

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

⑫ Date de dépôt : 27.03.92.

⑬ Priorité :

⑪ Demandeur(s) : Société dite: LES LABORATOIRES
BEECHAM (S.A.) — FR et Société dite: SMITHKLINE
BEECHAM PLC — GB.

⑭ Date de la mise à disposition du public de la
demande : 01.10.93 Bulletin 93/39.

⑮ Liste des documents cités dans le rapport de
recherche : Le rapport de recherche n'a pas été
établi à la date de publication de la demande.

⑯ Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

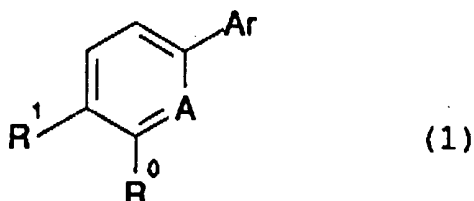
⑫ Inventeur(s) : Murray Kenneth John, Porter Roderick
Alan, Warrington Brian Herbert et Lahouratate
Philippe.

⑰ Titulaire(s) :

⑱ Mandataire : Cabinet Lavoix.

⑳ Utilisation de composés aryliques dans le traitement d'affections cardio-vasculaires.

㉑ L'invention concerne l'utilisation de composés de for-
mule (1):



par exemple le pivaloyloxyméthyl[6-(1-naphtyl)-2-oxo-1,2-
dihydro-3-pyridyl]phosphonate d'éthyle, la 6-(2-naphtyl)-3-
(5-tétrazolyl)pyridine-2(1H)-one ou la 6-[2-(1-pentyloxy)-
naphtyl]-3-(5-tétrazolyl)pyridine-2(1H)-one, ou de leurs sels
pharmaceutiquement acceptables, dans la fabrication d'un
médicament doué d'activité lusitrope positive et dans le
traitement d'affections cardio-vasculaires où il existe une
composante d'insuffisance diastolique.

Application en médecine et pharmacie.

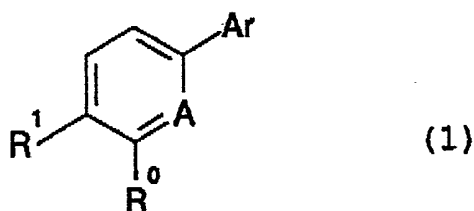


La présente invention concerne l'utilisation de certains dérivés aryliques condensés comme agents lusitropes dans le traitement d'affections cardio-vasculaires où il existe une composante d'insuffisance diastolique.

5 Le document WO 91/17987 fait connaître des dérivés aryliques condensés comme agonistes d'une protéine-kinase dépendante de AMP cyclique.

On a maintenant découvert que ces dérivés améliorent la relaxation myocardique, c'est-à-dire qu'ils possèdent
10 une activité lusitrope positive, et sont donc utiles dans le traitement d'affections cardio-vasculaires où il existe une composante d'insuffisance diastolique.

Ainsi, sous un premier aspect, la présente invention propose l'utilisation d'un composé de formule (1) :



15 dans laquelle :

A est N ou CH ;

R⁰ est OH ou un bioprécurseur de celui-ci ;

R¹ est un groupe A⁰CO₂H, P(X)(OH)(OR²), SO₂H, SO₃H ou 5-tétrazolyle ou un bioprécurseur de celui-ci ;

20 A⁰ est une liaison simple, CH₂, CHF, CF₂, CR³(OR⁴), CO ou C(OR⁵)(OR⁶) ;

R² est un groupe phényle, cycloalkyle en C₃-C₅, (cycloalkyle en C₃-C₅)-(alkyle en C₁-C₄) ou alkyle en C₁-C₈ facultativement substitué par un groupe alcoxy en C₁-C₄ ;

25 R³ est H, un groupe méthyle ou éthyle ;

R⁴ est H ou un groupe alkyle en C₁-C₃ ;

R⁵ et R⁶ sont chacun un groupe alkyle en C₁-C₃ ou forment ensemble un groupe 1,2-éthanediyle ou un groupe 1,3-propanediyle ;

30 X est O ou S ; et

Ar est un groupe 1-naphtyle facultativement substitué à la position 4 par un groupe hydroxyle ou alcoxy

en C₁-C₆, 2-naphtyle facultativement substitué à la position 1 par un groupe hydroxyle ou alcoxy en C₁-C₆, 3-phénanthryle, 9-phénanthryle, 2-quinolyle, 4-quinolyle, 3-thianaphtényle ou 2-benzofurannyle,
 5 ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé, dans la fabrication d'un médicament ayant une activité lusitrope positive.

Sous un deuxième aspect, la présente invention propose un procédé pour améliorer la relaxation myocardique,
 10 qui consiste à administrer à un hôte qui en a besoin une quantité efficace d'un composé de formule (1) tel que défini ci-dessus ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé.

Sous un troisième aspect, la présente invention
 15 propose l'utilisation d'un composé de formule (1) tel que défini ci-dessus ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé, pour traiter une affection cardio-vasculaire où il existe une composante d'insuffisance diastolique, par l'administration à un hôte qui en a besoin d'une quantité
 20 efficace d'un tel composé ou sel. Des exemples de ces affections comprennent l'insuffisance cardiaque, l'angine de poitrine, l'hypertension et la myocardiopathie (Kenakin et coll., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1991, 257, 1189-1197).

Des exemples de composés de formule (1) et de
 25 substituants appropriés sont tels qu'exposés dans le document WO 91/17987.

De préférence, R¹ est P(O)(OH)(OR²) ou un bioprécurseur de celui-ci comme défini dans le document WO 91/17987.

Des composés particuliers de formule (1) com-
 30 prennent :

le pivaloyloxyméthyl[6-(1-naphtyl)-2-oxo-1,2-dihydro-3-pyridyl]phosphonate d'éthyle,

la 6-(2-naphtyl)-3-(5-tétrazoly)pyridine-2(1H)-one,

et

35 la 6-[2-(1-pentyloxy)naphtyl]-3-(5-tétrazoly)pyridine-2(1H)-one.

Les composés de formule (1) peuvent être préparés et administrés sous forme de compositions pharmaceutiques, comme décrit dans le document WO 91/17987.

5 L'effet lusitrope positif des composés de formule (1) peut être démontré par la mesure du temps de relaxation du muscle cardiaque dans le ventricule de lapin.

Des muscles papillaires du ventricule droit de lapins de Nouvelle-Zélande albinos femelles sont placés dans des bains pour organes normaux contenant une solution de
10 Krebs oxygénée. Une extrémité du muscle est rattachée à un transducteur isométrique qui permet d'enregistrer la force contractile et sa dérivée première sur des enregistreurs graphiques. Les composés examinés sont ajoutés au bain d'une manière cumulative. Le temps de relaxation est calculé comme
15 le temps compté depuis la tension crête jusqu'au point de demi-relaxation. A des concentrations 30 à 300µM, les composés examinés suivants ont provoqué une diminution de 5 à 25 % du temps de relaxation, ce qui dénote un effet lusitrope positif utile dans le traitement d'affections
20 cardio-vasculaires où il existe une composante d'insuffisance diastolique comme décrit ci-dessus.

Les composés examinés étaient :

le pivaloyloxyméthyl[6-(1-naphtyl)-2-oxo-1,2-dihydro-3-pyridyl]phosphonate d'éthyle,

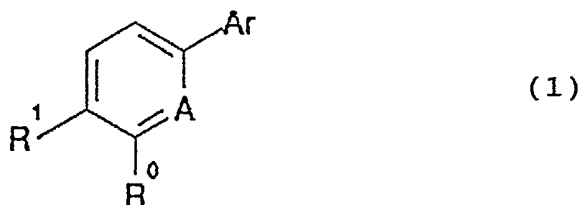
25 la 6-(2-naphtyl)-3-(5-tétrazolyl)pyridine-2(1H)-one,
et

la 6-[2-(1-pentyloxy)naphtyl]-3-(5-tétrazolyl)-pyridine-2(1H)-one.

REVENDICATIONS

1. Utilisation d'un composé de formule (1) :

5



(1)

dans laquelle

10 A est N ou CH;

R^0 est OH ou un bioprécurseur de celui-ci;

R^1 est un groupe A^0CO_2H , $P(X)(OH)(OR^2)$, SO_2H , SO_3H ou 5-tétrazolyle ou un bioprécurseur de celui-ci;

15 A^0 est une liaison simple, CH_2 , CHF , CF_2 , $CR^3(OR^4)$, CO ou $C(OR^5)(OR^6)$;

R^2 est un groupe phényle, cycloalkyle en C_3-C_5 , (cycloalkyle en C_3-C_5)-(alkyle en C_1-C_4) ou alkyle en C_1-C_8 facultativement substitué par un groupe alcoxy en C_1-C_4 ;

R^3 est H, un groupe méthyle ou éthyle;

20 R^4 est H ou un groupe alkyle en C_1-C_3 ;

R^5 et R^6 sont chacun un groupe alkyle en C_1-C_3 ou forment ensemble un groupe 1,2-éthanediyle ou un groupe 1,3-propanediyle;

X est O ou S; et

25 Ar est un groupe 1-naphtyle facultativement substitué à la position 4 par un groupe hydroxyle ou alcoxy en C_1-C_6 , 2-naphtyle facultativement substitué à la position 1 par un groupe hydroxyle ou alcoxy en C_1-C_6 , 3-phénanthryle, 9-phénanthryle, 2-quinolyle, 4-quinolyle, 3-thianaphtényle ou 2-benzofurannyle,

30 ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé, dans la fabrication d'un médicament doué d'activité lusitrope positive.

2. Utilisation d'un composé de formule (1) tel que défini dans la revendication 1 ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé, pour la fabrication d'un médicament pour le traitement d'une affection cardio-vasculaire où il existe une composante d'insuffisance diastolique.

3. Utilisation selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisée en ce que R^1 est $P(O)(OH)(OR^2)$ ou un bioprécurseur de celui-ci.

4. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, caractérisée en ce que le composé de formule (1) est choisi parmi :
le pivaloyloxyméthyl [6-(1-naphtyl)-2-oxo-1,2-dihydro-3-pyridyl]phosphonate d'éthyle,
la 6-(2-naphtyl)-3-(5-tétrazolyl)pyridine-2(1H)-one, et
la 6-[2-(1-pentyloxy)naphtyl-3-(5-tétrazolyl)-pyridine-2(1H)-one.