



NORGE

[NO]

**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 147523

(51) Int. Cl.³ C 07 D 405/04

(21) Patentsøknad nr. 773472

(22) Inngitt 11.10.77

(24) Løpedag 11.10.77

(41) Alment tilgjengelig fra 13.04.78

(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 17.01.83

(30) Prioritet begjært 12.10.76, USA, 731254.

(54) Oppfinnelsens benevnelse Analogifremgangsmåte ved fremstilling av et nytt terapeutisk aktivt piperidylindenderivat.

(71)(73) Søker/Patenthaver SMITHKLINE CORPORATION,
1500 Spring Garden Street,
Philadelphia, PA,
USA.

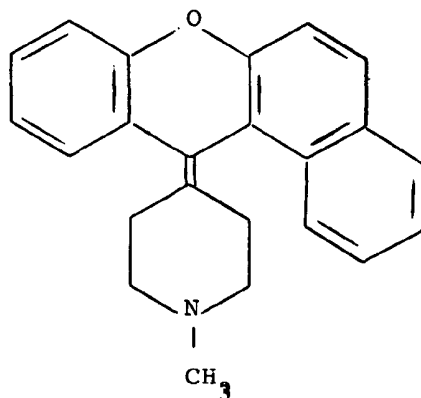
(72) Oppfinner CARL KAISER, Haddon Heights, NJ,
JOHN JOSEPH LAFFERTY, Levittown, PA,
USA.

(74) Fullmektig A/S Oslo Patentkontor
Dr.ing. K. O. Berg,
Oslo.

(56) Anførte publikasjoner Dansk (DK) utl.skrift nr. 139429.

Foreliggende oppfinnelse vedrører en analogifremgangsmåte ved fremstilling av et terapeutisk aktivt piperidyliden-derivat som fremkaller antipsykotisk virkning som i det vesentlige er fri for ekstrapyramidale symptomer. Estra-
5 pyramidale symptomer (EPS) er noen av de mest uønskede og alminnelige bivirkninger frembrakt av antipsykotiske eller neuroleptiske legemidler. Den fremstilte forbindelse har en neurofarmakologisk profil som viser en kraftig antipsy-
10 kotisk virkning, men i det vesentlige ingen tilbøyelighet tilfrembringelse av EPS.

Den fremstilte forbindelse fremgår av formelen:



Ugiftige farmasøytisk anvendelige syreaddisjonssalter av forbindelsene fremstilles lett på kjente måter. Basen bringes til å reagere med enten den beregnede mengde organisk eller uorganisk syre i et med vann blandbart oppløsningsmiddel, såsom aceton eller
30 etanol, med isolering av saltet ved konsentrasjon og avkjøling, eller et overskudd av syren i et med vann ublandbart oppløsningsmiddel, såsom etyleter eller kloroform, hvorved det ønskede salt utskilles direkte. Eksempler på slike or-
35 ganiske salter er de med maleinsyre, fumarsyre, benzosyre, askorbinsyre, pamoinsyre, ravsyre, bismetylsalicylsyre, acetylsalicylsyre, metansulfonsyre, etandisulfonsyre, eddiksyre, propionsyre, vinsyre, salicylsyre, sitronsyre, glukon-
syre, melkesyre, eplesyre, mandelsyre, kanelisyre, sitrakon-

147523

2

- 5 syre, cykloheksylsulfaminsyre, asparaginsyre, stearinsyre, palmitinsyre, itakonsyre, glykolsyre, p-aminobenzosyre, glutaminsyre, benzensulfonsyre og teofyllineddiksyre, samt 8-halogenteofylliner, f.eks. 8-bromteofyllin. Eksempler på uorganiske salter er de med saltsyre, bromhydrogensyre, svovelsyre, fosforsyre og salpetersyre. Naturligvis kan disse salter også fremstilles på den klassiske metode med dobbeltdekomponering av ønskede salter, som velkjent for fagfolk.
- 10 Forbindelsen med den viste formel fremstilles ved å omsette 12-benzo(a)xanton med et N-metylpiiperidinyll-magnesiumhalogenid i et indifferent organisk oppløsningsmiddel så som eter, f.eks. etyleter, dioksan eller tetrahydrofuran, ved romtemperatur til oppløsningsmidlets tilbaketiltemperatur i fra 30 min. - 4 timer. Karbinolemellomproduktet dehydratiseres til olefiner under sure eller varme betingelser.
- 15
- 20 Det er bevis for at antipsykotiske legemidler forårsaker EPS ved å genere neurotransmisjonen i en nigrostriatal dopaminergisk bane. Det menes at de blokkerer dopaminreseptorer i neostriatum. Et legemiddels evne til å blokkere striatale dopaminreseptorer er derfor et mål for dets EPS tilbøyelighet.
- 25
- 30 For å bedømme styrken av legemidler til blokkering av striatale dopaminreseptorer ble anvendt en fremgangsmåte som ble utviklet av Ungerstedt (Ungerstedt og Arbuthnott, Brain Res. 24 485 (1970), Ungerstedt, Acta physiol. scand., suppl. 367, 49 (1971)) under anvendelse av rotter med unilaterale lesjoner av substantia nigra indusert ved injeksjon av 6-hydroksydopamin. Denne behandling forårsaker degenerering av den nigrostriatale dopaminergiske bane ledsaget av en uttalt nedsettelse i dopamininnholdet i neostriatum på lesjonssiden.
- 35

Dyr med denne lesjon utvikler posturale og motor asymmetrier, som endres av legemidler, som påvirker dopaminergisk virkning. Amfetamin, som frigjør dopamin og norepinefrin fra katekolaminergiske neuroner, bringer disse rotter til å rotere ensrettet mot lesjonssiden, dvs. ipsilateralt. Da det er en meget større mengde dopamin å frigjøre med amfetamin fra de intakte nigrostriatale neuroner på siden uten lesjon enn fra de som er tilbake på siden med lesjon, skyldes rotasjonsoppførselen tilsynelatende en overvekt av aktivering av striatale dopaminreseptorer på den intakte side. Et legemiddels evne til å antagonisere rotasjonsoppførselen er derfor et mål for dets evne til å blokkere striatale dopaminreseptorer og er et tegn på dets styrke til å frembringe EPS.

For å forutsi et legemiddels potensielle evne til å forårsake EPS beregnes forholdet mellom dets ED_{50} (i.p.) for antagonisme av amfetaminindusert rotasjon og dets ED_{50} (i.p.) for blokkering av ervervelse av unngåelse av sjokk hos rotten, en fremgangsmåte til bestemmelse av antipsykotisk virkning (R/A-forhold). ED_{50} -verdiene av noen klinisk anvendte antipsykotika ved unngåelsesprøven og rotasjonsprøven og R/A-forholende er vist i tabell I.

147523

4

Tabell I

| Middel | A Antagonisme av ervertelse av unngåelse rotter ED ₅₀ mg/kg (i.p.) | R Antagonisme av amfetaminindusert rotasjon rotter ED ₅₀ mg/kg (i.p.) | R/A |
|-----------------|--|---|------|
| Klorpromazin | 1,5 | 2,0 | 1,3 |
| Trifluorperazin | 0,26 | 0,12 | 0,46 |
| Haloperidol | 0,16 | 0,05 | 0,31 |
| Pimozid | 0,24 | 0,08 | 0,30 |
| Trioridazin | 5,1 | 13,7 | 2,7 |
| Klozapin | 6,6 | 25,4 | 3,8 |

Klorpromazin har et R/A-forhold på 1,3. Antipsykotika som har en betydelig større tilbøyelighet til å forårsake EPS enn klorpromazin, f.eks. trifluoperazin, haloperidol og pimoksyd, har forhold på 0,3 - 0,5. De to antipsykotika som er kjent for å frembringe store EPS i mindre grad enn klorpromazin, dvs. tioridazin og klozapin, har forhold på henholdsvis 2,7 og 3,8. Et høyt R/A-forhold forutsier derfor at et legemiddel vil ha et lavt potensial til frembringelse av EPS.

Forbindelse fremstilt ifølge oppfinnelsen nemlig 12-(1-metyl-4-piperidyliden)-12H-benzo[*a*]xantenhydroklorid som har et ED₅₀ på 0,64 mg/kg (i.p.) til blokkering av erhvervelse av unngåelse av sjokk og et ED₅₀ på 6,4 mg/kg (i.p.) for antagonisme av amfetaminindusert rotasjon. R/A-forholdet på 10 viser at ovennevnte forbindelse ifølge oppfinnelsen i det vesentlige er fri for EPS tilbøyelighet.

Den fremstilte forbindelse anvendes i konvensjonell dose-enhetsform ved å inkorporere en forbindelse av formel 1 eller et farmasøytisk anvendelig salt derav i en ugiftig mengde som er tilstrekkelig til å fremkalle antipsykotisk virkning uten ekstrapyramidale symptoner hos et dyr i en ugiftig farmasøytisk bærer i overensstemmelse med kjente fremgangsmåter. Fortrinnsvis vil midlene inneholde den aktive bestanddel i en aktiv, men ugiftig mengde fra ca. 1 mg til ca. 300 mg, fortrinnsvis fra ca. 5 mg til ca. 200 mg aktiv bestanddel pr. doseringsenhet.

Det følgende eksempel viser fremstilling av forbindelsen.

147523

6

Eksempel

En godt omrørt blanding av 37,2 g (0,15 mol) o-jodbenzoesyre, 21,6 g (0,15 mol) β -naftol og 20,6 g (0,15 mol) kaliumkarbonat i 300 ml pyridin oppvarmes til 50°C i 1 time. 5 g kuproklorid tilsettes og blandingen oppvarmes under tilbakekjøling i ca. 18 timer. Blandingens helles i 1200 ml vann og filtreres. Filtratet surgjøres og ekstraheres med metylenklorid. Ekstraktene tørkes, inndampes og resten krystalliseres av karbontetraklorid og gir 2-(2-naftyloksi)benzoesyre.

En oppløsning av 9,3 g (0,035 mol) 2-(2-naftyloksi)-benzoesyre i 30 ml polyfosforsyre oppvarmes til 135°C under omrøring i 3 timer. Etter avkjøling tilsettes vann og blandingen gjøres basisk og ekstraheres med en blanding av etylacetat og eter. Ekstraktene tørkes og oppløsningsmidlet avdampes. Omkrystallisering av resten av etanol gir 12-benzo[a]xanton med et smeltepunkt på 139 - 142°C.

Flere dråper etylbromid settes til en omrørt suspensjon av 4,3 g (0,175 g-atom) magnesiumspon i 5 ml tetrahydrofuran under en nitrogenatmosfære. Etter at reaksjonen er begynt tilsettes 29,8 g (0,175 mol) 4-klor-1-metylpiperidin i 50 ml tetrahydrofuran. Etter endt tilsetning omrøres blandingen, oppvarmes under tilbakekjøling i 1 time og avkjøles til 0°C.

Til den avkjølte suspensjon av Grignard-reagenset settes en oppslemming av 7,0 g (0,028 mol) 12-benzo[a]xanton i 200 ml tetrahydrofuran. Oppløsningen omrøres i 1 time ved 0°C og helles så i vandig ammoniumklorid og ekstraheres med eter. Ekstraktene vaskes med vann, tørkes og oppløsningsmidlet avdampes. Resten krystalliseres av acetonitril og gir 12-hydroksy-12-(1-metyl-4-piperidiny)-benzo[a]-xanton med et smeltepunkt på 206 - 208°C.

En oppløsning av 12,5 g (0,036 mol) 12-hydroksy-12-(1-metyl-4-piperidiny)benzo[a]xanton og 12,5 g o-sulfonbenzoesyreanhydrid i 100 ml propionsyre oppvarmes under tilbakekjøling i 2 timer. Oppløsningsmidlet avdampes og resten behandles med 2,5 N natriumhydroksyd og ekstraheres med eter. Ekstraktene

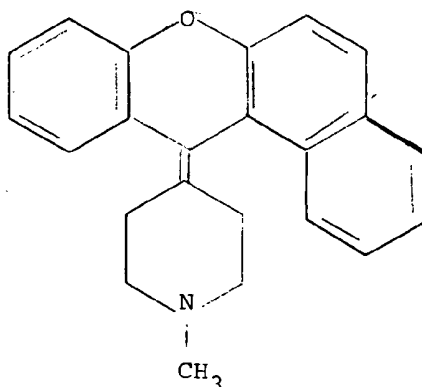
tørkes og oppløsningsmidlet avdampes. Resten kromatograferes over en aluminiumoksydsøyle under anvendelse av eter som eluant. Produktet oppsamles i den første fraksjon, omdannes til hydrokloridet med eterisk hydrogenklorid og omkrystalliseres av etanol til dannelsen av 12-(1-metyl-4-piperidyliden)-12H-benzo[a]-xantenhydrokloridhydrat med et smeltepunkt på 196 - 200°C.

10

P a t e n t k r a v

Analogifremgangsmåte ved fremstilling av en terapeutisk aktiv forbindelse med formelen:

15



20

eller et farmasøytisk anvendelig syreaddisjonssalt derav, karakterisert ved å omsette 12 benzo[a]xanton med N-metylpiperidylmagnesiumhalogenid og dehydratisere det mellomliggende dannede karbinol.

30

35