

(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 264 428 A5

4(51) C 07 D 211/88

C 07 D 401/04

A 61 K 31/445

## AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereich\*en Fassung veröffentlicht

(21) A<sup>1</sup> C 07 D / 305 528 1  
(31) P3625415.0(22) 30.07.87  
(32) 31.07.86(44) 01.02.89  
(33) DE

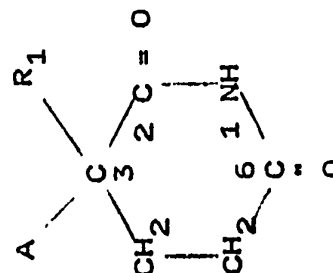
(71) siehe (73)

(72) Hartmann, Rolf W., Dr.; Batzl, Christine, DE

(73) ASTA-Werke AG, Chemische Fabrik, Bielefeld, DE

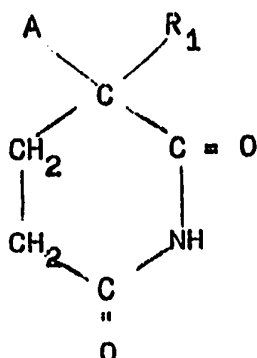
(74) Internationales Patentbüro Berlin, Wallstraße 23/24, Berlin, 1020, DD

(54) Verfahren zur Herstellung neuer 3-Aryl-3-Cycloalkyl-piperidin-2,6-dion-Derivaten

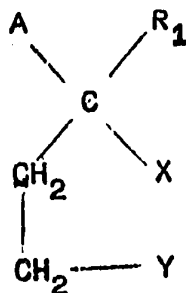
(55) Anwendung als Arzneimittel, Behandlung  
östragenabhängiger Tumoren und östragenabhängiger  
Erkrankungen, Ovulationshemmer, Geburtsauslöser(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung  
neuer 3-Aryl-Cycloalkyl-piperidin-2,6-dion-Derivate.Erfindungsgemäß werden antitumorwirksame  
Verbindungen der allgemeinen Formel I hergestellt, worin  
A ein 4-Amino-phenylrest oder ein Pyridyl-(4)-rest und R<sub>1</sub>  
ein gesättigter oder ungesättigter C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkylrest  
oder ein C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Alkenylrest ist sowie deren physiologisch  
verträgliche Salze. Formel I

**Patentansprüche:**

1. Verfahren zur Herstellung von neuen 3-Aryl-3-cycloalkylpiperidin-2,6-dion-Derivaten der allgemeinen Formel



worin A ein 4-Amino-phenylrest oder ein Pyridyl-(4)-rest und R<sub>1</sub> ein gesättigter oder ein ungesättigter C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkylrest oder ein C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Alkenylrest ist, sowie deren physiologisch verträglichen Salzen, und gegebenenfalls deren pharmazeutischer Verabreichungsform, **dadurch gekennzeichnet**, daß man eine Verbindung der Formel



worin A und R<sub>1</sub> die angegebenen Bedeutungen haben, A außerdem auch ein Phenylrest oder ein 4-Nitrophenylrest sein kann, X und Y gleich oder verschieden sind und CN oder COOC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl bedeuten und X und Y auch COOH sein kann, in Gegenwart von Säure erhitzt, falls A ein Phenylrest ist durch Nitrierung eine Nitrogruppe in die 4-Stellung dieses Phenylrestes einführt und/oder eine Nitrogruppe des 4-Nitrophenylrestes zur Aminogruppe reduziert und die erhaltenen Verbindungen gegebenenfalls in ihre Salze überführt und gegebenenfalls die nach diesem Verfahren hergestellten Verbindungen mit gebräuchlichen pharmazeutischen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln beziehungsweise sonstigen Hilfsstoffen zu pharmazeutischen Zubereitungen verarbeitet beziehungsweise in eine therapeutische anwendbare Form bringt.

2. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel, **dadurch gekennzeichnet**, daß man sie zur Herstellung von Arzneimitteln einsetzt.

**Anwendungsgebiet der Erfindung**

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer 3-Aryl-3-Cycloalkyl-piperidin-2,6-dion-Derivate mit wertvollen pharmakologischen Eigenschaften.

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen werden angewandt als Arzneimittel, beispielsweise zur Behandlung östrogenabhängiger Erkrankungen.

**Charakteristik des bekannten Standes der Technik**

Hemmstoffe der Östrogenbiosynthese stellen ein neues Therapiekonzept zur Behandlung östrogenabhängiger Erkrankungen, insbesondere von östrogenabhängigen Tumoren (z.B.: Mammacarcinom) dar. Durch Hemmstoffe der Aromatase, also des Enzyms, das den letzten Syntheseschritt katalysiert, ist eine selektive Hemmung der Östrogenbiosynthese möglich. Aminoglutethimid (3-[4-Aminophenyl]-3-ethyl-piperidin-2,6-dion) ist der bislang einzige therapeutisch eingesetzte Hemmstoff der Aromatase.

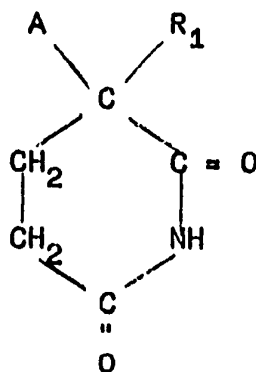
### Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung von verbesserten Aromataseinhibitoren zur Behandlung von östrogenabhängigen Erkrankungen, insbesondere von hormonabhängigen Tumoren.

### Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit den gewünschten Eigenschaften und Verfahren zu ihrer Herstellung aufzufinden.

Erfindungsgemäß werden Verbindungen der Formel I



hergestellt, worin A ein 4-Amino-phenylrest oder ein Pyridyl-(4)-rest und  $R_1$  ein gesättigter oder ungesättigter  $C_3$ - $C_{10}$ -Cycloalkylrest oder ein  $C_3$ - $C_{12}$ -Alkenylrest ist, sowie deren physiologisch verträglichen Salze.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen stellen solche verbesserten Aromataseinhibitoren dar. Sie besitzen eine gleiche beziehungsweise ähnliche Wirkung wie die bekannte Verbindung Aminoglutethimid, sind jedoch im Gegensatz hierzu in erheblich niedrigerer Dosierung wirksam, so daß zum Beispiel störende Nebenwirkungen (zum Beispiel Desmolasehemmung) der bekannten Verbindung nicht oder kaum noch auftreten. Außerdem treten bei den erfindungsgemäßen Verbindungen keine unerwünschten sedativen Wirkungen auf.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind daher zum Beispiel zur Behandlung von östrogenabhängigen Tumoren wie Mammacarcinom, Endometriumcarcinom, aber auch von anderen östrogenabhängigen Erkrankungen wie Endometriose und idiopathische Oligospermie geeignet. Weiterhin stellen sie potentielle Ovulationshemmer und Geburtsauslöser dar und sind zur Behandlung und Vorbeugung der benignen Prostatahyperplasie geeignet.

Als  $C_3$ - $C_{10}$ -Cycloalkylrest kommt insbesondere ein  $C_4$ - $C_8$ -Cycloalkylrest in Frage, zum Beispiel der Cyclobutyl-, Cyclopentyl-, Cyclohexyl-, Cycloheptyl- und Cyclooctylrest.

Falls der  $C_3$ - $C_{10}$ -Cycloalkylrest ungesättigt ist, enthält er vorzugsweise eine Doppelbindung, wobei es sich hierbei insbesondere um Ringe mit 5-10 Ringgliedern, vorzugsweise 6-8 Ringgliedern handelt.

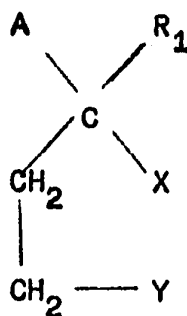
Als  $C_3$ - $C_{12}$ -Alkenylrest, der gerade oder verzweigt sein kann, kommt insbesondere jeweils ein  $C_3$ - $C_8$ -Alkenylrest, vorzugsweise ein  $C_3$ - $C_6$ -Alkenylrest in Frage.

Besonders vorteilhaft sind Verbindungen der Formel I, worin A ein 4-Amino-phenylrest und  $R_1$  ein  $C_3$ - $C_{10}$ -Cycloalkylrest ist.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen enthalten ein gegebenenfalls auch zwei oder auch drei asymmetrische Kohlenstoffatome. Bei der Synthese können daher Gemische von Diastereoisomeren auftreten. Man kann diese Gemische auf üblichem Weg, beispielsweise durch Umkristallisieren, trennen. Die Enantiostereoisomere lassen sich aus den reinen Racematen mit Hilfe optisch aktiver Hilfsstoffen (zum Beispiel optisch aktive Säuren) in an sich bekannter Weise aufspalten. Es ist aber auch möglich, bei der Synthese optisch aktive beziehungsweise diastereomere Ausgangsstoffe einzusetzen, wobei die entsprechenden enantiostereomeren beziehungsweise die diastereomeren Endprodukte erhalten werden. Für die praktische pharmazeutische Verwendung kommen reine Isomere oder Isomerengemische in Frage.

Die Formel I umfaßt sämtliche möglichen Enantiomere und Diastereomere.

Erfindungsgemäß werden die Verbindungen der Formel I in der Weise hergestellt, daß man eine Verbindung der Formel



worin A und  $R_1$  die angegebenen Bedeutungen haben, A außerdem auch ein Phenylrest oder ein 4-Nitrophenylrest sein kann, X und Y gleich oder verschieden sind und CN oder  $\text{COOC}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$  bedeuten und X oder Y auch COOH sein kann, in Gegenwart von Säure erhitzt, falls A ein Phenylrest ist durch Nitrierung eine Nitrogruppe in die 4-Stellung dieses Phenylrestes einführt und/oder eine Nitrogruppe des 4-Nitrophenylrestes zur Aminogruppe reduziert und die erhaltenen Verbindungen gegebenenfalls in ihre Salze überführt.

Die Cyclisierung des erfindungsgemäßen Verfahrens wird in einem höher siedenden Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen 50 und 200°C, insbesondere 80 und 150°C, gegebenenfalls in Gegenwart von Kondensationsmitteln durchgeführt. Als Kondensationsmittel kommen in Frage starke Mineralsäuren ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{HCl}$ , Polyphosphorsäure) oder starke Basen ( $\text{NH}_3$ ). Im Falle der Cyclisierung von Diestern (X und Y bedeuten jeweils  $\text{COOC}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ gruppe) ist beispielsweise die Verwendung von  $\text{NH}_3$  oder Harnstoff erforderlich.

Als Lösungsmittel kommen in Frage: niedere aliphatische Carbonsäuren mit 1-6-C-Atomen wie Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Anhydride von niederen aliphatischen Carbonsäuren mit 2 bis 4 C-Atomen wie Acetanhydrid; basische Lösungsmittel wie Pyridin oder niedere Alkylamide von niederen aliphatischen Carbonsäuren wie Dimethylformamid, Diethylacetamid, sowie Gemische dieser Mittel. Die Reaktionszeit beträgt beispielsweise 2-10 Stunden.

Falls X und/oder Y die Estergruppe  $\text{CO-OC}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$  bedeuten, besteht der Alkylrest vorzugsweise aus 1 bis 4 C-Atomen, vorzugsweise handelt es sich um die Ethoxycarbonylgruppe.

Falls A ein Phenylrest ist, kann in diesem eine Nitrogruppe durch übliche Nitrierung eingeführt werden. Als Nitrierungsmittel kommen beispielsweise in Frage:

Salpetersäure oder Salpetersäuregemische mit  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{H}_3\text{PO}_4$ , Selensäure,  $\text{BF}_3$ ;

Gemischte Anhydride der Salpetersäure (zum Beispiel Acetylnitrat, Benzoylnitrat);

Nitroniumverbindungen (Halogenide, Perchlorat, Tetrafluorborat);

Metallnitrate mit und ohne Zugabe von Säuren;

Salpetersäureester mit und ohne Zugabe von Säuren;

Nitroalkane (zum Beispiel Tetranitroethan);

Salpetrige Säure beziehungsweise deren Derivate (zum Beispiel Ester oder Nitrosoniumhydrogensulfat);

Stickstoffoxide.

Die Nitrierung kann mit oder ohne zusätzliche Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen -20 und +100°C erfolgen.

Reaktionszeit zum Beispiel 1-80 Stunden. Falls Lösungsmittel verwendet werden, kommen zum Beispiel in Frage: niedere flüssige aliphatische Chlorkohlenwasserstoffe ( $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{CCl}_4$ ), flüssige Alkane (Ligroin), niedere aliphatische Alkohole (Ethanol), niedere aliphatische oder cycloaliphatische Ether (Diethylether), niedere aliphatische Ketone (Aceton), Schwefelkohlenstoff, Nitromethan, Acetonitril.

Für die Reduktion der Nitrogruppe kommt insbesondere die katalytische Hydrierung in Betracht. Als Katalysatoren kommen zum Beispiel in Frage:

Raney-Nickel, Edelmetalle wie Palladium und Platin sowie Verbindungen hiervon (Oxide) mit und ohne Träger (Aktivkohle, Bariumsulfat, Calciumsulfat).

Es empfiehlt sich, die Hydrierung der Nitrogruppe bei Temperaturen zwischen 20 und 120°C und einem Druck von ungefähr 5-100 atü in einem Lösungsmittel, beispielsweise Wasser, niederen Alkoholen, niederen aliphatischen Ethern, gesättigten cyclischen Ethern (Dioxan, Tetrahydrofuran), niederen Carbonsäuren mit 1-4-C-Atomen (Essigsäure) oder auch flüssigen Alkanen vorzunehmen. Für die anschließende Isolierung der reduzierten Verbindungen kann es in manchen Fällen von Vorteil sein, wenn zu Beginn dem zu hydrierenden Gemisch Trockenmittel, wie wasserfreies Natrium- oder Magnesiumsulfat zugesetzt werden. Die Reduktion kann aber auch mit naszierendem Wasserstoff, beispielsweise Zink/Salzsäure, Zinn/Salzsäure, Eisen/Salzsäure oder mit Salzen des Schwefelwasserstoffs Ammonsulfid, Natriumsulfid, Natriumdithionit bei etwa 20 bis 100°C oder mit aktiviertem Aluminium in wasserhaltigem Ether oder mit Zinn(II)-chlorid/Salzsäure durchgeführt werden.

Herstellung von nichtbekannten Ausgangssubstanzen der Formel II

Die Herstellung solcher Ausgangssubstanzen erfolgt grundsätzlich in analoger Weise wie die Herstellung der Ausgangssubstanzen von Beispiel 1.

In das entsprechende Cyanid  $\text{A-CH}_2\text{-CN}$  beziehungsweise den entsprechenden Ester  $\text{A-CH}_2\text{-COOC}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$  wird bei Temperaturen zwischen 60-120°C in einem inerten Lösungsmittel (Toluol, Benzol) in Gegenwart von basischen Verbindungen (Alkaliamide, Alkalihydride wie  $\text{NaNH}_2$ ,  $\text{NaH}$ ; Alkalialkoholate wie Kalium-tert.-butylat; Butyllithium) der Rest  $\text{R}_1$  durch Alkylierung eingeführt, unter Verwendung der entsprechenden Halogenide (Chloride, Bromide, Jodide), Sulfate, Sulfonate oder Tosylate mit dem Rest  $\text{R}_1$  als Alkylierungsmittel. Die 2e Alkylierung kann auch unter Phasentransferbedingungen erfolgen. Die so erhaltene Verbindung  $\text{A-CH(R}_1\text{)-X}$  (Bedeutungen von X wie angegeben) wird dann beispielsweise an eine Verbindung  $\text{CH}_2=\text{CH-Y}$  (Y ist CN,  $\text{COOC}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$  oder  $\text{CO}_2\text{H}$ ) bei Temperaturen zwischen 20 und 120°C in Gegenwart von Basen (quartäre Ammoniumverbindungen wie Triton B, Alkalialkoholate, Alkaliamide, Alkalihydroxide wie  $\text{KOH}$ ,  $\text{NaOH}$ ) angelagert. Als wasserfreie Lösungsmittel kommen hierbei in Frage: cyclische Ether (Dioxan, Tetrahydrofuran), Benzol, Toluol, tert.-Butylalkohol, Acetonitril. Die Base kann in äquivalenter Menge zu der CH-aciden Komponente verwendet werden. Falls A der Pyridyl-(4)-rest ist, kann die Ausgangssubstanz  $\text{A-CH(R}_1\text{)-CN}$  beziehungsweise  $\text{A-CH(R}_1\text{)-COOC}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$  auch wie folgt erhalten werden:

Umsetzung von A-Cl mit  $\text{R}_1\text{CH}_2\text{X}$  ( $\text{X}=\text{CN}$ ,  $\text{COOC}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ ) bei Temperaturen zwischen 60-120°C in einem inerten wasserfreien Lösungsmittel (Benzol, Toluol) in Gegenwart von Basen (Alkaliamide, Alkalihydride wie  $\text{NaNH}_2$ ,  $\text{NaH}$ ; Alkalialkoholate wie Kaliumtert.-butylat). Siehe hierzu auch J. Am. Chem. Soc. 73, Seite 4925 (1951).

Beispielsweise kann man wie folgt verfahren:

2-Cycloalkyl-2-(4-pyridyl)acetonitril (2-Alkenyl-...;

2-Cycloalkenyl-...)

0,1 Mol Cycloalkylacetonitril (Alkenyl-... beziehungsweise Cycloalkenyl-...) und 0,1 Mol  $\text{NaNH}_2$  werden 2 Stunden bei 80°C in 50ml Toluol erhitzt. Nach dem Abkühlen gibt man tropfenweise 0,1 mol 4-Chlorpyridin in 15ml Toluol zu und erhitzt 1 Stunde unter Rückfluß. Nach dem Abkühlen schüttelt man mit 1 normaler  $\text{HCl}$  aus. Nach Neutralisieren wird mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Das Lösungsmittel wird abgezogen und das Rohprodukt chromatographisch gereinigt.

Oder man setzt das  $\text{BF}_4\text{-Salz}$  des N-Triphenylmethyl-pyridinium-Kations gemäß J. C. S. Perkin, Transaction 1 2476 (1981) mit der Verbindung  $\text{R}_1\text{CH}_2\text{-Y}$  ( $\text{X}=\text{CN}$ ,  $\text{COOC}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ ,  $\text{COOH}$ ) bei Temperaturen zwischen -80°C und +120°C in einem inerten Lösungsmittel (Toluol, Benzol, cyclische Ether wie Dioxan, Tetrahydrofuran, flüssige Alkane) in Gegenwart von Basen um. Als Basen kommen zum Beispiel in Frage: Alkaliamide, Alkalihydride ( $\text{NaNH}_2$ , Lithiumdiisopropylamid, Lithiumdiisopropylcyclohexylamid,  $\text{NaH}$ , Alkalialkoholate (Kalium-tert.-butylat).

Beispielsweise kann man wie folgt verfahren:

2-Cycloalkyl-2-(4-pyridyl)acetonitril (2-Alkenyl-...;

2-Cycloalkenyl-...)

Zu einer Lösung von 0,1 Mol Lithiumdiisopropylamid in 200 ml trockenem Tetrahydrofuran wird unter  $N_2$ -Atmosphäre bei  $-78^\circ C$  0,1 mol 2-Cycloalkyl(2-Alkenyl-, 2-Cycloalkenyl-)acetonitril über einen Zeitraum von 2 Minuten zugefügt und die Mischung 40 Minuten bei  $0^\circ C$  gerührt. Dann wird bei  $0^\circ C$  über einen Zeitraum von 2 Minuten 0,1 mol (40,9g) Triphenylmethylpyridinium-tetrafluorborat portionsweise zugegeben. Sobald sich alles Pyridiniumsalz gelöst hat, wird das Tetrahydrofuran abgezogen und der Rückstand in 40 ml  $CHCl_3$  aufgenommen. Der Extrakt wird filtriert und das Filtrat mit 30 ml Tetrachlorkohlenstoff gemischt. Die Mischung läßt man über Nacht rühren. Nach Abzug des Lösungsmittels wird der Rückstand zweimal chromatographiert ( $Al_2O_3$ , Grad I, neutral;  $CCl_4:CHCl_3 = 1:4$ ; Diethylether: $CHCl_3$  p = 1:9). Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen am DMBA-induzierten Mammacarcinom (postmenopause Modell und an der PMSG-vorbehandelten Sprague-Dawley-Ratte eine gute mammatumormhemmende Absenkung des östrogenspiegels auf Kastrationsniveau.

DMBA = 7,12-Dimethylbenz[a]-anthracen

PMSG = Gonadotropin aus dem Serum von schwangeren Stuten

Beispielsweise wird bei obengenannter Versuchsmethode bei einer Dosis von 0,3 mg/kg Körpergewicht SD-Ratte (subcutan) eine 50% Reduktion des Östrogenspiegels PMSG-geprimter Ratten erzielt.

Die niedrigste, bereits wirksame Dosis in dem obenangegebenen Tierversuch ist beispielsweise

etwa 0,05 mg/kg subcutan

etwa 0,1 mg/kg oral

etwa 0,05 mg/kg intravenös

Als allgemeiner Dosisbereich für die Wirkung (Tierversuch wie oben) kommt beispielsweise in Frage:

0,1–1,0 mg/kg oral, insbesondere 0,5

0,05–0,5 mg/kg intravenös

0,1–1,0 mg/kg subcutan, insbesondere 0,5

Die Wirkungsrichtung der erfindungsgemäßen Verbindungen ist mit der Wirkung des bekannten Arzneimittelwirkstoffs Aminoglutethimid vergleichbar, jedoch bestehen hierzu insbesondere folgende Unterschiede: Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind in wesentlich niedriger Dosis wirksam; auf Grund der in dieser Dosis fehlenden Desmolasehemmung muß nicht mit Hydrocortison substituiert werden: es treten keine zentralnervensystem-depressiven Effekte auf.

Indikationen für die die erfindungsgemäßen Verbindungen in Betracht kommen können: hormonabhängige Tumore, wie zum Beispiel Mammacarcinom und Endometriumcarcinom, Endometriose, idiopathische Oligospermie, Ovulationshemmer, benigne Prostatahyperplasie, Geburtsauslöser.

Die pharmazeutischen Zubereitungen enthalten im allgemeinen zwischen 5 bis 50, vorzugsweise 10 bis 20 mg der erfindungsgemäßen aktiven Komponente(n). Als Tagesdosis kommen beispielsweise 50 mg Verbindung I in Frage.

Die Verabreichung kann beispielsweise in Form von Tabletten, Kapseln, Pillen, Dragees, Zäpfchen, Salben, Gelees, Cremes, Puder, Stäubepulver, Aerosolen oder in flüssiger Form erfolgen. Als flüssige Anwendungsformen kommen zum Beispiel in Frage: Ölige oder alkoholische beziehungsweise wäßrige Lösungen sowie Suspensionen und Emulsionen. Bevorzugte Anwendungsformen sind Tabletten, die zwischen 10 und 20 mg oder Lösungen, die zwischen 0,5 bis 5 Gew.-% an aktiver Substanz enthalten.

Die Einzeldosis der erfindungsgemäßen aktiven Komponenten kann beispielsweise liegen

a) bei oralen Arzneiformen zwischen 5 bis 50 mg vorzugsweise 10–20 mg

b) bei parenteralen Arzneiformen (zum Beispiel intravenös, intramuskulär) zwischen 1 bis 5 ml vorzugsweise 2–3 ml

— (Die Dosen sind jeweils bezogen auf die freien Base) —

Beispielsweise können 3mal täglich 1 bis 2 Tabletten mit einem Gehalt von 5 bis 50 mg wirksamer Substanz oder zum Beispiel bei intravenöser Injektion 1 bis 3mal täglich eine Ampulle von 1 bis 5 ml Inhalt mit 5 bis 50 mg Substanz empfohlen werden. Bei oraler Verabreichung ist die minimale tägliche Dosis beispielsweise 15 mg; die maximale tägliche Dosis bei oraler Verabreichung soll nicht über 300 mg liegen.

Die akute Toxizität der erfindungsgemäßen Verbindungen an der Maus (ausgedrückt durch die  $LD_{50}$  mg/kg; Methode nach Miller und Tainter: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. 57 [1944] 261) liegt beispielsweise bei oraler Applikation oberhalb 600 mg/kg.

### Ausführungsbeispiel

Die Erfindung wird nachstehend an einigen Beispielen näher erläutert.

#### Beispiel 1

##### 3-(4-Aminophenyl)-3-cyclohexyl-piperidin-2,6-dion

Eine Mischung aus 0,1 mol 2-Cyclohexyl-2-phenylglutarsäuredinitril, 150 ml konzentrierter  $H_2SO_4$  und 500 ml Eisessig wird 6 Stunden im Wasserbad erhitzt. Nach dem Abkühlen gießt man auf Eis und schüttelt mit  $CH_2Cl_2$  aus. Die organische Phase wird mit gesättigter  $Na_2CO_3$ -Lösung, dann mit  $H_2O$  gewaschen. Das Lösungsmittel wird abgezogen und das 3-Cyclohexyl-3-phenyl-piperidin-2,6-dion aus Essigester/Ligroin umkristallisiert (Ausbeute 75% der Theorie).

Zu einer Lösung von 3-Cyclohexyl-3-phenyl-piperidin-2,6-dion (0,05 mol) in 40 g konzentrierter  $H_2SO_4$  tropft man bei  $-10^\circ C$  eine Mischung von 5,5 g konzentrierter  $H_2SO_4$  und 5,5 g  $HNO_3$  70%ig.

Das Reaktionsgemisch wird 2 Stunden bei  $-10^\circ C$  gehalten. Dann wird auf Eis gegossen und mit  $CH_2Cl_2$  extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter  $Na_2CO_3$ -Lösung, dann mit  $H_2O$  gewaschen und über  $Na_2SO_4$  getrocknet. Nach Abzug des Lösungsmittels wird das erhaltene 3-Cyclohexyl-3-(4-nitrophenyl)-piperidin-2,6-dion aus Toluol umkristallisiert ( $F$  155– $7^\circ C$ ) (Ausbeute 97% der Theorie).

Eine Lösung von 3-Cycloalkyl-3-(4-nitrophenyl)-piperidin-2,6-dion (0,01 mol) in 100 ml Ethanol wird mit Palladium auf Aktivkohle versetzt (10%ig, 0,1 g). Man läßt unter  $H_2$ -Atmosphäre so lange schütteln, bis kein Wasserstoff mehr aufgenommen wird. Die Suspension wird durch Umkristallisation aus Toluol gereinigt.

F 189–190°C Ausbeute 73% der Theorie.

#### Herstellung der Ausgangssubstanzen

##### 2-Cyclohexyl-2-phenyl-acetonitril

Zu einer Lösung von Benzylcyanid (58,6 g, 0,5 mol) und Cyclohexylbromid (0,5 mol) in 200 ml trockenem Benzol wird bei 80°C Natriumamid (0,5 mol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 2 Stunden erhitzt. Nach Abkühlen gibt man 200 ml  $H_2O$  zu, trennt die organische Phase ab, wäscht mit  $H_2O$  und trocknet über  $Na_2SO_4$ . Nach Abzug des Lösungsmittels wird aus Diethylether umkristallisiert. Ausbeute 50% der Theorie.

##### 2-Cyclohexyl-2-phenyl-glutarsäuredinitril

Zu einer Mischung von 0,3 Mol 2-Cyclohexyl-2-phenyl-acetonitril 0,3 mol eines nichtionogenen Alkylaryl/polyetheralkohols beziehungsweise Alkylphenylethers des Polyethylenglykols (Triton B) und 300 ml trockenem Dioxan gibt man bei 100°C Acrylnitril (15,9 g, 0,3 mol) zu und kocht 40 Stunden unter Rückfluß. Nach Abzug des Lösungsmittels wird der Rückstand mit  $CHCl_3$  extrahiert. Die Chloroformphase wird mit  $H_2O$  gewaschen und über  $Na_2SO_4$  getrocknet.

Das Lösungsmittel wird abgezogen und das ölige Rohprodukt durch Säulenchromatographie unter Stickstoff gereinigt. (Kieselgel,  $CH_2Cl_2$ :Petrolether = 4:1). Ausbeute 55% der Theorie.

#### Beispiel 2

##### 3-(4-Aminophenyl)-3-cyclopentyl-piperidin-2,6-dion

Die Verbindung wird analog der Herstellungsweise von Beispiel 1 erhalten, in dem als Ausgangsmaterial 0,1 mol 2-Cyclopentyl-2-phenyl-glutarsäuredinitril eingesetzt wird. Ausbeute 73% der Theorie. F. 138–140°C.

#### Beispiele für galenische Zubereitungen

##### Tabletten 250 mg Wirkstoff

750 g Wirkstoff nach Beispiel 1, 225 g Lactose, 94 g Maisstärke, 3 g Aerosil werden in einem geeigneten Wirbelschichtgranuliergerät gemischt und mit 120 g einer 10%igen Gelatinelösung zwecks Granulierung besprüht. Das trockene Granulat, 78 g Maisstärke, 30 g Talkum und 6 g Magnesiumstearat werden durch ein Sieb von 0,8 mm Maschenweite passiert und homogenisiert. Diese Masse wird in üblicher Weise auf einer geeigneten Maschine zu Tabletten mit Bruchrille von 400 mg Gewicht und einem Durchmesser von 11 mm verpreßt.

1 Tablette enthält 250 mg Wirkstoff.

##### Kapseln 250 mg Wirkstoff

750 g Wirkstoff nach Beispiel 2, 90 g Lactose, 183 g mikrokristalline Cellulose, 3 g Aerosil, 21 g Talkum und 3 g Magnesiumstearat werden durch ein Sieb (0,8 mm Maschenweite) gegeben und diese Mischung in einem geeigneten Gerät homogenisiert. Diese Masse wird auf einer geeigneten Kapselmaschine zu 350 mg in Hartgelatine kapseln der Größe 1 abgefüllt.

1 Kapsel enthält 250 mg Wirkstoff.