



[B] (11) **KUULUTUSJULKAISU** 61702
UTLÄGGNINGSSKRIFT

C Patentti myönnetty 10.09.1982

(45) Patent meddelat

(51) Kv.lk.³/Int.Cl.³ C 07 D 405/04

SUOMI—FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patentihakemus — Patentansökning	772960
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag	07.10.77
(23) Aikupäivä — Giltighetsdag	07.10.77
(41) Tullut julkiseksi — Blivit offentlig	13.04.78
(44) Nähtäväksiapanon ja kuul.julkaisun pvm. — Ansökan utlagd och utskriften publicerad	31.05.82
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet	12.10.76
USA(US) 731254	

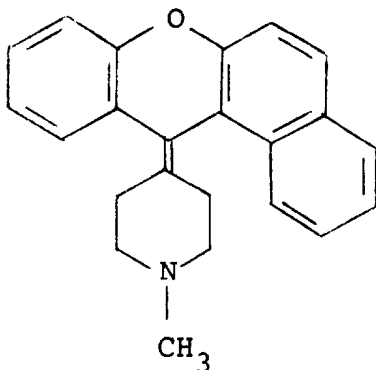
(71) Smithkline Corporation, 1500 Spring Garden Street, Philadelphia, Pennsylvania 19101, USA(US)

(72) Carl Kaiser, Haddon Heights, New Jersey, John Joseph Lafferty, Levittown, Pennsylvania, USA(US)

(74) Berggren Oy Ab

(54) Menetelmä antipsykoottisesti vaikuttavan 12-(1-metyyli-4-piperidyli-deeni)-12H-bentso[a]ksanteenin valmistamiseksi - Förfarande för framställning av 12-(1-metyl-4-piperidyliden)-12H-benso[a]xanten med anti-psykotisk verkan

Tämän keksinnön kohteena on menetelmä uuden antipsykoottisesti vaikuttavan 12-(1-metyyli-4-piperidylideeni)-12H-bentso[a]ksanteenin, jolla on kaava



I

tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän happoadditiosuolan valmistamiseksi.

Kaavan I mukainen yhdiste aikaansaa ekstrapyramidaalisista oireista olennaisesti vapaan antipsykoottisen vaikutuksen.

Ekstrapyramidaaliset oireet (EPS) ovat eräitä kiusallisimpia ja yleisiä antipsykoottisten tai neuroleptisten lääkeaineiden aiheuttamia sivuvaikutuksia. Kaavan I mukaisella yhdisteellä on neurofarmakologinen profiili, joka osoittaa voimakasta antipsykoottista vaikutusta, mutta olennaisesti ei mitään taipumusta ekstrapyramidaalisten oireitten aikaansaamiseen.

USA-patenteissa 3 275 640 ja 3 055 903 kuvataan piperidylideenitioksanteeneja, ZA-patentissa 67/04371 kuvataan piperidylideenidibentsokseptiini ja US-patentissa 3 470 188 kuvataan piperidylideeniksanteeneja ja -tioksanteeneja, mutta mikään näistä eikä muukaan vastaava tunnettu tekniikka kuvaa kaavan I mukaiselle yhdisteelle ominaista piirrettä, nimittäin ekstrapyramidaalisista oireista (EPS) vapaata antipsykoottista vaikutusta. BE-patentissa 808 347 kuvataan kaksisyttimisiä substituoituja tioksanteeneja, joilla on heterosyklinen propyyli- tai propylideenisivuketju, neuroleptisinä lääkeaineina, joiden aiheuttamat ekstrapyramidaaliset oireet ovat vähentyneet.

Kaavan I mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä happoadditiosuola valmistetaan saattamalla 12-bentso/äksantoni reagoimaan N-metyylipiperidyylimagnesiumhalogenidin kanssa ja dehydroimalla muodostunut karbinoliväliaine, minkä jälkeen muodostunut kaavan I mukainen yhdiste mahdollisesti muutetaan myrkyttömäksi farmaseuttisesti hyväksyttäväksi happoadditiosuolaksi.

12-bentso/äksantonin ja N-metyylipiperidyylimagnesiumhalogenidin välinen reaktio suoritetaan edullisesti inertissä orgaanisessa liuottimessa, kuten eetterissä, esim. etyyli-eetterissä, dioksaanissa tai tetrahydrofuraanissa, lämpötilassa, joka on huoneenlämpötilan ja liuottimen palautusjäähdytyslämpötilan välillä, reaktioajan ollessa 30 minuutin ja 4 tunnin välillä. Karbinoliväliaine dehydratoidaan olefiiniksi happamissa tai termisissä olosuhteissa, edullises-

ti kuumentamalla yhdessä o-sulfobentsoehappoanhydridin ja propionihapon kanssa.

Kaavan I mukaisen yhdisteen myrkyttömät farmaseuttisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat, jotka samoin ovat käyttökelpoisia antipsykoottisena lääkeaineena, valmistetaan helposti tunnetuilla menetelmillä. Emäs saatetaan reagoimaan joko lasketun määrän kanssa orgaanista tai epäorgaanista happoa veteen sekoittuvassa liuottimessa, kuten asetonissa tai etanolissa, eristämällä suola väkevöimällä ja jäädyttämällä tai happoylimäärän kanssa veteen sekoittumattomassa liuottimessa, kuten etyylietterissä tai kloroformissa, halutun suolan erottuessa välittömästi. Esimerkkejä tällaisista orgaanisista suoloista ovat suolat maleiinihapon, fumaarihapon, bentsoehapon, askorbiinihapon, pamoiinihapon, meripihkahapon, bismetyleenisalisyylihapon, asetyyilisalisyylihapon, metaanisulfonihapon, etaanidi-sulfonihapon, etikkahapon, propionihapon, viinihapon, salisylihapon, sitruunahapon, glukonihapon, maitohapon, maleiinihapon, mantelihapon, kanelihapon, sitrakonihapon, sykloheksyylisulfamiinihapon, asparagiinihapon, steariinihapon, palmitiinihapon, itakonihapon, glykolihiapon, p-aminobentsoehapon, glutamiinihapon, bentseenisulfonihapon ja teofylliinietikkahapon kanssa sekä 8-halogeeniteofylliinien, esim. 8-bromiteofylliinin kanssa. Esimerkkejä epäorgaanisista suoloista ovat suolat suolahapon, bromivetyhapon, rikkihapon, fosforihapon ja typpihapon kanssa. Näitä suoloja voidaan tietysti myös valmistaa klassisella menetelmällä käyttäen tunnettua sopivien suolojen kaksoishajotusta.

On ilmennyt, että antipsykoottiset lääkeaineet aiheuttavat ekstrapyramidaalisia oireita häiritsemällä siirtymistä nigrostriataalisella dopamiiniergisellä hermoradalla. Arvellaan, että ne tukkivat dopamiinireseptorit aivojen tu-makeosassa. Niinpä lääkeaineen kyky tukkia striataalisia dopamiinireseptoreja on mittana sen taipumukselle aiheuttaa ekstrapyramidaalisia oireita.

Sen vaikutustehon määrittämiseksi, joka lääkeaineilla on striataalisten dopamiinireseptorien tukkimiseen, käytettiin menetelmää, jonka on kehittänyt Ungerstedt (Ungerstedt ja Arbuthnott, Brain Res. 24, 485 (1970); Ungerstedt, Acta physiol. scand., suppl. 367, 49 (1971)) käyttämällä rottia, joilla on mustatumakkeen toispuolisia vaurioita, jotka on saatu aikaan ruiskuttamalla 6-hydroksidopamiinia. Tämä käsittely aiheuttaa nigrostriataalisen dopamiiniergisen hermoradan turmeltumisen ja sen seurauksena aivojen tumakeosan dopamiinipitoisuuden huomattavan pienenemisen vauriopuolella. Tämän vaurion omaavilla eläimillä esiintyy asento- ja liikuntaepäsymmetrisyyttä, jossa dopamiiniergisen vaikutuksen omaavat lääkeaineet aikaansaavat muutoksen. Amfetamiini, joka vapauttaa dopamiinia ja norepinefriinia katekoliamiiniergisistä hermosoluista, saattaa nämä rotat pyörimään yksisuuntaisesti vauriopuolta kohti, ts. samanpuoleisesti. Koska on olemassa paljon suurempi määrä dopamiinia vapauttavaksi amfetamiinilla vaurioitumattomalla puolella olevista ehjistä nigrostriataalisista hermosoluista kuin niistä soluista, jotka jäävät vaurioituneelle puolelle, pyörimiskäyttäytyminen johtuu ilmeisesti striataalisten dopamiinireseptorien enemmistöstä vaurioitumattomalla puolella. Lääkeaineen ominaisuus vastustaa pyörimiskäyttäytymistä on sen vuoksi mitta sen kyvystä tukkia striataalisia dopamiinireseptoreja ja osoitus sen mahdollisuuksista aikaansaada ekstrapyramidaalisia oireita.

Sen seikan ennustamiseksi, missä määrin lääkeaineella mahdollisesti on kykyä aikaansaada ekstrapyramidaalisia oireita, lasketaan sen R/A-suhde eli sen ED_{50} (i.p.)-arvon, joka kuvaa amfetamiinin aiheuttamaa pyörimistä vastustavaa vaikutusta, suhde sen ED_{50} (i.p.)-arvoon, joka kuvaa shokin välttämisen saavuttamisen ehkäisevää vaikutusta rotilla, mikä on menetelmä antipsykoottisen vaikutuksen määrittämiseksi. Taulukossa I on esitetty eräitten kliinisesti päteväksi todettujen antipsykoottisten lääkeaineiden ED_{50} -arvot ja R/A-suhteet, jotka on saatu shokinvälttämisen- ja pyörimiskokeissa.

Taulukko I

Lääkeaine	A	R	R/A
	Shokinvälttämisen saavuttamisen vastavaikutus rotissa ED ₅₀ mg/kg (i.p.)	Amfetamiinin aiheuttaman pyörörimisen vastavaikutus rotissa ED ₅₀ mg/kg (i.p.)	
Klooripromatsiini	1,5	2,0	1,3
Trifluoriperatsiini	0,26	0,12	0,46
Haloperidoli	0,16	0,05	0,31
Pimotsidi	0,24	0,08	0,30
Tioridatsiini	5,1	13,7	2,7
Klotsapiini	6,6	25,4	3,8

Klooripromatsiinin R/A-suhde on 1,3. Antipsykoottisten aineiden, joilla on huomattavasti suurempi taipumus aikaansaada ekstrapyramidaalisia oireita kuin klooripromatsiinilla, kuten esim. trifluoripiperatsiinin, haloperidolin ja pimotsidin suhdearvot ovat välillä 0,3-0,5. Niillä kahdella antipsykoottisella aineella, joiden tiedetään aiheuttavan mainittuja oireita pienemmässä määrässä kuin klooripromatsiinin, ts. tioridatsiinilla ja klotsapiinilla ovat suhteen arvot vastaavasti 2,7 ja 3,8. Niinpä suuri R/A-suhde ennustaa, että lääkeaineella tulee olemaan vähän taipumusta aikaansaada ekstrapyramidaalisia oireita.

Keksinnön mukaisesti valmistetun 12-(1-metyyli-4-piperidyliideeni)-12H-bentso[*a*]ksanteenihydrokloridin ED₅₀-arvo on 0,64 mg/kg (i.p.). shokinvälttämisen saavuttamista ehkäisevän vaikutuksen suhteen sekä ED₅₀-arvo 6,4 mg/kg (i.p.) amfetamiinin aiheuttamaa pyörörimistä vastustavan vaikutuksen suhteen. R/A-suhteen arvo 10 osoittaa, että mainitulla keksinnön mukaisella yhdisteellä ei olennaisesti ole lainkaan taipumusta aiheuttaa ekstrapyramidaalisia oireita.

Aineseoksia, jotka sisältävät kaavan I mukaista yhdistettä, voidaan valmistaa tavanmukaisten annosyksikköjen muodossa sisällyttämällä kaavan I mukainen yhdiste tai sen farma-

seuttisesti hyväksyttävä suola myrkyttömässä määrässä, joka on riittävä aikaansaamaan eläimessä antipsykoottisen vaikutuksen ilman ekstrapyramidaalisia oireita, myrkyttömään farmaseuttiseen kantoaineeseen hyväksytyjen menetelmien mukaan. Sopivimmin aineseokset sisältävät aktiivista aineosaa tehokkaassa mutta myrkyttömässä määrässä, joka on välillä n. 1 mg - n. 300 mg, edullisesti välillä n. 5 mg - n. 200 mg annosyksikköä kohti.

Käytetty kantoaine voi olla esim. kiinteä tai nestemäinen aikaansaaden monia erilaisia farmaseuttisia muotoja. Käytettäessä kiinteitä farmaseuttisia kantoaineita, kuten laktoosia, magnesiumstearaattia, kaoliinia, sakkaroosia, talkkia, steariinihappoa, gelatiinia, agar-agaria, pektiiniä, arabikumia ja sentapaisia, voidaan aineseos tabletoida, käyttää farmaseuttisena jauheena, sijoittaa kovaan gelatiinikapseliin tai saattaa pastillin tai imutabletin muotoon. Kiinteän kantoaineen määrä voi vaihdella paljon, mutta sopivimmin se on välillä n. 25 mg - n. 1 g. Käytettäessä nesteistä kantoainetta, kuten siirappia, maapähkinäöljyä, oliiviöljyä, seesamöljyä, vettä tai sentapaista, voi aineseos olla pehmeän gelatiinikapselin, siirapin, emulsion tai nestesuspension muodossa. Samalla voi kantoaine tai laimennusaine sisältää hidastusainetta, kuten glyseryylimonostearaattia tai glyserylidistearaattia joko yksinään tai yhdessä vahan kanssa.

Ruuansulatuskanavan ulkopuolitse kuten lihaksensisäisesti annettavia annostusmuotoja saadaan liuottamalla aktiivisen lääkeaineen vesiliukoista suolaa veteen tai suolaliuokseen pitoisuuden ollessa sellainen, että 1 ml liuosta sisältää noin 2-50 mg aktiivista aineosaa. Liuoksella voidaan sen jälkeen täyttää yksittäisiä ampulleja tai useita annoksia käsittäviä lääkepulloja.

Kaavan I mukaista yhdistettä tai sen myrkyttöntä happoadditiosulaa annetaan sisäisesti eläimelle, jolle antipsykoottinen vaikutus on tarpeen, sopivimmin yhdessä farmaseutti-

sen kantoaineen kanssa, myrkyttämättömässä määrässä, joka on riittävä aikaansaamaan antipsykoottisen vaikutuksen olennaisesti ilman ekstrapyramidaalisia oireita. Aktiivista lääkeainetta annetaan sopivimmin annosyksikkönä suun kautta tai lihaksensisäisesti aktiivisessa ja myrkyttömässä määrässä, joka sisältää noin 1-300 mg kaavan I mukaista perusyhdistettä. Parhaiten annetaan yhtä suuria annoksia, esim. kaksi tai kolme kertaa päivässä, kunnes haluttu vaikutus on saavutettu. Päivittäinen annos valitaan siten, että se sisältää noin 2-900 mg, sopivimmin noin 10-600 mg aktiivista lääkeainetta. Kun menetellään siten kuin edellä on selostettu, saavutetaan antipsykoottinen vaikutus mahdollisimman vähäisten ekstrapyramidaalisten oireitten esiintyessä.

Seuraava esimerkki kuvaa keksinnön mukaista menetelmää.

Esimerkki 1

Seosta, joka sisältää 37,2 g (0,15 moolia) o-jodibentsoehappoa, 21,6 g (0,15 moolia) β -naftolia ja 20,6 g (0,15 moolia) kaliumkarbonaattia 300 ml:ssa pyridiiniä, kuumennetaan lämpötilassa 50°C 1 tunnin ajan, samalla perusteellisesti hämmentäen. 5 g kuprokloridia lisätään, ja seosta kuumennetaan palautusjäähdyttäen noin 18 tuntia. Seos kaadetaan 1200 ml:aan vettä ja suodatetaan. Suodos tehdään happamaksi ja uutetaan metyleenikloridilla. Uutteet kuivataan ja haihdutetaan. Jäännöksen kiteytys hiilitetrakloridista tuottaa 2-(2-naftyylioksi)bentsoehappoa.

Liuosta, joka sisältää 9,3 g (0,035 moolia) 2-(2-naftyylioksi)bentsoehappoa 30 ml:ssa polyfosforihappoa, kuumennetaan lämpötilassa 135°C 3 tuntia samalla hämmentäen. Jäähdytyksen jälkeen lisätään vettä, ja seos tehdään emäksiseksi sekä uutetaan etyyliasetaatin ja eetterin seoksella. Uutteet kuivataan ja liuotin haihdutetaan. Jäännöksen uudelleenkiteytys etanolista tuottaa 12-bentso[$\bar{a}$]ksantonia, jonka sulamispiste on 139-142°C.

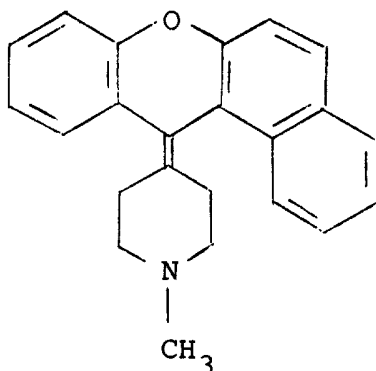
Typpikaasukehässä hämmennyksen alaisena olevaan suspensioon, joka sisältää 4,3 g (0,175 g-atomia) magnesiumlastuja 5 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisätään useita tippoja etyyli-bromidia. Reaktion alettua lisätään 29,8 g (0,175 moolia) 4-kloori-1-metyylipiperidiiniä 50 ml:ssa tetrahydrofuraania. Lisäyksen päätyttyä seosta hämmennetään ja kuumennetaan palautusjäähdyttämällä 1 tunnin ajan, jonka jälkeen se jäähdytetään lämpötilaan 0°C.

Grignard-reagenssin jäähdytettyyn suspensioon lisätään liete, joka sisältää 7,0 g (0,028 moolia) 12-bentso[α]ksantonia 200 ml:ssa tetrahydrofuraania. Liuosta hämmennetään 1 tunti lämpötilassa 0°C, jonka jälkeen se kaadetaan ammoniumkloridin vesiliuokseen ja uutetaan eetterillä. Uutteet pestään vedellä, kuivataan ja liuotin haihdutetaan. Jäännöksen kiteytys asetonitriilistä tuottaa 12-hydroksi-12-(1-metyyli-4-piperidinyyli)bentso[α]ksantonia, jonka sulamispiste on 206-208°C.

Liuosta, joka sisältää 12,5 g (0,036 moolia) 12-hydroksi-12-(1-metyyli-4-piperidinyyli)bentso[α]ksantonia ja 12,5 g o-sulfobentsoehapon anhydridiä 100 ml:ssa propionihappoa, kuumennetaan palautusjäähdyttämällä 2 tuntia. Liuotin haihdutetaan ja jäännöstä käsitellään 2,5-n natriumhydroksidiliuoksella sekä uutetaan eetterillä. Uutteet kuivataan ja liuotin haihdutetaan. Jäännös kromatografoidaan aluminiumoksidipylväässä käyttäen eetteriä eluenttina. Ensimmäisessä jakeessa oleva tuote kerätään, muutetaan hydrokloridisuolaksi kloorivedyn eetteriliuoksella ja kiteytetään uudelleen etanolistalla, jolloin saadaan 12-(1-metyyli-4-piperidylideeni)-12H-bentso[α]ksanteenihydroklorididihydraattia, jonka sulamispiste on 196-200°C.

Patenttivaatimus

Menetelmä antipsykoottisesti vaikuttavan 12-(1-metyyli-4-piperidylideeni)-12H-bentso[a]ksanteenin, jolla on kaava

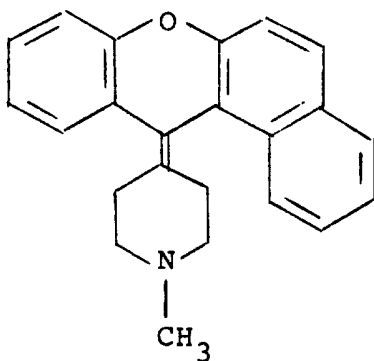


I

tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän happoadditiosuolan valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että 12-bentso[a]ksantoni saatetaan reagoimaan N-metyylipiperidyyli-magnesiumhalogenidin kanssa ja muodostunut karbinoliväli-tuote dehydratoidaan, minkä jälkeen muodostunut kaavan I mukainen yhdiste mahdollisesti muutetaan myrkyttömäksi far-maseuttisesti hyväksyttäväksi happoadditiosuolaksi.

Patentkrav

Förfarande för framställning av 12-(1-metyl-4-piperidyliden)-12H-benso[a]xanten, som har antipsykotisk verkan, med formeln



I

eller ett farmaceutiskt godtagbart syraadditionssalt därav, k ä n n e t e c k n a t av att 12-benso[a]xanton omsättes med en N-metylpiperidylmagnesiumhalogenid och den bildade karbinolmellanprodukten dehydratiseras, varefter den bildade föreningen med formeln I eventuellt omvandlas till ett ogif-tigt farmaceutiskt godtagbart syraadditionssalt.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Hakemusjulkaisuja:-Ansökningspublikationer: Saksan Liittotasavalta-
Föbundsrepubliken Tyskland(DE) 2 549 841 (C 07 D 405/04).

Patenttijulkaisuja:-Patentskrifter: USA(US) 4 021 561 (C 07 D 409/04).