

Brevet N°

86198

GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG

du

9/12/1985

Titre délivré :

25 JUIN 1986



Monsieur le Ministre
de l'Économie et des Classes Moyennes
Service de la Propriété Intellectuelle
LUXEMBOURG

Demande de Brevet d'Invention

I. Requête

La société dite: SANDOZ S.A., Lichtstrasse 35, CH-4002 Bâle, Suisse, (1)
représentée par Monsieur Louis EMRINGER, avocat, demeurant à Luxembourg,
agissant en sa qualité de mandataire (2)

dépose(nt) ce neuf décembre 1900 quatre-vingt-cinq (3)

à _____ heures, au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes, à Luxembourg :

1. la présente requête pour l'obtention d'un brevet d'invention concernant : (4)

Nouveaux dérivés de la 1,4-dihydropyridine, leur préparation
et leur utilisation comme médicaments

2. la délégation de pouvoir, datée de Bâle

le 25 novembre 1985

3. la description en langue française

de l'invention en deux exemplaires;

4. /// planches de dessin, en deux exemplaires;

5. la quittance des taxes versées au Bureau de l'Enregistrement à Luxembourg,

le 9.12.1985

~~Je déclare que j'assume la responsabilité de cette déclaration que l'invention est nouvelle~~

(5)

revendique(nt) pour la susdite demande de brevet la priorité d'une (des) demande(s) de

(6) brevet déposée(s) ~~en~~ (7) à la Rép. Fédérale d'Allemagne

le 10 décembre 1984 (n° P 34 44 965.5)

(8)

au nom de SANDOZ-PATENT-GMBH, Humboldtstrasse 3, D-7850 Lörrach, Allemagne (9)

élit(élisent) domicile pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg

14 a, rue des Bains, 2014 Luxembourg, B.P. 472 (10)

sollicite(nt) la délivrance d'un brevet d'invention pour l'objet décrit et représenté dans les

annexes susmentionnées, — avec ajournement de cette délivrance à 6 mois. (11)

Le mandataire

[Signature]

II. Procès-verbal de Dépôt

La susdite demande de brevet d'invention a été déposée au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes, Service de la Propriété Intellectuelle à Luxembourg, en date du : 9.12.85

à 15.30 heures



Pr. le Ministre
de l'Économie et des Classes Moyennes,
p. d.

A 68007

(1) Nom, prénom, firme, adresse — (2) s'il a lieu «représenté par ...» agissant en qualité de mandataire — (3) date du dépôt en toutes lettres — (4) titre de l'invention — (5) noms et adresses — (6) brevet, certificat d'addition, modèle d'utilité — (7) pays — (8) date — (9) déposant originaire — (10) adresse — (11) 6, 12 ou 18 mois.

REVENDICATION DE LA PRIORITÉ

de la demande de brevet

En République Fédérale d'Allemagne

Du 10 décembre 1984

MÉMOIRE DESCRIPTIF

déposé à l'appui d'une demande de

BREVET D'INVENTION

au

LUXEMBOURG

au nom de: SANDOZ S.A.

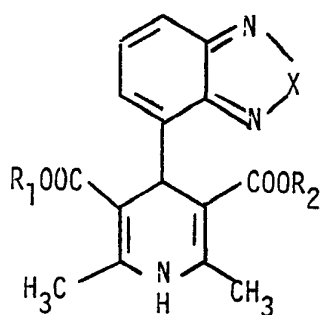
pour: Nouveaux dérivés de la 1,4-dihydropyridine, leur
préparation et leur utilisation comme médicaments

La présente invention a pour objet de nouveaux dérivés de la 1,4-dihydropyridine, leur préparation et leur utilisation en thérapeutique, à titre de principes actifs de médicaments.

L'invention concerne en particulier les composés de
5 formule I

10

15



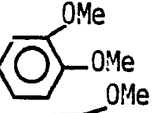
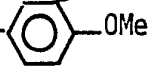
I

20

25

dans laquelle

X, R₁ et R₂ ont respectivement les significations données
ci-dessous et la configuration de l'atome de carbone en position 4
30 du reste 1,4-dihydropyridinyle est comme indiquée après:

Composé no	X	R ₁	R ₂	Configuration
1	0	Me	$-(CH_2)_{10}N$  $N-CHPh_2$	(S) (+)
2	0	Me	$-(CH_2)_{10}OH$	(S) (+)
3	0	Me	$-(CH_2)_{10}N$  $N-CHPh_2$	(R) (-)
4	0	Me	$-(CH_2)_{10}OH$	(R) (-)
5	0	Me	$-(CH_2)_{10}N$  $N-CHPh_2$	(R,S)
6	0	Me	$-(CH_2)_{10}N$  $N-CH(p-F-Ph)_2$	(S) (+)
7	0	Me	$-(CH_2)_{10}N$  $N-CH(p-F-Ph)_2$	(R) (-)
8	0	Me	$-(CH_2)_{10}N$  $N-CH(p-F-Ph)_2$	(R,S)
9	0	Me	$-(CH_2)_{10}N$  $-CHPh_2$	(S) (+)
10	0	Me	$-(CH_2)_{10}N$  $-CHPh_2$	(R) (-)
11	0	Me	$-(CH_2)_{10}N$  $-CHPh_2$	(R,S)
12	0	Me	$-(CH_2)_{10}N$  $N-CH(p-MeO-Ph)_2$	(S) (+)
13	0	Me	$-(CH_2)_{10}N$  $N-CH(p-MeO-Ph)_2$	(R) (-)
14	0	Me	$-(CH_2)_{10}N$  $N-CH(p-MeO-Ph)_2$	(R,S)
15	S	Me	$-(CH_2)_{10}N$  $N-CH(p-F-Ph)_2$	(R,S)
16	S	Me	$-(CH_2)_{10}OH$	(R,S)
17	0	iPr	$-(CH_2)_{10}N$  $-CHPh_2$	(R) (+)
18	0	iPr	$-(CH_2)_{10}N$  $-CHPh_2$	(S) (-)
19	0	iPr	$-(CH_2)_7N(Me)Bz$	(R,S)
20	0	iPr	$-(CH_2)_7OH$	(R,S)
21	0	iPr	$-(CH_2)_3N(Me)CH_2$ 	(R,S)
22	0	iPr	$-(CH_2)_3N(Me)CH_2CH_2$ 	(R,S)
23	0	iPr	$-(CH_2)_{10}N$ 	(R,S)

où Me signifie un groupe méthyle, Phe signifie un groupe phényle et iPr signifie un groupe isopropyle. Ces composés seront désignés ci-après les composés de l'invention.

Certains composés de l'invention tombent sous la description très générale des demandes de brevet européen n° 42 089, 88 276 et 94 159 et/ou de la demande de brevet allemand n° 32 39 273.

5 Aucun des composés spécifiquement décrits dans les demandes de brevet mentionnées ci-dessus ne tombe cependant sous la portée de la présente invention.

10 D'autres publications concernant des composés apparentés aux composés de l'invention sont par exemple les demandes de brevet européen n° 150, 71 819 et 80 220, les demandes de brevet allemand n° 29 49 464, 29 49 491 et 33 20 616 et le brevet belge n° 890 311.

Les publications mentionnées ci-dessus ne suggèrent aucun composé spécifique semblable aux composés de l'invention.

15 De plus, tous les composés de la présente invention tombent sous la description du brevet belge n° 899 937 publié le 18 décembre 1984, c'est-à-dire à une date postérieure à la date de priorité du 10 décembre 1984 de la présente demande de brevet. Aucun des composés de la présente demande n'est divulgué spécifiquement dans ce document.

20 Les composés de l'invention possèdent un profil pharmaceutique particulièrement intéressant.

25 Un groupe préféré des composés de l'invention est celui qui comprend les composés n° 1,3,5 à 15, 17 à 19 et 21 à 23, en particulier les composés n° 1,3,5 à 15, 17 et 18, plus particulièrement les composés n° 1,3,5 à 7 et 15, plus spécialement les composés n° 1,3 et 5, tout spécialement le composé n° 1.

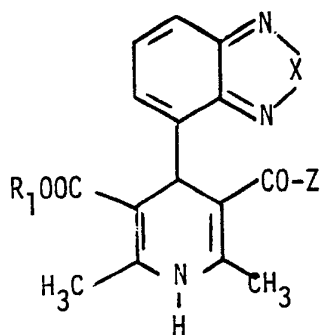
30 Un autre groupe préféré des composés de l'invention est celui qui comprend les composés n° 1 à 7, 15, 16 et 19 à 23, en particulier les composés n° 1,3,5 à 7, 15, 19 et 21 à 23.

Un autre groupe comprend les composés no 2,4,16 et 20, en particulier le composé no 2. Encore un autre groupe comprend les composés n° 8 à 14, 17 et 18, en particulier les composés n° 8, 12 à 14, 17 et 18.

Dans les groupes mentionnés ci-dessus, les composés préférés sont ceux qui sont optiquement actifs, en particulier ceux qui sont dextrogyres, c'est-à-dire les composés qui ont la configuration (S) lorsque R_1 représente un groupe méthyle, et la configuration (R) lorsque R_1 représente un groupe isopropyle.

Le composé no 1 est tout particulièrement préféré.

L'invention comprend également un procédé de préparation des composés de l'invention, procédé selon lequel on transforme de façon appropriée un composé correspondant de formule II



II

dans laquelle

R_1 et X ont les significations données précédemment et

Z représente un groupe réactif.

Le procédé de l'invention peut être effectué de manière analogue aux procédés connus.

Le choix de la variante la plus appropriée dépend évidemment de la nature du substituant R_2 .

Une variante du procédé peut être par exemple une estérification. Un groupe réactif Z approprié est dans ce cas un groupe 1H-imidazole-1-yle. Cette variante est indiquée par exemple pour une transformation en groupe hydroxyalkyle ou aminoalkyle substitué. A cet effet, on fait réagir le composé de formule II correspondant avec un diol ou un aminoalcool correspondant. Comme solvant, on peut utiliser avantageusement le dioxanne ou un excès du produit participant à la réaction.

Une autre variante du procédé peut être par exemple une amination. Cette variante est indiquée par exemple pour la transformation en groupe aminoalkyle. Dans ce cas, un groupe réactif Z est avantageusement un groupe $-O-(CH_2)_n-Z'$ dans lequel n signifie 3, 7 ou 10 et Z' représente le chlore, le brome ou un groupe R_Z-SO_2-O- dans lequel R_Z représente un groupe phényle, tolyle ou alkyle inférieur. Z' représente de préférence un groupe méthyloxy.

Lorsque des groupes potentiellement réactifs sont présents, tels que les groupes amino secondaires, il peut être indiqué d'effectuer le procédé de l'invention avec des produits de départ dans lesquels ces groupes sont sous forme protégée, par exemple pour un groupe amino secondaire sous forme d'un groupe benzylamino, et de transformer ensuite tout groupe protégé éventuellement présent en substituant désiré, par exemple par hydrogénéolyse.

A partir du mélange réactionnel, on peut isoler et purifier selon les méthodes connues les composés de l'invention ainsi obtenus.

Les composés de l'invention peuvent exister sous forme libre ou éventuellement sous forme d'un sel d'addition d'acide. Les composés sous forme libre peuvent être transformés en sels d'addition d'acides selon les méthodes connues et inversement. Les acides appropriés pour la formation de sels d'addition d'acides comprennent l'acide chlorhydrique, l'acide malonique, l'acide p-toluènesulfonique et l'acide méthanesulfonique.

Etant donné que les substituants en position 3 et 5 du reste 1,4-dihydropyridinyle sont différents, l'atome de carbone en position 4 est asymétrique. Les composés de l'invention existent en partie sous forme de racémiques et en partie sous forme d'énantiomères.

Les composés utilisés comme produit de départ peuvent être obtenus selon les méthodes connues, par exemple par cyclisation en 1,4-dihydropyridines.

Lorsqu'on ne décrira pas en détail la préparation d'un produit de départ particulier, il s'agira d'un composé connu ou qui peut être préparé selon des procédés connus ou de manière analogue à ceux décrits dans la présente demande.

5 Les exemples suivants illustrent la présente invention sans aucunement en limiter la portée. Toutes les températures sont données en degrés Celsius et sont non corrigées.

10 Exemple 1: (+)-(S)-4(2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)-1,4-dihydro-5-méthoxycarbonyl-2,6-diméthyl-pyridine-3-carboxylate de 10-[4-(diphénylméthyl)pipérazin-1-yl]décyle (amination) (composé no 1)

15 On chauffe au reflux 64,2 g de (+)-(S)-4-(2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)-1,4-dihydro-5-méthoxy-carbonyl-2,6-diméthyl-pyridine-3-carboxylate de 10-méthane-sulfonyloxydécyle et 57,5 g de 1-diphénylméthylpipérazine pendant 22 heures dans 2 litres de dioxanne. On répartit ensuite le mélange de réaction entre de l'eau glacée et un mélange 4:1 d'éther et de chlorure de méthylène, on sèche la phase
20 organique sur sulfate de magnésium et on l'évapore sous pression réduite. On chromatographie le produit ainsi obtenu sur du gel de silice en utilisant du chlorure de méthylène/éthanol 49:1 comme éluant. On dissout le produit dans de l'éther, on lave la solution éthérée avec une solution aqueuse 1N d'hydroxyde de sodium refroidie
25 par de la glace, on la sèche sur sulfate de magnésium et on l'évapore sous pression réduite. On sèche la base résultante à 60° sous vide poussé. On obtient ainsi le composé du titre (produit amorphe; $[\alpha]_D^{20} = +21^\circ$; $[\alpha]_{546}^{20} = +30^\circ$, éthanol, c = 1 g/dl) (pt. f. du fumarate = 128°; $[\alpha]_D^{20} = +17^\circ$; $[\alpha]_{546}^{20} = +25^\circ$, éthanol, c = 1 g/dl).

30 Le (+)-(S) mésylate utilisé comme produit de départ est obtenu à partir du composé de l'exemple 2 comme suit:

A une solution de 55,3 g de (+)-(S)-4-(2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)-1,4-dihydro-5-méthoxycarbonyl-2,6-diméthyl-pyridine-3-carboxylate de 10-hydroxydécyle et de 59 ml de N-éthyl-diisopropylamine dans 950 ml de chlorure de méthylène, on ajoute goutte à goutte sous agitation entre 5 et 10° 13,3 ml de chlorure de méthanesulfonyle. Après avoir agité pendant encore 1 heure à 0°, on extrait le mélange avec de l'acide chlorhydrique aqueux 2N froid, on sèche la phase organique sur sulfate de magnésium et on évapore le solvant sous pression réduite (huile).

10

Exemple 2: (+)-(S)-4-(2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)-1,4-dihydro-5-méthoxycarbonyl-2,6-diméthyl-pyridine-3-carboxylate de 10-hydroxydécyle
(estérification) (composé no 2)

15

On fait fondre 242 g de décane-1,10-diol à 120° et on ajoute 26,3 g d'ester méthylique de l'acide (+)-(R)-4-(2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)-1,4-dihydro-5-(1H-imidazol-1-ylcarbonyl)-2,6-diméthyl-pyridine-3-carboxylique. Après agitation pendant 1 heure à 120°, on laisse refroidir le mélange, on ajoute de l'éther, on filtre le diol en excès, on lave la solution avec de l'éther et on évapore la phase organique sous pression réduite. On chromatographie ensuite le produit sur du gel de silice en utilisant du chlorure de méthylène/éthanol 19:1 comme éluant. On obtient le composé du titre (produit amorphe; $[\alpha]_D^{20} = +31^\circ$; $[\alpha]_{546}^{20} = +44^\circ$, éthanol, c = 1 g/dl).

25

Le (+)-(R)-imidazolide utilisé comme produit de départ est obtenu comme suit:

a) On fait réagir le 2,1,3-benzoxadiazol-4-carbaldéhyde avec de l'acéto-acétate de méthyle dans du benzène en présence de quantités catalytiques de pipéridine et d'acide acétique. Le 2-acétyl-3-(2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)-2-propénoate de méthyle (produit cristallisé, mélange d'isomères Z et E) est cyclisé au reflux dans du dioxanne avec une quantité équivalente de 3-aminocrotonate de 2-diméthylamino-éthyle [pt. f. = 56°, obtenu en faisant réagir

35

à 60° de l'ammoniac gazeux avec de l'acéto-acétate de 2-diméthyl-aminoéthyle (point d'ébullition 140-150°/ 0,01 mm Hg, obtenu en faisant réagir du dicétène avec du 2-diméthylaminoéthanol à 70°)], ce qui donne le 4-(2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)-1,4-dihydro-5-méthoxycarbonyl-2,6-diméthyl-pyridine-3-carboxylate de 2-diméthyl-aminoéthyle (point de fusion = 161°).

On peut également obtenir cette amine en faisant réagir l'ester méthylique de l'acide 4-(2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)-1,4-dihydro-5-(1H-imidazol-1-ylcarbonyl)-2,6-diméthyl-pyridine-3-carboxylique (point de fusion = 224°) avec du 2-diméthylaminoéthanol.

b) On fait réagir à la température ambiante 247 g de cette amine avec 249,4 g d'hydrate de l'acide L-(-)-di-O,O'-p-toluoyl-tartrique dans 2,5 litres de méthanol. On recristallise trois fois le précipité dans du méthanol en ajoutant du chlorure de méthylène pour la dissolution et avec chauffage. On obtient le tartrate contenant 1 équivalent de base (+)-(S) pour 1 équivalent d'acide L-(-) (point de fusion = 180°; $[\alpha]_D^{20} = -25^\circ$, $[\alpha]_{546}^{20} = -26^\circ$, méthanol, c = 1 g/dl).

On convertit ce sel en base libre en l'agitant dans un mélange d'éther et de solution froide 1N d'hydroxyde de sodium. On obtient le (+)-(S)-4-(2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)-1,4-dihydro-5-méthoxycarbonyl-2,6-diméthyl-pyridine-3-carboxylate de 2-diméthyl-aminoéthyle (point de fusion = 99° dans un mélange d'éther et d'héxane; $[\alpha]_D^{20} = +55^\circ$; $[\alpha]_{546}^{20} = +74^\circ$, éthanol, c = 1 g/dl).

c) La quaternisation de cette amine (+)-(S) avec de l'iodure de méthyle donne le sel d'ammonium (+)-(S) correspondant (point de fusion = 190°, $[\alpha]_D^{20} = +73^\circ$, $[\alpha]_{546}^{20} = +99^\circ$, méthanol, c = 1 g/dl).

d) On hydrolyse ce sel d'ammonium (+)-(S) avec une solution 2N d'hydroxyde de sodium et du dioxanne. On obtient l'acide (-)-(R)-4-(2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)-1,4-dihydro-5-méthoxycarbonyl-2,6-diméthyl-pyridine-3-carboxylique (point de fusion = 175°; $[\alpha]_D^{20} = -4^\circ$; $[\alpha]_{546}^{20} = -10^\circ$, éthanol, c = 1 g/dl).

e) On fait réagir l'acide (-)-(R) avec le 1,1'-carbonyl-diimidazole dans du dioxanne à 50°. On obtient l'ester méthylique de l'acide (+)-(R)-4-(2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)-1,4-dihydro-5-(1H-imidazol-1-ylcarbonyl)-2,6-diméthyl-pyridine-3-carboxylique (point de fusion = 195°; $[\alpha]_D^{20} = + 41^\circ$; $[\alpha]_{546}^{20} = + 60^\circ$, éthanol, c = 1 g/dl).

Exemple 3: (-)-(R)-4-(2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)-1,4-dihydro-5-méthoxycarbonyl-2,6-diméthyl-pyridine-3-carboxylate de 10-[4-(diphénylméthyl)pipérazine-1-yl]décyle
(composé no 3)

On obtient le composé du titre à partir du mésylate (-)-(R) correspondant en procédant de manière analogue à celle décrite à l'exemple 1 (produit amorphe; $[\alpha]_D^{20} = - 20^\circ$; $[\alpha]_{546}^{20} = - 29^\circ$, éthanol, c = 1 g/dl).

On obtient le mésylate (-)-(R) (huile) utilisé comme produit de départ en partant du composé du titre de l'exemple 4 et en procédant de manière analogue à celle décrite à l'exemple 1.

Exemple 4: (-)-(R)-4-(2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)-1,4-dihydro-5-méthoxycarbonyl-2,6-diméthyl-pyridine-3-carboxylate de 10-hydroxydécyle
(composé no 4)

On obtient le composé du titre à partir de l'imidazolide (-)-(S) correspondant en procédant de manière analogue à celle décrite à l'exemple 2 (produit amorphe; $[\alpha]_D^{20} = - 31^\circ$; $[\alpha]_{546}^{20} = - 43^\circ$, éthanol, c = 1 g/dl).

On obtient l'imidazolide (-)-(S) utilisé comme produit de départ en procédant de manière analogue à celle décrite à l'exemple 2, étape a), puis en utilisant pour l'étape b) de l'hydrate de l'acide D-(+)-di-O,0'-p-toluoyltartrique. Les produits intermédiaires obtenus présentent les caractéristiques suivantes:

- b) Tartrate contenant 1 équivalent de base (-)-(R) pour 1 équivalent d'acide D-(+) (point de fusion = 180°; $[\alpha]_D^{20} = +25^\circ$; $[\alpha]_{546}^{20} = +26^\circ$, méthanol, c = 1 g/dl).
Base (-)-(R) (point de fusion = 99° dans de l'éther/héxane; $[\alpha]_D^{20} = -74^\circ$, éthanol, c = 1 g/dl).
- 5 c) Sel d'ammonium (-)-(R) (point de fusion = 190°; $[\alpha]_D^{20} = -73^\circ$; $[\alpha]_{546}^{20} = -99^\circ$, éthanol, c = 1 g/dl).
- d) Acide (+)-(S) (pt. f. = 175°; $[\alpha]_D^{20} = +4^\circ$; $[\alpha]_{546}^{20} = +10^\circ$, éthanol, c = 1 g/dl).
- 10 e) Imidazolide (-)-(S) (point de fusion = 195°; $[\alpha]_D^{20} = -41^\circ$; $[\alpha]_{546}^{20} = -60^\circ$, éthanol, c = 1 g/dl).

Exemple 5: 4-(2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)-1,4-dihydro-5-méthoxy-carbonyl-2,6-diméthyl-pyridine-3-carboxylate de 10-[4-(diphénylméthyl)pipérazine-1-yl]décyle
15 (composé no 5)

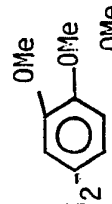
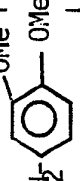
On obtient le composé du titre à partir du mésylate racémique correspondant en procédant de manière analogue à celle décrite à l'exemple 1 (base et dichlorhydrate: produits amorphes);
20 spectre RMN [(CDCl₃)δ (ppm)] : 1,1-1,9 (16H,m), 2,32(s), 2,46(s), 2,23-2,8(16H), 3,6(3H,s), 3,98(2H,t,J=6Hz), 4,22(1H,s), 5,5(1H,s), 6,0(1H,s), 7,1-7,8(3H,m).

On obtient le mésylate racémique (huile), utilisé comme
25 produit de départ, à partir de l'alcool décylque racémique correspondant (huile) en procédant de manière analogue à celle décrite à l'exemple 1. On obtient l'alcool décylque racémique en procédant de manière analogue à celle décrite à l'exemple 2, mais sans l'étape b) de dédoublement. Les produits intermédiaires racémiques correspondants présentent les caractéristiques suivantes:

c) Sel d'ammonium (point de fusion = 180°)
d) Acide (point de fusion = 208°)
e) Imidazolide (point de fusion = 224°)

Les composés de formule I suivants sont obtenus de manière analogue à partir des produits de départ correspondants:

Exemple no et composé no	Analogie à l'exem- ple no	X	R ₁	R ₂	Configuration en position 4 du reste 1,4- dihydropyridi- nyle	Données physico-chimiques P. de f. [α] _D ²⁰ [α] ₅₄₆ ²⁰
6	1 ¹):2	0	Me		(S) (+)	b +19° +28°(EtOH, amorphe c=0.7g/dl)
7	1 ²):2	0	Me		(R) (-)	b -20° -28°(EtOH, amorphe c=1.6g/dl)
8	1 ³):2	0	Me		(R,S)	b spectre RMN · g)
9	1 ¹):2	0	Me		(S) (+)	amorphe +18° +26°(EtOH, ch amorphe c=0.7g/dl)
10	1 ²):2	0	Me		(R) (-)	ch -20° -27°(EtOH, amorphe c=0.7g/dl)
11	1 ³):2	0	Me		(R,S)	b huile
12	1 ¹):2	0	Me		(S) (+)	b amorphe
13	1 ²):2	0	Me		(R) (-)	b amorphe
14	1 ³):2	0	Me		(R,S)	b spectre RMN h) amorphe

Exemple no et composé no	Analogie à l'exem- ple no	X	R ₁	R ₂	Configuration en position 4 du reste 1,4- dihydropyridi- nyle	Données physico-chimiques
						P. de f. [α] _D ²⁰ [α] _D ²⁰ [α] _D ⁵⁴⁶
15	1 ⁴); 2	S	Me	-(CH ₂) ₁₀ N(CH ₂) ₁₀ N-CH(p-F-Phe) ₂	(R,S)	b amorphe spectre RMN a)
16	2 ⁵)	S	Me	-(CH ₂) ₁₀ OH	(R,S)	n huile
17	1 ⁶); 2	0	iPr	-(CH ₂) ₁₀ N(CH ₂) ₁₀ N-CHPhe ₂	(R) (+)	ch amorphe +13° +17°(EtOH, c=0.6 g/dl)
18	1 ⁷); 2	0	iPr	-(CH ₂) ₁₀ N(CH ₂) ₁₀ N-CHPhe ₂	(S) (-)	ch amorphe -13° -17°(EtOH, c=0.6 g/dl)
19	1 ⁸); 2	0	iPr	-(CH ₂) ₇ N(Me)Bz	(R,S)	ch spectre RMN e)
20	2 ⁹)	0	iPr	-(CH ₂) ₇ OH	(R,S)	amorphe spectre RMN f)
21	1 ¹⁰); 2	0	iPr	-(CH ₂) ₃ N(Me)CH ₂ - 	(R,S)	ch spectre RMN c)
22	1 ¹⁰); 2	0	iPr	-(CH ₂) ₃ N(Me)CH ₂ - 	(R,S)	ch spectre RMN d)
23	1 ¹¹); 2	0	iPr	-(CH ₂) ₁₀ N(CH ₂) ₁₀ NH	(R,S)	amorphe spectre RMN b)

Exemple no	Composé no	Analogie à l'exemple no	X	R ₁	R ₂	Configuration en position 4 du reste 1,4-dihydropyridi- nyle	Données physico- chimiques
24	1	2 ¹²	0	Me		(S) (+)	Voir exemple 1
25	3	2 ¹²	0	Me		(R) (-)	Voir exemple 3
26	5	2 ¹²	0	Me		(R,S)	Voir exemple 5

b = sous forme de base

ch = sous forme de chlorhydrate

n = sous forme neutre libre

Me = méthyle

Et = éthyle

Phe = phényle

iPr = isopropyle

Spectre RMN (CDCl₃ sauf indication contraire) (ppm):

a) 1,2(16H,m), 2,2-2,6(16H), 2,33(s), 2,36(s), 2,45(s), 2,45(s), 3,52(3H,s), 3,9(2H,t), 4,22(1H,s), 5,74(1H,s), 5,84(1H,s), 6,85-7,9(11H,m).

b) (DMSO):

0,75-1,4(22H,m), 2,3(6H,s), 3,0-3,9(12H,m), 4,8(1H,m), 5,42(1H,s)

7,2-7,9(3H,m), 9,15(1H,s), 9,9(2H, large), 11,9(1H, large).

c) 0,9(3H,d), 1,22(3H,d), 1,8-3,1(13H), 2,34(s), 2,37(s), 2,7(s), 3,87-4,2(10H), 3,9(s), 3,98(s), 4,9(1H,m), 5,52(1H,s), 6,5-7,7(7H,m).

- d) 0,82(3H,d), 1,15(3H,d), 2,18(2H,m), 2,38(6H,s), 2,8(3H,large), 3,2(6H, large), 3,88(3H,s), 3,9(3H,s), 4,1(2H,m), 4,9(1H,m), 5,52(1H,s), 6,75-7,75(6H,m), 11,7(2H, large).
- e) 0,92(3H,d), 1,0-2,0(13H,m), 2,35(6H,s), 2,72(3H,s), 2,9(2H,m), 3,95(2H,t), 4,2(2H,s), 4,9(1H,m), 5,5(1H,s), 6,8(1H,s), 7,2-7,75(8H,m).
- f) 0,98(3H,d), 1,24(3H,d), 1,2-1,9(11H,m), 2,34(6H,s), 3,6(2H,t), 4,01(2H,t), 4,94(1H,m), 5,52 (1H,s), 6,45(1H,s), 7,2-7,7(3H,m).
- g) 1,1-1,7(16H,m), 2,3-2,5(16H), 3,6(3H,s), 3,97(2H,t), 4,21(1H,s), 5,46(1H,s), 5,92(1H,s), 6,83-7,7(11H,m).
- h) 1,1-1,6(16H,m), 2,2-2,55(16H), 3,6(3H,s), 3,76(6H,s), 3,97(2H,t), 4,14(1H,s), 5,46(1H,s), 6,0(1H,s), 6,75-7,7(11H,m).

- 1) En partant du composé de l'exemple 2.
- 2) En partant du composé de l'exemple 4.
- 3) En partant de l'alcool décyclique racémique correspondant décrit à l'exemple 5.
- 4) Obtenu comme décrit à l'exemple 1 en partant du mésylate correspondant préparé à partir du composé de l'exemple 16.
- 5) En partant du 4-(2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)-1,4-dihydro-5-(1H-imidazol-1-ylcarbonyl)-2,6-diméthyl-pyridine-3-carboxylate de méthyle et par réaction avec le décan-1,10-diol et chromatographie sur du gel de silice en utilisant du chlorure de méthylène/éthanol 19:1 comme éluant.
- 6) En partant du (+)-(R)-4-(2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)-1,4-dihydro-5-isopropoxycarbonyl-2,6-diméthyl-pyridine-3-carboxylate de 10-méthanésulfonyloxydécyle obtenu sous forme d'une huile en partant du (+)-(R)-4-(2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)-1,4-dihydro-5-isopropoxycarbonyl-2,6-diméthyl-pyridine-3-carboxylate de 10-hydroxydécyle (huile; $[\alpha]_D^{20} = +20^\circ$, $[\alpha]_{546}^{20} = +28^\circ$, EtOH, c = 1 g/dl). Cet alcool est obtenu en procédant de manière analogue à celle décrite à l'exemple 2 à partir de l'imidazolidé énantiomère correspondant. L'imidazolidé énantiomère est obtenu en procédant de manière analogue à celle décrite à l'exemple 2, étapes a) à e).
- 7) En utilisant les énantiomères des composés décrits à la note 6).
- 8) En partant du composé de l'exemple 20 par l'intermédiaire du mésylate correspondant.
- 9) En partant du 4-(2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)-1,4-dihydro-5-(1H-imidazol-1-ylcarbonyl)-2,6-diméthyl-pyridine-3-carboxylate d'isopropyle.

- 10) En partant du 4-(2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)-1,4-dihydro-5-isopropoxycarbonyl-2,6-diméthyl-pyridine-3-carboxylate de 3-méthanesulfonyloxypropyle obtenu sous forme d'huile à partir du 4-(2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)-1,4-dihydro-5-isopropoxycarbonyl-2,6-diméthyl-pyridine-3-carboxylate de 3-hydroxypropyle (huile).
On obtient cet alcool à partir de l'imidazolidine décrit à la note 9).
- 11) On prépare d'abord du 4-(2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)-1,4-dihydro-5-isopropoxycarbonyl-2,6-diméthyl-pyridine-3-carboxylate de 10-(4-benzylpipérazine-1-yl)décyle (huile) à partir du mésylate correspondant en procédant de manière analogue à celle décrite à l'exemple 1, puis on débenzyle le dichlorhydrate (amorphe) par hydrogénation dans du méthanol à l'aide de palladium à 10% sur charbon à la température ambiante. On obtient le mésylate en procédant de manière analogue à celle décrite à l'exemple 2 à partir du 4-(2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)-1,4-dihydro-5-isopropoxycarbonyl-2,6-diméthyl-pyridine-3-carboxylate de 10-hydroxydécyle. On obtient cet alcool sous forme d'huile à partir du 4-(2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)-1,4-dihydro-5-(1H-imidazol-1-yl)carbonyl-2,6-diméthyl-pyridine-3-carboxylate d'isopropyle en procédant de manière analogue à celle décrite à l'exemple 2.
- 12) Par estérification de l'imidazolidine correspondant avec le 10[4-(diphénylméthyl)-pipérazine-1-yl]décan-1-ol.

Les composés de l'invention se signalent par d'intéressantes propriétés pharmacologiques et peuvent par conséquent être utilisés en thérapeutique comme médicaments.

Les composés de l'invention exercent des effets caractéristiques des antagonistes du calcium. Ils exercent un effet myo-relaxant prononcé, en particulier sur les muscles lisses, comme il ressort de la vasodilatation et de la baisse de la pression sanguine dans les essais classiques. C'est ainsi par exemple que dans l'essai aux microsphères effectué chez le chat anesthésié selon la méthode décrite par R. Hof et coll., dans Basic Res. Cardiol. 75 747-756 (1980) et 76 630-638 (1981) et par R. Hof et coll. dans J. Cardiovasc. Pharmacol. 4, 352-362 (1982), on observe une dilatation des vaisseaux coronaires, une augmentation du flux sanguin dans les muscles squelettiques et une baisse de la pression sanguine, après administration des composés de l'invention par voie intraveineuse à des doses comprises entre environ 3 et environ 300 µg/kg, par exemple d'environ 10 à environ 100 µg/kg.

On observe également une baisse de la pression sanguine chez le rat éveillé spontanément hypertendu selon la méthode décrite par M. Gerold et coll. dans Arzneimittelforschung 18, 1285 (1968) après administration des composés de l'invention par voie orale à des doses comprises entre environ 0,03 mg/kg et environ 10mg/kg.

On observe également une baisse de la pression sanguine chez le rat anesthésié après administration par voie intraveineuse des composés de l'invention à des doses comprises entre environ 3 et environ 300 µg/kg, et par exemple pour les composés de l'exemple 1, à des doses comprises entre environ 30 et environ 100 µg/kg.

Les composés ont une durée d'action plus longue que les composés connus et sont appropriés par exemple pour l'administration une fois par jour. C'est ainsi par exemple que l'activité du composé de l'exemple 1 se prolonge pendant au moins 6 heures. De plus, les composés de l'invention sont bien résorbés par voie orale, et ils sont particulièrement bien tolérés.

Grâce à ces propriétés, les composés de l'invention peuvent être utilisés en thérapeutique comme antagonistes du calcium pour la prévention et le traitement

- 5 - des insuffisances coronaires, par exemple de l'angine de poitrine,
- des troubles de la circulation, par exemple dans les membres, tels que la claudication intermittente et les spasmes, par exemple des muscles du côlon,
- de l'asthme, par exemple de l'asthme consécutif à l'effort,
- 10 - de l'hypertension.

Pour cette utilisation, les composés préférés sont les composés no 1, 3, 5 à 14, 17 à 19 et 21 à 23, en particulier les composés no 1 et 5, plus spécialement le composé no 1.

- 15 Les composés de l'invention exercent également une action vasodilatatrice sur les vaisseaux capillaires de la zone carotidienne; il en résulte un effet antagoniste sur l'effet vasoconstricteur exercé par la sérotonine et une inhibition des troubles qui y sont associés. Grâce à cette propriété, les composés de l'invention peuvent être utilisés en thérapeutique pour la prophylaxie
- 20 et le traitement des migraines et des céphalées vasculaires telles que les algies vasculaires de la face, spécialement pour la thérapeutique d'intervalle (prévention) de la migraine. Ces composés sont plus actifs et plus efficaces que la flunarizine. Pour cette indication, les composés préférés sont ceux ayant un effet relativement modéré sur la pression sanguine et sur les vaisseaux sanguins périphériques.
- 25

Pour cette indication, on utilise de préférence les composés no 15 et 16, en particulier le composé no 15.

- 30 Les composés sont utilisés de préférence pour le traitement de l'hypertension.

Pour les utilisations thérapeutiques indiquées ci-dessus, les composés de l'invention seront administrés à une dose quotidienne comprise entre environ 0,3 mg et environ 200 mg avantageusement administrée, par exemple par voie orale, en doses fractionnées
5 1 à 3 fois par jour sous forme de doses unitaires comprenant chacune entre environ 0,1 mg et 100 mg de substance active, ou sous une forme à libération prolongée. Une dose quotidienne est comprise par exemple entre environ 0,3 mg et environ 10 mg.

Les composés de l'invention peuvent être administrés sous
10 forme libre ou éventuellement sous la forme d'un sel d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable. De tels sels exercent le même ordre d'activité que les formes libres et sont préparés selon les méthodes habituelles.

L'invention concerne donc les composés de l'invention,
15 sous forme libre ou sous forme d'un sel pharmaceutiquement acceptable, pour l'utilisation comme médicaments, notamment comme antagonistes du calcium.

L'invention concerne également un médicament contenant un composé de l'invention sous forme libre ou éventuellement sous forme
20 d'un sel d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable.

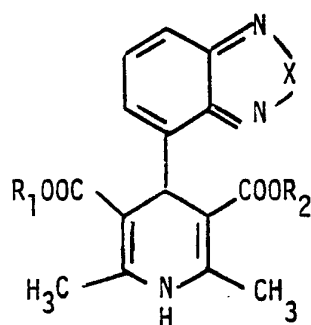
En tant que médicaments, les composés de l'invention peuvent être utilisés sous forme de compositions pharmaceutiques contenant la substance active sous forme libre ou sous forme d'un sel pharmaceutiquement acceptable, en association avec un véhicule ou
25 diluant pharmaceutiquement acceptable. De telles compositions, qui font également partie de l'invention, peuvent se présenter par exemple sous forme de capsules, appropriées par exemple pour l'administration sublinguale, ou sous forme de comprimés.

REVENDECATIONS

1.- Les composés de formule I

5

10

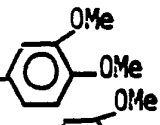
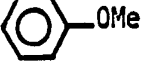


I

dans laquelle

15 X, R₁ et R₂ ont respectivement les significations données ci-dessous et la configuration de l'atome de carbone en position 4 du reste 1,4-dihydropyridinyle est comme indiquée après:

Composé no	X	R ₁	R ₂	Configuration
20 1	0	Me	-(CH ₂) ₁₀ N(CH ₂) ₆ N-CHPhe ₂	(S) (+)
2	0	Me	-(CH ₂) ₁₀ OH	(S) (+)
3	0	Me	-(CH ₂) ₁₀ N(CH ₂) ₆ N-CHPhe ₂	(R) (-)
25 4	0	Me	-(CH ₂) ₁₀ OH	(R) (-)
5	0	Me	-(CH ₂) ₁₀ N(CH ₂) ₆ N-CHPhe ₂	(R,S)
6	0	Me	-(CH ₂) ₁₀ N(CH ₂) ₆ N-CH(p-F-Phe) ₂	(S) (+)
7	0	Me	-(CH ₂) ₁₀ N(CH ₂) ₆ N-CH(p-F-Phe) ₂	(R) (-)
30 8	0	Me	-(CH ₂) ₁₀ N(CH ₂) ₆ N-CH(p-F-Phe) ₂	(R,S)
9	0	Me	-(CH ₂) ₁₀ N(CH ₂) ₆ -CHPhe ₂	(S) (+)
10	0	Me	-(CH ₂) ₁₀ N(CH ₂) ₆ -CHPhe ₂	(R) (-)
35 11	0	Me	-(CH ₂) ₁₀ N(CH ₂) ₆ -CHPhe ₂	(R,S)

Composé no	X	R ₁	R ₂	Configuration
12	0	Me	-(CH ₂) ₁₀ N  N-CH(p-MeO-Phe) ₂	(S) (+)
13	0	Me	-(CH ₂) ₁₀ N  N-CH(p-MeO-Phe) ₂	(R) (-)
14	0	Me	-(CH ₂) ₁₀ N  N-CH(p-MeO-Phe) ₂	(R,S)
15	S	Me	-(CH ₂) ₁₀ N  N-CH(p-F-Phe) ₂	(R,S)
16	S	Me	-(CH ₂) ₁₀ OH	(R,S)
17	0	iPr	-(CH ₂) ₁₀ N  -CHPh ₂	(R) (+)
18	0	iPr	-(CH ₂) ₁₀ N  -CHPh ₂	(S) (-)
19	0	iPr	-(CH ₂) ₇ N(Me)Bz	(R,S)
20	0	iPr	-(CH ₂) ₇ OH	(R,S)
21	0	iPr	-(CH ₂) ₃ N(Me)CH ₂ 	(R,S)
22	0	iPr	-(CH ₂) ₃ N(Me)CH ₂ CH ₂ 	(R,S)
23	0	iPr	-(CH ₂) ₁₀ N 	(R,S)

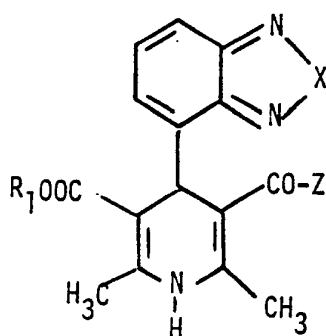
où Me signifie un groupe méthyle, Phe signifie un groupe phényle et iPr signifie un groupe isopropyle.

2.- Le (+)-(S)-4-(2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)-1,4-dihydro-5-méthoxycarbonyl-2,6-diméthyl-pyridine-3-carboxylate de 10- 4-(diphénylméthyl)pipérazine-1-yl décyle.

3.- Un composé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce qu'il se présente sous forme libre ou sous forme d'un sel d'addition d'acide.

30 4.- Un procédé de préparation des composés de formule I spécifiés à la revendication 1, caractérisé en ce qu'on transforme de façon appropriée un composé correspondant de formule II

5



II

10 dans laquelle

R_1 et X ont les significations données à la revendication 1 et Z signifie un groupe réactif.

15 5.- Un composé selon la revendication 1 ou 2, sous forme libre ou sous forme d'un sel pharmaceutiquement acceptable, pour l'utilisation comme médicament.

6.- Un médicament, caractérisé en ce qu'il contient comme substance active un composé tel que spécifié à la revendication 1 ou 2, sous forme libre ou sous forme d'un sel pharmaceutiquement acceptable.

20 7.- Une composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle contient un composé tel que spécifié à la revendication 1 ou 2, sous forme libre ou sous forme d'un sel pharmaceutiquement acceptable, en association avec un véhicule ou diluant pharmaceutiquement acceptable.

25 8.- L'acide 4-(2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)-1,4-dihydro-5-méthoxycarbonyl-2,6-diméthyl-pyridine-3-carboxylique sous forme de racémique ou sous forme d'énantiomère (S) ou (R).

9.- Produits et procédés en substance comme ci-dessus décrit avec référence aux exemples cités.