

①2

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 18.12.92.

③0 Priorité : 20.12.91 HU 405791.

④3 Date de la mise à disposition du public de la demande : 25.06.93 Bulletin 93/25.

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

⑥0 Références à d'autres documents nationaux apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : EGIS Gyogyszergyár — HU.

⑦2 Inventeur(s) : Matyus Péter, Czako Klara, Varga Ildiko, Jednákovics Andrea, Papp Ágnes née Behr 16., Bodi Ilona, Rabluczky György, Varro András, Jaszlits László, Miklos Aniko née Kovács, Lévy Luca née Szalay, Schmidt György, Fekete Márton, Kürty Mária et Szemerédi Katalin.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire : Cabinet Ores.

⑤4 Dérivés de 3(2H)-pyridazinone et procédé pour les préparer.

⑤7 La présente invention est relative à des nouveaux dérivés de 3(2H)-pyridazinone et à un procédé pour les préparer.

Ces dérivés répondent à la formule générale (I) ci-après:



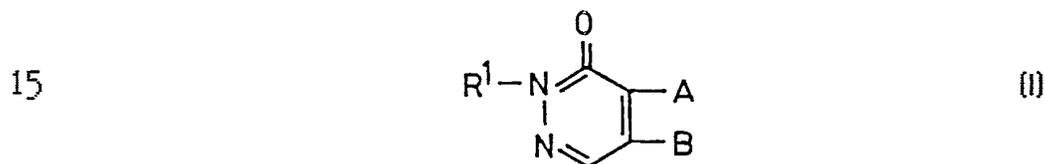
Les compositions pharmaceutiques contenant ces dérivés sont utilisées en tant qu'agents anti-arythmiques.



DERIVES DE 3(2H)-PYRIDAZINONE ET PROCEDE POUR LES
PREPARER

La présente invention est relative à de nouveaux
dérivés de 3(2H)-pyridazinone racémiques ou optiquement actifs,
5 à un procédé pour leur préparation, à des compositions
pharmaceutiques comprenant ceux-ci, à l'utilisation de ces
dérivés de 3(2H)-pyridazinone pour le traitement de maladies et
pour la préparation de compositions pharmaceutiques
convenables pour le traitement de maladies.

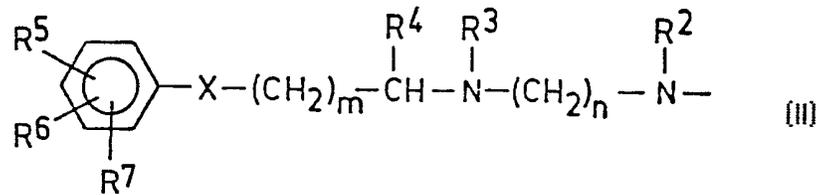
10 Selon un aspect de la présente invention, on fournit
de nouveaux dérivés de 3(2H)-pyridazinone racémiques ou
optiquement actifs de formule générale (I) :



dans laquelle :

20 R^1 représente un atome d'hydrogène, un groupe phényle, méthyle
portant éventuellement un substituant benzyloxy, alkyle en
C₁₋₄ portant éventuellement un substituant de formule
 R^8R^9N- , dans laquelle R^8 et R^9 sont indépendamment un
groupe alkyle en C₁₋₄, ou bien R^8 et R^9 forment avec l'atome
25 d'azote adjacent, un groupe hétérocyclique à 6 chaînons
contenant éventuellement un atome d'oxygène ou un groupe
de formule $R^{10}N-$, dans laquelle R^{10} est un groupe alkyle en
C₁₋₄ portant éventuellement un substituant phénoxy; ou un
groupe alcényle en C₃₋₅ portant éventuellement un substituant
phényle, de plus ce groupe alkyle en C₁₋₄ est éventuellement
30 substitué par un groupe phényle portant un substituant;
méthoxy ou méthanesulfonylamino, ou bien un groupe alcényle
en C₃₋₅ portant éventuellement un groupe phényle ou
halophényle ;

35 A et B représentent un atome d'hydrogène, d'halogène ou un
groupe de formule générale (II) :



5

dans laquelle :

R^2 et R^3 sont indépendamment un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C_{1-4} , ou bien ils forment avec le groupe $-\text{N}-(\text{CH}_2)_n\text{N}-$ adjacent un cycle pipérazine ou homopipérazine;

10

R^4 est un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C_{1-4} ou phényle;

R^5 , R^6 et R^7 sont chacun un atome d'hydrogène, un groupe alcoxy en C_{1-4} ou amino portant éventuellement un substituant méthanesulfonyle;

15

X est une liaison de valence simple, un atome d'oxygène ou un groupe de formule $-\text{CH}=\text{CH}-$;

m est 0 ou 1, et

n est 2 ou 3,

20 à condition que A et B soient toujours différents, et que si l'un des A et B est un atome d'hydrogène ou d'halogène, l'autre soit un groupe de formule générale (II),

et leurs sels d'addition d'acide.

25 La présente invention englobe toutes les formes tautomères des composés de formule générale (I).

Les composés suivant la présente invention possèdent un intéressant effet anti-arythmique.

30 Les termes "groupe alkyle en C_{2-4} " et "groupe alkyle en C_{1-4} " utilisés ici concernent des groupes hydrocarbonés aliphatiques saturés à chaîne droite ou ramifiée ayant le nombre donné d'atomes de carbone, par exemple, les groupes méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, n-propyle, i-butyle etc. En tant que groupe "alcényle en C_{3-5} ", on peut citer les groupes alcényles à chaîne droite ou ramifiée par exemple, les groupes allyle, 2-méthylallyle, 1-propényle, 2-propényle, 1-butényle, etc. Le terme

35

"atome d'halogène" englobe les 4 atomes d'halogène (fluor, chlore, brome et iode).

Les composés dans lesquels R¹ est un atome d'hydrogène, un groupe méthyle ou alkyle en C₁₋₄ éventuellement substitué par un groupe diéthylamino, A représente un atome de chlore ou de brome fixé au cycle pyridazinone en position 4 et B est un groupe 1-(3-phényl-2-propényl-1-yl)-pipérazino substitué éventuellement et fixé au cycle pyridazinone en position 5, appartiennent à un groupe préféré des composés de formule générale (I).

Les composés dans lesquels R¹ est un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C₁₋₄ substitué par un groupe diéthylamino ou 1-(2-phénoxyéthyl)-pipérazino, A représente un atome d'halogène, B est un groupe de formule générale (II) dans laquelle R², R⁴ et R⁵ sont un atome d'hydrogène, R³ est un groupe méthyle, R⁶ et R⁷ sont un groupe méthoxy, X est une liaison de valence simple, m est 1 et n est 3, de plus A est fixé au cycle pyridazinone en position 5 et B est fixé au cycle pyridazinone en position 4, appartiennent à un autre groupe préféré des composés de formule générale (I).

Des représentants particulièrement préférés des composés de formule générale (I) sont les dérivés suivants :

- 5-chloro-4-{3-[N-[2-(3,4-diméthoxyphényl)-éthyl]-N-méthylamino]-propylamino}-3(2H)-pyridazinone,
- 4-chloro-2-[2-(N,N-diéthylamino)-éthyl]-5-{4-[3-phényl-2-propényl]-1-pipérazinyl}-3(2H)-pyridazinone,
- 5-chloro-4-{3-[N-[2-(3,4-diméthoxyphényl)-éthyl]-N-méthylamino]-propylamino}-2-[2-morpholinoéthyl]-3(2H)-pyridazinone,
- 5-chloro-2-[2-(N,N-diéthylamino)-éthyl]-4-{3-[N-[2-(3,4-diméthoxyphényl)-éthyl]-N-méthylamino]-propylamino}-3(2H)-pyridazinone,
- 4-{3-[N-[2-(3,4-diméthoxyphényl)-éthyl]-N-méthylamino]-propylamino}-3(2H)-pyridazinone,

5-chloro-4-{3-[N-[2-(3,4-diméthoxyphényl)-éthyl]-N-méthylamino]-propylamino}-2-{4-[(méthylsulfonyl)-amino]-benzyl}-3(2H)-pyridazinone,

5 5-chloro-4-{3-[N-[2-[4-[(méthylsulfonyl)-amino]-phénoxy]-éthyl]-N-méthylamino]-propylamino}-3(2H)-pyridazinone,

et leurs sels d'addition d'acide acceptables du point de vue pharmaceutique.

Les nouvelles 3(2H)-pyridazinones de la présente invention appartiennent à un groupe de composés qui est jusqu'à maintenant moins connu dans l'art.

La demande de brevet japonais No 78-12.880 décrit certains dérivés 2-alkyle, 2-alcényle, 2-aralkyle et 2-aryle des 5- et 4-(2-hydroxyéthyl)-amino-3(2H)-pyridazinone d'une structure analogue à celle des composés de la présente invention, qui servent d'intermédiaires dans la préparation des pyridazino-[4,5-b][1,4]-oxazines exerçant des activités anti-inflammatoire, anti-dépressive et analgésique.

Le brevet tchécoslovaque No 223.432 décrit des 2-alkyl-(en C₁₋₃), 2-cycloalkyl-, 2-aryl- et 2-aralkyl(éventuellement substitué)-5-chloro-3(2H)-pyridazinones contenant un groupe alkyle, alcoxyalkyle, cycloalkylamino, pyrrolidino ou pipéridino en position 4.

Le brevet français No 2.124.164 fournit des 2-phényl-6-chloro (ou méthoxy)-4-[4-(ω -benzoylalkyl)-1-pipérazinyl]-3(2H)-pyridazinones possédant des activités analgésique, sédative et hypotensive.

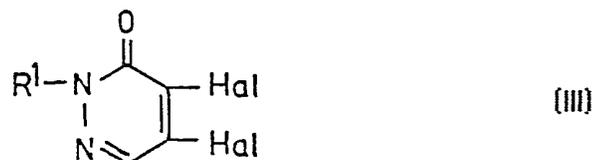
La demande de brevet allemand publiée No 3.902.316A concerne des dérivés de pipérazinyl-(alkylamino)-pyridazinone ayant une activité de blocage d'alpha-adrénocepteur, dans lesquels, contrairement aux composés de la présente invention, les cycles pipérazine et pyridazinone ne sont pas attachés l'un à l'autre directement, mais par l'intermédiaire d'une chaîne alkylèneamino.

La demande de brevet européen publiée No 320.032A décrit des 3-(phénylamino-alkyl)-amino et 3-[4-phénoxyalkyl]-pipérazino]-pyridazines, ainsi que leurs dérivés 6-hydroxy et 6-chloro. Ces composés ont une activité anti-virale.

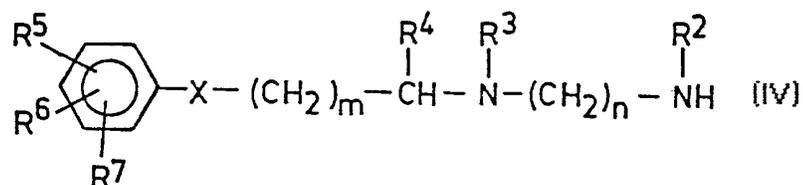
5 La demande de brevet européen publiée No 54.946 fournit des dérivés de 4-chloro-5-[2-(3-phénoxy-2-hydroxy-propylamino)-éthyl]-amino-3(2H)-pyridazinone dont la structure diffère de celle des 3(2H)-pyridazinones de la présente invention. Bien que des effets alpha- et bêta-bloquants, anti-arythmique et
10 anti-hypertenseur soient attribués aux composés décrits, seule l'activité anti-hypertensive est prouvée par les résultats d'essai.

Selon un autre aspect de l'invention, on fournit aussi un procédé pour la préparation des dérivés de 3(2H)-pyridazinone racémiques ou optiquement actifs représentés par la formule
15 générale (I), qui comprend :

(a) pour la préparation des composés de formule générale (I) dans laquelle l'un des A et B est autre qu'un atome d'hydrogène et R^1 est tel que défini plus haut, la réaction d'un composé de
20 formule générale (III),



dans laquelle R^1 est tel que défini plus haut et Hal représente
25 un atome d'halogène, avec une amine de formule générale (IV),



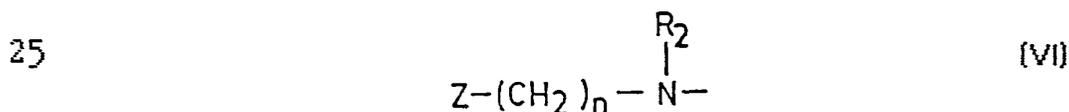
30 dans laquelle R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , X, m et n sont tels que définis plus haut; ou

(b) pour la préparation des composés de formule générale (I) dans laquelle R^1 est autre qu'un atome d'hydrogène ou un groupe

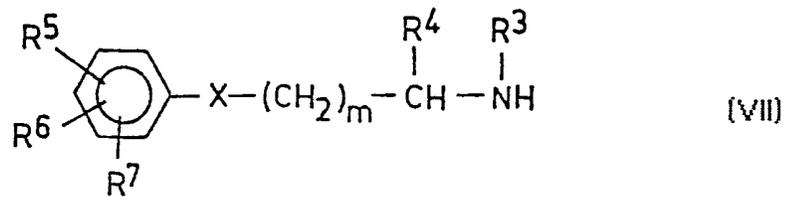
- phényle, A, B et R³ sont autres qu'un atome d'hydrogène et R², R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, X, m et n sont tels que définis plus haut, la réaction d'un composé de formule générale (I) dans laquelle R¹ est un atome d'hydrogène et R³ est autre qu'un atome
- 5 d'hydrogène et R², R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, X, m et n sont tels que définis dans l'introduction, avec un composé de formule générale R¹Z, dans laquelle R¹ est tel que défini dans l'introduction, sauf qu'il ne peut pas être un atome d'hydrogène ou un groupe phényle, et Z est un groupe mobile; ou
- 10 (c) pour la préparation des composés de formule générale (I) dans laquelle A et B sont tels que définis dans l'introduction, R² et R³ sont identiques ou différents et représentent un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁₋₄ et R¹, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, X, m et n sont tels que définis dans l'introduction, la réaction
- 15 d'un composé de formule générale (V),



- 20 dans laquelle R¹ est tel que défini dans l'introduction, C et D sont un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe de formule générale (VI) :

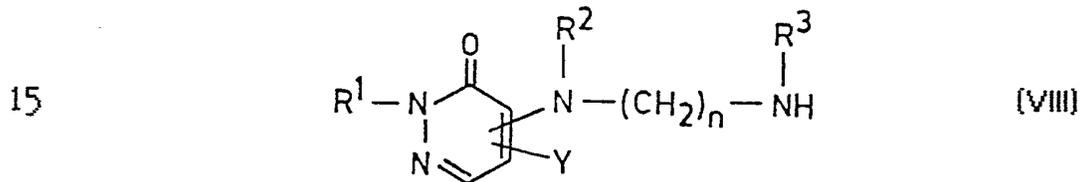


- 25 dans laquelle R² est un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁₋₄, Z est un groupe mobile et n est tel que défini dans l'introduction, à la condition que l'un des C et D soit toujours un
- 30 atome d'hydrogène ou d'halogène, et à la condition supplémentaire que si l'un d'eux est un atome d'hydrogène ou d'halogène, l'autre soit un groupe de formule générale (VI), avec une amine de formule générale (VII),

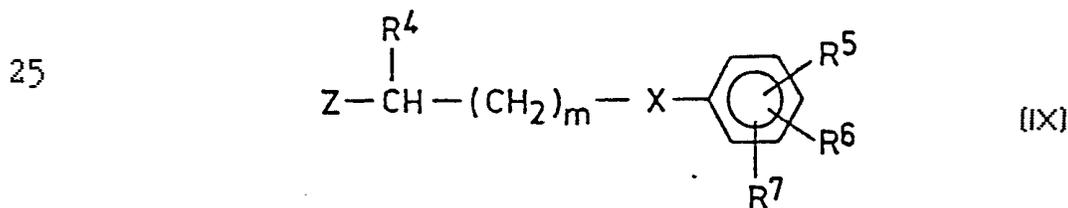


dans laquelle R³ est un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁₋₄, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, X et m sont tels que définis dans l'introduction; ou

10 (d) pour la préparation des composés de formule générale (I) dans laquelle R¹ est autre qu'un atome d'hydrogène et A et B sont tels que définis dans l'introduction, la réaction d'un composé de formule générale (VIII),



20 dans laquelle R¹ et n sont tels que définis dans l'introduction et Y est un atome d'hydrogène ou d'halogène, à condition que l'un des groupes Y et -N(R²)-(CH₂)_n-NH(R³) soit toujours fixé au cycle pyridazinone en position 4 et que l'autre soit attaché au même cycle en position 5, avec un composé de formule générale (IX),



30 dans laquelle R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, X et m sont tels que définis dans l'introduction et Z est un groupe mobile; ou

(e) pour la préparation des composés de formule générale (I) dans laquelle R¹ est un atome d'hydrogène et A et B sont tels que définis dans l'introduction, la réaction d'un composé de formule générale (I), dans laquelle R¹ est un groupe benzyloxyméthyle

et A et B sont tels que définis dans l'introduction, avec du tribromure de bore; ou

- (f) pour la préparation des composés de formule générale (I) dans laquelle l'un des A et B est un atome d'hydrogène et R¹ est tel que défini dans l'introduction, la déshalogénéation d'un composé de formule générale (I) obtenu selon l'une quelconque des variantes (a) à (e) du procédé, dans laquelle R¹ est tel que défini dans l'introduction et A et B représentent un atome d'halogène ou un groupe de formule générale (II), à condition que si l'un des A et B est un atome d'halogène, l'autre représente un groupe de formule générale (II),

et si cela est désiré, la conversion d'un composé de formule générale (I) ainsi obtenu selon l'une quelconque des variantes (a) à (f) du procédé, en un sel d'addition d'acide de celui-ci et/ou la séparation des isomères optiques.

Selon un mode de réalisation préféré de la variante (a) du procédé pour la préparation des composés de formule générale (I) dans laquelle A est un groupe de formule générale (II) et B est tel que défini dans l'introduction, un dérivé de 4,5-dihalo-3(2H)-pyridazinone de formule générale (III) est traité avec une amine de formule générale (IV) dans un solvant apolaire, comme le dioxane ou le toluène, à une température comprise entre 50°C et le point d'ébullition du solvant. L'amine est appliquée à raison d'un excès de 2 à 10 fois pour une mole du composé de formule générale (III).

Selon un mode de réalisation préféré de la variante (a) du procédé pour la préparation des composés de formule générale (I) dans laquelle B est un groupe de formule générale (II) et A est tel que défini dans l'introduction, un dérivé de formule générale (III) est traité avec une amine de formule générale (IV) dans un solvant polaire, par exemple l'éthanol ou un mélange éthanol-eau, à une température comprise entre 50°C et le point d'ébullition du solvant. L'amine est appliquée à raison d'un excès de 2 à 10 fois pour une mole du composé de formule générale (III).

Selon un mode de réalisation préféré de la variante (b) du procédé, un composé de formule générale (I), dans laquelle R^1 est un atome d'hydrogène, est traité avec un composé de formule générale R^1Z , dans laquelle Z est de préférence un atome de chlore ou de brome, dans un solvant aprotique, de préférence dans un solvant dipolaire-protique, comme le diméthylformamide, en présence d'un agent fixant l'acide, comme le carbonate de potassium, à une température comprise entre 25°C et le point d'ébullition du solvant.

10 Selon un mode de réalisation préféré de la variante (c) du procédé, un composé de formule générale (V) est traité avec une amine de formule générale (VIII) soit sans solvant, soit en présence d'un solvant, de préférence dans un solvant dipolaire-protique, comme le diméthylformamide à une température comprise entre 50°C et 150°C. L'amine est appliquée à raison d'un excès de 2 à 10 fois pour une mole du composé de formule générale (V).

Selon un mode de réalisation préféré de la variante (d) du procédé, un composé de formule générale (VIII) est traité avec un composé de formule générale (IX), dans laquelle Z est de préférence un atome de chlore ou de brome, sans solvant ou dans un solvant, de préférence dans un solvant dipolaire-protique, comme le diméthylformamide, éventuellement en présence d'un agent fixant l'acide, comme une base organique ou inorganique, à une température comprise entre 25°C et 120°C.

Selon un mode de réalisation préféré de la variante (e) du procédé, un composé de formule générale (I), dans laquelle R^1 est un groupe benzyloxyméthyle, est traité avec un tribromure de bore dans un solvant inerte vis-à-vis des réactifs, comme le benzène ou le toluène, à la température ambiante.

Selon un mode de réalisation préféré de la variante (f) du procédé, un composé de formule générale (I), dans laquelle A et B sont autres qu'un atome d'hydrogène, est traité avec du chlorure d'hydrogène gazeux ou avec un donneur d'hydrogène en présence d'un catalyseur convenable pour la déshalogénéation,

comme du palladium sur du carbone actif, et éventuellement en présence d'un agent fixant l'acide, de préférence une base inorganique, comme l'ammoniaque, à la pression atmosphérique.

Le mélange réactionnel obtenu selon l'une quelconque
5 des variantes du procédé ci-dessus peut être traité selon des méthodes connues per se, par exemple, l'excès de réactif et/ou de solvant est éliminé (éventuellement sous vide) et le résidu est extrait et/ou soumis à une chromatographie et/ou une cristallisation. Le composé ainsi obtenu de formule générale (I) est
10 éventuellement purifié, par exemple par chromatographie et/ou recristallisation, de plus, si cela est possible et désiré, il peut être converti en sels d'addition d'acide, qui peuvent être purifiés par recristallisation, si nécessaire.

Les composés de formule générale (I) contenant un
15 groupe fortement basique peuvent être convertis en sels d'addition d'acide. A ce propos, la base est dissoute dans un solvant approprié et l'acide adéquat ou une solution de celui-ci dans un solvant convenable, est ajouté sous agitation. Le produit ainsi obtenu est séparé par filtration ou par cristallisation après
20 évaporation du solvant et purifié éventuellement, par exemple, par recristallisation. Les acides organiques ou inorganiques utilisables sont de préférence des acides acceptables du point de vue pharmaceutique, par exemple l'acide sulfurique, l'acide chlorhydrique, l'acide fumarique ou l'acide tartrique. Le solvant
25 peut être choisi parmi les alcools, les esters, les éthers et/ou les cétones. La formation du sel est conduite à une température comprise entre 0 et 80°C; dans le cas des acides minéraux, elle est faite de préférence entre 0 et 20°C, dans le cas des acides organiques, de préférence à une température comprise entre 50
30 et 80°C.

Les composés de formule générale (I), dans laquelle R^1 et/ou R^2 sont un atome d'hydrogène, peuvent exister sous d'autres formes tautomères, également. Ces composés sont également englobés dans le cadre de la présente invention.

35 Les composés de formule générale (I), dans laquelle

R^4 est autre qu'un atome d'hydrogène et/ou les substituants R^1 , R^2 et/ou R^3 contiennent un ou plusieurs centres d'asymétrie, peuvent exister sous des formes optiquement actives, également. La présente invention englobe à la fois les formes racémiques et
5 les formes optiquement actives des composés de formule générale (I).

Certains des composés de formule générale (I) utilisés comme substances de départ pour la variante (a), sont connus dans l'art [par exemple, J. Am. Chem. Soc. 75, 1909 (1953);
10 Bull. Chem. Soc. France, 1964, 2124; J. Heterocyclic Chem. 21, 481 (1984); Farmaco Ed. Sci. 32, 239 (1984); Chem. Pharm. Bull. 18, 147 (1970)]. Les composés de formule générale (III) qui n'ont pas été déjà décrits dans la littérature peuvent être préparés selon des méthodes analogues. Ainsi, les composés de formule générale (III),
15 dans laquelle R^1 est un groupe alcényle portant un substituant phényle éventuellement substitué ou alkyle portant un substituant 1-pipérazinyle substitué en position 4, peuvent être produits par réaction d'une 4,5-dihalo-3(2H)-pyridazinone avec un réactif approprié de formule générale R^1Z , dans laquelle Z est un groupe
20 mobile, par exemple un atome d'halogène. La majorité des réactifs de formule générale R^1Z utilisés dans la réaction selon l'invention, est connue dans l'art [voir par exemple, J. Chem. Soc. 1940, 1266 ibid, 1961, 2516; J. Chem. Soc. B 1966, 590; J. Am. Chem. Soc. 83, 3846 (1961); Chem. Ber. 30, 810; Chem. Pharm. Bull. 25, 1811
25 (1977)], les autres composés de formule R^1Z peuvent être produits par des méthodes analogues. Les composés de formule générale (III) dans laquelle R^1 est un groupe 4-(méthane-sulfonylamino)-benzyle peuvent être produits à partir des composés contenant le groupe 4-nitrobenzyle en tant que
30 substituant R^1 .

Certains des dérivés de 1,2-éthanediamine et de 1,3-propanediamine et des pipérazines substituées en position 1 de formule générale (IV) utilisés dans la variante (a) du procédé en tant que substances de départ, sont connus dans l'art [par
35 exemple, brevet européen No 344.577, brevet belge No 523.902; J.

Med. Chem. 11, 804 (1968)]. Les nouveaux composés de formule générale (IV) peuvent être préparés par des méthodes analogues. Le chlorure de 2-[4-(méthanesulfonylamino)-phénoxy]-éthyle et ses précurseurs nécessaires à la préparation de la 1-[2-[4-
5 (méthanesulfonylamino)-phénoxy]-éthyl]-pipérazine peuvent être préparés selon la procédure décrite dans le brevet européen No 245.997 et le brevet belge No 797.623.

La préparation des nouvelles substances de départ utilisées pour la variante (a) du procédé est illustrée ci-après
10 sous le titre "Préparation des substances de départ" (points 1-2).

Les agents alkylants de formule générale R^1Z utilisés comme matières de départ pour la variante (b) du procédé sont connus dans l'art (voir plus haut) ou peuvent être préparés par des méthodes analogues.

15 La synthèse des nouveaux dérivés de 3(2H)-pyridazinone utilisés en tant que substances de départ pour la variante (c) du procédé est décrite ci-après sous le titre "Préparation des substances de départ" (point 3). La préparation des amines de formule générale (VII) est connue dans la littérature
20 [Chem. Ber. 31, 1195; J. Am. Chem. Soc. 62, 922 (1940)].

La préparation des composés de formule générale (VIII) utilisés comme substances de départ pour la variante (d) du procédé est décrite ci-après sous le titre "Préparation des substances de départ" (point 4).

25 Les composés de formule générale (I) possèdent d'intéressantes propriétés pharmaceutiques. Plus spécifiquement, ils présentent une excellente activité anti-arythmique.

Dans le traitement des troubles du rythme dont
30 souffre une partie considérable de la population, le traitement médicamenteux est la méthode la plus largement répandue. La mort subite d'origine cardiaque représentant la principale cause de mortalité dans un grand nombre de pays du monde, peut aussi être attribuée à l'arythmie : tachycardie ventriculaire chronique
35 et/ou fibrillation. Contre ces formes d'arythmie cependant, seuls

les composés appartenant à la classe III [voir la classification de William Vaughan des agents anti-arythmiques, J. Clin. Pharmacol. 24, 129 (1989)] sont efficaces en raison du mécanisme d'action et seul un petit nombre de ces composés est disponible dans le commerce. Les composants appartenant à la classe I représentant la majorité des agents anti-arythmiques disponibles dans le commerce, sont en même temps, pratiquement inactifs. C'est pourquoi il y a un grand besoin pour de nouveaux agents anti-arythmiques sûrs appartenant à la classe III de la classification ci-dessus.

On a trouvé avec surprise que lorsque les nouvelles 3(2H)-pyridazinones de formule générale (I) selon la présente invention, sont soumises à des expériences électrophysiologiques cellulaires in vitro, elles provoquent un allongement considérable de la durée du potentiel d'action (APD₉₀) caractéristique des agents anti-arythmiques appartenant à la classe III. De plus, il a été démontré qu'elles possèdent une excellente activité anti-arythmique dans divers tests in vivo. Ainsi, les composés de formule générale (I) selon la présente invention peuvent être utilisés soit pour le traitement, soit pour la prophylaxie de plusieurs types d'arythmies ventriculaire et supraventriculaire, comme les fibrillations auriculaire et ventriculaire.

L'activité des composés de formule générale (I) est démontrée par les expériences électrophysiologiques in vitro et les modèles d'arythmie induite in vivo, qui suivent.

I. Etudes électrophysiologiques intracellulaires sur les fibres de Purkinje canines isolées : étude des caractéristiques et de la durée du potentiel d'action

Des chiens bâtards des deux sexes, pesant 8 à 22 kg sont anesthésiés par administration intraveineuse de pentobarbital de sodium (30 mg/kg de Nembutal®). Les fibres de Purkinje superficielles sont excisées à partir du coeur et placées dans un bain d'organe en matière plastique contenant une solution

de Tyrode (147,0 mM de Na⁺, 4,0 mM de K⁺, 133,3 mM de Cl⁻, 2,0 mM de Ca⁺⁺, 22,0 mM de HCO₃⁻, 0,9 mM de H₂PO₄⁻, 5,0 mM de glucose). Le perfusat (solution de Tyrode) est gazé avec un mélange de 95% de CO₂ et 5% de O₂. La température du bain d'organe est de 37,0 ± 0,5°C, pH = 7,3 ± 0,5. Les fibres de Purkinje sont incubées pendant 1 à 2 heures pour éviter les changements spontanés de la durée du potentiel d'action qui sont souvent observés pendant une courte période après réalisation de la préparation. Une méthode classique avec des microélectrodes de verre est utilisée pour mesurer les potentiels d'action intracellulaires. Les électrodes sont remplies d'une solution de KCl 3 M, la résistance est de 5-15 Mohm. Les microélectrodes sont reliées à un amplificateur neutralisant la capacité de haute résistance d'entrée à travers une connexion Ag-AgCl. Une autre électrode est placée dans le bain d'organe en tant qu'électrode de référence. La vitesse de dépolarisation maximum (V_{max}) est mesurée par une unité de différentiation électronique. Les pulsations intracellulaires sont visualisées sur un oscilloscope à deux canaux par un microordinateur dans un mode en ligne. Les paramètres suivants sont mesurés : potentiel au repos, potentiel d'action, amplitude, repolarisations à 50% et 90%, vitesse maximum de dépolarisation. Les préparations sont stimulées à travers des électrodes d'argent isolées avec du PTFE. Les paramètres des stimuli sont des impulsions rectangulaires d'une durée de 1 ms ayant une intensité égale à deux fois le seuil. On fait varier les cycles de stimulation basale entre les limites de 200 ms et 1000 ms.

On considère que les composés qui sont capables de prolonger la durée du potentiel d'action sont des agents anti-arythmiques potentiels. Les effets des composés sont examinés à une concentration de 5 mg/ml. Selon les études de la demanderesse, les composés de formule générale (I) prolongent notablement la durée du potentiel d'action pour une repolarisation à 90% (APD₉₀), mais ne modifient pas notablement la vitesse maximum de dépolarisation (V_{max}). Certains résultats

caractéristiques sont montrés dans le tableau I. Le sotalol, le N-{4-[1-hydroxy-2-[(1-méthyléthyl)-amino]-éthyl]-phényl)-méthanesulfonamide, est utilisé comme substance de référence.

5

TABLEAU I

Effet des composés de formule générale (I) sur le potentiel d'action

Ex. No	APD ₉₀ (ms)		Augmentation de la durée (%)
	Avant traitement	Après traitement	
10			
1	259.3±8.9	318.1±10.4 ^{XX}	22.7
12	209.1±6.2	262.2±3.7 ^X	25.4
15			
18	248.3±6.5	307.1±8.1 ^{XX}	23.7
22	221.2±19.5	272.0±22.8 ^X	22.9
24	248.4±5.2	316.4±7.5 ^X	27.4
20			
26	246.4±8.1	318.7±13.4 ^{XX}	29.3
34	253.1±11.1	354.6±25.2 ^{XX}	39.9
35	246.5±6.9	289.1±5.3 ^{XX}	17.3
45	248.2±10.4	329.1±9.7	32.6
25			
46	243.6±16.6	313.6±21.8	28.7
Sotalol	272.8±4.3	320.0±8.5 ^{XX}	17.3

^X < 5 %, ^{XX} p < 1 %

30

Les données énumérées ci-dessus montrent que les nouveaux composés de formule générale (I) selon la présente invention ont une durée du potentiel d'action prolongée pour une repolarisation à 90%.

II. Etudes électrophysiologiques extracellulaires sur le coeur de lapin isolé : étude de l'effet pharmacologique sur la période réfractaire efficace

De jeunes lapins mâles blancs de Nouvelle Zélande, pesant 1 à 2 kg, sont tués par un coup sur la nuque. Les coeurs sont enlevés et les parois ventriculaires droites sont préparées et placées dans un bain d'organe contenant une solution de Tyrode. Le perfusât est gazé avec 95% de CO₂. La température est de $36 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, le pH est de $7,4 \pm 0,5$. Après une période de mise à l'équilibre (60 mn), des électrodes bipolaires sont utilisées pour stimuler les préparations. Les paramètres des stimuli sont des impulsions rectangulaires d'une durée de 2,0 ms avec une intensité égale à deux fois le seuil, avec un longueur de cycle de 1.000 ms.

Deux électrodes bipolaires extracellulaires en platine sont mises en place ($d = 0,1$ mm) sur la surface de la paroi ventriculaire droite le long des fibres trabéculaires pour mesurer le temps de conduction de l'impulsion. Les deux électrodes en platine sont placées à une distance de 8 à 12 mm l'une de l'autre, puis les potentiels d'action extracellulaires biphasiques induits sont enregistrés. Les potentiels d'action apparaissent d'abord sur l'électrode la plus proche, puis sur l'électrode plus éloignée; la différence de temps entre les électrodes est considérée comme étant le temps de conduction de l'impulsion. Les signes amplifiés (Experimetria BMK) sont affichés sur un moniteur (Medicor VM 62 A). Les longueurs de cycle sont modifiées entre 200 et 2000 ms. Les mesures sont effectuées au moment de l'adaptation totale à la nouvelle longueur de cycle. Le seuil est mesuré à chaque nouvelle longueur de cycle de la façon suivante : l'intensité des stimuli est diminuée graduellement à partir d'une intensité de deux fois le seuil jusqu'à induction de l'étalement des potentiels d'action. Le composé est appliqué à une concentration de 10 mg/ml. Les résultats sont rassemblés dans le tableau 2.

TABLEAU 2

Effet des composés de formule générale (I) sur la période réfractaire efficace (ERP)

Exemple 5 No	ERP (ms)	
	Avant traitement	Après traitement
1	116.0±6.7	152.0±3.7 ^{XX}
18	107.0±7.6	136.0±14.0 ^X
10 26	105.0±9.5	127.5±10.3 ^X
35	104.8±13.2	135.0±11.1 ^{XX}
Sotalol	86.9±9.8	110.3±9.0 ^{XX}

15 ^x < 5 %, ^{xx} p < 1 %

Ces résultats sont analogues à ceux qui sont obtenus avec les tests électrophysiologiques intracellulaires et confirment l'efficacité anti-arythmique des composés.

L'effet du composé de l'exemple 1 est étudié dans un modèle in vivo d'arythmie par reperfusion. Cette expérience est conduite de la façon suivante.

Des rats anesthésiés pesant 400 à 500 g (anesthésie par 60 mg/kg de Nembutal, i. v.) sont soumis à une ventilation artificielle. Après ouverture de la cavité thoracique, l'artère coronaire gauche est comprimée (occlusion de 5 mn) et après cessation de l'occlusion, l'arythmie due à la reperfusion (tachycardie ventriculaire et fibrillation) qui est induite, est enregistrée par surveillance de l'ECG (conducteur sur un membre). En même temps, les pressions sanguines diastolique et systolique sont déterminées (méthode invasive: à travers l'artère carotide) et la vitesse du pouls est aussi mesurée.

Un électrocardiogramme témoin est enregistré avant

occlusion et la durée de la tachycardie ventriculaire après occlusion ainsi que l'apparition d'une fibrillation ventriculaire sont enregistrées. Le sotalol est utilisé comme composé de référence. A la fois la substance d'essai, le composé No 1, et la substance de
5 référence sont administrés à des doses de 10 mg/kg par voie intraveineuse. Les résultats sont montrés dans la figure 1 qui fournit la durée moyenne de la tachycardie ventriculaire et/ou de la fibrillation ventriculaire par minute.

D'après les résultats de cette expérience, le composé
10 de l'exemple 1 semble être notablement plus efficace que le sotalol.

Selon un autre aspect de la présente invention, on fournit des compositions pharmaceutiques comprenant en tant que composant actif, une quantité efficace du point de vue
15 pharmaceutique d'au moins un composé racémique ou optiquement actif de formule générale (I), les tautomères et/ou les sels d'addition d'acide de celui-ci avec un ou plusieurs supports, diluants et/ou excipients acceptables du point de vue pharmaceutique.

20 Les compositions pharmaceutiques de la présente invention peuvent être préparées par des méthodes connues per se par mélange du composant actif avec des supports, diluants et/ou excipients inertes convenables solides ou liquides, et mise du mélange sous une forme galénique.

25 Les compositions pharmaceutiques de la présente invention peuvent convenir à l'administration orale (par exemple, comprimé, pilule, pilule enrobée, dragée, gélule de gélatine tendre ou dure, solution, émulsion ou suspension), parentérale (par exemple, solution pour injection) ou rectale (par exemple,
30 suppositoire).

En tant que support pour la préparation des comprimés, comprimés enrobés, dragées et gélules de gélatine solide, on peut utiliser, par exemple, le lactose, l'amidon de pomme
35 de terre, l'amidon de maïs, le talc, le carbonate de magnésium, le stéarate de magnésium, le carbonate de calcium, l'acide stéarique

ou ses sels, etc. En tant que support pour les gélules de gélatine tendre, on peut utiliser, par exemple, des huiles végétales, des graisses, des cires ou des polyols de consistance convenable. En tant que supports pour les solutions et les sirops, on peut utiliser
5 par exemple, l'eau, les polyols (polyéthylène glycol), le saccharose ou le glucose. Les solutions pour injection peuvent comprendre par exemple, l'eau, des alcools, des polyols, le glycérol ou des huiles végétales comme support. Les suppositoires peuvent être préparés à l'aide, par exemple, d'huiles, de cires, de graisses ou
10 de polyols de consistance convenable.

De plus, les formulations pharmaceutiques peuvent comprendre des auxiliaires utilisés généralement dans l'industrie pharmaceutique, par exemple, des agents mouillants, des agents édulcorants, des arômes, des sels provoquant le changement de
15 la pression osmotique, des tampons, etc.

Comme les valeurs de toxicité des composés de formule générale (I) sont généralement faibles, le spectre d'activité et la sûreté thérapeutique des compositions suivant la présente invention sont très favorables.

20 La dose quotidienne des composés de formule générale (I) peut varier dans de larges gammes en fonction de plusieurs facteurs, par exemple, l'activité du composant actif, l'état et l'âge du patient, la gravité de la maladie, etc. La dose orale quotidienne est généralement comprise entre 0,2 mg/kg et
25 25 mg/kg, de préférence entre 0,2 mg/kg et 10 mg/kg. Il faut souligner cependant, que ces valeurs de dose n'ont qu'un caractère indicatif et que la dose administrée doit toujours être déterminée par le médecin traitant.

Selon un autre aspect de la présente invention, on
30 fournit l'utilisation des composés de formule générale (I), de leurs tautomères et/ou de leurs sels d'addition d'acide pour la préparation de compositions pharmaceutiques ayant une activité anti-arythmique particulière.

Selon un autre aspect encore de la présente
35 invention, on fournit une méthode de traitement anti-arythmique,

qui comprend l'administration au patient d'une quantité efficace d'un composé de formule générale (I), d'un tautomère ou d'un sel de celui-ci acceptable du point de vue pharmaceutique.

L'invention est davantage illustrée par les exemples non limitatifs suivants. Les points de fusion ne sont pas corrigés.

Exemples 1 et 2

5 5-chloro-4-{3-[N-[2-(3,4-diméthoxyphényl)-éthyl]-N-méthylamino]-propylamino}-3(2H)-pyridazinone (isomère-4) et
10 4-chloro-5-{3-[N-[2-(3,4-diméthoxyphényl)-éthyl]-N-méthylamino]-propylamino}-3(2H)-pyridazinone (isomère-5)

Méthode (a1)

Une solution de 3,63 g (22 mmoles) de 4,5-dichloro-3(2H)-pyridazinone et de 13,88 g (55 mmoles) de N-[2-(3,4-diméthoxyphényl)-éthyl]-N-méthyl-1,3-propanediamine dans 80 ml
15 de dioxane anhydre, est chauffée à ébullition pendant 10 heures sous agitation et refroidissement à reflux. La solution est ensuite évaporée sous vide, le résidu est soumis à une chromatographie sur une colonne de gel de silice avec un mélange solvant 9:1:0,5 d'acétate d'éthyle, de méthanol et d'ammoniaque concentrée. Par
20 la suite, les données chromatographiques sur colonne et en couche mince sont obtenues avec le même mélange de solvants, sauf indication contraire. Les fractions ayant une valeur $R_f = 0,54$ sont combinées et évaporées. Ainsi, on recueille 2,99 g (36%) de l'isomère-4 bouillant à 92-94°C en tant que produit de l'exemple 1.
25 Le point de fusion de son fumarate est de 94-96°C. En poursuivant la chromatographie avec le même mélange de solvants et en combinant et évaporant les fractions ayant un $R_f = 0,42$, on obtient 4,09 g (49%) de l'isomère-5 en tant que produit de l'exemple 2. P. f. : 98-101°C.

30 Son monochlorhydrate fond à 108-110°C.

Exemples 3 et 4

2-benzyloxyméthyl-5-chloro-4-{3-[N-[2-(3,4-diméthoxyphényl)-éthyl]-N-méthylamino]-propylamino}-3(2H)-pyridazinone
(isomère-4) et

- 5 2-benzyloxyméthyl-4-chloro-5-{3-[N-[2-(3,4-diméthoxyphényl)-éthyl]-N-méthylamino]-propylamino}-3(2H)-pyridazinone
(isomère-5)

Méthode (a2)

- La procédure de la méthode (a1) est répétée avec de
10 la 1,2 g (4,2 mmoles) de 2-benzyloxyméthyl-4,5-dichloro-3(2H)-
pyridazinone (dont la préparation est décrite par la suite sous le
titre "Préparation des substances de départ" et de 2,66 g (10,54
mmoles de N-[2-(3,4-diméthoxyphényl)-éthyl]-N-méthyl-1,3-
propanediamine, sauf que le dioxane est remplacé par du toluène
15 anhydre et que la durée de réaction est de 5 heures. Les
isomères sont préparés selon la procédure de la méthode a1. On
obtient ainsi 0,53 g (25%) de l'isomère-4 (produit de l'exemple 3, Rf
= 0,7) et 0,87 g (41%) de l'isomère-5 (produit de l'exemple 4, Rf =
0,4).

20 Exemples 5 et 6

5-chloro-4-{3-[N-[2-(3,4-diméthoxyphényl)-éthyl]-N-méthylamino]-
propylamino)-2-(4-méthoxybenzyl)-3(2H)-pyridazinone (isomère
4) et

- 25 4-chloro-5-{3-[N-[2-(3,4-diméthoxyphényl)-éthyl]-N-méthyl-
amino]-propylamino)-2-(4-méthoxybenzyl)-3(2H)-pyridazinone
(isomère 5)

Méthode (a3)

- La procédure de la méthode (a1) est répétée à partir
de 1,8 g (6,3 mmoles) de 4,5-dichloro-2-(4-méthoxybenzyl)-3(2H)-
30 pyridazinone et 4 g (15,8 mmoles) de N-[2-(3,4-diméthoxyphényl)-
éthyl]-N-méthyl-1,3-propanediamine, sauf que le dioxane est
remplacé par du n-butanol anhydre et que la durée de réaction
est de 12 heures. On obtient ainsi 0,85 g (27%) de l'isomère-4
(produit de l'exemple 5, Rf = 0,4, dont le fumarate fond à 56-57°C)

et 0,97 g (31%) de l'isomère-5 (produit de l'exemple 6, Rf = 0,2).

Exemple 7

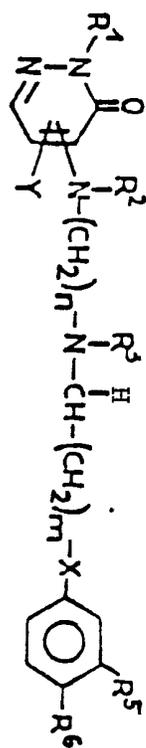
4-chloro-5-[1-(1,4)-diazacycloheptyl-4-(3-phényl-2-propényl)]-3(2H)-pyridazinone, (isomère-5)

5 Méthode (a4)

1,65 g (10 mmoles) de 4,5-dichloro-3(2H)-pyridazinone, 21,6 g (10 mmoles) de 1-(3-phényl-2-propényl)-(1,4)-diazacycloheptane et 1,5 ml (11 mmoles) de triéthylamine sont dissous dans 16 ml d'éthanol. La solution est chauffée à 10 ébullition pendant 3 heures sous agitation et refroidissement à reflux. Le mélange est ensuite refroidi, le produit séparé est filtré et lavé avec de l'éthanol et de l'éther diéthylique. On obtient ainsi 1,83 g (53%) du composé désiré. P. f. : 176-178°C. Son monochlorhydrate fond à 193-194°C.

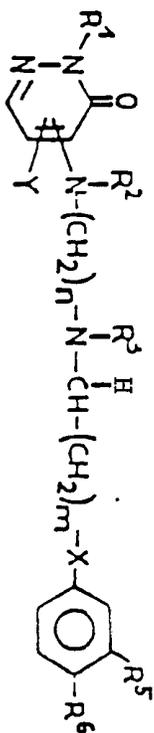
15 Les méthodes (a1) à (a4) sont répétées à partir des substances de départ appropriées pour préparer les composés de formule générale (I) énumérés dans le tableau 3 suivant.

TABLEAU 3



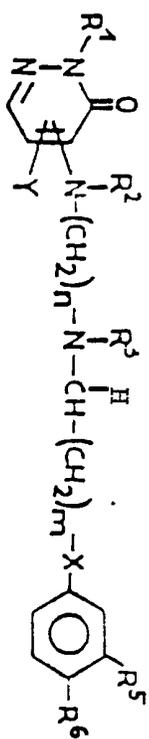
Exemple	Y	R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	n	m	X	Méthode	Rend. (%)	P. f. (°C) ou Pf
8	5-Cl	C ₆ H ₅	H	Me	O _{Me}	O _{Me}	3	1	-	A ₁	7	107-113 ^a
9	4-Cl	C ₆ H ₅	H	Me	O _{Me}	O _{Me}	3	1	-	A ₁	7	77-8
10	5-Cl	C ₆ H ₅ O ₂ C=CHCH ₂	H	Me	O _{Me}	O _{Me}	3	1	-	A ₁	23	38-40 ^a
11	4-Cl	C ₆ H ₅ CH=CHCH ₂	H	Me	O _{Me}	O _{Me}	3	1	-	A ₁	11	68-70 ^a
12	5-Cl	C ₆ H ₅ O(CH ₂) ₂ N(CH ₂) ₂	H	H ₃	O _{Me}	O _{Me}	3	1	-	A ₁	4,9	187-9 ^b
13	4-Cl	C ₆ H ₅ O(CH ₂) ₂ N(CH ₂) ₂	H	H ₃	O _{Me}	O _{Me}	3	1	-	A ₁	26	204-6 ^b
14	5-Cl	H	H	Me	O _{Me}	O _{Me}	2	1	-	A ₁	26	102-4
15	4-Cl	H	H	Me	O _{Me}	O _{Me}	2	1	-	A ₁	16	116-9
16	5-Cl	H	H	H ₃	H	H	3	1	-	A ₁	50	117-9
17	4-Cl	H	H	Me	H	H	3	1	-	A ₁	31	156-8

TABLEAU 3 (suite)



Exemple	Y	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	n	m	X	Méthode	Rend. (%)	P. f. (°C) ou Rf
18	5-Cl	(Et) ₂ N(CH ₂) ₂	H	Me	Ote	Ote	Ote	3	1	-	A ₂	46	183-4 ^c
19	4-Cl	(Et) ₂ N(CH ₂) ₂	H	Me	Ote	Ote	Ote	3	1	-	A ₂	22	04 ^d
20	5-Cl	Me	H	Me	Ote	Ote	Ote	3	1	-	A ₂	60	142- ^a
21	4-Cl	Me	H	Me	Ote	Ote	Ote	3	1	-	A ₂	33	85-91
22	5-Cl	MeSO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	H	Me	Ote	Ote	Ote	3	1	-	A ₂	45	125-6; 158-160 ^a
23	4-Cl	MeSO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	H	Me	Ote	Ote	Ote	3	1	-	A ₂	21	0.56 ^d
24	5-Br	H	H	Me	Ote	Ote	Ote	3	1	-	A ₂	41	93-6; 178-9 ^e
25	4-Br	H	H	Me	Ote	Ote	Ote	3	1	-	A ₂	38	0.3 ^d
26	5-Cl		H	Me	Ote	Ote	Ote	3	1	-	A ₃	28	240-2 ^c
27	4-Cl		H	Me	Ote	Ote	Ote	3	1	-	A ₃	7	73
28	5-Cl		H	Me	Ote	Ote	Ote	3	1	-	A ₃	25	182-6 ^f
29	4-Cl		H	Me	Ote	Ote	Ote	3	1	-	A ₃	33	217-221 ^f

TABLEAU 3 (suite)



Exemple	Y	R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	n	m	X	Méthode	Rend. (%)	P. f. (°C) ou Pf
30	4-Cl	(Et) ₂ N(CH ₂) ₂	CH ₂ -CH ₂	H	NHSO ₂ Me		2	1	0	A ₄	38	146-7
31	4-Cl	 N(CH ₂) ₂	CH ₂ -CH ₂	H	H		2	0	CH=CH	A ₄	8,5	225-6 ^c
32	4-Cl	(Et) ₂ N(CH ₂) ₂	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	H	H		2	0	CH·CH	A ₄	67	0.46 ^d
33	4-Cl	H	CH ₂ -CH ₂	H	H		2	1	0	A ₄	44	149-150
34	4-Cl	H	CH ₂ -CH ₂	H	H		2	0	CH·CH	A ₄	74	209-211; 158-160 ^e (dec.)
35	4-Cl	(Et) ₂ N(CH ₂) ₂	CH ₂ -CH ₂	H	H		2	0	CH·CH	A ₄	44	87-9; 221-3 ^c
36	5-Cl	(Et) ₂ N(CH ₂) ₂	CH ₂ -CH ₂	H	H		2	0	CH·CH	A ₄	21	212-14 ^c
37	4-Cl	(Et) ₂ N(CH ₂) ₂	CH ₂ -CH ₂	H	F		2	0	CH·CH	A ₄	32	174-5
38	5-Cl	(Et) ₂ N(CH ₂) ₂	CH ₂ -CH ₂	H	F		2	0	CH·CH	A ₄	10	0.75 ^d

a : fumarate b : 3HCl 2H₂O c: HCl cR₁ (EtOAcMeOHcNH₃ = 9:1:0,5).

e : HCl f : 3HCl

Si cela est désiré, les formes isomères des composés des exemples 31, 32, 36 et 38 sont séparées par évaporation du mélange réactionnel et soumission du résidu à une chromatographie sur colonne.

5 Exemple 39

4-chloro-5-{3-[N-(2-(3,4-diméthoxyphényl)-éthyl)-N-méthylamino]-propylamino}-2-[3-(4-fluorophényl)-2-propényl]-3(2H)-pyridazinone

Méthode (b)

10 Une suspension de 5,7 g (15 mmoles) de 4-chloro-5-{3-[N-(2-(3,4-diméthoxyphényl)-éthyl)-N-méthylamino]-propylamino}-3(2H)-pyridazinone (préparée dans l'exemple 2) et 10,2 g (74 mmoles) de carbonate de potassium anhydre dans 15 ml de diméthylformamide anhydre, est additionnée goutte-à-goutte
 15 d'une solution de 2,73 g (16 mmoles) de chlorure de 3-(4-fluorophényl)-2-propényl dans 3 ml de diméthylformamide anhydre sous agitation, tandis que la température intérieure est maintenue à 10-15°C. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant un jour. Le diméthylformamide est
 20 ensuite évaporé sous vide, une petite quantité d'eau est ajoutée au résidu et l'émulsion ainsi obtenue est extraite avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée et évaporée, puis le résidu est cristallisé à partir d'éther diéthylique. On obtient ainsi 3,24 g (42%) du composé désiré. P.f. : 84-85°C.

25 Exemple 40

5-chloro-4-{3-[N-(2-(3,4-diméthoxyphényl)-éthyl)-N-méthylamino]-propylamino}-2-[3-(4-fluorophényl)-2-propényl]-3(2H)-pyridazinone

30 La procédure de la méthode (b) est répétée à partir du composé de l'exemple 1 pour obtenir le composé recherché avec un rendement de 39%. R_f = 0,5 (EtOAc-MeOH = 9:1), son monochlorhydrate fond à 126-127°C.

Exemple 41

5-chloro-2-méthyl-4-{3-[N-(3-phényl-2-propyl)-N-méthylamino]-propylamino}-3(2H)-pyridazinone

Méthode (c)

- 5 Un mélange de 1,77 g (7,5 mmoles) de 5-chloro-2-méthyl-4-(3-chloropropylamino)-3(2H)-pyridazinone préparée de la façon décrite ci-après sous le titre "Préparation des substances de départ" et 3,73 g (25 mmoles) de N,α-diméthylphényléthylamine, est fondu à une température de 120°C
- 10 pendant 5 heures. Le mélange est ensuite refroidi, additionné de 20 ml d'eau et la solution est extraite avec de l'acétate d'éthyle. L'extrait est refroidi et évaporé et le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne. On obtient ainsi 1,67 g (64%) du composé désiré. Rf = 0,5. Son fumarate fond à 128-129°C.

15 Exemple 42

5-chloro-2-méthyl-4-{3-[N-[2-(3,4,5-triméthoxyphényl)-éthyl]-N-méthylamino]-propylamino}-3(2H)-pyridazinone

- La procédure de la méthode (c) est répétée avec de la 5-chloro-2-méthyl-4-(3-chloropropylamino)-3(2H)-pyridazinone
- 20 et de la 3,4,5-triméthoxyphényl éthylamine, sauf que la fusion est conduite à 140°C pendant 2,5 heures pour obtenir le composé désiré avec un rendement de 34%; Rf = 0,6.

Exemple 43

- 4-chloro-2-méthyl-5-[4-(3-phényl-2-propényl)-1-pipérazinyl]-3(2H)-pyridazinone
- 25

Méthode (d1)

- 0,75 g (3,3 mmoles) de 4-chloro-2-méthyl-5-(1-pipérazinyl)-3(2H)-pyridazinone préparée de la façon décrite ci-après sous le titre "Préparation des substances de départ" et
- 30 0,91 g (6,6 mmoles) de carbonate de potassium anhydre sont mis en suspension dans 5 ml de diméthylformamide anhydre. Ensuite, une solution de 0,5 g (3,3 mmoles) de chlorure de 3-phényl-2-propényle dans 5 ml de diméthylformamide est ajoutée goutte-à-goutte à la suspension et le mélange réactionnel est agité à

température ambiante pendant 24 heures. Le diméthylformamide est évaporé sous vide, une légère quantité d'eau est ajoutée au résidu et la solution ainsi obtenue est extraite avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée et évaporée et le résidu
 5 est cristallisé à partir d'éthanol. On obtient ainsi 0,55 g (49%) du composé désiré. P.f. : 98-100°C. Son monochlorhydrate fond à 218-220°C.

Exemple 44

2-benzyloxyméthyl-5-chloro-4-[3-[N-[2-[4-[(méthylsulfonyl)-
 10 amino]-phénoxy]-éthyl]-N-méthylamino]-propylamino]-3(2H)-pyridazinone,

Méthode (d2)

Un mélange de 3,2 g (9,5 mmoles) de 2-benzyloxyméthyl-5-chloro-4-[3-[N-méthylamino]-propylamino]-
 15 3(2H)-pyridazinone, de 3,56 g (14,25 mmoles) de chlorure de 4-[(méthylsulfonyl)-amino]-phénoxyéthyle et de 2 ml (14,25 moles) de triéthylamine, est fondu à une température de 80°C pendant 16 heures. Le mélange est ensuite soumis à une chromatographie sur colonne, d'abord avec de l'acétate d'éthyle, puis avec un mélange
 20 9 : 1 : 0,5 d'acétate d'éthyle-méthanol-ammoniaque concentrée. On obtient ainsi 1,8 g (69%) du composé désiré. Rf = 0,7.

Exemple 45

5-chloro-4-[3-[N-[2-[4-[(méthylsulfonyl)-amino]-phénoxy]-
 éthyl]-N-méthylamino]-propylamino]-3(2H)-pyridazinone,

Méthode (e)

Une quantité de 2,69 g (4,88 mmoles) du composé de l'exemple 44 est dissoute dans 53 ml de benzène anhydre. Du tribromure de bore (2,92 ml) est ajouté goutte-à-goutte à la solution de telle sorte que la température du mélange réactionnel
 30 ne dépasse pas 20°C. La suspension ainsi obtenue est agitée à température ambiante pendant une demie heure. Ensuite, 40 ml de méthanol sont ajoutés goutte-à-goutte sous agitation et refroidissement avec de l'eau glacée à une vitesse telle que la température intérieure ne dépasse pas 25°C. Le mélange

réactionnel est évaporé, le résidu est chauffé à ébullition avec 68 ml d'eau distillée pendant 1 heure, la solution est refroidie, diluée avec 100 ml d'eau distillée, le pH est ajusté à neutralité avec du carbonate acide de potassium solide et la solution est extraite avec du chloroforme. La phase aqueuse est séchée et évaporée, puis le résidu est purifié par chromatographie sur colonne. On obtient ainsi 1,01 g (48%) du composé désiré. Rf = 0,45. Son monochlorhydrate fond à 181-183°C

Exemple 46

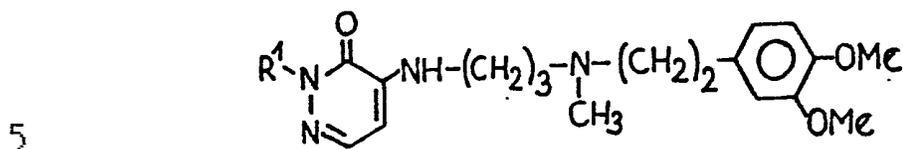
10 Dichlorhydrate de 4-{3-[N-[2-(3,4-diméthoxyphényl)-éthyl]-N-méthylamino]-propylamino}-3(2H)-pyridazinone

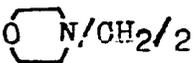
Méthode (f)

Une quantité de 0,52 g (1,36 mmole) de la 5-chloro-4-{3-[N-[2-(3,4-diméthoxyphényl)-éthyl]-N-méthylamino]-propylamino}-3(2H)-pyridazinone préparée selon la procédure de l'exemple 1, est dissoute dans un mélange de 20 ml d'éthanol et 1,25 ml d'hydroxyde d'ammonium concentré. La solution est soumise à une hydrogénation à la pression atmosphérique, en présence de 0,3 g d'un catalyseur comprenant du carbone à 10% de palladium, avec un équipement Parr. Lorsque la prise d'hydrogène désirée est atteinte, le catalyseur est éliminé par filtration et le filtrat évaporé. Le résidu est dissous dans une petite quantité de dichlorométhane et la solution est filtrée. La solution claire est évaporée, le résidu est dissous dans 3 ml d'éthanol et la solution ainsi obtenue est ajustée à pH 2 avec une solution de chlorure d'hydrogène gazeux dans de l'éthanol sous agitation et refroidissement avec de la glace. La solution est laissée reposer pendant une nuit à -10°C, puis les cristaux séparés sont filtrés, lavés et séchés. On obtient ainsi 0,42 g (74%) du composé désiré, p.f. : 169-171°C.

La procédure de la méthode (f) est répétée avec les substances de départ appropriées pour fournir les composés indiqués dans le tableau 4 suivant :

TABLEAU 4



Exemple	R ¹	Méthode	Rend. (%)	P. f. (°C)
47	 N/CH ₂ /2	f	62	228-230 ^a
10 48	/Et/2N/CH ₂ /2	f	70	130-134 ^a
49	PhO/CH ₂ /2  N/CH ₂ /2	f	56	157-159 ^b

a : 2HCl. H₂O; b : 3HCl.2H₂O

15 Préparation des sels d'addition d'acide

Fumarate de 5-chloro-4-{3-[N-(2-phényléthyl)-N-méthylamino]-propylamino}-3(2H)-pyridazinone

20 Une solution de 0,9 g (2,8 mmoles) de la base de l'exemple 14 dans 8 ml d'éthanol, est additionnée goutte-à-goutte d'une solution de 0,33 g (2,8 mmoles) d'acide fumarique dans 6 ml d'éthanol préparée à une température de 70°C, à la même température et sous agitation. Le mélange est laissé reposer pendant une nuit à -10°C, les cristaux séparés sont éliminés par filtration, lavés et séchés. On obtient ainsi 1,01 g (83%) du composé désiré. P.f. : 164-167°C.

25

Dichlorhydrate de 4-chloro-2-[2-(N,N-diméthylamino)-éthyl]-5-{4-[2-[4-[(méthylsulfonyl)-amino]-phénoxy]-éthyl]-1-pipérazinyl}-3(2H)-pyridazinone

30 Une suspension de 0,8 g (1,5 mmole) de la base de l'exemple 30 dans 11 ml d'acétone anhydre est ajustée à pH 2 par introduction de chlorure d'hydrogène anhydre gazeux sous agitation et refroidissement par de la glace. La solution est laissée reposer pendant une nuit à -10°C, puis les cristaux

séparés sont éliminés par filtration, lavés et séchés. On obtient ainsi 0,82 g (91%) du composé désiré. P.f. : 171-173°C.

Préparation des substances de départ

1. Les nouvelles 4,5-dihalo-3(2H)-pyridazinones de
5 formule générale (III) peuvent être préparées selon les procédés suivants :

Méthode (i)

Dichlorhydrate de 4,5-dichloro-2-(2-[4-(2-phénoxyéthyl)-1-pipérazinyl]-éthyl)-3(2H)-pyridazinone

10 Une solution de 0,69 g (30 mmoles) de sodium métallique dans 20 ml d'éthanol anhydre est additionnée de 1,65 g (10 mmoles) de 4,5-dichloro-3(2H)-pyridazinone à température ambiante sous agitation. Le mélange est agité pendant 15 minutes, puis 3,41 g (10 mmoles) de dichlorhydrate de chlorure de 2-[4-(2-phénoxyéthyl)-1-pipérazinyl]-éthyle sont ajoutés et le mélange
15 réactionnel est chauffé à ébullition pendant 2 heures sous agitation et refroidissement à reflux. Le chlorure de sodium séparé est filtré et le filtrat est converti en sel avec une solution de chlorure d'hydrogène anhydre dans l'éthanol. Rendement : 73%;
20 p.f. : 208-210°C.

Dichlorhydrate de 4,5-dichloro-2-(2-[4-(3-phényl-2-propényl)-1-pipérazinyl]-éthyl)-3(2H)-pyridazinone

La procédure de la méthode ci-dessus est répétée avec le chlorure d'alkyle approprié pour fournir le composé désiré
25 avec un rendement de 66%; p. f. : 238-240°C.

Méthode (ii)

4,5-dichloro-2-(4-méthoxybenzyl)-3(2H)-pyridazinone

1,65 g (10 mmoles) de 4,5-dichloro-3(2H)-pyridazinone est converti en sel de potassium avec une quantité équivalente
30 d'hydroxyde de potassium dissous dans du méthanol et le méthanol est chassé sous vide. La suspension du sel dans 30 ml de toluène est additionnée goutte-à-goutte d'une solution de 1,56

g (10 mmoles) de chlorure de 4-méthoxybenzyle dans 30 ml de toluène, sous agitation, puis 0,6 g (1,8 mmole) de bromure de tétrabutyl ammonium est ajouté. Le mélange réactionnel est chauffé à ébullition pendant 3 heures avec refroidissement à reflux et évaporation à siccité sous vide. Le résidu est dissous dans l'eau, puis la solution est extraite avec de l'acétate d'éthyle, séchée et évaporée. Le produit brut ainsi obtenu est éventuellement soumis à une chromatographie sur colonne de gel de silice avec de l'acétate d'éthyle comme solvant. On obtient ainsi 10 1,17 g (41%) du composé désiré. P. f. : 117-120°C.

2-benzyloxyméthyl-4,5-dichloro-3(2H)-pyridazinone

La procédure de la méthode ci-dessus est répétée avec du chlorure de benzyloxyméthyle à la place du chlorure de 4-méthoxybenzyle pour fournir le composé désiré avec un rendement de 60%. P. f. : 60-64°C. 15

Méthode (iii)

4,5-dichloro-2-(3-phényl-2-propényl)-3(2H)-pyridazinone

Une suspension de 16,5 g (100 mmoles) de 4,5-dichloro-3(2H)-pyridazinone et de 150 g (163 mmoles) de carbone de potassium anhydre dans 100 ml de diméthylformamide anhydre est additionnées goutte-à-goutte d'une solution de 16,8 g (110 mmoles) de chlorure de 3-phényl-2-propényle dans 5 ml de diméthylformamide anhydre, sous agitation et refroidissement à une température inférieure à 15°C. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant un jour est versé sur 600 ml d'eau sous agitation. Les cristaux séparés sont filtrés, lavés à l'eau, séchés et éventuellement purifiés par traitement avec de l'oxyde d'aluminium dans une solution benzénique. On obtient ainsi 24,9 g (89%) du composé désiré. P. f. : 98-99°C. 20 25

30 Méthode (iv)

4,5-dichloro-2-(4-(méthanesulfonyl)-amino/-benzyl)-3(2H)-pyridazinone

4,5 g (15 mmoles) de 4,5-dichloro-2-(4-nitrobenzyl)-3(2H)-pyridazinone préparés selon la Méthode (iii)

mais en utilisant le chlorure de 4-nitrobenzyle à la place du chlorure de 3-phényl-2-propényle (p.f. 128-130°C) sont dissous dans 150 ml d'une solution d'acide acétique à 99,5 %. Ensuite, 7,5 g de poussières de fer sont ajoutés

5 à la solution à une vitesse convenable pour que la température ne dépasse pas 20°C et la suspension est agitée à température ambiante pendant 8 heures. Le mélange réactionnel est traité selon la procédure usuelle et fournit 3,15 g (77%) de 4,5-dichloro-2-(4-aminobenzyl)-3(2H)-pyridazinone fondant à 187-189°C, qui

10 sont dissous dans 34 ml de pyridine anhydre. La solution est additionnée goutte-à-goutte de 1,24 ml (16 mmoles) de chlorure de méthanesulfonyle sous agitation et refroidissement de telle sorte que la température intérieure reste entre 0° et 5°C. Le mélange est ensuite agité à température ambiante pendant 4

15 heures et versé dans de l'eau. Les cristaux séparés sont filtrés et lavés à l'eau. On obtient ainsi 2,34 g (57%) du composé désiré. P. f. : 152-154°C.

2. Les nouvelles pipérazines substituées en position 1 et les (1,4)-diazacycloheptanes substitués en position 1 de formule

20 générale (IV) peuvent être préparés selon les procédés suivants :

Méthode (i)

1-[3-(4-fluorophényl)-2-propényl]-pipérazine

25 Une solution à ébullition de 32,4 g (376 mmoles) de pipérazine anhydre dans 45 ml d'éthanol anhydre est additionnée goutte-à-goutte d'une solution de 6,3 g (37 mmoles) de chlorure de 3-(4-fluorophényl)-2-propényle dans 60 ml d'éthanol anhydre sous agitation et refroidissement à reflux. Le solvant est chassé sous vide, le résidu est dissous dans du chloroforme et lavé à

30 l'eau pour être débarrassé de la pipérazine. La phase organique est séchée, évaporée et le produit brut est, si nécessaire, soumis

à une distillation sous vide. On obtient ainsi 5,4 g (66%) du composé désiré. P.é. : 148°C/80 Pa.

1-(3-phényl-2-propényl)-(1,4)-diazacycloheptane

5 La procédure de la méthode ci-dessus est répétée
sauf que du 1,4-diazacycloheptane est utilisé à la place de la
pipérazine et du chlorure de 3-phényl-2-propényle à la place du
chlorure de 3-(4-fluorophényl)-2-propényle, pour fournir le
produit désiré avec un rendement de 91%. Rf = 0,25.

10 Monohydrate de 1-{2-[4-[(méthylsulfonyl)amino]-phénoxy]-éthyl}-
pipérazine

La procédure de la méthode ci-dessus est répétée
sauf que du chlorure de 2-{4-[(méthylsulfonyl)amino]-phénoxy}-
éthyle est utilisé à la place du chlorure de 3-(4-fluorophényl)-2-
propényle, pour fournir le produit désiré avec un rendement de
15 40%. P. f. : 212-214°C.

3. Les nouvelles 3(2H)-pyridazinones de formule générale
(V) peuvent être préparées, par exemple, selon les procédés
suivants :

Méthode (i)

20 5-chloro-2-méthyl-4-[N-(3-hydroxypropyl)-amino]-3(2H)-
pyridazinone

3,58 g (20 mmoles) de 4,5-dichloro-2-méthyl-3(2H)-
pyridazinone et 3,76 g (50 mmoles) de 3-aminopropanol sont
dissous dans 35 ml d'eau. Le mélange est chauffé à ébullition
25 pendant 4 heures sous agitation et refroidissement à reflux, puis
refroidi et extrait avec 200 ml de dichlorométhane. La phase
organique est séchée, évaporée et le produit brut est soumis à
une chromatographie sur une colonne de gel de silice. On obtient
ainsi 0,84 g (19%) du composé désiré. P.f. : 65-66°C, Rf = 0,7.

30 La 2-benzyloxyméthyl-5-chloro-4-[N-(3-hydroxy-
propyl)-amino]-3(2H)-pyridazinone peut aussi être produite par la
procédure ci-dessus. Dans ce cas de la 2-benzyloxyméthyl-4,5-

dichloro-3(2H)-pyridazinone est utilisée comme matière de départ.
Rendement : 28%, Rf = 0,75, p. f. : 54-56°C.

Méthode (ii)

5 5-chloro-2-méthyl-4-[N-(3-chloropropyl)-amino]-3(2H)-
pyridazinone

0,48 g (2,2 mmoles) de 5-chloro-2-méthyl-4-[N-(3-
hydroxypropyl)-amino]-3(2H)-pyridazinone est dissous dans 5 ml
de dichlorométhane et 2,1 ml (28,8 mmoles) de chlorure de thionyle
sont ajoutés goutte-à-goutte à la solution. Le mélange est
10 ensuite chauffé à ébullition pendant 3 heures sous agitation et
refroidissement à reflux. Le solvant est évaporé et le produit brut
ainsi obtenu est trituré avec de l'éther. On obtient ainsi 0,38 g
(73%) du composé désiré. P. f. : 91-92°C

15 La 2-benzyloxyméthyl-5-chloro-4-[N-(3-chloro-
propyl)-amino]-3(2H)-pyridazinone peut aussi être produite par la
procédure ci-dessus avec les matières de départ appropriées.
Rendement : 70%. P. f. : 42-46°C.

20 4. Les nouvelles 3(2H)-pyridazinones de formule générale
(VIII) peuvent être préparées, par exemple, selon les procédés
suivants :

Méthode (i)

4-chloro-2-méthyl-5-(1-pipérazinyl)-3(2H)-pyridazinone

25 Une solution de 4,48 g (25 mmoles) de 4,5-dichloro-2-
méthyl-3(2H)-pyridazinone et 17,2 g (200 mmoles) de pipérazine
dans 45 ml d'éthanol anhydre est chauffée à ébullition pendant 4
heures sous agitation et refroidissement à reflux. Le solvant est
évaporé sous vide et le résidu est dissous dans un mélange d'eau
et de dichlorométhane. La phase organique est lavée à l'eau,
séchée et évaporée. Le résidu est trituré avec de l'éther. On
30 obtient ainsi 3,44 g (60%) du composé désiré. P. f. : 83-87°C.

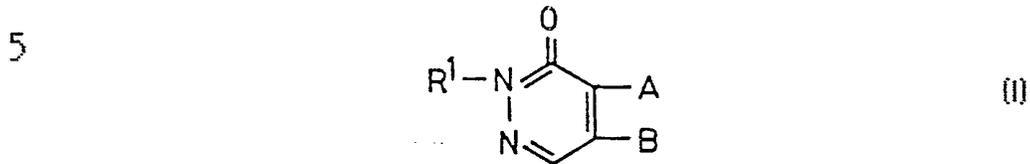
Méthode (ii)

2-benzyloxyméthyl-5-chloro-4-{N-[3-(méthylamino)-propyl]-amino}-3(2H)-pyridazinone

- 5 5,35 g (15,63 mmoles) de 2-benzyloxyméthyl-5-chloro-4-[N-(3-chloropropyl)-amino]-3(2H)-pyridazinone [qui peut être préparée selon la méthode 3. (ii)] sont dissous dans 40 ml d'éthanol contenant 33% de méthylamine. La solution est maintenue à 100°C pendant 5 heures dans un tube en acier étanche à la pression. Le solvant est évaporé et le résidu est
- 10 soumis à une chromatographie sur une colonne de gel de silice. On obtient ainsi 4,19 g (80%) du composé désiré. Rf = 0,35.

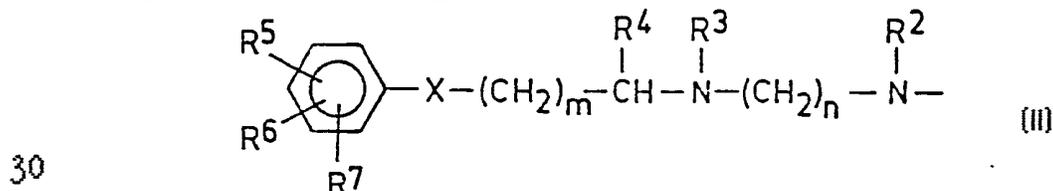
REVENDICATIONS

1. Nouveaux dérivés de 3(2H)-pyridazinone racémiques ou optiquement actifs de formule générale (I) :



dans laquelle :

- 10 R^1 représente un atome d'hydrogène, un groupe phényle, méthyle portant éventuellement un substituant benzyloxy, alkyle en C₁₋₄ portant éventuellement un substituant de formule R^8R^9N- , dans laquelle R^8 et R^9 sont indépendamment un groupe alkyle en C₁₋₄, ou bien R^8 et R^9 forment avec l'atome
- 15 d'azote adjacent, un groupe hétérocyclique à 6 chaînons contenant éventuellement un atome d'oxygène ou un groupe de formule $R^{10}N-$, dans laquelle R^{10} est un groupe alkyle en C₁₋₄ portant éventuellement un substituant phénoxy; ou un
- 20 groupe alcényle en C₃₋₅ portant éventuellement un substituant phényle, de plus ce groupe alkyle en C₁₋₄ est éventuellement substitué par un groupe phényle portant un substituant méthoxy ou méthanesulfonylamino, ou bien un groupe alcényle en C₃₋₅ portant éventuellement un groupe phényle ou halophényle ;
- 25 A et B représentent un atome d'hydrogène, d'halogène ou un groupe de formule générale (II) :



dans laquelle :

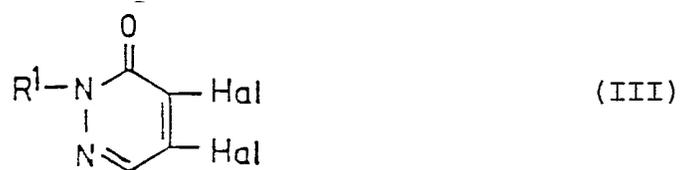
- R^2 et R^3 sont indépendamment un atome d'hydrogène ou un
- groupe alkyle en C₁₋₄, ou bien ils forment avec le groupe
- N-(CH₂)_nN- adjacent un cycle pipérazine ou
- 35 homopipérazine;

- R⁴ est un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁₋₄ ou phényle;
- R⁵, R⁶ et R⁷ sont chacun un atome d'hydrogène, un groupe alcoxy en C₁₋₄ ou amino portant éventuellement un substituant méthanesulfonyle;
- X est une liaison de valence simple, un atome d'oxygène ou un groupe de formule -CH=CH-;
- m est 0 ou 1, et
- n est 2 ou 3,
- à condition que A et B soient toujours différents, et que si l'un des A et B est un atome d'hydrogène ou d'halogène, l'autre soit un groupe de formule générale (II), et leurs sels d'addition d'acide.
2. Composé suivant la revendication 1, qui est la 5-chloro-4-{3-[N-[2-(3,4-diméthoxyphényl)-éthyl]-N-méthylamino]-propylamino}-3(2H)-pyridazinone.
3. Composé suivant la revendication 1, qui est la 4-chloro-2-{2-[N,N-diéthylamino]-éthyl]-5-{4-(3-phényl-2-propényl)-1-pipérazinyl}-3(2H)-pyridazinone.
4. Composé suivant la revendication 1, qui est la 5-chloro-4-{3-[N-[2-(3,4-diméthoxyphényl)-éthyl]-N-méthylamino]-propylamino}-2-[2-morpholinoéthyl]-3(2H)-pyridazinone.
5. Composé suivant la revendication 1, qui est la 5-chloro-2-{2-[N,N-diéthylamino]-éthyl]-4-{3-[N-[2-(3,4-diméthoxyphényl)-éthyl]-N-méthylamino]-propylamino}-3(2H)-pyridazinone.
6. Composé suivant la revendication 1, qui est la 4-{3-[N-[2-(3,4-diméthoxyphényl)-éthyl]-N-méthylamino]-propylamino}-3(2H)-pyridazinone.
7. Composé suivant la revendication 1, qui est la 5-chloro-4-{3-[N-[2-(3,4-diméthoxyphényl)-éthyl]-N-méthylamino]-propylamino}-2-{4-[(méthylsulfonyl)-amino]-benzyl}-3(2H)-pyridazinone.
8. Composé suivant la revendication 1, qui est la 5-chloro-4-{3-[N-[2-[2-[4-[(méthylsulfonyl)-amino]-phénoxy]-

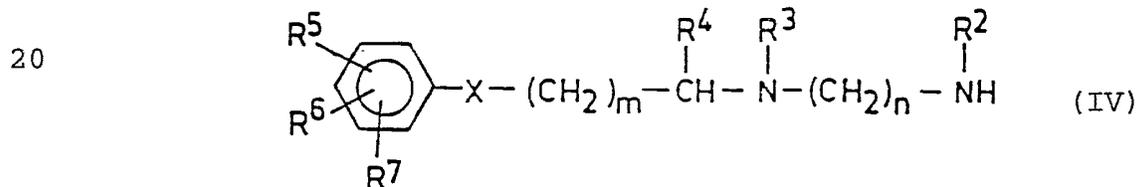
éthyl]-N-méthylamino]-propylamino)-3(2H)-pyridazinone.

9. Procédé pour la préparation des dérivés de 3(2H)-pyridazinone racémiques ou optiquement actifs de formule générale (1), dans laquelle R^1 , A et B sont tels que définis dans la revendication 1, qui comprend :

(a) pour la préparation des composés de formule générale (I) dans laquelle l'un des A et B est autre qu'un atome d'hydrogène et R^1 est tel que défini dans la revendication 1, la réaction d'un composé de formule générale (III),



dans laquelle R^1 est tel que défini dans la revendication 1 et Hal représente un atome d'halogène, avec une amine de formule générale (IV),



dans laquelle R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , X, m et n sont tels que définis dans la revendication 1 ; ou

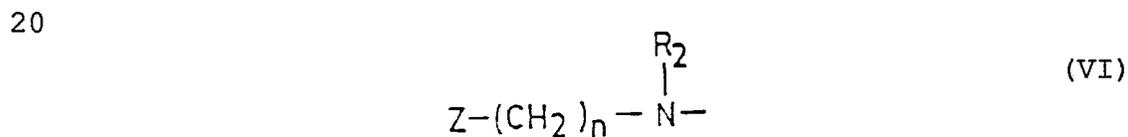
(b) pour la préparation des composés de formule générale (I) dans laquelle R^1 est autre qu'un atome d'hydrogène ou un groupe phényle, A, B et R^3 sont autres qu'un atome d'hydrogène et R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , X, m et n sont tels que définis dans la revendication 1, la réaction d'un composé de formule générale (I) dans laquelle R^1 est un atome d'hydrogène et R^3 est autre qu'un atome d'hydrogène et R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , X, m et n sont tels que définis dans la revendication 1, avec un composé de formule générale R^1Z , dans laquelle R^1 est tel

que défini dans la revendication 1, sauf qu'il ne peut pas être un atome d'hydrogène ou un groupe phényle, et Z est un groupe mobile ; ou

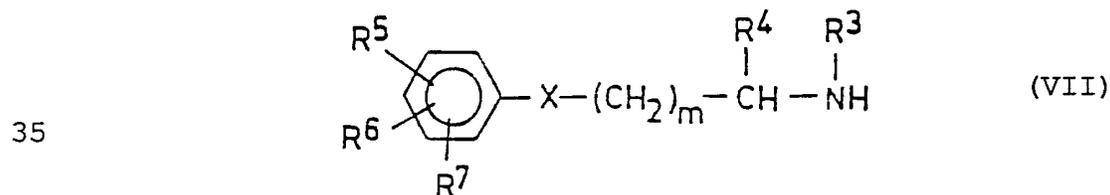
5 (c) pour la préparation des composés de formule générale (I) dans laquelle A et B sont tels que définis dans la revendication 1, R² et R³ sont identiques ou différents et représentent un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁₋₄ et R¹, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, X, m et n
10 sont tels que définis dans la revendication 1, la réaction d'un composé de formule générale (V),



dans laquelle R¹ est tel que défini dans la revendication 1, C et D sont un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe de formule générale (VI) :

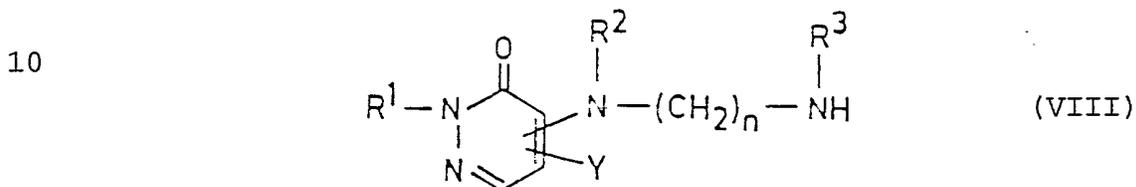


dans laquelle R² est un atome d'hydrogène ou un groupe
25 alkyle en C₁₋₄, Z est un groupe mobile et n est tel que défini dans la revendication 1, à la condition que l'un des C et D soit toujours un atome d'hydrogène ou d'halogène, et à la condition supplémentaire que si l'un d'eux est un atome d'hydrogène ou d'halogène, l'autre
30 soit un groupe de formule générale (VI), avec une amine de formule générale (VII),



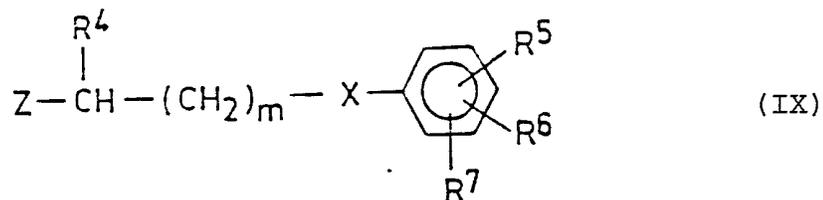
dans laquelle R^3 est un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C_{1-4} , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , X et m sont tels que définis dans la revendication 1 ; ou

(d) pour la préparation des composés de formule générale (I) dans laquelle R^1 est autre qu'un atome d'hydrogène et A et B sont tels que définis dans la revendication 1, la réaction d'un composé de formule générale (VIII),



dans laquelle R^1 et n sont tels que définis dans la revendication 1 et Y est un atome d'hydrogène ou d'halogène, à condition que l'un des groupes Y et $-N(R^2)-(CH_2)_n-NH(R^3)$ soit toujours fixé au cycle pyridazinone en position 4 et que l'autre soit attaché au même cycle en position 5, avec un composé de formule générale (IX),

20



dans laquelle R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , X et m sont tels que définis dans la revendication 1 et Z est un groupe mobile ; ou

(e) pour la préparation des composés de formule générale (I) dans laquelle R^1 est un atome d'hydrogène et A et B sont tels que définis dans la revendication 1, la réaction d'un composé de formule générale (1), dans laquelle R^1 est un groupe benzyloxyméthyle et A et B sont tels que définis dans la revendication 1, avec du tribromure de bore ; ou

30

35

(f) pour la préparation des composés de formule générale (I) dans laquelle l'un des A et B est un atome d'hydrogène et R^1 est tel que défini dans la revendication 1, la déshalogénation d'un composé de
5 formule générale (I) obtenu selon l'une quelconque des variantes (a) à (e) du procédé, dans laquelle R^1 est tel que défini dans la revendication 1 et A et B représentent un atome d'halogène ou un groupe de formule générale (II), à condition que si l'un des A et B est un
10 atome d'halogène, l'autre représente un groupe de formule générale (II),
et si cela est désiré, la conversion d'un composé de formule générale (I) ainsi obtenu selon l'une quelconque des variantes (a) à (f) du procédé, en un sel d'addition
15 d'acide de celui-ci et/ou la séparation des isomères optiques.

10. Compositions pharmaceutiques comprenant en tant que composant actif, une quantité efficace du point de vue pharmaceutique d'au moins un composé racémique ou
20 optiquement actif de formule générale (I), les tautomères et/ou les sels d'addition d'acide de celui-ci, avec un ou plusieurs supports, diluants et/ou excipients acceptables du point de vue pharmaceutiques.

Figure 1

