

①2

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 11 avril 1985.

③0 Priorité : US, 11 avril 1984, n° 599,097 et 22 janvier 1985, n° 693,426.

④3 Date de la mise à disposition du public de la demande : BOPI « Brevets » n° 42 du 18 octobre 1985.

⑥0 Références à d'autres documents nationaux apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : Société dite : BRISTOL-MYERS COMPANY. — US.

⑦2 Inventeur(s) : Graham S. Poindexter et Davis L. Temple.

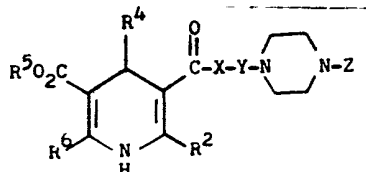
⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : Cabinet Z. Weinstein.

⑤4 Nouveaux dihydropyridinyldicarboxylates amides et esters, utilisation de ces composés comme médicament, compositions pharmaceutiques comprenant de tels composés et procédé pour la préparation de tels composés.

⑤7 L'invention concerne des nouveaux dihydropyridinyldicarboxylates amides et esters, des compositions pharmaceutiques comprenant de tels composés et un procédé pour la préparation de tels composés.

Ces composés sont des séries des amides et esters d'acide 1,4-dihydropyridin-3,5-yl dicarboxylique incorporant une fraction arylpipérazinylalcoyle et possèdent la formule générale suivante :



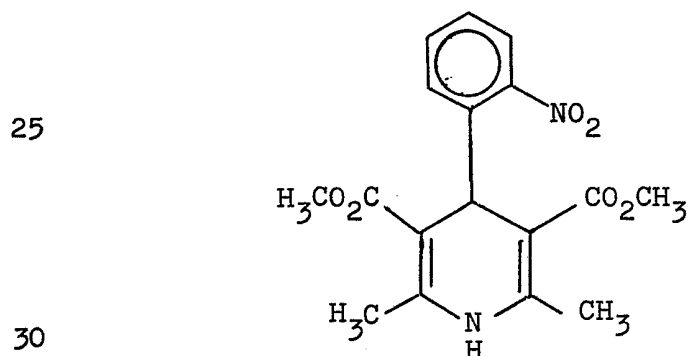
dans laquelle R⁴ est un cycloalcoyle, aryle ou hétéryle, généralement avec des substituants enlevant des électrons; R² et R⁵ sont un alcoyle inférieur, alcool, alcoxyalcoyle, ou alcoylaminoalcoyle; R⁵ est R² ou arylpipérazinylalcoyle; X est O ou NH; Y est alcoylène inférieur, alcoxyalcoylène, alcoylaminoalcoylène; et Z est phényle, phényle substitué, pyridinyle, pyridinyle substitué, ou pyrimidinyle.

Ces composés sont précieux pour être utilisés comme médicaments étant donné qu'ils présentent une activité comme agents bloqueurs alpha-adrénergiques et de calcium dans des essais *in vitro* et des actions anti-ischémiques, anti-hypertension et des actions d'inhibition de fonction de plaquette dans des criblages *in vivo*.

La présente invention concerne de nouveaux dihydropyridinyldicarboxylates amides et esters, des compositions pharmaceutiques comprenant de tels composés et un procédé pour la préparation de tels composés.

5 Plus particulièrement, la présente invention concerne des composés carbonés hétérocycliques du type 1,4-dihydropyridine ayant un groupe 3-carboxylate ou carboxamido lié à la partie ou fraction arylpipérazinyl-alcoylène. Ces composés possèdent des propriétés bio-
10 logiques.

Une partie substantielle de l'art antérieur s'est développée dans les dernières décades incluant des composés des séries 4-aryl-1,4-dihydropyridine qui présentent des propriétés antagonistes au calcium et sont utiles
15 dans le traitement de maladies cardio-vasculaires. Ces effets de blocage du calcium apparaissent servir de médiateur de vasodilatation ce qui rend ces composés utiles dans le traitement d'angine et d'hypertension. Ces structures sont exemplifiées par la nifédipine
20 (formule 1);

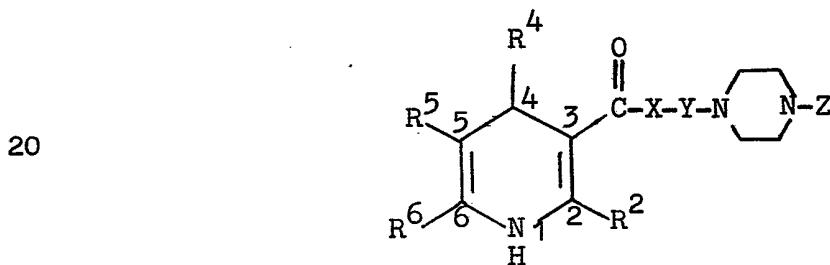


chimiquement la 4-(2'-nitrophényl)-2,6-diméthyl-3,5-dicarbomathoxy-1,4-dihydropyridine. La nifédipine et
35 quelques 4-aryl-1,4-dihydropyridines concernées sont le sujet du brevet US 3 485 847 délivré le 23 Décembre 1969. De nombreux brevets ultérieurs ont été délivrés couvrant

des 1,4-dihydropyridines dans lesquelles d'autres groupes de substitution ont été incorporés aux diverses positions du cycle de la fraction dihydropyridine via une diversité de groupes de liaison chimique.

- 5 En utilisant des techniques chimiques médicales, un objet de la présente invention est d'élaborer un agent thérapeutique combinant des propriétés de blocage α_1 -adrénergique avec l'action de blocage du calcium dans une structure moléculaire unique. Les fondements
10 biologiques pour la combinaison d'actions suggèrent qu'un tel agent fournirait un traitement puissant et efficace relativement au désordres circulatoires vasospastiques,

L'art relatif aux séries des composés de la présente invention peut être généralisé par la formule
15 structurelle suivante (2) :

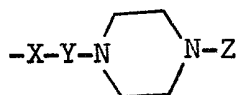


(2)

- 25 dans laquelle R², R⁴, R⁵ et R⁶ pourraient être n'importe lequel parmi de nombreux groupes substituants qui ont été définis précédemment dans la littérature volumineuse des dihydropyridines; mais en ayant donné une attention
30 spécifique à la définition pour la structure de substituant lié à la position 3 du cycle 1,4-dihydropyridine. A notre connaissance, aucune fraction aryl- ou hétéaryl- pipérazinyl-alcoyle n'a été incorporée jusqu'à présent à un composé à cycle 1,4-dihydropyridine via une fonction carboxylate
35 amide ou ester en position 3 du cycle. L'art le plus pertinent décrit est, selon notre opinion, les brevets divisionnaires US 3 905 970 et US 3 974 275 délivrés à

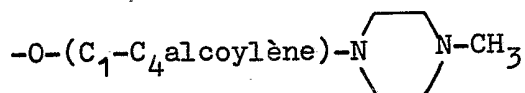
Bossert, et al, le 16 Septembre 1975 et le 10 Août 1976, respectivement. Les composés décrits et revendiqués dans ces brevets présentent (comme fraction de chaîne latérale substituant 3 :

5



représentée dans la structure (2) ci-dessus) la structure suivante (2a) :

10

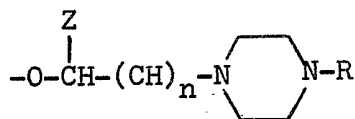


(2a)

La même chaîne latérale substituant 3- (2a) est également décrite dans le brevet US 4 393 070 délivré à Sato, et al, en Juillet 1983.

La demande de brevet européen 88 903, publiée le 21 Septembre 1983 décrit un type de 1,4-dihydropyridine avec le groupe ester de la fraction 3-carboxylate ayant la structure suivante (2b) :

20



(2b)

25

dans laquelle n est de 0 à 5; Z est aryle ou hétéryle; et R est un alcoyle inférieur, alcoxycarbonyle, ou alcanoylamino. Le point de nouveauté décrit pour ces agents anti-hypertension est basé sur Z, en ce que "...

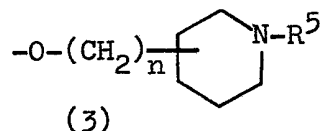
30

l'introduction du cycle aromatique ou du cycle aromatique hétérocyclique à la position alpha de la fraction cyclique amino alcoyl ester dans la chaîne latérale amène une efficacité accrue et remarquablement prolongée ".

35

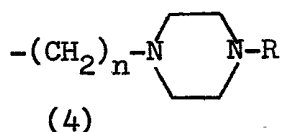
Un peu moins en rapport, la demande de brevet européen 63 365, publiée le 27 Octobre 1982 révèle des 1,4-dihydropyridines ayant un groupe ester 3-carboxylate

comprenant un cycle pipéridine (3):

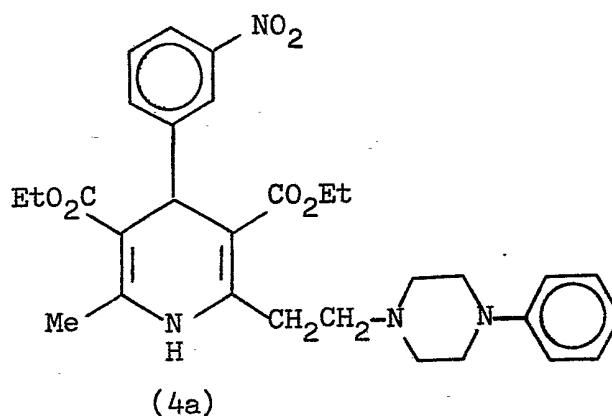


dans laquelle n est de 0 à 3, et R^5 est un arylalcoyle ou un acyle.

En outre, on révèle des composés 1,4-dihydro-pyridines qui ont un système arylpipérazine attaché par une chaîne alcoyle ou alcoxyalcoyle à la position 2 du cycle dihydropyridine. Aritomi, et al, dans Chem. Pharm. Bull. 29 (11), 3163-71 (1980) révèle des composés ayant le groupe (4) à la position 2 du cycle :

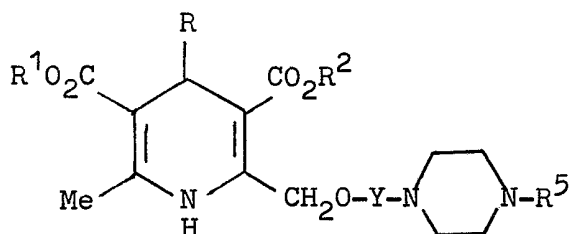


dans laquelle $n = 2$ et R est alcoyle, aryle, ou arylalcoyle. On révèle spécifiquement, comme exemple, le composé (4a).



La demande de brevet européen N° 60 674 publiée le 22 Septembre 1982 révèle des agents anti-ischémiques et des agents anti-hypertension de structure (5) :

5



(5)

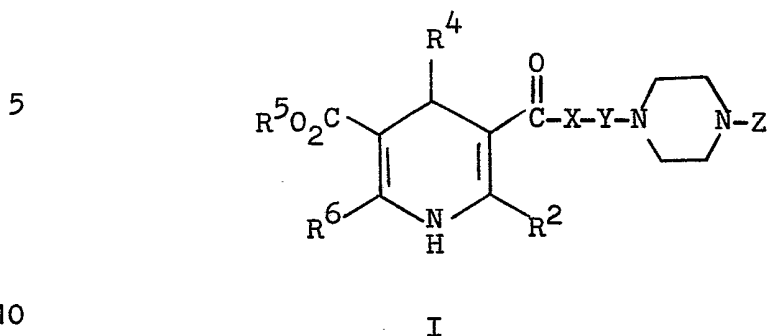
10

dans laquelle Y est une chaîne éthylène ou propylène; et R⁵ est un groupe alcoyle en C₁₋₄, aryle, arylalcoyle, et analogues. Ces composés sont facilement distingués structurellement des composés de la présente invention en vertu de la position du cycle et du groupe fonctionnel de liaison. C'est-à-dire les composés de la présente invention contiennent une fraction pipérazine aryl- ou hétéaryl α -bloquante liée par une chaîne alcoyle, alcoxyalcoyle, ou alcoylaminoalcoyle à une fonction carboxylate ou carboxamide à la position 3 du cycle.

Tous les composés mentionnés ci-dessus dérivent leur utilité thérapeutique, selon la théorie prévalente de leur mécanisme biologique, de leur capacité innée à agir comme agents bloqueurs de pont de calcium. En essence, les présents composés peuvent être distingués des composés de l'art antérieur à la fois sur la base de la structure moléculaire et également par l'action biologique. Les présents composés possèdent à la fois des propriétés de blocage de pont de calcium et alpha-adrénergiques, en améliorant ainsi l'utilité de ces composés dans le traitement de désordres d'hypertension et ischémiques. Les présents composés ont également été découverts pour posséder des actions utiles dans l'inhibition de certaines fonctions des plaquettes du sang. Il n'y a rien dans l'art antérieur qui révèle ou suggère les composés de la présente invention.

La présente invention concerne et inclut les

composés de la formule I :



et les sels d'addition d'acide de ces composés. Dans la
 formule structurelle précédente les symboles R^2 , R^4 , R^5 ,
 R^6 , X, Y et Z ont les significations suivantes. R^2 et
 15 R^6 sont indépendamment choisis parmi un alcoyle inférieur,
 un hydroxyalcoyle, un alcoxyalcoyle, un alcoylaminoalcoyle,
 ou un dialcoylaminoalcoyle et peuvent être identiques ou
 différents. Un alcoyle inférieur signifie de C_1 à C_4 ;
 alcoxyalcoyle se réfère à une chaîne alcoylène en C_1 à C_4
 20 et un groupe alcoyle en C_1 à C_4 lié à un atome d'oxygène;
 de manière similaire, un alcoylaminoalcoyle et un
 dialcoylaminoalcoyle se réfèrent à des groupes alcoyles
 inférieurs et à une chaîne alcoylène en C_1 à C_4 liée à un
 groupe amino secondaire ($-NH-$) ou tertiaire ($>N-$).
 25 R^4 est un cycloalcoyle ayant de 5 à 7 atomes de carbone,
 un bicycloalcényle de 7 à 9 atomes de carbone, hétéryle,
 tel que furanyle, indolye, méthylthiopyridyle, thiényle,
 benzoxadiazolyle, benzothiadiazolyle, et analogues;
 aryle signifie phényle, naphtyle, ou un phényle substitué,
 30 avec les substituants comprenant acétamino, alcoyle infé-
 rieur, alcoxy inférieur, cyano, halogène, hydroxyle,
 nitro, trifluorométhyle, trifluorométhylsulfonyle, et
 méthylsulfonyle et analogues. R^5 est R^2 ou

35 $X-Y-N$ $N-Z$. X est O ou NH; Y est une chaîne
 alcoylène (C_{1-5}) inférieur, alcoxyalcoylène, ou une

chaîne alcoylaminoalcoylène; et Z est phényle, pyridyle, ou pyrimidinyle, soit non substitué ou substitué avec un ou plusieurs substituants choisis parmi un alcoyle inférieur, un alcoxy inférieur, un cyano, halo, et un trifluorométhyle.

Des composés préférés de la présente invention ont la structure de la formule I dans laquelle R^2 et R^6 sont alcoyle, R^4 est nitrophényle, R^5 est alcoyle

inférieur ou $X-Y-N$  $N-Z$, X est O ou NH, Y est une

chaîne alcoylène en C_2 à C_5 , et Z est un phényle substitué. Les composés davantage préférés de la présente invention ont la structure de formule I dans laquelle R^2 et R^6 sont méthyle, R^4 est un 2- ou 3-nitrophényle, R^5 est

méthyle ou $X-Y-N$  $N-Z$, X est O, Y est une chaîne propylène

et Z est un cycle phényle 2-substitué, de préférence o-méthoxyphényle.

Les composés de la présente invention peuvent exister sous forme d'isomères optiques et à la fois des mélanges racémiques de ces isomères ainsi que les isomères optiques individuels de ceux-ci sont dans la portée de la présente invention. Les mélanges racémiques peuvent être séparés en leurs isomères individuels par des techniques bien connues telles que la séparation des sels diastéréoisomères formés avec des acides optiquement actifs, suivie par la reconversion en les bases optiquement actives.

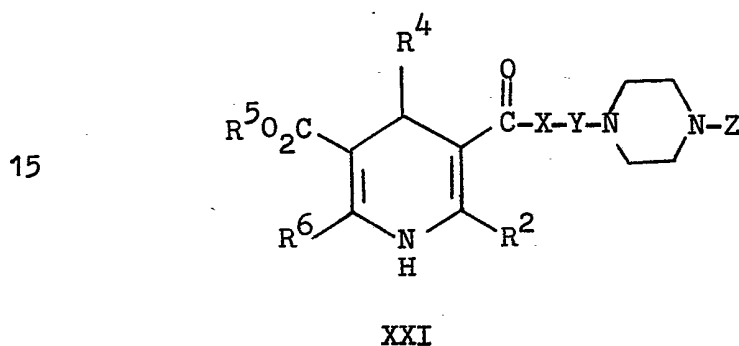
Comme indiqué, la présente invention inclut également les sels non toxiques pharmaceutiquement acceptables de ces composés basiques.

De tels sels incluent ceux dérivés d'acides organiques et minéraux tels que, sans limitation, l'acide chlorhydrique, l'acide bromhydrique, l'acide phosphorique, l'acide sulfurique, l'acide méthanesulfonique, l'acide acétique, l'acide tartrique, l'acide lactique, l'acide

succinique, l'acide citrique, l'acide maléique, l'acide sorbique, l'acide aconitique, l'acide salicylique, l'acide phtalique, l'acide embonique, l'acide énanthique et analogues.

5 Les composés de la présente invention peuvent être produits par les procédés suivants qui emploient des variations de la réaction de synthèse Hantzsch appliquée aux matériaux de départ appropriés.

10 Ainsi, la présente invention fournit un procédé de préparation d'un composé de formule XXI :



20

et les sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptables de celui-ci, dans laquelle :

25 R^2 et R^6 sont indépendamment choisis parmi un alcoyle inférieur, hydroxyalcoyle, alcoxyalcoyle, alcoylaminoalcoyle, ou dialcoylaminoalcoyle;

30 R^4 est cycloalcoyle ayant de 5 à 7 atomes de carbone, bicycloalcényle ayant de 7-9 atomes de carbone, hétéryle (comprenant furanyle, indolyle, méthylthiopyridyle, thiényle, benzoxadiazolyle, et benzothiadiazolyle), aryle (comprenant phényle, naphtyle, ou phényle substitué, ayant des substituants qui peuvent être indépendamment acétamino, alcoyle inférieur, alcoxy inférieur, cyano, halogène, hydroxyle, nitro, trifluorométhyle, trifluorométhylsulfonyle, ou méthylsulfonyle);

35

R^5 est R^2 ou $X-Y-N$  $N-Z$;

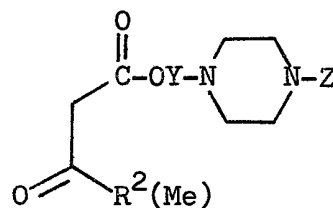
X est O ou NH;

Y est une chaîne alcoylène en C_2 à C_5 , alcoylène-oxyalcoylène, alcoylènethioalcoylène, ou une chaîne alcoylèneaminoalcoylène; et

Z est phényle, pyridinyle, ou pyrimidinyle, dans lequel ledit phényle, pyridinyle ou pyrimidinyle peut être soit non substitué ou substitué avec un ou plusieurs groupes substituants choisis parmi alcoyle inférieur, alcoxy inférieur, cyano, halo, et trifluorométhyle;

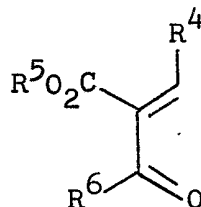
qui comprend un procédé choisi parmi le groupe suivant :

A) un composé pipérazinyl alcanoylacétate de formule IIc



IIc

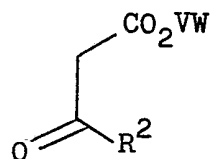
est traité avec un composé 3-oxoalcanoate de formule IIIb



IIIb

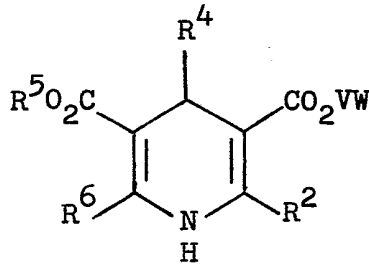
dans des conditions de condensation de Hantzsch modifiées (acétate d'ammonium/éthanol) pour donner un composé de la formule XXI dans laquelle X est l'oxygène;

B) 1°) un haloalcoyle alcanoylacétate de formule IIId,



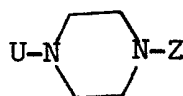
IIId

dans laquelle V est une chaîne alcoylène en $\text{C}_2\text{-C}_5$ et W est un halogène, de préférence du chlore, est mis à réagir avec un composé 3-oxoalcanoate de formule IIIb dans des conditions de condensation de Hantzsch modifiées (acétate d'ammonium/éthanol) pour donner le produit intermédiaire de la formule VIIId;



VIIId

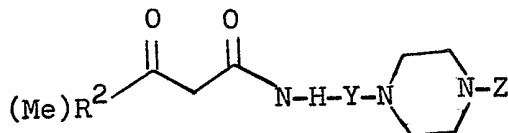
2°) le produit intermédiaire VIIId est mis à réagir avec l'intermédiaire pipérazine VIIId,



VIIId

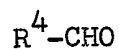
dans laquelle U est hydrogène, hydroxy-alcoylène, sulphydroalcoylène, ou amino-alcoylamine, pour donner un produit de la formule XXI dans laquelle X est l'oxygène;

C) 1°) un composé 1,3-dicarbonylpipérazine de la formule XI



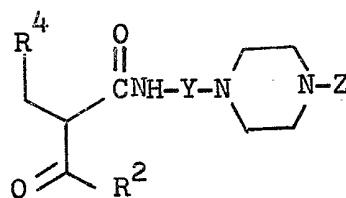
XI

est mis à réagir avec une aldéhyde appropriée de formule X' :



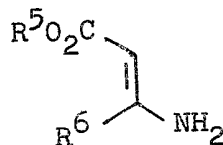
X'

dans des conditions de Knoevenagel (pipéridine et acide acétique dans le benzène) pour donner le composé carboxamido intermédiaire de formule IIIa :



IIIa

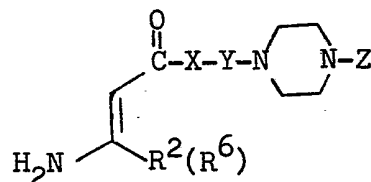
2°) le composé intermédiaire IIIa est mis à réagir avec un composé énamine de formule IVb :



IVb

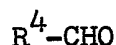
pour donner un produit de la formule XXI
dans laquelle X est NH; et

D) un composé intermédiaire énamine pipérazine
de formule IVa est mis à réagir,



IVa

si un composé de formule XXI ayant une symétrie
aux positions du cycle 3- et 5- pyridine, est dési-
ré, avec une aldéhyde appropriée de la formule X' :

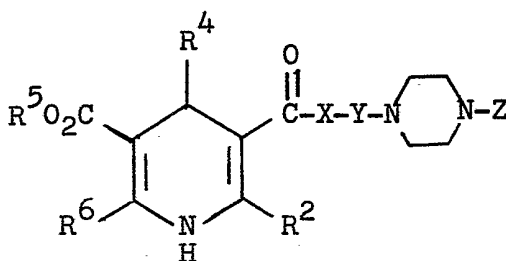


X'

dans des conditions de condensation de Hantzsch,
pour donner le produit XXI.

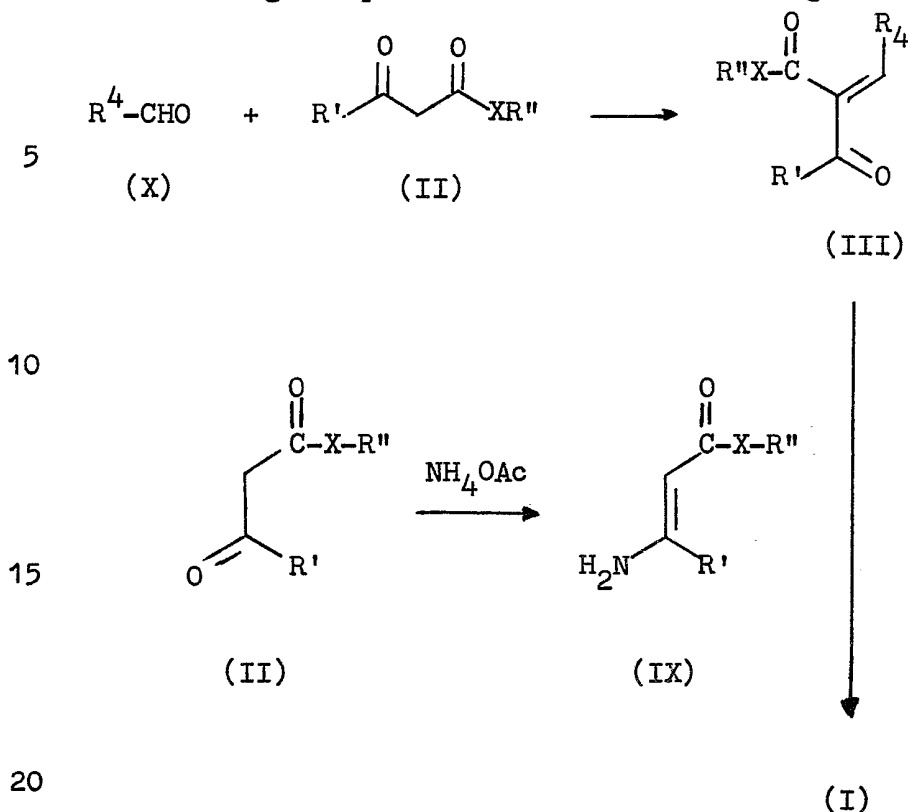
Spécifiquement, la présente invention utilise un
procédé de Hantzsch modifié pour la préparation des
composés de formule I selon les schémas réactionnels
également indiqués ci-après. Le procédé de réaction général
et la plupart des composés intermédiaires requis ont été
décrits précédemment dans le brevet US N° 4 414213 qui
est ici incorporé par référence.

Des procédés généraux pour la préparation de :

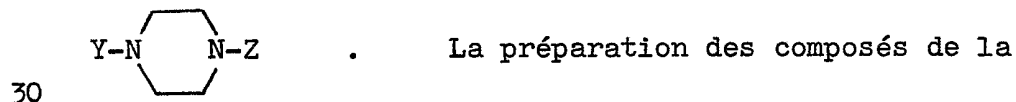


(I)

sont soulignés par le schéma réactionnel général :



25 Dans le schéma général précédent, R^4 et X sont tels que définis à la formule I. R' peut être soit R^2 ou R^6 de la formule I ; R'' peut être soit R^5 ou



35 formule I selon le procédé du schéma général comprend généralement le chauffage des composés intermédiaires du type IX et du type III ensemble seuls ou en la présence d'une vaste variété de solvants organiques inertes de réaction. Des solvants appropriés incluent mais ne sont pas limités au benzène, toluène, tétrahydrofurane, dibutyléther, butanol, hexanol, méthanol, diméthoxyéthane,

- éthylèneglycol, éthanol, propanol, etc. Des températures de réaction appropriées sont d'environ 60 à 150°C. Aucun catalyseur ou agent de condensation n'est habituellement requis. Les esters énamines intermédiaires ou les amides
- 5 intermédiaires (IX) sont générés par des conditions de réaction de type Hantzsch (NH_4OAc /alcool) à partir des intermédiaires II. Les intermédiaires IV (ci-après définis) ne sont habituellement pas isolés mais sont laissés réagir immédiatement avec des composés III. Les composés
- 10 acylcinnamates intermédiaires de la structure III sont préparés en général en utilisant des conditions réactionnelles de condensation de Knoevenagel connues. En général, des aldéhydes substituées et des composés 1,3-dicarbonyles appropriés sont condensés pour donner III.
- 15 Des variations préférées du schéma général sont répertoriées dans les schémas réactionnels qui suivent.

Schéma 1 (X = O)

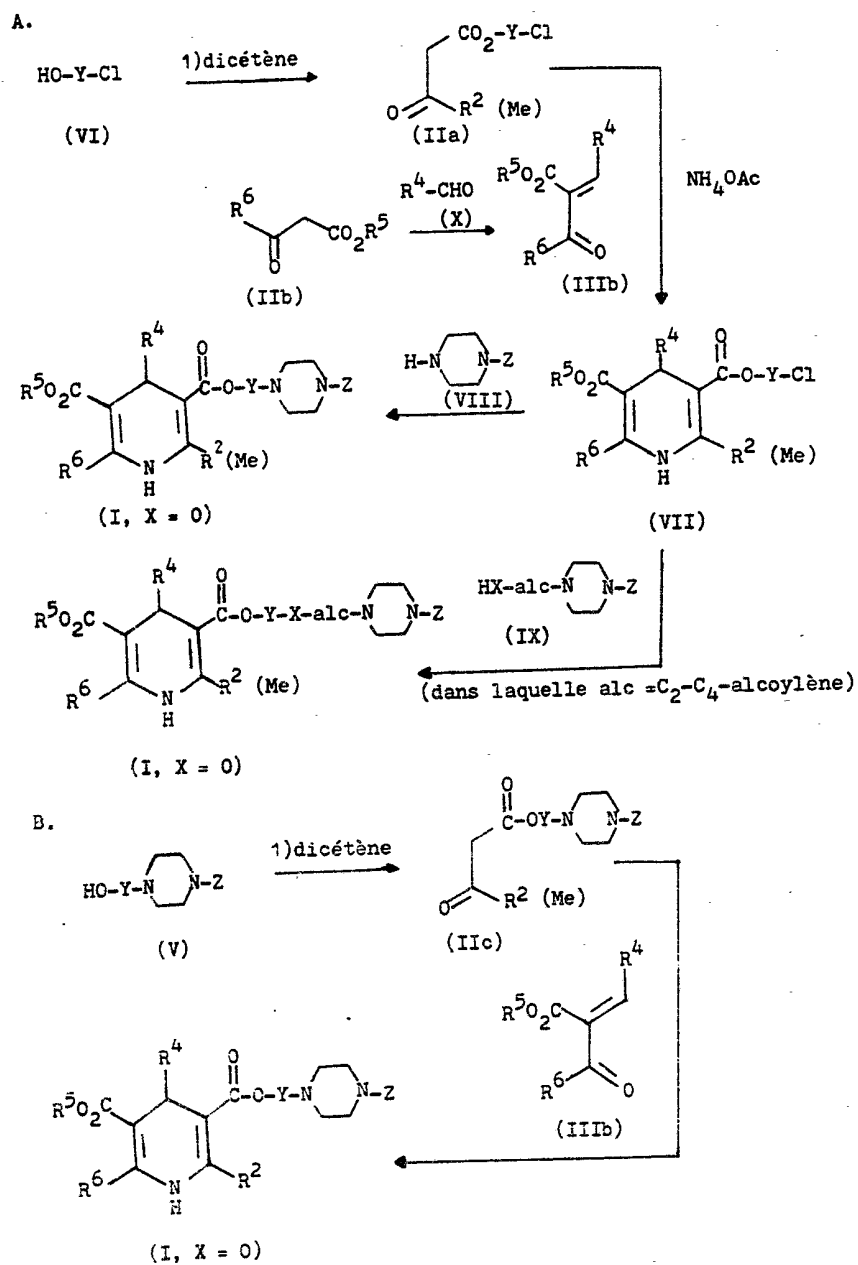
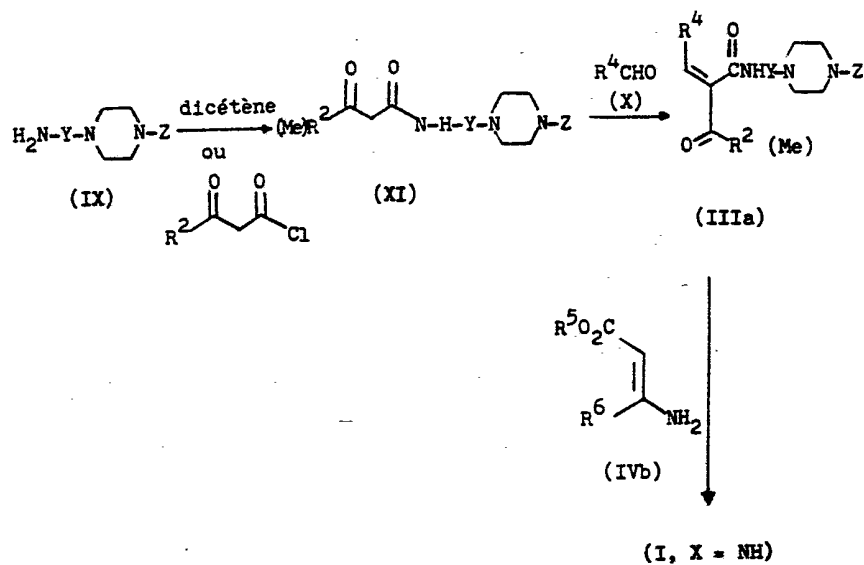
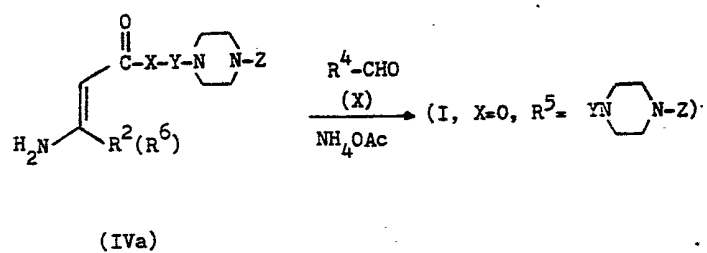


Schéma 2 (X = NH)

Schéma 3 (X = O, R⁵ = YN $\begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array}$ N-Z)

Dans ces schémas précédents, R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , X, Y et Z sont tels que définis à la formule I.

Selon le schéma 1, un composé II 1,3-dicarbonyle intermédiaire, généré par le traitement soit d'un chloroalcanol (VI) soit d'un arylpipérazinylalcanol (V) avec soit l'acide Meldrum (cf: The Merck Index, 10ème Edition, 5635, page 828 (1983)) , comme dans le schéma 4, soit avec le dicétène est soumis aux conditions de condensation de Hantzsch modifiées (acétate d'ammonium/éthanol) suivies par la réaction avec l'intermédiaire cinnamate (IIIa) pour produire soit un produit désiré de la formule (I), comme dans le schéma Ib, soit le composé chloroalcoyl ester (VII) représenté au schéma 1A. Le composé intermédiaire (VII) peut être réagi avec soit une arylpipérazine simple (VIII) soit un arylpipérazinylalcoyl alcool ou amine (IX) en donnant différents modes de réalisations des composés ester 3-carboxylates de la formule (I), comme représenté au schéma 1A. Les produits dihydropyridines (I) obtenus par les procédés soulignés au schéma 1 sont isolés en rendements modérés à la suite d'une chromatographie.

Le schéma synthétique 2 illustre la séquence réactionnelle utilisée pour obtenir la sous-classe 3-carboxamide des produits de la formule I. Dans le schéma 2, une aminoalcoylpipérazine (IX; préparée à partir de l'arylpipérazine correspondante (VIII) et un chloroalcoyle phtalimide via la synthèse de Gabriel bien connue) est traitée avec le dicétène ou un halogénure d'alcanoyl-acétyle approprié pour générer l'acétoacide amide intermédiaire (XI) qui est converti en l'amide de l'acide cinnamique (IIIa) en utilisant des conditions de Knoevenagel (R^4CHO , pipéridine et acide acétique dans le benzène). L'application de la réaction générale aux composés intermédiaires IIIa et IVb, comme représenté, donne le produit I désiré dans lequel $X = NH$.

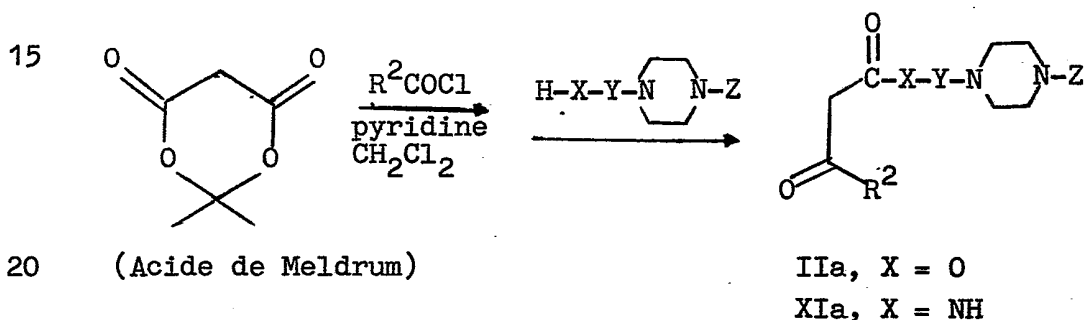
Le schéma 3 indique une route employée par la synthèse de dihydropyridines symétriques, c'est-à-dire les groupes 3- et 5- carboxylates sont identiques. Comme

représenté, le composé intermédiaire IVa (préparé à partir de IIc sous les conditions réactionnelles de Hantzsch) subit une condensation avec une $R^4\text{CHO}$ appropriée pour produire le produit I désiré.

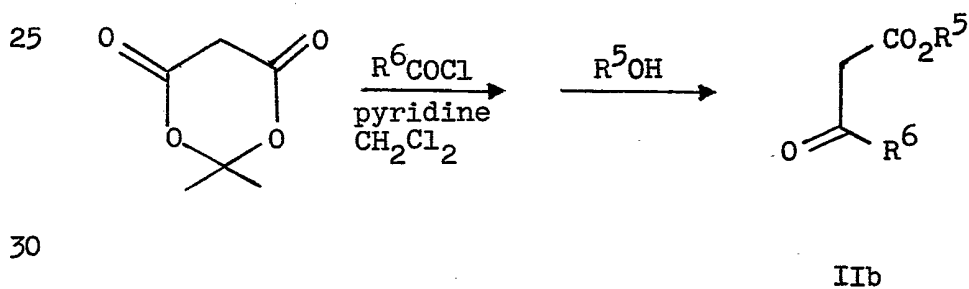
- 5 Des intermédiaires réactionnels II et XI supplémentaires utilisant la préparation des composés de la présente invention peuvent être préparés selon les schémas synthétiques suivants ou des modifications de ceux-ci qui
10 seront évidentes au praticien spécialiste de l'art chimique.

Schéma 4 (R^2 et/ou R^6 est alcoyle)

A.

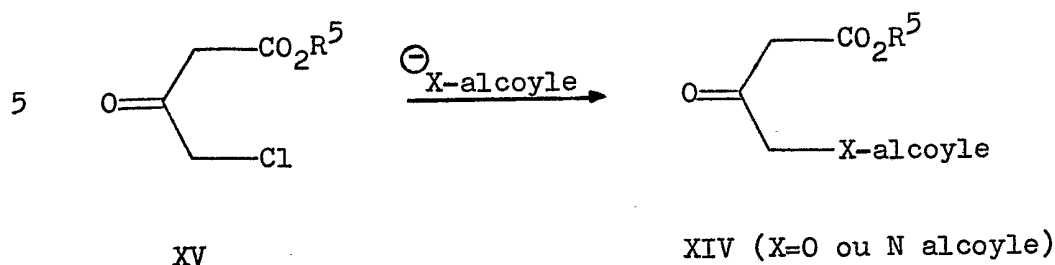


B.



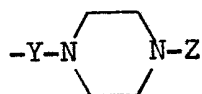
Pour plus de détails du Schéma 4 cf: Y. Oikawa, et al,
35 J. Org. Chem., 43, 2087 (1978).

Schéma 5 (R^2 et/ou R^6 est alcoyl-X-alcoyle)



10

Dans le schéma 5, R^5 pourrait également être



. Additionnellement, si la fraction

- 20 structurelle représentée par "alcoyle" dans XIV était un groupe de protection O- ou N-standard en synthèse organique, ensuite son enlèvement donnerait généralement naissance aux intermédiaires où R^2 ou R^6 sont un alcool ou un alcoylamino comme défini précédemment. En général,
- 25 XIV est préparé en traitant une solution froide (0°) de l'intermédiaire XV facilement disponible avec le diisopropylamide de lithium suivi par l'introduction d'un sel de métal alcalin du réactif X-alcoyle. Des exemples de ce réactif seraient le méthoxyde de sodium, éthoxyde de
- 25 sodium, le 2-phényléthyl éthoxyde, le phénoxyde de sodium, le méthylamide de lithium, le diméthylamide de lithium, le méthylphénylamide de lithium, et analogues. Le milieu réactionnel est un liquide organique inerte, de préférence le tétrahydrofurane ou le tétrahydrofurane-DMSO.
- 30 L'isolation et la purification de XIV est réalisée par chromatographie sur gel de silice.

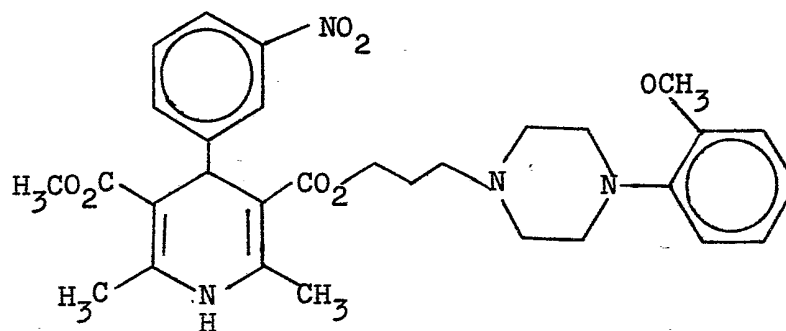
On a découvert que les composés de l'invention possèdent plusieurs propriétés pharmacologiques utiles. L'évaluation de ces propriétés pharmacologiques a été

35 effectuée au moyen à la fois de criblage biologique in vitro et in vivo. Le criblage in vitro inclut l'activité du calcium dans divers systèmes musculaires uniformes tels

que l'aorte dorsale du rat, la veine portale, et la trachée; et des affinités de liaison α déterminées dans le coeur et la poitrine du rat. En général, les composés préférés de la présente invention possèdent une activité de blocage de la pénétration de calcium avec des puissances s'approchant du composé de référence la nifédipine. L'activité de liaison α est bien plus grande pour les présents composés que pour la nifédipine avec la plupart des éléments des présentes séries étant d'une ou deux fois beaucoup plus puissants.

Des études de déplacement de dose, incluant la réponse à la phényléphrine chez des rats anesthésiés à ganglion bloqué, démontrent que le blocage α -adréno-récepteur est le résultat pharmacologique de la liaison α . La méthodologie est décrite par Deitchman, et al, dans J. Pharmacol. Methods, 3, 311-321 (1980).

L'essai in vivo incluait des résultats de vasodilatation chez les rats supportés par angiotensine-II à ganglion bloqué, et un criblage anti-hypertension chez soit le rat à hypertension spontanée (SHR) soit chez des rats à sel DOCA. En général, l'activité de vasodilatation était parallèle à l'activité de blocage du calcium pour des éléments des présentes séries. Les données de criblage anti-hypertension indiquent que la bonne activité de blocage du calcium et α -adrénergique en concert produit les effets anti-hypertension les plus drastiques. Un composé le plus préféré, BMY 20064



BMY 20064

a été administré oralement à la fois chez des rats à tension normale et à hypertension spontanée. Des doses de 1 à 10 mg/kg aboutissaient à des réductions de pression du sang dans les artères en moyenne maximales de 25 et 53 mmHg, respectivement, dans le groupe de rats de tension normale et de 34 et 100 mmHg, respectivement, dans le groupe de rats à hypertension spontanée. Ces réponses de pression de sang artériel moyenne observées dans les deux groupes étaient rapides en une fois (< 10 minutes) et la pression de sang artériel moyenne significative persistait pendant > 4 heures après la dose la plus élevée de BMY 20064.

En outre, BMY 20064 et la nifédipine ont été étudiés chez des chiens beagles anesthésiés pour déterminer leurs effets hémodynamiques aigus comparatifs. Les deux composés présentent des profils de puissance et hémodynamiques similaires dans ce modèle hémodynamique particulier.

Les essais spécifiques employés dans l'évaluation des composés de la présente invention ont été réalisés selon les procédures suivantes ou avec une légère modification. La démonstration que les présents composés possèdent une action de blocage spécifique sur les chemins de l'ion de calcium résulte d'un essai in vitro qui consiste à la mise en suspension de bandes de muscle uniforme longitudinal iléal du porc de Guinée dans des bains contenant une solution de Tyrodes maintenue à 37°C aérée avec 95% de O₂ - 5% de CO₂. Les tissus sont équilibrés pendant 60 minutes avant le début de toutes les expériences. Une réponse unique au carbachol est obtenue et utilisée dans toutes les expériences comme un contrôle de maximum. Entre des doses successives, les tissus sont rééquilibrés et lavés avec une solution de Tyrodes toutes les 15 minutes. Pour étudier l'effet des composés, les tissus sont exposés à l'antagoniste pendant 10 minutes avant l'addition de carbachol. Dans toutes les expériences, seulement un antagoniste dans n'importe quelle concentration est testé

dans n'importe quel tissu. Les résultats sont exprimés
comme concentrations molaires des antagonistes qui
inhibent la réponse du muscle à 50%. Puisque l'antagoniste
au calcium généralement inhibe un couple d'excitation-
5 contraction dans le muscle uniforme vasculaire, des agents
de ce type habituellement évoquent une vaso-dilatation.
L'essai des composés choisis de la présente invention
chez le modèle de rat supporté à angio-tension II à
ganglion bloqué (Deitchman , et al , J. Pharmacol. Methods,
10 3, 311-321 (1980)) démontre une vaso-dilatation avec son
abaissement concomitant de la pression du sang.

Additionnellement, les composés choisis de la
présente invention ont été examinés in vitro et in vivo
dans des essais de laboratoire développés pour prédire
15 une puissance médicamenteuse pour protéger le tissu
cardiaque d'une attaque due à un ischème. Ces essais
utilisent la relation connue entre l'épuisement progressif
du phosphate d'énergie élevée et l'attaque d'une liaison
cellulaire létale dans le myocarde ischémique. Des
20 résultats de ces essais par criblage démontrent que les
composés sélectionnés possèdent une action anti-ischème
puissante.

Finalement, des composés de la présente invention
présentent une inhibition puissante de divers aspects de
25 la fonction des plaquettes du sang. Ces modifications ne
sont pas liées aux composés à action de blocage du
calcium. Ceci est mis en évidence dans le tableau 1 qui
démontre les effets comparatifs de BMY 20064 avec deux
agents bloquants de pénétration de calcium de référence,
30 la nifédipine et le vérapamil.

TABLEAU 1

Effets comparatifs d'agents bloqueurs de pénétration de calcium sur divers aspects de la fonction de plaquettes du sang dans le plasma riche en plaquettes (lapin)

Composé	Agrégation du collagène	Modification de la forme de l'activité	Réaction de libération de plaquette (EC ₅₀ en mg/mL)	Rétraction du caillot
10 Nifédipine	176	> 128	> 128	> 128
Vérapamil	151	128	84	> 128
BMY 20064	11	12	12	0,1

15 Comme on peut le voir, il y a une petite similitude entre les effets de BMY 20064 et les composés de référence sur la fonction des plaquettes.

En résumé de la discussion précédente des activités biologiques, les présents composés présentent des propriétés cardio-vasculaires particulièrement appropriées pour leur emploi dans l'hypertension et l'ischémie. Ainsi, un autre aspect de la présente invention concerne un procédé pour l'amélioration soit de l'hypertension ou de l'ischémie chez un mammifère nécessitant un tel traitement qui comprend l'administration systémique à un tel mammifère d'une dose efficace d'un composé de la formule I ou d'un sel d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable de celui-ci. Sur la base d'un essai sur les animaux, une dose orale efficace pourrait être attendue pour être comprise entre environ 1 et 20 mg/kg et une dose parentérale efficace pourrait être attendue pour être inférieure, dans le domaine d'environ 0,05 à 1 mg/kg du poids du corps.

Pour des applications cliniques, cependant, le dosage et le régime de dosage doivent dans chaque cas être soigneusement ajustés, en utilisant le jugement professionnel fondé et la considération de l'âge, du poids et de la condition du patient, la route d'administration

et la nature et la gravité de la maladie. Généralement les composés de la présente invention sont administrés de la même manière que pour le médicament de référence la nifédipine et la dose orale journalière comprendra
5 d'environ 5 à environ 50 mg, de préférence de 10 à 20 mg administrés de 1 à 3 fois par jour. Dans quelques cas, un effet thérapeutique suffisant peut être obtenu à des doses inférieures tandis que dans d'autres, des doses plus importantes seront requises.

10 Le terme d'administration systémique tel qu'utilisé ici se réfère à des routes orale, rectale, et parentérale (c'est-à-dire intramusculaire, intraveineuse, sous-cutanée). Généralement, on a trouvé que lorsqu'un composé de la présente invention est administré oralement, qui est la
15 route préférée, une quantité plus importante de l'agent réactif est requise pour produire le même effet qu'une quantité plus faible donnée parentéralement. Selon une bonne pratique clinique, on préfère administrer les présents composés à un niveau de concentration qui produi-
20 ra des effets anti-hypertension et/ou anti-ischémique efficaces sans provoquer d'effets secondaires néfastes ou non désirés.

Thérapeutiquement, les présents composés sont généralement donnés sous forme de compositions pharmaceu-
25 tiques comprenant une quantité anti-hypertension et/ou anti-ischémique efficace d'un composé de la formule I ou d'un sel d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable de celui-ci et d'un support pharmaceutiquement acceptable. Des compositions pharmaceutiques pour effectuer un tel
30 traitement contiendront une quantité majeure ou mineure, par exemple de 95 à 0,5% d'au moins un composé de la présente invention en combinaison avec le support pharmaceutique, le support comprenant un ou plusieurs diluants solides, semi-solides ou liquides, une charge, et un
35 adjuvant de formulation qui est non toxique, inerte et pharmaceutiquement acceptable. De telles compositions pharmaceutiques sont de préférence sous forme d'unités

de dosage; c'est-à-dire, des unités physiquement discrètes contenant une quantité prédéterminée du médicament correspondant à une fraction ou à un multiple de la dose qui est calculée pour produire la réponse thérapeutique désirée. Les unités de dosage peuvent contenir 1, 2, 3, 4 ou davantage doses unitaires, ou, alternativement, une moitié, un tiers, ou un quart d'une dose unitaire. Une dose unitaire de préférence contient une quantité suffisante pour produire l'effet thérapeutique désiré par administration en une application d'une ou plusieurs unités de dosage selon le régime de dosage prédéterminé habituellement une totalité, moitié, tiers ou quart du dosage journalier administré une fois, deux fois, trois fois, ou quatre fois par jour. D'autres agents thérapeutiques peuvent être également présents. Des compositions pharmaceutiques qui fourniront d'environ 1 à 50 mg de l'ingrédient actif par dose unitaire sont préférées et sont de manière convenable préparées sous forme de comprimés, de losanges, de capsules, de poudres, de suspensions aqueuses ou huileuses, de sirops, d'élixirs, et de solutions aqueuses. Des compositions orales préférées sont sous la forme de comprimés ou de capsules et peuvent contenir des excipients conventionnels tels que des agents liants (par exemple, sirop, acacia, gélatine, sorbitol, tragécanthe, polyvinylpyrrolidone), des charges (par exemple lactose, sucre, amidon de maïs, phosphate de calcium, sorbitol ou glycine), des lubrifiants (par exemple stéarate de magnésium, talc, polyéthylèneglycol ou silice), des désintégrants (par exemple amidon) et des agents mouillants (par exemple lauryl sulfate de sodium). Des solutions ou suspensions d'un composé de la formule I avec des véhicules pharmaceutiques conventionnels sont employées pour des compositions parentérales telles qu'une solution aqueuse pour injection intraveineuse ou une suspension huileuse pour injection intramusculaire. De telles compositions ayant la clarté, stabilité et adaptabilité désirées pour un emploi parentéral sont obtenues en

dissolvant de 0,1% à 10% en poids du composé actif dans l'eau ou un véhicule consistant d'un alcool aliphatique polyhydrique tel que glycérine, propylèneglycol, et polyéthylèneglycols et des mélanges de ceux-ci. Les
5 polyéthylèneglycols consistent d'un mélange de polyéthylène-glycols habituellement liquides non volatils qui sont solubles à la fois dans l'eau et de liquides organiques et qui ont des poids moléculaires d'environ 200 à 1500.

Les composés qui constituent l'invention et leurs
10 procédés de préparation apparaîtront plus complètement à partir d'une considération des exemples suivants qui sont donnés dans un but d'illustration seulement et ne doivent pas être construits comme limitant la portée de l'invention. Toutes les températures peuvent être comprises comme
15 étant données en degrés Celsius lorsque cela n'est pas spécifié.

Les caractéristiques de spectre de résonance magnétique nucléaire (RMN) se réfèrent à des déplacements chimiques (δ) exprimés en partie par millions (ppm) par
20 rapport au tétraméthylsilane (TMS) comme standard de référence. L'aire relative rapportée pour les divers déplacements dans les données de spectre RMN du proton correspond au nombre d'atomes d'hydrogène d'un type fonctionnel particulier dans la molécule. La nature des
25 déplacements relativement à la multiplicité est rapportée sous forme d'un large singlet (bs), d'un singlet (s), d'un multiplet (m), d'un doublet (d), d'un doublet de doublets (dd), ou d'un quartet (q). Les abréviations employées sont DMSO- d_6 (deutérodiméthylsulfoxyde), $CDCl_3$
30 (deutérochloroforme), et sont autrement conventionnelles. Les descriptions de spectre infrarouge (IR) incluent seulement un nombre d'ondes d'absorption (cm^{-1}) ayant une valeur d'identification d'un groupe fonctionnel. Les déterminations IR sont employées en utilisant le
35 bromure de potassium (KBr) comme diluant. Les analyses élémentaires sont rapportées en pourcentage en poids.

Synthèse d'intermédiairesA. Intermédiaires de la formule IIEXEMPLE 12-chloroéthyl acétoacétate

5 On chauffe une solution de 75 g (0,403 mole) de
5-(1-hydroxyéthylidène)-2,2-diméthyl-1,3-dioxalane-4,6-
dione (cf: Y. Oikawa, et al, J. Org. Chem., 43, 2087-2088
(1978)) et de 200 mL de 2-chloroéthanol à 125°C pendant
5 heures. Après refroidissement de la solution sombre à
10 la température ambiante, on enlève l'excès de 2-chlor-
éthanol in vacuo et le résidu résultant est distillé pour
obtenir 49,4 (74%) du produit sous forme d'un liquide
clair, point d'ébullition 80-85°C/0,4 mm).

EXEMPLE 23-chloropropyl acétoacétate

15 On traite goutte à goutte du 3-chloropropanol
(47,3 g, 0,50 mole) et une quantité catalytique de
triéthylamine à 65°C avec 40 g (0,50 mole) de dicétène.
Après que l'addition soit complète, on agite le mélange
20 réactionnel à 65°C pendant 1 heure supplémentaire. La
distillation du résidu fournit 72,9 g (82%) du produit
sous forme d'un liquide clair, point d'ébullition
78-85°C à 150 mm.

Des intermédiaires de formule II additionnels
25 peuvent être préparés par des modifications des exemples
ci-dessus qui seront comprises par un homme expérimenté
dans l'art de la synthèse chimique organique.

B. Intermédiaires de formule IIIEXEMPLE 3

30 Méthyl 2- [(3-nitrophényl)méthylène]-3-
oxobutanoate

On soumet au reflux une solution de 151 g
(1,00 mole) de 3-nitrobenzaldéhyde, 116 g (1,00 mole) de
méthylacétoacétate, 10 mL d'acide acétique glacial, 4 mL
35 de pipéridine, et 400 mL de benzène pendant 2 heures
pendant lequel temps on enlève 21 mL d'eau via une trappe
Dean-Stark. La solution jaune sombre est refroidie à la

- température ambiante et une solidification se produit. La filtration suivie par un lavage avec de l'éther produit 180 g du produit sous forme d'un solide jaune. 23 g de produit supplémentaires sont obtenus à partir du
- 5 filtrat pour obtenir un total de 203 g (82%) du produit, point de fusion 145-146°C. (littérature P.F., 158°C; cf: Meyer , et al, Arzneim.-Forsch/Drug Research, 31, 407 (1981)).

EXEMPLE 4

- 10 Ethyl 2- [(3-nitrophényl)méthylène]-3-oxobutanoate

- Ce composé est préparé à l'échelle molaire selon la méthode décrite ci-dessus à l'exemple 3 et en substituant l'éthyl acétoacétate au méthylester. La recrystal-
- 15 lisation à partir de l'éthanol donne 182 g (69%) du produit sous forme d'un solide jaune, P.F. 103-106°C. (littérature P.F., 110°C; cf: Ruhemann, J. Chem. Soc., 83, 717 (1903)).

- Les exemples supplémentaires des intermédiaires
- 20 de la formule III qui sont préparés en utilisant la procédure donnée ci-dessus sont répertoriés au tableau 2.

TABLEAU 2
Intermédiaires de la formule III supplémentaires

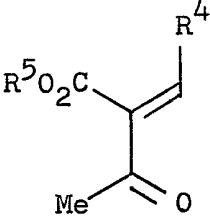
5					
10	III				
Ex.	R^4	R^5	P.E. (°C/ 0,1 mm)	P.F. (°C)	
5	m-nitrophényle	i-propyle	-	-	
15	6 m-nitrophényle	butyle	-	-	
	7 m-nitrophényle	méthoxyéthyle	-	-	
	8 m-nitrophényle	diméthylamino-éthyle	-	-	
	9 p-nitrophényle	éthyle	-	59,5-61,5	
20	10 cyclohexyle	éthyle	160-170	-	
	11 1-naphtyle	éthyle	120-130	-	
	12 3-indolyle	éthyle	-	121-122,5	
	13 2-furanyle	éthyle	118-120	-	
25	14 2-thiényle	éthyle	110-120	-	
	15 3-pyridyle	éthyle	145-165	-	
	16 2-bicyclo-heptényle	éthyle	134-140	-	
	17 phényle	éthyle	97	-	
30	18 m-cyanophényle	éthyle	130-160	-	
	19 o-chloro-phényle	éthyle	-	-	
	20 m-hydroxy-p-nitrophényle	éthyle	-	-	
	21 o-fluoro-phényle	éthyle	130	-	
35	22 m-chloro-phényle	éthyle	120-123	-	
	23 m-trifluoro-méthylphényle	éthyle	100-110	-	

TABLEAU 2 (suite)

Ex.	R ⁴	R ⁵	P.E. (°C/ 0,1 mm)	P.F. (°C)
5	24	p-hydroxy-m-nitrophényle	éthyle	-
	25	o-méthoxy-phényle	éthyle	-
	26	m-méthyl-phényle	éthyle	140
10	27	p-hydroxy-m-méthoxy	éthyle	-
	28	p-acétamido-phényle	éthyle	110-112
	29	m-méthyl-sulfonyl	éthyle	-
15	30	m-trifluoro-méthylsulfonyl-phényle	éthyle	-
	31	o-chloro-m-nitrophényle	éthyle	-
	32	o-nitrophényle	méthyle	-
20	33	m-nitrophényle	méthyle	145-146
	34	m-nitrophényle	n-propyle	-
	35	m-nitrophényle	2-chloro-éthyle	68-76
25	36	m-nitrophényle	3-chloro-propyle	-
	37	2,3-dichloro-phényle	méthyle	-
	38	2,3-dichloro-phényle	méthoxy-éthyle	-
30	39	4-benzoxa-diazolyle	méthyle	-
	40	4-benzthia-diazolyle	éthyle	-
	41	3-(2-méthyl-thiopyridinyle	méthyle	-

C. Intermédiaires de formule VEXEMPLE 424-(2-méthoxyphényl)-1-pipérazinepropanol

La synthèse pour ce et d'autres intermédiaires
5 du type V est prise de Wu, et al, J. Med. Chem., 12,
876 (1969). Un mélange de 1-(2-méthoxyphényl)pipérazine
(10,0 g, 52,1 mmoles), 3-chloropropanol (4,25 g, 45,0
mmoles), du carbonate de potassium micropulvérisé (6,21 g,
45 mmoles), et 75 mL d'acétonitrile est soumis au reflux
10 pendant 23 heures. Après refroidissement à la température
ambiante, on ajoute 200 mL d'eau et le mélange résultant
est extrait avec du chlorure de méthylène. Les portions
organiques combinées sont lavées avec de l'eau et de la
saumure, et ensuite séchées sur du sulfate de magnésium.
15 La filtration et l'enlèvement des volatils sous vide
donnent 11,7 g de produit alcool brut. La recristallisa-
tion à partir d'acétonitrile donne 9,4 g (72%) du produit
qui est un solide blanc, point de fusion 94-95°C.

D. Intermédiaires de formule VII

20

EXEMPLE 432-chloroéthyl méthyl 1,4-dihydro-2,6-diméthyl-
4-(3-nitrophényl)-3,5-pyridinedicarboxylate

De l'acétate d'ammonium (3,85 g, 50,0 mmoles) est
ajouté à une solution d'acétoacétate préparée ci-dessus
25 à l'exemple 1 (8,25 g, 50,0 mmoles) et 50 mL d'éthanol
absolu, et est soumis au reflux sous azote pendant 1 heure.
Le produit cinnamate intermédiaire préparé ci-dessus à
l'exemple 3 (12,5 g, 50,0 mmoles) est ensuite ajouté et
la solution jaune résultante est soumise au reflux pendant
30 12 heures supplémentaires. Après refroidissement à la
température ambiante, le solvant est enlevé in vacuo et
le résidu est recristallisé à partir d'éthanol pour donner
le produit sous forme d'un solide jaune, point de fusion
129-131°C (littérature point de fusion 130°C; cf: Iwanami,
35 et al, Chem. Pharm. Bull., 27, 1426 (1979)).

EXEMPLE 443-chloropropyl méthyl 1,4-dihydro-2,6-diméthyl-4-(3-nitrophényl)-3,5-pyridinedicarboxylate

Selon la méthode décrite ci-dessus à l'exemple 43
 5 mais en utilisant les intermédiaires préparés aux exemples 2 et 3, l'intermédiaire du titre est préparé en un rendement de 99% sur une échelle de 50 mmoles pour obtenir le produit sous forme d'un solide jaune, point de fusion 125-130°C

10 Synthèse des produitsEXEMPLE 45

2- [4-(2-méthoxyphényl-1-pipérazinyl)éthyl]
méthyl 1,4-dihydro-2,6-diméthyl-4-(3-nitro-
phényl)-3,5-pyridinedicarboxylate dihydro-
 15 chlorure hydrate

Une solution de l'intermédiaire VII préparé
 ci-dessus à l'exemple 43 (1,98 g, 5,00 mmoles), de
 1-(2-méthoxyphényl)pipérazine (1,05 g, 5,5 mmoles), de
 triéthylamine (0,61 g, 6,04 mmoles), et de 25 mL de
 20 tétrahydrofuranne est soumise au reflux pendant 36 heures sous azote. Après enlèvement des volatils in vacuo, le résidu est dissous dans du 2-propanol, 50 mL de HCl aqueux à 10% (V:V) est ajouté et la solution est chauffée sur un bain de vapeur pendant 15 minutes. Après extraction
 25 avec du chlorure de méthylène, les portions organiques combinées sont lavées avec de l'eau et de la saumure, séchées sur du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées in vacuo pour donner une huile brune. L'huile est cristallisée à partir d'éthanol:éther pour fournir 1,7 g
 30 (55%) du produit sous forme d'un solide légèrement brun, point de fusion 159-160°C (décomposition).

Anal. Calculé pour $C_{29}H_{34}N_4O_7 \cdot 2HCl \cdot 0,7 H_2O$:
 C, 54,76; H, 5,93; N, 8,81. Trouvé : C, 54,87;
 H, 6,21; N, 8,78.

35 RMN (DMSO- d_6) : 2,36 (3,s); 2,45 (3,s); 3,45 (10,m); 3,62 (3,s); 3,87 (3,s); 4,55 (2,m); 5,09 (1,s); 7,08 (4,m); 7,70 (2,m); 8,06 (2,m); 8,45 (2,bs); 9,60 (1,bs).

IR (KBr) : 755, 1015, 1100, 1120, 1215, 1350, 1485, 1530, 1650, 1700, 2450, 3360 cm^{-1} .

EXEMPLE 46

5 [2-(4(phényl-1-pipérazinyl)éthyl] méthyl 1,4-
dihydro-2,6-diméthyl-4-(3-nitrophényl)-3,5-
pyridinedicarboxylate

En utilisant une méthodologie similaire à celle décrite ci-dessus à l'exemple 44, une solution de l'intermédiaire dihydropyridine VII et de phénylpipérazine est
 10 soumise au reflux dans l'acétonitrile en utilisant du carbonate de potassium comme accepteur d'acide. Après la formation de l'hydrochlorure et la cristallisation à partir d'acétonitrile-isopropyléther, on obtient le produit en un rendement de 15% sous forme d'un solide jaune, point
 15 de fusion 201-204°C.

Anal. Calculé pour $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_6 \cdot \text{HCl}$: C, 60,37; H, 5,97; N, 10,06. Trouvé: C, 60,48; H, 6,11; N, 10,30.

RMN (DMSO-d_6): 2,32 (3,s); 2,40 (3,s); 3,21 (6,m); 3,44 (4,m); 3,60 (3,s); 4,48 (2,m); 5,04 (1,s); 6,92 (3,m);
 20 7,28 (2,m); 7,64 (2,m); 8,01 (2,m); 9,40 (1,bs); 11,65 (1,bs).

IR (KBr): 695, 755, 1100, 1120, 1215, 1350, 1480, 1525, 1670, 1700, 2430, 3280 cm^{-1} .

EXEMPLE 47

25 [3- [4-(2-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl] propyl]
méthyl 1,4-dihydro-2,6-diméthyl-4-(3-nitro-
phényl)-3,5-pyridinedicarboxylate hydrate

Une solution de l'intermédiaire dihydropyridine VII préparé ci-dessus à l'exemple 44 (8,65 g, 20 mmoles),
 30 1-(2-méthoxyphényl)pipérazine (4,1 g, 20 mmoles), triéthylamine (6 g), et une quantité catalytique d'iodure de potassium dans 50 mL d'acétonitrile est soumise au reflux pendant 48 heures.

Après enlèvement des volatils in vacuo, le résidu
 35 est trituré dans l'acétonitrile pour fournir 3,5 g (17%) du produit sous forme d'un solide jaune, point de fusion 70-75°C.

Anal. Calculé pour $C_{30}H_{36}N_4O_7 \cdot 0,5H_2O$: C, 62,81; H, 6,50; N, 9,77. Trouvé: C, 62,50; H, 6,41; N, 9,43.

RMN (DMSO- d_6): 1,72(2,m); 2,30 (6,s); 2,40 (6,m); 2,92 (4,m); 3,56 (3,s); 3,77 (3,s); 4,02 (2,m); 5,02 (1,s);
5 6,87 (4,m); 7,59 (2,m); 8,00 (2,m); 9,01 (1,bs).

IR (KBr): 750, 1100, 1120, 1215, 1240, 1350, 1500, 1530, 1685, 1700, 3400 cm^{-1} .

EXEMPLE 48

10 Méthyl 1,4-dihydro-5-[[2-(4-(2-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl)] éthyl] amino] carbonyl-2,6-diméthyl-4-(3-nitrophényl)-3-pyridine-carboxylate

Le dicétène (1,85 g, 22,0 mmoles) est lentement ajouté goutte à goutte à une solution à 0°C de 1-(2-amino-éthyl)-4-(2-méthoxyphényl)pipérazine (4,7 g, 22 mmoles)
15 cf: Mull, et al., J. Med. Pharm. Chem., 5, 944 (1962) pour la préparation dans 20 mL d'éthanol absolu. Après que l'addition soit complète, la solution est laissée se réchauffer à la température ambiante et on agite pendant
20 30 minutes. La concentration in vacuo donne 5,5 g de l'intermédiaire acétoacidamide brut sous forme d'une huile claire qui est utilisée sans purification ultérieure.

La condensation Knoevenagel est réalisée en soumettant au reflux la solution de 3-nitrobenzaldéhyde (2,25 g, 15 mmoles), de l'intermédiaire acétoacidamide, 5 gouttes
25 d'acide acétique glacial, et 3 gouttes de pipéridine dans 25 mL de benzène pendant plusieurs heures. Après travail et chromatographie flash (5% de méthanol:chloroforme) 4,35g(44%) du produit est obtenu sous forme d'une huile
30 jaune.

Une partie de cette huile jaune (3,5 g, 7,7 mmoles), du méthyl 3-aminocrotonate (3,9 g, 7,8 mmoles) et 40 mL de 2-propanol sont soumis au reflux toute la nuit (18 heures). La concentration in vacuo donne 3,5 g d'une gomme jaune.
35 Une chromatographie flash (2% de méthanol:chloroforme; 3% de méthanol:chloroforme; et ensuite 4% de méthanol:chloroforme) produit 0,73 g (17%) du produit sous forme

d'une mousse jaune, point de fusion 83-88°C.

Anal. Calculé pour $C_{29}H_{35}N_5O_6 \cdot 0,2 CHCl_3$:
C, 61,15; H, 6,19; N, 12,21. Trouvé: C, 61,08;
H, 6,18; N, 11,93.

5 RMN ($CDCl_3$): 2,30 (6,s); 2,54 (6,m); 3,01 (4,m);
3,32 (2,m); 3,63 (3,s); 3,85 (3,s); 4,96 (1,s); 6,16 (1,
bs); 6,26 (1,bs); 6,92 (4,m); 7,38 (1,m); 7,68 (1,m);
8,05 (2,m).

10 IR (KBr): 750, 1110, 1240, 1350, 1500, 1530, 1625,
1660 cm^{-1} .

EXEMPLE 49

15 Méthyl 1,4-dihydro-5- [[3- [4-(2-méthoxy-
phényl)-1-pipérazinyl] propyl] amino] carbonyl -
2,6-diméthyl-4-(3-nitrophényl)-3-pyridine-
carboxylate

Ce composé est préparé d'une manière similaire à
l'exemple 48 mais en utilisant une aminopropylpipérazine
de départ décrite dans Wu, et al., J. Med. Chem., 12, 876
(1969). Le produit désiré est isolé sous forme d'une
20 mousse jaune, point de fusion 70-80°C.

Anal. Calculé pour $C_{30}H_{37}N_5O_6 \cdot 0,4 CHCl_3$:
C, 59,72; H, 6,17; N, 11,45. Trouvé: C, 59,54; H, 6,17;
N, 11,38.

25 RMN ($CDCl_3$): 1,65 (2,m); 2,17 (3,s); 2,31 (3,s);
2,52 (6,m); 3,00 (4,m); 3,38 (2,m); 3,53 (3,s); 3,85 (3,s);
4,99 (1,s); 5,90 (1,bs); 6,89 (5,m); 7,52 (2,m); 8,03 (2,m).

IR (KBr): 750, 1115, 1230, 1240, 1350, 1500, 1530,
1625, et 1680 cm^{-1} .

EXEMPLE 50

30 bis- [3- [4-(2-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl] -
propyl] 1,4-dihydro-2,6-diméthyl-4-(3-nitro-
phényl)-3,5-pyridinedicarboxylate dihydro-
chlorure

35 A une fusion de l'intermédiaire pipérazine V,
préparé ci-dessus à l'exemple 42 (5,00 g, 20,0 mmoles) dans
un bain d'huile à 105°C on ajoute lentement du dicétène
(1,68 g, 20,0 mmoles). Après que l'addition soit complète,

50 mL d'éthanol absolu, l'acétate d'ammonium (1,20 g, 16 mmoles), et de la 3-nitrobenzaldéhyde (1,58 g, 10,4 mmoles) sont ajoutés, et la solution résultante est soumise au reflux pendant 17 heures. Après refroidissement à la température ambiante, la réaction est concentrée in vacuo pour donner 8,5 g d'une huile jaune sombre. L'huile est prise dans le chlorure de méthylène et lavée avec deux portions de HCl aqueux à 10% (V:V) et la couche organique concentrée pour obtenir un solide jaune. La recristallisation à partir d'éthanol-éthyléther fournit 2,95 g (35%) du produit sous forme d'un solide jaune, point de fusion 155-175°C (décomposition).

Anal. Calculé pour $C_{43}H_{54}N_6O_8 \cdot 2HCl \cdot 0,5H_2O$:
C, 59,72; H, 6,64; N, 9,72; H_2O , 1,04. Trouvé: C, 59,67;
15 H, 6,90; N, 9,54; H_2O , 1,04.

RMN (DMSO- d_6): 2,18 (4,m); 2,38 (6, s);
3,18 (12,m); 3,44 (8,m); 3,79 (6,s); 4,08 (4,m); 500 (1,s);
6,93 (8,m); 7,70 (2,m); 8,02 (2,m); 9,46 (1,bs).

IR (KBr): 750, 1120, 1215, 1250, 1350, 1515, 1550,
20 1665, 1710, 2640, et 3400 cm^{-1} .

EXEMPLE 51

4- [4- [(2-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl] -
butyl] méthyl 1,4-dihydro-2,6-diméthyl-4-(3-
nitrophényl)-3,5-pyridinedicarboxylate
25 dihydrochlorure

Le dicétène (4,6 g, 0,055 mole) est ajouté goutte à goutte au 4-(2-méthoxyphényl)-1-pipérazinebutanol (13,2 g, 0,05 mole) (brevet britannique 803 403 du 22 Octobre 1958) à 100°C. La fusion est chauffée pendant 20 minutes à 100°C.
30 La fusion est dissoute dans 200 mL d'éthanol et on ajoute de l'acétate d'ammonium (3,5 g, 0,05 mole). La solution est chauffée au reflux pendant 2 heures. On ajoute du méthyl m-nitro-2-acétylcinnamate (8,4 g, 0,05 mole) et on continue à mettre au reflux pendant 17 heures. La solution
35 est concentrée in vacuo. Le résidu est purifié par chromatographie flash (MeOH à 2% dans $CHCl_3$ sur gel de silice). Le produit est converti en l'hydrochlorure avec

HCl éthanolique pour donner 1,55 g (4,7%) du produit, point de fusion 110-130 .

Anal. Calculé pour $C_{31}H_{38}N_4O_7 \cdot 2HCl$: C, 57,14; H, 6,19; N, 8,60. Trouvé: C, 57,35; H, 6,39; N, 8,51.

- 5 Des exemples additionnels des produits de la présente invention sont donnés au tableau 3. Ces produits additionnels sont synthétisés en utilisant les procédures décrites ci-dessus dans les exemples 45-51.

TABLEAU 3
Produits de la formule I additionnels

Ex. N°	R ²	R ⁴	R ⁵	R ⁶	I			
					R ⁵ O ₂ C	R ⁴	C(=O)-X-Y-N	Z
52	Me	3-NO ₂ Ph	Me	Me	0	0	-(CH ₂) ₃ -	2-pyrimidinyle
53	Me	3-NO ₂ Ph	R ³ a)	Me	0	0	-(CH ₂) ₃ -	2-pyrimidinyle
54	Me	3-NO ₂ Ph	Me	Me	0	0	-(CH ₂) ₃ -	2-(3-CN-pyridyle)
55	Me	3-NO ₂ Ph	Me	Me	0	0	-(CH ₂) ₃ -	3-CF ₃ Ph
56	Me	3-NO ₂ Ph	Et	Me	0	0	-(CH ₂) ₃ -	2-MeOPh
57	Me	3-NO ₂ Ph	Me	Me	0	0	-[CH ₂] ₃ NH[CH ₂] ₃ -	2-MeOPh
58	Me	3-NO ₂ Ph	Me	Me	0	0	-[CH ₂] ₂ O[CH ₂] ₂ -	2-MeOPh
59	Me	3-NO ₂ Ph	R ³ a)	Me	0	0	-[CH ₂] ₂ O[CH ₂] ₂ -	2-MeOPh
60	Me	3-NO ₂ Ph	MeOCH ₂ CH ₂ -	Me	0	0	-(CH ₂) ₃ -	2-MeOPh
61	Me	2-NO ₂ Ph	Me	Me	0	0	-(CH ₂) ₃ -	2-MeOPh
62	Me	3-NO ₂ Ph	Me	Me	0	0	-(CH ₂) ₃ -	3-ClPh

TABLEAU 3 (suite)

Ex. N°	R ²	R ⁴	R ⁵	R ⁶	X	Y	Z
63	Me	3-NO ₂ Ph	Me	Me	0	-(CH ₂) ₃	4-FPh
64	Me	3-NO ₂ Ph	R ³ a)	Me	0	-(CH ₂) ₃ -	4-FPh
65	Me	3-NO ₂ Ph	Me	Me	0	-(CH ₂) ₃ -	2-CF ₃ Ph
66	Me	3-NO ₂ Ph	Me	Me	0	-(CH ₂) ₃ -	2-MePh
67	Me	3-NO ₂ Ph	R ³ a)	Me	0	-(CH ₂) ₃ -	2-MePh
68	Me	3-NO ₂ Ph	Me ₂ NCH ₂ CH ₂	Me	0	-(CH ₂) ₃ -	2-MeOPh
69	CH ₂ OH	3-NO ₂ Ph	Me	Me	0	-(CH ₂) ₂ -	2-MePh
70	CH ₂ OMe	2,3-ClPh	MeOCH ₂ CH ₂	Me	0	-(CH ₂) ₃ -	3-ClPh
71	CH ₂ NMe ₂	2-NO ₂ Ph	Et	Me	0	-(CH ₂) ₄ -	3-MeOPh
72	Me	4-C ₆ H ₃ N ₂ O	Me	Me	0	-(CH ₃) ₃ -	2-MeOPh
73	Et	4-C ₆ H ₃ N ₂ S	Me	Me	0	-(CH ₂) ₃ -	2-MeOPh
74	Me	3-CNPh	Et	MeOCH ₂	0	-(CH ₂) ₃ -	3-CF ₃ Ph
75	MeOCH	3-C ₆ H ₆ NS	Me	Et	0	-(CH ₂) ₃ -	2-MeOPh
76	Me ₂ NCH	2-NO ₂	Me	Me	0	-(CH ₂) ₄ -	3-FPh

a) R³ = Y-N N-Z; c'est-à-dire des composés où R⁵ = R³ représentent les produits 3,5-dicarboxylate dihydropyridines symétriques.

Les propriétés physiques, lorsqu'elles sont disponibles, des produits des exemples répertoriés au tableau 3 sont données au tableau 4 qui suit. L'en-tête "Calc" signifie "Calculé".

TABLEAU 4
Propriétés physiques - Produits de formule I

Ex.	Dénomination	P.F.(°C)	Anal.	
			Calc	Trouvé
52	[3- [1-(2-pyrimidinyl)-4-pipérazinyl] propyl] méthyl 1,4-dihydro-2,6-diméthyl-4-(3-nitrophényl)-3,5-pyridinedicarboxylate hydrochlorure acétonitrile solvate	97-110	C, 57,56 H, 5,93 N, 15,90	57,28 6,00 15,95
53	Bis [3- [1-(2-pyrimidinyl)-4-pipérazinyl] propyl] 1,4-dihydro-2,6-diméthyl-4-(3-nitrophényl)-3,5-pyridinedicarboxylate hydrochlorure	92-105	C, 58,22 H, 6,21 N, 18,35	57,93 6,32 18,43
54	[3- [4-(3-cyano-2-pyridinyl)-1-pipérazinyl] - propyl] méthyl 1,4-dihydro-2,6-diméthyl-4-(3-nitrophényl)-3,5-pyridinedicarboxylate hydrochlorure	230-232	C, 58,34 H, 5,57 N, 14,06	58,36 5,66 14,08
55	[3- [4- [3-(trifluorométhyl)phényl] -1-pipérazinyl] - propyl] méthyl 1,4-dihydro-2,6-diméthyl-4-(3-nitrophényl)-3,5-pyridinedicarboxylate hydrochlorure	215-217	C, 56,38 H, 5,36 N, 8,77	55,99 5,53 8,88
56	Ethyl [3- [4-(2-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl] - propyl] 1,4-dihydro-2,6-diméthyl-4-(3-nitrophényl)-3,5-pyridinedicarboxylate hydrochlorure hydrate	Indis-tinct	C, 60,09 H, 6,43 N, 9,04	59,94 6,42 9,21
57	[3- [[3- [4-(2-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl] - propyl] amino] propyl] méthyl 1,4-dihydro-2,6-diméthyl-4-(3-nitrophényl)-3,5-pyridinedicarboxylate dihydrochlorure hydrate	Indis-tinct	C, 55,95 H, 6,87 N, 9,89	55,90 6,79 9,74

TABLEAU 4 (suite) (1)

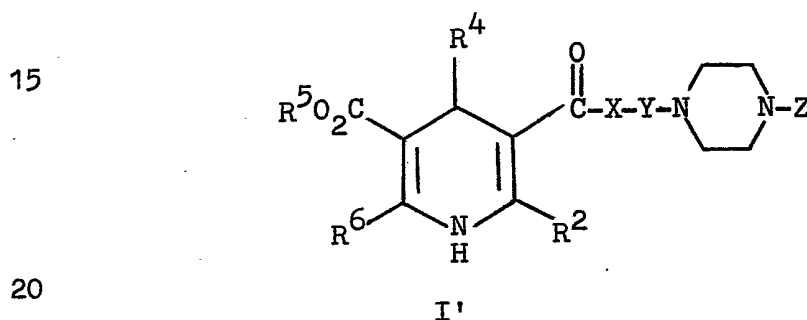
Ex.	Dénomination	P.F.(°C)	Anal.	
			Calc	Trouvé
58	[2- [2- [4-(2-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl] - éthoxy] éthyl] méthyl 1,4-dihydro-2,6-diméthyl-4-(3-nitrophényl)-3,5-pyridinedicarboxylate hydrochlorure hydrate	103-113	C, 58,00 H, 6,31 N, 8,73	57,65 6,21 8,55
59	BIS [2- [2- [4-(2-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl] - éthoxy] éthyl] 1,4-dihydro-2,6-diméthyl-4-(3-nitrophényl)-3,5-pyridinedicarboxylate tétrahydrochlorure monohydrate	178-180	C, 53,68 H, 6,41 N, 8,35	53,42 6,70 8,13
60	(2-méthoxyéthyl) [3- [4-(2-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl] -propyl] 1,4-dihydro-2,6-diméthyl-4-(3-nitrophényl)-3,5-pyridinedicarboxylate monohydrate	212-216	C, 59,58 H, 6,41 N, 8,68	59,58 6,48 8,87
61	[3- [4-(2-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl] propyl] méthyl 1,4-dihydro-2,6-diméthyl-4-(2-nitrophényl)-3,5-pyridinedicarboxylate monohydrochlorure hémihydrate	120-130	C, 59,06 H, 6,28 N, 9,18	59,19 6,21 9,12
62	[3- [4-(3-chlorophényl)-1-pipérazinyl] propyl] méthyl 1,4-dihydro-2,6-diméthyl-4-(3-nitrophényl)-3,5-pyridinedicarboxylate monohydrochlorure	97-102	C, 57,52 H, 5,66 N, 9,25	57,90 5,71 9,42
63	[3- [4-(4-fluorophényl)-1-pipérazinyl] propyl] méthyl dihydro-2,6-diméthyl-4-(3-nitrophényl)-3,5-pyridinedicarboxylate	126-128	C, 60,03 H, 6,02 N, 10,14	62,92 6,09 9,88
64	BIS [3- [4-(4-fluorophényl) pipérazinyl] propyl] 1,4-dihydro-2,6-diméthyl-4-(3-nitrophényl)-3,5-pyridinedicarboxylate	175-176	C, 64,89 H, 6,38 N, 11,07	64,81 6,47 11,05

TABLEAU 4 (suite) (2)

Ex.	Dénomination	P.F. (°C)	Anal.	
			Calc	Trouvé
65	Méthyl [3-[4-(2-trifluorométhyl)phényl]-1-pipérazinyl] propyl 1,4-dihydro-2,6-diméthyl-4-(3-nitrophényl)-3,5-pyridinedicarboxylate	151-153	C, 59,80 H, 5,52 N, 9,30	59,90 5,62 9,05
66	Méthyl [3-[4-(2-méthylphényl)-1-pipérazinyl]-propyl] 1,4-dihydro-2,6-diméthyl-4-(3-nitrophényl)-3,5-pyridinedicarboxylate	120-124	C, 65,68 H, 6,61 N, 10,21	65,75 6,74 9,85
67	BIS [3-[4-(2-méthylphényl)-1-pipérazinyl]-propyl] 1,4-dihydro-2,6-diméthyl-4-(3-nitrophényl)-3,5-pyridinedicarboxylate	136-138	C, 68,78 H, 7,25 N, 11,19	68,61 7,42 11,30
68	[2-(N,N-diméthylamino)éthyl] [3-[4-(2-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl] propyl] 1,4-dihydro-2,6-diméthyl-4-(3-nitrophényl)-3,5-pyridinedicarboxylate trihydrochlorure	212-213	C, 54,21 H, 6,34 N, 9,58	54,38 6,46 9,96

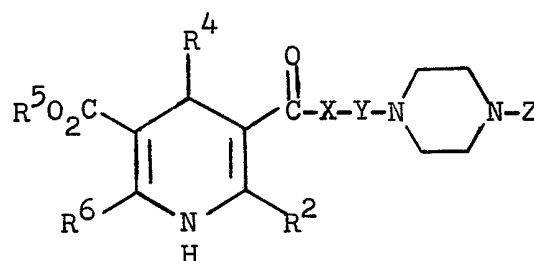
Description détaillée supplémentaire de l'invention

Quelques composés supplémentaires similaires à ceux définis ci-dessus par la formule I possèdent également des propriétés cardio-vasculaires. Par exemple, ils possèdent une
 5 activité de blocage alpha-adrénergique et de pénétration du calcium ainsi qu'une activité anti-hypertension. Le caractère significatif de telles découvertes a déjà été discuté de manière adéquate précédemment pour les composés de formule I. Les composés supplémentaires sont synthétisés
 10 comme illustré aux exemples 77 et 78 ci-dessous et sont des modes de réalisation de la formule I' avec les composés de la formule I.



Pour les composés de la formule I', R², R⁴, R⁵, R⁶, X et Z sont tels que précédemment définis par les composés de formule I. La définition de Y, cependant, est élargie
 25 dans la formule I' pour inclure des chaînes alcoylènes de 2 à 5 atomes de carbone et des chaînes alcoylènes contenant un atome de soufre dans la chaîne. La portée de la présente invention est élargie ici pour inclure tous les composés définis par la formule XXI (représentée ci-
 30 dessous) qui incorpore les composés I et I'. Ainsi l'objet de la présente invention comprend maintenant des composés de la formule XXI :

5



XXI

10

ou un sel d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable et/ou un solvate pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, dans les symboles R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , X, Y et Z ont les significations suivantes. R^2 et R^6 sont indépendamment choisis parmi un alcoyle inférieur, un hydroxyalcoyle, un alcoxyalcoyle, un alcoylaminoalcoyle, ou un dialcoylaminoalcoyle et peuvent être identiques ou différents. Alcoyle inférieur signifie C_1-C_4 ; alcoxyalcoyle se réfère à une chaîne alcoylène en C_1-C_4 et à un groupe alcoyle C_1-C_4 lié à l'atome d'oxygène; de manière similaire, un alcoylaminoalcoyle et un dialcoylaminoalcoyle se réfèrent à des groupes alcoyles inférieurs et à une chaîne alcoylène en C_1-C_4 liée à un groupe amino secondaire ($-NH-$) ou tertiaire ($>N$). R^4 est un cycloalcoyle ayant de 5 à 6 atomes de carbone, un bicycloalcényle de 7 à 9 atomes de carbone, un hétéryle, tel que furanyle, indolyle, méthylthiopyridyle, thiényle, benzoxadiazolyle, benzothiadiazolyle, et analogues; aryle signifie phényle, naphthyle ou phényle substitué, avec un substituant comprenant un acétamino, un alcoyle inférieur, un alcoxy inférieur, un cyano, halogène, hydroxyle, nitro, trifluorométhyle, trifluorométhylsulfonyl, et méthylsulfonyl et analogues.

35 R^5 est R^2 ou $X-Y-N$  $N-Z$. X est O ou NH. Y est

une chaîne alcoylène contenant de 2 à 5 atomes de carbone,

ou un alcoylèneoxyalcoylène, un alcoylèneaminoalcoylène, ou une chaîne alcoylènethioalcoylène. Par alcoylèneoxyalcoylène on signifie deux chaînes alcoylènes en C₂ à C₅ liées ou connectées par un atome d'oxygène. De manière
 5 similaire, alcoylèneaminoalcoylène et alcoylènethioalcoylène dénotent des chaînes alcoylènes en C₂ à C₅ connectées par NH et S, respectivement. Z est phényle, pyridyle ou pyrimidinyle, soit non substitué ou substitué avec un ou
 10 plusieurs groupes substituants choisis parmi alcoyle inférieur, alcoxy inférieur, cyano, halo et trifluorométhyle.

Les composés supplémentaires mis en oeuvre dans la formule I' peuvent être préparés en adaptant les procédés de synthèse soulignés aux schémas 1-3. Spécifiquement, les
 15 composés de la formule I' sont obtenus par l'emploi des procédés pour les composés de formule I précédemment mentionnés ou par une modification évidente de ces procédures. Ceci est illustré par les exemples suivants.

EXEMPLE 77

20 [2-[[2-[4-(2-méthoxyphényle)-1-pipérazinyle] -
éthyle] thio] éthyle] méthyle 1,4-dihydro-2,6-
diméthyle-4-(3-nitrophényle)-3,5-pyridine-
dicarboxyle

Le dicétène (8,4 g, 100 millimoles) est ajouté
 25 goutte à goutte au 2,2-thiodiéthanol (12,2 g, 100 mmoles) à 80°C contenant une quantité catalytique de triéthylamine. Le mélange est chauffé pendant 15 minutes à 80°C. Le mélange est dissous dans 200 mL d'éthanol et on ajoute de l'acétate d'ammonium (7,7 g, 100 mmoles). La solution est
 30 ensuite chauffée au reflux pendant 1 heure. Du méthyle 2- [(3-nitrophényle)méthylène] -3-oxobutanoate (exemple 3, 24,9 g, 100 mmoles) est ajouté et en continu au reflux pendant 18 heures. La solution est concentrée in vacuo et le résidu purifié par chromatographie flash
 35 (MeOH à 2% dans du chlorure de méthylène sur gel de silice) donne 5 g (21,8%) d'un composé intermédiaire de synthèse dont la structure est une modification du composé VII

(Cl remplacé par OH).

Une solution de ce composé intermédiaire alcoylène-thioalcanol (4,0 g, 9,2 mmoles) et de chlorure de thionyle (1,1 g, 9,2 mmoles) dans 100 mL de chloroforme est chauffée
 5 au reflux pendant environ 1,25 heures. La solution est concentrée in vacuo. Le résidu est dissous dans 300 mL d'acétonitrile et combinée avec de la o-méthoxyphényl-pipérazine (3,5 g, 18 mmoles); du carbonate de potassium micropulvérisé (2,5 g, 18 mmoles); et un cristal d'iodure
 10 de sodium. Le mélange est chauffé au reflux pendant 4 jours et concentré in vacuo. Le résidu est purifié par chromatographie flash (méthanol à 0,5% et acétate d'éthyle-chlorure de méthylène 1:4 sur gel de silice) pour donner 2,2 g (39,3%) du produit, point de fusion 52-63°.

15 Anal. Calculé pour $C_{31}H_{38}N_4O_7S$: C, 60,98; H, 6,27; N, 9,17. Trouvé: C, 60,61; H, 6,24; N, 9,46.

EXEMPLE 78

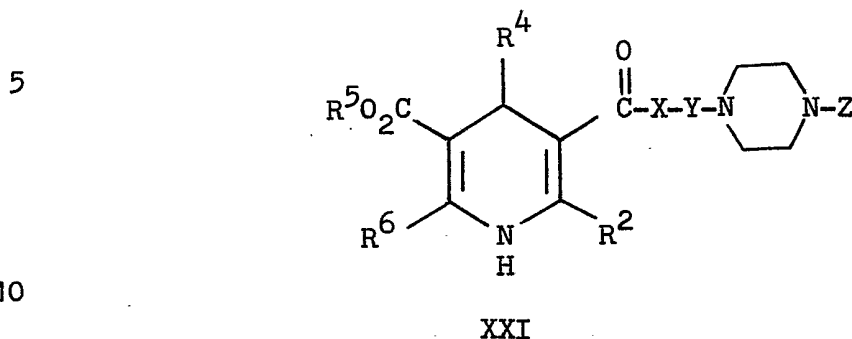
20 [5-[4-(2-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl] pentyl] méthyl 1,4-dihydro-2,6-diméthyl-4-(3-nitrophényl)-3,5-pyridinedicarboxylate dichlorométhane solvate

Du dicétène (3,0 g, 36 mmoles) est ajouté lentement à une fusion de 1-(5-hydroxypentyl)-4-(2-méthoxyphényl)-pipérazine (10,0 g, 36 mmoles; préparé selon le brevet
 25 britannique 803 403 du 22 Octobre 1958) à 85°. Après que l'addition soit complète, on ajoute 100 mL d'éthanol absolu et de l'acétate d'ammonium (2,8 g, 36 mmoles). Après un reflux réalisé pendant 2 heures, on ajoute du méthyl 2- [(3-nitrophényl)méthylène] -3-oxobutanoate
 30 (9,0 g, 36 mmoles; préparé à l'exemple 3) et on continue le reflux pendant 17 heures. La solution est concentrée in vacuo. Le résidu est purifié par chromatographie flash (méthanol à 1,5% et chlorure de méthylène) pour donner 5,2 g (23,7%) du produit, point de fusion 52-62°.

35 Anal. Calculé pour $C_{32}H_{40}N_4O_7 \cdot 0,2CH_2Cl_2$: C, 63,44; H, 6,68; N, 9,19. Trouvé : C, 63,59; H, 6,73; N, 9,32.

R E V E N D I C A T I O N S

1.- Composé de la formule XXI :



et les sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptables de celui-ci,

15 dans lequel :

R^2 et R^6 sont indépendamment choisis parmi un alcoyle inférieur, hydroxyalcoyle, alcoxyalcoyle, alcoylaminoalcoyle, ou dialcoylaminoalcoyle;

20 R^4 est cycloalcoyle de 5-7 carbones, bicycloalcényle de 7-9 atomes de carbone, hétéaryle (comprenant furanyle, indolyle, méthylthiopyridyle, thiényle, benzoxadiazolyle, et benzothiadiazolyle); aryle (comprenant phényle, naphthyle, ou phényle substitué ayant des substituants qui peuvent être indépendamment acéto-

25 amino, alcoyle inférieur, alcoxy inférieur, cyano, halogène, hydroxyle, nitro, trifluorométhyle, trifluorométhylsulfonyl, ou méthylsulfonyl);

30 R^5 est R^2 ou $X-Y-N$  $N-Z$;

X est O ou NH;

Y est une chaîne alcoylène en C_2 à C_5 , alcoylène-oxyalcoylène, alcoylène-thioalcoylène, ou une

35 chaîne alcoylène-aminoalcoylène; et

5 Z est phényle, pyridinyle, ou pyrimidinyle, dans lequel ledit phényle, pyridinyle ou pyrimidinyle peut être soit non substitué ou substitué avec un ou plusieurs groupes substituants choisis parmi un alcoyle inférieur, alcoxy inférieur, cyano, halo, et trifluorométhyle.

2.- Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que X est NH.

10 3.- Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que R⁵ est $X-Y-N \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \diagdown \quad \diagup \\ \diagup \quad \diagdown \\ \diagdown \quad \diagup \end{array} N-Z$.

15 4.- Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que R² et R⁶ sont alcoyle inférieur, R⁴ est nitro-phényle, R⁵ est alcoyle inférieur ou $X-Y-N \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \diagdown \quad \diagup \\ \diagup \quad \diagdown \\ \diagdown \quad \diagup \end{array} N-Z$,

X est O ou NH, Y est une chaîne alcoylène en C₂-C₄ et Z est un phényle substitué.

20 5.- Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que R² et R⁶ sont méthyle, R⁴ est 3-nitrophényle, R⁵ est méthyle, X est O, Y est une chaîne alcoylène en C₂ ou C₃ et Z est un cycle 2-méthoxyphényle.

25 6.- Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi le groupe consistant de :

[3- [1-(2-pyrimidinyl)-4-pipérazinyl] propyl] méthyl 1,4-dihydro-2,6-diméthyl-4-(3-nitrophényl)-3,5-pyridinedicarboxylate,

30 [3- [4-(3-cyano-2-pyridinyl)-1-pipérazinyl] - propyl] méthyl 1,4-dihydro-2,6-diméthyl-4-(3-nitrophényl)-3,5-pyridinedicarboxylate,

[3- [[3- [4-(2-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl] - propyl] amino] propyl] méthyl 1,4-dihydro-2,6-diméthyl-4-(3-nitrophényl)-3,5-pyridinedicarboxylate,

35 [2- [2- [4-(2-méthoxyphényl)-pipérazinyl] éthoxy] - éthyl] méthyl 1,4-dihydro-2,6-diméthyl-4-(3-nitrophényl)-3,5-pyridinedicarboxylate,

- bis-2- [2- [4-(2-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl] -
éthoxy] éthyl] 1,4-dihydro-2,6-diméthyl-4-(3-nitrophényl)-
3,5-pyridinedicarboxylate,
(2-méthoxyéthyl) [3- [4-(2-méthoxyphényl)-1-
5 pipérazinyl] propyl] 1,4-dihydro-2,6-diméthyl-4-(3-
nitrophényl)-3,5-pyridinedicarboxylate,
méthyl 1,4-dihydro-5- [[3- [4-(2-méthoxyphényl)-
1-pipérazinyl] propyl] amino] carbonyl] -2,6-diméthyl-
4-(3-nitrophényl)-3-pyridinecarboxylate,
10 méthyl 1,4-dihydro-5- [[2- [4-(2-méthoxyphényl)-
1-pipérazinyl] éthyl] amino] carbonyl] -2,6-diméthyl-4-
(3-nitrophényl)-3-pyridinecarboxylate,
bis [3- [4-(2-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl] -
propyl] 1,4-dihydro-2,6-diméthyl-4-(3-nitrophényl)-3,5-
15 pyridinedicarboxylate,
bis- [3- [1-(2-pyrimidinyl)-4-pipérazinyl] propyl]
1,4-dihydro-2,6-diméthyl-4-(3-nitrophényl)-3,5-pyridine-
dicarboxylate,
[3- [4-(2-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl] propyl]
20 méthyl 1,4-dihydro-2,6-diméthyl-4-(2-nitrophényl)-3,5-
pyridinedicarboxylate,
[2-(4-phényl-1-pipérazinyl)éthyl] méthyl 1,4-
dihydro-2,6-diméthyl-4-(3-nitrophényl)-3,5-pyridine-
dicarboxylate,
25 4- [4- [(2-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl] butyl
méthyl 1,4-dihydro-2,6-diméthyl-4-(3-nitrophényl)-3,5-
pyridinedicarboxylate,
[3- [4- [3-(trifluorométhyl)phényl] -1-
pipérazinyl] propyl] méthyl 1,4-dihydro-2,6-diméthyl-4-
30 (3-nitrophényl)-3,5-pyridinedicarboxylate,
éthyl [3- [4-(2-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl] -
propyl] 1,4-dihydro-2,6-diméthyl-4-(3-nitrophényl)-3,5-
pyridinedicarboxylate,
[3- [4-(3-chlorophényl)-1-pipérazinyl] propyl
35 méthyl 1,4-dihydro-2,6-diméthyl-4-(3-nitrophényl)-3,5-
pyridinedicarboxylate,

- 3- [4-(2-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl] propyl]
méthyl 1,4-dihydro-2,6-diméthyl-4-(3-nitrophényl)-3,5-
pyridinedicarboxylate,
- 5 2- [4-(2-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl]éthyl]
méthyl 1,4-dihydro-2,6-diméthyl-4-(3-nitrophényl)-3,5-
pyridinedicarboxylate,
- [3- [4-(4-fluorophényl)-1-pipérazinyl] propyl]
méthyl dihydro-2,6-diméthyl-4-(3-nitrophényl)-3,5-
pyridinedicarboxylate,
- 10 bis [3- [4-(4-fluorophényl)-pipérazinyl] propyl]
1,4-dihydro-2,6-diméthyl-4-(3-nitrophényl)-3,5-
pyridinedicarboxylate,
- méthyl [3- [4-(2-trifluorométhyl)phényl] -1-
pipérazinyl] propyl] 1,4-dihydro-2,6-diméthyl-4-(3-
15 nitrophényl)-3,5-pyridinedicarboxylate,
- méthyl [3-[4-(2-méthylphényl)-1-pipérazinyl] -
propyl] 1,4-dihydro-2,6-diméthyl-4-(3-nitrophényl)-3,5-
pyridinedicarboxylate,
- 20 bis [3- [4-(2-méthylphényl)-1-pipérazinyl] propyl]
1,4-dihydro-2,6-diméthyl-4-(3-nitrophényl)-3,5-pyridine-
dicarboxylate,
- [2-(N,N-diméthylamino)-éthyl] [3- [4-(2-méthoxy-
phényl)-1-pipérazinyl]propyl] 1,4-dihydro-2,6-diméthyl-4-(3-
nitrophényl)-3,5-pyridinedicarboxylate,
- 25 [2 [[2- [4-(2-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl] -
éthyl] thio] éthyl] méthyl 1,4-dihydro-2,6-diméthyl-4-
(3-nitrophényl)-3,5-pyridinedicarboxylate,
- [5- [4-(2-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl] pentyl]
méthyl 1,4-dihydro-2,6-diméthyl-4-(3-nitrophényl)-3,5-
30 pyridinedicarboxylate.
- 7.- Composé selon la revendication 1, caractérisé
en ce qu'il est choisi parmi le groupe consistant de :
- 2- [4-(2-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl]éthyl]
méthyl 1,4-dihydro-2,6-diméthyl-4-(3-nitrophényl)-3,5-
35 pyridinedicarboxylate dihydrochlorure hydrate,

[2-(4-phényl-1-pipérazinyl)éthyl] méthyl 1,4-dihydro-2,6-diméthyl-4-(3-nitrophényl)-3,5-pyridine-dicarboxylate,

5 [3-[4-(2-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl] propyl] méthyl 1,4-dihydro-2,6-diméthyl-4-(3-nitrophényl)-3,5-pyridinedicarboxylate hydrate,

méthyl 1,4-dihydro-5-[[[2-(4-(2-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl)] éthyl] amino] carbonyl-2,6-diméthyl-4-(3-nitrophényl)-3-pyridinecarboxylate,

10 méthyl 1,4-dihydro-5-[[[3-[4-(2-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl] propyl] amino] carbonyl] -2,6-diméthyl-4-(3-nitrophényl)-3-pyridinecarboxylate,

bis-[3-[4-(2-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl] -propyl] 1,4-dihydro-2,6-diméthyl-4-(3-nitrophényl)-3,5-pyridinedicarboxylate dihydrochlorure,

15 4-[4-[(2-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl] -butyl] méthyl 1,4-dihydro-2,6-diméthyl-4-(3-nitrophényl)-3,5-pyridinedicarboxylate dihydrochlorure,

[3-[1-(2-pyrimidinyl)-4-pipérazinyl] propyl] 20 méthyl 1,4-dihydro-2,6-diméthyl-4-(3-nitrophényl)-3,5-pyridinedicarboxylate hydrochlorure acétonitrile solvate,

bis [3-[1-(2-pyrimidinyl)-4-pipérazinyl] propyl 1,4-dihydro-2,6-diméthyl-4-(3-nitrophényl)-3,5-pyridine-dicarboxylate hydrochlorure,

25 [3-[4-(3-cyano-2-pyridinyl)-1-pipérazinyl] -propyl] méthyl 1,4-dihydro-2,6-diméthyl-4-(3-nitrophényl)-3,5-pyridinedicarboxylate hydrochlorure,

[3-[4-[3-(trifluorométhyl)phényl] -1-pipérazinyl] propyl] méthyl 1,4-dihydro-2,6-diméthyl-4-(3-nitrophényl)-3,5-pyridinedicarboxylate hydrochlorure,

30 éthyl [3-[4-(2-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl] -propyl] 1,4-dihydro-2,6-diméthyl-4-(3-nitrophényl)-3,5-pyridinedicarboxylate hydrochlorure hydrate,

35 [3-[[3-[4-(2-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl] -propyl] amino] propyl] méthyl 1,4-dihydro-2,6-diméthyl-4-(3-nitrophényl)-3,5-pyridinedicarboxylate dihydrochlorure hydrate,

- [2- [2- [4-(2-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl] -
éthoxy] éthyl] méthyl 1,4-dihydro-2,6-diméthyl-4-(3-
nitrophényl)-3,5-pyridinedicarboxylate hydrochlorure hydrate,
bis [2- [2- [4-(2-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl] -
éthoxy] éthyl] 1,4-dihydro-2,6-diméthyl-4-(3-nitrophényl)-
3,5-pyridinedicarboxylate tétrahydrochlorure monohydrate,
(2-méthoxyéthyl) [3- [4-(2-méthoxyphényl)-1-
pipérazinyl] propyl] 1,4-dihydro-2,6-diméthyl-4-(3-
nitrophényl)-3,5-pyridinedicarboxylate monohydrate,
[3- [4-(2-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl] propyl]
méthyl 1,4-dihydro-2,6-diméthyl-4-(2-nitrophényl)-3,5-
pyridinedicarboxylate monohydrochlorure hémihydrate,
[3- [4-(3-chlorophényl)-1-pipérazinyl] propyl]
méthyl 1,4-dihydro-2,6-diméthyl-4-(3-nitrophényl)-3,5-
pyridinedicarboxylate monohydrochlorure,
[3- [4-(4-fluorophényl)-1-pipérazinyl] propyl]
méthyl dihydro-2,6-diméthyl-4-(3-nitrophényl)-3,5-
pyridinedicarboxylate,
bis [3- [4-(4-fluorophényl) pipérazinyl] propyl]
1,4-dihydro-2,6-diméthyl-4-(3-nitrophényl)-3,5-pyridine-
dicarboxylate,
méthyl [3- [4-(2-trifluorométhyl)phényl] -1-
pipérazinyl] propyl] 1,4-dihydro-2,6-diméthyl-4-(3-
nitrophényl)-3,5-pyridinedicarboxylate,
méthyl [3- [4-(2-méthylphényl)-1-pipérazinyl] -
propyl] 1,4-dihydro-2,6-diméthyl-4-(3-nitrophényl)-3,5-
pyridinedicarboxylate
bis [3- [4-(2-méthylphényl)-1-pipérazinyl] propyl]
1,4-dihydro-2,6-diméthyl-4-(3-nitrophényl)-3,5-pyridine-
dicarboxylate,
[2-(N,N-diméthylamino)éthyl] [3- [4-(2-méthoxy-
phényl)-1-pipérazinyl] propyl] 1,4-dihydro-2,6-diméthyl-
4-(3-nitrophényl)-3,5-pyridinedicarboxylate
trihydrochlorure,
[2- [[2- [4-(2-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl] -
éthyl] thio] éthyl] méthyl 1,4-dihydro-2,6-diméthyl-4-
(3-nitrophényl)-3,5-pyridinedicarboxylate, et

[5- [4-(2-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl] pentyl]
méthyl 1,4-dihydro-2,6-diméthyl-4-(3-nitrophényl)-3,5-
pyridinedicarboxylate dichlorométhane solvate.

5 8.- Utilisation du composé tel que défini selon
l'une quelconque des revendications 1 à 7 comme médica-
ment, de préférence comme médicament pour traiter l'hyper-
tension, pour traiter des désordres ischémiques ou pour
inhiber certaines fonctions des plaquettes du sang.

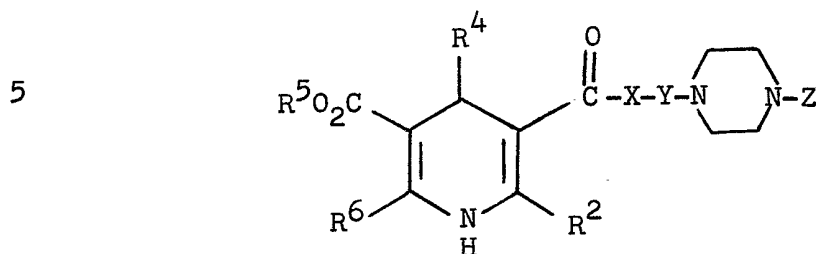
10 9.- Composition pharmaceutique, caractérisée en
ce qu'elle comprend à titre d'ingrédient actif au moins
un composé selon l'une quelconque des revendications 1
à 7, de préférence sous forme d'une unité de dosage
pour administration orale à un mammifère.

15 10.- Composition pharmaceutique, caractérisée en
ce qu'elle comprend à titre d'ingrédient actif au moins
un composé selon l'une quelconque des revendications 1
à 7, et en ce qu'elle se présente sous forme d'une unité
de dosage pour administration parentérale à un mammifère.

20 11.- Composition pharmaceutique, caractérisée en
ce qu'elle comprend à titre d'ingrédient actif au moins
un composé selon l'une quelconque des revendications 1
à 7, et en ce qu'elle se présente sous forme d'une unité
de dosage appropriée pour une administration orale à un
mammifère, ledit composé étant présent en une teneur
25 comprise entre environ 5 et environ 50 mg, de préférence
entre environ 10 et environ 20 mg.

30 12.- Composition pharmaceutique pour le traite-
ment de maladies cardio-vasculaires telles qu'angine,
hypertension, ou ischémie, caractérisée en ce qu'elle
comprend au moins un composé selon l'une quelconque des
revendications 1 à 7 en combinaison avec un support,
excipient ou véhicule inerte non toxique pharmaceutique-
ment acceptable, ledit composé actif étant présent en
une quantité d'environ 5 à environ 50 mg.

13.- Procédé de préparation d'un composé de formule XXI :



XXI

et les sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptables de celui-ci, dans laquelle

15 R^2 et R^6 sont indépendamment choisis parmi un alcoyle inférieur, hydroxyalcoyle, alcoxyalcoyle, alcoylaminoalcoyle, ou dialcoylaminoalcoyle;

20 R^4 est cycloalcoyle ayant de 5 à 7 atomes de carbone, bicycloalcényle ayant de 7-9 atomes de carbone, hétéryle (comprenant furanyle, indolyle, méthylthiopyridyle, thiényle, benzoxadiazolyle, et benzothiadiazolyle);

25 aryle, (comprenant phényle, naphtyle, ou phényle substitué, ayant des substituants qui peuvent être indépendamment acétamino, alcoyle inférieur, alcoxy inférieur, cyano, halogène, hydroxyle, nitro, trifluorométhyle, trifluorométhylsulfonyl, ou méthylsulfonyl);

30 R^5 est R^2 ou $X-Y-N$  $N-Z$

X est O ou NH;

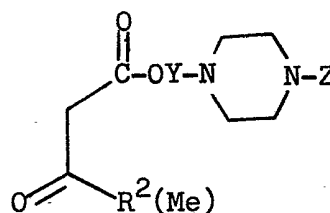
35 Y est une chaîne alcoylène en C_2 à C_5 , alcoylèneoxyalcoylène, alcoylèneethioalcoylène, ou une chaîne alcoylèneaminoalcoylène; et

Z est phényle, pyridinyle, ou pyrimidinyle, dans

lequel ledit phényle, pyridinyle ou pyrimidinyle peut être soit non substitué ou substitué avec un ou plusieurs groupes substituants choisis parmi alcoyle inférieur, alcoxy inférieur, cyano, halo et trifluorométhyle;

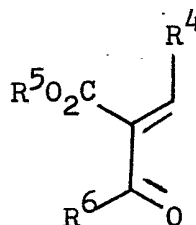
qui comprend un procédé choisi parmi le groupe suivant :

A) un composé pipérazinyl alcanoylacétate de formule IIc



IIc

est traité avec un composé 3-oxoalcanoate de formule IIIb

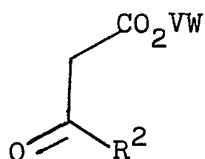


IIIb

dans des conditions de condensation de Hantzsch modifiées (acétate d'ammonium/éthanol) pour donner un composé de la formule XXI dans laquelle X est l'oxygène;

B) 1°) un haloalcoyle alcanoylacétate de formule IIId,

57



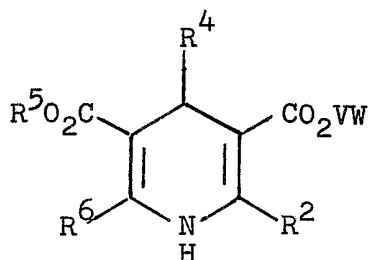
5

IIId

10

15

dans laquelle-V est une chaîne alcoylène en C₂-C₅ et W est un halogène, de préférence du chlore, est mis à réagir avec un composé 3-oxoalcanoate de formule IIIb dans des conditions de condensation de Hantzsch modifiées (acétate d'ammonium/éthanol) pour donner le produit intermédiaire de la formule VIId,



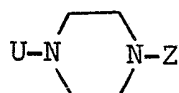
20

VIId

25

2°) le produit intermédiaire VIId est mis à réagir avec l'intermédiaire pipérazine VIIId,

30

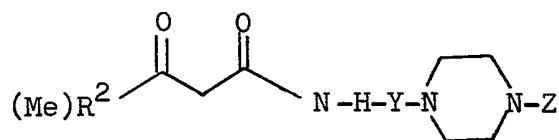


VIIId

35

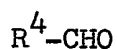
dans laquelle U est hydrogène, hydroxy-alcoylène, sulphydroalcoylène, ou amino-alcoylamine, pour donner un produit de la formule XXI dans laquelle X est l'oxygène;

C) 1°) un composé 1,3-dicarbonylpipérazine de la formule XI



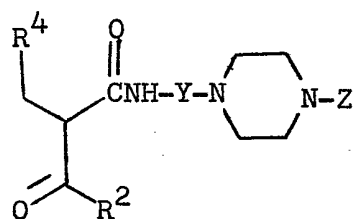
XI

est mis à réagir avec une aldéhyde appropriée de formule X' :



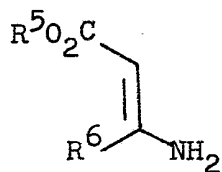
X'

dans des conditions de Knoevenagel (pipéridine et acide acétique dans le benzène) pour donner le composé carboxamido intermédiaire de formule IIIa :



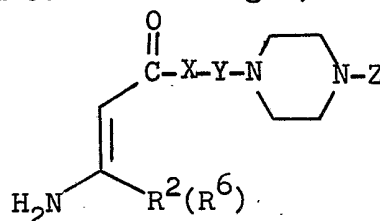
IIIa

2°) le composé intermédiaire IIIa est mis à réagir avec un composé énamine de formule IVb :



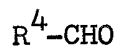
IVb

- pour donner un produit de la formule XXI
dans laquelle X est NH; et
D) un composé intermédiaire énamine pipérazine
de formule IVa est mis à réagir,



IVa

si un composé de formule XXI ayant une
symétrie aux positions du cycle 3- et 5-
pyridine est désiré, avec une aldéhyde
appropriée de la formule X' :



X'

dans des conditions de condensation de Hantzsch
pour donner le produit XXI.