

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

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

2 552 760

②1 N° d'enregistrement national :

84 16085

⑤1 Int Cl⁴ : C 07 D 295/00 // A 61 K 31/495.

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 19 octobre 1984.

③0 Priorité : JP, 31 octobre 1980, n° 154071/80.

④3 Date de la mise à disposition du public de la
demande : BOPI « Brevets » n° 14 du 5 avril 1985.

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

⑦1 Demandeur(s) : Société dite : OTSUKA PHARMACEUTI-
CAL CO., LTD. — JP.

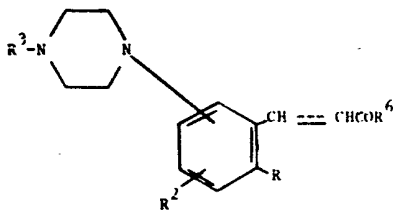
⑦2 Inventeur(s) : Michiaki Tominaga, Yung-Hsiung Yang,
Hidenori Ogawa et Kazuyuki Nakagawa.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : Cabinet Beau de Loménie.

⑤4 Procédé pour l'obtention de dérivés de carbostyrile et intermédiaires de synthèse.

⑤7 La présente invention concerne un procédé pour l'obten-
tion de dérivés de carbostyrile et plus spécialement des inter-
médiaires de synthèse, dérivés de l'acide carbostyrile, répon-
dant à la formule générale :



La présente invention concerne un procédé pour l'obtention de certains dérivés de carbostyrile et leurs sels acceptables en pharmacie, qui sont utiles comme agents cardiotoniques et les intermédiaires de synthèse.

On connaît divers dérivés de carbostyrile doués d'activité hypotensive, inhibitrice de la coagulation des plaquettes sanguines ou antiallergique, comme décrit dans les demandes de brevets japonais (OPI) n° 130589/79, 135785/79, 138585/79, 141785/79, 76872/80, 49319/80, 53283/80, 53284/ et 83781/80.

En outre, les documents EP-A1-7525 et EP-A1-8014 décrivent des dérivés d'isoquinoléine qui possèdent des activités cardiaques et circulatoires.

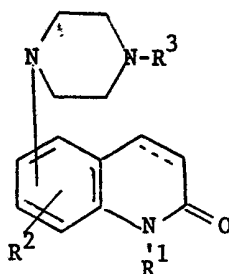
Cependant, les dérivés de carbostyrile de l'invention ont une structure différente de celle des dérivés de carbostyrile et d'isoquinoléine classiques.

L'invention a pour objet de nouveaux dérivés de carbostyrile doués d'activité cardiotonique.

L'invention a également pour objet des médicaments contenant le dérivé de carbostyrile en quantité efficace comme cardiotonique.

L'invention a également pour objet un procédé pour préparer un dérivé de carbostyrile et ses sels acceptables en pharmacie.

La présente invention qui résulte de recherches approfondies concerne, selon un de ses aspects, un dérivé de carbostyrile de formule



(I)

dans laquelle R¹ représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur, alcényle inférieur, alcynyle inférieur, ou phényl-alkyle inférieur;

R² représente un atome d'hydrogène ou un groupe alcoxy inférieur,
R³ représente un atome d'hydrogène ou un groupe alcanoyale inférieur,
un groupe furoyle, un groupe pyridylcarbonyle, un groupe alcane-
sulfonyle inférieur, un groupe alcoxycarbonyle inférieur, un groupe
5 (alcoxy inférieur)carboxyalkyle inférieur, un groupe phénylsulfonyle
qui peut être substitué par un groupe alkyle inférieur sur le
noyau benzénique, un groupe alkyle inférieur, un groupe alcényle
inférieur, un groupe alcynyle inférieur, un groupe phénylcarbonyle,
un groupe phénylalkyle inférieur, ou un groupe phénylalcanoyle infé-
10 rieur, chacun desdits groupes phénylcarbonyle, phénylalkyle inférieur
et phénylalcanoyle inférieur pouvant être substitué sur son noyau ben-
zénique par 1 à 3 substituants choisis parmi les atomes d'halo-
gène, les groupes alcoxy inférieur, alkyle inférieur, cyano, nitro,
amino, hydroxy, alcanoylamino inférieur, alkylthio inférieur et
15 alcanoyloxy inférieur ou par un groupe alkylènedioxy inférieur; et
la liaison 3-4 du noyau carbostyrile étant une liaison simple ou
double, et leurs sels acceptables en pharmacie.

Selon un autre de ses aspects, l'invention concerne
un médicament cardiotonique contenant un composé de formule (I)
20 ou un de ses sels acceptables en pharmacie en quantité efficace comme
cardiotonique.

Selon un autre de ses aspects, l'invention concerne
des procédés pour la préparation des composés de formule (I) et de
leurs sels acceptables en pharmacie.

25 Les composés de formule (I) ci-dessus et leurs sels
acceptables en pharmacie ont un effet stimulant la contraction du
muscle cardiaque ou un effet inotrope positif et une activité
d'accroissement du courant sanguin coronarien, et sont utiles comme
agents cardiotoniques pour traiter les maladies du coeur, telles que
30 l'insuffisance cardiaque, etc. Ils ont l'avantage qu'ils n'augmentent
pas, ou légèrement seulement, le rythme cardiaque.

Le terme "alkyle inférieur" s'entend dans la présente
description pour désigner un groupe alkyle à chaîne droite ou ramifiée
en C₁-C₆, tel qu'un groupe méthyle, éthyle, propyle, isopropyle,
35 butyle, tert-butyle, pentyle, hexyle, etc.

Le terme "alcényle inférieur" s'entend dans la pré-
sente description pour désigner un groupe alcényle à chaîne droite

ou ramifiée en C_2-C_6 , tel qu'un groupe vinyle, allyle, 2-butényle, 3-butényle, 1-méthylallyle, 2-pentényle, 2-hexényle, etc.

Le terme "alcynyle inférieur" s'entend dans la présente description pour désigner un groupe alcynyle à chaîne droite
5 ou ramifiée en C_2-C_6 tel qu'un groupe éthylyle, 2-propynyle, 2-butynyle, 3-butynyle, 1-méthyl-2-propynyle, 2-pentynyle, 2-hexynyle, etc.

Le terme "phénylalkyle inférieur" s'entend dans la présente description pour désigner un groupe phényl-alkyle inférieur ayant un groupe alkyle à chaîne droite ou ramifiée en C_1-C_6 ,
10 tel qu'un groupe benzyle, 2-phényléthyle, 1-phényléthyle, 3-phénylpropyle, 4-phénylbutyle, 1,1-diméthyl-2-phényléthyle, 5-phénylpentyle, 6-phénylhexyle, 2-méthyl-3-phénylpropyle, etc.

Le terme "alcoxy inférieur" s'entend dans la présente description pour désigner un groupe alcoxy à chaîne droite
15 ou ramifiée en C_1-C_6 , tel qu'un groupe méthoxy, éthoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, tert-butoxy, pentyloxy, hexyloxy, etc.

Le terme "alcanoyle inférieur" s'entend dans la présente description pour désigner un groupe alcanoyale à chaîne droite ou ramifiée en C_1-C_6 , tel qu'un groupe formyle, acétyle,
20 propionyle, butyryle, isobutyryle, pentanoyale, tert-butylcarbonyle, hexanoyale, etc.

Le terme "halogène" s'entend dans la présente description pour désigner le fluor, le chlore, le brome et l'iode.

Le terme "alkylènedioxy inférieur" s'entend dans
25 la présente description pour désigner un groupe alkylènedioxy à chaîne droite ou ramifiée en C_1-C_4 , tel qu'un groupe méthylènedioxy, éthylènedioxy, triméthylènedioxy, etc.

Le terme "alcanesulfonyle inférieur" s'entend dans la présente description pour désigner un groupe alcanesulfonyle
30 à chaîne droite ou ramifiée en C_1-C_6 , tel qu'un groupe méthanesulfonyle, éthanesulfonyle, propanesulfonyle, isopropanesulfonyle, butanesulfonyle, tert-butanesulfonyle, pentanesulfonyle, hexanesulfonyle, etc.

Le terme "alcoxycarbonyle inférieur" s'entend dans
35 la présente description pour désigner un groupe alcoxycarbonyle inférieur à chaîne droite ou ramifiée en C_1-C_6 , tel qu'un groupe

méthoxycarbonyle, éthoxycarbonyle, propoxycarbonyle, isopropoxycarbonyle, butoxycarbonyle, tert-butoxycarbonyle, pentyloxycarbonyle, hexyloxycarbonyle, etc.

Le terme "(alcoxy inférieur)-carbonyl-alkyle inférieur" s'entend dans la présente description pour désigner un groupe (alcoxy en C_1-C_6)-carbonyl(alkyle en C_1-C_6), tel qu'un groupe méthoxycarbonylméthyle, 3-méthoxycarbonylpropyle, 4-éthoxycarbonylbutyle, 6-propoxycarbonylhexyle, 5-isopropoxycarbonylpentyle, 1,1-diméthyl-2-butoxycarbonyléthyl, 2-méthyl-3-tert-butoxycarbonylpropyle, 2-pentyloxycarbonyléthyle, hexyloxycarbonylméthyle.

Le terme "groupe phénylsulfonyle qui peut être substitué au noyau benzénique par un groupe alkyle inférieur" s'entend dans la présente description pour désigner un groupe phénylsulfonyle, qui peut être substitué au noyau benzénique par un groupe alkyle à chaîne droite ou ramifiée en C_1-C_6 , tel qu'un groupe phénylsulfonyle, p-toluènesulfonyle, 2-méthylphénylsulfonyle, 3-éthylphénylsulfonyle, 4-propylphénylsulfonyle, 2-butylphénylsulfonyle, 3-tert-butylphénylsulfonyle, 4-pentylphénylsulfonyle, 2-hexylphénylsulfonyle, etc.

Le terme "groupe phénylcarbonyle substitué par 1 à 3 substituants choisis parmi les atomes d'halogène, les groupes alcoxy inférieur, alkyle inférieur, cyano, nitro, amino, hydroxy, alcanoylamino inférieur, alkylthio inférieur, et alcanoyloxy inférieur ou par un groupe alkylènedioxy inférieur" s'entend dans la présente description pour désigner un groupe phénylcarbonyle substitué par 1 à 3 substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les groupes alcoxy à chaîne droite ou ramifiée en C_1-C_6 , alkyle à chaîne droite ou ramifiée en C_1-C_6 , cyanon, nitro, amino, hydroxy, alcanoylamino à chaîne droite ou ramifiée en C_1-C_6 , alkylthio à chaîne droite ou ramifiée en C_1-C_6 et alcanoyloxy à chaîne droite ou ramifiée en C_1-C_6 , ou par un groupe alkylènedioxy en C_1-C_4 , tels qu'un groupe 2-chlorobenzoyl, 3-chlorobenzoyl, 4-chlorobenzoyl, 2-fluorobenzoyl, 3-fluorobenzoyl, 4-fluorobenzoyl, 2-bromobenzoyl, 3-bromobenzoyl, 4-bromobenzoyl, 2-iodobenzoyl, 4-iodobenzoyl, 3,5-dichlorobenzoyl, 2,6-dichlorobenzoyl, 3,4-dichlorobenzoyl, 3,4-difluorobenzoyl, 3,5-dibromobenzoyl, 3,4,5-

trichlorobenzoyl, 2-méthylbenzoyl, 3-méthylbenzoyl, 4-méthylbenzoyl, 2-éthylbenzoyl, 3-éthylbenzoyl, 4-éthylbenzoyl, 3-isopropylbenzoyl, 4-hexylbenzoyl, 3,4-diméthylbenzoyl, 2,5-diméthylbenzoyl, 3,4,5-triméthylbenzoyl, 2-méthoxybenzoyl, 3-méthoxybenzoyl, 4-méthoxybenzoyl, 2-éthoxybenzoyl, 3-éthoxybenzoyl, 4-éthoxybenzoyl, 4-isopropoxybenzoyl, 4-hexyloxybenzoyl, 3,4-diméthoxybenzoyl, 3,4-diéthoxybenzoyl, 3,4,5-triméthoxybenzoyl, 2,5-diméthoxybenzoyl, 2-nitrobenzoyl, 3-nitrobenzoyl, 4-nitrobenzoyl, 2,4-dinitrobenzoyl, 2-aminobenzoyl, 3-aminobenzoyl, 4-aminobenzoyl, 2,4-diaminobenzoyl, 2-cyanobenzoyl, 3-cyanobenzoyl, 4-cyanobenzoyl, 2,4-dicyanobenzoyl, 3,4-méthylènedioxybenzoyl, 3,4-éthylènedioxybenzoyl, 2,3-méthylènedioxybenzoyl, 3-méthyl-4-chlorobenzoyl, 2-chloro-6-méthylbenzoyl, 2-méthoxy-3-chlorobenzoyl, 2-hydroxybenzoyl, 3-hydroxybenzoyl, 4-hydroxybenzoyl, 3,4-dihydroxybenzoyl, 3,4,5-trihydroxybenzoyl, 2-formylaminobenzoyl, 3-acétylaminobenzoyl, 4-acétylaminobenzoyl, 2-acétylaminobenzoyl, 3-propionylaminobenzoyl, 4-butyrylaminobenzoyl, 2-isobutyrylaminobenzoyl, 3-pentanoylaminobenzoyl, 3-tert-butylcarbonylaminobenzoyl, 4-hexanoylaminobenzoyl, 2-méthylthiobenzoyl, 3-méthylthiobenzoyl, 2,6-diacétylaminobenzoyl, 4-méthylthiobenzoyl, 2-éthylthiobenzoyl, 3-éthylthiobenzoyl, 3-isopropylthiobenzoyl, 4-hexylthiobenzoyl, 3,4-diméthylthiobenzoyl, 2,5-diméthylthiobenzoyl, 3,4,5-triméthylthiobenzoyl, 2-formyloxybenzoyl, 3-acétyloxybenzoyl, 4-acétyloxybenzoyl, 2-acétyloxybenzoyl, 3-propionyloxybenzoyl, 4-butyryloxybenzoyl, 2-isobutyryloxybenzoyl, 3-pentanoyloxybenzoyl, 3-tert-butyryloxybenzoyl, 4-hexanoyloxybenzoyl, 3,4-diacétyloxybenzoyl, 3,4,5-triacétyloxybenzoyl, etc.

Le terme "groupe phénylalkyle inférieur substitué par 1 à 3 substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les groupes alcoxy inférieur, alkyle inférieur, cyano, nitro, amino, hydroxy, alcanoylamino inférieur, alkylthio inférieur et alcanoyloxy inférieur ou par un groupe "alkylènedioxy inférieur" désigne, dans la présente description, un groupe phénylalkyle inférieur portant 1 à 3 substituants choisis parmi les atomes d'halogène, les groupes alcoxy à chaîne droite ou ramifiée en C_1-C_6 , alkyle à chaîne droite ou ramifiée en C_1-C_6 , cyano, nitro, amino, hydroxy, alcanoylamino à chaîne droite ou ramifiée en C_1-C_6 , alkylthio à

chaîne droite ou ramifiée en C_1-C_6 ou alcanoyloxy à chaîne droite ou ramifiée en C_1-C_6 , ou un groupe alkylènedioxy en C_1-C_6 , tels qu'un groupe 2-chlorobenzoyl, 2-(3-chlorophényl)éthyle, 1-(4-chlorophényl)éthyle, 3-(2-fluorophényl)propyle, 4-(3-fluorophényl)-
5 butyle, 1,1-diméthyl-2-(4-fluorophényl)éthyle, 5-(2-bromophényl)-pentyle, 5-(2-bromophényl)pentyle, 6-(3-bromophényl)hexyle, 2-méthyl-3-(4-bromophényl)propyle, 3-iodobenzoyl, 2-(4-iodophényl)éthyle, 1-(3,5-dichlorophényl)éthyle, 2-(3,4-dichlorophényl)éthyle, 3-(2,6-dichlorophényl)propyle, 4-(3,4-dichlorophényl)butyle, 1,1-diméthyl-
10 2-(3,4-difluorophényl)éthyle, 5-(3,5-dibromophényl)phényl, 6-(3,4,5-trichlorophényl)hexyle, 4-méthylbenzoyl, 2-(2-méthylphényl)-éthyle, 1-(3-méthylphényl)éthyle, 3-(3-éthylphényl)propyle, 4-(2-éthylphényl)butyle, 5-(4-éthylphényl)pentyle, 6-(3-isopropylphényl)-hexyle, 2-méthyl-3-(4-hexylphényl)propyle, 2-(3,4-diméthylphényl)-
15 éthyle, 2-(2,5-diméthylphényl)éthyle, 2-(3,4,5-triméthylphényl)-éthyle, 4-méthoxybenzoyl, 3,4-diméthoxybenzoyl, 3,4,5-triméthoxybenzyle, 1-(3-méthoxyphényl)éthyle, 2-(2-méthoxyphényl)éthyle, 3-(2-éthoxyphényl)propyle, 4-(4-éthoxyphényl)butyle, 5-(3-éthoxyphényl)pentyle, 6-(4-isopropoxyphényl)hexyle, 1,1-diméthyl-2-(4-
20 hexyloxyphényl)éthyle, 2-méthyl-3-(3,4-diméthoxyphényl)propyle, 2-(3,4-diméthoxyphényl)éthyle, 2-(3,4-diéthoxyphényl)éthyle, 2-(3,4,5-triméthoxyphényl)éthyle, 1-(2,5-diméthoxyphényl)éthyle, 3-nitrobenzyle, 1-(2-nitrophényl)éthyle, 2-(4-nitrophényl)éthyle, 3-(2,4-dinitrophényl)propyle, 4-(2-aminophényl)butyle, 5-(3-aminophényl)-
25 pentyle, 6-(4-aminophényl)hexyle, 2,4-diaminobenzyle, 2-cyanobenzyle, 1,1-diméthyl-2-(3-cyanophényl)éthyle, 2-méthyl-3-(4-cyanophényl)-propyle, 2,4-dicyanobenzyle, 3,4-méthylènedioxybenzyle, 3,4-éthylènedioxybenzyle, 2,3-méthylènedioxybenzyle, 2-(3,4-méthylène-
phényl)éthyle, 1-(3,4-éthylènedioxyphényl)éthyle, 3-méthyl-4-chloro-
30 benzyle, 2-chloro-6-méthylbenzyle, 2-méthoxy-3-chlorobenzyle, 2-hydroxybenzyle, 2-(3,4-dihydroxyphényl)éthyle, 1-(3,4-dihydroxyphényl)éthyle, 2-(3-hydroxyphényl)éthyle, 3-(4-hydroxyphényl)-propyle, 6-(3,4-dihydroxyphényl)hexyle, 3, 4-dihydroxybenzyle, 3,4,5-trihydroxybenzyle, 2-formylaminobenzyle, 3-acétylaminobenzyle, 3-(2-
35 acétylaminophényl)propyle, 4-(4-acétylaminophényl)butyle, 2-propionylaminobenzyle, 3-(3-butyrylaminophényl)propyle, 4-(4-isobutyrylamino-

phényl)butyle, 5-(2-tert-butylcarbonylaminophényl)pentyle, 6(3-pentanoylaminophényl)hexyle, 2,4-diacylaminobenzyle, 4-méthylthio-benzyle, 2-(2-méthylthiophényl)éthyle, 1-(3-méthylthiophényl)éthyle, 3-(3-éthylthiophényl)propyle, 4-(2-éthylthiophényl)butyle, 5-(4-éthylthiophényl)pentyle, 6(3-isopropylthiophényl)hexyle, 2-méthyl-3-(4-hexylthiophényl)propyle, 2-(3,4-diméthylthiophényl)éthyle, 2-(2,5-diméthylthiophényl)éthyle, 2-(3,4,5-triméthylthiophényl)éthyle, 4-acétyloxybenzyle, 3,4-acétyloxybenzyle, 3,4,5-triacétyloxybenzyle, 1-(3-acétyloxyphényl)éthyle, 2-(2-acétyloxyphényl)éthyle, 3-(2-propionyloxyphényl)propyle, 4-(4-pentanoyloxyphényl)butyle, 5-(3-propionyloxyphényl)pentyle, 6-(4-isobutyryloxyphényl)hexyle, 1,1-diméthyl-2-(4-hexanoyloxyphényl)éthyle, 4-butyryloxybenzyle, etc.

Le terme "alcanoylamino inférieur" s'entend dans la présente description pour désigner un groupe alcanoylamino à chaîne droite ou ramifiée en C_1-C_6 , tel qu'un groupe formylamino, acétylamino, propionylamino, butyrylamino, isobutyrylamino, pentanoylamino, tert-butylcarbonylamino, hexanoylamino, etc.

Le terme "alkylthio inférieur" s'entend dans la présente description pour désigner un groupe alkylthio à chaîne droite ou ramifiée en C_1-C_6 , tel qu'un groupe méthylthio, éthylthio, propylthio, isopropylthio, butylthio, tert-butylthio, pentylthio, hexylthio, etc.

Le terme "alcanoyloxy inférieur" s'entend dans la présente description pour désigner un groupe alcanoyloxy à chaîne droite ou ramifiée en C_1-C_6 , tel qu'un groupe formyloxy, acétyloxy, propionyloxy, butyryloxy, isobutyryloxy, pentanoyloxy, tert-butylcarbonyloxy, hexanoyloxy, etc.

Le terme "phénylalcanoyle inférieur" s'entend dans la présente description pour désigner un groupe phénylalcanoyle ayant un groupe alcanoyloyle à chaîne droite ou ramifiée en C_1-C_6 , tel qu'un groupe 2-phénylacétyle, 3-phénylpropionyle, 4-phénylbutyryle, 2-phénylbutyryle, 6-phénylhexanoyloyle, 2-phénylpropionyle, 3-phénylbutyryle, 4-phényl-3-méthylbutyryle, 5-phénylpentanoyloyle, 2-méthyl-3-phénylpropionyle, etc.

Le terme "phénylalcanoyle inférieur" substitué par 1 à 3 substituants choisis parmi les atomes d'halogène ou les groupes alcoxy inférieur, alkyle inférieur, cyano, nitro, amino,

hydroxy, alcanoylamino inférieur, alkylthio inférieur, et alcanoyloxy inférieur ou par un groupe alkylènedioxy inférieur" s'entend dans la présente description pour désigner un groupe phénylalkyle inférieur portant 1 à 3 substituants choisis parmi les atomes

5 d'halogène, et les groupes alcoxy à chaîne droite ou ramifiée en C_1-C_6 , alkyle à chaîne droite ou ramifiée en C_1-C_6 , cyano, nitro, amino, hydroxy, alcanoylamino à chaîne droite ou ramifiée en C_1-C_6 , alkylthio à chaîne droite ou ramifiée en C_1-C_6 , et alcanoyloxy à chaîne droite ou ramifiée en C_1-C_6 , ou par un groupe alkylènedioxy à chaîne droite ou ramifiée en C_1-C_4 , tel qu'un groupe 2-

10 (2-chlorophényl)acétyle, 2-(3-chlorophényl)acétyle, 2-(4-chlorophényl)acétyle, 3-(2-fluorophényl)propionyle, 4-(3-fluorophényl)butyryle, 2-(4-fluorophényl)acétyle, 5-(2-bromophényl)pentanoyle, 6-(3-bromophényl)hexanoyle, 2-méthyl-3-(4-bromophényl)propionyle, 2-(3-iodo-

15 phényl)acétyle, 2-(4-iodophényl)acétyle, 2-(3,5-dichlorophényl)acétyle, 2-(3,4-dichlorophényl)acétyle, 3-(2,6-dichlorophényl)propionyle, 4-(3,4-dichlorophényl)butyryle, 2-(3,4-difluorophényl)acétyle, 5-(3,5-dibromophényl)pentanoyle, 6-(3,4,5-trichlorophényl)hexanoyle, 2-(4-méthylphényl)acétyle, 2-(2-méthylphényl)acétyle,

20 2-(3-méthylphényl)acétyle, 3-(3-éthylphényl)propionyle, 4-(2-éthylphényl)butyryle, 5-(4-éthylphényl)pentanoyle, 6-(3-isopropylphényl)hexanoyle, 2-méthyl-3-(4-hexyl)propionyle, 2-(3,4-diméthylphényl)acétyle, 2-(2,5-diméthylphényl)acétyle, 2-(3,4,5-triméthylphényl)acétyle, 2-(4-méthoxyphényl)acétyle, 2-(3,4-diméthoxyphényl)acétyle,

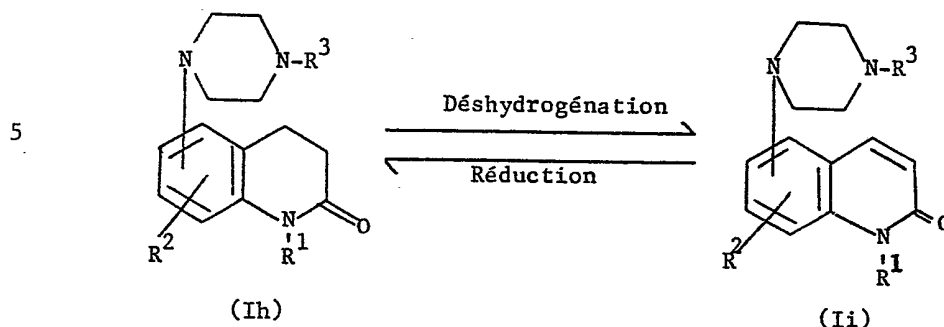
25 2-(3,4,5-triméthoxyphényl)acétyle, 2-(3-méthoxyphényl)acétyle, 2-(2-méthoxyphényl)acétyle, 3-(2-éthoxyphényl)propionyle, 4-(4-éthoxyphényl)butyryle, 5-(3-éthoxyphényl)pentanoyle, 6-(4-isopropoxyphényl)hexanoyle, 2-(4-hexyloxyphényl)acétyle, 2-méthyl-3-(3,4-diméthoxyphényl)propionyle, 2-(3,4-diméthoxyphényl)acétyle, 2-(3,4-diéthoxyphényl)acétyle, 2-(3,4,5-triméthoxyphényl)acétyle, 2-(2,5-

30 diméthoxyphényl)acétyle, 2-(3-nitrophényl)acétyle, 2-(2-nitrophényl)acétyle, 2-(4-nitrophényl)acétyle, 3-(2,4-dinitrophényl)propionyle, 4-(2-aminophényl)butyryle, 5-(3-aminophényl)pentanoyle, 6-(4-aminophényl)hexanoyle, 2-(2,4-diaminophényl)acétyle, 2-(2-cyanophényl)acétyle,

35 2-(3-cyanophényl)acétyle, 2-méthyl-3-(4-cyanophényl)propionyle, 2-(2,4-dicyanophényl)acétyle, 2-(3,4-méthylènedioxyphényl)acétyle, 2-(3,4-éthylènedioxyphényl)acétyle, 2-(2,3-méthylènedioxyphényl)-

acétyle, 2-(3,4-méthylènedioxyphényl)acétyle, 2-(3,4-éthylène-
dioxyphényl)acétyle, 2-(3-méthyl-4-chlorophényl)acétyle, 2-(2-
chloro-6-méthylphényl)acétyle, 2-(2-méthoxy-3-chlorophényl)acétyle,
2-(2-hydroxyphényl)acétyle, 2-(2,4-dihydroxyphényl)acétyle, 2-(3-
5 hydroxyphényl)acétyle, 3-(4-hydroxyphényl)propionyle, 6-(3,4-dihydroxy-
phényl)hexanoyle, 2-(3,4-dihydroxyphényl)acétyle, 2-(3,4,5-tri-
hydroxyphényl)acétyle, 2-(2-formylaminophényl)acétyle, 2-(3-cétyl-
aminophényl)acétyle, 3-(2-acétylaminophényl)propionyle, 4-(4-
acétylaminophényl)butyryle, 2-(2-propionylaminophényl)acétyle,
10 3-(3-butylaminophényl)propionyle, 4-(4-isobutylaminophényl)-
butyryle, 5-(2-tert-butylcarbonylaminophényl)pentanoyle, 6-(3-
pentanoylaminophényl)hexanoyle, 2-(2,4-diacétylaminophényl)acétyle,
2-(4-méthylthiophényl)acétyle, 2-(2-méthylthiophényl)acétyle,
2-(3-méthylthiophényl)acétyle, 3-(3-éthylthiophényl)propionyle,
15 4-(2-éthylthiophényl)butyryle, 5-(4-éthylthiophényl)pentanoyle,
6-(3-isopropylthiophényl)hexanoyle, 2-méthyl-3-(4-hexylthiophényl)-
propionyle, 2-(3,4-diméthylthiophényl)acétyle, 2-(2,5-diméthylthio-
phényl)acétyle, 2-(3,4,5-triméthoxyphényl)acétyle, 2-(4-acétyloxy-
phényl)acétyle, 2-(3,4-diacétyloxyphényl)acétyle, 2-(3,4,5-triacétyl-
20 oxyphényl)acétyle, 2-(3-acétyloxyphényl)acétyle, 2-(2-acétyloxyphényl)-
acétyle, 3-(2-propionyloxyphényl)propionyle, 4-(4-pentanoyloxyphényl)-
butyryle, 5-(3-propionyloxyphényl)pentanoyle, 6-(4-isobutyryloxy-
phényl)hexanoyle, 2-(4-hexanoyloxyphényl)acétyle, 2-(4-butyryloxy-
phényl)acétyle, etc.

25 Parmi les composés de formule (I), ceux dans les-
quels la liaison 3-4 du noyau carbostyrile est une double liaison
(une liaison simple) peuvent être préparés à partir des composés
correspondants dans lesquels cette liaison est une liaison simple
(une double liaison), selon le schéma réactionnel A ci-dessous.

Schéma réactionnel A

10 Dans les formules ci-dessus, R^1 , R^2 et R^3 ont les même significations que plus haut.

La réaction de réduction des composés de formule (Ii) peut s'effectuer dans des conditions classiques pour les réductions catalytiques. Des exemples des catalyseurs qui peuvent être utilisés comprennent les métaux, tels que palladium, charbon palladié, platine, nickel de Raney, etc., dans les quantités catalytiques habituellement utilisées.

Comme solvant, on peut utiliser, par exemple, le méthanol, l'éthanol, l'isopropanol, le dioxanne, le THF, l'hexane, le cyclohexane, l'acétate d'éthyle, etc.

La réaction de réduction peut être effectuée soit sous pression atmosphérique, soit sous pression d'hydrogène plus élevée. Ordinairement, la réaction est effectuée entre la pression atmosphérique et 20 bars, de préférence entre la pression atmosphérique et 10 bars.

La température de réaction est ordinairement de 0 à 150°C, de préférence de la température ambiante à 100°C.

La réaction de déshydrogénation du composé de formule (Ih) peut être effectuée dans un solvant approprié en utilisant un agent oxydant. Des exemples d'agents oxydants appropriés comprennent les benzoquinones, telles que 2,3-dichloro-5,6-dicyanobenzoquinone, chloranile (2,3,5,6-tétrachlorobenzoquinone), etc., des agents halogénants, tels que N-bromosuccinimide, N-chlorosuccinimide, brome, etc., des catalyseurs d'hydrogénation, tels que dioxyde de sélénium, charbon palladié, noir de palladium, oxyde de vanadium, nickel de Raney, etc.

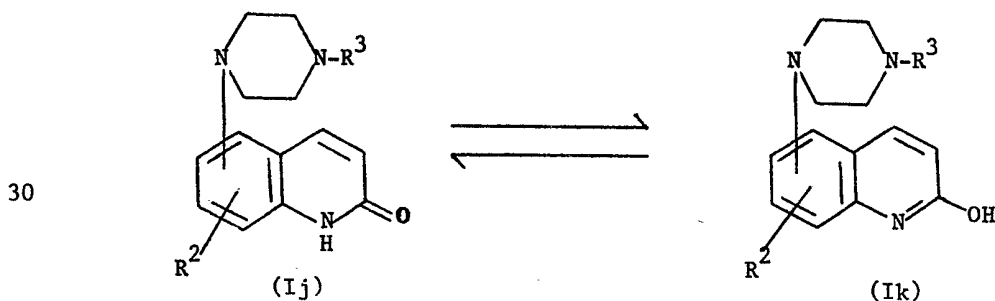
La quantité de l'agent oxydant qui est utilisé n'est pas particulièrement limitée et peut varier largement. On utilise ordinairement de 1 à 5 moles, de préférence 1 à 2 moles, de l'agent oxydant par mole du composé de formule (Ih). Lorsqu'on utilise
 5 les catalyseurs d'hydrogénation, il sont ordinairement utilisés en quantités catalytiques.

Des exemples de solvants appropriés comprennent les éthers, tels que dioxanne, THF, méthoxyéthanol, diméthoxyéthane, etc., les hydrocarbures atomatiques, tels que benzène, toluène,
 10 xylène, cumène, etc., les hydrocarbures halogénés, tels que dichlorométhane, dichloroéthane, chloroforme, tétrachlorure de carbone, etc., les alcools, tels que butanol, alcool amylique, hexanol, etc., les solvants polaires protiques, tels qu'acide acétique, etc., les solvants polaires aprotiques, tels que DMF, DMSO, hexaméthylphosphorotriamide, etc.
 15

La réaction peut être effectuée ordinairement entre la température ambiante et 300°C, de préférence de la température ambiante à 200°C, et terminée en général en environ 1 à 40 h.

Parmi les composés de formule (I), ceux dans lesquels R^1 représente un atome d'hydrogène et la liaison 3-4 du noyau carbostyrile est une double liaison peuvent être sous la forme
 20 des tautomères lactame-lactime, comme indiqué ci-dessous.

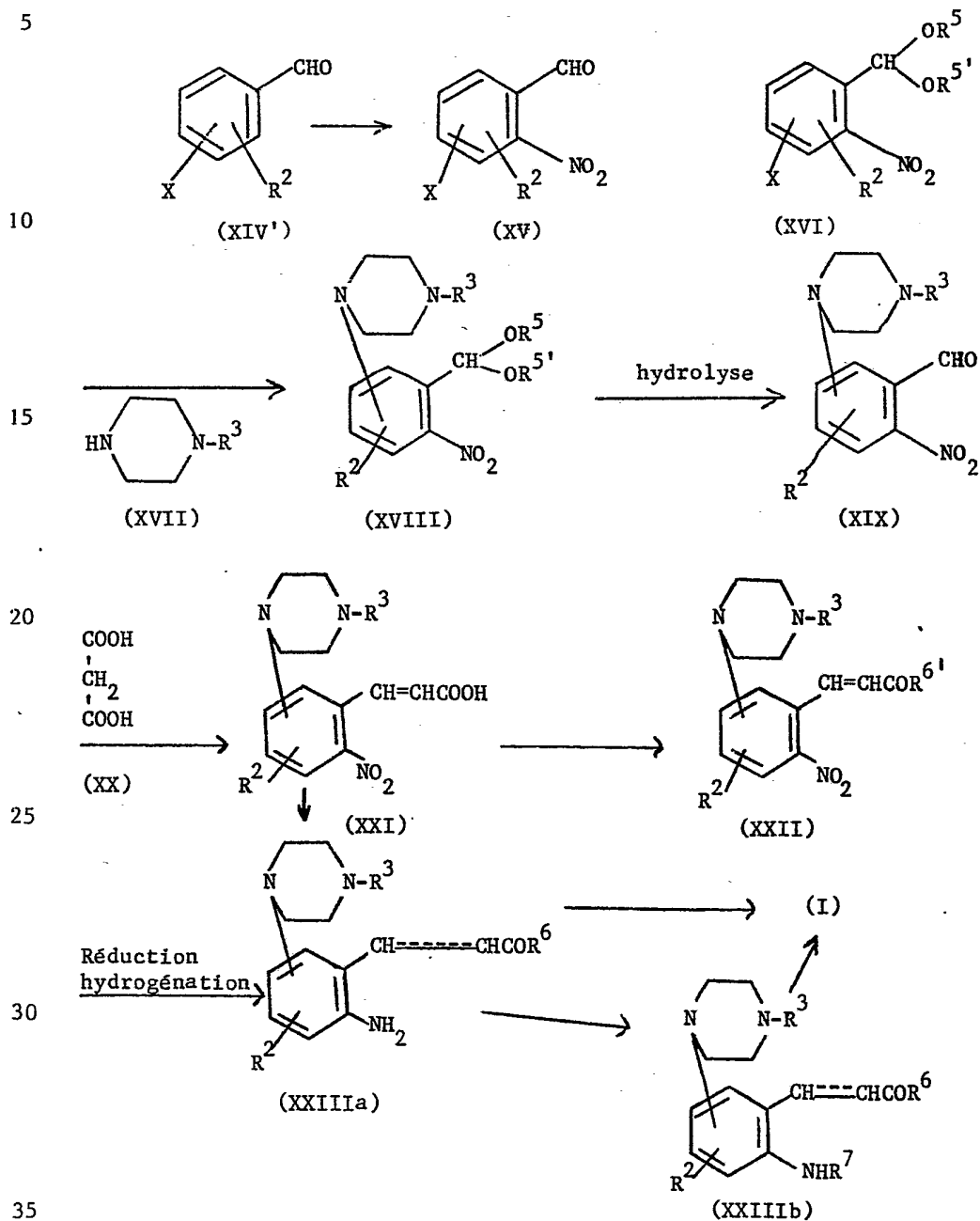
25



35 Dans les formules ci-dessus, R^2 et R^3 ont les mêmes significations que dans les définitions que ci-dessus.

Les composés de formule (I) peuvent être préparés selon le schéma réactionnel ci-dessous .

Schéma réactionnel



Dans les formules ci-dessus, R^2 et R^3 ont les mêmes significations qu'indiqué plus haut dans les définitions, R^5 et $R^{5'}$ représentent chacun un groupe alkyle inférieur, ou bien R^5 et $R^{5'}$ pris ensemble avec les atomes d'oxygène auxquels ils sont liés peuvent être combinés pour former un groupe alkylidènedioxy inférieur, X représente un atome d'halogène, R^6 représente un groupe hydroxy ou un groupe alcoxy inférieur, $R^{6'}$ représente un groupe alcoxy inférieur et R^7 représente un groupe alcanoylé inférieur.

Des exemples d'atomes d'halogène représentés par X comprennent le fluor, le chlore, le brome et l'iode.

Des exemples de groupes alkylènedioxy comprennent les groupes méthylènedioxy, éthylènedioxy, triméthylènedioxy, etc.

Parmi les composés de formule (XV), certains sont des composés nouveaux et d'autres sont des composés connus, qui peuvent être préparés, par exemple, par nitration des composés de formule (XIV').

La réaction de nitration du composé de formule (XIV') peut être effectuée dans des conditions semblables à celles utilisées dans les réactions classiques de nitration des composés aromatiques, par exemple en utilisant un agent de nitration, en l'absence de solvant ou en présence d'un solvant inerte approprié.

Le solvant inerte peut être illustré, par exemple, par l'anhydride acétique, l'acide sulfurique concentré, etc. et l'agent de nitration, par exemple, par des acides, tels que l'acide nitrique fumant, l'acide nitrique concentré, un acide mixte (mélange d'acide nitrique avec l'acide sulfurique, l'acide sulfurique fumant, l'acide phosphorique ou l'anhydride acétique), une combinaison d'acide sulfurique et de nitrates de métaux alcalins, tels que nitrate de potassium, nitrate de sodium, etc. La quantité de l'agent de nitration à utiliser est ordinairement une quantité au moins équimolaire, de préférence un excès par rapport au composé de départ et la réaction peut être effectuée avantageusement entre 0°C environ et la température ambiante, pendant 1 à 4 h.

L'acétalisation du groupe formyle dans le composé de formule (XV) peut être effectuée dans un solvant approprié, en présence d'un agent d'acétalisation et d'un acide. Dans la réaction, on peut utiliser n'importe quels solvants qui ne nuisent pas à la
5 réaction. Par exemple, on peut utiliser des hydrocarbures aromatiques tels que benzène, toluène, xylène, etc., des alcools, tels que méthanol, éthanol, etc., le diméthylformamide, le diméthylsulfoxyde, etc.

Des exemples d'agents d'acétalisation comprennent
10 les alcools, tels que méthanol, éthanol, isopropanol éthylèneglycol, etc., les orthoesters d'acides carboxyliques, tels qu'orthoformiate d'éthyle, etc. Comme exemples d'acides, on peut citer, par exemple les acides minéraux, tels qu'acide chlorhydrique, acide sulfurique, etc., les acides organiques, tels qu'acide p-toluènesulfonique, etc.

15 La quantité d'agent d'acétalisation à utiliser est d'au moins 1 mole, de préférence 1 à 1,5 mole, de l'agent d'acétalisation par mole du composé de formule (XV) lorsqu'on utilise des orthoesters d'acide carboxylique. D'autre part, lorsqu'on utilise des alcools, on utilise au moins 2 moles, ordinairement
20 un fort excès de l'agent d'acétalisation par mole du composé de formule (XV).

La réaction peut être effectuée ordinairement à une température de 0 à 50°C, de préférence aux environs de la température ambiante, et elle est terminée en environ 30 min à 5 h.

25 La réaction entre les composés de formule (XVI) et le composé de formule (XVII) peut être effectuée en présence d'un solvant. On peut citer comme solvant, par exemple, les hydrocarbures aromatiques, tels que benzène, toluène, xylène, etc., les alcools inférieurs, tels que méthanol, éthanol, isopropanol, etc.,
30 les éthers, tels que dioxanne, tétrahydrofuranne, diméthoxyéthane, éther diéthylique, etc., les solvants polaires, tels que N-méthylpyrrolidone, diméthylformamide, diméthylsulfoxyde, hexaméthylphosphorotriamide, etc.

35 Plus avantageusement, la réaction peut être effectuée en utilisant un composé basique comme accepteur d'acide. Des exemples de composés basiques comprennent le carbonate de potassium, le carbonate de sodium, l'hydrure de sodium, le bicarbonate de

sodium, l'amidure de sodium, l'hydroxyde de sodium, les amines tertiaires, telles que triéthylamine, tripropylamine, etc., la pyridine, la quinoléine et les analogues.

Dans la réaction ci-dessus, une quantité convenable
5 du dérivé de pipérazine de formule (XVII) à utiliser est ordinairement de 1 à 10 moles, de préférence 3 à 7 moles, du composé (XVII) par mole du composé (XVI).

La réaction peut se dérouler ordinairement à 50
à 150°C, de préférence à 50 à 100°C, et elle est généralement
10 terminée en environ 1 h 30 min à 10 h.

La réaction d'hydrolyse du composé de formule (XVIII)
peut être effectuée dans un alcool, tel que méthanol, éthanol, isopropanol etc., en utilisant un acide minéral tel qu'acide chlorhydrique, acide sulfurique, etc., à une température de réaction
15 comprise entre la température ambiante et le point d'ébullition du solvant à utiliser, pendant 30 min à 3 h.

La réaction entre le composé de formule (XIX) et
l'acide malonique de formule (XX) peut être effectuée dans un
solvant approprié, en présence d'un composé basique. Comme solvant,
20 on peut utiliser n'importe lequel des solvants qui peuvent être utilisés dans la réaction entre le composé de formule (XVI) et le composé de formule (XVII). En outre, on peut aussi utiliser des solvants polaires, tels que la pyridine.

Des exemples de composés basiques appropriés
25 comprennent le carbonate de potassium, le carbonate de sodium, l'hydroxyde de sodium, le bicarbonate de sodium, l'amidure de sodium, l'hydrure de sodium, les amines tertiaires, telles que triéthylamine, tripropylamine, pipéridine, etc. la pyridine, la quinoléine et les analogues.

Dans la réaction ci-dessus, une quantité convenable
30 de l'acide malonique de formule (XX) est une quantité au moins équimolaire, de préférence 2 à 7 moles, du composé de formule (XX) par mole du composé de formule (XIX).

La réaction peut se dérouler ordinairement à environ
35 0 à 200°C, de préférence 70 à 150°C, et elle est terminée généralement en environ 1 à 10 h.

La réaction d'estérification du composé de formule (XXI) peut être effectuée dans un alcool, tel qu'alcool méthylique, alcool éthylique, alcool isopropylique, etc. en présence d'un acide, tel qu'acide chlorhydrique, acide sulfurique, etc. ou d'un agent halogénant, tel que chlorure de thionyle, oxychlorure de phosphore, pentachlorure de phosphore, trichlorure de phosphore, etc., à une température de réaction d'environ 0 à 150°C, de préférence 50 à 100°C, pendant environ 1 à 10 h.

Dans la réaction ci-dessus, une quantité convenable de l'acide à utiliser est ordinairement 1 à 1,2 mole par rapport au composé de formule (XXI) et la quantité de l'agent halogénant à utiliser est une quantité au moins équimoléculaire, de préférence 1 à 5 moles, de l'agent halogénant par mole du composé de formule (XXI).

La réaction de réduction des composés de formule (XXI) et de formule (XXII) peut être effectuée soit (1) en effectuant la réduction dans un solvant approprié et en utilisant un catalyseur pour la réduction catalytique, soit (2) en effectuant la réduction au moyen d'un agent réducteur tel qu'un mélange d'un métal ou d'un sel métallique et d'un acide, un mélange d'un métal ou d'un sel métallique et d'un hydroxyde de métal alcalin, d'un sulfate, ou d'un sel d'ammonium, et les analogues.

Lorsque l'on utilise la réduction catalytique (1), des exemples de solvants que l'on peut utiliser comprennent l'eau l'acide acétique, les alcools, tels que méthanol, éthanol, isopropanol, etc., les hydrocarbures, tels qu'hexane, cyclohexane, etc., les éthers, tels qu'éther diméthylique de diéthylèneglycol, dioxanne, tétrahydrofuranne, éther diéthylique, etc., les esters, tels qu'acétate d'éthyle, acétate de méthyle, etc., les solvants polaires aprotiques, tels que N,N-diméthylformamide, etc. Comme catalyseurs, on peut utiliser le palladium, le noir de palladium, le charbon palladié, le platine, l'oxyde de platine, le chromite de cuivre, le nickel de Raney, etc. Une quantité convenable du catalyseur à utiliser est de 0,02 à 1,00 partie en poids par partie en poids du composé de formule (XXI) ou (XXII). La réaction peut être effectuée d'environ -20°C à la température ambiante, de préférence de 0°C à la température ambiante, sous une pression d'hydrogène de 1 à 10 bars, pendant environ 30 min à 10 h.

Par contre, lorsqu'on utilise la réaction (2) ci-dessus, on peut utiliser comme agent réducteur un mélange de fer, de zinc, d'étain ou de chlorure stanneux et d'un acide minéral, tel qu'acide chlorhydrique, acide sulfurique, etc. ou un mélange
5 de fer, de sulfate ferreux, de zinc ou d'étain et d'un hydroxyde de métal alcalin, tel qu'hydroxyde de sodium, etc., des sulfates, tels que sulfate d'ammonium, etc., de l'ammoniaque ou un sel d'ammonium tel que chlorure d'ammonium, etc.

Des exemples de solvants inertes appropriés que
10 l'on peut utiliser comprennent l'eau, l'acide acétique, le méthanol, l'éthanol, le dioxanne, etc.

Les conditions pour la réaction de réduction ci-dessus peuvent être choisies de manière convenable, selon l'agent réducteur à utiliser. Par exemple, lorsqu'on utilise comme agent
15 réducteur un mélange de chlorure stanneux et d'acide chlorhydrique, la réaction peut s'effectuer avantageusement entre environ 0°C et la température ambiante, pendant environ 30 min à 10 h. Une quantité convenable de l'agent réducteur est une quantité au moins équimolaire, de préférence 1 à 5 moles, de l'agent réducteur par
20 mole du composé de départ.

En outre, lorsqu'on utilise la réaction (1) ci-dessus, de préférence à 50 à 150°C, le composé de formule (I) peut être obtenu par cyclisation directe sans isolement du composé de
formule (XXIIIIa) ou (XXIIIIb).

La réaction d'acylation du composé de formule
25 (XXIIIIa) peut être effectuée dans des conditions analogues à celles dans lesquelles on peut préparer les composés de formule (I) dans lesquels R^3 représente un groupe (alcanoyl inférieur)aminobenzoyl, comme décrit ci-après.

La réaction de cyclisation du composé de formule
30 (XXIIIIa) ou (XXIIIIb) pour former le composé de formule (I) peut s'effectuer dans un solvant approprié en l'absence ou en présence d'un composé basique ou d'un acide, de préférence en présence d'un acide.

Des exemples de composés basiques appropriés com-
35 prennent les bases organiques, telles que triéthylamine, triméthylamine, pyridine, diméthylaniline, N-méthylmorpholine, 1,5-diazabicyclo[4,3,0]nonène-5 (DBN), 1,5-diazabicyclo[5,4,0]undécène-5 (DBU), 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octane (DABCO), etc., les bases inorganiques,

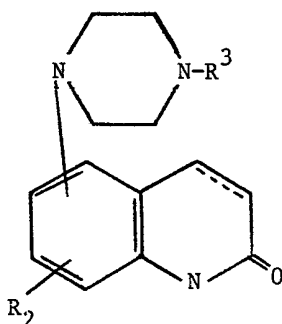
telles que carbonate de potassium, carbonate de sodium, bicarbonate de potassium, bicarbonate de sodium, hydroxyde de sodium, hydroxyde de potassium, hydruure de sodium, hydruure de potassium, etc.

Des exemples d'acides appropriés comprennent l'acide chlorhydrique, l'acide sulfurique, l'acide polyphosphorique, etc.

On peut utiliser comme solvant n'importe quels solvants qui ne nuisent pas à la réaction. Des exemples de solvants convenables comprennent les alcools, tels que méthanol, éthanol, propanol, butanol, 3-méthoxy-1-butanol, 2-éthoxyéthanol, 2-méthoxyéthanol, etc., la pyridine, l'acétone, les hydrocarbures halogénés, tels que chlorure de méthylène, chloroforme, chloroéthane, etc., les hydrocarbures aromatiques, tels que benzène, toluène, xylène, etc., les éthers, tels qu'éther diéthylique, tétrahydrofuranne, diméthoxyéthane, etc., les esters tels qu'acétate de méthyle, acétate d'éthyle, etc., et les solvants polaires aprotiques, tels que N,N-diméthylformamide, diméthylsulfoxyde, hexaméthylphosphotriamide, etc., et leurs mélanges.

La réaction peut s'effectuer ordinairement de -20 à 150°C, de préférence entre 0 et 150°C et elle est terminée généralement entre 5 min à 30 h.

Parmi les composés de formule :



selon l'invention, ceux dans lesquels R³ représente un groupe phénylcarbonyle, un groupe phénylalkyle inférieur ou un groupe phénylalkanoyl inférieur portant chacun sur son noyau benzénique 1 à 3 groupes amino peuvent être préparés facilement par réduction d'un composé correspondant, dans lequel R³ représente un groupe phénylcarbonyle, phénylalkyle inférieur, phénylalkanoyl inférieur, portant chacun sur son noyau benzénique 1 à 3 groupes nitro. Cette réaction de réduction peut

être effectuée de manière analogue aux réactions classiques, dans lesquelles on réduit un composé nitro aromatique en composé amino aromatique correspondant. Plus particulièrement, on peut utiliser un procédé dans lequel on utilise un agent réducteur tel que nitrite de sodium, gaz sulfureux, etc., un procédé de réduction catalytique utilisant un catalyseur de réduction, tel que charbon palladié, etc., et les analogues.

Parmi les composés de formule (I), ceux dans lesquels R^2 représente un atome d'hydrogène peuvent également être préparés en soumettant à la décomposition d'éther un composé correspondant de formule (I) dans laquelle R^2 représente un groupe alcoxy inférieur. La décomposition de l'éther peut être effectuée en présence d'un acide de Lewis, par exemple tribromure de bore, trifluorure de bore, chlorure d'aluminium, etc., ordinairement en excès par rapport au composé de départ à une température ordinairement comprise entre environ -30°C et la température ambiante.

Parmi les composés de formule (I), ceux dans lesquels R^3 représente un groupe phénylcarbonyle, un groupe phénylalkyle inférieur ou un groupe phénylalkanoyle inférieur, chacun étant substitué sur son noyau benzénique par 1 à 3 substituants choisis parmi les groupes alcanoylamino inférieur et les groupes alcanoyloxy inférieur, peuvent être préparés par acylation d'un composé correspondant de formule (I) dans laquelle R^3 représente un groupe phénylcarbonyle, un groupe phénylalkyle inférieur ou un groupe phénylalkanoyle inférieur, chacun étant substitué sur son noyau benzénique par 1 à 3 substituants choisis parmi les groupes amino et les groupes hydroxy.

A titre d'exemples d'agents acylants, on peut citer, par exemple, les acides alcanoniques inférieurs, tels qu'acide acétique, etc., les anhydrides d'acides alcanoniques inférieurs, tels que l'anhydride acétique, etc., les halogénures d'acides alcanoniques inférieurs, tels que le chlorure d'acétyle, etc.

Lorsqu'on utilise comme agent acylant un anhydride ou un halogénure d'acide alcanonique inférieur, la réaction d'acylation peut être utilisée en présence d'un composé basique.

Comme composé basique, on peut citer, par exemple, les métaux alcalins, tels que le sodium métallique, le potassium métallique, etc., leurs hydroxydes, carbonates et bicarbonates, les amines aromatiques, telles que pyridine, pipéridine, etc.

5 La réaction peut se dérouler soit en l'absence de solvant soit en présence d'un solvant. Ordinairement, on peut l'effectuer dans un solvant approprié. On peut citer comme solvant, par exemple les cétones, telles qu'acétone, méthyléthylcétone, etc., les éthers, tels qu'éther diéthylique, dioxanne, etc., les hydro-
10 carbures aromatiques, tels que benzène, toluène, xylène, etc., l'eau et les analogues.

Une quantité convenable d'agent acylant à utiliser varie entre une quantité équimolaire et un fort excès, de préférence entre 5 et 10 moles de l'agent acylant par mole du composé de départ.

15 La réaction peut s'effectuer entre 0 et 150°C, de préférence de 0 à 80°C.

Lorsqu'on utilise comme agent acylant un acide alca-
noïque inférieur, la réaction peut avantageusement se dérouler en
présence d'un agent déshydratant, par exemple des acides minéraux,
20 tels qu'acide sulfurique, acide chlorhydrique, etc., des acides
sulfoniques, tels qu'acide p-toluènesulfonique, acide benzène-
sulfonique, acide éthanesulfonique, etc., la température de réaction
étant maintenue de préférence entre 50 et 120°C.

Parmi les composés de formule (I), ceux dans lesquels
25 R^3 représente un groupe phénylcarbonyle, un groupe phénylalkyle infé-
rieur ou un groupe phénylalkanoyle inférieur, chacun d'eux étant
substitué sur son noyau benzénique par 1 à 3 substituants choisis parmi
les groupes hydroxy et amino, peuvent être préparés par hydrolyse
d'un composé correspondant de formule (I) dans laquelle R^3 représente
30 un groupe phénylcarbonyle, un groupe phénylalkyle inférieur ou un
groupe phénylalkanoyle inférieur, chacun d'eux étant substitué sur son
noyau benzénique par 1 à 3 substituants choisis parmi les groupes
alkanoylamino inférieurs et les groupes alcanoyloxy inférieurs.

La réaction d'hydrolyse peut être effectuée dans un solvant approprié en présence d'un acide ou d'un composé basique. Comme exemples de solvants, on peut citer, par exemple, l'eau, les alcools inférieurs, tels que méthanol, éthanol, isopropanol, etc., les éthers, tels que dioxanne, tétrahydrofuranne, etc., et leurs mélanges. Des exemples d'acides appropriés comprennent les acides minéraux, tels qu'acide chlorhydrique, acide sulfurique, acide bromhydrique, etc., et des exemples de composés basiques appropriés comprennent les hydroxydes métalliques, tels qu'hydroxyde de sodium, hydroxyde de potassium, hydroxyde de calcium, etc.

La réaction peut s'effectuer avantageusement de la température ambiante à 150°C, de préférence de 80 à 120°C et peut être terminée en général en environ 1 à 15 h.

Les composés de l'invention représentés par la formule (I) préparés comme décrit ci-dessus peuvent former des sels acceptables en pharmacie et l'invention vise également ces sels acceptables en pharmacie. Les acides acceptables en pharmacie qui peuvent être utilisés pour la salification peuvent être divers acides inorganiques, par exemple acide chlorhydrique, acide sulfurique, acide phosphorique, acide bromhydrique, et acides organiques tels qu'acide oxalique, acide maléique, acide fumarique, acide malique, acide tartrique, acide citrique, acide benzoïque et les analogues.

Les composés de formule (I) peuvent être transformés en un sel correspondant lorsqu'ils portent un groupe acide par réaction du groupe acide avec un composé basique acceptable en pharmacie. Des exemples de composés basiques sont les composés basiques inorganiques, tels qu'hydroxyde de sodium, hydroxyde de potassium, hydroxyde de calcium, carbonate de sodium, bicarbonate de potassium, et les analogues.

Les composés de formule (I) et leurs sels, obtenus comme décrit ci-dessus, peuvent être isolés des mélanges de réaction respectifs lorsque la réaction est terminée et purifiés par des techniques classiques, par exemple par extraction au solvant, méthode par dilution, précipitation, recristallisation, chromatographie sur colonne, chromatographie préparative sur couche mince, et les analogues.

Comme il est évident pour l'homme de l'art, les composés de formule (I) peuvent exister sous des formes optiquement actives et ces isomères optiques font partie de l'invention.

Dans l'utilisation des composés de l'invention, de
5 formule (I), et de leurs sels comme agents thérapeutiques, ces composés peuvent être incorporés dans des compositions pharmaceutiques conjointement avec des supports acceptables en pharmacie ordinaires. Des supports appropriés, qui peuvent être utilisés, sont, par exemple, les solvants ou excipients, tels que charges, diluants,
10 liants, agents mouillants, désagrégeants, agents tensioactifs, et lubrifiants, qui sont ordinairement utilisés pour préparer ces médicaments, selon le type de forme de dosage.

Diverses formes de dosage des agents thérapeutiques comme agents cardiotoniques peuvent être choisies selon le but
15 de la thérapie. Des formes de dosage caractéristiques, qui peuvent être utilisées sont les comprimés, pilules, poudres, préparations liquides, suspensions, émulsions, granules, capsules, suppositoires et préparations injectables (solutions, suspensions, etc.).

Dans la mise en comprimés d'une composition pharmaceutique contenant les composés de formule (I) ou leurs sels
20 acceptables en pharmacie comme ingrédients actifs, on peut utiliser une large gamme de supports connus dans la technique. Des exemples de supports appropriés comprennent les excipients tels que lactose, sucre blanc, chlorure de sodium, solution de glucose, urée, amidon, carbonate de calcium, kaolin, cellulose cristalline, acide silicique,
25 des liants, tels qu'eau, éthanol, propanol, sirop simple, glucose, solution d'amidon, solution de gélatine, carboxyméthylcellulose, gomme laque, méthylcellulose, phosphate de potassium et polyvinylpyrrolidone, les désagrégeants, tels qu'amidon séché, alginate de sodium, poudre de gélose, poudre de laminaire, bicarbonate de sodium,
30 carbonate de calcium, "Tween", laurylsulfate de sodium, monoglycérides d'acide stéarique, amidon et lactose, les inhibiteurs de désagré-
gation, tels que sucre blanc, ester de glycéryle d'acide stéarique, beurre de cacao et huiles hydrogénées, les activateurs d'absorption,
35 tels que bases d'ammonium quaternaire et laurylsulfate de sodium, les humectants, tels que glycérol et amidon, les adsorbants, tels

qu'amidon, lactose, kaolin, bentonite et acide silicique colloïdal, et les lubrifiants, tels que talc purifié, sels d'acide stéarique, poudre d'acide borique, "Macrogol" (polyéthylèneglycol fabriqué par la Société Shinetsu Chemical Industry Co., Ltd.) et polyéthylène-glycol solide.

Les comprimés, si on le désire, peuvent être enduits et sous forme de comprimés à revêtement de sucre, comprimés à revêtement de gélatine, comprimés à revêtement entérique, comprimés à revêtement pelliculaire ou comprimés comportant deux ou plusieurs couches.

Dans la mise en pilules de la composition pharmaceutique, on peut utiliser une grande variété de supports classiques connus dans la technique. Des exemples de supports appropriés sont les excipients, tels que glucose, lactose, amidon, beurre de cacao, huiles végétales durcies, kaolin et talc, les liants, tels que poudre de gomme arabique, poudre de gomme adragante, gélatine et éthanol et les désagrégeants, tels que laminaire et gélose.

Dans le moulage de la composition pharmaceutique sous forme de suppositoires, on peut utiliser une grande variété de supports connus dans la technique. Des exemples de supports appropriés comprennent le polyéthylèneglycol, le beurre de cacao, les alcools supérieurs, les esters d'alcools supérieurs, la gélatine et les glycérides semi-synthétiques.

Lorsque la composition pharmaceutique est mise sous forme d'une préparation injectable, on stérilise de préférence la solution ou la suspension résultante et on la rend isotonique vis-à-vis du sang. Dans la préparation d'une composition pharmaceutique sous forme d'une solution ou suspension, on peut utiliser tous les diluants habituellement utilisés dans la technique. Des exemples de diluants appropriés sont l'eau, l'alcool éthylique, le propylèneglycol, l'alcool isostéarylique éthoxylé, le polyoxyéthylène-sorbitol et les esters de sorbitanne. On peut incorporer dans un agent thérapeutique, par exemple comme agent de traitement de la néphrite, du chlorure de sodium, du glucose ou du glycérol en

quantité suffisante pour préparer des solutions isotoniques. L'agent thérapeutique peut en outre contenir les auxiliaires de dissolution, tampons, agents soulageant la douleur et conservateurs ordinaires et, facultativement, des agents colorants, parfums, arômes, édulcorants et d'autres médicaments.

La quantité du composé de formule (I) selon l'invention et de ses sels acceptables en pharmacie comme ingrédient actif à incorporer dans une composition pharmaceutique utile comme stimulant cardiaque n'est pas particulièrement limitée et peut varier dans une large gamme. Une quantité thérapeutiquement efficace convenable du composé de formule générale (I) de l'invention et de ses sels acceptables en pharmacie est ordinairement d'environ 1 à 70% en poids, de préférence 1 à 30% en poids, par rapport à la composition totale.

Il n'y a pas de limitation particulière quant à la manière d'utiliser l'agent cardiotonique et il peut être administré par les voies appropriées pour ces formes particulières. Par exemple, les tablettes, pilules, préparations liquides, suspensions, émulsions, granules et capsules peuvent être administrés par voie orale. Les préparations injectables sont administrées par voie intraveineuse soit seules, soit en mélange avec des agents auxiliaires ordinaires, tels que glucose et aminoacides. En outre, si nécessaire, l'agent cardiotonique peut être administré isolément par voie intramusculaire, intracutanée, sous-cutanée ou intrapéritonéale. Les suppositoires sont administrés par voie intrarectale et la pommade est appliquée sur la peau.

La dose de l'agent cardiotonique est choisie convenablement selon l'usage, les symptômes, etc. Ordinairement, une dose préférée du composé de l'invention est d'environ 0,1 à 10 mg/kg de poids corporel, par jour. Il est avantageux que l'ingrédient actif soit contenu dans une forme de dosage unitaire unique en quantité de 2 à 200 mg.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois en limiter la portée.

EXEMPLE DE REFERENCE 1

On ajoute goutte à goutte 29,3 ml d'acide nitrique concentré à 500 ml d'acide sulfurique concentré en agitant et en refroidissant par la glace. En outre, on ajoute goutte à goutte
5 au mélange résultant, à 5°C ou moins, 50 g de m-chlorobenzaldéhyde. Après avoir continué à agiter à la température ambiante pendant 1 h, on verse le mélange de réaction sur la glace pour précipiter le solide que l'on recueille par filtration. Après lavage à l'eau, on dissout le solide ainsi obtenu dans le chlorure de méthylène
10 et on lave la couche organique par l'hydroxyde de sodium aqueux dilué, on lave par l'eau et on sèche sur sulfate de sodium. L'élimination du solvant par distillation donne 62,3 g de 2-nitro-5-chlorobenzaldéhyde, F. 65-69°C.

15 EXEMPLE DE REFERENCE 2

On dissout 100 g de 2-nitro-5-chlorobenzaldéhyde dans 1000 ml de toluène et on ajoute ensuite à la solution résultante 10 g d'acide p-toluènesulfonique et 87,8 g d'orthoformiate d'éthyle. On agite le mélange à la température ambiante pendant 1 h et on
20 neutralise le mélange de réaction par une solution diluée d'hydroxyde de sodium aqueux. Après lavage à l'eau, on sèche la couche toluénique sur sulfate de sodium anhydre et on la concentre pour obtenir 138 g de diéthylacétal de 2-nitro-5-chlorobenzaldéhyde sous forme d'un produit huileux.

25 EXEMPLE DE REFERENCE 3

On dissout 138 g de diéthylacétal de nitro-5-chlorobenzaldéhyde dans 750 ml de diméthylformamide (DMF) et on ajoute à la solution 250 g de pipérazine anhydre et on agite à 80°C pendant 4 h. Après élimination de la pipérazine en excès et du
30 DMF par évaporation sous pression réduite, on ajoute au résidu une solution aqueuse diluée d'hydroxyde de sodium pour le dissoudre. On extrait ensuite la solution par le chlorure de méthylène. On lave à l'eau la couche de chlorure de méthylène et on la sèche sur sulfate de sodium, puis on élimine le solvant par distillation. On ajoute au résidu 850 ml d'alcool isopropylique pour le
35 dissoudre et on ajoute à la solution 65 ml d'acide chlorhydrique

concentré et on chauffe au reflux pendant 1 h. Après refroidissement, on recueille par filtration les cristaux qui précipitent pour obtenir 93 g de chlorhydrate de 2-nitro-5-pipérazinylbenzaldéhyde; F. 195-201°C.

5 EXEMPLE 1

On dissout 47 g de chlorhydrate de 2-nitro-5-pipérazinylbenzaldéhyde dans 500 ml de pyridine et on ajoute à la solution 5 g de pipéridine et 100 g d'acide malonique, puis on chauffe au reflux pendant 5 h. Après refroidissement, on recueille
10 par filtration les cristaux qui se forment pour obtenir 42 g d'acide 2-nitro-5-pipérazinylcinnamique, F. 229-237°C.

EXEMPLE 2

On met en suspension 10 g d'acide 2-nitro-5-pipérazinylcinnamique dans 100 ml d'alcool éthylique et on ajoute goutte
15 à goutte à la suspension 3 ml de chlorure de thionyle en refroidissant au bain de glace et en agitant. Lorsque l'addition est terminée, on chauffe le mélange au reflux pendant 3 h et on élimine par distillation l'alcool éthylique et le chlorure de thionyle. On ajoute de l'alcool isopropylique au résidu et on chauffe pour le dissoudre.
20 Après refroidissement, on recueille par filtration les cristaux jaunes qui précipitent pour obtenir 4,3 g de chlorhydrate de 2-nitro-5-pipérazinylcinnamate d'éthyle; F. 210-220°C.

EXEMPLE 3

a) On met en suspension 5 g de 2-nitro-5-pipérazinylbenzaldéhyde dans 50 ml de DMF et on ajoute à la suspension 6 ml de triéthylamine. On ajoute goutte à goutte en agitant et en refroidissant au bain de glace une solution de 4,4 g de chlorure de 3,4-diméthoxybenzoyle dans 20 ml de DMF, et on agite le mélange à la température ambiante pendant 2 h, puis on le verse dans une solution
30 saturée de chlorure de sodium et on extrait par le chlorure de méthylène. Après lavage à l'eau, on sèche la couche chlorométhylénique sur sulfate de sodium anhydre. On élimine ensuite le solvant par distillation et on ajoute de l'alcool méthylique au résidu et on chauffe le mélange et on refroidit et on recristallise les
35 cristaux formés dans le DMF pour obtenir 4,5 g de 2-nitro-5-[4-(3,4-diméthoxybenzoyl)-1-pipérazinyl]benzaldéhyde; F. 196-198°C, sous forme de cristaux jaunes.

b) On dissout 4 g de 2-nitro-5-[4-(3,4-diméthoxybenzoyl)-1-pipérazinyl]-benzaldéhyde dans 20 ml de pyridine, puis on ajoute 2,1 g d'acide malonique et 0,4 ml de pipéridine, et on agite le mélange à 80°C pendant 4 h. Après évaporation de la pyridine et de la pipéridine, on verse le mélange de réaction dans une solution aqueuse diluée d'acide chlorhydrique et on extrait par le chlorure de méthylène. Après lavage à l'eau de la couche chlorométhylénique, on chasse le solvant par distillation et on ajoute du méthanol au résidu. Après refroidissement, on recueille par filtration les cristaux formés pour obtenir 3,7 g d'acide 2-nitro-5-[4-(3,4-diméthoxybenzoyl)-1-pipérazinyl]cinnamique; F. 197-202°C.

EXEMPLE 4

On dissout 12 g d'acide 2-nitro-5-[4-(3,4-diméthoxybenzoyl)-1-pipérazinyl]cinnamique dans 60 ml d'acide chlorhydrique concentré et on ajoute goutte à goutte à la solution résultante une solution de 20 g de chlorure stanneux dans 40 ml d'acide chlorhydrique concentré à la température ambiante. Après agitation pendant 2 h, on recueille par filtration les cristaux précipités. On dissout les cristaux ainsi obtenus dans 240 ml de méthanol et on neutralise la solution par une solution aqueuse à 10% d'hydroxyde de sodium pour précipiter des cristaux que l'on recueille ensuite par filtration. Après concentration de la solution méthanolique, on recristallise le résidu dans l'éthanol pour obtenir 6,3 g d'acide 2-amino-5-[4-(3,4-diméthoxybenzoyl)-1-pipérazinyl]cinnamique. F. 168-170°C, poudre jaune pâle.

EXEMPLE 5

On dissout 5 g d'acide 2-amino-5-[4-(3,4-diméthoxybenzoyl)-1-pipérazinyl]cinnamique dans un mélange solvant consistant en éthanol et eau. Après addition de 0,5 g de charbon palladié à 5%, on réduit le mélange par l'hydrogène sous pression atmosphérique. Après absorption de la quantité théorique d'hydrogène, on sépare le catalyseur par filtration et on concentre à siccité la phase hydroéthanolique. On dissout le résidu dans le chloroforme et on le sépare par chromatographie sur colonne de gel de silice pour obtenir 1,5 g d'acide 3-[2-

amino-5-{4-(3,4-diméthoxybenzoyl)-1-pipérazinyl}phényl]propionique.

F. 98-101°C.

EXEMPLE 6

- 5 On dissout 4,4 g d'acide 3-[2-amino-5-{4-(3,4-diméthoxybenzoyl)-1-pipérazinyl}-phényl]propionique dans 40 ml d'acide acétique. On ajoute à cette solution 1,1 g d'anhydride acétique et on agite le mélange pendant 1 h à la température ambiante. Après concentration de l'acide acétique,
- 10 on ajoute de l'eau au mélange de réaction. On recueille par filtration les cristaux précipités, on lave à l'eau et on recristallise dans un mélange solvant d'acétone et d'eau pour obtenir 1,5 g d'acide 3-[2-aminoacétyl-5-{4-(3,4-diméthoxybenzoyl)-1-pipérazinyl}phényl]propionique.
- 15 F. 78,5-80,5°C.

EXEMPLE DE REFERENCE 4

- On dissout 3,5 g de chlorhydrate de 2-nitro-5-pipérazinylcinnamate d'éthyle dans un mélange solvant consistant en 150 ml d'éthanol et 45 ml d'eau et on ajuste la solution à environ
- 20 pH 7 par l'hydroxyde de sodium aqueux. On ajoute à la solution 2 g de nickel de Raney comme catalyseur et on la place dans un autoclave en verre puis on agite à 80°C pendant 4 h sous une pression d'hydrogène de 5 bars. Après élimination de l'hydrogène, on reprend le mélange de réaction et on sépare le catalyseur. On
- 25 concentre la solution à siccité et on ajoute du méthanol au résidu pour précipiter des cristaux que l'on recueille ensuite par filtration et on recristallise dans le méthanol pour obtenir 1,3 g de 6-(1-pipérazinyl)-3,4-dihydrocarbostyrile, F. 224-231,5°C.

EXEMPLE DE REFERENCE 5

- 30 On dissout 8,8 g de l'acide 2-nitro-5-[4-(3,4-diméthoxybenzoyl)-1-pipérazinyl]cinnamique dans 88 ml de DMF et on ajoute à la solution 1,6 g de nickel de Raney comme catalyseur et on fait réagir à 80°C pendant 4 h sous une pression d'hydrogène de 3 bars dans un appareil de Parr. Après élimination de l'hydrogène,
- 35 on reprend le mélange de réaction et on sépare le catalyseur. On concentre la solution à siccité et on ajoute du méthanol au résidu pour précipiter des cristaux que l'on recueille ensuite

par filtration et on recristallise dans le DMF, puis dans le mélange chloroforme-méthanol, pour obtenir 5,8 g de 6-[4-(3,4-diméthoxybenzoyl)-1-pipérazinyl]-3,4-dihydrocarbostyrile, F. 238-239,5°C.

De manière analogue à l'exemple 136, on prépare les mêmes
5 composés que ceux obtenus dans les exemples 2, 4-49; 64-66, 73-87, 90 et 91
ci-dessus et 145 et 147 ci-après en utilisant des produits de départ appropriés.

EXEMPLE DE REFERENCE 6

On dissout 1 g d'acide 3-[2-amino-5-{4-(3,4-
diméthoxybenzoyl)-1-pipérazinyl}-phényl]propionique dans un
10 mélange solvant chloroforme-méthanol et on ajoute à la solution
1 ml d'acide chlorhydrique concentré. On agite le mélange résultant pendant 1 h à la température ambiante. Après avoir chassé le solvant par distillation, on recristallise le résidu dans le mélange éthanol-chloroforme pour obtenir 500 mg de 6-[4-(3,4-
15 diméthoxybenzoyl)-1-pipérazinyl]-3,4-dihydrocarbostyrile.
F. 238-239,5°C, granules incolores.

De manière analogue à l'exemple 140, on prépare les mêmes composés que ceux obtenus dans les exemples 1,
2, 4-49, 64-66 et 73-87 décrits ci-dessus et dans les exemples
20 143, 145, 147 et 148 décrits ci-après, en utilisant des produits de départ appropriés.

EXEMPLE DE REFERENCE 7

On dissout 10 g d'acide 3-[2-aminoacétyl-5-
{4-(3,4-diméthoxybenzoyl)-1-pipérazinyl}-phényl]propionique
25 dans 100 ml de diphényléther et on agite la solution à 90-100°C.
Après avoir continué la réaction pendant 8 h, on verse le mélange de réaction dans l'eau et on recueille par filtration les cristaux précipités. On soumet les cristaux ainsi obtenus à la chromatographie sur colonne de gel de silice pour les séparer et
30 ensuite on les recristallise dans le mélange méthanol-chloroforme pour obtenir 1,2 g de 6-[4-(3,4-diméthoxybenzoyl)-1-pipérazinyl]-carbostyrile.
F. 265-266,5°C (décomp.), granules jaunes.

De manière analogue à l'exemple 141, on prépare
35 les mêmes composés que ceux obtenus dans les exemples 50-53,
55-63 et 67-72 décrits ci-dessus et dans les exemples 143 et 148
ci-après en utilisant des produits de départ appropriés.

EXEMPLE DE REFERENCE 8

On dissout 5 g d'acide 2-amino-5-[4-(3,4-diméthoxybenzoyl)-1-pipérazinyl]-cinnamique dans 50 ml de DMF et on ajoute à la solution 0,5 g de charbon palladié à 5%. On fait réagir le mélange à 80°C pendant 4 h sous une pression d'hydrogène de 3 bars en utilisant un appareil de Parr. Après séparation de l'hydrogène, on recueille le contenu de l'appareil. On sépare le catalyseur, on concentre le mélange de réaction à la moitié de son volume initial et on le verse dans un grand volume d'eau. On recueille par filtration les cristaux précipités et on les recristallise dans le mélange éthanol-chloroforme pour obtenir 2,9 g de 6-[4-(3,4-diméthoxybenzoyl)-1-pipérazinyl]-3,4-dihydrocarbostyrile. F. 238-239,5°C, granules incolores.

De manière analogue à l'exemple 142, on prépare les mêmes composés que ceux obtenus dans les exemples 1, 2, 4-49, 64-66, 73-87 décrits ci-dessus et dans les exemples 145 et 147 ci-après en utilisant des produits de départ appropriés.

ESSAIS PHARMACOLOGIQUES20 Préparations de bulbe sinoatrial isolé et sous perfusion sanguine.

On effectue des expériences sur des chiens bâtards adultes des deux sexes. On obtient les préparations de bulbe sinoatrial à partir de chiens pesant 8-13 kg, anesthésiés par 30 mg/kg de pentobarbital de sodium i.v., ayant reçu 1000 U/kg d'héparine i.v., puis saignés. La préparation, consistant essentiellement en l'atrium droit dans une solution de Tyrode froide, est placée dans une enveloppe en verre contenant de l'eau maintenue à environ 38°C et on la fait circuler en courants croisés par l'artère coronaire droite munie d'une canule avec le sang d'un chien donneur à une pression constante de 100 mm Hg. Les chiens utilisés comme donneurs ont un poids du corps de 18-27 kg et sont anesthésiés par 30 mg/kg de pentobarbital de sodium i.v. On administre de l'héparine de sodium à une dose de 1000 U/kg i.v. On mesure la tension développée par l'atrium droit au moyen d'un transducteur de mesure de contrainte. L'atrium droit est chargé avec un poids d'environ 1,5 g. On mesure le rythme du bulbe par un cardiotaçymètre commandé par la tension développée de l'atrium droit. On mesure le débit sanguin à travers l'artère

coronaire droite au moyen d'un débitmètre électromagnétique. On enregistre la tension développée, le rythme du bulbe et le débit sanguin sur des graphiques au moyen d'un appareil enregistreur écrivant à l'encre. Les détails de la préparation ont été décrits par

5 Chiba et coll. (Japan. J. Pharmacol. 25, pages 433-439, 1975; Naunyn-Schmiedberg's Arch. Pharmacol. 289, pages 315-325) 1975. On injecte 10-30 μ l des composés par voie artérielle en 4 s. Les effets inotropes des composés sont mesurés en pourcentage de la tension développée avant l'injection des composés. Les effets des composés

10 sur le rythme du bulbe (battements/min) ou le courant sanguin (ml/min) sont exprimés par la différence entre les valeurs avant et après l'injection des composés.

Les résultats obtenus sont indiqués dans le tableau 1.

Composé essayé.

- 15 1. 6-[4-(3,4-diméthoxybenzoyl)-1-pipérazinyl]-3,4-dihydrocarbostyrile,
2. 6-[4-(3,4-diméthoxybenzoyl)-1-pipérazinyl] carbostyrile
3. papavérine (témoin)

T A B L E A U 1

Composé essayé	Dose (nmoles)	Variation de la contraction du muscle atrial, %	Variation du débit sanguin coronarien (ml/min)
1.	100	79,6	1,2
2	300	145	1,4
25 3	100	73,8	2,4

Préparations de muscle papillaire isolé et sous perfusion sanguine.

- 30 On effectue des expériences sur des chiens bâtards adultes des deux sexes. On obtient les préparations de muscle papillaire excisé avec le septum ventriculaire à partir de chiens pesant 8-13 kg, anesthésiés par 30 mg/kg de pentobarbital de sodium i.v., ayant reçu 1000 U/kg d'héparine i.v., puis saignés,
- 35 la préparation consistant essentiellement en le muscle papillaire excisé avec le septum ventriculaire dans une solution de Tyrode

- froide. On place la préparation dans une enveloppe en verre contenant de l'eau maintenue à environ 38°C et on la fait circuler en courants croisés par l'artère coronarienne droite munie d'une canule avec le sang d'un chien donneur à une pression
- 5 constante de 100 mm Hg. Les chiens utilisés comme donneurs ont un poids du corps de 18-27 kg et sont anesthésiés par 30 mg/kg de pentobarbital de sodium i.v. On administre de l'héparine de sodium à une dose de 1000 U/kg i.v. Le muscle papillaire est commandé par des impulsions rectangulaires d'environ 1,5 fois
- 10 la tension de seuil (0,5-3 V) et d'une durée de 5 ms à une fréquence fixe de 120 battements/min, au moyen d'électrodes bipolaires d'excitation. On mesure la tension développée par le muscle papillaire au moyen d'un transducteur de mesure de contrainte. Le muscle est chargé avec un poids d'environ 1,5 g.
- 15 On mesure le débit sanguin à travers l'artère septale antérieure au moyen d'un débitmètre électromagnétique. On enregistre la tension développée et le débit sanguin sur des graphiques au moyen d'un appareil enregistreur écrivant à l'encre. Les détails de la préparation ont été décrits par Endoh et Hashimoto (Am. J.
- 20 Physiol. vol. 218, p. 1459-1463, 1970). On injecte 10-30 µl des composés par voie artérielle en 4 s. Les effets inotropes des composés sont mesurés en pourcentage de la tension développée avant l'injection des composés. Les effets des composés sur le courant sanguin (ml/min) sont exprimés par la différence entre
- 25 les valeurs avant et après l'injection des composés.

EXEMPLE DE PREPARATION 1

	6-[4-(3,4-diméthoxybenzoyl)-1-pipérazinyl]-3,4-dihydrocarbostyrile	5 mg
	Amidon	132 mg
30	Stéarate de magnésium	18 mg
	Lactate	45 mg

On prépare de manière classique des comprimés ayant chacun la composition ci-dessus.

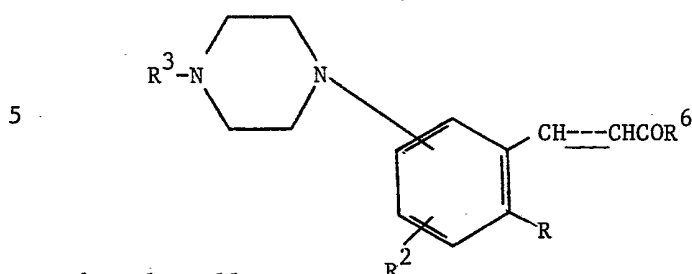
EXEMPLE DE PREPARATION 2

	6-[4-(3,4-diméthoxybenzoyl)-1-pipérazinyl]carbo- styrile	5 mg
	Amidon	132 mg
5	Stéarate de magnésium	18 mg
	Lactose	45 mg

On prépare de manière classique des comprimés ayant
chacun la composition ci-dessus.

REVENDECATIONS

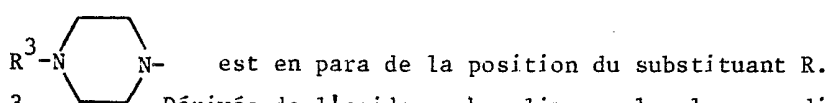
1. Dérivés de l'acide carbostyrile, caractérisé en ce qu'ils répondent à la formule générale



dans laquelle

- 10 R² représente un atome d'hydrogène ou un groupe alcoxy inférieur,
 R³ représente un atome d'hydrogène ou un groupe alcanoylé inférieur, un groupe furoyle, un groupe pyridylcarbonyle, un groupe alcanesulfonyle inférieur, un groupe alcoxycarbonyle inférieur, un groupe (alcoxy inférieur)carbonylalkyle inférieur, un groupe phénylsulfonyle
 15 qui peut être substitué par un groupe alkyle inférieur sur son noyau benzénique, un groupe alkyle inférieur, un groupe alcényle inférieur, un groupe alcynyle inférieur, un groupe phénylcarbonyle, un groupe phénylalkyle inférieur, ou un groupe phénylalkanoylé inférieur, chacun desdits groupes phénylcarbonyle, phénylalkyle inférieur et phénylalkanoylé inférieur pouvant être substitué sur son noyau benzénique par 1
 20 à 3 substituants choisis parmi les atomes d'halogène, les groupes alcoxy inférieur, alkyle inférieur, cyano, nitro, amino, hydroxy, alcanoylamino inférieur, alkylthio inférieur et alcanoyloxy inférieur ou par un groupe alkylènedioxy inférieur,
 25 R⁶ représente un groupe hydroxy ou un groupe alcoxy inférieur, R représente un groupe nitro, un groupe amino ou un groupe NHR⁷ dans lequel R⁷ représente un groupe alcanoylé inférieur,
 et la liaison carbone-carbone --- est une liaison simple ou double, ainsi que les sels desdits dérivés, à la condition que lorsque R représente
 30 un groupe nitro, la liaison carbone-carbone --- soit une liaison double.

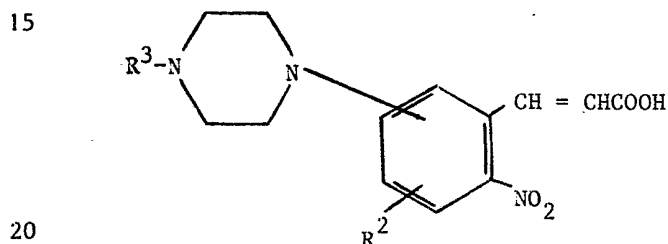
2. Dérivés de l'acide carboxylique selon la revendication 1, caractérisés en ce que R^3 représente un groupe phénylcarbonyle substitué sur son noyau benzénique par 1 à 3 groupes alcoxy inférieurs, en ce que R^2 représente l'hydrogène et en ce que le substituant de formule



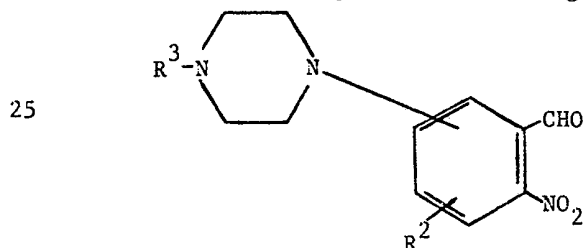
3. Dérivés de l'acide carboxylique selon la revendication 2, caractérisés en ce que R représente un groupe amino et R^6 représente un groupe hydroxy.

10 4. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il consiste en l'acide 3-[2-amino-5-{4-(3,4-diméthoxybenzoyl)-1-pipérazinyl} phényl]propionique.

5. Procédé pour la préparation de dérivés selon la revendication 1, répondant à la formule

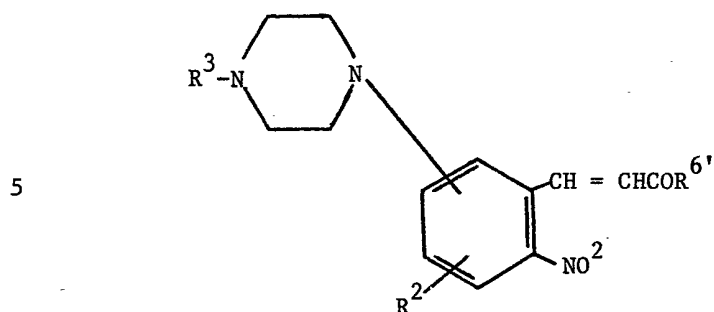


20 dans laquelle R^2 et R^3 sont tels que définis dans la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule générale

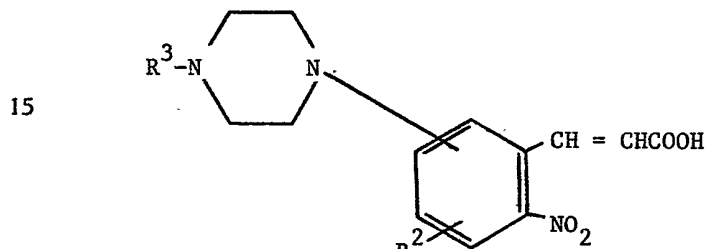


30 dans laquelle R^2 et R^3 sont tels que définis ci-dessus, avec de l'acide malonique en présence d'un composé basique.

6. Procédé pour la préparation de dérivés selon la revendication 1, répondant à la formule

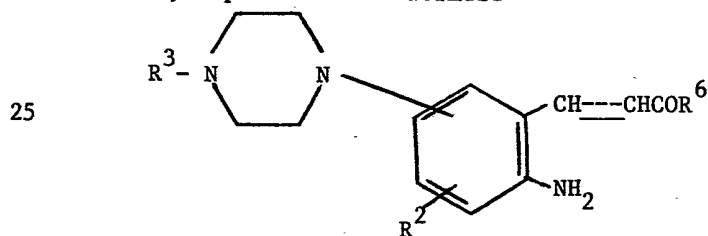


10 dans laquelle R^2 et R^3 sont tels que définis dans la revendication 1 et $R^{6'}$ représente un groupe alcoxy inférieur, caractérisé en ce que l'on estérifie le composé de formule

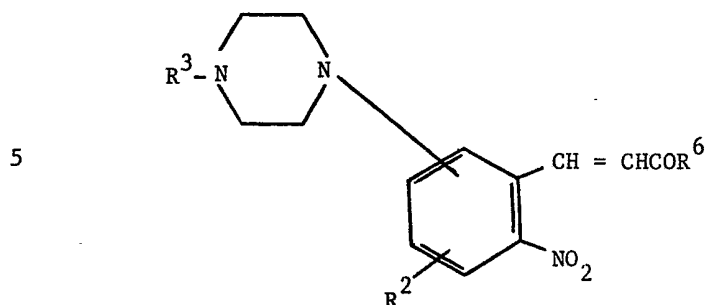


20 dans laquelle R^2 et R^3 sont tels que définis ci-dessus avec un alcool de formule $R^{6'}H$ en présence d'un acide.

7. Procédé pour la préparation de dérivés selon la revendication 1, répondant à la formule

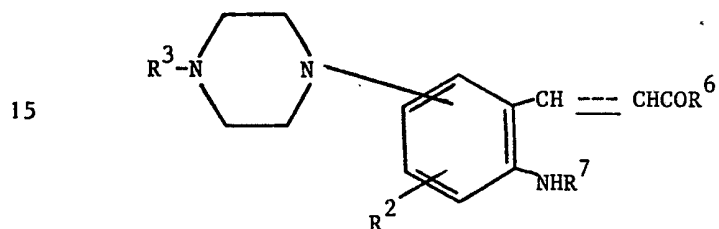


30 dans laquelle R^2 , R^3 , R^6 et la liaison carbone-carbone $\equiv$ sont tels que définis à la revendication 1, caractérisé en ce qu'on réduit un composé de formule

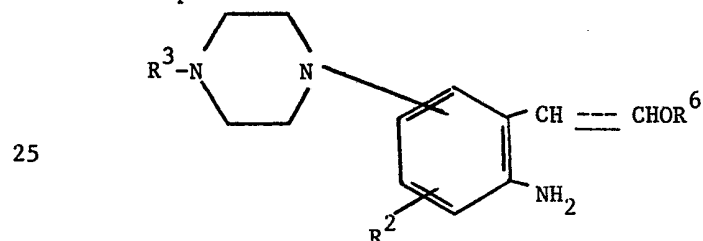


10 dans laquelle R^2 , R^3 , R^6 sont tels que définis ci-dessus.

8. Procédé pour la préparation de dérivés selon la revendication 1, répondant à la formule



20 dans laquelle R^2 , R^3 , R^6 , R^7 et la liaison carbone-carbone --- sont tels que définis dans la revendication 1, caractérisé en ce qu'on acyle un composé de formule



30 dans laquelle R^2 , R^3 , R^6 et la liaison --- sont tels que définis ci-dessus, avec un acide alcanoïque inférieur, ou un anhydride d'acide alcanoïque inférieur ou un chlorure d'acide alcanoïque inférieur.