets des produits n'ont pu être étudiés vis-à-vis de l'histamine, car ce solvant inhibait totalement les effets de ce médiateur, dans ces conditions expérimentales. Pour ce qui est de l'acétylcholine, les effets du diméthylsulfoxyde ont été déduits de ceux des produits; dans les conditions expérimentales retenues, le diméthylsulfoxyde (1 ml) réduisait de $24 \pm 7\%$ ($n = 9$) les effets de l'acétylcholine, ce qui correspondait au volume ajouté au bain pour les concentrations 10^{-3} M des produits.

Substances: les substances utilisées ont été le chlorhydrate d'histamine, le chlorure d'acétylcholine et l'anisate de théophylline (Théophylline Bruneau), en solution dans l'eau distillée. Les produits 1-a, 1-b, 1-c et 1-d ont été dissout dans l'eau distillée, en présence d'une quantité minimale d'acide chlorhydrique. Les autres composés ont été dissout dans le diméthylsulfoxyde.

Références

- Mohler W. & Soder A. (1971) *Arzneim.-Forsch. Drug Res.* 21, 1154
- West R. & Bechamp L. (1961), *J. Org. Chem.* 26, 3809
- Glennon R. & Rogers M. (1980) *J. Heterocyclic Chem.* 17, 337
- Robertson D. (1982) Brevet Brit. No. 2.119.377; Schering Corp. (1984) Brevet U.S. No. 4.450.164
- Temple D. (1980) *J. Med. Chem.* 23, 1188
- Wasley J. (1980) dans: *Medicinal Chemistry Advances*, Pergamon Press, Oxford, p. 329
- Stoclet J. & Lucnier C. dans: *ibid.*, [6], p. 4
- Lugnier C., Bruch M., Stoclet J.-C., Strub M.-P., Marivet M. & Wermuth C. (1985) *Eur. J. Med. Chem.* 20, 121
- Tchichibabin A. E. (1925) *Chem. Ber.* 58, 1704
- Dimroth O. (1909) *Liebigs Ann. Chem.* 364, 183
- Dimroth O. (1927) *Liebigs Ann. Chem.* 459, 39
- Weishaar R. E., Cain M. H. & Bristol J. A. (1985) *J. Med. Chem.* 28, 537
- Glennon R. A., Rogers M. E., Bass R. G. & Ryan S. B. (1978) *J. Pharm. Sci.* 67, 1762
- Harrison S. C., Reifsnnyder D. H., Gallis B., Cadd G. G. & Beavo J. A. (1986) *Mol. Pharmacol.* 29, 506
- Sharma R. K. & Wang J. H. (1979) *Adv. Cyclic Nucleotide Res.* 10, 188
- Brunswig R. (1886) *Chem. Ber.* 19, 2891
- Stoemer K. (1900) *Liebigs Ann. Chem.* 312, 332
- Bevinakatti H. & Badinger V. (1980) *J. Heterocyclic Chem.* 17, 6131
- Howe R., Crowther A., Stephenson J., Rao B. & Smith L. (1968) *J. Med. Chem.* 11, 1000
- Howe R., Crowther A., Stephenson J., Rao B. & Smith L. (1969) *J. Med. Chem.* 12, 6389
- Koo J., Avakian S. & Martin G. (1955) *J. Am. Chem. Soc.* 5373
- Howe R., Rao B. & Chodnekhar M. (1970) *J. Med. Chem.* 13, 169
- Payard M., Paris J., Couquelet J. & Tronche P. (1977) *Bull. Soc. Chim. Fr.* 505
- Mouysset G. (1987) Thèse d'Etat es-Sciences Pharmaceutiques; Toulouse (*sous presse*)
- Saldabols N., Liepins E., Popelis J., Gavars R., Baumane L. & Birgele I. (1979) *Zh. Org. Khim.* 15, 2534; *Chem. Abstr.* (1980) 92, 215305p; 93, 26339n
- Jackman L. & Sternhell S. (1978) dans: *Applications of NMR in Organic Chemistry*, 2^e éd., Pergamon Press, Oxford, p. 210
- Paudler W. & Blewitt H. (1966), *J. Org. Chem.* 31, 809 et 1295
- Butcher R. W. & Sutherland E. W. (1962) *J. Biol. Chem.* 237, 1244
- Amer S. & Kreighbaum W. (1975) *J. Pharm. Sci.* 64, 1