

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 953290 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 953290

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D211/60

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 03.11.1994

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 03.07.1995

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 25.08.1995

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 13.06.2019

(86) Kansainvälinen hakemus - 03.11.1994 PCT/ES1994/000107
Internationell ansökan - International
application

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

04.11.1993 ES 9302303

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • **Instituto de Investigacion y Desarrollo**, Avda. de Valdelaparra, 27 28100 Alcobendas (Madrid), Espana, ESPANJA, (ES)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • **Casanova, Maria Jose Verde**, Espana, ESPANJA, (ES)

2 • **Ramos, Alvaro Galiano**, Espana, ESPANJA, (ES)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Uusia syklopropyylijohdannaisia, menetelmä niiden valmistamiseksi ja niiden käyttö

Nya cyklopropylderivat, förfarande för framställning och användning av desamma

Uusia syklopropyylijohdannaisia, menetelmä niiden valmistamiseksi ja niiden käyttö

Keksinnön tekninen ala

5 Tämä keksintö kuuluu antiarytmisesti ja paikallispuuduttavasti vaikuttavien tuotteiden valmistuksen alaan. Tarkemmin sanottuna tästä keksinnöstä saadaan käyttöön uusia syklopropyylijohdannaisia, joiden antiarytminen ja paikallispuuduttava vaikutus on erittäin hyvä, sekä me-
10 netelmä niiden valmistamiseksi.

Keksinnön tausta

Kaikille natriumkanavainhibiittoreiden ryhmään kuuluville yhdisteille on luonteenomaisena piirteenä se, että ne ovat aktiivisia antiarytmisiä ja paikallispuuduttavia
15 aineita. Jälkimmäisen ominaisuuden kannalta kaikki nämä aineet vähentävät aistihermoimpulssien johtumista niiden annostelupaikan läheisyydessä. Tämä aktiivisuus on palautuvaa ja vaikutukset häviävät muutamassa minuutissa.

Paikallispuudutteen käyttö on muutaman viime vuoden aikana lisääntynyt sen ansiosta, että niitä käytetään tietyissä puudutustyypeissä, kuten spinaalipuudutuksessa, brakiaalipuudutuksessa jne., samalla kun sairaalakulujen vähentämiseen tarkoitettujen päiväkirurgian sekä uusien vähemmän veristen kirurgisten menetelmien suosio on lisääntynyt.
25

Terapeuttien paikallispuudutteen ryhmälle on luonteenomaista toisaalta niiden laajamittainen käyttö kirurgian eri alueilla ja toisaalta suuri sellaisten molekyylien määrä, joilla on kuvattu olevan paikallispuuduttavaa vaikutusta. Kuvattujen molekyylien suuresta määrästä huolimatta lääkäreiden käytössä on näistä vain muutama, sillä tällä hetkellä markkinoilla ei ole saatavilla kuin 3 tai 4 yhdistettä. Näistä aineista eniten käytettyjä ovat mepivakaiini ja bupivakaiini, joilla saadaan erinomaisia
35 tuloksia useimmilla potilailla. Sivuvaikutuksia havaitaan

kuitenkin noin 5 - 10 %:lla tapauksista varsinkin niillä potilailla, joilla formulaatioihin on lisätty adrenaliinia puudutuksen keston pidentämiseksi.

5 Itse asiassa useimmat tunnetut paikallispuudutteet metaboloituvat erittäin nopeasti ja lisäksi ne lisäävät verenkiertoa injektiokohdassa, minkä vuoksi formulaatiois-
sa täytyy käyttää verisuonia supistavaa ainetta. Voidaan
10 siis tehdä johtopäätös, että olisi haluttavaa päästä eroon adrenaliinin käyttöön liittyvistä sydämeen kohdistuvista vaaratekijöistä, mutta samalla säilyttää luonteenomainen pitkä vaikutusaika.

Tässä keksinnössä ollaan päästy siihen lopputulokseen, että syklopropyyliiryhmän liittämisen mepivakaiini- ja bupivakaiiniryhmään kuuluvien paikallispuudutteiden
15 yleiseen rakenteeseen vaikuttaa edullisesti niiden aktiivisuuteen sekä vaikutuksen keston. Syklopropyyliiryhmälle on itse asiassa tyypillistä, että sen lipofiiliset ominaisuudet ovat samanlaiset kuin vastaavilla suoraketjuisilla alkyyliryhmillä, mutta samalla se parantaa metaboloitumis-
20 resistenssiä sekä parantaa jakautumisominaisuuksia elimistön nesteisiin.

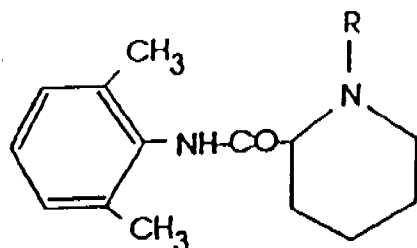
Tästä keksinnöstä saadaan siis käyttöön uusia tuotteita, joissa on syklopropyyliiryhmä ja joilla on paikallispuuduttavia ja antiarytmisiä ominaisuuksia, joiden
25 luonteenomaisena piirteenä on pitkä vaikutusaika ilman tarvetta käyttää verisuonia supistavia aineita.

Keksinnön yksityiskohtainen kuvaus

Otsikon mukaisesti tämä keksintö liittyy uusiin syklopropyylijohdannaisiin, niiden valmistusmenetelmään ja
30 niiden sovellutusmuotoihin antiarytmisinä aineina sekä paikallispuudutteina.

Tämän keksinnön mukaisten uusien syklopropyylijohdannaisten luonteenomaisena piirteenä on, että niillä on yleinen kaava (I):

5



(I)

10 jossa R on syklopropyyli tai metyyllisyklopropyyli, ja joka
kattaa raseemiset seokset sekä erilliset enantiomeerit tai
optiset isomeerit, sekä niiden farmaseuttisesti hyväksyt-
tävät happoadditiosuolat, erityisesti vetykloridit.

15 Kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, jotka ovat kemial-
liselta nimitykseltään N-(syklopropyyli- tai metyyllisyklo-
propyyli-piperidiini-2-karboksylianilidejä), saadaan seu-
raavan menetelmän mukaisesti: 2,6-dibromiheksanoyyli saa-
tetaan reagoimaan 2,6-dimetyylianiiliinin kanssa sopivassa
liuottimessa ja toisen emäsekvivalentin läsnä ollessa 0 -
25 °C:n lämpötilassa 2,6-dibromiheksanoyyli-2,6-dimetyyli-
20 anilidin aikaansaamiseksi, joka saatetaan reagoimaan syk-
lopropyyli- tai metyyllisyklopropyyli- tai metyyllisyklopropyyli- tai metyyllisyklopropyyli-
lirenkaan valmistamiseen
käytettävällä menetelmällä syklopropyyli- tai N-metyyli-
syklopropyyli-dl-piperidiini-2-karboksyli-2,6-dimetyyli-
anilidiksi.

25 Tämä yhdiste voidaan muuntaa vastaavaksi farmaseut-
tisesti hyväksyttäväksi happoadditiosuolaksi tavanomaisil-
la menetelmällä. Vastaava vetykloridi saadaan siten esi-
merkiksi saattamalla aine reagoimaan asetoniin valmistetun
kuivan suolahapon kanssa.

30 2,6-dibromiheksanoyylikloridin ja 2,6-dimetyyliani-
liinin välisessä reaktiossa käytetty emäs voi olla mikä
tahansa sopiva emäs, joka ei haitallisesti häiritse reak-
tion kulkua. Mainitsemisen arvoisia emäksiä ovat erityi-
sesti trimetyyliamiini ja pyridiini. Mainitussa reaktiossa
käytetyn liuottimen on oltava aproottinen liuotin.

2,6-dibromiheksanoyyli-2,6-dimetyylianiilidin ja syklopropyyli- tai metyyliisyklopropyyliamiinin (joka voidaan esittää yleisellä kaavalla $R-NH_2$, jossa R:llä on edellä esitetty merkityksensä) välinen reaktio voidaan suorittaa joko käyttäen ylimäärin $R-NH_2$:a (3 ekvivalenttia) yhtä anilidiekvivalenttia kohden tai muutoin käyttäen yhtä ekvivalenttia $R-NH_2$:ta ja lisäksi kahta ekvivalenttia toista sopivaa emästä, joka on samanlainen kuin menetelmän ensimmäisessä osassa kuvattu emäs. Tämä reaktio suoritetaan sita paitsi myös aprottisessa liuotimessa ja noin 70 - 100 °C:n lämpötilassa. Mainittu aprottinen liuotin voi olla dioksaania, asetonitriiliä tai näitä vastaavaa liuotinta.

Menetelmän kummastakin vaiheesta saadut tuotteet on helppo eristää poistamalla liuotin ja sekoittamalla niitä muodostuneiden suolojen liuottamiseksi vedessä, minkä jälkeen tuotteet suodatetaan ja puhdistetaan tavalliseen tapaan, yleensä kiteyttämällä uudelleen liuotimessa tai jollakin muulla sopivalla tavalla.

Erillisiä enantiomeerejä tai optisia isomeerejä voidaan saada käyttämällä edellä kuvattua menetelmää stereoselektiivisesti tai erottamalla optiset isomeerit jollakin muulla tavalla raseemisesta seoksesta tavanomaisilla menetelmillä, kuten jakokiteyttämällä, kromatografisesti jne.

Kuvioiden lyhyt kuvaus

Kuvio 1 on kuvaaja tämän keksinnön mukaisen tuotteen IQB-9302 pinnallisesta puudutusaktiivisuudesta verrattuna mepivakaiiniin.

Kuvio 2 on kuvaaja tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden IQB-9301 ja IQB-9302 intradermaalisesta paikallispuuduttavasta aktiivisuudesta verrattuna mepivakaiiniin.

Kuvio 3 on toinen kuvaaja tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden IQB-9301 ja IQB-9302 intradermaalisesta paikallispuuduttavasta aktiivisuudesta verrattuna mepivakaii-

niin, mutta tässä on käytetty eri konsentraatioita kuin kuviossa 2.

Keksinnön sovellutusmuodot

5 Seuraavissa esimerkeissä on kuvattu yksityiskohtaisesti tätä keksintöä ilman niitä yksityiskohtia, jotka eivät muuta tämän keksinnön henkeä, ja joista muodostuisi sitä rajoittava tekijä.

Esimerkki 1

10 dl,N-syklopropyyli-piperidiini-2-karboksyyli-2,6-dimetyylianiilidivetykloridin (IQB-9301) valmistus

A) 2,6-dibromiheksanoyyli-2,6-dimetyylianiilidin valmistus

15 Seosta, joka sisältää 4,04 g (0,04 mol) trietyyliamiinia ja 4,48 g (0,04 mol) 2,6-dimetyylianiiliinia 10 ml:ssa dikloorimetaania, lisätään pisaroittain 11,3 g:aan (0,40 mol) 2,6-dibromiheksanoyylikloridia, joka on liuotettu 50 ml:aan dikloorimetaania, seosta samalla sekoittaen ja sitä jäähähteessä jäähdyttäen. Reaktioseosta sekoitetaan huoneenlämmössä 30 minuutin ajan.

20 Liuotin poistetaan vakuuissa ja jäännöstä sekoitetaan vedessä. Muodostunut valkoinen kiinteä aine suodattetaan ja pestään etanolilla ja eetterillä. Uudelleenkititys suoritetaan etanolista. Tuotetta saadaan 10,5 g.

Saanto: 70 %.

25 Sp: 99 - 100 °C.

H-NMR: (Cl₃CD) 300 MHz δ miljoonasosina: 7,71 (s, 1 H); 7,25 - 7,05 (m, 3 H); 4,5 (m, 1 H); 3,43 (t, 2 H); 2,23 (s, 6 H); 2,40 - 1,50 (m, 6 H)

30 B) dl,N-syklopropyyli-piperidiini-2-karboksyyli-2,6-dimetyylianiilidin valmistus

35 4,04 g (0,04 mol) trietyyliamiinia ja 1,19 g (0,021 mol) syklopropyyliamiinia lisätään liuokseen, joka sisältää 7,54 g (0,02 mol) 2,6-dibromiheksanoyyli-2,6-dimetyylianiilidia 100 ml:ssa dioksaania. Reaktioseosta palautusjäähdytetään varovasti 10 tunnin ajan. Tämän jälkeen reak-

tioseoksen annetaan jäähtyä ja muodostunut valkoisena kiinteänä aineena saatu trietyyliamiinibromihydraatti suodatetaan.

5 Suodos haihdutetaan vakuuissa ja jäännöstä sekoitetaan veden kanssa ja suodatetaan. Saatu kiinteä aine liuotetaan 50 ml:aan 0,1 N HCl:a ja uutetaan dikloorimeetaanilla. Hapan liuos neutraloidaan NaOH:lla ja kiinteä aine suodatetaan.

10 Tuote puhdistetaan pesemällä kuumalla n-heksaanilla ja käsittelemällä silikageelissä käyttäen eluointiin dikloorimetaanin ja asetonin seosta (95:5). Saadaan 4 g valkoista kiinteää ainetta.

Saanto: 73 %.

Sp: 175 - 176 °C.

15 $^1\text{H-NMR}$: (Cl_3CD) 300 MHz δ miljoonasosina: 8,54 (s, 1 H); 7,06 (m, 3 H); 3,56 (m, 1 H); 3,09 - 2,84 (m, 2 H); 2,48 (m, 1 H); 2,22 (s, 6 H); 1,89 - 1,35 (m, 6 H); 0,62 - 0,44 (m, 4 H)

20 C) dl,N-syklopropyyli-piperidiini-2-karboksyli-2,6-dimetyylianiilidivetykloridin (IQB-9301) valmistus

25 3,5 g edellisessä vaiheessa saatua emästä liuotetaan 50 ml:aan asetonia. Sen läpi johdetaan höyrystettyä kuivaa suolahappoa. Muodostunut vetykloridi suodatetaan ja pestään asetonilla. Uudelleenkiteytys suoritetaan absoluuttisesta etanolista. Tuotetta saadaan 3,2 g.

Saanto: 80 %.

Sp: 249 - 250 °C.

30 $^1\text{H-NMR}$: (Cl_3CD) 300 MHz δ miljoonasosina: 10,46 (s, 1 H); 9,54 (s, 1 H); 7,06 (m, 3 H); 4,39 (m, 1 H); 3,26 (m, 2 H); 2,89 (m, 1 H); 2,16 (m, 6 H); 1,95 - 0,77 (m, 10 H)

Esimerkki 2

dl,N-metyylisyklopropyyli-piperidiini-2-karboksyli-2,6-dimetyylianiilidivetykloridin (IQB-9302) valmistus

5 Yhdiste valmistettiin esimerkissä 1 osassa B) kuvatuissa olosuhteissa käyttäen lähtöaineina 7,54 g (0,02 mol) 2,6-dibromiheksanoyyli-2,6-dimetyylianiilidia ja 1,42 g (0,02 mol) metyylisyklopropyyliamiinia sekä 4,04 g (0,04 mol) trietyyliamiinia. Tuotetta saatiin 4,4 g.

Saanto: 77 %.

10 S.p.: 123 - 124 °C.

¹H-NMR: (DMSO-d₆) δ miljoonasosina: 8,20 (s, 1 H); 7,05 (m, 3 H); 3,43 (2 t, 1 H); 2,95 (m, 2 H); 2,24 (d, 6 H); 2,09 (m, 2 H); 1,99 - 1,31 (m, 6 H); 0,89 (m, 1 H); 0,57 (dd, 2 H); 0,15 (dd, 2 H)

15 **B) dl,N-metyylisyklopropyyli-piperidiini-2-karboksyli-2,6-dimetyylianiilidivetykloridin (IQB-9302) valmistus**

20 Kuivaa suolahappoa johdettiin jatkuvana virtana 2,5 g:n suuruisen sellaisen emäserän läpi, joka oli valmistettu edellisessä kappaleessa ja joka oli liuotettu asetoniin.

Uudelleenkiteytys suoritetaan etanolista. Tuotetta saadaan 2,2 g.

Saanto: 80 %

25 Sp: 264 - 265 °C

¹H-NMR: (DMSO-d₆) δ miljoonasosina: 10,62 (s, 1 H); 9,84 (s, 1 H); 7,08 (m, 3 H); 4,27 (m, 1 H); 3,10 (m, 2 H); 2,89 (m, 2 H); 2,14 (m, 1 H); 2,06 (m, 6 H); 1,90 - 1,00 (m, 6 H); 0,68 (t, 2 H); 0,36 (t, 2 H)

30 **Vertailuesimerkki tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden paikallispuudutusaktiivisuudesta**

Pinnallinen puudutus kaniineissa:

35 Tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden paikallispuuduttavia vaikutuksia verrattiin kaupallisesti saatavilla olevaan mepivakaiinin vastaaviin ominaisuuksiin Rosen sil-

mäluomirefleksin inhibointimenetelmän (1931) mukaisesti. Normaaleissa olosuhteissa kaniinin silmän sarveiskalvon stimulointi karvan avulla aiheuttaa silmäluomien sulkeutumisen. Jos sarveiskalvo on etukäteen paikallispuudutteen vaikutuksen alaisena ei refleksiä saada syntymään yhdellä stimulaatiolla; sen aikaansaamiseksi stimulointia on toistettava tietyn lukuisella toistojen määrällä ja syvän puudutuksen yhteydessä havaitaan, että sarveiskalvo on käytännöllisesti katsoen tunnoton.

10 Näissä tutkimuksissa käytettiin seuraavia lääkeaineita seuraavina konsentraatioina:

- Mepivakaiini 1 %
- IQB-9301 1 %
- IQB-9302 1 %

15 joita tiputettiin 0,1 ml:n tilavuudessa Uudesta Seelannista peräisin olevien albiinokaniinien toiseen silmään. Stimulointi aloitettiin kahden minuutin kuluttua lääkeaineen antamisesta ja sitä jatkettiin silmäluomirefleksin täydelliseen palautumiseen saakka.

20 Kutakin lääkeainetta kohti käytettiin 5 - 7 eläintä.

Infiltraatiopuudutus

Käytettiin kumpaakin sukupuolta edustavia albinomarsuja, joiden ruumiinpaino oli 400 - 600 g ja joiden karva oli ajeltu päivää ennen tutkimusta. Käytetyt lääkeaineet (mepivakaiini, IQB-9301 ja IQB-9302) ruiskutettiin 25 0,2 ml:n tilavuudessa intradermaalaisesti 4 kohtaan dorsaalialueella käyttäen kontrollina samansuuruista määrää fysiologista suolaliuosta. Puuduttava vaikutus arvioitiin 30 kirjaamalla ärsykkeestä (6 pistoa kuhunkin kohtaan) saadut vasteet (kaikki tai ei mitään) 30 minuutin aikana 5 minuutin välein.

Käytettiin seuraavia lääkeaineita:

- Mepivakaiini 1 %
- 35 - IQB-9301 1 %

- IQB-9302 1 %
- IQB-9302 0,5 %
- IQB-9302 0,1 %

5 Kutakin konsentraatiota kohden käytettiin 8 eläimen ryhmää.

Tulokset

10 Kuvioissa 1, 2 ja 3 on esitetty yhteenvetona tämän keksinnön mukaisilla tuotteilla saadut tulokset verrattuna mepivakaiiniin, joka on yksi eniten määrättyistä paikallispuudutteista.

15 1-%:inen mepivakaiini oli tehokas kaniinin silmässä inhiboiden vain 80 % ärsykeistä. Vaikutus oli sitä paitsi melko lyhytaikainen, sillä se hävisi 10 minuutin kuluttua. Tässä tutkimuksessa IQB-9301 oli käytännöllisesti katsoen
15 tehoton. Tästä poiketen IQB-9302:lla päästiin 100-%:iseen tehokkuuteen ja voimakas puudutusvaikutus pysyi yllä yli 45 minuutin ajan.

20 Kuvioista 2 käy ilmi, että IQB-9301 ja 1-%:inen mepivakaiini olivat yhtä tehokkaita infiltraatiopuudutuksessa. Kummassakin tapauksessa päästiin käytännöllisesti katsoen 100-%:iseen tehokkuuteen 10 - 15 minuutin ajan. IQB-9302 oli huomattavasti tehokkaampi kuin samassa konsentraatiossa käytetyt kaksi muuta tuotetta: 60 minuutin kuluttua puuduttava vaikutus oli yhä 100 %.

25 Kuviossa 3 on esitetty 1-%:isen mepivakaiinin vaikutus verrattuna 0,5-%:iseen ja 0,1-%:iseen IQB-9302:een. IQB-9302:n kumpikin konsentraatio oli mepivakaiinia tehokkaampi 100-%:isen vaikutuksen pysyessä yllä yli 60 minuuttia 0,5 %:n konsentraatiossa.

30 Näistä tuloksista voidaan tehdä seuraavat johtopäätökset:

- tämän keksinnön mukaiset kaksi tuotetta toimivat voimakkaina paikallispuudutteina, joiden vaikutus on yhtä suuri tai suurempi kuin mepivakaiinin vaikutus

- vaikutus alkaa kaikilla kolmella tuotteella käytännöllisesti katsoen samaan aikaan

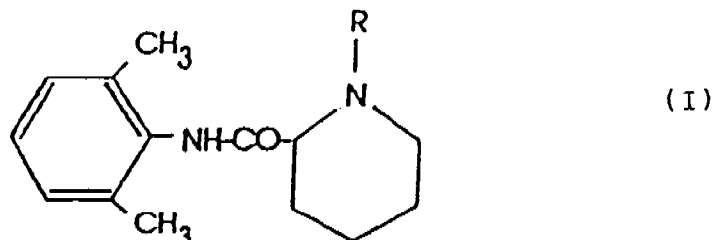
- IQB-9302 on 5 - 15 kertaa voimakkaampaa kuin mepivakaiini, koska 10 kertaa pienemmillä konsentraatioilla saadaan voimakkaampi vaikutus

- IQB-9302:n vaikutus myös kestää mepivakaiinin vaikutusta kauemmin (2 - 5 kertaa kauemmin).

Patenttivaatimukset

1. Uudet syklopropyylijohdannaiset, t u n n e t -
t u j a siitä, että niillä on seuraava yleinen kaava (I):

5



10

jossa R on syklopropyyli tai metyyli-syklopropyyli, ja mai-
nittu kaava (I) sisältää raseemiset seokset sekä erilliset
enantiomeerit tai optiset isomeerit, sekä niiden farma-
seuttisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat.

15

2. Patenttivaatimuksen 1 mukaiset uudet syklopro-
pyylijohtannaiset, t u n n e t t u j a siitä, että ne
ovat

dl,N-syklopropyyli-piperidiini-2-karboksyli-2,6-di-
metyyli-anilidi tai sen optinen (d)- tai (l)-isomeeri;

20

dl,N-syklopropyyli-piperidiini-2-karboksyli-2,6-
dimetyyli-anilidivetykloridi tai sen optinen (d)- tai
(l)-isomeeri.

25

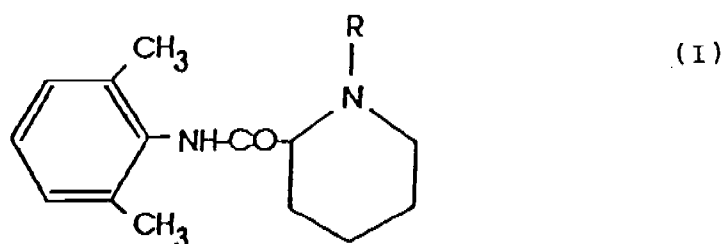
dl,N-metyyli-syklopropyyli-piperidiini-2-karboksyli-
2,6-dimetyyli-anilidi tai sen optinen (d)- tai (l)-isomee-
ri;

dl,N-metyyli-syklopropyyli-piperidiini-2-karboksyli-
2,6-dimetyyli-anilidivetykloridi tai sen optinen (d)- tai
(l)-isomeeri.

30

3. Valmistusmenetelmä uusille syklopropyylijohdan-
naisille, joilla on yleinen kaava (I):

35



jossa R on syklopropyyli tai metyyylisyklopropyyli; t u n -
 n e t t u siitä, että menetelmä käsittää sen, että saate-
 taan 2,6-dibromiheksanoyylikloridi reagoimaan 2,6-dimetyy-
 lianiliinin kanssa sopivassa liuottimessa ja toisen emäs-
 5 ekvivalentin läsnä ollessa 0 °C - 25 °C:n lämpötilassa
 2,6-dibromiheksanoyyli-2,6-dimetyylianiilidin muodostami-
 seksi, joka saatetaan reagoimaan syklopropyyli- tai metyy-
 lisyklopropyylirenkkaan muodostamiseen käytettävällä reak-
 tiolla N-syklopropyyli- tai N-metyylisyklopropyyli-dl-pi-
 10 peridiini-2-karboksyyli-2,6-dimetyylianiilidiksi sopivas-
 sa liuottimessa ja 70 - 100 °C:n lämpötilassa; ja muunne-
 taan näin saatu tuote vaihtoehtoisesti farmaseuttisesti
 hyväksyttäväksi happoadditiosuolaksi; ja/tai erotetaan
 raseeminen seos enantiomeereikseen tai optisiksi isomee-
 15 reiksi, jotka voidaan saada myös suorittamalla reaktio
 stereospesifisissä olosuhteissa.

4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä,
 t u n n e t t u siitä, että kaavan (I) mukainen yhdiste
 on jokin yhdisteistä dl,N-syklopropyyli-piperidiini-2-kar-
 20 boksyyli-2,6-dimetyylianiilidi tai sen optinen (d)- tai
 (l)-isomeeri;

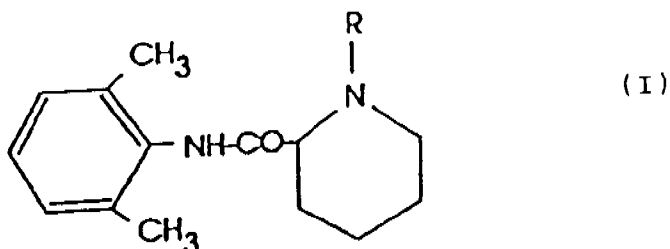
dl,N-syklopropyyli-piperidiini-2-karboksyyli-2,6-
 dimetyylianiilidivetykloridi tai sen optinen (d)- tai
 (l)-isomeeri;

25 dl,N-metyylisyklopropyyli-piperidiini-2-karboksyyli-
 2,6-dimetyylianiilidi tai sen optinen (d)- tai (l)-isomee-
 ri;

30 dl,N-metyylisyklopropyyli-piperidiini-2-karboksyyli-
 2,6-dimetyylianiilidivetykloridi tai sen optinen (d)- tai
 (l)-isomeeri.

5. Uusien syklopropyylijohdannaisten, joilla on
 yleinen kaava (I)

5



jossa R on syklopropyyli tai metyyllisyklopropyyli, käyttö
antiarytmisinä aineina tai paikallispuudutteina, mainitun
10 kaavan (I) käsittäessä raseemiset seokset sekä erilliset
enantiomeerit tai optiset isomeerit sekä farmaseuttisesti
hyväksyttävät happoadditiosuolat.

6. Patenttivaatimuksen 5 mukainen käyttö, t u n -
n e t t u siitä, että kaavan (I) mukainen yhdiste on

15 dl,N-syklopropyylipiperidiini-2-karboksyyli-2,6-di-
metyyliaanilidi tai sen optinen (d)- tai (l)-isomeeri;

dl,N-syklopropyylipiperidiini-2-karboksyyli-2,6-di-
metyyliaanilidivetykloridi tai sen optinen (d)- tai
(l)-isomeeri;

20 dl,N-metyyllisyklopropyylipiperidiini-2-karboksyyli-
2,6-dimetyyliaanilidi tai sen optinen (d)- tai (l)-isomee-
ri;

25 dl,N-metyyllisyklopropyylipiperidiini-2-karboksyyli-
2,6-dimetyyliaanilidivetykloridi tai sen optinen (d)- tai
(l)-isomeeri.

Puuttumis-%

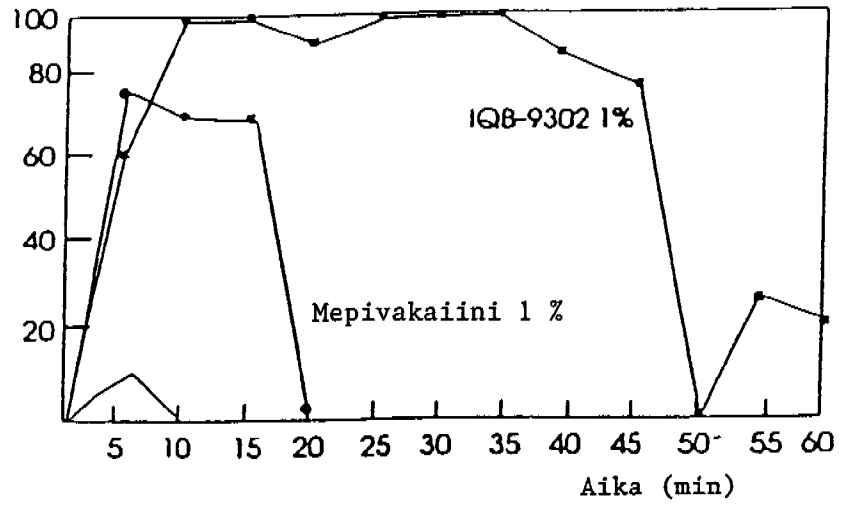


FIG.1

Puuttumis-%

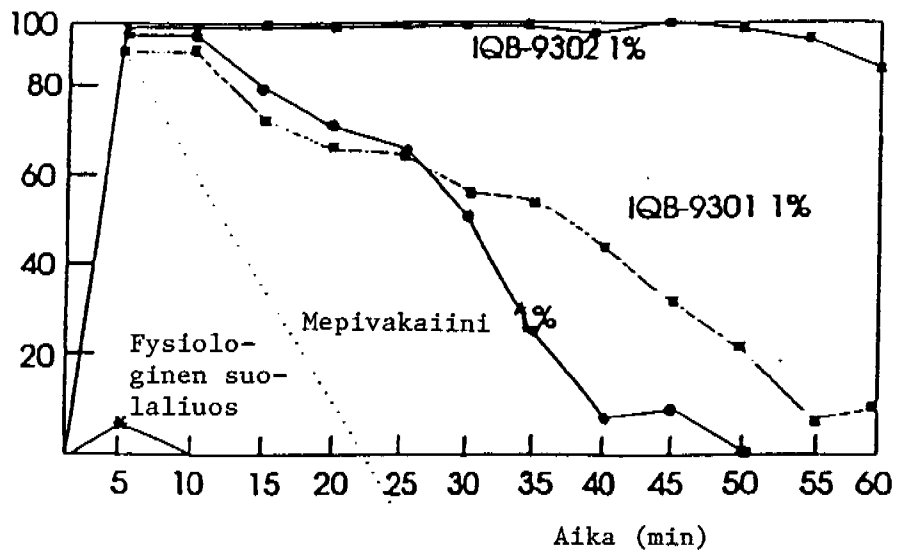


FIG.2

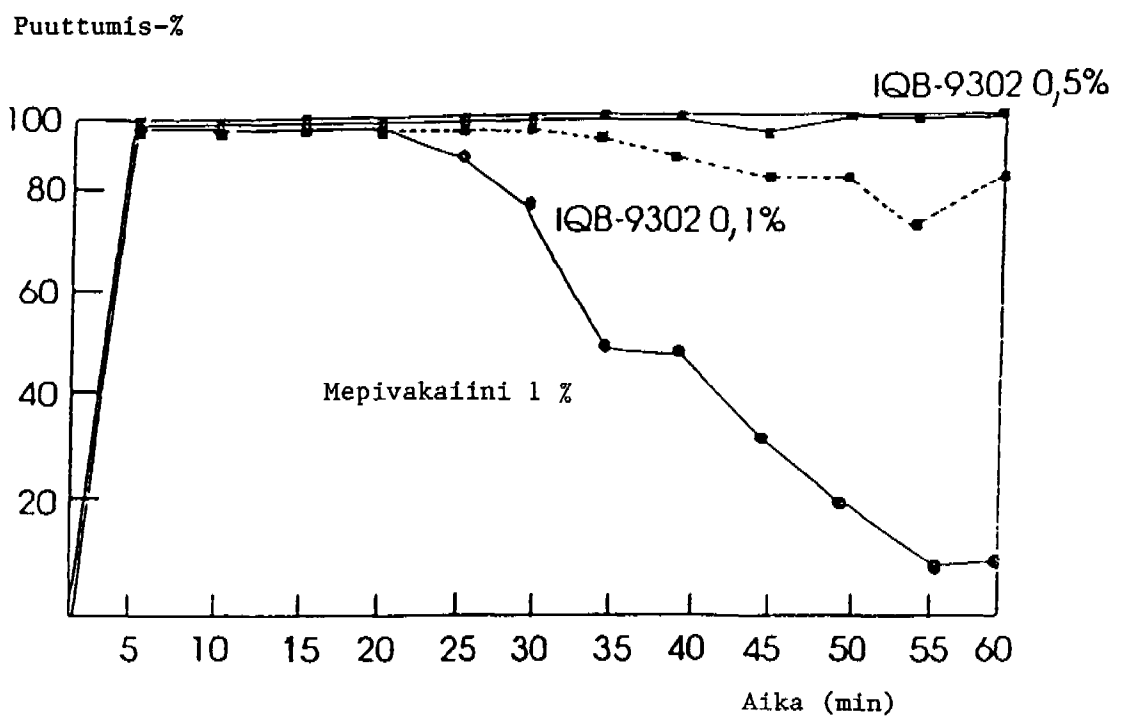


FIG. 3