

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 16 juillet 1987.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la
demande : BOPI « Brevets » n° 3 du 20 janvier 1989.

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

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

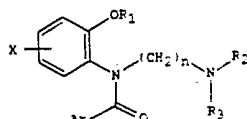
⑦2 Inventeur(s) : Christian Hoornaert ; Jean-Claude Muller ;
Nigel Beeley.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : Jacques Ludwig.

⑤4 Dérivés de N-aminoalkyl N-phenyl arylamides, leur préparation et leur application en thérapeutique.

⑤7 Composés répondant à la formule générale I



dans laquelle n représente un nombre égal à 2, 3 ou 4, X représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe trifluorométhyle, alkyle en C₁—C₄ ou alcoxy en C₁—C₄, R₁ représente un groupe alkyle droit ou ramifié en C₁—C₈, un groupe cycloalkyle en C₃—C₅ ou un groupe cycloalkylméthyle dont le cycle est en C₃—C₅, R₂, pris isolément, représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁—C₄, R₃, pris isolément, représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁—C₄, un groupe phénylalkyle éventuellement substitué ou un groupe pyridinylalkyle, ou bien, R₂ et R₃, pris ensemble, représentent avec l'atome d'azote qui les porte un cycle pyrrolidinyle, pipéridinyle, morpholinyle, perhydrothiazinyle, pipérazinyle ou méthyl-4 pipérazinyle, et Ar représente soit un groupe phényle portant éventuellement de un à trois substituants choisis parmi les atomes d'halogène, les groupes alkyle

en C₁—C₄, alcoxy en C₁—C₄, trifluorométhyle, nitro, cyano et méthylthio, soit un groupe naphthyle-1, quinoléinyle-4 ou isoquinoléinyle-1.

Application en thérapeutique.

La présente invention a pour objet des dérivés de N-amino-alkyl N-phényl arylamides, leur préparation et leur application en thérapeutique.

- 5 Les composés de l'invention répondent à la formule générale (I) donnée dans le schéma 1 ci-après, formule dans laquelle n représente un nombre égal à 2, 3 ou 4,
X représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe trifluorométhyle, alkyle en C₁-C₄ ou alcoxy en C₁-C₄,
- 10 R₁ représente un groupe alkyle droit ou ramifié en C₁-C₈, un groupe cycloalkyle en C₃-C₅ ou un groupe cycloalkylméthyle dont le cycle est en C₃-C₅,
R₂, pris isolément, représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₄,
- 15 R₃, pris isolément, représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₄, un groupe phénylalkyle éventuellement substitué ou un groupe pyridinylalkyle,
ou bien,
R₂ et R₃, pris ensemble, représentent avec l'atome d'azote
- 20 qui les porte un cycle pyrrolidinyle, pipéridinyle, morpholinyle, perhydrothiazinyle, pipérazinyle ou méthyl-4 pipérazinyle, et
Ar représente
- soit un groupe phényle portant éventuellement de un à trois
- 25 substituants choisis parmi les atomes d'halogène, les groupes alkyle en C₁-C₄, alcoxy en C₁-C₄, trifluorométhyle, nitro, cyano et méthylthio,
- soit un groupe naphthyle-1, quinoléinyle-4 ou isoquinoléinyle-1.
- 30 Les composés préférés sont ceux dans la formule (I) desquels n représente le nombre 4, R₁ représente un groupe isobutyle et Ar représente un groupe phényle substitué, en particulier lorsque X représente un atome d'hydrogène et R₂ représente un
- 35 groupe méthyle.

Les composés de l'invention peuvent se présenter à l'état de bases libres ou de sels d'addition à des acides acceptables en pharmacologie.

Conformément à l'invention, on peut préparer les composés de formule (I) par une acylation selon le schéma 1 ci-après. On fait réagir une diamine de formule (II), dans laquelle n, X, R₁, R₂ et R₃ sont tels que définis ci-dessus, avec un chlorure d'acide de formule (III) dans laquelle Ar est tel que défini ci-dessus, à froid, dans un solvant et en présence d'une base telle que le carbonate de potassium.

La diamine de formule (II) peut être obtenue par exemple selon l'un des deux procédés illustrés par les schémas 1a et 1b ci-après.

Selon le schéma 1a, le composé de départ est une benzénamine primaire de formule (IV), dans laquelle X et R₁ sont tels que définis ci-dessus. On effectue d'abord une acylation au moyen d'un chlorure de ω -chloro-alcanoyle de formule (V), dans laquelle n est tel que défini ci-dessus, à froid et en présence d'une base. On fait ensuite réagir l'amide de formule (VI) ainsi obtenu avec une amine de formule (VII), dans laquelle R₂ et R₃ sont tels que définis ci-dessus, dans un solvant tel que l'acétonitrile, le diméthylformamide, l'éthanol ou le tétrahydrofurane, à chaud, en présence d'iodure de potassium, d'un agent de transfert de phase tel que l'iodure de tétrabutylammonium, et d'une base telle que le carbonate de potassium.

Enfin on soumet l'amide de formule (VIII) ainsi obtenu à une réduction, par exemple au moyen d'hydrure d'aluminium et lithium, dans un solvant à chaud.

Selon le schéma 1b, la diamine de formule (II) peut également être préparée à partir de l'acétamide de formule (IX), dans laquelle X et R₁ sont tels que définis ci-dessus. L'acétamide de formule (IX) lui-même peut être préparé de manière connue à partir de la benzénamine de formule (IV).

On fait réagir l'acétamide de formule (IX) avec un α -bromo- ω -chloro-alcane de formule (X), dans laquelle n est tel que défini ci-dessus, à froid et dans un solvant polaire aprotique tel que le diméthylformamide, le diméthylsulfoxyde ou l'acétone, en présence d'une base telle que l'hydrure de sodium, la potasse ou le carbonate de potassium.

On traite ensuite le composé de formule (XI) ainsi obtenu avec une amine de formule (VII), de la manière indiquée ci-dessus à propos de l'amide de formule (VI).

- 5 On obtient ainsi un composé de formule (XII) que l'on peut transformer en diamine de formule (II) par exemple en présence d'eau et d'une base telle que le tert-butylate de potassium ou la potasse, à chaud et dans un solvant tel que le tétrahydrofuranne ou le dioxanne.

- 10 Un autre procédé de préparation des composés de formule (I) est illustré par le schéma 2 ci-après.

Le composé de départ est une benzénamine de formule (IV), dans laquelle X et R₁ sont tels définis ci-dessus. On le
15 soumet à une acylation par un chlorure d'acide de formule (III), dans laquelle Ar est telle que défini ci-dessus, entre -10 et +30°C, dans un solvant tel que le dichlorométhane, l'éther ou le tétrahydrofuranne, et en présence d'une base telle que le carbonate de potassium, la triéthylamine ou la
20 (diméthylamino)-4 pyridine.

On obtient ainsi un amide de formule (XIII) que l'on fait réagir avec un α-bromo-ω-chloro-alcane de formule (X), de la manière indiquée ci-dessus à propos de l'amide de formule (IX).

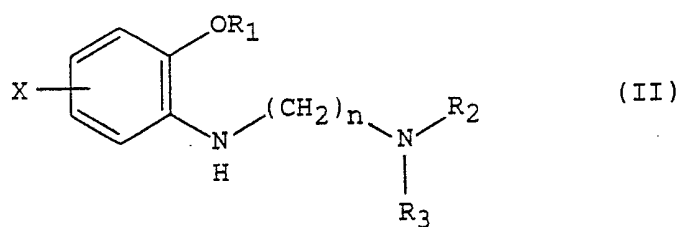
- 25 Enfin on traite le composé de formule (XIV) ainsi obtenu avec une amine de formule (VII), de la manière indiquée ci-dessus à propos de l'amide de formule (VI).

La benzénamine de formule (IV), qui est à l'origine de toutes les variantes des procédés de l'invention, peut être obtenue
30 selon diverses méthodes connues.

On peut par exemple alkyler un N-(hydroxy-2 phényl)acétamide portant le substituant X pour obtenir le N-(alcoxy-2 phényl)-acétamide correspondant, puis le dégrader en benzénamine de formule (IV) par hydrolyse.

- 35 On peut aussi partir d'un halogéno-2 nitrobenzène portant le substituant X, et le faire réagir avec un alcool de formule R₁OH, pour obtenir l'alcoxy-2 nitrobenzène correspondant, puis réduire ce dernier en benzénamine de formule (IV).

Schéma 1



ArCOCl (III)

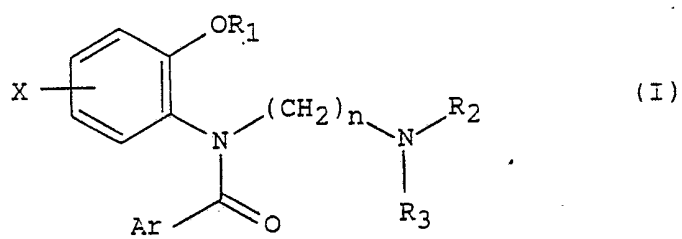


Schéma 1a

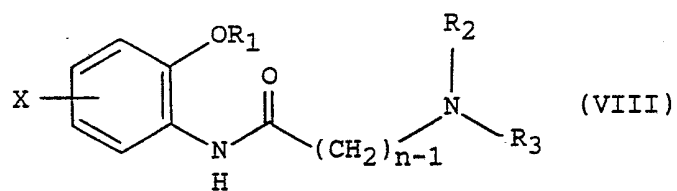
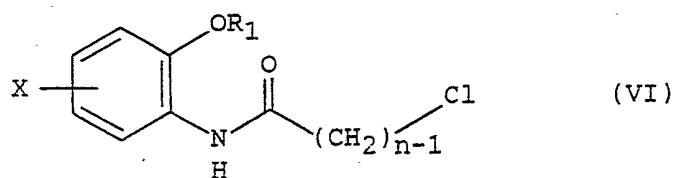
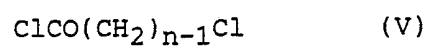
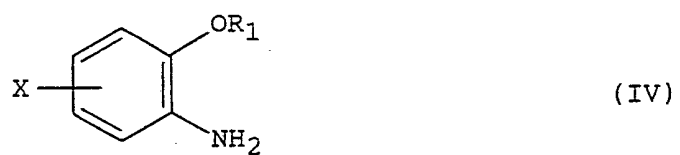


Schéma 1b

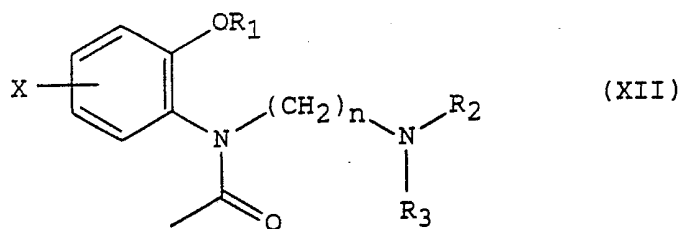
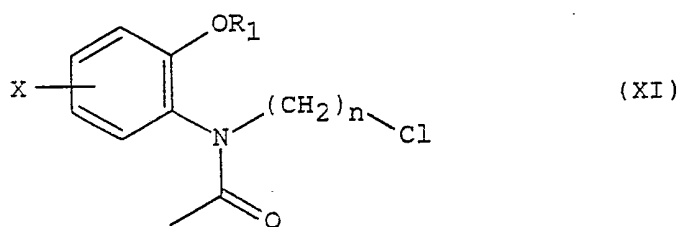
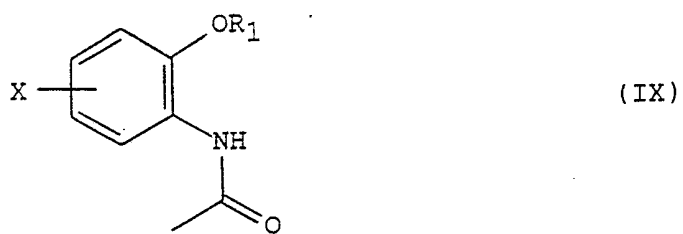
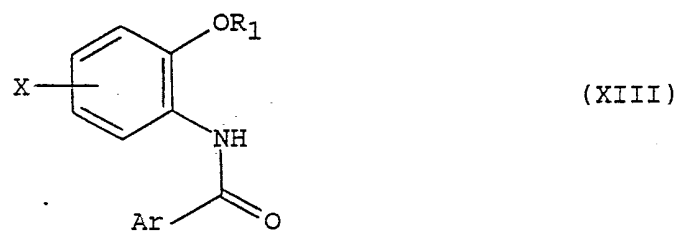


Schéma 2



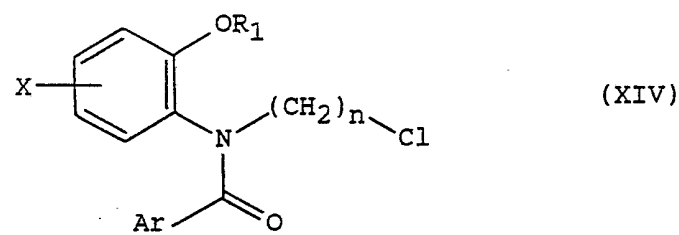
ArCOCl

(III)



Br(CH₂)_nCl

(X)



HNR₂R₃

(VII)

(I)

Enfin on peut partir d'un nitro-2 phénol portant le substituant X, l'alkyler pour obtenir l'alkoxy-2 nitrobenzène correspondant, et réduire ce dernier en benzénamine de formule (II).

5

Les exemples qui vont suivre illustrent en détail la préparation de quelques composés selon l'invention. Les microanalyses et les spectres IR et RMN ont confirmé les structures des produits obtenus.

10

Exemple 1. N-[(diméthylamino)-4 butyl] N-[(méthyl-2 propoxy)-2 phényl]dichloro-2,5 benzamide, fumarate.

a) Chloro-4 N-[(méthyl-2 propoxy)-2 phényl]-butanamide.

15 On ajoute goutte à goutte une solution de 44 ml de chlorure de chloro-4 butyryle dans 350 ml d'éther à une suspension de 60 g de (méthyl-2 propoxy)-2 benzénamine et 199 g de carbonate de potassium dans 500 ml d'éther, refroidie par un bain de glace, et on agite le mélange pendant une nuit à température ambiante. On filtre le mélange, et on lave le filtrat successivement avec 200 ml de soude 1N, trois fois 100 ml d'eau et 100 ml de solution saturée de chlorure de sodium. On sèche la solution étherée sur sulfate de magnésium et on évapore le solvant. On recueille 85,8 g de produit sirupeux
25 qu'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

b) (Diméthylamino)-4 N-[(méthyl-2 propoxy)-2 phényl]-butanamide.

On dissout le produit précédent dans 620 ml d'acétonitrile et
30 on ajoute 126 g de chlorhydrate de diméthylamine, 51,5 g d'iodure de potassium, 107 g de carbonate de potassium et 5,7 g d'iodure de tétra-n-butylammonium. On chauffe le mélange au reflux pendant 7 h, on le filtre en lavant le solide avec de l'acétonitrile, et on évapore le filtrat.
35 On reprend le résidu avec 1000 ml d'éther et 500 ml de soude 1N. On sépare la phase organique, on la lave avec une solution saturée de chlorure de sodium, on la sèche sur sulfate de magnésium et on l'évapore sous vide. On obtient 45 g de produit brut.

En extrayant les phases aqueuses trois fois avec 200 ml de dichlorométhane on obtient, après séchage et évaporation, encore 19 g de produit qu'on ajoute aux 45 g déjà isolés. On purifie le tout par formation du chlorhydrate correspondant et recristallisation. Après libération de la base par traitement basique, on recueille 52 g de produit sirupeux qu'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

c) N,N-diméthyl N'-[(méthyl-2 propoxy)-2 phényl]-butanedi-
amine-1,4.

On dissout 52 g du produit précédent dans 300 ml de tétrahydrofuranne et on ajoute la solution obtenue, goutte à goutte, à une suspension de 14 g d'hydrure d'aluminium et lithium dans 600 ml de tétrahydrofuranne refroidie par un bain de glace.

Puis on chauffe le mélange au reflux pendant 3h, on laisse refroidir et on le traite avec une solution de 19 g de soude dans 25 ml d'au.

On dilue le mélange avec 500 ml d'acétate d'éthyle et on le filtre sur sulfate de magnésium. On évapore le filtrat et on distille le résidu sous vide, ce qui donne 31,3 g de produit. Point d'ébullition : 118-124°C à 20 Pa (0,15 mmHg).

d) N-[(diméthylamino)-4 butyl] N'-[(méthyl-2 propoxy)-2 phényl] dichloro-2,5 benzamide.

On ajoute goutte à goutte une solution de 2,3 g de chlorure de dichloro-2,5 benzoyle dans 30 ml d'éther à un mélange de 2,4 g du composé précédent, 4 g de carbonate de potassium et 30 ml d'éther.

On agite le mélange pendant une nuit, puis on ajoute 100 ml d'eau et 40 ml d'éther. On sépare la phase organique, on la lave trois fois avec 50 ml d'eau puis avec 50 ml d'une solution saturée de chlorure de sodium, on la sèche sur sulfate de magnésium et on l'évapore sous vide. Après purification par chromatographie sur colonne de silice on obtient 3,2 g de produit sirupeux.

On en dissout 3 g dans du méthanol, on ajoute 0,8 g d'acide fumarique, on chasse le solvant sous vide et on recristallise le résidu dans l'acétate d'éthyle. On obtient 2,9 g de fumarate sous forme de poudre blanche. Point de fusion : 130°C.

Exemple 2. N-[(diméthylamino)-4 butyl] N-[(méthyl-2 propoxy)-2 phényl](trifluorométhyl)-3 benzamide, chlorhydrate.

- a) N-(chloro-4 butyl) N-[(méthyl-2 propoxy)-2 phényl]acétamide.
- 5 A une suspension de 10,3 g d'hydruure de lithium (à 50 % dans l'huile) dans 100 ml de diméthylformamide, refroidie par un bain de glace, on ajoute goutte à goutte 35,6 g de N-[(méthyl-2 propoxy)-2 phényl]acétamide en solution dans
- 10 70 ml de diméthylformamide, puis 21,5 ml de bromo-1 chloro-4 butane.
- On agite le mélange pendant 5 h à température ambiante ; on ajoute 400 ml d'eau et 400 ml d'éther, on sépare la phase organique, on la lave trois fois avec 50 ml d'eau puis avec
- 15 25 ml d'une solution saturée de chlorure de sodium, on la sèche sur sulfate de magnésium et on l'évapore sous vide. On obtient 54,5 g de produit sirupeux qu'on utilise tel quel dans l'étape suivante.
- 20 b) N-[(diméthylamino)-4 butyl] N-[(méthyl-2 propoxy)-2 phényl]acétamide.
- On dissout le produit précédent dans 120 ml de diméthylformamide on ajoute 117 g de carbonate de potassium, 20 g d'iodure de potassium, 3 g d'iodure de tétra-n-butylammonium
- 25 et 69 g de chlorhydrate de diméthylamine.
- On agite le mélange pendant 13 h à 70°C, on le filtre, en lavant le solide trois fois avec 200 ml d'éther ; on traite le filtrat avec 400 ml de soude 0,1N, on sépare la phase organique, on la lave trois fois avec 100 ml d'eau puis avec
- 30 50 ml d'une solution saturée de chlorure de sodium, on la sèche sur sulfate de magnésium et on l'évapore sous vide. On obtient 42,1 g de produit sirupeux qu'on utilise tel quel dans l'étape suivante.
- 35 c) N,N-diméthyl N'-[(méthyl-2 propoxy)-2 phényl]-butane-diamine-1,4.
- On dissout le produit précédent dans 280 ml de tétrahydrofuranne, on ajoute 4,9 ml d'eau et 92,4 g de tert-butylate de potassium, et on chauffe le mélange au reflux pendant 12 h.

On ajoute 200 ml d'eau glacée et 600 ml d'éther, on sépare la phase organique, on la lave quatre fois avec 100 ml d'eau puis avec 50 ml d'une solution saturée de chlorure de sodium, on la sèche sur sulfate de magnésium et on l'évapore sous vide. Après distillation sous vide du résidu on obtient 27,1 g de produit.

Point d'ébullition : 106-110°C à 13 Pa (0,1 mmHg).

d) N-[(diméthylamino)-4 butyl] N-[(méthyl-2 propoxy)-2 phényl] (trifluorométhyl)-3 benzamide.

On prépare une suspension de 5,0 g du produit précédent et 10,1 g de carbonate de potassium dans 60 ml de dichlorométhane, on la refroidit par un bain de glace, et on ajoute une solution de 3,4 ml de chlorure de (trifluorométhyl)-3 benzoyle dans 60 ml de dichlorométhane.

On agite le mélange pendant une nuit à température ambiante, on évapore le solvant, on reprend le résidu avec 200 ml d'éther et 100 ml d'eau, on sépare la phase organique, on la lave trois fois avec 100 ml d'eau puis avec 100 ml de solution saturée de chlorure de sodium, on la sèche sur sulfate de magnésium et on l'évapore. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de silice et on obtient 6,4 g de produit sirupeux.

On en dissout 6,3 g dans 145 ml d'alcool isopropylique chlorhydrique 0,1N, on évapore la solution sous vide et on recristallise le résidu dans un mélange éthanol/diisopropyléther. On obtient 5,2 g de chlorhydrate sous forme de poudre blanche. Point de fusion : 146-148°C.

30 Exemple 3. N-[[[(diméthoxy-3,4 phényl)-2 éthyl]-méthyl-amino]-4 butyl] N-[(méthyl-2 propoxy)-2 phényl] (trifluorométhyl)-3 benzamide, oxalate.

a) N-[(méthyl-2 propoxy)-2 phényl](trifluorométhyl)-3 benzamide.

A une suspension de 9,9 g de (méthyl-2 propoxy)-2 benzénamine et de 33 g de carbonate de potassium dans 90 ml de dichlorométhane, refroidie par un bain de glace, on ajoute goutte à goutte une solution de 12,5 g de chlorure de (trifluoromé-

thyl)-3 benzoyle dans 60 ml de dichlorométhane.

On agite le mélange pendant une nuit à température ambiante, puis on évapore le solvant. On reprend le résidu avec un mélange de 200 ml d'eau et 300 ml d'éther, on sépare la phase
5 organique, on la lave successivement avec deux fois 50 ml d'eau, deux fois 50 ml d'acide chlorhydrique aqueux 1N, trois fois 50 ml d'eau, et 25 ml de solution saturée de chlorure de sodium. On la sèche sur sulfate de magnésium, et on l'évapore sous vide. On obtient 19,7 g de produit sirupeux qu'on uti-
10 lise tel quel dans l'étape suivante.

b) N-(chloro-4 butyl) N-[(méthyl-2 propoxy)-2 phényl](tri-fluorométhyl)-3 benzamide.

A une suspension de 4 g d'hydrure de lithium (à 50 % dans
15 l'huile) dans 80 ml de diméthylformamide, refroidie par un bain de glace, on ajoute goutte à goutte les 19,7 g du produit précédent dissous dans 30 ml de diméthylformamide, puis 7,95 ml de bromo-1 chloro-4 butane.

On agite le mélange à température ambiante pendant une nuit,
20 puis on ajoute 250 ml d'eau et 250 ml d'éther, on sépare la phase organique, on extrait la phase aqueuse une seconde fois avec 250 ml d'éther, on réunit les phases organiques en une seule, on lave cette dernière avec 100 ml d'eau, puis deux
25 fois avec 100 ml d'acide chlorhydrique aqueux 0,5N, puis trois fois avec 50 ml d'eau, et enfin avec 50 ml de solution saturée de chlorure de sodium. On la sèche sur sulfate de magnésium et on l'évapore sous vide. On obtient 24,2 g de produit sirupeux qu'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

30

c) N-[[[(diméthoxy-3,4 phényl)-2 éthyl]-méthyl-amino]-4 butyl] N-[(méthyl-2 propoxy)-2 phényl](trifluorométhyl)-3 benzamide.

On agite à 80°C, pendant 12 h, un mélange de 2,14 g du produit précédent, 1,46 g de N-[(diméthoxy-3,4 phényl)-2 éthyl]-méthylamine, 2,07 g de carbonate de potassium, 0,8 g d'iodure de potassium, 0,09 g d'iodure de tétra-n-butylammonium dans
35 25 ml de diméthylformamide.

Puis on ajoute 250 ml d'éther et 50 ml de soude 0,5N, on

sépare la phase organique, on la lave trois fois avec 50 ml d'eau puis avec 25 ml de solution saturée de chlorure de sodium, on la sèche sur sulfate de magnésium et on l'évapore. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de

5 silice et on obtient 2,4 g de produit sirupeux.

On en dissout 2,15 g dans 150 ml d'éther et on ajoute goutte à goutte une solution de 0,33 g d'acide oxalique dans 50 ml d'éther.

10 On laisse reposer une nuit à température ambiante, on sépare le précipité par filtration, on le lave à l'éther et on le recristallise dans un mélange de 40 ml d'alcool isopropylique et 260 ml de diisopropyléther.

On obtient 1,6 g d'oxalate sous forme de poudre blanche.

Point de fusion : 80-82°C.

15

Le tableau ci-après illustre les structures et propriétés physiques de quelques composés selon l'invention.

Tableau

Composé	n	R ₁	X	Ar	R ₂	R ₃	Sel	F (°C)
1	3	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	C ₆ H ₄ -2-SCH ₃	CH ₃	CH ₃	46	158-160
2	3	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	C ₆ H ₄ -4-CF ₃	CH ₃	CH ₃	10	188-190
3	3	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	C ₆ H ₄ -2-Cl	CH ₃	CH ₃	10	102-103
4	3	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	6-CH ₃	C ₆ H ₄ -2-Cl	CH ₃	CH ₃	46	132-136
5	4	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	08	110-113
6	4	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	C ₆ H ₄ -3-CF ₃	CH ₃	CH ₃	10	146-148
7	4	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	4-F	C ₆ H ₄ -3-CF ₃	CH ₃	CH ₃	10	119-120
8	4	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	5-Cl	C ₆ H ₄ -3-CF ₃	CH ₃	CH ₃	46	124-130
9	4	-CH ₂ C(CH ₃) ₃	H	C ₆ H ₄ -3-CF ₃	CH ₃	CH ₃	46	116-120
10	4	-CH ₂ -cC ₃ H ₅	H	C ₆ H ₄ -3-CF ₃	CH ₃	CH ₃	10	118-120
11	4	-CH ₂ -cC ₅ H ₉	H	C ₆ H ₄ -3-CF ₃	CH ₃	CH ₃	10	142-144
12	4	-CH(CH ₃) ₂	H	C ₆ H ₄ -3-CF ₃	CH ₃	CH ₃	10	134-136
13	4	-CC ₅ H ₉	H	C ₆ H ₄ -3-CF ₃	CH ₃	CH ₃	10	110-112
14	4	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	C ₆ H ₄ -2-F	CH ₃	CH ₃	46	111-114
15	4	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	C ₆ H ₄ -2-Cl	CH ₃	CH ₃	08	144-146
16	4	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	C ₆ H ₄ -2-OCH ₃	CH ₃	CH ₃	08	150-152
17	4	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	C ₆ H ₄ -3-NO ₂	CH ₃	CH ₃	46	146-148
18	4	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	C ₆ H ₄ -2-NO ₂	CH ₃	CH ₃	46	112-114
19	4	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	C ₆ H ₄ -3-F	CH ₃	CH ₃	10	122
20	4	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	C ₆ H ₄ -3-Cl	CH ₃	CH ₃	10	135-136
21	4	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	C ₆ H ₄ -2-CF ₃	CH ₃	CH ₃	46	133-134
22	4	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	C ₆ H ₄ -3-CN	CH ₃	CH ₃	10	144-146
23	4	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	C ₆ H ₃ -2-CH ₃ -3-CH ₃	CH ₃	CH ₃	46	138-140
24	4	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	C ₆ H ₃ -2-CH ₃ -3-NO ₂	CH ₃	CH ₃	46	148-150
25	4	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	C ₆ H ₃ -2-Cl-3-NO ₂	CH ₃	CH ₃	08	114-116
26	4	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	C ₆ H ₃ -2-Cl-3-Cl	CH ₃	CH ₃	08	154-156
27	4	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	C ₆ H ₃ -2-Cl-5-Cl	CH ₃	CH ₃	08	130
28	4	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	C ₆ H ₃ -2-Cl-6-F	CH ₃	CH ₃	08	152-154
29	4	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	C ₆ H ₃ -2-Cl-4-NO ₂	CH ₃	CH ₃	10	190-192
30	4	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	C ₆ H ₃ -2-Cl-5-NO ₂	CH ₃	CH ₃	10	166-168

Tableau (suite)

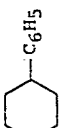
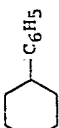
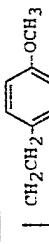
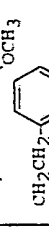
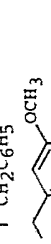
Composé	n	R ₁	X	Ar	R ₂	R ₃	Sel	F (°C)
31	4	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	C ₆ H ₃ -2-Cl-4-Cl	CH ₃	CH ₃	10	180-182
32	4	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	C ₆ H ₃ -2-NO ₂ -5-Cl	CH ₃	CH ₃	10	140-142
33	4	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	C ₆ H ₃ -2-OCu ₃ -5-NO ₂	CH ₃	CH ₃	10	126-130
34	4	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	C ₆ H ₃ -2-Cl-5-Br	CH ₃	CH ₃	10	186-188
35	4	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	C ₆ H ₃ -3-Cl-5-Cl	CH ₃	CH ₃	46	156-158
36	4	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	C ₆ H ₃ -3-NO ₂ -4-Cl	CH ₃	CH ₃	46	114-116
37	4	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	C ₆ H ₃ -3-Cl-4-Cl	CH ₃	CH ₃	46	139-141
38	4	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	C ₆ H ₅	-(CH ₂) ₄ -	-(CH ₂) ₄ -	46	110-112
39	4	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	C ₆ H ₄ -4-OCH ₃	-(CH ₂) ₄ -	-(CH ₂) ₄ -	46	149
40	4	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	C ₆ H ₄ -3-CF ₃			46	134-136
41	4	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	C ₆ H ₄ -3-CF ₃	CH ₃		46	80-82
42	4	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	C ₆ H ₄ -3-CF ₃	CH ₃		10	146-149
43	4	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	C ₆ H ₄ -3-CF ₃	CH ₃		46	160-162
44	4	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	C ₆ H ₄ -3-CF ₃	CH ₃		15	142-144
45	4	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	naphthyle-1	CH ₃		46	178-180
46	4	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	isoquinolényle-1	CH ₃	CH ₃	46	120-122
47	4	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	quinolényle-4	CH ₃	CH ₃	46	146-148
48	4	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	4-CH ₃	naphthyle-1	CH ₃	CH ₃	108	150-151
49	4	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	4-F	naphthyle-1	CH ₃	CH ₃	108	174-176
50	4	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	5-Cl	naphthyle-1	CH ₃	CH ₃	10	104-108
51	4	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	4-OCH ₃	naphthyle-1	CH ₃	CH ₃	108	152-154
52	4	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	5-CH ₃	naphthyle-1	CH ₃	CH ₃	46	114-118
53	4	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	5-CF ₃	naphthyle-1	CH ₃	CH ₃	46	156-158

Tableau (fin)

Composé	n	R ₁	X	Ar	R ₂	R ₃	Sel	F (°C)
54	4	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	naphthyle-1	C ₃ H ₇	C ₃ H ₇	10	120
55	4	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	naphthyle-1	-(CH ₂) ₅ -	-(CH ₂) ₅ -	10	198-200
56	4	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	naphthyle-1			10	188-190
57	4	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	naphthyle-1			10	214-216
58	4	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	naphthyle-1			10	110-120
59	4	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	naphthyle-1	CH ₃		46	87-93
60	4	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	C ₆ H ₃ -2-Cl-5-NO ₂	CH ₃		46	143-145
61	4	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	C ₆ H ₄ -3-CF ₃	CH ₃		46	136-138
62	4	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	C ₆ H ₄ -3-CF ₃	CH ₃		10	151-153

Légende

Colonne "R₁" : cC₃H₅ et cC₅H₉ désignent les groupes cyclopropyle et cyclopentyle, respectivement.
 Colonne "Ar" : C₆H₅, C₆H₄ et C₆H₃ désignent des groupes phényle non substitué, monosubstitué et disubstitué, respectivement. Les formules des substituants sont indiquées, précédées du numéro de leur(s) position(s) sur le noyau.

Colonne "Sel" : 08 désigne le fumarate

108 désigne l'hémifumarate

10 désigne le chlorhydrate

15 désigne le méthanesulfonate

46 désigne l'oxalate

Les composés de l'invention ont fait l'objet de divers essais pharmacologiques qui ont mis en évidence leur intérêt comme substances à activités thérapeutiques.

- 5 Ainsi par exemple leur action antagoniste des effets du calcium a été étudiée sur l'aorte isolée du lapin. Le protocole expérimental utilisé est une variante de celui de Godfraind et Kaba (Blockade or reversal of the contraction induced by calcium and adrenaline in depolarized arterial smooth muscle, Br. J. Pharmac., (1969), 36, 549-560).
- 10 Les expériences sont réalisées sur des tronçons d'aorte thoracique de lapin. Les animaux, des "Fauves de Bourgogne" d'un poids moyen de 1,5 kg, sont sacrifiés par dislocation cervicale et exsanguination. L'aorte thoracique est rapidement prélevée et placée dans un milieu de Krebs bicarbonaté et oxygéné (95% O₂ + 5% CO₂).
- 15 Des tronçons d'aorte de 1 cm de long environ sont préparés et installés dans des cuves à organes de 20 ml contenant de la solution de Krebs bicarbonatée et oxygénée à pH 7,4 à 37°C.
- 20 Deux crochets métalliques en "U" de la longueur des tronçons sont introduits dans la lumière de ceux-ci. L'un des crochets est fixé à la base de la cuve et l'autre, relié à une jauge de contrainte isométrique (Grass FT03), permet l'enregistrement, par l'intermédiaire d'un préamplificateur continu
- 25 (Grass 7P1), des réponses contractiles des tronçons d'aorte sur un oscillographe à encre (Grass 79B). Cette méthode présente, par rapport aux préparations en spirale ou en anneaux, l'avantage de mieux respecter l'intégrité structurale des vaisseaux et de n'enregistrer que la composante
- 30 radiale des réponses contractiles, qui représente le phénomène intéressant du point de vue fonctionnel (régulation de la pression artérielle). Une tension initiale de 4 g est imposée aux préparations.
- 35 De la phénoxybenzamine (1 µM) et du propranolol (1 µM) sont ajoutés aux différents milieux de Krebs afin de supprimer les réponses contractiles liées à l'activation des récepteurs α- et β-adrénergiques vasculaires.
- Après une heure de stabilisation dans le milieu de Krebs, la tension imposée aux aortes est ramenée à 2 g puis, après une

période d'attente de 30 minutes, les préparations sont incubées pendant une dizaine de minutes dans une solution de Krebs bicarbonatée sans calcium en présence d'EDTA (200 μM) et de propranolol (1 μM). Cette solution est alors remplacée
5 par un milieu de Krebs dépolarisant (riche en potassium) sans calcium et contenant du propranolol (1 μM). Après 5 minutes, une concentration unique de 1 mM de calcium est ajoutée à cette solution et une période de stabilisation de 30 minutes est respectée, qui permet aux préparations d'atteindre une
10 contraction stable.

Ensuite des doses cumulatives des composés à étudier sont administrées toutes les 30 minutes (temps généralement nécessaire pour l'obtention d'un plateau) jusqu'à disparition
15 totale de la contraction provoquée par 1 mM de calcium ou bien jusqu'à la concentration (30 μM) de produit à étudier. En fin d'expérience une concentration supramaximale de papavérine (300 μM) est administrée afin de déterminer la décontraction maximale possible de chaque préparation.

Les valeurs absolues (en grammes) de la contraction initiale
20 (après 1 mM de chlorure de calcium) et de la contraction après les différentes concentrations cumulatives de composés vasodilatateurs sont obtenues, pour chaque préparation, par différence avec la contraction minimale observée 30 minutes après l'addition finale de 300 μM de papavérine. Le pourcentage de diminution de la contraction, par rapport à la contraction provoquée par 1 mM de calcium, est calculé pour
25 chaque dose de composé et chaque préparation, et la moyenne $\bar{X} \pm \text{E.S.M.}$ des pourcentages individuels est calculée. Les moyennes obtenues (pondérées par l'inverse de l'Erreur Standard à la Moyenne), sont analysées à l'aide d'un modèle
30 mathématique de courbe sigmoïde, et la concentration molaire provoquant 50% de décontraction de la réponse au calcium (CE_{50}) est calculée.

Pour les composés de l'invention les CE_{50} vont de 0,2 à
35 10 μM .

Les composés de l'invention ont également fait l'objet d'un essai de liaison (binding) de [^3H]nitrendipine sur le cortex total de rat.

- On utilise des rats mâles Sprague-Dawley de 150 à 200 g. Après dislocation cervicale on excise le cerveau et on dissèque le cortex cérébral sur une boîte de culture refroidie par de la glace. On le place dans 20 volumes d'une solution tampon à 50 mM de tris(hydroxyméthyl)aminométhane, glacée, dont le pH a été ajusté à 7,4 au moyen d'acide chlorhydrique (tampon "Tris-HCl"). On homogénéise le tissu à l'aide d'un appareil Polytron Ultra-Turrax pendant 30 secondes à la moitié de la vitesse maximale, et on lave les préparations trois fois avec la solution tampon glacée, en les essorant chaque fois par centrifugation à 49000xg pendant 10 minutes. Finalement on prépare des suspensions à 100 mg de tissu pour 1 ml de tampon Tris-HCl à 50 mM (pH=7,4 à 37°C). On fait ensuite incuber des portions aliquotes de 100 µl de suspension de membranes lavées avec de la [³H]nitrendipine (New England Nuclear, d'une activité spécifique de 70,0 Ci/mme) dans un volume final de 1 ml de tampon Tris-HCl. Après 30 minutes d'incubation à 37°C on récupère les membranes par filtration sur fibres de verre Whatman GF/F, on les lave trois fois avec 5 ml de tampon Tris-HCl glacé. On mesure la quantité de radioactivité liée au tissu et retenue sur les filtres par spectrométrie de scintillation. La liaison spécifique de la [³H]nitrendipine est définie comme la diminution de la quantité de radioligand retenue sur le filtre, due à l'introduction de 1 µM de nifedipine pendant l'incubation. La liaison spécifique représente 80 à 90% de la quantité totale de la radioactivité recueillie sur le filtre. A l'aide de différentes concentrations de composés à étudier, on détermine graphiquement la concentration CI₅₀, concentration du composé étudié qui inhibe 50 % de la liaison spécifique de la [³H]nitrendipine. Les concentrations CI₅₀ des composés de l'invention se situent entre 0,005 et 0,1 µM.
- Enfin les composés de l'invention ont été étudiés quant à leur effet antihypertenseur chez le rat spontanément hypertendu. On mesure la pression systolique grâce à un cathéter placé dans l'artère caudale, selon la méthode de Gerold et Tschirky

(Arzneim.-Forsch., 1968, 18, 1285-1287), et on enregistre les variations de pression en fonction du temps écoulé, pour chaque composé étudié et pour chaque dose administrée.

Les composés de l'invention provoquent une diminution de la
5 pression sanguine de 15 à 30% au bout de 30 minutes et de 20 à 25% au bout de 3 heures, à des doses de 5 à 30 mg/kg administrées par la voie intrapéritonéale.

Les résultats des essais pharmacologiques montrent que les
10 composés de l'invention sont des antagonistes du calcium et peuvent, à ce titre, être utilisés pour le traitement de diverses affections pour lesquelles ce type d'agents est indiqué.

C'est ainsi qu'en particulier ils peuvent être utilisés en
15 médecine cardiovasculaire pour le traitement d'affections nécessitant des modulateurs des mouvements transmembranaires et intracellulaires du calcium, tout spécialement l'hypertension, l'angor et l'arythmie cardiaque.

Ils sont en outre susceptibles de présenter des effets anti-
20 athérogènes, antiagrégants plaquettaires, anti-ischémiques cardiaques, anti-ischémiques cérébraux, antimigraineux, antiépileptiques, antiasthmatiques et antiulcéreux.

Dans le domaine cardiovasculaire ils peuvent être utilisés seuls ou associés à d'autres substances actives connues
25 telles que les diurétiques, les β -bloquants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, les antagonistes des récepteurs α_1 .

Combinés avec des agents destinés à potentialiser leurs effets ou à diminuer leur toxicité, ils peuvent être égale-
30 ment indiqués pour le traitement du cancer ou dans les transplantations.

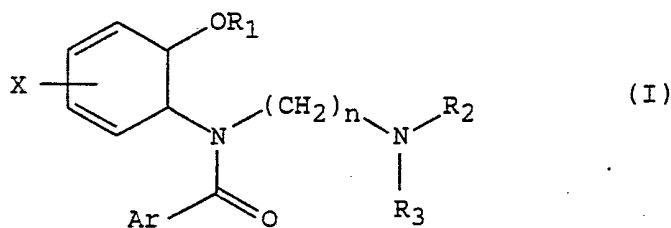
Les composés de l'invention peuvent être présentés sous toutes formes appropriées à l'administration orale ou paren-
35 térale, en association avec des excipients connus, par exemple sous forme de comprimés, gélules, dragées, capsules, solutions ou suspensions buvables ou injectables.

La posologie journalière peut aller par exemple de 5 à 200 mg par la voie orale et de 0,1 à 10 mg par voie parentérale.

Revendications

1. Composés de formule générale (I)

5



10 dans laquelle

n représente un nombre égal à 2, 3 ou 4,

X représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe trifluorométhyle, alkyle en C₁-C₄ ou alcoxy en C₁-C₄,

15 R₁ représente un groupe alkyle droit ou ramifié en C₁-C₈, un groupe cycloalkyle en C₃-C₅ ou un groupe cycloalkylméthyle dont le cycle est en C₃-C₅,

R₂, pris isolément, représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₄,

20 R₃, pris isolément, représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₄, un groupe phénylalkyle éventuellement substitué ou un groupe pyridinylalkyle, ou bien,

25 R₂ et R₃, pris ensemble, représentent avec l'atome d'azote qui les porte un cycle pyrrolidinyle, pipéridinyle, morpholinyle, perhydrothiazinyle, pipérazinyle ou méthyl-4 pipérazinyle, et

Ar représente

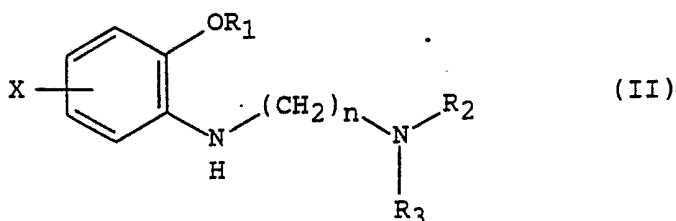
30 - soit un groupe phényle portant éventuellement de un à trois substituants choisis parmi les atomes d'halogène, les groupes alkyle en C₁-C₄, alcoxy en C₁-C₄, trifluorométhyle, nitro, cyano et méthylthio,

- soit un groupe naphtyle-1, quinoléinyle-4 ou isoquinoléinyle-1,

35 ainsi que leurs sels d'addition à des acides acceptables en pharmacologie.

2. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que n représente le nombre 4, R₁ représente un groupe isobutyle et Ar représente un groupe phényle substitué.

3. Composés selon la revendication 2, caractérisés en ce que X représente un atome d'hydrogène et R₂ représente un groupe méthyle.
- 5 4. Composé selon la revendication 3, caractérisé en ce que R₃ représente un groupe méthyle et Ar représente un groupe diméthyl-2,3 phényle.
- 10 5. Composé selon la revendication 3, caractérisé en ce que R₃ représente un groupe méthyle et Ar représente un groupe trifluorométhyl-3 phényle.
- 15 6. Composé selon la revendication 3, caractérisé en ce que R₃ représente un groupe méthyle et Ar représente un groupe nitro-3 phényle.
- 20 7. Composé selon la revendication 3, caractérisé en ce que R₃ représente un groupe méthyle et Ar représente un groupe méthoxy-2 nitro-5 phényle.
8. Composé selon la revendication 3, caractérisé en ce que R₃ représente un groupe (méthoxy-3 phényl)-2 éthyle et Ar représente un groupe trifluoro-3 phényle.
- 25 9. Composé selon la revendication 3, caractérisé en ce que R₃ représente un groupe (diméthoxy-3,4 phényl)-2 éthyle et Ar représente un groupe trifluoro-3 phényle.
- 30 10. Procédé de préparation des composés selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on soumet une diamine de formule (II)



35 dans laquelle n, X, R₁, R₂ et R₃ sont tels que définis dans la revendication 1,

à une acylation au moyen d'un chlorure d'acide de formule (III)



dans laquelle Ar est tel que défini dans la revendication 1.

5

11. Procédé de préparation des composés selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on soumet une benzénamine de formule (IV)

10



dans laquelle X et R₁ sont tels que définis dans la revendication 1,

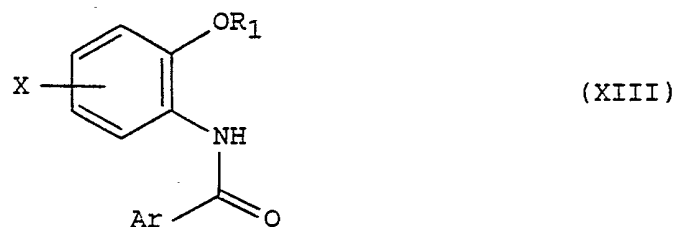
à une acylation au moyen d'un chlorure d'acide de formule

15 (III).



dans laquelle Ar est telle que défini dans la revendication 1, pour obtenir un amide de formule XIII

20

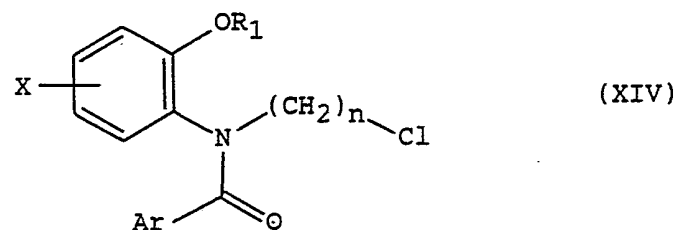


25 que l'on fait réagir avec un α-bromo-ω-chloro-alcane de formule (X)



dans laquelle n est tel que défini dans la revendication 1, puis on traite le composé de formule (XIV) ainsi obtenu

30



35

avec une amine de formule (VII)



dans laquelle R₂ et R₃ sont tels que définis dans la revendication 1.

12. Médicament caractérisé en ce qu'il consiste en un composé selon la revendication 1.

13. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle
5 contient un composé selon la revendication 1, associé à un excipient pharmaceutique.