

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 782870 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 782870

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

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 20.09.1978

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 20.09.1978

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 30.03.1979

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

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

29.09.1977 CH 1191277

29.09.1977 CH 1191777

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • SANDOZ AG, SVEITSI, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Hunziker, Fritz, SVEITSI, (CH)

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

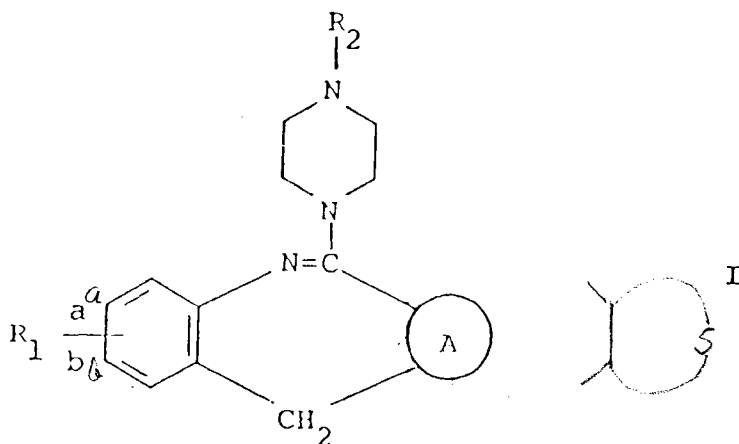
**Tienobentsasepiinijohdannaisia, menetelmiä niiden valmistamiseksi ja niitä sisältäviä farmaseuttisia koostumuksia
Tienobensazepinderivat, förfaranden för framställning av dem och farmaceutiska kompositioner innehållande dem**

Sandoz A.G., Basel, Sveitsi.

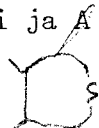
Tienobentsatsepiini johdannaisia, menetelmiä niiden valmistamiseksi ja niitä sisältäviä farmaseuttisia koostumuksia - Tienobensazepin-derivat, förfaranden för framställning av dem och farmaceutiska kompositioner innehållande dem

käsiteltävänä oleva keksintö koskee tienobentsatsepiineja, menetelmiä niiden valmistamiseksi ja niitä sisältäviä farmaseuttisia koostumuksia.

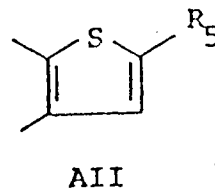
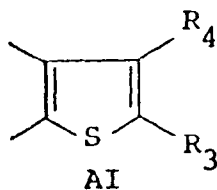
— joiden on Käsiteltävänä olevan keksinnön avulla saadaan yhdisteitä, jotka ovat kaava I



jossa R_1 on vety, halogeeni, trifluorimetyyli tai alkyyli, alkoksi, alkyylitio, alkyylisulfinyyli tai alkyylisulfonyyli, kussakin 1-4 hiiliatomia, R_2 on vety, 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyli, enintään neljä hiiliatomia sisältävä hydroksialkyyli, joka voi olla asyloitu 2-18 hiiliatomia sisältävällä alkanoyyliryhmällä, tai enintään kuusi hiiliatomia sisältävä alkoksi-alkyyli ja A on kaavaa AI tai AII



kaava



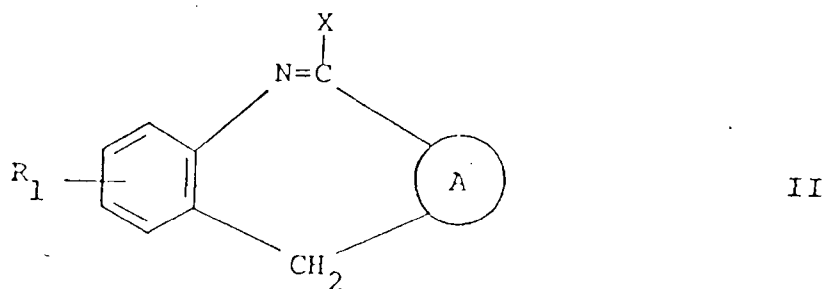
muu kuin radikaali

~~oleva radikaali~~, joissa kaavoissa R_3 on vety, halogeeni, trifluorimetyylitio, trifluorimetyylisulfinyyli, trifluorimetyylisulfonyyli tai alkyyli, alkoksi, alkyylitio, alkyylisulfinyyli tai alkyylisulfonyyli, kussakin 1-4 hiiliatomia, R_4 on vety tai 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyli sillä edellytyksellä, että toinen ryhmistä R_3 ja R_4 on vety ja toinen on muu kuin vety, ja R_5 on halogeeni tai 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyli.

Halogeenilla tarkoitetaan fluoria, klooria, bromia ja jodia, mieluummin fluoria tai klooria ja erityisesti klooria. 1-4 hiiliatomia sisältävistä alkyyli-, alkoksi- ja alkyylitioradikaaleista suositeltavissa on 1-2 hiiliatomia. Hydroksialkyylissä on mieluiten 2 tai 3 hiiliatomia. Mieluiten hydroksiryhmä on liittynyt muuhun hiiliatomiin kuin typpiin viereiseen hiiliatomiin.

Mieluiten alkoksialkyylin alkoksiosa on alkyleeniketjun pääteasemassa, jossa ketjussa on mieluiten kaksi tai kolme ja erityisesti kaksi hiiliatomia. Mieluiten alkoksialkyylin alkoksiradikaali on metoksi. Alkanoyyliryhmässä on mieluiten 2-4 ja erityisesti kaksi hiiliatomia. R_1 on mieluiten vety tai halogeeni renkaan a- ja b-asemassa. R_2 on mieluiten alkyyli, R_3 on mieluiten alkyyli, halogeeni tai alkyylitio, R_4 on mieluiten vety ja R_5 on mieluiten halogeeni.

Käsiteltävänä oleva keksintö tarjoaa myös menetelmää yllä määritellyn kaavan ^{muutoksella} I yhdisteen valmistamiseksi, tunnettu siitä, että annetaan kaava ^{II} II,



mukaan
~~olevan~~ yhdisteen, jossa R_1 ja A merkitsevät kuten yllä ja X on poistuva ryhmä, reagoita kaava A



mukaan
~~olevan~~ yhdisteen kanssa, jossa R_2 merkitsee kuten yllä.

Reaktio voidaan suorittaa tavalliseen tapaan vastaavien tienobentsatsepiinien valmistamiseksi.

X on mieluiten kloori.

Menetelmä on *parhaiten* mukavasti toteutettavissa lämpötilassa $50^\circ - 170^\circ\text{C}$ reagoimattomassa orgaanisessa liuottimessa kuten ksyleenisä tai dioksaanissa.

mukaan
 Kaavan II lähtöainetta voidaan valmistaa tunnettuun tapaan esim. tässä kuvatulla tavalla esim. vastaavan laktaamin kautta esim. antamalla reagoita fosforioksikloridin kanssa.

id
 Kaavan IV yhdisteiden vapaat emäsmuodot voidaan muuttaa happoadditiosuolamuodoiksi tavalliseen tapaan ja päinvastoin. Sopivia happoja ovat kloorivetyhappo, bromivetyhappo, oksaalihappo, maleiinihappo ja metaanisulfonyhappo.

id
 Mikäli lähtöainesten valmistusta ei ole erikseen kuvattu nämä yhdisteet ovat tunnettuja tai ne voidaan valmistaa kuten tunnetut yhdisteet.

Seuraavissa esimerkeissä lämpötilat ovat celsiusasteina ja ne ovat korjaamattomia.

Esimerkki 1

2-metyyli-4-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-10H-tieno(3,2-c)-(1)-bentsatsepiini (A = AI)

Keitettiin kolme tuntia 10 g 2-metyyli-4,5-dihydro-10H-tieno(3,2-c)-(1)-bentsatsepin-4-onia, 70 ml fosforioksidikloridia ja 3 ml N,N-dimetyylilaniliinia. Muodostunut laktaamin imidokloridiliuos haihdutettiin kuiviin ja jäännös haihdutettiin vielä kahdesti ksyleenilisäyksen jälkeen. Sitten jäännöstä, 10 ml dioksaania ja 40 ml N-metyylipiperatsiinia keitettiin neljä tuntia. Muodostunut seos haihdutettiin kuiviin. Jäännöstä käsiteltiin jäävedellä ja ammoniakilla ja uutettiin eetterillä. Eetterifaasia pestiin kahdesti vedellä ja käsiteltiin 1-n etikkahapolla. Etikkahappofaasi tehtiin emäksiseksi väkevällä ammoniakilla ja uutettiin eetterillä. Eetterifaasia pestiin vedellä, kuivattiin vedettömän natriumsulfaatin päällä ja haihdutettiin. Jäännös kiteytettiin eetteripetrolieetteristä ja saatiin otsikkoyhdiste, sp. 138-140°.

Lähtöaine 2-metyyli-4,5-dihydro-10H-tieno(3,2-c)-(1)-bentsatsepin-4-oni voidaan saada seuraavasti:

Kuumennettiin tunti 110°:ssa 20 g 2-(2-isosyanatobentsyyli)-5-metyylitiofeeniä ja 200 g polyfosforihappoa. Sitten reaktioseos tehtiin jäähdyttäen emäksiseksi väkevällä ammoniakilla. Muodostunut kiintoaine suodatettiin, pestiin vedellä ja käsiteltiin puuhiili-asetonilla. Sulamispiste 218-221°.

Samalla tavoin kuin esimerkissä 1 saatiin seuraavat kaavan I yhdisteet, joissa A on AI:

Esimerkki	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Sp.
2	7-F	CH ₃	CH ₃	H	160-162
3	7-Cl	CH ₃	CH ₃	H	164-166
4	7-Cl	CH ₃	H	CH ₃	204-206
5	7-F	CH ₃	H	CH ₃	102-105
6	7-F	CH ₃	Cl	H	142-145
7	7-Cl	CH ₃	Cl	H	182-185
8	H	H	CH ₃	H	167-170
9	H	H	Cl	H	148-150
10	H	CH ₃	Cl	H	137-139
11	H	H	H	CH ₃	172-176
12	H	CH ₃	H	CH ₃	146-148
13	H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₃	H	119-122
14	H	CH ₃	C ₂ H ₅	H	121-124
15	H	CH ₃	SCH ₃	H	107-110
16	7-Cl	CH ₃	SCH ₃	H	
17	H	CH ₃	SO ₂ CH ₃	H	214-217
18	H	CH ₃	1-C ₃ H ₇	H	
19	H	CH ₃	Br	H	
20	7-Cl	CH ₃	1-C ₃ H ₇	H	

Samalla tavoin kuin esimerkissä 1 saatiin seuraavat kaavan I yhdisteet, joissa A on AII:

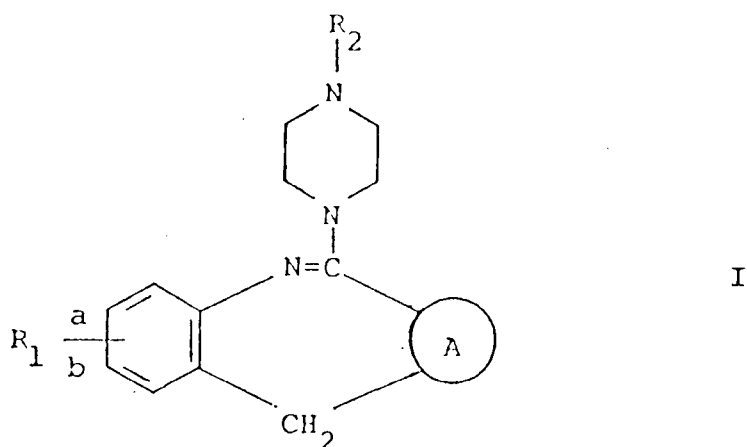
Esimerkki	R ₁	R ₂	R ₅	Sp.
21	H	CH ₃	CH ₃	109-112
22	7-Cl	CH ₃	CH ₃	158-160
23	7-F	CH ₃	CH ₃	144-146
24	H	H	CH ₃	124-129
25	H	CH ₃	Cl	121-123
26	7-Cl	CH ₃	Cl	
27	7-F	CH ₃	Cl	

Kaavan I yhdisteillä on farmakologinen vaikutus. Erityisesti kaavan I yhdisteillä on rauhoittava, psykooseja ehkäisevä, hermojännitystä laukaiseva, lihaksia rentouttava ja masennustiloja ehkäisevä vaikutus.

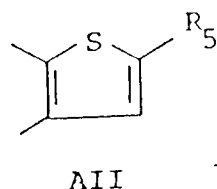
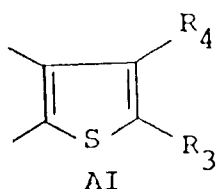
Kaavan I yhdisteitä voidaan antaa farmaseuttisesti hyväksyttävän happoadditiosuolan muodossa. Tällaisilla happoadditiosuolamuodoilla on suunnilleen sama teho kuin vapaan emäksen muodoilla.

Patenttivaatimus.

Menetelmä yhdisteen valmistamiseksi, joka on kaavaa I

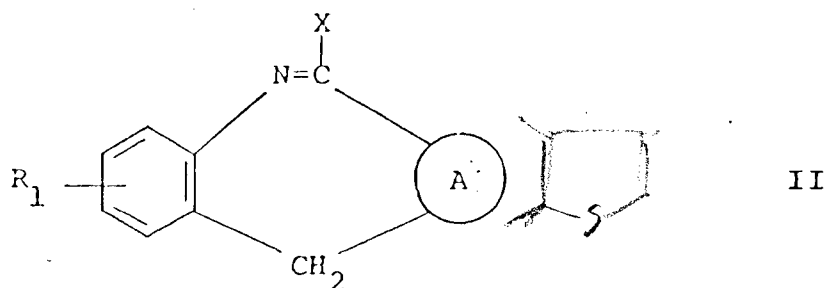


jossa R_1 on vety, halogeeni, trifluorimetyyli tai alkyyli, alkoksi, alkyyylitio, alkyyylisulfinyyli tai alkyyylisulfonyyli, kussakin 1-4 hiiliatomia, R_2 on vety, 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyli, enintään neljä hiiliatomia sisältävä hydroksialkyyli, joka voi olla asyloitu 2-18 hiiliatomia sisältävällä alkanoyyliryhmällä, tai enintään kuusi hiiliatomia sisältävä alkoksialkyyli ja A on kaavaa AI tai AII

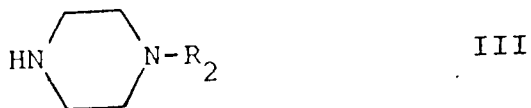


oleva radikaali, joissa kaavoissa R_3 on vety, halogeeni, trifluorimetyylitio, trifluorimetyyliisulfinyyli, trifluorimetyylisulfonyyli tai alkyyli, alkoksi, alkyyylitio, alkyyylisulfinyyli tai alkyyylisulfonyyli, kussakin 1-4 hiiliatomia, R_4 on vety tai 1-4 hiiliatomia

sisältävä alkyyli sillä edellytyksellä, että toinen ryhmistä R_3 ja R_4 on vety ja toinen on muu kuin vety, ja R_5 on halogeeni tai 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyli, tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän happoadditiosuolan valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että annetaan kaava² II



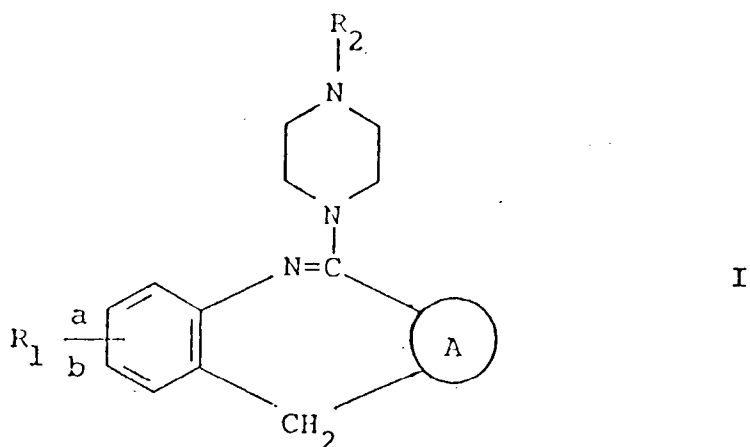
mukaisen
~~olevan~~ yhdisteen, jossa R_1 ja A merkitsevät kuten yllä ja X on
 2 poistuva ryhmä, reagoida kaava² III



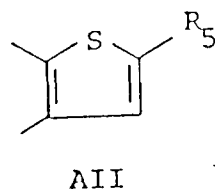
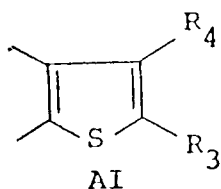
mukaisen
 olevan yhdisteen kanssa, jossa R_2 merkitsee kuten yllä.

Patentkrav.

Förfarande för framställning av en förening med formeln I

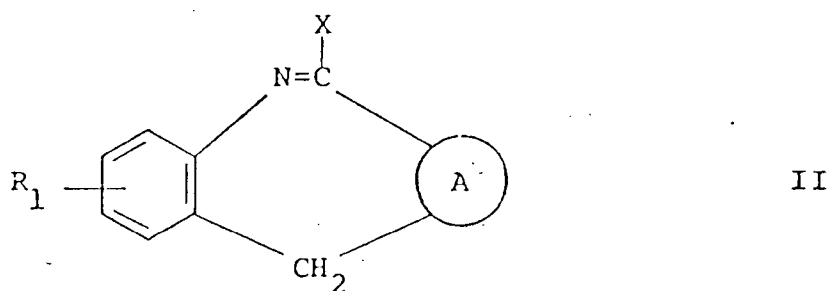


vari R_1 är väte, halogen trifluorometyl eller alkyl, alkoxi, alkyltio, alkylsulfinyl eller alkylsulfonyl, var och en med 1-4 kolatomer, R_2 är väte, alkyl med 1-4 kolatomer, hydroxialkyl med högst fyra kolatomer, som kan vara acylerad med en alkanoylgrupp med 2-18 kolatomer, eller alkoxialkyl med högst sex kolatomer, och A är en radikal med formeln AI eller AII



vari R_3 är väte, halogen, trifluorometyltio, trifluorometylsulfinyl, trifluorometylsulfonyl eller alkyl, alkyltio, alkylsulfinyl eller alkylsulfonyl, var och en med 1-4 kolatomer, R_4 är väte eller alkyl med 1-4 kolatomer med den förutsättningen, att en av

grupperna R_3 och R_4 är väte och den andra är annan än väte, och R_5 är halogen eller alkyl med 1-4 kolatomer, eller för framställning av dess farmaceutiskt godtagbara syraadditionssalt, k ä n n e t e c k n a t därav, att man låter en förening med formeln II



vari R_1 och A betyder som ovan och X är en avskiljbar grupp, reagera med en förening med formeln



vari R_2 betyder som ovan.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer, utlägg-
nings- och patentskrifter:

Suomi - Finland 55202 (ord) 495704

Iso-Britannia - Storbritannien

Norja - Norge

Ranska - Frankrike

Ruotsi - Sverige 2316438 (ord) 151/10

Saksa - BRD - Tyskland 2257443 (ord) 63/18 2511536 (ord) 495704

Sveitsi - Schweiz

Tanska - Danmark

USA

Muita julkaisuja: - Andra publikationer: