(B) (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLAGGNINGSSKRIFT 83220

C Patentti myönnetty
Patent meddelat 10 00 1991

(51) Kv.lk.5 - Int.cl.5

C 07D 473/08

(21) Patenttihakemus - Patentansökning 853763

(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag 30.09.85

(24) Alkupäivä - Löpdag 30.09.85

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig 02.04.86

(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad 28.02.91

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet

01.10.84 US 656561 P

SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(71) Hakija - Sökande

1. **Janssen Pharmaceutica N.V.**, Turnhoutseweg 30, Beerse, Belgium, (BE)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. **Kennis, Ludo Edmond Josephine**, Guido Gezellestraat 50, Turnhout, Belgium, (BE)
2. **Vandenberk, Jan**, Kempenlaan 15, Beerse, Belgium, (BE)
3. **Boey, Jozef Martin**, Ericalaan 32, Vosselaar, Belgium, (BE)

(74) Asiamies - Ombud: **Oy Kolster Ab**

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

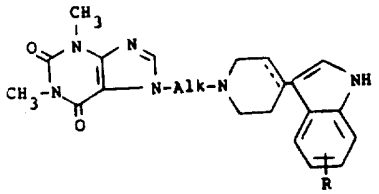
Menetelmä uusien terapeuttisesti käyttökelpoisten 1,3-dimetyyli-1H-puriini-2,6-dionijohdannaisten valmistamiseksi
Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara 1,3-dimetyl-1H-purin-2,6-dionderivat

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

FI C 78297 (C 07D 473/08), US A 4426383 (C 07D 473/08)

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksintö koskee menetelmää kaavan I mukaisten 1H-indol-3-yylin sisältävien 1,3-dimetyyli-1H-puriini-2,6-dionien tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen valmistamiseksi



(I)

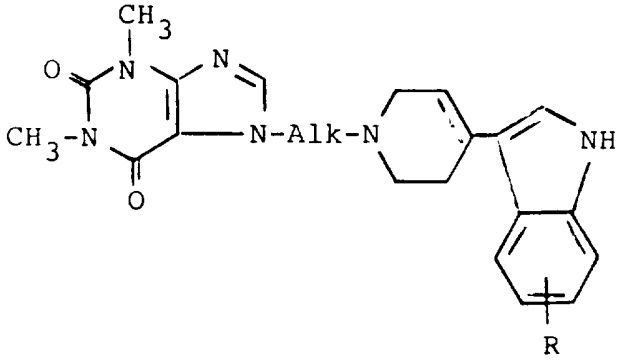
jossa kaavassa R on vety, alempi alkyyli, halogeeni, alempi alkoksi tai hydroksi ja pilkkuviiva tarkoittaa, että piperidiinirenkaan 3- ja 4-asemien hiiliatomien välillä voi olla kaksoissidos. Näillä yhdisteillä on psykotrooppinen vaikutus.

Uppfinningen avser ett förfarande för framställning av 1H-indol-3-yl-haltiga, 1,3-dimetyl-1H-purin-2,6-dioner med formeln

eller av deras farmaceutiskt godtagbara syraadditionssalt, i vilken formel R är väte, lägre alkyl, halogen, lägre alkoxi eller hydroxi och punktlinjen anger att en dubbelbindning kan föreligga mellan kolatomerna i piperidinringen 3- och 4-ställning. Dessa föreningar har psykotropisk aktivitet.

Menetelmä uusien terapeuttisesti käyttökelpoisten 1,3-dimetyyli-1H-puriini-2,6-dionijohdannaisten valmistamiseksi

Keksintö koskee uusien kaavan I mukaisten 1,3-dimetyyli-1H-puriini-2,6-dionijohdannaisten ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen valmistusta,



(I)

jossa kaavassa Alk on C_{2-4}-alkaanidiyyli, R on vety, hydroksi, C_{1-4}-alkyyli, halogeeni tai metoksi ja katkoviiva on mahdollinen, hiiliatomien 3 ja 4 välinen sidos. Näillä yhdisteillä on sedatiivinen vaikutus karjassa.

Eurooppalaisessa patentissa 71738 kuvataan joukko piperidiinin ja piperatsiinin sisältäviä teofyylliinijohdannaisia yhdisteinä, joilla on erilaisia farmakologisia vaikutuksia.

Lisäksi joukko 4-(1H-indol-3-yyli)piperidiinejä kuvataan US-patentissa 3 980 658 ja US-patentissa 3 947 578 yhdisteinä, joita voidaan käyttää rauhoitteina ja vastaavasti neurolepteina ja US-patentissa 4 359 468 ja US-patentissa 4 342 870 allergialääkkeinä ja verenpainelääkkeinä ja vastaavasti serotoniinin antagonisteina. Tällaisia 4-(1H-indol-3-yyli)piperidiinejä tunnetaan myös US-patentista 4 443 451.

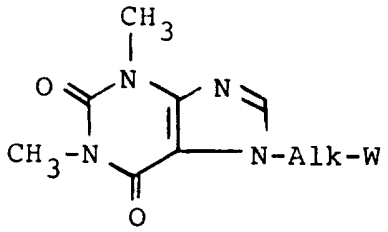
Käsiteltävänä olevan keksinnön yhdisteet eroavat mainituista yhdisteistä olennaisesti siten, että ne sisältävät 1,3-dimetyyli-1H-puriini-2,6-dioniosan liittyneenä 1H-indol-3-yylillä substituoituun piperidiiniin tai 3,6-

dihydro-1(2H)-pyridiiniin, sekä erityisiltä farmakologisilta ominaisuuksiltaan. On havaittu, että kaavan I mukaisilla yhdisteillä on sedatiivinen vaikutus karjassa, mitä on pidettävä yllättävänä ottaen huomioon, että rakenteeltaan läheisimmiltä, US-patentin 4 443 451 mukaisilta yhdisteiltä puuttuu tämä vaikutus.

Kaavan I mukaisen yhdisteryhmän määrittelyssä käytetty termi "halogeeni" on yhteinen nimitys fluorille, kloorille, bromille ja jodille.

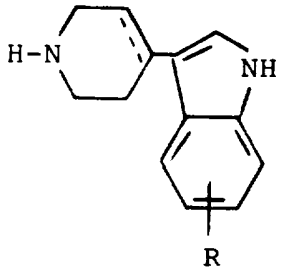
Kaavan I mukaisista yhdisteistä edullisimpia ovat 7-[2-[4-(1H-indol-3-yyli)-1-piperidinyyli]etyyli]-3,7-dihydro-1,3-dimetyyli-1H-puriini-2,6-dioni ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat.

Kaavan I mukaisia yhdisteitä ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä happoadditiosuoloja voidaan valmistaa siten, että yhdiste, jonka kaava on



(II)

jossa Alk tarkoittaa samaa kuin edellä ja W on reaktiivinen poistuva ryhmä edullisesti halogeeni, saatetaan reagoimaan piperidiinijohdannaisen kanssa, jonka kaava on



(III)

jossa R ja katkoviiva tarkoittavat samaa kuin edellä,

edullisesti reaktion suhteen inertissä liuottimessa; ja haluttaessa saatu kaavan I mukainen yhdiste muutetaan sinänsä tunnetulla tavalla muuksi kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi ja/tai kaavan I mukainen yhdiste muutetaan farmaseuttisesti hyväksyttäväksi happoadditiosuolaksi käyttäen sopivaa happoa tai happoadditiosuola muutetaan vapaaksi emäkseksi käyttäen alkalia ja/tai kaavan I mukainen yhdiste muutetaan stereokemialliseen isomeerimuotoon.

Kaavojen II ja III mukaisten yhdisteiden välinen reaktio voidaan suorittaa käyttäen sinänsä tunnettuja alkylointimenetelmiä.

Kaavassa II W on sopiva, reaktiivinen poistuva ryhmä, esim. halogeeni, kuten kloori, bromi tai jodi tai sulfonyylioksiryhmä kuten metyylisulfonyylioksi tai 4-metyylifenyylisulfonyylioksi.

Alkylointireaktiot suoritetaan sopivasti inertissä orgaanisessa liuottimessa kuten aromaattisessa hiilivedyssä, esim. bentseenissä, metyylibentseenissä, dimetyylibentseenissä ja vastaavissa; alempi-alkanolissa, esim. metanolissa, etanolissa, 1-butanolissa ja vastaavissa; ketonissa, esim. 2-propanonissa, 4-metyyli-2-pentanonissa ja vastaavissa; eetterissä, esim. 1,4-dioksaanissa, 1,1'-oksibisetaanissa, tetrahydrofuraanissa ja vastaavissa; N,N-dimetyyliformamidissa (DMF); N,N-dimetyyliasetamidissa (DMA); nitrobentseenissä; 1-metyyli-2-pyrrolidonissa ja vastaavissa. Voidaan lisätä sopivaa emästä kuten alkalimetallikarbonaattia tai -vetykarbonaattia, natriumhydridiä tai orgaanista emästä kuten N,N-dietyylietaaniamiinia tai N-(1-metyyli-etyyli)-propaaniamiinia reaktion aikana vapautuneen hapon neutraloimiseksi. Joissakin tapauksissa on asiallista lisätä jodisuolaa, mieluiten alkalimetallijodidia. Hieman kohotettu lämpötila voi nopeuttaa reaktiota.

Reaktiotuotteet voidaan eristää reaktioseoksesta ja tarvittaessa puhdistaa lisää tekniikan tason tuntemien menettelyjen avulla.

Kaavan I mukaisilla yhdisteillä on emäsluonne ja siten ne voidaan muuttaa terapeuttisesti aktiivisiksi, myrkyttömiksi happoadditiosuoloikseen käsittelemällä sopivilla hapoilla, esim. epäorgaanisilla hapoilla kuten halogeenivetyhapolla, esim. kloorivetyhapolla, bromivetyhapolla ja vastaavilla, ja rikkihapolla, typpihapolla, fosforihapolla ja vastaavilla tai orgaanisilla hapoilla kuten etikka-, propaani-, hydroksietikka-, 2-hydroksipropaani-, 2-oksopropaani-, etaanidi-, propaanidi-, butaanidi-, (Z)-2-buteenidi-, (E)-2-buteenidi-, 2-hydroksibutaanidi-, 2,3-dihydroksibutaanidi-, 2-hydroksi-1,2,3-propaanitrikarboksyyli-, metaanisulfoni-, etaanisulfoni-, bentseenisulfoni-, 4-metyylibentseenisulfoni-, sykloheksaanisulfamidi-, 2-hydroksibentsoe- ja 4-amino-hydroksibentsoehapolla ja vastaavilla hapoilla. Kääntäen voidaan suolamuoto muuttaa vapaan emäksen muotoon käsittelemällä emäksellä.

Menetelmässä käytetyt välituotteet ja lähtöaineet voidaan valmistaa sinänsä tunnetulla tavalla, esim. US-patenteissa 4 064 255 ja 4 196 209 ja edellä mainituissa viitteissä kuvatulla tavalla.

Kaavan I mukaiset yhdisteet ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat ovat tehokkaita antagonisteita joukolle hermovälitysaineita ja siten ne omaavat käyttökelpoisia farmakologisia ominaisuuksia.

Kaavan I mukaiset yhdisteet ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat ovat esim. apomorfiinin, tryptamiinin ja norepinefriinin antagonisteja. Mainittu antagonismi voidaan osoittaa alla kuvatuilla testimenettelyillä. Kokeelliset tulokset on koottu taulukkoon 1.

Yhdistetty apomorfiini (APO)-, tryptamiini (TRY)- ja norepinefriini (NOR)-testi rotalla

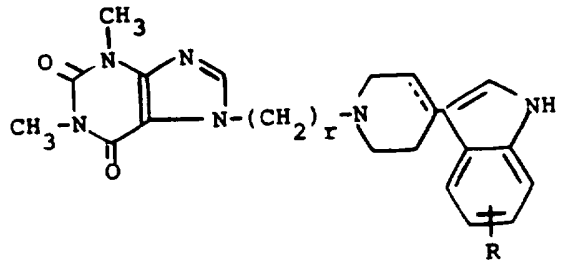
Tässä testissä käytettiin koe-eläiminä täysikasvuisia Wistar koirasrottia (paino 240±10 g). Kun eläimet oli-

vat paastonneet yli yön, niihin ruiskutettiin ihonalaisesti 1 ml/100 g tutkittavan yhdisteen vesiliuosta (aika = nolla) ja eläimet asetettiin eristettyihin tarkkailuhäkkeihin. Kolmekymmentä minuuttia myöhemmin (aika = 30 minuuttia) laskimoon ruiskutettiin 1,25 mg/kg apomorfiinihydrokloridia (APO) ja eläimistä tarkkailtiin tunnin aikana seuraavien apomorfiinin indusoimien oireiden esiintymistä tai puuttumista: kiihtymistila ja stereotyyppinen pureminen. Tämän tunnin jakson päätyttyä (aika = 90 minuuttia) samojen eläinten laskimoon ruiskutettiin 40 mg/kg tryptamiinia (TRY) ja rekisteröitiin tryptamiinin indusoimat tyypilliset bilateraaliset tonuskohtaukset. Kaksi tuntia esikäsittelyn jälkeen (aika = 120 minuuttia) samat eläimet stimuloitiin ruiskuttamalla laskimoon 1,25 mg/kg norepinefriiniä (NOR) ja mahdollinen kuolleisuus laskettiin 60 minuuttia myöhemmin.

Taulukossa 1 on ilmoitettu ED_{50}-arvot joukolle testattuja yhdisteitä. Tässä käytettynä ED_{50}-arvolla tarkoitetaan annosta, joka suojaa 50 % eläimistä apomorfiinin, tryptamiinin tai norepinefriinin indusoimilta oireilta.

Taulukossa 1 luetellut yhdisteet ovat pelkästään esimerkkejä kaavan I piiriin kuuluvien yhdisteiden käyttökelpoisista farmakologisista vaikutuksista.

Taulukko 1



Ynd. n:o	r	C=C	R	APO	TRY	NOR
1	2	C-C	H	0.39	0.78	1.2
21	2	C=C	H	-	1.25	2.5
3	2	C-C	7-CH_3	-	5	1.25
5	2	C-C	5-F	2.5	5	2.5
13*	3	C-C	H	-	2.5	0.31
7	2	C-C	5-Cl	1.25	1.25	-
17	3	C=C	H	5	-	1.25
18	4	C=C	H	-	-	0.10
10*	3	C-C	7-CH_3	-	-	0.50
12	2	C=C	6-F	1.25	0.63	1.25
14	3	C-C	6-F	5	5	0.12
15**	4	C-C	H	-	-	0.08
16	4	C-C	6-F	-	-	0.04

* : (E)-2-buteenidioaatti (1:1)

** : (E)-2-buteenidioaatti (2:1)

Farmakologisten vaikutustensa ansiosta kaavan I mukaisia yhdisteitä ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä happoadditiosuoloja voidaan käyttää psykotrooppisia sairauksia potevien tasalämpöisten eläinten hoidossa. Ko. yhdisteillä on myös käyttökelpoisia ominaisuuksia rauhoittavina, anksiolyyttisinä, antiaggressivisina ja antistressilääkeaineina ja siten niitä voidaan käyttää suojaamaan ihminen poissulkien tasalämpöisiä eläimiä esim. stressitilanteissa, esim. kuljetuksen aikana ja vastaavissa tilanteissa. Ko. yhdisteillä on erityisesti käyttöä nautakarjan käsittelyssä, pienissä ja suurissa kirurgisissa toimenpiteissä, kuljetuksessa ja erottelussa.

Koska ko. yhdisteet ovat käyttökelpoisia psykotro-

oppisten sairauksien hoidossa ja koska niillä on rauhoittava, anksiolyyttinen, antiaggressiivinen ja antistressivaikutus, ko. yhdisteet voidaan formuloida erilaisiksi farmaseuttisiksi antomuodoiksi.

Farmaseuttiset koostumukset valmistetaan siten, että määrätty määrä tehoaineena toimivaa yhdistettä emäs- tai happoadditiosuolamuodossaan sekoitetaan tarkoin farmaseuttisesti hyväksyttävän kantajan kanssa, joka kantaja voi muodoltaan vaihdella laajasti halutusta antomuodosta riippuen. Nämä farmaseuttiset koostumukset ovat suositeltavasti annosyksikkömuodossa suositeltavasti suun kautta, peräaukon kautta tai parenteraaliruiskeena antoa varten. Esim. valmistettaessa koostumuksia suun kautta antoon voidaan käyttää kaikkia tavanomaisia farmaseuttisia väliaineita kuten vettä, glykoleja, öljyjä, alkoholeja ja vastaavia suun kautta annettavissa nestevalmisteissa kuten suspensioissa, siirapeissa, eliksiireissä ja liuoksissa, tai kiinteitä kantajia kuten tärkkelyksiä, sokereita, kaoliinia, liukastusaineita, sideaineita, hajotusaineita ja vastaavia jauheissa, pillereissä, kapseleissa ja tableteissa. Annon helppouden vuoksi tabletit ja kapselit muodostavat edullisimman suun kautta annettavan annosyksikkömuodon, jolloin on selvää, että käytetään kiinteitä farmaseuttisia kantajia. Parenteraalikoostumuksissa kantajana on tavallisesti ja ainakin suureksi osaksi steriili vesi, joskin voidaan lisätä muitakin aineosia kuten liukenemista parantavia aineita. Voidaan esimerkiksi valmistaa ruiskeliuoksia, joissa kantajana on keittosuolaliuos, glukoosiliuos tai keittosuolaliuoksen ja glukoosiliuoksen seos. Voidaan myös valmistaa ruiskesuspensioita, joissa voidaan käyttää asianmukaisia nestekantajia, suspendointiaineita ja vastaavia. Koska yhdisteiden I happoadditiosuolat liukenevat paremmin veteen kuin vastaava emäsmuoto, on selvää, että ne sopivat paremmin vesikoostumusten valmistukseen.

Annon helppouden ja annostuksen tasaisuuden vuoksi yllä mainitut farmaseuttiset koostumukset formuloidaan erityisen edullisesti annosyksikkömuotoon. Annosyksikkömuodolla tarkoitetaan fysikaalisesti erillisiä yksikköjä, jotka voidaan antaa yhtenä annoksena, joka sisältää ennalta määrätyn määrän tehoainetta, jonka on laskettu aiheuttavan toivotun terapeuttisen vaikutuksen, sekä tarvittavaa farmaseuttista kantajaa. Esimerkkejä tällaisista annosyksikkömuodoista ovat tabletit (mukaanlukien lovetut ja päällystetyt tabletit), kapselit, pillerit, jauhepakkaukset, oblaatit, ruiskeliuokset tai -suspensiot, teelusikallinen, ruokalusikallinen ja vastaavat sekä niiden erillään olevat kerrannaiset.

Kohteelle annettava sopiva määrä on 0,001-10 mg/kg kehonpainoa, edullisesti 0,05-0,5 mg/kg kehonpainoa.

Seuraavat esimerkit valaisevat keksintöä. Jollei muuta ilmoiteta, kaikki osat ovat painon mukaan.

Esimerkit

Esimerkki 1

Seosta, jossa oli 5 osaa 7-(2-kloorietyyli)-3,7-dihydro-1,3-dimetyyli-1H-puriini-2,6-dionia, 4 osaa 3-(4-piperidinyyli)-1H-indolia, 8 osaa natriumkarbonaattia, 1 osa kaliumjodidia ja 120 osaa 4-metyyli-2-pentanonia, sekoitettiin palautuslämpötilassa yli yön. Reaktioseos jäähdytettiin, lisättiin vettä ja kerrokset erotettiin toisistaan. Orgaaninen faasi kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografioimalla silikageelillä eluoiden trikloorimetaanin ja metanolin seoksella tilavuussuhteessa 95:5. Puhtaat fraktiot otettiin talteen ja eluentti haihdutettiin. Jäännös kiteytettiin 4-metyyli-2-pentanonista ja saatiin 4 osaa (50 %) 7-[2-[4-(1H-indol-3-yyli)-1-piperidinyyli]etyyli]-3,7-dihydro-1,3-dimetyyli-1H-puriini-2,6-dionia, sp. 201,2 °C (yhdiste 1).

Esimerkki 2

Seosta, jossa oli 3,65 osaa 7-(2-kloorietyyli)-3,7-dihydro-1,3-dimetyyli-1H-puriini-2,6-dionia, 3 osaa 3-(4-piperidinyyli)-1H-indol-5-olia, 4,25 osaa natriumkarbonaattia, 0,1 osaa kaliumjodidia ja 200 osaa 4-metyyli-2-pentanonia, sekoitettiin palautuslämpötilassa yli yön. Muodostunut seos suodatettiin kuumana ja suodos haihdutettiin kuiviin. Jäännös suspendoitiin 45 osaan trikloorimetaania ja 2,4 osaan metanolia. Tuote eristettiin suodattamalla, pestiin 16 osalla metanolia, kuivattiin ja saatiin 2,5 osaa (43 %) 3,7-dihydro-7-[2-[4(5-hydroksi-1H-indol-3-yyli)-1-piperidinyyli]etyyli]-1,3-dimetyyli-1H-puriini-2,6-dionia, sp. 232,5 °C (yhdiste 2).

Samalla tavoin valmistettiin myös
3,7-dihydro-1,3-dimetyyli-7-[2-[4-(7-metyyli-1H-indol-3-yyli)-1-piperidinyyli]etyyli]-1H-puriini-2,6-dioni,
sp. 200,2 °C (yhdiste 3),
7-[3-[4-(5-fluori-1H-indol-3-yyli)-1-piperidinyyli]propyyli]-3,7-dihydro-1,3-dimetyyli-1H-puriini-2,6-dioni-(E)-2-buteenidioaatti (1:1), sp. 232,3 °C (yhdiste 4),
7-[2-[4-(5-fluori-1H-indol-3-yyli)-1-piperidinyyli]etyyli]-3,7-dihydro-1,3-dimetyyli-1H-puriini-2,6-dioni,
sp. 168,4 °C (yhdiste 5),
7-[3-[4-(5-kloori-1H-indol-3-yyli)-1-piperidinyyli]propyyli]-3,7-dihydro-1,3-dimetyyli-1H-puriini-2,6-dioni,
sp. 105,8 °C (yhdiste 6),
7-[2-[4-(5-kloori-1H-indol-3-yyli)-1-piperidinyyli]etyyli]-3,7-dihydro-1,3-dimetyyli-1H-puriini-2,6-dioni,
sp. 225,0 °C (yhdiste 7),
3,7-dihydro-7-[2-[4-(5-metoksi-1H-indol-3-yyli)-1-piperidinyyli]etyyli]-1,3-dimetyyli-1H-puriini-2,6-dioni,
sp. 205,0 °C (yhdiste 8),
3,7-dihydro-7-[3-[4-(5-metoksi-1H-indol-3-yyli)-1-piperidinyyli]propyyli]-1,3-dimetyyli-puriini-2,6-dioni,
sp. 104,4 °C (yhdiste 9),

3,7-dihydro-1,3-dimetyyli-7-[3-[4-(7-metyyli-1H-indol-3-yyli)-1-piperidinyyli]propyyli]-1H-puriini-2,6-dioni-(E)-2-buteenidioaatti (1:1), sp. 228,1 °C (yhdiste 10), 7-[2-[4-(5-bromi-1H-indol-3-yyli)-3,6-dihydro-1(2H)-pyridinyyli]etyyli]-3,7-dihydro-1,3-dimetyyli-1H-puriini-2,6-dionimonohydrokloridi, sp. 258,9 °C (yhdiste 11) ja 7-[2-[4-(6-fluori-1H-indol-3-yyli)-3,6-dihydro-1(2H)-pyridinyyli]etyyli]-3,7-dihydro-1,3-dimetyyli-1H-puriini-2,6-dioni, sp. 163,5 °C (yhdiste 12).

Esimerkki 3

Seosta, jossa oli 4,5 osaa 7-(3-klooripropyyli)-3,7-dihydro-1,3-dimetyyli-1H-puriini-2,6-dionimonohydrokloridia, 3 osaa 3-(4-piperidinyyli)-1H-indolia, 8 osaa natriumkarbonaattia, 0,1 osaa natriumjodidia ja 240 osaa 4-metyyli-2-pentanonia, sekoitettiin palautuslämpötilassa 20 tuntia. Muodostunut seos suodatettiin kuumana ja suodos haihdutettiin kuiviin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografioimalla silikageelillä eluoiden trikloorimetaanin ja metanolin seoksella tilavuussuhteessa 92:8. Puhtaat fraktiot otettiin talteen ja eluentti haihdutettiin. Jäännös muutettiin (E)-2-buteenidioaattisuolaksi 2-propanolissa. Suola eristettiin suodattamalla, kuivattiin ja saatiin 3,9 osaa (48 %) 3,7-dihydro-7-[3-[4-(1H-indol-3-yyli)-1-piperidinyyli]propyyli]-1,3-dimetyyli-1H-puriini-2,6-dioni-(E)-2-buteenidioaattia (1:1), sp. 222,7 °C (yhdiste 13).

Samalla tavoin valmistettiin myös 7-[3-[4-(6-fluori-1H-indol-3-yyli)-1-piperidinyyli]propyyli]-3,7-dihydro-1,3-dimetyyli-1H-puriini-2,6-dioni, sp. 128,0 °C (yhdiste 14), 3,7-dihydro-7-[4-[4-(1H-indol-3-yyli)-1-piperidinyyli]butyyli]-1,3-dimetyyli-1H-puriini-2,6-dioni-(E)-2-buteenidioaatti (2:1), sp. 227,7 °C (yhdiste 15) ja 7-[4-[4-(6-fluori-1H-indol-3-yyli)-1-piperidinyyli]butyyli]-3,7-dihydro-1,3-dimetyyli-1H-puriini-2,6-dioni, sp. 151,8 °C (yhdiste 16).

Esimerkki 4

Seosta, jossa oli 5 osaa 7-(3-klooripropyyli)-3,7-dihydro-1,3-dimetyyli-1H-puriini-2,6-dionimonohydrokloridia, 4 osaa 3-(1,2,3,6-tetrahydro-4-pyridinyyli)-1H-indolia, 8 osaa natriumkarbonaattia ja 240 osaa 4-metyyli-2-pentanonia, sekoitettiin palautuslämpötilassa 22 tuntia. Muodostunutta seosta sekoitettiin huoneenlämpötilan saavuttamiseen asti. Tuote eristettiin suodattamalla ja sekoitettiin veteen. Suodattamalla eristämisen jälkeen tuote pestiin vedellä ja sekoitettiin veteen ja lisättiin ekvivalenttimäärä etikkahappoa. Seosta käsiteltiin ammoniumhydroksidilla. Saostunut tuote eristettiin suodattamalla, pestiin vedellä ja sekoitettiin asetonitriilin ja 2-propanolin seokseen. Tuote eristettiin suodattamalla, pestiin asetonitriilillä, kuivattiin ja saatiin 7 osaa (98 %) 7-[3-[3,6-dihydro-4-(1H-indol-3-yyli)-1(2H)-pyridinyyli]-propyyli]-3,7-dihydro-1,3-dimetyyli-1H-puriini-2,6-dionia, sp. 243,2 °C (yhdiste 17).

Samalla tavoin valmistettiin myös 7-[-[3,6-dihydro-4-(1H-indol-3-yyli)-1(2H)-pyridinyyli]butyyli]-3,7-dihydro-1,3-dimetyyli-1H-puriini-2,6-dioni, sp. 198,3 °C (yhdiste 18) ja 7-[4-[4-(5-fluori-1H-indol-3-yyli)-1-piperidinyyli]butyyli]-3,7-dihydro-1,3-dimetyyli-1H-puriini-2,6-dioni-(E)-2-buteenidioaatti, sp. 210,6 °C (yhdiste 19).

Esimerkki 5

Seosta, jossa oli 6 osaa 7-(3-klooripropyyli)-3,7-dihydro-3-dimetyyli-1H-puriini-2,6-dionimonohydrokloridia, 5 osaa 5-bromi-(1,2,3,6-tetrahydro-4-pyridinyyli)-1H-indolimonohydraattia, 10 osaa natriumkarbonaattia, 0,2 osaa natriumjodidia ja 135 osaa N,N-dimetyyli-asetamidia, sekoitettiin ja kuumennettiin 90 °C:ssa yli yön. Reaktioseos haihdutettiin kuiviin. Jäännös sekoitettiin veteen. Tuote uutettiin trikloorimetaanilla. Uute kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografioimalla silikageelillä eluoiden trikloorimetaanin

ja metanolin seoksella tilavuussuhteessa 90:10. Puhtaat fraktiot otettiin talteen ja eluentti haihdutettiin. Jäännös kiteytettiin asetonitriilistä. Tuote eristettiin suodattamalla, kuivattiin ja saatiin 3,2 osaa (36 %) 7-[3-[4-(5-bromi-1H-indol-3-yyli)-3,6-dihydro-1(2H)-pyridinyyli]propyyli]-3,7-dihydro-1,3-dimetyyli-1H-puriini-2,6-dionia, sp. 195,1 °C (yhdiste 20).

Esimerkki 6

Seosta, jossa oli 3,8 osaa 7-(2-kloorietyyli)-3,7-dihydro-1,3-dimetyyli-1H-puriini-2,6-dionia, 3 osaa 3-(3,6-dihydro-1(2H)-pyridinyyli)-1H-indolia, 8 osaa natriumkarbonaattia, 0,1 osaa kaliumjodidia ja 270 osaa metyylibentseeniä, sekoitettiin palautuslämpötilassa 20 tuntia. Reaktioseos suodatettiin kuumana ja suodos haihdutettiin kuiviin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografioimalla silikageelillä eluoiden trikloorimetaanin ja metanolin seoksella tilavuussuhteessa 92:8. Puhtaat fraktiot otettiin talteen ja eluentti haihdutettiin. Jäännös kiteytettiin 2-propanonista. Tuote eristettiin suodattamalla, kuivattiin vakuumissa 120 °C:ssa ja saatiin 3,1 osaa (51,6 %) 3,7-dihydro-7-[2-[3,6-dihydro-4-(1H-indol-3-yyli)-1(2H)-pyridinyyli]etyyli]-1,3-dimetyyli-1H-puriini-2,6-dionia, sp. 196,5 °C (yhdiste 21).

Esimerkki 7

Seosta, jossa oli 5 osaa 3,7-dihydro-7-[2-[4-(1H-indol-3-yyli)-1-piperidinyyli]etyyli]-1,3-dimetyyli-1H-puriini-2,6-dionia, 16 osaa 2-propanolia ja 160 osaa vetykloridikaasulla kyllästettyä 2-propanolia, sekoitettiin tunti 70 °C:ssa. 20 °C:seen jäähtymisen jälkeen tuote eristettiin suodattamalla, pestiin kahdesti 24 osalla asetonitriiliä, kuivattiin ja saatiin 4,3 osaa (79 %) 3,7-dihydro-7-[2-[4-(1H-indol-3-yyli)-1-piperidinyyli]etyyli]-1,3-dimetyyli-1H-puriini-2,6-dionimonohydrokloridia, sp. 273,0 °C (yhdiste 22).

Esimerkki 8

Sekoitettuun seokseen, jossa oli 5 osaa 3,7-dihyd-

ro-7-[2-[4-(1H-indol-3-yyli)-1-piperidinyyli]etyyli]-1,3-dimetyyli-1H-puriini-2,6-dionia ja 100 osaa 2-metoksietanolia, lisättiin 3 osaa 85 %:ista fosforihappoliuosta. Kun oli sekoitettu 30 minuuttia tuote eristettiin suodattamalla, pestiin 40 osalla metanolia ja kiteytettiin 90 osasta N,N-dimetyyliformamidia 0 °C:ssa. Tuote eristettiin suodattamalla, pestiin 16 osalla metanolia, kuivattiin ja saatiin 3,4 osaa (57 %) 3,7-dihydro-7-[2-[4-(1H-indol-3-yyli)-1-piperidinyyli]etyyli]-1,3-dimetyyli-1H-puriini-2,6-dionifosfaattia (1:1), sp. 254,7 °C (yhdiste 23).

Seuraten samoja menetelmiä ja käyttäen asianmukaista happoa valmistettiin myös 3,7-dihydro-7-[2-[4-(1H-indol-3-yyli)-1-piperidinyyli]-etyyli]-1,3-dimetyyli-1H-puriini-2,6-dionisulfaatti(1:1), sp. 253,7 °C (yhdiste 24) ja 3,7-dihydro-7-[2-[4-(1H-indol-3-yyli)-1-piperidinyyli]-etyyli]-1,3-dimetyyli-1H-puriini-2,6-dionimetaanisulfonaatti, sp. 243,1 °C (yhdiste 25).

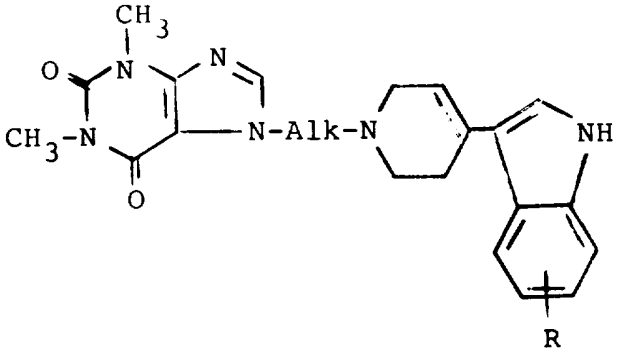
Esimerkki 9

Sekoitettuun liuokseen, jossa oli 5 osaa 3,7-dihydro-7-[2-[4-(1H-indol-3-yyli)-1-piperidinyyli]etyyli]-1,3-dimetyyli-1H-puriini-2,6-dionia 160 osassa 2-propanolia ja pienessä määrässä N,N-dimetyyliformamidia, lisättiin liuos, jossa oli 3,5 osaa (+)-2,3-dihydroksi-butaanidihappoa metanolissa. Muodostunutta seosta sekoitettiin palautuslämpötilassa 30 minuuttia. Jäähtymisen jälkeen tuote eristettiin suodattamalla, kuivattiin ja saatiin 6,5 osaa (97,3 %) (+) -3,7-dihydro-7-[2-[4-(1H-indol-3-yyli)-1-piperidinyyli]etyyli]-1,3-dimetyyli-1H-puriini-2,6-dioni-[R-(R*,R*)]-2,3-dihydroksibutaanidioaattia(1:1)R-64,488, sp. 218,2 °C (yhdiste 26).

Seuraten samoja menetelmiä ja käyttäen asianmukaista happoa valmistettiin myös 3,7-dihydro-7-[2-[4-(1H-indol-3-yyli)-1-piperidinyyli]-etyyli]-1,3-dimetyyli-1H-puriini-2,6-dioni-(Z)-2-buteenidioaattia (1:1), sp. 166,9 °C (yhdiste 27).

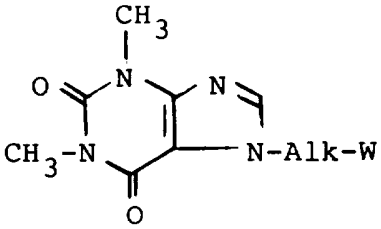
Patenttivaatimukset

1. Menetelmä uusien terapeuttisesti käyttökelpoisten kaavan I mukaisten 1,3-dimetyyli-1H-puriini-2,6-dionijohdannaisten ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen valmistamiseksi,



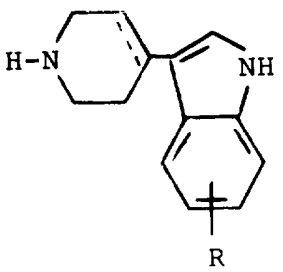
(I)

jossa kaavassa Alk on C_{2-4}-alkaanidiyyli, R on vety, hydroksi, C_{1-4}-alkyyli, halogeeni tai metoksi ja katkoviiva on mahdollinen, hiiliatomien 3 ja 4 välinen sidos,
t u n n e t t u siitä, että yhdiste, jonka kaava on



(II)

jossa Alk tarkoittaa samaa kuin edellä ja W on reaktiivinen poistuva ryhmä, edullisesti halogeeni, saatetaan reagoimaan piperidiinijohdannaisen kanssa, jonka kaava on



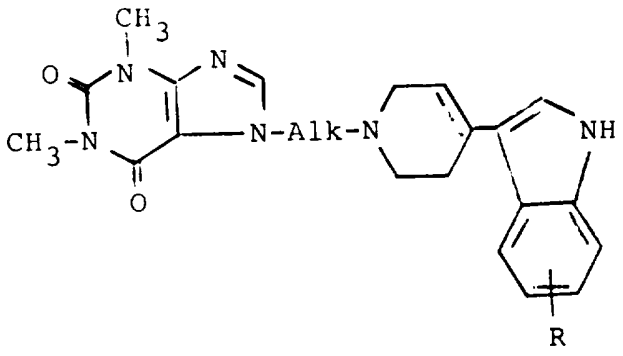
(III)

jossa R ja katkoviiva tarkoittavat samaa kuin edellä, edullisesti reaktion suhteen inertissä liuottimessa; ja haluttaessa saatu kaavan I mukainen yhdiste muutetaan sinänsä tunnetulla tavalla muuksi kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi ja/tai kaavan I mukainen yhdiste muutetaan farmaseuttisesti hyväksyttäväksi happoadditiosuolaksi käyttäen sopivaa happoa tai happoadditiosuola muutetaan vapaaksi emäkseksi käyttäen alkalia ja/tai kaavan I mukainen yhdiste muutetaan stereokemialliseen isomeerimuotoon.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä 7-[2-[4-(1H-indol-3-yyli)-1-piperidinyyli]etyyli]-3,7-dihydro-1,3-dimetyyli-1H-puriini-2,6-dionin tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän happoadditiosuolan valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että kaavan II mukainen yhdiste, jossa Alk on $-CH_2CH_2-$ ja W on kloori, bromi tai jodi, saatetaan reagoimaan 3-(4-piperidinyyli)-1H-indolin kanssa reaktion suhteen inertissä liuottimessa mahdollisesti emäksen läsnäollessa ja haluttaessa saatu yhdiste muutetaan farmaseuttisesti hyväksyttäväksi happoadditiosuolaksi käyttäen sopivaa happoa tai saatu happoadditiosuola muutetaan vapaaksi emäkseksi käyttäen alkalia.

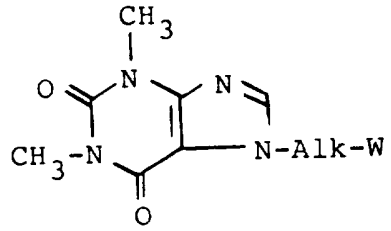
Patentkrav

1. Förfarande för framställning av nya terapeutiskt användbara 1,3-dimetyl-1H-purin-2,6-dionderivat med formeln I och farmaceutiskt godtagbara syraadditionssalter därav,



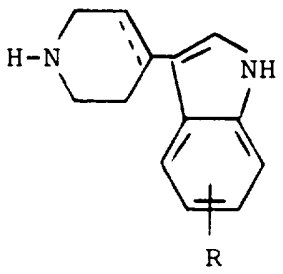
(I)

i vilken formel Alk är C_{2-4}-alkandiyl, R är väte, hydroxi, C_{1-4}-alkyl, halogen eller metoxi och den streckade linjen är en eventuell bindning mellan kolatomerna 3 och 4, k ä n n e t e c k n a t därav, att en förening med formeln



(II)

där Alk betecknar samma som ovan och W är en reaktiv avgående grupp, företrädesvis halogen, omsätts med ett piperidinderivat med formeln



(III)

där R och den streckade linjen betecknar samma som ovan, företrädesvis i ett i förhållande till reaktionen inert lösningsmedel; och, om så önskas, omvandlas en erhållen förening med formeln I på och i för sig känt sätt till en annan förening med formeln I och/eller omvandlas en förening med formeln I till ett farmaceutiskt godtagbart syraadditionssalt genom användning av en lämplig syra eller omvandlas ett syraadditionssalt till en fri bas genom användning av en alkali och/eller omvandlas en förening med formeln I till en stereokemisk isomerform.

2. Förfarande enligt patentkravet 1 för framställning av 7-[2-[4-(1H-indol-3-yl)-1-piperidinyl]etyl]-3,7-dihydro-1,3-dimetyl-1H-purin-2,6-dion eller ett farmaceutiskt godtagbart syraadditionssalt därav, k ä n n e t e c k n a t därav, att en förening med formeln II, där Alk är $-CH_2CH_2-$ och W är klor, brom eller jod, omsätts med 3-(4-piperidinyl)-1H-indol i ett i förhållande till reaktionen inert lösningsmedel eventuellt i närvaro av en bas och, om så önskas, omvandlas den erhållna föreningen till ett farmaceutiskt godtagbart syraadditionssalt genom användning en lämplig syra eller omvandlas det erhållna syraadditionssaltet till fri bas genom användninig av alkali.