

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 860329 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 860329

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC⁴)
C07D409/04

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 23.01.1986

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 23.01.1986

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 25.07.1986

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

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

24.01.1985 CS PV516-85

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •SPOFA Spojene podniku pro zdravotnickou, Husinecka 11a, Praha Czechoslovakia, TOWN UNKNOWN, CEHOSLOVACIA, (CS)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Protiva, Miroslav, Czechoslovakia, CEHOSLOVACIA, (CS)

2 •Jilek, Jiri, Czechoslovakia, CEHOSLOVACIA, (CS)

3 •Cervena, Irena, Czechoslovakia, CEHOSLOVACIA, (CS)

4 •Dlabac, Antonin, Czechoslovakia, CEHOSLOVACIA, (CS)

5 •Valchar, Martin, Czechoslovakia, CEHOSLOVACIA, (CS)

6 •Pomykacek, Josef, Czechoslovakia, CEHOSLOVACIA, (CS)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Berggren Oy Ab, Antinkatu 3 C, 00100 Helsinki

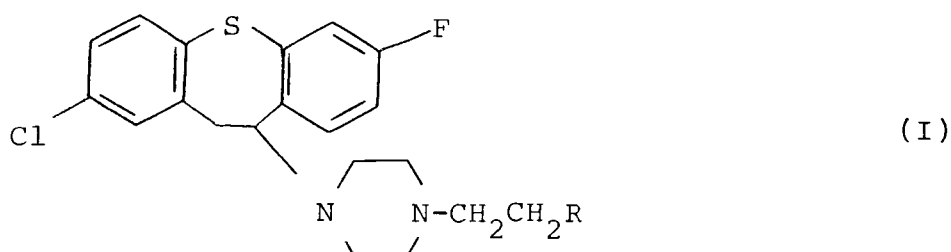
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

N-substituoidut 2-kloori-7 -fluori-10-piperatsino-10,11-dihydrodibentso(b,f)tiepiinit, niiden happoadditiosuolat ja menetelmiä niiden valmistamiseksi.

N-substituerade 2-klor-7-fluor-10 -piperazino-10,11-dihydrodibenzo(b,f)tiepiner, deras syraadditionssalter och förfaranden för framställning av dem.

N-substituoidut 2-kloori-7-fluori-10-piperatsin-10,11-dihydrodibentso(b,f)tiepiinit, niiden happoadditiosuolat ja menetelmiä niiden valmistamiseksi

Keksintö koskee kaavan I mukaisia N-substituoituja 2-kloori-7-fluori-10-piperatsino-10,11-dihydrodibentso(b,f)tiepiinejä,

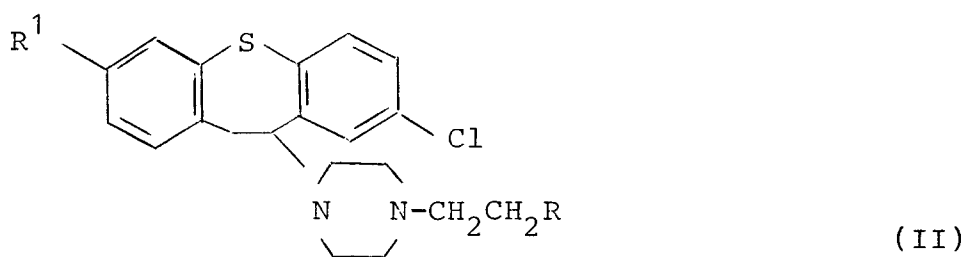


jossa kaavassa R on aminokarbonyyli-, amino-oksiminometyyli-(amidoksiimi)-, 1,3-dioksolan-2-yyli- tai 1,3-dioksan-2-yyli-ryhmä, ja niiden happoadditiosuoloja farmaseuttisesti hyväksyttävien orgaanisten ja epäorgaanisten happojen kanssa.

Keksinnön mukaiset yhdisteet ovat erittäin tehokkaita antidopaminergisiä, non-kataleptisiä neuroleptisiä aineita, jotka ovat käyttökelpoisia skitsofrenian hoidossa. Viimeisten farmakologisten koetulosten mukaan yhdisteet ovat yllättävän vähän toksisia ja niiltä oletetaan oleellisesti puuttuvan tavantomaaiset haitalliset ekstrapyramidaaliset sivuvaikutukset (alentunut motorinen koordinaatio ja siitä johtuva levottomuus). Niiden happoadditiosuoloja, esimerkiksi hydroklorideja, maleaatteja ja erityisesti metaanisulfonaatteja voidaan käyttää terapeuttisissa annosmuodoissa.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden 10,11-dihydrodibentso(b,f)tiepiini-perusrunko on tunnettu kantoainesysteemi useissa neuroleptisissä aineissa, joista useimmat ovat käyttökelpoisia

skitsofrenian farmakoterapiassa, esimerkiksi klorotepin[8-kloori-10-(4-metyylipiperatsino)10,11, dihydrodibentso(b,f)-tiepiini, Metysova J. et al., Acta Biol. Med Ger. 39, 723, 1980], oksiprotepin 8-metyyllitio-10-[4-(3-hydroksipropyli)-piperatsino]-10,11-dihydrodibentso(b,f)-tiepin, Taussigova D. et al., Activ. Nerv. Super. 16, 166, 1974, oksiprotepindekanoaatti 8-metyyllitio-10-[4-(3-dekanoyylioksipropyli)-piperatsino]-10,11-dihydrodibentso(b,f)-tiepin, Zapietalek M. et al., Activ. Nerv. Super. 21, 138 1979 ja zotepin [2-kloori-11-(2-dimetyyliaminoetoksi)dibentso(b,f)-tiepiini, Uchida S. et al., Arzneim-Forsch. 29, 1588, 1979]. Kaikille näille yhdisteille yhteinen haitta on niiden kataleptinen vaikutus rotilla ja vastaavat ekstrapyramidaaliset sivuvaikutukset potilailla. Kaavan I mukaisten yhdisteiden tyypillinen rakenteellinen piirre, joka ilmeisesti modifioituu niiden farmakologista profiilia haluttuun suuntaan, on N-substituentti $-\text{CH}_2\text{C}(\text{H})\text{N}(\text{R})_2$ piperatsiinissa N^4 . Alan kirjallisuus (Jilek J. O. et al., Collect. Czech. Chem. Commun. 36, 2226, 1971; 39 3153, 1974; Rajsner M. et al., ibid. 42, 3079, 1977) kuvaa ainoastaan joitakin kaavan II mukaisia yhdisteitä,



joissa substituentilla R on sama merkitys kaavassa I ja R^1 on vety- tai fluoriatomi. Kaikki nämä yhdisteet, jotka poikkeavat kaavan I mukaisista yhdisteistä pelkästään trisyklisen hiiliketjun kloori- ja fluoriatomien aseman suhteen, ovat myöskin hyvin tehokkaita neuroleptisiä aineita mutta niillä on samanaikaisesti merkittävä kataleptinen aktiivisuus ja siitä johtuen saavat aikaan potilaissa ekstrapyramidaalisia

sivuvaikutuksia. Tästä voidaankin päätellä, että kaavan I mu-
kaisten yhdisteiden nonkataleptinen luonne, yhdessä niiden
suuren antidopaminergisen aktiivisuuden kanssa biokemialli-
sissa ja farmakologisissa kokeissa (ks. Sayed Y. ja Garrison
J. M., Psychopharmacol. Bull. 19 (2), 283-288, 1983, "The
dopamine hypothesis of schizophrenia and the antagonistic
action of neuroleptic drugs - a review") johtuu hiilirungon
halogeeniatomien (kloori ja fluori) spesifisestä sijainnista
ja piperatsiinin N⁴-substituentin tietynlaisesta rakentees-
ta.

Tämän keksinnön tyypillisellä ja mielenkiintoisimmalla yhdis-
teellä on rakenne: 3-4-(2-kloori-7-fluori-10,11-dihydro-di-
bentso(b,f)tiepin-10-yyli)piperatsino7propionamidi, joka far-
makologisesti testattiin metaanisulfonaattina (yhdiste A). Tä-
mä yhdiste testattiin käyttäen oraalista annostelua ja saadut
tulokset laskettiin emäksenä. Akuutti toksisuus arvioitiin
hiirillä ja tulosta, joka saatiin 48 tunnissa, pidettiin
edustavana: LD₅₀ = 336 mg/kg koirashiirillä ja 316 mg/kg
naarashiirillä. Pidempi toksisuuskokeen kesto johti pienem-
piin LD₅₀-arvoihin, mikä ei johdu yhdisteiden toksisuudesta,
vaan voimakkaasta keskushermoston depressiosta, jonka aiheut-
taa eläimillä riittämätön ravinnon ja veden saanti. Vertailun
vuoksi klotsapiinin akuutti toksisuus, ts. 8-kloori-11-(4-me-
tyylipiperatsiini)5H-dibentso(b,e)-(1,4)-diatsepiinin (Lindt
S. et al., Farmaco, Ed. Prat. 26, 585, 1971) LD₅₀ = 199
mg/kg. Akuutti toksisuus koirasrotilla, LD₅₀ = 654 mg/kg.
Kokeessa, jossa tutkittiin spontaanin lokomotorisen aktiivi-
suuden estymistä hiirillä, yhdisteen A keskimääräinen aktii-
vinen annos D₅₀ oli 1,05 mg/kg (klotsapiini on keskimäärin
neljä kertaa vähemmän aktiivinen tässä kokeessa, klooriprom-
atsiini on viisi kertaa vähemmän aktiivinen ja haloperidol
on keskimäärin kaksi kertaa yhtä aktiivinen); tämän kokeen
tulokset vastaavat yhdisteiden keskushermoston depressanttis-
ta, ts. sedatiivista aktiivisuutta. Hiirille tehdyssä rota-
rod-kokeessa arvioitiin motorisen koordinaation häiriöitä:

keskimääräinen tehokas annos ED_{50} on 2,0 mg/kg; samoin rotilla ED_{50} on 19,5 mg/kg. Annoksella 50 mg/kg yhdisteeltä A puuttuu kataleptinen aktiivisuus rotilla (klotsapiini käytetty samalla tavalla). Rotille suoritettussa antiamorfiinikokeessa yhdiste A annoksina 20 ja 50 mg/kg kaksi tuntia annostuksen jälkeen esti merkittävästi levottomuutta, mutta ei vaikuttanut amorfiinilla aiheutettuihin stereotypioihin (klotsapiini samoilla annoksilla ei vaikuttanut levottomuuteen eikä stereotypioihin). Koirille suoritettussa amorfiinimesiksen estymiskokeessa yhdisteen A threshold-aktiivinen annos oli 2 mg/kg neljä tuntia annostuksen jälkeen (24 tunnin kuluttua vaikutus häviää). Hiirille tehdyssä amorfiinilla indusoidussa kiipeämiskäyttäytymiskokeessa yhdisteen A keskimääräinen tehokas annos, PD_{50} oli 2,9 mg/kg (klooripromatsiinin aktiivisuus oli keskimäärin 50 % ja klotsapiinin keskimäärin 20 % tästä arvosta, haloperidol oli paljon aktiivisempi). Kolmen tunnin jakson jälkeen annostuksesta yhdiste A lisäsi intensiivisesti homovanilliinihapon tasoa (pääasiallisena dopamiinimetaboliittina) rotan aivon corpus striatumissa ja tuberculum olfactoriumissa. Threshold-annokset, jotka lisäävät merkittävästi homovanilliinihappopitoisuutta ovat 5 mg/kg corpus striatumille ja 2 mg/kg tuberculum olfactoriumille. Tämä koe on tärkein kriteeri yhdisteiden dopaminergiselle aktiivisuudelle; klotsapiinin aktiivisuus on noin 1/10 molemmissa mainituissa aivolohkoissa. Samanaikaisesti yhdiste A annoksena 20 mg/kg ei vaikuttanut merkittävästi dopamiinitasoihin kummassakaan lohkossa (klotsapiini lisäsi jossain määrin dopamiinitasoja). Tarkistettaessa yhdisteen A affiniteettiä dopamiinireseptoreihin mainitussa kahdessa aivolohkossa arvioitiin 0,5 nM ³H-spiperonin, ts. 8- $\sqrt{4}$ -(4-fluorifenyyli)-4-oksobutyyli-1-fenyyli-1,3,8-triatsaspiro(4,5)dekan-4-onin sitoutumisen estyminen. Yhdisteen A estokonsentraatio IC_{50} oli 49,74 nM corpus striatumille ja 30,56 nM tuberculum olfactoriumille. Samassa kokeessa klotsapiini oli keskimäärin viisi kertaa heikompi ja haloperidol 4-5 kertaa aktiivisempi. Suoritettu koe osoitti, että yhdiste A on nonkataleptinen ja

sillä on 5-10 kertaa suurempi antidopaminerginen aktiivisuus kuin klotsapiinilla.

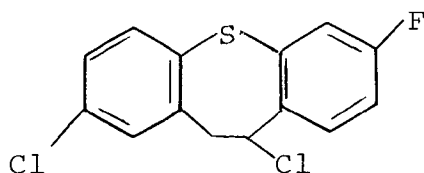
Keksinnön mukainen yhdiste on myöskin 1-(2-kloori-7-fluori-10,11-dihydrodibentso(b,f)tiepin-10-yyli)-4- $\sqrt{2}$ -(1,3-dioksolan-2-yyli)-etyyli $\sqrt{7}$ piperatsiini, joka myöskin testattiin metaanisulfonaattina (yhdiste B). Tämä yhdiste samoin kuin myöhemmät yhdisteet annosteltiin niinikään oraalisesti ja koetulokset laskettiin emästä kohti. Akuutti toksisuus hiirellä LD₅₀ oli 350 mg/kg. Diskoordinaatiovaikutus hiirellä rota-rod-kokeessa, ED₅₀ oli 3,5 mg/kg. Annoksena 50 mg/kg sillä ei ollut kataleptistä vaikutusta rottiin ja samana annoksena se vain vähäisesti vaikutti perfenatsiinin kataleptogeenisiin vaikutuksiin. Samana annoksena sillä oli vain vähäinen antiamorfiinivaikutuksen indikaatio rotilla. Annoksena 80 mg/kg kolmen tunnin jakson jälkeen se lisäsi homovanilliinihapon tasoa rotan aivon striatumissa 504 %; samanaikaisesti se alensi dopamiinitasoa 25 %.

Keksinnön piiriin kuuluu edelleen yhdiste 1-(2-kloori-7-fluori-10,11-dihydrodibentso(b,f)tiepin-10-yyli)-4- $\sqrt{2}$ -(1,3-dioksan-2-yyli)-etyyli $\sqrt{7}$ piperatsiini, joka myöskin testattiin metaanisulfonaattina (yhdiste C). Akuutti toksisuus hiirellä, LD₅₀ oli suurempi kuin 500 mg/kg; intravenöösisti annettuna LD₅₀ oli 77,6 mg/kg. Diskoordinaatioaktiivisuus hiirellä rota-rod-kokeessa, ED₅₀ oli 2,86 mg/kg. Annoksena 50 mg/kg yhdisteellä C ei ollut kataleptistä vaikutusta ja se tehosi vain vähäisesti perfenatsiinin kataleptogeenisiin vaikutuksiin rotilla. Samana annoksena se ei paljastanut minkäänlaisia antiamorfiinisia vaikutuksia rotilla. Annoksena 20 mg/kg (kolmen tunnin jälkeen) se lisäsi homovanilliinihapon tasoa rotan striatumissa 400 % (klotsapiini samana annoksena 200 %); dopamiinitasoon sillä ei ollut vaikutusta. Yhdisteen C affiniteetti dopamiinireseptoreihin striatumissa ³H-spiperonin vapautumisen pohjalta on keskimäärin sama kuin klotsapiinilla.

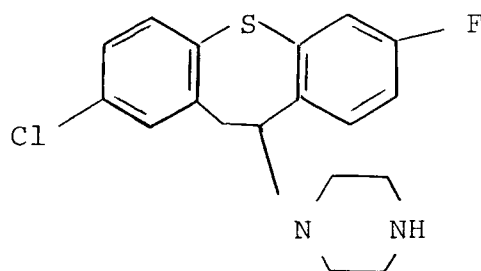
3-[4-(2-kloori-7-fluori-10,11-dihydrodibentso(b,f)-tiepin-10-yyli)piperatsino]propionamidoksiimia, joka myöskin kuuluu keksinnön piiriin, testattiin dimaleaattina (yhdiste D).

Akuutti toksisuus hiirellä, LD₅₀ on 320 mg/kg. Kokeessa, jossa vaikutettiin hiirten liikkuvuuteen Ter'in mukaan, yhdisteen D keskimääräinen tehokas annos oli 50 mg/kg. 80 mg/kg annoksena (3 tuntia annostuksen jälkeen) tämä yhdiste lisäsi homovanilliinihapon tasoa rotan striatumissa yli 300 %:lla; lisäys on merkittävä jo annoksen 20 mg/kg jälkeen. Esitetyt tulokset osoittavat, että yhdisteet B, C ja D ovat keskimäärin verrattavissa farmakologisten profiiliensa suhteen yllämainittuun yhdisteeseen A.

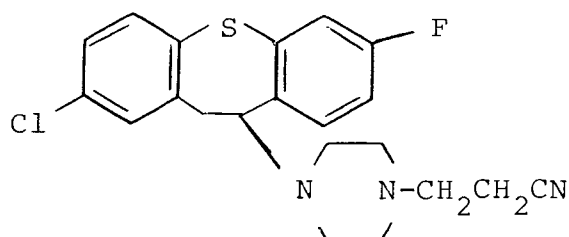
Keksinnön mukaisia kaavan I yhdisteitä voidaan valmistaa tavanomaisilla reaktioilla kaavojen III, IV ja V mukaisista välituotteista (ks. Jilek J.O. et al., Collect, Czech. Chem. Commun. 40 2887, 1975) tai muiden kaavan I mukaisten yhdisteiden välisillä reaktioilla.



(III)



(IV)



(V)

Kaavan I mukainen yhdiste A, jossa R on aminokarbonyyliryhmä, voidaan valmistaa parhaiten yhdisteestä IV additioreaktiolla akryyliamidin kanssa. Tämä reaktio voidaan suorittaa erilaisissa olosuhteissa, edullisesti esimerkin I menetelmällä tertiäärisessä butanolissa lämpötilassa $50-55^{\circ}\text{C}$ bentsyyliitrime-tyyliammoniumhydroksidin ja pienen määrän rikkiä ollessa läsnä. Tästä menetelmästä saadaan kiteinen tuote, jonka saanto on keskimäärin 90 % teoreettisesta. Tuote kiteytyy etanolista kahdeksi modifikaatioksi: stabiilimman sulamispiste on $183-184^{\circ}\text{C}$ ja vähemmän stabiilin sulamispiste on $154-155^{\circ}\text{C}$.

Neutraloitaessa yhdisteen A emäs maleiini- ja metaanisulfonihapoilla saadaan vastaavasti neutraalia maleaattia, jonka sulamispiste on $124-128^{\circ}\text{C}$ ja joka on heikosti vesiliukoinen, ja metaanisulfonaattia, jonka sulamispiste on $172-173^{\circ}\text{C}$ ja joka on erittäin vesiliukoinen.

Yhdiste A voidaan valmistaa myöskin yhdisteen III substitutioreaktiolla 3-(1-piperatsinyyli)propionamidin (valmistettu US-patentin 3 352 866 mukaisesti) kanssa, edullisesti refluksoimalla reaktioseosta, joka sisältää 100-150 %:n ylimäärän jälkimmäistä reaktanttia ja pienen määrän kloroformia; kiteisen emäksen saanto on keskimäärin 60 % teoreettisesta. Rinakkainen dehydrokloorausreaktio tuottaa määrän neutraalia 2-kloori-7-fluoridibentso(b,f)tiepiiniä, sp. 98°C .

Kaavan I mukaista yhdistettä B, jossa kaavassa R on 1,3-diokso-olan-2-yyli, voidaan valmistaa yhdisteen IV substitutioreaktiolla 2-(2-kloorietyyli)-1,3-dioksoolaanin (valmistettu R. Ratouis'in ja J.R. Boissier'in mukaan, Bull.Soc.Chim.France 1966, 2963) kanssa, edullisesti kiehuavassa tolueenissa

trietyyliaminin läsnäollessa muodostuvan suolahapon sitomiseksi. Saatu epähomogeeninen reaktiotuote puhdistetaan kolonnikromatografisesti alumiinioksidilla; puhtaan kiteisen emäksen, joka sulii 112-114^oC:ssa, saanto oli yli 50 % teoreettisesta. Sen neutraali maleaatti, sp. 166-168^oC, on heikosti vesiliukoinen, kun taas sen monometaanisulfonaatti, joka sulaa 158-159^oC:ssa, on helposti veteen liukeneva.

Kaavan I mukainen yhdiste C, jossa R on 1,3-dioksan-2-yyli, valmistetaan aivan samanlaisella substituutioreaktiolla yhdisteestä IV 2-[2-kloorietyyli]-1,3-dioksaanin kanssa (Ratouis R., Boissier J.R., ks. yllä). Tässä tapauksessa raakan emäksen kromatografinen puhdistaminen ei ole tarpeen ja kiteinen tuote, joka sulaa 150,5-152,5^oC:ssa saadaan noin 65 %:n saantona teoreettisesta. Neutraali maleaatti, sp. 184-185^oC, on heikosti vesiliukoinen, ja monometyylisulfonaatti, sp. 202-204^oC, on jälleen erittäin vesiliukoinen.

Kaavan I mukainen yhdiste D, jossa R on amino-oksiminometyyli-ryhmä $C(\overline{NH}_2)=NOH$ valmistetaan reagoittamalla vastaava nitrili V hydroksyyliamiinin kanssa kiehuvaan metanolissa. Näin saatu raaka emäs neutraloidaan maleiinihapolla kiteiseksi dimaleaatiksi, joka kiteytyy hemihydraattina ja sulaa 159-163^oC:ssa (etanolieetteri).

Kaikki tässä mainitut keksinnön mukaiset yhdisteet identifioitiin analyttisesti ja spektrografisesti.

Tuotteiden happoadditiosuolat, mikäli ne ovat kohtuullisesti vesiliukoisia, ovat sopivia formuloitaviksi kiinteiksi oraalisiksi annosmuodoiksi (tableteiksi, päällystetyiksi tableteiksi, kapseleiksi), kun taas suolat, jotka ovat hyvin vesiliukoisia, voidaan lisäksi formuloida nestemäisiksi annosmuodoiksi, joko oraalisiksi (tipoiksi) tai parenteraalisiksi (injektioliuoksiksi).

Valmistusmenetelmien erityispiirteitä kuvataan seuraavilla ei-rajoittavilla esimerkeillä:

Esimerkki 1

3- $\sqrt{4}$ -(2-kloori-7-fluori-10,11-dihydrodibentso(b,f)tiepin-10-yyli)piperatsino $\sqrt{7}$ propionamidi (kaava I, R = CONH₂)

Tertiäärisen butanolin (400 ml), 2-kloori-7-fluori-10-piperatsino-10,11-dihydrodibentso(b,f)tiepiinin (40,0 g), alkuainerikin (0,45 g), 40 prosenttisen bentsyylitrimetyyliammoniumhydroksidin metanoliliuoksen (4 ml) ja akryyliamidin (36,5 g) seosta sekoitettiin 15 tuntia vesihauteessa 50 - 55 °C:ssa. Aluksi reaktioseos oli heterogeeninen, vasta noin 8 tunnin sekoituksen ja lämmityksen jälkeen se muodosti kirkkaankeltaisen liuoksen. Kun reaktio oli täydellinen, seoksen annettiin seistä huoneenlämpötilassa yli yön ja kiteytyä. Tuote kerättiin suodattimelle ja pestiin peräkkäin pienellä määrällä tertiääristä butanolia, tolueenia ja heksaania ja kuivattiin vakiopainoon. Saatua ensimmäinen tuote (35,4 g, 74 % teoreettisesta) sulii 172-178 °C:ssa. Emäliuokset haihdutettiin alennetussa paineessa vesihauteesta, jota pidettiin 70-80 °C:ssa. Jäännöstä (43,5 g) ravistettiin 30-35 °C:ssa kaksifaasisysteemissä, joka muodostui tolueenista (350 ml) ja vedestä (400 ml), orgaaninen faasi pestiin lämpimällä vedellä (3 x 250 ml), tolueeniliuos suodatettiin ja tuote uutettiin suodoksesta metaanisulfonihapon (10 g) vesiliuoksesta (100 ml vettä) ja lopuksi vedellä (60 ml). Yhdistetyt vesiliuokset suodatettiin aktiivihieilellä (4 g). Suodos tehtiin alkaliseksi lisäämällä vesipitoista ammoniakkaa (30 ml) ja erotettu toinen tuote otettiin kloroformiin. Orgaaninen kerros pestiin lämpimällä vedellä (80 ml), kuivattiin vedettömällä kaliumkarbonaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin alennetussa paineessa kuivaksi. Jäännös liuotettiin kuumaan tolueeniin (22 ml) ja liuoksen annettiin kiteytyä huoneenlämpötilassa. Liuoksen seistystä yli yön tuote erotettiin, pestiin peräkkäin pienillä määrillä tolueenia ja heksaania, ja kuivattiin vakuumissa

puhtaan (toinen tuote) materiaalin saamiseksi (10,1 g, 21 % teoreettisesta), jonka sulamispiste oli 174-175^oC. Kokonaissaanto oli 45,5 g (95 %). Puhdasta emästä saatiin kromatografioimalla tuotetta kolonnissa, joka oli täytetty alumiinioksidilla (neutraali, aktiivisuus II). Kolonnin eluoiminen bentseenillä poisti vähemmän polaariset epäpuhtaudet ja bentseenin ja 5 prosenttisen etanolin seos pesi sen jälkeen kromatografisesti yhtäläisen halutun emäksen (3,7 g), joka voitiin puhdistaa kiteyttämällä kiehuvan etanolin (10 ml) ja petrolieetterin (10 ml) seoksesta. Toinen kiteytys etanolista tuotti stabiilimman, korkeammalla sulavan kiteisen modifikaation, jonka sulamispiste oli 183-184^oC. Sen alkuaineanalyysi vastasi bruttokaavaa $C_{21}H_{23}ClFN_3OS$. Harvoin tapahtuu siten, että näytteen kromatografinen puhdistus ja sen jälkeen saadun homogeenisen emäksen kiteytys tuottaa vastaavan vähemmän stabiilin, alempana sulavan modifikaation, jonka sulamispiste on 154-155^oC (etanoli). Molemmilla näillä modifikaatioilla oli identtinen 1H NMR spektri (C^2HCl_3 :ssa), kun taas niiden IR-adsorptiospektri nujolissa osoitti vain vähäisiä eroja.

Raaka tuote, jonka sulamispiste on 172-178^oC saattaa toisinaan sisältää tiettyjä määriä lähtöaine-emästä; tämä voidaan tarkistaa ohutkerroskromatografiolla silikageelillä. Tällaisessa tapauksessa suositellaan puhdistusta. Raaka emäs (34,5 g) suspendoidaan metaanisulfonihapon (10 g) vesiliuokseen (500 ml vettä). Suspensiota varovasti lämmittäen n. 50^oC:een emäkset muuttuvat liukoisiksi metaanisulfonaateiksi ja muodostuu kirkas liuos. Saatua keltainen liuos suodatetaan kuumana aktiivihieilellä (10 g). Suodos tehdään alkaliseksi sekoittaen ja hitaasti lisäten vesipitoista ammoniakkaa (35 ml), tolueenia (70 ml) lisätään ja seosta sekoitetaan vielä tunnin ajan jonka jälkeen sen annetaan seistä huoneenlämpötilassa 12 tuntia. Eronnut kiteinen tuote kerätään suodattimelle, pestään sen jälkeen vedellä (50 ml), tolueenilla (20 ml) ja heksaanilla (20 ml), ja kuivataan vakuumissa puhtaan emäksen (31,8

g) saamiseksi, jonka sulamispiste on 175-179^oC. Tämän toimenpiteen puhdistava vaikutus johtuu siitä, että reagoimaton lähtöaine-emäs ei liukene tolueeniin, joka lisättiin sen jälkeen kun metaanisulfonaattiliuos tehtiin alkaliseksi vesipitoisella ammoniakilla.

Mikäli halutaan vastaava puhdas metaanisulfonaatti, saatu emäs (10,0 g) ja metaanisulfonihappo (2,28 g) liuotetaan etanoliin (50 ml), liuos suodatetaan, suodos liuotetaan heksaaniin (50 ml) ja seoksen annetaan seistä huoneenlämpötilassa 12 tuntia kiteytymiseen asti. Kiteet erotetaan, pestään etanoli-heksaaniseoksella ja kuivataan vakuuissa. Saanto oli 10,3 g (84 %) metaanisulfonaattisuolaa, jonka sulamispiste oli 171-172^oC. Kiteytys etanoli-eetteristä antoi analyyttisen näytteen, jonka sulamispiste oli 172-173^oC; sen koostumus vastasi bruttokaavaa $C_{22}H_{27}ClFN_3O_4S$.

Kuumaan etanoliin (170 ml) liuotetun emäksen (15,1 g) neutralointi lisäämällä maleiinihapon (4,2 g) etanoliliuosta (15 ml etanolia) antoi neutraalin maleaatin (13,2 g), joka voidaan puhdistaa kiteyttämällä etanolista vakiosulamispisteeseen 124-128^oC ja jolla on koostumus $C_{22}H_{27}ClFN_3O_5S$.

Esimerkki 2

3-[4-(2-kloori-7-fluori-10,11-dihydrobibentso(b,f)tiepin-10-yyli)-piperatsino]propionamidi (I, R = CONH₂)

2,10-dikloori-7-fluori-10,11-dihydrodibentso(b,f) tiepiinin (2,8 g), 3-[1-piperatsinyyli]propionamidin (3,2 g) ja kloroformin (10 ml) seosta refluksoitiin sekoittaen 8 tuntia. Liuotin haihdutettiin alennetussa paineessa ja jäännös uutettiin ravistaen kaksifaasisysteemillä, joka muodostui bentseenistä (30 ml) ja metaanisulfonihapon (4 g) ja veden (50 ml) liuoksesta. Vesipitoinen kirkas liuos erotettiin, tehtiin alkaliseksi vesipitoisella ammoniakilla (10 ml), näin saadun amorfisen emäksen suspensio laimennettiin etanolilla (100 ml)

ja seos lämmitettiin nopeasti kiehuvaaksi. Saadun kirkkaan liuoksen annettiin kiteytyä huoneen lämpötilassa 6 tunnin ajan. Kiteinen tuote erotettiin, pestiin pienellä määrällä etanolia ja kuivattiin vakuuissa. Saatu emäs ($2,35 \text{ g}$, 60 % teoreettisesta) sulii $179-182^{\circ}\text{C}$:ssa; se voidaan puhdistaa kiteyttämällä etanolista otsikon yhdisteen saamiseksi, jonka sulamispiste on $182-184^{\circ}\text{C}$ ja joka on identtinen esimerkin 1 tuotteen kanssa.

Esimerkki 3

1-[2-kloori-7-fluori-10,11-dihydrodibentso(b,f) tiepin-10-yyli]-4-[2-(1,3-dioksolan-2-yyli)etyyli]piperatsiini (I, R = 1,3-dioksolan-2-yyli)

2-kloori-7-fluori-10-piperatsino-10,11-dihydrodibentso(b,f)-tiepiinin ($10,9 \text{ g}$), tolueenin (70 ml), trietyyliaminin ($10,9 \text{ g}$) ja 2-[2-kloorietyyli]-1,3-dioksolaanin ($16,5 \text{ g}$) seosta refluksoitettiin sekoittaen 24 tuntia. Jäähdytyksen jälkeen saostuma suodatettiin pois, suodos pestiin vedellä, kuivatettiin vedettömällä kaliumkarbonaatilla, suodatettiin aktiivihieilellä ja suodos haihdutettiin alennetussa paineessa. Saatu epähomogeeninen jäännös ($17,6 \text{ g}$) liuotettiin bentseeniin ja kromatografioitiin kolonnilla, joka oli täytetty neutraalilla alumiinioksidilla (aktiivisuus II, 400 g). Eluoimalla kolonnia bentseenillä kiteytymätön materiaali ($5,9 \text{ g}$) peseytyi ensimmäisenä pois, sitä seurasi haluttu kiteinen emäs ($7,6 \text{ g}$, 54 % teoreettisesta), jonka sulamispiste oli $110-114^{\circ}\text{C}$. Kiteytys bentseenistä tuotti puhtaan emäksen, joka sulii $112-114^{\circ}\text{C}$:ssa; sen alkuaineanalyysi vastasi oletettua koostumusta $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{ClFN}_2\text{O}_2\text{S}$. Emäksen neutraloiminen maleiinihapolla etanolissa antaa neutraalin maleaatin $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{ClFN}_2\text{O}_6\text{S}$; kiteytyksen jälkeen etanolista puhdas aine sulaa $166-168^{\circ}\text{C}$:ssa. Tuote on heikosti vesiliukoinen. Toisen emäsnäytteen neutralointi metaanisulfonihapolla etanolissa ja

sen jälkeen eetterin lisäys tuotti monometaanisulfonaatin $C_{24}H_{30}ClFN_2O_5S$, joka kiteytyksen jälkeen etanolieetteristä sulaa 158-159 °C:ssa. Tämä suola on erittäin vesiliukoinen: se muodostaa yli 10 prosenttisen vesiliuoksen.

Esimerkki 4

1- $\sqrt{\text{kloori-7-fluori-10,11-dihydrodibentso(b,f)tiepin-10-yyli}}$ -4- $\sqrt{2}$ -(1,3-dioksan-2-yyli)etyyli]piperatsiini (I, R = 1,3-dioksan-2-yyli)

2-kloori-7-fluori-10-piperatsino-10,11-dihydrodibentso(b,f)-tiepiinin (10,0 g), tolueenin (60 ml), trietyyliamiinin (10 g) ja 2- $\sqrt{2}$ -kloorietyyli]-1,3-dioksaanin (15,3 g) seosta refluksoitiin sekoittaen 23 tuntia. Jäähdyttyään saostuma suodatettiin pois ja pestiin bentseenillä, yhdistetyt suodokset pestiin vedellä, kuivattiin vedettömällä kaliumkarbonaatilla, suodatettiin pienellä määrällä aktiivihieiltä ja haihdutettiin alennetussa paineessa kuivaksi. Jäännös (19,0 g) kiteytyy nopeasti seisoessaan. Toinen kiteytys bentseenin (50 ml) ja petrolieetterin (50 ml) seoksesta antoi 8,5 g (65 %) haluttua emästä, joka sulii 150,5 - 152 °C:ssa. Kiteytyksen toistaminen samasta liuotinsysteemistä ei nostanut sulamispistettä; tuote on analyytisesti puhdasta ja sen alkuaineanalyysi vastaa koostumusta $C_{24}H_{28}ClFN_2O_2S$. Emäksen neutralointi maleiinihapolla seoksessa, joka sisältää yhtä suuret määrät bentseeniä, asetonia ja etanolia tuottaa neutraalin maleaatin $C_{28}H_{32}ClFN_2O_6S$, joka kiteytyy etanolista ja sulaa puhtaana 184-185 °C:ssa. Tämä suola on hyvin heikosti vesiliukoinen. Emäksen neutralointi metaanisulfonihapolla etanolissa antaa monometyylisulfonaatin $C_{25}H_{32}ClFN_2O_5S$, joka kiteytyy etanolista ja sulaa 201-203 °C:ssa. Tämä suola on erittäin vesiliukoinen.

Esimerkki 5

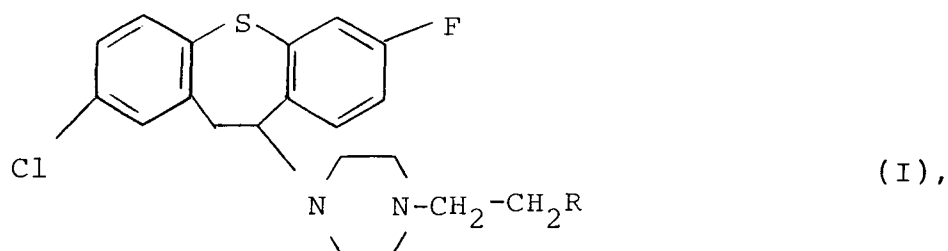
3- $\sqrt{4}$ -(2-kloori-7-fluori-10,11-dihydrodibentso(b,f)tiepin-10-yyli)piperatsino]propionamidoksiimi (I, R = $C(NH_2)=NOH$)

Natriummetoksidiliuosta, joka valmistettiin liuottamalla natriummetallia (0,25 g) metanoliin (6 ml) käsiteltiin hydroksyyliamiinihydrokloridilla (0,74 g). Lyhyen sekoituksen jälkeen lisättiin 3- $\sqrt{4}$ -(2-kloori-7-fluori-10,11-dihydrodibentso-(b,f)tiepin-10-yyli)piperatsino $\sqrt{7}$ propionitriiliä (3,54 g). Seosta refluksoitiin 7,5 tuntia, jäähtyttyään se suodatettiin ja suodos haihdutettiin alennetussa paineessa, jolloin saatiin 4,0 g (keskimäärin teoreettinen määrä) kiteytymätöntä tuotetta. Raakatuotteen (3,1 g) neutraloiminen maleiinihapolla (2,5 g) etanolissa (30 ml) tuotti dimaleaatin (2,5 g), joka voidaan puhdistaa kiteyttämällä 96 prosenttisen etanolin ja eetterin seoksesta puhtaaksi suolan hemihydraatiksi $C_{29}H_{32}ClFN_4O_9S \cdot 0,5 H_2O$, joka sulaa 161-163 $^{\circ}C$:ssa.

Lähtöaineena käytetty nitriili, jota on kuvattu kirjallisuudessa pelkästään maleaattina, voidaan valmistaa helposti kiteisestä emäksestä, sp. 97-99 $^{\circ}C$ (etanol). Tätä emästä käytetään lähtöaineena yllä kuvatussa valmistusmenetelmässä.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä kaavan I mukaisen 3-[4-(2-kloori-7-fluori-10,11-dihydrodibentso(b,f)tiepin-10-yyli)piperatsino]propionamidin



jossa kaavassa R on aminokarboxyliryhmä, ja sen happoadditiosuolojen valmistamiseksi farmaseuttisesti hyväksyttävien orgaanisten ja epäorgaanisten happojen kanssa, menetelmän käsittäessä 2-kloori-7-fluori-10-piperatsino-10,11-dihydrodibentso(b,f)-tiepiinin additioreaktion akryyliamidin kanssa ja tarvittaessa tämän jälkeen saadun emäksen neutraloimisen avulla, edullisesti metaanisulfo-, maleiini- tai suolahapolla vastaavan additiosuolan saamiseksi.

2. 3-[4-(2-kloori-7-fluori-10,11-dihydrodibentso(b,f)tiepin-10-yyli)piperatsino]propionamidi ja sen maleaatti tai metaanisulfonaatti valmistettuna oleellisesti vaatimuksen 1 mukaisella tai sen kanssa ekvivalentilla menetelmällä.

3. Menetelmä kaavan I mukaisten N-substituoitujen 2-kloori-7-fluori-10-piperatsino-10,11-dihydrodibentso(b,f)-tiepiinien, jossa kaavassa R on 1,3-dioksolan-2-yyli- tai 1,3-dioksan-2-yyli-ryhmä, ja niiden happoadditiosuolojen valmistamiseksi farmaseuttisesti hyväksyttävien orgaanisten ja epäorgaanisten happojen kanssa, menetelmän käsittäessä 2-kloori-7-fluori-10-piperatsino-10,11-dihydrodibentso(b,f)tiepiinin alkyloimisreaktion 2-[2-kloorietyyli]-1,3-dioksolaanin tai 2-[2-kloorietyyli]-1,3-dioksaanin kanssa ja tarvittaessa tämän

jälkeen saadun emäksen neutraloimisen hapolla, edullisesti metaanisulfonyl-, maleiini- tai suolahapolla vastaavan additiotsuolan saamiseksi.

4. 1-[2-kloori-7-fluori-10,11-dihydrodibentso(b,f)tiepin-10-yyli]-4-[2-(1,3-dioksolan-2-yyli)etyyli]piperatsiini ja sen maleaatti tai metaanisulfonaatti valmistettuna oleellisesti vaatimuksen 1 mukaisella tai sen kanssa ekvivalentilla menetelmällä.

5. 1-[2-kloori-7-fluori-10,11-dihydrodibentso(b,f)tiepin-10-yyli]-4-[2-(1,3-dioksan-2-yyli)etyyli]piperatsiini ja sen maleaatti tai metaanisulfonaatti valmistettuna oleellisesti vaatimuksen 1 mukaisella tai sen kanssa ekvivalentilla menetelmällä.