

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

**PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE**

(10) FI 800481 A7

**(12) JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21)	Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application	800481
(51)	Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation - International patent classification C07D401/04 C07D239/95	
(22)	Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date	19.02.1980
(23)	Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date	19.02.1980
(41)	Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public	01.01.1981
(43)	Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date	12.06.2019

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Orion-Yhtymä Oy, PL 19, 00101 Helsinki, SUOMI - FINLAND, (FI)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

**1 • Honkanen, Erkki Juhani, TOWN UNKNOWN, SUOMI - FINLAND, (FI)
2 • Hietava, Maija Marjaana, TOWN UNKNOWN, SUOMI - FINLAND, (FI)
3 • Kairisalo, Pekka Juhani, Helsinki, SUOMI - FINLAND, (FI)
4 • Nore, Pentti Tapio, TOWN UNKNOWN, SUOMI - FINLAND, (FI)
5 • Karppanen, Heikki Olavi, TOWN UNKNOWN, SUOMI - FINLAND, (FI)
6 • Paakkari, Asko Tuomo Ilari, TOWN UNKNOWN, SUOMI - FINLAND, (FI)**

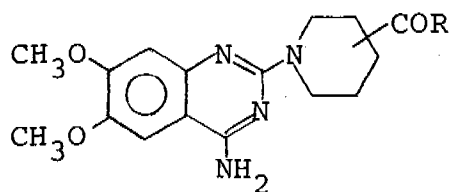
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Menetelmä substituoitujen asyylipiperidiinien valmistamiseksi.

Förfarande för framställning av substituerade acylpiperidiner.

Menetelmä substituoitujen asyylopiperidiinien valmistamiseksi -
Förfarande för framställning av substituerade asylopiperidiner

Tämä keksintö koskee menetelmää uusien, lääkeaineena käytettävien substituoitujen asyylopiperidiinien valmistamiseksi. Yhdisteillä on yleinen kaava,



I

jossa R = 1-5 hiiltä sisältävä alkyyl, 5-7 hiiltä sisältävä sykloalkyyli, 1-5 hiiltä sisältävä alkoksi, bentsyylioksi tai ryhmä-NR¹R², jossa R¹ tai R² on vety tai 4 tai 5 hiiltä sisältävä haarautunut alkyyl tai R¹ ja R² yhdessä typpiä atomin kanssa muodostavat 3-7 hiiltä sisältävän syklisen aminoryhmän, joka voi olla substituoitu yhdellä tai kahdella alempialkyyliryhmällä. Nämä yhdisteet vaikuttavat verenpaineeseen alentavasti.

On tunnettua, että eräät piperidiinikarboksyylilihapon esterit ja amidit alentavat verenpainetta (A.P. Swain & S.K. Naegle, J.Am.Chem.Soc. 79 (1957) 5250; J. Biel et al., ibid 79 (1957) 6181; J.Sam et al., ibid 81 (1959) 710). Toisaalta on tunnettua, että myös 4-amino-6,7-kinatsoliini alentaa verenpainetta (H.-J. Hess, Clinical Symp. Proceed., San Francisco, May 16-17, 1974). 4-amino-6,7-dimetoksinatsoliini esiintyy myös rakenneosana 2-(4-(2-furoyylipiperidino)-4-amino-6,7-dimetoksinatsoliinissa eli pratsosiinissa, joka on tunnettu verenpainetta alentava lääkeaine.

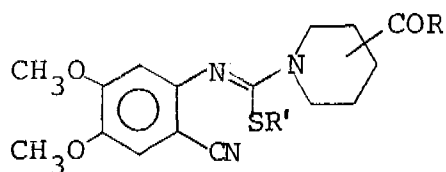
Suomalaisesta patenttihakemuksesta 77 1447 tunnetaan mm. 2-(4-(2-tienoyylipiperidino)-4-amino-6,7-dimetoksinatsoliini ja 2-(4-bentsoyylipiperidino)-4-amino-6,7-dimetoksinatsoliini. Suomalaisesta patenttihakemuksesta 79 1562) taas tunnetaan mm. 2-(4-dietyyliaminokarbonyylipiperidino)-4-amino-6,7-dimetoksinatsoliini, 2-(4-n-butyliaminokarbonyylipiperidino)-4-amino-6,7-dimetoksinatsoliini ja 2-(4-morfolinokarbonyylipiperidino)-4-amino-6,7-dimetoksinatsoliini.

Pratsosiinin pääasiallinen sivuvaikutus liittyy ensimmäiseen annokseen. Se ilmenee akuuttina reaktiona, jolle on tunnusomaista huimaus, sydämentykytykset ja joskus tajunnan menetys ajaksi, joka vaihtelee muutamista minuuteista yli tuntiin (I. Caverio, A.G. Roach; The pharmacology of prazosin, a novel antihypertensive agent; Life Sciences 27 (1980) 1525-40). Voimakas alussa tapahtuva verenpaineen lasku havaitaan myös eläinkokeissa.

Nyt on havaittu, että kaavan I mukaiset yhdisteet alentavat rotilla verenpainetta likimäärin yhtä paljon kuin pratsosiini. Verenpaine laskee kuitenkin alussa hitaammin kuin pratsosiinia annosteltaessa, mutta vaikutus säilyy kauemmin. Sen vuoksi on oletettavissa, ettei ensimmäisen annoksen haittavaikutuksia ilmene keksinnön mukaisilla yhdisteillä.

Yhdisteitä valmistetaan keksinnön mukaisesti siten, että

annetaan kaavan II



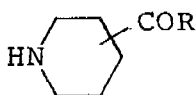
II

mukaisen alkyyli-N-(2-syano-4,5-dimetoksifenyyli)-asyyli-piperidinotioformamidaattijohdoksen, jossa R' on alempialkyyliryhmä, reagoida ammoniakkin, ammoniumhalogenidin, urean tai ureahydrohalogenidin kanssa.

Lopputuote voidaan haluttaessa ottaa talteen farmaseuttisesti käyttökelpoisena suolana, kuten hydrokloridina.

Menetelmä koskee myös optisesti aktiivisten 2- tai 3-asyyli-piperidiinien valmistusta. Resoluutio voidaan suorittaa joko välituotteille tai kaavan I mukaisille lopputuotteille.

Menetelmän mukainen reaktio suoritetaan edullisesti korotetussa lämpötilassa ja polaarissa liuottimessa, kuten formamidissa. Kaavan II mukaiset yhdisteet ovat uusia ja niitä voidaan edullisesti valmistaa patenttihakemuksessa FI 80 0482 esitetyllä menetelmällä. Siinä 2-amino-4,5-dimetoksibentsonitriilin annetaan reagoida tiofosgeenin kanssa 2-isotiosyanato-4,5-dimetoksibentsonitriiliksi, jonka annetaan reagoida kaavan III



III

mukaisen asyylipiperidiinin kanssa kaavan II mukaiseksi yhdisteeksi.

Keksinnön mukainen menetelmä soveltuu hyvin myös teollisuussmittakaavaiseen tuotantoon. Lähtien 2-amino-4,5-dimetoksibentsonitriilistä voidaan kaikki synteesivaiheet suorittaa samassa reaktorissa välituotteita eristämättä. Käyttämällä viimeisessä synteesivaiheessa reagenssina ammoniumkloridia tai ureahydrokloridia, saadaan lopputuote suoraan hydrokloridina, joka on

useimmissa tapauksissa farmaseuttisesti käyttökelpoisin muoto. Saostettaessa vapaan emäksen liuoksesta kloorivedyllä vastaavaa hydrokloridisuolaa muodostuu enemmän epäpuhtauksia. Niiden poistaminen saattaa olla erittäin hankalaa.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden vaikutusta laskimonsisäisesti annosteltuna tutkittiin koiraspuolisilla Wistar-rotilla (paino 240-290 g), jotka oli nukutettu uretaanilla (1,5 g/kg i.p.). Ruumiin lämpötilan pitämiseksi 38°C:ssa rottien alle asetettiin lämmityspatja, jota säädettiin paksusuoleen sijoitettuun lämpöanturiin yhdistetyllä termostaatilla. Henkitorvi katetroititiin polyeteeniletkulla ja rottien annettiin hengittää spontaanisti. Reisilaskimo katetroititiin lääkkeiden laskimonsisäistä ruiskutusta varten. Verenpaine mitattiin reisivaltimosta, joka oli yhdistetty paineanturiin (Mp-15, Micron Instruments). Painesignaalit vahvistettiin painelaskurilla (HP8005D). Keskimääräinen valtimopaine rekisteröitiin piirturilla.

Yhdisteiden vaikutusta oraalisesti annosteltuna tutkittiin tajuissaan olevilla, luonnostaan hypertensiivisillä Okamoto-Aoki-rotilla. Verenpaine mitattiin epäsuorasti häntämansettimenetelmällä (painemittari W + W Electronics-malli 8002e). Jotta pulsit voitaisiin rekisteröidä, pidettiin rottia ensin 30 min lämpökammiossa 36°C:ssa. Sen jälkeen rotat pantiin pleksilasiseen sylinteriin ja joka rotalta mitattiin systolinen valtimopaine kuusi kertaa peräkkäin. Näiden lukemien aritmeettinen keskiarvo otettiin systoliseksi verenpaineeksi.

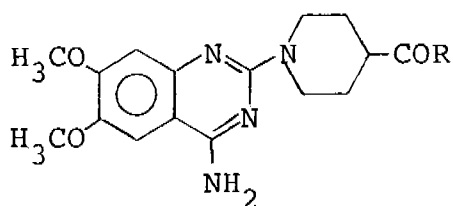
Keksinnön mukaisten yhdisteiden vaikutusta verrattiin pratsosiiniin sekä kahteen patenttihakemuksesta FI 79 1562 tunnettuun yhdisteeseen, nimittäin 2-(4-dietyyliaminokarbonyylipiperidino)-4-amino-6,7-dimetoksikinatsoliin (vertailuyhdiste A) ja 2-(4-morfolinokarbonyylipiperidino)-4-amino-6,7-dimetoksikinatsoliiniin (vertailuyhdiste B).

Oheisessa taulukossa on esitetty eräiden keksinnön mukaisten yhdisteiden verenpainetta alentava vaikutus sekä laskimonsisäisesti (i.v.) että suun kautta (p.o.) annosteltuna.

Laskimonsisäisesti ruiskutettiin annos 0,1 $\mu\text{mol/kg}$ ja mitattiin sen aiheuttama maksimaalinen verenpaineen alenema (mmHg).

Suun kautta annettiin annos 0,5 $\mu\text{mol/rotta}$ ja mitattiin verenpaineen alenema 1, 2 ja 5 tunnin kuluttua annostelusta.

Taulukko: Kaavan IV mukaisten yhdisteiden verenpainetta alentava vaikutus rotilla.



IV

R	0,1 $\mu\text{mol/kg}$ i.v. aiheuttama verenpaineen lasku (mmHg)	0,5 μmol p.o. aiheuttama verenpaineen lasku (mmHg)		
		1 h	2 h	5 h
neopentyylioksi	44	22	21	21
amino	27	20	22	20
t-butyylimino	28	15	25	28
piperidino	32	25	22	17
1-atsasykloheptyyli	47	23	27	25
1-atsasyklo-oktyyli	23	18	23	29
2-metyylipiperidino	31	15	25	28
syklopentyyli	49			

Vertailuyhdisteet:

pratsosiini	36	26	31	24
A (R = dietyylimino)	37	24	16	10
B (R = morfolino)	30	7	5	-2

Seuraavat esimerkit havainnollistavat keksintöä.

Esimerkki 1. 2-(4-etoksikarbonyylipiperidino)-4-amino-6,7-dimetoksikinatsoliinihydrokloridi

Seosta, joka sisälsi 39,1 g (0,1 mol) metyyli-N-(2-syano-4,5-dimetoksifenyyli) (4-etoksikarbonyylipiperidino)tioformamidaattia ja 160 g (3 mol) ammoniumkloridia (vaihtoehtoisesti 3 mol ureahydrokloridia) 400 ml:ssa formamidia kuumennettiin 24 tuntia typpivirrassa sekoittaen 120°C:ssa, jäähdytettiin ja lisättiin 400 ml vettä. Saostunut tuote suodatettiin, pestiin kylmällä vedellä sekä asetonilla ja kuivattiin. Saatiin 20,0 g 2-(4-etoksikarbonyylipiperidino)-4-amino-6,7-dimetoksikinatsoliinihydrokloridia; sp. 260-265°C, saanto 50 %.

Esimerkki 2. 2-(3-pyrrolidinokarbonyylipiperidino)-4-amino-6,7-dimetoksikinatsoliini

Seosta, joka sisälsi 41,6 g (0,1 mol) metyyli-N-(2-syano-4,5-dimetoksifenyyli)-(3-pyrrolidinokarbonyylipiperidino)tioformamidaattia ja 160 g ammoniumkloridia 400 ml:ssa formamidia, kuumennettiin 24 tuntia typpivirrassa 120°C:ssa, lisättiin 400 ml vettä, tehtiin emäksiseksi väkevällä ammoniakilla ja uutettiin kloroformilla. Uute pestiin vedellä ja liuotin poistettiin alennetussa paineessa. Jäännös kiteytettiin etanoli-vesi-seoksesta (80:20) ja saatiin 30,8 g 2-(3-pyrrolidinokarbonyylipiperidino)-4-amino-6,7-dimetoksikinatsoliinia; sp. 134-136°C, saanto 80 %.

Esimerkki 3. 2-(4-pyrrolidinokarbonyylipiperidino)-4-amino-6,7-dimetoksikinatsoliinihydrokloridi

Käyttämällä lähtöaineena 41,6 g metyyli-N-(2-syano-4,5-dimetoksifenyyli)-(4-pyrrolidinokarbonyylipiperidino)tioformamidaattia ja menettelemällä esimerkissä 4 esitetyllä tavalla saatiin 35,8 g 2-(4-pyrrolidinokarbonyylipiperidino)-4-amino-6,7-dimetoksikinatsoliinihydrokloridia; sp. 201-203°C, saanto 85 %.

Esimerkki 4. 2-(4-neopentyylioksikarbonyylipiperidino)-4-amino-6,7-dimetoksinatsoliinihydrokloridi

Käyttämällä lähtöaineena 43,3 g metyyli-N-(2-syano-4,5-dimetoksifenyyli)-(4-neopentyylioksikarbonyylipiperidino) tioformamidaattia ja menettelemällä esimerkissä ⁴ esitetyllä tavalla, saatiin 16,0 g 2-(4-neopentyylioksikarbonyylipiperidino)-4-amino-6,7-dimetoksinatsoliinihydrokloridia; sp. 269-272°C, saanto 37 %.

Esimerkki 5. 2-(4-piperidinokarbonyylipiperidino)-4-amino-6,7-dimetoksinatsoliini

Käyttämällä lähtöaineena 43 g metyyli-N-(2-syano-4,5-dimetoksifenyyli)-(4-piperidinokarbonyylipiperidino) tioformamidaattia ja menettelemällä esimerkissä ⁵ esitetyllä tavalla, saatiin 24 g 2-(4-piperidinokarbonyylipiperidino)-4-amino-6,7-dimetoksinatsoliinia; sp. 125-128°C, saanto 61 %.

Esimerkki 6. (+)-2-(3-etoksikarbonyylipiperidino)-4-amino-6,7-dimetoksinatsoliini

Käyttämällä lähtöaineena 39,1 g (+)-metyyli-N-(2-syano-4,5-dimetoksifenyyli)-(3-etoksikarbonyylipiperidino) tioformamidaattia ja menettelemällä esimerkissä ⁶ esitetyllä tavalla, saatiin 24,0 g (+)-2-(3-etoksikarbonyylipiperidino)-4-amino-6,7-dimetoksinatsoliinia, sp. 227-230°C, $[\alpha]_D^{20} + 94,2^\circ$, saanto 67 %.

Esimerkki 7. (-)-2-(3-etoksikarbonyylipiperidino)-4-amino-6,7-dimetoksinatsoliini

Käyttämällä lähtöaineena 39,1 g (-)-metyyli-N-(2-syano-4,5-dimetoksifenyyli)-(3-etoksikarbonyylipiperidino) tioformamidaattia ja menettelemällä esimerkissä ⁶ esitetyllä tavalla, saatiin 25,0 g (-)-2-(3-etoksikarbonyylipiperidino)-4-amino-6,7-dimetoksinatsoliinia; sp. 227-229°C, $[\alpha]_D^{20} - 96,0^\circ$, saanto 69 %.

Esimerkki 8. 2-(4-karbamoyylipiperidino)-4-amino-6,7-dimetoksikinatsoliinihydrokloridi

Seosta, joka sisälsi 180 g (0,5 mol) metyyli-N-(2-syano-4,5-dimetoksifenyyli)(4-karbamoyylipiperidino)tioformamidaattia ja 780 g ammoniumkloridia 2600 ml:ssa formamidia kuumennettiin 24 tuntia typpivirrassa sekoittaen 120°C:ssa, jäähdytettiin ja lisättiin 1300 ml vettä. Saostunut tuote suodatettiin, pestiin vedellä sekä asetonilla ja kuivattiin. Saatiin 130 g 2-(4-karbamoyylipiperidino)-4-amino-6,7-dimetoksikinatsoliinihydrokloridia; sp. 273-276°C, saanto 80 %.

Esimerkki 9. 2-(4-tert-butyylipiperidino)-4-amino-6,7-dimetoksikinatsoliinihydrokloridi

Seosta, joka sisälsi 1,3 g (0,003 mol) metyyli-N-(2-syano-4,5-dimetoksifenyyli)(4-tert-butyylipiperidino)tioformamidaattia ja 3,9 g ammoniumkloridia 10 ml:ssa formamidia kuumennettiin 24 tuntia typpivirrassa sekoittaen, jäähdytettiin ja lisättiin vettä sekä väkevää ammoniakkia, kunnes pH oli 9,0. Uutettiin kloroformilla, uute pestiin vedellä ja haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa. Jäännös liuotettiin etanoliin ja johdettiin kloorivetyä, jolloin hydrokloridi kiteytyi. Saatiin 0,4 g 2-(4-tert-butyylipiperidino)-4-amino-6,7-dimetoksikinatsoliinihydrokloridia; sp. 129-132°C, saanto 31 %.

Esimerkkiä 9 vastaavalla tavalla valmistettiin lisäksi seuraavat yhdisteet:

Esimerkki 10. 2-(4-(2-metyylipiperidino)karbonyylipiperidino)-4-amino-6,7-dimetoksikinatsoliinihydrokloridi; sp. 140-143°C, saanto 71 %.

Esimerkki 11. 2-(4-(atsasyklohept-1-yylikarbonyyli)piperidino)-4-amino-6,7-dimetoksikinatsoliinihydrokloridi; sp. 234-235°C, saanto 55 %.

Esimerkki 12. 2-(4-(atsasyklo-okt-1-yylikarbonyyli)piperidino)-4-amino-6,7-dimetoksinatsoliinihydrokloridi; sp. 237-239°C, saanto 60 %.

Esimerkki 13. (+)-2-(3-pyrrolidinokarbonyylipiperidino)-4-amino-6,7-dimetoksinatsoliinihydrokloridi; sp. 184-188°C, $[\alpha]_D^{20} + 3 \pm 0,5^\circ$, saanto 81 %.

Esimerkki 14. (-)-2-(3-pyrrolidinokarbonyylipiperidino)-4-amino-6,7-dimetoksinatsoliinihydrokloridi; sp. 182-188°C, $[\alpha]_D^{20} - 4 \pm 0,5^\circ$, saanto 83 %.

Esimerkki 15. 2-(4-(2,5-dimetyylipyrrolidinokarbonyyli)-piperidino)-4-amino-6,7-dimetoksinatsoliinihydrokloridi; sp. 248-232°C, saanto 19 %.

Esimerkki 16. 2-(4-(2,6-dimetyylipiperidinokarbonyyli)piperidino)-4-amino-6,7-dimetoksinatsoliinihydrokloridi; sp. 270-274°C, saanto 16 %.

Esimerkki 17. 2-(4-asettylipiperidino)-4-amino-6,7-dimetoksinatsoliinihydrokloridi; sp. 140-142°C, saanto 22 %.

Esimerkki 18. 2-(4-propanoyylipiperidino)-4-amino-6,7-dimetoksinatsoliinihydrokloridi; sp. 167-170°C, saanto 32 %.

Esimerkki 19. 2-(4-valeroyylipiperidino)-4-amino-6,7-dimetoksinatsoliinihydrokloridi; sp. 196-199°C, saanto 50 %.

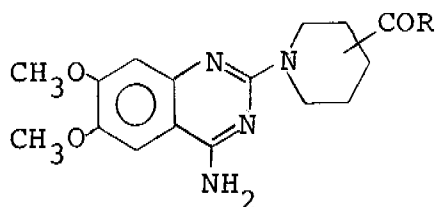
Esimerkki 20. 2-(4-sykloheksyylikarbonyyli)-4-amino-6,7-dimetoksinatsoliinihydrokloridi; sp. 290-293°C, saanto 38 %.

Esimerkki 21. 2-(4-syklopentyylikarbonyyli)-4-amino-6,7-dimetoksinatsoliinihydrokloridi; sp. 255-260°C, saanto 53 %.

Esimerkki 22. 2-(4-sykloheptyylikarbonyyli)-4-amino-6,7-dimetoksinatsoliinihydrokloridi; sp. 195-200°C, saanto 45 %.

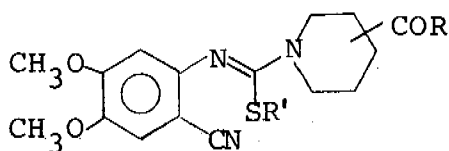
Patenttivaatimus

Menetelmä uusien, lääkeaineena käytettävien substituoitujen, I asyylipiperidiinien, joiden kaava on



I

jossa R on 1-5 hiiltä sisältävä alkyylili, 5-7 hiiltä sisältävä sykloalkyyli, 1-5 hiiltä sisältävä alkoksi, bentsyylioksi tai ryhmä $-NR^1R^2$, jossa R^1 tai R^2 on vety tai 4 tai 5 hiiltä sisältävä haarautunut alkyylili tai R^1 ja R^2 yhdessä typpi-atomin kanssa muodostavat 3-7 hiiltä sisältävän syklisen aminoryhmän, joka voi olla substituoitu yhdellä tai kahdella alempialkyyli-ryhmällä, ja niiden farmaseuttisesti käyttökelpoisten suolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että annetaan kaavan II

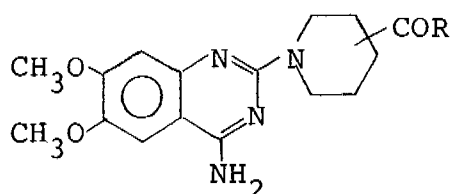


II

mukaisen alkyylili-N-(2-syano-4,5-dimetoksifenyyli)-asyylipiperidino-tioformamidaattijohdoksen, jossa R' on alempialkyyli-ryhmä, reagoida ammoniakki, ammoniumhalogenidin, urean tai ureahydrohalogenidin kanssa, ja haluttaessa muutetaan kaavan I mukainen lopputuote farmaseuttisesti käyttökelpoiseksi suolakseen tai, mikäli lopputuote on raseeminen seos, erotetaan optisesti aktiiviset isomeerit, tai mikäli lopputuote on suolana, erotetaan vapaa emäs.

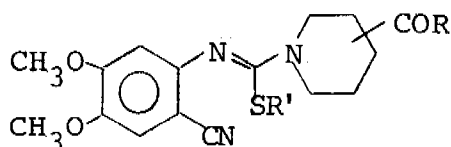
Patentkrav

Förfarande för framställning av nya som läkemedel användbara substituerade acylpiperidiner och farmaceutiskt användbara salter därav, vilkas formel är



I

vari R är alkyl med 1-5 kol, cycloalkyl med 5-7 kol, alkoxi med 1-5 kol, benzyloxi eller gruppen $-NR^1R^2$, vari R^1 eller R^2 är väte eller grenad alkyl med 4 eller 5 kol eller R^1 och R^2 tillsammans med kväveatomen bildar en cyklisk aminogrupp med 3-7 kol, som kan vara substituerad med en eller två lägre alkylgrupp, k ä n n e t e c k n a d därav, att alkyl-N-(2-syano-4,5-dimetoxifenyl)-acylpiperidinotioformamidat derivat med formeln II



II

vari R' är en lägre alkylgrupp, omsättes med ammoniak, ammoniumhalogenid, urea eller ureahydrohalogenid, och vid behov omvandlas slutprodukten av formeln I till sitt farmaceutiskt användbara salt eller, om slutprodukten är en racemisk blandning, avskiljer de optiskt aktiva isomeren eller slutprodukten är som salt, avskiljer den fria basen.

S. 11

Hak.n:o 800481

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

771447 (C07 D 239/95) ja 791562 (patentti 64589,
C07 D 401/04)

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer,
utläggnings- och patentskrifter:

FI _____

CH _____

DE _____

DK _____

FR _____

GB _____

NO _____

SE _____

US _____

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. sakkul. Offentl. meddelande) numeron
etteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

1, 4, 86

TVK

Allekirjoitus