

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 751186 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 751186

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **21.04.1975**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **21.04.1975**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **23.10.1975**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

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

22.04.1974 US 462944

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •A.H. Robins Company Incorporated, 1407 Cummings Drive, Richmond, Va. 23220, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Helsley, Grover Cleveland, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Berggren Oy Ab, Antinkatu 3 C, 00100 Helsinki

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

5-(3)substituoidut 10,11,-dihydro-5H-dibents/b,f/atsepiinit

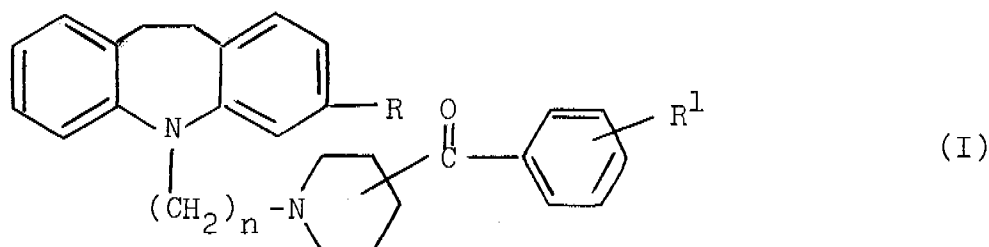
5-(3)substituerade 10,11-dihydro-5H-dibenz/b,f/azepiner

A.H. ROBINS COMPANY, 1407 Cummings Drive, Richmond, Virginia 23220,
USA

5-(3-)substituoidut 10,11-dihydro-5H-dibents/b,f7atsepiinit -
5-(3-)substituerade 10,11-dihydro-5H-dibenz/b,f7azepiner

Esillä oleva keksintö koskee 10,11-dihydro-5H-dibents/b,f7atsepiinejä ja tarkemmin sanoen 5-(3-)substituoituja 10,11-dihydro-5H-dibents-/b,f7atsepiineja, niitä aktiivisina aineina sisältäviä seoksia ja menetelmiä niiden valmistamiseksi.

Nämä uudet keksinnön mukaiset yhdisteet vastaavat yleistä kaavaa I:



jossa kaavassa

R on vety, bromi, kloori, metoksi, trifluorimetyylisulfamoyyli tai N,N-dimetyylisulfamoyyli,

R^1 on vety, alempi alkoksi, alempi alkyyli, trifluorimetyyli tai halogeeni, jonka atomipaino on pienempi kuin 80,

n on positiivinen kokonaisluku 2-4, ja

niiden myrkyttömät farmaseuttisesti sopivat happoadditiosuolat.

Keksintö käsittää kaikki ne erilaiset toteuttamismuodot, jotka kaavasta I voidaan todeta, ja vastaavat arvot, jotka on esitetty merkinöillä R , R^1 ja n .

Keksinnön erään toteuttamismuodon mukaisesti voi arvo n olla 2-4 ja R on vety, kun taas erään toisen toteuttamismuodon mukaisesti n voi olla 3 tai 4 ja R on kloori, bromi tai fluori.

Keksinnön eräs toinen toteuttamismuoto käsittää sellaiset yhdisteet, joissa n on 3, R on kloori, bromi tai fluori, ja bentsoyyliryhmä on liittynyt piperidiinirenkaan 3- tai 4-asemaan.

Esillä olevan keksinnön erään edullisen toteuttamismuodon muodostaa sellainen yhdiste, jossa n on 3, R on fluori ja bentsoyyliryhmä on kiinnittynyt piperidiinirenkaan 4-asemaan.

Depressiota estävä vaikutus on todettu:

(a) antamalla yhdisteitä intraperitoneaalisesti hiirille annoksina 10, 20 ja 40 mg/kg ja tämän jälkeen (i.p.) 300 mg/kg 1-dopa-3-(3,4-dihydroksifenyyli)-6-alaniinia⁷ 60 min kokeiltavan yhdisteen annostelun jälkeen. Kuolleiden hiirien suhde käytettyjen hiirien määrään nähden (24 tunnin kuluttua) osoittaa kokeiltavan yhdisteen tehokkuuden depressiota estävänä aineena. Koetta valvottiin käyttämällä tunnettua depressiota estävää ainetta, nimittäin amitriptyliiniä;

(b) antamalla näitä yhdisteitä intraperitoneaalisesti (mg/kg) hiiriä tappaville rotille. Hiiriä pannaan rottien häkkiin ja surmattujen hiirien suhde aikaisempaan verrattuna osoittaa koeyhdisteen tehokkuuden depressiota estävänä aineena. Suurin osa rauhoittavia aineita on tehottomia tässä suhteessa.

Yhdisteellä 5-{3-4-(4-fluoribentsoyyli)piperidinyyli⁷propyyli}-10,11-dihydro-5H-dibents/6,f7atsepiini osoittautui olevan depressiota estäviä ominaisuuksia edellä kuvatuissa menetelmissä käytettynä.

Esillä olevan keksinnön eräänä tarkoituksena on tämän johdosta aikaansaada uusia 5-(3-)substituoituja 10,11-dihydro-5H-dibents/6,f7atsepiineja. Edelleen on tarkoituksena aikaansaada uusia 5-(3-)substituoituja 10,11-dihydro-5H-dibents/6,f7atsepiineja, joilla on depressiota estävä vaikutus. Tarkoituksena on edelleen aikaansaada menetelmiä

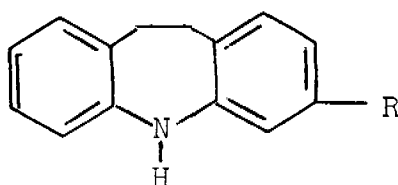
uusien yhdisteiden valmistamiseksi ~~sekä näitä yhdisteitä aktiivisina aineina sisältävien farmaseuttisten yhdisteiden valmistamiseksi, ja menetelmiä niiden käyttämiseksi.~~ Muut päämäärät ilmenevät alan asiantuntijalle keksinnön seuraavasta selityksestä.

Termi "alempi alkyyli", jota käytetään tässä selityksessä ja patenttivaatimuksissa, käsittää suoran ja haarautuneen ketjun omaavat radikaalit, joissa on aina 8 hiiliatomia, ja tällaisia ovat esim. sellaiset ryhmät kuin metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, butyyli, isobutyyli, tertiäärinen butyyli, amyli, isoamyli, heksyyli, heptyyli ja oktyyli.

Ryhmällä "alempi alkoksi" on kaava -O-alempi alkyyli.

Keksinnön mukaisia yhdisteitä käytetään edullisesti myrkyttömien, farmaseuttisesti sopivien happoadditiosuolojen muodossa. Tällaisilla suoloilla on parempi vesiliukoisuus kuin vapaalla emäksellä. Vaikka-kin myrkyttömät suolat ovat edullisimpia, voidaan valmistaa mitä hyvänsä suolaa kemiallisena välituotteena käytettäväksi, kuten valmistettaessa jotain muuta happoadditiosuolaa, joka on sopiva annosteltavaksi halutun fysiologisen vaikutuksen aikaansaamiseksi. Sopivia farmaseuttisia happoadditiosuoloja ovat sellaiset, jotka on johdettu epäorgaanisista hapoista, kuten kloorivety-, bromivety-, rikki- ja fosforihapoista, ja orgaanisista hapoista, kuten etikka-, sitruuna-, maito-, maleiini-, oksaali-, fumaari- ja viinihaposta. Edullisimpia additiosuoloja ovat hydrokloridi, maleaatti, fumaraatti ja oksalaatti. Yhdisteiden happoadditiosuoloja valmistetaan sopivasti saattamalla emäksiset yhdisteet reagoimaan hapon kanssa, joista jompi kumpi tai molemmat voivat olla eetteri-, alkoholi- tai asetoniliuosten muodossa.

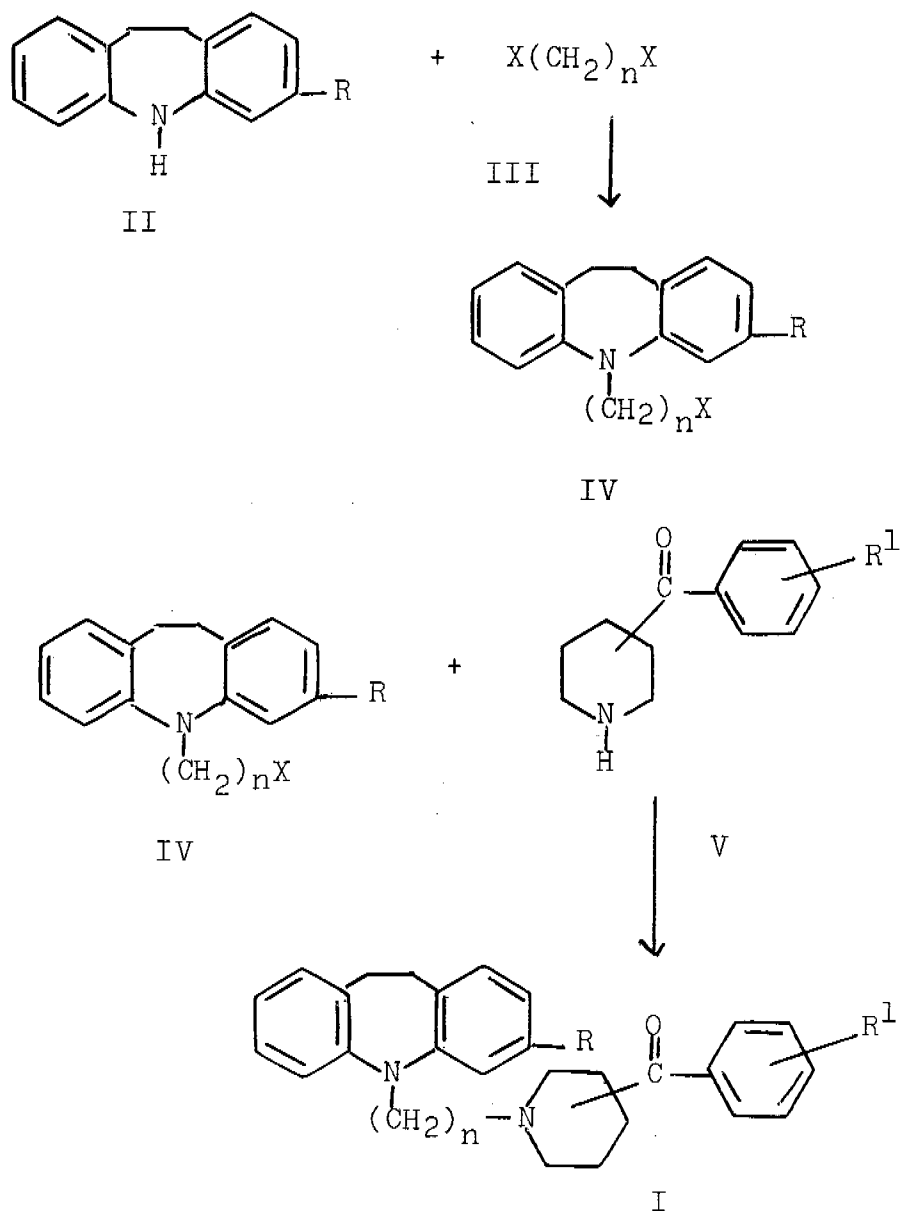
Lähtöainemateriaaleja, joita käytetään valmistettaessa uusia kaavan I mukaisia yhdisteitä, ovat kaavan II mukaiset yhdisteet, nimittäin 10,11-dihydro-5H-dibents[$\bar{b}$, $\bar{f}$]atsepiinit ja niiden 3-substituoidut johdannaiset, joita pidetään kaupan, ja joita voidaan valmistaa tunnetuilla kemiallisessa kirjallisuudessa kuvatuilla menetelmillä.



(II)

Keksinnön mukaisia uusia yhdisteitä valmistettaessa käytetyt bentsoyylipiperidiinit ovat myös tunnettuja yhdisteitä tai niitä voidaan valmistaa helposti US-patentissa n:o 3 576 810 kuvatuilla menetelmillä.

Uusien 5-(3-)substituoitujen 10,11-dihydro-5H-dibents[b,f]atsepiinien valmistus voidaan toteuttaa sekoittamalla keskenään ja saattamalla reagoimaan valittu 10,11-dihydro-5H-dibents[b,f]atsepiini (II) α,ω -dihaloalkaanin (III), edullisesti α -kloori- ω -bromialkaanin, kanssa, jolloin saadaan 5-(3-)(ω -haloalkyyli)-10,11-dihydro-5H-dibents[b,f]atsepiini (IV), joka voidaan saattaa reagoimaan valitun bentsoyylipiperidiinin (V) kanssa. Reaktiosarja on seuraava:



joissa kaavoissa R, R¹ ja n tarkoittavat samaa kuin edellä ja X on halogeeni, edullisesti bromi tai kloori.

Eräs yleinen menetelmä uusien kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi on seuraava.

V
Sekoitettu suspensio, joka sisältää alkyylilitidiä tai alkalimetalliamidia, esim. butyyllitidiä^{liumia} tai natriumamidia, sopivassa orgaanisessa liuottimessa, kuten tolueenissa, ja valittua 10,11-dihydro-5H-dibents/b,f7atsepiinia (II), kuumennetaan palautusjäähdyttämällä noin 4-6 tuntia, tämän jälkeen lisätään α , ω -dihaloalkaania (III) ja kuumennetaan palautusjäähdyttämällä jatketaan noin 8-16 tuntia. Reaktioseosta käsitellään sitten uuttamalla happo-emäksellä ja 5-(ω -haloalkyyli)-10,11-dihydro-5H-dibents/b,f7atsepiini (IV) erotetaan tavannaomaisilla menetelmillä, kuten kiteyttämällä tai kromatograafisesti, edullisesti tislamalla alipaineessa. Sekoitettua seosta, joka sisältää 5-(ω -haloalkyyli)-10,11-dihydro-5H-dibents/b,f7atsepiinia (IV), valittua bentsoyylipiperidiiniä (V) ja kaliumkarbonaattia sopivassa liuottimessa, kuten n-butanilissa tai dimetyyliformamidissa, kuumennetaan lämpötilassa noin 80-110°C, edullisesti noin 90-100°C, 14-20 tuntia. Jäähdytetty reaktioseos suodatetaan vapaaksi kiinteistä aineista, liuotin poistetaan alipaineessa, jäännösmateriaali liuotetaan sopivaan orgaaniseen liuottimeen, kuten eetteriin, liuos suodatetaan ja 5-(ω -bentsoyylipiperidinyyli)alkyyli-10,11-dihydro-5H-dibents/b,f7atsepiini (I) erotetaan jollain sopivalla menetelmällä, kuten tislamalla, kromatograafisesti, kiteyttämällä tai muuttamalla sopivaksi happoadditiosuolaksi.

Käyttökelpoisia 3-substituoituja 10,11-dihydro-5H-dibents/b,f7atsepiineja ovat mm. seuraavat:

3-bromi-10,11-dihydro-5H-dibents/b,f7atsepiini,
3-kloori-10,11-dihydro-5H-dibents/b,f7atsepiini,
3-metoksi-10,11-dihydro-5H-dibents/b,f7atsepiini,
3-trifluorimetyyli-10,11-dihydro-5H-dibents/b,f7atsepiini,
3-sulfamoyyli-10,11-dihydro-5H-dibents/b,f7atsepiini ja
3-(N,N-dimetyylisulfamoyyli)-10,11-dihydro-5H-dibents/b,f7atsepiini.

Bentsoyylipiperidiinejä, joita voidaan käyttää keksinnön mukaisesti, ovat mm. seuraavat:

3-bentsoyylipiperidiini,
 4-bentsoyylipiperidiini,
 4-(4-fluoribentsoyyli)piperidiini,
 4-(4-klooribentsoyyli)piperidiini,
 4-(4-bromibentsoyyli)piperidiini,
 4-(3-trifluorimetyyllibentsoyyli)piperidiini,
 3-(4-fluoribentsoyyli)piperidiini,
 3-(4-klooribentsoyyli)piperidiini,
 3-(3-trifluorimetyyllibentsoyyli)piperidiini,
 4-(4-metyyllibentsoyyli)piperidiini,
 4-(4-metoksibentsoyyli)piperidiini,
 3-(4-etyyllibentsoyyli)piperidiini,
 3-(4-metoksibentsoyyli)piperidiini, ja
 4-(4-bromibentsoyyli)piperidiini.

Esimerkki 1

5-(3-klooripropyli)-10,11-dihydro-5H-dibents/ $\bar{b}$,f7atsepiini

Liuos, jossa oli 10,11-dihydro-5H-dibents/ $\bar{b}$,f7atsepiinia (19,5 g; 0,10 moolia) kuivassa eetterissä, lisättiin liuokseen, jossa oli 7,7 g (0,12 moolia) butyyllitiumia heksaanissa. Sekoitettua liuosta lämmitettiin noin 1 tunti ja sitten siihen lisättiin 31,0 g (0,20 moolia) bromipropylikloridia eetterissä ja saatua seosta kuumennettiin palautusjäähdyttämällä 16 tuntia. Analyysi osoitti, ettei reaktiota ollut tapahtunut. Reaktioseokseen lisättiin sitten noin 1 litra tolueenia, alhaisemmassa lämpötilassa kiehuvat liuottimet poistettiin tislamalla ja reaktioseosta kuumennettiin palautusjäähdyttämällä ja sekoittaen 12 tuntia. Reaktioseosta edelleen käsiteltäessä saatiin 7,0 g 5-(3-klooripropyli)-10,11-dihydro-5H-dibents/ $\bar{b}$,f7atsepiinia, kp. 150-153°C (0,03 mm). Lisäksi saatiin 6,0 g epäpuhdasta materiaalia, joka sisälsi noin 15 % reagoimatonta 10,11-dihydro-5H-dibents/ $\bar{b}$,f7atsepiinia, joka tislautui lämpötilassa 140-150°C (0,03 mm).

5-{3-/4-(4-fluoribentsoyyli)piperidinyyli7propyyli}-10,11-dihydro-5H-dibents/ $\bar{b}$,f7atsepiini

Sekoitettua seosta, jossa oli 4,5 g (0,017 moolia) 5-(3-klooripropyli)-10,11-dihydro-5H-dibents/ $\bar{b}$,f7atsepiinia, 3,4 g (0,017 moolia) 4-(4-fluoribentsoyyli)piperidiiniä, 10,0 g kaliumkarbonaattia ja 75 ml dimetyyliformamidia, kuumennettiin lämpötilassa 90-100°C 16 tuntia. Jäähdytetty suspensio suodatettiin, liuotin poistettiin alipai-

neessa ja jäännösöljy liuotettiin eetteriin ja suodatettiin liukene-
mattomien aineiden poistamiseksi. Kirkasta suodosta käsiteltiin liuok-
sella, jossa oli 2,1 g (0,017 moolia) oksaalihappodihydraattia isopro-
panolissa. Jäähdytettäessä erottunut oksalaatti otettiin talteen suo-
dattamalla. Suola sulii lämpötilassa 150-155°C ja sen paino oli 2,9 g
(saanto 32 %). Uudelleenkiteyttämisen jälkeen isopropanolista oli
suolan sp. 156-159°C.

Analyysi: laskettu yhdisteelle $C_{31}H_{33}N_2O_5F$: C 69,91; H 6,24; N 5,26
saatu : C 70,03; H 6,30; N 5,31

Mitä hyvänsä edellä mainittua kaavan I mukaista farmaseuttisesti ak-
tiivista yhdistettä voidaan antaa tehokkaissa määrissä potilaalle tai
eläimille terapeuttisissa tarkoituksissa tavanomaisella annostusta-
valla ja tavanomaisissa annostusmuodoissa, kuten oraalisesti liuoksi-
na, emulsioina, suspensioina, pillereinä, tabletteina ja kapseleina
joissain farmaseuttisesti sopivissa kantaja-aineissa ja parenteraali-
sesti steriilien liuosten muodossa.

Parenteraalista annostelua varten voi kantaja- tai lisäaine olla
steriili, parenteraalisesti sopiva neste, esim. vesi tai parenteraali-
sesti sopiva öljy kuten arakkiöljy, ampulleihin sovitettuna.

Vaikkakin erittäin pienet määrät keksinnön mukaisia aktiivisia ainei-
ta ovat tehokkaat vähäisemmän terapian aikaansaamiseksi tai tapauk-
sissa, joissa niitä annetaan sellaisille yksilöille, joilla on suh-
teellisen alhainen ruumiinpaino, ovat annosyksiköt tavallisesti 5
mg:sta ylöspäin ja edullisesti 25, 50 tai 100 mg tai vielä enemmän
riippuen luonnollisesti sairauden vaikeusasteesta ja halutusta loppu-
tuloksesta. 5-10 mg näyttää olevan optimi annosyksikköä kohden, ja
laajempina rajoina voidaan käyttää 1-500 mg annosyksikköä kohden.
Päivittäinen annos on edullisesti 10-100 mg. Keksinnön mukaiset aktii-
viset aineet voidaan yhdistää myös muiden farmakologisesti aktiivis-
ten aineiden kanssa, kuten edellä on mainittu. On vain välttämätöntä,
että aktiivisen aineosan määrä on riittävä, so. että sopiva tehokas
annos aikaansaadaan käytetyn annosyksikön avulla. On ilmeistä, että
useita annosyksikkömuotoja voidaan annostella samanaikaisesti. Tarkka
yksilöllinen annostus, samoin kuin päivittäiset annokset, riippuvat
luonnollisesti yleisistä lääketieteellisistä periaatteista, jotka
lääkäri tai eläinlääkäri vahvistaa.

Seuraavat valmisteet ovat tyypillisiä kaikille keksinnön mukaisille farmakologisesti aktiivisille yhdisteille.

Valmisteseokset

(1) Kapselit

Valmistettiin kapseleita, jotka sisälsivät aktiivista ainetta 5 mg, 10 mg, 25 mg ja 50 mg kapselia kohden. Käytettäessä suurempia aktiivisen aineosan määriä voidaan laktoosin määrää pienentää.

<u>Tyypillinen kapseloitava seos</u>	<u>Per kapseli, mg</u>
Aktiivista aineosaa suolana	5
Laktoosia	259
Törkkelystä	126
Magnesiumstearaattia	<u>4</u>
Yhteensä	394

Muutamit muut kapselit sisältävät edullisesti suuremman määrän aktiivista ainetta, esim. seuraavasti:

<u>Aineosat</u>	<u>100 mg per kapseli</u>	<u>250 mg per kapseli</u>	<u>500 mg per kapseli</u>
Aktiivista aineosaa suolana	100	250	500
Laktoosia	214	163	95
Tärkkelystä	87	81	47
Magnesiumstearaattia	<u>4</u>	<u>6</u>	<u>8</u>
Yhteensä	399	500	650

Kussakin tapauksessa sekoitetaan valittu aktiivinen aineosa perusteellisesti laktoosin, tärkkelyksen ja magnesiumstearaatin kanssa ja seos kapseloidaan.

(2) Tabletit

Seuraavassa esitetään tyypillinen sellaisen tabletin kokoomus, joka sisältää 5,0 mg aktiivista aineosaa tablettia kohden. Tätä kaaviota voidaan käyttää käytettäessä muita aktiivisen aineen määriä säätämällä vastaavasti dikalsiumfosfaatin määrää.

	<u>Per tabletti, mg</u>
1. Aktiivista aineosaa	5,0
2. Maissitärkkelystä	15,0
3. Maissitärkkelystä (tahna)	12,0
4. Laktoosia	35,0
5. Dikalsiumfosfaattia	132,0
6. Kalsiumstearaattia	<u>2,0</u>
Yhteensä	202,0

Aineosat 1, 2, 4 ja 5 sekoitetaan perusteellisesti keskenään. Aineosa 3 valmistetaan 10 %:seksi tahnaksi veteen. Seos rakeistetaan tärkkelystahnan kanssa ja kostea massa johdetaan seulan n:o 8 (mesh) lävitse. Kostea rakeisten kuivataan ja seulotaan seulan n:o 12 lävitse. Kuivatut rakeet sekoitetaan kalsiumstearaatin kanssa ja puristetaan.

<u>(3) Injektoitava - 2 %:nen steriili liuos</u>	<u>Per ml</u>
Aktiivista aineosaa	mg 20
Säilöntäainetta, esim. klooributanolia, p/t-prosentti	0,5
Injektoitavaa vettä q.s.	

Liuos valmistetaan, kirkastetaan suodattamalla, täytetään ampulleihin, jotka suljetaan ja joista käsitellään autoklaavissa.

Esimerkki 2

1) 5-kloorikarbonyyli-10,11-dihydro-5H-dibents/ $\bar{b}$,f7atsepiini
Fosgeenin annettiin poreilla sekoitettuun, palautusjäähdytettyyn liuokseen, jossa oli 20 g (0,103 moolia) 10,11-dihydro-5H-dibents/ $\bar{b}$,f7atsepiinia 400 ml:ssa kuivaa bentseeniä tunnin ajan. Kun oli kuumennettu palautusjäähdyttään yli yön, väkevöitiin jäähdytetty reaktioseos, jolloin saatiin vihreä kiinteä jäännös, joka kiteytettiin uudelleen sykloheksaanista, jolloin saatiin 22,5 g tuotetta (saanto 85,4 %), sp. 119-121°C.

2) 5-(3-klooripropoksikarbonyyli)-10,11-dihydro-5H-dibents/ $\bar{b}$,f7atsepiini

Sekoitettua liuosta, jossa oli 2,6 g (0,01 moolia) 5-kloorikarbonyyli-10,11-dihydro-5H-dibents/ $\bar{b}$,f7atsepiinia ja 1,0 g (0,01 moolia) 3-klooripropanolia 25 ml:ssa bentseeniä, käsiteltiin lisäämällä tiopottain 25,8 ml 50 %:sta natriumhydroksidin vesiliuosta. Emäksisen liuoksen lisäämisen jälkeen sekoitettiin reaktioseosta voimakkaasti.

noin 0,5 tuntia ja bentseeniliuos erotettiin sitten, pestiin vedellä, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin, jolloin saatiin 2,5 g (saanto 79 %) tuotetta. Tuotteen atomien magneettisen resonanssin spektri ja massaspektri vastasivat oletettua rakennetta.

3) 5-{3-/4-(p-fluoribentsyyli)piperidinyyli7propoksikarbonyyli}-10,11-dihydro-5H-dibents/b,f7atsepiini-hydrokloridi

Sekoitettua liuosta, jossa oli 1,5 g (0,005 moolia) 5-(3-klooripropoksikarbonyyli)-10,11-dihydro-5H-dibents/b,f7atsepiinia, 1,2 g (0,005 moolia) 4-p-fluoribentsoyylipiperidiinihydrokloridia ja 0,84 g (0,1 moolia) natriumbikarbonaattia ja 25 ml n-butanolia, kuumennettiin palautusjäähdyttään 16 tuntia. Jäähdytetty reaktioseos suodattettiin, suodos väkevöitiin ja jäännösöljy muutettiin hydrokloridisuolaksi eetteripitoisen kloorivedyn avulla.

4) 5-{3-/4-(p-fluoribentsoyyli)piperidinyyli7propyyli}-10,11-dihydro-5H-dibents/b,f7atsepiini

Yhdiste valmistettiin dekarboksyloimalla esituote, 5-{3-/4-(p-fluoribentsoyyli)piperidinyyli7propoksikarbonyyli}-10,11-dihydro-5H-dibents/b,f7atsepiini, kuumentamalla molekulaarisessa tislauksputkiuunissa lämpötilassa 230-250°C.

Esimerkki 3

1) 2-(3-klooripropoksi)tetrahydropyraani

8,4 g:an (0,1 moolia) dihydropyraania lisättiin samalla sekoittaen 9,5 g (0,1 moolia) 3-klooripropanolia (1 tippa kloorivedyn eetteriliuosta lisättiin dihydropyraaniin katalyytiksi). Reaktio oli ekso-terminen. Sen jälkeen kun reaktioseos oli jäähdytetty huoneen lämpötilaan, liuotettiin seos petrolieetteriin ja pestiin natriumbikarbonaatin vesiliuoksella. Kuivatti petrolieetteriliuos väkevöitiin, jolloin saatiin 14 g (saanto 78 %) tuotetta.

2a) 5-/3-(2-pyranyylioksi)propyyli7-10,11-dihydro-5H-dibents/b,f7-atsepiini

Liuos, jossa oli 4,0 g (0,02 moolia) 10,11-dihydro-5H-dibents/b,f7-atsepiinia 20 ml:ssa dimetyyliformamidia, lisättiin tipottain sellaiseen sekoitettuun seokseen, jossa oli natriumhydridiä ja 50 ml dimetyyliformamidia ja jota pidettiin lämpötilassa 50-60°C. Kun oli sekoitettu vielä 2 tuntia korotetussa lämpötilassa, lisättiin tipot-

tain 4,5 g (0,025 moolia) 2-(3-klooripropoksi)pyraania 20 ml:ssa dimetyyliformamidia. Reaktioseosta sekoitettiin vielä 4 tuntia lämpötilassa 50-60°C ja sitten 48 tuntia huoneen lämpötilassa. Reaktioseos laimennettiin suurella vesiyylimäärällä ja seos uutettiin kloroformilla. Haihdutettaessa kloroformiuute saatiin raakaa 5-3-(2-pyranyylioksi)propyyli7-10,11-dihydro-5H-dibents/b,f7atsepiinia (saanto 25-30 %).

Käsittely toistettiin käyttäen seuraavia muunnoksia:

2b) 10,11-dihydro-5H-dibents/b,f7atsepiinia (4,0 g; 0,02 moolia) 20 ml:ssa kuivaa dimetyyliformamidia lisättiin tipottain sellaiseen sekoitettuun suspensioon, jossa oli 1,3 g (0-03 moolia) natriumhydridiä 30 ml:ssa kuivaa dimetyyliformamidia, lämpötilassa 50°C typpikehässä. 2 tunnin pituisen sekoittamisen jälkeen lämpötilassa 50°C lisättiin tipottain 4,5 g (0,025 moolia) 2-(3-klooripropoksi)pyraania 10 ml:ssa kuivaa dimetyyliformamidia ja sekoittamista jatkettiin 16 tuntia lämpötilassa 50°C. Jäähdytettyä reaktioseosta käsiteltiin käyttäen vesiyylimäärää ja se uutettiin sitten kloroformilla. Yhdistetyt kloroformiuutteet pestiin vedellä, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja kuivattu liuos väkevöitiin, jolloin saatiin raakatuotetta, jonka todettiin olevan halutun tuotteen ja lähtöaine-atsepiinin 1:1-seos.

2c) Käsittely 2b) toistettiin käyttäen kuivaa tolueenia kuivan dimetyyliformamidin sijasta. Atomien magneettisen resonanssin spektri osoitti, että eristetty tuote oli haluttu materiaali. Raakatuotteen saanto oli 91 %.

2d) Käsittely 2c) toistettiin käyttäen kondensoimisaineena n-butyylilítiumia natriumhydridin sijasta. Reaktioseosta käsiteltäessä todettiin jäännösmateriaalin muodostuvan halutun tuotteen ja lähtöaine-atsepiinin 1:1-seoksesta.

3a) 5-(3-klooripropyyli)-10,11-dihydro-5H-dibents/b,f7atsepiini 5-3-(2-pyranyylioksi)propyyli7-10,11-dihydro-5H-dibents/b,f7atsepiinia (1,0 g; 0,0027 moolia) ja 0,7 g (0,0054 moolia) tionyylikloridia 50 ml:ssa kloroformia sekoitettiin 8 tuntia. Kloroformipitoinen reaktioseos pestiin 3-n natriumhydroksidin vesiliuoksella, kloroformikerros erotettiin, pestiin vedellä, kuivattiin magnesiumsul-

faatilla ja kuivattu liuos väkevöitiin, jolloin saatiin 30 % tuotetta.

3b) 5-(3-hydroksipropyli)-10,11-dihydro-5H-dibents/b,f7atsepiini
5-/3-(2-pyranyylioksi)propyyli7-10,11-dihydro-5H-dibents/b,f7atsepiini
 a (5,8 g; 0,0172 moolia) sekoitettiin 50 ml:n kanssa 3-n kloorivetyhappoa ja 50 ml:n kanssa etanolia ja saatua liuosta kuumennettiin palautusjäähdyttään 3 tuntia. Jäähdytetty reaktioseos tehtiin emäksiseksi, uutettiin kloroformilla, yhdistetyt kloroformiuutteet pestiin vedellä, kuivattiin magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja väkevöitiin. Jäännösöljyn todettiin olevan atomien magneettisen resonanssin spektrin ja massaspektrin perusteella 5-(3-hydroksipropyli)-10,11-dihydro-5H-dibents/b,f7atsepiinia.

Käsittely toistettiin käyttäen 5,8 g (0,0172 moolia) 5-/3-(2-pyranyylioksi)propyyli7-10,11-dihydro-5H-dibents/b,f7atsepiinia, 50 ml etanolia ja 25 ml 6-n kloorivetyhappoa ja 6 tunnin pituista palautusjäähdytysjaksoa. Reaktioseosta käsiteltiin edellä kuvatulla tavalla, jolloin saatiin 4,6 g (teoreettinen saanto) tuotetta.

5-(3-klooripropyli)-10,11-dihydro-5H-dibents/b,f7atsepiini
 2,0 g 5-(3-hydroksipropyli)-10,11-dihydro-5H-dibents/b,f7atsepiinia (0,008 moolia) ja 1,9 g (0,016 moolia) tionyylikloridia 50 ml:ssa kloroformia sekoitettiin 5 tuntia. Reaktioseos kaadettiin veteen ja seos tehtiin emäksiseksi käyttäen laimeata natriumhydroksidiliuosta. Kloroformiliuos erotettiin, pestiin vedellä, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja kuivattu liuos väkevöitiin, jolloin saatiin 2,4 g raakatuotetta. Raakaa materiaalia käsiteltiin kromatograafisesti magnesiumsilikaattipatsaassa käyttäen 50-50 bentseeni-petrolieetteriä, jolloin saatiin 0,5 g tuotetta.

4) 5-{3-/4-(4-fluoribentsoyyli)piperidinyyli7propyyli}-10,11-dihydro-5H-dibents/b,f7atsepiini

Seosta, jossa oli 3,8 g (0,014 moolia) 5-(3-klooripropyli)-10,11-dihydro-5H-dibents/b,f7atsepiinia (valmistettu esimerkeissä 7 ja 9 kuvatulla tavalla), 3,7 g (0,015 moolia) 4-(p-fluoribentsoyyli)-piperidiinihydrokloridia, 4,2 g (0,05 moolia) natriumbikarbonaattia ja 50 ml dimetyyliformamidia, kuumennettiin lämpötilassa 95-100°C 16 tuntia. Jäähdytetty reaktioseos kaadettiin 300 ml:an vettä ja vesipitoinen liuos uutettiin eetterillä (3 x 200 ml). Yhdistetyt utteet pestiin vedellä, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja kuivattu liuos väkevöitiin, jolloin saatiin 4,8 g raakatuotetta.

3c) 3-klooripropyli-1-mesyylaatti

Sekoitettuun liuokseen, jossa oli 11,4 g (0,1 moolia) metaanisulfonylikloridia 100 ml:ssa pyridiiniä joka oli jäädytetty lämpötilaan 0°C, johdettiin typpeä ja sitä käsiteltiin lisäämällä tipottain 9,4 g (0,1 moolia) 3-klooripropanolia. Lisäämisen jälkeen reaktioastia suljettiin ja sitä jäädytettiin 18 tuntia. Pyridiinihydrokloridi-sivutuote poistettiin suodattamalla, suodos väkevöitiin alipaineessa ja jäännösöljyä käsiteltiin seoksella, jossa oli 50 ml vettä, 50 ml 6-n kloorivetyhappoa ja 50 ml kloroformia. Erotettu kloroformikerros pestiin peräkkäin 50 ml:lla 3-n natriumhydroksidiliuosta ja vettä, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin alipaineessa, jolloin saatiin 5,8 g (saanto 33,8 %) 3-klooripropyli-1-mesyylaattia.

5-(3-klooripropyli)-10,11-dihydro-5H-dibents/f,f7atsepiini

Sekoitettua liuosta, jossa oli 1,0 g (0,005 moolia) 10,11-dihydro-5H-dibents/f,f7atsepiinia 20 ml:ssa vedetöntä eetteriä, käsiteltiin typpikehässä 3,8 ml:lla 1,6 molaarista n-butyylilitiumliuosta. Reaktioseoksen lämpötila nousi palautusjäähdetyslämpötilaan n-butyylilitiumliuoksen lisäämisen aikana. Lisäämisen jälkeen sekoitettiin reaktioseosta 0,5 tuntia huoneen lämpötilassa ja sitten lisättiin tipottain 1,04 g (0,006 moolia) 3-klooripropyli-1-mesyylaattia 10 ml:ssa vedetöntä eetteriä. 1 tunnin pituisen sekoittamisen jälkeen käsiteltiin seosta vedellä ylimääräisen n-butyylilitiumin hajottamiseksi, eetterikerros erotettiin, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin, jolloin saatiin öljy, jonka todettiin atomien magneettisen resonanssin spektrin perusteella sisältävän haluttua tuotetta.

Esimerkki 41) 4-(p-fluoribentsoyyli)piperidinopropanoli

Sekoitettua seosta, jossa oli 24,3 g (0,1 moolia) p-fluoribentsoyyli-piperidiinihydrokloridia, 12,5 g (0,125 moolia) 3-klooripropanolia, 42 g (0,5 moolia) natriumbikarbonaattia ja 500 ml n-butanolia, kuumennettiin palautusjäähdyttäen 15 tuntia. Reaktioseokseen lisättiin 3,0 g (0,025 moolia) 3-klooripropanolia ja sitä kuumennettiin palautusjäähdyttäen vielä 3 tuntia, jonka jälkeen ohutkerroskromatograafinen koe osoitti, että lähtöainetta oli vielä jäljellä. Jäädytetty reaktioseos suodatettiin epäorgaanisten suolojen poistamiseksi ja suodos väkevöitiin alipaineessa, jolloin saatiin jäännösöljy, joka kiteytettiin hankaamalla isopropyylieetterin kanssa. Kiinteän aineen paino oli 23,0 g (saanto 87 %) ja sp. 107-109°C. Uudelleenkiteyttämi-

sen jälkeen bentseeni-iso-oktaanista oli kiinteän aineen sp. 111-112°C.

2) 4-(p-fluoribentsoyyli)piperidinopropyylikloridi

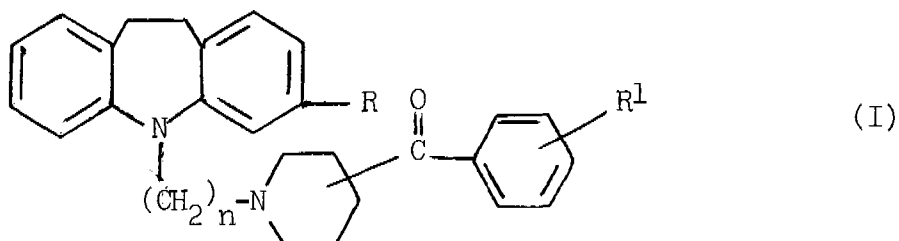
Liuos, jossa oli 6,6 g (0,055 moolia) tionyylikloridia 15 ml:ssa kloroformia, lisättiin tipottain sellaiseen sekoitettuun liuokseen, jossa oli 4-(p-fluoribentsoyyli)piperidinopropyylialkoholia 50 ml:ssa kloroformia ja sekoittamista jatkettiin 4 tuntia lisäämisen jälkeen. Reaktioseosta käsiteltiin laimealla natriumhydroksidiliuoksella samalla jäähdyttäen, kloroformikerros erotettiin, kuivattiin magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja väkevöitiin alipaineessa, jolloin saatiin 10 g öljymäistä jäännöstä. Öljyä hangattiin isopropyylieterin kanssa ja erottunut kiinteä aine otettiin talteen. IsopropyylietterisuoDOS väkevöitiin, jolloin saatiin 5,5 g (saanto 70 %) öljyä, joka kiteytyi nopeasti jäähdytettäessä. Ohutkerroskromatografiassa voitiin osoittaa, että kiinteä aine oli pääasiallisesti yhtä tuotetta, jonka sp. oli 61-63°C. Uudelleenkiteyttäminen iso-oktaanista nosti sulamispisteen arvoon 64-66°C.

3) 5-{3-/4-(fluoribentsoyyli)piperidinyyli7propyyli}-10,11-dihydro-5H-dibents/b,f7atsepiini

Sekoitettua liuosta, jossa oli 1,0 g (0,005 moolia) 10,11-dihydro-5H-dibents/b,f7atsepiinia 20 ml:ssa tetrahydrofuraania typpikehässä, käsiteltiin lisäämällä tipottain 3,8 ml 1,6 molaarista n-butyyliliumliuosta. Lisäämisen jälkeen kuumennettiin reaktioseos palautusjäähdytyslämpötilaan atsepiinin täydelliseksi metalloimiseksi. Palautusjäähdytettyyn liuokseen lisättiin sellainen liuos, jossa oli 1,4 g (0,005 moolia) 4-(p-fluoribentsoyyli)-piperidinopropyylikloridia 5 ml:ssa tetrahydrofuraania. Sekoitettua reaktioseosta kuumennettiin palautusjäähdyttäen yli yön. Jäähdytettyyn reaktioseokseen lisättiin ylimäärin vettä ja seos uutettiin kloroformilla. Kuivatut kloroformiuutteet väkevöitiin alipaineessa, jolloin saatiin jäännösöljy, jonka todettiin atomien magneettisen resonanssin spektrin avulla sisältävän 20 % 5-{3-/4-(fluoribentsoyyli)piperidinyyli7propyyli}-10,11-dihydro-5H-dibents/b,f7atsepiinia.

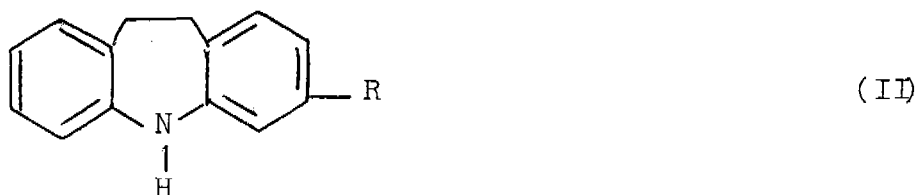
Patenttivaatimus

Analogimenetelmä uusien 5-(3-)substituoitujen 10,11-dihydro-5H-dibents[b,f]atsepiinien, erityisesti 5-{3-/4-(4-fluoribentsoyyli)-piperidinyyli/propyyli}-10,11-dihydro-5H-dibents[b,f]atsepiinin valmistamiseksi, joilla atsepiineilla on antidepressiivinen vaikutus ja joilla on yleinen kaava I



jossa kaavassa R on vety, bromi, kloori, metoksi, trifluorimetyyli, sulfamoyyli tai N,N-dimetyylisulfamoyyli; R¹ on vety, alempi alkoksi, alempi alkyyl, trifluorimetyyli tai halogeeni, jonka atomipaino on pienempi kuin 80; n on 2, 3 tai 4, ja näiden myrkyttömien, farmaseuttisesti sopivien happoadditiosuolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että se käsittää

(a) 10,11-dihydro-5H-dibents[b,f]atsepiinin, jolla on yleinen kaava II

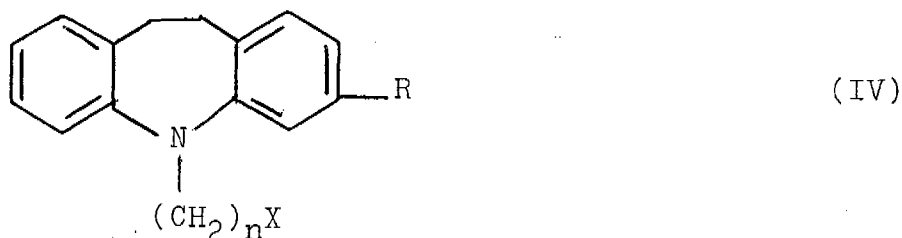


jossa kaavassa R on sama kuin edellä, saattamisen sekoittumaan ja reagoimaan α,ω-dihaloalkaanin kanssa, jolla on yleinen kaava III



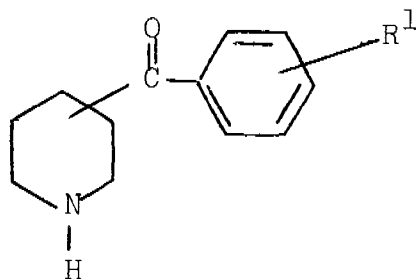
jossa X on halidi,

(b) sellaisen 5-(3-)(ω-haloalkanyyli)-10,11-dihydro-5H-dibents[b,f]atsepiinin valmistamiseksi, jolla on yleinen kaava IV



ja jossa kaavassa R, n ja X tarkoittavat samaa kuin edellä,

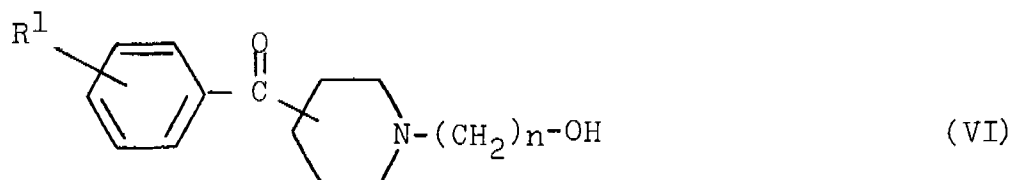
(c) yhdisteen, jolla on yleinen kaava IV, saattamisen reagoimaan bentsoyylipiperidiinin kanssa, jolla on yleinen kaava V



ja jossa kaavassa R^1 on sama kuin edellä,

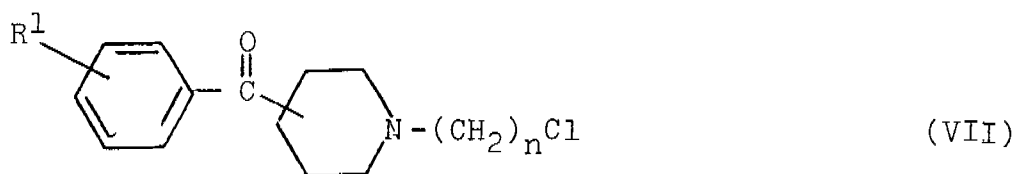
(d) halutun, kaavan I mukaisen, 5-(3-)substituoidun 10,11-dihydro-5H-dibents[b,f]atsepiinin valmistamiseksi, tai

(a) bentsoyylipiperidiinin saattamisen reagoimaan ω -haloalkanolin kanssa sellaisen bentsoyylipiperidinoalkanolin saamiseksi, joilla on yleinen kaava VI



ja jossa R^1 ja n tarkoittavat samaa kuin edellä,

(b) yhdisteen, jolla on yleinen kaava VI, saattamisen reagoimaan tionyylikloridin kanssa sellaisen bentsoyylipiperidinoalkyylikloridin saamiseksi, jolla on yleinen kaava VII



ja jossa kaavassa R^1 ja n ovat samoja kuin edellä, ja

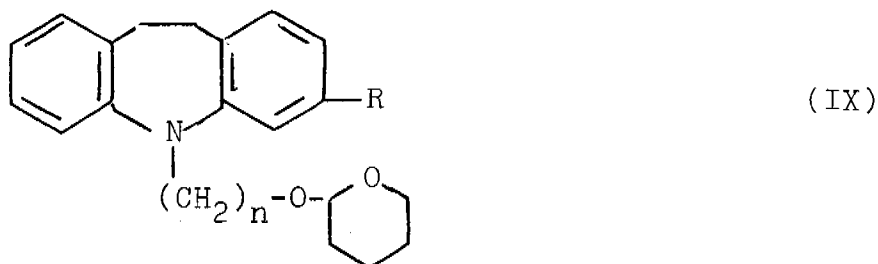
(c) 3-R-10,11-dihydro-5H-dibents[b,f]atsepiinin, jossa R on sama kuin edellä, saattamisen reagoimaan sellaisen yhdisteen kanssa, jolla on yleinen kaava VII, yleisen kaavan I mukaisen yhdisteen saamiseksi, jossa R, R^1 ja n tarkoittavat samaa kuin edellä, tai

(a) ω -haloalkanolin saattamisen reagoimaan dihydropyraanin kanssa sellaisen 2-(ω -haloalkoksi)pyraanin saamiseksi, jolla on yleinen kaava VIII



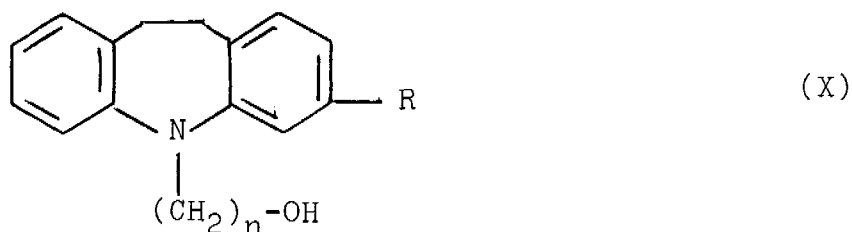
jossa kaavassa n on sama kuin edellä ja X on halidi,

(b) sellaisen yhdisteen, jolla on yleinen kaava VIII, jossa R tarkoittaa samaa kuin edellä, saattamisen reagoimaan 3-R-10,11-dihydro-5H-dibents[b,f]atsepiinin kanssa, jossa R tarkoittaa samaa kuin edellä, 5- ω -(2-pyranyylioksi)alkyyli-10,11-dihydro-5H-dibents[b,f]atsepiinin saamiseksi, jolla on yleinen kaava IX



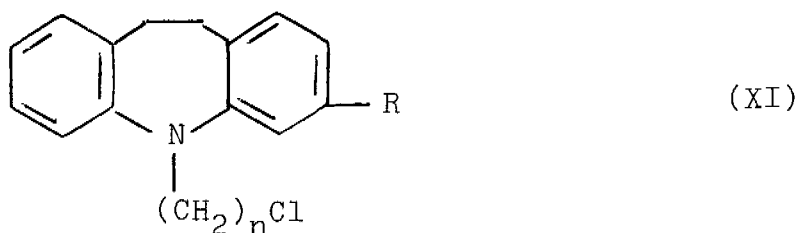
jossa kaavassa R ja n tarkoittavat samaa kuin edellä,

(c) yhdisteen, jolla on yleinen kaava IX, saattamisen reagoimaan vesipitoisessa väliaineessa 3-R-5-(ω -hydroksialkyyli)-10,11-dihydro-5H-dibents[b,f]atsepiinin saamiseksi, jolla on yleinen kaava X



jossa kaavassa R ja n tarkoittavat samaa kuin edellä,

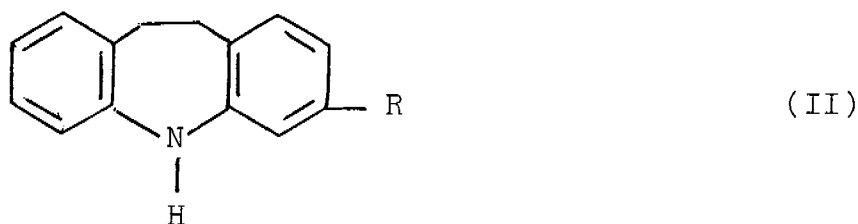
(d) yhdisteen, jolla on yleinen kaava X saattamisen reagoimaan tionyylikloridin kanssa 3-R-5-(ω -kloorialkyyli)-10,11-dihydro-5H-dibents[b,f]atsepiinin saamiseksi, jolla on yleinen kaava XI



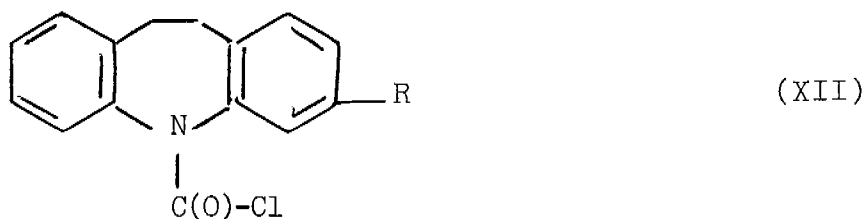
jossa kaavassa R ja n tarkoittavat samaa kuin edellä, ja

(e) yhdisteen, jolla on yleinen kaava XI, saattamisen reagoimaan bentsoyylipiperidiinin kanssa yleisen kaavan I mukaisen yhdisteen saamiseksi, jossa R, R¹ ja n tarkoittavat samaa kuin edellä, tai

(a) 10,11-dihydro-5H-dibentsb,fatsepiinin, jolla on yleinen kaava II

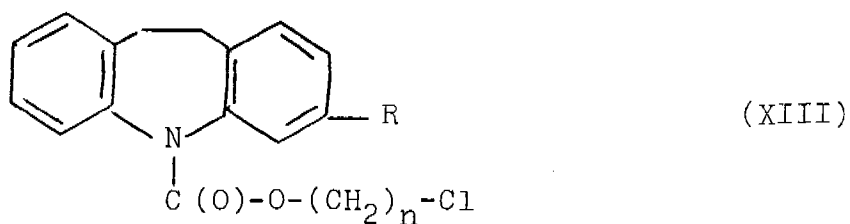


jossa kaavassa R tarkoittaa samaa kuin edellä, saattamisen reagoimaan fosgeenin kanssa 3-R-5-kloorikarbonyyli-10,11-dihydro-5H-dibentsb,fatsepiinin saamiseksi, jolla on yleinen kaava XII



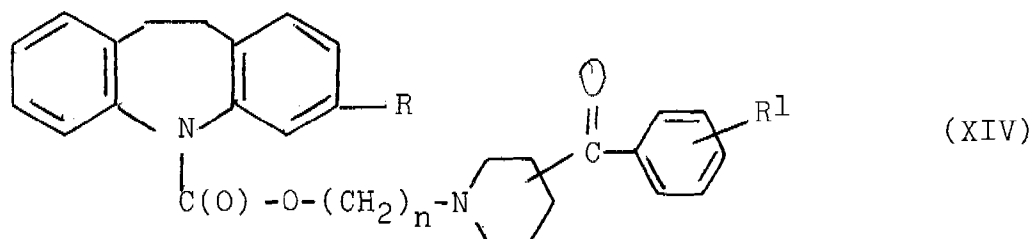
ja jossa kaavassa R tarkoittaa samaa kuin edellä,

(b) yhdisteen, jolla on yleinen kaava XII, saattamisen reagoimaan ~~ω-kloori~~alkanolin kanssa 3-R-5-(~~ω-kloori~~alkoksykarbonyyli)-10,11-dihydro-5H-dibentsb,fatsepiinin saamiseksi, jolla on yleinen kaava XIII



jossa kaavassa R ja n tarkoittavat samaa kuin edellä,

(c) yhdisteen, jolla on yleinen kaava XIII, saattamisen reagoimaan bentsoyylipiperidiinin kanssa 3-R-5-(ω -bentsoyylipiperidinyyli)-alkoksikarbonyyli-10,11-dihydro-5H-dibents[b,f]atsepiinin saamiseksi, jolla on yleinen kaava XIV



ja jossa kaavassa R, R¹ ja n tarkoittavat samaa kuin edellä, ja

(d) yleisen kaavan XIV mukaisen yhdisteen kuumentamisen riittävän korkeassa lämpötilassa dekarboksyloitumisen aikaansaamiseksi ja yleisen kaavan I mukaisen yhdisteen muodostamiseksi, jossa R, R¹ ja n on määritelty edellä.

1.8

HAK. N:o 751186

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer, utläggnings- och patentskrifter:

Suomi - Finland _____

Iso-Britannia - Storbritannien _____

Norja - Norge _____

Ranska - Frankrike _____

Ruotsi - Sverige _____

Saksa - BRD - Tyskland _____

Sveitsi - Schweiz _____

Tanska - Danmark _____

USA P 3 668 210 (07 d 4/68; Yoshitomi Pharmaceutical Industries)

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

28. 9. 1981

TVK

Allekirjoitus

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.