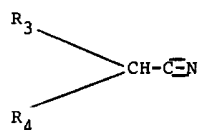
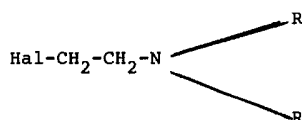


ve kterém R_1 a R_2 mají výše uvedený význam, s nitrilem obecného vzorce



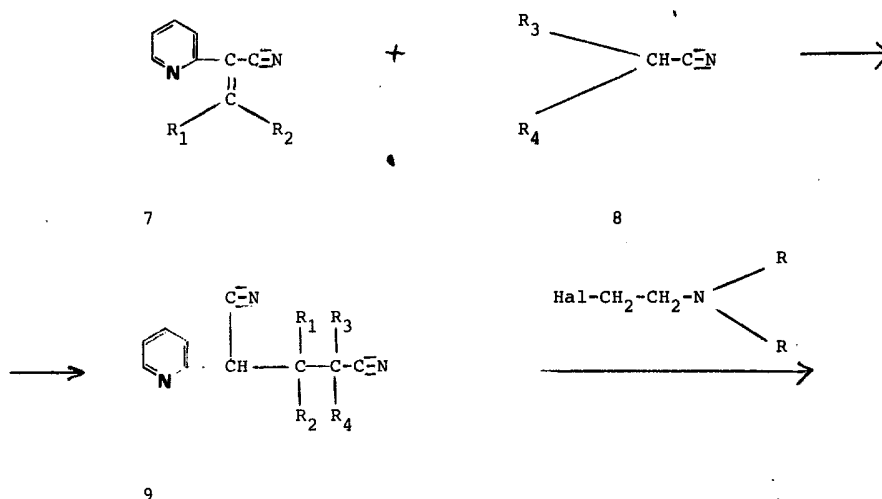
ve kterém R_3 a R_4 mají výše uvedený význam, v přítomnosti diisopropylamidu při teplotě -10 až -80 °C v rozpouštědle, jakým je například tetrahydrofuran, načež se takto získaný produkt uvede v reakci s halogenalkylaminem obecného vzorce

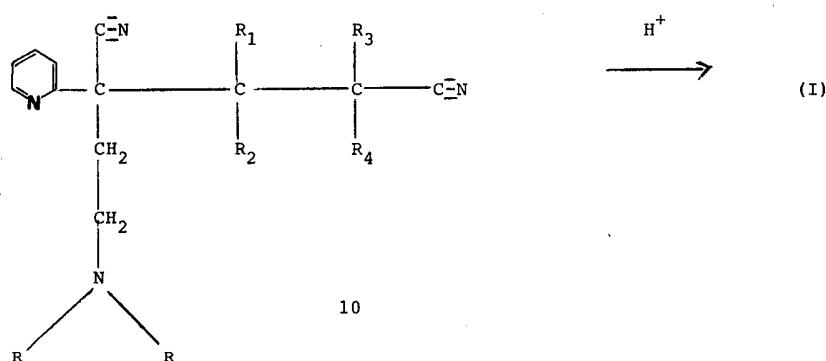


ve kterém Hal znamená atom halogenu a R má výše uvedený význam, v přítomnosti sodného činidla, jakým je například hydrid sodný, v inertním rozpouštědle, jakým je například diethylformamid, a získaný produkt se cyklizuje zahřátím se silnou minerální kyselinou, jakou je například kyselina chlorovodíková, kyselina sírová nebo kyselina polyfosforečná, na teplotu 80 až 120 °C, načež se získaný produkt případně převedená sůl reakcí s farmaceuticky přijatelnou kyselinou.

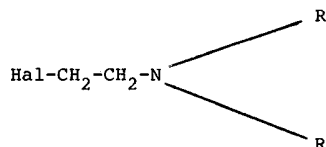
Sloučeniny obecného vzorce I mají vždy jeden asymetrický uhlík, kterým je uhlíkový atom v poloze 3 piperidindionového kruhu. Jestliže jsou kromě toho substituenty R_1 a R_2 nebo/a substituenty R_3 a R_4 vzájemně odlišné, potom existuje v molekule ještě jeden nebo dokonce dva další asymetrické uhlíky. V důsledku toho mohou být sloučeniny obecného vzorce I ve formě diastereoisomerů a ve formě opticky aktivních isomerů. Všechny tyto isomery, stejně tak i jejich směsi tvoří nedílnou část vynálezu.

Sloučeniny obecného vzorce I se získají z pyridylacetonitrilu následující metodou, která může být ilustrována tímto reakčním schématem:





Kondenzace nitrilu 8 na nenasycený nitril 7 vede k dinitrilu 9. Tato kondenzace se provádí v přítomnosti diisopropylamidu lithného (připraveného in situ působením diisopropylaminu na roztok butyllithia) při nízké teplotě a v roztoku v rozpouštědle, jakým je například tetrahydrofuran. Potom se substituuje dinitril 9 působením halogenovaného derivátu obecného vzorce



za vzniku dinitrilu 10. Pracuje se v přítomnosti sodného činidla, jakým je například hydrid sodný, v inertním rozpouštědle, jakým je například dimethylformamid.

Konečně se dinitril 10 cyklizuje působením koncentrované minerální kyseliny, jakou je například kyselina sírová, při teplotě 80 až 120 °C.

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

Jestliže jednak R_1 a R_2 a jednak 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-resonančního spektra stanovit prostorovou konfiguraci.

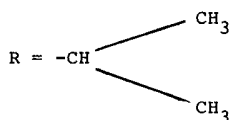
Následující příklady slouží k bližšímu objasnění způsobu podle vynálezu a vlastní rozsah vynálezu nikterak neomezuje.

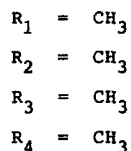
P ř í k l a d

3-(2-diisopropylaminoethyl)-3-(2-pyridyl)-4,4,5,5-tetrametyl-2,6-piperidindion

(SR 42436)

Obecný vzorec I:





Stupeň a)

4-(2-pyridyl)-2,2,3,3-tetramethylpentan-1,5-dinitril

K 68 ml 1,6 M roztoku n-butyllithia v hexanu, ochlazenému na teplotu -20°C se za míchání a pod atmosférou dusíku přidá 11,1 g diisopropylaminu ve 100 ml tetrahydrofuranu. Směs se potom ochladí na teplotu -70°C , načež se k takto ochlazené směsi přidá roztok 6,9 g isobutyronitrilu ve 100 ml tetrahydrofuranu.

Po 15 minutách míchání při teplotě -70°C se ke směsi přidá roztok 17,4 g 3-methyl-2-(2-pyridyl)-2-butenitrilu ve 120 ml tetrahydrofuranu.

Po ukončení uvedeného přídavku se teplota reakční směsi nechá vystoupit na teplotu okolí, načež se odpaří rozpouštědlo k suchu. Zbytek se vyjme vodou a extrahuje třikrát éterem. Organické extrakty se potom vysuší nad síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se destiluje za sníženého tlaku, přičemž se získá požadovaný produkt. Má formu červené tekutiny. Hmotnost produktu: 11,3 g teplota varu produktu při tlaku 199 Pa: 160 až 170°C .

Stupeň b)

6-diisopropylamino-4-(2-pyridyl)-4-kyano-2,2,3,3-tetramethyl hexannitril

Do 50 ml dimethylformamidu se pod atmosférou dusíku přidá 2,4 g 55% suspenze hydridu sodného v oleji. K takto získané směsi se potom přidá po kapkách roztok 11,3 g dinitrilu, získaného výše uvedeným způsobem, v 50 ml dimethylformamidu. Směs se potom míchá při teplotě okolí po dobu 30 minut, načež se k ní přidá roztok 9 g 1-chlor-2-diisopropylaminoetanu v 50 ml dimethylformamidu.

Směs se potom míchá při teplotě okolí po dobu 4 hodin, načež se odpaří rozpouštědlo za vakua. Zbytek se vyjme vodou a extrahuje etylacetátem. Získaný roztok se potom vysuší nad síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří za vakua.

Zbytek se chromatografuje na sloupci oxidu hlinitého přičemž se použije chromatografické soustavy tvořené směsí pentanu a octanu etylnatého v objemovém poměru 90:10 a získá se jako produkt viskozní kapalina. Hmotnost získaného produktu 16 g. Tento produkt se použije jako takový při následující cyklizaci.

Stupeň c)

Produkt SR 42436

Sloučenina získaná v předcházejícím stupni se společně se 150 ml koncentrované kyseliny sírové zahřívá na teplotu 100°C po dobu jedné hodiny. Hustota použité kyseliny sírové je 1,83. K této směsi se potom přidá 300 ml vody a takto získaná směs se zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu 12 hodin.

Po ochlazení se reakční směs zalkalizuje přidávkou 40% roztoku uhličitanu sodného, přičemž se reakční směs externě chladí tak, aby její teplota byla stále nižší než 30 °C.

Reakční směs se potom třikrát extrahuje octanem etylnatým a organické extrakty se vysuší nad síranem sodným. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se chromatografuje na sloupci oxidu hlinitého, přičemž se jako chromatografické soustavy použije směs pentanu a octanu etylantého v objemovém poměru 80:20. Jako finální produkt se získá hustá kapalina, která v přítomnosti isopropyléteru krystaluje.

Po rekrytalizaci z isopropyléteru se získají bezbarvé krystalky. Hmotnost získaného produktu: 4,1 g; teplota tání produktu: 89 až 90 °C.

Jestliže se postupuje stejným způsobem, avšak ve stupni a) se 3-metyl-2-(2-pyridyl)-2-butennitril nahradí ekvivalentním množstvím 2-(2-pyridyl)-2-butennitrilu, potom se stejným způsobem získá 3-(2-diisopropylaminoetyl)-3-(2-pyridyl)-4,5,5-trimetyl-2,6-piperidin-dion ve formě bezbarvých krystalů. Teplota tání tohoto produktu: 93 až 94 °C (isopropyl-éter). Tento produkt má kódové označení SR 42480.

Výše uvedené sloučeniny získané způsobem podle vynálezu byly podrobeny farmakologickým testům, které demonstrují zejména jejich antiarytmický účinek.

Tento antiarytmický účinek sloučenin obecného vzorce I byl prokázán na modelové ventrikulární arytmii u pokusných zvířat.

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

Pokusné zvíře bylo potom vráceno do svého boxu, kde u něho dojde k progresivní trombóze anteriální interventrikulární 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 bđícího psa.

Elektronickým systémem se potom permanentně zjiřtují počty sinusovitých 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 jednotlivých produktů vyrobených způsobem podle vynálezu prokázaly při perorálním podání dávky 50 mg/kg antiarytmickou účinnost testovaných produktů.

Získané výsledky prokázaly, že sloučeniny obecného vzorce I mají silný účinek na disrytmii, přičemž některé z uvedených sloučenin vykazují i velmi prolongovaný antiarytmický účinek. Sloučeniny SR 42 436 a SR 42 480 znovu ustavují sinusovitý rytmus během 1 hodiny.

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

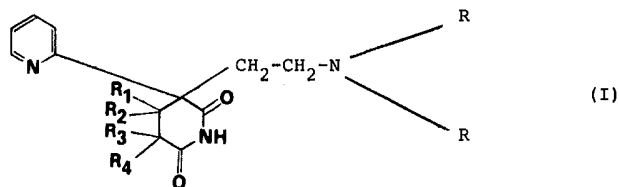
Vzhledem k tomu mohou být sloučeniny obecného vzorce I použity v humánní terapii jakožto protektory myokardu pro korekci poruch ventrikulárního rytmu ischemického původu.

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 intra-venózní aplikaci a 400 až 800 mg při perorální aplikaci denně.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

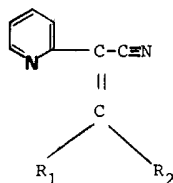
Způsob přípravy derivátů 2,6-piperidindionu obecného vzorce I



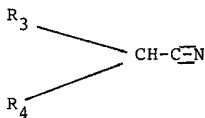
ve kterém

R znamená přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu se 2 až 5 atomy uhlíku,
 R_1 a R_2 nezávisle znamenají atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a
 R_3 a R_4 nezávisle znamenají alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

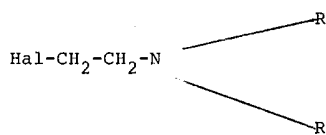
jakož i soli těchto derivátů s farmaceuticky přijatelnými kyselinami, vyznačený tím, že se uvede v reakci nenasycený nitril obecného vzorce



ve kterém R_1 a R_2 mají výše uvedený význam, s nitrilem obecného vzorce



ve kterém R_3 a R_4 mají výše uvedený význam, v přítomnosti diisopropylamidu při teplotě -10 až -80 °C a v rozpouštědle, jakým je například tetrahydrofuran, načež se získaný produkt uvede v reakci s halogenalkylaminem obecného vzorce



ve kterém Hal znamená atom halogenu a R má výše uvedený význam, v přítomnosti sodného činidla, jakým je např. hydrid sodný, v inertním rozpouštědle, jakým je např. dimethylformamid, a získaný produkt se cyklizuje zahřátím se silnou minerální kyselinou, jakou je např. kyselina chlorovodíková, kyselina sírová a kyselina polyfosforečná, při teplotě 80 až 120 °C, načež se získaný produkt případně převede na sůl reakcí s farmaceuticky přijatelnou kyselinou.