ROYAUME DE BELGIQUE

MINISTERE DES AFFAIRES ECONOMIQUES

BREVET D'INVENTION

N° 897.000

Classif. Internat.: C07D/AC1K

Mis en lecture le: 09-12-1983

LE Ministre des Affaires Economiques,

Vu la loi du 24 mai 1854 sur les brevets d'invention;

Vu la Convention d'Union pour la Protection de la Propriété Industrielle;

Vu le procès-verbal dressé le 9 juin *19* 83 *à* 11 *h.* 00

au Service de la Propriété industrielle;

ARRÊTE :

Article 1. - *Il est délivré à* la Sté dite : SANDOZ S.A.
Lichtstrasse 35, CH-4002 Bâle (Suisse)

élisant domicile chez Sandoz S.A., chaussée de Haecht, 226, 1030 Bruxelles,

T.40-D

un brevet d'invention pour: Nouveaux dérivés de la 1,4-dihydropyridine, leur préparation et leur utilisation comme médicaments,

qu'elle déclare avoir fait l'objet de demandes de brevet déposées en Suisse le 15 juin 1982, n° 3692/82 et le 15 juin 1982, n° 3693/82

Article 2. - *Ce brevet lui est délivré sans examen préalable, à ses risques et périls, sans garantie soit de la réalité, de la nouveauté ou du mérite de l'invention, soit de l'exactitude de la description, et sans préjudice du droit des tiers.*

Au présent arrêté demeurera joint un des doubles de la spécification de l'invention (mémoire descriptif et éventuellement dessins) signés par l'interessé et déposés à l'appui de sa demande de brevet.

Bruxelles, le 9 décembre *19* 83
PAR DELEGATION SPECIALE:
Le Directeur

L. WUYTS

89100

MEMOIRE DESCRIPTIF

déposé a l'appui d'une demande
de

BREVET D'INVENTION

formée par

SANDOZ S.A.

pour

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

Invention de: Arnold Vogel

Revendication des priorities des demande de brevets déposées en SUISSE le 15 juin 1982 sous le n° 3692/82 et le 15 juin 1982 sous le n° 3693/82 au nom de SANDOZ S.A.

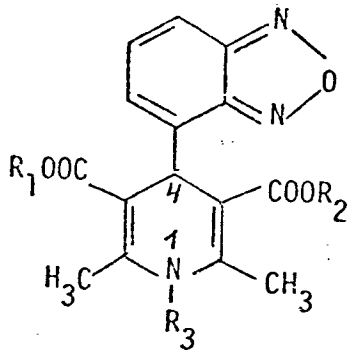
Case: 100-5811

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

Le brevet européen n° 150 divulgue une large classe de dérivés de la 1,4-dihydropyridine. La demande de brevet britannique n° 2 037 766 A décrit d'autres exemples de cette classe.

La Demanderesse a maintenant trouvé qu'un groupe particulier de dérivés de la 1,4-dihydropyridine optiquement actifs et racémiques inconnus jusqu'à présent, qui ne sont pas décrits spécifiquement ou suggérés dans ces documents, présentent un profil pharmacologique particulièrement intéressant.

La présente invention concerne plus particulièrement les dérivés de la 1,4-dihydropyridine de formule I



(I)

dans laquelle

l'un des substituants R_1 et R_2 signifie méthyle et l'autre isopropyle, n-butyle, isobutyle, cyclopentyle ou isopropoxyéthyle et

R_3 signifie l'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1-C_6 éventuellement substitué,

soit sous forme optiquement active lorsque R_3 signifie l'hydrogène, soit sous forme racémique ou optiquement active lorsque R_3 a une signifcation autre que l'hydrogène,

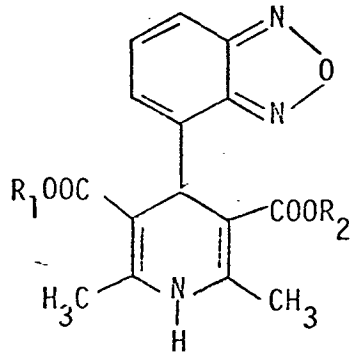
sous forme de baseslibresou de sels d'addition d'acides.

Ces composés seront désignés par la suite comme composés de l'invention.

Les composés de formule I contiennent un atome de carbone asymétrique en position 4 du cycle de la 1,4-dihydropyridine, du fait de l'existence de deux groupes ester $COOR_1$ et $COOR_2$ différents. Lorsque le groupe alkyle en C_1-C_6 est substitué ,le substituant est de préférence un groupe hydroxy, acétyloxy, méthoxy, éthynyle, diméthylamino ou morpholino. Les composés préférés sont ceux dans lesquels l'un des substituants R_1 et R_2 signifie méthyle et l'autre isopropyle, spécialement ceux dans lesquels R_3 signifie alkyle en C_1-C_6 ou l'hydrogène, spécialement méthyle ou l'hydrogène, en particulier méthyle.

L'invention concerne également un procédé de préparation des composés de l'invention, procédé selon lequel

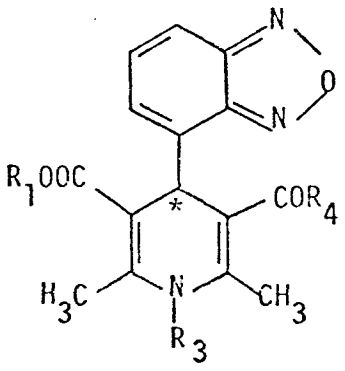
a) on alkyle sur l'atome d'azote en position 1 un composé de formule Ia



(Ia)

dans laquelle R_1 et R_2 ont les significations données précédemment, ou

b) dans un isomère optique d'un composé de formule II



(II)

dans laquelle

R_1 et R_3 ont les significations données précédemment, et

R_4 signifie un groupe éliminable,

on échange le radical R_4 par un radical OR_2 où R_2 a la signification donnée précédemment,

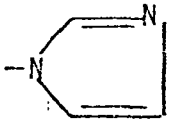
et, lorsque le composé de formule I est basique, on récupère un tel composé sous forme de base libre ou sous forme d'un sel d'addition d'acide.

Le procédé de N-alkylation a) peut être effectué selon les méthodes classiques, en utilisation des

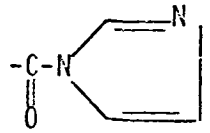
agents d'alkylation appropriés, par exemple un halogénure d'alkyle , de préférence en présence d'une base comme l'hydroxyde de sodium. Lorsque le groupe alkyle est substitué et que le substituant est susceptible de réagir avec l'halogène, le substituant est de préférence protégé et le groupe protecteur est ensuite éliminé après l'alkylation.

Le produit de N- alkylation peut être récupéré de manière classique. Lorsque le groupe alkyle situé sur l'atome d'azote en position 1 contient un groupe susceptible de former un sel, tel que le groupe diméthylamino ou morpholino, le produit de N-alkylation peut être obtenu sous forme d'un sel d'addition d'acide, par exemple sous forme d'un sel avec un acide organique tel que l'acide fumarique, ou d'un sel avec un acide minéral comme un acide halogéno-hydrique tel que l'acide chlorhydrique. Les produits de départ dans le procédé a) sont connus ou peuvent être préparés selon des méthodes connues à partir de produits de départ connus. Les produits de départ utilisés dans le procédé a) peuvent être préparés de manière analogue au procédé b), pour autant qu'ils soient optiquement actifs.

Le procédé b) peut être effectué de manière classique. Dans le composé de formule II, le groupe éliminable R_4 est par exemple un groupe OH ou un radical azolyle. Les radicaux azolyle appropriés comprennent par exemple le radical imidazolyle de formule



Il est connu que spécialement les groupes azolides, comme le groupe de formule



sont très réactifs et échangent facilement leur reste azolyle, par exemple le reste 1H-imidazol-1-yle, par le reste dérivant d'un groupe ester comme le reste du type OR_2, par exemple en ajoutant un alcool R_2OH et en faisant réagir les produits à une température élevée , par exemple comprise entre 60 et 150°.

D'autres radicaux azolyle appropriés pour former un groupe azolide, sont par exemple les radicaux 1,2,3-triazolyle, 1,2,4-triazolyle, benzotriazolyle, benzimidazolyle et tétrazolyle.

Le procédé b) peut également être effectué selon une autre méthode classique, en utilisant des produits de départ de formule II dans laquelle R_4 est un groupe OR_5 où R_5 est un radical hydrocarboné chiral, de configuration déterminée contenant un ou plusieurs groupes attracteurs d'électrons, ou un radical hydrocarboné contenant un groupe amino.

Les groupes attracteurs d'électrons préférés comprennent le groupe phényle, le groupe méthoxy ou un groupe amino quaternisé. Les groupes amino préférés sont les groupes di(alkyle en C_1-C_4) amino. Les groupes amino quaternisés préférés sont les groupes tri-(alkyle en C_1-C_4)amino. Le radical R_5 est de préférence un radical éthyle substitué en position β par un groupe attracteur d'électrons ou par un groupe amino, comme le radical 2-(R)-CH_3 O-2-phényl-éthyle ou le radical triméthylammonio-éthyle ou diméthylaminoéthyle.

Etant donné la présence des groupes attracteurs

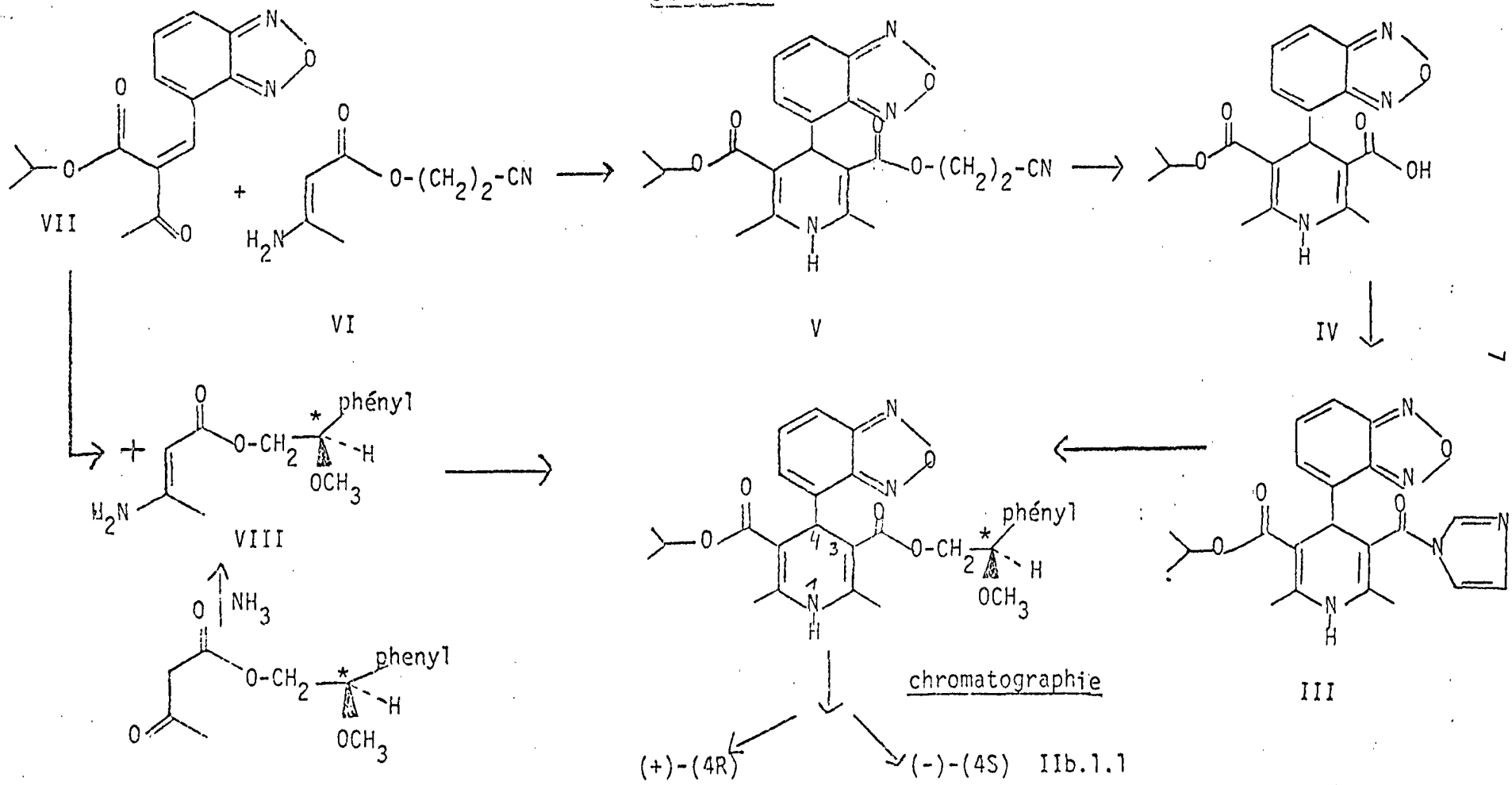
d'électrons ou du groupe amino, le groupe ester $-COOR_5$ est facilement transformé en groupe $-COOR_2$, par exemple par réaction avec un alcool R_2OH, de préférence sous des conditions basiques. Les composés de formule II dans laquelle R_4 signifie OH et les autres composés de formule II peuvent être mis à réagir de manière similaire. Les produits finals peuvent être isolés et purifiés selon les méthodes connues; si on le désire et si cela est possible, les produits peuvent être isolés et purifiés sous forme d'un sel d'addition d'acide.

Dans les composés de formule II optiquement actifs utilisés dans le procédé b), R_4 est de préférence un radical azolyle ou un tel groupe OR_5^* où R_5^* est un radical hydrocarboné chiral de configuration déterminée, contenant un ou plusieurs groupes attracteurs d'électrons.

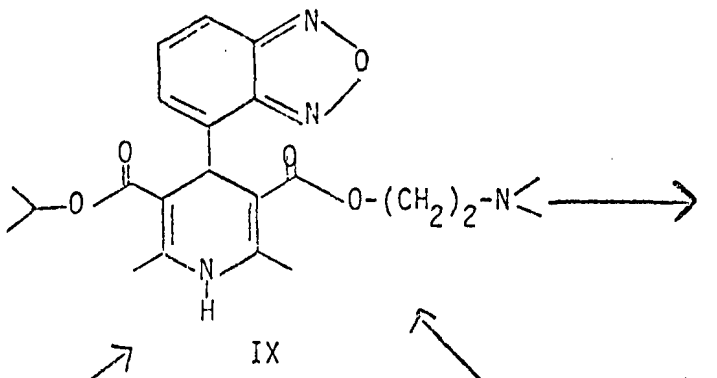
Des produits de départ de formule II représentatifs peuvent être préparés comme indiqué dans les schémas réactionnels suivants I et II; ces schémas réactionnels illustrent l'obtention de deux formes optiquement actives IIb.1.1 (composé de formule II où R_1 = isopropyle, R_3 = H, R_4 = OR_5^* et R_5^* = 2-(R)-CH_3O-2-phényl-éthyle) et IIb.1.2 (composés de formule II où R_1 = isopropyle, R_4 = 1H-imidazol-1-yle et R_3 = H) respectivement par séparation chromatographique et par cristallisation sélective.

(Tableaux voir pages suivantes)

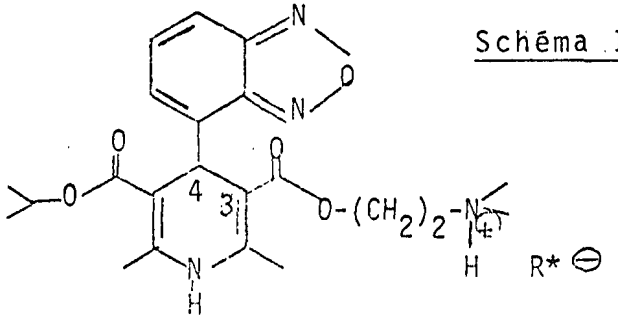
Schéma I



IIb.1.1



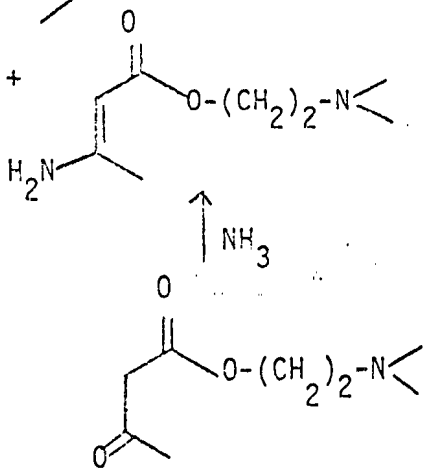
IX



X

Schéma II

VII + III



R^*-H = acide di-O-O'-p-toluoyl-(D) ou (L)-tartrique

cristallisation

(+)-(4R) (-)-(4S) IIb.1.2

↓NaOH

ester 3-diméthylaminoéthylique

(+)-(4R) ↓CH_3I (-)-(4S) XI

ester 3-triméthylammonioéthylique

(+)-(4R) ↓NaOH (-)-(4S) XII

acides 3-carboxyliques

(-)-(4R) ↓ (+)-(4S) XIII

composés 3-(1H-imidazol-1-yl-carbonyl) IIb.1.3

(+)-(4R) (-)-(4S)

Tandis que les composés optiquement actifs IIb.1.1 du schéma réactionnel I sont obtenus directement par séparation chromatographique du mélange correspondant d'esters diastéréoisomères, les composés optiquement actifs IIb.1.3 du schéma réactionnel II proviennent du mélange des sels diastéréoisomères IIb.1.2 dont les composants peuvent être séparés par cristallisation sélective.

On sépare les composés de préférence par cristallisation plutôt que par chromatographie lorsqu'on opère sur des quantités importantes.

Après la séparation, le même traitement est appliqué aux composés IIb.1.1 et IIb.1.2 pour obtenir les produits finals de formule I.

Aussi bien le reste chiral du groupe ester des composés IIb.1.1 que le reste diméthylamino-éthyle protoné du groupe ester des composés IIb.1.2 peuvent être transformés en reste OR_2 du groupe ester final; dans le schéma réactionnel II, ces groupes sont cependant transformés par une voie indirecte qui constitue le mode de préparation préféré.

Bien qu'il soit possible de préparer directement les composés finals de formule I par transestérification des composés IIb.1.2 ou, plus préférablement, des composés XI, un mode préféré consiste à créer, en passant par les composés XI, un groupe plus électrophile par quaternisation (composés XII), permettant ainsi une seconde cristallisation et purification du sel.

Comme les composés IIb.1.2, ceux du type XII peuvent être transestérifiés directement en composés de formule I. Cependant, il est possible d'hydrolyser ces composés et de transformer les acides 3-carboxylique obtenus (composés XIII), soit directement, soit en passant par

les 3-azolides IIb.1.3, en produits finals de formule I. Ces réactions peuvent être effectuées de manière classique et permettent la préparation des composés de formule I avec de bons rendements et à l'état très pur.

Les exemples suivants illustrent la présente invention sans aucunement en limiter la portée. Toutes les températures sont indiquées en degrés Celsius.

Exemple 1

4-(2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)-1,4-dihydro-5-méthoxycarbonyl-1,2,6-triméthyl-pyridine-3-carboxylate d'isopropyle [racémique, procédé a)]

A une solution de 2,5 g de 4-(2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)-1,4-dihydro-5-méthoxycarbonyl-2,6-diméthyl-pyridine-3-carboxylate d'isopropyle dans 40 ml de diméthylsulfoxyde, on ajoute sous atmosphère d'azote 1,5 g d'hydroxyde de potassium solide pulvérisé et 0,84 ml d'iodure de méthyle. On agite le mélange à la température ambiante. Après une heure et demie, on verse le mélange dans de l'eau glacée et on l'extrait avec du chlorure de méthylène. On sèche la solution de chlorure de méthylène sur sulfate de magnésium et on l'évapore sous vide.

Le composé du titre est purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant du chlorure de méthylène comme éluant, et est cristallisé dans un mélange d'éther et d'éther de pétrole. F = 125°.

Exemple 2

(-)-(S)- et (+)-(R)-4-(2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)-1,4-dihydro-5-méthoxycarbonyl-1,2,6-triméthyl-pyridine-3-carboxylate d'isopropyle (composés de formule I, énantiomères)

a) (+)-(R)- et (-)-(S)-4-(2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)-1,4-dihydro-5-isopropoxycarbonyl-2,6-diméthyl-pyridine-3-carboxylate de 2-(R)-méthoxy-2-phényléthyle

[composé (+) IIb.1.1 et composé (-) IIb.1.1]

1) On chauffe pendant 7 heures à 120° une solution de 10,5 g de 4-(2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)-1,4-dihydro-5-(1H-imidazol-1-ylcarbonyl)-2,6-diméthyl-pyridine-3-carboxylate d'isopropyle (composé III) dans 35,0 g de (R)-2-méthoxy-2-phényléthanol [préparé comme décrit par W. Kirmse et col. dans Chem. Ber. 108, 79 (1975)]. L'excès d'alcool optiquement actif est éliminé par distillation sous vide poussé à 80-110°. On dissout le résidu dans du chlorure de méthylène et on lave la solution avec de l'acide chlorhydrique 2N froid, on la sèche et on l'évapore à siccité sous vide.

2) On chauffe pendant 20 heures au reflux une solution de 3,5 g de 2-acétyl-3-(2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)-2-propénoate d'isopropyle (composé VII) [isomère (Z) ou (E) ou mélange d'isomères (Z) et (E)] et de 3,0 g de 3-amino-crotonate de 2-(R)-méthoxy-2-phényléthyle (composé VIII) dans 100 ml de dioxanne et on l'évapore à siccité sous vide.

Le mélange de diastéréoisomères obtenu selon le procédé 1) ou 2) est séparé par chromatographie sur gel de silice à 5 atmosphères avec un mélange 1,5:1 d'hexane et d'éther comme éluant.

Le premier composé élué est cristallisé dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexane. F = 89°; $[\alpha]_{546}^{20}$ = -92° (dans l'éthanol) (composé S).

Le second composé élué est cristallisé dans un mélange d'éther et d'hexane ou de méthanol et d'eau. F = 127°; $[\alpha]_{546}^{20}$ = +77° (dans l'éthanol) (composé R).

b) (+)-(S)-4-(2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)-1,4-dihydro-5-méthoxy-carbonyl-2,6-diméthyl-pyridine-3-carboxylate d'isopropyle [composé de formule Ia, énantiomère, procédé b)]

On chauffe pendant 50 heures au reflux et sous atmosphère d'azote 5,3 g de (-)-(S)-4-(2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)-1,4-dihydro-5-isopropoxycarbonyl-2,6-diméthyl-pyridine-3-carboxylate de 2-(R)-méthoxy-2-phényléthyle [composé IIb.1.1 (-)] dans une solution de 0,3 g de sodium dans 100 ml de méthanol. On réduit le volume de la solution à 50% sous vide et on ajoute 100 ml d'eau glacée. On extrait le mélange avec du chlorure de méthylène, on sèche la solution de chlorure de méthylène sur sulfate de magnésium et on l'évapore sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice à basse pression en utilisant un mélange 1:4 d'hexane et d'éther comme éluant. L'énantiomère pur (+)-(4S) fond à 142° après cristallisation dans un mélange d'éther et d'hexane.

$[\alpha]_{546}^{20}$ = +9,9° (éthanol, c = 1,5 g/dl)

$[\alpha]_{D}^{20}$ = +6,7° (éthanol, c = 1,5 g/dl).

c) (-)-(S)-4-(2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)-1,4-dihydro-5-méthoxy-carbonyl-1,2,6-triméthyl-pyridine-3-carboxylate d'isopropyle [composé de formule I, énantiomère, procédé a)]

A une solution de 0,7 g de (+)-(4S)-(2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)-1,4-dihydro-5-méthoxycarbonyl-2,6-diméthyl-pyridine-3-carboxylate d'isopropyle dans 10 ml de diméthyl-sulfoxyde, on ajoute 0,43 g d'hydroxyde de potassium pulvérisé. Après addition de 0,23 ml d'iodure de méthyle, on agite le mélange pendant 1 heure sous atmosphère d'azote puis on le

verse dans de l'eau glacée. On extrait le mélange avec du chlorure de méthylène, on sèche la solution de chlorure de méthylène sur sulfate de magnésium et on l'évapore sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice à basse pression en utilisant un mélange 49:1 de chlorure de méthylène et d'éther comme éluant. Après cristallisation dans un mélange d'éther et d'hexane, le composé du titre fond à 92°. $[\alpha]_{546}^{20}$ = -3° (éthanol, c = 0,67 g /dl), $[\alpha]_{546}^{20}$ = -25° (chloroforme, c = 1,0 g /dl).

d) (-)-(R)-4-(2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)-1,4-dihydro-5-méthoxy-carbonyl-2,6-diméthyl-pyridine-3-carboxylate d'isopropyle [composé de formule Ia, énantiomère, procédé b)]

Ce composé est préparé à partir de l'isomère (+)-(4R) obtenu sous a), en procédant de manière analogue à celle décrite sous b). Il fond à 140° après cristallisation dans un mélange d'éther et d'hexane. $[\alpha]_{546}^{20}$ = -10,1° (éthanol, c = 1,67 g/dl). $[\alpha]_{D}^{20}$ = -6,7° (éthanol, c = 1,67 g/dl).

e) (+)-(R)-4-(2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)-1,4-dihydro-5-méthoxy-carbonyl-1,2,6-triméthyl-pyridine-3-carboxylate d'isopropyle [composé de formule I, énantiomère, procédé a)]

Ce composé est préparé à partir de l'isomère (-)-(4R) obtenu sous d), de manière analogue à celle décrite sous c). Après cristallisation dans un mélange d'éther et d'hexane, il fond à 93°. $[\alpha]_{546}^{20}$ = +3,1° (éthanol, c = 0,83 g/dl).

$[\alpha]_{546}^{20}$ = +23° (chloroforme, c = 1,1 g/dl).

L'imidazolide (III), utilisé sous a)1) a un point d'ébullition de 166° et est préparé par réaction

à 50° de l'acide 4-(2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)-1,4-dihydro-5-isopropoxycarbonyl-2,6-diméthyl-pyridine-3-carboxylique (composé IV) avec un léger excès de 1,1'-carbonyldiimidazole dans le dioxanne.

L'acide IV (F = 213°) est obtenu par hydrolyse à la température ambiante du 4-(2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)-1,4-dihydro-5-isopropoxycarbonyl-2,6-diméthyl-pyridine-3-carboxylate de 2-cyanoéthyle (composé V) avec 3 moles de NaOH dans un mélange 2:1 d'eau et de 1,2-diméthoxyéthane.

L'ester V (F = 125°) est préparé par réaction de l'aminocrotonate de 2-cyanoéthyle (composé VI) avec le 2-acétyl-3-(2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)-2-propénoate d'isopropyle (composé VII) dans le dioxanne.

L'ester VI (F = 88°) est obtenu par réaction de l'acétoacétate de 2-cyano-éthyle en solution benzénique avec de l'ammoniac gazeux.

L'ester VII est préparé par condensation du 2,1,3-benzoxadiazol-4-carbaldéhyde avec l'acétoacétate correspondant dans le benzène à l'ébullition, en présence de quantités catalytiques de pipéridine et d'acide acétique.

L'ester VII cristallise sous forme d'un mélange qui peut être séparé en isomère E (F = 75°) et en isomère Z (F = 55°).

Exemple 3

(+)-(S)-4-(2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)-1,4-dihydro-5-méthoxycarbonyl-2,6-diméthyl-pyridine-3-carboxylate d'isopropyle [procédé b)]

a) 4-(2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)-1,4-dihydro-5-isopropoxycarbonyl-2,6-diméthyl-pyridine-3-carboxylate de 2-diméthylaminoéthyle (composé IX)

a.1 On chauffe pendant 5 heures à la température d'ébullition 5,0 g de 4-(2,1,3-benzoxadiazol-

4-yl)-1,4-dihydro-5-(1H -imidazol-1-ylcarbonyl)-2,6-diméthyl-pyridine-3-carboxylate d'isopropyle (composé III) et 24,5 ml de 2-diméthylamino-éthanol dans 20 ml de dioxanne. On extrait le mélange avec de l'eau glacée et de l'acétate d'éthyle. On sèche la phase organique sur sulfate de magnésium, on l'évapore à siccité sous vide et on purifie le résidu par chromatographie sur gel de silice. On utilise, comme éluant, un mélange 4:1 de chlorure de méthylène et d'éther. Le chlorhydrate est cristallisé dans un mélange d'éthanol et d'éther; il fond à 150°.

a.2. On chauffe pendant 16 heures à la température d'ébullition 182,6 g de 2-acétyl-3-(2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)-2-propénoate d'isopropyle (composé VII) (mélange des isomères Z et E) et 114,7 g de 3-aminocrotonate de 2-diméthylamino-éthyle dans un litre de dioxanne. On évapore le mélange à siccité sous vide, on transforme le résidu en chlorhydrate et on le fait cristalliser dans un mélange d'éthanol et d'éther.

b) (-)-(S)-4-(2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)-1,4-dihydro-5-isopropoxy-carbonyl-2,6-diméthyl-pyridine-3-carboxylate de 2-diméthylaminoéthyle (composé XI)

On dissout 52,6 g du composé IX obtenu sous a) et 49,6 g d'acide (-)-di-O,O'-p-toluoyl-(L)-tartrique dans 200 ml d'isopropanol chaud et on laisse reposer; il se forme le di-O,O'-p-toluoyl-(L)-tartrate (composé X). Après refroidissement à la température ambiante, on filtre les cristaux qui se sont formés et on les recristallise deux fois dans l'isopropanol. Le di-O,O'-p-toluoyl-(L)-tartrate est séché sous vide poussé à 90°. Il fond à 146°;

$[\alpha]_D^{20}$ = -122° (éthanol, c = 1 g/dl), $[\alpha]_{546}^{20}$ = -156° (éthanol, c = 1 g/dl). Le sel est transformé en composé du titre XI par addition d'hydroxyde de sodium dilué et est extrait avec de l'éther. Il se présente sous forme d'un produit huileux. $[\alpha]_D^{20}$ = -45° (éthanol, c = 1 g/dl), $[\alpha]_{546}^{20}$ = -58° (éthanol, c = 1 g/dl).

c) Iodure de (-)-(S)-4-(2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)-1,4-dihydro-5-isopropoxy-carbonyl-2,6-diméthyl-pyridine-3-carboxylate de 2-triméthylammonioéthyle (composé XII)

On dissout 12,4 g du composé XI obtenu sous b) dans 120 ml de méthanol. Après avoir ajouté 2,34 ml d'iodure de méthyle, on laisse reposer la solution pendant 15 heures à la température ambiante. On filtre les cristaux qui se sont formés et on les recristallise dans un mélange de méthanol et d'éther. Le produit fond à 222°; $[\alpha]_D^{20}$ = -75° (éthanol, c = 1 g/dl), $[\alpha]_{546}^{20}$ = -99° (éthanol, c = 1 g/dl).

d) Acide (+)-(S)-4-(2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)-1,4-dihydro-5-isopropoxy-carbonyl-2,6-diméthyl-pyridine-3-carboxylique (composé XIII)

On laisse reposer pendant 16 heures à la température ambiante une solution de 15 g de l'iodométhylate XII obtenu sous c) dans 150 ml de dioxanne et 300 ml d'une solution aqueuse 2N d'hydroxyde de sodium. Tout en agitant et en refroidissant, on acidifie la solution en ajoutant goutte à goutte de l'acide chlorhydrique concentré. Après avoir agité pendant 30 minutes dans un bain de glace, on filtre les cristaux qui se sont formés, on les lave avec de l'eau glacée et on les sèche sous vide poussé à 80°. Le produit fond à 168°; $[\alpha]_D^{20}$ = +17° (éthanol, c = 1 g/dl), $[\alpha]_{546}^{20}$ = +27° (éthanol, c = 1 g/dl).

e) (-)-(S)-4-(2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)-1,4-dihydro-5-(1H-imidazol-1-yl-carbonyl)-2,6-diméthyl-pyridine-3-carboxylate d'isopropyle (composé IIb.1.3)

On agite pendant 2 heures à une température du bain de 50° un mélange de 8,6 g de l'acide XIII obtenu sous d) et 9,75 g de 1,1'-carbonyldiimidazole dans 190 ml de dioxanne. On évapore la solution à siccité sous vide et on purifie le résidu par chromatographie sur gel de silice sous légère pression, en utilisant un mélange 19:1 de chlorure de méthylène et d'éthanol comme éluant. Le produit est cristallisé dans un mélange de chlorure de méthylène et d'éther. Il fond à 182°; $[\alpha]_D^{20}$ = -50° (éthanol, c = 1 g/dl), $[\alpha]_{546}^{20}$ = -71° (éthanol, c = 1 g /dl).

f) (+)-(S)-4-(2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)-1,4-dihydro-5-méthoxy-carbonyl-2,6-diméthyl-pyridine-3-carboxylate d'isopropyle (composé de formule I)

On chauffe pendant 16 heures à la température du reflux une solution de 5 g de l'imidazolide IIb.1.3 obtenu sous e) dans 50 ml de méthanol et on évapore à siccité sous vide. On purifie le résidu par chromatographie sur gel de silice sous légère pression, en utilisant un mélange 1:3 d'hexane et d'éther comme éluant.

Le produit est cristallisé dans un mélange d'éther et d'hexane. Il fond à 141°; $[\alpha]_D^{20}$ = +8° (éthanol, c = 1 g/dl), $[\alpha]_{546}^{20}$ = +12° (éthanol, c = 1 g/dl).

En procédant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 1, on obtient les composés de formule I suivants. Les produits de départ sont connus ou peuvent être préparés selon des méthodes connues à partir de produits connus.

Ex.	R_1	R_2	R_3	Racémique ou énantiomère
4	CH_3	n-butyl	CH_3 [1]	± F = 117°
5	CH_3	i-butyl	CH_3 [1]	± F = 133°
6	CH_3	cyclopentyl	CH_3 [1]	± F = 143°
7	CH_3	$-(CH_2)_2$-O-i-propyl	CH_3 [1]	± F = 106°
8	CH_3	i-propyl	$-(CH_2)_2-OH$ [2]	± huile
9	CH_3	i-propyl	$-(CH_2)_2-O-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_3$ [3]	± huile
10	CH_3	i-propyl	$-(CH_2)_2-O-CH_3$ [4]	± F = 106°
11	CH_3	i-propyl	$-CH_2-C\equiv CH$ [5]	± F = 100°
12	CH_3	i-propyl	$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$ [6]	± F = 179° (hydrogénofumarate)
13	CH_3	i-propyl	$-(CH_2)_2-N$ morpholino [7] [8]	± F = 162° (hydrogénofumarate)
14	CH_3	i-propyl	$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$	+ F = 92° $[\alpha]_D^{20}=+15°$, $[\alpha]_{546}^{20}=+20°$ (méthanol, c=1 g/dl) bromhydrate: F = 243° $[\alpha]_D^{20}=+5°$, $[\alpha]_{546}^{20}=+8°$ (méthanol, c=0,6 g/dl)

Ex.	R_1	R_2	R_3	Racémique ou énantiomère
15	CH_3	i-propyl	$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$ 9)	F = 92° $[\alpha]_D^{20}$=-15°, $[\alpha]_{546}^{20}$=-20° (méthanol, c = 1 g/dl) bromhydrate : F =243° $[\alpha]_D^{20}$ = -5°,$[\alpha]_{546}^{20}$ =-8° (méthanol, c=0,6 g/dl)

1) alkylation avec CH_3 I

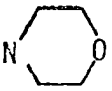
2) alkylation avec $Br-(CH_2)_2-O-$ et scission de la liaison éther avec HCl

3) à partir du composé de l'exemple 8 par réaction avec l'anhydride acétique

4) alkylation avec $I-(CH_2)_2-O-CH_3$

5) alkylation avec $Br-CH_2-C\equiv CH$

6) alkylation avec $Cl-(CH_2)_2-N-(CH_3)_2$

7) alkylation avec $Cl-(CH_2)_2-N$

8) alkylation du composé de l'exemple 3f selon l'exemple 12

9) " " " 2d " "

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

Les composés de l'invention exercent les effets caractéristiques des antagonistes du calcium. Ils exercent un effet myo-relaxant prononcé, en particulier sur les muscles lisses, comme il ressort de la vasodilatation et de la baisse de la pression sanguine dans les essais classiques. C'est ainsi par exemple que dans l'essai aux microsphères effectué chez le chat anesthésié selon la méthode décrite par R. Hof et coll. dans Basic Res. Cardiol. 75, 747-756 (1980) et 76 630-638 (1981) et par R. Hof et col. dans J. Cardiovasc. Pharmacol. 4 352-362 (1982), on observe une dilatation des vaisseaux coronaires après administration par voie intraveineuse d'environ 5 à environ 200 µg/kg ou par administration intraduodénale d'environ 5 à environ 400 µg/kg de composé N-alkylé de formule I et après administration par voie intraveineuse d'environ 5 à environ 50 µg/kg ou par voie intraduodénale d'environ 10 à environ 200 µg/kg de composé de formule I dans laquelle R_3 signifie l'hydrogène. On observe également une baisse de la pression sanguine après administration par voie intraveineuse d'environ 5 à environ 250 µg/kg de composé N-alkylé et après administration par voie intraveineuse d'environ 5 à environ 50 µg/kg de composé de formule I dans laquelle R_3 signifie l'hydrogène.

On observe également une baisse de la pression sanguine chez le rat éveillé spontanément hypertendu selon la méthode décrite par M.Gerold et coll. dans Arzneimittelforsch. 18 1285 (1968) après administration par voie sous-cutanée d'environ 0,1 à environ 50 µg/kg de composé N-alkylé et après administration par voie

sous-cutannée d'environ 0,1 à environ 10 mg/kg de composé de formule I dans laquelle R_3 signifie l'hydrogène.

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

- des insuffisances coronaires, comme l'angine de poitrine,
- des insuffisances cérébrovasculaires, telles que les accidents cérébrovasculaires comme les attaques cérébrovasculaires, et des spasmes cérébrovasculaires,
- des troubles de la circulation périphérique, par exemple dans les membres tels que la claudication intermittente, et des spasmes des muscles lisses, par exemple des muscles du colon,
- de l'asthme, par exemple de l'asthme consécutif à l'effort, et
- de l'hypertension.

Pour les utilisations thérapeutiques indiquées ci-dessus, les composés N-alkylés seront administrés à une dose quotidienne comprise entre environ 5 et environ 400 mg et les composés de formule I dans laquelle R_3 signifie l'hydrogène à une dose quotidienne comprise entre environ 5 et environ 200 mg, avantageusement administrée, par exemple par voie orale, en doses fractionnées 2 à 4 fois par jour sous forme de doses unitaires comprenant chacune entre environ 1,25 et environ 200 mg de composé N-alkylé et entre environ 1,25 et environ 100 mg de composé de formule I dans laquelle R_3 signifie l'hydrogène, ou sous une forme à libération retardée. Un exemple de dose quotidienne est compris entre environ 5 mg

et environ 200 mg, de préférence entre environ 10 et environ 50 mg de composé de l'exemple 2c.

Les composés des exemples 2b et 2c sont les composés préférés.

Les composés de formule I alkylés sur l'atome d'azote en position 1, spécialement le composé de l'exemple 2c, ont l'avantage lorsqu'ils sont administrés par voie intraveineuse, de présenter un lent début d'action et une longue durée d'action, en comparaison à l'administration intraduodénale.

Ils sont approximativement aussi actifs par voie intraduodénale que par voie intraveineuse.

Leur lent début d'action et leur longue durée d'action rendent ces substances, grâce à leurs effets secondaires moindres, plus sûrs que les autres 1,4-dihydro-pyridines pour l'administration par voie intraveineuse.

Les composés ayant la configuration S, par exemple les composés des exemples 2b et 2c, présentent un meilleur profil pharmacologique en ce qui concerne leur activité que les composés R et les racémiques correspondants.

Les composés de l'invention peuvent être administrés sous forme libre ou, si possible et approprié, sous forme de sels d'addition d'acides acceptables du point de vue pharmaceutique. De tels sels exercent le même ordre d'activité que les formes libres correspondantes et peuvent être préparés selon les méthodes connues.

L'invention concerne donc les composés de l'invention, sous forme libre ou sous forme d'un sel d'addition d'acide acceptable du point de vue pharmaceutique, pour l'utilisation comme médicaments, en particulier pour le traitement des insuffisances

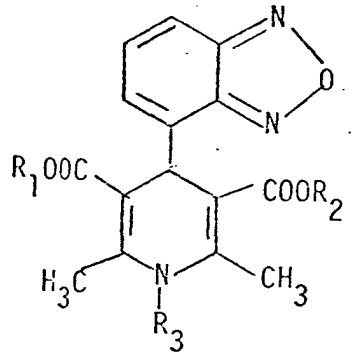
coronaires, des insuffisances cérébrovasculaires, des troubles de la circulation périphérique, de l'hypertension ou de l'asthme.

L'invention concerne également un médicament contenant, comme principe actif, un composé de l'invention sous forme libre ou sous forme d'un sel d'addition d'acide acceptable du point de vue pharmaceutique.

En tant que médicaments, les composés de l'invention peuvent être utilisés sous forme de compositions pharmaceutiques contenant un composé de l'invention sous forme libre ou sous forme d'un sel d'addition d'acide acceptable du point de vue pharmaceutique, en association avec un diluant ou véhicule pharmaceutiquement acceptables. De telles compositions pharmaceutiques , qui font également partie de la présente invention, peuvent être préparées selon les méthodes habituelles et se présenter par exemple sous forme de solutions, de capsules ou de comprimés.

REVENDICATIONS

1.- Les dérivés de la 1,4-dihydropyridine de formule I



(I)

dans laquelle

l'un des substituants R_1 et R_2 signifie méthyle et l'autre isopropyle, n-butyle, isobutyle, cyclopentyle ou isopropoxyéthyle et

R_3 signifie l'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1-C_6 éventuellement substitué,

soit sous forme optiquement active lorsque R_3 signifie l'hydrogène, soit sous forme racémique ou optiquement active lorsque R_3 a une signification autre que l'hydrogène.

2.- Les dérivés de la 1,4-dihydropyridine selon la revendication 1, caractérisés en ce que l'un des substituants R_1 et R_2 signifie méthyle et l'autre isopropyle.

3.- Les dérivés de la 1,4-dihydropyridine selon la revendication 2, caractérisés en ce que R_3 est alkyle en C_1-C_6.

4.- Les dérivés de la 1,4-dihydropyridine selon la revendication 2, caractérisés en ce que R_3 est méthyle.

5.- Les dérivés de la 1,4-dihydropyridine selon la revendication 2, caractérisés en ce que R_3 est l'hydrogène.

6.- Les dérivés de la 1,4-dihydropyridine, caractérisés en ce qu'ils sont choisis parmi le 4-(2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)-1,4-dihydro-5-méthoxy-carbonyl-1,2,6-triméthyl-pyridine-3-carboxylate d'isopropyle, le (+)-(R)-4-(2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)-1,4-dihydro-5-méthoxy-carbonyl-1,2,6-triméthyl-pyridine-3-carboxylate d'isopropyle,le (-)-(R)-4-(2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)-1,4-dihydro-5-méthoxycarbonyl-2,6-diméthyl-pyridine-3-carboxylate d'isopropyle, le 4-(2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)-1,4-dihydro-5-méthoxy-carbonyl-1,2,6-triméthyl-pyridine-3-carboxylate de n-butyle, le 4-(2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)-1,4-dihydro-5-méthoxy-carbonyl-1,2,6-triméthyl-pyridine-3-carboxylate d'isobutyle, le 4-(2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)-1,4-dihydro-5-méthoxy-carbonyl-1,2,6-triméthyl-pyridine-3-carboxylate de cyclopentyle, le 4-(2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)-1,4-dihydro-5-méthoxy-carbonyl-1,2,6-triméthyl-pyridine-3-carboxylate de 2-isopropoxy-éthyle, le 4-(2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)-1,4-dihydro-1-(2-hydroxyéthyl)-5-méthoxycarbonyl-2,6-diméthyl-pyridine-3-carboxylate d'isopropyle, le 1-(2-acétoxyéthyl)-4-(2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)-1,4-dihydro-5-méthoxycarbonyl-2,6-diméthyl-pyridine-3-carboxylate d'isopropyle, le 4-(2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)-1,4-dihydro-5-méthoxy-carbonyl-1-(2-méthoxyéthyl)-2,6-diméthyl-pyridine-3-carboxylate d'isopropyle, le 4-(2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)-1,4-dihydro-5-méthoxy-carbonyl-2,6-diméthyl-1-(2-propynyl)-pyridine-3-carboxylate d'isopropyle, le 4-(2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)-1-(2-diméthylamino-éthyl)-1,4-dihydro-5-méthoxycarbonyl-2,6-diméthyl-pyridine-3-carboxylate d'isopropyle, le 4-(2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)-1,4-dihydro-5-méthoxy-carbonyl-2,6-diméthyl-1-(2-morpholinoéthyl)-pyridine-3-carboxylate d'isopropyle, le (+)-(S)-4-(2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)-1-(2-diméthyl-aminoéthyl)-1,4-

dihydro-5-méthoxycarbonyl-2,6-diméthyl-pyridine-3-carboxylate d'isopropyle et le (-)-(R)-4-(2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)-1-(2-diméthylaminoéthyl)-1,4-dihydro-5-méthoxycarbonyl-2,6-diméthyl-pyridine-3-carboxylate d'isopropyle.

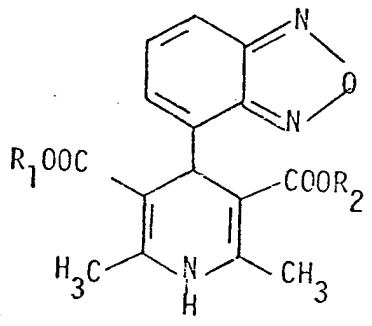
7.- Le (-)-(S)-4-(2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)-1,4-dihydro-5-méthoxycarbonyl-1,2,6-triméthyl-pyridine-3-carboxylate d'isopropyle.

8.- Le (+)-(S)-4-(2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)-1,4-dihydro-5-méthoxycarbonyl-2,6-diméthyl-pyridine-3-carboxylate d'isopropyle.

9.- Les dérivés de la 1,4-dihydropyridine selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisés en ce que les composés basiques se présentent sous forme de base libre ou de sels d'addition d'acides.

10.- Un procédé de préparation des dérivés de la 1,4-dihydropyridine de formule I spécifiés à la revendication 1, caractérisé en ce que

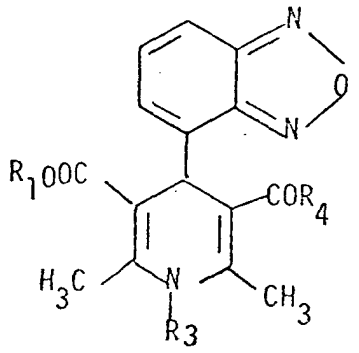
a) on alkyle sur l'atome d'azote en position 1 un composé de formule Ia



(Ia)

dans laquelle R_1 et R_2 ont les significations données à la revendication 1, ou

b) dans un isomère optique d'un composé de formule II



(II)

dans laquelle

R_1 et R_3 ont les significations données à la revendication 1, et

R_4 signifie un groupe éliminable,

on échange le radical R_4 par un radical OR_2 où R_2 a la signification donnée à la revendication 1,

et, lorsque le composé de formule I est basique, on récupère un tel composé sous forme de base libre ou sous forme d'un sel d'addition d'acide.

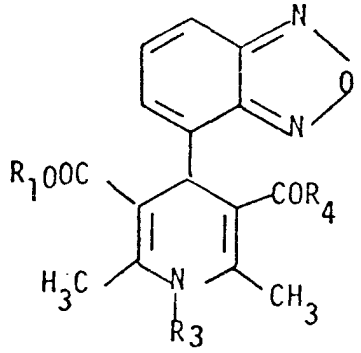
11.- Les dérivés de la 1,4-dihydropyridine selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, les composés basiques étant sous forme de base libre ou sous forme d'un sel d'addition d'acide acceptable du point de vue pharmaceutique, pour l'utilisation comme médicaments.

12.- Les dérivés de la 1,4-dihydropyridine selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, les composés basiques étant sous forme de base libre ou sous forme d'un sel d'addition d'acide acceptable du point de vue pharmaceutique, pour l'utilisation dans le traitement de l'insuffisance coronaire, de l'insuffisance cérébrovasculaire, des troubles de la circulation périphérique, de l'hypertension ou de l'asthme.

13.- Un médicament, caractérisé en ce qu'il contient, à titre de principe actif, un dérivé de la 1,4-dihydropyridine tel que spécifié à l'une quelconque des revendications 1 à 8, sous forme de base libre ou sous forme d'un sel d'addition d'acide acceptable du point de vue pharmaceutique lorsque le composé est basique.

14.- Une composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle contient comme substance active un dérivé de la 1,4-dihydropyridine tel que spécifié à l'une quelconque des revendications 1 à 8, sous forme de base libre ou sous forme d'un sel d'addition d'acide acceptable du point de vue pharmaceutique lorsque le composé est basique, en association avec des diluants ou véhicules acceptables du point de vue pharmaceutique.

15.- Les dérivés de la 1,4-dihydropyridine de formule II



(II)

dans laquelle R_1 et R_3 ont les significations données à la revendication 1, et R_4 signifie un groupe éliminable,

sous forme d'isomères optiques.

16.- Les dérivés de la 1,4-dihydropyridine selon la revendication 15, caractérisés en ce qu'ils sont choisis parmi le (-)-(S)-4-(2,1,3-benzoxadiazol-

4-yl)-1,4-dihydro-5-isopropoxycarbonyl-2,6-diméthyl-pyridine-3-carboxylate de 2-(R)-méthoxy-2-phényléthyle, le (+)-(R)-4-(2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)-1,4-dihydro-5-isopropoxycarbonyl-2,6-diméthyl-pyridine-3-carboxylate de 2-(R)-méthoxy-2-phényléthyle, le 4-(2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)-1,4-dihydro-5-(1H-imidazol-1-ylcarbonyl)-2,6-diméthyl-pyridine-3-carboxylate d'isopropyle, le (-)-(S)-4-(2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)-1,4-dihydro-5-(1H-imidazol-1-ylcarbonyl)-2,6-diméthyl-pyridine-3-carboxylate d'isopropyle et le (+)-(R)-4-(2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)-1,4-dihydro-5-(1H-imidazol-1-ylcarbonyl)-2,6-diméthyl-pyridine-3-carboxylate d'isopropyle.

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

6 juin 1983

SANDOZ S.A.