



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

244693

(11) (B3)

(22) Přihlášeno 08 11 83
(21) PV 5725-84

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 405/04

(40) Zveřejněno 16 10 85

(45) Vydáno 15 04 88

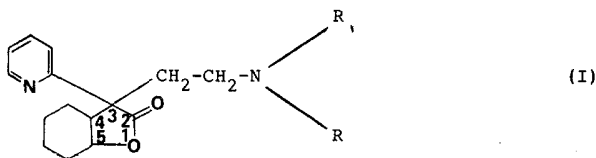
(72) Autor vynálezu BERNHART CLAUDE, SAINT GELY DU FESC, CAUTREELS WERNER,
CASTELNAU LE LEZ, GAUTIER PATRICK, COURNONTERRAL (Francie)
(73) Majitel patentu SANOFI, S. A., PARIŽ (Francie)

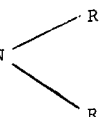
(54) Způsob přípravy derivátů 3-(2-piperidinoethyl)-3-(2-pyridyl)-2-hexahydrobenzofuranonu

1

Vynález se týká způsobu přípravy nových derivátů 3-/2-piperidinoethyl/-3-/2-pyridyl/-2-hexahydrobenzofuranonu, které vykazují antiarytmický účinek.

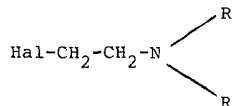
Předmětem vynálezu je způsob přípravy derivátů 3-/2-piperidinoethyl/-3-/2-pyridyl/-2-hexahydrobenzofuranonu obecného vzorce I



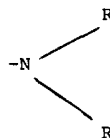
ve kterém skupina -N 

znamená piperidinovou skupinu substituovanou 2 metylovými skupinami,

jakož i soli, isomerů a směsí isomerů uvedených derivátů, jehož podstata spočívá v tom, že se jako výchozí látky použije pyridylacetonitrilový aniont, který se uvede v reakci v inertním rozpouštědle, jakým je například tetrahydrofuran, při teplotě -60 až -80 °C s epoxycyklohexanem, načež se provede kyselá hydrolýza získaného hydroxylovaného produktu a získaný produkt se uvede v reakci v rozpouštědle, jakým je například tetrahydrofuran, a v přítomnosti sodného činidla, jakým je například hydrid sodný, se sloučeninou obecného vzorce



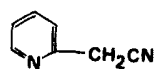
ve kterém Hal znamená atom halogenu a skupina



má výše uvedený význam, načež se získaný produkt případně převede na sůl reakcí s minerální nebo organickou kyselinou.

Sloučeniny obecného vzorce I mají asymetrický uhlík v poloze 3 gama-butyrolaktonového okruhu. Rovněž zahrnují dva hydrogenované kruhy, které jsou přikondenzované, přičemž stereickou relací atomů uhlíku v poloze 4 a 5, které jsou společné pro oba uvedené kruhy, lze označit jako isomerii cis - trans vztahující se na polohu atomů vodíku vázaných na atomech uhlíku v poloze 4 a 5. Vzhledem k tomu mohou sloučeniny obecného vzorce I existovat ve formě diastereoisomerů a opticky aktivních isomerů.

Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I podle vynálezu je možné ilustrovat následujícím reakčním schématem:

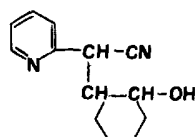


(1)

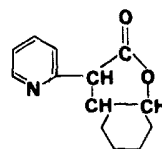
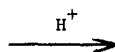
+



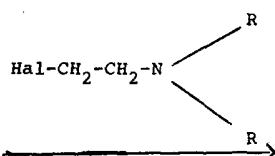
(5)



(6)



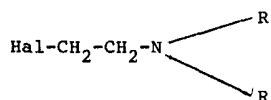
(7)



produkt I

Otevření epoxidového kruhu 5 pyridylacetonitrilovým aniontem 1 vede k hydroxynitrilu 6.

Za účelem získání pyridylacetonitrilového aniontu je vhodné použít diisopropylamidu lithného /připraveného in situ působením diisopropylaminu na butyllithium/ v inertním rozpouštědle, jakým je například tetrahydrofuran, při nízké teplotě -60 až -80 °C. Z hydroxynitrilu 6 se získá lakton 7 hydrolýzou v kyselém prostředí. Použije se koncentrovaná minerální kyselina, jakou je například 85% kyselina fosforečná. Konečně se získá sloučenina obecného vzorce I substitucí sloučeniny 7 derivátem



v přítomnosti sodného činidla, jakým je například hydrid sodný, a v prostředí rozpouštědla, jakým je například tetrahydrofuran.

Soli sloučenin obecného vzorce I se získají známými metodami pro odpovídající konverzi na soli.

Vynález bude v následující části popisu blíže objasněn formou příkladu provedení, který rozsah vynálezu nikterak neomezuje a má pouze ilustrativní charakter.

P ř í k l a d

3- [2-(2,6-cis-dimethylpiperidino)etyl]-3-(2-pyridyl)-2-(3H)-hexahydrotransbenzofuranon
(SR 42455)

Obecný vzorec I:



Stupeň a)

2- α -(2-trans-hydroxycyklohexyl)pyridylacetonitril

Ke směsi 45,54 g diisopropylaminu a 200 ml bezvodého tetrahydrofuranu ochlazeného na teplotu -20°C se přidá pod atmosférou dusíku a za míchání 300 ml roztoku 1,6 M butyllithia v hexanu. Směs se potom ochladí na teplotu -70°C , načež se k ní přidá roztok 53,1 g 2-pyridylacetonitrilu ve 200 ml bezvodého tetrahydrofuranu.

Reakční směs se míchá po dobu 15 minut při teplotě nižší nebo rovné -70°C , načež se přidá při téže teplotě roztok 48,5 g epoxycyklohexanu ve 200 ml bezvodého tetrahydrofuranu. Teplota se potom nechá vystoupit až na teplotu místnosti (přibližně na teplotu 20°C) a při této teplotě se směs míchá po dobu 15 hodin.

Směs se ochladí na ledové lázni a potom se k ní přidá 300 ml vody. Organická fáze se dekantuje a vodná fáze se reextrahuje dvakrát éterem.

Organická fáze se spojí, načež se dvakrát promyje nasyceným roztokem chloridu sodného a vysuší nad roztokem síranu sodného. Rozpouštědlo se odpaří k suchu a zbytek se nechá vykrytalizovat z isopropanolu.

Získá se 74,6 g požadovaného produktu.

Teplota tání získaného produktu: 110 až 112°C .

Stupeň b)

3-(2-pyridyl)-2-(3H)-hexahydro-trans-benzofuranon

Směs 32,4 g výše uvedeným způsobem získaného produktu a 160 ml 85% kyseliny fosforečné se zahřívá na teplotu 90°C po dobu 30 minut. Reakční směs se vylije na led a získaná směs se zalkalizuje přidávkou 30% roztoku louhu sodného, přičemž se udržuje teplota nižší než 25°C .

Potom se provede extrakce octanem etylnatým a vysušení nad síranem sodným. Rozpouštědlo se vysuší k suchu a zbytek se vyjme isopropyléterem. Pevný podíl se odstředí. Hmotnost získaného produktu: 31 g; teplota tání získaného produktu: 124 až 125 °C.

Stupeň c)

Produkt SR 42455

Do baňky se pod atmosférou dusíku zavede 100 ml bezvodého tetrahydrofuranu a 2,5 g 55% suspenze hydridu sodného v oleji. Tato směs se zahřívá k varu pod zpětným chladičem, načež se k ní po kapkách přidá roztok 250 ml bezvodého tetrahydrofuranu s obsahem 10,85 g výše uvedeným způsobem tetrahydrofuranu s obsahem 10,85 g výše uvedeným způsobem získaného produktu a 917 g 1-(2-chloretyl-2,6-cisdimetilpiperidinu. Po ukončení přidavku se reakční směs zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu jedné hodiny, načež se tetrahydrofuran odpaří.

Zbytek se vyjme vodou a extrahuje éterem. Roztok se vysuší nad síranem sodným, načež se odpaří rozpouštědlo a olejovitý zbytek se chromatografuje na sloupci oxidu hlinitého.

Po eluci za použití chromatografické soustavy tvořené směsí pentanu a octanu etylnatého v objemovém poměru 95:5 se získá požadovaný produkt ve formě oleje.

Hmotnost získaného oleje: 6,7 g.

K oleji, získanému výše uvedeným způsobem, se přidá pentan a směs se nechá pozvolna krystalizovat při teplotě 0 °C. Pevný zbytek se odstředí a promyje malým množstvím pentanu ochlazeného na teplotu 0 °C. Finální produkt má formu krystalů.

Hmotnost produktu: 3,5 g; teplota tání produktu: 81 až 82 °C.

Sloučeniny obecného vzorce I připravené způsobem podle vynálezu byly podrobeny farmakologickým testům za účelem prokázání zejména jejich antiarytmických vlastností.

Antiarytmický účinek sloučenin obecného vzorce I podle vynálezu byl demonstrován na modelu ventrikulární arytmie pokusného zvířete.

Skupině anestetizovaných psů se zavede pomocí zpětné katetrizace kovová smyčka do koronárního lůžka. Současně se na záda pokusných zvířat fixují mikrovysílače pracující s frekvenční modulací a připojené ke dvěma prekordiálním elektrodám.

Zvíře umístěné v boxu vykazuje progresivní trombózu přední interventrikulární arterie. Tímto se stimuluje lokalizovaný infarkt myokardu, který má za následek anormální ale opakovanou elektrickou aktivitu typickou pro ventrikulární tachykardii.

V tomto stavu se 24 hodin po zavedení kovové smyčky pokusným zvířatům podají účinné sloučeniny podle vynálezu a telemetrický systém umožňuje sledovat v reálném čase evoluci disrytmie bdícího psa.

Elektronický systém zajišťuje permanentní vyhodnocení počtu sinusových a patologických systolických komplexů. Tímto způsobem je možné vyhodnotit kvalitu a dobu účinnosti testované sloučeniny.

Výsledky získané při tomto testu prokázaly, že sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu vykazují silnou účinnost vůči disrytmii.

Při dávce produktu podle vynálezu 50 mg/kg per os dojde k znovuuštění sinusového rytmu po dobu více než 24 hodin. Při dávce produktu podle vynálezu 30 mg/kg dojde k znovuuštění sinusového rytmu po dobu 1 hodiny a 30 minut.

Kromě toho jsou sloučeniny vyrobené způsobem podle vynálezu málo toxické a zejména nevykazují žádnou toxicitu při dávkách, při kterých jsou antiarytmicky účinné.

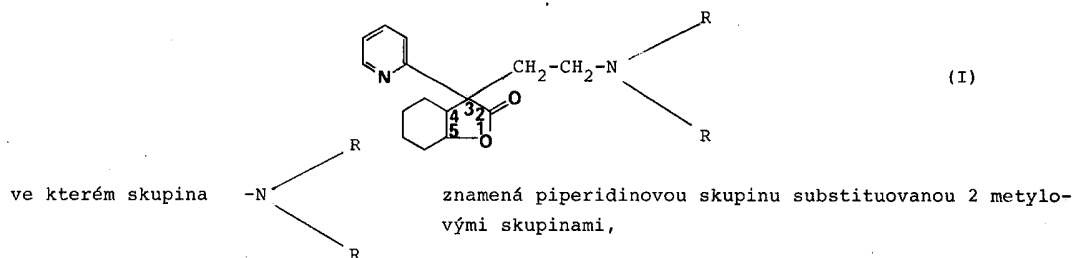
Vzhledem k tomu mohou být sloučeniny vyrobené způsobem podle vynálezu a jejich farmaceuticky přijatelné soli použity v humánní terapii jakožto protektory myokardu pro korekci ventrikulárního rytmu ischemického původu.

Sloučeniny obecného vzorce I mohou být podávány v galenických formách odpovídajících perorální aplikaci /mezi tyto galenické formy patří zejména tablety a želatinové tobolky/ nebo parenterální aplikaci /mezi tyto galenické formy patří zejména injikované formy v ampulích/.

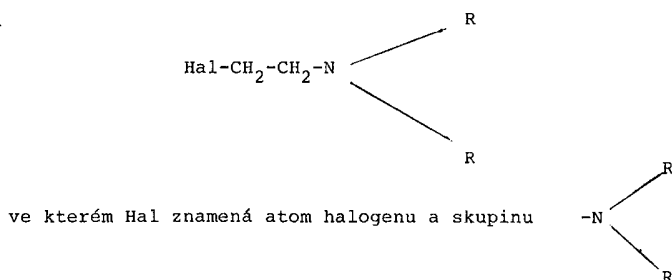
Dávka, která je u člověka nezbytná k reastauraci sinusového rytmu, činí 5 až 150 mg při intravenózní aplikaci a 40 až 800 mg při perorální aplikaci denně.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

Způsob přípravy 3-/2-piperidinoethyl/-3-/2-pyridyl/-2-hexahydrobenzofuranonu obecného vzorce I



jakož i soli uvedených derivátů, vyznačený tím, že se jako výchozí látky použije pyridyl-acetonitrilový aniont, který se uvede v reakci v inertním rozpouštědle, jakým je například tetrahydrofuran, při teplotě -60 až -80 °C s epoxycyklohexanem, načež se provede kyselá hydrolýza získaného hydroxylovaného produktu a získaný produkt se uvede v reakci v rozpouštědle, jakým je například tetrahydrofuran, a v přítomnosti sodného činidla, jakým je například hydrid sodný, se sloučeninou obecného vzorce



má výše uvedený význam, načež se získaný produkt případně převede na sůl reakcí s minerální nebo organickou kyselinou.