

ČESKOSLOVENSKÁ
SOCIALISTICKÁ
REPUBLIKA
(19)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

238371
(11) (B2)

(22) Přihlášeno 02 02 81
(21) (PV 718-81)

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 207/325
C 07 D 207/327
//A 61 K 31/40

(40) Zveřejněno 31 08 84

(45) Vydáno 15 04 87

(72)
Autor vynálezu

BERNHART CLAUDE ing., SAINT GELY DU FRESC,
GAGNOL JEAN PIERRE MUDr., SAINT MARTIN DE LONDRES,
GAUTIER PATRICK PhMr., COURNONTERRAL (Francie)

(73)
Majitel patentu

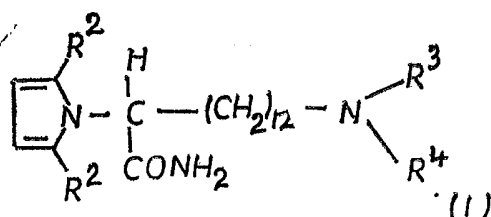
SANOFI S. A., PAŘÍŽ (Francie)

(54) Způsob výroby derivátů pyrrolu

1

2

Způsob výroby derivátů pyrrolu obecného
vzorce I

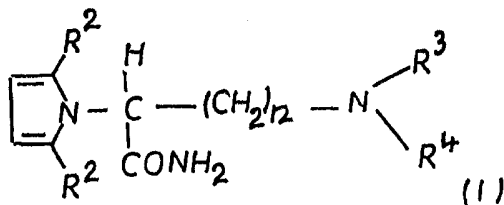


kde obecné symboly mají význam uvedený
v hlavním bodě předmětu vynálezu.

Tyto sloučeniny se vyznačují ochranným
účinkem na myokard, antiarytmickým účin-
kem a účinkem proti srážení krevních des-
tiček.

Vynález se týká způsobu výroby nových derivátů pyrrolu, které mají zejména antiarytmický účinek a účinek proti srážení krevních destiček.

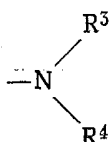
Deriváty vyrobitelné způsobem podle vynálezu je možno popsat obecným vzorcem I



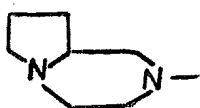
kde

R^2 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v přímém nebo rozvětveném řetězci,

každý ze symbolů R^3 a R^4 , které jsou shodné nebo různé, znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v přímém nebo rozvětveném řetězci nebo cykloalkylovou skupinu s 3 až 6 atomy uhlíku, nebo skupina



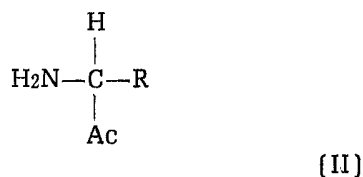
znamená pětičlenný nebo šestičlenný kruh s 1 atomem dusíku a popřípadě 1 atomem kyslíku, který je popřípadě substituován až 2 methylovými skupinami, jako je pyrrolidinová, piperidinová, morfolinová nebo 2,6-dimethylpiperidinová skupina nebo znamená 1,4-diazabicyklo(4,3,0)-nonyl-4-ovou skupinu vzorce



a n znamená 2 nebo 3.

Sloučeniny obecného vzorce I poskytují s minerálními nebo organickými kyselinami rozpustné soli. Příprava těchto solí s farmaceuticky vhodnými kyselinami spadá rovněž do rámce vynálezu.

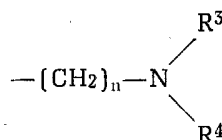
Způsob podle vynálezu k výrobě derivátů obecného vzorce I a jejich solí spočívá v tom, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce II



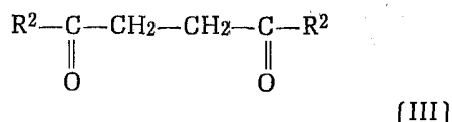
kde

Ac znamená zbytek kyseliny nebo zbytek derivátu kyseliny a

R znamená zbytek vzorce



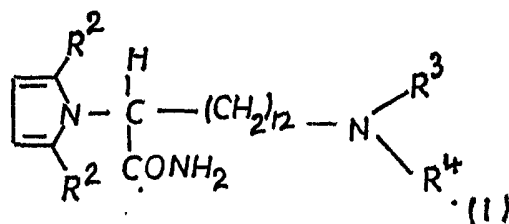
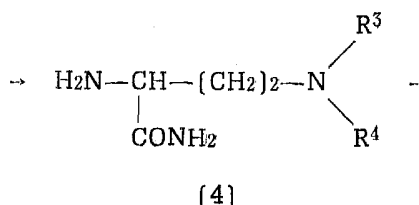
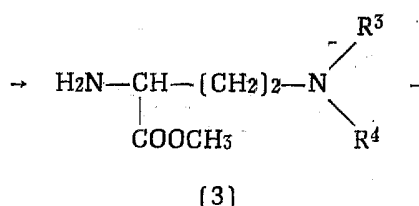
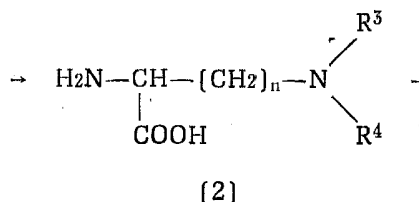
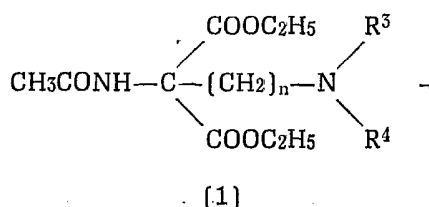
nebo skupinu, z níž lze tento zbytek připravit, přičemž R^3 , R^4 a n má výše uvedený význam, se sloučeninou ze skupiny zahrnující diketon obecného vzorce III



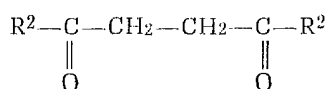
kde

R^2 má výše uvedený význam, a 2,5-dimethoxytetrahydrofuran, načež se vzniklé sloučeniny obecného vzorce I popřípadě převedou ve své soli s minerálními nebo organickými kyselinami.

Jednotlivé fáze tohoto postupu jsou znázorněny reakčním schématem:



Sloučenina (1) se připraví alkylací ethylesteru kyseliny acetamidomalonové známými postupy. Zmýdlením sloučeniny (1) v alkalickém prostředí se získá příslušná kyselina malonová, která se snadno dekarboxyluje v kyselém prostředí za zahřívání, přičemž vznikne substituovaná kyselina másečná (2). Tato se známým postupem esterifikuje v methylester (3), který se přemění v příslušný amid (4) působením amoniaku podle známého postupu. Posléze se amid (4) přemění ve sloučeninu obecného vzorce I zahříváním s γ -diketonem obecného vzorce.



v prostředí kyseliny octové.

V případě, že symbol R^2 znamená vodík, je možno získat sloučeninu obecného vzorce I zahříváním amidu (4) s 2,5-dimethoxytetrahydrofuranem v bezvodém alkoholu v přítomnosti kyseliny octové.

Dále uvedené příklady vynález blíže objasňují, aniž by však vynález byl na ně omezen.

Příklad 1

Amid kyseliny 2-(2,5-dimethylpyrrol-1-yl)-4-diisopropylaminomásečné (CM 7753) obecného vzorce I, kde R^2 znamená methylovou skupinu, každý ze symbolů R^3 a R^4 znamená isopropylovou skupinu a n znamená 2.

1. Kyselina 2-amino-4 diisopropylaminomásečná

Směs 17,3 g ethylesteru kyseliny 2-(2-diisopropylaminoethyl)-acetamidomalonové se 4,4 g hydroxidu sodného se zahřívá 3 hodiny pod zpětným chladičem ve směsi 300 ml vody se 150 ml ethanolu při teplotě 96 °C. Reakční směs se pak odpaří do sucha a zbytek se rozpustí ve 200 ml 2 N kyseliny chlorovodíkové. Vzniklý roztok se zahřívá 5 hodin pod zpětným chladičem.

Po ochlazení se reakční směs zneutralizuje na pH 7 přidáním roztoku hydroxidu sodného, načež se odpaří do sucha a zbytek se rozpustí v chloroformu. Nerozpustný chlorid sodný se odfiltruje, filtrát se vysuší síranem sodným a odpaří do sucha.

Jako zbytek se získá 11,3 g nahnědlé tuhé látky, která se bez dalšího zpracování použije v dalším postupu.

2. Methylester kyseliny 2-amino diisopropylaminomásečné

Ke 30 ml methanolu se přidá 22 g thionylchloridu, přičemž se teplota směsi udržuje chlazením pod -5 °C, načež se po částech

přidá 37,7 g kyseliny připravené podle odstavce 1., přičemž se teplota stále udržuje pod -5 °C. Po skončení přidavku se teplota směsi nechá vystoupit na teplotu místnosti, načež se směs 2 hodiny zahřívá při teplotě 40 °C. Methanol se odpaří a zbytek se rozpustí v co nejmenším množství vody. Ke vzniklému roztoku se přidá 500 ml etheru a za míchání se vodná fáze nasatí uhličitěm draselným. Etherová fáze se oddělí a vodná fáze se znovu extrahuje etherem. Spojené etherové extrakty se vysuší síranem sodným a odpaří do sucha.

Získá se 13 g žluté kapaliny, která se bez dalšího zpracování použije v dalším postupu.

3. Amid kyseliny 2-amino-4-diisopropylaminomásečné

Do autoklávu chlazeného lázní ledu se vnese roztok 3 g esteru získaného v odstavci 2., ve 20 ml bezvodého ethanolu. Roztokem se pak nechá 1 hodinu probublávat proud amoniaku. Pak se autokláv uzavře a jeho obsah se zahřívá 36 hodin při teplotě 150 °C.

Poté se alkohol odpaří a zbytek se rozpustí ve směsi vody s chloroformem. Organická fáze se oddělí a promyje vodou. Vodná fáze se odpaří do sucha a zbytek se extrahuje chloroformem. Spojené chloroformové extrakty se vysuší síranem sodným a odpaří do sucha.

Získá se 1,54 g olejovité zbarvené kapaliny, která se bez přečištění použije při dalším postupu.

4. Amid kyseliny 2-(2,5-dimethylpyrrol-1-yl)-4-diisopropylaminomásečné (CM 7753)

Ve 40 ml kyseliny octové se rozpustí 1,54 gramu olejovité kapaliny získané v odstavci 3. a 0,98 g hexan-2,5-dionu a vzniklý roztok se zahřívá 3 hodiny při teplotě 100 °C. Pak se rozpouštědlo odpaří a reakční směs se zalkalizuje zředěným roztokem hydroxidu sodného. Po zalkalizování se reakční směs extrahuje etherem, etherová fáze se vysuší síranem sodným a odpaří do sucha. Získá se viskózní načernalá kapalina, která se chromatografuje na sloupci kysličníku hlinitého; jako elučního činidla se použije směs hexanu s ethylacetátem (v objemovém poměru 70 : 30).

Získá se 1 g nažloutlé látky, která se překrystaluje z isopropyletheru. Po překrystalování se získají bezbarvé krystaly o teplotě tání 71 až 72 °C.

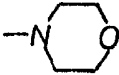
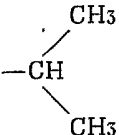
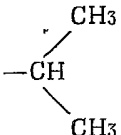
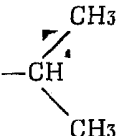
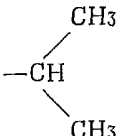
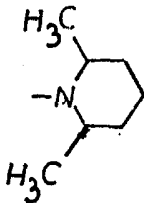
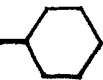
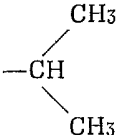
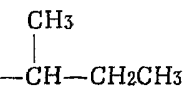
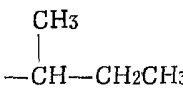
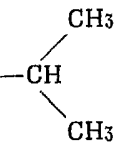
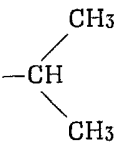
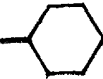
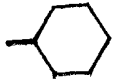
Příklady 2 až 11

Postupem podle příkladu 1, však za použití různých výchozích sloučenin se získají sloučeniny uvedené v tabulce I.

U každé ze sloučenin obecného vzorce I je v tabulce uvedeno kódové číslo, povaha

substituentů a teplota tání, jakož i rozpouštědlo použité pro krystalizaci.

TABULKA I

Příklad číslo	Kódové číslo	R ²	n	R ³	R ⁴	Teplota tání °C (krystalizační rozpouštědlo)
2	40 017	—CH ₃	2			124 až 125 (ethylacetát)
3	40 002	—CH ₃	2	—C ₂ H ₅	—C ₂ H ₅	88 až 89 (isopropylether)
4	7 921	H	2			68 až 69 (hexan)
5	40 020	—C ₂ H ₅	2			izolováno v podobě hydrochloridu 122 až 124 (methylethylketon)
6	40 105	—CH ₃	2	—		izolováno v podobě tosylátu
7	40 169	—CH ₃	2			izolováno v podobě fumarátu 165 až 166 (ethanol)
8	40 176	—CH ₃	2	—CH ₂ CH ₂ CH ₃	—CH ₂ CH ₂ CH ₃	izolováno v podobě hydrochloridu 198 až 199 (isopropanol)
9	40 178	—CH ₃	2			izolováno v podobě fumarátu 147 až 148 (aceton)
10	40 201	—CH ₃	3			80 až 81 (isopropylether)
11	40 261	—CH ₃	2			95 až 97 (pentan)

Sloučeniny, vyrobené způsobem podle vynálezu, byly podrobeny zkouškám v oblasti veterinární farmakologie, aby byly prokázány jejich výhodné vlastnosti.

Arytmické vlastnosti

Postup

Antiarytmický účinek těchto sloučenin byl zkoušen na případě ventrikulární arytmie psů.

Psi, sloužící jako pokusná zvířata, se anestetizují, načež se jim zpětnou katetrizací zavede do koronární oběhové soustavy kovová spirála. Současně se psu upevní na zádech mikrovysílač modulující frekvenci, který se napojí na dvě prekordiální elektrody.

U psa, opět uloženého do kóje, se projeví postupná trombóza přední interventrikulární tepny. Tím dojde k lokalizovanému transmuralnímu infarktu myokardu, který je při-

činou anomální, avšak opakující se elektrické aktivity: ventrikulární tachykardie.

V tomto stavu se orálně aplikují zkoumané sloučeniny a telemrická soustava umožňuje sledovat postupný vývoj disrytmie.

Elektronickým způsobem je umožněno trvalé měření sinusálních systolických a patologických komplexů.

Takto je možno kvantitativně zhodnotit stupeň účinku zkoumané sloučeniny a jeho trvání.

Výsledky

Výsledky, dosažené při aplikaci jednotlivých sloučenin, vyrobených způsobem podle vynálezu, jsou uvedeny v tabulce II.

Účinek zkoumaných sloučenin na ventrikulární tachykardii je vyjádřen buď opětným ustavením sinusálního rytmu, nebo výrazným zlepšením poměru počtu anormálních komplexů počtu sinusálních komplexů.

TABULKA II

Sloučenina (kódové číslo)	Dávka, mg/kg p. o.	Počet pokusných zvířat	Účinek na ventrikulární tachykardii
CM 7753	50	4	sinusální rytmus nebo 90% zlepšení po dobu 1,5 až 5 hodin

Účinnost proti shlukování krevních destiček

Postup

Zkoušky účinnosti proti shlukování krevních destiček in vitro a ex vivo byly prováděny turbidimetrickou metodou podle Bor-na.

Zkoušky in vitro byly uskutečněny s krevní plazmou obsahující velký počet destiček, připravenou z žilní lidské krve.

Byly připraveny nejprve roztoky zkoumaných látek; sloučeniny označené kódovými čísly CM 7753, 7921 a 40 020, byly rozpuštěny v acetonu tak, aby jejich koncentrace dosáhla 2×10^{-2} molu.

U sloučenin CM 40 169 a 40 178 byly připraveny vodné roztoky o koncentraci 2×10^{-3} molu, načež byly 2 mikrolitry acetonových roztoků, resp. 40 mikrolitrů vodných roztoků uvedených sloučenin ponechány 10 minut v inkubátoru při teplotě 37 °C se 388, resp. 350 mikrolitry krevní plazmy, obsahující velký počet krevních destiček. Po inkubaci bylo přidáno 10 mikrolitrů roztoku kolagenu o koncentraci 40 µg/ml. Jako kontroly bylo použito 2 mikrolitrů acetonu, resp. 40 mikrolitrů destilované vody.

Zkoušky ex vivo na pavíanu měly za účel pouze zjištění účinnosti sloučeniny CM 7753 proti shlukování krevních destiček. V tomto

orálně v množství 50 mg/kg/den po dobu 5 dnů.

Vzorky krve pro stavení stupně shlukování krevních destiček byly odebírány před podáváním zkoumané sloučeniny, pak 2 hodiny po podání 50 mg/kg v první den a 2 hodiny po posledním podání pátého dne.

Shlukování krevních destiček bylo kvantifikováno grafickým stanovením maximální míry shlukování.

Výsledky jsou vyjádřeny v % inhibice tohoto parametru, stanoveného při aplikaci kontrolních roztoků (100% shlukování).

Výsledky

Zkoušky in vitro

Ze zkoumaných sloučenin inhibuje sloučenina CM 7753 shlukování krevních destiček v rozsahu 50 % při koncentraci 100 µmolů. Sloučeniny CM 7921 a 40 020 mají nižší inhibiční účinek na shlukování krevních destiček (20- až 30% inhibice při koncentraci 100 µmolů).

Zkouška ex vivo

Při zkoušce v podmínkách ex vivo inhibuje sloučenina CM 7753 zejména shlukování krevních destiček vyvolané kolagenem.

U čtyř pavíánů, na nichž byla takto zkouš-

ka prováděna, bylo dosaženo 100% inhibice po 5 dnech podávání této sloučeniny v dávce 50 mg/kg/den. Méně výrazná účinnost proti shlukování byla rovněž pozorována v případě kyseliny adenosindifosforečné.

Z těchto výsledků vyplývá, že sloučeniny vyrobené způsobem podle vynálezu se vyznačují silnou účinností na experimentální disrytmii a mají výraznou účinnost proti shlukování krevních destiček. Proto je možno sloučenin obecného vzorce I použít v humánním lékařství pro ochranu myokardu k léčení poruch ventrikulárního rytmu ischemického původu, jakož i ke korekci shlukování krevních destiček.

Sloučeniny vyrobené způsobem podle vy-

nálezu mohou být aplikovány v galenických přípravcích pro orální aplikaci (tablety, pilulky atd.) a pro parenterální aplikaci (injekční roztoky v ampulkách).

Denní dávka, potřebná k vyvolání účinku proti shlukování krevních destiček nebo k obnovení sinusálního rytmu u člověka, činí 50 až 150 mg při intravenosní aplikaci a 400 až 800 mg při orální aplikaci.

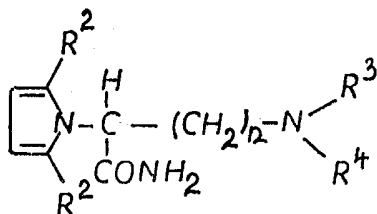
Jako příklad je uvedeno složení tablet:

Tablety

CM 7753	0,200 g
mikrokrystalická celulóza	0,140 g
laktóza	0,140 g
stearát hořečnatý	0,020 g

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby derivátů pyrrolu obecného vzorce I

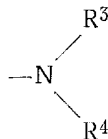


kde

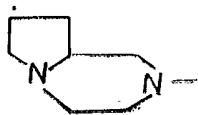
R² znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v přímém nebo rozvětveném řetězci,

každý ze symbolů R³ a R⁴, které jsou shodné nebo různé, znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v přímém nebo rozvětveném řetězci nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, nebo

skupina

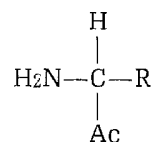


znamená pětičlenný nebo šestičlenný kruh s 1 atomem dusíku a popřípadě 1 atomem kyslíku, který je popřípadě substituován až 2 methylovými skupinami, jako je pyrrolidinová, piperidinová, morfolinová nebo 2,6-dimethylpiperidinová skupina nebo znamená 1,4-diaza-bicyklo[4,3,0]-nonyl-4-ovou skupinu vzorce



a

n znamená 2 nebo 3, jakož i soli těchto sloučenin s minerálními nebo organickými kyselinami, vyznačující se tím, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce II

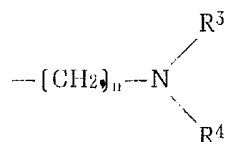


(II)

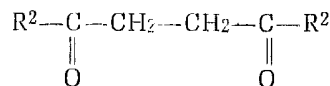
kde

Ac znamená zbytek kyseliny nebo zbytek derivátu kyseliny a

R znamená zbytek vzorce



nebo skupinu, z níž lze tento zbytek připravit, přičemž R³, R⁴ a n má výše uvedený význam, se sloučeninou ze skupiny zahrnující diketon obecného vzorce III



(III)

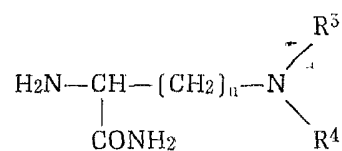
13

kde

R^2 má výše uvedený význam, a 2,5-dime-thoxytetrahydrofuran, načež se vzniklé sloučeniny obecného vzorce I popřípadě převedou ve své soli s minerálními nebo or-ganickými kyselinami.

2. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použije slou-čeniny obecného vzorce IV

14



[IV],

kde

R^3 , R^4 a n mají význam uvedený v bodu 1.