

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication :

(A n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction).

**2 509 727**

A1

**DEMANDE  
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

**N° 82 12583**

(54) 2,6-diméthyl-3,5-dicarbométhoxy-4-(o-difluorométhylthiophényl)-1,4-dihydropyridine.

(51) Classification internationale (Int. Cl. 3). C 07 D 211/90 // A 61 K 31/44.

(22) Date de dépôt ..... 19 juillet 1982.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée : SU, 20 juillet 1981, n° 3353822.

(41) Date de la mise à la disposition du  
public de la demande ..... B.O.P.I. — « Listes » n° 3 du 21-1-1983.

(71) Déposant : INSTITUT ORGANICHESKOGO SINTEZA AKADEMII NAUK LATVIJSKOI SSR et  
INSTITUT ORGANICHESKOI KHIMII AKADEMII NAUK UKRAINSKOI SSR. — SU.

(72) Invention de : Valeria Vasilievna Kastron, Rasma Oskarovna Vitolin, Gunar Yanovich Dubur,  
Marita Yanovna Selga, Guntis Vilievich Zarins, Natalya Viktorovna Kondratenko, Vlad-  
imir Illich Popov, Alexandre Alexandrovich Kolomeitsev et Lev Moiseevich Yagupolsky.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

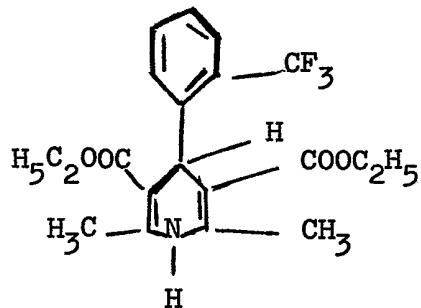
(74) Mandataire : Cabinet Z. Weinstein,  
20, av. de Friedland, 75008 Paris.

La présente invention concerne les dérivés de la 1,4-dihydropyridine, et a notamment pour objet un composé chimique nouveau, la 2,6-diméthyl-3,5-dicarbométhoxy-4-(o-difluorométhylthiophényle)-1,4-dihydropyridine.

5 La 2,6-diméthyl-3,5-dicarbométhoxy-4-(o-difluorométhylthiophényle)-1,4-dihydropyridine est dotée d'une activité hypotensive prolongée et d'un pouvoir de dilatation des vaisseaux coronaires, d'où la possibilité de son utilisation en médecine.

10 On connaît un grand nombre de dérivés de la 1,4-dihydropyridine qui manifestent une activité hypotensive ou de dilatation des vaisseaux coronaires.

On connaît en particulier un dérivé de la 1,4-dihydropyridine : la 2,6-diméthyl-3,5-dicarbométhoxy-4-(o-trifluorométhylphényle)-1,4-dihydropyridine dont le nom usuel est SKF-24260 (voir le brevet USA N° 3511847).

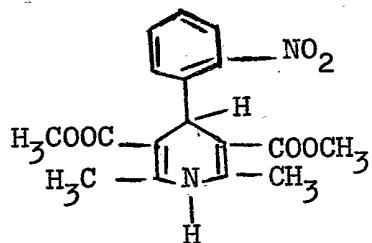


Ce composé se caractérise par une activité hypotensive considérable ( $ED_{50} = 0,022 \text{ mg/kg}$ ).

20 Cependant, ce composé n'exerce qu'une action hypotensive de courte durée.

D'autre part, ce composé présente une haute toxicité ( $LD_{50} = 38,5 \text{ mg/kg}$ ), ce qui ne permet pratiquement pas de l'employer largement dans la pratique thérapeutique.

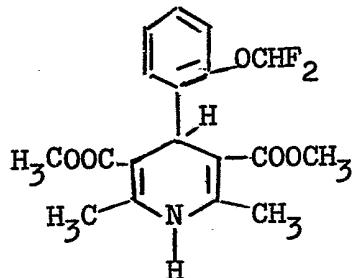
25 On connaît également un autre dérivé de la 1,4-dihydropyridine : la 2,6-diméthyl-3,5-dicarbométhoxy-4-(o-nitrophényle)-1,4-dihydropyridine (voir le brevet USA N° 3644627).



Dans le commerce, on connaît ce composé sous les noms d'adalate, de corinfar et de nifédipine. Il possède une haute capacité de dilatation des vaisseaux coronaires et une faible toxicité, et de ce fait, il est couramment employé dans la pratique thérapeutique.

Cependant, cette substance manifeste une forte sensibilité et se décompose rapidement à la lumière.

On connaît encore un dérivé de la 1,4-dihydropyridine : la 2,6-diméthyl-3,5-dicarbométhoxy-4-(o-difluorométhoxyphényl)-1,4-dihydropyridine (voir le brevet Grande-Bretagne N° 2013186).



Dans le commerce, ce composé est connu sous le nom de ryosidine.

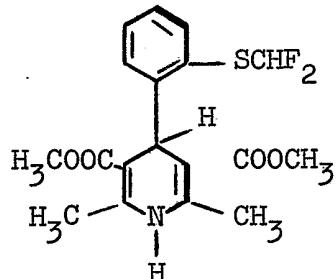
Il est doté d'une activité hypotensive efficace (ED<sub>50</sub> = 0,024 mg/kg) et d'une basse toxicité.

Cependant, l'action hypotensive de ce composé ne se manifeste que pendant un temps assez court.

L'objectif de la présente invention était donc de mettre au point un dérivé de la 1,4-dihydropyridine qui serait doté d'une activité hypotensive prolongée combinée avec un pouvoir de dilatation des vaisseaux coronaires.

Selon l'invention, cet objectif est atteint par la création d'un nouveau composé : la 2,6-diméthyl-3,5-dicarbométhoxy-4-(o-difluorométhylthiophényl)-1,4-

dihydropyridine répondant à la formule :



Ledit composé est pharmacologiquement actif. Il manifeste une activité hypotensive prolongée allant de pair avec un pouvoir de dilatation des vaisseaux 5 coronaires.

La dose efficace de cette substance, c'est -à-dire celle qui abaisse à 30 % ( $ED_{30}$ ) la pression artérielle chez les chats narcotisés, est égale à 0,019 mg/kg, ce qui coïncide pratiquement avec les valeurs correspondantes 10 établies pour SKF-24260 ( $ED_{30} = 0,022$  mg/kg) et pour la ryosidine ( $ED_{30} = 0,024$  mg/kg). Dans les expériences sur des rats spontanément hypertensifs, il a été constaté que l'activité hypotensive de la substance proposée dépasse de trois fois celle du composé SKF-24260. Il est 15 aussi important de noter que la durée de l'action hypotensive de la substance proposée est d'environ trois fois plus longue que la durée d'action du composé SKF-24260.

Un autre avantage de cette substance est le fait 20 que sa toxicité ( $LD_{50} = 93$  mg/kg) est sensiblement plus basse que celle du composé SKF-24260 ( $LD_{50} = 38,5$  mg/kg).

Il est également établi que le composé selon 25 l'invention manifeste un pouvoir de dilatation des vaisseaux coronaires qui est comparable à celui du composé connu sous le nom d'adalate.

Etant donné que le composé conforme à l'invention est doté d'une activité hypotensive et prolongée, tant en cas d'administration par voie intraveineuse qu'après introduction pérorale, et compte tenu du pouvoir marqué 30 de ce composé de dilater les vaisseaux coronaires

combiné avec sa toxicité relativement faible, on peut conclure que le produit proposé présente un grand intérêt pratique et peut être utilisé dans la médecine pratique pour le traitement des maladies du système cardiovasculaire.

Le composé conforme à l'invention, de formule indiquée plus haut, peut être préparé par condensation d'ester méthylique d'acide acétylacétique, d'ortho-difluorométhylthiobenzaldéhyde et d'ammoniac sous ébullition au sein d'un solvant organique inerte. Le produit se présente sous la forme d'une substance cristalline incolore, résistant à l'action de la lumière, soluble dans des solvants organiques et insoluble dans l'eau.

L'étude de l'action pharmacologique de la 2,6-diméthyl-3,5-dicarbométhoxy-4-(o-difluorométhylthiophényl)-1,4-dihydropyridine sur les paramètres qui caractérisent le fonctionnement du système cardiovasculaire a été réalisée sur des chats narcotisés et sur des rats.

Dans les essais effectués sur les femelles du rat de la lignée Okamoto-Aoki, éveillées et spontanément hypertensives, l'introduction de la substance proposée dans l'estomac en doses de 1 mg/kg et de 10 mg/kg est suivie d'une baisse sensible de la pression artérielle systolique (voir le Tableau 1).

Dans ces conditions, tant l'activité hypotensive que la durée d'action du composé conforme à l'invention dépassent celles du composé SKF-24260 d'environ trois fois (voir le Tableau 1).

Vingt-quatre heures après l'administration de la substance proposée à la dose de 10mg/kg, la pression artérielle systolique reste toujours abaissée de 21,4  $\pm$  2,7 %.

En même temps, chez les rats ayant reçu la même dose du produit SKF-24260, la pression artérielle systolique revient à sa valeur de départ ou monte au-dessus du niveau initial.

Dans des expériences à caractère aigu effectuées sur des chats narcotisés, après l'introduction par voie intraveineuse de la substance proposée sous forme d'une solution aqueuse à 50 % de diméthylacétamide, on 5 observe le même effet hypotensif qu'après une introduction analogue du SKF-24260.

Au cours d'essais réalisés sur des chats narcotisés, avec enregistrement de la vitesse volumétrique du flux sanguin coronarien, le composé conforme à l'invention, 10 administré par voie intraveineuse en doses de 0,05 à 0,1 mg/kg augmente le reflux du sang du sinus veineux coronaire de 103-150 % pendant 30 à 65 minutes, ce qui est comparable au pouvoir de dilatation des vaisseaux coronaires du composé connu largement utilisé à cet 15 effet, l'adalate (voir le Tableau 2).

Lors d'essais effectués sur des souris blanches bâtarde, on a étudié la toxicité aiguë du composé conforme à l'invention administré par voie intrapéritonale. On a trouvé que le composé suivant l'invention est 20 beaucoup moins毒ique que le composé SKF-24260 (voir le Tableau 1).

L'invention sera mieux comprise et d'autres buts, détails et avantages de celle-ci apparaîtront mieux à la lumière de la description explicative qui va suivre 25 d'un exemple non limitatif de préparation de la 2,6-diméthyl-3,5-dicarbométhoxy-4-(o-difluorométhylthiophényl)-1,4-dihydropyridine conforme à l'invention.

On fait bouillir pendant 3 heures 6,8 g (4,0 mmole) de o-difluorométhylthiobenzaldéhyde, 9,26 g (8,0 mmole) 30 d'ester méthylique d'acide acétylacétique, 6,2 ml d'une solution aqueuse concentrée d'ammoniac et 20 ml de méthanol. Après refroidissement, il se forme 11 g (71 %) de précipité de 2,6-diméthyl-3,5-dicarbométhoxy-4-(o-difluorométhylthiophényl)-1,4-dihydropyridine. On fait 35 cristalliser le précipité dans l'éthanol et on obtient 8,2 g (53,2 %) de substance incolore à point de fusion de 173 à 175°C.

Spectre ultraviolet,  $\lambda_{\text{max}}$ , nm ( $\lg \epsilon$ ) :

206(4,4) 243 (4,3) 371 (3,8).

Spectre infrarouge,  $\text{cm}^{-1}$  : 1623, 1646, 1694, 3352.

Spectre RMP,  $\delta$  ppm (dans  $\text{CDCl}_3$ ) :

5 2,21 (6H, singulet, 2,6- $\text{CH}_3$ ) ; 3,53 (6H, singulet,  
 $\text{OCH}_3$ ) ; 5,47 (1H, singulet, 4-H) ; 6,78 (1H, triplet,  
 $\text{OCHF}_2$ ) ; 7,18 (4H, multiplet, arom.) TLC, Silufol-254,  
cyclohexane-éthylacétate (1:1),  $R_f = 0,51$ .

Calculé, % : C 56,4; H 5,0 ; N 3,6.

10 Trouvé, % : C 56,2 ; H 4,9 ; N 3,3.

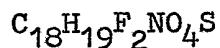


TABLEAU 1.  
Activité hypotensive et toxicité aiguë de la 2,6-diméthyl-3,5-dicarbo-méthoxy-4-(o-difluorométhylthiophényl)-1,4-dihydropyridine

	Composé	ED <sub>50</sub> mg/kg pour les chats	Effet hypotensif, % après administration aux rats spontanément hypertensifs	LD <sub>50</sub> mg/kg par voie intraperitoneale pour les souris blanches
1.	Composé selon l'invention	0,019	19,5 ± 3,4 : 54,8 ± 1,2	Pression initiale 21,4 ± 2,7 93
2.	SKF-24260	0,022	6,0 ± 3,9 : 15,8 ± 5,9	Pression initiale 38,5

TABLEAU 2.

Influence de la 2,6-diméthyl-3,5-dicarbonométhoxy-4-(o-difluorométhylthiophénaryl)-1,4-dihydropyridine sur le flux sanguin coronaire dans les essais sur les chats.

Composé	Dose intraveineuse (mg/kg)	Croissance du flux sanguin coronaire, %	Durée de l'effet, mn.
1. Composé selon l'invention	0,05 0,1	105 150	30 65
2. Adalate	0,05	90	35

R\_E\_V\_E\_N\_D\_I\_C\_A\_T\_I\_O\_N

Composé chimique nouveau, caractérisé en ce qu'il est constitué par la 2,6-diméthyl-3,5-dicarbométhoxy-4-(o-difluorométhylthiophényl)-1,4-dihydropyridine, répondant à la formule :

