

12 DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22 Date de dépôt : 31.07.91.

30 Priorité :

43 Date de la mise à disposition du public de la
demande : 05.02.93 Bulletin 93/05.

56 Liste des documents cités dans le rapport de
recherche : *Se reporter à la fin du présent fascicule.*

60 Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

71 Demandeur(s) : ADIR ET COMPAGNIE — FR.

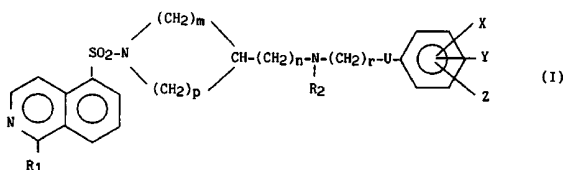
72 Inventeur(s) : Peglion Jean-Louis, Vilaine Jean-Paul,
Villeneuve Nicole et Janiak Philip.

73 Titulaire(s) :

74 Mandataire :

54 Nouveaux N-[(isoquinolein-5 yl)sulfonyl] azacycloalcanes, leur procédé de préparation et les compositions
pharmaceutiques les contenant.

57 Composés de formule (I):

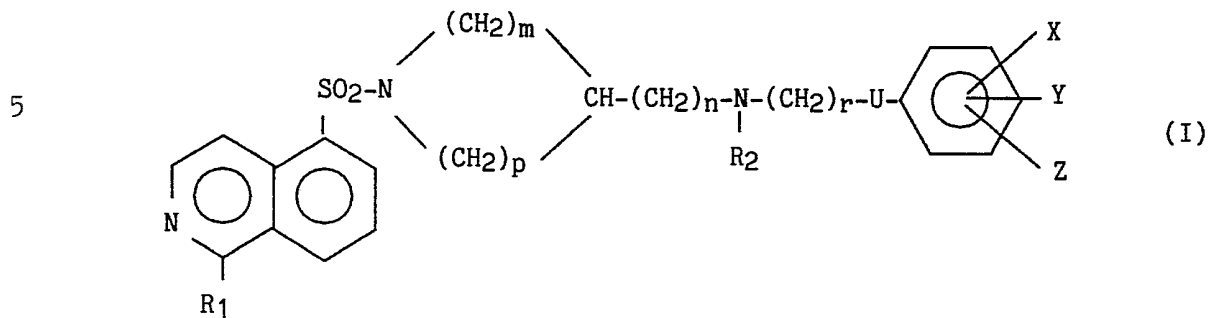


avec R₁, R₂, U, X, Y, Z, n, m, p et r tels que définis dans la
description.
Médicaments.



La présente invention a pour objet de nouveaux N-[(isoquinoléin-5 yl)sulfonyl]azacycloalcanes, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les renferment.

Elle concerne plus particulièrement les composés de formule générale (I) :



dans laquelle :

n est 0 ou un nombre entier de 1 à 3,

m et p sont des nombres entiers de 1 à 4

étant entendu que la somme m+p est 2, 3, 4 ou 5,

r est un nombre entier de 1 à 6,

10

R₁ représente un atome d'hydrogène, un groupement hydroxy ou un atome de chlore,

R₂ représente :

- un atome d'hydrogène,

- un groupement formyle,

- un groupement -A, -CO-A, -CO-O-A, avec A signifiant un groupement alkyle inférieur, alkényle inférieur, alkynyle inférieur, cycloalkyle, ou cycloalkylalkyle inférieur,

- un groupement -(CH₂)_q-phényl ou un groupement -(CH₂)_q-phényl substitué, avec q signifiant 0 ou un nombre entier de 1 à 4,

- un groupement -CO-phényl ou un groupement -CO-phényl substitué,

- un groupement -CO-O-phényl ou un groupement -CO-O-phényl substitué,

- un groupement -CO-NR₄R₅

15

20

où R₄, R₅ : - identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupement choisi parmi alkyle inférieur, alkényle inférieur, alkynyle inférieur, phényle, phénylalkyle inférieur,
 5 - soit forment avec l'atome d'azote qui les porte un cycle saturé de 4 à 7 chaînons,

X, Y, Z identiques ou différents, représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, ou un groupement choisi parmi alkyle inférieur, alcoxy inférieur, nitro, amino, cyano,
 10 acétamido, carboxamido, ou X et Y, ou X et Z forment ensemble, avec les 2 atomes de carbone du noyau phényle qui les portent, un cycle furanique, dihydrofuranique, ou benzénique,

U représente une liaison simple, un atome d'oxygène, un atome de soufre ou un groupement choisi parmi :

15 carbonyl, sulfinyl, sulfonyl, -NH-CO-, -CO-NH-, -O-(CH₂)_{r'}-O- avec r' signifiant un nombre entier égal à 2 ou 3, -(CH₂)_{r''}-O-(CH₂)_{r'''}- avec r'' et r''' signifiant des nombres entiers égaux à 1 ou 2, et $\begin{array}{c} \text{N-} \\ | \\ \text{R}_3 \end{array}$

où

R₃ représente :

20 - un atome d'hydrogène,
 - un groupement formyle,
 - un groupement -A, -CO-A, ou -CO-O-A, avec A signifiant un groupement alkyle inférieur, alkényle inférieur, alkynyle inférieur, cycloalkyle, ou cycloalkylalkyle inférieur,
 25 - un groupement -(CH₂)_q-phényl ou un groupement -(CH₂)_q-phényl substitué avec q signifiant 0 ou un nombre entier de 1 à 4,
 - un groupement -CO-phényl ou un groupement -CO-phényl substitué,
 - un groupement -CO-O-phényl ou un groupement -CO-O-phényl substitué,
 30 - un groupement -CO-NR₄R₅ avec R₄ et R₅ tels que définis précédemment,

étant entendu que le terme "substitué" affectant les groupements

-(CH₂)_q-phényl, -CO-phényl, ou -CO-O-phényl, signifie que ces groupements peuvent être substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi : alkyle inférieur, alcoxy inférieur, hydroxy, atome d'halogène, et trifluorométhyle,

5 étant entendu que les termes "alkyle inférieur" et "alcoxy inférieur" signifient des groupements carbonés saturés linéaires ou ramifiés contenant de 1 à 6 atomes de carbone,

que les termes "alkényle inférieur" et "alkynyle inférieur" désignent des groupements insaturés linéaires ou ramifiés
10 contenant de 2 à 6 atomes de carbone,

que le terme "cycloalkyl" désigne un cycle carboné saturé contenant de 3 à 8 chaînons.

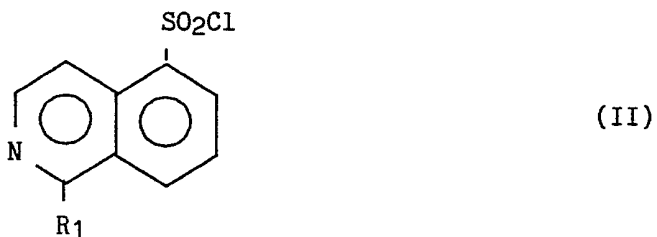
On connaît de la littérature des composés de structure isoquinoléine sulfonamide montrant notamment une activité antiagrégante
15 (JP 63-325910), vasodilatatrice (EP 109023), ou bronchorelaxante (USP 4857301).

L'état de l'art antérieur est également constitué des documents suivants : JP 02073067, EP 187371, EP 061673.

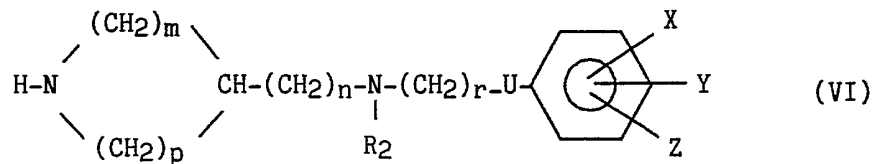
20 Des modifications importantes de structure ont conduit aux composés de la présente invention, lesquels présentent une activité pharmacologique anti-vasoconstrictrice particulièrement puissante et étendue, qu'on ne retrouve pas parmi les composés de l'art antérieur.

La présente invention a également pour objet le procédé de préparation des composés de formule générale (I) caractérisé en ce que :

25 - on fait réagir un composé de formule (II) :



dans laquelle R₁ a la même signification que dans la formule générale (I),



dans laquelle R_2 , U, X, Y, Z, n, m, p et r sont tels que définis précédemment, pour obtenir un composé de formule (I), dont on sépare, le cas échéant, les isomères, et que l'on salifie, si on le désire, avec un

5 acide pharmaceutiquement acceptable,

composé de formule (I) que l'on purifie, si on le désire, par une technique de cristallisation et/ou de chromatographie.

Les matières premières utilisées dans les procédés précédemment décrits sont soit des produits connus, soit des produits préparés à partir de

10 substances connues, selon des procédés décrits pour préparer des produits analogues comme indiqués dans les exemples suivants.

Les composés de formule générale (I) peuvent être transformés en sels d'addition avec les acides, sels qui font à ce titre, partie de l'invention. Comme acides utilisables pour la formation de ces sels, on

15 peut citer, par exemple, dans la série minérale les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphorique et dans la série organique, les acides acétique, propionique, maléique, fumarique, tartrique, nitrique, oxalique, benzoïque, méthanesulfonique, iséthionique, benzènesulfonique,...

D'autre part, dans le cas où il existe un ou plusieurs carbones asymétriques, les composés de formule (I) peuvent se présenter sous forme

20 de diastéréoisomères ou d'énantiomères, qui font à ce titre, sous forme pure ou sous forme de mélange, partie de l'invention.

Les composés de formule générale (I) et leurs sels d'addition pharmaceutiquement acceptables possèdent des propriétés thérapeutiques

25 intéressantes, notamment dans le domaine cardio-vasculaire.

Les essais pharmacologiques réalisés in vitro ont montré que ces produits ont une puissante activité anti-vasoconstrictrice vis à vis des différents types de processus impliqués dans la contraction du muscle

lisse et notamment vis à vis des processus intracellulaires mettant en jeu le calcium intracellulaire.

5 Ces propriétés permettent donc l'utilisation des composés de la présente invention comme médicament, et notamment dans le domaine cardio-vasculaire dans le traitement et la prévention de l'ischémie myocardique et de ses différentes expressions cliniques : angine de poitrine, infarctus du myocarde, troubles du rythme, mais également dans la prévention et le traitement du spasme vasculaire, de l'hypertension artérielle, des maladies vasculaires et de l'insuffisance cardiaque, et 10 plus généralement dans le traitement et la prévention des troubles liés au vieillissement artériel et à l'athérosclérose.

15 Ces dérivés peuvent aussi être administrés pour la prévention des resténoses ou thromboses vasculaires après pontage, dilatation vasculaire notamment coronaire, ou autres formes de reperméabilisation vasculaire. Ils peuvent être également utilisés dans les pathologies métaboliques constituant un facteur de risque cardio-vasculaire tels que l'obésité, le diabète et les dyslipidémies.

20 En outre, l'effet régulateur du calcium intracellulaire de ces produits leur confère une possible utilisation thérapeutique à titre d'agents antiagrégants plaquettaires et antithrombotiques ou d'agents relaxants des différents types de muscles lisses (autres que vasculaires déjà cités) : bronchiques, digestifs, urinaires, ou utérins.

25 De plus de nombreuses situations de souffrance tissulaire , qu'elles soient liées au vieillissement, à l'ischémie, à l'inflammation ou à une prolifération cellulaire, peuvent être traitées ou prévenues par les produits de la présente invention.

30 Les compositions pharmaceutiques ainsi obtenues se présentent généralement sous forme dosée. Elles peuvent par exemple revêtir la forme de comprimés, dragées, gélules, suppositoires, solutions injectables ou buvables et être administrées par la voie orale, rectale, intramusculaire, ou parentérale.

La posologie peut varier notablement selon l'âge et le poids du patient, la voie d'administration, la nature de la maladie et les traitements associés et consiste en prises de 1 à 100 mg, une à plusieurs fois par jour.

5 Les exemples suivants illustrent l'invention mais ne la limitent en aucune façon.

10 Les points de fusion sont déterminés à la platine chauffante de Köfler. Les spectres de résonance magnétique nucléaire ^1H (RMN) ont été réalisés en utilisant le tétraméthylsilane (TMS) comme référence interne. Les déplacements chimiques sont exprimés en partie par million (ppm). Les spectres infrarouge ont été effectués sous forme de pastille de bromure de potassium renfermant environ 1 % du produit à analyser.

Exemple 1

15 Fumarate de 1-[(isoquinoléin-5 yl)sulfonyl] 4-[N'-(méthyl) N'-[4'-(p-fluorophénoxy)butyl]amino]pipéridine

Stade A

1-(benzyl) 4-(méthylamino)pipéridine

20 On refroidit à 18 °C une solution de 1 mole de N-benzylpipérid-4-one dans 2 200 cm³ d'isopropanol. On ajoute à cette solution une solution fraîchement préparée de 3 moles de méthylamine dans 300 cm³ de méthanol. On laisse le mélange 1 heure à cette température.

25 On ajoute 1,66 mole d'hydroxyde de sodium en pastilles. On ajoute, à une température constante de 18 °C, 1,37 mole de borohydrure de sodium. On laisse revenir à température ambiante puis on laisse en contact 12 heures. On évapore les solvants, on reprend à l'éther puis on lave à l'eau. Après séchage et évaporation, on obtient une huile qui est le composé attendu. Rendement : 78 %.

Stade B

1-(benzyl) 4-[N'-(méthyl) N'-(acétyl)amino]pipéridine

30 On prépare une solution formée de 132 g (0,647 mole) du composé obtenu au stade précédent et de 65,4 g de triéthylamine dans 1 300 cm³ de chlorure de méthylène. On ajoute lentement 45,9 cm³ de chlorure d'acétyle. On laisse en contact 2 heures. On évapore, on reprend à l'éther puis on lave

à l'eau. Après séchage et évaporation du solvant, on obtient 128 g d'une huile qui correspond au composé désiré et qui sera utilisée sans autre purification.

Stade C

5 4-[N'-(méthyl) N'-(acétyl)amino]pipéridine

On hydrogène 0,38 mole du composé obtenu au stade précédent dans 700 cm³ d'éthanol et 0,38 mole d'acide acétique sous une pression de 5 kg/cm² en présence de 9 g d'hydroxyde de palladium.

Après filtration et évaporation, on reprend le résidu par 500 cm³ de chlorure de méthylène, on basifie à froid, sous agitation, par 0,38 mole d'hydroxyde de sodium à 20 %. On décante, on sèche, puis on évapore.

On obtient 49,7 g du composé attendu.

Rendement 83 %.

Point du fusion : < 50 °C.

15 Stade D

1-[(isoquinoléin-5 yl)sulfonyl] 4-[N'-(méthyl) N'-(acétyl)amino]pipéridine

On prépare une solution de 13,7 g (0,0879 mole) du composé obtenu au stade précédent, et de 22,5 g de diisopropyléthylamine dans 950 cm³ de chlorure de méthylène. On ajoute, sous agitation et à température ambiante, 23,3 g (0,0879 mole) de chlorhydrate du sulfochlorure de 5-isoquinoléine finement pulvérisé. On transvase en ampoule, on lave par 90 cm³ d'hydroxyde de sodium, puis à l'eau. On sèche et on évapore. On chromatographie l'huile obtenue sur silice avec comme système d'élution un mélange chlorure de méthylène/méthanol (95/5) pour obtenir 17 g d'un solide qui correspond au composé attendu.

Rendement : 58 %

Point de fusion : 194-196 °C.

Stade E

30 1-[(isoquinoléin-5 yl)sulfonyl] 4-(méthylamino)pipéridine

On porte à reflux durant 12 heures un mélange composé de 0,051 mole du composé obtenu au stade précédent, de 160 cm³ d'acide chlorhydrique concentré et de 160 cm³ d'eau. On refroidit, on basifie par de l'hydroxyde de sodium à 20 %, puis on extrait à l'acétate d'éthyle. Après évaporation, on soumet l'huile obtenue à une chromatographie sur silice en utilisant

comme système d'éluion un mélange chlorure de méthylène/méthanol (80/20).
On obtient 4,5 g du composé désiré.

Stade F

1-bromo 4-(p-fluorophénoxy)butane

5 On dissout 0,5 mole d'hydroxyde de potassium dans 200 cm³ de méthanol. On ajoute 0,5 mole de p-fluorophénol, 3,4 moles de 1,4-dibromobutane, et 3 mmoles d'iodure de potassium. On porte le mélange au reflux, sous agitation, pendant 24 heures.

Après évaporation du solvant, on reprend le résidu à l'éther et on effectue un lavage à l'eau puis à l'hydroxyde de sodium 1N. Après avoir éliminé l'excès de composé dibromé, on distille le résidu grâce à un système Kughelrohr.

On obtient une huile qui est le composé attendu.

Rendement : 66 %

15 Eb(1,33 Pa) = 100 °C.

Stade G

1-[(isoquinoléin-5 yl)sulfonyl] 4-[N'-(méthyl) N'-'[4'-(p-fluorophénoxy) butyl]amino]pipéridine

On prépare une solution formée de 5,4 g du composé obtenu au stade E, de 0,0177 mole du composé obtenu au stade F, 2,5 g de carbonate de potassium, et de 50 cm³ d'acétone.

On porte le mélange au reflux, sous agitation, pendant 12 heures. Après évaporation, on reprend à l'éther, puis on épuise la phase étherée avec de l'acide chlorhydrique 1N. On basifie à froid les phases acides, on extrait à l'éther et on sèche. Après évaporation, on obtient 8,4 g d'une huile que l'on chromatographie sur silice avec pour système d'éluion un mélange toluène/méthanol (95/5).

On obtient 3 g d'huile qui correspond au composé attendu.

Stade H

30 Le composé du titre

Reprendre les 3 grammes du composé du stade précédent par 18,5 cm³ d'une solution 0,172 molaire d'acide fumarique dans l'éthanol. On évapore à sec la solution obtenue, puis on reprend, sous agitation pendant 12 heures, par 10 cm³ d'acétate d'éthyle.

35 On obtient, sous forme de précipité, 1,1 g du composé attendu.

Point de fusion : 95 °C

Solvant de cristallisation : acétate d'éthyle.

Exemple 2

Dichlorhydrate de 1-[(isoquinoléin-5 yl)sulfonyl] 4-[N'-(méthyl) N'-[4'-(oxo) 4'-(p-fluorophényl)butyl]amino]pipéridine

Stade A

1-(iodo) 3-[(p-fluorophényl)carbonyl]propane

On porte à reflux pendant 24 heures, 20 g de 1-(chloro) 3-[(p-fluorophényl)carbonyl]propane dissous dans 100 cm³ de méthyléthylcétone, en présence de 18,5 g d'iodure de sodium. On isole après traitement 28 g du composé attendu.

Stade B

1-[(isoquinoléin-5 yl)sulfonyl] 4-[N'-(méthyl) N'-[4'-(oxo) 4'-(p-fluorophényl)butyl]amino]pipéridine.

On porte à reflux durant 12 heures, sous agitation, un mélange composé de 4,3 g du composé obtenu au stade A, de 4,5 g du composé obtenu au stade E de l'exemple 1, de 2 g de carbonate de potassium, et de 50 cm³ d'acétone. On procède ensuite de façon analogue au stade G de l'exemple 1 pour obtenir 2,1 g du composé attendu.

Stade C

Le composé du titre

On transforme, 2,1 g du composé obtenu au stade précédent en solution dans l'acétonitrile, en dichlorhydrate, par ajout de 3,4 cm³ d'éther chlorhydrique 3N. On obtient 2 g du produit désiré.

Point de fusion : 224-226 °C.

Solvant de cristallisation : acétonitrile.

Caractéristiques spectrales

Infrarouge :

ν (NH⁺) : 2800-1900 cm⁻¹

ν (C = O) : 1680 cm⁻¹

ν (N-SO₂) : 1163 cm⁻¹

RMN :

1H : 9,8 ppm (singulet) ;
 2H+2H : 8,8 à 8,5 ppm (singulet) ;
 2H + 1 H : 8 ppm (multiplet+triplet) ;
 5 2H : 7,35 ppm (triplet);
 2H : 4 ppm (doublet large) ;
 2H+3H : 3,5 à 2,9 ppm (2 multiplets) ;
 3H+2H : 2,65 ppm (singulet+ triplet) ;
 2H+2H : 2,3 à 1,9 ppm (2 multiplets) ;
 10 2H : 1,8 ppm (multiplet) ;
 2H : 11 ppm échangeables pour D₂O.

Exemple 3

Fumarate de 1-[(isoquinoléin-5 yl)sulfonyl] 4-[[N'-(méthyl) N'-[3'-(p-fluorophénoxy)propyl]amino]méthyl]pipéridine

15 **Stade A**

[1-(phénylcarbonyl)pipérid-4 yl]carboxylate d'éthyle

On coule lentement 70 g (0,5 mole) du chlorure de l'acide benzoïque sur un mélange composé de 78,5 g d'isonipécotate d'éthyle, de 50,5 g de triéthylamine, et de 700 cm³ de chlorure de méthylène.

20 On laisse une nuit à température ambiante puis on évapore. On reprend à l'éther, on lave à l'eau et on sèche.

On obtient 106,8 g d'une huile qui correspond au composé attendu.

Stade B

Acide [1-(phénylcarbonyl)pipérid-4 yl]carboxylique

25 43,3 g (0,15 mole) du composé obtenu au stade précédent sont saponifiés par 16 cm³ d'hydroxyde de sodium 1N dans 160 cm³ d'éthanol à température ambiante. Après traitement, on obtient 31,8 g du composé attendu.

Rendement : 91 %

Point de fusion : 130-133 °C.

30 **Stade C**

N-méthyl [1-(phénylcarbonyl)pipérid-4 yl]carboxamide

On dissout 0,136 mole du composé obtenu au stade précédent dans 150 cm³ de chlorure de méthylène. On ajoute en une seule fois 22,1 g de carbonyldiimidazole. A la fin du dégagement gazeux, on ajoute par un goutte à goutte rapide une solution fraîchement préparée de 0,5 mole de méthylamine dans 150 cm³ de chlorure de méthylène.

On laisse 12 h sous agitation. On transvase en ampoule, on sèche à l'eau et on évapore.

Rendement : 58 %.

Point de fusion : 182-184 °C.

Stade D

1-(benzyl) 4-[(méthylamino)méthyl] pipéridine.

On réduit 0,088 mole du composé obtenu au stade précédent dans 300 cm³ de tétrahydrofurane par addition d'une suspension de 6,7 g d'hydrure de lithium et d'aluminium dans 100 cm³ de tétrahydrofurane. On porte le mélange à reflux pendant 4 heures. Après traitement, on obtient 15,1 g d'huile qui correspond au composé attendu. Ce composé est purifié par chromatographie sur silice avec un mélange chlorure de méthylène/méthanol/hydroxyde d'ammonium (89/10/1) comme éluant.

Rendement : 52 %.

Stade E

1-bromo 3-(p-fluorophénoxy)propane

En procédant comme dans le stade F de l'exemple 1, mais en remplaçant le 1,4-dibromobutane par le 1,3-dibromopropane, on obtient le composé attendu.

Stade F

1-(benzyl) 4-[[N'-(méthyl) N'-[3'-(p-fluorophénoxy)propyl]amino]méthyl] pipéridine

On prépare un mélange composé de 8,9 g du composé obtenu au stade D, de 10,3 g du composé obtenu au stade E, de 6,4 g de carbonate de potassium et de 170 cm³ d'acétone. On porte le mélange au reflux pendant 12 heures. On concentre, on reprend à l'éther, on lave à l'eau, et on épuise la phase étherée par de l'acide chlorhydrique 1N. On basifie à froid les phases acides, on extrait à l'éther. On sèche et on évapore pour conduire à

13,3 g d'une huile qui correspond au composé attendu et qui sera utilisée sans autre purification.

Rendement : 78 %.

Stade G

5 4-[[N'-(méthyl) N'-[3'-(p-fluorophénoxy)propyl]amino]méthyl]pipéridine.

On hydrogène 0,036 mole du composé obtenu au stade précédent sous 5 kg de pression/cm² dans 150 cm³ d'éthanol et 2,1 g d'acide acétique, en présence de 1,4 g d'hydroxyde de palladium. Après traitement, on obtient 4,8 g du composé désiré

10 Rendement : 42 %.

Stade H

1-[(isoquinoléin-5 yl)sulfonyl] 4-[[N'-(méthyl) N'-[3'-(p-fluorophénoxy)propyl]amino]méthyl]pipéridine.

15 En procédant comme dans le stade D de l'exemple 1, mais en utilisant le composé obtenu au stade G du présent exemple, on obtient le composé désiré.

Stade I

Le composé du titre

20 On traite 3,6 g du composé obtenu au stade précédent par 40,7 cm³ d'une solution d'acide fumarique 0,172 molaire dans l'éthanol.

On obtient 2 g du composé du titre.

Point de fusion : 127-129 °C.

Solvant de cristallisation : éthanol.

Exemple 4

25 Fumarate de 1-[(isoquinoléin-5 yl)sulfonyl] 4-[[N'-(méthyl) N'-[5-(p-fluorophénoxy)pentyl]amino]pipéridine

En procédant comme dans l'exemple 1, mais en remplaçant au stade F le 1,4-dibromobutane par le 1,5-dibromopentane, on obtient le composé du titre.

Rendement final : 16 %

30 Point de fusion : 150 °C

Solvant de cristallisation : acétate d'éthyle.

ETUDE PHARMACOLOGIQUE IN VITRO DES COMPOSÉS DE L'INVENTION

Exemple 5 : activité anti-vasoconstrictrice

Matériel et méthodes

- Les études sont réalisées sur des anneaux de 3 mm de longueur
- 5 - d'aortes prélevées chez des rats WISTAR (325-375 g) anesthésiés au pentobarbital sodique (30 mg/kg en intrapéritonéal)
- ou d'aortes prélevées chez des lapins de Nouvelle-Zélande (1,8-2 kg) également anesthésiés au pentobarbital sodique (30 mg/kg en intrapéritonéal).
- 10 Les anneaux vasculaires sont immergés dans une solution physiologique, normale ou dépourvue de calcium (+ 0,2mM du chélateur EGTA), thermostatée à 37 °C, aérée par un mélange 95 % O₂ + 5 % CO₂. Les anneaux sont reliés à un capteur de tension STATHAM (UC2-GOULD). Les tensions optimales pour chaque vaisseau sont appliquées et une période de stabilisation de 90 mn
- 15 des préparations est respectée.

a) **Activité anti-vasoconstrictrice des composés de l'invention en milieu physiologique.**

Protocoles d'étude

- 20 - L'activité relaxante des composés de l'invention, testés en concentrations cumulatives additionnées toutes les 15 minutes, vis à vis de la contraction d'anneaux vasculaires induite par un milieu hyperpotassique (80 mM KCl, 37 mM NaCl), a permis le calcul de l'IC₅₀ (Concentration molaire qui inhibe de 50 % la contraction maximale).

Résultats

- 25 Le tableau (T1) regroupe les IC₅₀ obtenus avec les composés exemplifiés représentatifs des composés de l'invention vis à vis de la contraction d'aorte de rat induite par un milieu hyperpotassique.

CONCENTRATION INHIBANT DE 50 % (IC₅₀) LA CONTRACTION D'AORTES DE RAT
INDUITE PAR DEPOLARISATION POTASSIQUE

N° de l'exemple testé	1	2	3
IC ₅₀ (en M)	9,2.10 ⁻⁶	3,3.10 ⁻⁶	1,5.10 ⁻⁶

TABLEAU (T1)

5 b) Activité anti-vasoconstrictrice des composés de l'invention en milieu sans calcium.

Protocoles d'étude

10 L'effet inhibiteur d'une concentration des composés de l'invention incubée pendant 30 minutes, vis à vis d'une contraction vasculaire induite par la noradrénaline (10⁻⁶ M), est testé.

Résultats

Le tableau (T2) montre l'activité des composés de l'invention vis à vis de la contraction d'aortes de lapin induite par la noradrénaline en milieu dépourvu de calcium.

**% D'INHIBITION DE LA CONTRACTION INDUITE PAR LA NORADRENALINE
EN MILIEU SANS CALCIUM**

N° de l'exemple testé	Concentration du composé	
	10 ⁻⁶ M	10 ⁻⁷ M
1	62	
2	86	50
3	82	43

(T2)

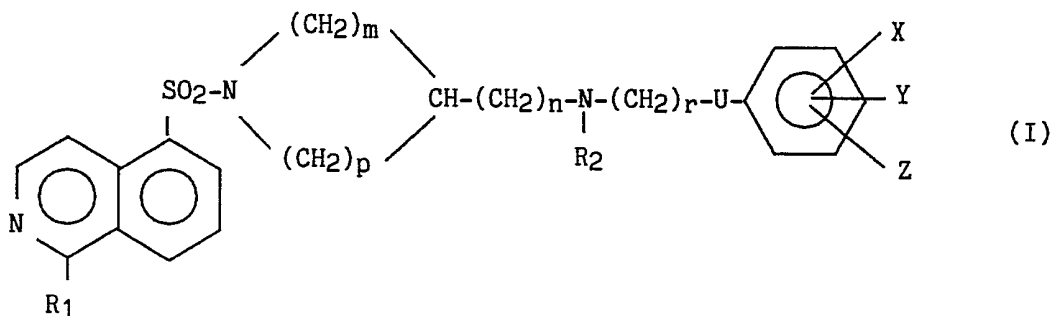
5 **CONCLUSION**

Les dérivés de l'invention exercent une activité inhibitrice remarquable vis à vis de la contraction vasculaire induite par une dépolarisation potassique. De façon très intéressante ces produits sont également actifs vis à vis d'une contraction induite par un médiateur vasoconstricteur, telle la noradrénaline, et ceci même en l'absence de calcium intracellulaire.

10

REVENDICATIONS

1. Les composés de formule générale (I) :



dans laquelle :

n est 0 ou un nombre entier de 1 à 3,

m et p sont des nombres entiers de 1 à 4

étant entendu que la somme m+p est 2, 3, 4 ou 5,

r est un nombre entier de 1 à 6,

R₁ représente un atome d'hydrogène, un groupement hydroxy ou un atome de chlore,

R₂ représente :

- un atome d'hydrogène,

- un groupement formyle,

- un groupement -A, -CO-A, -CO-O-A, avec A signifiant un groupement alkyle inférieur, alkényle inférieur, alkynyle inférieur, cycloalkyle, ou cycloalkylalkyle inférieur,

- un groupement -(CH₂)_q-phényl ou un groupement -(CH₂)_q-phényl substitué, avec q signifiant 0 ou un nombre entier de 1 à 4,

- un groupement -CO-phényl ou un groupement -CO-phényl substitué,

- un groupement -CO-O-phényl ou un groupement -CO-O-phényl substitué,

- un groupement -CO-NR₄R₅

où R₄, R₅ : - identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupement choisi parmi alkyle inférieur, alkényl inférieur, alkynyl inférieur, phényle, phénylalkyle inférieur,

- soit forment avec l'atome d'azote qui les porte un cycle saturé de 4 à 7 chaînons,

X, Y, Z identiques ou différents, représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, ou un groupement choisi parmi alkyle inférieur, alcoxy inférieur, nitro, amino, cyano, acétamido, carboxamido, ou X et Y, ou X et Z forment ensemble, avec les 2
 5 atomes de carbone du noyau phényle qui les portent, un cycle furanique, dihydrofuranique, ou benzénique,

U représente une liaison simple, un atome d'oxygène, un atome de soufre ou un groupement choisi parmi :

carbonyl, sulfinyl, sulfonyl, -NH-CO-, -CO-NH-, -O-(CH₂)_{r'}-O- avec r'
 10 signifiant un nombre entier égal à 2 ou 3, -(CH₂)_{r''}-O-(CH₂)_{r'''}- avec r'' et r''' signifiant des nombres entiers égaux à 1 ou 2, et $\underset{\text{R}_3}{\text{N}}$

où

R₃ représente :

- un atome d'hydrogène,
- 15 - un groupement formyle,
- un groupement -A, -CO-A, ou -CO-O-A, avec A signifiant un groupement alkyle inférieur, alkényle inférieur, alkynyle inférieur, cycloalkyle, ou cycloalkylalkyle inférieur,
- un groupement -(CH₂)_q-phényl ou un groupement -(CH₂)_q-phényl
 20 substitué avec q signifiant 0 ou un nombre entier de 1 à 4,
- un groupement -CO-phényl ou un groupement -CO-phényl substitué,
- un groupement -CO-O-phényl ou un groupement -CO-O-phényl substitué,
- 25 - un groupement -CO-NR₄R₅ avec R₄ et R₅ tels que définis précédemment,

étant entendu que le terme "substitué" affectant les groupements -(CH₂)_q-phényl, -CO-phényl, ou -CO-O-phényl, signifie que ces groupements
 30 peuvent être substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi : alkyle inférieur, alcoxy inférieur, hydroxy, atome d'halogène, et trifluorométhyle,

étant entendu que les termes "alkyle inférieur" et "alcoxy inférieur" signifient des groupements carbonés saturés linéaires ou ramifiés contenant de 1 à 6 atomes de carbone,

5 que les termes "alkényle inférieur" et "alkynyle inférieur" désignent des groupements insaturés linéaires ou ramifiés contenant de 2 à 6 atomes de carbone,

que le terme "cycloalkyl" désigne un cycle carboné saturé contenant de 3 à 8 chaînons,

10 leurs éventuels isomères optiques ainsi que, le cas échéant, leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

2. Les composés de formule (I) selon la revendication 1 dans lesquels m et p représentent chacun 2, ainsi que, le cas échéant, leurs sels d'addition avec un acide pharmaceutiquement acceptable.

15 3. Les composés de formule (I) selon la revendication 1 dans lesquels U représente un atome d'oxygène ou un groupement carbonyle, leurs éventuels isomères optiques, ainsi que, le cas échéant, leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

20 4. Le composé selon la revendication 1 qui est la 1-[(isoquinoléin-5 yl)sulfonyl] 4-[N'(méthyl) N'-[4'-(p-fluorophénoxy)butyl]amino]pipéridine, ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

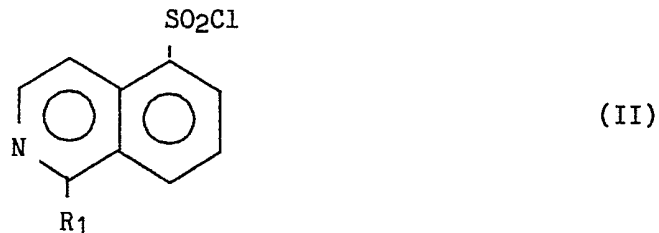
5. Le composé selon la revendication 1 qui est la 1-[(isoquinoléin-5 yl)sulfonyl] 4-[N'-(méthyl) N'-[4-(oxo) 4'-(p-fluorophényl)butyl]amino] pipéridine, ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

25 6. Le composé selon la revendication 1 qui est la 1-[(isoquinoléin-5 yl)sulfonyl] 4-[[N'-(méthyl) N'-[3'-(p-fluorophénoxy)propyl]amino]méthyl] pipéridine, ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

7. Le composé selon la revendication 1 qui est la 1-[(isoquinoléin-5 yl)sulfonyl] 4-[N'-(méthyl) N'-[5'-(p-fluorophénoxy)pentyl]amino] pipéridine, ainsi que ses sels d'addition avec un acide pharmaceutiquement acceptable.

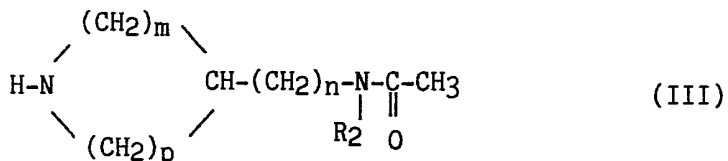
5 8. Le procédé de préparation des composés de formule générale (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que :

- on fait réagir un composé de formule (II) :



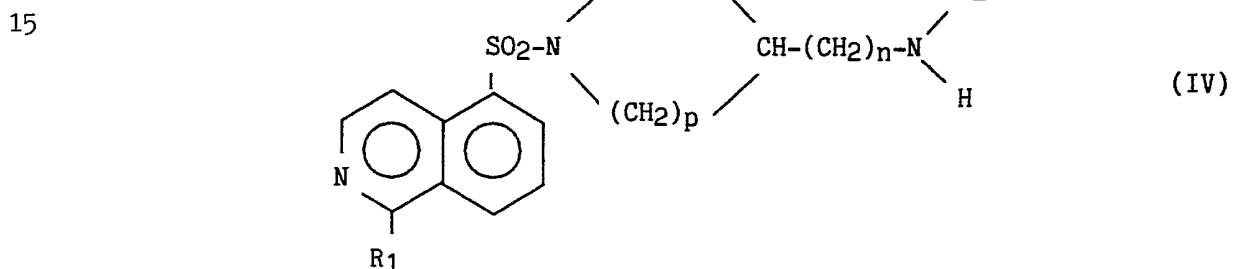
dans laquelle R₁ a la même signification que dans la formule générale (I),

10 - soit avec un composé de formule (III) :



dans laquelle R₂, n, m et p ont la même signification que dans la formule générale (I),

pour obtenir, après hydrolyse acide, un composé de formule (IV) :



dans laquelle R₁, R₂, n, m et p sont tels que définis précédemment, que l'on fait réagir avec un composé de formule (V) :

phénomènes de souffrance tissulaire et notamment dans le traitement et la
prévention de l'ischémie myocardique et périphérique, des maladies
vasculaires, de l'hypertension artérielle, de l'insuffisance cardiaque,
des troubles liés au vieillissement artériel et à l'athérosclérose, des
5 pathologies métaboliques constituant un facteur de risque
cardiovasculaire, des thromboses, des affections relatives aux muscles
lisses bronchiques, digestifs, urinaires, et utérins, des situations de
souffrance tissulaire liées au vieillissement, à l'ischémie, à
l'inflammation ou à une prolifération cellulaire,
10 et également utilisable pour la prévention des resténoses ou thromboses
vasculaires après pontage, dilatation vasculaire notamment coronaire, ou
d'autres formes de reperméabilisation vasculaire.

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE
établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

FR 9109720
FA 460538

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
X	EP-A-0 287 696 (ASAHI KASEI KOGYO K. K.) * Page 8, no. 60,61; page 9, nos 86, 89, 95; pages 24,26,31,33 * -----	1,2
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)
		C07D
Date d'achèvement de la recherche 25 MARS 1992		Examineur FRANCOIS J. C.
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>		

EPO FORM 1503 03.82 (P0412)