

12 DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22 Date de dépôt : 26.05.93.

30 Priorité :

43 Date de la mise à disposition du public de la demande : 02.12.94 Bulletin 94/48.

56 Liste des documents cités dans le rapport de recherche préliminaire : *Ce dernier n'a pas été établi à la date de publication de la demande.*

60 Références à d'autres documents nationaux apparentés :

71 Demandeur(s) : SMITHKLINE BEECHAM
LABORATOIRES PHARMACEUTIQUES — FR.

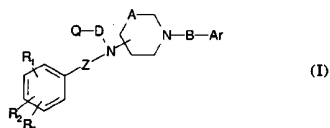
72 Inventeur(s) : Nadler Guy Marguerite Marie Gérard et
Morvan Marcel Jean-Marie.

73 Titulaire(s) :

74 Mandataire : Cabinet Ores.

54 Nouveaux composés et leur procédé de préparation et leur utilisation en tant que médicaments.

57 Un composé de formule (I):



ou un sel de celui-ci, ou un solvate de ceux-ci, dans laquelle:

A représente un groupe $(CH_2)_n$, dans lequel n est zéro ou un entier de 1 ou 2;

B représente un groupe n-alkylène en C_{2-4} , dans lequel chaque atome de carbone est éventuellement substitué par un groupe alkyle en C_{1-6} ;

Z représente une liaison, un groupe CH_2 , $(CH_2)_2$ ou $X-CH_2-CH_2$, dans lequel X est un atome d'oxygène ou de soufre;

D représente un groupe CO , SO_2 , $NH-CO$, $NH-SO_2$ ou $P(O)OR_4$, dans lequel R_4 est un groupe alkyle en C_{1-6} ;

Q représente un groupe aryle, aralkyle, aralcényle ou aralcynyle, dans lequel la partie aryle peut être non substituée ou substituée avec 1 à 5 substituants choisis dans la liste consistant en groupe nitro, atome d'halogène, groupe alkylsulfonamido, 1-imidazo, alkyle ou haloalkyle, ou bien Q représente un groupe furanyle substitué, un groupe thiényle substitué, un groupe substitué ou non substitué: pyra-

nyle, thiazolylo, imidazolyle, triazolyle ou les équivalents condensés à un groupe benzo de furanyle, pyranyle, thiénylo, thiazolyle, imidazolyle, ou triazolyle, indolyle, oxoindolyle, indényle, isoindényle, indazolyle, indolizinylo ou pyridinyle ou cycloalkyle éventuellement condensé à un groupe aryle;

R_1 , R_2 et R_3 sont chacun indépendamment un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle, OH ou alcoxy ou, s'ils sont attachés à des atomes de carbone adjacents, deux quelconques des groupes R_1 , R_2 et R_3 peuvent former ensemble avec les atomes de carbone auxquels ils sont fixés, un noyau hétérocyclique condensé de 4 à 6 atomes parmi lesquels un, deux ou trois de ces atomes sont des atomes d'oxygène ou d'azote;

et

Ar représente un groupe aryle non substitué ou substitué, dans lequel les substituants éventuels sont les groupes R_1 , R_2 et R_3 définis plus haut, ou bien Ar représente un groupe hétéroaryle non substitué ou substitué; un procédé pour préparer ces composés, des compositions pharmaceutiques les contenant et l'utilisation de ces composés en médecine.



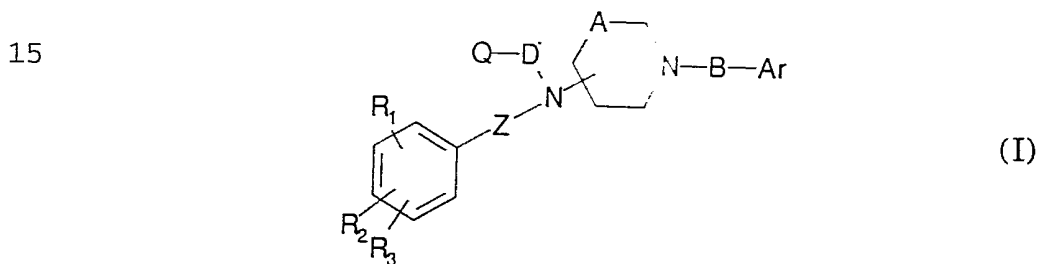
I

NOUVEAUX COMPOSES ET LEUR PROCEDE DE PREPARATION
ET LEUR UTILISATION EN TANT QUE MEDICAMENTS

La présente invention est relative à certains composés nouveaux, à des compositions pharmaceutiques contenant ces composés, à un procédé pour la préparation de ces composés et à l'utilisation de ces composés en tant qu'agents thérapeutiques actifs.

On a découvert de façon surprenante que certains nouveaux dérivés de la pipéridine présentent un effet d'allongement du potentiel d'action cardiaque en tant qu'agents anti-arythmiques, en particulier dans le traitement d'arythmies cardiaques atriales ou ventriculaires.

En conséquence, la présente invention concerne un composé de formule (I) :



ou un sel de celui-ci, ou un solvate de ceux-ci, dans laquelle :

A représente un groupe $(CH_2)_n$, dans lequel n est zéro ou un entier de 1 ou 2;

B représente un groupe n-alkylène en C₂₋₄ dans lequel chaque atome de carbone est éventuellement substitué par un groupe alkyle en C₁₋₆;

Z représente une liaison, un groupe CH_2 , $(CH_2)_2$ ou $X-CH_2CH_2$ dans lequel X est un atome d'oxygène ou de soufre;

D représente un groupe CO, SO_2 , NH-CO, NH- SO_2 ou $P(O)OR_4$, dans lequel R_4 est un groupe alkyle en C₁₋₆;

Q représente un groupe aryle, aralkyle, aralcényle ou aralcynyle, dans lequel la partie aryle peut être non substituée ou substituée avec 1 à 5 substituants choisis dans la liste consistant en groupe nitro, atome d'halogène, groupe alkylsulfonamido, 1-imidazo, alkyle ou haloalkyle, ou bien Q représente un groupe furanyle

35

2

substitué, un groupe thiényle substitué, un groupe substitué ou non substitué : pyranyle, thiazolyle, imidazolyle, triazolyle ou les équivalents condensés à un groupe benzo de furanyle, pyranyle, thiényle, thiazolyle, imidazolyle, ou triazolyle, indolyle, oxoindolyle, indényle, isoindényle, indazolyle, indolizinyne ou pyridinyle ou cycloalkyle éventuellement condensé à un groupe aryle;

5 R_1 , R_2 et R_3 sont chacun indépendamment un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle, OH ou alcoxy ou, s'ils sont attachés à des atomes de carbone adjacents, deux quelconques des groupes R_1 , R_2 et R_3 peuvent former ensemble avec les atomes de carbone auxquels ils sont fixés, un noyau hétérocyclique condensé de 4 à 6 atomes parmi lesquels un, deux ou trois de ces atomes sont des atomes d'oxygène ou d'azote;

et

15 Ar représente un groupe aryle non substitué ou substitué, dans lequel les substituants éventuels sont les groupes R_1 , R_2 et R_3 définis plus haut, ou bien Ar représente un groupe hétéroaryle non substitué ou substitué.

Convenablement, A représente un groupe CH_2 .

20 Convenablement, B représente un groupe CH_2CH_2 .

Convenablement, Z représente une liaison.

Convenablement, D représente un groupe CO.

Convenablement, Q représente un groupe phényle, avantageusement un groupe phényle substitué.

25 Un exemple de substituant pour Q est un groupe nitro.

Convenablement, un ou deux des R_1 , R_2 et R_3 représentent un groupe alcoxy, par exemple, méthoxy, les autres étant un atome d'hydrogène.

Le terme "alkyle" utilisé ici comprend des groupes alkyles à chaîne droite ou ramifiée ayant 1 à 12, avantageusement 1 à 6 atomes de carbone et comprendra ces groupes alkyles lorsqu'ils forment une partie d'autres groupes, comme des groupes alcoxy ou arylalkyle.

Le terme "alcényle" utilisé ici comprend des groupes alkylènes à chaîne droite ou ramifiée ayant 2 à 12, avantageusement 2

à 6 atomes de carbone et une ou plusieurs doubles liaisons.

Le terme "alcynyle" utilisé ici comprend des groupes alkylènes à chaîne droite ou ramifiée ayant 2 à 12, avantageusement 2 à 6 atomes de carbone et une ou plusieurs triples liaisons.

5 Le terme "aryle" utilisé ici comprend des groupes phényle et naphthyle, de préférence phényle, éventuellement substitué avec un maximum de 5, de préférence 3 groupes choisis parmi un atome d'halogène, un groupe alkyle, phényle, alcoxy, haloalkyle, hydroxyalkyle, hydroxy, amino, nitro, cyano, carboxy, alcoxy-
10 carbonyle, alcoxycarbonylalkyle, alkylcarbonyloxy ou alkylcarbonyle.

Les groupes hétéroaryles convenables comprennent les groupes indole, benzofurane et benzothiophène, substitués de la façon décrite ici en ce qui concerne le groupe aryle.

15 Le terme "cycloalkyle" utilisé ici comprend des liaisons carbone-carbone de groupe alkyle cyclique de 4 à 7 atomes de carbone.

Le terme "atome d'halogène" utilisé ici comprend les atomes de fluor, de chlore ou de brome.

Le terme "alkylsulfonamido" utilisé ici comprend un radical de formule



dans laquelle R^x est un groupe alkyle.

25 L'expression "arythmie cardiaque" utilisée ici se rapporte à une quelconque variation par rapport au rythme normal des battements du coeur, incluant, sans limitation, l'arythmie sinusale, le battement cardiaque prématuré, le bloc cardiaque, la fibrillation, le flutter, la tachycardie, la tachycardie paroxystique et les contractions ventriculaires prématurées.

30 Les composés de formule (I) peuvent posséder un atome de carbone chiral (par exemple, lorsque B représente un groupe alkylène ramifié) et peuvent donc exister sous plus d'une forme stéréoisomère. L'invention englobe donc l'une quelconque des formes stéréoisomères, incluant les énantiomères des composés de formule
35 (I) et leurs mélanges, y compris les racémates. Les différentes formes

stéréoisomères peuvent être séparées l'une de l'autre ou résolues par des méthodes classiques ou un quelconque isomère peut être obtenu par des synthèses stéréospécifiques ou asymétriques classiques.

Les sels acceptables du point de vue pharmaceutique des
5 composés de formule (I) comprennent des sels d'addition d'acide formés avec des acides minéraux acceptables du point de vue pharmaceutique, comme les acides chlorhydrique, bromhydrique, borique, phosphorique, sulfurique et des acides organiques acceptables du point de vue pharmaceutique comme les acides
10 acétique, tartrique, maléique, citrique, succinique, benzoïque, ascorbique, méthane-sulfonique, α -céto-glutarique, α -glycérophosphorique et glucose-1-phosphorique. Le sel d'addition est de préférence un chlorhydrate.

Les sels acceptables du point de vue pharmaceutique
15 comprennent aussi des sels quaternaires. Des exemples de sels quaternaires comprennent ces composés quaternisés par des composés de formule RY-T, dans laquelle RY est un groupe alkyle en C₁₋₆, phényl-alkyle en C₁₋₆ ou cycloalkyle en C₅₋₇ et T est un radical correspondant à un anion d'un acide. Des exemples convenables de RY
20 comprennent des groupes méthyle, éthyle, n- et iso-propyle, et des groupes benzyle et phénéthyle. Convenablement, T est un halogénure comme un chlorure, un bromure et un iodure.

Les sels acceptables du point de vue pharmaceutique comprennent aussi des N-oxydes acceptables du point de vue
25 pharmaceutique et la présente invention s'étend à ceux-ci.

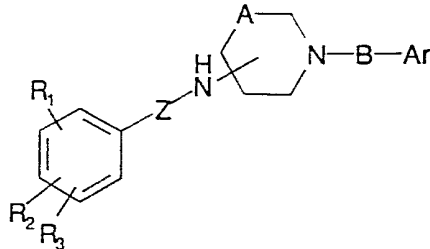
Les composés de formule (I) et leurs sels peuvent aussi former des solvates, en particulier des solvates acceptables du point de vue pharmaceutique, comme les hydrates, et l'invention englobe ceux-ci et en particulier, les solvates acceptables du point de vue
30 pharmaceutique.

Les sels des composés de formule (I) qui ne sont pas acceptables du point de vue pharmaceutique peuvent être utiles en tant qu'intermédiaires dans la préparation des sels acceptables du point de vue pharmaceutique des composés de formule (I) ou des
35 composés de formule (I) eux-mêmes et en tant que tels, forment un

aspect de la présente invention.

Un composé de formule (I) ou un sel de celui-ci, ou un solvate de ceux-ci, peut être préparé par réaction d'un composé de formule (II) :

5



(II)

10

dans laquelle A, B, Z, R₁, R₂, R₃ et Ar sont tels que définis en relation avec la formule (I), avec un réactif de formule (III) :



15

(III)

dans laquelle Q est tel que défini en relation avec la formule (I), et
 (a) pour des composés de formule (I) dans laquelle D est CO ou SO₂, L¹ représente un groupe CO.X ou SO₂X respectivement, dans lesquels X est un groupe mobile comme un atome d'halogène, et

20 (b) pour des composés de formule (I) dans laquelle D est un groupe NH.CO, L¹ est N=C=O;

et ensuite, si cela est requis, la réalisation d'une ou de plusieurs des étapes éventuelles suivantes :

(i) conversion d'un composé de formule (I) en un autre composé de
 25 formule (I);

(ii) préparation d'un sel du composé de formule (I) et/ou d'un solvate de celui-ci.

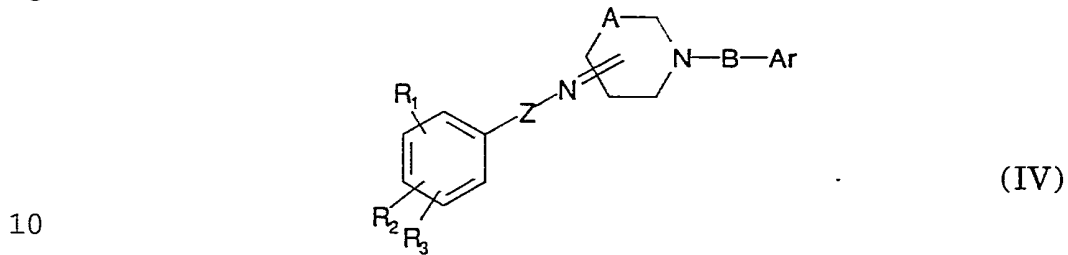
Les conditions de réaction pour faire réagir les composés de formules (II) et (III) sont des conditions classiques appropriées à la
 30 nature du réactif mis en oeuvre, cependant en général, la réaction est conduite dans un solvant inerte, comme le chlorure de méthylène, à une quelconque température convenable fournissant une vitesse de formation commode du produit désiré, en général entre la température ambiante et une température élevée, de préférence à la

6

température de reflux du solvant et avantageusement en présence d'une base comme la triéthylamine.

Les composés de formule (II) peuvent être préparés par réduction d'un composé de formule (IV) :

5



10

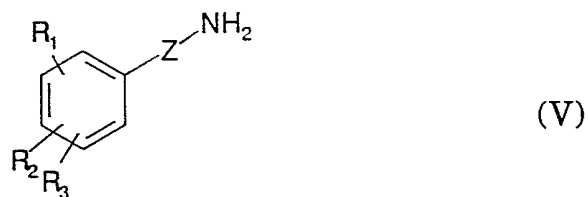
dans laquelle A, B, Z, R₁, R₂, R₃ et Ar sont tels que définis en relation avec la formule (I).

La réduction du composé de formule (IV) peut être effectuée par une quelconque procédure de réaction appropriée, par exemple, une réduction par un hydrure métallique utilisant un hydrure de lithium, comme l'hydrure aluminolithique dans un solvant aprotique comme le tétrahydrofurane (THF), à une quelconque température appropriée qui fournit une vitesse de réaction commode, généralement à une température élevée, commodément la température ambiante.

20

Un composé de formule (IV) peut être préparé par réaction d'un composé de formule (V) :

25



30

dans laquelle Z, R₁, R₂ et R₃ sont tels que définis en relation avec la formule (IV) , avec un composé de formule (VI) :

35



dans laquelle A, B et Ar sont tels que définis en relation avec le composé de formule (IV).

La réaction entre les composés de formules (V) et (VI) peut être conduite dans un solvant comme le toluène, à une
 5 quelconque température convenable fournissant une vitesse de formation adéquate du produit désiré, généralement à une température élevée et commodément à la température du reflux du solvant; l'eau produite dans la réaction est éliminée par un moyen quelconque, par exemple, avec un appareil Dean et Stark.

10 Un composé de formule (VI) peut être préparé par réaction d'un composé de formule (VII) :



15 dans laquelle A est tel que défini à propos de la formule (IV), avec un composé de formule (VIII) :



20 dans laquelle B et Ar sont tels que définis à propos du composé de formule (III) et L^2 est un groupe mobile comme un halogénure, en particulier le chlorure, ou un mésylate.

La réaction entre les composés de formules (VII) et (VIII) peut être convenablement conduite dans un solvant aprotique comme l'acétonitrile, à une quelconque température convenable fournissant une vitesse de formation adéquate du produit désiré, en
 25 général à une température élevée et commodément à la température de reflux du solvant. La réaction est de préférence réalisée en présence d'une base comme le carbonate de potassium.

Les composés de formule (VII) sont des produits connus disponibles dans le commerce et peuvent aussi être préparés selon des
 30 procédures connues, comme celles qui sont décrites dans Bielstein, Vol. 21, 1st Edition, page 262.

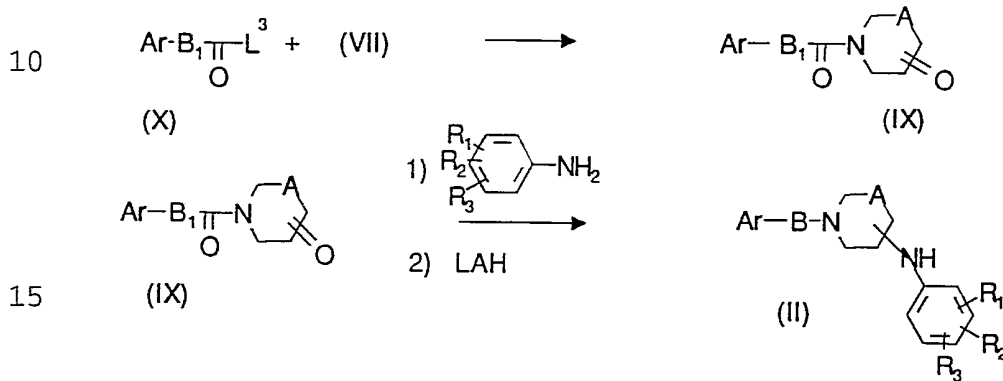
Les composés de formule (VIII) sont des produits connus et peuvent être préparés selon des procédures connues, comme celles qui sont décrites dans Chemical Abstracts 78: P 84279n.

8

Les composés de formule (II) peuvent aussi être préparés selon des procédures analogues à celles qui sont décrites dans la demande de brevet européen No 0416581.

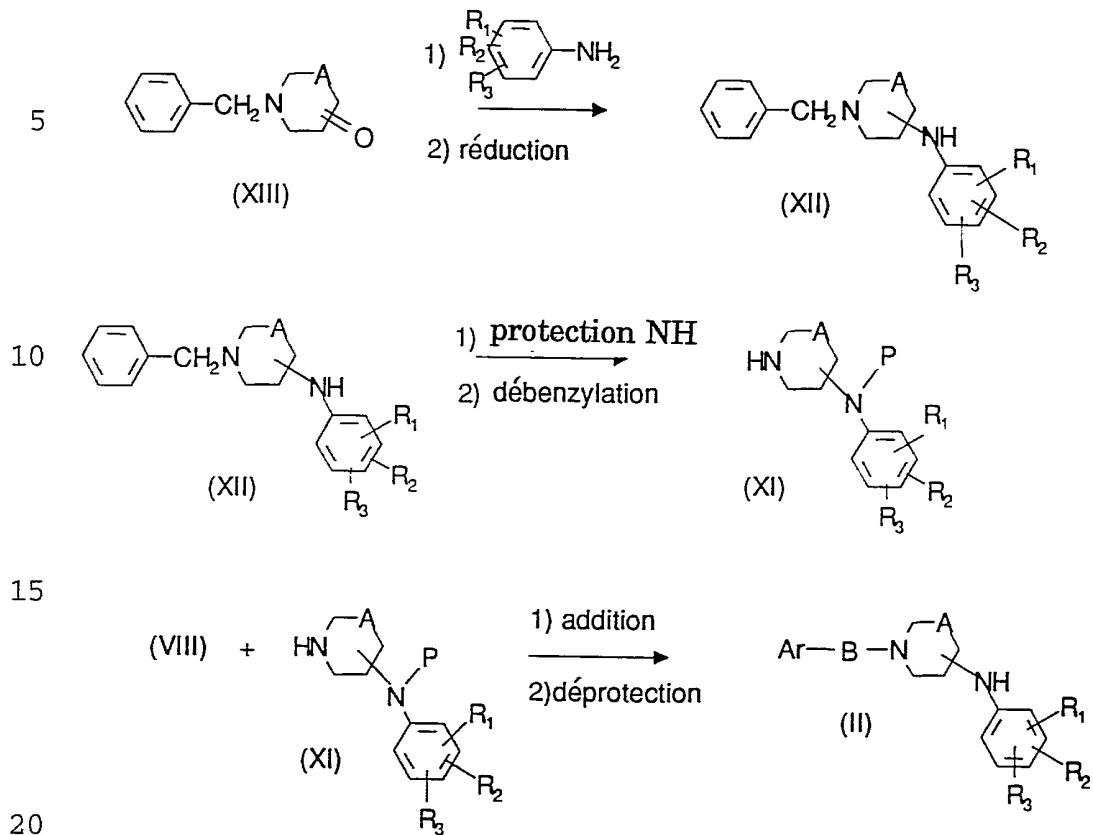
Un composé de formule (II), dans laquelle Z est une
5 liaison, peut aussi être obtenu par les procédures illustrées dans le Schéma 1.

Schéma 1



dans laquelle A, Ar, B, R₁, R₂ et R₃ sont tels que définis en relation
20 avec la formule (I), B₁ représente un groupe alkylène en C₂₋₃ et L₃ est un halogénure comme un chlorure ou un bromure.

Un composé de formule (II) dans laquelle Z représente une liaison peut aussi être obtenu à partir d'une N-benzyl-4-oxo-pipéridine comme cela est illustré dans le Schéma 2.

Schéma 2

dans laquelle A, Ar, B, R₁, R₂ et R₃ sont tels que définis en relation avec la formule (I) et P est un groupe protecteur, comme un groupe acyle, par exemple un groupe acétyle.

25 L'insertion et l'élimination de P peuvent être effectuées de façon classique en fonction de la nature du groupe protecteur utilisé. La débenzylation peut aussi être conduite de façon classique, par exemple avec de l'hydrogène en présence d'un catalyseur comme du palladium sur du charbon.

30 Comme cela est mentionné plus haut, il est indiqué que les composés de l'invention ont des propriétés thérapeutiques utiles. La présente invention fournit en conséquence, un composé de formule (I) ou un sel de celui-ci acceptable du point de vue pharmaceutique et/ou un solvate de ceux-ci acceptable du point de vue pharmaceutique, utile en tant que substance thérapeutique active.

35

Plus particulièrement, la présente invention fournit un composé de formule (I) ou un sel de celui-ci acceptable du point de vue pharmaceutique et/ou un solvate de ceux-ci acceptable du point de vue pharmaceutique, utile dans le traitement et/ou la prophylaxie de l'arythmie, en particulier de l'arythmie cardiaque comme l'arythmie ventriculaire, et aussi des troubles ischémiques du rythme.

Un composé de formule (I) ou un sel de celui-ci acceptable du point de vue pharmaceutique et/ou un solvate de ceux-ci acceptable du point de vue pharmaceutique, peut être administré per se ou de préférence, sous forme de composition pharmaceutique comprenant aussi un support acceptable du point de vue pharmaceutique pour celui-ci.

En conséquence, la présente invention fournit aussi une composition pharmaceutique comprenant un composé de formule générale (I) ou un sel de celui-ci acceptable du point de vue pharmaceutique ou un solvate de ceux-ci acceptable du point de vue pharmaceutique, et un support acceptable du point de vue pharmaceutique pour celui-ci.

Un composé de formule (I) ou un sel de celui-ci acceptable du point de vue pharmaceutique et/ou un solvate de ceux-ci acceptable du point de vue pharmaceutique, est normalement administré sous forme de dose unitaire.

Une quantité efficace pour traiter les troubles indiqués plus haut dépend de facteurs tels que l'efficacité d'un composé de formule (I), la nature particulière du sel de celui-ci acceptable du point de vue pharmaceutique ou du solvate de ceux-ci acceptable du point de vue pharmaceutique qui est choisi, la nature et la gravité des troubles à traiter et le poids du mammifère. Cependant, une dose unitaire contient normalement 0,1 à 500 mg, par exemple, 2 à 50 mg du composé de l'invention. Les doses unitaires sont normalement administrées une ou plusieurs fois par jour, par exemple, 2, 3, 4, 5 ou 6 fois par jour, plus habituellement 2 à 4 fois par jour, de telle sorte que la dose totale quotidienne se trouve dans la gamme, pour un adulte de 70 kg, de 0,1 à 2500 mg, plus généralement de 50 à 2000 mg, par exemple de 10 à 75 mg, c'est-à-dire dans la gamme d'environ 0,002

à 35 mg/kg/jour, plus généralement de 1 à 30 mg/kg/jour, par exemple, de 0,15 à 1 mg/kg/jour.

Dans la gamme de dosage indiquée plus haut, aucun effet toxicologique n'est rapporté pour les composés de l'invention.

5 Dans un tel traitement, le composé peut être administré par une quelconque voie convenable, par exemple, par voie orale, parentérale ou topique. Pour une telle utilisation, le composé est normalement employé sous la forme d'une composition pharmaceutique en association avec un support, un diluant et/ou un
10 excipient pharmaceutique à usage médical ou vétérinaire, quoique la forme exacte de la composition dépende bien sûr du mode d'administration.

Les compositions sont préparées par mélange et adaptées convenablement pour l'administration orale, parentérale ou topique,
15 et en tant que telles, peuvent être sous la forme de comprimés, de gélules, de préparations liquides orales, de poudres, de granules, de pastilles, de poudres à reconstituer, de solutions ou de suspensions à injecter ou à perfuser, de suppositoires et de dispositifs transdermiques. Les compositions administrables par voie orale sont
20 préférées, en particulier les compositions orales façonnées, puisqu'elles sont plus commodes pour un usage général.

Les comprimés et les gélules pour l'administration orale sont généralement présentés en dose unitaire, et contiennent des excipients classiques comme des agents liants, des charges, des
25 diluants, des agents d'empastillage, des lubrifiants, des agents de désagrégation, des colorants, des arômes et des agents mouillants. Les comprimés peuvent être enrobés selon des méthodes bien connues dans l'art.

Les charges convenables utilisables comprennent une
30 cellulose, le mannitol, le lactose et d'autres agents analogues. Des agents de désagrégation convenables comprennent un amidon, une polyvinylpyrrolidone et des dérivés d'amidon comme un amidon glycolate de sodium. Des lubrifiants convenables comprennent, par exemple, le stéarate de magnésium. Des agents mouillants
35 convenables acceptables du point de vue pharmaceutique

comprennent le lauryl sulfate de sodium.

Les compositions orales solides peuvent être préparées par des procédures classiques de mélange, remplissage, empastillage ou similaire. Des opérations de mélange répétées peuvent être
5 utilisées pour distribuer l'agent actif dans les compositions mettant en oeuvre de grandes quantités de charges. Ces opérations sont bien sûr, classiques dans l'art.

Les préparations liquides orales peuvent être sous la forme, par exemple, d'élixirs, de sirops, d'émulsions, de solutions ou
10 de suspensions dans l'eau ou l'huile, ou peuvent être présentées sous forme d'un produit sec à reconstituer avec de l'eau ou un autre véhicule convenable avant emploi. Ces préparations liquides peuvent contenir des additifs classiques comme des agents de suspension, par exemple, le sorbitol, un sirop, une méthylcellulose, une gélatine, une
15 hydroxyéthyl cellulose, une carboxyméthyl cellulose, un gel de stéarate d'aluminium ou des graisses comestibles hydrogénées; des agents émulsifiants, par exemple, la lécithine, le monooléate de sorbitane ou l'acacia; des véhicules non-aqueux (qui peuvent comprendre des huiles comestibles), par exemple, une huile
20 d'amande, une huile de coco fractionnée, des esters huileux tels que de glycérine, de propylène glycol ou l'alcool éthylique; des conservateurs, par exemple, le p-hydroxybenzoate de méthyle ou de propyle ou l'acide sorbique, et si cela est désiré, des agents colorants ou des parfums classiques.

25 Pour l'administration parentérale, on prépare des formes liquides de dosage unitaire en utilisant le composé et un véhicule stérile. En fonction du véhicule et de la concentration mis en oeuvre, le composé peut être en solution ou en suspension dans le véhicule. Les solutions parentérales sont normalement préparées par
30 dissolution du composé actif dans un véhicule et stérilisation par filtration avant introduction de ces solutions dans une fiole ou une ampoule convenable, laquelle est fermée hermétiquement. Il est avantageux de pouvoir dissoudre aussi des agents adjuvants comme un anesthésique local, un conservateur et des tampons, dans le
35 véhicule. Pour augmenter la stabilité, la composition peut être gelée

après introduction dans la fiole et l'eau éliminée sous vide.

Les suspensions parentérales sont préparées pratiquement de la même façon, sauf que le composé actif est mis en suspension dans le véhicule au lieu d'y être dissous et que la
5 stérilisation est faite par exposition à de l'oxyde d'éthylène avant la mise en suspension dans le véhicule stérile. Il est avantageux d'inclure un agent tensioactif ou un agent mouillant dans la composition pour faciliter une distribution uniforme du composé actif.

Pour l'administration topique, la composition peut être
10 mise sous forme de pommade transdermique ou de timbre pour la distribution systémique du composé et peut être préparée de façon classique, par exemple, comme cela est décrit dans les manuels classiques, tels que "Dermatological Formulations", B.W. Barry (Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Dekker) ou "Harry's
15 Cosmeticology" (Leonard Hill Books).

De plus, ces compositions peuvent contenir d'autres agents actifs comme des agents anti-hypertenseurs et des diurétiques.

Comme cela est de pratique courante, les compositions sont usuellement accompagnées d'un mode d'emploi écrit ou
20 imprimé pour le traitement médical concerné.

L'expression "acceptable du point de vue pharmaceutique" utilisée ici englobe les composés, les compositions et les composants à usage humain et vétérinaire, par exemple, l'expression "sel acceptable du point de vue pharmaceutique" englobe
25 un sel acceptable du point de vue vétérinaire.

La présente invention fournit de plus une méthode pour le traitement et/ou la prophylaxie de l'arythmie, en particulier l'arythmie cardiaque comme l'arythmie ventriculaire, et aussi des troubles ischémiques du rythme chez un mammifère humain ou non
30 humain, qui comprend l'administration à un mammifère humain ou non humain en ayant besoin, d'une quantité efficace non toxique d'un composé de formule générale (I) ou d'un sel de celui-ci acceptable du point de vue pharmaceutique et/ou d'un solvate de ceux-ci acceptable du point de vue pharmaceutique.

35 Le composant actif peut être commodément administré

sous forme d'une composition pharmaceutique telle que définie plus haut, et ceci forme un aspect particulier de la présente invention.

Dans le traitement et/ou la prophylaxie de l'arythmie et/ou des troubles ischémiques de l'arythmie, le composé de formule générale (I) ou un sel de celui-ci acceptable du point de vue pharmaceutique et/ou un solvate de ceux-ci acceptable du point de vue pharmaceutique, peut être pris en des doses telles que décrites plus haut, une à six fois par jour en une quantité comprise dans la gamme de 0,01 à 15 mg/kg, par exemple de 0,1 mg/kg à 5 mg/kg, de telle sorte que la dose quotidienne totale pour un adulte de 70 kg, se trouve de préférence dans la gamme de 0,7 mg à 6300 mg et plus habituellement d'environ 7 à 2100 mg.

Des régimes d'administration analogues conviennent pour le traitement et/ou la prophylaxie de mammifères non humains.

Selon un autre aspect, la présente invention fournit l'utilisation d'un composé de formule (I) ou d'un sel de celui-ci acceptable du point de vue pharmaceutique et/ou d'un solvate de ceux-ci acceptable du point de vue pharmaceutique, pour la fabrication d'un médicament pour le traitement de l'arythmie, en particulier de l'arythmie cardiaque comme l'arythmie ventriculaire et aussi des troubles ischémiques du rythme.

Les exemples suivants illustrent davantage la présente invention sans la limiter d'aucune façon.

25 Description 1

Méthanesulfonate de 2-(3,4-diméthoxyphényl)-éthyle

Un mélange d'alcool 2-(3,4-diméthoxyphényl)-éthylrique (18,2 g, 100 mmoles) et de triéthylamine (10,8 g, 100 mmoles) dans 300 ml d'acétonitrile, est additionné goutte-à-goutte en une période de 30 minutes de chlorure de méthanesulfonyle (11,5 g, 100 mmoles), de façon à maintenir la température intérieure en-dessous de 40°C. Le mélange réactionnel est laissé reposer à température ambiante pendant une nuit. Le mélange résultant est filtré sur un tampon de celite. Le filtrat est concentré sous vide. Le produit brut est dissous dans 200 ml d'acétate d'éthyle, lavé deux fois avec 100 ml d'eau, séché

sur sulfate de magnésium et concentré sous vide. Le produit du titre (22 g) est isolé et utilisé sans autre purification.

Huile, IR (cellule de NaCl) : $\nu = 2.950; 2.825; 1.600; 1.510; 1.470; 1.350; 1.270; 1.175; 1.025 \text{ cm}^{-1}$.

- 5 RMN de ^1H (CDCl_3) : $\delta = 2,85$ (s, 3H, CH_3S); 3,00 (t, 2H, $J=7\text{Hz}$, CH_2Ph); 3,86 (s, 3H, CH_3OPh); 3,88 (s, 3H, CH_3OPh); 4,40 (t, 2H, $J=7\text{Hz}$, CH_2O); 6,75-6,85 (m, 3H, Ar) ppm.

Description 2

- 10 1-[2-(3,4-diméthoxyphényl)-éthyl]-4-pipéridinone

Un mélange de méthanesulfonate de 2-(3,4-diméthoxyphényl)-éthyle (22 g, 85 mmoles), de chlorhydrate monohydraté de 4-pipéridinone (13 g, 85 mmoles) et de carbonate de potassium (23,5 g, 170 mmoles) dans 200 ml d'acétonitrile, est chauffé à reflux et agité pendant 24 heures. Le mélange réactionnel est concentré sous vide à siccité. Le produit brut résultant est successivement dissous dans 200 ml d'acétate d'éthyle, lavé trois fois avec 100 ml d'eau, séché sur sulfate de magnésium et concentré sous vide. Quinze grammes du composé du titre sont isolés après trituration avec de l'éther isopropylique et séchage sous vide.

P.f. = 81°C.

IR (KBr) : $\nu = 2.925; 2.825; 2.775; 1.720; 1.590; 1.520; 1.270; 1.230; 1.160; 1.020 \text{ cm}^{-1}$.

- 25 RMN de ^1H (CDCl_3) : $\delta = 2,40-2,55$ (m, 4H, CH_2COCH_2); 2,65-2,90 (m, 8H, CH_2NCH_2 , $\text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3,86 (s, 3H, CH_3OPh); 3,88 (s, 3H, CH_3OPh); 6,70-6,85 (m, 3H, Ar) ppm.

Description 3

N-(3,4-diméthoxyphényl)-1-[2-(3,4-diméthoxyphényl)-éthyl]-4-pipéridinamine

- 30 Un mélange de 1-[2-(3,4-diméthoxyphényl)-éthyl]-4-pipéridinone (10 g, 38 mmoles) et de 3,4-diméthoxyaniline (5,85 g, 38 mmoles) dans 150 ml de toluène, est chauffé à reflux pendant 4 heures avec un appareil Dean et Stark pour éliminer l'eau. Après refroidissement à la température ambiante, le mélange réactionnel

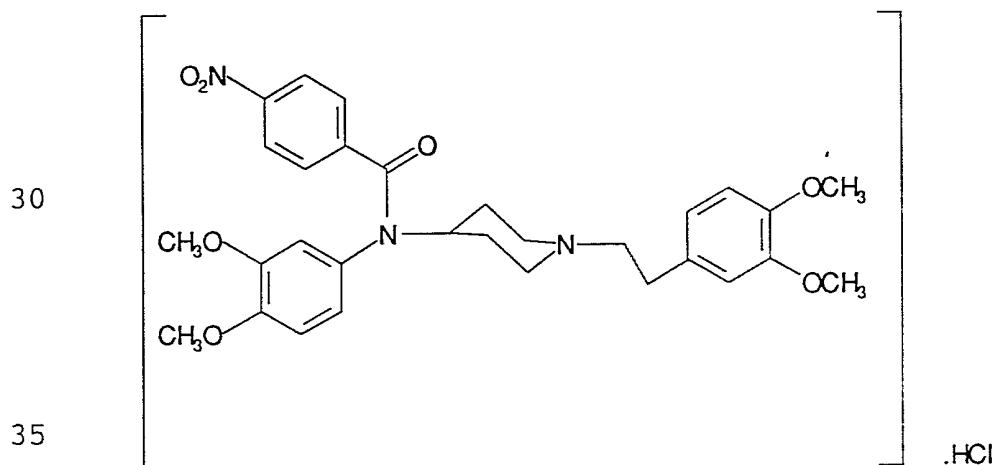
est concentré sous vide à siccité. Le produit brut résultant est dissous dans 200 ml de THF anhydre. De l'hydrure aluminolithique (2,9 g, 76 mmoles) est ajouté en une période de 5 minutes. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant une nuit. Après refroidissement avec un bain de glace, le mélange réactionnel est trempé successivement avec 2,9 ml d'eau, 2,9 ml de NaOH aqueux à 15% et 8,7 ml d'eau. Le composé inorganique est éliminé par filtration et lavé avec 50 ml d'acétate d'éthyle. Le filtrat est concentré sous vide. Le produit brut résultant est dissous dans 200 ml d'acétate d'éthyle et successivement lavé deux fois avec 100 ml d'eau, séché sur sulfate de magnésium, concentré sous vide à siccité et trituré avec 20 ml d'éther éthylique. On isole 8,75 g du composé du titre après filtration et séchage sous vide. P. f. = 101°C.

IR (KBr) : $\nu = 3.375; 2.950; 2.830; 1.590; 1.520; 1.260; 1.240; 1.020 \text{ cm}^{-1}$.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) : $\delta = 1,33$ (comme m, q, 2H, $J=10 \text{ Hz}$, CH_2CHCH_2); 1,89 (comme m, d, 2H, $J=10 \text{ Hz}$, CH_2CHCH_2); 2,11 (comme m, t, 2H, $J=10,5 \text{ Hz}$, PhCH_2); 2,40-2,55 (m, 2H, CH_2N); 2,60-2,65 (m, 2H, CH_2N); 2,80-3,00 (m, 2H, $\text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3,05-3,20 (m, 7H, CHN); 3,61 (s, 3H, OCH_3); 3,68 (s, 3H, OCH_3); 3,71 (s, 3H, OCH_3); 3,73 (s, 3H, OCH_3); 5,02 (d, 1H, $J=7\text{Hz}$, échange avec D_2O , NH); 6,05 (dd, 1H, $J=8,5 \text{ Hz}$, Ar); 6,27 (d, 1H, Ar); 6,65-6,90 (m, 4H, Ar) ppm.

Exemple 1

Chlorhydrate de N-(3,4-diméthoxyphényl)-N-[1-[2-(3,4-diméthoxyphényl)-éthyl]-4-pipéridinyl]-4-nitrobenzène carboxamide



Un mélange de N-(3,4-diméthoxyphényl)-1-[2-(3,4-diméthoxyphényl)-éthyl]-4-pipéridinamine (1,14 g, 2,8 mmoles) et de 0,5 g (5 mmoles) de triéthylamine dans 20 ml de chloroforme, est additionné d'une solution de chlorure de 4-nitrobenzoyl (0,9 g, 5
5 mmoles) dans 10 ml de chloroforme. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 2 heures, puis à reflux pendant 2 heures. Après refroidissement à la température ambiante, le mélange réactionnel est concentré sous vide. Le produit brut résultant est dissous dans 50 ml de HCl aqueux 0,5N. La couche aqueuse est
10 séparée et lavée successivement avec 10 ml d'acétate d'éthyle, traitée avec du NaOH aqueux 1N et extraite avec 50 ml d'acétate d'éthyle. La couche organique est séparée, lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous vide. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie flash (gel de silice, CH₂Cl₂:MeOH 98:2 comme
15 éluant) pour donner, après cristallisation dans l'acétonitrile, 0,31 g de composé pur. Ce composé est dissous dans 2 ml d'alcool éthylique et 20 ml d'éther éthylique et traité avec prudence avec une solution d'acide chlorhydrique dans l'éther éthylique. Le composé du titre (0,3 g) est isolé après filtration et séchage sous vide.

20 P. f. env. 160°C (solide amorphe)
IR (KBr) : $\nu = 3.450; 2.950; 2.850; 2.525; 1.640; 1.590; 1.520; 1.350; 1.270; 1.240; 1.025 \text{ cm}^{-1}$.
RMN de ¹H (DMSO-d₆) : $\delta = 1,70-1,95$ (m, 2H, CH₂CHCH₂); 2,00-2,25 (m, 2H, CH₂CHCH₂); 2,80-3,00 (m, 2H, CH₂Ph); 3,05-3,30 (m, 4H,
25 CH₂NCH₂); 3,50-3,80 (m, 14H, (OCH₃)_{x4}, PhCH₂CH₂N); 4,70-4,90 (m, 1H, CHN); 6,65-7,00 (m, 6H, Ar); 7,56 (d, 2H, J=8 Hz, Ar); 8,06 (d, 2H, J=8 Hz, Ar); 9,65 (m, 1H, échange avec D₂O, NH) ppm.

Données pharmacologiques

Méthodologie

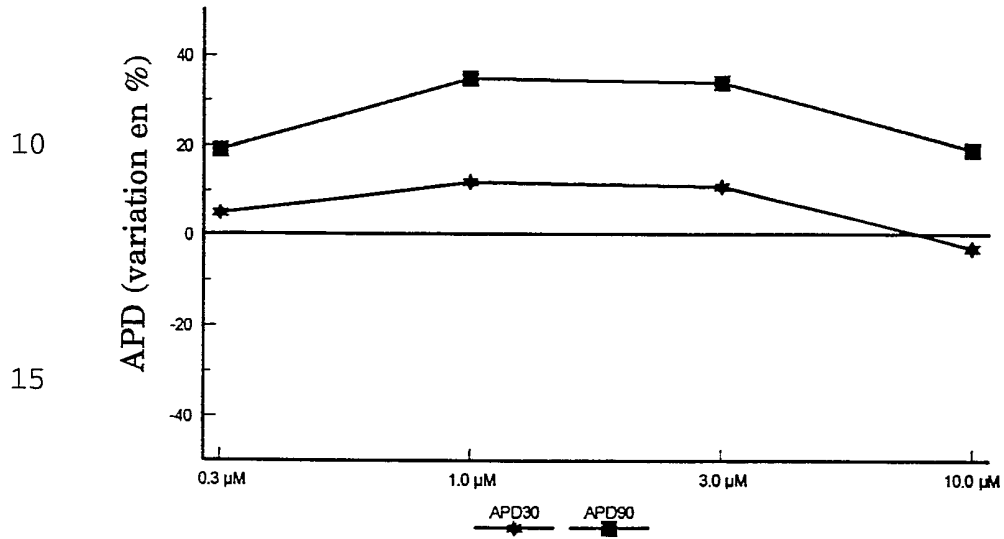
Des cobayes (300-350 g) sont anesthésiés par injection intraveineuse de pentobarbital sodique (60 mg/kg). Après thoracotomie, le coeur est rapidement excisé et placé dans une solution de Tyrode oxygénée. Les muscles papillaires sont prélevés dans le ventricule droit. Les préparations sont ensuite fixées dans la base silastique d'un bain d'organe de 5 ml et perfusées avec de la solution de Tyrode oxygénée maintenue à $37\pm 1^\circ\text{C}$.

La solution de Tyrode modifiée (pH 7,35) a la composition suivante (mM) : NaCl 125; KCl 4,0; MgCl_2 0,5; CaCl_2 1,8; NaHCO_3 24; NaH_2PO_4 0,9 et glucose 5,5. La solution est amenée à l'équilibre avec un mélange gazeux de 95% O_2 /5% CO_2 .

Après une période de stabilisation d'au moins une heure, les potentiels d'action transmembranaires sont enregistrés avec des microélectrodes classiques (10 M Ω) raccordées à un amplificateur à haute impédance d'entrée (BIOLOGIC VF 180). Des stimuli extérieurs sont envoyés à la préparation avec des électrodes en platine bipolaires placées à une extrémité du muscle. La durée de l'impulsion est de 1 ms et l'amplitude est de deux fois le seuil. La longueur du cycle de base est de 1000 ms (stimulateur PULSAR 6i). Les signaux sont surveillés sur un oscilloscope à stockage (GOULD 1602) et simultanément enregistrés sur un enregistreur à bande numérique (BIOLOGIC DTR 1200) pour une analyse ultérieure.

L'amplitude du potentiel d'action (APA) et les durées du potentiel d'action sont mesurées à une repolarisation de 30 et 90% (APD 30 et APD 90, respectivement). Les enregistrements sont effectués après 30 minutes de mise à l'équilibre pour chaque concentration. Seules les informations pour lesquelles le même empalement est maintenu pendant l'expérience entière, sont utilisées pour l'analyse.

5



15

20

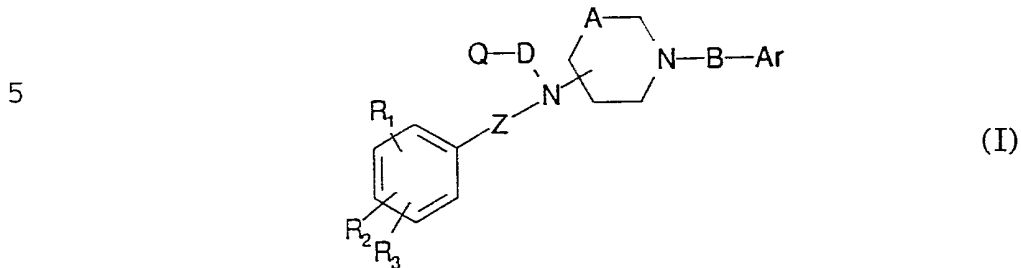
Effet du composé de l'exemple 1 sur la durée du potentiel d'action (APD) observé sur le muscle papillaire de cobaye. La durée du potentiel d'action est mesurée à 30% (APD 30) et à 90% (APD 90) de repolarisation.

25

20

REVENDICATIONS

1. Composé de formule (I) :



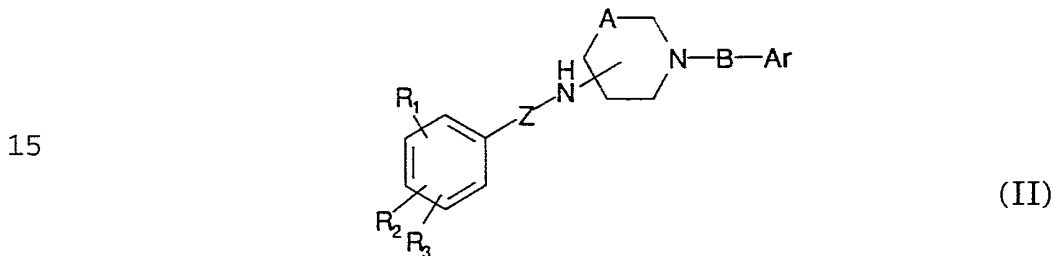
- 10 ou un sel de celui-ci, ou un solvate de ceux-ci, dans laquelle :
- A représente un groupe $(\text{CH}_2)_n$, dans lequel n est zéro ou un entier de 1 ou 2;
- B représente un groupe n-alkylène en C₂₋₄ dans lequel chaque atome de carbone est éventuellement substitué par un groupe alkyle en C₁₋₆;
- 15 Z représente une liaison, un groupe CH_2 , $(\text{CH}_2)_2$ ou $\text{X-CH}_2\text{CH}_2$ dans lequel X est un atome d'oxygène ou de soufre;
- D représente un groupe CO , SO_2 , NH-CO , NH-SO_2 ou P(O)OR_4 , dans lequel R_4 est un groupe alkyle en C₁₋₆;
- 20 Q représente un groupe aryle, aralkyle, aralcényle ou aralcynyle, dans lequel la partie aryle peut être non substituée ou substituée avec 1 à 5 substituants choisis dans la liste consistant en groupe nitro, atome d'halogène, groupe alkylsulfonamido, 1-imidazo, alkyle ou haloalkyle, ou bien Q représente un groupe furanyle substitué, un groupe thiényle substitué, un groupe substitué ou non substitué : pyranyle, thiazolyle, imidazolyle, triazolyle ou les équivalents condensés à un groupe benzo de furanyle, pyranyle, thiényle, thiazolyle, imidazolyle, ou triazolyle, indolyle, oxoindolyle, indényle, isoindényle, indazolyle, indolizinyne ou pyridinyle ou
- 25 cycloalkyle éventuellement condensé à un groupe aryle;
- 30 R_1 , R_2 et R_3 sont chacun indépendamment un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle, OH ou alcoxy ou, s'ils sont attachés à des atomes de carbone adjacents, deux quelconques des groupes R_1 , R_2 et R_3 peuvent former ensemble avec les atomes de carbone auxquels ils sont fixés, un noyau hétérocyclique condensé de 4 à 6 atomes parmi
- 35

lesquels un, deux ou trois de ces atomes sont des atomes d'oxygène ou d'azote;

et

Ar représente un groupe aryle non substitué ou substitué, dans lequel les substituants éventuels sont les groupes R₁, R₂ et R₃ définis plus haut, ou bien Ar représente un groupe hétéroaryle non substitué ou substitué.

2. Procédé pour préparer un composé de formule (I) suivant la revendication 1, ou un sel de celui-ci ou un solvate de ceux-ci, lequel procédé est caractérisé par la réaction d'un composé de formule (II) :



20 dans laquelle A, B, Z, R₁, R₂, R₃ et Ar sont tels que définis en relation avec la formule (I), avec un réactif de formule (III) :



dans laquelle Q est tel que défini en relation avec la formule (I), et
 (a) pour des composés de formule (I) dans laquelle D est CO ou SO₂, L¹ représente un groupe CO.X ou SO₂X respectivement, dans lesquels X est un groupe mobile, comme un atome d'halogène, et
 (b) pour des composés de formule (I) dans laquelle D est un groupe NH.CO, L¹ est N=C=O;

et ensuite, si cela est requis, la réalisation d'une ou de plusieurs des étapes éventuelles suivantes :

- 30
- (i) conversion d'un composé de formule (I) en un autre composé de formule (I);
 - (ii) préparation d'un sel du composé de formule (I) et/ou d'un solvate de celui-ci.

3. Composition pharmaceutique comprenant un composé de formule (I) suivant la revendication 1, ou un sel de celui-ci acceptable du point de vue pharmaceutique et/ou un solvate de ceux-ci acceptable du point de vue pharmaceutique, et un support acceptable
5 du point de vue pharmaceutique.

4. Un composé de formule (I) suivant la revendication 1, ou un sel de celui-ci acceptable du point de vue pharmaceutique et/ou un solvate de ceux-ci acceptable du point de vue pharmaceutique, utile en tant que substance thérapeutique active.

10 5. Un composé de formule (I) suivant la revendication 1, ou un sel de celui-ci acceptable du point de vue pharmaceutique et/ou un solvate de ceux-ci acceptable du point de vue pharmaceutique, utile dans le traitement et/ou la prophylaxie de l'arythmie.