(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication : **2 535 722**
(à n'utiliser que pour les commandes de reproduction)

(21) N° d'enregistrement national : **82 18705**

(51) Int Cl³ : C 07 D 405/04; A 61 K 31/44.

(12) DEMANDE DE BREVET D'INVENTION A1

(22) Date de dépôt : 8 novembre 1982.

(30) Priorité

(43) Date de la mise à disposition du public de la demande : BOPI « Brevets » n° 19 du 11 mai 1984.

(60) Références à d'autres documents nationaux apparentés :

(71) Demandeur(s) : *Société anonyme dite : SANOFI.* — FR.

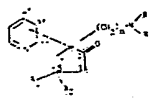
(72) Inventeur(s) : Claude Bernhart, Werner Cautreels et Patrick Gautier.

(73) Titulaire(s) :

(74) Mandataire(s) : Beau de Loménie.

(54) Dérivés de la γ-butyrolactone protecteurs du myocarde présentant une activité antiarythmique, procédé pour leur préparation et médicaments en contenant.

(57) La présente invention concerne :
— les produits de formule générale



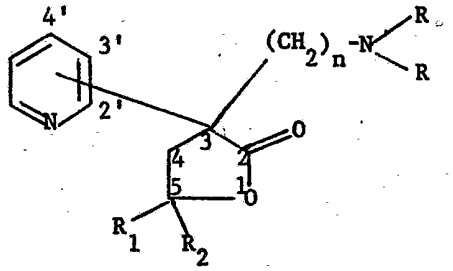
dans laquelle :
R représente un groupe alkyle droit ou ramifié ayant de 2 à 5 atomes de carbone ou encore le groupe $-N\lessdot^{R}_{R}$ représente un groupe morpholino ou pipéridino éventuellement substitué par 1 ou 2 groupes méthyle;
n = 2 ou 3;
R_1 et R_2 considérés indépendamment représentent chacun l'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur (1 à 4 atomes de carbone), ou encore R_1 et R_2 pris ensemble représentent un groupe $(CH_2)_m$ où m = 4 ou 5.
Le cycle butyrolactone substitue le groupe pyridyle en 2', 3' ou 4', les sels, isomères et mélanges d'isomères desdits produits,
— un procédé de préparation desdits produits,
— et les médicaments qui en contiennent.

FR 2 535 722 - A1

Dérivés de la γ-butyrolactone protecteurs du myocarde présentant une activité antiarythmique, procédé pour leur préparation et médicaments en contenant.

La présente invention concerne en tant que produits industriels nouveaux des dérivés de la γ-butyrolactone ainsi que leurs méthodes de préparation et leur application en thérapeutique.

Les nouveaux composés selon l'invention répondent à la formule générale :



(I)

dans laquelle :

. R représente un groupe alkyle droit ou ramifié ayant de 2 à 5 atomes de carbone
ou encore le groupe $-N\begin{matrix}R\\R\end{matrix}$ représente un groupe morpholino ou pipéridino éventuellement substitué par 1 ou 2 groupes méthyle;

. n = 2 ou 3;

. R_1 et R_2 considérés indépendamment représentent chacun l'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur (1 à 4 atomes de carbone),
ou encore R_1 et R_2 pris ensemble représentent un groupe $(CH_2)_m$ où m = 4 ou 5;

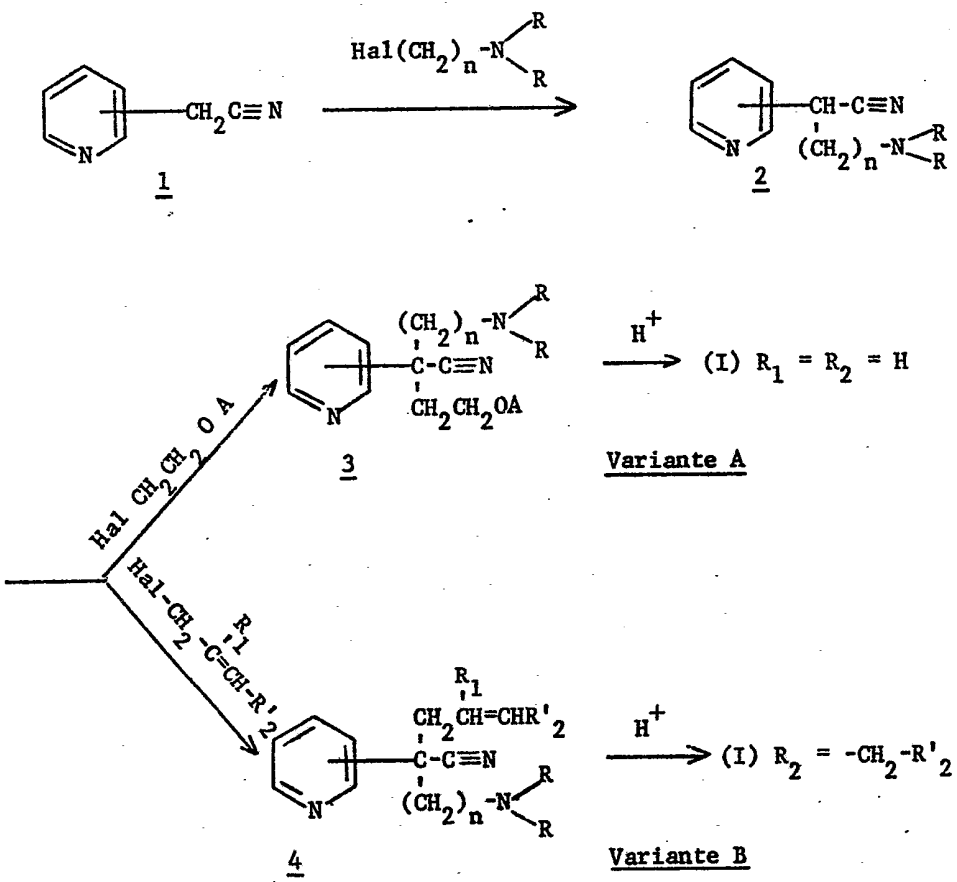
. le cycle butyrolactone substitue le groupe pyridyle en 2', 3' ou 4'.

Les composés (I) fournissent avec les acides minéraux ou organiques des sels solubles. Ces sels, avec des acides pharmaceutiquement acceptables, font partie intégrante de l'invention.

Les composés (I) possèdent toujours un atome de carbone asymétrique, à savoir l'atome 3 du cycle de la γ-butyrolactone. Si les substituants R_1 et R_2 sont différents, l'atome de carbone 5 qui les porte est aussi un atome de carbone asymétrique. Par suite, les composés (I) peuvent exister sous la forme de diastéréoisomères et d'isomères optiques. Ces isomères ainsi que leurs mélanges appartiennent à l'invention.

Les composés selon l'invention sont obtenus à partir

d'un pyridylacétonitrile selon le schéma réactionnel indiqué ci-après :



Le pyridylacétonitrile 1 est soumis tout d'abord à une réaction d'alkylation par un composé Hal-$(CH_2)_n$-N(R)(R) (Hal représentant un halogène), en présence d'une base organique ou minérale pour conduire au composé 2. A partir de celui-ci, deux variantes sont possibles :

Variante A :

Le composé 2 est à nouveau substitué par un composé Hal-CH_2CH_2 OA dans lequel Hal représente un halogène et A représente un groupe protecteur de la fonction hydroxyle facilement éliminable en milieu acide et notamment un groupe tétrahydropyrannyle.

On opère dans un solvant inerte tel qu'un hydrocarbure benzénique en présence d'hydrure de sodium, à une température comprise entre 80 et 120°C.

Le composé 3 ainsi obtenu est traité par un acide minéral concentré tel que l'acide phosphorique à 85% pour conduire au composé (I) où $R_1 = R_2 = H$.

Variante B :

On substitue à nouveau le composé 2 par un dérivé insaturé Hal-CH_2-$C(R_1)$=CH-R'_2, dans lequel Hal représente un halogène et R'_2 représente l'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1-C_2, ou encore $R_1 + R_2$ représente un groupe $(CH_2)_{m'}$ avec m' = 3 ou 4.

La réaction s'effectue au sein d'un solvant tel que le diméthylformamide en présence d'amidure de sodium, à une température comprise entre 20 et 80°C.

Le composé 4 ainsi obtenu est traité par un acide minéral concentré et notamment par l'acide sulfurique concentré pour conduire au composé (I) dans lequel le substituant R_2 représente $CH_2R'_2$.

Les sels des composés (I) s'obtiennent par les méthodes habituelles de salification.

Quand R_1 et R_2 sont différents, les produits (I) existent sous la forme de diastéréoisomères. Le procédé selon l'invention conduit à un mélange de diastéréoisomères. Ce mélange peut être utilisé tel quel ou bien séparé en ses constituants par les méthodes habituelles et, en particulier, chromatographie.

Les exemples suivants, nullement limitatifs, sont donnés à titre d'illustration pour la préparation des composés selon l'invention.

EXEMPLE 1

(Diisopropylamino-2 éthyl)-3 (pyridyl-2)-3 γ-butyrolactone, phosphate. (SR 41340)

(I) R = $-CH(CH_3)_2$; $R_1 = R_2 = H$; n = 2

a) - Diisopropylamino-4 (pyridyl-2)-2 butyronitrile.

On mélange 8 g de pyridyl-2 acétonitrile, 8,8 g de chloro-1 diisopropylamino-2 éthane et 0,27 g de chlorure de benzyltriméthylammonium, puis, en maintenant la température en dessous de 35°C, on ajoute 35 ml de solution de soude à 50%. On chauffe le

mélange à 35°C pendant 5 h. Après refroidissement, on dilue avec de l'eau et extrait avec de l'éther. On sépare la phase organique et on la sèche sur sulfate de sodium, puis évapore le solvant à siccité.

Par distillation du résidu, on obtient une huile jaune (9,36 g); $E._{0,06\ mm\ Hg}$: 132-134°C.

b) - (Diisopropylamino-2 éthyl)-2 (pyridyl-2)-2 (tétrahydropyranyl-oxy-2)-4 butyronitrile.

On porte à reflux pendant 18 h le mélange de 9,3 g du nitrile obtenu ci-dessus, 7,5 g de chloro-1 (tétrahydropyranyl-oxy-2)-2 éthane et 1,75 g d'hydrure de sodium dans 200 ml de toluène. Après refroidissement, on ajoute de l'eau, puis décante la phase organique. On sèche sur sulfate de sodium et évapore le solvant à siccité.

On obtient une huile (14 g) utilisée telle quelle pour l'opération suivante.

c) - SR 41340.

On dissout le produit obtenu au paragraphe b) dans 70 ml d'acide phosphorique à 85% et chauffe le mélange à 90-100°C pendant 1 h. On verse sur de la glace et extrait avec de l'éther. On sépare la phase organique et alcalinise la phase aqueuse avec une solution de carbonate de potassium. On extrait à nouveau avec de l'éther et réunit les extraits organiques. On sèche sur sulfate de sodium, puis évapore le solvant à siccité et distille le résidu sous pression réduite.

On obtient une huile (7,5 g); $E._{0,1\ mm\ Hg}$: 149-152°C.

Phosphate :

On dissout 5,5 g du produit ci-dessus dans 50 ml d'éthanol et ajoute 2,18 g d'une solution d'acide phosphorique à 85%. On évapore, reprend le résidu dans l'éther et laisse cristalliser. On essore le solide et lave avec de l'éther.

Poids : 5,95 g; F. : 107-109°C.

EXEMPLE 2

Cyclohexanespiro-5 (diisopropylamino-2 éthyl)-3 (pyridyl-2)-3 γ-butyrolactone. (SR 41412)

(I) R = $-CH(CH_3)_2$; n = 2; $R_1+R_2 = (CH_2)_5$

a) - (Cyclohexényl-1 méthyl)-2 diisopropylamino-4 (pyridyl-2)-2 butyronitrile.

Dans un tricol, on introduit sous atmosphère d'azote 1,45 g d'hydrure de sodium et 20 ml de diméthylformamide. On ajoute goutte à goutte la solution de 12,25 g de diisopropylamino-4 (pyridyl-2)-2 butyronitrile (exemple 1 a)), dans 20 ml de diméthylformamide, puis, après la fin de l'introduction, on agite pendant 1 h à température ambiante.

On ajoute alors 9,6 g de bromométhyl-1 cyclohexène dissous dans 20 ml de diméthylformamide et agite à nouveau pendant 2 h à température ambiante. On évapore le solvant sous vide et on reprend le résidu par l'eau et l'éther. On sépare la couche organique et réextrait la phase aqueuse avec de l'éther. On réunit les extraits éthérés, sèche sur sulfate de sodium et évapore le solvant à siccité.

On obtient 18 g de produit brut utilisé tel quel pour l'étape suivante.

b) - SR 41412.

On dissout le composé obtenu ci-dessus dans 150 ml d'acide phosphorique à 85% et chauffe à 130°C pendant 3 h.

On verse le mélange réactionnel sur de la glace et ajoute de l'éther, puis on alcalinise la phase aqueuse par de la solution de soude à 40% en refroidissant pour que la température reste inférieure à 20°C.

On sépare la couche éthérée et réextrait avec de l'éther. On sèche les extraits éthérés sur sulfate de sodium et évapore le solvant à siccité.

Le résidu (8,7 g) est chromatographié sur colonne d'alumine. En éluant avec le mélange pentane-acétate d'éthyle 97-3 vol/vol, on obtient 3,1 g du produit attendu qui cristallise.

F. : 42-44°C.

EXEMPLE 3

(Diisopropylamino-2 éthyl)-3 méthyl-5 (pyridyl-2)-3 γ-butyrolactone, phosphate. (SR 41653)

(I) R = $-CH\begin{matrix}\diagup CH_3 \\ \diagdown CH_3\end{matrix}$; n = 2; $R_1 = CH_3$; $R_2 = H$

Mélange des diastéréoisomères.

On opère comme dans l'exemple 2 à partir du même produit de départ mais en remplaçant dans l'étape a) le bromométhyl-1 cyclohexène par une quantité équivalente de bromure d'allyle. La cyclisation s'effectue comme dans l'exemple 2 b) par chauffage à 150°C pendant 6 h. Le produit brut ainsi obtenu est distillé sous pression réduite.

$E./_{0,15\ mm\ Hg}$: 120-124°C.

Le phosphate est préparé comme dans l'exemple 1 c).

F : 157-159°C.

EXEMPLE 4

Diméthyl-5,5 (di-sec-butylamino-2 éthyl)-3 (pyridyl-2)-3 γ-buryto-lactone. (SR 41652)

(I) R = $-\overset{CH_3}{\underset{|}{CH}}-CH_2CH_3$; n = 2; $R_1 = R_2 = CH_3$

Le produit de départ est préparé comme dans l'exemple 1 a), en remplaçant le chloro-1 diisopropylamino-2 éthane par une quantité équivalente de chloro-1 di-sec-butylamino-2 éthane.

$E./_{0,1\ mm\ Hg}$: 120-125°C.

A partir de ce produit, on opère comme dans l'exemple 2 a), en remplaçant le bromométhyl-1 cyclohexène par une quantité équivalente de chloro-3 méthyl-2 propène.

Le produit brut ainsi obtenu est cyclisé comme dans l'exemple 2 b). Après chromatographie sur colonne d'alumine en éluant avec le mélange pentane-acétate d'éthyle 95-5 vol/vol, on obtient le produit attendu. F. : 67-68°C.

EXEMPLE 5

(Diisopropylamino-2 éthyl)-3 diméthyl-5,5 (pyridyl-2)-3 γ-butyrolactone. (SR 41098)

(I) R = $-CH(CH_3)_2$; n = 2; $R_1 = R_2 = CH_3$

A partir du produit de départ de l'exemple 1 a), on opère comme dans l'exemple 4 avec le chloro-3 méthyl-2 propène. Le produit brut ainsi obtenu est cyclisé par chauffage à 50°C pendant 30 min avec de l'acide sulfurique concentré (d : 1,83). On traite comme dans l'exemple 2 b) et, après chromatographie sur alumine en éluant avec le mélange pentane-acétate d'éthyle 90-10 vol/vol, on obtient le produit attendu. F. : 58-59°C.

EXEMPLE 6

Diméthyl-5,5 [(diméthyl-2,6 pipéridino)-2 éthyl]-3 (pyridyl-2)-3 γ-butyrolactone. (SR 41696).

(I) $-N(R)(R)$ =  ; n = 2; $R_1 = R_2 = CH_3$

Le produit de départ est préparé selon l'exemple 1 a) en remplaçant le chloro-1 diisopropylamino-2 éthane par le chloro-1 (diméthyl-2,6 pipéridino)-2 éthane.

E./$_{0,05\ mm\ Hg}$: 130-134°C.

A partir de ce produit, on opère comme dans l'exemple 5 et obtient le produit attendu. F. : 58-60°C.

Les produits de l'invention ont été étudiés en pharmacologie, en particulier en vue de mettre en évidence leurs propriétés antiarythmiques.

Protocole :

Le pouvoir antiarythmique de ces molécules a été apprécié sur un modèle animal d'arythmie ventriculaire.

Des chiens batards sont anesthésiés puis soumis à la mise en place, par cathétérisme rétrograde, d'une spire métallique dans le lit coronarien. Dans le même temps, un micro-émetteur modulateur de fréquence est fixé au dos de l'animal et relié à deux

électrodes précordiales.

L'animal, remis dans son box, accuse alors une thrombose progressive de l'artère interventriculaire antérieure. Ainsi se constitue un infarctus myocardique localisé et transmural, générateur d'une activité électrique anormale mais répétitive : tachycardie ventriculaire.

Dans cet état, 24 h après la pose de la spire, les droges sont administrées per os et le système télémétré permet de suivre en temps réel l'évolution de la disrythmie du chien vigile.

Un comptage des complexes systoliques sinusaux et pathologiques est assuré en permanence par des procédés électroniques. Ainsi peut-on quantifier la qualité et la durée d'action du produit. Le comportement de l'animal est observé.

Résultats :

Un produit est considéré comme actif s'il supprime au moins 60% des complexes anormaux ou s'il induit un rythme sinusal.

Les résultats obtenus avec divers produits de l'invention figurent dans le tableau 1.

Ces résultats montrent que les produits selon l'invention sont doués d'une forte activité sur la dysrythmie.

Par ailleurs, les composés selon l'invention sont relativement peu toxiques et, en particulier, ne présentent aucun signe de toxicité aux doses où ils manifestent leur activité antiarythmique.

TABLEAU 1

N° de code SR	Dose mg/kg per os	Nombre d'animaux	Durée d'action
41098	50	2	3 h
41652	50	1	1 h 50
41696	3	1	2 h

Par suite, les produits (I) peuvent être utilisés en thérapeutique humaine comme protecteur du myocarde pour la correction des troubles du rythme ventriculaire d'origine ischémique.

Les produits pourront être présentés sous les formes galéniques correspondant à la voie orale (comprimés, gélules, ...) et à la voie parentérale (ampoules injectables).

La dose nécessaire à une activité antiplaquettaire ou à la restauration du rythme sinusal chez l'homme est comprise entre 5 et 150 mg par voie intraveineuse et entre 40 et 800 mg par voie orale, par jour, environ.

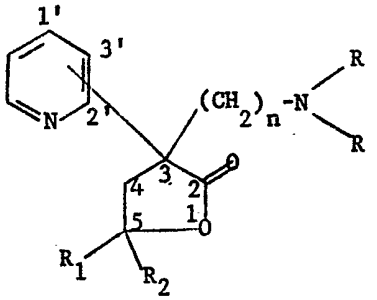
A titre d'exemple, on indique la préparation galénique suivante :

Comprimés

SR 41098	0,200 g
Cellulose microcristalline	0,140 g
Lactose	0,140 g
Stéarate de magnésium	0,020 g
	0,500 g

REVENDICATIONS

1 - Dérivés de la γ-butyrolactone de formule



(I)

dans laquelle

. R est un groupe alkyle droit ou ramifié ayant de 2 à 5 atomes de carbone
ou le groupe $-N\begin{matrix}R\\R\end{matrix}$ représente un groupe morpholino ou pipéridino éventuellement substitué par 1 ou 2 groupes méthyle;

. n = 2 ou 3;

. R_1 et R_2 considérés indépendamment représentent chacun l'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur (1 à 4 atomes de carbone);
ou encore R_1 et R_2 pris ensemble représentent un groupe $(CH_2)_m$ où m = 4 ou 5,
le cycle butyrolactone étant accroché au cycle pyridyle en position 2', 3' ou 4',

et les sels, isomères et mélanges d'isomères desdits produits.

2 - Procédé de préparation des produits selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ le pyridylacétonitrile que l'on fait réagir sur le composé de formule $Hal(CH_2)_n-N\begin{matrix}R\\R\end{matrix}$ dans laquelle Hal est un halogène, la réaction étant effectuée en présence d'une base organique, que l'on fait réagir le produit obtenu sur un composé choisi parmi les produits de formule $Hal-CH_2-CH_2OA$, dans laquelle A est un groupe protecteur de la fonction hydroxyle, et $Hal-CH_2-\underset{R_1}{C}=CH-R'_2$ dans laquelle R'_2 est H ou alkyle, ou R_1 est H, ou R_1 et R'_2 forment un groupe $-(CH_2)_{m'}$, puis que l'on effectue la cyclisation du produit obtenu par un acide minéral concentré.

3 - Procédé selon la revendication 2, dans lequel le

réactif de la deuxième étape est Hal-CH_2-CH_2-OH, caractérisé en ce que cette deuxième étape est effectuée en solution dans un solvant inerte, en présence d'hydrure de sodium, à une température de 80 à 120°C.

4 - Procédé selon la revendication 2, dans lequel le réactif de la deuxième étape est Hal-CH_2-$\underset{R_1}{C}$= CH-R'$_2$, caractérisé en ce que la réaction est effectuée en solution dans un solvant tel que le diméthylformamide en présence d'amidure de sodium.

5 - Médicaments présentant notamment un effet protecteur du myocarde, caractérisés en ce qu'ils contiennent au moins un produit selon la revendication 1.

6 - Médicaments selon la revendication 5, caractérisés en ce qu'ils contiennent de 5 à 800 g dudit produit selon la revendication 1.