

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 821739 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 821739

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

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 17.05.1982

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 17.05.1982

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 27.11.1982

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

(32) (33) (31) Etu oikeus - Prioritet - Priority

26.05.1981 US 267,120

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Merck & Co Inc, Rahway N.J., USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Saari, Walfred Spencer, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

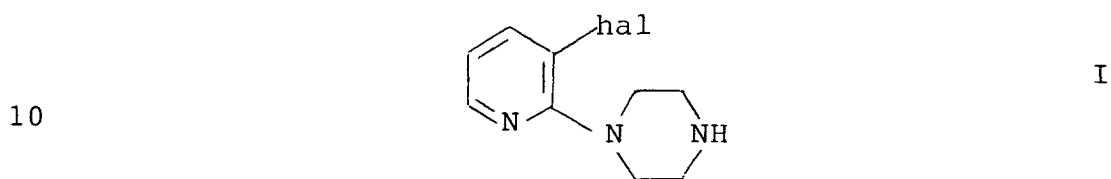
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

1-(3-halogeni-2- pyridinyyli)piperatsiini.

1-(3-halogen-2- pyridinyli)piperazin.

Menetelmä uusien terapeuttisesti käyttökelpoisten 1-(3-halogeeni-2-pyridinyyli)piperatsiinien valmistamiseksi

Keksintö koskee menetelmää uusien kaavan I mukaisten
 5 1-(3-halogeeni-2-pyridinyyli)piperatsiinien ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi,



jossa kaavassa hal on kloori, bromi tai fluori. Näillä yhdis-
 teillä on antidepressiivinen vaikutus ja ne ehkäisevät veren-
 15 painetta alentavien aineiden sivuvaikutuksena esiintyvää väsymystä.

Piperatsinyyliryhmä on hyvin yleinen sellaisten yhdis-
 teiden joukossa, joilla on hyödyllisiä farmakologisia ominai-
 suuksia. Piperatsinyylipyratsiinit (US-patentit 4 081 542 ja
 20 4 082 844), piperatsinyylikinoksaliinit (FR-patentti 2 236 499)
 ja 2-piperatsinyyli-5- (ja/tai -6)-substituoidut pyridiinit
 (US-patentti 4 078 063) ovat tunnettuja ruokahalua vähentäviä
 aineita, joilla serotonin määrään kohdistuvan farmakologisen
 vaikutuksensa johdosta on myös ilmoitettu olevan anti-
 25 depressiivinen vaikutus.

Kaavan I mukaiset 1-(3-halogeeni-2-pyridinyyli)-
 piperatsiinit ovat käyttökelpoisia antidepressiivisina ainei-
 na ja niillä on kyky ehkäistä verenpainetta alentavien ainei-
 den rauhoittavaa sivuvaikutusta, mikä johtuu niiden α_2 -
 30 adrenergisiin reseptorikohtiin kohdistuvasta selektiivisestä
 antagonistisesta vaikutuksesta.

Käsitys, että masennuksen monimutkainen kliininen tila
 on yhteydessä monoamiinien toiminnalliseen puutteeseen keskus-
 hermostossa, on nykyisin yleisesti hyväksytty. Useat bio-
 35 kemialliset ja kliiniset havainnot tukevat käsitystä, että
 monet masennustautien muodot liittyvät adrenergisten toimin-
 tojen vähentymiseen toiminnallisesti tärkeissä kohdissa ai-

voissa. Täten klassisten masennusta poistavien lääkkeiden, kuten amitriptyliinin ja imipramiinin, uskotaan vaikuttavan siten, että ne salpaavat norepinefriinin ja/tai serotoniinin uudelleensitoutumisen hermosoluissa lisäten siten monoamiinien määrää hermovälittäjissä.

α_1 -adrenergisten reseptoreiden lisäksi, jotka välittävät synapsin jälkeisiä reaktioita hermovälittäjälle, norepinefriinille, on sympaattisissa päätteissä tai niiden lähellä muita adrenergisiä reseptoreita. Nämä viimeksimainitut reseptorit, α_2 -adrenergiset reseptorit, muodostavat osan negatiivisesta palautejärjestelmästä, joka mukauttaa noradrenergisen hermovälityksen säätelemällä impulssin aikaansaamaa norepinefriinin vapautumista synapsia edeltävissä päätteissä. α_2 -adrenergisten reseptoreiden aktivoituminen aiheuttaa sen, että norepinefriiniä vapautuu hermopäätteistä vähemmän kuin tavallisesti hermoimpulssin johdosta, kun taas α_2 -adrenergisen reseptorin vastavaikutus lisää norepinefriinin vapautumista. Siten α_2 -adrenergisiä reseptoreita salpaavien molekyylien avulla saadaan uusi näkökulma noradrenergisen toiminnan lisääntymiseen ja absoluuttiseen tai suhteelliseen adrenergisen toiminnan vähenemiseen liittyvän masennuksen hoitoon.

Mianseriini, kliinisesti tehokas masennusta poistava aine, jolla on ilmoitettu olevan vain hyvin vähän in vivo norepinefriinin uudelleensitoutumisen estävää vaikutusta, salpaa α_2 -adrenergisiä reseptoreita. Mianseriini ei kuitenkaan ole merkittävässä määrin selektiivinen α_1 - tai α_2 -adrenergisten reseptoreiden suhteen, mikä osoittaa, että α_1 -reseptoreiden salpaamiseen in vivo tarvitaan suurin piirtein yhtä suuri annos kuin α_2 -reseptoreiden salpaamiseen. (Clineschmidt et al., Arch. Int. Pharmacodyn. Ther., 242, 59 (1979)).

Kaavan I mukaisilla yhdisteillä, jotka ovat hyvin selektiivisiä α_2 -adrenergisten reseptoreiden suhteen, on määrättyjä terapeutisia etuja vähemmän selektiivisiin α_1 -, α_2 -vasta-aineisiin verrattuna. Koska α_1 - (tai synapsin jälkeinen) salpaus vastustaa α_2 -salpauksella aikaansaatua

noradrenergisen transmission kasvua, aiheuttavat sellaiset yhdisteet, jotka ovat selektiivisesti α_2 -adrenergisten reseptoreiden vastavaikuttajia, lisääntynyttä hermovälitystä noradrenergisissä synapseissa. Lisäksi yhdisteet, joilla

5 α_1 -reseptoreiden salpausominaisuudet ovat vähäisiä, aiheuttavat vähemmän ortostaattista matalaa verenpainetta, ei-toivottua sivuvaikutusta (Synder, Pharmakopsychiat, 13 62 (1980)).

Eräiden verenpainetta alentavien aineiden sivuvaikutuksena esiintyvän rauhoittumisen uskotaan liittyvän synapsia edeltävien α_2 -adrenergisten reseptoreiden stimuloitumiseen. Näiden verenpainelääkkeiden verenpainetta alentava vaikutus ei kuitenkaan liity näihin reseptoreihin, vaan pikemminkin synapsin jälkeisiin adrenergisiin

15 reseptoreihin (Birch et al., Br. J. Pharmacol., 68, 107P (1979)). Selektiivisten α_2 -reseptoreiden vastavaikuttajien pitäisi olla hyödyllisiä eräiden verenpainelääkkeiden aiheuttaman haitallisen rauhoittumisen vähentämisessä. Täten selektiivinen α_2 -reseptorin salpaaja, johimbiini, vähentää

20 klonidiinin aiheuttamaa väsymystä (Drew et al., Br. J. Pharmacol., 67, 133 (1979)) ja metyyliidopan aiheuttamaa depressiota rotilla (Clineschmidt et al., Arch. Int. Pharmacodyn. Ther., 244, 231 (1980)). Lisäksi johimbiinin on ilmoitettu vähentävän klonidiinin aiheuttamaa väsymystä

25 ihmisellä (Autret et al., Eur. J. Clin. Pharmacol., 12 319 (1977)).

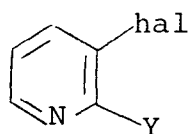
Kaavan I mukaiset yhdisteet, jotka ovat hyvin selektiivisiä α_2 -adrenergisten reseptoreiden suhteen, vähentävät tehokkaasti verenpainelääkkeiden aiheuttamaa väsymystä vaikuttamatta kuitenkaan verenpainetta alentaviin ominaisuuksiin.

30

Kaavan I mukaisia yhdisteitä ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja voidaan valmistaa siten, että

a) pyridiinijohdannainen, jonka kaava on

5



II

jossa hal tarkoittaa samaa kuin edellä ja Y on halogeeni, saatetaan reagoimaan piperatsiinin kanssa, jonka kaava on

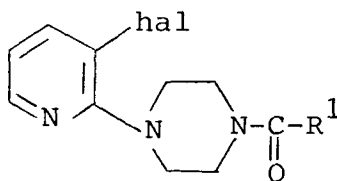
10



III

lämpötilassa, joka on huoneen lämpötilan ja 200 °C:een välillä ja inertissä atmosfäärissä 0,25 - 5 vuorokautta joko
 15 inertissä orgaanisessa liuottimessa tai ilman liuotinta, tai
 b) yhdiste, jonka kaava on

20

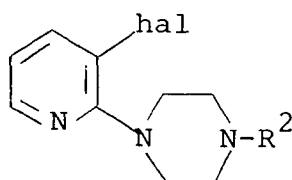


IV

jossa hal tarkoittaa samaa kuin edellä ja R¹ on vety tai C₁₋₅-alkoksi, saatetaan reagoimaan hapon tai emäksen kanssa,
 25 tai

c) yhdiste, jonka kaava on

30



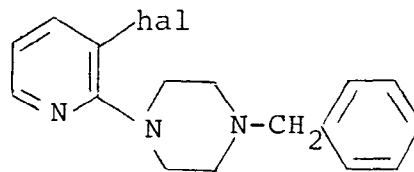
V

jossa hal tarkoittaa samaa kuin edellä ja R² on C₁₋₃-alkyyli, dealkyloidaan, tai

35

d) yhdiste, jonka kaava on

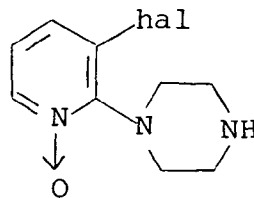
5



VI

jossa hal tarkoittaa samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan vedyn kanssa hydrogenointikatalyysaattorin läsnäollessa, tai e) yhdiste, jonka kaava on

10

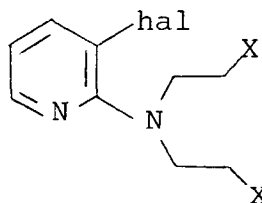


VII

15

jossa hal tarkoittaa samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan pelkistimen kanssa, tai f) yhdiste, jonka kaava on

20



VIII

25

jossa hal tarkoittaa samaa kuin edellä ja X on halogeeni, saatetaan reagoimaan ammoniakin kanssa; ja haluttaessa saatu kaavan I mukainen yhdiste muutetaan farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolaksi.

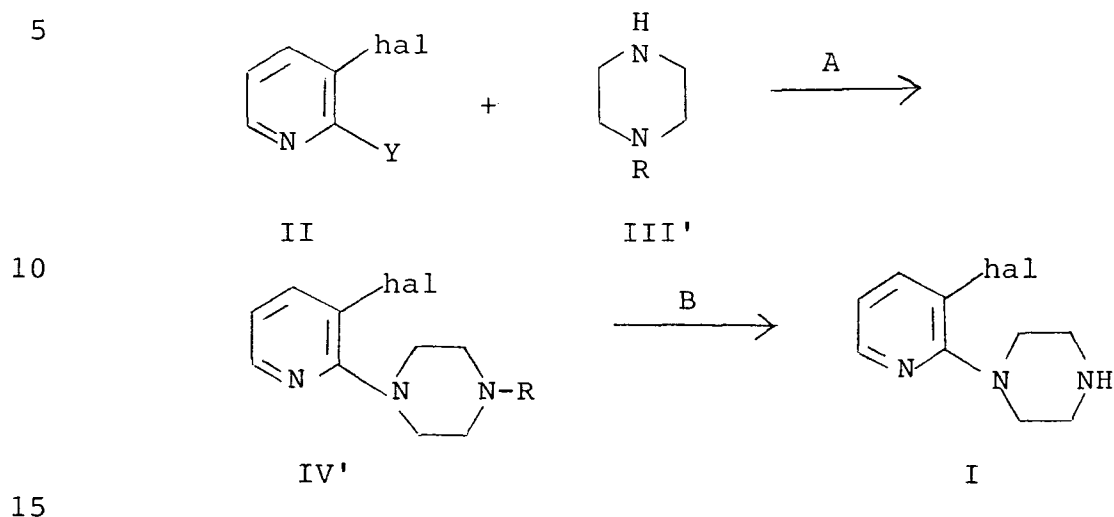
30

Sopivia suoloja ovat farmaseuttisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat. Näiden happoadditiosuolojen valmistukseen sopivia happoja ovat mm. epäorgaaniset hapot, kuten halogeenivetyhapot (esim. kloorivety- ja bromivetyhappo), rikkihappo, typpihappo, ja fosforihappo, ja orgaaniset hapot, kuten maleiini-, fumaari-, viini-, sitruuna-, etikka-, bentsoe-, 2-asetoksibentsoe-, salisyyli-, meripihkahappo, teofylliini-, 8-klooriteofylliini-, p-aminobentsoe-, p-asetamidobentsoe-,

35

metaanisulfony- ja etaanidisulfonyhappo.

Menetelmävaihtoehtoja a) ja b) voidaan kuvata seuraavalla reaktiokaaviolla:



Reaktiokaaviossa hal ja Y tarkoittavat samaa kuin edellä ja R on vety tai ryhmä $-\text{OCR}^1$, jossa R^1 tarkoittaa samaa kuin edellä.

Reaktiossa A reaktiolämpötila vaihtelee huoneen lämpötilasta n. 200°C :seen. Reaktio suoritetaan inertissä atmosfäärissä, esim. N_2 -, He- tai Ar-atmosfäärissä, ja reaktion annetaan jatkua 0,25 - 5 vuorokautta, edullisesti noin 0,5 - 3 vuorokautta.

Reaktio voidaan suorittaa joko ilman liuotinta tai inertissä orgaanisessa liuottimessa, kuten C_{2-5} -alkoholissa, edullisesti butanolissa, asetonitriilissä, dimetyyli-formamidissa tai dimetyylisulfoksidissa.

Reaktio B suoritetaan joko happaman tai emäksisen hydrolyysin olosuhteissa. Emäksisessä hydrolyysissä käytetään edullisesti alkalimetallihydroksidia, kuten KOH tai NaOH. Parhaan saannon aikaansaamiseksi tarvitaan emästä ainakin 2 mooliekvivalenttia, mutta sopivin määrä on 2 - 10 ekvivalenttia ylimäärin. Liuottimena voi olla H_2O , johon voidaan myös lisätä siihen liukenevia liuottimia, kuten metanolia, etanolia, etyleeniglykolia tai DMF:a. Hydrolyysi-reaktion lämpötila voi olla huoneen lämpötilan ja n. 200°C :een välillä, ja se suoritetaan edullisesti inertissä atmosfäärissä,

esim. N_2 -, He- tai Ar-atmosfäärissä ja reaktioaika on 1 tunti - 2 vuorokautta, edullisesti 3 tuntia - 1 vuorokausi.

Happamassa hydrolyysissä käytetään edullisesti laimeaa tai väkevää mineraalihapon, kuten HCl :n tai HBr :n vesiliuosta, tai laimeaa tai väkevää rikkihappoa. Reaktioseokseen voidaan lisätä siihen liukenevaa liuotinta, kuten etanolia, etikkahappoa tai etyleeniglykolia. Reaktiolämpötila vaihtelee huoneen lämpötilasta n. $150\text{ }^{\circ}C$:seen, ja reaktiossa on syytä käyttää inerttiä atmosfääriä. Tarvittava reaktioaika on 1 tunti - 2 vuorokautta, edullisesti 3 tuntia - 1 vuorokausi.

Menetelmävaihtoehdon c) mukainen dealkylointi voidaan sopivasti suorittaa antamalla tertiäärisen amiinin reagoida fosgeenin, $COCl_2$, kanssa vedettömässä aproottisessa liuottimessa, kuten eetterissa, $CHCl_3$:ssa tai tolueenissa, lämpötilan ollessa $0\text{ }^{\circ}C$ - $50\text{ }^{\circ}C$, 1 - 3 vuorokauden ajan, minkä jälkeen seokseen lisätään ylimäärä vettä ja sitä sekoitetaan voimakkaasti 1 - 12 tunnin ajan lämpötilan ollessa 25 - $100\text{ }^{\circ}C$.

Menetelmävaihtoehdossa d) bentsyyli-ryhmä poistetaan hydrogenoimalla käyttäen katalysaattorina Pd :a, Pt :aa, PtO_2 :a tai Raney Ni :ä, jolloin paine voi olla 1 - 50 atm ja lämpötila 25 - $100\text{ }^{\circ}C$, ja reaktioaika vaihtelee 3 tunnista 1 vuorokauteen, ja liuottimena käytetään esim. alkoholia, etikkahappoa tai vettä.

Menetelmävaihtoehdossa e) käytettäviä sopivia pelkistimiä ovat tina, sinkki, rauta tai rikkidioksidi epäorgaanisissa tai orgaanisissa hapoissa; trifenyylifosfiini, natriumarseniitti, ammoniumsulfidi, natriumditioniitti, ferro-oksalaattirakeinen lyijy. Pelkistys voidaan myös suorittaa katalyyttisellä hydrogenoinnilla palladium-hiilikatalysaattorilla, Raney-nikkelillä tai vastaavilla. Sopivia liuottimia ovat polaariset liuottimet, kuten vesi, etikkahappo, lyhytketjuiset alkoholit, ja vastaavat. Reaktiolämpötila on välillä $0\text{ }^{\circ}C$ - $150\text{ }^{\circ}C$.

Menetelmävaihtoehdo f) suoritetaan sopivasti lämpötilassa noin $0\text{ }^{\circ}C$ - $250\text{ }^{\circ}C$ polaarisessa liuottimessa, kuten vedessä, dimetyyli-formamidissa, alkoholissa tai vastaavassa.

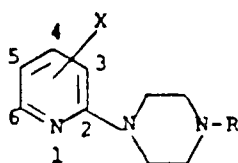
Kaavan I mukaisten yhdisteiden farmakologisia ominaisuuksia on seuraavassa verrattu eräiden läheistä rakennetta olevien tunnettujen yhdisteiden vastaaviin.

Sitoutuminen α_1 -adrenergiseen reseptoriin määritettiin Greengrassin ja Bremnerin menetelmän mukaisesti, Eur. J. Pharmacol., 55, 323 (1979), ja ilmaistaan taulukossa I Ki:nä, joka esittää kunkin yhdisteen taipumusta sitoutua [^3H] pratsosiini-sitoutumiskohtaan vasikan aivokuoressa.

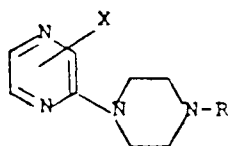
Sitoutuminen α_2 -adrenergiseen reseptoriin määritettiin Lyon'in ja Randall'in menetelmän mukaisesti, Life Sciences, 26, 1121 (1980), ja myös se ilmaistaan taulukossa I Ki:nä, joka esittää kunkin yhdisteen taipumusta sitoutua [^3H] klonidiinisitoutumiskohtaan vasikan aivokuoressa.

Taulukko I

1-(3-halogeeni-2-pyridinyyli)piperatsiinin ja
vastaavien yhdisteiden adrenerginen reseptoriin
sitoutuminen



Yhdiste	X	R	Adrenerginen sitoutumi- minen Ki (nM)		
			α_2	α_1	Suhde α_1/α_2
1	3-F	H	8,3	2300	277
2	3-Cl	H	7,9	1800	228
3	3-Br	H	11	1480	135
4	3-I	H	42	1600	38
5 ^{a)}	3-Br	-CH ₃	2,9	160	55
6 ^{b)}	6-Cl	H	18	500	26
7 ^{c)}	H	H	37	2400	65
8 ^{b)}	5-Cl	H	1000	-	-



9 ^{d)}	6-Cl	H	127	2400	19
10	3-Cl	H	160	26000	163

a) Ann. Pharm. Franc. 32, 569 (1974).

b) US-patentti 4,078,063

c) US-patentti 3,773,951

d) US-patentti 4,082,844

Tutkituista yhdisteistä on kaavan I mukaisilla uusilla yhdisteillä (1, 2 ja 3) selvästi suurin taipumus (pienin K_i), lukuunottamatta yhdistettä 5, sitoutua α_2 -adrenergisiin reseptoreihin, ja heikoin taipumus (korkein K_i) sitoutua

- 5 α_1 -adrenergisiin reseptoreihin. Tämän perusteella ne ovat selektiivisimpiä, tai niillä on suurin $K_i \alpha_1 / K_i \alpha_2$ -suhde, verrattuna mihin tahansa tutkituista yhdisteistä.

Kaavan I mukaisia yhdisteitä tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja annetaan yleensä annoksina, jotka
10 vaihtelevat välillä n. 0,01 - n. 20 mg painokiloa kohti päivässä, ja sopivin annostus on 0,1 - 10 mg painokiloa kohti päivässä yhtenä annoksena tai 2 - 4 osaan jaettuina annoksina.

Jos aineita käytetään yhdessä norepinefriinin uudelleensitoutumisen salpaavan masennuslääkkeen kanssa, on annos-
15 tus puolet suositellusta määrästä.

Kaavan I mukaisia yhdisteitä tai vastaavia farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja annetaan edellä esitetyn suuruisina annoksina suun kautta, intraperitoneaalisesti, ihon alle, lihakseen tai laskimonsisäisesti. Sopivin annostustapa
20 on suun kautta, esimerkiksi tabletteina, lääkenappeina, kapsелеina, eliksiireinä, suspensioina, siirappeina, kekseinä, purukumeina tai vastaavina, jotka on valmistettu sinänsä tunnetulla tavalla.

Seuraavat esimerkit valaisevat keksintöä.

25 Esimerkki 1

1-(3-fluori-2-pyridinyyli)piperatsiinidihydrokloridi
Liuosta, jossa on 2-kloori-3-fluoripyridiiniä (500 mg, 4,25 mmol) sekä vedetöntä piperatsiinia (3,66 g, 42,5 mmol) 40 ml:ssa n-butanolia, sekoitetaan palautusjäähdytyslämpötilassa 18 h. Seos haihdutetaan kuiviin vakuuissa, jonka jäl-
30 keen jäännökseen lisätään tolueenia ja laimeaa natriumhydroksidiliuosta (5 % w/v). Tolueenikerros pestään kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivataan Na_2SO_4 :llä, suodattetaan ja haihdutetaan, jolloin saadaan 0,65 g öljyä. Öljy
35 käsitellään etanolipitoisella vetykloridilla, ja se kiteytetään liuottamalla raakatuote mahdollisimman pieneen määrään metanoli:etanoliseosta (1:1) ja lisäämällä etyyliasetaatia samentumassa olevaan seokseen, jolloin saadaan

0,38 g, (35 % saanto) tuotetta, sp. 203 - 210 °C.

Lasketut arvot $C_9H_{12}FN_3 \cdot 2HCl$:lle:

C, 42,53; H, 5,55; N, 16,53.

Todetut arvot: C, 42,16; H, 5,64; N, 16,39.

5 Edellä kuvatulla tavalla, mutta korvaamalla 2-kloori-3-fluoripyridiini ekvimolaarisella määrällä 3-bromi-2-klooripyridiiniä tai 2,3-diklooripyridiiniä, saadaan vastaavasti:

1-(3-bromi-2-pyridinyyli)piperatsiinihydrokloridi-hemihydraattia, sp. 180 °C (haj.); ja

1-(3-kloori-2-pyridinyyli)piperatsiinihydrokloridia, sp. 142 - 144 °C.

Esimerkki 2

1-(3-fluori-2-pyridinyyli)piperatsiinihydrokloridi

15 Vaihe A: 1-(3-fluori-2-pyridinyyli)-4-karbetoksi-piperatsiinin valmistus

Liuosta, jossa on 2-kloori-3-fluoripyridiiniä (650 mg, 5,06 mmol) ja etyyli-N-piperatsinokarboksylaattia (1,61 g, 10,2 mmol) 60 ml:ssa n-butanolia, sekoitetaan palautusjäähdytyslämpötilassa typpi-atmosfäärissä 18 h. Seos haihdutetaan kuiviin alennetussa paineessa, ja jäännös liuotetaan etyyliasetaatin ja veden seokseen. Etyyliasetattiute pestään uudelleen vedellä, kuivataan vedettömällä natriumsulfaatilla, suodatetaan ja väkevöidään. 1-(3-fluori-2-pyridinyyli)-piperatsiinin N-karbetoksijohdosta puhdistetaan edelleen kromatografisesti silikageeli 60:n (230 - 400 mesh) avulla.

Vaihe B: 1-(3-fluori-2-pyridinyyli)piperatsiinihydrokloridin valmistus

Liuosta, jossa on 1-(3-fluori-2-pyridinyyli)-4-karbetoksi-piperatsiinia (700 mg, 2,76 mmol) 50 ml:ssa 6N kloorivetyhappoa, sekoitetaan palautusjäähdytyslämpötilassa typpi-atmosfäärissä 6 h, jonka jälkeen seos väkevöidään alennetussa paineessa. Jäännös uudelleenkiteytetään etanoli-etyyliasetattiseoksesta, jolloin saadaan 1-(3-fluori-2-pyridinyyli)piperatsiinihydrokloridia.

Esimerkki 3

1-(3-fluori-2-pyridinyyli)piperatsiinivetymaleaatti

Vaihe A: 1-(3-fluori-2-pyridinyyli)-4-formyyli-
piperatsiinin valmistus

5 Liuosta, jossa on 2-kloori-3-fluoripyridiiniä (500 mg, 4,25 mmol) ja 1-piperatsiinikarboksaldehydiä (970 mg, 8,50 mmol) 40 ml:ssa n-butanolia, sekoitetaan palautusjäähdytyslämpötilassa 18 h typpiatmosfäärissä. Reaktioseos haihdutetaan kuiviin vakuuissa, ja jäännökseen lisätään tolueenin
10 ja veden seosta. Tolueeniuute pestään kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivataan vedettömällä natriumsulfaatilla, suodatetaan ja väkevöidään öljymäiseksi. N-formyylijohdosta puhdistetaan kromatografisesti silikageeli 60:n (230 - 400 mesh) avulla.

15 Vaihe B: 1-(3-fluori-2-pyridinyyli)piperatsiinivetymaleaatin valmistus

Liuosta, jossa on 1-(3-fluori-2-pyridinyyli)-4-formyylipiperatsiinia (400 mg, 1,91 mmol) 50 ml:ssa etanolia, jossa on 12 ml 10 % natriumhydroksidiliuosta, sekoitetaan
20 palautusjäähdytyslämpötilassa 10 h typpiatmosfäärissä. Suurin osa etanolista poistetaan alennetussa paineessa lämpötilan ollessa 40 - 45 °C, ja orgaaniset tuotteet uutetaan tolueeniin. Tolueeniuute pestään kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivataan vedettömällä natriumsulfaatilla, suodatetaan ja
25 väkevöidään öljymäiseksi. Tämä öljy liuotetaan etanoliin, käsitellään ekvivalentilla määrällä maleiinihappoa, 1-(3-fluori-2-pyridinyyli)piperatsiinin vetymaleaattisuola kiteytetään lisäämällä siihen etyyliasetaattia.

1-(3-fluori-2-pyridinyyli)piperatsiinivetymaleaatin
30 sulamispiste on 165 - 166 °C.

Esimerkki 4

1-(3-fluori-2-pyridinyyli)piperatsiinivetymaleaatti

Vaihe A: 1-metyyli-4-(3-fluori-2-pyridinyyli)-
piperatsiinin valmistus

35 Liuosta, jossa on 2-kloori-3-fluoripyridiiniä (1,0 g, 85 mmol) ja N-metyylipiperatsiinia (4,26 g, 42,5 mmol) 50 ml:ssa n-butanolia, sekoitetaan palautusjäähdytyslämpö-

tilassa 18 h. Reaktioseos väkevöidään alennetussa paineessa 50 °C:ssa, ja jäännökseen lisätään etyylietterin ja 50 % NaOH-liuoksen seosta. Etyylietteriuute pestään kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivataan Na_2SO_4 :llä, suodatetaan ja haihdutetaan alennetussa paineessa. Öljymäinen tuote muutetaan vetyfumaraattisuolaksi, sp. 148 - 149 °C, käsittelemällä sitä fumaarihapolla metanolissa ja kiteyttämällä etyylietteristä.

Vaihe B: 1-(3-fluori-2-pyridinyyli)piperatsiinivety-
maleaatin valmistus

Jäähauteella jäähdytettyyn 1-metyyli-4-(3-fluori-2-pyridinyyli)piperatsiiniin (0,98 g, 5,0 mmol), joka on liuotettu 25 ml:aan tolueenia, lisätään 3,96 g 12,5 % fosgeenin tolueeniliuosta. Reaktioseosta sekoitetaan 5 - 10 °C:ssa 1 tunnin ajan, jonka jälkeen sen annetaan lämmitä 20 - 25 °C:een, jossa sen annetaan seisoa 3 päivää. Tämän jälkeen seokseen lisätään vettä, 10 ml, ja sitä sekoitetaan voimakkaasti 50 °C:ssa 6 tunnin ajan. Vesikerros erotetaan, tehdään emäksiseksi 10 % NaOH-liuoksen avulla, ja tuote uutetaan etyyliasetaatilla. Etyyliasetattiute pestään kyllästetyllä $\text{NaCl-H}_2\text{O}$ -liuoksella, kuivataan vedettömällä natriumsulfaattilla, suodatetaan ja haihdutetaan öljyksi. Tämä öljy liuotetaan etanoliin, käsitellään ekvivalentilla määrällä maleiinihappoa, ja vetymaleaattisuola kiteytetään lisäämällä siihen etyyliasetattia.

Esimerkki 5

1-(3-fluori-2-pyridinyyli)piperatsiini-dihydrokloridi

Vaihe A: 1-bentsyyli-4-(3-fluori-2-pyridinyyli)-
piperatsiini-dihydrokloridin valmistus

Seosta, jossa on 2-kloori-3-fluoripyridiiniä (1,0 g, 8,5 mmol) ja N-bentsyyli-piperatsiinia (3,0 g, 17 mmol) n-butanolissa, 50 ml, sekoitetaan palautusjäähdytyslämpötilassa 24 tunnin ajan. Reaktioseos väkevöidään alennetussa paineessa 50 °C:ssa, ja jäännökseen lisätään etyyliasetaatin ja 5 % natriumhydroksidiliuoksen seosta. Tolueenikerros pestään kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivataan vedettömällä natriumsulfaattilla, suodatetaan ja väkevöidään öljyksi.

Öljiä käsitellään etanolipitoisella vetykloridilla, ja se uudelleenkiteytetään etanoli-etyyliasetatti-seoksesta, jolloin saadaan 1-bentsyyli-4-(3-fluori-2-pyridinyyli)-piperatsiinin dihydrokloridia.

5 Vaihe B: 1-(3-fluori-2-pyridinyyli)piperatsiinidi-hydrokloridin valmistus

 Liuosta, jossa on 1-bentsyyli-4-(3-fluori-2-pyridinyyli)piperatsiinidihydrokloridia (500 mg, 1,8 mmol) jääetikassa, 20 ml, ravistellaan platinaoksidi-katalysaattorin,
10 100 mg, kanssa vetyatmosfäärissä 50 °C:ssa ja 2 atmosfäärin paineessa, kunnes yksi ekvivalentti vetyä on kulutettu. Katalysaattori suodatetaan reaktioseoksesta, ja suodos väkevöidään alennetussa paineessa. Jäännös uudelleenkiteytetään etanoli-etyyliasetatti-seoksesta, jolloin saadaan 1-(3-
15 fluori-2-pyridinyyli)piperatsiinin dihydrokloridia.

Esimerkki 6

1-(3-fluori-2-pyridinyyli)piperatsiinidihydrokloridi

Vaihe A: 2-kloori-3-fluoripyridiini-N-oksidin valmistus

Seosta, jossa on 2-kloori-3-fluoripyridiiniä (11,8 g,
20 0,10 mmol) ja 11,4 mol 30 % vetyperoksidia etikkahapossa, 70 ml, sekoitetaan 75 °C:ssa 4 tunnin ajan. Seokseen lisätään tämän jälkeen 24 tunnin aikana lisää 30 % vetyperoksidia kolmena 5 ml:n eränä, jonka jälkeen siihen lisätään 3 ml kyllästettyä natriumbisulfiittiliuosta. Reaktioseos haihdutetaan
25 n. 25 ml:ksi alennetussa paineessa lämpötilan ollessa 55 - 60 °C, jonka jälkeen se laimennetaan vedellä, 30 ml, ja tehdään emäksiseksi kaliumkarbonaatilla. N-oksidin raakatuote uutetaan etyyliasetattiin, kuivataan vedettömällä magnesiumsulfaattilla, suodatetaan ja väkevöidään alennetussa paineessa.
30 Tuote puhdistetaan kromatografisesti silikageelillä käyttäen eluenttina 2 % MeOH- 98 % CHCl₃ (v/v) -seosta, jolloin saadaan 2-kloori-3-fluoripyridiini-N-oksidin nesteinä.

Vaihe B: 2-(1-piperatsinyyli-3-fluoripyridiini-N-oksidin valmistus

35 Liuosta, jossa on 2-kloori-3-fluoripyridiini-N-oksidia (400 mg, 3,0 mmol) ja piperatsiinia (1,3 g, 15 mmol) n-butanolissa, 15 ml, sekoitetaan palautusjäähdytyslämpöti-

lassa 20 tunnin ajan. Reaktioseos väkevöidään alennetussa paineessa lämpötilan ollessa 55 - 60 °C, ja N-oksidin raakatuote erotetaan jäännöksestä kromatografisesti silikageelillä käyttäen eluenttina 50 % metanoli-metyleenikloridi-liuotinseosta. Haihduttamalla eluentti pois, saadaan haluttu tuote öljymäisenä jäännöksenä.

Vaihe C: 1-(3-fluori-2-pyridinyyli)piperatsiinidi-hydrokloridin valmistus

Liuos, jossa on 3-fluori-2-piperatsinyylipyridiini-N-oksidia (2 mmol) 10 ml:ssa jäätikkää, lämmitetään n. 85 °C:een, kyllästetään vedettömällä vetykloridikaasulla, ja siihen johdetaan pienellä virtauksella rikkidioksidia 1 tunnin ajan. Etikkahappo poistetaan alennetussa paineessa, ja jäännös kiteytetään etanoli-etyyliasetaatitiseoksesta, jolloin saadaan haluttua tuotetta.

Esimerkki 7

1-(3-fluori-2-pyridinyyli)piperatsiinivetymaleaatti

Vaihe A: 2-[N,N-bis(2-hydroksietyyli)amino]-3-fluoripyridiinin valmistus

Liuosta, jossa on 2-kloori-3-fluoripyridiiniä (1,0 g, 8,5 mmol) ja dietanoliamiinia (2,1 g, 20 mmol) n-butanolissa, 50 ml, sekoitetaan palautusjäähdytyslämpötilassa typpi-atmosfäärissä 20 tunnin ajan. Suurin osa n-butanolia poistetaan alennetussa paineessa n. 50 °C:ssa, ja jäännökseen lisätään etyyliasetaatin ja 5 % natriumhydroksidiliuoksen seosta. Etyyliasetaattikerros pestään kyllästetyllä natriumkloridin vesiliuoksella, kuivataan vedettömällä natriumsulfaatilla, suodatetaan ja haihdutetaan. Kun jäännös erotetaan kromatografisesti silikageeli 60:n (230 - 400 mesh) avulla, saadaan 2-[N,N-bis(2-hydroksietyyli)amino]-3-fluoripyridiiniä.

Vaihe B: 2-[N,N-bis(2-kloorietyyli)amino]-3-fluoripyridiinihydrokloridin valmistus

Vaiheessa A saatu dioli (800 mg, 4,0 mmol) lisätään tionyylikloridiin, 10 ml, joka on jäähdytetty n. 5 °C:een jäähauteella. Liuoksen annetaan lämmetä n. 20 °C:een, jonka jälkeen sitä sekoitetaan palautusjäähdytyslämpötilassa 6 tunnin ajan. Reagoimaton tionyylikloridi poistetaan alenne-

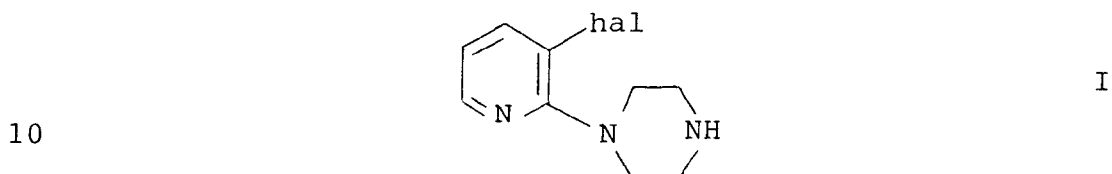
tussa paineessa lämpötilan ollessa n. 45 °C. Jäännökseen lisätään tolueenia, 10 ml, ja se väkevöidään alennetussa paineessa n. 50 °C:ssa. Tämä toistetaan vielä kahdesti, jolloin varmistutaan siitä, että kaikki reagoimaton tionyylikloridi
5 poistuu dikloridihydrokloridijäännöksestä.

Vaihe C: 1-(3-fluori-2-pyridinyyli)piperatsiinivety-
maleaatin valmistus

Vaiheesta B saatu dikloridihydrokloridiraakatuotejäännös liuotetaan absoluuttiseen etanoliin, 50 ml, kyllästetään
10 vedettömällä ammoniakilla n. 20 °C:ssa ja kuumennetaan suljetussa astiassa n. 100 °C:ssa 20 tunnin ajan. Reaktioseos väkevöidään alennetussa paineessa n. 40 - 45 °C:ssa, jonka jälkeen se uutetaan tolueeniin. Tolueeniuute pestään kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivataan vedettömällä
15 natriumsulfaatilla, suodatetaan ja väkevöidään öljyksi. Tämä öljy puhdistetaan kromatografisesti silikageeli 60:n (230 - 400 mesh) avulla käyttäen eluenttina 5 % metanoli-ammoniakil-
la kyllästettyä 95 % kloroformi-seosta, ja muutetaan vety-
maleaattisuolaksi ekvivalentilla määrällä maleiinihappoa
20 etanoli-etyyliasetaatissa.

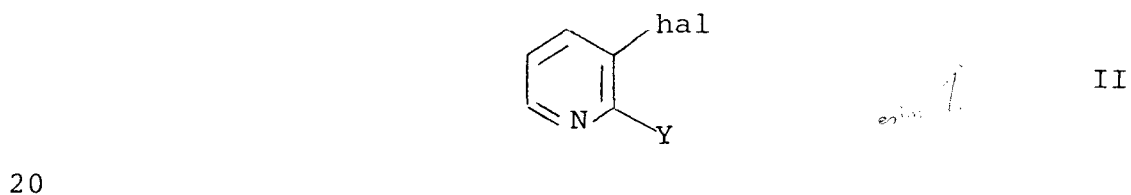
Patenttivaatimukset

1. Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten kaavan I mukaisten 1-(3-halogeeni-2-pyridinyyli)piperatsiinien ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi,

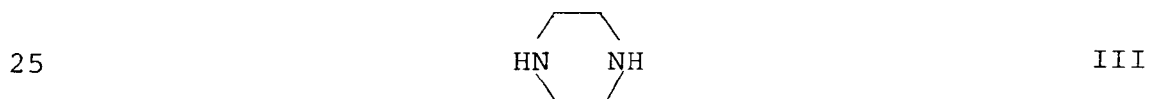


jossa kaavassa hal on kloori, bromi tai fluori, tunnettu siitä, että

15 a) pyridiinijohdannainen, jonka kaava on

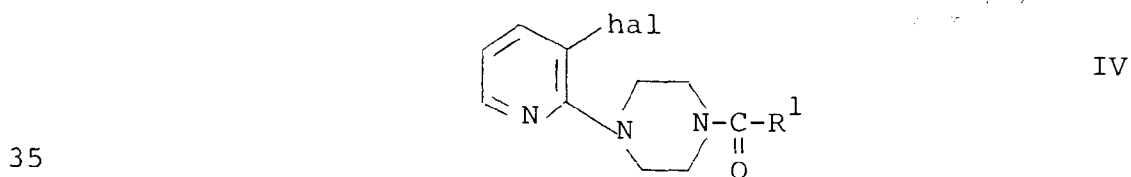


jossa hal tarkoittaa samaa kuin edellä ja Y on halogeeni, saatetaan reagoimaan piperatsiinin kanssa, jonka kaava on



lämpötilassa, joka on huoneen lämpötilan ja 200 °C:een välillä ja inertissä atmosfäärissä 0,25 - 5 vuorokautta joko inertissä orgaanisessa liuottimessa tai ilman liuotinta, tai

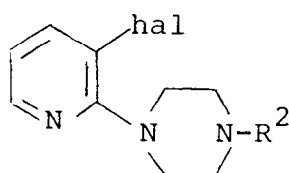
30 b) yhdiste, jonka kaava on



jossa hal tarkoittaa samaa kuin edellä ja R^1 on vety tai C_{1-5} -alkoksi, saatetaan reagoimaan hapon tai emäksen kanssa, tai

c) yhdiste, jonka kaava on

5



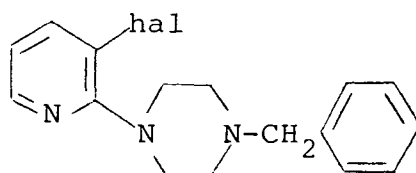
V

10

jossa hal tarkoittaa samaa kuin edellä ja R^2 on C_{1-3} -alkyyli, dealkyloidaan, tai

d) yhdiste, jonka kaava on

15



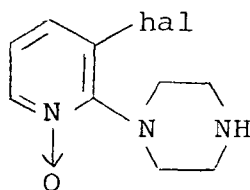
VI

20

jossa hal tarkoittaa samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan vedyn kanssa hydrogenointikatalysaattorin läsnäollessa, tai

e) yhdiste, jonka kaava on

25

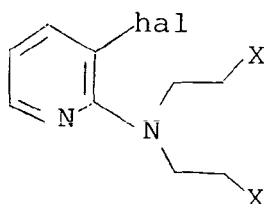


VII

30 jossa hal tarkoittaa samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan pelkistimen kanssa, tai

f) yhdiste, jonka kaava on

35



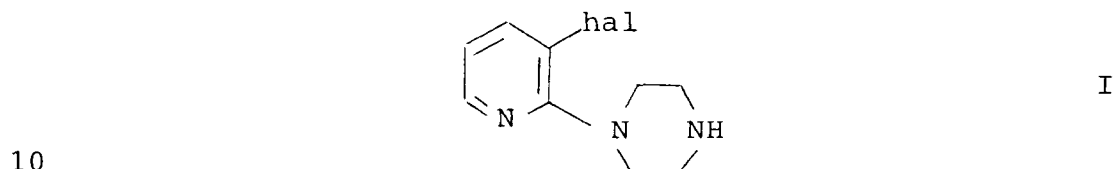
VIII

jossa hal tarkoittaa samaa kuin edellä ja X on halogeeni, saatetaan reagoimaan ammoniakin kanssa; ja haluttaessa saatu kaavan I mukainen yhdiste muutetaan farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolaksi.

- 5 2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä 1-(3-fluori-2-pyridinyyli)piperatsiinin valmistamiseksi, t u n - n e t t u siitä, että kaavan II mukainen yhdiste, jossa hal on fluori ja Y on kloori, saatetaan reagoimaan piperatsiinin kanssa.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara 1-(3-halogen-2-pyridinyl)piperaziner med formeln
 5 I och farmaceutiskt godtagbara salter därav,



i vilken formel hal är klor, brom eller fluor, k ä n n e -
 t e c k n a t därav, att

15 a) ett pyridinderivat med formeln

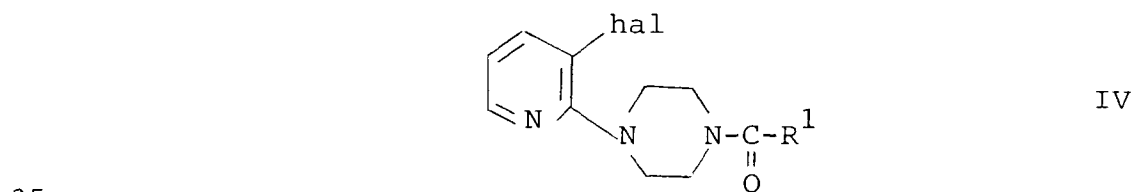


20 där hal betecknar samma som ovan och Y är halogen, omsätts med piperazin med formeln



vid en temperatur mellan rumstemperatur och 200 °C och i en inert atmosfär i 0,25 - 5 dygn antingen i ett inert organiskt lösningsmedel eller utan lösningsmedel, eller

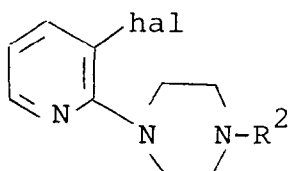
30 b) en förening med formeln



där hal betecknar samma som ovan och R^1 är väte eller C_{1-5} -alkoxi, omsätts med en syra eller en bas, eller

c) en förening med formeln

5

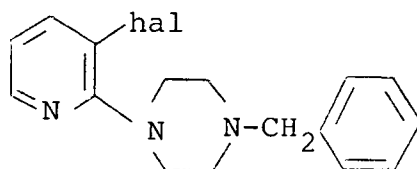


V

10 där hal betecknar samma som ovan och R^2 är C_{1-3} -alkyl, dealkyleras, eller

d) en förening med formeln

15

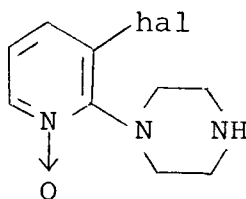


VI

20 där hal betecknar samma som ovan, omsätts med väte i närvaro av en hydrogeneringskatalysator, eller

e) en förening med formeln

25

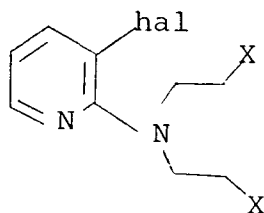


VII

där hal betecknar samma som ovan, omsätts med ett reducerings-
30 medel, eller

f) en förening med formeln

35



VIII

där hal betecknar samma som ovan och X är halogen, omsätts med ammoniak;

och om så önskas omvandlas en erhållen förening med formeln I till ett farmaceutiskt godtagbart salt.

- 5 2. Förfarande enligt patentkravet 1 för framställning av 1-(3-fluor-2-pyridinyl)piperazin, k ä n n e t e c k n a t därav, att en förening med formeln II, där hal är fluor och Y är klor, omsätts med piperazin.