



NORGE

[NO]

STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN

[B] (11) **UTLEGNINGSSKRIFT** № 133803

(51) Int. Cl.² C 07 D 211/64

(21) Patentsøknad nr. 4358/69

(22) Inngitt 03.11.69

(23) Løpedag 03.11.69

(41) Alment tilgjengelig fra 05.05.70

(44) Søknaden utlagt, utlegningskrift utgitt 22.03.76

(30) Prioritet begjært 04.11.68, USA, nr. 773324

(54) Oppfinnelsens benevnelse Analogifremgangsmåte for fremstilling av 1, (3-cyano-3,3-di-fenylpropyl)-4-fenyl-isonipecotinsyre og deres syreaddisjonssalter, hvilke forbindelser har tarmtransport-hemmende virkning.

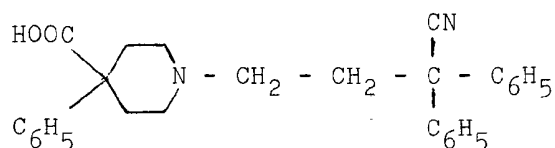
(71)(73) Søker/Patenthaver JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.,
Turnhoutsebaan 30,
Beerse,
Belgia.

(72) Oppfinner SOUDYN, WILLEM, Turnhout,
WIJNGAARDEN, INEKE VAN, Beerse,
Belgia.

(74) Fullmektig Bryns Patentkontor A/S, Oslo.

(56) Anførte publikasjoner US patent nr. 2898340

Oppfinnelsen angår en analogifremgangsmåte for fremstilling av 1-(3-cyano-3,3-di-fenylpropyl)-4-fenyl-isonipecotinsyre og deres terapeutisk aktive syreaddisjonssalter, for bruk ved inhibering av gastro-intestinal transport, hvilke forbindelser har den generelle formel:



Søkerens eget US-patent 2.898.340 omhandler 2,2-diaryl- ω -(4-'-fenyl-1'-piperidino)alkanonitriler, (4-aryl-isonipecotinsyreestere av 2,2-diaryl-alkanonitril), med lignende virkning som forbindelser fremstilt etter den foreliggende fremgangsmåte. Førstnevnte forbindelser er 4-estere av de rene isonipecotinsyre-derivater som fremstilles ifølge foreliggende fremgangsmåte, og søkeren har overraskende funnet at virkningen av de rene syreforbindelser overstiger virkningen av de kjente esterderivater.

Rene syrederivater er ikke omtalt noe sted i patentets eksempler. Det omtales i patentet som et mulig utgangsstoff 2,2-diaryl-alkanonitril-forbindelser generelt, men ikke 2,2-di-fenylsubstituerte butyronitril-forbindelser i henhold til den patentsøkte fremgangsmåte. Således er den rene 1-(3-cyano-3,3-di-fenylpropyl)-4-fenylisonipecotinsyre ikke kjent fra dette patent.

1-(3-cyano-3,3-di-fenylpropyl)-4-fenylisonipecotinsyre og farmasøytisk brukbare syreaddisjonssalter av disse, er høyaktive inhibitorer av gastro-intestinal transport og avførings-

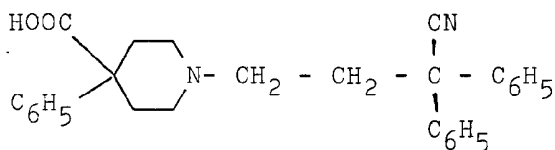
133803

2

tømming, og er derfor nyttig ved behandling av diaré. Denne anti-diarévirksomhet har vært iaktatt ved eksperimenter på dyr, f.eks. ifølge nedenstående forsøksmetoder. Unge, hunnlige Wistar-rotter (230 - 250 g kroppsvekt) fastes over natten, og om morgenen behandles hvert dyr oralt med en dose (40, 20, 10, 5, 2,5, 1,25, 0,63, 0,31, 0,16, 0,08, 0,04 mg/kg) av den forbindelse som skal prøves (10 ml/kg). En time etter mottar dyret en ml ricinusolje oralt. Hvert dyr holdes i et separat bur. Etter bestemte tidsrom (1, 2, 3, 4, 5 og 8 timer) etter ricinusolje-behandlingen iakttar man nærvær eller fravær av diaré. I over 95 % av 250 kontrolldyr iakttas alvorlig diaré en time etter behandlingen med ricinusolje. Ved hjelp av dette alt eller ingenting-kriterium har man en tydelig positiv virkning med forsøksforbindelsene hvis man ikke kan iaktta diaré en time etter behandlingen med ricinusolje hos minst to av 10 rotter pr. doseringsenhet (= laveste effektive dose (LED) i mg/kg oralt). Et minimum på 5 doseringsenheter (LED) brukes pr. forbindelse, og hver (LED) gis til 10 rotter på ti forskjellige dager. Den foretrukne forbindelse fremstilt i henhold til foreliggende fremgangsmåte, 1-(3-cyano-3,3-di-fenylpropyl)-4-fenylisonipecotinsyre-hydroklorid, finnes således å ha en LED på 0,02 mg/kg oralt.

I tillegg til antidiaréaktivitet har foreliggende forbindelser også morfinlignende analgetiske virkninger, hvilket vises ved rottehale-tiltrekningsprøven beskrevet i Arzneimittel-Forschung 13, 502 (1963). I henhold til denne fremgangsmåte er LED for 1-(3-cyano-3,3-di-fenylpropyl)-4-fenylisonipecotatsyre-hydroklorid ca. 2,5 mg/kg oralt.

Den foreliggende analogifremgangsmåte for fremstilling av 1-(3-cyano-3,3-di-fenylpropyl)-4-fenylisonipecotinsyre og deres terapeutisk aktive syreaddisjonssalter, med generell formel:



er karakterisert ved at man hydrolyserer den tilsvarende lavere alkylester av syren i nærvær av en sterk base og om ønsket frem-

stiller et terapeutisk aktivt syreaddisjonssalt av produktet.

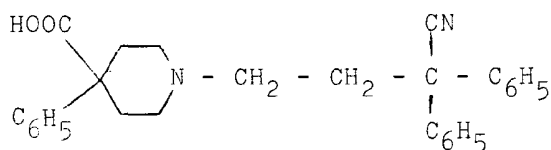
Nedenfor følger et eksempel på denne fremgangsmåten.

Eksempel

Til en omrørt oppløsning av 5,52 deler t.-kaliumbutanolat i 60 deler dimetylsulfoksyd settes 1,7 deler etyl-1-(3-cyano-3,3-di-fenylpropyl)-4-fenylisonipecotat-hydroklorid, og det hele røres på oljebad (90°C) i 4 timer. Reaksjonsblandingen avkjøles (30°C) og helles ut i 180 deler vann under omrøring. Etter to ekstraksjoner med benzen surgjøres den vandige fase med iseddik til pH 6,5 under røring. Det utfelte produkt frafiltreres, vaskes med vann, tørkes, oppløses i 50 deler 0,4 N kaliumhydroksyd og utfelles på nytt med iseddik. Den rå, frie base frafiltreres og oppløses i en blanding av 2-propanol og kloroform og gassformig saltsyre innføres i oppløsningen. Man filtrerer og filtratet inndampes. Resten opptas i benzen og sistnevnte inndampes igjen. Resten omkrystalliseres fra 2-propanol og gir 1-(3-cyano-3,3-difenylpropyl)-4-fenylisonipecotinsyre-hydroklorid, sm.p. 289°C.

P a t e n t k r a v

1. Analogifremgangsmåte for fremstilling av 1-(3-cyano-3,3-di-fenylpropyl)-4-fenylisonipecotinsyre og terapeutisk aktive syreaddisjonssalter av denne for bruk ved inhibering av gastro-intestinal transport og med den generelle formel:



k a r a k t e r i s e r t v e d at man hydrolyserer den tilsvarende lavere alkylester av nevnte syre i nærvær av en sterk base, og om ønsket, fremstiller et terapeutisk aktivt syreaddisjonssalt av produktet.