



MINISTÈRE DES AFFAIRES ECONOMIQUES

N° 896.678

Classif. Internat. :

C07D/A61K

Mis en lecture le :

07 -11- 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 6 mai 19 83 à 14 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,*

*un brevet d'invention pour : Nouveaux dérivés de la 2(1H)-pyridinone,
leur préparation et leur utilisation comme médicaments*

*qu'elle déclare avoir fait l'objet de demandes de brevet
déposées en Suisse le 18 mai 1982, n° 3087/82,
le 18 mai 1982, n° 3091/82 et le 15 février 1983,
n° 837/83*

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'intéressé et déposés à l'appui
de sa demande de brevet.*

Bruxelles, le 7 novembre 1983

PAR DÉLÉGATION SPÉCIALE :

Le Directeur

L. WUYTS

000000

MEMOIRE DESCRIPTIF

déposé a l'appui d'une demande
de

BREVET D'INVENTION

formée par
SANDOZ S.A.
pour

Nouveaux dérivés de la 2(1H)-pyridinone, leur
préparation et leur utilisation comme médicaments

Invention de: Gerhard Bormann

Revendication des priorités des demande de brevets
déposées en SUISSE le 18 mai 1982 sous le n° 3087/82,
le 18 mai 1982 sous le n° 3091/82 et le 15 février
1983 sous le n° 837/83 au nom de SANDOZ S.A.

Case: 100-5797

La présente invention a pour objet de nouveaux dérivés de la 2(1H)-pyridinone, leur préparation et leur utilisation thérapeutique, à titre de principes actifs de médicaments.

5 En particulier, l'invention concerne les dérivés de la 2(1H)-pyridinone de formule I



10 dans laquelle

R signifie cyano, carbamoyle ou amino et

a) R₁ signifie i) phényle mono-substitué ou indépendamment di-substitué par un groupe

-(CH₂)_mX ou -(CH₂)_nY où

15 m signifie 0 ou un nombre entier de 1 à 4,

n signifie un nombre entier de 1 à 4,

X signifie cyano, carboxy, alcoxycarbonyl dont le reste alcoxy est en C₁-C₄, carbamoyle ou alkylsulfinyle en C₁-C₄, et

20

Y signifie un halogène ayant un nombre atomique de 9 à 35, hydroxy, alcoxy en C₁-C₄ ou amino, ou

25

ii) phényle di-substitué par un groupe -(CH₂)_mX ou -(CH₂)_nY où m, n, X et Y sont tels que définis ci-dessus, et

par alkyle en C_1-C_4 , alcoxy en C_1-C_4 ou un halogène ayant un nombre atomique de 9 à 35, et

R_2 signifie l'hydrogène ou alkyle en C_1-C_4 , ou bien

b) R_1 signifie l'hydrogène ou alkyle en C_1-C_4 ou a les significations indiquées sous a) ci-dessus pour R_1 et

R_2 a les significations indiquées sous a) ci-dessus pour R_1 .

Ces composés seront désignés par la suite composés de l'invention. Pour des raisons de simplicité, les composés de l'invention ont été définis dans la présente description en se référant à la forme tautomère représentée par la formule I. Cependant, l'invention comprend toutes les formes tautomères des composés de l'invention, comme par exemple la forme iminol.

R signifie de préférence cyano ou amino, spécialement cyano. R_1 est de préférence tel que défini sous a) ci-dessus. Lorsque R_1 est tel que défini sous a) ci-dessus, il a de préférence la signification i). Lorsque R_1 est tel que défini sous b) ci-dessus, il signifie de préférence l'hydrogène ou alkyle, spécialement alkyle. R_2 est de préférence tel que défini sous a) ci-dessus. Lorsque R_2 est tel que défini sous a) ci-dessus, il signifie de préférence alkyle. Lorsque R_2 est tel que défini sous b) ci-dessus, il possède de préférence la signification i).

Les cycles phényle sont de préférence mono-substitués. Lorsqu'un cycle phényle est mono-substitué, le substituant est de préférence en position para. Lorsque le cycle phényle est di-substitué, les substituants sont de préférence en position méta et para.

Lorsque le cycle phényle est di-substitué et/ou lorsque les deux substituants R_1 et R_2 ont les significations indiquées sous a) ci-dessus pour R_1 , les substituants du cycle phényle sont de préférence identiques.

5 La signification i) est préférée à la signification ii). La signification i) est de préférence phénylemono-substitué ou indépendamment di-substitué par un groupe $-(CH_2)_mX$. La signification ii) est de préférence phényle indépendamment di-substitué par un groupe $-(CH_2)_mX$ et par alkyle, alcoxy ou halogène.

10 m signifie de préférence 0, 1 ou 2, spécialement 0 ou 1, spécialement 0. n signifie de préférence 1 ou 2, spécialement 1. X signifie de préférence cyano ou carboxy, spécialement cyano. Y signifie de préférence hydroxy ou amino, spécialement hydroxy.

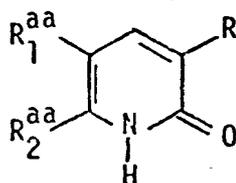
15 Le reste alkyle, alcoxy, le reste alcoxy du groupe alcoxycarbonyle et/ou le reste alkylsulfinyle contiennent de préférence 1 ou 2 atomes de carbone, spécialement 1 atome de carbone. Halogène signifie de préférence le chlore ou le brome, spécialement le chlore.

20 Un groupe préféré de composés de l'invention comprend les composés de formule Ia



dans laquelle R est tel que défini précédemment et R_1^a et R_2^a ont les significations données sous a) ci-dessus pour R_1 et R_2 . Dans un sous-groupe, tous les substituants du cycle phényle sont identiques lorsqu'ils ont une signification autre que l'hydrogène.

30 Un sous-groupe préféré des composés de formule Ia comprend les composés de formule Iaa

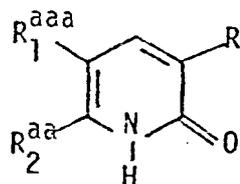


(Iaa)

5 dans laquelle R a la signification donnée précédemment, R_1^{aa} a la signification i) donnée ci-dessus pour R_1 et R_2^{aa} signifie alkyle en C_1-C_4 .

Dans un sous-groupe de composés de formule Iaa, R signifie cyano. Dans un autre sous-groupe, R signifie amino. Dans un autre sous-groupe, tous les substituants du cycle phényle sont identiques lorsqu'ils ont une signification autre que l'hydrogène.

Un sous-groupe préféré de composés de formule Iaa comprend les composés de formule Iaaa



(Iaaa)

15 dans laquelle R et R_2^{aa} sont tels que définis précédemment et

R_1^{aaa} signifie phényle mono-substitué ou indépendamment di-substitué par un groupe $-(CH_2)_m X^a$ ou $-(CH_2)_n Y^a$ où m' signifie 0, 1 ou 2

n' signifie 1 ou 2

25 X^a signifie cyano ou carboxy et

Y^a signifie hydroxy ou amino.

Dans un sous-groupe de composés de formule Iaaa, R_1^{aaa} signifie phényle mono-substitué par un groupe $-(CH_2)_m X^a$ ou $-(CH_2)_n Y^a$ tels que définis ci-dessus. Dans un autre sous-groupe, R signifie cyano. Dans un autre sous-groupe, R signifie amino. Dans un autre sous-groupe, m' signifie 0 et n' signifie 1. Dans un autre sous-groupe, X^a signifie cyano. Dans un

autre sous-groupe, Y^a signifie hydroxy. Dans un autre sous-groupe, tous les substituants du cycle phényle sont identiques lorsqu'ils ont une signification autre que l'hydrogène.

5 Un autre groupe de composés de l'invention comprend les composés de formule Ib



10 dans laquelle R a la signification donnée précédemment et R_1^b et R_2^b ont les significations données sous b) ci-dessus pour R_1 et R_2 . Dans un sous-groupe, tous les substituants du cycle phényle sont identiques lorsqu'ils ont une signification autre que l'hydrogène.

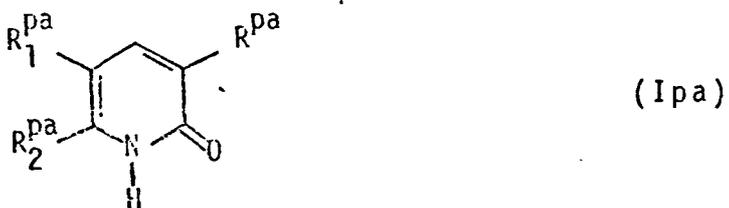
15 Un autre groupe préféré de composés de l'invention comprend les composés de formule Ic



20 dans laquelle R^C , R_1^C et R_2^C ont les significations données ci-dessus pour R, R_1 et R_2 , X devant signifier cyano et Y hydroxy ou alcoxy en C_1-C_4 lorsque R^C signifie amino.

25 Dans un sous-groupe de composés de formule Ic, R^C signifie cyano ou carbamoyle.

Un autre groupe de composés de l'invention comprend les composés de formule Ipa



30

dans laquelle R^{pa} signifie cyano ou carbamoyle et

a) R_1^{pa} signifie i) phénylemono-substitué ou indépendamment di-substitué par alkylsulfinyloxy en C_1-C_4 ,

5 ii) phényle di-substitué par un groupe alkylsulfinyloxy en C_1-C_4 et par alkyle en C_1-C_4 , alcoxy en C_1-C_4 ou un halogène ayant un nombre atomique de 9 à 35, ou

10 iii) phénylemono-substitué par cyano ou carboxy et

R_2^{pa} signifie l'hydrogène ou alkyle en C_1-C_4 , ou bien

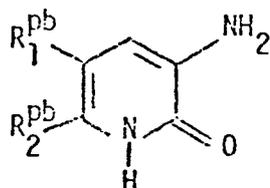
b) R_1^{pa} signifie l'hydrogène ou alkyle en C_1-C_4 ou possède la signification donnée sous a) ci-dessus pour

15 R_1^{pa} et

R_2^{pa} a la signification donnée sous a) ci-dessus pour R_1^{pa} .

Un autre groupe de composés de l'invention comprend les composés de formule Ipb

20

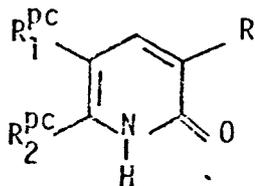


(Ipb)

25 dans laquelle R_1^{pb} et R_2^{pb} ont les significations données précédemment pour R_1^{pa} et R_2^{pa} .

Un autre groupe de composés de l'invention comprend les composés de formule Ipc

30



(Ipc)

dans laquelle R a la signification donnée précédemment et

a) R_1^{pc} signifie phénylemono-substitué par un groupe

$-(CH_2)_{mp}X^P$ ou $-(CH_2)_nY^P$ où mp est un nombre entier de 1 à 4
 n a la signification donnée précédemment,

X^P signifie carboxy ou alcoycarbonyle dont
le reste alcoxy est en C_1-C_4 et

5 Y^P signifie hydroxy ou alcoxy en C_1-C_4 et

R_2^{PC} signifie l'hydrogène ou alkyle en C_1-C_4 ,
ou bien

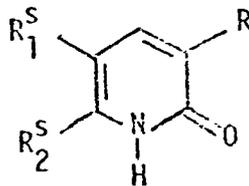
b) R_1^{PC} signifie l'hydrogène ou alkyle en C_1-C_4 ou pos-
sède la signification donnée sous a) ci-dessus pour

10 R_1^{PC} et

R_2^{PC} a la signification donnée sous a) ci-dessus pour

R_1^{PC} , les substituants sur les deux cycles phényle
étant identiques.

15 Un autre groupe de composés de l'invention
comprend les composés de formule Is



(Is)

20 dans laquelle

R a la signification donnée précédemment,

R_1^S signifie i) phényle mono-substitué par un groupe

$-(CH_2)_{ms}X^S$ ou $-(CH_2)_{ns}OH$ où

ms signifie 0, 1 ou 2

25 ns signifie 1 ou 2 et

X^S signifie cyano, carboxy ou carbamoyle ou

ii) phényledi-substitué par alkylsulfinyne en

C_1-C_2 et par alcoxy en C_1-C_4 et

R_2^S signifie alkyle en C_1-C_2 .

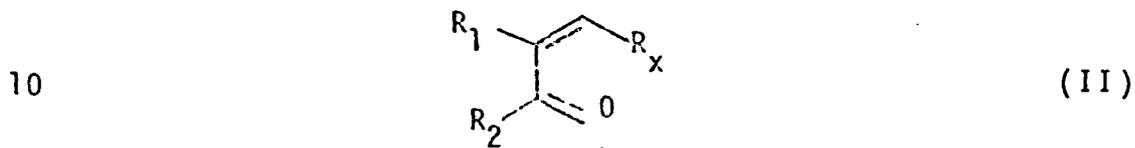
30 L'invention concerne également un procédé
de préparation d'un composé de l'invention, lequel pro-
cédé comprend

a) pour la préparation d'un composé de formule I'



5

dans laquelle R_1 et R_2 ont les significations données précédemment et R' signifie cyano ou carbamoyle, la réaction d'un composé correspondant de formule II



10

dans laquelle R_1 et R_2 ont les significations données précédemment et R_x est un groupe éliminable, avec un composé correspondant de formule III

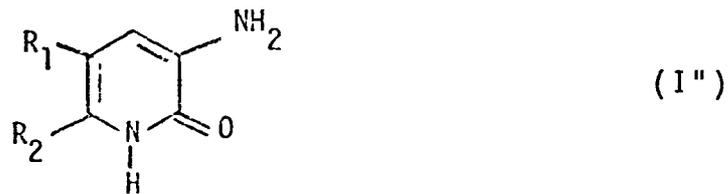
15



dans laquelle R' a la signification donnée ci-dessus, ou

b) pour la préparation d'un composé de formule I''

20



25

dans laquelle R_1 et R_2 ont les significations données précédemment, l'amination d'un composé correspondant de formule IV

30



dans laquelle R_1 et R_2 ont les significations données précédemment et R_y signifie un groupe suscep-

est susceptible d'être transformé en groupe amino primaire.

Le procédé a) peut être effectué selon les méthodes habituelles pour la préparation de dérivés analogues de la 3-cyano-ou 3-carbamoyl-2(1H)-pyridinone.

5 R_x peut être un radical habituel tel qu'un groupe di(alkyle inférieur)-amino, spécialement diméthylamino ou diéthylamino, utilisé pour la cyclisation avec un acétamide. La réaction est effectuée de préférence dans un solvant inerte tel que l'éthanol. Les tempé-
 10 ratures de réaction appropriées peuvent être comprises entre la température ambiante et environ la température d'ébullition du mélange réactionnel. On opère de préférence sous des conditions fortement alcalines.

La réaction peut cependant être effectuée également en milieu acide, par exemple en présence
 15 d'acide acétique. Dans ce cas, on peut obtenir directement un composé de formule I' dans laquelle R' signifie carbamoyle en partant d'un composé correspondant de formule III dans laquelle R' signifie cyano.

20 Il peut être indiqué d'effectuer la cyclisation avec un substituant du cycle phényle, tel que le groupe cyano-méthyle, sous la forme d'un précurseur tel que le groupe bromo-méthyle, et de transformer le substituant précurseur en substituant désiré lorsque
 25 la cyclisation est terminée, par exemple transformer le groupe bromo-méthyle en groupe cyano-méthyle.

Le procédé b) peut être effectué selon les méthodes classiques pour la préparation de dérivés ana-
 30 logues de la 3-amino-2(1H)-pyridinone. R_y peut être un radical habituel utilisé pour la transformation en groupe amino primaire, tel que nitro et spécialement carbamoyle. Par exemple, lorsque R_y signifie carbamoyle, les conditions de réaction d'une dégradation d'Hofmann

peuvent être utilisées. La réaction est effectuée de préférence sous des conditions fortement alcalines, par exemple en présence d'un hydroxyde de métal alcalin et de brome. De préférence, on utilise de l'eau
 5 comme solvant. Les températures de réaction appropriées peuvent être comprises entre environ 50° et environ 100°, avantageusement d'environ 100°.

Il peut être indiqué d'effectuer l'amination avec un substituant du cycle phényle, tel que le
 10 groupe carbamoyle ou cyano, sous la forme d'un précurseur tel que le groupe cyano ou le brome, respectivement, et de transformer le substituant précurseur en substituant désiré lorsque l'amination est terminée, par exemple transformer le groupe cyano en groupe car-
 15 bamoyle ou le brome en groupe cyano.

Les composés de l'invention peuvent être isolés du mélange réactionnel et être purifiés de manière analogue aux méthodes connues.

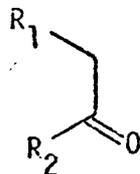
Les composés de l'invention peuvent se
 20 trouver sous forme libre ou sous la forme de sels. Les formes libres peuvent être transformées en sels selon les méthodes connues et inversement. Les acides appropriés pour la formation de sels d'addition d'acides comprennent l'acide chlorhydrique, l'acide malonique,
 25 l'acide p-toluènesulfonique et l'acide méthanesulfonique. Les bases appropriées pour la formation de sels anioniques comprennent l'hydroxyde de sodium et de potassium. Lorsqu'ils sont sous forme de sels anioniques, les composés possèdent en général essentiellement la
 30 forme iminol.

Les produits de départ peuvent être obtenus selon les méthodes connues, à partir de produits connus.

Les composés de formule II dans laquelle R_x

signifie di(alkyle inférieur)-amino peuvent être obtenus par exemple en faisant réagir un composé correspondant de formule V

5



(V)

dans laquelle R_1 et R_2 ont les significations données précédemment, avec un N,N-di(alkyle inférieur)-formamide-di(alkyle inférieur)-acétal, de préférence l'acétal diméthylique ou diéthylique du N,N-diméthyl-formamide.

10

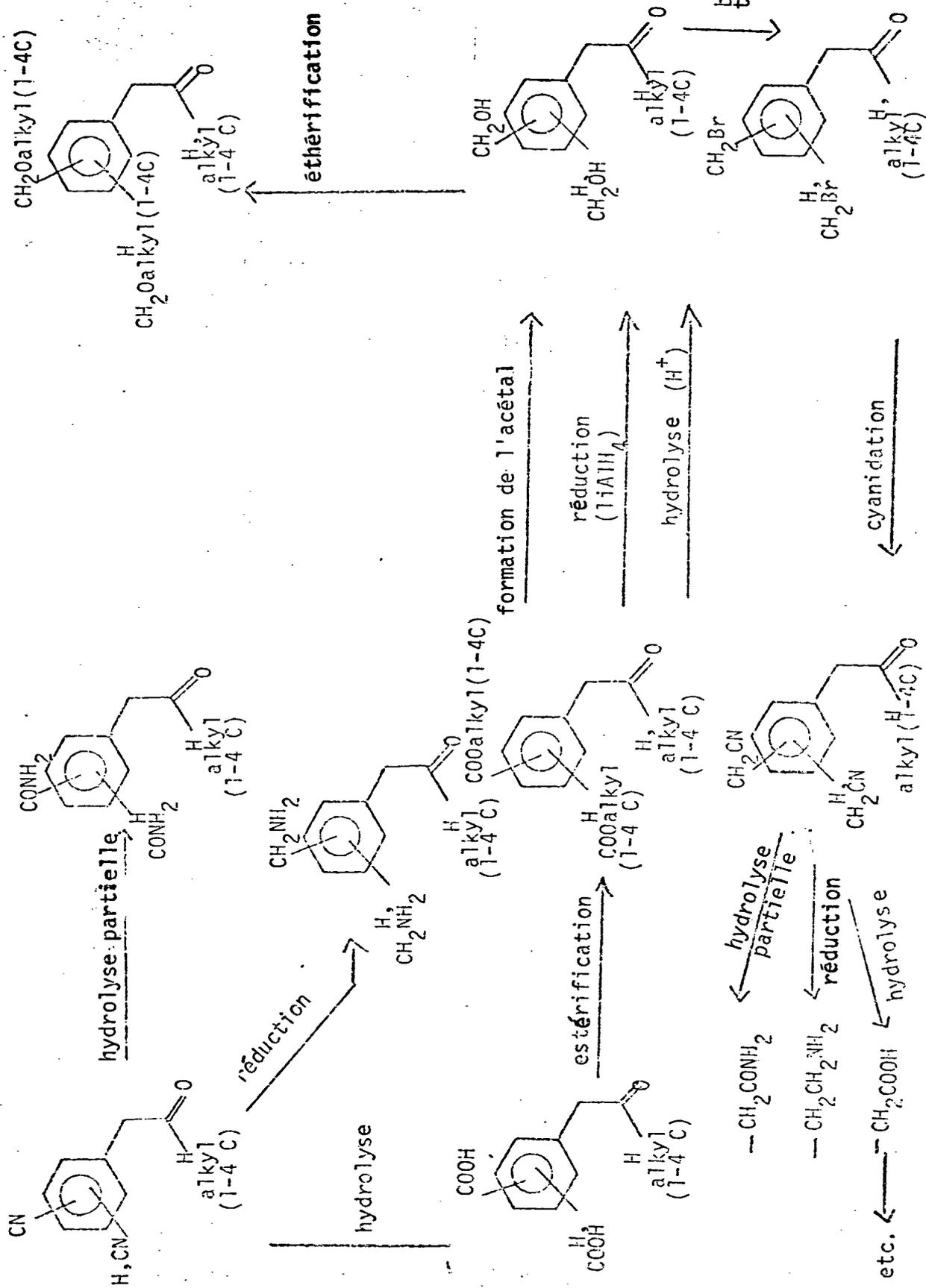
Les composés de formule V peuvent être obtenus selon les méthodes connues. Les composés de formule V dans laquelle R_1 signifie phényle mono-substitué ou di-substitué de manière identique par un groupe $-(CH_2)_m X$ ou $-(CH_2)_n Y$ tels que définis précédemment et R_2 signifie l'hydrogène ou alkyle en C_1-C_4 , peuvent être obtenus par exemple selon le schéma réactionnel suivant, les étapes réactionnelles pouvant être répétées pour la préparation de composés dans lesquels m et/ou n signifient un nombre allant jusqu'à 4 et le groupe carbonyle étant de préférence sous forme protégée, par exemple sous forme d'acétal.

15

20

25

(voir schéma page suivante)



D'autres composés de formule V peuvent être obtenus de manière analogue. Un substituant alkylsulfinyle peut être obtenu par oxydation d'un substituant alkylthio, par exemple avec l'eau oxygénée ou l'acide m-chloroperbenzoïque.

Lorsqu'on ne décrira pas en détail la préparation d'un produit de départ particulier, il s'agira d'un composé connu ou qui peut être préparé de manière connue à partir d'un produit connu ou de manière analogue à celle décrite dans la présente demande.

Les exemples suivants illustrent la présente invention sans aucunement en limiter la portée. Toutes les températures sont données en degrés Celsius et sont non corrigées.

Exemple 1

5-(4-cyanophényl)-1,2-dihydro-6-méthyl-2-oxo-pyridine-3-carbonitrile

On ajoute 6,2 g de cyanacétamide à une solution fraîchement préparée de 1,14 g de sodium dans 200 ml d'éthanol absolu. On ajoute 10,6 g de 4-diméthylamino-3-(4-cyanophényl)-3-butène-2-one et on agite la solution pendant 5 heures à la température d'ébullition; le sel sodique du composé du titre cristallise rapidement. On laisse refroidir le mélange, on filtre le produit cristallisé et on le lave à l'éthanol et à l'éther; le sel sodique fond au-dessus de 300° et la forme libre au-dessus de 300°.

La 4-diméthylamino-3-(4-cyanophényl)-3-butène-2-one (E = 155-160°/0,005 mm Hg), utilisée comme produit de départ, est obtenue par chauffage de la 1-(4-cyanophényl)-2-propanone avec l'acétal diméthyl-ique du N,N-diméthylformamide pendant 1 heure à 80°.

Exemple 2

Acide 4-(3-cyano-1,2-dihydro-6-méthyl-2-oxopyridine-5-yl)-phényl-acétique

5 On fait réagir 11 g de 4-diméthylamino-3-(4-méthoxycarbonylméthylphényl)-3-butène-2-one avec le cyanacétamide comme décrit à l'exemple 1. On obtient ainsi le composé du titre; il fond à 280-282° après recristallisation dans un mélange de diméthylformamide et d'éthanol.

10 Le produit de départ est obtenu comme suit :

On chauffe le 4-(2-oxopropyl)benzonitrile pendant 5 heures à l'ébullition dans une solution aqueuse concentrée d'acide chlorhydrique. On fait réagir l'acide 4-(2-oxopropyl)benzoïque résultant (F = 15 163-165°) avec de l'acide chlorhydrique gazeux dans du méthanol. Le groupe carbonyle du 4-(2-oxopropyl)benzoate de méthyle résultant (F = 48-50°) est transformé en groupe acétal par réaction avec l'éthylène-glycol en présence d'acide p-toluènesulfonique et l'acétal 20 est mis à réagir avec de l'hydrure de lithium et d'aluminium dans du tétrahydrofurane. Le groupe protecteur dans le 2-(4-hydroxyméthylbenzyl)-2-méthyl-1,3-dioxolanne résultant (E = 130-135°/0,07 mm Hg) est éliminé à l'aide d'une solution aqueuse 2N d'acide chlorhydrique et le composé non protégé ainsi obtenu est soumis 25 à une bromation dans l'éther avec du tribromure de phosphore. La 1-(4-bromométhylphényl)-2-propanone obtenue (non caractérisée) est mise à réagir avec un excès de cyanure de sodium dans de l'éthanol et le 30 4-(2-oxopropyl)phénylacétonitrile résultant (E = 140°/0,1 mm Hg) est hydrolysé avec une solution aqueuse concentrée d'acide chlorhydrique. L'acide 4-(2-oxopropyl)-phénylacétique obtenu (F = 92-94°) est esterifié avec

du méthanol. Le 4-(2-oxopropyl)phénylacétate de méthyle résultant (E = 120-130°/0,06 mm Hg) est mis à réagir pendant 2 heures à 50° avec l'acétal diméthylrique du N,N-diméthylformamide. La 4-diméthylamino-3-(4-méthoxycarbonylméthylphényl)-3-butène-2-one obtenue est
 5 utilisée pour la réaction suivante à l'état brut.

Exemple 3

3-amino-5-(2-méthoxy-4-méthylsulfinylphényl)-6-méthyl-2(1H)-pyridinone

10 A une solution de 15 g d'hydroxyde de sodium dans 230 ml d'eau, on ajoute goutte à goutte, sous agitation et à 0°, 3,7 ml de brome. On ajoute ensuite 17,6 g de 1,2-dihydro-5-(2-méthoxy-4-méthylthiophényl)-6-méthyl-2-oxonicotinamide et on chauffe le mélange à
 15 100° pendant 3 heures. On laisse refroidir le mélange à la température ambiante, on acidifie avec précaution avec de l'acide chlorhydrique 6N, on agite pendant encore 30 minutes et on sépare par filtration le précipité brun qui s'est formé. On extrait le filtrat avec
 20 de l'acétate d'éthyle, on concentre la phase aqueuse et on l'alcalinise avec de l'hydroxyde d'ammonium. On sépare par filtration le précipité et on concentre le surnageant. Le composé du titre cristallise (le chlorhydrate fond à 224-226° après cristallisation dans un
 25 mélange de chlorure de méthylène et de méthanol).

Le 1,2-dihydro-5-(2-méthoxy-4-méthylthiophényl)-6-méthyl-2-oxonicotinamide (F = 278-281° avec décomposition après cristallisation dans un mélange de chlorure de méthylène et de méthanol), utilisé comme
 30 produit de départ, est obtenu par chauffage à l'ébullition du 2-méthoxy-4-méthylthiobenzaldéhyde avec du nitroéthane dans du toluène en présence de n-butylamine, transformation du composé nitrovinyle résultant.

tant avec de la poudre de fer et de l'acide chlorhydrique en 1-(2-méthoxy-4-méthylthiophényl)-2-propanone (E = 140-150°/0,02 mm Hg), chauffage de ce composé avec de l'acétal diméthyllique du N,N-diméthylformamide pendant 3 heures à 80° et réaction de la 4-diméthylamino-3-(2-méthoxy-4-méthylthiophényl)-3-butène-2-one résultante (F = 111-112° après cristallisation dans un mélange d'éther et d'éther de pétrole) avec le cyanacétamide dans de l'acide acétique glacial à 100°.

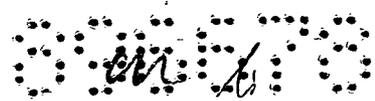
Les composés de l'invention suivants peuvent être obtenus de manière analogue.

Exemple No.	R	R ₁	R ₂	point de fusion
15	a) <u>Analogues aux exemples 1 et 2</u>			
4	CONH ₂	4-CN-Phe	Me	b > 300°
5	CN	2-MeO-4-MeSO-Phe	Me	k > 300°
6	CN	4-COOH-Phe	Me	b > 300°
7	CN	4-CH ₂ OH-Phe	Me	na > 300°
20	b) <u>Analogues à l'exemple 3</u>			
8	NH ₂	4-COOH-Phe	Me	b 290-293°
25	Me = méthyl Phe = phényl		b = sous forme libre k = sel de potassium na = sel de sodium	

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

5 En particulier, les composés de l'invention exercent une activité cardiotonique, comme cela a été mis en évidence par des essais classiques effectués sur les animaux. C'est ainsi par exemple que chez le chien normotendu anesthésié au Numal, on observe une augmentation de la force de contraction du ventricule gauche après administration par voie intraveineuse des composés de l'invention. Cet essai est effectué comme suit :

15 On administre par voie intraveineuse à des chiens des deux sexes pesant entre 10 et 15 kg, une dose de 65 mg/kg de Numal comme anesthésique. L'animal est couché sur le dos et attaché dans cette position sur la table d'opération. Après avoir effectué les préparatifs habituels, on introduit sous contrôle radiologique un cathéter héparinisé dans la carotide droite jusqu'au ventricule gauche, et on enregistre la transmission de la pression au moyen d'une membrane donneuse (Gould Statham P 23 Gb). L'augmentation de la pression en fonction du temps est informatisée et enregistrée avec un différenciateur physiologique HSE. L'augmentation de la pression dans le ventricule gauche donne la mesure de la force de contraction du coeur. L'amplitude de la pression différentielle est indiquée en mm Hg/sec. On maintient la température corporelle à une valeur constante appropriée (environ 36 à 37°). Après une période de contrôle d'environ 40 minutes, on injecte la substance à essayer dans la veine fémorale et on observe son effet sur les



paramètres enregistrés ou informatisés. Dans cet essai, les composés de l'invention exercent un effet cardiotonique significatif après administration par voie intraveineuse à des doses comprises entre environ 0,02 et
5 environ 2 mg/kg.

L'activité cardiotonique est accompagnée par une réduction de la post-charge. C'est ainsi que dans l'essai décrit ci-dessus effectué sur le chien anesthésié, on observe une réduction de la pression
10 sanguine artérielle et de la résistance périphérique totale après injection intraveineuse des composés de l'invention à une dose comprise entre environ 0,2 et environ 2 mg/kg.

Pour la mesure de la pression sanguine artérielle, on introduit sous contrôle radiologique un cathéter héparinisé dans l'artère fémorale gauche jusqu'à la base de l'aorte. La pression artérielle est mesurée avec un transmetteur de pression Statham P 23 AC, permettant une évaluation précise de la pression systolique et diastolique. La pression artérielle
20 moyenne est calculée en ajoutant un tiers de l'amplitude ($P_{\text{systolique}} - P_{\text{diastolique}}$) à la valeur de la pression diastolique.

La résistance périphérique totale (PR) est mesurée en $\text{dyn} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$ selon la formule

$$\text{PR} = \frac{\text{pression artérielle moyenne} - \text{pression diastolique du ventricule gauche}}{\text{débit cardiaque}} \times 80$$

la détermination du débit cardiaque étant effectuée selon la méthode de thermodilution en utilisant un cathéter introduit sous contrôle radiologique dans la veine
30 jugulaire droite.



Par ailleurs, les composés de l'invention, comme indiqué par le composé de l'exemple 1, possèdent de façon inattendue une longue durée d'action et une bonne tolérance. Par exemple, on ne constate de façon
5 surprenante que peu de tachycardie.

Grâce à cette propriété, les composés de l'invention peuvent donc être utilisés en thérapeutique comme agents cardiotoniques, par exemple pour le traitement des insuffisances cardiaques. Pour cette
10 utilisation, ils seront prescrits à une dose quotidienne comprise entre environ 10 mg et environ 500 mg de substance active, que l'on administrera avantageusement, par exemple par voie orale, en doses fractionnées deux à quatre fois par jour sous forme de doses
15 unitaires, ou sous une forme à libération retardée. Un exemple de dose quotidienne est de 10 à 100 mg de substance active.

Les composés de l'invention peuvent être administrés sous forme libre ou sous forme d'un sel acceptable du point de vue pharmaceutique. Ces sels ont le même ordre d'activité que celle des formes libres correspondantes.
20

L'invention concerne donc les composés de l'invention, sous forme libre ou sous forme d'un sel acceptable du point de vue pharmaceutique, pour l'utilisation comme médicaments, en particulier comme agents cardiotoniques.
25

L'invention concerne également un médicament contenant, comme principe actif, un composé de l'invention sous forme libre ou sous forme d'un sel acceptable du point de vue pharmaceutique.
30

En tant que médicaments, les composés de l'invention peuvent être utilisés sous forme de compo-

sitions pharmaceutiques contenant un composé de l'invention sous forme libre ou sous forme d'un sel acceptable du point de vue pharmaceutique, en association avec un diluant ou véhicule pharmaceutiquement acceptable. De
5 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. Des agents solubilisants ou
10 stabilisants tels que les cyclodextrines, comme par exemple la β -cyclodextrine, peuvent de façon appropriée être utilisés pour préparer une solution.

Les composés préférés sont les composés de l'exemple 1, 2 et 5, spécialement le composé de
15 l'exemple 1.

REVENDICATIONS

1.- Les 2(1H)-pyridinones de formule I



5

dans laquelle

R signifie cyano, carbamoyle ou amino et

10

a) R_1 signifie i) phényl mono-substitué ou indépendamment di-substitué par un groupe

$-(CH_2)_m X$ ou $-(CH_2)_n Y$ où

m signifie 0 ou un nombre entier de 1 à 4,

n signifie un nombre entier de 1 à 4,

15

X signifie cyano, carboxy, alcoxycarbonyle dont le reste alcoxy est en C_1-C_4 , carbamoyle ou alkylsulfinyle en C_1-C_4 , et

Y signifie un halogène ayant un nombre atomique de 9 à 35, hydroxy, alcoxy en C_1-C_4 ou amino, ou

20

ii) phényle di-substitué par un groupe $-(CH_2)_m X$ ou $-(CH_2)_n Y$ où m , n , X et Y sont tels que définis ci-dessus, et par alkyle en C_1-C_4 , alcoxy en C_1-C_4 ou un halogène ayant un nombre atomique de 9 à 35, et

25

R_2 signifie l'hydrogène ou alkyle en C_1-C_4 , ou bien

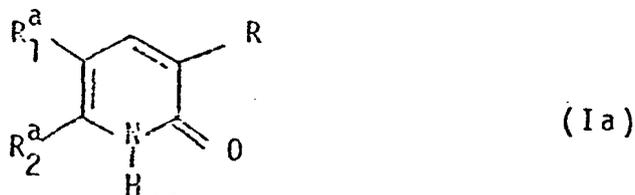
30

b) R_1 signifie l'hydrogène ou alkyle en C_1-C_4 ou a les significations indiquées sous a) ci-dessus pour R_1 et

R_2 a les significations indiquées sous a) ci-dessus pour R_1 .

2.- Les 2(1H)-pyridinones selon la revendication 1, caractérisées en ce qu'elles répondent à la formule Ia

5

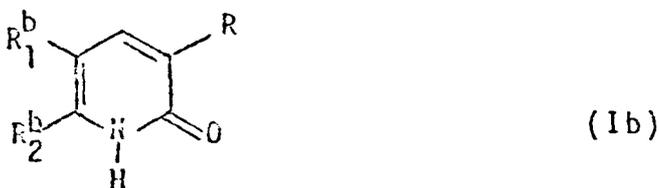


dans laquelle R a la signification donnée à la revendication 1 et R_1^a et R_2^a ont les significations données sous a) à la revendication 1 pour R_1 et R_2 .

10

3.- Les 2(1H)-pyridinones selon la revendication 1, caractérisées en ce qu'elles répondent à la formule Ib

15

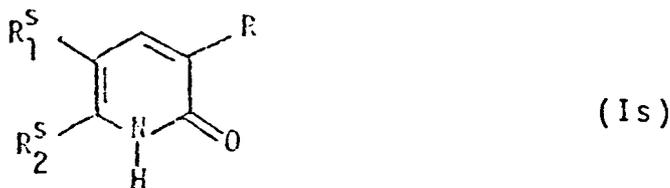


dans laquelle R a la signification donnée à la revendication 1 et R_1^b et R_2^b ont les significations données sous b) à la revendication 1 pour R_1 et R_2 .

20

4.- Les 2(1H)-pyridinones selon la revendication 1, caractérisées en ce qu'elles répondent à la formule Is

25



dans laquelle

R a la signification donnée à la revendication 1, R_1^S signifie i) phényle mono-substitué par un groupe

$-(CH_2)_{ms} X^S$ ou $-(CH_2)_{ns} OH$ où
ms signifie 0, 1 ou 2

30

ns signifie 1 ou 2 et

X^S signifie cyano, carboxy ou carbamoyle ou

ii) phényle di-substitué par alkylsulfinyle en C_1-C_2 et par alcoxy en C_1-C_4 et

R_2^S signifie alkyle en C_1-C_2 .

5.- Une 2(1H)-pyridinone selon la revendication 1, caractérisée en ce que R, R₁ et R₂ dans la formule I signifient respectivement CN, 2-CH₃O-4-CH₃SO-C₆H₅ et CH₃.

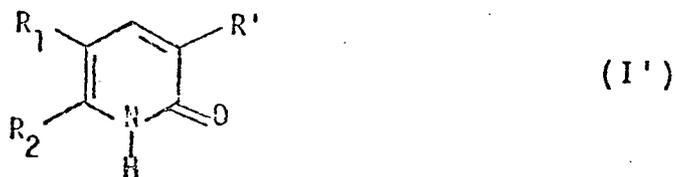
5 6.- Le 5-(4-cyanophényl)-1,2-dihydro-6-méthyl-2-oxopyridine-3-carbonitrile.

7.- L'acide 4-(3-cyano-1,2-dihydro-6-méthyl-2-oxopyridine-5-yl)-phényl-acétique.

10 8.- Les 2(1H)pyridinones selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisées en ce qu'elles se présentent sous forme libre ou sous forme de sels.

9.- Un procédé de préparation des 2(1H)-pyridinones spécifiées à la revendication 1, caractérisé en ce qu'il comprend

a) pour la préparation d'un composé de formule I'



20

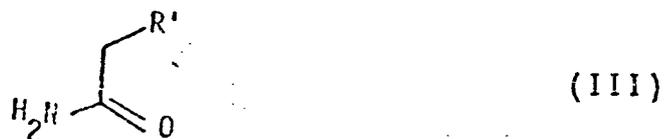
dans laquelle R₁ et R₂ ont les significations données à la revendication 1 et R' signifie cyano ou carbamoyle, la réaction d'un composé correspondant de formule II



25

dans laquelle R₁ et R₂ ont les significations données à la revendication 1 et R_x est un groupe éliminable, avec un composé correspondant de formule III

30

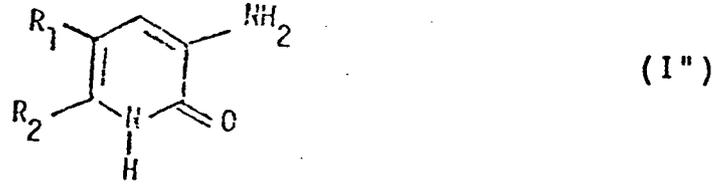


dans laquelle R' a la signification donnée ci-dessus,

ou

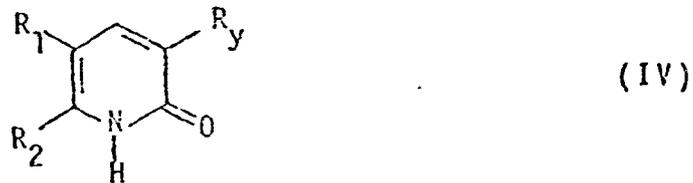
b) pour la préparation d'un composé de formule I''

5



dans laquelle R₁ et R₂ ont les significations données à la revendication 1, l'amination d'un composé correspondant de formule IV

10



15

dans laquelle R₁ et R₂ ont les significations données à la revendication 1 et R_y signifie un groupe susceptible d'être transformé en groupe amino primaire.

20

10.- Les 2(1H)-pyridinones spécifiées à l'une quelconque des revendications 1 à 7, sous forme libre ou sous forme d'un sel acceptable du point de vue pharmaceutique, pour l'utilisation comme médicaments.

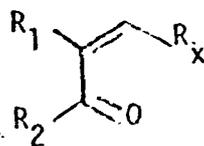
25

11.- Un médicament, caractérisé en ce qu'il contient, comme principe actif, une 2(1H)-pyridinone telle que spécifiée à l'une quelconque des revendications 1 à 7, sous forme libre ou sous forme d'un sel acceptable du point de vue pharmaceutique.

30

12.- Une composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle contient comme principe actif une 2(1H)-pyridinone telle que spécifiée à l'une quelconque des revendications 1 à 7, sous forme libre ou sous forme d'un sel acceptable du point de vue pharmaceutique, en association avec un diluant ou véhicule acceptables du point de vue pharmaceutique.

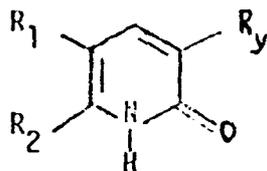
13.- Un composé choisi parmi les composés de formule II



(II)

et les composés de formule IV

5



(IV)

10 dans lesquelles R_1 et R_2 ont les significations données à la revendication 1, R_x signifie un groupe éliminable et R_y signifie un groupe susceptible d'être transformé en groupe amino primaire.

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

4 mai 1983

SANDOZ S.A.

Fulling IV. Leu