



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

244694

(11) (B2)

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 401/04

(22) Přihlášeno 08 11 83
(21) PV 5728-84
(32) (31) (33) Právo přednosti od 08 11 82
(82 18706) Francie

(40) Zveřejněno 17 09 85

(45) Vydáno 15 04 88

(72) Autor vynálezu

BERNHART CLAUDE, SAINT GELY DU FESC, CAUTREELS WERNER, CASTELNAU,
GAUTIER PATRICK, COURNONTERRAL (Francie)

(73) Majitel patentu

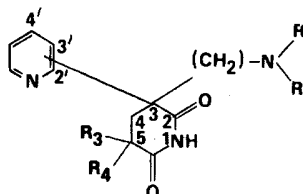
SANOFI, PAŘÍŽ (Francie)

(54) Způsob výroby derivátů 2,6-piperidindionu

1

Vynález se týká způsobu přípravy nových derivátů 2,6-piperidindionu, které vykazují antiarytmickou účinnost a slouží jako ochranný prostředek myokardu.

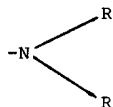
Tyto nové sloučeniny připravované způsobem podle vynálezu odpovídají obecnému vzorci I



(I),

ve kterém

R znamená přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu se 2 až 5 atomy uhlíku nebo také skupina



znamená morfolinovou nebo piperidinovou sku-

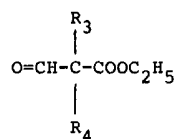
pinu, která je případně substituována 1 až 4 metylovými skupinami,

n znamená 2 nebo 3,

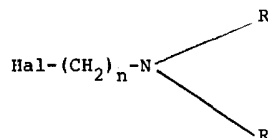
R₃ a R₄ každý nezávisle znamená metylovou nebo etylovou skupinu nebo také R₃ a R₄ dohromady znamenají skupinu (CH₂)_m, kde m znamená 4 nebo 5,

příčemž piperidindion substituuje pyridylovou skupinu v poloze 2', 3' nebo 4'.

Předmětem vynálezu je způsob přípravy uvedených sloučenin obecného vzorce I, jehož podstata spočívá v tom, že se uvede v reakci karbonylový derivát obecného vzorce



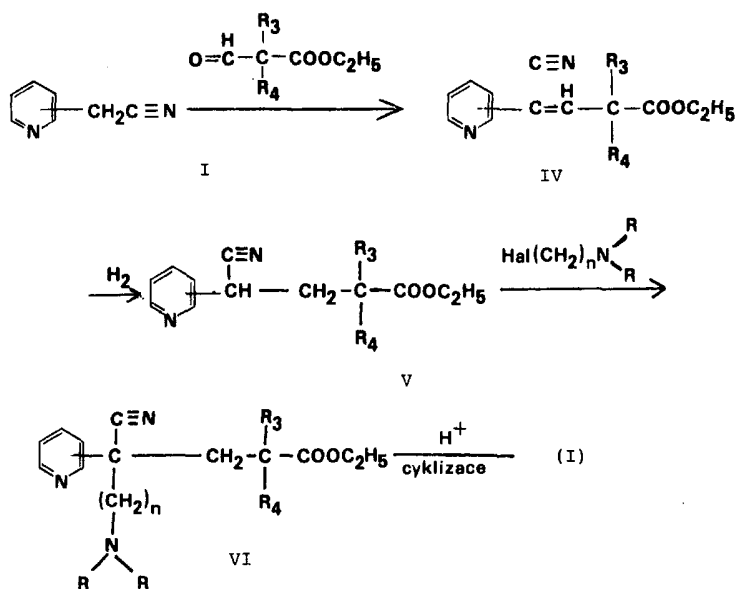
s pyridylacetonitrilem, načež se takto získaný produkt katalyticky hydrogenuje za účelem převedení nenasyčeného derivátu na nasycený a tento nasycený derivát se uvede v reakci s halogenalkylaminem obecného vzorce



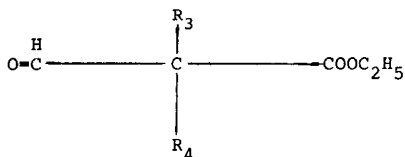
ve kterém Hal znamená atom halogenu a R a n mají výše uvedený význam, načež se takto získaný produkt cyklizuje zahřátím se silnou minerální kyselinou, jakou je kyselina chlorovodíková, kyselina sírová nebo kyselina polyfosforečná, na teplotu 80 až 120 °C.

Sloučeniny obecného vzorce I mají vždy jeden asymetrický uhlík, kterým je uhlíkový atom v poloze 3 piperidindionového zbytku. Jestliže jsou kromě toho substituenty R_3 a R_4 vzájemně odlišné, potom existuje v molekule ještě jeden další asymetrický uhlík. V důsledku toho mohou sloučeniny obecného vzorce I existovat ve formě diastereoisomerů a ve formě opticky aktivních isomerů, přičemž všechny tyto isomery, stejně jako i jejich směsi tvoří nedílnou část vynálezu.

Sloučeniny obecného vzorce I se získají z pyridylacetonitrilu následující metodou, kterou lze ilustrovat tímto reakčním schématem:

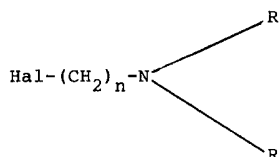


Na pyridylacetonitril 1 se působí karbonylovým derivátem obecného vzorce



za vzniku nenasyceného esteru 4. Pracuje se v inertním rozpouštědle, jakým je například benzen, nejčastěji při teplotě varu rozpouštědla, přičemž se jako katalyzátor přidá buď kyselina paratoluensulfonová nebo piperidin a kyselina octová. Derivát 4 se převede na odpovídající nasycený derivát. Pracuje se v roztoku v etanolu v přítomnosti hydrogenačního katalyzátoru, jakým je například paladium na aktivním uhlí, při teplotě okolí a za atmosférického tlaku.

Sloučenina 5 se substituuje na uhlíku v alfa-poloze nitrilu působením sloučeniny obecného vzorce



v přítomnosti sodného činidla, jakým je například hydrid sodný, v rozpouštědle, jakým je například dimethylformamid. Nejčastěji se pracuje při teplotě 20 až 50 °C. Nakonec se sloučenina 5 cyklizuje na produkt obecného vzorce I zahřátím na teplotu 80 až 120 °C se silnou minerální kyselinou.

Soli sloučenin obecného vzorce I se získají obvyklými metodami používanými pro převádění na soli.

Jestliže R_3 a R_4 jsou odlišné, potom produkty obecného vzorce I existují ve formě diastereoisomerů, které mohou být separovány obvyklými metodami, zejména chromatograficky.

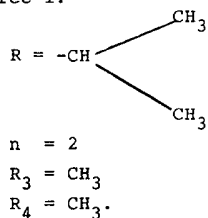
Pro každý ze stereoisomerů umožnilo studium nukleárně magneticko-rezonančního spektra stanovit prostorovou konfiguraci.

Následující příklady slouží k bližšímu objasnění způsobu podle vynálezu a vlastní rozsah vynálezu nikterak neomezují. V těchto příkladech se při označování diastereoisomerů používá nomenklatury IUPAC (sekce E, zejména E-5.3).

P ř í k l a d 1

3-(2-diisopropylaminoethyl)-5,5-dimethyl-3-(2-pyridyl)-2,6-piperidindion, dichlorhydrát (SR 41298)

obecný vzorec I:



Stupeň a)

4-kyano-2,2-dimetyl-4-(2-pyridyl)-3-butenát etylnatý

Do baňky opatřené odlučovačem vody se zavede 12,8 g 2-pyridylacetonitrilu, 22 g 2-formyl-2-metylpropionátu etylnatého, 500 ml benzenu, 1 ml kyseliny octové a 0,2 piperidinu. Takto získaná směs se potom zahřívá k varu pod zpětným chladičem až do okamžiku, kdy se již uvolňuje voda (asi po 69 hodinách), načež se po ochlazení získaného organického roztoku tento roztok promyje roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Promytý roztok se potom vysuší nad síranem sodným, načež se odpaří rozpouštědlo k suchu. Tento produkt se jako takový použije v následujícím reakčním stupni.

Stupeň b)

4-kyano-2,2-dimetyl-4-(2-pyridyl)butyrát etylnatý

Produkt získaný v předcházejícím stupni se rozpustí v 600 ml etanolu a k získanému roztoku se přidá 15 g paladia na aktivním uhlí. Hmotnost paladia, vztažená na hmotnost aktivního uhlí, činí 5 %. Získaná směs se potom hydrogenuje při teplotě okolí a za tlaku 0,1 MPa. Katalyzátor se odfiltruje a rozpouštědlo se odpaří k suchu. Zbytek se destiluje za hlubokého vakua. Teplota varu produktu při tlaku 0,133 Pa: 117 až 120 °C, hmotnost produktu: 20,8 g.

Stupeň c)

4-kyano-2,2-dimetyl-4-(2-diisopropylaminoetyl)-4-(2-pyridyl)butyrát etylnatý

Do baňky se pod atmosférou dusíku vloží 1,4 g hydridu sodného a 20 ml dimetylformamidu. K této směsi se po kapkách přidá roztok 9,8 g sloučeniny získané v reakčním stupni b ve 20 ml dimetylformamidu. Směs se potom míchá při teplotě okolí po dobu jedné hodiny, načež se k ní přidá roztok 7,2 g 1-chlor-2-diisopropylaminometanu ve 20 ml dimetylformamidu a směs se míchá po dobu 2 hodin při teplotě okolí. Rozpouštědlo se odpaří k suchu a zbytek se vyjme eterem. Roztok se promyje vodou, vysuší nad síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří k suchu. Takto získaný produkt se jako takový použije v následujícím reakčním stupni.

Stupeň d)

Produkt SR 41298

Sloučenina získaná v předcházejícím reakčním stupni se rozpustí ve 130 ml koncentrované kyseliny sírové ($d = 1,83$) a reakční směs se zahřívá po dobu jedné hodiny na teplotu 100 až 110 °C. Reakční směs se potom nalije na led a roztok se zalkalizuje přidávkou vodného roztoku uhličitanu draselného. Tento roztok se potom extrahuje octanem etylnatým a vysuší nad síranem sodným. Rozpouštědlo se odpaří k suchu a zbytek se chromatografuje na sloupci oxidu hlinitého. Jako chromatografické soustavy se nejdříve použije směs octanu etylnatého a pentanu v objemovém poměru 50:50 a potom octanu etylnatého samotného, přičemž se získá požadovaný produkt. Hmotnost získaného produktu: 11,7 g.

Stupeň e)

Dichlorhydrát

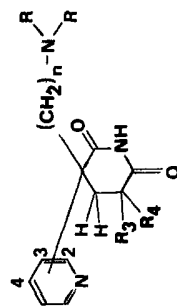
10 g báze získané výše uvedeným způsobem se rozpustí ve 100 ml etanolu a k získanému roztoku se přidá 5,8 g koncentrované kyseliny chlorovodíkové ($d = 1,18$). Roztok se odpaří k suchu a ke zbytku se přidá éter. Zbytek vykrystalizuje. Získané krystaly se rekrystalizují z absolutního alkoholu, přičemž se získají bezbarvé krystaly.

Hmotnost produktu: 7,3 g, teplota tání produktu: 203 až 204 °C. Získaný chlorhydrát krystalizuje s jednou molekulou vody.

P ř í k l a d y 2 až 15

Jestliže se postupuje stejně jako v příkladě 1, přičemž se obměňuje karbonylový derivát použitý v reakčním stupni a a/nebo halogenovaný derivát použitý v reakčním stupni c, potom se stejným způsobem získají sloučeniny obecného vzorce I shrnuté v následující tabulce 1.

Tabulka 1



Příklad číslo	Číslo kódu SR	Substituční poloha pyri- dinu		n	R ₃	R ₄	Báze nebo sůl	Teplota tání /rekrys- talizační rozpouštěd- lo/
2	41338	2		2	$-\text{N}[\text{CH}/\text{CH}_3/2]_2$	2 $-\text{CH}_2/4$	báze	86 až 87 /isopropyléter/
3	41612	2		2	$-\text{N}[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3]_2$	2 $-\text{CH}_3$	báze	73 až 74 /hexan/
4	41620	2		2		2 $-\text{CH}_3$	báze	153 až 154 /octan etylnatý/
5	41639	2		2	$-\text{N}[\text{CH}/\text{CH}_3/2]_2$	2 $-\text{CH}_3$	báze	163 až 164 /octan etylnatý/
6	41692	2		2	$-\text{N}[\text{CH}/\text{CH}_3/2]_2$	2 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$	Dichlor- hydrát s 1,5 H ₂ O	124 až 126 /isopropanol/
7	41700	2		3	$-\text{N}[\text{CH}/\text{CH}_3/2]_2$	3 $-\text{CH}_3$	báze	94 až 95 /isopropyléter/
8	41720	2		2		2 $-\text{CH}_3$	báze	119 až 120 /isopropyléter/
9	41770	2		2	$-\text{N}[\text{CH}_2\text{CH}_3/2]_2$	2 $-\text{CH}_3$	báze	83 až 85 /hexan/

T a b u l k a 1 pokračování

Příklad číslo	Číslo kódu SR	Substituční poloha pyridinu		n	R ₃	R ₄	Báze nebo sůl	Teplota tání /rekrysalizační rozpouštědlo/
10	41811	2	$-N[CH/CH_3/C_2H_5]_2$	2	-CH ₃	-CH ₃	báze	65 až 67 /hexan/
11	41821	2		2	-CH ₃	-CH ₃	báze	136 až 137 /isopropyléter/
12	42138	4	$-N[CH/CH_3/2]_2$	2	-CH ₃	-CH ₃	báze	132 až 134 /isopropyléter/
13	42150	3	$-N[CH/CH_3/2]_2$ 	2	-CH ₃	-CH ₃	báze	198 až 199 /hexan/
14	42151	2		2	-CH ₃	-CH ₃	báze	198 až 199 /etylacetát/
15	42241	2		2	-CH ₃	-CH ₃	báze	145 až 146 /isopropyléter/

Výše uvedené sloučeniny získané způsobem podle vynálezu byly podrobeny farmakologickým testům, které demonstrují zejména jejich antiarytmický účinek. Tento antiarytmický účinek sloučenin vyrobených způsobem podle vynálezu byl prokázán na modelové zvířecí ventrikulární arytmii.

Anestetizovaným psům byla mechanismem katetrizace zavedena do koronárního lůžka metalická spirála. Současně byl na záda zvířat připevněn mikrovysílač pracující s frekvenční modulací; tento mikrovysílač byl připojen na dvě prekordiální elektrody.

Zvíře bylo vráceno do svého boxu, kde u něho dojde k progresivní trombóze anteriální interventikulární arterie. Tímto způsobem se stimuluje lokalizovaný infarkt myokardu, což je zdrojem anormální ale opakované elektrické aktivity, která je typická pro ventrikulární tachykardii.

V tomto stavu se 16 až 24 hodin po zavedení metalické spirály podávají zvířatům testované produkty perorální aplikací, přičemž telemetrický systém umožňuje sledovat skutečný časový vývoj disrytmie bdícího psa.

Elektronickým systémem se potom permanentně zjišťují počty sinusových a patologických systolických komplexů. Tímto způsobem je možné vyhodnotit kvalitu a dobu účinku testovaného produktu a pozorovat chování zvířete.

Produkt je považován za účinný tehdy, jestliže potlačí alespoň 60 % anormálních komplexů a jestliže opět nastolí sinusovitý rytmus.

Výsledky testování různých produktů vyrobených způsobem podle vynálezu pro perorální podání dávky 50 mg/kg jsou uvedeny v následující tabulce 2. Pro každý z těchto případů je také uveden počet pokusů a délka účinku testovaného produktu.

Tyto výsledky ukazují, že sloučeniny připravené způsobem podle vynálezu mají silný účinek na disrytmii, přičemž některé z nich mají i tento účinek značně prolongovaný.

Kromě toho jsou sloučeniny podle vynálezu jen omezeně toxické, přičemž v dávkách, které jsou účinné pro potlačení dysrytmie, nemají uvedené sloučeniny žádnou toxicitu.

Vzhledem k tomu mohou být sloučeniny obecného vzorce I použity v humánní terapii jakožto protektory myokardu pro korekci poruch ventrikulárního rytmu ischemického původu.

Tyto produkty mohou být použity v galenických formách odpovídajících perorální aplikaci (tablety, želatinové tobolky a podobně) a parenterální aplikaci (injekční ampule).

Dávka nezbytná k reastauraci sinusového rytmu u člověka činí 50 až 150 mg při intravenózní aplikaci a 400 až 800 mg při perorální aplikaci denně.

T a b u l k a 2

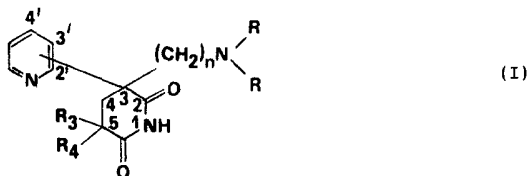
Číslo kódu produktu	Počet zvířat	Délka účinku na ventrikulární tachykardii
SR 41298	3	3krát delší než 24 hodin
SR 41338	2	8 h a více než 24 h
SR 41612	1	delší než 24 h
SR 41620	2	2krát delší než 24 h
SR 41639	1	1 h 40 min
SR 41700	2	2krát delší než 24 h
SR 41770	1	5 h
SR 41811	1	7 h

Jakožto příklad použitelné galenické formy je možné uvést tablety následujícího složení:

produkt SR 41298	0,200 g
mikrokryсталická celulóza	0,140 g
laktóza	0,140 g
stearát hořečnatý	0,020 g
	0,500 g.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby derivátů 2,6-piperidindionu obecného vzorce I



ve kterém

R znamená přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu se 2 až 5 atomy uhlíku nebo

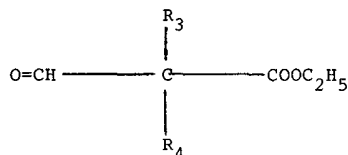


skupinu, která je případně substituována 1 až 4 metylovými skupinami,

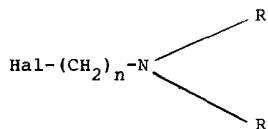
n znamená 2 nebo 3,

R₃ a R₄ každý nezávisle znamená metylovou skupinu nebo etylovou skupinu nebo také R₃ a R₄ společně znamenají skupinu (CH₂)_m, kde m znamená 4 nebo 5, a piperidindion substituuje pyridylovou skupinu v poloze 2', 3' nebo 4',

jakož i soli těchto derivátů s farmaceuticky přijatelnými kyselinami, vyznačený tím, že se uvede v reakci karbonylový derivát obecného vzorce

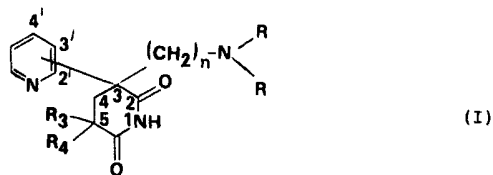


ve kterém R₃ a R₄ mají výše uvedený význam, s pyridylacetonitrilem, načež se získaný produkt katalyticky hydrogenuje a získaný nasycený derivát se pak uvede v reakci s halogenalkylaminem obecného vzorce



ve kterém Hal znamená atom halogenu a R a n mají výše uvedený význam, načež se získaný produkt cyklizuje zahřátím se silnou minerální kyselinou, jakou je například kyselina chlorovodíková, kyselina sírová nebo kyselina polyfosforečná, na teplotu 80 až 120 °C, a získaný produkt se případně převede na sůl reakcí s farmaceuticky přijatelnou kyselinou.

2. způsob podle bodu 1 přípravy derivátů 2,6-piperidindionu obecného vzorce I



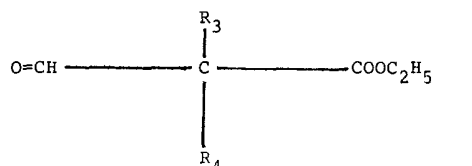
ve kterém

R znamená přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu se 2 až 5 atomy uhlíku nebo

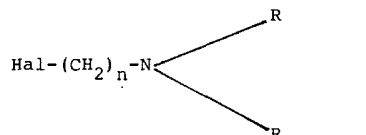
také skupina ---N---R znamená morfolinovou nebo piperidinovou

skupinu, která je popřípadě substituována 1 nebo 2 metylovými skupinami,
 n znamená 2 nebo 3,
 R₃ a R₄ každý nezávisle znamená metylovou skupinu nebo etylovou skupinu anebo také
 R₃ a R₄ společně znamenají skupinu (CH₂)_m, kde m znamená 4 nebo 5, přičemž
 piperidindion je připojen k pyridylovému kruhu v poloze 2', 3' nebo 4',

jakož i soli těchto derivátů s farmaceuticky přijatelnými kyselinami, vyznačený tím, že se uvede v reakci karbonylový derivát obecného vzorce



ve kterém R₃ a R₄ mají výše uvedený význam, s pyridylacetonitrilem, načež se získaný produkt katalyticky hydrogenuje a získaný nasycený derivát se uvede v reakci s halogenalkylaminem obecného vzorce



ve kterém Hal znamená atom halogenu a n a R mají výše uvedený význam, načež se získaný produkt cyklizuje zahřátím se silnou minerální kyselinou, jakou je například kyselina chlorovodíková, kyselina sírová nebo kyselina polyfosforečná, na teplotu 80 až 120 °C, a získaný produkt se případně převede na sůl reakcí s farmaceuticky přijatelnou kyselinou.