

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21) **N° 79 25370**

(54) Dérivés du pyrrole actifs sur les troubles du rythme cardiovasculaire.

(51) Classification internationale (Int. Cl. ³). C 07 D 213/56; A 61 K 31/435.

(22) Date de dépôt..... 11 octobre 1979.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée :

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 16 du 17-4-1981.

(71) Déposant : Société anonyme dite : CM INDUSTRIES, résidant en France.

(72) Invention de : Henri Demarne et Claude Bernhart.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Cabinet Beau de Loménie,
55, rue d'Amsterdam, 75008 Paris.

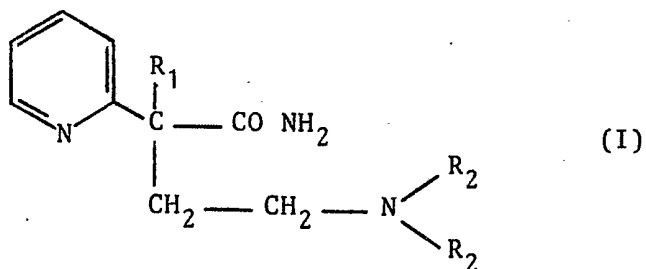
DERIVES DE LA PYRIDINE

ACTIFS SUR LES TROUBLES DU RYTHME CARDIOVASCULAIRE.

Invention : DEMARNE Henri
 BERNHART Claude

La présente invention concerne en tant que produits industriels nouveaux des dérivés de la pyridine, ainsi que leurs méthodes de préparation et leur application en thérapeutique.

Les nouveaux composés, selon l'invention, répondent à la formule générale :

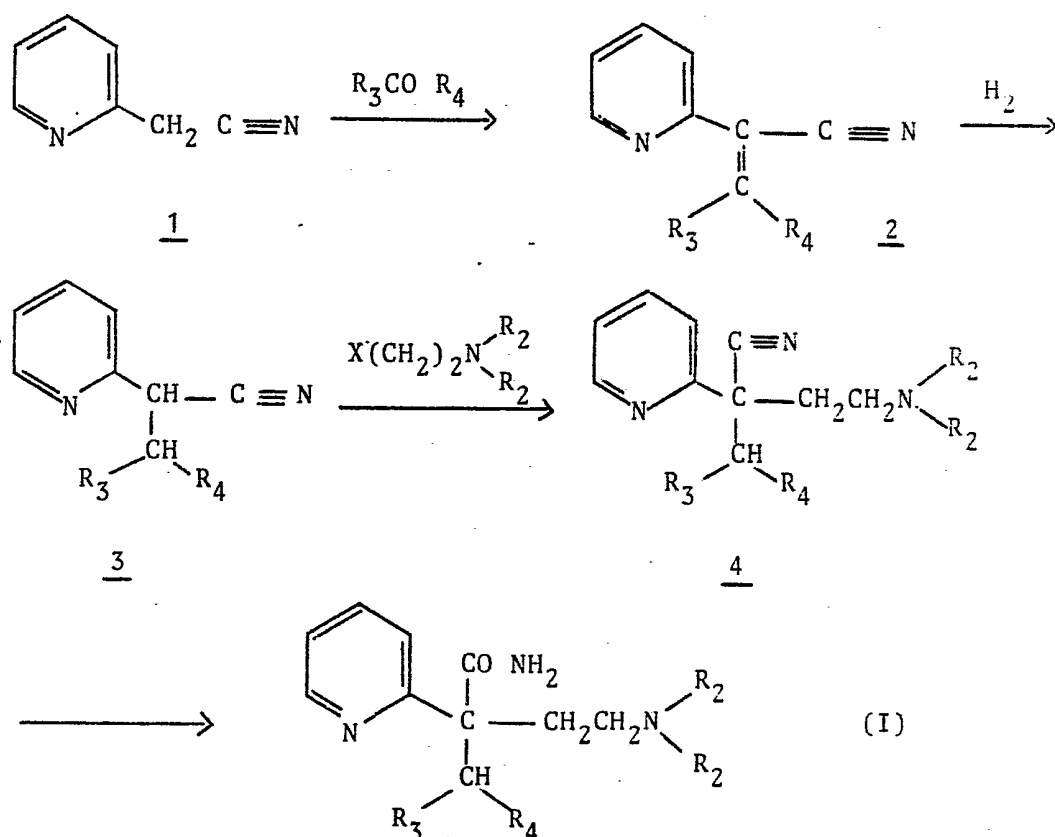


- dans laquelle :
- . R_1 représente un groupe alkyle inférieur droit ou ramifié ayant de 1 à 10 atomes de carbone ou encore un groupe alicyclique ;
 - . R_2 représente un groupe alkyle inférieur droit ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou un groupe alicyclique ou encore les 2 groupes R_2

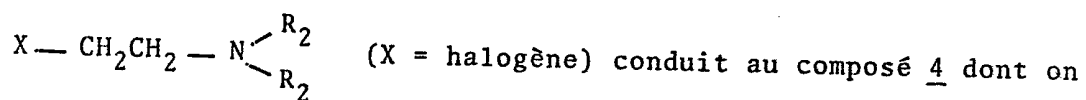
avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un hétérocycle ayant de 5 à 7 chaînons comportant éventuellement un second hétéroatome et pouvant porter un ou plusieurs substituants, en particulier 1 ou plusieurs groupes alkyle.

Les composés (I) fournissent avec les acides organiques ou minéraux des sels solubles. Ces sels avec les acides pharmaceutiquement acceptables font partie intégrante de l'invention.

Les composés selon l'invention sont obtenus selon le schéma réactionnel suivant :



Le pyridyl-2 acétonitrile 1 traité par un aldéhyde ou une cétone $R_3CO R_4$ ($R_3 = H$ ou alkyl, $R_4 = alkyl$) en présence d'acide acétique et de pipéridine, conduit au nitrile éthylénique 2. Celui-ci est réduit catalytiquement en nitrile saturé 3. Ce dernier, soumis à une réaction d'alkylation par une chaîne halogénée



hydrolyse la fonction nitrile en amide pour aboutir au composé I.

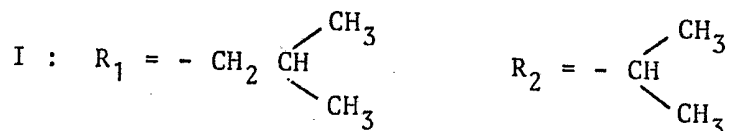
Le choix judicieux des radicaux R_3 et R_4 de l'aldéhyde ou de la cétone utilisés pour préparer 2 permet, dans le composé final I, d'obtenir des radicaux R_1 droits, cycliques ou ramifiés.

Les exemples suivants nullement limitatifs sont donnés à titre d'illustration pour la préparation des composés (I).

EXEMPLE 1 :
=====

(Diisopropylamino-2 éthyl)-2 (pyridyl-2)-2 méthyl-4 pentanamide.

(CM 7857)



a) Méthyl-4 (pyridyl-2)-2 pentène-2 nitrile.

Dans un ballon équipé d'un séparateur d'eau, on place 7 g de pyridyl-2 acétonitrile, 12,8 g d'isobutyraldéhyde, 0,9 ml d'acide acétique, 0,18 ml de pipéridine et 250 ml de benzène sec. On chauffe au reflux pendant 3 heures. Après refroidissement, on lave le mélange réactionnel avec de l'eau, sèche la phase organique sur sulfate de sodium puis évapore le solvant à siccité.

Par distillation du résidu, on obtient un liquide jaune (9,9 g) ; Eb / 1,4 mm de Hg : 89-92°C.

b) Méthyl-4-(pyridyl-2)-2-pentane nitrile.

On hydrogène à température et pression ambiantes la solution de 9 g du composé obtenu ci-dessus, dissous dans 100 ml d'éthanol à 96° en présence de 3,8 g de charbon palladié à 5%. On filtre le mélange réactionnel et évapore le filtrat à siccité.

On obtient un liquide jaune (9 g) utilisé tel quel pour la suite.

c) (Diisopropylamino-2-éthyl)-2-(pyridyl-2)-2-méthyl-4-pentane nitrile.

On chauffe au reflux pendant 2 heures le mélange de 9 g du nitrile précédent, 9,3 g de chloro-1 diisopropylamino-2 éthane et 2,2 g d'amidure de sodium pulvérisé dans 150 ml de toluène sec. On lave le mélange réactionnel avec de l'eau puis sèche la phase organique sur sulfate de sodium et évapore à siccité.

On obtient un liquide orangé (15,1 g) utilisé tel quel pour l'opération suivante.

d) CM_7857.

On chauffe à 120°C pendant 1 heure, 15,1 g du composé obtenu précédemment dans 100 ml d'acide sulfurique d=1,83. Après refroidissement, on verse la solution en agitant sur 600 g de glace pilée. On alcalinise avec une solution de soude à 40% et on extrait avec du chloroforme. On sèche la phase organique sur sulfate de sodium puis évapore le solvant à siccité. On chromatographie le résidu sur une colonne d'alumine en éluant avec un mélange pentane-acétate d'éthyle.

On obtient un solide incolore (6,9 g).

Après recristallisation dans l'éther isopropylique,

F : 107 - 108°C.

EXEMPLES 2 à 13 :

En opérant de la même façon, mais en faisant varier d'une part le réactif carbonyle R_3COR_4 utilisé dans la première étape et/ou d'autre part la chaîne halogénée utilisée dans la 3ème étape, on obtient les composés I réunis dans le tableau 1.

Les produits de l'invention ont été étudiés en pharmacologie animale et en particulier en vue de mettre en évidence leurs propriétés antiarythmiques.

PROTOCOLE :

Le pouvoir antiarythmique de ces molécules a été apprécié sur un modèle animal d'arythmie ventriculaire.

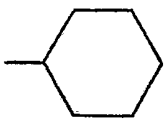
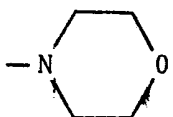
Des chiens batards sont anesthésiés puis soumis à la mise en place, par cathétérisme rétrograde, d'une spire métallique dans le lit coronarien. Dans le même temps un micro émetteur modulateur de fréquence est fixé au dos de l'animal et relié à deux électrodes précordiales.

L'animal remis dans son box accuse alors une thrombose progressive de l'artère interventriculaire antérieure. Ainsi se constitue un infarctus myocardique localisé et transmural, générateur d'une activité électrique anormale mais répétitive : tachycardie ventriculaire.

Dans cet état les drogues sont administrées per os (P.O) et le système téléométré permet de suivre en temps réel l'évolution de la dysrythmie.

Un comptage des complexes systoliques sinusaux et pathologiques est assuré en permanence par des procédés électroniques. Ainsi peut-on quantifier la qualité et la durée d'action du produit.

TABLEAU 1

numéro de code	R ₁	$\begin{array}{c} \text{R}_2 \\ \diagup \\ \text{---N} \\ \diagdown \\ \text{R}_2 \end{array}$	Point de fusion °C (Solvant de cristallisation)
26		$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{---N} \text{---CH} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C} \quad \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$	104 - 5 (éther isopropylique)
41	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{---CH} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$	" "	85 - 6 (éther isopropylique)
27	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{---CH---CH}_2\text{CH}_3 \end{array}$	" "	90 - 1 (éther isopropylique)
28	$\text{---CH}_2\text{CH}_3$	" "	93 - 4 (éther isopropylique)
55	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_3 \\ \\ \text{---CH---CH}_2\text{CH}_3 \end{array}$	" "	62 - 3 (éthanol à 96°)
27	$\text{---CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	" "	87 - 8 (éther isopropylique)
73	$\text{---CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	" "	90 - 1 (éther isopropylique)
56	$\text{---CH}_2\text{---}$ 	" "	117 (éther isopropylique)
74	$\text{---CH}_2\text{---}$ $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{CH} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \\ \diagup \\ \text{---N} \text{---} \text{cyclohexyl ring} \\ \diagdown \\ \text{H}_3\text{C} \end{array}$	119 - 120 (éther isopropylique)
75	" "	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagup \\ \text{---N} \\ \diagdown \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	78 - 9 (hexane)
76	$\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---}$ $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{CH} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{---N} \text{---CH} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH} \quad \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$	108 - 9 (éther isopropylique)
003	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{---CH}_2\text{---CH---CH}_3 \end{array}$		89 - 90 (éther isopropylique)

RESULTATS :

Les résultats concernant divers produits sont rassemblés dans le tableau 2.

L'activité des produits essayés sur la tachycardie ventriculaire est exprimée soit par le rétablissement du rythme sinusal, soit par une amélioration notable du rapport :

nombre de complexes anormaux

nombre de complexes sinusaux

PRODUITS N° CM	DOSE mg/kg P.O	NOMBRE D'ANIMAUX	EFFET SUR LA TACHYCARDIE VENTRICULAIRE
CM 7526	50	3	Rythme sinusal ou amélioration à 90% de 3 h 15 à + de 4 h 30
CM 7641	50	2	Rythme sinusal ou amélioration entre 70-90% de 1 h 45 à 6 h.
CM 7827	50	1	Amélioration à 75% durant 4 heures.
CM 7828	50	2	Amélioration entre 60 et 95% de 2 h 30 à 5 heures.
CM 7855	50	3	Rythme sinusal ou amélioration à 80% de 30 mn à 3 heures.
CM 7857	50	3	Rythme sinusal ou amélioration à 85% de 3 h à plus de 4 h 30.

Ces résultats montrent que les produits selon l'invention sont doués d'une forte activité sur cette dysrythmie expérimentale.

Par suite, les produits (I) peuvent être utilisés en thérapeutique humaine pour la correction des troubles du rythme ventriculaire d'origine ischémique.

Les produits pourront être présentés sous les formes galéniques correspondant à la voie orale (comprimés, gélules...) et à la voie parentérale (ampoules injectables).

La dose nécessaire à la restauration du rythme sinusal chez l'homme est comprise entre 50 et 150 mg par voie intraveineuse et entre 400 et 800 mg par voie orale, par jour, environ.

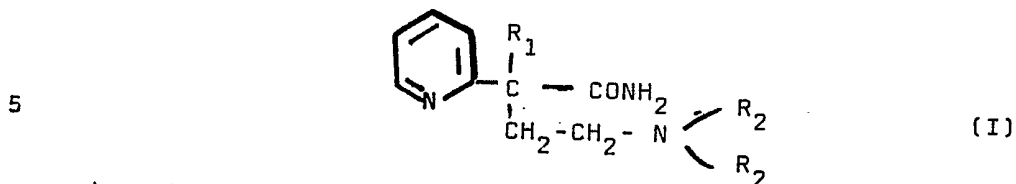
A titre d'exemple, on indique la préparation galénique suivante :

COMPRIMES

CM 7857	0,200 g
Cellulose microcristalline	0,140 g
Lactose	0,140 g
Stéarate de magnésium	0,020 g
	0,500 g

REVENDICATIONS

1. Nouveaux dérivés de la pyridine de formule :



dans laquelle :

- 10
- R_1 représente un groupe alkyle ayant 1 à 10 atomes de carbone ou un groupe alicyclique,
 - R_2 représente un groupe alkyle ayant 1 à 6 atomes de carbone ou un groupe alicyclique ou encore les deux groupes R_2 forment, avec l'atome d'azote auquel ils sont liés, un hétérocycle de 5 à 7 atomes comportant comme hétéroatome ledit atome d'azote et éventuellement un autre atome, cet hétérocycle pouvant com-

15

 - porter au moins un substituant notamment alkyle, et les sels, avec des acides organiques ou minéraux, desdits dérivés de formule I.

2. Procédé de préparation de produits de formule I caractérisé en ce que l'on effectue les diverses opérations
- 20
- suivantes :

- on traite, par un aldéhyde ou une cétone de formule R_3COR_4 dans laquelle R_3 est H ou alkyl et R_4 est alkyl, le pyridyl-2 acétonitrile-1 la réaction étant effectuée en présence d'acide acétique et de pipéridine, en milieu solvant,

25

- on réduit catalytiquement le nitrile éthylénique obtenu dans la réaction précédente de façon à obtenir un nitrile saturé,
- on soumet ledit nitrile saturé à une réaction d'alkylation par réaction avec un composé de formule :

30

$$X-CH_2-CH_2-N \begin{matrix} \nearrow R_2 \\ \searrow R_2 \end{matrix}, \text{ X étant un halogène.}$$
- on effectue ensuite l'hydrolyse de la fonction nitrile du produit obtenu dans la réaction précédente de façon à obtenir l'amide correspondante.

3. Médicaments, utiles notamment pour le traitement
- 35
- d'arythmies cardiaques, caractérisés en ce qu'ils contiennent comme produit actif un nouveau produit de formule I.

4. Médicaments selon la revendication 3, caractérisés en ce qu'ils sont conditionnés en vue d'une administration orale à une dose comprise entre 400 et 800 mg par jour.

5. Médicaments selon la revendication 3, caractérisés en ce qu'ils sont conditionnés, en vue d'une administration parentérale une dose comprise entre 50 et 150 mg par jour.