



Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 0770/90	(51) Int.Cl.6	C 07 D 209/54
(22) Indleveringsdag: 23 mar 1990		C 07 D 209/96
(24) Løbedag: 27 sep 1988		C 07 D 221/20
(41) Alm. tilgængelig: 23 mar 1990		
(45) Patentets meddelelse bkg. den: 08 maj 1995		
(86) International ansøgning nr.: PCT/US88/03323		
(86) International indleveringsdag: 27 sep 1988		
(85) Videreførelsesdag: 23 mar 1990		
(30) Prioritet: 28 sep 1987 US 101704	13 sep 1988 US 244229	

(73) Patenthaver: *Smithkline Beckman Corporation; One Franklin Plaza; Philadelphia; Pennsylvania 19103, US

(72) Opfinder: Alison Mary *Badger; US, David Aaron *Schwartz; US, Elaine Nicholas *Cheeseman; US, Michael John *Dimartino; US, James Woodrow *Dorman; US, Christopher Kevin *Mirabelli; US, Donald Harold *Picker; US

(74) Fuldmægtig: Chas. Hude

(54) Immunmodulerende azaspiraner, farmaceutiske midler, der indeholder dem, samt anvendelse af azaspiranerne til fremstilling af et immunmodulerende middel

(56) Fremdragne publikationer

GB pat. nr. 929739

Andre publikationer: J. Het. Chem. vol. 10 (1973), side 731-735

(57) Sammendrag:

770-90

Farmaceutisk middel omfattende en farmaceutisk acceptabel bærer eller et fortyndingsmiddel og en effektiv mængde af et azaspiranderivat, fremgangsmåde til behandling af et dyr, der har behov for immunmodulering, ved administrering til dyret af en effektiv mængde af et azaspiranderivat, samt visse azaspiranderivater.

Den foreliggende opfindelse angår ikke-metalholdige spirogermanium-analoge azaspiraner, et farmaceutisk middel indeholdende en sådan azaspiran og en farmaceutisk acceptabel bærer eller et fortyndingsmiddel og anvendelse af sådanne azaspiraner til fremstilling af immunmodulerende midler til behandling af reumatoid arthritis hos et dyr, der har behov derfor.

Geschickter m.fl., US-patent nr. 4.468.393, udstedt den 28. august 1984, beskriver en fremgangsmåde til at behandle arthritis under anvendelse af forskellige germaniumholdige spirogermanium-analoge, herunder:

N-(3-dimethylaminopropyl)-2-aza-8,8-dimethyl-8-germanspiro[4,5]decan,

N-(3-dimethylaminopropyl)-2-aza-8,8-diethyl-8-germanspiro[4,5]decan,

N-(3-dimethylaminopropyl)-2-aza-8,8-dipropyl-8-germanspiro[4,5]decan og

N-(3-dimethylaminopropyl)-2-aza-8,8-dibutyl-8-germanspiro[4,5]decan.

Tenoso m.fl., US-patent nr. 4.654,333, udstedt den 31.marts 1987, beskriver en fremgangsmåde til at behandle multipel sklerose, som omfatter administrering til en patient, som lider heraf, af en til behandling af multipel sklerose effektiv mængde af en spirogermanium valgt af gruppen bestående af:

N-(3-dimethylaminopropyl)-2-aza-8,8-dimethyl-8-germanspiro[4:5]decan,

N-(3-dimethylaminopropyl)-2-aza-8,8-diethyl-8-germanspiro[4:5]decan,

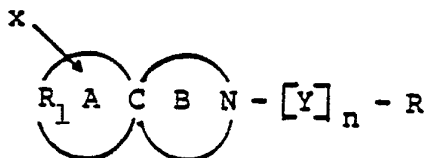
N-(3-dimethylaminopropyl)-2-aza-8,8-dipropyl-8-germanspiro-
[4:5]decan og

N-(3-dimethylaminopropyl)-2-aza-8,8-dibutyl-8-germanspiro-
[4:5]decan.

5 Rice m.fl., J.Heterocycl.Chem. 10(5), 731-735 (1973), (Rice I),
beskriver syntese af N-(3-dimethylaminopropyl)-8,8-dimethyl-
2-azaspiro[4,5]decan, N-(3-dimethylaminopropyl)-8,8-diethyl-
2-azaspiro[4,5]decan, N-(3-dimethylaminopropyl)-9,9-dimethyl-
3-azaspiro[5,5]undecan og N-(3-dimethylaminopropyl)-9,9-diethyl-
10 3-azaspiro[5,5]undecan. Rice I anfører, at biologisk bedømmel-
se af disse aminer udviste betydelig hæmning af cancercelle-
vækst i humane cancerceller dyrket i vævskultur. Der er in-
gen beskrivelse eller antydning i Rice I af, at sådanne aminer
har antiartritisk virkning.

15 Rice m.fl., J.Heterocycl.Chem. 10(5), 737-741 (1973), (Rice II),
beskriver syntese af N-(2-dimethylaminopropyl)-8,8-dimethyl-
8-sila-2-azaspiro[4,5]decan og N-(3-dimethylaminopropyl)-9,9-
dimethyl-9-sila-3-azaspiro[5,5]undecan og anfører endvidere,
at biologisk bedømmelse af disse forbindelser viste cytotoxisk
20 virkning over for humane cancerceller dyrket i vævskultur. Der
er ingen beskrivelse eller antydning i Rice II af, at sådanne
forbindelser har antiartritisk virkning.

Rice m.fl., US-patent nr. 3.256.277, udstedt den 14.juni 1966,
(Rice III), beskriver en forbindelse valgt af gruppen bestående
25 af (1) en forbindelse med formlen



hvor A er en ring med mindst 5 ringatomer, hvoraf alle ring-
atomer er carbon med undtagelse af R_1 , R_1 er valgt af grup-
pen bestående af oxygen og svovl, X er valgt af gruppen bestå-

ende af mindst én af hydrogen, lavere alkoxy, lavere alkyl, lavere alkenyl, cyklo-lavere alkyl og monocarbocyclisk aryl, B er en mættet ring med 5 - 6 ringatomer, idet ringatomerne i ringen B, ud over nitrogenatomet, er carbonatomer, Y er
 5 valgt af gruppen bestående af alkylen og alkenylen med op til 6 carbonatomer, n er 0 - 1, og R er valgt af gruppen bestående af lavere alkyl, lavere alkenyl, cyklo-lavere alkyl, cyklo-lavere alkenyl, lavere og di-lavere alkyl og alkenyl-amino, mættet heterocyclisk valgt af gruppen bestående af
 10 morpholino, piperidino, pyrrolidino, piperazino, tetrahydrofuryl og deres lavere alkyl- og alkenyl-substituerede derivater, monocarbocyclisk aryl, naphthyl, pyridyl, quinolyl, furyl og lavere alkoxy, (2) de ugiftige syreadditionssalte (1) og (3) de ugiftige kvaternære salte af (1).

15 Rice III anfører, at disse forbindelser er karakteristiske ved deres farmakologiske virkning på nervesystemet og det kardiovaskulære system. Der er ingen beskrivelse eller antydning i Rice III af, at sådanne forbindelser har antiartritisk virkning.

20 Rice m.fl., US-patent nr. 3.282.947, udstedt den 1. november 1966, (Rice IV), beskriver en forbindelse med formlen



hvor R og R₁ hver er valgt fra en forskellig af gruppen bestående af

- (a) hydrogen,
- 25 (b) lavere alkyl,
- (c) aralkyl valgt af gruppen bestående af pyridyl, lavere alkyl og phenyl-lavere alkyl,

(d) di-lavere alkylamino-lavere alkylen eller

(e) hydroxy-lavere alkylen.

Rice IV anfører, at disse forbindelser er værdifulde som mellemprodukter, og at de også har ikke-defineret farmakologisk virkning. Der er ingen beskrivelse eller antydning i Rice IV af, at sådanne aminer har antiartritisk virkning.

Rice m.fl., J.Med.Chem.6, 388-402 (1963), (Rice V), beskriver fremstilling af en stor gruppe N-dialkylaminoalkylazaspiroalkaner og anfører, at kraftig (men udefineret) farmakologisk virkning er blevet iagttaget i gruppen, og at særlig bemærkelsesværdigt er de udtalte væksthæmmende virkninger af visse repræsentanter (f.eks. 3-(3-dimethylaminopropyl)-9-t-butyl-3-azaspiro[5,5]undecan) på cancerceller i vævskultur og objektive kliniske virkninger i humane cancerceller. Der er ingen beskrivelse eller antydning i Rice V af, at sådanne forbindelser har antiartritisk virkning.

Rice m.fl., J.Heterocycl.Chem. 1(3), 125-127 (1964), (Rice VI), beskriver syntetiske veje til forskellige symmetriske og usymmetriske 3,9-diazaspiro[5,5]undecaner. Der er ingen beskrivelse eller antydning i Rice VI af, at disse forbindelser har nogen biologisk virkning.

Rice m.fl., US-patent nr. 3.825.546, udstedt den 23.juli 1974, (Rice VII), beskriver en forbindelse med strukturformlen



hvor R_1 og R_2 er ens eller forskellige alkylgrupper med 1 - 4 carbonatomer,

X = silicium eller germanium,

A og A¹ er det samme og enten CH₂ eller $\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}$,

n = 0 eller 1,

B = CH₃, når n er 1, og B er det samme som A, når n er 0,

5 R₃ = alkylen eller alkenylen,

g = 2-6, når R₃ er alkylen, og 3-4, når R₃ er alkenylen, og

R₄ og R₅ er samme eller forskellige lavere alkylter med 1 - 4

carbonatomer, lavere alkenyler med 3 - 4 carbonatomer eller

10 cykliseret til dannelse af en heterocyklisk gruppe valgt blandt

morpholino, pyrrolidino, piperidino og lavere alkyl (1 - 4

carbonatomer)-piperazino, hvori det lavere alkyl er bundet

til et endestillet nitrogenatom. Rice VII anfører, at de

biskvaternære salte af disse forbindelser udviser antihyper-

15 tensiv virkning og er særligt nyttige til blokering af ganglio-

nisk aktivitet i hunde og andre dyr. Der er ingen beskrivelse

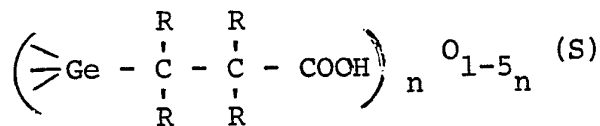
eller antydning i Rice VII af, at disse forbindelser har anti-

artritisk virkning.

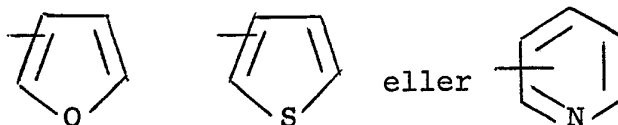
Sanwa KK, europæisk patentansøgning, offentliggørelses-nr.

EO 186.505 A2, offentliggjort den 2.juli 1986, beskriver et

20 middel omfattende en organogermaniumforbindelse repræsenteret ved formlen

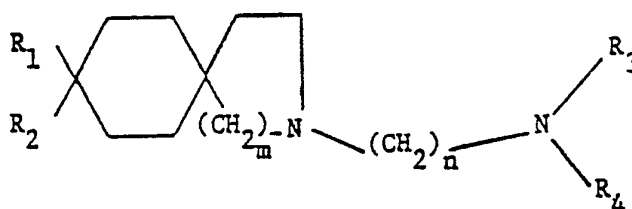


hvori n er et tal på 1 eller mere, R er hydrogen, alkyl, -COOH, -COOR', phenyl,



6 carbonatomer eller en alkylenkæde med 2 - 6 carbonatomer substitueret med en hydroxylgruppe på et carbonatom, der er mindst beta til begge nitrogenatomer, og R_2 er dialkyl, hvor hver alkylgruppe har 1 - 6 carbonatomer, eller en alkylenkæde, 5 der sammen med nitrogenatomet, hvortil den er bundet, danner en morpholin-, piperidin-, pyrrolidin- eller piperazinring, eller et alkylsubstitueret derivat af enhver af disse indeholdende fra 1 til 6 carbonatomer i substituentgruppen, og de 10 ugiftige syreadditionssalte deraf. Geschickter-patentet beskriver også specielt N-(3-dimethylaminopropyl)-9-t-butyl-3-azaspiro[5:5]undecan. Geschickter-patentet beskriver også, at disse forbindelser er nyttige på grund af deres farmakologiske virkning på nervesystemet og det kardiovaskulære system.

Den foreliggende opfindelse angår azaspiraner med formelen



15

Formel (I)

hvor n er 3-7,

m er 1 eller 2,

R_1 og R_2 er ens eller forskellige og er valgt blandt hydrogen, ligekædet eller forgrenet alkyl og cykloalkyl, forudsat at det 20 samlede antal carbonatomer indeholdt i R_1 og R_2 tilsammen er 4-10, eller R_1 og R_2 er forbundet til dannelselse af en alkylengruppe indeholdende 3-7 carbonatomer,

R_3 og R_4 er ens eller forskellige og er valgt blandt hydrogen og ligekædet alkyl indeholdende 1-3 carbonatomer, eller R_3 og

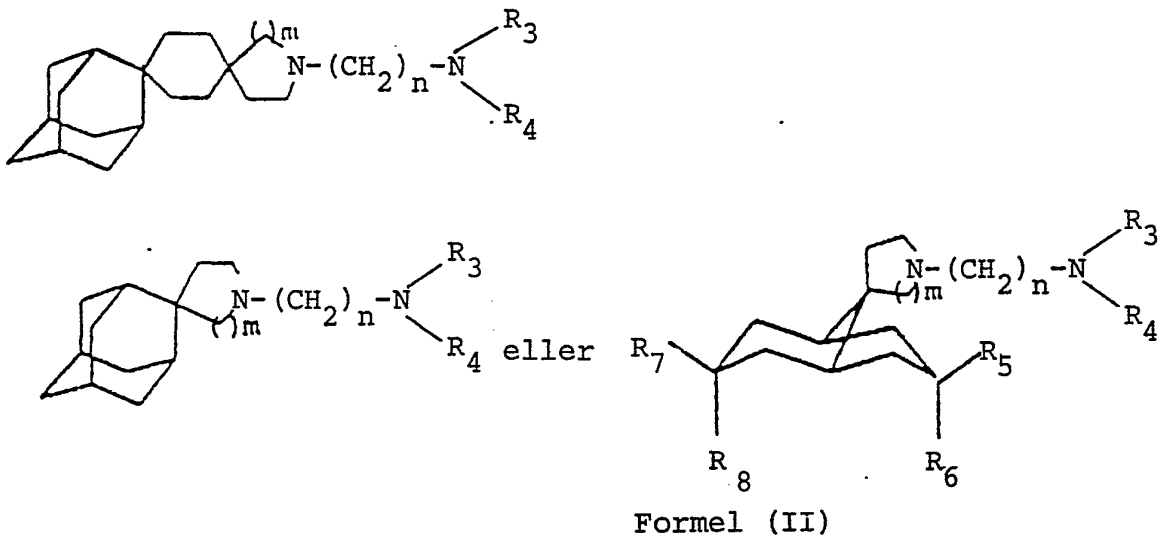
25 R_4 er forbundet til dannelselse af en alkylengruppe indeholdende 4-7 carbonatomer,

forudsat at når R_1 og R_2 er CH_3CH_2 , R_3 og R_4 er CH_3 , og m er 1 eller 2, er n andet end 3, og endvidere forudsat, at når R_1 er

30 H , R_2 er $(\text{CH}_3)_3\text{C}$, R_3 og R_4 er CH_3 , og m er 1 eller 2, er n andet end 3, og endvidere forudsat, at når R_2 er H , R_1 er $(\text{CH}_3)_3\text{C}$, R_3 og R_4 er CH_3 , og m er 2, er n andet end 3,

eller et farmaceutisk acceptabelt salt, hydrat eller solvat deraf.

Opfindelsen angår også azaspiraner med formlen



hvor n er 3-7,

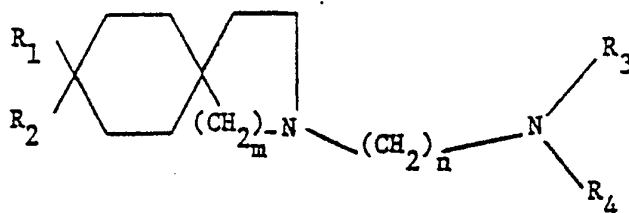
5 m er 1 eller 2,

R_7 , R_8 , R_5 og R_6 er det samme eller forskellige og er valgt blandt hydrogen og methyl,

R_3 og R_4 er det samme eller forskellige og er valgt blandt hydrogen og ligekædet alkyl indeholdende 1 - 3 carbonatomer,
 10 eller R_3 og R_4 er forbundet til dannelse af en alkylengruppe indeholdende 4 - 7 carbonatomer,

eller et farmaceutisk acceptabelt salt, hydrat eller solvat deraf.

Opfindelsen angår et farmaceutisk middel omfattende en farma-
 15 ceutisk acceptabel bærer eller et fortyndingsmiddel og en effektiv mængde af en forbindelse med formlen



Formel (I)

hvor n , m , R_1 , R_2 , R_3 og R_4 har de ovennævnte betydninger,

eller et farmaceutisk acceptabelt salt, hydrat eller solvat deraf.

Opfindelsen angår også et farmaceutisk middel omfattende et
 5 farmaceutisk acceptabelt bærerstof eller fortyndingsmiddel og
 en effektiv mængde af en forbindelse med formlen II.

Opfindelsen åbner mulighed for en fremgangsmåde til at behand-
 le et dyr, der har behov for immunmodulering, ved administre-
 ring af en effektiv mængde af en forbindelse med formlen I
 10 eller formlen II eller et farmaceutisk acceptabelt salt, hy-
 drat eller solvat til et sådant dyr.

Foretrukne forbindelser med formlen I og formlen II er anført
 i tabel 1 nedenfor. Særligt foretrukket er forbindelse nr. 02
 i tabel 1.

15 Farmaceutisk acceptable salte og deres fremstilling er vel-
 kendt for fagfolk. Foretrukne farmaceutisk acceptable salte af
 forbindelser med formlen I og formlen II indbefatter, men er
 ikke begrænset til, hydrochlorid, dihydrochlorid, citrat,
 maleat, lactat, hydrobromid og sulfat. Dihydrochloridsaltet
 20 foretrækkes især.

Forbindelserne med formlen I og II kan danne hydrater eller
 solvater. Det er kendt for fagfolk, at ladede forbindelser
 danner hydratiserede former, når de lyofiliseres med vand,
 eller danner solvatiserede former, når de koncentrerer i en

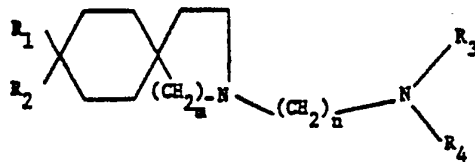
opløsning med et passende organisk opløsningsmiddel.

Forbindelser med formlen I og formlen II kan fremstilles ved de fremgangsmåder, der er beskrevet i nedenstående eksempler.

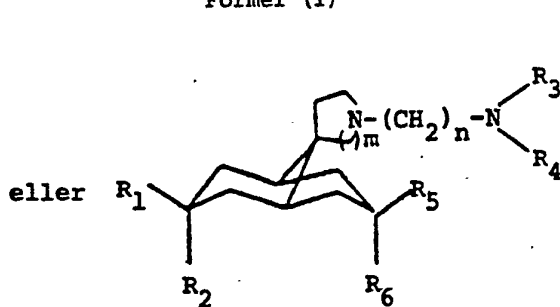
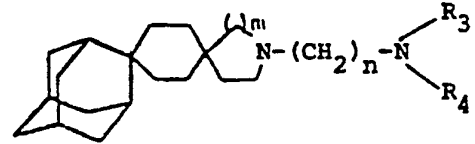
Alle forbindelser med formlen I og formlen II er nyttige til
5 behandling af et dyr, herunder mennesker, som har behov for
immunmodulering. Den immunmodulerende virkning blev fastslået
ved anvendelse af den adjuvant-inducerede arthritis-prøve i
rotter, som er opsummeret i tabel 1, og/eller en prøve til må-
ling af undertrykkercelle-aktivitet, der er opsummeret i tabel
10 2.

TABEL 1.

Aktivitet af forbindelser med formlen I og formlen II i den adjuvant-inducerede arthritis-prøve:



Formel (I)



Formel (II)

#	a)	m	n	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	b)	c)
02	1	3		CH ₃ CH ₂ CH ₂	CH ₃ CH ₂ CH ₂	CH ₃	CH ₃	1.35	30
03	1	3		CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂	CH ₃	CH ₃	0.88	30
04	1	3		CH ₃ (CH ₂) ₃ CH ₂	CH ₃ (CH ₂) ₃ CH ₂	CH ₃	CH ₃	0.41	30
05	1	3		(CH ₃) ₂ CHCH ₂	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	CH ₃	CH ₃	0.97	30
06	2	3		CH ₃ CH ₂ CH ₂	CH ₃ CH ₂ CH ₂	H	CH ₃	0.90	30
07	1	3		CH ₃ CH ₂ CH ₂	CH ₃ CH ₂ CH ₂	H	H	1.52	30
08	1	3		CH ₃ CH ₂ CH ₂	CH ₃ CH ₂ CH ₂	CH ₃	H	1.02	30
09	1	3		CH ₃ CH ₂ (CH ₂) ₂ CH	CH ₃ CH ₂ (CH ₂) ₂ CH	CH ₃	CH ₃	1.27	30
10	1	3		CH ₃ CH ₂	CH ₃ CH ₂ (CH ₂) ₂ CH	CH ₃	CH ₃	2.84	60
11	1	3		CH ₃ CH ₂	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂	CH ₃	CH ₃	1.15	15
12	1	3		CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂	CH ₃ CH ₂	CH ₃	CH ₃	4.00	30
13	1	3		H	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂	CH ₃	CH ₃	0.78	30
14	1	3		H	cyclohexyl	CH ₃	CH ₃	0.98	30
16	1	3		(CH ₃) ₂ C	H	CH ₃	CH ₃	0.90	30
17	1	3		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	H	CH ₃	CH ₃	1.70	60
18	1	3		CH ₂ CH ₂ CH ₂	CH ₃ CH ₂ CH ₂	CH ₃	CH ₃	1.42	30
19	1	3		CH ₂ CH ₂ CH ₂	CH ₃ CH ₂ CH ₂	CH ₃	CH ₃	1.89	30
20	1	4		CH ₂ CH ₂ CH ₂	CH ₃ CH ₂ CH ₂	CH ₃	CH ₃	0.45	30
21	1	5		CH ₂ CH ₂ CH ₂	CH ₃ CH ₂ CH ₂	CH ₃	CH ₃	0.82	30
22	1	6		CH ₂ CH ₂ CH ₂	CH ₃ CH ₂ CH ₂	CH ₃	CH ₃	1.28	30
23	1	7		CH ₂ CH ₂ CH ₂	CH ₃ CH ₂ CH ₂	CH ₃	CH ₃	1.57	30
24	1	3		Spiroadamantan		CH ₃	CH ₃	0.76	30
25	1	3		Adapantan		CH ₃	CH ₃	0.33	30
26	1	3		Bicyclo(3.3.1)nonan-9-		CH ₃	CH ₃	0.92	30
27	1	3		CH ₂ CH ₂ CH ₂	CH ₃ CH ₂ CH ₂	CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₂	CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₂	1.03	30
28	1	6		CH ₂ CH ₂ CH ₂	CH ₃ CH ₂ CH ₂	CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₂	CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₂	.63	30
29	1	6		CH ₂ CH ₂ CH ₂	CH ₃ CH ₂ CH ₂	CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₂	CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₂	n.c.	
30	1	3		CH ₂ CH ₂	CH ₃ CH ₂	CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₂	CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₂	n.c.	
31	1	3		CH ₂ CH ₂	CH ₃ CH ₂	CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₂	CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₂	n.c.	
32	1	3		CH ₂ CH ₂	CH ₃ CH ₂	CH ₃ CH ₂	CH ₃ CH ₂	n.c.	

n.t. = ikke prøvet.

- a) # = forbindelse nr. Forbindelserne med numrene 02-14, 16-23 og 27-32 hører til forbindelser med formlen I.
- b) AA rotte % højre pote-hæmning (dag 16) i forhold til spirogermanium (d,e).
- 5
- c) Dosis (mg/kg).
- d) Prøveudvikling/modifikation:
 Adjuvant-arthritis frembringes ved en enkelt intradermal injektion af 0,75 mg M.butyricum suspenderet i hvid paraffinolie (lys N.F.) i en (venstre) bagpotes trædepude. Den injicerede pote bliver inflammeret (forøger rumfanget) og når maksimal størrelse på 3 - 5 dage (primær læsion). Dyrene udviser et fald i legemsvægtforøgelsen i denne første periode. Adjuvant-arthritis (sekundær læsion) forekommer efter en forsinkelse på ca. 10 dage og er karakteristisk ved inflammation af de ikke-injicerede steder (højre bagpote), fald i legemsvægt og yderligere stigning i rumfanget af den injicerede bagpote.
- 10
- Forsøgsforbindelserne administreres dagligt, begyndende på dagen for adjuvant-injektionen, i enten 17 dage eksklusive dag 4, 5, 11 og 12, i 11 på hinanden følgende dage eller i 17 på hinanden følgende dage. Lægemiddelvirksomheden på den primære læsion (venstre pote, dag 3) og den sekundære læsion (højre bagpote, dag 16) bestemmes ved at sammenligne poterumfang af den behandlede gruppe med en kontrol-arthritis-gruppe (bærer). Bagpoterumfang måles ved at neddykke potten i et kviksølv- eller vandreservoir og registrere den deraf følgende fortrængning.
- 15
- 20
- 25
- e) Definition af signifikant aktivitet:
 En forbindelse anses for at have antiartritisk aktivitet, hvis den fremkalder et statistisk signifikant ($p < 0,05$) fald på tredive procent (30%) eller mere i de inflammerede
- 30

bagpoterumfang, og/eller den artrittiske bedømmelse af de behandlede grupper sammenlignes med artrittis-kontroller. Niveauet af signifikant forskel mellem behandlede grupper og kontrolgrupper bestemmes ved Student "t"-prøven.

- 5 Legemsvægtændringer fra dag 0 sammenlignes også statistisk med den artrittiske kontrolgruppe. % hæmning af en forbindelse med formel I og formel II på dag 16 (højre pote) divideres med spirogermanium-aktivitet på dag 16 for at få en relativ aktivitetsprofil. Bemærk: I nogle af forsøgene blev forbindelse nr. 2 fra tabel 1 anvendt som standard i stedet for spirogermanium (SG). Forbindelse nr. 2 er 1,35 gange bedre end SG i AA rottemodellen. Alle forbindelsesaktiviteter blev derfor normaliseret til SG ved at multiplicere med denne faktor.

TABEL 2.

- 15 Undertrykkercelle-aktivitet med forbindelser med formel I og formel II ^{c)}:

Forbindelse nr.	Dosis	Undertrykkercelle- aktivitet ^{b)}	

	2	30 mg/kg	172
	3	30 mg/kg	176
20	4	7,5 mg/kg	118
	5	30 mg/kg	162
	6	30 mg/kg	158
	7	30 mg/kg	217
	8	15 mg/kg	67
25	9	30 mg/kg	132
	10	30 mg/kg	112
	11	15 mg/kg	139
	12	15 mg/kg	172
	13	15 mg/kg	96

(forts.)

Forbindelse nr.	a) Dosis	Undertrykkercelle- aktivitet b)
	14	n.t.
	16	n.t.
5	17	n.t.
	18	30 mg/kg
	19	30 mg/kg
	20	30 mg/kg
	21	30 mg/kg
10	22	15 mg/kg
	23	30 mg/kg
	24	30 mg/kg
	25	30 mg/kg
	26	30 mg/kg
15	27	30 mg/kg
	28	30 mg/kg
	29	30 mg/kg
	30	30 mg/kg
	31	30 mg/kg
20	32	30 mg/kg

n.t. = ikke prøvet.

a) Se forbindelsens struktur i tabel 1.

b) Undertrykkercelle-aktivitet beregnes på følgende måde: Der udvikles en kurve over % undertrykkelse (afhængigt variabel) som funktion af den naturlige logaritme til antallet af undertrykkerceller (uafhængigt variabel), og arealet under kurven (AUC) repræsenteret ved datapunkterne på denne kurve blev bestemt via trapezformlen. Trapezformlen giver AUC ved hjælp af opsummering af arealerne af trapezterne,

hvis toppunkter er beliggende ved naboværdier af den uafhængigt variable og de tilsvarende værdier af den afhængigt variable. Alle data blev normaliseret til spirogermanium (SG). I nogle forsøg blev forbindelse nr. 2 i tabel 1 anvendt som standard i stedet for spirogermanium. Forbindelse nr. 2 er 1,72 gange bedre end SG ved undertrykkercelle-prøven. Alle forbindelsesaktiviteter blev derfor normaliseret til SG ved at multiplicere med denne faktor (dvs. SG = 100, forbindelse nr. 2 = 172).

10 c) Prøven anvendt til forbindelserne med formlen I og formlen II for evne til udvikling af undertrykkerceller er den, der er beskrevet af Badger m.fl., Immunopharmacology, 10, 201-207 (1985), i korthed følgende:

15 Indavlede Lewis hanrotter blev fremskaffet fra Charles River Breeding Laboratories (Wilmington, MA, USA). Rotterne blev holdt på vand og et rutine-rottefoder og blev anvendt i en alder af 6 - 8 uger (160 - 180 gram). I ethvert givet forsøg blev der kun anvendt rotter af samme alder, stamme og køn. Concanavalin A (Con A) blev fremskaffet fra Pharmacia Fine Chemicals (Piscataway, NJ) og opløst i RPMI-1640 (Flow Laboratories, Rockville, MD), der blev suppleret med penicillin, streptomycin og L-glutamin (Grand Island Biological Co., Grand Island, NY) og med 10% varmeinaktiveret (56°C, 30 minutter) kalvefosterserum. Dette medium vil herefter 25 blive omtalt som RPMI-10. Til in vivo behandling blev forbindelser opløst i 0,5% traganth og administreret oralt én gang om dagen. Miltceller fra dyr behandlet med forbindelser med formlen I og formlen II blev etableret i RPMI-10 i en mængde af 5×10^6 /ml. Co-kultur-forsøg til bestemmelse af undertrykkerceller blev udført ved først at tilsætte varierende antal formodede undertrykkerceller (0,15 til 5×10^5) til mikrotiterplader med 96 rundbandede fordybninger (Linbro, Flow Labs.) i 100 µl RPMI-10. Disse celler 30

blev så bestrålet (2000 rad) i en gammacelle 40 med en
137Cs kilde. Til disse kulturer blev sat 5×10^5 normale
5 celler og en optimal koncentration af Con A ($5 \mu\text{g/ml}$),
og det endelige rumfang blev indstillet til $200 \mu\text{l}$. Celle-
kulturer blev inkuberet i 72 timer ved 37°C i en 5% CO_2 -
atmosfære og pulseret med $0,5 \mu\text{Ci}$ [^3H]thymidin (specifik
10 aktivitet $1,9 \text{ Ci/mmol}$, Schwarz/Mann, Orangeburg, NY) i de
sidste 16 timers dyrkning. Cellerne blev høstet på en au-
tomatisk multipel prøvehøster, og celle-forbundet radioak-
tivitet blev talt i en Beckman væskescintillationstæller.
Undertrykkende aktivitet bestemmes ved at sammenligne cpm
af co-kulturer indeholdende ubehandlede celler med dem,
15 der indeholder behandlede celler, ved Student's t-test.

Tabel 2 ovenfor viser aktiviteten af flere forbindelser med
formlen I og formelen II til udvikling af undertrykkerceller in
vivo. Ved "udvikling af undertrykkerceller" menes, at forbin-
20 delsen inducerer en undertrykkercelle-agtig aktivitet, f.eks.
en celle, der er i stand til at undertrykke immunfunktionen af
en normal celle i en in vitro co-kultur-prøve, såsom den ifølge
Rich & Pierce, J.Exp.Med. 137, 649 (1973). Miltcellerne fra
behandlede dyr blev etableret i varierende koncentrationer med
25 normale celler. Disse undertrykkerceller er også i stand til
at hæmme blandede lymfocytreaktioner, antistofsyntese og hyper-
sensitivitetsreaktioner af den forhelede type.

En forbindelse med formelen I eller formelen II administreres i
30 sædvanlig doseringsform fremstillet ved at forene en terapeu-
tisk effektiv mængde (dvs. en effektiv immunomodulerende mæng-
de) af en forbindelse med formelen I eller formelen II ("aktiv

bestanddel") med standard-farmaceutiske bærerstoffer eller fortyndingsmidler på sædvanlige måder. Disse måder kan indebære blanding, granulering og sammentrykning eller opløsning af bestanddelene efter behov til det ønskede præparat.

Den anvendte farmaceutiske bærer kan f.eks. være enten et fast stof eller en væske. Eksempler på faste bærere er lactose, terra alba, saccharose, talk, gelatine, agar, pectin, akaciegummi, magnesiumstearat, stearinsyre og lignende. Eksempler på flydende bærere er sirup, jordnøddeolie, olivenolie, vand og lignende. Ligeledes kan bæreren eller fortyndingsmidlet indbefatte et forhalende materiale af velkendt art, f.eks. glycerylmonostearat eller glyceryldistearat, alene eller sammen med en voksart, ethylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, methylnmethacrylat og lignende.

Mange forskellige farmaceutiske former kan anvendes. Hvis der f.eks. anvendes en fast bærer, kan præparatet tabletteres, anbringes i en hård gelatinekapsel i pulverform eller pilleform eller i form af en pastil eller sugetablet. Mængden af fast bærer vil variere meget, men vil fortrinsvis være fra ca. 25 mg til ca. 1 g. Hvis der anvendes en flydende bærer, vil præparatet være i form af en sirup, emulsion, blødgelatinekapsel, steril injicerbar opløsning eller suspension i en ampul eller flaske eller en ikke-vandig væskesuspension.

For at få en stabil vandopløselig dosisform opløses et farmaceutisk acceptabelt salt af en forbindelse med formlen I eller formlen II i en vandig opløsning af en organisk eller uorganisk syre, såsom en 0,3 M opløsning af ravsyre eller, fortrinsvis, citronsyre. Hvis en opløselig saltform ikke står til rådighed, opløses forbindelsen med formlen I eller formlen II i et egnet medopløsningsmiddel eller kombinationer deraf. Eksempler på sådanne egnede medopløsningsmidler indbefat-

ter, men er ikke begrænset til, alkohol, propylenglycol, polyethylenglycol 300, polysorbat 80, glycerin og lignende i koncentrationer, der ligger fra 0 til 60% af det samlede rumfang.

5 Fortrinsvis vil hver parenteral enhedsdosis indeholde den aktive bestanddel i en mængde fra ca. 0,1 mg til ca. 500 mg. Fortrinsvis vil hver oral enhedsdosis indeholde den aktive bestanddel i en mængde fra ca. 1 mg til ca. 1000 mg.

10 Forbindelserne med formlen I og formlen II er alle aktive som immunmodulerende midler i dyr, herunder mennesker, der har behov for immunmodulering, når disse forbindelser administreres til dyrene som omtalt ovenfor. Ved udtrykket "immunmodulerende middel" menes, at hver af forbindelserne med formlen I eller formlen II er i stand til at inducere immunundertrykkelse via induktion af undertrykkercelleagtig aktivitet (som påvist ved deres aktivitet ved undertrykkercelle-prøven, der er beskrevet i tabel 2) og/eller via frembringelse af et statistisk signifikant fald i inflammationen af den af immunsystemreaktionen formidlede sekundære læsion i den adjuvant-inducerede arthritis-prøve (se tabel 1).
15
20 Indikationer for terapi under anvendelse af et immunmodulerende middel indbefatter, men er ikke begrænset til, behandling af følgende sygdomstilstande:

reumatoid arthritis,
systemisk lupuserythematosis,
25 multipel sklerose,
akut afstødning af transplantation/podning,
myasthenia gravis,
progressiv systemisk sklerose,
multipel myeloma,
30 atopisk dermatitis,
hyperimmunoglobulin E,
hepatitis B-antigen negativ kronisk aktiv hepatitis,

Hashimoto's thyroiditis,
familiær middelhavsfeber,
Grave's sygdom,
autoimmun hæmolytisk anæmi,
5 primær biliær cirrhosis,
inflammatorisk tarmsygdom.

Opfindelsen angår også brug af en forbindelse med formlen I eller formlen II eller et farmaceutisk acceptabelt salt, hydrat eller solvat deraf til fremstilling af et immunmodulerende middel til behandling af et dyr, der har behov for immunmodulering, herunder mennesker og andre pattedyr. Ved udtrykket "behandling" menes profylaktisk eller terapeutisk terapi. Forbindelsen med formlen I eller formlen II administreres til et dyr, der har behov for immunmodulerende behandling, i en mængde, 10 der er tilstrækkelig til at frembringe denne immunmodulering i terapeutisk eller profylaktisk grad. Denne forbindelse med formlen I eller formlen II kan administreres til dyret i en sædvanlig doseringsform, der fremstilles ved at forene forbindelsen med formlen I eller formlen II med et sædvanligt farmaceutisk acceptabelt bærerstof eller fortyndingsmiddel ifølge 20 kendt teknik. Det vil erkendes af fagfolk, at formen og karakteren af den farmaceutisk acceptable bærer eller fortyndingsmidlet dikteres af den mængde aktiv bestanddel, som det kombineres med, administrationsvejen og andre velkendte variable.

25 Administrationsvejen for forbindelsen med formlen I eller formlen II kan være oral, parenteral, ved inhalation eller topisk. Udtrykket "parenteral" som anvendt i den foreliggende beskrivelse indbefatter intravenøs, intramuskulær, subkutan, rektal, vaginal eller intraperitoneal administration. De subkutane og 30 intramuskulære former for parenteral administration foretrækkes i almindelighed. Det daglige parenterale doseringsniveau for en forbindelse vil fortrinsvis være fra ca. 0,1 mg til ca. 1000 mg pr. dag. Det daglige orale doseringsniveau vil for-

trinsvis være fra ca. 1 mg til ca. 2000 mg.

Forbindelserne med formlen I og formlen II kan også administreres ved inhalation. Ved "inhalation" menes intranasal eller oral inhalationsadministration. Passende doseringsformer til sådan administration, såsom aerosolpræparater eller et inhalationsapparat, der giver en afmålt dosis, kan fremstilles ved sædvanlig teknik. Den foretrukne daglige dosering af en forbindelse med formlen I eller formlen II administreret ved inhalation er fra ca. 10 mg til ca. 100 mg pr. dag.

Forbindelserne med formlen I og formlen II kan også administreres topisk.

Mængden af en forbindelse med formlen I eller formlen II (i det følgende omtalt som den aktive bestanddel), som kræves til terapeutisk virkning ved topisk administration, vil naturligvis variere med den valgte forbindelse, karakteren og alvoren af inflammationstilstanden og dyret, som behandles, og er i sidste ende lægens afgørelse. En egnet immunmodulerende dosis af en forbindelse med formlen I eller formlen II er fra 1,5 µg til 500 mg base pr. kg legemsvægt til topisk administration, og den mest foretrukne dosis er fra 1 µg til 50 mg pr. kg legemsvægt, f.eks. fra 5 µg til 25 mg pr. kg, administreret to eller tre gange om dagen. Til påføring på huden kan fra 1 µg til flere mg aktiv bestanddel påføres pr. gang, fortrinsvis fra 10 µg til 100 µg pr. gang.

Ved "topisk administration" menes ikke-systemisk administration, og den indbefatter anvendelse af en forbindelse med formlen I eller formlen II eksternt på epidermis, i mundhulen og inddrypning af en sådan forbindelse i øret, øjet og næsen, og hvor forbindelsen ikke i betydelig grad kommer ind i blodbanen. Ved "systemisk administration" menes oral, intravenøs, intraperitoneal og intramuskulær administration.

Det er muligt at administrere en aktiv bestanddel alene som det rå kemikalium, men det foretrækkes, at det findes som et farmaceutisk præparat. Den aktive bestanddel kan til topisk administration omfatte fra 0,001% til 10% w/w, f.eks. fra 1
5 til 2 vægt% af præparatet, omend den kan omfatte så meget som 10% w/w, men fortrinsvis ikke over 5% w/w og mere foretrukket fra 0,1% til 1% w/w af præparatet.

De topiske præparater ifølge opfindelsen, både til veterinær brug og til human medicinsk brug, omfatter en aktiv bestand-
10 del sammen med et eller flere acceptable bærerstoffer og eventuelt andre terapeutiske bestanddele. Bæreren skal være acceptabel i den forstand, at den er forenelig med de andre bestanddele af præparatet og ikke er skadelig for modtageren.

Præparater, der er egnet til topisk administration, indbefatter
15 flydende eller halvflydende præparater, der er egnet til gennemtrængning af huden til det sted, hvor behandling kræves, såsom: linimenter, lotioner, cremer, salver eller pastar samt dråber, der er egnet til administration til øjet, øret eller næsen.

Dråber ifølge opfindelsen kan omfatte sterile vandige eller
20 olieagtige opløsninger eller suspensioner og kan fremstilles ved at opløse den aktive bestanddel i en egnet vandig opløsning af et baktericidt og/eller fungicidt middel og/eller eventuelle andre egnede konserveringsmidler, fortrinsvis indbefattende et
25 overfladeaktivt middel. Den fremkomne opløsning kan så klares ved filtrering, overføres til en egnet beholder, som derefter tillukkes og steriliseres ved autoklavering eller holdes på 90 - 100°C i 1/2 time. Alternativt kan opløsningen steriliseres ved filtrering og overføres til beholderen ved en aseptisk
30 teknik. Eksempler på baktericide og fungicide midler, der er egnet til anvendelse i dråber, er phenylmercurinitrat eller -acetat (0,002%), benzalkoniumchlorid (0,01%) og chlorhexidin-

acetat (0,01%). Egnede opløsningsmidler til fremstilling af en olieagtig opløsning indbefatter glycerin, fortyndet alkohol og propylenglycol.

5 Lotioner ifølge opfindelsen indbefatter dem, der er egnet til påføring på huden eller øjet. En øjenlotion kan omfatte en steril vandig opløsning, der eventuelt indeholder et baktericid, og kan fremstilles ved fremgangsmåder svarende til dem til fremstilling af dråber. Lotioner eller linimenter til påføring på huden kan også indeholde et middel til at fremskynde 10 tørring og afkøle huden, såsom en alkohol eller acetone, og/eller et fugtighedsbindende middel, f.eks. glycerin, eller en olie såsom ricinusolie eller arachisolie.

Cremer, salver eller pastaer ifølge opfindelsen er halvfaste præparater af den aktive bestanddel til ekstern anvendelse. 15 De kan fremstilles ved at blande den aktive bestanddel i fin-delt form eller pulveriseret form, alene eller i opløsning eller suspension i en vandig eller ikke-vandig væske, ved hjælp af et passende maskineri, med en fedtagtig eller ikke-fedtagtig grundmasse. Grundmassen kan omfatte hydrocarboner 20 såsom hård, blød eller flydende paraffin, glycerin, bivoks, en metalsæbe, et slimagtigt middel, en olie af naturlig oprindelse såsom mandelolie, majsolie, arachisolie, ricinusolie eller olivenolie, uldfedt eller dets derivater eller en fedtsyre såsom stearinsyre eller oliesyre, sammen med en 25 alkohol, f.eks. propylenglycol eller makrogoler. Præparatet kan indeholde ethvert egnet overfladeaktivt middel såsom et anionisk, kationisk eller ikke-ionisk overfladeaktivt stof, f.eks. sorbitanestere eller polyoxyethylenderivater deraf. Suspendingsmidler såsom naturlige gummier, cellulosederiva- 30 ter eller uorganiske materialer såsom siliciumdioxid og andre bestanddele såsom lanolin kan også inkluderes.

Det vil forstås af fagfolk, at den optimale mængde og afstanden mellem de enkelte doser af forbindelsen med formlen I eller

formlen II bestemmes af karakteren og omfanget af den tilstand, som behandles, formen, vejen og administrationsstedet og det særlige dyr, som behandles, og at disse optima kan bestemmes ved sædvanlig teknik. Det vil også forstås af fagfolk, at det optimale forløb af behandlingen, dvs. antallet af doser af forbindelsen med formelen I eller formelen II, der gives om dagen i et bestemt antal dage, kan fastsættes af fagfolk under anvendelse af sædvanlige prøver til bestemmelse af behandlingsforløbet.

De følgende eksempler belyser opfindelsen, idet dog eksemplerne 1-7, 13, 15 og 17-20 angår fremstilling af mellemprodukter, medens eksemplerne 8-12 angår fremstilling af en kendt forbindelse.

EKSEMPLER.

I. PRÆPARATEKSEMPLER.

Eksempel A - Kapselpræparat.

Et farmaceutisk middel ifølge opfindelsen i form af en kapsel fremstilles ved at fylde en standard hård gelatinekapsel i to dele med 50 mg af en forbindelse med formelen I eller formelen II i pulverform, 110 mg lactose, 32 mg talk og 8 mg magnesiumstearat.

Eksempel B - Injicerbart parenteralt middel.

Et farmaceutisk middel ifølge opfindelsen i en form egnet til administration ved injektion fremstilles ved at omrøre 1,5 vægt% af en forbindelse med formelen I eller formelen II i 10 rumfangs%

propylenglycol og vand. Opløsningen steriliseres ved filtrering.

Eksempel C - Salvepræparat.

Forbindelse med formlen I eller formlen II, 1,0 g.

5 Hvid blød paraffin til 100,0 g.

Forbindelsen med formlen I eller formlen II dispergeres i et lille rumfang af bæreren og inkorporeres gradvis i hovedmassen af bæreren til fremstilling af et jævnt homogent produkt. Sammentrykkelige metaltuber fyldes så med dispersionen.

10 Eksempel D - Topisk cremepræparat.

Forbindelse med formlen I eller formlen II, 1,0 g.

"Polawax" GP 200, 20,0 g.

Vandfri lanolin, 2,0 g.

Hvid bivoks, 2,5 g.

15 Methylhydroxybenzoat, 0,1 g.

Destilleret vand til 100,0 g.

"Polawax", bivoks og lanolin opvarmes sammen til 60°C. En opløsning af methylhydroxybenzoat tilsættes, og homogenisering opnås ved anvendelse af hurtigtgående omrøring. Temperaturen får lov at falde til 50°C. Forbindelsen med formlen I eller formlen II tilsættes så og dispergeres grundigt, og midlet får lov at afkøle under langsomtgående omrøring.

20

Eksempel E - Topisk lotionspræparat.

Forbindelse med formlen I eller formlen II, 1,0 g.

25 Sorbitanmonolaurat, 0,6 g.

Polysorbat 20, 0,6 g.

Cetostearylalkohol, 1,2 g.
Glycerin, 6,0 g.
Methylhydroxybenzoat, 0,2 g.
Renset vand B.P. til 100,00 ml.

- 5 Methylhydroxybenzoat og glycerin opløses i 70 ml af vandet ved 75°C. Sorbitanmonolaurat, polysorbat 20 og cetostearylalkohol sammensmeltes ved 75°C og sættes til den vandige opløsning. Den fremkomne emulsion homogeniseres, får lov at afkøle under stadig omrøring, og forbindelsen med formlen I eller formlen
10 II tilsættes som en suspension i det resterende vand. Hele suspensionen omrøres, indtil den er homogeniseret.

Eksempel F - Øjendråber.

- Forbindelse med formlen I eller formlen II, 0,5 g.
Methylhydroxybenzoat, 0,01 g.
15 Propylhydroxybenzoat, 0,04 g.
Renset vand B.P. til 100,00 ml (B.P. = britisk farmakopé).

- Methyl- og propylhydroxybenzoat opløses i 70 ml rensat vand ved 75°C, og den fremkomne opløsning får lov at afkøle. Forbindelsen med formlen I eller formlen II tilsættes så, og opløsningen steriliseres ved filtrering gennem et membranfilter
20 (0,22 µm m porestørrelse) og pakkes aseptisk i egnede sterile beholdere.

Eksempel G - Middel til administration ved inhalation.

- Til en aerosolbeholder med en kapacitet på 15 - 20 ml: Bland
25 10 mg af en forbindelse med formlen I eller formlen II med 0,2-0,2% af et smøremiddel, såsom polysorbat 85 eller oliesyre, og disperger denne blanding i et drivmiddel, f.eks. freon, fortrinsvis i en kombination af (1,2-dichlortetrafluorethan) og difluorchlormethan, og anbring i en passende aerosolbeholder

egnet til enten intranasal eller oral inhalation.

Eksempel H - Middel til administration ved inhalation.

Til en aerosolbeholder med en kapacitet på 15 - 20 ml: Opløs
10 mg af en forbindelse med formlen I eller formlen II i etha-
5 nol (6 - 8 ml), tilsæt 0,1 - 0,2% af et smøremiddel, såsom
polysorbat 85 eller oliesyre, og disperger i et drivmiddel,
f.eks. freon, fortrinsvis i en kombination af (1,2-dichlortetra-
fluorethan) og difluorchlormethan, og anbring i en passende
aerosolbeholder egnet til enten intranasal eller oral inhala-
10 tion.

II. SYNTESEEKSEMPLER.

I de følgende eksempler er temperaturen i °C. Elementær-
analyser og smeltepunkter af forbindelserne med formlen I og
formlen II, fremstillet ved fremgangsmåden i de følgende syn-
15 teseeksempler, er anført i tabellerne 3 og 4.

Natriumhydrid, trimethylsulfoxoniumjodid, methylvinylketon,
ethylcyanoacetat, morpholin, lithiumaluminiumhydrid, bortri-
fluoridetherat, heptan-4-on, nonan-5-on, undecan-6-on, 4-(1,1-
dimethylethyl)cyklohexanon, 4-cyklohexylcyklohexanon, valer-
20 aldehyd, allylbromid, dodecanal, 2,3-dimethylvaleraldehyd, 2-
ethylbutyraldehyd, 2-ethylhexanal, adamantanon, bicyklo(3.3.1)-
nonan-9-on, 3-dimethylaminopropylamin, 3-diethylaminopropyl-
amin, diisobutylamin, 2,6-dimethylheptan-4-on, cykloheptanon,
eddikesyreanhydrid, Triton B og 3-methylaminopropylamin blev
25 købt fra Aldrich Chemicals (Milwaukee, Wisconsin, USA).
3-(1-piperidin)propylamin blev syntetiseret ved lithiumaluminium-
hydrid-reduktion af 1-piperidinpropionitril (Aldrich Chemicals,
Milwaukee, Wisconsin, USA).

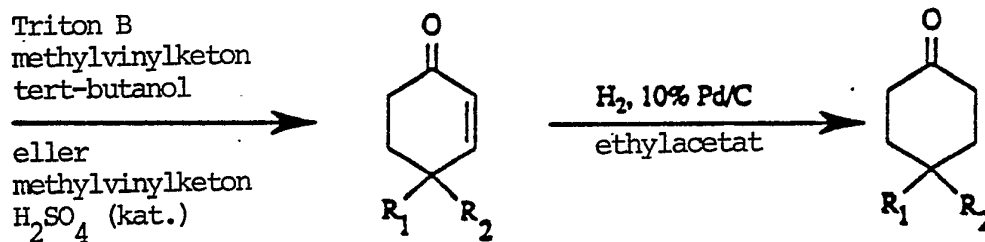
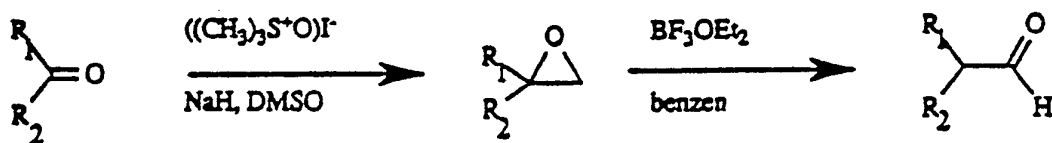
4-dimethylaminobutylamin og 6-dimethylaminohexylamin blev købt fra Pfaltz & Bauer (Waterbury, Connecticut, USA). 5-dimethylaminopentylamin og 7-dimethylaminoheptylamin blev købt fra Karl Industries (Aurora, Ohio, USA).

- 5 3-aminopropanitril og 3-(1-pyrrolidin)propylamin blev købt fra Alfa Chemicals (Danvers, Massachusetts, USA). 6-(1-piperidin)hexylamin blev fremstillet i to trin ved alkylering af 6-bromhexylamin (Aldrich Chemicals) med piperidin og påfølgende lithiumaluminiumhydrid-reduktion. 6-(1-pyrrolidin)-
10 hexylamin blev fremstillet på lignende måde af den nødvendige bromnitril og pyrrolidin.

AFSNIT 1: Syntese af 4,4-disubstituerede cyklohexanoner.

- Skema 1 viser den almene syntese af 4,4-disubstituerede cyklohexanoner gående ud fra enten en i handelen værende keton eller α,α -disubstitueret aldehyd.
15

Skema 1:



Eksempel 1 - 5 nedenfor beskriver specifikt syntesen af 4,4-dipropylcyklohexanon ud fra heptan-4-on, men denne metode er blevet anvendt til at fremstille følgende cyklohexanoner gående ud fra de anførte i handelen værende ketoner:

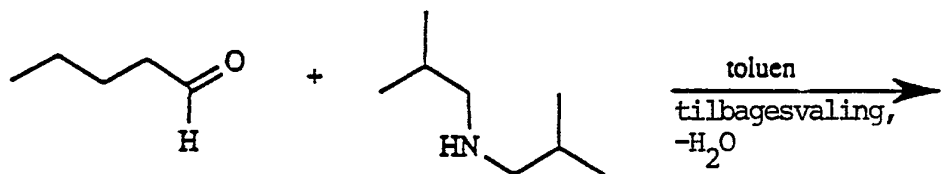
	Keton:	Cyklohexanon:
	2,6-dimethylhepten-4-on	4,4-bis(2-methylpropyl)-
	nonan-5-on	4,4-dibutyl-
	undecan-6-on	4,4-dipentyl-
10	cykloheptanon	spiro[5,6]dodecan-3-on
	2-adamantanon	spiro-
		(cyklohexan-1,2'-tricyklo-
		[3.3.1.1 ^{3,7}]decan-4-on

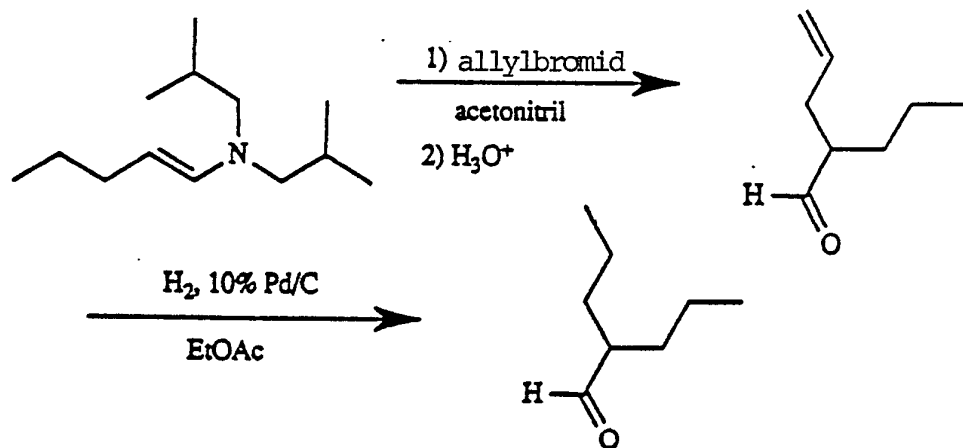
I de følgende tilfælde var de α,α -disubstituerede aldehyder til rådighed, og de 4,4-disubstituerede cyklohexanoner blev syntetiseret:

	Aldehyd:	Cyklohexanon:
	2-ethylbutyraldehyd	4,4-diethyl-
	2-ethylhexanal	4-butyl-4-ethyl-
20	2,3-dimethylvaleraldehyd	4-methyl-4-(1-methylpropyl)-

En anden vej, der giver bedre udbytte, specielt til syntese af 2-propylpentanal, er beskrevet i skema 2. Fremgangsmåden er vist i eksempel 5 og 6.

Skema 2:





Eksempel 1: 2-propyl-1,2-epoxypentan.

Dimethylsulfoxid (1 l/mol) blev langsomt sat til en mekanisk omrørt blanding af natriumhydrid (1,1 ækvivalenter) og trimethylsulfoxoniumjodid (1 ækvivalent) under en indifferent atmosfære. Der skete kraftig hydrogenudvikling, og efter afslutning af gasudviklingen blev heptan-4-on (0,4 ækvivalenter) tilsat, og reaktionsblandingen blev opvarmet til 75°C i 3 - 24 timer. Reaktionsblandingen blev hældt i vand (3 - 5 rumfang) og ekstraheret med ethylacetat. Den organiske ekstrakt blev tørret med magnesiumsulfat, filtreret og koncentreret til dannelse af det ønskede produkt (85% udbytte), der blev anvendt uden yderligere rensning.

Eksempel 2: 2-propylpentanal.

Til en kraftigt omrørt opløsning af 2-propyl-1,2-epoxypentan (1 ækvivalent), fremstillet som beskrevet i eksempel 1, i benzen afkølet til 0°C blev sat en opløsning af bortrifluorid-etherat (0,5 ækvivalenter) i benzen. Reaktionsblandingen blev omrørt i 1 minut og reaktionen standset ved tilsætning af vand.

Efter adskillelse af faserne blev den organiske fase vasket med mættet vandig natriumbicarbonat og vand, tørret med magnesiumsulfat, filtreret og koncentreret til dannelselse af en farveløs olie. Olien blev destilleret til dannelselse af det
5 ønskede produkt som en farveløs olie, 75% udbytte, kogepunkt 60 - 63°C/0,1 mm.

Eksempel 3: 4,4-dipropylcyklohex-2-enon.

Metode 1: Til en opløsning af en base (Triton B, 0,05 ækvivalenter) i tert-butanol blev der samtidig fra adskilte skille-
10 tragter sat 2-propylpentanal (1 ækvivalent), fremstillet som beskrevet i eksempel 2, og methylvinylketon (1,2 ækvivalenter) i løbet af 1 time, således at temperaturen holdtes under 15°C. Til reaktionsblandingen blev derefter sat koncentreret salt-
15 syre (0,02 - 0,2 ækvivalenter), og opløsningen blev koncentreret til en viskos olie. Olien blev opløst i ethylacetat og vasket to gange med 0,5 M natriumhydroxidopløsning. Den organiske fase blev tørret over magnesiumsulfat, filtreret og koncentreret til dannelselse af det ønskede produkt efter kuglerørs-
destillation, kogepunkt 75 - 80°C/0,05 mm, udbytte 20 - 35%.

20 Metode 2: Til en opløsning af 2-propylpentanal (1 ækvivalent) og methylvinylketon (1 ækvivalent) i benzen (400 ml/mol) blev sat koncentreret svovlsyre (3 ml/mol). Reaktionsblandingen blev opvarmet under tilbagesvaling under anvendelse af en Dean-Stark vandlås. Tilbagesvaling blev fortsat i 3 - 5 timer, og
25 der blev ikke iagttaget yderligere udskillelse af vand. Den sorte reaktionsblanding blev afkølet til stuetemperatur og vasket med mættet natriumbicarbonat. Den organiske fase blev tørret med magnesiumsulfat, filtreret og koncentreret til
30 dannelselse af en mørkebrun olie. Olien blev kuglerørsdestilleret til dannelselse af det ønskede produkt som en farveløs olie, kogepunkt 75 - 85°C/0,075 mm, udbytte 65 - 75%.

Eksempel 4: 4,4-dipropylcyklohexanon.

Til en suspension af 10% palladium-på-carbon (0,1 ækvivalent) i ethylacetat blev sat 4,4-dipropylcyklohex-2-enon, fremstillet som beskrevet i eksempel 3. Reaktionsblandingen blev hydrogeneret ved 300N/m^2 hydrogen i et Parr hydrogeneringsapparat ved stuetemperatur, indtil hydrogenoptagelsen var op-
5 hørt (0,5 - 5 timer). Katalysatoren blev fjernet ved filtrering gennem Celite, og filtratet blev koncentreret til dannelselse af det ønskede produkt som en farveløs olie. Produktet blev
10 anvendt uden yderligere rensning. Udbytte 98%.

Eksempel 5: 2-propylpent-4-enal.

Toluen, valeraldehyd (1 ækvivalent) og diisobutylamin (1 ækvivalent) blev forenet og opvarmet under tilbagesvaling under anvendelse af en Dean-Stark vandlås. Opvarmning blev fortsat,
15 indtil vand ophørte med at blive opsamlet i låsen (1 ækvivalent vand blev opsamlet). Reaktionsblandingen blev afkølet til stuetemperatur, og toluen blev fjernet under reduceret tryk. Til den farveløse remanens blev der sat acetonitril (500 ml/mol), efterfulgt af allylbromid (1,5 ækvivalenter).
20 Reaktionsblandingen blev opvarmet til tilbagesvaling i 16 - 24 timer.

Reaktionsblandingen blev behandlet med en stødpudeopløsning (eddikesyre (60 ml)/natriumacetat (30 g)/vand (300 ml)/mol) og opvarmet til tilbagesvaling i 5 timer. Den klare orange-brune opløsning blev afkølet til stuetemperatur, og ethylacetat
25 (300 ml/mol) og saltvand (150 ml/mol) blev tilsat. Den organiske fase blev derpå vasket med 10% vandig saltsyre, vand, mættet vandig natriumbicarbonatopløsning og saltvand. Den organiske ekstrakt blev tørret over magnesiumsulfat, filtreret og koncentreret til dannelselse af en brun olie. Olien blev un-

derkastet brudt destillation til dannelse af det ønskede produkt, kogepunkt $68 - 73^{\circ}\text{C}/30 \text{ mm}$, udbytte 50%.

Eksempel 6: 2-propylpentanal.

5 En Parr hydrogeneringsflaske blev fyldt med 10% palladium-på-carbon (0,1 ækvivalent) og ethylacetat. En opløsning af 2-propylpent-4-enal, fremstillet som i eksempel 5, i ethylacetat blev tilsat. Blandingen blev hydrogenet ved 300N/m^2 hydrogen i et Parr hydrogeneringsapparat ved stuetemperatur, indtil hydrogenoptagelse ophørte. Katalysatoren blev fjernet ved
10 filtrering gennem Celite. Filtratet blev koncentreret til dannelse af det ønskede produkt som en farveløs olie. Produktet blev anvendt uden yderligere rensning.

AFSNIT 1A: Syntese af 4-substituerede cyklohexanoner.

15 Syntesen af 4-decylcyklohexanon er beskrevet i eksempel 7. På lignende måde kunne andre ligekædede, forgrenede eller cykliske α -substituerede aldehyder omdannes til 4-substituerede cyklohexanoner.

Eksempel 7: Syntese af 4-decylcyklohexanon.

20 En blanding af kaliumcarbonat (1 ækvivalent) og morpholin (3,3 ækvivalenter) blev afkølet til -5°C under en indifferent atmosfære, og dodecanal (1 ækvivalent) blev tilsat dråbevis i løbet af 30 minutter. Reaktionsblandingen fik lov at opvarme til stuetemperatur, og omrøring blev fortsat i 3 - 6 timer. Tilsætning af ether efterfulgt af filtrering og koncentration
25 gav rå morpholin-enamin. Remanensen blev destilleret til dannelse af det ønskede produkt, kogepunkt $103 - 108^{\circ}\text{C}/0,07 \text{ mm}$, udbytte 74%.

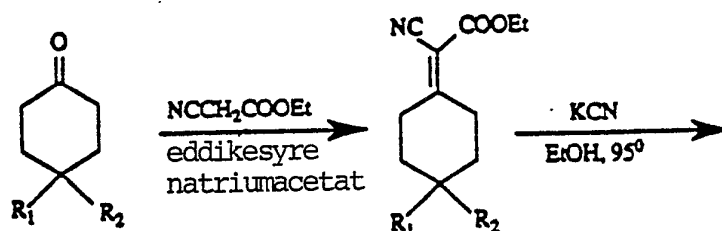
Under en indifferent atmosfære blev ovennævnte morpholin-enamin (1 ækvivalent) og methylvinylketon (1,05 ækvivalenter) forenet og omrørt natten over ved stuetemperatur. En stødpudeopløsning (natriumacetat (70 g)/eddikesyre (700 ml)/ethanol (525 ml)/vand (175 ml)/mol) blev tilsat, og opløsningen blev opvarmet under tilbagesvaling i 4 - 6 timer. De flygtige komponenter blev fjernet under reduceret tryk, og den tykke brune olie-remanens blev skilt mellem ethylacetat og vand. Den organiske fase blev vasket med vand og saltvand, tørret over magnesiumsulfat, filtreret og koncentreret til dannelse af en lysebrun viskos olie. Olien blev kuglerørsdestilleret til dannelse af det ønskede produkt som en farveløs viskos olie, kogepunkt 122 - 135°C/0,22 mm, udbytte 40%.

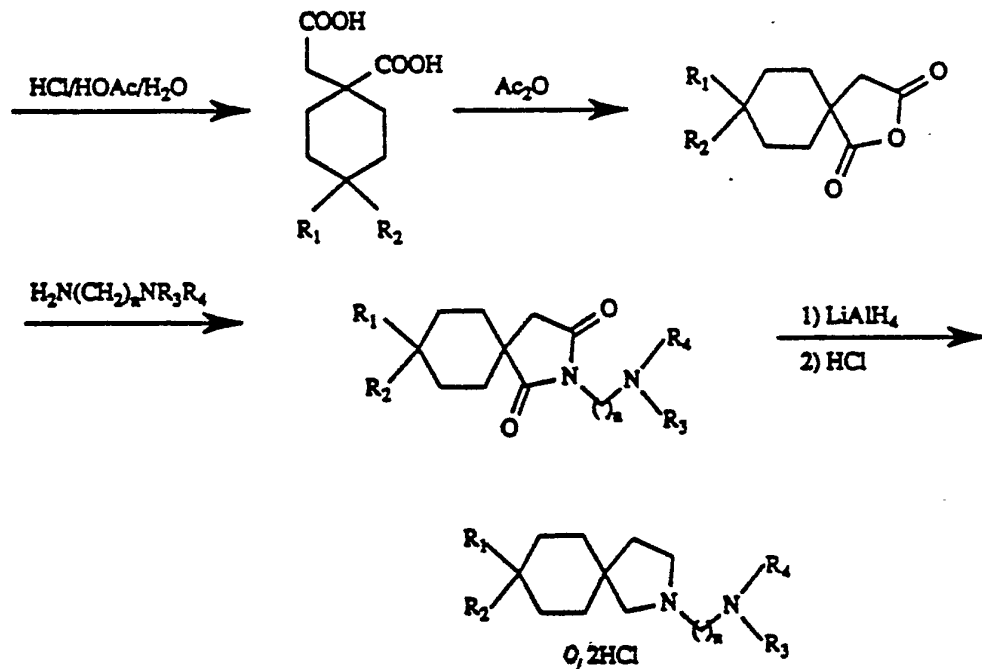
Cyklohexenonen, syntetiseret ovenfor, blev hydrogeneret på lignende måde som beskrevet i eksempel 6 til dannelse af 4-decylcyklohexanon. Produktet blev anvendt uden yderligere rensning.

AFSNIT 2: Forbindelser med formlen I, hvori m er 1, og R₃ og ----- R₄ er andet end H.

Skema 3 viser den almene syntese af azaspiran-analogene med formlen I, hvori m er 1, R₃ og R₄ er andet end H, og n, R₁ og R₂ er som ovenfor defineret, gående ud fra de ønskede substituerede cyklohexanoner.

Skema 3:





Eksempel 8 - 12 nedenfor beskriver syntesen af det kendte 2-(3-dimethylaminopropyl)-8,8-diethyl-2-azaspiro[4,5]decan-dihydrochlorid ud fra 4,4-diethylcyklohexanon. På lignende måde blev følgende cykliske ketoner bragt til at reagere til dannelselse af analoge derivater af forbindelser med formelen I, herunder:

- 5
- 4,4-dipropylcyklohexanon,
 - 4,4-dibutylcyklohexanon,
 - 4,4-dipentylcyklohexanon,
 - 4,4-bis(2-methylpropyl)cyklohexanon,
 - 10 4-ethyl-4-butylcyklohexanon,
 - 4-methyl-4-(1-methylpropyl)cyklohexanon,
 - 4-cyklohexylcyklohexanon,
 - 4-decylcyklohexanon,
 - 4-(1,1-dimethylethyl)cyklohexanon.

15 Eksempel 11 beskriver reaktionen af et anhydrid med dimethylaminopropylamin til dannelselse af det ønskede imid.

På lignende måde er 4,4-dipropylcyklohexan-1-carboxy-1-eddikesyreanhydrid blevet kondenseret med:

4-dimethylaminobutylamin,
 5-dimethylaminopentylamin,
 6-dimethylaminohexylamin,
 7-dimethylaminoheptylamin,
 5 3-diethylaminopropylamin,
 3-(1-piperidin)propylamin,
 6-(1-piperidin)hexylamin,
 3-(1-pyrrolidin)propylamin,
 6-(1-pyrrolidin)hexylamin,

10 og derefter reduceret som beskrevet i eksempel 12 til dannelse af det ønskede produkt efter hydrochloriddannelse.

På lignende måde kan ethvert anhydrid afledt af den ønskede substituerede cyklohexanon bringes til at reagere med enhver af de ovenfor nævnte aminer og derpå bringes til at reagere som
 15 i eksempel 12 til dannelse af den ønskede azaspiran-analog.

Eksempel 8: Ethyl- α -cyano- α -(4,4-diethylcyklohexyliden)acetat.

Til en opløsning af 4,4-diethylcyklohexanon (1 ækvivalent) i toluen blev sat ethylcyanoacetat (1 ækvivalent), eddikesyre (0,2 ækvivalenter) og ammoniumacetat (0,1 ækvivalent). Blandingen blev opvarmet til tilbagesvaling under anvendelse af et
 20 Dean-Stark apparat til opsamling af vand, som azeotropisk blev fjernet fra reaktionen. Efter opsamling af 1 ækvivalent vand blev reaktionsblandingen afkølet og vasket med vand og mættet vandig natriumbicarbonatopløsning. Den organiske fase blev tørret over
 25 magnesiumsulfat, filtreret og koncentreret. Remanensen blev rensed ved destillation under anvendelse af et kuglerørsapparat til dannelse af det ønskede produkt som en farveløs olie, kogepunkt 92 - 98°C/0,15 mm, udbytte 80 - 95%.

Eksempel 9: 4,4-diethylcyklohexan-1-carboxy-1-eddikesyre.

Til en opløsning af ethyl- α -cyano- α -(4,4-diethylcyklohexyliden)-
acetat (1 ækvivalent), fremstillet som beskrevet ovenfor, i
ethanol blev sat en opløsning af kaliumcyanid (1,15 ækvivalen-
5 ter) i vand. Reaktionsblandingen blev opvarmet til 50 - 85°C
i 3 - 9 timer og derefter koncentreret til tørhed. Remanensen
blev behandlet med saltsyre og ekstraheret med ethylacetat. De
forenede organiske ekstrakter blev tørret over magnesiumsulfat,
filtreret og koncentreret. Remanensen blev opløst i en blanding
10 af eddikesyre/saltsyre/vand (4,5 liter/2 liter/0,2 liter mol)
og opvarmet til tilbagesvaling i 2 - 5 dage. Flygtige stoffer
blev fjernet under reduceret tryk, og den faste rest blev skilt
mellem vand og ethylacetat. Den organiske ekstrakt blev tør-
ret med magnesiumsulfat, filtreret og koncentreret til dannelse
15 af den ønskede disyre som et hvidt fast stof. Omkrystallisation
af ethylacetat gav et hvidt krystallinsk fast stof, smeltepunkt
150 - 152°C, udbytte 75 - 85%.

Eksempel 10: 4,4-diethylcyklohexan-1-carboxy-1-eddikesyre-
----- anhydrid.

20 4,4-diethylcyklohexan-1-carboxy-1-eddikesyre (1 ækvivalent),
fremstillet som beskrevet i eksempel 9, blev opløst i eddikesyre-
anhydrid og opvarmet under tilbagesvaling i 1 - 6 timer. Over-
skud af eddikesyreanhydrid blev fjernet ved destillation under
reduceret tryk, og remanensen blev omkrystalliseret af hexaner.
25 Smeltepunkt 91 - 93°C, 90 - 95% udbytte.

NOTE: I de tilfælde, hvor substituenterne på 4-stillingen af
udgangs-cyklohexanonene ikke er identiske, blev de geo-
metrisk isomere anhydrider adskilt ved kromatografi på
et Waters 500 prep-system under anvendelse af hexan/
30 ethylacetat-blandinger som eluent.

Eksempel 11: 2-(3-dimethylaminopropyl)-8,8-diethyl-2-azaspiro-
----- [4,5]decan-1,3-dion.

Til en opløsning af 4,4-diethylcyklohexan-1-carboxy-1-eddike-
syreanhydrid (1 ækvivalent) i toluen blev sat 3-dimethylamino-
5 propylamin (1,05 ækvivalenter), og reaktionsblandingen blev
opvarmet til tilbagesvaling under anvendelse af en Dean-Stark
lås. Efter opsamling af vand (1 ækvivalent) i låsen blev re-
aktionsblandingen afkølet til stuetemperatur, og opløsnings-
midlet blev fjernet under reduceret tryk. Remanensen blev an-
10 vendt direkte uden yderligere rensning.

Eksempel 12: 2-(3-dimethylaminopropyl)-8,8-diethyl-2-azaspiro-
----- [4,5]decan-dihydrochlorid.

Til en blanding af lithiualuminiumhydrid (4 ækvivalenter) i
diethylether blev dråbevis sat en opløsning af 2-(3-dimethyl-
15 aminopropyl)-8,8-diethyl-2-azaspiro[4,5]decan-1,3-dion (1 ækvi-
valent), fremstillet som beskrevet i eksempel 11, i diethyl-
ether. Reaktionsblandingen blev omrørt i 2 - 6 timer efter
endt tilsætning. Overskud af hydrid blev mættet med natrium-
sulfatdecahydrat, og den fremkomne blanding blev filtreret, og
20 filtratet blev koncentreret til dannelselse af den ønskede amin
som en farveløs olie, udbytte 90 - 95%.

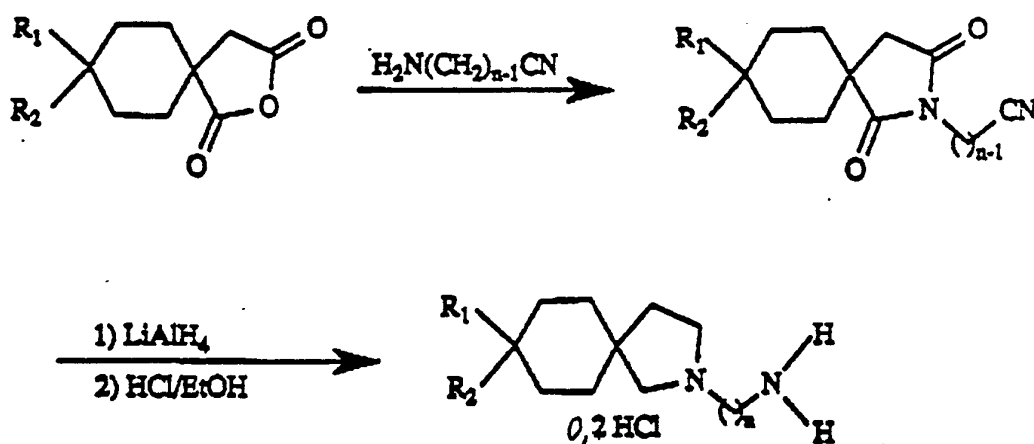
Olien blev opløst i et minimum af vandfri ethanol, og en af-
kølet opløsning af hydrogenchlorid i ethanol blev tilsat. Ef-
ter tilsætning af et stort rumfang ether dannedes et hvidt
25 bundfald, som blev isoleret ved filtrering. Det hvide faste
stof blev omkrystalliseret af ethanol. Smeltepunkt 298 - 299°C
(dekomponering), udbytte 90%.

AFSNIT 3: Forbindelser med formlen I', hvori m er 1, og R₃
----- og R₄ er H.

30 Skema 4 viser den almene syntese af azaspiran-analogene med

formlen I, hvori m er 1, R_3 og R_4 er H, og n , R_1 og R_2 er som ovenfor defineret, ud fra passende substituerede cyklohexanoner.

Skema 4:



- 5 Eksempel 13 og 14 beskriver syntesen af 2-(3-aminopropyl)-8,8-dipropyl-2-azaspiro[4,5]decan-dihydrochlorid ud fra 4,4-dipropylcyklohexan-1-carboxy-1-eddikesyreanhydrid.

- 10 På lignende måde kan passende substituerede cyklohexanoner og anhydriderne afledt deraf, som er beskrevet tidligere, bringes til at reagere med ω -aminoalkylnitriler ($n = 4 - 7$) som i eksempel 13 og 14 til syntese af de ønskede azaspiraner, hvori $R_3 = R_4 = H$.

Eksempel 13: 2-(2-cyanoethyl)-8,8-dipropyl-2-azaspiro[4,5]-
----- decan-1,3-dion.

- 15 Til en opløsning af 4,4-dipropylcyklohexan-1-carboxy-1-eddikesyreanhydrid (1 ækvivalent), fremstillet analogt med 4,4-diethylderivatet fremstillet i eksempel 10, blev sat 3-amino-

propannitril (1,1 ækvivalent) og toluen. Reaktionsblandingen blev opvarmet til tilbagesvaling under anvendelse af en Dean-Stark lås. Efter opsamling af vand (1 ækvivalent) blev reaktionsblandingen afkølet til stuetemperatur, og opløsningsmidlet blev fjernet under reduceret tryk. Remanensen blev renset ved søjlekromatografi (hexan/ethylacetat (2/1)) til dannelsen af et hvidt fast stof, smeltepunkt 117 - 117,5°C, udbytte 95%.

Eksempel 14: 2-(3-aminopropyl)-8,8-dipropyl-2-azaspiro[4,5]-
----- decan-dihydrochlorid.

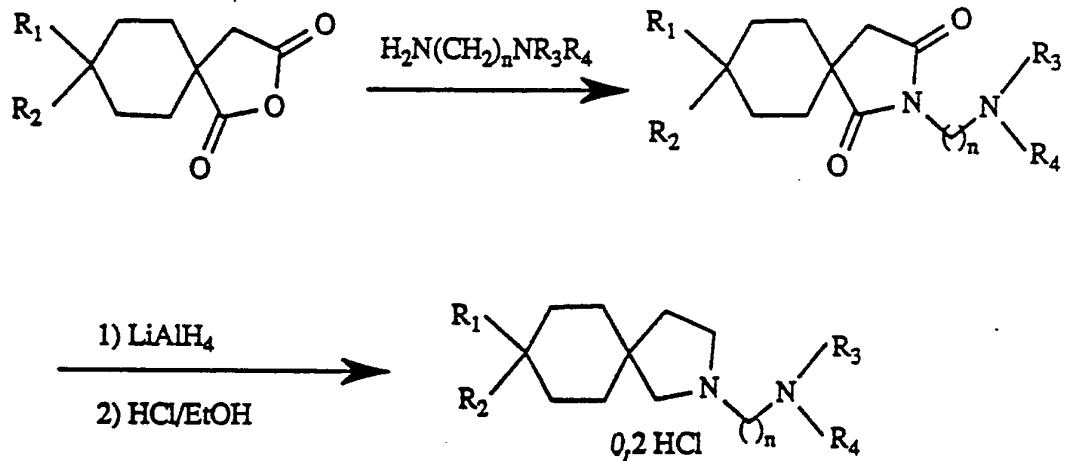
Til en blanding af lithiumaluminiumhydrid (4 ækvivalenter) i diethylether blev dråbevis sat en opløsning af 2-(2-cyanoethyl)-8,8-dipropyl-2-azaspiro[4,5]decan-1,3-dion (1 ækvivalent), fremstillet som beskrevet i eksempel 13, i diethylether. Reaktionsblandingen blev omrørt i 2 - 4 timer efter endt tilsætning. Overskud af hydrid blev mættet med natriumsulfatdecahydrat, og den fremkomne blanding blev filtreret, og filtratet blev koncentreret. Den fremkomne væske blev renset ved præparativ væskrokromatografi (silicagel, 2,5% ammoniumhydroxid i methanol) til dannelsen af den ønskede amin som en farveløs olie, udbytte 73%.

Olien blev opløst i en minimal mængde vandfri ethanol, og en opløsning af hydrogenchlorid i ethanol blev tilsat. Opløsningen blev koncentreret til dannelsen af et hvidt fast stof, smeltepunkt 245 - 249°C (dekomponering), udbytte 95%.

AFSNIT 4: Forbindelser med formlen I, hvori m er 1, og R₃ er
----- andet end H, og R₄ er H.

Skema 5 viser den almene syntese af azaspiran-analogene med formlen I, hvori m er 1, den ene af R₃ og R₄ er H, medens den anden er andet end H, og n, R₁ og R₂ er som ovenfor defineret, ud fra passende substituerede cyklohexanoner.

Skema 5:



Eksempel 15 og 16 beskriver syntesen af 2-(3-methylaminopropyl)-8,8-dipropyl-2-azaspiro[4,5]decan-dihydrochlorid ud fra 4,4-dipropylcyklohexan-1-carboxy-1-eddikesyreanhydrid.

5 på lignende måde kan de passende substituerede cyklohexanoner, der er beskrevet tidligere, og anhydrider afledt deraf bringes til at reagere som beskrevet i eksempel 15 og 16 med ω -alkylaminoalkylaminer ($n = 4 - 8$) til dannelse af azaspiranderivater, hvori $R_3 = \text{alkyl}$, og $R_4 = \text{H}$.

10 Eksempel 15: 2-(3-methylaminopropyl)-8,8-dipropyl-2-azaspiro-
----- [4,5]decan-1,3-dion.

15 Til en opløsning af toluen og 4,4-dipropylcyklohexan-1-carboxy-1-eddikesyreanhydrid (1 ækvivalent) blev sat 3-methylaminopropylamin (1,05 ækvivalenter). Reaktionsblandingen blev opvarmet til tilbagesvaling under anvendelse af en Dean-Stark lås. Efter opsamling af vand (1 ækvivalent) blev reaktionsblandingen afkølet til stuetemperatur og koncentreret under reduceret tryk. Remanensen blev anvendt uden yderligere rensning.

Eksempel 16: 2-(3-methylaminopropyl)-8,8-dipropyl-2-azaspiro-
----- [4,5]decan-dihydrochlorid.

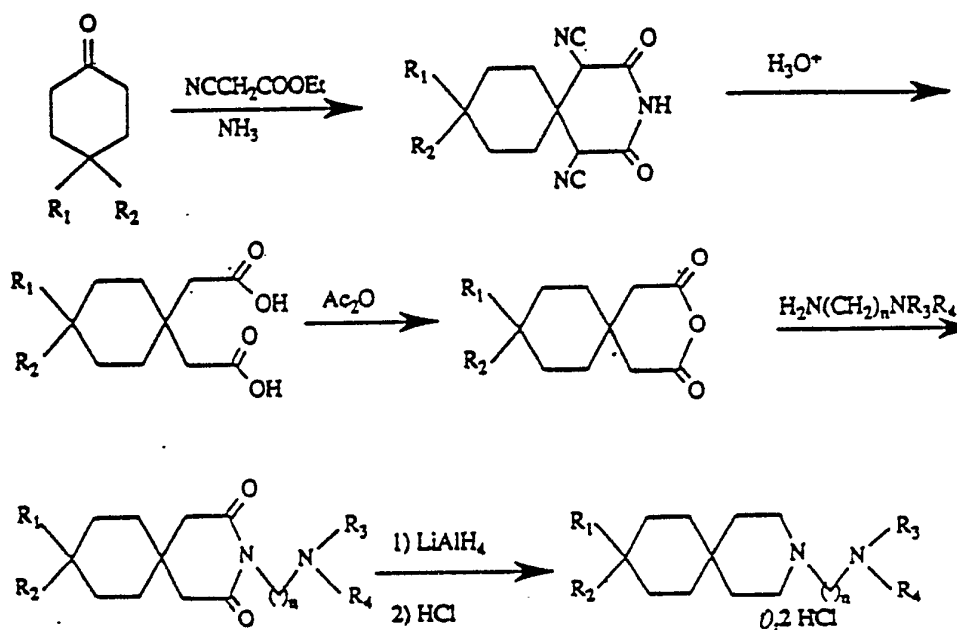
Til en blanding af lithiualuminiumhydrid (4 ækvivalenter) i
diethylether blev dråbevis sat en opløsning af 2-(3-methylamino-
5 propyl)-8,8-dipropyl-2-azaspiro[4,5]decan-1,3-dion (1 ækviva-
lent), fremstillet som beskrevet i eksempel 15, i diethylether.
Reaktionen blev oparbejdet som i eksempel 14. Produktet blev
renset ved søjlekromatografi (silicagel, 0,5% ammoniumhydroxid
i methanol) til dannelselse af en farveløs olie, udbytte 67%.

10 Olien blev opløst i et minimum af vandfri ethanol, og en op-
løsning af hydrogenchlorid i ethanol blev tilsat. Ved afkøling
dannedes et hvidt bundfald, som blev isoleret ved filtrering.
Smeltepunkt 258 - 260°C (dekomponering), udbytte 84%.

AFSNIT 5: Forbindelser med formlen I, hvori m er 2.

15 Skema 6 viser vejen til alkylsubstituerede azaspiro[5,5]undecan-
analoge gående ud fra passende substituerede cyklohexanoner.

Skema 6:



Eksempel 17 - 21 nedenfor beskriver fremstillingen af 3-(3-dimethylamino)propyl-9,9-dipropyl-3-azaspiro[5,5]undecan-dihydrochlorid ud fra 4,4-dipropylcyklohexanon.

5 På lignende måde kan de passende substituerede cyklohexanoner som beskrevet tidligere (se afsnit 1, 1A og 2) og anhydriderne afledt deraf som beskrevet i dette afsnit bringes til at reagere med:

a) dialkylaminoalkylaminer som beskrevet i afsnit 2 i synteseeksemplerne til dannelse af azaspiranderivater, hvori
10 $R_3 = R_4 = \text{alkyl}$,

b) aminoalkylnitriler som beskrevet i afsnit 3 i synteseeksemplerne til dannelse af azaspiranderivater, hvori $R_3 = R_4 = \text{H}$,

c) alkylaminoalkylaminer som beskrevet i afsnit 4 i synteseeksemplerne til dannelse af azaspiranderivater, hvori $R_3 =$
15 alkyl , og $R_4 = \text{H}$.

Eksempel 17: 9,9-dipropyl-1,5-dicyano-3-azaspiro[5,5]undecan-
----- 2,4-dion.

20 Til en opløsning af 4,4-dipropylcyklohexanon (1 ækvivalent) og ethylcyanoacetat (2 ækvivalenter) i ethanol afkølet til 0°C blev sat en mættet alkoholisk ammoniakopløsning. Reaktionsblandingen blev tilproppet og fik lov at reagere ved 0°C i 2 - 7 dage. Det udfældede ammoniumsalt af dicyanoimidet blev filtreret, presset, vasket med ether og tørret. Det tørrede
25 salt blev opløst i en minimal mængde kogende vand og filtreret varmt. Det varme filtrat blev omrørt og syrnede med koncentreret saltsyre, og efter afkøling blev det udfældede produkt isoleret ved filtrering til dannelse af det ønskede imid, udbytte 33%.

Eksempel 18: 4,4-dipropylcyklohexan-1,1-dieddikesyre.

9,9-dipropyl-1,5-dicyano-3-azaspiro[5,5]undecan-2,4-dion,
fremstillet ved fremgangsmåden ifølge eksempel 17, blev opløst i en opløsning af koncentreret saltsyre/eddikesyre/vand
5 (4/7/1), og opløsningen blev opvarmet under tilbagesvaling i
2 - 3 dage. Reaktionsblandingen blev afkølet til stuetemperatur, og flygtige materialer blev fjernet på roterende fordamper. Remanensen blev skilt mellem vand og ethylacetat. Den
10 organiske fase blev vasket med saltvand, tørret over magnesiumsulfat, filtreret og koncentreret til dannelselse af den ønskede
syre, som blev omkrystalliseret af ethylacetat/hexaner, udbytte 35 - 50%.

Eksempel 19: 4,4-dipropylcyklohexan-1,1-dieddikesyreanhydrid.

4,4-dipropylcyklohexan-1,1-dieddikesyre, fremstillet som beskrevet i eksempel 18, blev opløst i eddikesyreanhydrid og
15 tilbagesvalet i 1 - 6 timer. Overskud af eddikesyreanhydrid blev fjernet ved destillation under reduceret tryk, og remanensen blev omkrystalliseret af hexaner. Smeltepunkt 91 - 93°C, udbytte 90 - 95%.

20 Eksempel 20: 3-(3-dimethylaminopropyl)-9,9-dipropyl-3-azaspiro-
----- [5,5]undecan-2,4-dion.

Dette imid blev fremstillet af 9,9-dipropylcyklohexan-1,1-dieddikesyreanhydrid (1 ækvivalent), fremstillet som beskrevet i eksempel 19, og 3-dimethylaminopropylamin (1 ækvivalent)
25 på lignende måde som beskrevet i eksempel 11. Produktet, en farveløs olie, blev anvendt uden yderligere rensning.

Eksempel 21: 3-(3-dimethylaminopropyl)-9,9-dipropyl-3-azaspiro-
----- [5,5]undecan-dihydrochlorid.

Aminen blev fremstillet ved lithiualuminiumhydrid-reduktion af 3-(dimethylamino)propyl-9,9-dipropyl-3-azaspiro[5,5]undecan-2,4-dion, fremstillet som beskrevet i eksempel 16, på lignende måde som beskrevet i eksempel 12. Det rå hvide faste stof blev udfældet ved tilsætning af ether og omkrystalliseret af ethanol. Smeltepunkt $> 320^{\circ}\text{C}$ (dekomponering), udbytte 85 - 90%.

AFSNIT 6: Syntese af polycykliske azaspiranderivater med formel II.

2-adamantanon blev omdannet til en 4,4-spirosubstitueret cyklohexanon som beskrevet i afsnit 1 og derefter omdannet til den ønskede azaspiro-analog under anvendelse af den metode, der er beskrevet i afsnit 2 (eksempel 8 - 12). $329-330^{\circ}\text{C}$.

2-adamantanon blev omdannet til det ønskede azaspiranderivat under anvendelse af metoden beskrevet i afsnit 2 (eksempel 8 - 12). Smeltepunkt $300 - 302^{\circ}\text{C}$.

2-adamantanon kunne også bringes til at reagere som beskrevet i afsnit 5 til dannelselse af azaspiranderivater, hvori $m = 2$.

På lignende måde kunne anhydridet fra 2-adamantanon, syntetiseret enten som beskrevet i afsnit 2 eller afsnit 5, bringes til at reagere med:

a) dialkylaminoalkylaminer som beskrevet i afsnit 2 af synteseeksemplerne til dannelselse af azaspiranderivater, hvori $R_3 = R_4 = \text{alkyl}$,

b) aminoalkylnitriler som beskrevet i afsnit 3 af synteseeksemplerne til dannelselse af derivater, hvori $R_3 = R_4 = \text{H}$,

c) alkylaminoalkylaminer som beskrevet i afsnit 4 af synteseeksemplerne til dannelselse af azaspiranderivater, hvori $R_3 = \text{alkyl}$, og $R_4 = \text{H}$.

Bicyklo[3,3,1]nonan-9-on blev bragt til at reagere på lignende måde som i afsnit 2 til dannelsen af det ønskede azaspiran-derivat. Smeltepunkt 303 - 304°C. Denne keton kunne også modificeres på lignende måde til 2-adamantanon til dannelsen af lignende substituerede diaminderivater.

3,3-dimethylbicyklo[3,3,1]nonan-9-on og 3,3,7,7-tetramethylbicyklo[3,3,1]nonan-9-on (fremstillet ifølge Y.Chan, Ph.D. Dissertation, University of Utah (1972)) kunne på lignende måde bringes til at reagere som ovenfor beskrevet for stam-systemet.

TABEL 3.

Smeltepunkter (dekomponering) af forbindelser med formlen I og formlen II, fremstillet ved fremgangsmåden i synteseeksemplerne:

Nr. ^{a)}	Smp. (°C)	Nr. ^{a)}	Smp. (°C)
-----		-----	
		17	305-307
02	299-300	18	252-254
03	299-301	19	285-286
04	301-302	20	266-269
05	297-298	21	274-276
06	245-249	22	259-261
07	258-260	23	245-246
08	295-296	24	329-330
09	296-298	25	308-310
10	289-291	26	323-325
11	303-304	27	284-286
12	306-307	28	287-289
13	297-298	29	293-296
14	326-328	30	271-272
		31	275-278
16	334-335	32	240-245
-----		-----	

a) Se strukturen i tabel 1.

TABEL 4.

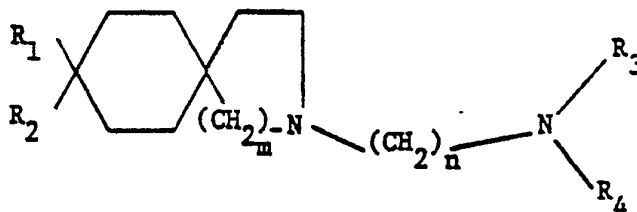
Elementar-analyse af forbindelser med formlen I og formlen II,
fremstillet ved fremgangsmåden i synteseeksemplerne:

Nr.	Molekyl- formel	Mol- vægt	Beregnet for:				Fundet:			
			C	H	N	Cl	C	H	N	Cl
02	$C_{20}H_{42}N_7Cl_2$	381.5	62.97	11.10	7.34	18.59	62.73	10.97	7.32	18.42
03	$C_{22}H_{46}N_7Cl_2$	409.5	64.52	11.32	6.84	17.31	64.69	11.34	6.82	
04	$C_{24}H_{50}N_7Cl_2$	437.6	65.88	11.52	6.40	16.20	66.04	11.42	6.31	16.39
05	$C_{22}H_{46}N_7Cl_2$	409.5	64.52	11.32	6.84	17.31	64.23	11.32	6.76	17.28
06	$C_{18}H_{38}N_7Cl_2$	353.4	61.17	10.84	7.93	19.30	61.03	10.90	7.85	19.97
07	$C_{19}H_{40}N_7Cl_2$	367.4	62.11	10.97	7.62	19.30	62.06	10.99	7.58	19.33
08	$C_{21}H_{44}N_7Cl_2$	395.5	63.78	11.21	7.08	17.93	63.68	11.07	7.08	18.12
09	$C_{19}H_{40}N_7Cl_2$	367.4	62.11	10.97	7.62	19.30	62.06	10.98	7.61	19.35
10	$C_{19}H_{40}N_7Cl_2$	367.4	62.11	10.97	7.62	19.30	61.99	11.01	7.58	19.36
11	$C_{20}H_{42}N_7Cl_2$	381.5	62.97	11.10	7.34	18.59	62.92	11.11	7.30	18.64
12	$C_{20}H_{42}N_7Cl_2$	381.5	62.97	11.10	7.34	18.59	62.88	11.13	7.31	18.65
13	$C_{24}H_{50}N_7Cl_2$	437.6	65.88	11.52	6.40	16.20	65.89	11.52	6.38	16.17
14	$C_{20}H_{40}N_7Cl_2$	379.5	63.31	10.62	7.38	18.69	63.24	10.64	7.37	18.68
16	$C_{18}H_{38}N_7Cl_2$	353.4	61.17	10.84	7.93	20.06	61.16	10.86	7.92	19.94
17	$C_{20}H_{40}N_7Cl_2$	379.5	63.31	10.62	7.38	18.69	63.22	10.67	7.35	18.70
18	$C_{22}H_{46}N_7Cl_2$	409.5	64.52	11.32	6.84	17.31	64.42	11.32	6.82	17.39
19	$C_{23}H_{48}N_7Cl_2$	421.5	65.53	11.00	6.65	16.82	65.42	11.03	6.64	16.89
20	$C_{21}H_{44}N_7Cl_2$	395.5	63.78	11.21	7.08	17.93	63.64	10.99	6.96	
21	$C_{22}H_{46}N_7Cl_2$	409.5	64.52	11.32	6.84	17.31	64.59	11.30	6.78	17.30
22	$C_{23}H_{48}N_7Cl_2$	423.6	65.22	11.42	6.61	16.74	65.05	11.29	6.57	
23	$C_{24}H_{50}N_7Cl_2$	437.6	65.88	11.52	6.40	16.20	65.91	11.48	6.37	16.19
24	$C_{25}H_{52}N_7Cl_2$	417.5	66.17	10.14	6.71	16.98	66.21	10.16	6.67	16.94
25	$C_{18}H_{34}N_7Cl_2$	349.4	61.88	9.81	8.02	20.29	61.30	9.70	7.85	
26	$C_{17}H_{34}N_7Cl_2$	337.4	60.52	10.16	8.30	21.02	60.55	10.12	8.31	
27	$C_{22}H_{44}N_7Cl_2$	407.5	64.84	10.88	6.87	17.40	64.75	10.89	6.87	17.34
28	$C_{25}H_{50}N_7Cl_2$	449.6	66.79	11.21	6.23	15.77	66.68	11.31	6.30	15.67
29	$C_{26}H_{52}N_7Cl_2$	463.6	67.36	11.30	6.04	15.29	67.39	11.29	6.03	15.24
30	$C_{20}H_{40}N_7Cl_2$	379.5	63.31	10.62	7.38	18.69	63.24	10.65	7.35	18.65
31	$C_{21}H_{42}N_7Cl_2$	393.5	64.10	10.76	7.12	18.02	60.01	10.81	7.10	17.93
32	$C_{20}H_{42}N_7Cl_2$	381.5	62.97	11.10	7.34	18.59	62.83	11.11	7.31	18.52

NOTE: Forbindelserne 03, 20, 22, 25 og 26 blev ikke analyseret for chloridsammensætning.

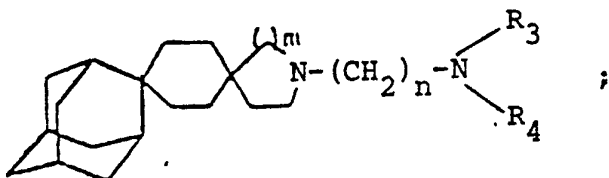
P a t e n t k r a v

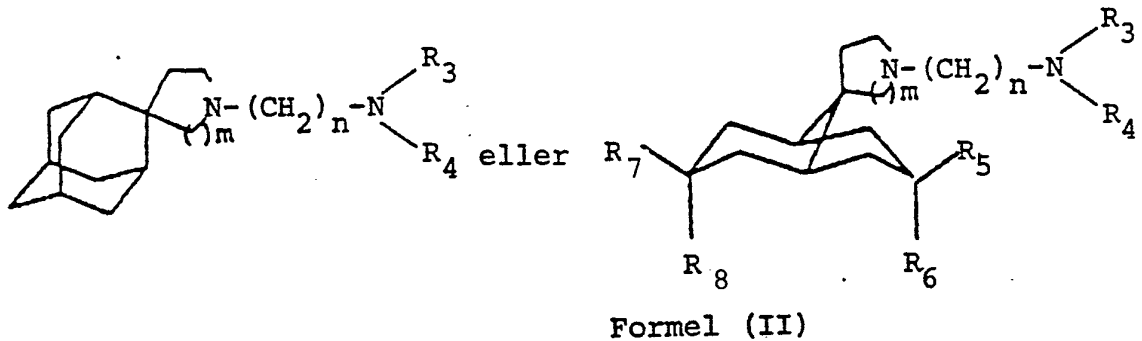
1. Azaspiraner med formlen



Formel (1)

- 5 hvori n er 3-7,
 m er 1 eller 2,
 R₁ og R₂ er ens eller forskellige og er valgt blandt hydrogen,
 ligekædet eller forgrenet alkyl og cykloalkyl, forudsat at det
 samlede antal carbonatomer indeholdt i R₁ og R₂ tilsammen er 4
 10 - 10, eller R₁ og R₂ er forbundet til dannelse af en alkyleng-
 gruppe indeholdende 3 - 7 carbonatomer,
 R₃ og R₄ er ens eller forskellige og er valgt blandt hydrogen
 og ligekædet alkyl indeholdende 1 - 3 carbonatomer, eller R₃
 og R₄ er forbundet til dannelse af en alkylengruppe indehol-
 15 dende 4 - 7 carbonatomer,
 forudsat at når R₁ og R₂ er CH₃CH₂, R₃ og R₄ er CH₃, og m er 1
 eller 2, er n andet end 3, og endvidere forudsat at når R₁ er
 H, R₂ er (CH₃)₃C, R₃ og R₄ er CH₃, og m er 1 eller 2, er n
 andet end 3, og endvidere forudsat at når R₂ er H, R₁ er
 20 (CH₃)₃C, R₃ og R₄ er CH₃, og m er 2, er n andet end 3,
 eller med formlen





hvor n er 3-7,

m er 1 eller 2,

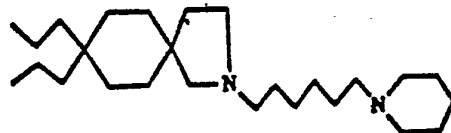
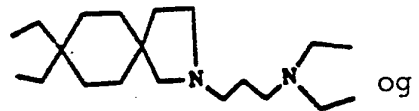
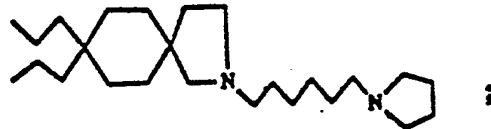
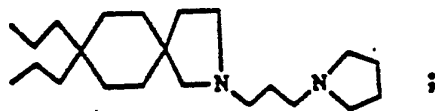
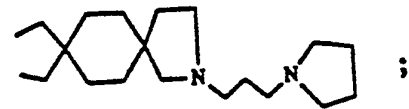
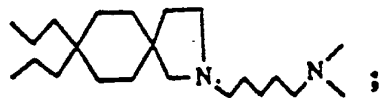
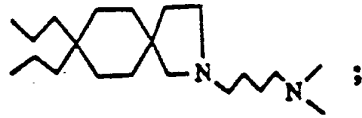
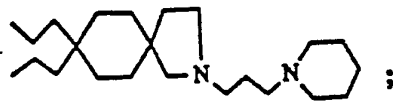
R_7 , R_8 , R_5 og R_6 er ens eller forskellige og er valgt blandt hydrogen og methyl,

- 5 R_3 og R_4 er ens eller forskellige og er valgt blandt hydrogen og ligekædet alkyl indeholdende 1 - 3 carbonatomer, eller R_3 og R_4 er forbundet til dannelse af en alkylengruppe indeholdende 4 - 7 carbonatomer,
 eller et farmaceutisk acceptabelt salt, hydrat eller solvat
 10 deraf.

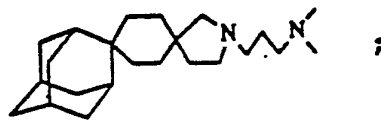
2. Forbindelse ifølge krav 1, kendt tegnet ved, at den er



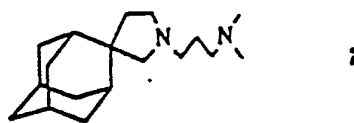
3. Forbindelse ifølge krav 1, kendt tegnet ved, at den er valgt blandt:



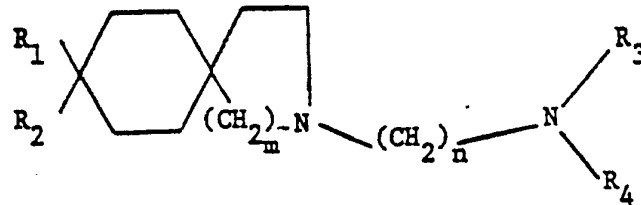
4. Forbindelse ifølge krav 1, kendet tegnet ved, at den er valgt blandt:



og

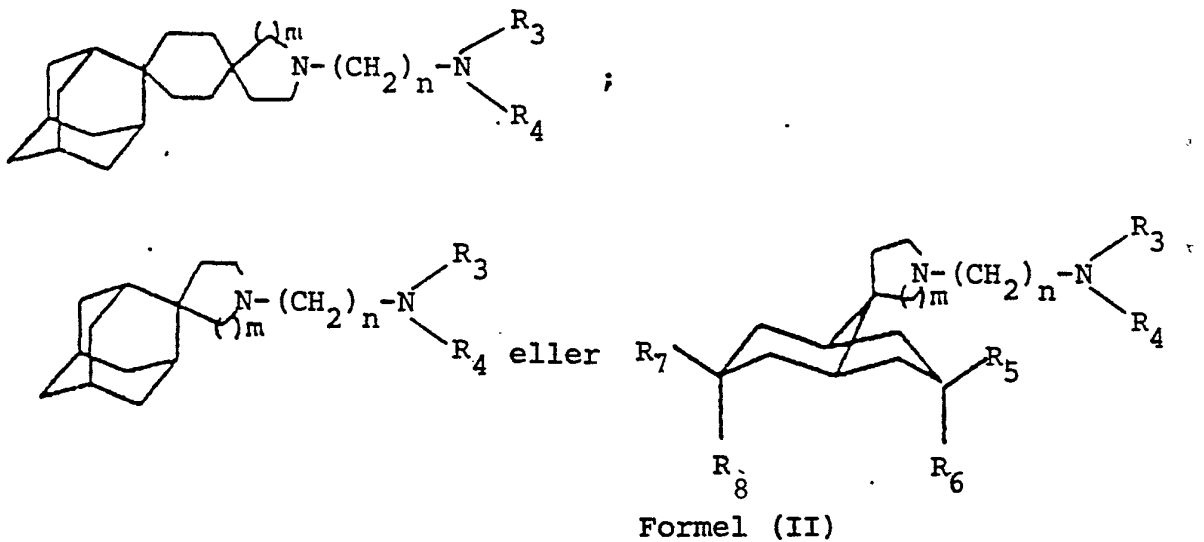


5. Farmaceutisk middel omfattende en farmaceutisk acceptabel bærer eller et fortyndingsmiddel og en effektiv mængde af en forbindelse med formlen



Formel (I)

- hvor n er 3-7,
- 5 m er 1 eller 2,
- R_1 og R_2 er ens eller forskellige og er valgt blandt hydrogen, ligekædet eller forgrenet alkyl og cykloalkyl, forudsat at det samlede antal carbonatomer indeholdt i R_1 og R_2 tilsammen er 4 - 10, eller R_1 og R_2 er forbundet til dannelsen af en alkylengruppe indeholdende 3 - 7 carbonatomer,
- 10 R_3 og R_4 er ens eller forskellige og er valgt blandt hydrogen og ligekædet alkyl indeholdende 1 - 3 carbonatomer, eller R_3 og R_4 er forbundet til dannelsen af en alkylengruppe indeholdende 4 - 7 carbonatomer,
- 15 forudsat at når R_1 og R_2 er CH_3CH_2 , R_3 og R_4 er CH_3 , og m er 1 eller 2, er n andet end 3, og endvidere forudsat at når R_1 er H, R_2 er $(\text{CH}_3)_3\text{C}$, R_3 og R_4 er CH_3 , og m er 1 eller 2, er n andet end 3, og endvidere forudsat at når R_2 er H, R_1 er $(\text{CH}_3)_3\text{C}$, R_3 og R_4 er CH_3 , og m er 2, er n andet end 3,
- 20 eller med formlen



hvor n er 3-7,

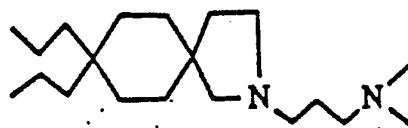
m er 1 eller 2,

R_7 , R_8 , R_5 og R_6 er ens eller forskellige og er valgt blandt hydrogen og methyl,

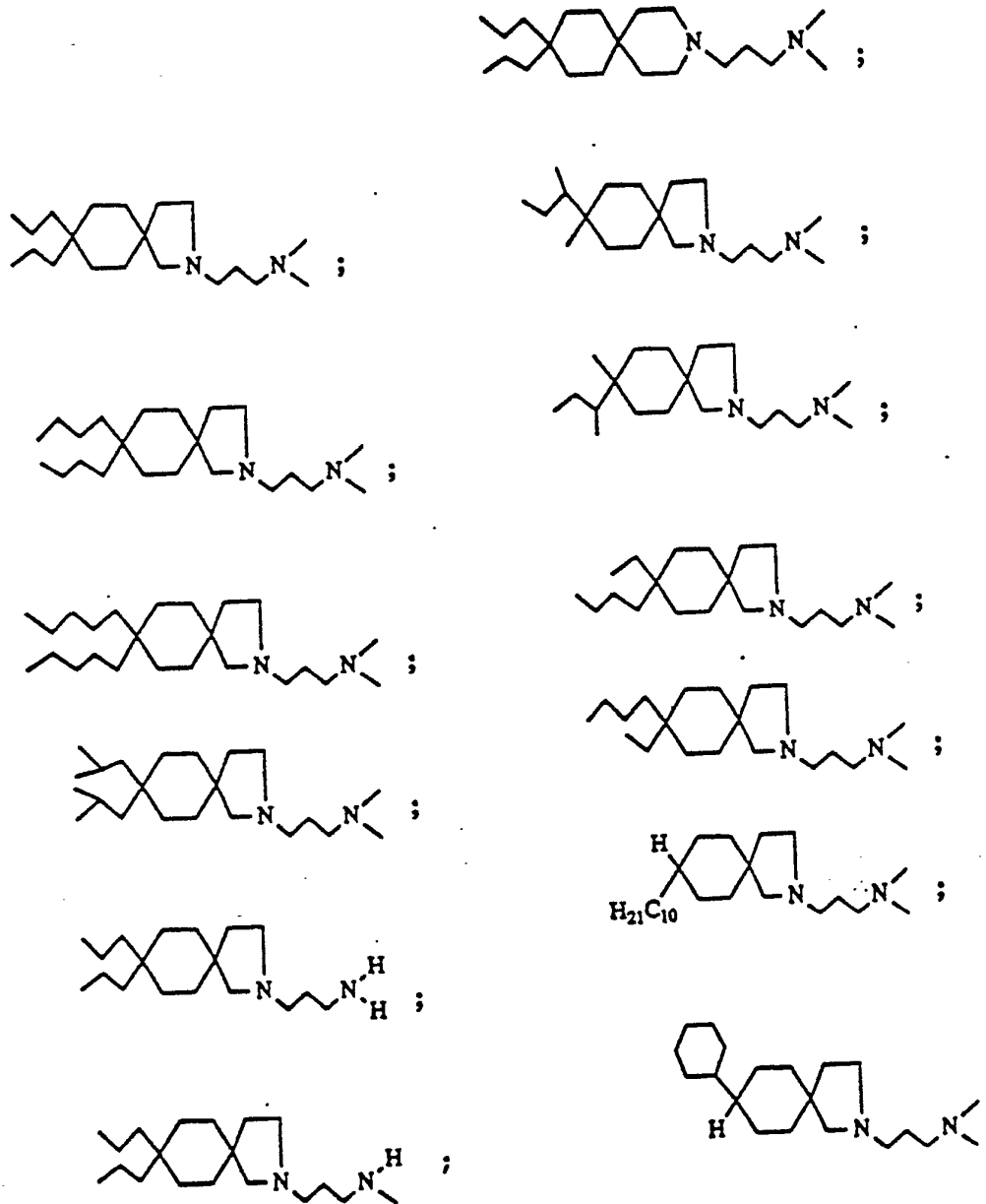
- 5 R_3 og R_4 er ens eller forskellige og er valgt blandt hydrogen og ligekædet alkyl indeholdende 1 - 3 carbonatomer, eller R_3 og R_4 er forbundet til dannelse af en alkylengruppe indeholdende 4 - 7 carbonatomer,

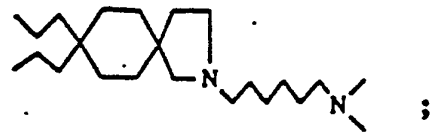
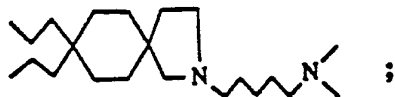
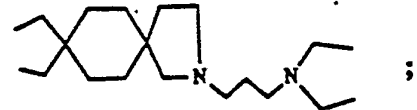
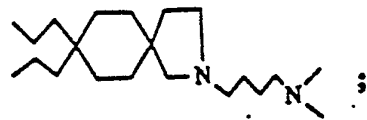
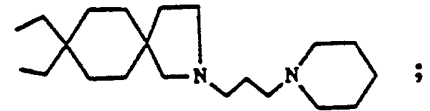
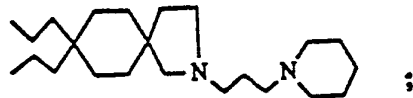
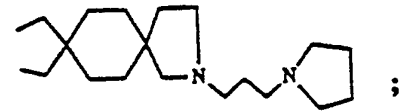
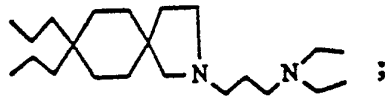
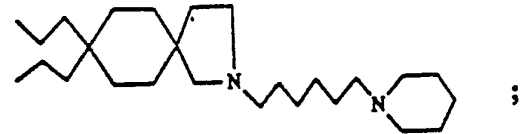
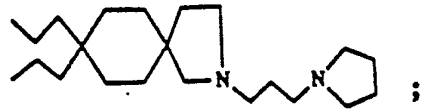
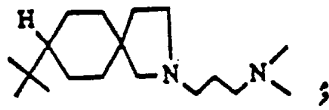
eller et farmaceutisk acceptabelt salt, hydrat eller solvat
10 deraf.

6. Middel ifølge krav 5, kendt tegnet ved, at forbindelsen er:

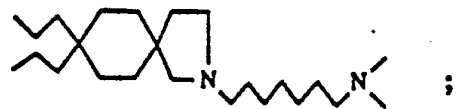


7. Middel ifølge krav 5, kendt og tegnet ved, at forbindelsen er valgt blandt:

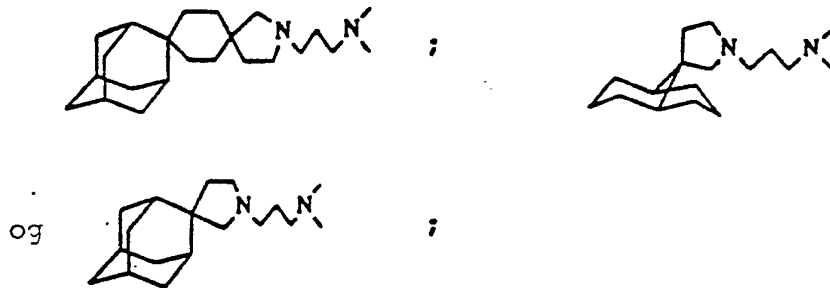




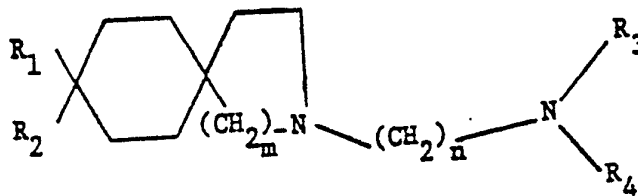
og



8. Middel ifølge krav 5, kendt tegnet ved, at forbindelsen er valgt blandt:

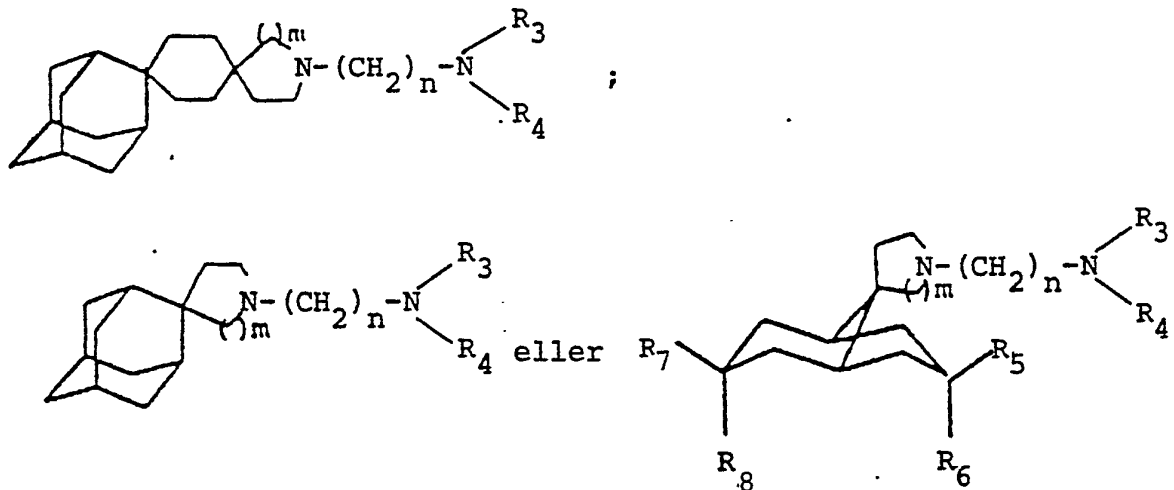


9. Anvendelse af en forbindelse med formlen



Formel (I)

- hvor n er 3-7,
 5 m er 1 eller 2,
 R_1 og R_2 er ens eller forskellige og er valgt blandt hydrogen, ligekædet eller forgrenet alkyl og cykloalkyl, forudsat at det samlede antal carbonatomer indeholdt i R_1 og R_2 tilsammen er 4 - 10, eller R_1 og R_2 er forbundet til dannelsen af en alkylengruppe indeholdende 3 - 7 carbonatomer,
 10 R_3 og R_4 er ens eller forskellige og er valgt blandt hydrogen og ligekædet alkyl indeholdende 1 - 3 carbonatomer, eller R_3 og R_4 er forbundet til dannelsen af en alkylengruppe indeholdende 4 - 7 carbonatomer,
 15 forudsat at når R_1 og R_2 er CH_3CH_2 , R_3 og R_4 er CH_3 , og m er 1 eller 2, er n andet end 3, og endvidere forudsat at når R_1 er H, R_2 er $(CH_3)_3C$, R_3 og R_4 er CH_3 , og m er 1 eller 2, er n andet end 3, og endvidere forudsat at når R_2 er H, R_1 er $(CH_3)_3C$, R_3 og R_4 er CH_3 , og m er 2, er n andet end 3,
 20 eller med formlen



Formel (II)

hvor n er 3-7,

m er 1 eller 2,

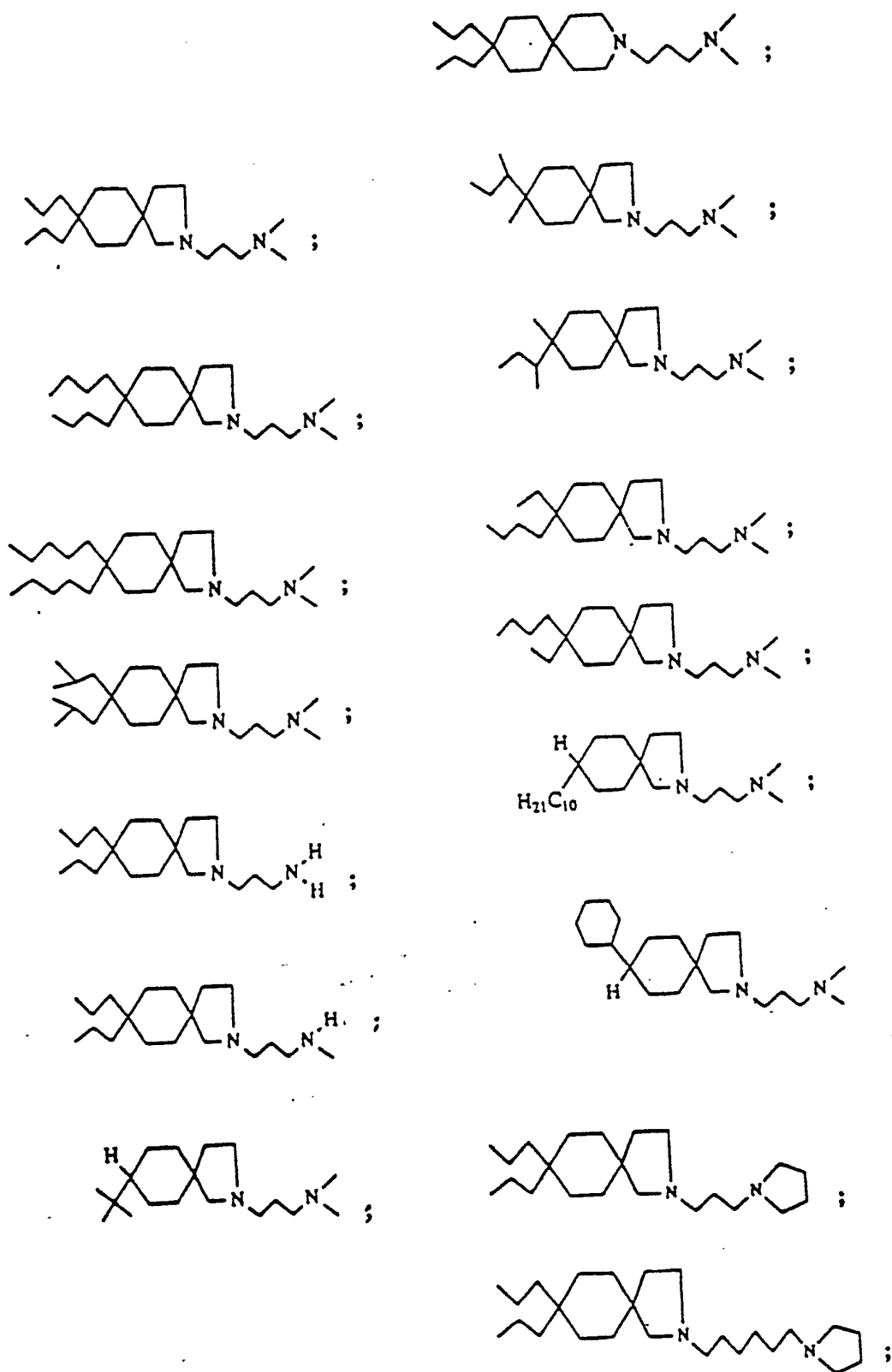
R_7 , R_8 , R_5 og R_6 er ens eller forskellige og er valgt blandt hydrogen og methyl,

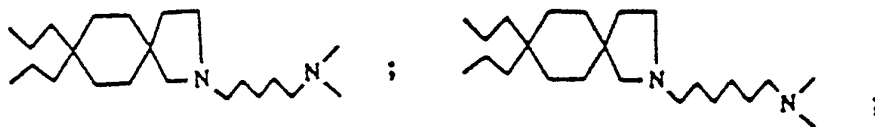
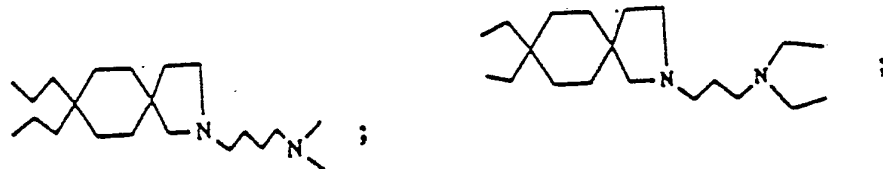
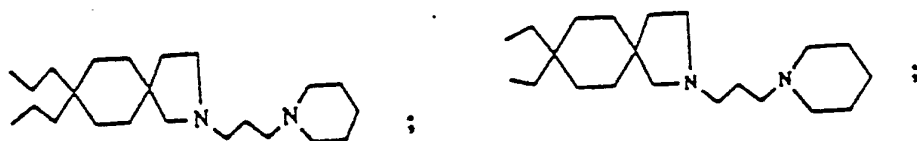
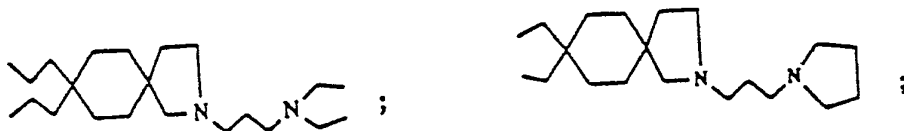
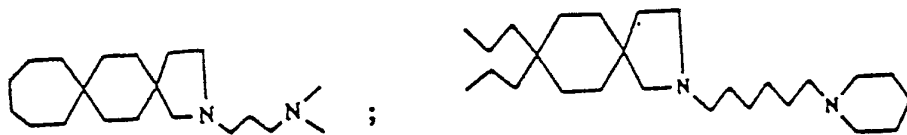
- 5 R_3 og R_4 er ens eller forskellige og er valgt blandt hydrogen og ligekædet alkyl indeholdende 1 - 3 carbonatomer, eller R_3 og R_4 er forbundet til dannelselse af en alkylengruppe indeholdende 4 - 7 carbonatomer,
- 10 eller et farmaceutisk acceptabelt salt, hydrat eller solvat deraf til fremstilling af et immunmodulerende middel til behandling af dyr.

10. Anvendelse ifølge krav 9, kendetegnet ved, at forbindelsen er:

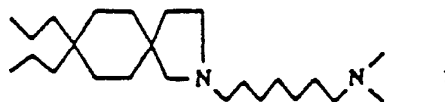


11. Anvendelse ifølge krav 9, kendetegnet ved, at
- 15 forbindelsen er valgt blandt:

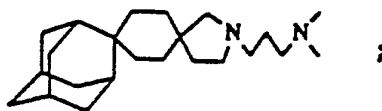




eller



12. Anvendelse ifølge krav 9, k e n d e t e g n e t ved, at forbindelsen er valgt blandt:



og

