



SUOMI-FINLAND
(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(B) (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLAGGNINGSSKRIFT

85016

C (45) Patentti- ja rekisterihallitus
Patent och registerstyrelsen 25 02 1988

(51) Kv.1k.5 - Int.cl.5

C 07D 211/88

(21) Patenttihakemus - Patentansökningsdag	873327
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	30.07.87
(24) Alkuperä - Löpnummer	30.07.87
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	01.02.88
(44) Nähtävöksiäpanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	15.11.91
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
31.07.86 DE 3625415 P	

(71) Hakija - Sökande

1. Madaus Aktiengesellschaft, Ostheimer Strasse 198, 5000 Köln 91, BRD, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Hartmann, Rolf Wolfgang, Am Mühlberg 3, 8403 Bad Abbach, BRD, (DE)
2. Batzl, Christine, Bäckerstrasse 7a, 8460 Schwandorf, BRD, (DE)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Kolster Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

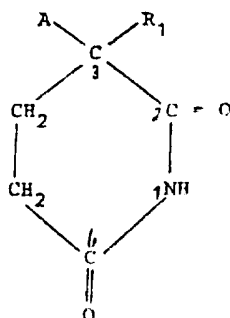
Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten 3-(4-aminofenyyli)-3-sykloalkyyli-piperidiini-2,6-dionijohdannaisten valmistamiseksi
Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara 3-(4-aminofenyl)-3-cykloalkylpiperidin-2,6-dionderivat

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

EP C 169062 (C 07D 401/04)
Journal of Medicinal Chemistry vol. 26, 1983, p. 50-54; vol. 28, 1985, p. 200-204;
vol. 29, 1986, p. 1362-1369

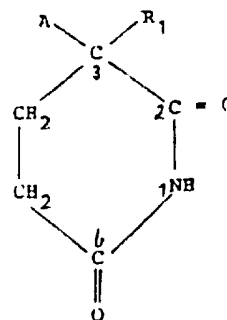
(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksintö koskee kaavan (I) mukaisten kas-
vaimien kasvuun estävästi vaikuttavien yh-
disteiden sekä niiden fysiologisesti hyväk-
syttävien suolojen valmistamiseksi



jossa A on 4-amino-fenyyli-ryhmä tai pyri-
dyyli-(4)-ryhmä ja R₁ on tyydytetty tai
tyydyttymätön C₃-C₁₀-sykloalkyyli-ryhmä
tai C₃-C₁₂-alkenyyli-ryhmä.

Uppfinningen avser framställningen av
antitumöraktiva föreningar med formeln
(I) och av deras fysiologiskt godtagbara
salt



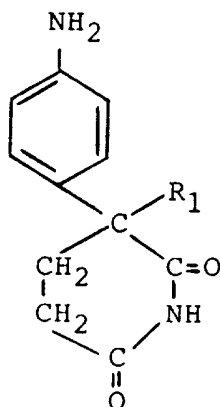
varvid A är en 4-amino-fenylrest eller
en pyridyl-(4)-rest och R₁ är en mättad
eller omättad C₃-C₁₀-cykloalkylrest eller
en C₃-C₁₂-alkenylrest.

Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten 3-(4-aminofenyyli)-3-sykloalkyyli-piperidiini-2,6-dionijohdannaisten valmistamiseksi

5 Estrogeenibiosynteesin estäjät ovat uusi hoitokeino estrogeenista riippuvaisten sairauksien, erityisesti estrogeenista riippuvaisten kasvainten (esimerkiksi rintasyövän) hoitoon. Aromataasin, siis viimeistä synteesivaihetta katalysoivan entsyymin, estäjien avulla voidaan selektiivisesti estää estrogeenibiosynteesi.

10 Aminoglutetimidi (3-[4-aminofenyyli]-3-etyylipiperidiini-2,6-dioni) on ainoa tähän mennessä kliinisesti käytetty aromataasin estäjä. Tämä yhdiste kuuluu EP-patenttijulkaisussa 169062 kuvattuihin yhdisteisiin. Myös 15 julkaisussa J. Med. Chem. 26 (1983) s. 50-54, J. Med. Chem. 28 (1985) s. 200-204 ja J. Med. Chem. 29 (1986) s. 1362-1369 on kuvattu 3-substituoituja piperidiini-2,6-dioneja, joilla on esitetty olevan aromataasia inhiboivia ominaisuuksia.

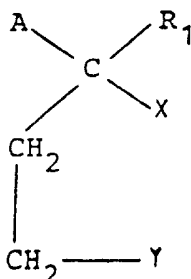
20 Keksinnön tehtävänä on aikaansaada parempia aromataasi-inhibiittoreita estrogeenista riippuvaisten sairauksien, erityisesti hormoneista riippuvaisten kasvainten hoitoon. Tämä tehtävä ratkaistaan keksinnön mukaisella menetelmällä 3-(4-aminofenyyli)-3-sykloalkyyli-piperidiini-2,6-dionijohdannaisten valmistamiseksi, joilla on yleinen kaava (I)



(I)

jossa R_1 on tyydyttynyt C_{3-10} -sykloalkyyli-ryhmä, sekä niiden fysiologisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi, jossa menetelmässä yhdistettä, jolla on kaava

5



(II)

10

jossa R_1 merkitsee samaa kuin edellä ja A on 4-aminofenyyliryhmä, fenyyli-ryhmä tai 4-nitrofenyyli-ryhmä, X ja Y ovat samanlaisia tai erilaisia ja ovat CN tai COOC_{1-6} -alkyyli tai X tai Y voi myös merkitä ryhmää COOH, kuumennetaan hapon läsnäollessa, ja jos A on fenyyli-ryhmä, nitro-ryhmä liitetään nitraamalla tämän fenyyli-ryhmän 4-asemaan ja/tai 4-nitrofenyyli-ryhmän nitro-ryhmä pelkistetään aminoryhmäksi, ja mahdollisesti muutetaan saadut yhdisteet suoloiksi.

20

C_3 - C_{10} -sykloalkyyli-ryhmänä tulee erityisesti kyseeseen C_4 - C_8 -sykloalkyyli-ryhmä, esimerkiksi syklobutyyli-, syklopentyyli-, sykloheksyyli-, sykloheptyyli- ja syklo-oktyyli-ryhmä.

25

Kaavan I mukaiset yhdisteet sisältävät yhden, mahdollisesti myös kaksi tai myös kolme asymmetristä hiili-atomia. Synteesissä voi tämän johdosta esiintyä diastereoisomeerien seoksia. Nämä seokset voidaan erottaa tavanno- maista menetelmää käyttäen, esimerkiksi uudelleenkiteyttä- mällä. Enantiostereoisomeerit voidaan lohkaista puhtaista rasemaateista optisesti aktiivisten apuaineiden (esimer- kiksi optisesti aktiivisten happojen) avulla sinänsä tun- netulla tavalla. On kuitenkin myös mahdollista käyttää synteesissä optisesti aktiivisia tai diastereomeerisiä läh- töaineita, jolloin saadaan vastaavia enantiostereomeerisiä

35

tai diastereomeerisiä lopputuotteita. Käytännön farmaseut-
tisessa käytössä tuleva kyseeseen puhtaat isomeerit tai
isomeeriseokset.

5 Kaava I käsittää kaikki mahdolliset enantiomeerit
ja diastereomeerit.

Keksinnön mukaisessa menetelmässä kaavan II mukai-
sen yhdisteen syklistointi suoritetaan korkealla kiehu-
vassa liuotuksessa 50-200 °C:n välisessä lämpötilassa, erityi-
sesti 80-150 °C:ssa, mahdollisesti kondensaatioaineiden
10 läsnä ollessa. Kondensaatioaineina tulevat kyseeseen vah-
vat mineraalihatot (H_2SO_4 , HCl , polyfosforihappo) tai vah-
vat emäkset (NH_3). Esimerkiksi siinä tapauksessa, että ky-
seessä on diesterien syklistointi (X ja Y merkitsevät kum-
pikin ryhmää $COOC_1$ -alkyyli) on välttämätöntä käyttää NH_3 ,
15 tai ureaa.

Liuottimina tulevat kyseeseen alemmat alifaattiset
karboksyylihapot, joissa on 1-6 C-atomia, kuten muurahais-
happo, jääetikka ja propionihappo, 2-4 C-atomia sisältä-
vien alempien alifaattisten karboksyylihappojen anhydri-
dit, kuten asetanhydridi, emäksiset liuottimet, kuten py-
ridiini, tai alempien alifaattisten karboksyylihappojen
20 alemmat alkyyliamidit, kuten dimetyyliformamidi, dietyyli-
asetamidi, sekä näiden aineiden seokset. Reaktioaika on
esimerkiksi 2-10 tuntia.

25 Jos X ja/tai Y merkitsevät esteriryhmää $COOC_{1-6}$ -al-
kyyli, niin alkyyli-ryhmässä on edullisesti 1-4:stä C-ato-
mia ja edullisesti kyseessä on etoksikarbonyyliryhmä.

Jos A on fenyyli-ryhmä, niin siihen liitetään nitro-
ryhmä tavanomaista nitrausta käyttäen. Nitrausaineina tu-
levat kyseeseen esimerkiksi typpihappo tai typpihapposeok-
set $H_2SO_4:n$, $H_3PO_4:n$, seleenihapon ja $BF_3:n$ kanssa; typ-
pihapon seka-anhydridit (esimerkiksi asetyylinitraatti,
bentsoyylinitraatti); nitroniumyhdisteet (halogenidit,
perkloraatti, tetrafluoriboraatti); metallinitraatit ilman
35 happojen lisääystä tai lisäten happoja; typpihappoesterit

ilman happojen lisäystä tai lisäten happoja; nitroalkaanit (esim. tetranitrometaani); typpihapoke tai sen johdannaiset (esimerkiksi esterit tai nitrosoniumvetysulfaatti); typpioksidit.

5 Nitraus voi tapahtua käyttämällä lisäksi liuottimia tai ilman lisä-liuottimia -20 °C:n ja +100 °C:n välisessä lämpötilassa. Reaktioaika on esimerkiksi 1-80 tuntia. Jos liuottimia käytetään, niin tällöin tulevat kyseeseen esi-
10 merkiksi alemmat nestemäiset alifaattiset kloorihiilive-
dyt (CHCl_3 , CH_2Cl_2 , CCl_4), nestemäiset alkaanit (ligroiini),
alemmat alifaattiset alkoholit (etanoli), alemmat alifaat-
tiset tai sykloalifaattiset eetterit (dietyylieetteri),
alemmat alifaattiset ketonit (asetoni) rikkihiili, nitro-
metaani, asetonitriili.

15 Nitroryhmän pelkistyksessä tulee kyseeseen erityi-
sesti katalyyttinen hydraus. Katalysaattoreina tulevat
kysymykseen esimerkiksi seuraavat: Raney-nikkeli, jalo-
metallit, kuten palladium ja platina sekä niiden yhdis-
teet (oksidit) kantaja-aineen (aktiivihili, bariumsul-
20 faatti, kalsiumsulfaatti) kanssa tai ilman kantaja-
ainetta.

On suositeltavaa suorittaa nitroryhmän hydraus
20-120 °C:n lämpötilassa ja noin 5-100 aty:n paineessa
liuottimessa, esimerkiksi vedessä, alemmissa alkoholeissa,
25 alemmissa alifaattisissa eettereissä, tyydyttyneissä syk-
lisissä eettereissä (dioksaanissa, tetrahydrofuraanissa),
alemmissa karboksyylihapoissa, joissa on 1-4 C-atomia
(jääetikassa) tai myös nestemäisissä alkaaneissa. Seuraa-
vaksi suoritettavaa, pelkistettyjen yhdisteiden eristämis-
30 tä varten voi monissa tapauksissa olla eduksi, jos hydrat-
tavaan seokseen lisätään aluksi kuivausainetta, kuten ve-
detöntä natrium- tai magnesiumsulfaattia. Pelkistys voi-
daan kuitenkin suorittaa myös syntymätilassa olevalla ve-
dyllä, esimerkiksi sinkillä ja suolahapolla, tinalla ja
35 suolahapolla, raudalla ja suolahapolla tai rikkivedyn suo-

loilla, ammoniumsulfidilla, natriumsulfidilla tai natrium-ditioniitilla, noin 20-100 °C:ssa, tai aktivoitulla alumiinilla vesipitoisessa eetterissä tai tina(II)kloridilla ja suolahapolla.

- 5 Sellaisia kaavan II mukaisia lähtöaineita, jotka eivät ole ennestään tunnettuja, valmistetaan periaatteessa vastaavalla tavalla kuin jäljempänä esitetyn esimerkin 1 mukaisten lähtöaineiden valmistus.

- Vastaavaan syanidin $A-CH_2-CN$ tai vastaavaan esteriin
10 $A-CH_2-COOC_1-C_6$ -alkyyli liitetään 60-120 °C:n lämpötilassa inertissä liuottimessa (tolueenissa, bentseenissä) emäksisten yhdisteiden (alkaliamidien, alkalihydridien, kuten $NaNH_2:n$ tai $NaH:n$, alkalialkoholaattien, kuten kalium-tert.-butylaatin, butyyllilitiumin) läsnä ollessa ryhmä R_1
15 alkyloimalla, käyttäen alkylointiaineina vastaavia halogenideja (klorideja, bromideja, jodideja) sulfaatteja, sulfonaatteja tai tosylaatteja, joissa on ryhmä R_1 . Tämä alkylointi voi myös tapahtua faasinsiirto-olosuhteissa. Näin saatu yhdiste $A-CH(R_1)-X$ ($X:n$ merkitykset, kuten edellä)
20 liitetään sitten esimerkiksi yhdisteeseen $CH_2=CH-Y$ (Y on CN , $COOC_{1-6}$ -alkyyli tai CO_2H) 20-120 °C:n välisessä emästen (kvartääristen ammoniumyhdisteiden, kuten Triton B:n, alkalialkoholaattien, alkaliamidien, alkalihydroksidien, kuten $KOH:n$ tai $NaOH:n$) läsnäollessa. Ve-
25 dettöminä liottimina tulevat tällöin kyseeseen sykliset eetterit, (dioksaani, terahydrofuraani), bentseeni, tolueeni, tert-butyylialkoholi, asetonitriili. Emästä voidaan käyttää ekvivalenttinen määrä CH -happo-komponenttiin nähden.

- 30 Kaavan I mukaiset yhdisteet soveltuvat esimerkiksi estrogeenista riippuvaisten kasvainten, kuten rintarauhasen syövän, kohdun limakalvon syövän sekä myös muiden estrogeenista riippuvaisten sairauksien, kuten endometrioosin ja diopaattisen eli tuntemattomasta syystä johtuvan siemennesteen niukkuuden hoitoon. Edelleen ne ovat poten-
- 35

tiaalisia ovulaation estäjiä ja synnytyksen käynnistäjiä ja soveltuvat hyvänlaatuisen eturauhasen liikakasvun hoitoon ja ennaltaehkäisyyn.

Keksinnön mukaisesti valmistetuilla kaavan I mukaisilla yhdisteillä havaitaan DMBA:lla aikaansaadussa rintarauhasen syövässä (vaihdevuosisien jälkeinen malli) ja PMSG:llä esikäsitellyllä Sprague-Dawley-rotalla hyvä rintarauhasen kasvaimen kasvua estävä estrogeenitason lasku kastroatiotasolle.

DMBA = 7,12-dimetyylibents /a/antraseeni

PMSG = kantavien tammojen seerumista saatu gonadotropiini

Esimerkiksi edellä mainitulla koemenetelmällä saavutetaan annoksen ollessa 0,3 mg/painokilo SD-rotalla (subkutaanisesti annosteltuna) PMSG:llä käsiteltyjen rottien estradiolitason 50 %:inen aleneminen.

Pienin, jo tehokas annos edellä mainitussa eläinkokeessa on esimerkiksi noin 0,05 mg/kg subkutaanisesti eli ruiskeena ihonalaiseen kudokseen, noin 0,1 mg/kg suun kautta annosteltuna, noin 0,05 mg/kg annosteltuna ruiskeena laskimoon.

Yleisenä annosalueena vaikutukselle (eläinkoe kuten edellä) tulee kyseeseen esimerkiksi 0,1-1,0 mg/kg, erityisesti 0,5 mg/kg, suun kautta annosteltuna, 0,05-0,5 mg/kg annosteltuna ruiskeena laskimoon 0,1-1,0 mg/kg, erityisesti 0,5 mg/kg annosteltuna ruiskeena ihonalaiseen kudokseen.

Keksinnön mukaisesti valmistetut kaavan I mukaiset yhdisteet eroavat rakenteeltaan ennestään tunnetuista aromaataasi-inhibiittoreista ja niillä on edullisemmat ominaisuudet kuin näillä tunnetuilla yhdisteillä.

EP-patenttijulkaisussa 169 062 kuvatuissa yhdisteissä piperidiini-2,6-dionin 3-asemassa on fenyyli- tai pyridyyli-substituentin ohella alkyyl-, asyyli-, fenyyli- tai bentsyyli-substituentti. Tutkimuksissa [joiden tulokset

on esitetty julkaisussa Hartmann et al., Trends in Medicinal Chemistry '88 (1989) s. 821-838] on osoittautunut, että keksinnön mukaisesti valmistettu 3-(4-aminofenyyli)-3-sykloheksyyli-piperidiini-2,6-dioni [S-(+)-enantiomeeri] estää aromataasia yli 200 kertaa voimakkaammin kuin EP-patenttijulkaisussa 169 062 kuvattu ja myös kliinisesti käytetty aminoglutetimidi [3-(4-aminofenyyli)-3-etyyli-piperidiini-2,6-dioni], mutta desmolaasia selvästi heikommin kuin aminoglutetimidi. Lisäksi mainittu keksinnön mukaisesti valmistettu yhdiste on aminoglutetimidiin verrattuna noin 20 kertaa aktiivisempi in vivo sekä estradiolipitoisuutta vähentävän että kasvaimenvastaisen vaikutuksen suhteen, eikä sillä, toisin kuin kuin aminoglutetimidillä, ole rauhoittavaa/hypnoottista vaikutusta.

15 Julkaisussa J. Med. Chem. 26 (1983) s. 50-54 kuvatuissa yhdisteissä piperidiinin 3-asemassa on aminofenyyli-substituentin ohella etyyli-substituentti. Kaikki tässä julkaisussa kuvatut yhdisteet ovat heikompia aromataasi-inhibiittoreita kuin aminoglutetimidi tai eivät lainkaan
20 estä aromataasia. Sen sijaan ne estävät desmolaasia voimakkaammin.

Julkaisussa J. Med. Chem. 28 (1985) s. 200-204 kuvatuissa yhdisteissä piperidiinin 3-asemassa on pyridyyli- ja etyyli-substituentti. Nämäkin yhdisteet inhiboivat aro-
25 mataasia selvästi heikommin kuin aminoglutetimidi, mutta ne estävät desmolaasia.

Julkaisussa J. Med. Chem. 29 (1986) s. 1362-1369 kuvatuissa yhdisteissä on aminoglutetimidin etyyli-substituentin sijasta pidempi (haarautumaton tai haarautunut)
30 alkyyliryhmä, syklisiä substituentteja julkaisussa ei esitetä. Tämä alkyyliryhmän ketjun pidentäminen suurentaa selvästi aromataasia inhiboivaa vaikutusta, mutta paraskin näistä avoketjuisella alkyylillä substituoiduista yhdisteistä on selvästi heikompi kuin keksinnön mukaisesti val-
35 mistettu sykloheksyyli-substituoitu yhdiste lähes kaikissa

suhteissa, nimittäin aromataasin estämisessä in vitro ja varsinkin in vivo; estradiolipitoisuuden pienentämisessä; kasvaimenvastaselta vaikutukseltaan sekä ei-toivotun rauhoittavan/hypnoottisen vaikutuksen suhteen.

5 Yhteenvetona keksinnön mukaisesti valmistettujen kaavan I mukaisten yhdisteiden eduista tunnettuun lääkeaineeseen, aminoglutetimidiin nähden voidaan todeta, että ne tehoavat oleellisesti pienemmällä annoksella; koska tätä annosta käytettäessä ei esiinny desmolaasin inhiboitumista, ei tämän johdosta tarvitse substituoida hydrokortisonilla, tällöin ei esiinny minkäänlaisia keskushermostovai-
10 kutuksia eikä depressiivisiä vaikutuksia.

 Kaavan I mukaisten yhdisteiden indikaatio-alueina voivat tulla kyseeseen hormoneista riippuvaiset kasvaimet, kuten esimerkiksi rintarauhasen syöpä ja kohdun limakalvon syöpä, endometrioosi eli kohdun limakalvon sirontatauti, idiopaattinen eli tuntemattomasta syystä johtuva oligospermia eli siemennesteen niukkuus, ovulaation estäminen, hyvänlaatuinen eturauhasen liikakasvu, synnytyksen käynnistys.
15

 Farmaseuttiset valmisteet sisältävät yleensä 5-50, edullisesti 10-20 mg keksinnön mukaista aktiivista komponenttia (keksinnön mukaisia aktiivisia komponentteja). Päivittäisenä annoksena tulee kyseeseen esimerkiksi 50 mg
20 kaavan I mukaista yhdistettä.

 Annostelu voi tapahtua esimerkiksi tabletteina, kapseleina, pillereinä, lääkerakeina, lääkepuikkoina, salvoina, geeleinä, voiteina, jauheina, sirotejauheina, aerosoleina tai nestemäisessä muodossa. Nestemäisinä käyttömuotoina tulevat kyseeseen esimerkiksi: öljymäiset tai alkoholipitoiset tai vesipitoiset liuokset sekä suspensiot ja emulsiot. Edullisena pidettyjä käyttömuotoja ovat tabletit, jotka sisältävät 10-20 mg aktiivista ainetta tai liuokset, jotka sisältävät 0,5-5 painoprosenttia aktiivista ainetta.
30
35

Kaavan I mukaisten aktiivisten yhdisteiden kerta-annos voi olla esimerkiksi

a) suun kautta annosteltavissa lääkemuo-doissa 5-50 mg, edullisesti 10-20 mg,

5 b) parenteraalisissa annostelumuo-doissa (esimerkiksi laskimoon, lihakseen) 1-5 ml, edullisesti 2-3 ml; jolloin annokset on kulloinkin laskettu vapaan emäksen perusteella.

10 Esimerkiksi suositellaan annettavaksi 3 kertaa päivässä 1-2 tablettia, jotka sisältävät kulloinkin 5-50 mg vaikuttavaa ainetta tai esimerkiksi intravenöösissä annostelussa (ruiskeena laskimoon) 1-3 kertaa päivässä 1-5 ml:n ampulli, joka sisältää kulloinkin 5-50 mg vaikuttavaa ainetta. Suun kautta tapahtuvassa annostelussa pienin päivittäinen annos on esimerkiksi 15 mg; päivittäinen maksimiannos ei suun kautta tapahtuvassa annostelussa saa ylittää 300 mg.

20 Kaavan I mukaisten yhdisteiden akuutti toksisuus hiirellä (ilmoitettu LD 50 mg/kg-arvona; julkaisun Miller & Tainter, Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. 57 (1944) s. 261 mukainen menetelmä) on esimerkiksi suun kautta tapahtuvassa annostelussa yli 600 mg/kg.

Esimerkki 1

25 3-(4-aminofenyyli)-3-sykloheksyyli-piperidiini-2,6-dioni

30 Seosta, jossa on 0,1 moolia 2-sykloheksyyli-2-fenyyli-glutaarihappodinitriiliä, 150 ml väkevää H_2SO_4 :ää ja 500 ml jääetikkaa kuumennetaan 6 tuntia vesihauteella. Jäähdyttämisen jälkeen seos kaadetaan jäihin ja ravistellaan CH_2Cl_2 :n kanssa. Orgaaninen faasi pestään kyllästetyllä Na_2CO_3 -liuoksella, sitten H_2O :lla. Liuotin poistetaan tislamalla ja 3-sykloheksyyli-3-fenyyli-piperidiini-2,6-dioni kiteytetään uudelleen etikkaesteri/ligroiiniseoksesta (saanto 75 % teoreettisesta määrästä). Liuokseen, jossa
35 on 3-sykloheksyyli-3-fenyyli-piperidiini-2,6-dionia (0,05

moolia) 40 g:ssa väkevää H_2SO_4 :ää tiputetaan $-10\text{ }^\circ\text{C}$:ssa seos, jossa on 5,5 g väkevää H_2SO_4 :ää ja 5,5 g 70-%:ista HNO_3 :a Reaktioseos pidetään 2 tunnin ajan $-10\text{ }^\circ\text{C}$:ssa. Sitten seos kaadetaan jäihin ja uutetaan CH_2Cl_2 :lla. Orgaaninen faasi pestään kyllästetyllä Na_2CO_3 -liuoksella, sitten H_2O :lla ja kuivataan Na_2SO_4 :llä. Liuottimen poistamisen jälkeen saatu 3-sykloheksyyli-3-(4-nitrofenyyli)piperidiini-2,6-dioni uudelleenkiteytetään tolueenista (sp. $155\text{--}157\text{ }^\circ\text{C}$) (saanto 97 % teoreettisesta määrästä).

10 Liuokseen, jossa on 3-sykloalkyyli-3-(4-nitrofenyyli)piperidiini-2,6-dionia (0,01 moolia) 100 ml:ssa etanolia, sekoitetaan palladium aktiivihillellä -katalyyttiä (10 %:inen 0,1 g). Seosta ravistellaan sitten H_2 -atmosfäärissä, kunnes vedyn kulutus loppuu. Suspensio puhdistetaan
15 uudelleenkiteyttämällä tolueenista.

Sp $189\text{--}190\text{ }^\circ\text{C}$, saanto 73 % teoreettisesta määrästä.

Lähtöaineiden valmistus:

2-sykloheksyyli-2-fenyyliasetonitriili

Liuokseen, jossa on bentsyyliisyanidia (58,5 g,
20 0,5 moolia) ja sykloheksyylibromidia (0,5 moolia) 200 ml:ssa kuivaa bentseeniä, lisätään $80\text{ }^\circ\text{C}$:ssa natriumamidia (0,5 moolia). Reaktioseosta kuumennetaan 2 tunnin ajan. Jäähdyttämisen jälkeen lisätään 200 ml H_2O :ta, orgaaninen faasi erotetaan, pestään H_2O :lla ja kuivataan
25 Na_2SO_4 :llä. Liuottimen poistamisen jälkeen tuote uudelleenkiteytetään dietyylieetteristä.

Saanto: 50 % teoreettisesta määrästä.

2-sykloheksyyli-2-fenyyli-glutaarihappodinitriili

Seokseen, jossa on 0,3 moolia 2-sykloheksyyli-2-fenyyli-asetonitriiliä, 0,3 moolia ei-ionista alkyyli-
30 aryyli-polyeetterialkoholia tai polyetyleeniglykolin alkyyli-fenyyli-eetteriä (Triton B) ja 300 ml kuivaa dioksaania, lisätään $100\text{ }^\circ\text{C}$:ssa akrylinitriiliä (15,9 g, 0,3 moolia) ja keitetään 40 tunnin ajan palautusjäähdyttäen.

35 Liuottimen poistamisen jälkeen jäännös uutetaan CHCl_3 :lla.

Kloroformifaasi pestään H_2O :lla ja ja kuivataan Na_2SO_4 :llä. Liuotin poistetaan tislaamalla ja öljymäinen raakatuote puhdistetaan typpiatmosfäärissä pylväskromatografialla (silikageeli, CH_2Cl_2 :petrolieetteri, 4:1).

5 Saanto 55 % teoreettisesta määrästä.

Esimerkki 2

3-(4-aminofenyyli)-3-syklopentyyli-piperidiini-2,6-dioni

10 Yhdistettä saadaan analogisesti esimerkin 1 valmistusmenetelmän kanssa käyttämällä lähtöaineena 0,1 moolia 2-syklopentyyli-2-fenyyli-glutaarihappodinitriiliä. Saanto 73 % teoreettisesta määrästä. Sp. 138-140 °C.

Esimerkkejä galeenisista valmisteista:

250 mg vaikuttavaa ainetta sisältävät tabletit:
15 750 g esimerkin 1 mukaista vaikuttavaa ainetta, 225 g laktoosia, 94 g maissitärkkelystä ja 3 g Aerosil'ia sekoitetaan tarkoitukseen soveltuvassa leijukerrosrakeistuslaitteessa ja rakeistaminen tapahtuu sumuttamalla 120 g:lla 10-%:ista gelatiiniliuosta. Kuivatut rakeet, 78 g
20 maissitärkkelystä, 30 g talkkia ja 6 g magnesiumstearaattia viedään seulan (0,8 mm) läpi ja homogenisoidaan. Tämä massa puristetaan tavanomaisella tavalla sopivassa tablet tikoneessa tableteiksi, joiden paino on 400 mg ja halkaisija 11 mm ja joissa on jakouurre. 1 tabletti sisältää
25 kulloinkin 250 mg vaikuttavaa ainetta.

250 mg vaikuttavaa ainetta sisältävät kapselit:

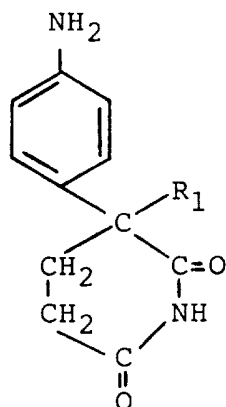
750 g esimerkin 2 mukaista vaikuttavaa ainetta, 90 g laktoosia, 183 g mikrokiteistä selluloosaa, 3 g Aerosil'ia, 21 g talkkia ja 3 g magnesiumstearaattia viedään seulan (0,8 mm) läpi ja tämä seos homogenisoidaan sopivassa laitteessa. Tämä massa suljetaan sopivassa kapselien täyttölaitteessa kulloinkin aina 350 mg, kokoa 1
30 oleviin kovagelatiinikapseleihin. 1 kapseli sisältää 250 mg vaikuttavaa ainetta.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten yhdisteiden valmistamiseksi, joilla on yleinen kaava

5

10

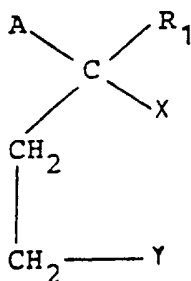


(I)

15

jossa R_1 on tyydyttynyt C_{3-10} -sykloalkyyli ryhmä, sekä niiden fysiologisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että yhdistettä, jolla on kaava

20



(II)

25

30

jossa R_1 merkitsee samaa kuin edellä ja A on 4-aminofenyyliryhmä, fenyyli ryhmä tai 4-nitrofenyyli ryhmä, X ja Y ovat samanlaisia tai erilaisia ja ovat CN tai $COOC_{1-6}$ -alkyyli tai X tai Y voi myös merkitä ryhmää COOH, kuumennetaan hapon läsnäollessa, ja jos A on fenyyli ryhmä, nitro ryhmä liitetään nitraamalla tämän fenyyli ryhmän 4-asemaan ja/tai 4-nitrofenyyli ryhmän nitro ryhmä pelkistetään aminoryhmäksi, ja mahdollisesti muutetaan saadut yhdisteet suoloikseen.

35

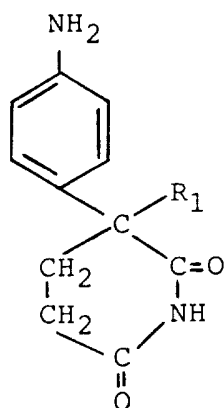
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 3-(4-aminofenyyl)-3-sykloheksyyli piperidiini-3,6-dioni.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara föreningar med den allmänna formeln

5

10

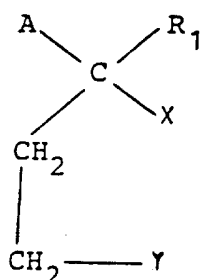


(I)

15

vari R_1 är en mättad C_{3-10} -cykloalkylgrupp, samt fysiologiskt godtagbara salter därav, k ä n n e t e c k n a t därav, att en förening med formeln

20



(II)

25

vari R_1 betecknar samma som ovan och A är en 4-aminofenylgrupp, fenylgrupp eller 4-nitrofenylgrupp, X och Y är samma eller olika och är CN eller $COOC_{1-6}$ -alkyl eller X eller Y kan även beteckna gruppen COOH, uppvärms i närvaro av en syra, och då A är en fenylgrupp, anknyts en nitrogrupp genom nitrering till 4-ställningen av denna fenylgrupp och/eller nitrogruppen av en 4-nitrofenylgrupp reduceras till en aminogrupp, och de erhållna föreningar eventuellt omvandlas till deras salter.

30

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer 3-(4-aminofenyl)-3-cyklohexylpiperidin-3,6-dion.