



(B) (11) **KUULUTUSJULKAISU
UTLAGGNINGSSKRIFT**

85700

C (45) Patentti myönnetty
Patent meddelat 05 05 1992

(51) Kv.1k.5 - Int.c1.5

C 07D 401/12, 401/14 // (C 07D 401/12, 211:58, 215:48)

(21) Patentihakemus - Patentansökning 864642
 (22) Hakemispäivä - Ansökningsdag 14.11.86
 (24) Alkuperäpäivä - Löpdag 14.11.86
 (41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig 16.05.87
 (44) Nähtäväsipanon ja kuul.julkaisun pvm. -
 Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad 14.02.92
 (32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet
 15.11.85 GB 8528234 P

SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(71) Hakija - Sökande

1. John Wyeth & Brother Limited, Huntercombe Lane South, Taplow, Maidenhead, Berkshire, United Kingdom, (GB)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Archibald, John Leheup, Koinonia, Black Pond Lane, Farnham Royal, Buckinghamshire, United Kingdom, (GB)
2. Ward, Terence James, 43 Loosen Drive, Maidenhead, Berkshire, United Kingdom, (GB)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Kolster Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

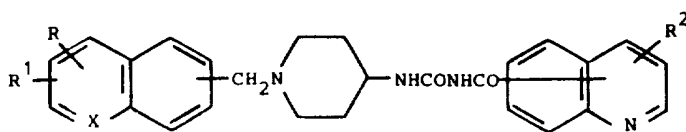
**Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisen piperidiini johdannaisen valmistamiseksi
Förfarande för framställning av ett terapeutiskt användbart piperidinderivat**

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

GB A 2034305 (C 07D 211/56), GB A 2106108 (C 07D 401/00)

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

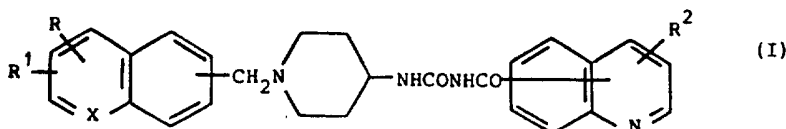
Keksintö koskee menetelmää yhdisteiden valmistamiseksi, joilla on kaava (I)



(I)

jossa =X- on =CH- tai =N-, R ja R¹ ovat toisistaan riippumatta vety, halogeeni tai alempi alkoksi ja R² on vety, halogeeni, alempi alkyyli, alempi alkoksi tai halogeenilla substituoitu alempi alkyyli; sekä niiden suolojen valmistamiseksi. Näillä yhdisteillä on psykotrooppista vaikutusta ja ne ovat käyttökelpoisia masennuslääkkeinä.

Uppfinningen avser ett förfarande för framställning av föreningar med formeln (I),



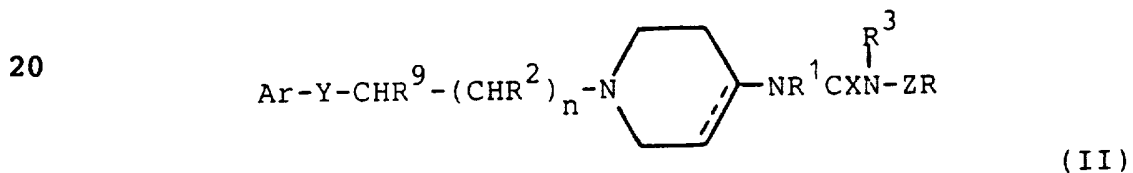
(I)

vari =X- är =CH- eller =N-, R och R¹ betecknar oberoende av varandra väte, halogen eller lägre alkoxi och R² är väte, halogen, lägre alkyl, lägre alkoxi eller halogensubstituerad lägre alkyl, samt av deras salt. Dessa föreningar har psykotropisk aktivitet och de är användbara som antidepressanta medel.

Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisen piperidiini johdannaisten valmistamiseksi

Tämä keksintö koskee menetelmää terapeuttisesti käyttökelpoisten heterosyklisten yhdisteiden, erityisesti piperidiini johdannaisten, valmistamiseksi.

GB-patenttijulkaisussa nro 2 073 176B on kuvailtu ja haettu patenttia ryhmälle piperiini johdannaista, joilla on havaittu psykotrooppista vaikutusta farmakologisissa tyyppikoemenetelmissä ja ne ovat mahdollisesti käyttökelpoisia masennuslääkkeinä. Yleensä yhdisteet ovat spesifisiä 5-hydroksitryptamiinin uudelleen-talteenoton inhibiitoreita in vitro ja in vivo ja siten ne ovat myös käyttökelpoisia mihin tahansa muuhun terapeuttiseen käyttöön, jossa tällainen farmakologinen erityisyys on hyödyllistä. GB-patenttijulkaisun 2 073 176B piperiini johdannaisten kaava (II)



ja niiden happoadditiosuolat ja kvartenaariset ammoniumsuolat, joissa katkoviiva vastaa valinnaista sidosta, Ar vastaa rengassysteemiä, jolla on kaava



jossa Q on O, S, -CR⁷=CR⁸-, -N=CR⁸- ja -N=N-; R⁴, R⁵ ja R⁶ ja R⁷ ja R⁸ läsnäollessaan, kukin vastaavat vetyä tai substituenttia, joka on valittu seuraavista: halogeeni, alempi alkyylili, alempi alkenyyli, alempi alkoksi, NO₂, NH₂, halo-

35

alempi alkyyli, hydroksyyli-alempi alkyyli, aminoalempi alkyyli, substituoitu amino, alempi alkoksikarbonyyli, syano, CONH₂ ja hydroksi; ja lisäksi joko R⁴ ja R⁵, kun ne ovat vierekkäisiä tai R⁶ ja R⁸, kun ne ovat vierekkäisiä, yhdessä hiiliatomien kanssa, joihin ne ovat kiinnittyneet, vastaavat fuusioitunutta 5- tai 6-jäsenistä karbosityklisiä tai heterosyklisiä rengasta, johon Voi valinnaisesti olla sitoutuneena yksi tai useampia edellä määritetyistä substituentaista; R on valinnaisesti substituoitu aryyli- tai heteroaryyliradikaali tai sykloalkyyli- tai sykloradikaali, jossa on 5-7 hiiliatomia; R¹, R², R³ ja R⁹ ovat kukin vetyjä tai alempia alkyyliryhmiä; n on 0 tai 1; X on =O tai =S; Y on -O- tai suora sidos ja Z on -CO- tai -CH₂-, edellyttäen, että (i) kun Ar on substituoitumaton fenyyli ja R⁹ on vety, niin Y on -O- ja (ii) kun Z on CH₂ ja Ar vastaa fenyyli- tai pyridyyli- tai pyridiyliryhmää, joista kumpi tahansa voi olla substituoitu, niin R¹ on vety.

Termi "alempi", jota käytetään alkyyli- tai alkoksiryhmien yhteydessä, tarkoittaa, että tällaisissa ryhmässä on 1 - 6 hiiliatomia. "Substituoitu amino" sisältää ryhmiä, kuten alkyyli- tai dialkyyliamino, asyyliamino, esimerkiksi alempi alkyylialkoksikarbonyyliamino, ureido- tai sulfonyyliamino, esimerkiksi alempi alkyylisulfonamido tai di-alempi alkyylisulfonyyliamino.

Farmaseuttisille kokoonpanoille, jotka käsittävät kaavan (II) mukaisia yhdisteitä, haetaan patenttia GB-patenttijulkaisussa nro 2 108 489B.

GB-patenttihakemusjulkaisussa nro 2 034 305 esitetään menetelmä 1-substituoitu-(piperidi-4-yyli)ureajohdannaisien valmistamiseksi saattamalla vastaava 4-aminopiperidiini reagoimaan asyylureajohdannaisen kanssa. Valmistettujen yhdisteiden sanotaan olevan arvokkaita lääkeaineina tai välituoteyhdisteitä.

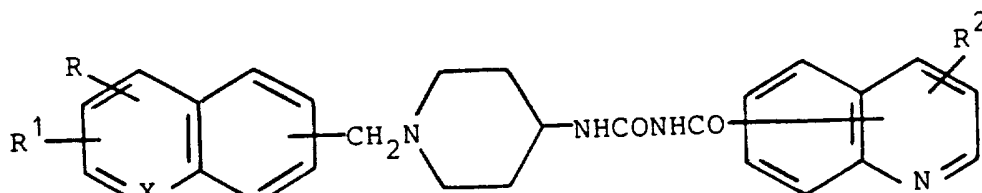
GB-patenttijulkaisussa nro 2 016 108 kuvataan 4-asyyliaminopiperidyyli-indolyylijohdannaisia, joilla on

verenpainetta alentava ja psykotrooppinen vaikutus.

Kaavan II mukaisten yhdisteiden psykotrooppista vaikutusta testattiin niiden kyvyllä ehkäistä p-klooriamfetamiinin (pCA) aiheuttamaa yliaktiivisuutta ja/tai niiden kyvyllä ehkäistä 5-hydroksitryptamiinin (5-HT) uudelleentalteenotto aivolohkoissa.

Nyt on yllättäen havaittu, että pienen ryhmän yhdisteet, joissa ei erityisesti tule esille kumpikaan edellä mainituista määritelmistä ja joilla on edellä oleva kaava II, jossa Ar on naftyyli tai kinolyyli ja R on kinolyyli, ovat todella mahdollisia inhibiittoreita pCA:n aiheuttamaan oireyhtymään.

Tämä keksintö käsittää siis menetelmän yhdisteiden valmistamiseksi, joilla on kaava (I)



(I)

jossa =X- on =CH- tai =N-, R ja R¹ vastaavat itsenäisesti vetyä, halogeenia tai alempaa alkoksia ja R² on vety tai substituentti, joka on valittu seuraavista: halogeeni, alempi alkyyli, alempi alkoksi tai halo-alempi alkyyli. "Alempi" tarkoittaa 1-6 hiiliatomia.

Esimerkkejä ryhmälle R (ja R¹) ovat vety, fluori, kloori ja metoksi. Esimerkkejä R²:lle ovat vety, fluori, kloori, trifluorimetyyli, metyyli ja metoksi. Erityisesti edullisilla kaavan I mukaisilla yhdisteillä on naft-2-yyylimetyyli- tai kinol-4- tai -6-yyylimetyyliryhmä sitoutuneena piperidiiniosaan, joista jokainen on valinnaisesti substituoitu, kuten edellä on kuvattu. Edullisimmilla yhdisteillä on 6-fluorinaft-2-yyylimetyyli- tai substituoitumaton kinol-6-yyylimetyyliryhmä.

Edullisia yhdisteitä ovat myös sellaiset, joissa urean funktionaaliseen kohtaan on substituotunut valinnaisesti, kuten tässä aikaisemmin on kuvattu, kinol-4- tai -6-oyyliryhmä. Edullisimmin urean funktionaaliseen kohtaan on substituotunut substituotumaton kinol-6-oyyliryhmä.

Keksinnön edullisia yhdisteitä ovat

N-[[[1-(2-naftalenyyylimetyyli)-4-piperidinyyli]amino]karbonyyli]-6-kinoliinikarboksamidi, (A)

N-[[[1-(kinol-6-yyylimetyyli)-4-piperidinyyli]amino]karbonyyli]-6-kinoliinikarboksamidi, (B) ja

N-[[[1-(6-fluori-2-naftalenyyylimetyyli)-4-piperidinyyli]amino]arboonyyli]-6-kinoliinikarboksamidi, (C)

Keksintöä edustavien yhdisteiden kykyä estää pCA:n aiheuttama oireyhtymä rotissa, testattiin tyyppimenetelmillä, jotka on kuvattu alla:

P-klooriamfetamiinin (pCA) aiheuttaman toistuvan pakkoliikkeen estäminen

Kuudelle ryhmälle, joissa kussakin oli 6-8 urospuolista Sprague-Dawley-rottaa (300-400 g), annettiin lääkettä (5 annostasoa), apuneuvolla tai sellaisenaan, suun kautta, minkä jälkeen, 90 minuuttia myöhemmin, annettiin pCA (10 mg/kg vatsakalvon sisäpuolelle). Sitten eläimet laitettiin yksittäisiin seurantakoppeihin ja 30 minuutin kuluttua pCA:n antamisesta, pCA:n aiheuttaman 5-HT-oireyhtymän voimakkuus arvioitiin seuraavan arvostelusysteemin mukaisesti:

takaraajan loitonuus

pään nykiminen

(kankuriliike) 0, 1, 2 tai 3 voimakkuuden mukaan

eturaajalla polkeminen)

vapina 0 (ei esiinny) tai 1 (esiintyy)

Siten maksimiarvona kullekin eläimelle oli 10.

pCA:n aiheuttaman toistuvan pakkoliikkeen ehkäisy lasketaan kullekin annostasolle seuraavasti:

$$\frac{C-T}{C} 100 \%$$

5 jossa C = seurantaryhmän kokonaisarvosana 30 minuuttia
pCA:n antamisen jälkeen,
T = käsitellyn ryhmän ryhmäkokonaisarvosana 30 minuuttia
pCA:n antamisen jälkeen.

Jokaiselle annokselle lasketaan prosentuaalinen
teho.

10 Viiden erilaisen lääkkeen annostason koetulosten
perusteella saadaan lasketuksi ED₅₀-arvo (eli annos, joka
tarvitaan, jotta saavutettaisiin 50 %:n ehkäisy pCA:n ai-
heuttamalle toistuvalla pakkoliikkeelle).

15 Edellä mainitussa kokeessa yhdisteillä A ja B ja C
on vastavaikutusta pCA:n aiheuttamaan toistuvaan pakko-
liikkeeseen annoksesta riippuen ja saatiin seuraavat
ED₅₀-arvot:

Kaavan I mukaiset yhdisteet	ED ₅₀ (mg/kg)
20 A	2,7
B	6,5
C	2,1

Koe suoritettiin käyttäen vapaita emäksiä, poik-
keuksena yhdiste C, jota testattiin sen maleaattisuolana
ja tulos korjattiin aktiivisen aineen määräksi.

25 Nämä arvot ovat merkittävästi parempia arvoja kuin
saadut arvot yhdisteille, jotka on tuotu esille GB-pate-
nttijulkaisun nro 2 073 176B eritelmässä.

Yhdisteillä A, B ja C esiintyi 99 % oireyhtymän eh-
käisy annostuksella 50 mg/kg.

30 Samassa kokeessa erään edullisimman GB-patenttijul-
kaisun nro 2 073 176B esille tuoman yhdisteen, 1-bentsoyy-
li-3-[1-(naft-2-yyylimetyyli)piperid-4-yylijurean (panur-
amiinin) ED₅₀-arvo oli nimittäin 16,2 mg/kg (monohydro-
kloridi, joka oli korjattu aktiivisen aineosan määräksi).
35 Annoksella 50 mg/kg tämän yhdisteen osoittama oireyhtymän
ehkäisy oli noin 78 %.

Lisäksi esillä olevan keksinnön yhdisteiden havaittiin toimivan pitkään alentaessaan pCA-oireyhtymän voimakkuutta. Kokeessa, jossa annettiin suun kautta yhdistettä C annostasolla 6 mg/kg ryhmälle, jossa oli kahdeksan urospuolista Sprague-Dawley-rottaa, pCA:n aiheuttaman toistuvan pakkoliikkeen prosentuaalinen ehkäisy (arvioitu edellä olevan menetelmän mukaisesti) eri aikoina 5-HT-inhibiittorin antamisen jälkeen, oli seuraavanlainen:

Aika 5HT:n antamisesta pCA:n aiheuttaman toistuvan pakkoliikkeen ehkäisy prosentteina

2	noin 79 %
6	82,8
12	56,9
16	57,6

Vastaavassa kokeessa (jossa arviointi oli määritelty) panuramiini tuotti annostasolla 15 mg/kg 65,1 % ehkäisyyn kahden tunnin kuluttua ja 12,2 % ehkäisyyn 16 tunnin kuluttua, mikä osoittaa paljon lyhyempää toiminnan kestoa. Pitkällä toiminnan kestolla on se etu, että annostelu on harvempaa ja siten potilaan mukautuminen annostusohjeisiin yleensä paranee, erityisesti, jos annostus vähenee kertaan päivässä.

Yhdisteiden B ja C kykyä tehostaa 5-hydroksi-L-tryptofaanin aiheuttamaa käyttäytymisoireyhtymää rotissa kokeiltiin myös. Koemenetelmä selostetaan alla (uudistettuna GB 2 073 179B:ssä kuvatusta).

5-hydroksitryptofaanin (5-HTP) aiheuttaman käyttäytymisen tehostaminen

Ryhmälle, jossa oli 10 urospuolista Sprague-Dawley-rottaa (310-360 g), annettiin lääkettä suun kautta apuvälineellä tai sellaisenaan. 90 minuuttia myöhemmin annettiin 5-HTP:a (50 mg/kg ihon alle) ja eläimet laitettiin yksittäisiin seurantakoppeihin (perifeerinen dekarboksylaatio estettiin antamalla 25 mg/kg karbidopaa vatsakalvon sisäpuolelle 60 minuuttia ennen 5-HTP:a). Pään ravistukset

- laskettiin 30-45 minuutin aikana 5-HTP:n antamisen jälkeen ja 5-HT-oireyhtymän voimakkuus arvosteltiin välittömästi tämän jälkeen käyttäen edellä selostettua systeemiä pCA-menetelmälle. Oireyhtymän tehostaminen prosentteina las-
- 5 kettiin seuraavasti:
 Takaraajan loitonus 0, 1, 2 tai 3 voimakkuuden mukaan
 pään nykiminen
 (kankuriliike)
 vapina 0 (ei esiinny) tai 1 (esiintyy)
- 10 eturaajalla polkeminen
 Tehostaminen prosentteina laskettiin seuraavasti:

$$15 \quad \frac{\text{koearvosana} - \text{seuranta-arvosana}}{\text{korkein mahdollinen arvosana} - \text{seuranta-arvosana}} \times 100$$

- Tässä kokeessa yhdisteiden B ja C ED₅₀-arvot olivat 7,3 mg/kg ja 2,4 mg/kg (jälkimmäinen on korjattu aktiivisen aineosan määräksi).
- 20 Nämä arvot ovat merkittävästi alhaisempia kuin arvo, joka saatiin panuramiini x HCl-suolalle, jolla samassa kokeessa oli ED₅₀-arvo 27,4 mg/kg (korjattu emäksen määräksi).
- In vitro -kokeet ovat osoittaneet, että kaavan I
- 25 mukaisilla yhdisteillä on myös selvää valikoivuutta estää ³H-5-HT:n talteenotto rotan aivosynaptosomeihin verrattuna noradrenaliinin talteenottoon. Koemenetelmään liittyi synaptosomaalisten preparaattien saaminen urospuolisilta Sprague-Dawley-rotista Greyn ja Whittaker'n [Grey ja Whittaker, - J. Anat. 96 79 (1962)] menetelmän mukaisesti,
- 30 jonka Wood ja Wyllie [Wood ja Wyllie, J. Neurochemistry, 37, 795 (1981)] ovat määrittäneet. Tasaeriä synaptosomaalisia preparaatteja inkuboitiin sitten noradrenaliinin (NA) tai 5-HT:n kanssa 37 °C lämpötilassa neljän minuutin
- 35 ajan. Merkityn substratin aktiivinen synaptosomaalinen kerääntyminen mitattiin suodatuksella ja tuikelaskennalla.

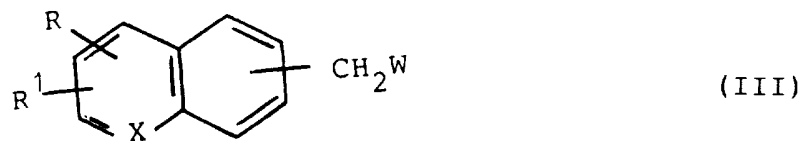
Koeyhdisteen konsentraatioalueella tapahtuvan vaikutuksen avulla saatiin lasketuksi IC₅₀-arvot ja valikoivuussuhteet. Yhdisteille B ja C ja panuramiinille saadut arvot on esitetty alla:

5	Yhdiste	IC ₅₀ (μM)		
		5-HT:n talteenotto	NA	Valikoivuussuhde
	B	0,043	8,9	207
	C	0,082	37,0	450
	panuramiini	0,063	8,5	135

10 Esillä olevan keksinnön yhdisteet voidaan valmistaa millä tahansa GB-patenttijulkaisun 2 073 176B kuvatuilla sopivilla yleisillä menetelmillä. Keksinnön mukaiselle menetelmälle on tunnusomaista se, mitä patenttivaatimuksessa esitetään.

15 Erityisesti esillä olevan keksinnön yhdisteet voidaan valmistaa saattamalla yhdiste, jolla on kaava (III)

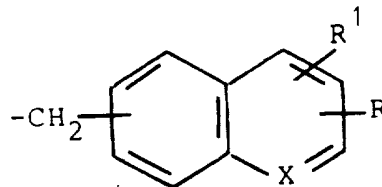
20



25

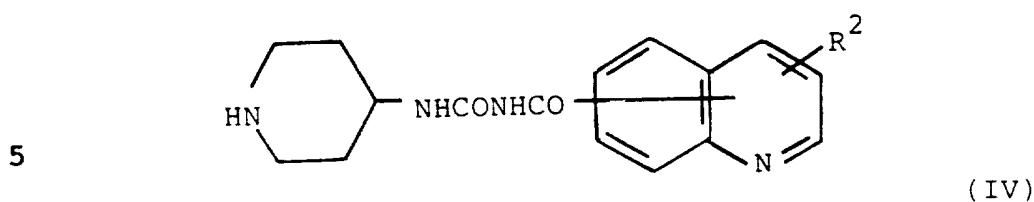
jossa X, R ja R¹ ovat edellä määritellyt ja W vastaa lähtevää ryhmää, kuten halogeenia (esimerkiksi kloori, bromi tai jodi), orgaanista sulfonyylioksidiradikaalia (esimerkiksi tosyylioksi, mesyylioksi) tai radikaalia, jolla on kaava -OSO₂OR³, jossa R³ on

30



35

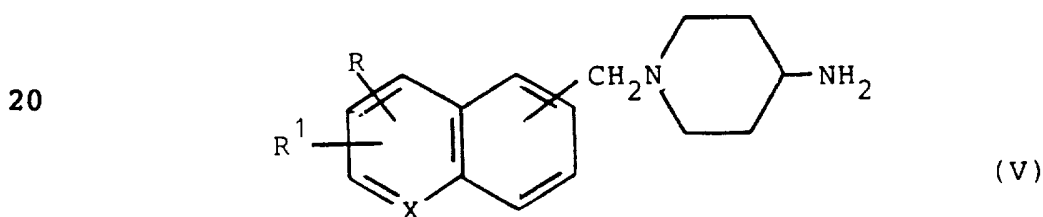
(eli sulfaatti), saatetaan reagoimaan kaavan IV mukaisen yhdisteen kanssa,



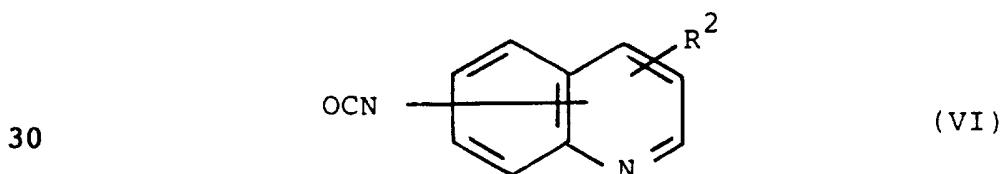
jossa R^2 on tässä edellä määritelty.

10 Tämä reaktio suoritetaan edullisesti emäksen läsnä ollessa, esimerkiksi alkalimetallikarbonaatin, kuten K_2CO_3 :n tai amiinin, kuten trietyyliamiinin tai di-isopropylietyyliamiinin läsnä ollessa, muuten reaktio voidaan suorittaa myös kuumentamalla inertin liuottimen, esimerkiksi toluenin, läsnäollessa.

15 Toinen menetelmä tämän keksinnön yhdisteiden valmistamiseksi käsittää reaktion, jossa yhdiste, jolla on kaava (V)



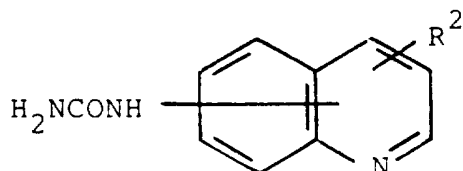
25 jossa X, R ja R^1 ovat edellä määritellyt, saatetaan reagoimaan kaavan VI mukaisen yhdisteen kanssa,



35 jossa R^2 on tässä edellä määritelty. Tämä reaktio suoritetaan vaivattomasti huoneen lämpötilassa ja inertissä liuottimessa. Lähtöaine (V) voidaan valmistaa GB-patentti-

julkaisun eritelmässä nro 1 345 872 kuvatulla menetelmälä.

Edelleen menetelmä tämän keksinnön yhdisteiden valmistamiseksi käsittää reaktion, jossa lähtöaine V saate-
5 taan reagoimaan kaavan VII mukaisen yhdisteen kanssa,

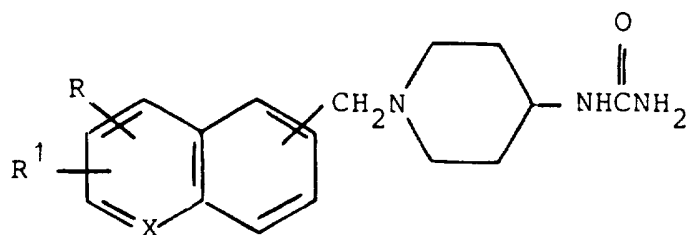


(VII)

jossa R² on edellä määritetty.

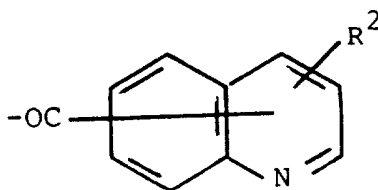
Tämä reaktio suoritetaan vaivattomasti sopivan inertin liuottimen läsnä ollessa, esimerkiksi tolueenin, pyridiinin, ksyleenin, klooribentseenin, dimetyyliformami-
15 din tai dioksaanin läsnä ollessa; pyridiinin ollessa edullinen. Reaktio suoritetaan edullisesti kuumentamalla palautusjäähdytyksellä, kunnes reagoiminen on päättynyt.

Edelleen eräs lisämenetelmä valmistaa tämän keksinnön yhdisteitä käsittää yhdisteen, jolla on kaava VIII
20



VIII

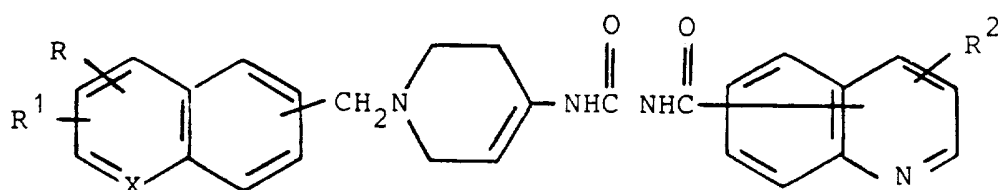
jossa R, R¹ ja X ovat edellä määritellyt, asyloimisen asy-
30 loivan aineen kanssa, joka sisältää ryhmän



Esimerkit ovat kinoliinikarboksyylihapon, kuten happoanhydridin, seosanhydridin, happohalidin tai kuten peptidikemiassa käytetyn aktivoituneen esterin, reaktiivisia johdannaisia. Muut asylointimenetelmät ovat hyvin alalla tunnettuja, kuten sellaiset, joissa käytetään yhdistettyjä reagensseja, kuten karbodi-imidejä, esimerkiksi disykloheksyylikarbodi-imidi.

Tämän keksinnön yhdiste voidaan myös valmistaa pelkistämällä yhdiste, jolla on kaava (IX)

10

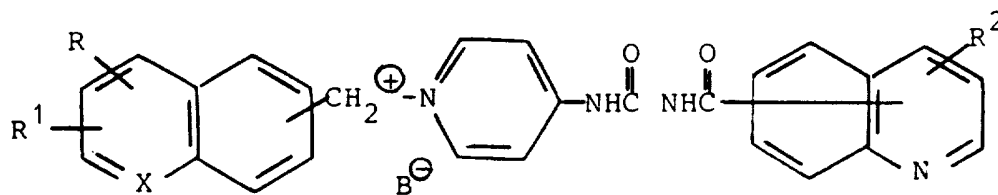


15

tai

(IX)

20



(X)

jossa B vastaa anionia, esimerkiksi halidi-ionia. Esimerkiksi katalyyttisellä hydruksella, esimerkiksi Raney-nikkelin tai platinakatalyytin läsnäollessa, saadaan keksinnön yhdisteet. Pelkistys voidaan saada aikaan myös menetelmällä, joka on kuvattu GB-patenttijulkaisun nro 1 542 137 eritelmässä. Tällaisessa pelkistysmenetelmässä käytetään alkalimetalliboorihydridiä sekundaarisessa alkanolisissa, jossa on 3 - 5 hiiliatomia, esimerkiksi isopropanolia. Pelkistämällä vaihtoehtoisesti kaavan (X) mukainen yhdiste, käyttäen alkalimetalliboorihydridiä metanolissa, saadaan dehydropiperidiiniyhdiste, jolla on kaava (IX).

35

Jokaisessa edellä mainitussa menetelmässä tämän

keksinnön yhdisteet voidaan erottaa vapaaseen emäsmuotoon tai suoloina, esimerkiksi happoadditiosuolana. Piperidii-
nirenkaassa olevan tertiaarisen tyypin muuttaminen neliar-
voiseksi voidaan laskea mukaan valinnaisena jälkivaiheena,
5 esimerkiksi käyttäen alkyyli- tai aryyli-alempia alkyyli-
halideja, esimerkiksi metyylijodidia, bentsyylikloridia.

Hapon lisäyksellä saatuihin suoloihin kuuluvat suo-
lat, joissa on farmaseuttisesti hyväksyttäviä happoja, ku-
ten suola-, rikki-, typpi-, vetybromi-, jodivety-, etik-
10 ka-, sitruuna-, viini-, fosfori-, fumaari-, maloni-, muu-
rahais- ja maleiinihappolisäyssi-suolat.

Seuraavat esimerkit valaisevat keksintöä:

Esimerkki 1

15 N-[[[1-(2-naftalenyylimetyyli)-4-piperidinyyli]ami-
no]karbonyyli]-6-kinoliinikarboksamidi

Suspensiota, jossa oli 4-amino-1-(2-naftalenyylimete-
tyyli)piperidiiniä (1,4 g, 5,83 mmol) ja N-aminokarbonyy-
li-6-kinoliinikarboksamidia (1,08 g, 5,02 mmol) pyridii-
nissä (7 cm³), kuumennettiin palautusjäähdytyksellä seitse-
20 män tuntia. Seos jätettiin huoneen lämpötilaan yön ajaksi,
sitten lisättiin vielä 4-amino-1-(2-naftalenyylimetyyli)-
piperidiiniä (0,3 g, 1,4 mmol) ja lämmitystä palautusjääh-
dytyksellä jatkettiin viisi tuntia. Liukenematon kiinteä
aine suodatettiin pois kuumasta seoksesta ja suodos lai-
25 mennettiin vedellä (8 cm³) ja suodatettiin uudelleen. Suo-
dos laimennettiin edelleen vedellä ja jäähdytettiin jäis-
sä. Saostunut kiinteä aine otettiin talteen ja kuivattiin
(0,46 g), sitten se kiteytettiin etanolilla (50 cm³), jol-
loin saatiin 0,30 g otsikon tuotetta, sp. 211 - 213 °C.

30 Analyysi

Saatu: C 73,79 H 6,07 N 12,64

C₂₇H₂₆N₄O₂ vastaa C 73,95 H 5,98 N 12,78

Esimerkki 2

N-[[[1-(kinol-6-yylimetyyli)-4-piperidinyyli]amino]karbonyyli]-6-kinoliinikarboksamidi

Suspensiota, jossa oli 4-amino-1-(6-kinolinyylimetyyli)piperidiiniä (1,0 g, 4,15 mmol) ja N-aminokarbonyyli-6-kinoliinikarboksamidia (0,7 g, 3,26 mmol) pyridiinissä (6 ml), kuumennettiin palautusjäähdytyksellä nopeasti kuusi tuntia. Lisättiin enemmän 4-amino-1-(6-kinolinyylimetyyli)piperidiiniä (0,2 g, 0,83 mmol) ja kuumennusta palautusjäähdytyksellä jatkettiin vielä kuusi tuntia. Seosta jäähdytettiin hiukan ja se laimennettiin etyyliasetaatilla (10 ml) ja jäähdytettiin sitten jäissä. Saostunut kiinteä aine otettiin talteen, pestiin hyvin etyyliasetaatilla ja kuivattiin (0,97 g).

Tuote jauhettiin kuivaksi kiehuvaan etyyliasetaatissa puolen tunnin aikana ja otettiin talteen kuumasta seoksesta, jolloin saatiin otsikon tuotetta 0,85 g, sp. 202 - 204 °C.

Analyysi

Saatu: C 70,05 H 5,93 N 15,59
 $C_{26}H_{25}N_5O_2 \cdot \frac{1}{2} H_2O$ vastaa C 70,33 H 5,79 N 15,77
 Otsikon yhdisteen, maleaatti x 1/4H₂O-suolan sp. oli 190 - 191 °C.

Esimerkki 3

N-[[[1-(6-fluori-2-naftalenyyylimetyyli)-4-piperidinyyli]amino]karbonyyli]-6-kinoliinikarboksamidi

N-[[[4piperidinyyli]amino]karbonyyli]-6-kinoliinikarboksamidia (1,49 g, 5 mmol) jauhettiin huumareissa ja suspendoitiin kuivassa DMF:ssä (15 ml), sitten lisättiin di-isopropyylietyyliamiinia (0,65 g, 5,04 mmol). Tähän sekoitettuun seokseen lisättiin liuos, jossa oli 2-bromimetyyli-6-fluorinaftaleenia (1,32 g, 5,02 mmol) kuivassa DMF:ssä (5 ml) tunnin aikana. Kun seosta oli sekoitettu vielä tunnin ajan, lisättiin edelleen liuosta, jossa oli 2-bromimetyyli-6-fluorinaftaleenia (0,1 g, 0,38 mmol) kui-

vassa DMF:ssa (2 ml). Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa yön yli, sitten seos laimennettiin vedellä (40 ml), jolloin saostui kiinteää ainetta, joka otettiin talteen, pestiin hyvin vedellä ja imettiin kuivaksi sintterillä. Tämä pestiin hyvin dietyylieetterillä, liuotettiin kloroformiin ja liuos kuivattiin $MgSO_4$:llä ja haihdutettiin, jolloin saatiin kiinteää ainetta (2,38 g).

Tuote suspendoitiin kiehuvaan etanolissa (35 ml) ja lisättiin maleiinihappoa (0,64 g, 5,52 mmol). Seosta sekoitettiin samanaikaisesti kun se jäähtyi huoneen lämpötilaan kolmen tunnin ajan ja otsikon tuote maleaattisuolana otettiin talteen ja kuivattiin (1,81 g), sp. 200 - 201 °C (pehmenee).

Analyysi

15 Saatu: C 65,02 H 5,26 N 9,86
 $C_{27}H_{25}FN_4O_2 \cdot C_4H_4O_4$ vastaa C 65,03 H 5,10 N 9,78
Esimerkki 4

N-[[[1-(6-fluori-2-naftalenyyylimetyyli)-4-piperidinyyli]amino]karbonyyli]-6-kinoliinikarboksamidi

20 Liuos, jossa on 6-isokinolinoyyli-isosyanaattia (4,16 g, 5 % ylimäärin) CH_2Cl_2 :ssa (20 ml), lisätään tiipottain sekoitettuun liuokseen, jossa on 4-amino-1-[(6-fluori-2-naftalenyyli)metyyli]piperidiiniä (5,2 g, 20 mmol) CH_2Cl_2 :ssa (100 ml), joka on suojattu ympäristön kosteudelta. Kun lisäys on saatu suoritettua, reaktiota sekoitetaan vielä tunnin ajan, sitten se haihdutetaan. Jäännös kiteytetään etanolilla, jolloin saadaan otsikon tuotetta. sp. 200 - 201 °C (pehmenee, maleaattisuola).

Esimerkki 5

30 N-[[[1-(6-fluori-2-naftalenyyylimetyyli)-4-piperidinyyli]amino]karbonyyli]-6-kinoliinikarboksamidi

35 Seosta, jossa on 6-kinolinoyylikloridia (4,77 g, 22 mmol), N-[[[1-(6-fluori-2-naftalenyyli)metyyli]-4-piperidinyyli]ureaa (6,02 g, 20 mmol), kuivaa pyridiiniä (2,5 ml) ja 1,2-dikloorietaania (30 ml), sekoitetaan palautus-

jäähdytyksellä 18 tuntia. Sitten liuos jäähdytetään, pestään natriumkarbonaatin vesiliuoksella, kuivataan ja haihdutetaan. Jäännös kiteytetään etanolilla, jolloin saadaan otsikon tuotetta, sp. 200 - 201 °C (pehmenee, maleaattisuola).

Esimerkki 6

N-[[[1-(6-fluori-2-naftalenyylimetyyli)-4-piperidinyyli]amino]karbonyyli]-6-kinoliinikarboksamidi

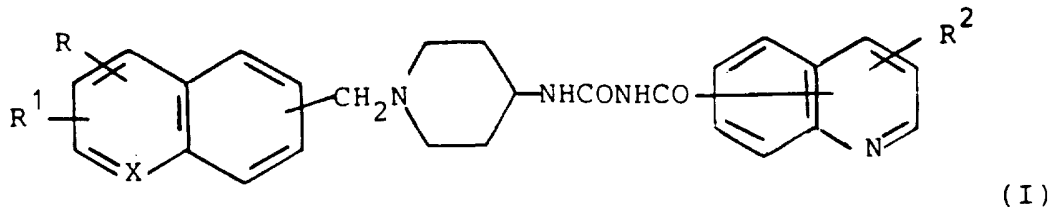
2-bromimetyyli-6-fluorinaftaleenia (12 g, 50 mmol) lisätään yhtenä annoksena liuokseen, jossa on N-[[[4-pyridyyli]amino]karbonyyli]-6-kinoliinikarboksamidia (14,9 g, 50 mmol) dimetyyliformamidissa (50 ml). Seosta sekoitetaan kaksi tuntia, sitten se laimennetaan vedellä (100 ml), jolloin saostuu N-[[[1-[(6-fluori-2-naftalenyylimetyyli)-4-pyridiniumamino]karbonyyli]-6-kinoliinikarboksamidibromidia.

Edellä oleva tuote suspendoidaan isopropanolissa (100 ml), lisätään natriumboorihydridiä (6 g, 180 mmol) ja seosta sekoitetaan palautusjäähdytyksellä 16 tuntia. Liuotin haihdutetaan ja jäännös jauhetaan kuivaksi vedellä. Saostunut tuote otetaan talteen ja kiteytetään etanolilla, jolloin saadaan otsikon tuotetta, sp. 200 - 201 °C (pehmenee, maleaattisuola).

Patenttivaatimus

Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisen yhdisteen, jolla on kaava I

5



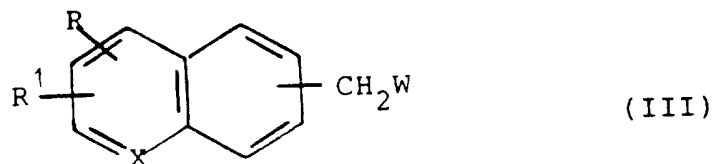
10

tai sen suolan valmistamiseksi, jossa kaavassa =X- on =CH- tai =N-, R ja R¹ vastaavat itsenäisesti vetyä, halogeenia tai alempaa alkoksia ja R² on vety tai substituentti, joka on valittu seuraavista: halogeeni, alempi alkyyli, alempi alkoksi tai halo-alempi alkyyli, t u n n e t t u siitä, että

15

(a) yhdiste, jolla on kaava (III)

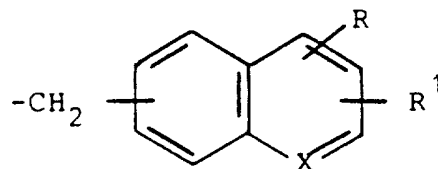
20



25

jossa X, R ja R¹ ovat edellä määritetyt ja W vastaa lähtevää ryhmää tai radikaalia, jolla on kaava OSO₂OR³, jossa R³ on

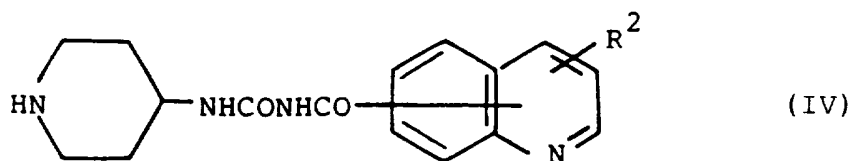
30



saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava (IV),

35

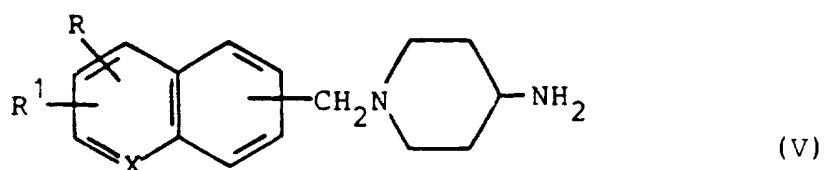
5



jossa R^2 on edellä määritelty;

(b) yhdiste, jolla on kaava (V)

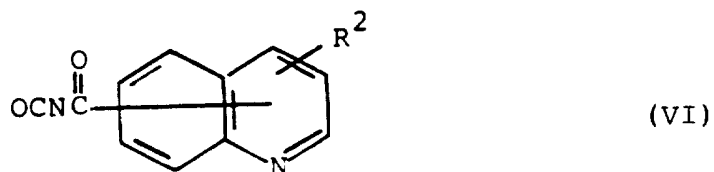
10



15

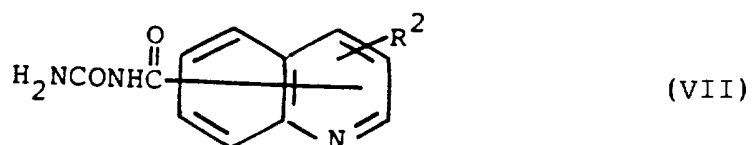
jossa X, R ja R^1 ovat edellä määritellyt, saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava (VI)

20



tai yhdisteen kanssa, jolla on kaava (VII),

25

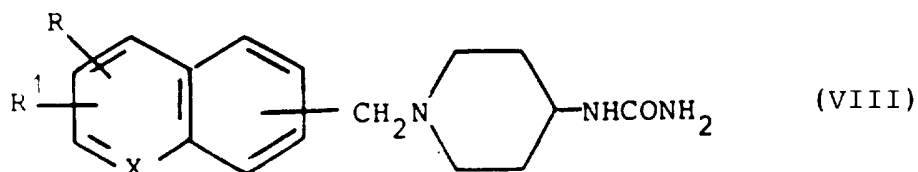


30

jossa R^2 on edellä määritelty, tai

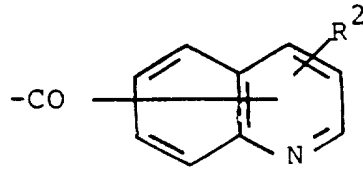
(c) asyloidaan yhdiste, jolla on kaava (VIII),

35



jossa R on edellä määritelty, asyloivalla aineella, jossa on ryhmä

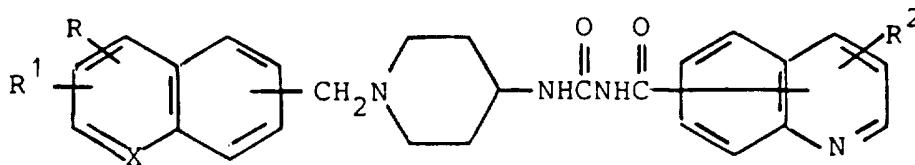
5



tai

(d) pelkistetään yhdiste, jolla on kaava (IX)

10

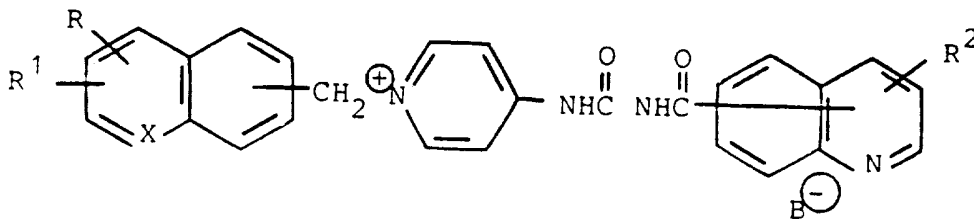


15

(IX)

tai

20



jossa B vastaa anionia ja X, R, R¹ ja R² ovat edellä määritellyt, tai

25

(e) muutetaan emäksinen yhdiste, jolla on kaava I, happoadditiosuolaksi tai kvaternaarisiksi ammoniumsuolaksi; tai

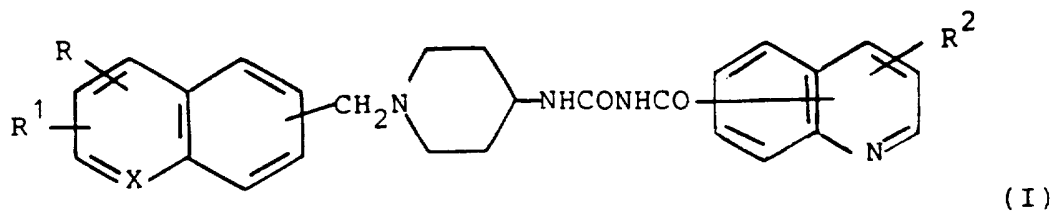
30

(f) muutetaan kaavan I mukaisen yhdisteen happoadditiosuola vapaaksi emäsmuodoksi.

Patentkrav

Förfarande för framställning av en terapeutiskt användbar förening med formeln I

5



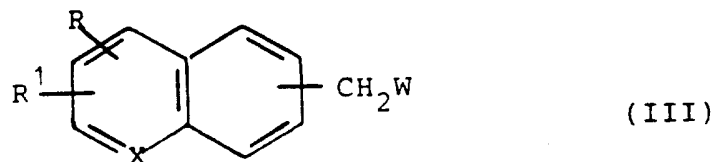
10

eller dess salt, där =X- är =CH- eller =N-, R och R¹ är oberoende av varandra väte, halogen eller lägre alkoxi och R² är väte eller en substituent, som valts bland följande: halogen, lägre alkyl, lägre alkoxi eller halo-lägre alkyl, k ä n n e t e c k n a t därav, att

15

(a) en förening med formeln (III)

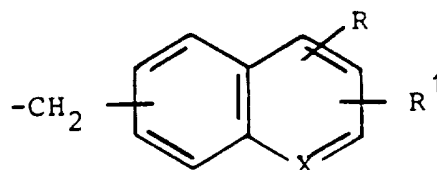
20



25

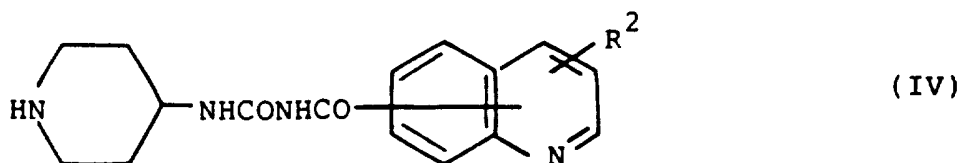
där X, R och R¹ är som ovan definierats och W motsvarar en avgående grupp eller en radikal med formeln OSO₂OR³ där R³ är

30



bringas att reagera med en förening med formeln (IV)

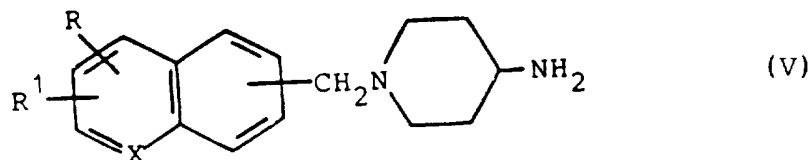
35



där R^2 är som ovan definierats;

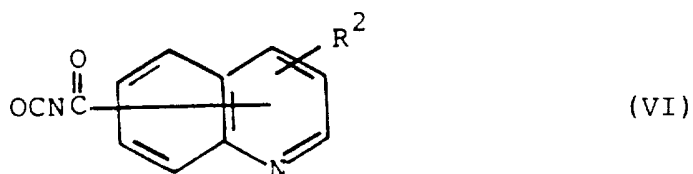
(b) en förening med formeln (V)

5



där X, R och R^1 är som ovan definierats, bringas att reagera med en förening med formeln (VI)

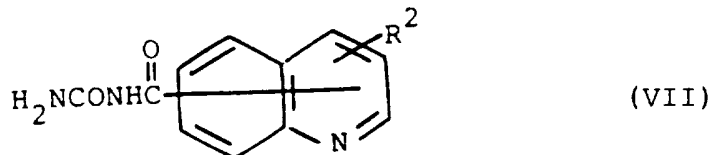
10



15

eller med en förening med formeln (VII)

20

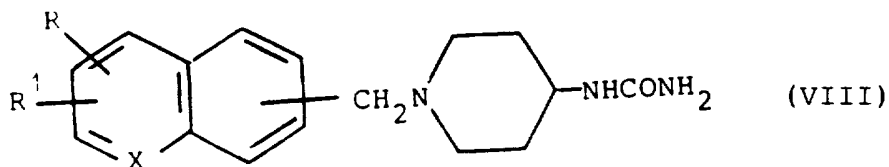


där R^2 är som ovan definierats, eller

25

(c) en förening med formeln (VIII)

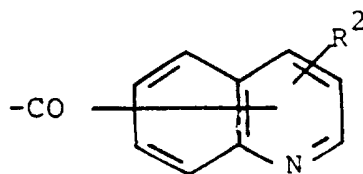
30



där R är som ovan definierats, acyleras med ett acyleringsmedel innehållande gruppen

35

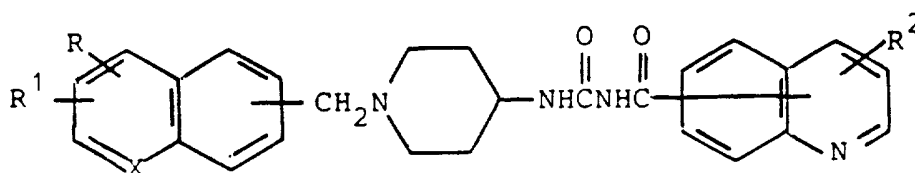
5



eller

(d) en förening med formeln (IX)

10

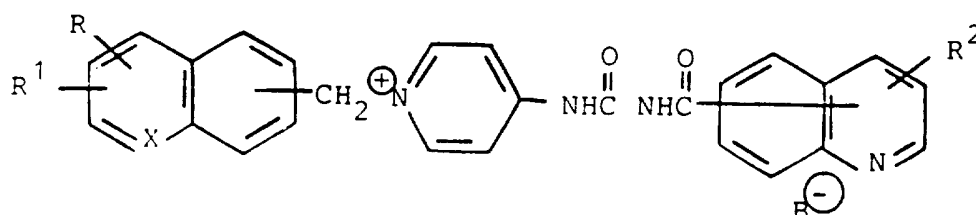


(IX)

15

eller

20



där B är en anjon och X, R, R¹ och R² är som ovan definierats, reduceras, eller

25

(e) en basisk förening med formeln I omvandlas till ett syraadditionssalt eller ett kvaternärt ammoniumsalt; eller

(f) ett syraadditionssalt med formeln I omvandlas till fri basform.