

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 953360 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 953360

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D401/04

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 07.07.1995

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 07.07.1995

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 09.01.1996

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 13.06.2019

(32) (33) (31) Etuokeus - Prioritet - Priority

08.07.1994 FR 9408459

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • **SANOFI**, 32-34 rue Marbeuf, 75374 Paris Cedex 08, RANSKA, (FR)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • **Boigegrain, Robert**, Assas, RANSKA, (FR)

2 • **Gully, Danielle**, Saubens, RANSKA, (FR)

3 • **Jeanjean, Francis**, France, RANSKA, (FR)

4 • **Pradines, Antoine**, France, RANSKA, (FR)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Substituoituja 1-(7-kloorikinol-4-yyli)pyratsoli-3-karboksiamidi-H-oksidijohdannaisia, menetelmä niiden valmistamiseksi ja niitä sisältävät farmaseuttiset koostumukset

Substituerade 1-(7-klorkinolin-4-yl)pyrazol-3-karboxamid-H-oxidderivat, förfarande för framställning av dessa och dessa innehållande farmaceutiska kompositioner

Substituoituja 1-(7-kloorikinol-4-yyli)pyratsoli-3-karboksiamidi-N-oksidijohdannaisia, menetelmä niiden valmistamiseksi ja niitä sisältävät farmaseuttiset koostumukset

5 Esillä oleva keksintö koskee uusia substituoituja 1-(7-kloorikinol-4-yyli)pyratsoli-3-karboksiamidi-N-oksideja, joilla on korkea affiniteetti neurotensiinireseptorin suhteen, menetelmää niiden valmistamiseksi ja farmaseuttisia koostumuksia, jotka sisältävät niitä vaikuttavina aineina.

10 Ensimmäisiä mahdollisia synteettisiä ei-peptidilääkkeitä, jotka kykenevät sitoutumaan neurotensiinireseptoreihin, kuvataan julkaisussa EP-0 477 049. Kyseessä ovat pyratsoli-3-karboksyylimahapoamidit, jotka on eri tavoin
15 substituoitu aminohapoilla ja jotka syrjäyttävät jodatus neurotensiinin reseptoriltaan mikromoolin alittavina annoksina ihmisen aivomembraaneilla. Tämä sarja johti yhdisteen 2-[[[1-(7-kloorikinol-4-yyli)-5-(2,6-dimetoksifenyyli)pyratsol-3-yyli]karbonyyliamino}adamantaani-2-karboksyylimahapo kehittämiseen, jota nimitetään tästä eteenpäin
20 SR48692:ksi ja jolla on tehokasta ja selektiivistä neurotensiiniantagonistiaktiivisuutta [D. Gully et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90 (1993) 65 - 69].

25 Julkaisussa EP-0 477 049 kuvatun yhdistesarjan ominaispiirre on etenkin substituoidun tai ei-substituoidun fenyyli-, naftyyli-, 4-kinoleinyyliryhmän läsnäolo pyratsolirenkaan asemassa 1. Tarkemmin ottaen SR48692:lla on pyratsolin asemassa 1 7-kloorikinol-4-yyli-ryhmä.

30 Nyt on havaittu, että hapettamalla hellävaraisissa olosuhteissa pyratsoli-3-karboksamidijohdannaisten 7-kloorikinol-4-yyli-ryhmän tyyppi saadaan molekyylijä, joilla on verrattuna niiden ei-N-oksidiprekursoreihin vähintään sama aktiivisuus neurotensiinireseptorien suhteen ja joilla on lisäksi parempi liukoisuus erityisesti veteen.

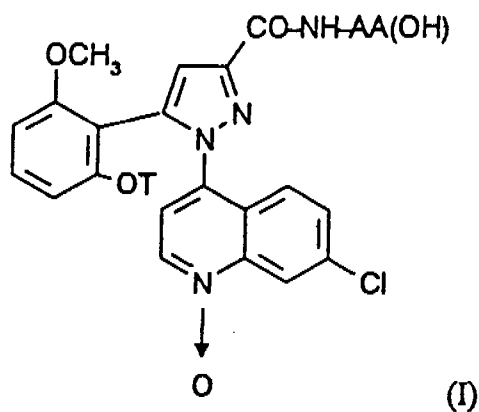
Täten nämä uudet keksinnön mukaiset yhdisteet ovat erityisen kiinnostavia, sillä ne tekevät mahdolliseksi ruiskeena annettavien liuosten valmistuksen.

Lisäksi ne sopivat yhteen lukuisten galeenisten koostumusten kanssa, joita voidaan antaa suun kautta, sillä niiden biosaatavuus on parempi.

Esillä oleva keksintö koskee siten yhden näkökoh- tansa mukaan substituoitu 1-(7-kloorikinol-4-yyli)pyratso- li-3-karboksamidi-N-oksideja, joiden kaava on:

10

15



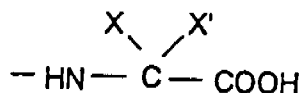
20

jossa

T on vety, C_{1-4} -alkyyli, C_{3-8} -sykloalkyyli, C_{3-8} -syklo-alkyyylimetyyli, metoksietyyli;

ryhmä $-NH-AA(OH)$ on aminohappotähde:

25



30

jossa X on vety, C_{1-5} -alkyyli tai ei-aromaattinen C_{3-15} -hiilisyklinen radikaali ja X' on vety, tai X ja X' muodostavat yhdessä sitomansa hiiliatomin kanssa ei-aromaattisen C_{3-15} -hiilisyklin; ja niiden suoloja.

C_{1-4} -alkyyllillä tai C_{1-5} -alkyyllillä tarkoitetaan suoria tai haarautuneita alkyyylejä.

Ei-aromaattiset C_{3-15} -hiilisykliset radikaalit käsittävät mono- tai polysyklisiä radikaaleja, jotka ovat kondensoituja tai varustettu sillalla, tyydyttyneitä tai tyydyttymättömiä, mahdollisesti terpeenisiä. Nämä radikaalit
 5 ovat mahdollisesti mono- tai polysubstituoituja C_{1-4} -alkyyllillä.

Monosyklisiin radikaaleihin sisältyvät C_{3-12} -sykloalkyyli, esimerkiksi syklopropyyli, syklopentyyli, sykloheksyyli, sykloheptyyli, syklo-oktyyli, syklododesyyli.

10 Edeltävässä aminohappotähteessä silloin kun X ja X' muodostavat yhdessä sitomansa hiiliatomin kanssa ei-aromaattisen C_{3-15} -hiilisyklin, mainittu hiilisykli on edeltäville vastaaville radikaaleille määritellyn mukainen.

Polysyklisistä ei-aromaattisista hiilisykleistä
 15 edullinen on adamantaani. Täten kun X' on vety, X on 1-adamantyyli- tai 2-adamantyyli-ryhmä, ja kun $-C(XX')$ muodostavat yhdessä hiilisyklin, tämä radikaali edustaa 2-adamantylideeniradikaalia.

Ei-aromaattisista hiilisykleistä syklopentaani ja
 20 sykloheksaani ovat erityisen edullisia.

Esillä olevan keksinnön mukaiset edulliset substituoitut kinoleinyylipyraatsoli-N-oksidit ovat kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa:

T on metyyli- tai syklopropyyli-metyyli-ryhmä ja ryhmä
 25 $-NH-AA(OH)$ on 2-aminoadamantaani-2-karboksyyli- tai (S)-2-amino-2-sykloheksyylietikkahappotähde, mukaan lukien niiden suolat.

Suolat on muodostettu alkalimetallien kanssa, edullisesti natriumin tai kaliumin kanssa, maa-alkalimetallien
 30 kanssa, edullisesti kalsiumin kanssa, ja orgaanisten emästen kanssa, kuten dietyyliamiini, trometamiini, meglumiini (N-metyyli-D-glukamiini), lysiini, arginiini, histidiini tai dietanoliamiini.

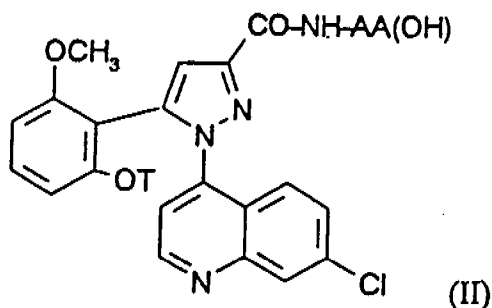
Esillä olevan keksinnön kaavan I mukaisten yhdisteiden suolat käsittävät samoin epäorgaanisten tai orgaan-

nisten happojen kanssa muodostetut suolat, jotka mahdollistavat kaavan (I) mukaisten yhdisteiden kätevän erottamisen tai kiteyttämisen, kuten pikriinihappo, oksaalihappo tai optisesti aktiivinen happo, esimerkiksi mantelihappo tai kamfosulfonihappo, ja farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja muodostavien happojen kanssa muodostetut suolat, kuten hydrokloridi, vetysulfaatti, divetyfosfaatti, metaanisulfonaatti, maleaatti, fumaraatti, 2-naftaleeni-2-sulfonaatti, isetionaatti.

Yhdisteiden (I) sisältäessä asymmetrisen hiilen enantiomeerit kuuluvat keksintöön.

Kun ryhmä -NH(AA)OH on sykloalifaattisen aminohapon tähde, kaavan (I) mukaiset yhdisteet käsittävät yhtä hyvin ne, joissa amiinifunktio on endo-asemassa suhteessa sykliiseen alifaattiseen systeemiin, kuin ne, joissa amiinifunktio on ekso-asemassa sykliiseen alifaattiseen systeemiin nähden.

Toisen näkökohtansa mukaan esillä oleva keksintö koskee menetelmää kaavan (I) mukaisten substituoitu 1-(7-kloorikinol-4-yyli)pyratsoli-3-karboksamidi-N-oksidiin ja niiden suolojen epäorgaanisten tai orgaanisten emästen kanssa valmistamiseksi, jolloin menetelmälle on tunnusomaista, että johdannaista, jonka kaava on:

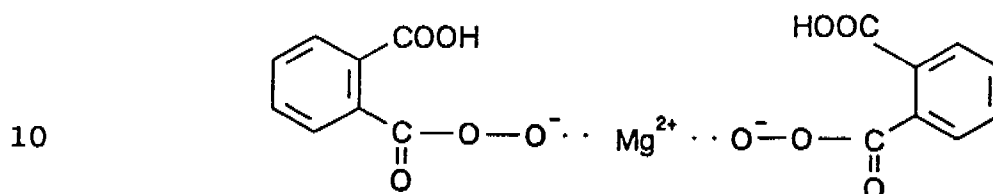


jossa T ja AA(OH) määritellään kuten edellä kaavan (I) mukaiselle yhdisteelle, käsitellään hapettimella ympä-

ristön lämpötilassa aproottisessa liuottimessa yhdisteiden (I) tai niiden jonkin suolan saamiseksi.

Käytetyt hapettimet ovat alan ammattilaiselle tuttuja ja ne valitaan esimerkiksi seuraavista:

5 magnesiummonoperoksiftalaatin heksahydraatti (eli HMPP):



perbentsoehappo

metaklooriperbentsoehappo (eli mCPBA)

15 perftaalihappo

permuurahaishappo

peretikkahappo.

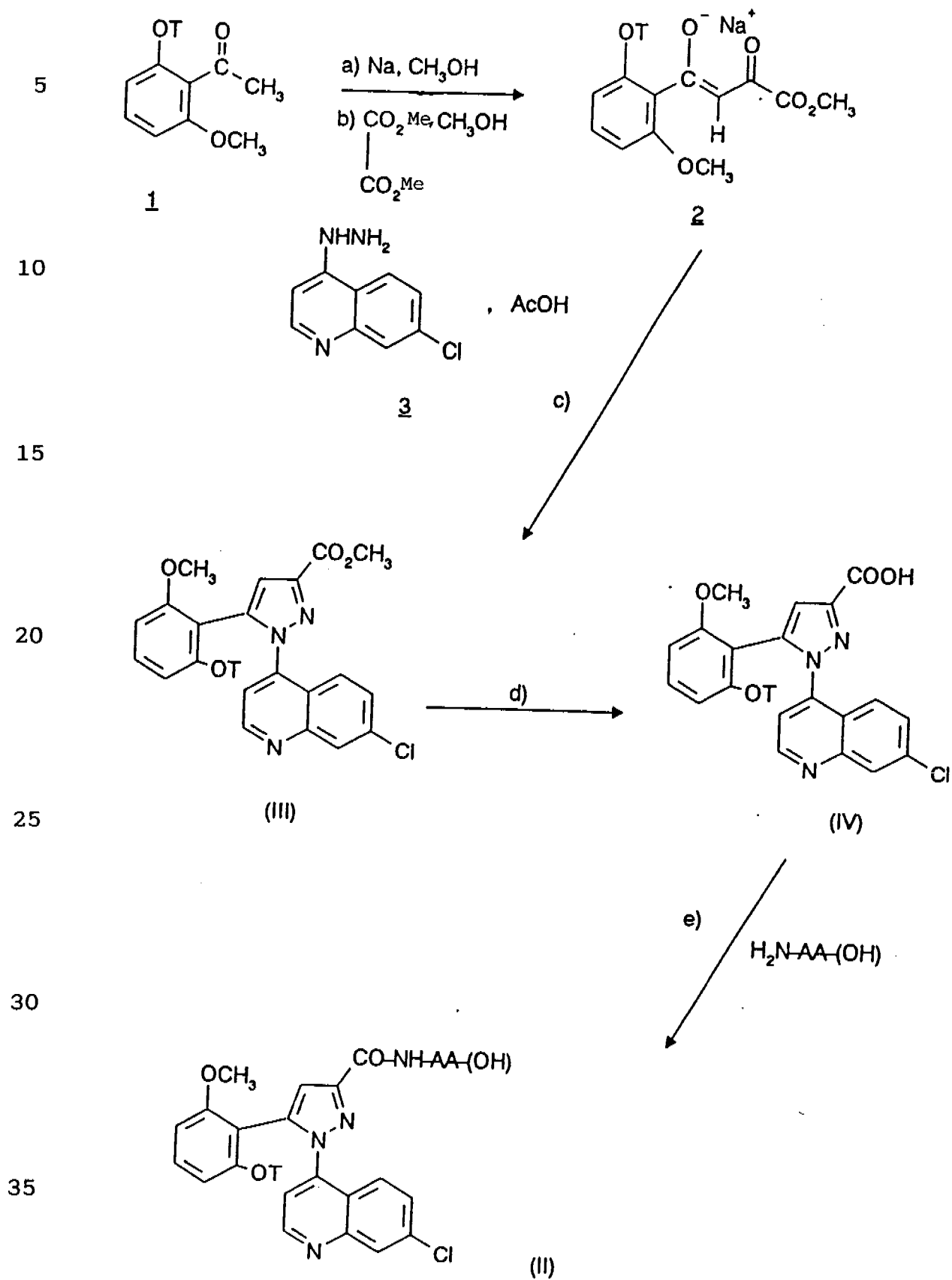
Voidaan samoin käyttää muita perhappoja.

20 Käytetyt liuottimet ovat niitä, joita alan ammattilainen tavanomaisesti käyttää hapetusreaktioissa, kuten esimerkiksi dipolaariset aproottiset liuottimet, kuten dimetyyliformamidi, tai klooratut liuottimet, kuten dikloorimetaani tai kloroformi.

25 Edullinen hapetin on metaklooriperbentsoehappo, joka johtaa hyviinsaantoihin hellävaraisissa hapetusolosuhteissa. Reaktiolämpötila on edullisesti ympäristön lämpötila, jolloin voidaan välttää hajaantumis- tai hydroksylaatiotuotteiden muodostuminen.

30 Kaavan (II) mukaiset yhdisteet valmistetaan julkaisun EP-0 477 049 mukaan seuraten seuraavaa kaaviota 1:

Kaavio 1



Ensimmäisessä vaiheessa a) voimakas emäs, kuten natriummetyylaatti, saatetaan reagoimaan kaavan 1 mukaisen ketonin kanssa, jossa T määritellään kuten edellä, minkä jälkeen (vaiheessa b)) saatetaan reagoimaan ekvimolaarinen
 5 määrä metyylioksalaattia alkanolissa kuten esimerkiksi metanolissa L. Claisenin, Ber. 42 (1909) 59, mukaan. Saostuksen eetterissä kuten dietyylieetteri tai di-isopropyylieetteri jälkeen natriumenolaatit 2 erotetaan suodattamalla. Voidaan samoin valmistaa litiumenolaatti W.V. Mur-
 10 rayn et al. mukaan, J. Heterocyclic Chem. 26 (1989) 1389.

Näin valmistettua metallienolaattia 2 ja ylimäärää 7-kloori-4-(hydratsin-1-yyli)kinoliinijohdannaisista 3 tai sen jotain suolaa keitetään sitten etikkahapon palautus-
 15 jäähdytyslämpötilassa (vaihe c)) esterien (III) saamiseksi.

Saippuoimalla estereitä (III) käyttäen alkalista ainetta kuten esimerkiksi kaliumhydroksidi tai natriumhydroksidi ja tekemällä sitten happamaksi saadaan hapot (IV):(vaihe d).

20 Kaavan (IV) mukaisen substituoidun (7-kloorikinol-4-yyli)pyratsoli-3-karboksyylihapon funktionaalisisena johdannaisena voidaan käyttää happokloridia, anhydridiä, se-
 25 ka-anhydridiä, C₁₋₄-alkyyliesteriä, aktivoitua esteriä, esimerkiksi p-nitrofenyyliesteriä, tai vapaata happoa, joka on sopivasti aktivoitu esimerkiksi N,N-disykloheksyylikarbodiimidillä tai bentsotriatsoli-N-oksitris(dimetyyliami-
 no)fosfonium- (BOP) heksafluorifosfaatilla.

30 Kaavan NH₂-AA-(OH) mukaisia aminohappoja voidaan käyttää sellaisenaan tai edeltävän suojaamisen peptidisyn-
 teesissä tavanomaisilla suojaryhmillä jälkeen.

Täten menetelmän vaiheessa e) 1-(7-kloorikinol-4-yyli)pyratsoli-3-karboksyylihappokloridi, joka on saatu tionyylikloridin reaktiosta kaavan (IV) mukaisen hapon
 35 kanssa, voidaan saattaa reagoimaan aminohapon kanssa liuottimessa kuten asetonitriili, THF, DMF tai dikloori-

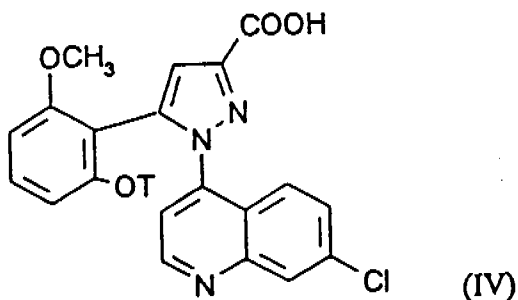
metaani inertissä suojakaasussa ympäristön lämpötilassa ajan, joka on muutamasta tunnista muutamaa päivään, emäksen kuten pyridiinin, natriumhydroksidin tai trietyyliamiinin läsnä ollessa.

5 Vaiheen e) muunnoksen mukaan valmistetaan (7-kloorikinol-4-yyli)pyratsoli-3-karboksyylihapon happokloridi tai seka-anhydridi isobutyryyli- tai etyylikloroformiaatin reaktiolla kaavan (IV) mukaisen hapon kanssa, minkä jälkeen tämä saatetaan reagoimaan aminohapon N,O-bis-trimetyylisilyylijohtannaisen kanssa, joka saadaan muunnoksen
10 mukaan menetelmästä, jota kuvataan M.T. Nagasawan et al. julkaisussa J. Med. Chem. 18,8 (1975) 826 - 830, bis(trimetyylisilyyli)asetamidin tai 1,3-bis(trimetyylisilyyli)-urean tai bis(trifluorimetyyli)asetamidin reaktiosta kaavan NH₂-AA-(OH) mukaisen aminohapon kanssa liuottimissa
15 kuten asetonitriili, dikloorimetaani inertissä suojakaasussa ympäristön lämpötilassa tai liuottimen palautusjäähdytyslämpötilassa ajan, joka on muutamasta tunnista yhteen päivään.

20 Vaiheen e) menettelytavan toisessa muunnoksessa pyratsoli-3-karboksyylihapon seka-anhydridi saatetaan reagoimaan kaavan NH₂-AA-(OH) mukaisen aminohapon kanssa liuottimessa kuten dikloorimetaani inertissä suojakaasussa ympäristön lämpötilassa ajan, joka on yhdestä päivästä
25 muutamaa päivään, emäksen kuten trietyyliamiinin läsnä ollessa.

(7-kloorikinol-4-yyli)pyratsoli-3-karboksyylihapot, joiden kaava on (IV):

30



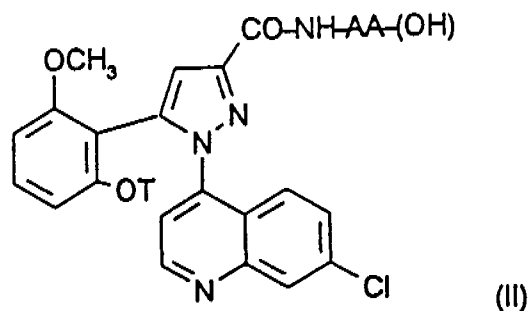
35

joissa T on C₃₋₈-sykloalkyyli, C₃₋₈-sykloalkyyylimetyyli tai metoksietyyli, sekä happofunktion funktionaaliset johdannaiset ovat uusia ja muodostavat avainvälituotteina yhdisteiden (I) valmistuksessa esillä olevan keksinnön li-

5

Kaavan (II) mukaiset yhdisteet:

10



15

joissa T on C₃₋₈-sykloalkyyli, C₃₋₈-sykloalkyyylimetyyli tai metoksietyyli, ovat samoin uusia, ja muodostavat keksinnön seuraavan näkökohdan.

Kun kaavan (II) mukainen yhdiste saadaan hapon muodossa, se voidaan muuttaa metalli-, etenkin alkalimetalli-, suolaksi, kuten natriumsuola, tai maa-alkalimetallisuolaksi, kuten kalsiumsuola, tavanomaisten menetelmien mukaan.

Ei-kaupalliset aminohapot valmistetaan Streckerin synteesin, Ann. 75 (1850) 27, mukaan tai H.T. Buchererin et al. synteesin mukaan, J. Pract. Chem. 141 (1934) 5, jota seuraa hydrolyysi aminohappojen saamiseksi; esimerkiksi 2-aminoadamantaani-2-karboksyylihappo valmistetaan H.T. Nagasawan et al. mukaan, J. Med. Chem. 16:7 (1973) 823, tai M. Paventin et al. mukaan, Can. J. Chem. 65 (1987) 2114.

30

α -amino-1-adamantyylietikka- ja α -amino-2-adamantyylietikkahapot valmistetaan B. Gaspertin et al. mukaan, Croatica Chemica Acta 48:2 (1976) 169 - 178.

2-aminonorbornaani-2-karboksyylihappo valmistetaan H.S. Tagerin et al. mukaan, J. Am. Chem. Soc. 94 (1972) 968.

5 α -aminosykloalkyylikarboksyylihapot valmistetaan J.W. Tsangin et al. mukaan, J. Med. Chem. 27 (1984) 1663.

Syklopentyyliglysiinit R ja S valmistetaan EP-patenttihakemuksen 477 049 mukaan.

Sykloheksyyliglysiinit R ja S valmistetaan Rudmanin et al. mukaan, J. Am. Chem. Soc. 74 (1952) 551.

10 Sykloheksyyliglysiinit R ja S voidaan samoin valmistaa hydraamalla katalyyttisesti fenyyliglysiinejä R ja S.

Konfiguraation R tai S α -aminosykloalkyylikarboksyylihapot voidaan myös valmistaa vastaavien raseemisten N-asetyloitujen johdannaisten stereospesifisellä entsyymaattisella hydrolyysillä J. Hillin et al. mukaan, J. Org. Chem. 1965 1321.

20 Edeltävät kaavan (I) mukaiset yhdisteet käsittävät samoin ne, joissa yksi tai useampi vety- tai hiiliatomi on korvattu radioaktiivisella isotoopillaan, esimerkiksi tritiumilla tai hiili-14:llä. Tällaiset leimatut yhdisteet ovat käyttökelpoisia aineenvaihdunnan tai farmakokinetiikan tutkimustöissä, biokemiallisissa kokeissa reseptorili-
gandeina.

25 Kaavan (I) mukaisilla yhdisteillä ja niiden suo-
loilla epäorgaanisten tai orgaanisten emästen kanssa on hyvin korkea affiniteetti ihmisen neurotensiinireseptoreille kokeissa, joita kuvataan D. Gullyn et al. edellä mainitussa julkaisussa. Tarkemmin ottaen verrattuna 1-naftyyli- ja 4-kloori-1-naftyylijohdannaisiin, joita kuvataan julkaisussa EP-0 477 049, joiden IC_{50} on yhtä tai suurempi kuin 100 nM, keksinnön mukaisten yhdisteiden IC_{50} on selvästi alhaisempi ollen pitoisuudesta muutama nanomooli pitoisuuteen 50 nM. Erityisen kiinnostavia ovat kaavan (I)
35 mukaiset yhdisteet, joissa T on metyyli tai syklopropyyli-

metyyli, tarkemmin ottaen amidi 2-amino-2-adamantaanikarboksylihapon kanssa, jonka IC_{50} on suuruusluokkaa 2 nM.

Tämä yhdiste on siis jopa aktiivisempi kuin SR48692, mikä on odottamatonta, jos ajatellaan julkaisussa EP-0 477 049 kuvattujen yhdisteiden jo varsin korkeaa aktiivisuutta.

Lisäksi N-oksidiyhdisteet, erityisesti se, jota kuvataan esimerkissä 2 jäljempänä, 2-[[[(1-(1-oksi-7-kloori-4-yyli)-5-(2,6-dimetoksifenyyli)pyratsol-3-yyli)-karbonyyliamino}adamantaani-2-karboksylihappo, ovat olleet liukoisuustutkimuksen verrattuna SR48692:een kohteena.

Tutkitut väliaineet ovat: vesi, etanoli ja seos vesi/polyetyleeniglykoli-400 (70:30 v/v).

Liukoisuustutkimukset suoritettiin 25 °C:ssa 3 tai 5 tunnin sekoituksen kyllästykseen asti jälkeen.

Sijoituksen olosuhteisiin jälkeen, joissa veteen liuotetut yhdisteet eivät adsorboidu tietyille suodattimille, liuokset sudoatetaan ja määritetään sitten nestekromatografisesti (kolonni µBondapak C18, eluentti asetonitriili, trifluorietikkahappo, detektio 254 nm:ssä, virtaus 1 ml/minuutti).

Saatiin seuraavat tulokset:

25

Taulukko I

SR48692:n ja esimerkin 2 mukaisen yhdisteen vertaileva liukoisuustutkimus

	SR48692	Esimerkin 2 yhdiste
30 vesi	0,4 µg/ml	1,7 µg/ml
etanoli	1,3 mg/ml	10,3 mg/ml
vesi/PEG	alle 1 µg/ml	30 µg/ml

Tämä tutkimus osoittaa esimerkin 2 mukaisen yhdisteen paremman ja odottamattoman liukoisuuden erityisesti

35

veteen ja veden ja polyetyleeniglykolin seokseen, jotka ovat ruiskeena annettavien muotojen valmistuksen mahdollistavia liuottimia. Täydentävänä esimerkkinä on mainittu yhdisteiden liukoisuus etanoliin.

5 Esillä olevan keksinnön mukaiset yhdisteet ovat lähes myrkyttömiä; etenkin niiden akuutti myrkyllisyys sopii niiden käyttöön lääkkeinä. Tällaista käyttöä varten nisäkkäille annetaan tehokas määrä kaavan (I) mukaista yhdistettä tai sen jotain farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa
10 patologisten tilojen hoitamiseksi, joihin liittyy dopaminergisten systeemien toimintahäiriö, esimerkiksi psykoosilääkkeiksi [D.R. Handrich et al., Brain Research 231 (1982) 216 - 221, ja C.B. Nemeroff, Biological Psychiatry 15:2 (1980) 283 - 302], sydänverisuoni- tai ruoansulatus-
15 kanavasysteemien häiriöissä.

Täten esillä oleva keksintö koskee seuraavan näkökohtansa mukaan farmaseuttisia koostumuksia, jotka sisältävät vaikuttavina aineina kaavan (I) mukaisia yhdisteitä tai niiden mahdollisia farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja.
20

Esillä olevan keksinnön mukaisissa farmaseuttisissa koostumuksissa annettaviksi suun kautta, kielen alle, ihonalaisesti, lihaksensisäisesti, laskimonsisäisesti, ihon kautta tai peräsuolen kautta vaikuttavat aineet voidaan antaa yksikköantomuodoissa tai seoksena tavanomaisten farmaseuttisten kantajien kanssa elämille ja ihmisille. Sopivat yksikköantomuodot käsittävät suun kautta annettavat muodot, kuten tabletit, gelatiinikapselit, jauheet, rakeet ja suun kautta annettavat liuokset tai suspensiot,
25 kielen alle ja poskionteloon annettavat muodot, ihonalaisesti, lihaksensisäisesti tai laskimonsisäisesti annettavat muodot ja peräsuolen kautta annettavat muodot.
30

Halutun vaikutuksen saamiseksi vaikuttavan aineen annos voi olla 0,5 - 1 000 mg/päivä, edullisesti 2 - 500
35 mg.

Kukin yksikköannos voi sisältää 0,5 - 250 mg vaikuttavaa ainetta, edullisesti 1 - 125 mg, yhdistettynä farmaseuttisesti hyväksyttävään kantajaan. Tämä yksikköannos voidaan antaa 1 - 4 kertaa päivässä.

- 5 Valmistettaessa kiinteä koostumus tablettien muotoon sekoitetaan vaikuttava aine farmaseuttisesti hyväksyttävään kantajaan, kuten gelatiini, tärkkelys, laktoosi, magnesiumstearaatti, talkki, arabikumi tai muut vastaavat. Tabletit voidaan päällystää sakkaroosilla tai muilla sopivilla materiaaleilla tai edelleen niitä voidaan käsitellä
- 10 siten, että niillä olisi pidentynyt tai hidastunut aktiivisuus ja että ne vapauttaisivat jatkuvalla tavalla ennalta määrätyn määrän vaikuttavaa ainetta.

- Gelatiinikapselivalmiste saadaan sekoittamalla vaikuttava aine laimentimeen ja kaatamalla saatu seos pehmeisiin tai koviin gelatiinikapseleihin.
- 15

- Siirapin tai eliksiirin muodossa oleva valmiste voi sisältää vaikuttavaa ainetta yhdessä makeutusaineen kanssa, joka ei edullisesti sisällä kaloreita, metyyli-
 20 parabeenin ja propyyli-
 parabeenin kanssa antiseptisine aineina sekä sopivan maun ja värin antavan aineen kanssa.

- Veteen dispergoituvat jauheet tai rakeet voivat sisältää vaikuttavaa ainetta seoksena dispergointiaineiden, kostutusaineiden tai suspendoimisaineiden kanssa, kuten
- 25 polyvinyyli-
 pyrrolidonin ja vastaavat, sekä makeutusaineiden tai makua korjaavien aineiden kanssa.

- Vaikuttava aine voidaan samoin antaa käyttöön kompleksin muodossa syklodekstriinin, esimerkiksi α -, β -, gamma-dekstriinin, 2-hydroksipropyyli- β -syklodekstriinin, metyyli- β -syklodekstriinin kanssa.
- 30

Antoon peräsuolen kautta käytetään peräpuikkoja, jotka valmistetaan peräsuolen lämpötilassa sulavien sideaineiden kanssa, esimerkiksi kaakaovoin tai polyetyleeniglykolien kanssa.

Vaikuttava aine voidaan samoin koostaa mikrokapselien muotoon mahdollisesti yhden tai useamman kantajan kanssa.

Seuraavat esimerkit, jotka esitetään ei-rajaaavassa mielessä, havainnollistavat keksintöä. Seuraavissa valmistuksissa kuvataan synteesimenetelmiä eri välituotteille, joista on mahdollista saada keksinnön mukaisia yhdisteitä.

Sulamispisteet mitattiin Kofflerin kuumapenkillä.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden analyysi on 1/100 desimaalin tarkkuudella teorian mukainen.

Ydinmagneettisen resonanssin spektrit ja massaspektrit ovat samoin seuraavissa esimerkeissä kuvattujen yhdisteiden rakenteen mukaisia.

Valmistus I

5 g 2-hydroksi-6-metoksiasetofenonia liuotetaan 100 ml:aan isopropanolia, kun läsnä on 1,2 ekvivalenttia (6,3 ml) seesiumhydroksidin 50-%:ista vesiliuosta. Seosta sekoitetaan 10 minuutin ajan, minkä jälkeen se haihdutetaan kuiviin tyhjössä ja lietetään jäännös isopropanoliin ja haihdutetaan tyhjössä kuiviin. Jäännös lietetään 30 ml:aan dimetyyliformamidia, minkä jälkeen lisätään liuos, jossa on 1,2 ekvivalenttia (3,5 ml) syklopropyyylimetyyli-bromidia ja kuumennetaan reaktioseosta 80 °C:ssa 4 tunnin ajan. Seos haihdutetaan tyhjössä kuiviin, jäännös lietetään etyyli-asetaattiin, liete pestään peräkkäin kyllästetyllä NaCl-liuoksella, vedellä, orgaaninen faasi dekantoidaan eroon, kuivataan ja haihdutetaan tyhjössä kuiviin, jolloin saadaan 5,1 g haluttua 2-syklopropyyylimetyylioksi-6-metoksiasetofenonia.

Valmistus II

0,53 g natriumia liutoetaan 15 ml:aan metanolia, minkä jälkeen lisätään liuos, jossa on 5,1 g edellä valmistettua yhdistettä ja 1 ekvivalentti (3,4 g) dietyyliok-salaattia 25 ml:ssa metanolia. Reaktioseosta keitetään palautusjäähdyttämällä 6 tunnin ajan ja jäähdytetään sitten.

Isopropyylietteriä lisätään kunnes tapahtuu saostuminen ja erotetaan sakka suodattamalla, jolloin saadaan 5,3 g haluttua 4-(2-syklopropyyylimetyylioksi-6-metoksifenyyli)-2,4-dioksobutaanihapon metyyliesterin natriumsuolaa.

5 Valmistus III

1 g edellä valmistettua natriumsuolaa ja 1,1 ekvivalenttia (0,65 g) 7-kloori-4-(hydratsin-1-yyli)kinoliinia suspendoidaan 10 ml:aan etikkahappoa. Reaktioseosta kuumennetaan 100 °C:ssa 5 tunnin ajan, minkä jälkeen se kaadetaan 10 150 ml:aan jäävettä ja erotetaan sakka suodattamalla, jolloin saadaan 0,74 g haluttua 5-(2-syklopropyyylimetyylioksi-6-metoksifenyyli)-1-(7-kloorikinol-4-yyli)pyratsoli-3-karboksyylihapon metyyliesteriä.

Valmistus IV

15 2,7 g edellä valmistettua esterä liuotetaan 25 ml:n metanolia ja 25 ml:n vettä soekseen, kun läsnä on 2,5 ekvivalenttia (0,815 g) kaliumhydroksidia. Reaktioseosta keitetään palautusjäähdyttään 2 tunnin ajan, minkä jälkeen se kaadetaan jääveteen. Uutetaan dietyylietterillä, 20 minkä jälkeen eetterifaasi tehdään happamaksi kloorivetyhappoliuoksella (pH = 2), erotetaan sakka suodattamalla ja huuhdotaan se vedellä, jolloin saadaan 2,5 g haluttua 5-(2-syklopropyyylimetyylioksi-6-metoksifenyyli)-1-(7-kloorikinol-4-yyli)pyratsoli-3-karboksyylihappoa.

25 Valmistus V

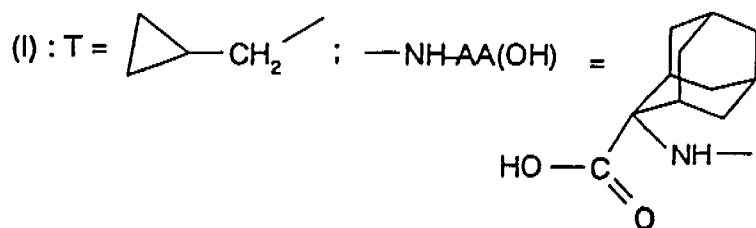
Liuokseen, jossa on 39 g 2-aminoadamantaani-2-karboksyylihappoa 680 ml:ssa asetonitriiliä, lisätään ympäristön lämpötilassa 2,1 ekvivalenttia (42,7 g) bistrimetyylisilyyliasetamidia, minkä jälkeen reaktioseosta keitetään palautusjäähdyttään 2 tunnin ajan. Liuoksesta tulee 30 kirkas ja se sisältää 2-amino-2-adamantaanikarboksyylihapon N,O-bistrimetyylisilyylijohdannaista.

Valmistus VI

1,35 g valmistuksen IV mukaan saatua pyratsolikarboksyylihappoa liuotetaan 35 30 ml:aan tolueenia, kun läsnä

on 2,25 ml tionyylikloridia. Reaktioseosta keitetään palautusjäähdyttään 5 tunnin ajan, minkä jälkeen se haihdutetaan tyhjössä kuiviin. Näin saatu happokloridi lisätään valmistuksen V mukaan saatuun liuokseen, joka sisältää 0,59 mg vastaavan määrän adamantaanikarboksyylihappoa. Tätä reaktioseosta keitetään sitten palautusjäähdyttään 3 tunnin ajan, minkä jälkeen liuotin haihdutetaan tyhjössä eroon. Jäännös lietetään 12 ml:n metanolia ja 2 ml:n vettä seokseen, minkä jälkeen sekoitetaan 1 tunnin ajan ympäristön lämpötilassa, jona aikana haluttu yhdiste saostuu. Saostuminen saatetaan päätökseen hydrolyysin päätteeksi lisäämällä 10 ml vettä. Sekoitetaan $\frac{1}{2}$ tunnin ajan, minkä jälkeen sakka erotetaan suodattamalla ja pestään peräkkäin vedellä, pentaanilla ja sitten dietyylieetterillä, jolloin kuivauksen jälkeen saadaan 1,8 g 2-{{[1-(7-kloorikinol-4-yyli)-5-(2-syklopropyyli)metyylioksi-6-metoksifenyyli]pyratsol-3-yyli}karbonyyli}adamantaani-2-karboksyylihappoa; sp. = 200 °C.

Esimerkki 1



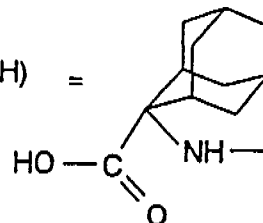
0,626 g valmistuksessa VI saatua happoa liuotetaan 100 ml:aan kloroformia, kun läsnä on 0,294 g metaklooriperbentsoehappoa, ja seosta sekoitetaan 24 tunnin ajan ympäristön lämpötilassa. Reaktioseos haihdutetaan tyhjössä kuiviin, ja jäännös lietetään sitten 10 ml:aan dikloorimetaania. Saatu sakka erotetaan suodattamalla ja pestään sitten dikloorimetaanilla, jolloin saadaan 0,24 g 2-{{[1-(1-oksidi-7-kloorikinol-4-yyli)-5-(2-syklopropyyli)metyyli]

oksi-6-metoksifenyyli)pyratsol-3-yyli]karbonyyliamino}adamantaani-2-karboksyylihappoa; sp. = 190 °C.

Esimerkki 2

5

(I) : T = CH₃ ; —NHAA(OH) =

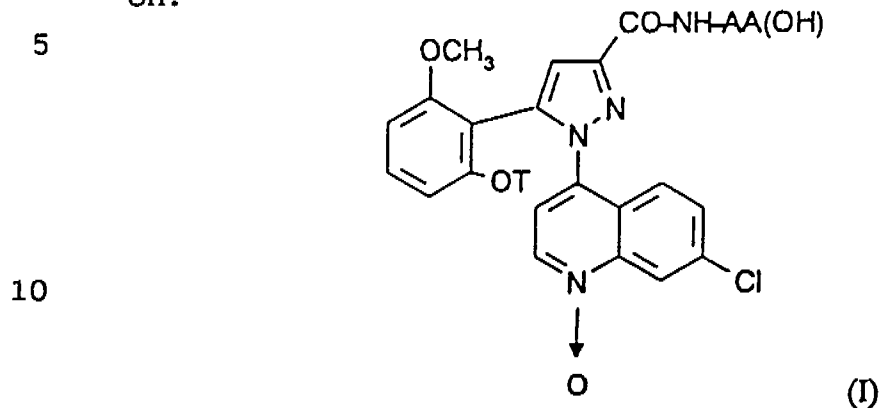


10

Valmistetaan 2-{[(1-(7-kloorikinol-4-yyli)-5-(2,6-dimetoksifenyyli)pyratsol-3-yyli]karbonyyliamino}adamantaani-2-karboksyylihappoa (SR48692) menetellen edeltävissä valmistuksissa I - VI kuvattujen menettelytapojen mukaan käyttäen metyylibromidia syklopropyylimetyylibromidin tilalla. 0,5 g tätä happoa liuotetaan 80 ml:aan dimetyyli-formamidia ja lisätään sitten 4,15 g magnesiummonoperoksyftalaattiheksahydraattia. Reaktioseosta sekoitetaan ympäristön lämpötilassa 24 tunnin ajan. Sitten lisätään 250 ml trifluorietikkahapon 0,1-%:ista liuosta vedessä ja uute-
taan peräkkäin 150 ml:lla, sitten 100 ml:lla ja sitten 50 ml:lla dikloorimetaania. Uuttofraktiot yhdistetään ja pestään kahteen kertaan 250 ml:lla tislattua vettä. Pesun jälkeen saatu uute haihdutetaan kuiviin tyhjössä
40 °C:ssa ja jäännöstä puhdistetaan sitten preparatiivisella HPLC:llä silikageelissä. Tässä tarkoituksessa se lietetään 4,5 ml:aan eluenttia, joka koostuu dikloorime-
taanin ja isopropanolin seoksesta 97:3 (v/v), ja eluoi-
daan Kromasil 100Å-10µ -faasissa 40 baarissa. Fraktioita kerätään joka 0,2 minuutti, eli 25 ml:n tilavuus frak-
tiota kohden. Puhdasta tuotetta sisältävät fraktiot kui-
viin haihduuttamalla saadaan 0,080 g valkoisia kiteitä, jotka pestään dikloorimetaanilla, jolloin saadaan lopuksi
0,050 g 2-{[(1-(1-oksidi-7-kloorikinol-4-yyli)-5-(2,6-di-
metoksifenyyli)pyratsol-3-yyli]karbonyyliamino}adamantaani-2-karboksyylihappoa; sp. = 205 °C.

Patenttivaatimukset

1. Yhdiste, tunnettu siitä, että sen kaava on:



jossa

15 T on vety, C₁₋₄-alkyyli, C₃₋₈-sykloalkyyli, C₃₋₈-sykloalkyyylimetyyli, metoksietyyli;

ryhmä -NH-AA(OH) on aminohapon tähde, jonka kaava on:



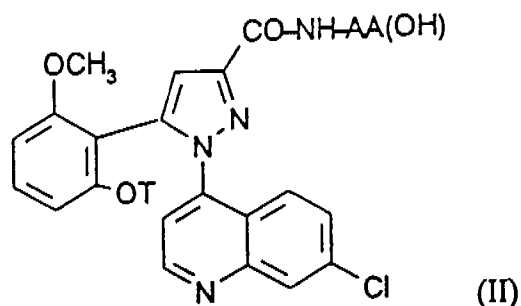
25 jossa X on vety, C₁₋₅-alkyyli tai ei-aromaattinen C₃₋₁₅-hiilisyklinen radikaali ja X' on vety, tai X ja X' yhdessä sitomansa hiiliatomin kanssa muodostavat ei-aromaattisen C₃₋₁₅-hiilisyklin, mukaan lukien sen suolat.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että T on metyyli- tai syklopropyylimetyyliryhmä ja ryhmä -NH-AA(OH) on 2-aminoadamantaani-2-karboksyylihappotähde, ja sen suolat.

30

3. Menetelemä patenttivaatimuksen 1 mukaisten yhdisteiden, joiden kaava on (I), ja niiden suolojen valmistamiseksi, tunnettu siitä, että johdannaista, jonka kaava on:

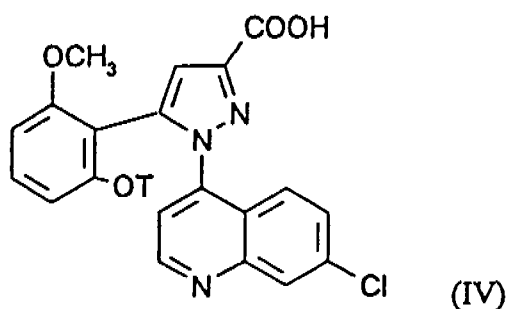
5



jossa T ja -NH-AA(OH) määritellään kuten kaavan (I) mukaiselle yhdisteelle patenttivaatimuksessa 1, käsitellään hapettimella ympäristön lämpötilassa aproottisessa liuottimessa yhdisteiden (I) tai niiden jonkin suolan saamiseksi.

4. Happo, tunnettu siitä, että sen kaava on:

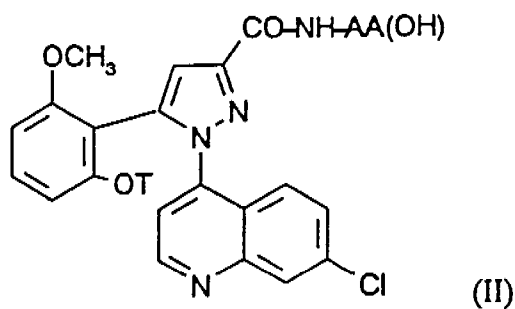
20



jossa T on C₃₋₈-sykloalkyyli, C₃₋₈-sykloalkyyylimetyyli tai metoksietyyli.

5. Amidi, tunnettu siitä, että sen kaava on:

30



jossa T on C_{3-8} -sykloalkyyli, C_{3-8} -sykloalkyyylimetyyli tai metoksietyyli ja NH-AA(OH) määritellään kuten patenttivaatimuksessa 1.

5 6. Farmaseuttinen koostumus, t u n n e t t u siitä, että se sisältää vaikuttavana aineena jommankumman patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukaista yhdistettä tai tämän jotain mahdollista farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa.

10 7. Patenttivaatimuksen 6 mukainen farmaseuttinen koostumus, t u n n e t t u siitä, että se on yksikköannostusmuodossa.

8. Patenttivaatimuksen 7 mukainen farmaseuttinen koostumus, t u n n e t t u siitä, että se sisältää 0,5 - 250 mg vaikuttavaa ainetta sekoitettuna vähintään yhteen farmaseuttisesti hyväksyttävään kantajaan.