

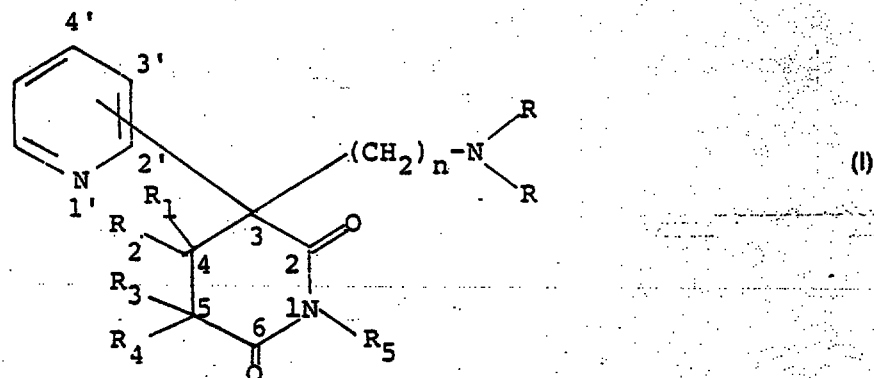
Description

La présente invention concerne en tant que produits industriels nouveaux des dérivés de la pipéridinedione-2,6, ainsi que leurs méthodes de préparation et leur application en thérapeutique.

Lesdits dérivés sont substitués en position 3 par un groupe pyridyle et peuvent notamment être utilisés comme protecteurs du myocarde.

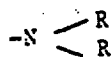
Des dérivés de la pipéridinedione-2,6, substitués en position 3 par un groupe phényle ont été décrits dans le brevet FR 2 212 147 et présentés comme possédant une activité antidépressive.

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



dans laquelle

R représente un groupe alkyle droit ou ramifié ayant 2 à 5 atomes de carbone, ou encore



le groupe

représente un groupe morpholino ou pipéridino éventuellement substitué par 1 à 4 groupes méthyle,

n = 2 ou 3,

R₁, R₂, R₃ et R₄ considérés indépendamment représentent un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle droit ou ramifié ayant 1 à 4 atomes de carbone, ou

R₃ et R₄ pris ensemble représentent un groupe (CH₂)_m où m = 4 ou 5, ou encore

R₂ et R₃ pris ensemble représentent un groupe (CH₂)_p où p = 3 ou 4 et, dans ce cas, R₁ et R₄ sont l'hydrogène,

R₅ désigne l'hydrogène ou un groupe alkyle droit ou ramifié ayant 1 à 4 atomes de carbone, enfin, la pipéridinedione substitue le groupe pyridyle en 2', 3' ou 4'.

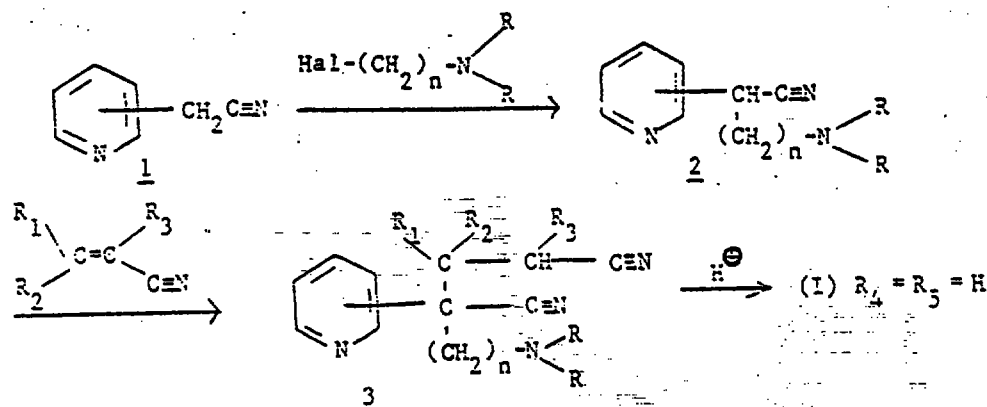
Les composés (I) fournissent avec les acides organiques ou minéraux des sels solubles. Ces sels avec des acides pharmaceutiquement acceptables font partie intégrante de l'invention.

Les composés (I) possèdent toujours un atome de carbone asymétrique, à savoir l'atome 3 du cycle de la pipéridinedione. Si les substituants R₁ et R₂, d'une part, ou R₃ et R₄, d'autre part, sont différents l'un de l'autre, il existe dans la molécule un ou deux autres atomes de carbone asymétriques. Par suite, les composés (I) peuvent exister sous la forme de diastéréo-isomères et d'isomères optiques. Tous ces isomères ainsi que leurs mélanges font partie intégrante de l'invention.

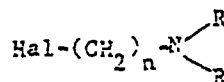
Les composés selon l'invention sont obtenus à partir d'un pyridylacétonitrile selon l'une des méthodes de préparation indiquées ci-après :

Méthode A

Cette méthode est représentée par le schéma réactionnel ci-dessous :

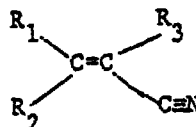


Le pyridylacétonitrile 1 est soumis tout d'abord à une réaction d'alkylation par un composé :



(Hal représentant un halogène) en présence d'une base organique ou minérale pour conduire au composé 2.

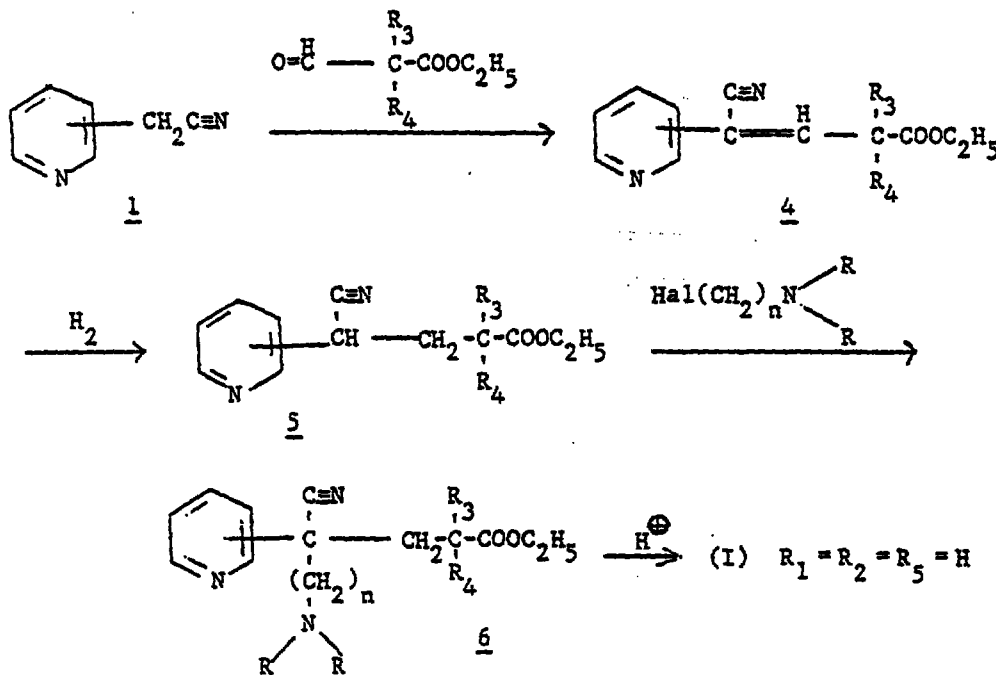
Celui-ci est à nouveau substitué par action d'un nitrile α insaturé :



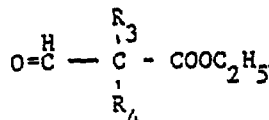
pour conduire au composé 3. On opère le plus souvent au sein d'un solvant inerte, tel que le tétrahydrofurane, en présence d'un hydroxyde d'ammonium quaternaire, tel que l'hydroxyde de benzyltriméthylammonium, à une température comprise entre 0 et 30 °C.

On peut également effectuer la réaction en présence d'amidure de sodium au sein de l'ammoniac liquide à une température comprise entre -30 et -40 °C. Le composé 3 est cyclisé en composé (I), $\text{R}_5 = \text{H}$, par chauffage en milieu acide. On utilise soit l'acide chlorhydrique en milieu acétique, soit l'acide sulfurique concentré ou encore l'acide polyphosphorique à une température comprise entre 100 et 150 °C.

Méthode B



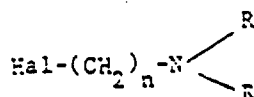
Sur le pyridylacétonitrile 1, on fait réagir un dérivé carbonyle



qui conduit au nitrile ester insaturé 4.

On opère dans un solvant inerte, tel que le benzène, le plus souvent à température d'ébullition du solvant en ajoutant comme catalyseur soit l'acide paratoluènesulfonique, soit la pipéridine et l'acide acétique. Le dérivé 4 est transformé en dérivé saturé correspondant par réduction catalytique. On opère en solution dans l'éthanol en présence d'un catalyseur d'hydrogénation tel que le palladium sur charbon à température ambiante sous pression de l'atmosphère.

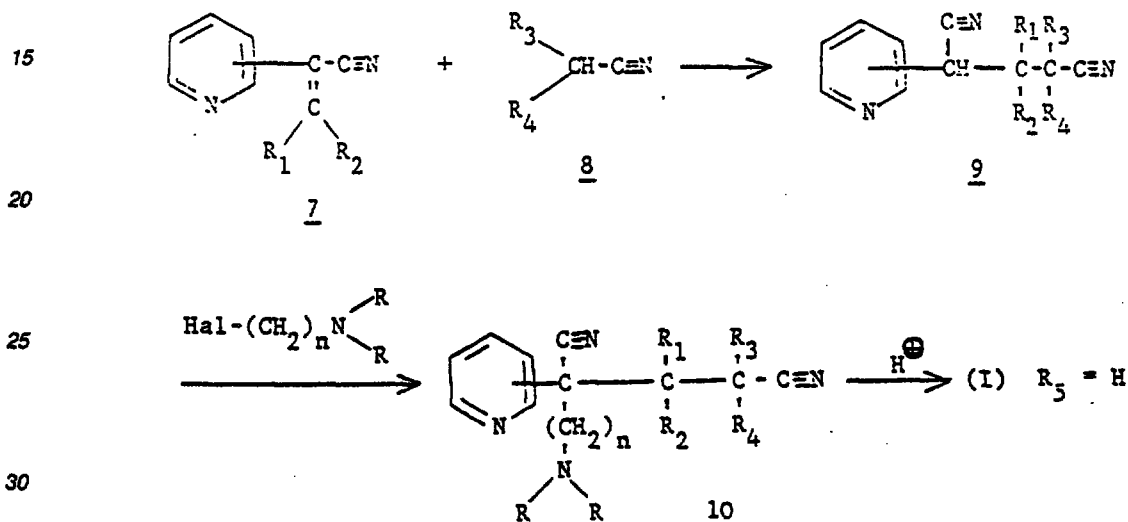
Le composé 5 est substitué sur le carbone en α du nitrile par action d'un composé :



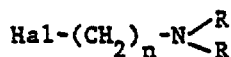
en présence d'un agent de sodation, tel que l'hydrure de sodium, au sein d'un solvant tel que le diméthylformamide. Le plus souvent, on opère à une température comprise entre 20 et 50 °C.

Enfin, le composé 5 est cyclisé en produit (I) $\text{R}_5 = \text{H}$ par chauffage à une température comprise entre 80 et 120 °C avec de l'acide sulfurique concentré.

Méthode C



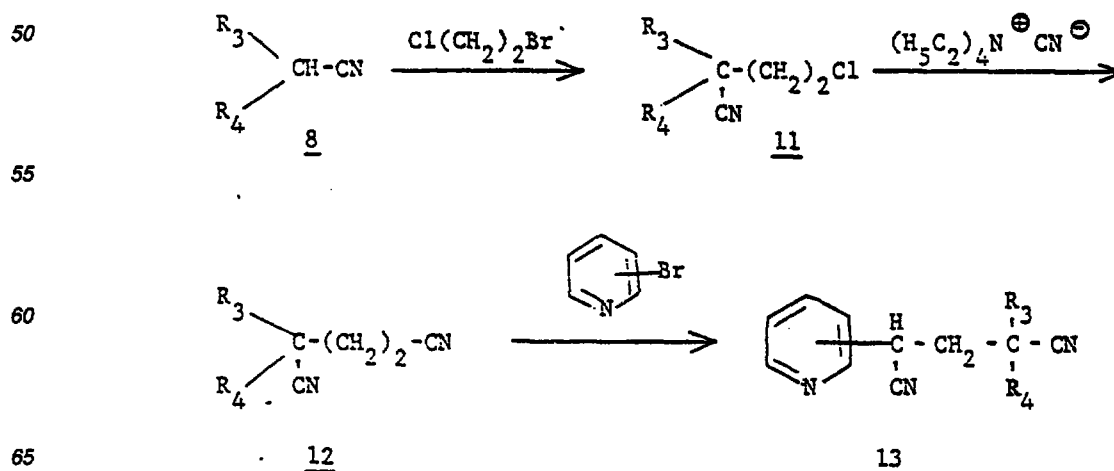
La condensation du nitrile 8 sur le nitrile insaturé 7 conduit au dinitrile 9. La condensation s'effectue en présence de diisopropylamidure de lithium (préparé in situ par action de diisopropylamine sur une solution de butyllithium) à basse température et en solution dans un solvant tel que le tétrahydrofurane. On substitue ensuite le dinitrile 9 par action d'un dérivé halogéné



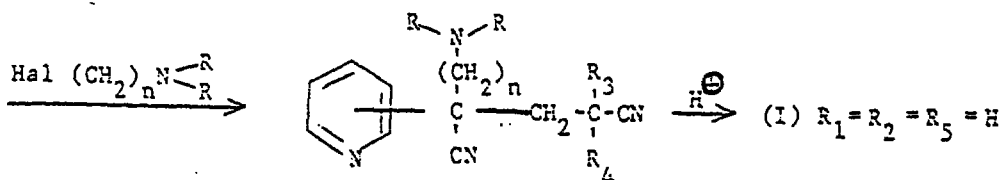
pour obtenir le dinitrile 10. On opère en présence d'un agent de sodation tel que l'hydrure de sodium au sein d'un solvant inerte tel que le diméthylformamide.

Enfin, on cyclise le dinitrile 10 par action d'un acide minéral concentré tel que l'acide sulfurique, à une température comprise entre 80 et 120 °C.

Méthode D



5



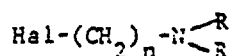
14

10 On substitue le nitrile 8 par le chloro-1 bromo-2 éthane pour obtenir le nitrile chloré 11. La substitution s'effectue de préférence en présence de diéthylamidure de lithium (préparé *in situ* par action de la diéthylamine sur le butyllithium) à température ambiante, dans un solvant inerte comme l'éther ou le tétrahydrofurane.

15 Par action sur 11 d'un cyanure et de préférence le cyanure de tétraéthylammonium, on obtient le dinitrile 12. On opère au sein d'un solvant des deux réactifs comme l'acétonitrile à une température de 40 à 60 °C.

20 On substitue le dinitrile 12 par la bromopyridine pour obtenir le dinitrile 13. On opère en présence de diisopropylamidure de lithium au sein d'un solvant comme le tétrahydrofurane et à une température de -10 à -20 °C. On substitue une seconde fois le dinitrile 13 par un dérivé halogéné

20



en opérant de façon identique à celle utilisée pour le dinitrile 10 dans la méthode C.

25 Enfin, par hydrolyse acide comme indiqué pour le dinitrile 10 dans la méthode C, on obtient le composé (I) $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{R}_5 = \text{H}$.

Les composés (I) où R_5 est alkyle s'obtiennent à partir des composés où R_5 est l'hydrogène et obtenus par l'une des méthodes A, B, C ou D, par alkylation à l'azote selon une méthode connue, par exemple par action d'un halogénure d'alkyle sur le dérivé sodé obtenu par action de l'hydruure de sodium sur le composé (I) $\text{R}_5 = \text{H}$ au sein d'un solvant comme le diméthylformamide.

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

Enfin, lorsque R_1 et R_2 , d'une part, ou R_3 et R_4 , d'autre part, sont différents, les produits (I) existent sous la forme de diastéréo-isomères. Les méthodes A, B, C ou D conduisent à un mélange de ces diastéréo-isomères qui peuvent être séparés par les méthodes habituelles et, en particulier, par chromatographie.

35 Sur chacun des diastéréo-isomères, une étude de résonance magnétique nucléaire a permis de déterminer la configuration spatiale de ces stéréo-isomères.

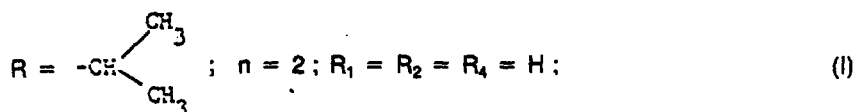
Les exemples suivants nullement limitatifs sont donnés à titre d'illustration pour la préparation des composés selon l'invention.

40 Dans les exemples qui suivent pour désigner les diastéréo-isomères, on utilisera la nomenclature de l'IUPAC — section E (recommandations de 1974) et, en particulier la règle E-5.3.

Exemple 1

45 Méthyl-5(e) (diisopropylamino-2 éthyl)-3(e) (pyridyl-2)-3(a) pipéridinedione-2,6, dichlorhydrate (SR 40976)

50



a) Diisopropylamino-4 (pyridyl-2)-2 butane nitrile

55

On mélange 80 g de pyridyl-2 acétonitrile, 8,8 g de chloro-1 diisopropylamino-2 éthane et 2,7 g de chlorure de benzyltriéthylammonium. En maintenant la température au-dessous de 35 °C, on ajoute peu à peu 350 ml d'une solution aqueuse de soude à 50 %.

60 On chauffe le mélange à 35 °C pendant 5 h. Après refroidissement, on ajoute de l'eau et extrait avec de l'éther. On sépare la phase organique, sèche sur sulfate de sodium puis évapore le solvant à siccité. Par distillation du résidu, on obtient un liquide jaune (94 g) ; Eb/0,6 mmHg : 132-134 °C.

b) Diisopropylamino-2 éthyl-2 méthyl-4 (pyridyl-2)-2 pentane dinitrile

65 A une solution de 17,3 g du nitrile obtenu ci-dessus dans 70 ml de tétrahydrofurane, on ajoute 3,2 ml

d'une solution à 40 % d'hydroxyde de benzyltriméthylammonium dans le méthanol. On ajoute goutte à goutte la solution de 5,2 g de méthacrylonitrile dans 35 ml de tétrahydrofurane et laisse ensuite sous agitation durant 1 h.

On évapore le solvant à siccité et reprend le résidu dans l'eau et l'éther. On sépare la phase étherée et réextrait la phase aqueuse avec de l'éther. On réunit les extraits étherés, lave avec de l'eau et sèche sur sulfate de sodium. On évapore le solvant à siccité.

On obtient un liquide jaune orangé (22,7 g) utilisé tel quel pour la suite de l'opération.

c) SR 40976

On chauffe au reflux pendant 2 h le mélange de 22,7 g du dinitrile obtenu précédemment, 136 ml d'acide chlorhydrique ($d = 1,19$) et 136 ml d'acide acétique.

On évapore à siccité sous vide et reprend le résidu dans un peu d'eau. On ajoute une solution saturée de bicarbonate de sodium et extrait 3 fois avec du chloroforme. On réunit les extraits organiques, sèche sur sulfate de sodium et évapore le solvant à siccité.

On obtient 16 g de produit brut constitué par le mélange des deux diastéréo-isomères. On chromatographie sur une colonne d'alumine. En éluant par le mélange acétate d'éthyle-pentane 30-70 vol/vol, on obtient d'abord l'un des diastéréo-isomères pur (5,35 g).

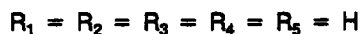
L'étude du spectre de RMN du produit montre que, dans ce diastéréo-isomère, le méthyl en 5 et le groupe (diisopropylamino-2 éthyl) en 3 sont équatoriaux, alors que le groupe pyridyl-2 est axial.

Dichlorhydrate

On dissout 5,02 g du diastéréo-isomère pur ci-dessus dans 50 ml d'éthanol absolu et ajoute 3,07 g d'acide chlorhydrique $d = 1,19$ dissous dans 50 ml d'éthanol absolu. On évapore le solvant et reprend le résidu dans l'acétone. Le dichlorhydrate cristallise sous forme de cristaux incolores. On essore et lave avec un peu d'acétone. Poids : 6,26 g ; F. 157-160 °C. Le dichlorhydrate cristallise avec 1 molécule d'eau.

Exemple 2

(Diisopropylamino-2 éthyl)-3 (pyridyl-2)-3 pipéridinedione-2,6 (SR 41299)



a) Diisopropylamino-2 (pyridyl-2)-2 pentanedinitrile

On opère comme dans l'exemple 1b), à partir du nitrile de l'exemple 1a), mais en remplaçant le méthacrylonitrile par l'acrylonitrile.

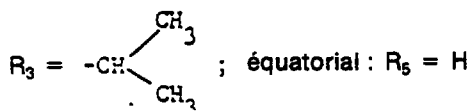
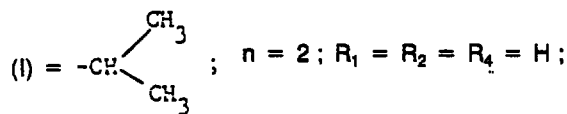
b) SR 41299

On chauffe à 115 °C, pendant 1 h 30, 11,6 g du composé obtenu ci-dessus et 110 g d'acide polyphosphorique. Après refroidissement, on dissout le milieu réactionnel dans l'eau et on alcalinise avec du carbonate de potassium. On extrait avec de l'acétate d'éthyle, sèche sur sulfate de sodium puis évapore le solvant à siccité.

On chromatographie le résidu sur une colonne d'alumine en éluant par un mélange acétate d'éthyle-pentane d'abord 50-50 vol/vol puis 75-25 vol/vol. On obtient ainsi une huile qui cristallise lentement. On recristallise dans l'éther isopropylique et obtient des cristaux incolores (5,25 g), F. 96-97 °C.

Exemple 3

Isopropyl-5(e) (diisopropylamino-2 éthyl)-3(e) (pyridyl-2)-3(a)-pipéridinedione-2,6 (SR 41411)



0 110 755

a) (Diisopropylamino-2 éthyl)-2 isopropyl-4 (pyridyl-2)-2 pentane-dinitrile

On opère comme dans l'exemple 1b), à partir du nitrile de l'exemple 1a), mais en remplaçant le méthacrylonitrile par une quantité équivalente d'isopropyl-2 acrylonitrile

5

b) SR 41411

On dissout 17 g du dinitrile préparé ci-dessus dans 100 ml d'acide sulfurique concentré (d : 1,83), puis on chauffe à 100-110 °C pendant 1 h. On verse le mélange réactionnel sur de la glace et alcalinise la solution par de la soude en solution à 40 %. On extrait avec de l'acétate d'éthyle et sèche la solution organique sur sulfate de sodium.

On évapore le solvant à siccité et chromatographie le résidu sur une colonne d'alumine. En éluant avec le mélange acétate d'éthyle-pentane 20/80 vol/vol, on obtient tout d'abord 5,3 g de diastéréo-isomère pur puis 3,3 g d'un mélange des deux diastéréo-isomères.

On recristallise le diastéréo-isomère pur dans l'éther isopropylique ; F. 123-125 °C.

En opérant comme dans l'exemple 3, mais en faisant varier l'acrylonitrile utilisé à l'étape a), on obtient :

— avec l'isobutyl-2 acrylonitrile : l'isobutyl-5(e) (diisopropylamino-2 éthyl)-3(e) (pyridyl-2)-3(a) pipéridinedione-2,6 (SR 41463), F. 112-114 °C (hexane)

— avec l'éthyl-2 acrylonitrile : l'éthyl-5(e) (diisopropylamino-2 éthyl)-3(e) (pyridyl-2)-3(a) pipéridinedione-2,6 (SR 41575) F. 107-109 °C (hexane).

Exemple 4

25 Tertiobutyl-5 (diisopropylamino-2 éthyl)-3 (pyridyl-2)-3 pipéridine-dione-2,6

a) (Diisopropylamino-2 éthyl)-2 tertiobutyl-4 (pyridyl-2)-2 pentane-dinitrile

On opère comme dans l'exemple 1b) en remplaçant le méthacrylonitrile par du tertiobutyl-2 acrylonitrile en quantité équivalente.

30

b) Cyclisation

On opère comme dans l'exemple 3b), à partir du produit obtenu ci-dessus.

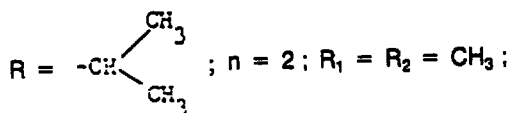
Le produit brut de réaction est chromatographié sur une colonne d'alumine (25 g d'alumine par gramme du produit) en éluant par le mélange acétate d'éthyle-pentane, 15-85 vol/vol.

On obtient tout d'abord le premier diastéréo-isomère : tertiobutyl-5(e) (diisopropylamino-2 éthyl)-3(e) (pyridyl-2)-3(a) pipéridinedione-2,6 (SR 41494) ; poids : 8,7 g, F. 101-102 °C (hexane). Puis, après un mélange des deux isomères (2,7 g), on isole le second diastéréo-isomère pur : tertiobutyl-5(e) (diisopropylamino-2 éthyl)-3(a) (pyridyl-2)-3(e) pipéridinedione-2,6 (SR 41584) ; poids : 5,1 g, f. 102-103 °C (hexane).

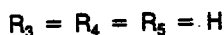
40

Exemple 5

45 Diméthyl-4,4 (diisopropylamino-2 éthyl)-3 (pyridyl-2)-3 pipéridinedione-2,6 (SR 41694)



50



a) (Diisopropylamino-2 éthyl)-2 diméthyl-3,3 (pyridyl-2)-2 pentanedinitrile

On refroidit à -40 °C le mélange de 4,7 g d'amidure de sodium et 400 ml d'ammoniac liquide, puis on ajoute la solution de 24,5 g de diisopropylamino-4 (pyridyl-2)-2 butane nitrile (exemple 1a), dans 30 ml d'éther anhydre en maintenant la température entre -40 et -33 °C. On agite 15 min à cette température puis on ajoute la solution de 9 g de diméthyl-3,3 acrylonitrile dans 40 ml d'éther, toujours à la même température. On laisse remonter lentement la température jusqu'à la température ambiante (durée 5 h environ). On ajoute 200 ml d'éther puis on additionne de l'eau goutte à goutte. On sépare la phase étherée et réextrait la phase aqueuse avec de l'éther. On réunit les extraits étherés et sèche sur sulfate de sodium. On évapore le solvant à siccité et chromatographie le résidu sur colonne d'alumine avec le mélange éluant acétate d'éthyle-pentane 2,5-100 vol/vol.

60

On élimine en tête les produits n'ayant pas réagi, puis on obtient 12,5 g du produit attendu utilisé tel quel pour la cyclisation.

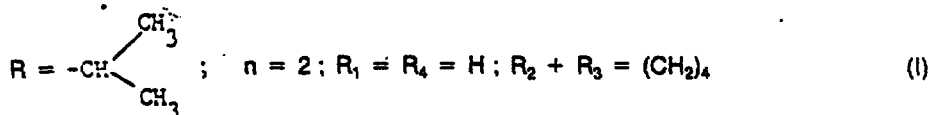
65

b) SR 41694

On effectue la cyclisation par l'acide sulfurique comme indiqué dans l'exemple 3b). On obtient le produit attendu sous forme de cristaux incolores, F. 105-106 °C (cyclohexane-hexane).

Exemple 6

(Diisopropylamino-2 éthyl)-4 (pyridyl-2)-4 décahydroisoquinoléine-dione-1,3 (SR 42420)



a) Cyano-2 cyclohexyl-2 diisopropylamino-4 (pyridyl-2)-2 butyronitrile.

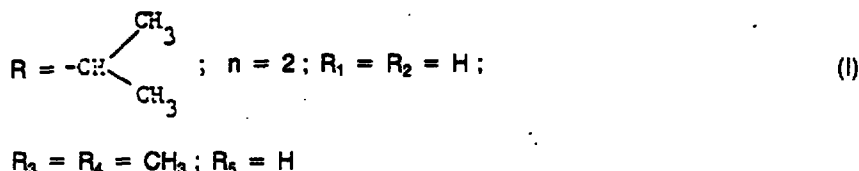
A la solution de 36,75 g de diisopropylamino-4 (pyridyl-2)-2 butyronitrile (exemple 1a) dans 300 ml de tétrahydrofurane, on ajoute à température ambiante 71,7 g de Triton B, puis 15,9 g de cyclohexène-1 carbonitrile dissous dans 100 ml de tétrahydrofurane. On laisse une nuit sous agitation à température ambiante (20 °C environ), puis on évapore le solvant à siccité. On reprend le résidu dans l'eau et extrait trois fois avec de l'éther. On évapore le solvant et chromatographie le résidu sur une colonne d'alumine. En éluant avec un mélange pentane-acétate d'éthyle 80-20 vol/vol, on obtient 20 g du produit attendu utilisé tel quel pour la cyclisation.

b) SR 42420

On chauffe à 100 °C pendant 1 h le mélange de 20 g du produit obtenu ci-dessus et 200 ml d'acide sulfurique concentré (d = 1,83). Après refroidissement, on verse sur de la glace, puis on alcalinise avec une solution de soude à 40 % en refroidissant de façon que la température du mélange ne dépasse pas 30 °C. On extrait trois fois avec de l'acétate d'éthyle et sèche les extraits organiques sur sulfate de sodium. On évapore le solvant à siccité et chromatographie le résidu sur colonne d'alumine. En éluant avec le mélange pentane-acétate d'éthyle 90-10 vol/vol, on obtient le produit attendu (4,3 g) ; F. 159-160 °C (éther isopropylique).

Exemple 7

(Diisopropylamino-2 éthyl)-3 diméthyl-5,5 (pyridyl-2)-3 pipéridinedione-2,6 dichlorhydrate (SR 41298)



a) Cyano-4 diméthyl-2,2 (pyridyl-2)-4 butène-3 oate d'éthyle

Dans un ballon équipé d'un séparateur d'eau, on introduit 12,8 g de pyridyl-2 acétonitrile, 22 g de formyl-2 méthyl-2 propionate d'éthyle, 500 ml de benzène, 1 ml d'acide acétique et 0,2 ml de pipéridine. On porte au reflux jusqu'à ce qu'il ne se sépare plus d'eau (environ 69 h) puis, après refroidissement, on lave la solution organique avec une solution de bicarbonate de sodium. On sèche la solution sur sulfate de sodium, puis évapore le solvant à siccité.

On utilise le produit tel quel pour l'étape suivante.

b) Cyano-4 diméthyl-2,2 (pyridyl-2)-4 butyrate d'éthyle

On dissout le produit obtenu ci-dessus dans 600 ml d'éthanol et ajoute 15 g de palladium sur charbon à 5 %. On hydrogène à température ambiante sous 1 atmosphère. On filtre le catalyseur et évapore le solvant à siccité.

On distille le résidu sous vide poussé.

E./0,001 mmHg : 117-120 °C ; poids : 20,8 g

c) Cyano-4 diméthyl-2,2 (diisopropylamino-2 éthyl)-4 (pyridyl-2)-4 butyrate d'éthyle

On place dans un ballon sous atmosphère d'azote 1,4 g d'hydruure de sodium et 20 ml de

diméthylformamide. On ajoute goutte à goutte la solution de 9,8 g du composé obtenu en b), dans 20 ml de diméthylformamide. On laisse 1 h sous agitation à température ambiante puis on ajoute la solution de 7,2 g de chloro-1 diisopropylamino-2 éthane dans 20 ml de diméthylformamide et on laisse 2 h sous agitation à température ambiante.

5 On évapore le solvant à siccité et reprend le résidu dans l'éther. On lave la solution avec de l'eau, sèche sur sulfate de sodium et évapore le solvant à siccité.

Le produit ainsi obtenu est utilisé tel quel dans l'étape suivante.

d) SR 41298

10

Le composé obtenu ci-dessus est dissous dans 130 ml d'acide sulfurique concentré ($d = 1,83$) et le mélange réactionnel est chauffé pendant 1 h à 100-110 °C. On verse le mélange sur de la glace et alcalinise la solution par addition d'une solution aqueuse de carbonate de potassium. On extrait avec de l'acétate d'éthyle et sèche la solution sur sulfate de sodium.

15

On évapore le solvant à siccité et chromatographie le résidu sur une colonne d'alumine. En éluant d'abord avec le mélange acétate d'éthyle-pentane 50-50 vol/vol, puis avec de l'acétate d'éthyle pur, on obtient 11,7 g du produit attendu.

Dichlorhydrate

20

On dissout 10 g de la base ci-dessus dans 100 ml d'éthanol et ajoute 5,8 g d'acide chlorhydrique concentré ($d = 1,18$). On évapore à siccité et ajoute de l'éther. Le résidu cristallise.

On recristallise dans l'alcool absolu. On obtient des cristaux incolores (7,3 g) ; F. 203-204 °C. Le chlorhydrate cristallise avec 1 molécule d'eau.

25

Exemples 8 à 21

En opérant comme dans l'exemple 7, mais en faisant varier le dérivé carbonyle utilisé au paragraphe a) et/ou le dérivé halogéné utilisé au paragraphe c), on obtient de la même façon les composés (I) réunis dans le tableau 1 suivant.

30

(Voir tableau 1 pp. 10 et 11)

35

40

45

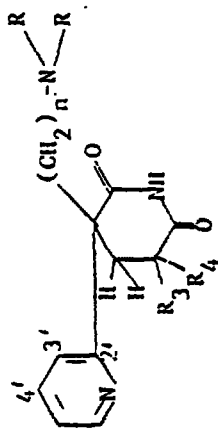
50

55

60

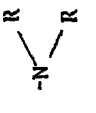
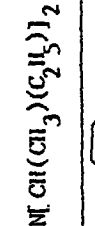
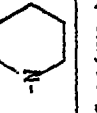
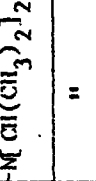
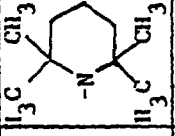
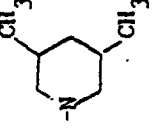
65

Tableau 1



Exemple n°	N° de. code SR	Position substitution pyridine	R	n	R ₃	R ₄	Base ou sel	Point de fusion, °C (solvant de cristallisation)
8	41338	2'	$\text{-N(CH(CH}_3)_2)_2$	2	-CH_3	$\text{(CH}_2)_4$	Base	86-87 (ether isopropylique)
9	41612	2'	$\text{-N(CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$	2	-CH_3	-CH_3	Base	73-74 (hexane)
10	41620	2'		2	-CH_3	-CH_3	Base	153-154 (acétate d'éthyle)
11	41639	2'		2	-CH_3	-CH_3	Base	163-164 (acétate d'éthyle)
12	41692	2'	$\text{-N(CH(CH}_3)_2)_2$	2	$\text{-CH}_2\text{CH}_3$	$\text{-CH}_2\text{CH}_3$	Dichlorhydrate avec 1,5 H ₂ O	124-126 (isopropanol)
13	41700	2'	"	3	-CH_3	-CH_3	Base	94-95 (ether isopropylique)
14	41720	2'		2	-CH_3	-CH_3	Base	119-120 (ether isopropylique)

Tableau 1 (suite)

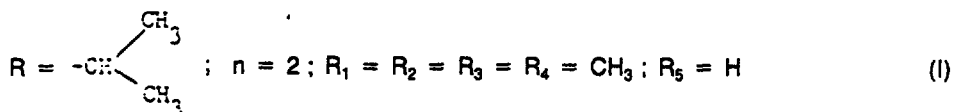
Exemple n°	n° de code SR	Position substi- tution pyridine	R	n	R ₃	R ₄	Base ou sel	Point de fusion, °C (solvant de cristallisation)
15	41770	2'		2	-CH ₃	-CH ₃	Base	83-85 (hexane)
16	41811	2'		2	-CH ₃	-CH ₃	Base	65-67 (hexane)
17	41821	2'		2	-CH ₃	-CH ₃	Base	136-137 (éther isopropylique)
18	42138	4'		2	-CH ₃	-CH ₃	Base	132-134 (éther isopropylique)
19	42150	3'	"	2	-CH ₃	-CH ₃	Base	51-53 (hexane)
20	42151	2'		2	-CH ₃	-CH ₃	Base	198-199 (acétate d'éthyle)
21	42241	2'		2	-CH ₃	-CH ₃	Base	145-146 (éther isopropylique)

0 110 755

Exemple 22

(Diisopropylamino-2 éthyl)-3 (pyridyl-2)-3 tétraméthyl-4,4,5,5 pipéridinedione-2,6 (SR 42436)

5



10

a) (Pyridyl-2)-4 tétraméthyl-2,2,3,3 pentane dinitrile-1,5

A 68 ml d'une solution de n-butyllithium 1,6 M dans l'hexane refroidie à -20°C , on ajoute en agitant, sous atmosphère d'azote, la solution de 11,1 g de diisopropylamine dans 100 ml de tétrahydrofuranne. On refroidit ensuite à -70°C et on ajoute la solution de 6,9 g d'isobutyronitrile dans 100 ml de tétrahydrofuranne. Après 15 min d'agitation à -70°C , on ajoute la solution de 17,4 g de méthyl-3 (pyridyl-2)-2 butène-2 nitrile dans 100 ml de tétrahydrofuranne.

15

Après la fin de l'addition, on laisse remonter lentement la température jusqu'à la température ambiante, puis on évapore le solvant à siccité. On reprend le résidu dans l'eau et extrait trois fois avec de l'éther. On sèche les extraits organiques sur sulfate de sodium et évapore le solvant. On distille le résidu sous pression réduite et on recueille 11,3 g d'un liquide rouge.

20

E./1,5mm Hg : $160-170^\circ\text{C}$.

b) Diisopropylamino-6 (pyridyl-2)-4 cyano-4 tétraméthyl-2,2,3,3 hexane nitrile

25

Sous atmosphère d'azote, on ajoute 2,4 g d'une suspension à 55 % d'hydrure de sodium dans l'huile dans 50 ml de diméthylformamide. On ajoute ensuite goutte à goutte la solution de 11,3 g du dinitrile obtenu précédemment dans 50 ml de diméthylformamide. On agite pendant 30 min à température ambiante, puis on ajoute la solution de 9 g de chloro-1 diisopropylamino-2 éthane dans 50 ml de diméthylformamide. On agite pendant 4 h à température ambiante, puis on évapore le solvant sous vide.

30

On reprend le résidu dans l'eau et extrait avec de l'acétate d'éthyle. On sèche la solution sur sulfate de sodium et évapore le solvant sous vide. On chromatographie le résidu sur colonne d'alumine. En éluant avec le mélange pentane-acétate d'éthyle 90-10 vol/vol, on obtient un liquide visqueux (16 g) utilisé tel quel pour la cyclisation.

35

c) SR 42436

On chauffe à 100°C pendant 1 h 16 g du composé obtenu précédemment et 150 ml d'acide sulfurique concentré ($d = 1,83$). On ajoute 300 ml d'eau et porte au reflux pendant 12 h. Après refroidissement, on alcalinise par addition de solution de soude à 40 % en refroidissant extérieurement de façon à maintenir la température du mélange réactionnel en dessous de 30°C .

40

On extrait trois fois avec de l'acétate d'éthyle et on sèche les extraits organiques sur sulfate de sodium. On évapore le solvant et chromatographie sur colonne d'alumine. En éluant avec un mélange pentane-acétate d'éthyle 80-20 vol/vol, on obtient un liquide épais qui cristallise en présence d'éther isopropylique.

45

Après recristallisation dans l'éther isopropylique, on obtient des cristaux incolores (4,1 g) ; F. $89-90^\circ\text{C}$.

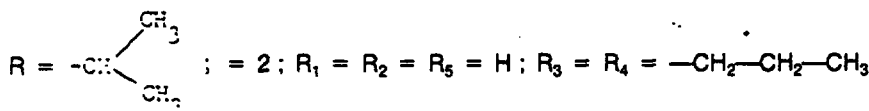
En opérant de la même façon, mais en remplaçant, dans l'étape a), le méthyl-3 (pyridyl-2)-2 butène-2 nitrile par une quantité équivalente de (pyridyl-2)-2 butène-2 nitrile, on obtient de la même façon le (diisopropylamino-2 éthyl)-3 (pyridyl-2)-3 triméthyl-4,5,5-pipéridinedione-2,6 ; cristaux incolores ; F. $93-94^\circ\text{C}$ (éther isopropylique) (SR 42480).

50

Exemple 23

(Diisopropylamino-2 éthyl)-3 (pyridyl-2)-3 dipropyl-5,5 pipéridinedione-2,6 (SR 42481)

55



60

a) (Chloro-2 éthyl)-2 propyl-2 pentane-nitrile

A la solution (245 ml) de n-butyllithium 1,6 M dans l'hexane, on ajoute goutte à goutte sous atmosphère d'azote et en agitant la solution de 28,8 g de diéthylamine dans 100 ml d'éther anhydre. Après 1 h, on ajoute à température ambiante la solution de 49,2 g de propyl-2 pentane nitrile dans 100 ml d'éther

65

anhydre. puis, après retour à température ambiante, on ajoute la solution de 49,1 g de bromo-1 chloro-2 éthane dans 700 ml d'éther anhydre. On porte au reflux pendant 15 h puis, en refroidissant le mélange réactionnel dans un bain de glace, on ajoute de l'eau. On sépare la phase organique, lave avec de l'eau, puis avec une solution diluée d'acide chlorhydrique et à nouveau avec de l'eau. On sèche sur sulfate de sodium et évapore le solvant. On distille le résidu et on obtient un liquide E./20 mm Hg : 140-150 °C.

(I) b) Cyano-4 propyl-4 heptane-nitrile.

On chauffe à 50 °C pendant 16 h le mélange de 5,62 g du nitrile obtenu en a), 4,68 g de cyanure de tétraéthylammonium dans 15 ml d'acétonitrile.

On évapore le solvant à siccité et reprend le résidu dans l'éther. On filtre la solution, évapore le solvant et distille le résidu. On obtient un liquide jaune (2,9 g). E./20 mm Hg : 160-170 °C.

c) Cyano-4 propyl-4 (pyridyl-2)-2 heptane nitrile.

A 38 ml d'une solution 1,6 M de n-butyllithium dans l'hexane refroidie à -10 °C, on ajoute sous atmosphère d'azote la solution de 6,3 g de diisopropylamine dans 100 ml de tétrahydrofurane sec. On ajoute ensuite à une température comprise entre -20 et -10 °C la solution de 10 g du composé obtenu en b) dans 100 ml de tétrahydrofurane anhydre. Après 15 min d'agitation, on ajoute à -20 °C la solution de 9,1 g de bromo-2 pyridine dans 100 ml de tétrahydrofurane anhydre. On laisse ensuite la température du mélange remonter lentement jusqu'à température ambiante, puis on évapore le solvant. On reprend le résidu par de l'eau et extrait trois fois avec de l'éther. On sèche la solution organique sur sulfate de sodium et évapore le solvant. On chromatographie le résidu sur colonne d'alumine. En éluant avec le mélange hexane-acétate d'éthyle 90-10 vol/vol, on obtient un liquide épais (7 g).

d) Cyano-4 (diisopropylamino-2 éthyl)-2 propyl-4 (pyridyl-2)-2 heptane nitrile.

A la solution de 4 g du produit obtenu ci-dessus dans 20 ml de diméthylformamide, on ajoute sous atmosphère d'azote 0,8 g d'une suspension à 55 % d'amidure de sodium dans l'huile. On agite 30 min à température ambiante, puis on ajoute 2,95 g de chloro-1 diisopropylamino-2 éthane dissous dans 20 ml de diméthylformamide.

On agite 2 h à température ambiante, puis on évapore le solvant sous vide et reprend le résidu dans l'eau. On extrait avec de l'éther et sèche la solution sur sulfate de sodium. On évapore le solvant à siccité et utilise le résidu directement pour l'étape suivante (6,6 g).

e) SR 42481

On porte à 100 °C pendant 1 h 6,6 g du composé obtenu en d) et 100 ml d'acide sulfurique concentré ($d = 1,83$). On ajoute ensuite 200 ml d'eau et porte 1 h au reflux.

On alcalinise avec une solution de soude à 40 % en maintenant la température du mélange au-dessous de 30 °C.

On extrait avec de l'éther, sèche la solution sur sulfate de sodium, puis évapore le solvant. On chromatographie le résidu sur colonne d'alumine. En éluant avec le mélange hexane-acétate d'éthyle 90-10 vol/vol, on obtient 5 g d'un liquide visqueux.

Spectre de RMN enregistré à 250 MHz en solution dans le deutérochloroforme :

1H à 8,55 ppm : (doublet de doublet, $J_1 = 5$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, H_6 pyridine),
1H à 8,08 ppm : (singulet élargi $-\text{NH}-$),
1H à 7,62 ppm : (triplet de doublet, $J_1 = 7$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, H_4 pyridine),
1H à 7,18 ppm : (multiplet, H_5 pyridine),
2H à 2,90 ppm : (septuplet, $J = 7$ Hz, $2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

2H à 2,65 ppm : (multiplet, 1 H_4 et 1 $\text{CH}_2\text{N}^<$),

4H à 2,00 ppm : (multiplet, 1 H_4 et 3 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}^<$),

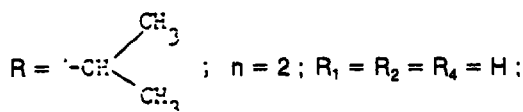
2H à 1,5 ppm : (multiplet)
3H à 1,25 ppm : (multiplet) } 2 chaînes $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CH}_3$,
5H à 0,95 ppm : (multiplet)

12H à 0,90 ppm : (doublet $J = 7$ Hz, $2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$

1H à 0,5 ppm : (multiplet, chaîne propyle),

3H à 0,36 ppm : (triplet, $J = 7$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CH}_3$)

Diméthyl-1,5(e) (diisopropylamino-2 éthyl)-3(e) (pyridyl-2)-3(a) dichlorhydrate (SR 41297)



$R_3 = \text{CH}_3$ équatorial ; $R_5 = \text{CH}_3$

On met en suspension sous atmosphère d'azote 0,7 g d'hydrure de sodium dans 20 ml de diméthylformamide, puis on ajoute goutte à goutte une solution de 7,2 g du composé de l'exemple 1 dans 20 ml de diméthylformamide.

Après 1 h d'agitation à température ambiante, on ajoute goutte à goutte la solution de 3,0 g d'iodure de méthyle dans 10 ml de diméthylformamide. On agite à nouveau 1 h à température ambiante puis on évapore le solvant à siccité et reprend le résidu dans l'éther. On lave la solution organique avec de l'eau, sèche sur sulfate de sodium et évapore à siccité.

On chromatographie le résidu sur colonne d'alumine en éluant avec le mélange acétate d'éthyle-pentane, 15-85 vol/vol.

On obtient une huile (4,9 g).

Dichlorhydrate

On dissout 4,75 g de la base dans 50 ml d'alcool absolu et ajoute 2,7 g d'acide chlorhydrique ($d = 1,18$). On évapore à siccité et on ajoute de l'éther. On recristallise dans l'isopropanol. On obtient des cristaux incolores (5 g) ; F. : 167-169 °C. Le dichlorhydrate cristallise avec 0,75 molécule d'eau.

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 bâtards 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, 16 à 24 h après la pose de la spire, les drogues sont administrées *per os* et le système télémetré permet de suivre en temps réel l'évolution de la dysrythmie 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 et observer le comportement de l'animal.

Résultats

Un produit est considéré comme actif lorsqu'il supprime 60 % au moins des complexes anormaux ou lorsqu'il rétablit le rythme sinusal.

Les résultats obtenus avec divers produits de l'invention, après administration à la dose de 50 mg/kg *per os*, sont réunis dans le tableau 2 ci-après.

Dans chaque cas, on a indiqué le nombre des expériences et la durée d'activité du produit considéré. Ces résultats montrent que les produits selon l'invention sont doués d'une forte activité sur la dysrythmie avec une durée d'action prolongée chez certains d'entre eux.

Par ailleurs, les produits (I) sont peu toxiques et spécialement aucun signe de toxicité n'a pu être mis en évidence aux doses où ils sont actifs sur les dysrythmies.

Par suite, les produits (I) peuvent être utilisés en thérapeutique humaine comme protecteurs 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, etc.) et à la voie parentérale (ampoules injectables).

La dose nécessaire à la restauration du rythme sinusal chez l'homme est comprise entre 50 et 150 mg par voie intraveineuse et entre 400 et 800 mg par voie orale, par jour, environ.

Tableau 2

N° de code du produit	Nombre d'animaux	Durée de l'activité sur la tachycardie ventriculaire
SR 40976	2	2 h 45 et 11 h 35
SR 41297	1	1 h 40
SR 41298	3	supérieure à 24 h les trois fois
SR 41299	2	3 h 20 et 3 h 50
SR 41338	2	8 h et plus de 24 h
SR 41411	2	3 h 10 et 10 h
SR 41463	2	supérieure à 24 h les deux fois
SR 41575	3	de 8 h à plus de 24 h
SR 41584	1	supérieure à 24 h
SR 41612	1	supérieure à 24 h
SR 41620	2	supérieure à 24 h les deux fois
SR 41639	1	1 h 40
SR 41694	1	1 h 50
SR 41700	2	supérieure à 24 h les deux fois
SR 41494	1	9 h
SR 41770	1	5 h
SR 41811	1	7 h

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

Comprimés

SR 41298	0,200 g
Cellulose microcristalline	0,140 g
Lactose	0,140 g
Stéarate de magnésium	0,020 g
	<u>0,500 g</u>

Revendications (pour les Etats contractants : (BE, CH, DE, FR, GB, IT, LI, LU, NL, SE))

1. Dérivés de la pipéridinedione répondant à la formule générale I :

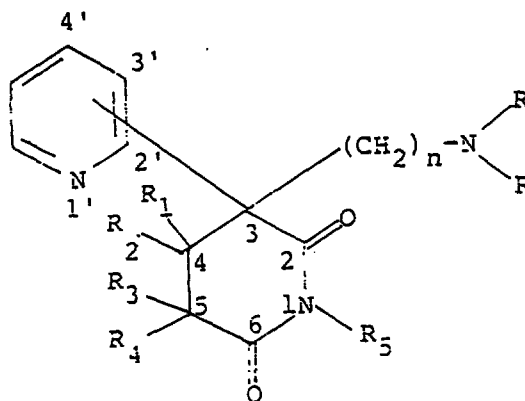


Tableau 2

	N° de code du produit	Nombre d'animaux	Durée de l'activité sur la tachycardie ventriculaire
5	SR 40976	2	2 h 45 et 11 h 35
	SR 41297	1	1 h 40
10	SR 41298	3	supérieure à 24 h les trois fois
	SR 41299	2	3 h 20 et 3 h 50
	SR 41338	2	8 h et plus de 24 h
15	SR 41411	2	3 h 10 et 10 h
	SR 41463	2	supérieure à 24 h les deux fois
	SR 41575	3	de 8 h à plus de 24 h
20	SR 41584	1	supérieure à 24 h
	SR 41612	1	supérieure à 24 h
	SR 41620	2	supérieure à 24 h les deux fois
	SR 41639	1	1 h 40
25	SR 41694	1	1 h 50
	SR 41700	2	supérieure à 24 h les deux fois
	SR 41494	1	9 h
30	SR 41770	1	5 h
	SR 41811	1	7 h

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

Comprimés

SR 41298	0,200 g
Cellulose microcristalline	0,140 g
Lactose	0,140 g
Stéarate de magnésium	0,020 g
	<u>0,500 g</u>

45

Revendications (pour les Etats contractants : (BE, CH, DE, FR, GB, IT, LI, LU, NL, SE)

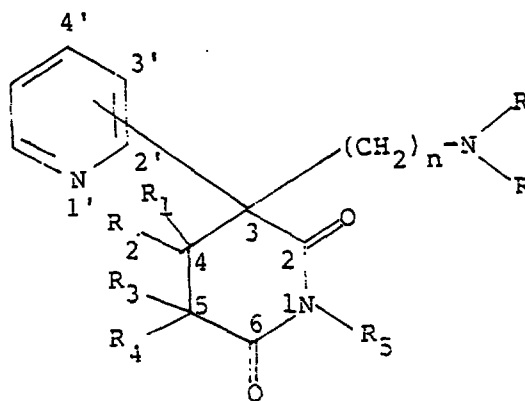
1. Dérivés de la pipéridinedione répondant à la formule générale I :

50

55

60

65



(I)



dans laquelle

R représente un groupe alkyle droit ou ramifié ayant 2 à 5 atomes de carbone, ou encore
— le groupe

5



représente un groupe morpholino ou pipéridino éventuellement substitué par 1 à 4 groupes méthyle,
n = 2 ou 3.

10

R₁, R₂, R₃ et R₄ considérés indépendamment représentent un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle droit ou ramifié ayant 1 à 4 atomes de carbone, ou

R₃ et R₄ pris ensemble représentent un groupe (CH₂)_m où m = 4 ou 5, ou encore R₂ et R₃ pris ensemble représentent un groupe (CH₂)_p où p = 3 ou 4 et, dans ce cas, R₁ et R₄ sont l'hydrogène.

15

R₅ désigne l'hydrogène ou un groupe alkyle droit ou ramifié ayant 1 à 4 atomes de carbone,

— enfin, la pipéridinedione substitue le groupe pyridyle en 2', 3' ou 4', ainsi que les sels desdits dérivés avec des acides pharmaceutiquement acceptables.

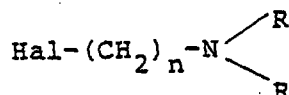
2. Dérivés selon la revendication 1, se présentant sous la forme d'un diastéréo-isomère ou d'un isomère optique ou d'un mélange de ces isomères.

20

3. Procédé de préparation des dérivés de la pipéridinedione selon la revendication 1, de formule I, dans laquelle R₄ = R₅ = H, caractérisé en ce que :

— dans une première étape, on réalise l'alkylation du pyridylacétonitrile par un composé de formule

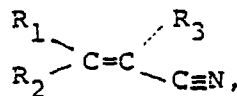
25



dans laquelle Hal représente un halogène, la réaction étant effectuée en présence d'une base,

30

— puis, on fait réagir sur le produit obtenu un nitrile α-insaturé de formule



35

la réaction étant effectuée en présence d'un hydroxyde d'ammonium quaternaire,

— le composé ainsi obtenu est alors cyclisé par chauffage en milieu acide,

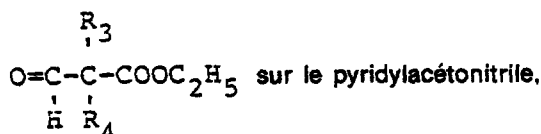
— et éventuellement transformé en l'un de ses sels par action d'un acide minéral ou organique pharmaceutiquement acceptable.

40

4. Procédé de préparation des dérivés de la pipéridinedione selon la revendication 1, de formule I, dans laquelle R₁ = R₂ = R₅ = H, caractérisé en ce que :

— dans une première étape, on fait régir un dérivé carbonyle de formule

45

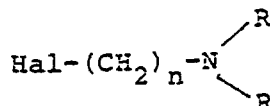


50

— puis, on réduit catalytiquement le produit ainsi obtenu de façon à transformer le dérivé insaturé en dérivé saturé,

— puis, on fait réagir sur ledit dérivé saturé un α-nitrile de formule

55



— le dérivé ainsi obtenu est ensuite cyclisé par chauffage en milieu acide,

60

— et éventuellement transformé en l'un de ses sels par action d'un acide minéral ou organique pharmaceutiquement acceptable.

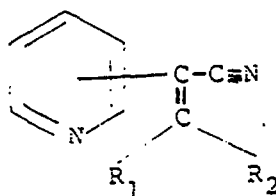
5. Procédé de préparation des dérivés de la pipéridinedione selon la revendication 1, de formule I, dans laquelle R₅ = H,

caractérisé en ce que :

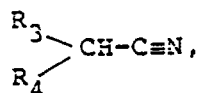
65

— dans une première étape, on effectue la réaction d'un nitrile insaturé de formule :





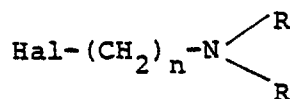
10 sur un nitrile de formule



15 la réaction étant effectuée en présence de diisopropylamidure, à basse température et en solution dans un solvant,

— puis, on fait réagir le produit ainsi obtenu sur un dérivé halogéné de formule

20



cette réaction étant effectuée en présence d'un agent de sodation au sein d'un solvant inerte,

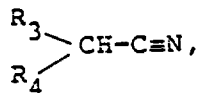
25 — le produit ainsi obtenu est alors cyclisé par chauffage en milieu acide,

— et, éventuellement transformé en l'un de ses sels par action d'un acide minéral ou organique pharmaceutiquement acceptable.

6. Procédé de préparation des dérivés de la pipéridinedione selon la revendication 1, de formule I dans laquelle $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{R}_5 = \text{H}$,

30 caractérisé en ce que :

— dans une première étape, on fait réagir le nitrile de formule



35

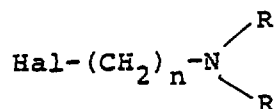
sur le chloro-1 bromo-2 éthane, la réaction étant réalisée en présence de diéthylamidure de lithium, à température ambiante, dans un solvant inerte,

40 — puis, on fait réagir le produit ainsi obtenu avec le cyanure de tétraéthylammonium à température de 40 à 60 °C, dans un solvant,

— le dinitrile ainsi obtenu est ensuite mis en réaction avec la bromopyridine, en présence de diisopropylamidure de lithium au sein d'un solvant inerte et à une température comprise entre — 10 et — 20 °C,

— on fait ensuite réagir le produit ainsi obtenu avec un dérivé halogéné de formule

45



50

cette réaction étant effectuée en présence d'un agent de sodation au sein d'un solvant inerte,

— le produit ainsi obtenu est alors cyclisé par chauffage en milieu acide,

— et éventuellement transformé en l'un de ses sels par action d'un acide minéral ou organique pharmaceutiquement acceptable.

55 7. Procédé selon l'une quelconque des revendications 3 à 6, caractérisé en ce que le composé ainsi obtenu de formule I dans laquelle R_5 est H, avant une éventuelle salification, est transformé par alkylation à l'azote, selon des méthodes d'alkylation connues en un composé de formule I dans laquelle R_5 représente un groupe alkyle droit ou ramifié ayant 1 à 4 atomes de carbone.

60 8. Procédé selon l'une quelconque des revendications 3 à 7, caractérisé en ce que le composé de formule I ainsi obtenu est isolé sous la forme d'un diastéréo-isomère, d'un isomère optique ou d'un mélange de ces isomères.

9. Médicaments, caractérisés en ce qu'ils contiennent au moins un dérivé de la pipéridinedione selon l'une des revendications 1 ou 2.

65 10. Médicaments protecteurs du myocarde, caractérisés en ce qu'ils contiennent entre 50 et 800 mg d'au moins un dérivé de la pipéridinedione selon l'une des revendications 1 ou 2.



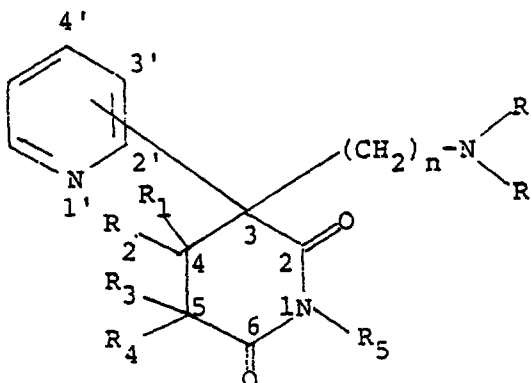
Revendications (pour l'Etat contractant AT)

1. Procédé de préparation de dérivés de la pipéridinedione de formule générale I :

5

10

15



(I)

dans laquelle

20 R représente un groupe alkyle droit ou ramifié ayant 2 à 5 atomes de carbone, ou encore
— le groupe



25

représente un groupe morpholino ou pipéridino éventuellement substitué par 1 à 4 groupes méthyle,
n = 2 ou 3,

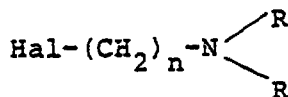
30 R₁, R₂, R₃ considérés indépendamment représentent l'hydrogène ou un groupe alkyle droit ou ramifié ayant 1 à 4 atomes de carbone, ou R₂ et R₃ pris ensemble représentent —(CH₂)_p— où p est 3 ou 4 et, dans ce cas, R₁ est H,

R₄ et R₅ sont H,

— la pipéridinedione substitue le groupe pyridyle en 2', 3' ou 4', ainsi que des sels desdits dérivés avec des acides,

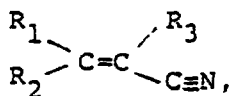
caractérisé en ce que :

35 — dans une première étape, on réalise l'alkylation du pyridylacétonitrile par un composé de formule



40

dans laquelle Hal représente un halogène, la réaction étant effectuée en présence d'une base,
— puis, on fait réagir sur le produit ainsi obtenu un nitrile α-insaturé de formule



45

la réaction étant effectuée en présence d'un hydroxyde d'ammonium quaternaire,

— le composé ainsi obtenu est alors cyclisé par chauffage en milieu acide,

— éventuellement, on transforme le produit de formule I ainsi obtenu en l'un de ses sels par action

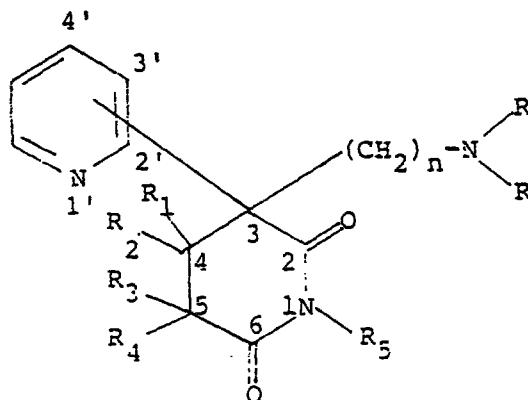
50 d'un acide organique ou minéral.

2. Procédé de préparation de dérivés de la pipéridinedione de formule générale I :

55

60

65



(I)



dans laquelle

R représente un groupe alkyle droit ou ramifié ayant 2 à 5 atomes de carbone, ou encore
— le groupe

5



représente un groupe morpholino ou pipéridino éventuellement substitué par 1 à 4 groupes méthyle,

10

n = 2 ou 3,

R₁, R₂, R₅ sont H,

R₃ et R₄, considérés indépendamment, représentent l'hydrogène ou un groupe alkyle droit ou ramifié ayant 1 à 4 atomes de carbone, ou R₃ et R₄ pris ensemble représentent un groupe (CH₂)_m où m = 4 ou 5,

15

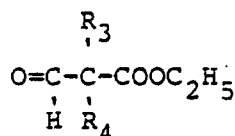
— la pipéridinedione substitue le groupe pyridyle en 2', 3' ou 4', ainsi que des sels desdits dérivés

avec des acides,

caractérisé en ce que :

— dans une première étape, on fait réagir un dérivé carbonyle de formule

20



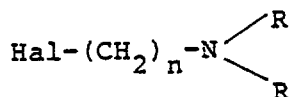
sur le pyridylacétonitrile,

25

— puis, on réduit catalytiquement le produit ainsi obtenu de façon à transformer le dérivé insaturé en dérivé saturé,

— puis, on fait réagir sur le dérivé saturé un α-nitrile de formule

30



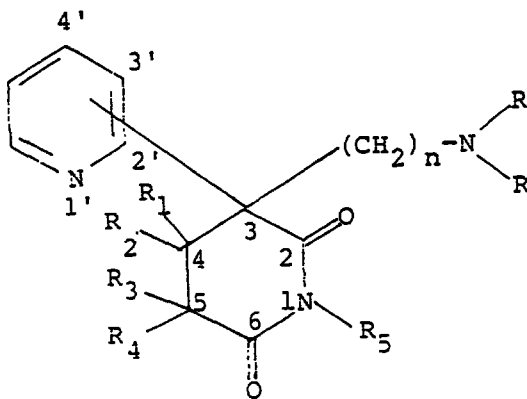
— le dérivé ainsi obtenu est ensuite cyclisé par chauffage en milieu acide,

35

— et éventuellement, on transforme le produit de formule I ainsi obtenu en l'un de ses sels par action d'un acide minéral ou organique.

3. Procédé de préparation de dérivés de la pipéridinedione de formule générale I :

40



(I)

45

50

dans laquelle

55

R représente un groupe alkyle droit ou ramifié ayant 2 à 5 atomes de carbone, ou encore
— le groupe

60



représente un groupe morpholino ou pipéridino éventuellement substitué par 1 à 4 groupes méthyle,

n = 2 ou 3,

R₁, R₂, R₃ et R₄ considérés indépendamment représentent un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle droit ou ramifié ayant 1 à 4 atomes de carbone, ou

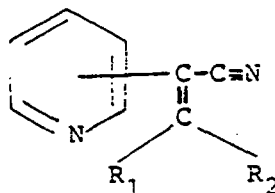


R_3 et R_4 pris ensemble représentent un groupe $(CH_2)_m$ où $m = 4$ ou 5 , ou encore R_2 et R_3 pris ensemble représente un groupe $(CH_2)_p$ où $p = 3$ ou 4 et, dans ce cas, R_1 et R_4 sont l'hydrogène, R_5 est H.

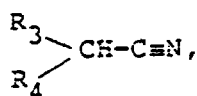
— la pipéridinedione substitue le groupe pyridyle en 2', 3' ou 4', ainsi que des sels desdits dérivés avec des acides,

caractérisé en ce que :

— dans une première étape on effectue la réaction d'un nitrile insaturé de formule

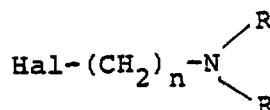


sur un nitrile de formule



la réaction étant effectuée en présence de diisopropylamidure, à basse température et en solution dans un solvant,

— puis, on fait réagir le produit ainsi obtenu sur un dérivé halogéné de formule

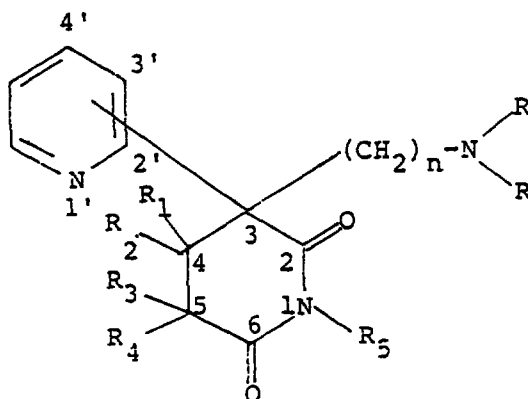


cette réaction étant effectuée en présence d'un agent de sodation au sein d'un solvant inerte,

— puis, on cyclise par chauffage en milieu acide le produit ainsi obtenu,

— éventuellement, on transforme le produit de formule I ainsi obtenu en l'un de ses sels par action d'un acide minéral ou organique.

4. Procédé de préparation de dérivés de la pipéridinedione de formule générale I :



dans laquelle

R représente un groupe alkyle droit ou ramifié ayant 2 à 5 atomes de carbone, ou encore,

— le groupe



représente un groupe morpholino ou pipéridino éventuellement substitué par 1 à 4 groupes méthyle,

$n = 2$ ou 3 ,

R_1 , R_2 et R_5 sont H,

R_3 et R_4 considérés indépendamment représentent l'hydrogène ou un groupe alkyle droit ou ramifié ayant 1 à 4 atomes de carbone ou R_3 et R_4 pris ensemble représentent un groupe $(CH_2)_m$ où $m = 4$ ou 5 .



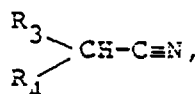
27

0 110 755

R₃ pris
ne,
dérivés

— la pipéridinedione substitue le groupe pyridyle en 2', 3' ou 4', ainsi que des sels desdits dérivés avec des acides,
caractérisé en ce que :
— dans une première étape, on fait réagir le nitrile de formule

5



10

sur le chloro-1 bromo-2 éthane, la réaction étant réalisée en présence de diéthylamidure de lithium, à température ambiante, dans un solvant inerte,

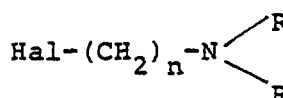
— puis, on fait réagir le produit ainsi obtenu avec le cyanure de tétraéthylammonium à température de 40 à 60 °C, dans un solvant,

15

— le dinitrile ainsi obtenu est ensuite mis en réaction avec la bromopyridine, en présence de diisopropylamidure de lithium au sein d'un solvant inerte et à une température comprise entre — 10 et — 20 °C,

— on fait ensuite réagir le produit obtenu avec un dérivé halogéné de formule

20



ps

25 cette réaction étant effectuée en présence d'un agent de sodation au sein d'un solvant inerte,

— puis, on cyclise par chauffage en milieu acide le produit ainsi obtenu,

— éventuellement, on transforme le produit de formule I ainsi obtenu en l'un de ses sels par action d'un acide minéral ou organique.

5. Procédé de préparation de dérivés de la pipéridinedione de formule I selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que ledit dérivé de formule I dans laquelle R₅ est H, avant une éventuelle salification, est transformé par alkylation à l'azote, selon des méthodes d'alkylation connues, en un composé de formule I dans laquelle R₅ représente un groupe alkyle droit ou ramifié ayant de 1 à 4 atomes de carbone.

6. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que le produit ainsi obtenu est isolé sous la forme d'un diastéreo-isomère, d'un isomère optique ou d'un mélange de ces isomères.

7. Utilisation des dérivés de la pipéridinedione de formule I, obtenus selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, pour la préparation de médicaments.

8. Utilisation de dérivés de la pipéridinedione de formule I, obtenus selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, pour la préparation de médicaments protecteurs du myocarde, lesdits médicaments contenant entre 50 et 800 mg desdits dérivés.

Claims (for the Contracting States : BE, CH, DE, FR, GB, IT, LI, LU, NL, SE)

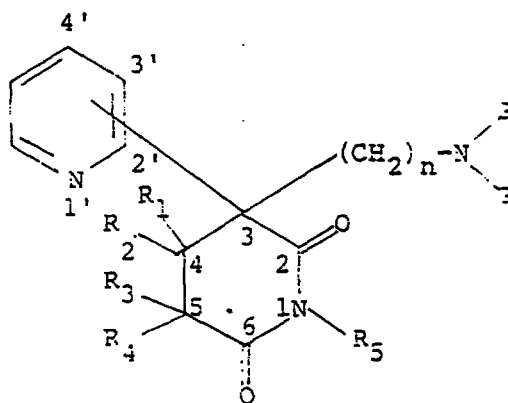
45

1. Derivatives of piperidinedione responding to general formula I :

50

55

60



(I)

in which

R represents a straight or branched alkyl group having from 2 to 5 atoms of carbon,

65 or the group





5 represents a morpholino or piperidino group possibly substituted by 1 to 4 methyl groups ;
n = 2 or 3 ;

R₁, R₂, R₃ and R₄, considered independently represent an atom of hydrogen or a straight or branched alkyl group having 1 to 4 atoms of carbon, or

R₃ and R₄ taken together represent a (CH₂)_m group where m = 4 or 5 or R₂ and R₃ taken together
10 represent a (CH₂)_p group where p = 3 or 4 and in this case R₁ and R₄ are hydrogen,

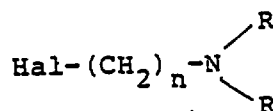
R₅ designates hydrogen or a straight or branched alkyl group having 1 to 4 atoms of carbon,
— finally piperidinedione substitutes the pyridyl group in 2', 3' or 4' position, as well as the salts of said derivatives with pharmaceutically acceptable acids.

2. The derivatives according to claim 1 in the form of a diastereoisomer or an optical isomer or a
15 mixture of these isomers.

3. A process for preparing the derivatives of piperidinedione of formula I, according to claim 1, in which R₄ = R₅ = H, characterized in that it comprises :

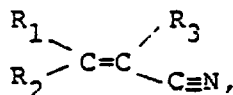
— in a first step, effecting alkylation of pyridylacetonitrile by a compound of formula

20



25 in which Hal represents a halogen, the reaction being carried out in the presence of a base,
— then reacting on the product obtained an α-unsaturated nitrile of formula

30



the reaction being carried out in the presence of a quaternary ammonium hydroxide,

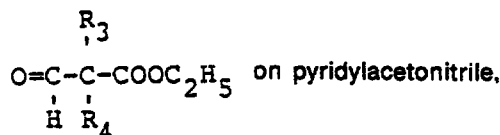
— then cyclizing the compound obtained by heating in an acid medium,

35 — and optionally converting the product into one of its salts by action of a pharmaceutically acceptable mineral or organic acid.

4. A process for preparing the derivatives of piperidinedione of formula (I) according to claim 1, in which R₁ = R₂ = R₅ = H, characterized in that it comprises :

— in a first step, reacting a carbonyl derivative of formula :

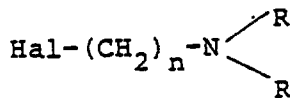
40



45 — then catalytically reducing the product thus obtained so as to convert the unsaturated derivative into saturated derivative,

— then reacting on said saturated derivative an α-nitrile of formula

50



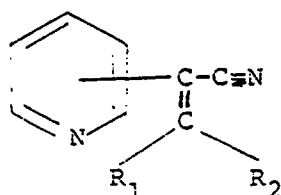
— then cyclizing the derivative obtained by heating in an acid medium.

— and optionally converting the derivative into one of its salts by action of a pharmaceutically acceptable mineral or organic acid.

55 5. A process for preparing the derivatives of piperidinedione of formula (I) according to claim 1, in which R₅ = H, characterized in that it comprises :

— in first step, effecting reaction of an unsaturated nitrile of formula

60



65



on a nitrile of formula



the reaction being effected in the presence of diisopropylamide, at low temperature and in solution in a solvent,

10 — then reacting the product thus obtained on a halogen derivative of formula



this reaction being carried out in the presence of a sodation agent within an inert solvent,

— then cyclizing the product obtained by heating in an acid medium,

20 — and optionally converting the product into one of its salt by action of a pharmaceutically acceptable mineral or organic acid.

6. A process for preparing the derivatives of piperidinedione of formula (I) according to claim 1, in which $R_1 = R_2 = R_5 = H$, characterized in that it comprises :

— in a first step, reacting the nitrile of formula



30

on 1-chloro 2-bromo ethane, the reaction being carried out in the presence of lithium diethylamide, at ambient temperature, in an inert solvent,

— then reacting the product thus obtained with tetraethylammonium cyanide at a temperature of 40

35 to 60°, in a solvent,

— then reacting the dinitrile obtained with bromopyridine, in the presence of lithium diisopropylamide within an inert solvent and at a temperature of between —10 and —20 °C,

— then reacting the product thus obtained with a halogen derivative of formula



45

this reaction being carried out in the presence of a sodation agent within an inert solvent.

— then cyclizing the product thus obtained by heating in an acid medium,

— and optionally converting the product into one of its salts by action of a pharmaceutically acceptable mineral or organic acid.

50 7. The process according to any one of claims 3 to 6, characterized in that the product thus obtained of formula I in which R_5 is H, is converted, before an optional salification, by alkylation with nitrogen, in accordance with known methods of alkylation into a compound of formula I in which R_5 represents a straight or branched alkyl group having 1 to 4 atoms of carbon.

8. The process according to any one of claims 3 to 7, characterized in that the product thus obtained 55 of formula I is isolated in the form of a diastereo-isomer, of an optical isomer or of a mixture of these isomers.

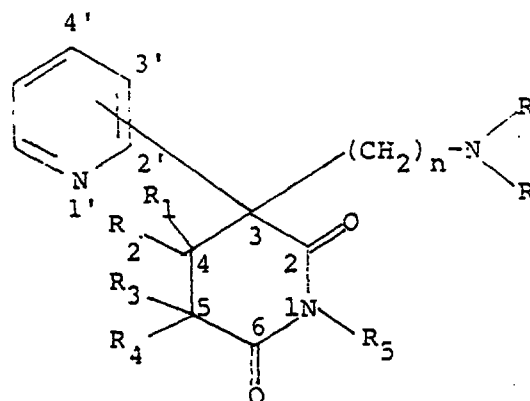
9. Drugs characterized in that they contain at least one derivative of piperidinedione according to any one of claims 1 or 2.

10. Drugs protecting the myocardium, characterized in that they contain between 50 and 800 mg of at 60 least one derivative of piperidinedione according to any one of claims 1 or 2.

Claims (for the Contracting State AT)

65 1. Process for preparing derivatives of piperidinedione responding to the general formula I :





(I)

in which

R represents a straight or branched alkyl group having from 2 to 5 atoms of carbon,
— or the group



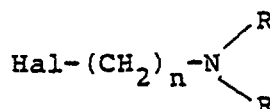
represents a morpholino or piperidino group possibly substituted by 1 to 4 methyl groups,
n = 2 or 3,

R₁, R₂, R₃ considered independently represent hydrogen or a straight or branched alkyl group having 1 to 4 atoms of carbon, or R₂ and R₃ taken together represent —(CH₂)_p— where p = 3 or 4, and in this case R₁ = H,

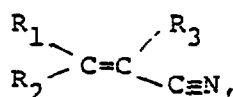
R₄ and R₅ = H,

— the piperidinedione substitutes the pyridyl group in 2', 3' or 4' position, as well as the salts of said derivatives with acids, characterized in that it comprises:

— in a first step, effecting alkylation of pyridylacetonitrile by a compound of formula



in which Hal represents a halogen, the reaction being carried out in the presence of a base,
— then reacting on the product thus obtained an α-unsaturated nitrile of formula

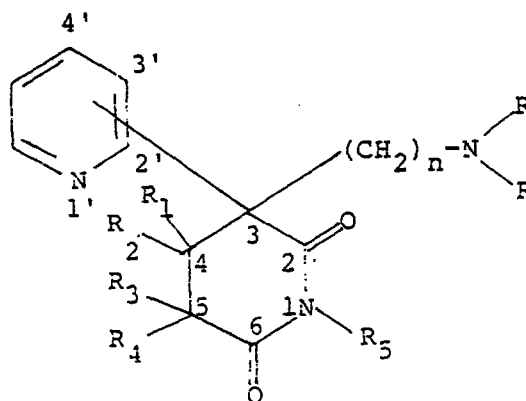


the reaction being carried out in the presence of a quaternary ammonium hydroxide,

— then cyclizing the product thus obtained by heating in an acid medium,

— and optionally converting the product thus obtained, of formula I, into one of its salts by action of a mineral or organic acid.

2. Process for preparing derivatives of piperidinedione of general formula I:



(II)



in which

R represents a straight or branched alkyl group having from 2 to 5 atoms of carbon, or
— the

5



group represents a morpholino or piperidino group possibly substituted by 1 to 4 methyl groups,

10

n = 2 or 3,

R₁, R₂, R₅ = H,

R₃ and R₄, considered independently represent hydrogen or a straight or branched alkyl group having from 1 to 4 atoms of carbon, or R₃ and R₄ taken together represent a (CH₂)_m group where m = 4 or 5.

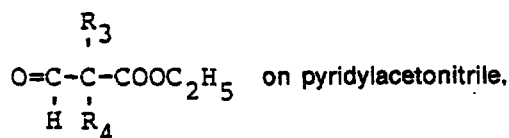
15

— the piperidinedione substitutes the pyridyl group in 2', 3' or 4' position, as well as the salts of said derivatives with the acids,

characterized in that it comprises :

— in a first step, reacting a carbonyl derivative of formula

20

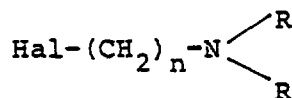


25

— then catalytically reducing the product thus obtained so as to convert the unsaturated derivative into saturated derivative,

— then reacting on said saturated derivative a α -nitrile of formula

30



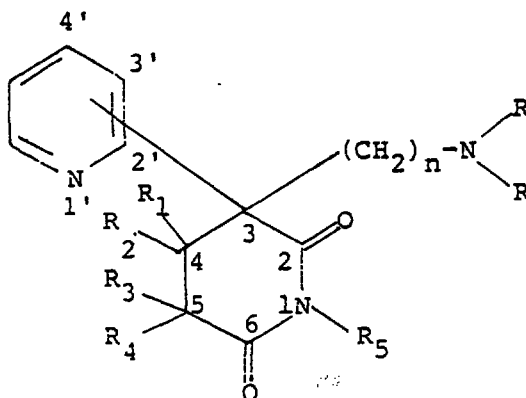
— then cyclizing the derivative thus obtained by heating in an acid medium,

35

— and optionally converting the product of formula I thus obtained into one of its salts by action of a mineral or organic acid.

3. Process for preparing derivatives of piperidinedione of general formula I :

40



(I)

50

in which

55

R represents a straight or branched alkyl group having from 2 to 5 atoms of carbon, or
— the

60



group represents a morpholino or piperidino group possibly substituted by 1 to 4 methyl groups,

n = 2 or 3,

R₁, R₂, R₃ and R₄ considered independently represent an atom of hydrogen or a straight or branched alkyl group having from 1 to 4 atoms of carbon, or



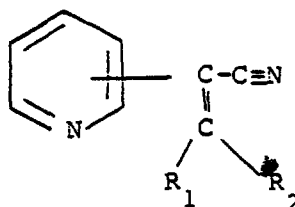
R_3 and R_4 taken together represent a $(CH_2)_m$ group where $m = 4$ or 5 , or R_2 and R_3 taken together represent a $(CH_2)_p$ group where $p = 3$ or 4 , and in this case R_1 and R_4 are hydrogen;

R_5 is H,

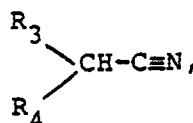
— the piperidinedione substitutes the pyridyl group in 2', 3' or 4' position, as well as the salts of said derivatives with acids,

characterized in that it comprises:

— in a first step, effecting reaction of an unsaturated nitrile of formula

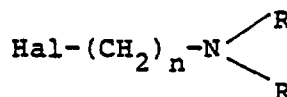


on a nitrile of formula



the reaction being effected in the presence of diisopropylamide, at low temperature and in solution in a solvent,

— then reacting the product thus obtained on a halogen derivative of formula

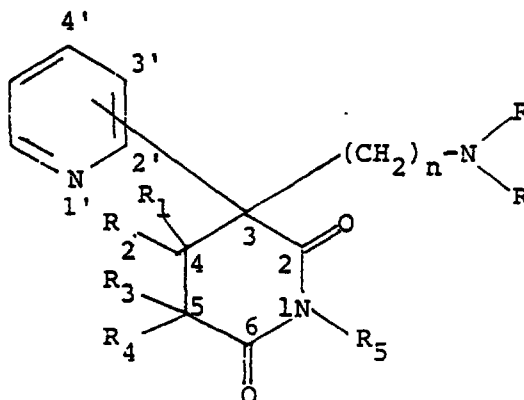


this reaction being carried out in the presence of a sodation agent within an inert solvent,

— then cyclizing the product thus obtained by heating in an acid medium,

— and optionally converting the product thus obtained of formula I into one of its salts by action of a mineral or organic acid.

4. Process for preparing derivatives of piperidinedione of general formula I:



in which

R represents a straight or branched alkyl group having from 2 to 5 atoms of carbon, or

— the



group represents a morpholino or piperidino group possibly substituted by 1' to 4 methyl groups,

$n = 2$ or 3 ,

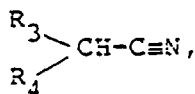
R_1 , R_2 and $R_5 = H$,

R_3 and R_4 considered independently represent hydrogen or a straight or branched alkyl group having from 1 to 4 atoms of carbon, or



R_3 and R_4 taken together represent a $(CH_2)_m$ group where $m = 4$ or 5 .
 — the piperidinedione substitutes the pyridyl group in 2', 3' or 4' position, as well as the salts of said derivatives with acids,
 characterized in that it comprises:

5 — in a first step, reacting the nitrile of formula



10

on 1-chloro 2-bromo ethane, the reaction being carried out in the presence of lithium diethylamide, at ambient temperature, in an inert solvent,

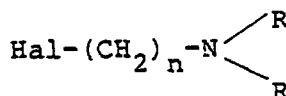
— then reacting the product thus obtained with tetraethylammonium cyanide at a temperature of 40 to 60°, in a solvent,

15

— then reacting the dinitrile obtained with bromopyridine, in the presence of lithium diisopropylamide within an inert solvent and at a temperature of between — 10 and — 20 °C,

— then reacting the product obtained with a halogen derivative of formula

20



this reaction being carried out in the presence of a sodation agent within an inert solvent,

25

— then cyclizing the product thus obtained by heating in an acid medium,

— and optionally converting the product into one of its salts by action of a mineral or organic acid.

5. Process for preparing derivatives of piperidinedione of formula I according to any one of claims 1 to 4, characterized in that said derivative of formula I in which R_5 is H, is converted before a possible salification, by alkylation with nitrogen, in accordance with known methods of alkylation into a compound

30

of formula I in which R_5 represents a straight or branched alkyl group having from 1 to 4 atoms of carbon.

6. Process according to any one of claims 1 to 5, characterized in that the product thus obtained is isolated in the form of a diastereoisomer, of an optical isomer or of a mixture of these isomers.

7. Use of derivatives of piperidinedione of formula I, obtained according to any one of claims 1 to 6, for the preparation of drugs.

35

8. Use of derivatives of piperidinedione of formula I, obtained according to any one of claims 1 to 6, for the preparation of drugs protecting the myocardium, said drugs containing between 50 and 800 mg of said derivatives.

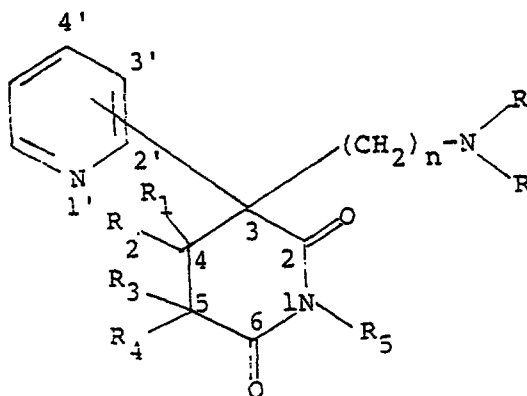
40 Patentansprüche (für die Vertragsstaaten : BE, CH, DE, FR, GB, IT, LI, LU, NL, SE)

1. Piperidindionderivate der allgemeinen Formel I

45

50

55



(I)

worin

60

R für eine gerade oder verzweigte Alkylgruppe mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen steht, oder aber
 — die Gruppe

65



eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Methylgruppen substituierte Morpholino- oder Piperidinogruppe darstellt,

$n = 2$ oder 3 ,

R_1 , R_2 , R_3 und R_4 , unabhängig voneinander, ein Wasserstoffatom oder eine gerade oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellen, oder

R_3 und R_4 , zusammen genommen, eine Gruppe $(CH_2)_m$ bedeuten, worin $m = 4$ oder 5 , oder aber R_2 und R_3 , zusammen genommen, eine Gruppe $(CH_2)_p$ darstellen, worin $p = 3$ oder 4 , und in diesem Fall R_1 und R_4 Wasserstoff sind,

R_5 Wasserstoff oder eine gerade oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bezeichnet,

— und schließlich das Piperidindion die Pyridylgruppe in 2', 3' oder 4' substituiert,

sowie die Salze der Derivate mit pharmazeutisch akzeptablen Säuren.

2. Derivate nach Anspruch 1 in Form eines Diastereoisomeren oder optischen Isomeren oder einer Mischung dieser Isomeren.

3. Verfahren zur Herstellung von Piperidindionderivaten nach Anspruch 1 der Formel I, worin $R_4 = R_5 = H$, dadurch gekennzeichnet, daß

— in einer ersten Stufe die Alkylierung von Pyridylacetonitril mit einer Verbindung der Formel



worin Hal für ein Halogen steht, durchgeführt wird, wobei die Reaktion in Gegenwart einer Base erfolgt,

— dann auf das erhaltene Produkt ein α -ungesättigtes Nitril der Formel



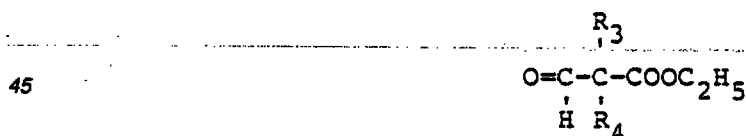
einwirken gelassen wird, wobei die Reaktion in Gegenwart eines quaternären Ammoniumhydroxids ausgeführt wird,

— die so erhaltene Verbindung danach durch Erhitzen in saurem Milieu zyklisiert wird,

— und gegebenenfalls durch Einwirken einer pharmazeutisch akzeptablen Mineral- oder organischen Säure in eines ihrer Salze übergeführt wird.

4. Verfahren zur Herstellung von Piperidindionderivaten nach Anspruch 1 der Formel I, worin $R_1 = R_2 = R_5 = H$, dadurch gekennzeichnet, daß:

— in einer ersten Stufe ein Carbonylderivat der Formel



mit Pyridylacetonitril zur Umsetzung gebracht wird,

— dann das so erhaltene Produkt katalytisch reduziert wird, sodaß das ungesättigte Derivat in ein gesättigtes Derivat übergeführt wird,

— dann auf das gesättigte Derivat ein α -Nitril der Formel



einwirken gelassen wird,

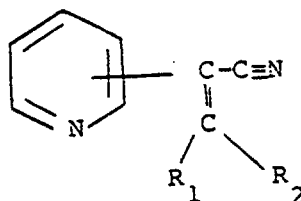
— das so erhaltene Derivat danach durch Erhitzen in saurem Milieu zyklisiert wird,

— und gegebenenfalls durch Einwirken einer pharmazeutisch akzeptablen Mineral- oder organischen Säure in eines seiner Salze übergeführt wird.

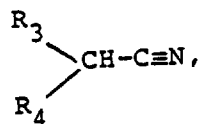
5. Verfahren zur Herstellung von Piperidindionderivaten nach Anspruch 1 der Formel I, worin $R_5 = H$, dadurch gekennzeichnet, daß

— in einer ersten Stufe die Umsetzung eines ungesättigten Nitrils der Formel



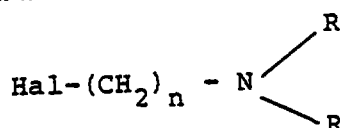


mit einem Nitril der Formel



durchgeführt wird, wobei die Reaktion in Gegenwart eines Metall-Diisopropylamids bei niedriger Temperatur und in Lösung in einem Lösungsmittel erfolgt.

— dann das so erhaltene Produkt mit einem halogenierten Derivat der Formel



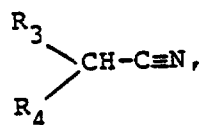
zur Umsetzung gebracht wird, wobei diese Reaktion in Gegenwart eines natriisierenden Mittels in einem inerten Lösungsmittel durchgeführt wird,

— das so erhaltene Produkt danach durch Erhitzen in saurem Milieu zyklisiert wird,

— und gegebenenfalls durch Einwirken einer pharmazeutisch akzeptablen Mineral- oder organischen Säure in eines seiner Salze übergeführt wird.

6. Verfahren zur Herstellung von Piperidindionderivaten nach Anspruch 1 der Formel I, worin $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{H}$, dadurch gekennzeichnet, daß

— in einer ersten Stufe das Nitril der Formel

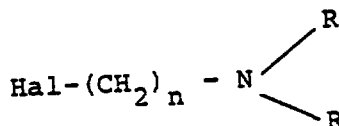


mit 1-Chlor-2-brom-äthan zur Umsetzung gebracht wird, wobei die Reaktion in Gegenwart von Lithiumdiäthylamid bei Umgebungstemperatur in einem inerten Lösungsmittel durchgeführt wird,

— und dann das so erhaltene Produkt mit Tetraäthylammoniumcyanid bei einer Temperatur von 40 bis 60 °C in einem Lösungsmittel reagieren gelassen wird,

— das so erhaltene Dinitril danach mit Brompyridin in Gegenwart von Lithiumdiisopropylamid in einem inerten Lösungsmittel und bei einer Temperatur zwischen -10 und -20 °C zur Umsetzung gebracht wird,

— danach das so erhaltene Produkt mit einem halogenierten Derivat der Formel



reagieren gelassen wird, wobei die Reaktion in Gegenwart eines natriisierenden Mittels in einem inerten Lösungsmittel durchgeführt wird,

— das so erhaltene Produkt danach durch Erhitzen in saurem Milieu zyklisiert wird,

— und gegebenenfalls durch Einwirken einer pharmazeutisch akzeptablen Mineral- oder organischen Säure in eines seiner Salze übergeführt wird.

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 3 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die so erhaltene Verbindung der Formel I, worin R_5 für H steht, vor einer möglichen Salzbildung durch Alkylieren am Stickstoff nach bekannten Alkylierungsverfahren in eine Verbindung der Formel I, worin R_5 eine gerade oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellt, übergeführt wird.

8. Verfahren nach einem der Ansprüche 3 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die so erhaltene Verbindung der Formel I in Form eines Diastereoisomeren, eines optischen Isomeren oder einer

Mischung dieser Isomeren isoliert wird.

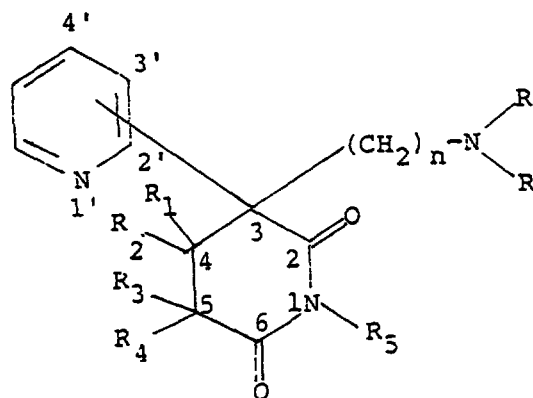


9. Medikamente, dadurch gekennzeichnet, daß sie mindestens ein Piperidindionderivat nach einem der Ansprüche 1 oder 2 enthalten.

10. Medikamente zum Myokardschutz, dadurch gekennzeichnet, daß sie zwischen 50 und 800 mg mindestens eines Piperidindionderivats nach einem der Ansprüche 1 oder 2 enthalten.

Patentansprüche (für den Vertragsstaat AT)

1. Verfahren zur Herstellung von Piperidindionderivaten der allgemeinen Formel I



(I)

worin

R für eine gerade oder verzweigte Alkylgruppe mit 2 bis 5 Kohlenstoffomen steht, oder aber — die Gruppe



eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Methylgruppen substituierte Morpholino- oder Piperidinogruppe darstellt,

n = 2 oder 3,

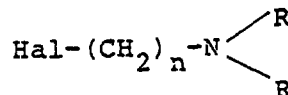
R₁, R₂, R₃, unabhängig voneinander Wasserstoff oder eine gerade oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellen, oder R₂ und R₃, zusammen genommen, für —(CH₂)_p— stehen, worin p 3 oder 4 ist, und in diesem Fall R₁ für H steht,

R₄ und R₅ H bedeuten,

— das Piperidindion die Pyridylgruppe in 2', 3' oder 4' substituiert,

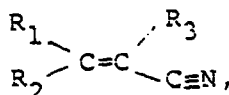
sowie der Salze dieser Derivate mit Säuren, dadurch gekennzeichnet, daß

— in einer ersten Stufe die Alkylierung von Pyridylacetonitril mit einer Verbindung der Formel



worin Hal für ein Halogen steht, durchgeführt wird, wobei die Reaktion in Gegenwart einer Base erfolgt,

— dann auf das erhaltene Produkt ein α-ungesättigtes Nitril der Formel



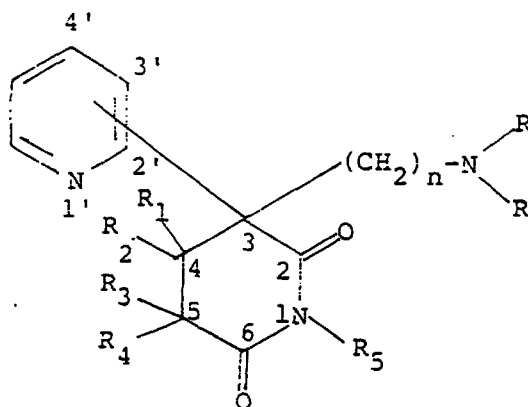
einwirken gelassen wird, wobei die Reaktion in Gegenwart eines quaternären Ammoniumhydroxids ausgeführt wird,

— die so erhaltene Verbindung danach durch Erhitzen in saurem Milieu zyklisiert wird,

— gegebenenfalls das so erhaltene Produkt der Formel I durch Einwirken einer organischen oder Mineralsäure in eines seiner Salze übergeführt wird.

2. Verfahren zur Herstellung von Piperidindionderivaten der allgemeinen Formel I





(I)

worin

R für eine gerade oder verzweigte Alkylgruppe mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen steht, oder aber
— die Gruppe



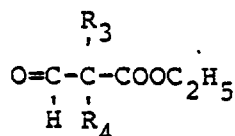
eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Methylgruppen substituierte Morpholino- oder Piperidinogruppe darstellt,

n = 2 oder 3,

R₁, R₂, R₅ H bedeuten,

R₃ und R₄, unabhängig voneinander, Wasserstoff oder eine gerade oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellen, oder R₃ und R₄, zusammen genommen, eine Gruppe (CH₂)_m bedeuten, worin m = 4 oder 5,

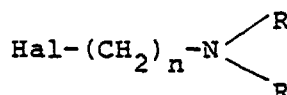
— das Piperidindion die Pyridylgruppe in 2', 3' oder 4' substituiert,
sowie der Salze dieser Derivate mit Säuren, dadurch gekennzeichnet, daß:
— in einer ersten Stufe ein Carbonylderivat der Formel



mit Pyridylacetonitril zur Umsetzung gebracht wird,

— dann das so erhaltene Produkt katalytisch reduziert wird, sodaß das ungesättigte Derivat in ein gesättigtes Derivat übergeführt wird,

— dann auf das gesättigte Derivat ein α-Nitril der Formel

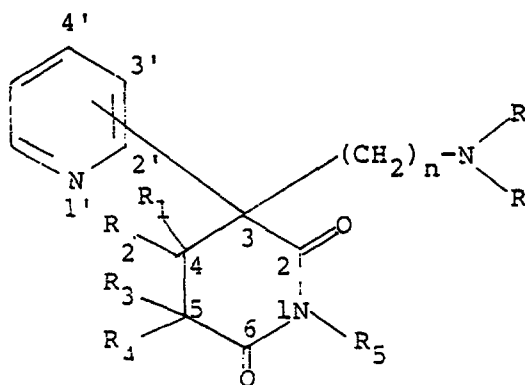


einwirken gelassen wird,

— das so erhaltene Derivat danach durch Erhitzen in saurem Milieu zyklisiert wird,

— und gegebenenfalls das so erhaltene Produkt der Formel I durch Einwirken einer Mineral- oder organischen Säure in eines seiner Salze übergeführt wird.

3. Verfahren zur Herstellung von Piperidindionderivaten der allgemeinen Formel I

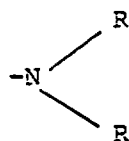


(I)



worin

R für eine gerade oder verzweigte Alkylgruppe mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen steht, oder aber
— die Gruppe



eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Methylgruppen substituierte Morpholino- oder Piperidinogruppe darstellt,

n = 2 oder 3,

R₁, R₂, R₃ und R₄, unabhängig voneinander, ein Wasserstoffatom oder eine gerade oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellen, oder

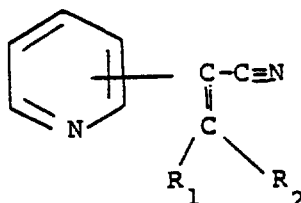
R₃ und R₄, zusammen genommen, eine Gruppe (CH₂)_m bedeuten, worin m = 4 oder 5, oder aber R₂ und R₃, zusammen genommen, eine Gruppe (CH₂)_p darstellen, worin p = 3 oder 4, und in diesem Fall R₁ und R₄ Wasserstoff sind,

R₅ für H steht,

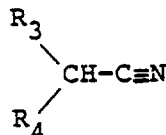
— das Piperidindion die Pyridylgruppe in 2', 3' oder 4' substituiert,

sowie der Salze dieser Derivate mit Säuren, dadurch gekennzeichnet, daß

— in einer ersten Stufe die Umsetzung eines ungesättigten Nitrils der Formel

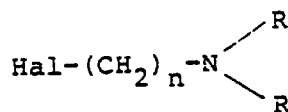


mit einem Nitril der Formel



durchgeführt wird, wobei die Reaktion in Gegenwart eines Metall-Diisopropylamids bei niedriger Temperatur und in Lösung in einem Lösungsmittel erfolgt,

— dann das so erhaltene Produkt mit einem halogenierten Derivat der Formel

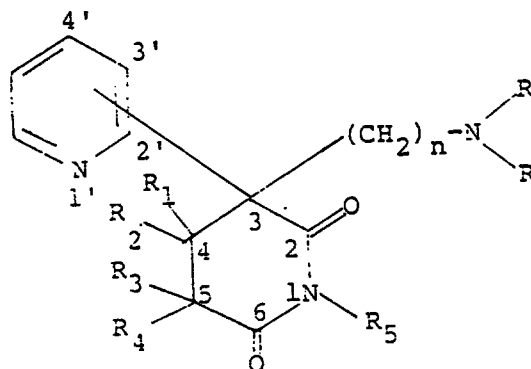


zur Umsetzung gebracht wird, wobei diese Reaktion in Gegenwart eines natriisierenden Mittels in einem inerten Lösungsmittel durchgeführt wird,

— das so erhaltene Produkt danach durch Erhitzen in saurem Milieu zyklisiert wird,

— gegebenenfalls das so erhaltene Produkt der Formel I durch Einwirken einer Mineral- oder organischen Säure in eines seiner Salze übergeführt wird.

4. Verfahren zur Herstellung von Piperidindionderivaten der allgemeinen Formel I



(I)



worin

R für eine gerade oder verzweigte Alkylgruppe mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen steht, oder aber — die Gruppe

5



10

eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Methylgruppen substituierte Morpholino- oder Piperidinogruppe darstellt,

n = 2 oder 3,

R₁, R₂ und R₃ H bedeuten,

R₃ und R₄, unabhängig voneinander, Wasserstoff oder eine gerade oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeuten oder

15

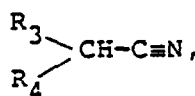
R₃ und R₄, zusammen genommen, eine Gruppe (CH₂)_m darstellen, worin m = 4 oder 5,

— das Piperidindion die Pyridylgruppe in 2', 3' oder 4' substituiert,

sowie der Salze dieser Derivate mit Säuren, dadurch gekennzeichnet, daß

— in einer ersten Stufe das Nitril der Formel

20



25

mit 1-Chlor-2-brom-äthan zur Umsetzung gebracht wird, wobei die Reaktion in Gegenwart von Lithiumdiäthylamid bei Umgebungstemperatur in einem inerten Lösungsmittel durchgeführt wird,

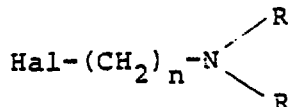
— dann das so erhaltene Produkt mit Tetraäthylammoniumcyanid bei einer Temperatur von 40 bis 60 °C in einem Lösungsmittel reagieren gelassen wird,

30

— das so erhaltene Dintril danach mit Brompyridin in Gegenwart von Lithiumdisopropylamid in einem inerten Lösungsmittel und bei einer Temperatur zwischen — 10 und — 20 °C zur Umsetzung gebracht wird,

— danach das so erhaltene Produkt mit einem halogenierten Derivat der Formel

35



reagieren gelassen wird, wobei die Reaktion in Gegenwart eines natrisierenden Mittels in einem inerten Lösungsmittel durchgeführt wird,

40

— das so erhaltene Produkt danach durch Erhitzen in saurem Milieu zyklisiert wird,

— das so erhaltene Produkt der Formel I durch Einwirken einer Mineral- oder organischen Säure gegebenenfalls in eines seiner Salze übergeführt wird.

45

5. Verfahren zur Herstellung von Piperidindionderivaten der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß das Derivat der Formel I, worin R₅ für H steht, vor einer möglichen Salzbildung durch Alkylieren am Stickstoff nach bekannten Alkylierungsverfahren in eine Verbindung der Formel I, worin R₅ eine gerade oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellt, übergeführt wird.

50

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß das so erhaltene Produkt in Form eines Diastereoisomeren, eines optischen Isomeren oder einer Mischung dieser Isomeren isoliert wird.

7. Verwendung der Piperidindionderivate der Formel I, erhalten nach einem der Ansprüche 1 bis 6, zur Herstellung von Medikamenten.

8. Verwendung von Piperidindionderivaten der Formel I, erhalten nach einem der Ansprüche 1 bis 6, zur Herstellung von Medikamenten zum Myokardschutz, welche Medikamente zwischen 50 und 800 mg der Derivate enthalten.

60

65

