

(19) Országkód

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám

201740 B

(22) Bejelentés napja: 1987. 07. 30. (21) (3520/87)

Bejelentés elsőbbsége: (33) DE
(32) 1986. 07. 31.
(31) P 36 25 415.0

(51)

NSZO₅
C07D 211/88
A61K 31/445

(41) (42) Közzététel napja: 1988. 03. 28.

(45) Megadás meghirdetésének dátuma
a Szabadalmi Közlönyben: 1990. 12. 28.

(72) Feltalálók):
dr. HARTMANN Rolf Wolfgang Bad Abbach
BATZL Christine Schwandorf, DE

(73) Szabadalmaz:
MADAUS AG., Köln, DE

(54) ELJÁRÁS3-ARIL-3-CIKLOALKIL-PIPERIDIN-2,6-DION-SZÁRMAZÉKOK ÉS A VEGYÜLETEKET TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

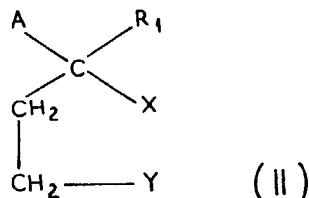
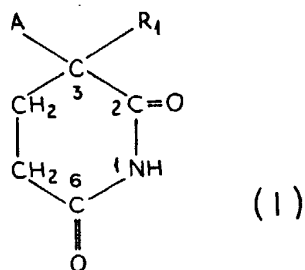
(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű – ahol A jelentése 4-amino-fenilcsoport és R₁ jelentése 4-7 szénatomszámú cikloalkilcsoport – vegyületek, valamint sóik előállítására.

A találmány szerinti eljárást az jellemzi, hogy valamely (II) általános képletű – ahol A és R₁ jelentése a fentiekben megadott, ezen kívül A jelentése fenil- vagy 4-nitro-fenilcsoport is lehet, X és Y jelentése azonos vagy különböző -CN vagy -COO(1-6 szénatomos)-alkilcsoport, és X vagy Y jelentése -COOH csoport is lehet – vegyületet sav jelenlétében hevítenek, abban az esetben, ha A jelentése fenilcsoport, akkor e fenilcsoport 4-helyzetében nitrálással nitrocsoportot vezetnek be, majd a 4-nitro-fenilcsoport nitrocsoportját aminocsoporttá redukálják, és a kapott vegyületet kívánt esetben sójává alakítják át.

Az új vegyületeknek aromataz-gátló hatása van, ezért gyógyszerkészítmények hatóanyagaiként alkalmazhatók.

A leírás terjedelme: 8 oldal, 1 ábra



HU 201740 B

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű – ahol A jelentése 4-amino-fenilcsoport és R₁ jelentése 4-7 szénatomos cikloalkilcsoport – vegyületek, valamint ezek fiziológiásan elviselhető sói előállítására.

Az ösztrogén bioszintézist gátló anyagok ösztrogénfüggő megbetegedések, különösen ösztrogénfüggő tumorok (például emlőrák) kezelésére egy új gyógyászati koncepció szerint alkalmasak. Az aromatazt, vagyis az utolsó szintézis-lépést katalizáló enzimet gátló anyagok felhasználásával lehetőség van az ösztrogén- bioszintézis szelektív gátlására.

Ismeretesek nyíltláncú helyettesítőt tartalmazó, 3-alkil-3-fenil-piperidin-2,6-dion típusú aromatazt-gátló hatású vegyületek [Harmann, R.W., Batzl, Ch.: Journal of Medicinal Chemistry, 29, 1362–1369, (1986)]. Ezek közé tartozik az aromatazt gátlására eddig a gyógyászatban használt egyetlen anyag, az aminoglutetimid [3-(4-amino-fenil)-3-etil-piperidin-2,6-dion] is. Ezeknek az ismert vegyületeknek a hatása azonban nem elég erős, és nem is megfelelően szelektív.

A találmány célkitűzése ezért ösztrogénfüggő megbetegedések, különösen hormonfüggő tumorok kezelésére szolgáló, javított hatású aromataztgátló anyagok előállítása volt.

Meglepő módon azt találtuk, hogy ha a nyíltláncú helyettesítőt cikloalkilcsoporttal váltjuk fel, a kapott vegyületek hatáserőssége és szelektivitása lényegesen jobb az ismert vegyületekéénél.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek ilyen, javított aromatazt-gátló hatásúak. E vegyületek azonos, illetve hasonló hatásúak, mint az ismert aminoglutetimid, de azzal ellentétben lényegesen alacsonyabb dózisban hatásosak, úgyhogy például az ismert vegyület zavaró mellékhatásai (például a dez-moláz-gátlás) egyáltalán nem, vagy félig olyan mértékben lépnek fel. Ezenkívül a találmány szerinti eljárással előállított vegyületeknél nem lépnek fel nem kívánt szedatív hatások.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek ezért például ösztrogénfüggő tumorok, mint emlőcarcinoma, endometrium-carcinoma kezelésére, de egyéb ösztrogénfüggő megbetegedések, mint endometriózis és idiopátikus oligospermia kezelésére is alkalmasak. Ezen túlmenően e vegyületek potenciális ovuláció-gátló anyagok, valamint szülést megindító anyagok, és alkalmasak a rosszindulatú prosztatata-hiperplázia kezelésére és megelőzésére is.

4-7 szénatomos cikloalkilcsoportként például a ciklobutil-, ciklopentil-, ciklohexil-, cikloheptil-csoport jön számításba.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek aszimmetrikus szénatomot is tartalmaznak. A szintézisnél ezért izomer-elegyek is képződhetnek. Ezeket az elegyeket a szokásos úton, például átkristályosítással lehet szétválasztani. A gyakorlati gyógyszerészeti felhasználásra tiszta izomerek és izomerelegyek jönnek számításba.

Az (I) általános képletű vegyületek előállítási eljárása abban áll, hogy valamely (II) általános képletű – ahol A és R₁ jelentése a fentiekben megadott, A ezenkívül fenilcsoport vagy 4-nitro-fenilcsoport lehet, X és Y jelentése azonos vagy különböző, és -CN vagy COOC₁-C₆-alkil-csoport és X vagy Y jelentése -COOH csoport is lehet – vegyületet sav jelenlétében

hevítjük, abban az esetben, ha A jelentése fenilcsoport, e fenilcsoport 4-helyzetébe nitrálással egy nitrocsoportot vezetünk be, és/vagy a 4-nitro-fenilcsoport nitrocsoportját aminocsoporttá redukáljuk, és a nyert vegyületet adott esetben sójává alakítjuk át.

A találmányi eljárás szerinti ciklizálást magasabb hőmérsékleten forró oldószerben, 50–200 °C közötti, különösen 80–150 °C közötti hőmérsékleten forró oldószerben, adott esetben kondenzálószer jelenlétében hajtjuk végre. Kondenzálószerként erős ásványi savak (H₂SO₄, HCl, polifoszforsav) vagy erős bázisok (NH₃) jönnek számításba. Diészterek (X és Y szubsztituens jelentése mindenkor valamely COOC₁-C₆-alkilcsoport) ciklizálása esetén NH₃ vagy karbamid alkalmazása szükséges.

Oldószerként 1–6 szénatomos alifás karbonsavak, mint hangyasav, ecetsav, propionsav, 2–4 szénatomos rövidszénláncú alifás karbonsav-anhidridek, mint ecetsavanhidrid jönnek számításba vagy bázikus oldószerek, mint piridin vagy rövidszénláncú alifás karbonsavak rövidszénláncú alkilamidjai, mint dimetil-formamid, dietilacetamid, valamint ezek elegyei is használhatók. A reakcióidő például 2–10 óra.

Abban az esetben, ha X és/vagy Y jelentése CO-O-(1–6 szénatomos)-alkilcsoport, akkor az alkilcsoport előnyösen 1–4 szénatomos, előnyösen etoxi-karbonilcsoport.

Abban az esetben, ha A jelentése fenilcsoport, akkor e fenilcsoportba szokásos nitrálással nitrocsoport vezethető be. Nitrálószerként a következő vegyszerek jönnek számításba:

Salétromsav vagy salétromsavnak H₂SO₄-al, H₃PO₄-al, szelénsavval, BF₃-al képezett elegye; salétromsav vegyes anhidridek (például acetyl-nitrát, benzoyl-nitrát); nitrónium vegyületek (halogenidek, perklorátok, tetrafluor-borátok); fémnitrátok sav-hozzáadással vagy anélkül; salétromsavészterek, illetve ezek származékai (például észterek vagy nitrozónium-hidrogénszulfát); nitrogén-oxidok.

A nitrálás további oldószer hozzáadással vagy anélkül, -20 és +100 °C hőmérsékleten történhet. A reakcióidő például 1–80 óra. Amennyiben oldószert használunk, úgy például a következő oldószerekről lehet szó: rövidszénláncú, folyékony alifás, klórozott szénhidrogének (CHCl₃, CH₂Cl₂, CCl₄); folyékony alkánok (ligroin), rövidszénláncú alifás alkoholok (etanol), rövidszénláncú alifás- vagy cikloalifás éterek (dietyl-éter), rövidszénláncú alifás ketonok (acetone), kénezett szénhidrogének, nitrometán, acetonitril.

A nitrocsoport redukálása céljára különösen a katalitikus hidrogénezés jöhet számításba. Katalizátorként például:

Raney-nikkel, nemesfémek, mint palládium vagy platina vagy ezek vegyületei (oxidjai) hordozóval (aktív szén, báriumszulfáttal, kalciumszulfáttal) vagy anélkül, alkalmasak.

A nitrocsoport hidrogenezését ajánlatos 20 és 120 °C közötti hőmérsékleten, körülbelül 5–100 bar. nyomáson, valamely oldószerben, például vízben, rövidszénláncú alkoholban, rövidszénláncú alifás éterben, telített ciklikus éterben (dioxánban, tetrahidrofuránban), 1–4 szénatomos rövidszénláncú karbonsavban vagy folyékony alkánban végezni. A redukált vegyü-

letek ezt követő izolálása során egyes esetekben előnyös lehet, ha a hidrogénezendő elegyhez indulásnál szárítószer, mint vízmentes nátrium-szulfátot vagy magnézium-szulfátot adunk. A redukció azonban nascens hidrogénnel, például cinkkel sósavból, ónnal, vassal fejlesztett hidrogénnel vagy a kénhidrogén sóival mint ammónium-szulfiddal, nátrium-szulfiddal, nátrium-ditionittal kb. 20 °C-tól 100 °C-ig terjedő hőmérsékleten, vagy aktivált alumíniummal víztartalmú éterben vagy ón(II)-klorid/sósavval is végezhető. Az eddig nem ismert (II) általános képletű vegyületek előállítására:

Az ilyen kiindulási anyagok előállítása alapvetően az 1. példában leírt kiindulási anyagok előállításával analóg módon történik.

A megfelelő A-CH₂-CN általános képletű cianidba, illetve a megfelelő A-CH₂-COO-(1-6 szénatomos)alkil általános képletű észterbe 60-120 °C közötti hőmérsékleten, közömbös oldószerben (toluolban, benzolban) bázikus vegyületek (alkáli-amidok, alkálidridek, mint NaNH₂, NaH; alkáli-alkoholátok, mint kálium-terc-butilát; butil-lítium) jelenlétében alkilezéssel bevezetjük az R₁ csoportot a megfelelő R₁ csoportot hordozó halogenid (klorid, bromid, jodid), szulfát, szulfonát vagy tozilat, mint alkilezőszer felhasználásával. Ez az alkilezés fázisátviteli körülmények között is történhet. Az így nyert A-CH(R₁)-X általános képletű – ahol X jelentése a megadott – vegyületet ezután például valamely CH₂=CH-Y általános képletű – ahol Y jelentése -CN, COO(1-6 szénatomos)alkil- vagy -CO₂H csoport – vegyülethez kapcsoljuk 20 °C és 120 °C közötti hőmérsékleten, bázisok (kvaterner ammóniumvegyületek, mint Triton B, alkálifém-alkoholátok, alkálifém-amidok, alkálifém-hidroxidok, mint KOH, NaOH) jelenlétében. Vízmentes oldószerként ciklikus éterek (dioxán, tetrahydrofurán), benzol, toluol, terc-butilalkohol, acetónitril jönnek számításba. A bázis a savas komponensekkel ekvivalens mennyiségben használható.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek DMBA-indukált Mammacarcinoma (postmenopauzás modell) és PMSG-vel előkezelt Sprague-Dawley-patkányoknál, kasztrációs szinten az ösztrogéntükör csökkentésében jó mammatumor-gátló hatást mutatnak.

DMBA=7,12-dimetilbenz[a]-antracén

PMSG=gonadotropin terhes nőstény állatok szérumból

A fentnevezett kísérleti módszernél SD-patkányoknak 0,3 mg/kg testtömeg/dózist beadva (szubkután) a PMSG-vel előkezelt patkányok ösztadiol-tükrének 50%-os csökkentését értjük el.

A fenti állatkísérletben a még hatásos, legkisebb dózis például

kb. 0,05 mg/kg szubkután,

kb. 0,1 mg/kg orális,

kb. 0,05 mg/kg intravénás alkalmazásnál.

Általánosan hatásos dózis-tartományként (a fenti állatkísérletben) például:

0,1-1,0 mg/kg – különösen 0,5 mg/kg – orálisan alkalmazott,

0,05-0,5 mg/kg intravénásan alkalmazott,

0,01-1,0 mg/kg – különösen 0,5 mg/kg szubkután alkalmazott dózis jön számításba.

A találmány szerinti vegyületek hatása a gyógyszerhatóanyagként ismert aminoglutetimiddel hason-

lítható össze, a következő különbségek fennállása mellett: a találmány szerinti eljárással előállítható vegyületek lényegesen kisebb dózisban hatásosak; az ilyen dózisok dezmoz-láz-gátlásának hiánya miatt a hatóanyag egy részét nem kell hidrokortizonnal helyettesíteni; nem lépnek fel központi idegrendszerbeli depresszív hatások.

A találmány szerinti eljárással előállítható vegyületek javalltak hormonfüggő tumorok, mint például emlőcarcinoma és endometrium-carcinoma továbbá endometriózis, idiopátikus oligospermia kezelésére, ovulációgátlásra, rosszindulatú prosztata-hiperplázia kezelésére, szülés megindítására.

A gyógyszerkészítmények általában 5-50, előnyösen 10-20 mg találmányi eljárással előállított komponens tartalmaznak. Az alkalmazott napi dózis például 50 mg (I) általános képletű vegyület.

Az adagolás történhet például tabletták, kapszulák, pilulák, drázsék, nyelvcsapok, kenőcsök, zselék, krémek, púdere, hintőporok, aeroszolok formájában vagy folyadék alakjában. Folyadékként például olajos vagy alkoholos, illetve vizes oldatok, valamint szuszpenziók és emulziók jöhetnek szóba. Előnyösen alkalmazhatók a 10-20 mg hatóanyagot vagy 0,5-5 tömeg/hatóanyagot tartalmazó oldatok.

A találmány szerinti eljárással előállított hatóanyagok egyedi dózisa.

a) orális adagolás esetén például 5-50 mg, előnyösen 10-20 mg,

b) parenterális, például intravénás, intramuszkuláris adagolás esetén 1-5 ml, előnyösen 2-3 ml, a dózisok minden esetben a szabad bázisra vonatkoznak.

Javallható például naponta 1-2 db, 5-50 mg hatóanyagtartalmú tableta vagy például intravénás injekciónál napi 1-3-szori alkalommal egyenként 5-50 mg hatóanyagtartalmú 1-5 ml-es ampulla. Orális adagolásnál a minimális napi dózis például 15 mg; a maximális napi dózis orális adagolásnál nem lehet több, mint 300 mg.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek toxicitása [Miller és Tainter: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. 57. köt., 261. old. (1944) szerint] LD₅₀ mg/kg-értékben kifejezve orális adagolás esetén például 600 mg/kg felett van.

Példák

1. példa

3-(4-Amino-fenil)-3-ciklohexil-piperidin-2,6-dion

0,1 mól 2-ciklohexil-2-fenil-glutársav-dinitril, 150 ml koncentrált H₂SO₄ és 500 ml jégceget elegyét 6 órán át vízfürdőn forraljuk. Lehűlés után a reakcióelegyet jégre öntjük és CH₂Cl₂-al kirázzuk. A szerves fázist telített Na₂CO₃-oldattal, majd H₂O-val mossuk. Az oldószer leszívjuk és a 3-ciklohexil-3-fenil-piperidin-2,6-diont etil-acetát/ligroin oldószerkelegyből átkristályosítjuk. A kitemelés 75%.

0,05 mól 3-ciklohexil-3-fenil-piperidin-2,6-dion 40 g koncentrált H₂SO₄-al készült oldatához -10 °C-on hozzásepegtetjük 5,5 g koncentrált H₂SO₄ és 5,5 g 70%-os HNO₃ elegyét.

A reakcióelegyet 2 órán át -10 °C-on tartjuk. Ezután jégre öntjük és CH₂Cl₂-al extraháljuk. A szerves fázist telített Na₂CO₃-oldattal, majd vízzel mossuk, és Na₂SO₄-on megszáritjuk. Az oldószer leszívása után a kapott 3-ciklohexil-3-(4-nitrofenil)-

piperidin-2,6-diont toluolból átkristályosítjuk (olvadáspont: 155–157 °C; kitermelés: 97%).

0,01 mól 3-cikloalkil-3-(4-nitro-fenil)-piperidin-2,6-dion 100 ml etanollal készült oldathoz 0,1 g 10%-os szénhordozós palládiumot adunk. Az elegyet H₂-atmoszféra alatt addig rázzuk, amíg hidrogénfelvétel már nincs. A szuszpenziót toluolból végzett átkristályosítással tisztítjuk. Olvadáspont: 189–190 °C; kitermelés: 73%.

A kiindulási anyagok előállítása

2-Ciklohexil-2-fenil-acetonitril

58,5 g (0,5 mól) benzil-cianid és 0,5 mól ciklohexil-bromid 200 ml száraz benzollal készült oldathoz 80 °C-on 0,5 mól nátrium-amidot adunk. Az elegyet 2 órán át melegítjük. Lehűlés után 200 ml H₂O-t adunk hozzá, a szerves fázist elválasztjuk, H₂O-val mossuk, és Na₂SO₄-on szárítjuk. Az oldószer eltávolítása után a maradékot dietil-éterből átkristályosítjuk. Kitermelés: 50%.

2-Ciklohexil-2-fenil-glutársav-dinitril

0,3 mól 2-ciklohexil-2-fenil-acetonitril, 0,3 mól nem ionogén alkil-aril-poliéteralkohol, illetve polietilén-glikol-alkilfenilétere (Triton B) és 300 ml száraz dioxán elegyéhez 100 °C-on 15,9 g (0,3 mól) akrilnitrilt adunk, és az elegyet visszafolyatós hűtő alkalmazása mellett 40 órán át forraljuk. Az oldószer eltávolítása után a maradékot CHCl₃-al extraháljuk. A kloroformos fázist H₂O-val mossuk, és Na₂SO₄-on szárítjuk. Az oldószert eltávolítjuk és az olajos nyerterméket oszlopkromatográfián (kovasav, CH₂CL₂:petroléter 4:1 arányú elegye) nitrogéngáz alatt tisztítjuk. Kitermelés: 55%.

2. példa

3-(4-Amino-fenil)-3-ciklopentil-piperidin-2,6-dion

A vegyületet az 1. példában leírtakkal analóg módon 0,1 mól 2-ciklopentil-2-fenil-glutársav-dinitril kiindulási anyagból állítjuk elő. Olvadáspont: 138–140 °C. Kitermelés: 73%.

Példák a galenusi készítmények előállítására:

250 mg hatóanyagot tartalmazó tabletták előállítása

750 g 1. példa szerinti előállított hatóanyagot 225 g laktózt, 94 g kukorica keményítőt, 3 g aeroszilt alkalmas örvényágyas granulálóberendezésben összekeverünk, majd granulálás céljából 120 g 10%-os zselatinoldattal permetezzük be. A száraz granulátumot, 78 g kukorica keményítőt, 30 g talkumot és 6 g magnézium-sztearátot 0,8 mm lyukméretű szitán áttörtünk, és homogenizálunk. Ezt a masszát a szokásos módon, alkalmas gépen 400 mg tömegű, 11 mm átmérőjű osztóhornyos tablettákká préseljük. 1 darab tableta 250 mg hatóanyagot tartalmaz.

250 mg hatóanyagot tartalmazó kapszulák

750 g, 2. példa szerint előállított hatóanyagot 90 g laktózt, 183 g mikrokristályos cellulózt, 3 g aeroszilt,

21 g talkumot és 3 g magnézium-sztearátot 0,8 mm lyukméretű szitára helyezünk és ezt a keveréket alkalmas készülékben homogenizáljuk. Ezt a masszát alkalmas kapszulázógéppel 350 mg-os, 1 méretű keményszelatin kapszulákba töltjük.

1 kapszula 250 mg hatóanyagot tartalmaz.

3. példa

(±)-3-(4-Amino-fenil)-3-ciklohexil-piperidin-2,6-dion (±)-kámfor-10-szulfonsav-β-monohidráttal készített diasztereomer sóinak előállítása

200 mg (0,70x10⁻³) (±)-3-(4-amino-fenil)-3-ciklohexil-piperidin-2,6-diont szobahőmérsékleten feloldunk 14 ml acetonban. 175 mg (0,70x10⁻³ mól) (+)-kámfor-10-szulfonsav-β-monohidráttal szobahőmérsékleten feloldunk 2 ml acetonban, a két oldatot elegyítjük és enyhe melegítés közben körülbelül 5 percig keverjük. Lehűtés után a csapadékot szűrjük és kevés hideg acetonnal mossuk. A kapott 1:1 arányú diasztereomer sókeveréket csökkentett nyomáson foszforpentoxid fölött szárítjuk. 301 mg (80,3%) anyagot kapunk, melynek olvadáspontja 206–216 °C; [α]_D²⁰ = +118,1° (c=1,08 metanolban).

Oldékonyság forráshőmérsékleten tömegrészen:

1. metanolban	1:15
2. etanolban	1:30
3. vízben	1:120
4. izopropanolban	1:140
5. acetonban	1:500

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

- Eljárás az (I) általános képletű – ahol A jelentése 4-amino-fenilcsoport és R₁ jelentése 4–7 szénatomszámú cikloalkilcsoport – vegyületek, valamint fiziológiásan elviselhető sóik előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamely (II) általános képletű – ahol A és R₁ jelentése a fentiekben megadott, ezen kívül A jelentése fenil- vagy 4-nitro-fenilcsoport is lehet, X és Y jelentése azonos vagy különböző, és pedig -CN vagy -COO(1–6 szénatomos) alkilcsoport, és X vagy Y jelentése -COOH csoport is lehet – vegyületet sav jelenlétében hevítünk, és abban az esetben, ha A jelentése fenilcsoport, akkor e fenilcsoport 4-helyzetébe nitrálással nitrocsoportot vezetünk be, majd a 4-nitro-fenilcsoport nitrocsoportját aminocsoporttá redukáljuk, és a kapott vegyületet kívánt esetben sójává alakítjuk át.
- Eljárás gyógyszerkészítmény előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamely az 1. igénypont szerint előállított (I) általános képletű vegyületet – a képletben A és R₁ jelentése az 1. igénypontban megadott – vagy sóját a gyógyszergyártásban szokásos hordozó- és/vagy segédanyagokkal gyógyszerkészítménnyé alakítjuk.

