



SUOMI-FINLAND
(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(B) (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLAGGNINGSSKRIFT

82039

C (11) Pat. 417/04
Pat. 417/04, 275:04, 241:04

(51) Kv.1k.5 - Int.cl.5

C 07D 275/04, 417/04
// (C 07D 417/04, 275:04, 241:04)

(21) Patenttihakemus - Patentansökning	853193
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	20.08.85
(24) Alkupaivä - Löpdag	20.08.85
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	24.02.86
(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	28.09.90
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
23.08.84 US 643614 P	

(71) Hakija - Sökande

1. Bristol-Myers Squibb Company, 345 Park Avenue, New York, N.Y., USA, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Smith, David W., 6500 Middle Mt. Vernon Road, Evansville, Ind., USA, (US)
2. Yevich, Joseph P., 8366 Birch Drive, Newburgh, Ind., USA, (US)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Kolster Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

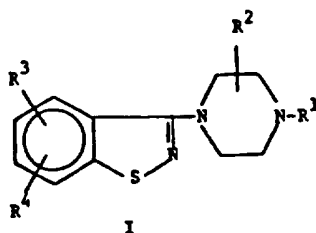
Menetelmä uusien, terapeuttisesti käyttökelpoisten
1,2-bentsisotiatsool-3-yyli-piperatsiini johdannaisten valmistamiseksi
Förfarande för framställning av nya, terapeutiskt användbara
1,2-benzisotiazol-3-ylpiperazinderivat

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

DE A 3247530 (C 07D 417/14), US A 4112105 (A 61K 31/425)

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksinnön kohteena on sarja kipuja lievittäviä ei-opiaattiaineita, joilla on kaava I



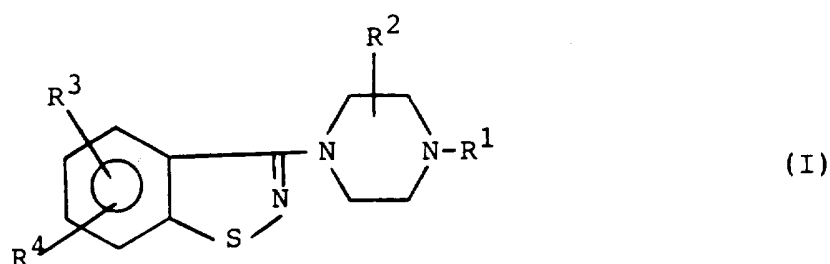
jossa R¹ on vety, alkyyli, aralkyyli tai aryylioksi-alkyyli; R² on alkyyli tai vety; ja R³ ja R⁴ valitaan itsenäisesti vedystä, alkyylistä, asyylioksisista, alkoksista, alkyyliitiosta, halogeenista, hydroksyylistä tai trifluorimetyylistä; tai farmaseuttisesti hyväksyttävä happo-additiosuola.

Uppfinningen avser en serie av smärtstillande icke-opiat medel med formeln I

där R¹ står för väte, alkyl, aralkyl eller aryloxi-alkyl; R² är alkyl eller väte; och R³ och R⁴ väljs självständigt bland väte, alkyl, acyloxi, alkoxi, alkyltio, halogen, hydroxyl eller trifluormetyl; eller ett farmaceutiskt godtagbart syraadditionssalt.

Menetelmä uusien, terapeuttisesti käyttökelpoisten 1,2-bentsisotiatsol-3-yyli-piperatsiinijohdannaisten valmistamiseksi

5 Keksinnön kohteena on menetelmä uusien, terapeuttisesti käyttökelpoisten, erityisesti kipuja lievittävien, 1,2-bentsisotiatsol-3-yyli-piperatsiinijohdannaisten valmistamiseksi, joilla on kaava I

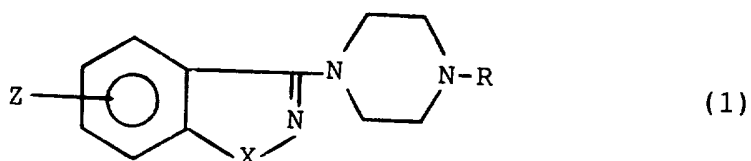


jossa R^1 on vety, suoraketjuinen tai haarautunut alempi (C_{1-6})-alkyyli, alempi alkenyyli, mahdollisesti alemmalla alkyyylillä substituoitu alempi sykloalkyyli, (alempi sykloalkyyli)-(alempi alkyleeni), fenyyli-(alempi alkyleeni), fenoksi-(alempi alkyleeni), indanyyli, 1,2,3,4-tetrahydronaftyylit tai bentsodioxan-2-yyli-(alempi alkyleeni); sillä ehdolla, että R^1 ei ole vety tai metyyli, kun R^2 , R^3 ja R^4 kaikki ovat vetyjä, tai R^1 ei ole vety, kun R^4 on vety ja R^3 on halogeeni;

25 R^2 on vety tai alempi alkyyli;
 R^3 on vety, alempi alkyyli tai halogeeni; ja
 R^4 on vety tai alempi alkoksi;

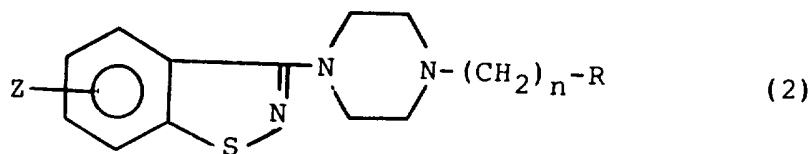
30 ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuojien valmistamiseksi.

Läheisiä tunnettuun tekniikkaan kuuluvia yhdisteitä voidaan kuvata seuraavalla yleisellä rakennekaavalla 1

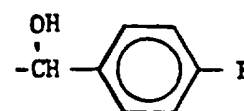
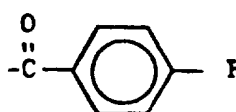
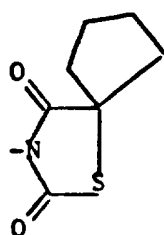
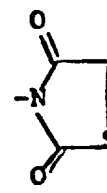
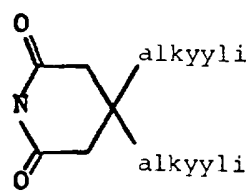
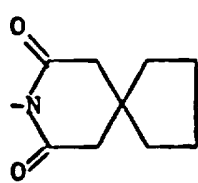


10 jossa R ja Z ovat substituentteja ja X on heterorengasatomi tai ryhmittymä. Läheisin tunnettu tekniikka näyttää sisältyvän kahteen Bristol-Myers and Company'lle siirrettyyn patenttiin.

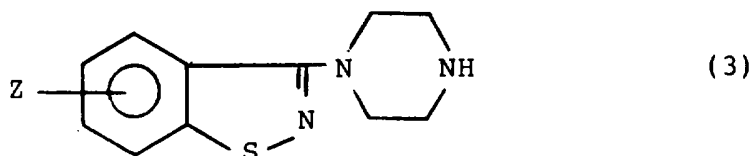
15 US-patentissa 4 411 901 (myönnetty 25. lokakuuta 1983 Temple'lle ja Yevich'ille) esitetään sarja neuroleptisiä aineita, joilla on rakenne 2



25 jossa Z on vety tai halogeeni ja R on radikaali

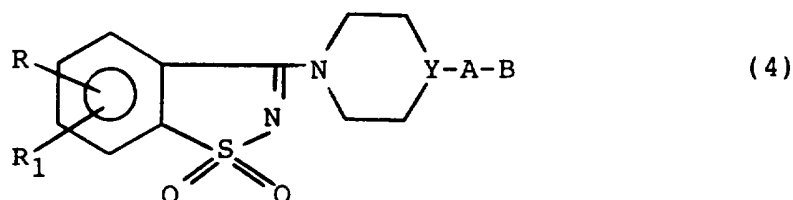


ja n on 2 tai 4. Kuten voidaan nähdä, ovat R-substituentit a-d heterosyklisiä renkaita, kun taas e:n ja f:n yhdistäminen rakenteeseen 2 antaa antipsykoottisia butyrofenonijohdannaisia. Synteettinen välituoteyhdiste, jolla on kaava 3



on esitetty em. US-patenttiin johtaneesta patenttihakemuksesta jakamalla erotetulle patenttihakemukselle 5.6.1984 myönnettyssä US-patentissa 4 452 799.

Wade'n ja Kissick'in US-patentissa 4 104 388 (myönnetty 1.8.1978) esittämällä sarjalla tulehduksenvastaisia yhdisteitä on rakennekaava 4

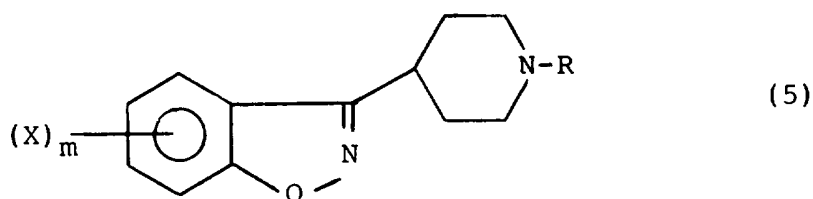


jossa Y voi olla C tai N; A on yksinkertainen sidos tai 1-4 hiilen alkyleeniketju; ja B on vety, hydroksyyli tai optimaalisesti substiuoitu fenyyli. Nämä yhdisteet ovat helposti erotettavissa, koska ne ovat bentsisotiatsolin 1,1-dioksidirengasjohdannaisia.

Joskin seuraavat viitteet kuvaavat läheistä tunnettua tekniikkaa, ne eivät kuitenkaan ole yhtä relevantteja

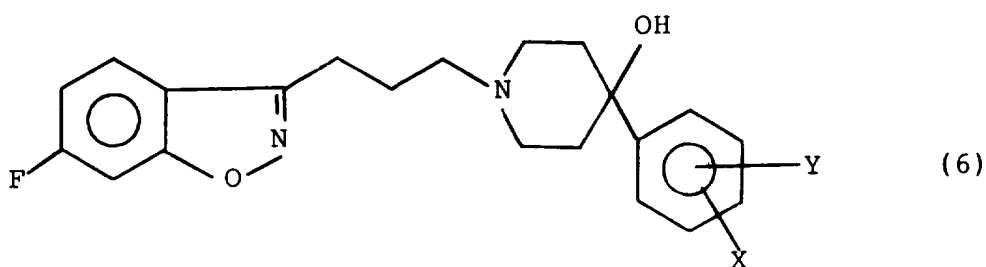
tässä hakemuksessa esitettyihin uusiin yhdisteisiin nähden kuin em. US-patentit.

Strupczewski, et al., esittivät US-patentissa 4 335 037 (myönnetty 19.10.1982) sarjan kipua lievittäviksi aineiksi kuvattuja bentsisoksatsolyylipiperidiinijohdannaisia, joilla on kaava 5



15 jossa R voi olla vety, alkyyli, alkenyyli, sykloalkyyli-alkyyli, fenalkyyli, hydroksi, aminoalkyyli, syaani, syaani-alkyyli, alkanoyyli tai karboksyylihapon esteriosa.

20 Vielä kaukaisempaan tekniikkaan kuuluu sarja bentsisoksatsolipiperidiiniyhdisteitä, joilla on rakennekaava 6



30 ja jotka Davis ja Klein US-patentissa 4 396 770 (myönnetty 2.8.1983) esittivät antipsykoottisina ja kipuja lievittävinä aineina.

35 Kuten nähdään, ei edellä esitetyissä tekniikan tasoa koskevista viitteistä ole mitään, joka toisi mieleen tai tekisi ilmeisiksi uudet kaavan I mukaiset yhdisteet.

Uusien kaavan I mukaisten 1-(1,2-bentsisotiatsol-3-yyli)-piperatsin-4-yylijohdannaisten ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävä happoadditiosuolojen farmakologinen testaus on osoittanut, että näillä yhdisteillä on kipuja
5 lievittävä vaikutus. Lisäksi affiniteetin puute, jota ne osoittavat opioidireseptorille ja luontainen affiniteetti sekä serotonergisiin että adrenergisiin reseptorityyppeihin in vitro johdattaa mieleen, että nämä uudet yhdisteet ovat uusia ei-opiaatti kipua lievittäviä aineita.

10 On selvää, että halogeeni, kuten sitä tässä käytetään, tarkoittaa fluoria, klooria, bromia tai jodia. Rakennekaavan I edullisissa yhdisteissä on R¹-ryhmiä, joissa on neljä tai useampia hiiliatomeja ja edullisimpia yhdisteitä ovat ne, joissa R¹ on sykloalkyyli.

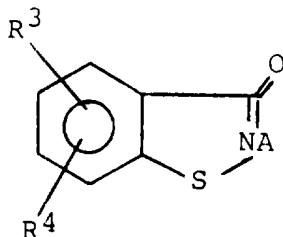
15 On myös käsitettävä, että tämän keksinnön katsotaan käsittävän jokaisen ja kaikki stereoisomeerit, joita voi syntyä rakenteellisen epäsymmetrian seurauksena, mikä on selvää kemian alaan perehtyneelle. Yksittäisten stereoisomeerien, mikäli niitä esiintyisi, erottaminen suoritettaisiin käyttämällä erilaisia kaikkien kemian harjoittajien
20 hyvin tuntemia menetelmiä.

Lääkekäyttöä varten farmaseuttisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat, ne suolat, joissa anioni ei myötävai-
25 kuta merkittävästi orgaanisen kationin farmakologisen aktiivisuuden myrkyllisyyteen, ovat edullisia. Näitä happoadditiosuoloja saadaan joko kaavan I orgaanisen emäksen reaktiolla orgaanisen tai epäorgaanisen hapon kanssa, edullisesti kosketuksella ja liuottamalla tai jollakin
30 standardimenetelmistä, joita kirjallisuudessa on yksityiskohtaisesti esitetty ja jotka ovat jokaisen alaan perehtyneen ammatinharjoittajan käytettävissä. Esimerkkejä käyttökelpoisista orgaanisista hapoista ovat karboksyylihapot, kuten maleiinihappo, etikkahappo, viinihappo, propionihappo, fumaarihappo, isotionihappo, sukkiinihappo, pamoiini-
35 happo, sykلاميinihappo, pivaliinihappo jne.; käyttökelpoi-

sia epäorgaanisia happoja ovat halogeenivetyhapot, kuten HCl, HBr, HI; rikkihappo, fosforihappo; yms.

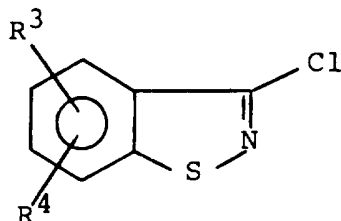
Keksinnön mukaiselle menetelmälle uusien kaavan I mukaisten 1,2-bentsisotiatsol-3-yylipiperatsiinijohdannaisten valmistamiseksi on tunnusomaista, että

(1) 1,2-bentsisotiatsol-3-(2H)-onia, jolla on kaava V



(V)

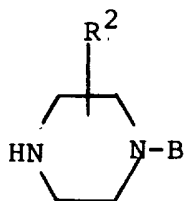
käsitellään voimakkaalla kloorausaineella, esimerkiksi POCl₃:lla tai PCl₅:llä, jolloin saadaan 3-kloori-1,2-bentsisotiatsoliyhdiste, jolla on kaava IV



(IV)

jolloin R³ ja R⁴ tarkoittavat samaa kuin edellä ja A on esimerkiksi vety tai t-butyylä;

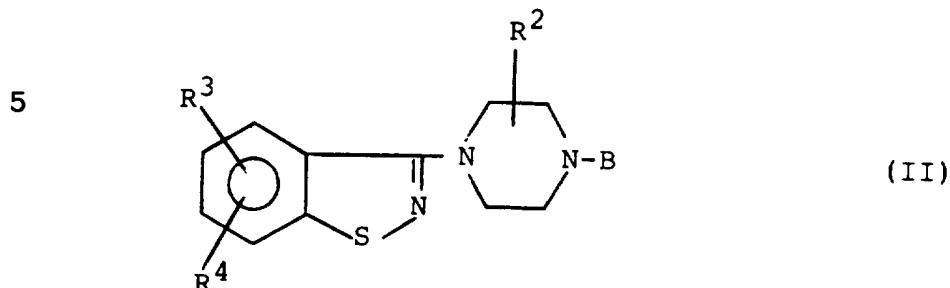
(2) saatetaan tämä kaavan IV mukainen yhdiste reagoimaan sopivan välituoteyhdisteen kanssa, jolla on kaava III



(III)

jossa R² tarkoittaa samaa kuin edellä ja B on vety tai t-butyylisokarbonyyliosa, jolloin saadaan 3-(1-piperatsi-

nyyli)-1,2-bentsisotiatsoliviläituoteyhdiste, jolla on kaava II



10 jossa R^2 , R^3 , R^4 ja B tarkoittavat samaa kuin edellä, tai kun B on vety, sellainen lopputuote, jossa R^1 on vety; ja

(3) muutetaan tämä kaavan II mukainen yhdiste kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi poistamalla t-butylioksidikarbonyylisuojarahmä ja/tai alkyloimalla yhdisteellä, jolla on kaava R^1X :llä, jossa R^1 tarkoittaa samaa kuin edellä ja X on tyypillinen poistuva ryhmä, esimerkiksi halidi, tosyl-laatti tai mesylaatti, jolloin saadaan kaavan I mukainen yhdiste, ja

20 haluttaessa saatu kaavan I mukainen yhdiste muutetaan farmaseuttisesti hyväksyttäväksi happoadditiosuolaksi.

Osan A valinta ei ole tärkeää menetelmässä, koska A poistuu menetelmävaiheessa (1).

25 Menetelmävaiheen (1) mukaista, kaavan V mukaisen 1,2-bentsisotiatsol-3-(2H)-onin konversiota kaavan IV mukaiseksi 3-kloori-1,2-bentsisotiatsoliksi erilaisilla halogenoimisaineilla on selostettu riittävästi kemiallisessa kirjallisuudessa, vrt.: N. Davis, "Benzisothiazoles" teos-sarjassa Advances in Heterocyclic Chemistry, Vol. 14, toimittaneet A.R. Katritzky ja A.J. Boulton ja siinä esite-tyissä eri viitteissä.

30 Menetelmävaiheessa (2) kaavan IV mukainen 3-kloori-1,2-bentsisotiatsoli saatetaan reagoimaan sopivan kaavan III mukaisen piperatsiiniviläituotteen kanssa, jolloin saadaan kaavan II mukainen 3-(1-piperatsinyyli)-1,2-bentsisotiatsoli. Tätä vaihetta varten käytetyt reaktio-olosuhteet

ovat niitä, joita yleensä käytetään tämäntyyppiselle nukleofiilille korvausreaktiolle. Jos kaavan III mukainen yhdiste on neste, nämä reaktiot saatetaan usein tapahtumaan laimentamattomina. Tiettyjen kaavan IV mukaisten välituoteyhdisteiden saannot voidaan optimoida ja kaavan II mukaisen välituotteen eristäminen tehdä helpommaksi käyttämällä kaavan III mukaisten N-t-butyylimoksikarbonyylipiperatsiinivälituotetta (jossa B on t-butyylimoksikarbonyyli). Tämänkaltaisissa tapauksissa N-t-butyylimoksikarbonyylisuojarahmä poistetaan kaavan II mukaisesta yhdisteestä happohydrolyysillä ennen sen käyttöä seuraavassa vaiheessa. t-butyylimoksikarbonyylisuojarahmän poistuminen tapahtuu helposti käsitettäessä yhdistettä etanolipitoisella HCl:llä.

Menetelmävaiheessa (3) kaavan II mukainen 3-(1-piperatsinyyli)-1,2-bentsisotiatsoli alkyloidaan R^1X :llä halutuksi kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi. Tässä reaktiovaiheessa kaavan II mukainen välituote liuotetaan inerttiin liuottimeen, edullisesti asetonitriiliin ja sitä käsitellään yhdellä ekvivalentilla estettyä emästä, edullisesti N,N-di-isopropylietyyliamiinilla, mitä seuraa käsittely R^1X :llä, jossa X on tyyppillinen poistuva ryhmä, kuten halidi tosylaatilla tai mesylaattilla. Tämä reaktio on tavallisesti kulunut loppuun usean tunnin palautusjäähdyttämisen tapahtuneen kuumentamisen jälkeen.

Erilaisia synteettisiä menetelmiä voidaan käyttää tiettyjen kaavan V mukaisten välituote-1,2-bentsisotiatsolonien valmistamiseksi, kun näitä ei ole helposti saatavissa. Useita tällaisia menetelmiä on esitetty seuraavassa kaaviossa 1.

Menetelmä kaavan V mukaisten välituotteiden valmistami-

5

10

15

Menetelmä 2

20

25

Menetelmä 3

30

Chemical reaction schemes showing the synthesis of thiazole derivatives:

Scheme 1 (Top): A substituted benzene-1-carboxylic acid (VII) reacts with SOCl_2 to form an acid chloride intermediate (VI). This intermediate then reacts with Cl_2 followed by NH_3 to yield a thiazole derivative (V).

Scheme 2 (Middle): A substituted benzene-1-carboxylic acid (X) reacts with SOCl_2 followed by *t*-butyllithium to form an amide intermediate (IX). This intermediate then reacts with CH_3S^- to yield a thiazole derivative (VIII).

Scheme 3 (Bottom): A substituted 2-bromobenzoic acid (XIII) reacts with *n*-BuLi followed by *t*-BuLi to form a lithium salt intermediate (XII). This intermediate then reacts with CH_3S^- to yield a thiazole derivative (XI).

Useimmissa tapauksissa voidaan käyttää jotakin kaaviossa 1 esitetyistä menetelmistä halutun välituoteyhdisteen V valmistamiseksi. Menetelmän etusijaisuus perustuu lähtöaineiden saatavuuteen ja kullekin menetelmälle erityisten eri välituoteyhdisteiden eristämisen helppouteen. Menetelmä 1 vaatii sopivasti substituoituja ditiosalisyylihappoja, VII, jotka sitten muutetaan vastaaviksi happoklorideiksi, VI, suurella saannolla tionyylikloridilla. Välituotteen VI peräkkäinen reaktio kloorin kanssa, mitä seuraa ammoniakki, antaa halutun välituotteen V.

Menetelmä 2, joka on yleisin ja laajimmin käytökelpoinen menetelmä, alkaa sopivasti substituoidulla bentsoehapolla, X, joka muutetaan t-butyylibentsamidiksi, IX, käsittelemällä tionyylikloridilla, mitä seuraa t-butyylimiini. Tässä bentsamidissa, IX, tapahtuu orto-metallointuminen n-butyylilitiumilla, mitä seuraa sulfinointi metyyliididisulfidilla antamaan yhdiste VIII. S-metyyli-välituotteen, VIII, hapettaminen meta-klooriperbentsoehapolla tai natriumperjodaatilla antaa vastaavan sulfoksidin, joka muutetaan halutuksi välituotteeksi V käsittelemällä trikloorimetyyliklooriformiaatilla.

Menetelmä 3 on menetelmän 2 muunnos, jota käytetään niiden V yhdisteiden valmistamiseksi, kun bentsamidivälituotteessa, IX, esim. 5-metoksibentsoehapossa ei tapahdu haluttua regiokemiallista orto-suunnattua metallointia. Tässä tapauksessa orto-bromibentsoehappoa, XIII, käsitellään t-butyylilitiumilla ja siinä tapahtuu metalli-halogenivaihdos antamaan orto-anioni, XII, joka sitten reagoi dimetyyliididisulfidin kanssa antamaan välituotteen XI. Tämä orto-metyylitiobentsoehappo muutetaan sitten tässä pisteessä välituoteyhdisteeksi, VIII, ja sitten lopulliseksi välituotteeksi, V, kuten kaaviossa 1 esitetään.

Menetelmien 1-3 erilaiset muunnokset ja sovellutukset ovat kemian alaan perehtyneelle ilmeisiä. Esimerkkejä menetelmistä 1-3, mukaan lukien asianmukaisten välituotteiden synteesi, esitetään myöhemmin selityksessä.

Uudet kaavan I mukaiset yhdisteet ovat hyödyllisiä farmakologisia aineita, joilla on kipuja lievittävä vaikutus nisäkkäillä. Seuraavia in vivo -testejä (taulukko 1) käytettiin näiden yhdisteiden arvioimiseksi ja luokittelu-

5

Taulukko 1

In vivo -testit, joita käytettiin kaavan I mukaisen yhdisteiden arvioimiseen

10

1. Ehdollinen välttämismvaste (CAR) -- lääkeaineen tyyntyttävän vaikutuksen mitta määritettynä sen välttämismvasteen heikentymisellä sähköshokille valmennetuilla ravinnotta pidetyillä rotilla.

15

2. Norepinefriini-kuolettavuuden estyminen noradrenergisen aineen norepinefriini kuolettavuuden lääke-estymisen osoittaa adrenergistä salpausta.

3. Vokalisaatiokynnys -- lääkeaineen kipuja lievittävän vaikutuksen mitta määritettynä sen kyvyllä estää sähköshokilla aiheutettu vokalisaatio rotilla.

20

4. Fenyylikinonikierittely -- mitta lääkeaineen kipuja lievittävästä vaikutuksesta määritettynä sen kyvyllä estää fenyylikinonilla aiheutettu kieriskelyoire hiirillä.

25

Lisäksi käytettiin seuraavia in vitro radioreseptorisitomisanalyysyjä kaavan I mukaisten yhdisteiden luontaisen affiniteetin määrittämiseksi spesifisiin sitomiskohtiin:

30

1. Dopamiinisitominen juovikkaiseen kudokseen vastaan [³H]spiperoni

2. α_1 -adrenerginen sitominen vastaan [³H]WB-4101

3. Serotoniini tyyppin 2 sitominen kuorikudokseen vastaan [³H]spiperoni.

35

Edellä mainituilla testeillä vahvistetun farmakologisen profiilin mukaisesti kaavan I mukaisilla yhdisteillä on voimakkuudeltaan riittävä kipuja lievittävä vaikutus tekemään nämä yhdisteet lupaaviksi ehdokkaiksi kipuja lievittäviksi ei-opiaattiaineiksi. Edellä luetellut in vitro sitomistutkimusten tulokset osoittavat, että adrenerginen

ja serotoenerginen mekanismi näyttää liittyvän näiden yhdisteiden analgeettiseen vaikutukseen.

In vivo -testiarvojen suhteen fenyylikinonikieriskely- ja vokalisaatiokynnysmittaukset olivat pääseulontatesti, jota käytettiin kipuja lievittävää vaikutusta ennustavana. Useimpien kaavan I mukaisten yhdisteiden aktiivisuudet olivat alle 10 mg/kg vokalisaatiokynnystestissä ja alle 100 mg/kg fenyylikinonikieriskelytestissä. Ehdollinen välttämismvaste ja norepinefriinikuolettavuuden estymistesti ovat ennustavampia antipsykoottisesta ja vastavasti sedatiivisesta vaikutuksesta. Tulokset näistä testeistä osoittavat, että näillä yhdisteillä on matalat vaikutustasot näissä testeissä, mikä osoittaa vähentynyttä alttiutta sivuvaikutuksille.

Kaavan I mukaisilla yhdisteillä on siis farmakologisia ominaisuuksia, jotka mahdollistavat niiden käytön kipuja lievittävinä ei-opiaattisineina. Täten kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan antaa sisäisesti nisäkkäälle, joka on tällaisen hoidon tarpeessa, kipujen lievittymisen aikaansaamiseksi tehokas annos. Kaavan I mukaisten yhdisteiden anto- ja annosohjeiden odotetaan noudattavan samaa tapaa kuin vertailuyhdisteelle Nefopam (ks. esimerkiksi Heel, et al., Drugs, 19, sivut 249-267 (1980)). Vaikka annos ja annosohje täytyy kussakin tapauksessa huolellisesti säätää käyttäen tervettä ammattimaista arvostelua ja ottaen huomioon vastaanottajan ikä, paino ja tila, antotie ja sairauden luonne ja raskaus, on päivittäinen annos yleensä n. 30-600 mg annettuna 1-3 kertaa päivässä. On odotettavissa, että annosmäärät ovat tämän alueen alaosassa, kun ne annetaan ruoansulatuskanavan ulkopuolisesti, ja alueen yläpäässä suun kautta annettaessa. Joissakin tapauksissa riittävä terapeuttilinen vaikutus voidaan saada pienemmillä annoksilla, kun taas toisissa tapauksissa tarvitaan suurempia annoksia.

Käsite "sisäinen antaminen", kuten sitä tässä käytetään, tarkoittaa annostelua suun kautta, peräsuolen

kautta ja ruoansulatuskanavan ulkopuolisesti (ts. lihaksensisäisesti, laskimonsisäisesti ja ihonalaisesti). Yleisesti havaitaan, että kun kaavan I mukaista yhdistettä annetaan suun kautta, joka on edullinen tie, tarvitaan suurempi määrä vaikuttavaa ainetta aikaansaamaan sama vaikutus kuin pienempi määrä ruoansulatuskanavan ulkopuolisesti annettuna. Hyvän kliinisen käytännön mukaisesti on edullista antaa näitä yhdisteitä väkevyystrasolla, joka aikaansaa tehokkaita kipuja lievittäviä vaikutuksia aiheuttamatta mitään harmillisia tai ikäviä sivuvaikutuksia. Koska nämä yhdisteet ovat kipuja lievittäviä ei-opiaattisaineita ei ainoastaan kierretä tyyppillisiä opiaattisivuvaikutuksia, vaan teho on olemassa näiden aineiden samanaikaista kipuja lievittävää käyttöä varten kipua lievittävien oopiumilääkeaineiden kanssa.

Terapeuttisesti näitä yhdisteitä annetaan yleensä farmaseuttisina yhdistelminä, jotka koostuvat tehokkaasta kipuja lievittävästä määrästä kaavan I mukaista yhdistettä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää happoadditiosuolaa farmaseuttisesti hyväksyttävässä kantimessa. Farmaseuttiset yhdistelmät tällaisen käsittelyn toteuttamiseksi sisältävät suuren tai pienen määrän, 95 - 0,5 % ainakin yhtä kaavan I mukaista yhdistettä yhdessä farmaseuttisen kanti-
men kanssa, jolloin kantimena on yksi tai useampia kiinteitä, puolikiinteitä tai nestemäisiä jatkoaineita, täyteaineita ja muodostusapuaaineita, jotka ovat myrkyttömiä, inerttejä ja farmaseuttisesti hyväksyttäviä. Tällaiset farmaseuttiset yhdistelmät ovat edullisesti annosyksikkömuodoissa; ts. fysikaalisesti erillisiä yksiköitä, jotka sisältävät ennalta määrätyn määrän lääkeainetta, joka vastaa annoksen, jonka on laskettu antavan haluttu terapeut-
tinen vaste, osaa tai monikertaa. Annosyksiköt voivat sisältää yhden tai useampia yksinkertaisia annoksia tai vaihtoehtoisesti puolet tai kolmanneksen tai vähemmän yksinkertaisesta annoksesta. Yksinkertainen annos sisältää edullisesti määrän, joka on riittävä aikaansaamaan haluttu

terapeuttinen vaikutus antamisen jälkeen yhden tai useamman annosyksikön yhdellä antamisella ennalta määrätyn annostusohjelman mukaisesti, jolloin tavallisesti annetaan koko annos, puolet tai kolmannes päivittäisestä annoksesta 1-3 kertaa päivässä. Myös muita terapeuttisia aineita voi olla läsnä. Farmaseuttiset yhdistelmät, jotka antavat n. 30-600 mg vaikuttavaa aineosaa annosyksikköä kohti, ovat edullisia ja valmistetaan tavanomaisesti tableteiksi, pastilleiksi, kapseleiksi, jauheiksi, vesipitoisiksi tai öljysuspensioiksi, siirapeiksi, eliksiireiksi ja vesipitoisiksi liuoksiksi. Edulliset suun kautta annettavat yhdistelmät ovat tablettien tai kapselien muodossa ja ne voivat sisältää tavanomaisia täyteaineita, kuten sideaineita (esim. siirappia, arabikumia, gelatiinia, sorbitolia, traganttia tai polyvinyylipyrrolidonia). Täyteaineita (esim. laktoosia, sokeria, maissitärkkelystä, kalsiumfosfaattia, sorbitolia tai glysiiniä), liukuaineita (esim. magnesiumstearaattia, talkkia, polyetyleeniglykolia tai piidioksidia), hajotusaineita (esim. tärkkelystä) ja kostutusaineita (esim. natriumlauryylisulfaattia). Kaavan I yhdisteen liuoksia tai suspensioita tavanomaisten farmaseuttisten liuottimien kanssa käytetään ruoansulatuskanavan ulkopuolisesti annettavia yhdistelmiä, kuten vesipitoisena liuoksena laskimonsisäistä injektiota varten tai öljysuspensiona lihaksensisäistä ruisketta varten. Tällaisia yhdistelmiä, joilla on haluttu kirkkaus, pysyvyys ja soveltuvuus ruoansulatuskanavan ulkopuolista käyttöä varten, saadaan liuottamalla 0,1 - 10 paino-% vaikuttavaa yhdistettä veteen tai liuottimeen, joka on polyhydrinen alifaattinen alkoholi, kuten glyseriini, propyleeniglykoli ja polyetyleeniglykoleja tai niiden seoksia. Polyetyleeniglykolit käsittävät haihtumattomien, tavallisesti nestemäisten polyetyleeniglykolien, jotka ovat liukoisia sekä veteen että orgaanisiin nesteisiin ja joiden molekyylipainot ovat n. 200 - 1 500, seoksen.

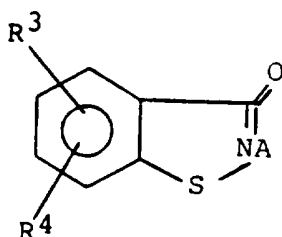
Seuraavat esimerkit kuvaavat keksintöä lähemmin. Kaikkien lämpötilojen on ymmärrettävä olevan C-asteita, kun niitä ei ole määritelty.

Ydinmagneettiset resonanssi (NMR) -kirjotunnusarvot tarkoittavat kemiallisia siirtymiä (δ) ilmaistuna miljoonasosina (ppm) vertailustandardina käytetyn tetrametyylisilaanin (TMS) suhteen. Suhteellinen alue, joka on esitetty eri siirtymille protoni-(NMR) kirjoarvoissa, vastaa erityisen funktionaalisen tyyppin vetyatomien lukumäärää molekyylissä. Siirtymien luonnetta on kuvattu leveällä singletillä (bs), singletillä (s), multipletilla (m), dupletilla (d), dupletin dupletilla (dd) tai kvartetilla (q). Käytetyt lyhennykset ovat DMSO- d_6 (deuterodimetyylisulfoksidi), $CDCl_3$ (deuterokloroformi) ja ovat muuten tavanomaisia. Infrapuna (IR)-kirjoselosteet käsittävät ainoastaan absorptioaaltolukuja (cm^{-1}), joilla on funktionaalisen ryhmän tunnistusarvo. IR-määritykset tehtiin käyttäen laimennusaineena kaliumbromidia (KBr).

Alkuaineanalyysit on esitetty painoprosentteina.

Väliaineiden synteesi

A. Kaavan V mukaiset yhdisteet



(V)

Esimerkki 1

1,2-bentsisotiatsol-3(2H)-oni (menetelmä 1)

Lietettä, jossa oli 2,2'-ditiosalisyylihappoa (2,017 g, 6,584 mol), tionyylikloridia (1 645 g, 13,826 mol), tolueenia (10 l) ja N,N-dimetyyliformamidia (40 ml), kuumennettiin n. 75°:ssa 18 tuntia. Tässä pisteessä kaikki

kiinteä aine oli liuennut ja syntynyt tumma liuos jäähdytettiin 8°:seen. Reaktiotuote kiteytyi ja eristettiin suodattamalla ja pestiin suodattimella n. 1 litralla kylmää Skelly F. Kuivaaminen antoi 1 619 g (71 %) 2,2'-ditio-bis-bentsoyylikloridia, sp. 154-156° (kirjallisuuden sp. 155-156°; vrt.: I.R. Douglass ja B.S. Farrah, J. Org. Chem., 26, 351-354 (1961)).

Klooria (239 g, 3 137 mol) pulputettiin 2,2'-ditio-bis-bentsoyylikloridin (1 157 g, 3,37 mol) ja metyleenikloridin (8,46 l) sekoituksenalaiseen suspensioon. Syntynyt liuos lisättiin väkevään NH₄OH:hon (2,89 l) voimakkaasti sekoittaen. Seosta sekoitettiin yksi tunti sen jälkeen kun lisäys oli loppuunsuoritettu. Suodatus antoi kostean sakan, joka suspendoitiin n. seitsemään litraan vettä ja tehtiin happameksi lisäämällä väkevää vesipitoista HCl voimakkaasti sekoittaen. Sakka eristettiin suodattamalla ja pestiin suodattimella n. 3 litralla vettä. Kuivaaminen tyhjössä 30°:ssa antoi 902 g (88,5 %) tuotetta, sp. 155,5 - 157°.

20

Esimerkki 2

Yleinen valmistus (menetelmä 2)

25

30

35

Sopivaa bentsoehappoa suspendoidaan kloroformiin (1 ml CHCl₃/1 g happoa) ja kahteen pisaraan DMF. Yksinkertainen annos tionyylikloridia (4 mooliekviv.) lisätään huoneen lämpötilassa ja syntynyt seos lämmitetään hitaasti palautusjäähdytyslämpötilaan sekoituksenalaisena. Seos kirkastuu reaktion edetessä, jolloin palautusjäähdytysajat ovat tyypillisesti 2-4 tuntia. Reaktion mentyä loppuun reaktioseos jäähdytetään huoneen lämpötilaan ja väkevöidään tyhjössä raakatuotteeksi, joka vastaa bentsoehappokloridiyhdistettä n. 95 %:n saannolla. Välituotehappokloridin (50 ml CH₂Cl₂/0,10 mol happokloridia) metyleenikloridiliuosta lisätään trietyyliamiinin ja t-butyylimiinin liuokseen metyleenikloridissa 0°:ssa. Reaktioseoksen annetaan lämmitä huoneen lämpötilaan ja seistä n. 18 tuntia.

Seos pestään sitten 1,5 N HCl:llä, sitten 0,5 N NaOH-liuoksella ja lopuksi suolaliuoksella. Pesun jälkeen reaktioseos kuivataan (MgSO_4), suodatetaan ja väkevöidään tyhjössä antamaan raaka amidi n. 95 %:n saannolla. Amidiväli-

5 tuote (IX) voidaan puhdistaa uudelleenkiteyttämällä tai Kugelrohr-tislauksella antamaan 71-76 %:n saanto puhdistettua tuotetta.

Bentsamidivälituote (IX; 0,025 - 0,40 mol) liuotetaan vedettömään THF:ään (500 ml) ja jäähdytetään -10° :seen

10 jää/asetoni/suola-kylvyssä typpiatmosfäärissä sekoittaen. Tähän kylmään, sekoituksenalaiseen reaktioliuokseen lisätään n-butyylilitiumia (2,5 mooliekviv.) tipoittein pitäen lämpötila n. -10° :ssa. Kun lisääminen on loppuunsuoritettu, reaktioseos jäähdytetään -78° :seen (hiilihapojää/asetonikylpy)

15 kylpy) 15-30 minuutiksi. Vastatislattua dimetyylidisulfidia (3 mooliekviv.) lisätään tiputtaen sellaisella nopeudella, että lämpötila pysyy alle -70° :n. Kylmää reaktioliuosta sekoitetaan yksi tunti ja annetaan sitten hitaasti lämmitä, jolloin 0° :ssa reaktio tukahdutetaan 15-%:isella

20 vesipitoisella NH_4Cl -liuoksella (2,75 mooliekviv.). Tämä seos haihdutetaan tyhjössä ja jaetaan metyleenikloridin ja veteen liukeneviin osiin. Vesikerrosta uutetaan edelleen metyleenikloridilla ja nämä orgaaniset osat yhdistetään, kuivataan (MgSO_4), suodatetaan ja haihdutetaan tyhjössä

25 raakatiometyyllibentsamidi-välituotteeksi (VIII). Raaka aines, jota saadaan n. 90 %:n saannolla, voidaan käyttää ilman enempää puhdistamista tai se voidaan puhdistaa flash-kromatografialla (heksaani/etyyliasetatti tai heksaani/metyleenikloridi).

30 Tiometyyllibentsamidi (VIII; 0,02 - 0,15 mol) liuotetaan metanoliin (200-500 ml) ja lisätään vesipitoiseen 0,05 N NaIO_4 :ään (1,15 mooliekviv.) typpiatmosfäärissä sekoittaen. Reaktio on täydellinen 20 tunnin kuluttua ja metanoli poistetaan alennetussa paineessa. Syntynyttä vesipitoista faasia uutetaan metyleenikloridilla ja nämä or-

35

gaaniset uutteen yhdistetään ja kuivataan (MgSO_4), suodatetaan ja haihdutetaan tyhjössä. Syntynyt sakka puhdistetaan flash-kromatografialla (etyyliasetatti) ja liuotetaan sitten dikloorietaaniin (0,002 mol/8 ml) ja jäähdytetään 0°:seen sekoittaen typpi-atmosfäärissä. Lisätään trikloorimetyyli-klooriformiaattia (1 mooliekviv.) yhtenä ainoana annoksena samalla liuosta sekoittaen huoneen lämpötilassa n. yksi tunti. Reaktioseokseen lisätään 10-%:ista natriumhydroksidiliuosta (5 mooliekviv.) voimakkaasti sekoittaen, mitä jatkuu kahteen tuntiin asti. Seosta uutetaan sitten metyleenikloridilla ja uutteen yhdistetään ja kuivataan (MgSO_4), suodatetaan ja haihdutetaan tyhjössä raakaksi kaavan V mukaiseksi yhdisteeksi, joka voidaan puhdistaa uudelleen kiteyttämällä.

Esimerkki 3

N-t-butyyl-4-metoksi-1,2-bentsisotiatsoloni

O-anishappoa (0,38 mol) suspendoitiin 60 ml:aan CHCl_3 ja kolmeen pisaraan DMF. Yksinkertainen tilavuus SOCl_2 (4 mooliekviv.) lisättiin huoneen lämpötilassa, jolloin ilmeni voimakasta reagoitua, ja reaktioseosta kuumennettiin sitten palautusjäähdyttämällä. Reaktiota tarkkailtiin IR:llä karboksyylihapon karbonyylivenytyksen häviämisen suhteen kohdassa 1740 cm^{-1} ja asyylikarbonyylivenytyksen ilmestymisen suhteen kohdassa 1780 cm^{-1} . Reaktio arvioitiin täydelliseksi 24 tunnin kuluttua. Liuotin ja ylimääräinen reagenssi poistettiin tyhjötilauksella (86 mmHg) antamaan raaka o-anisoyyli-kloridi yli 95 %:n saannolla öljynä. Happokloridi jäähdytettiin, laimennettiin 50 ml:lla CHCl_3 ja lisättiin tiputtaen jäähdytettyyn (jää/ H_2O) TEA:n ja t-butyylimamiinin (1,2 mooliekviv. kumpaakin) liuokseen 100 ml:ssa CHCl_3 . Kun lisäys oli loppuun suoritetu, jäähdytyskylpy poistettiin ja seos oli ympäristön lämpötilassa. Seos pestiin 3 x 1,5 N HCl :llä, 2 x 0,5 N NaOH :lla ja 1 x suolaliuoksella. Kloroformi kuivatettiin MgSO_4 :llä, suodatettiin ja haihdutettiin tyhjössä n. 93

g:ksi öljyä, joka Kugelrohr-tislattiin (110°/0,3 mmHg). N-t-butyyl-i-o-anisamidi saatiin keltaisena öljynä 95 %:n saannolla.

5 Bentsamidi (0,05 mol) liuotettiin 500 ml:aan vedetöntä THF ja jäähdytettiin -10°:seen (MeOH/jää) N₂-atmosfäärissä. Lisättiin tiputtaen n-BuLi (2,5 mooliekviv.) nopeudella, joka piti lämpötilan -10°:n ja 0°:n välillä. Liuosta sekoitettiin 30 minuuttia -10°:ssa, jäähdytettiin sitten -75°:seen (CO₂/asetoni) ja lisättiin tislattua metyyliidisulfidia (3,0 mooliekviv.) nopeudella, joka piti lämpötilan välillä -75 ... -70°. Kylmää reaktioseosta lämmitettiin hitaasti ja -65°:ssa lisättiin (2,75 mooliekviv.; 15-%:ista vesipitoista NH₄Cl-liuosta). Liuos haihdutettiin tyhjöissä; jäännös jaettiin CH₂Cl₂:n ja veden kesken ja 10 uutettiin 3 x CH₂Cl₂:lla. Yhdistetyt orgaaniset osat kuivattiin MgSO₄:llä, suodatettiin ja haihdutettiin tyhjöissä antamaan keltainen sakka. Raaka aines arvosteltiin hyväksyttäväksi TLC:llä ja käytettiin ilman enempää puhdistamista 94 %:n raakasaannolla.

20 Tiometyyllibentsamidi (0,14 mol) liuotettiin 200 ml:aan CH₂Cl₂ ja sekoitettiin -78°:ssa (CO₂/asetoni) N₂-atmosfäärissä. Lisättiin tiputtaen nopeasti m-CPBA:n (1,2 mooliekviv.) liuos 700 ml:ssa CH₂Cl₂. Reaktio arvosteltiin TLC:llä täydelliseksi yhden tunnin kuluttua ja reaktio- 25 seoksen annettiin lämmitä ympäristön lämpötilaan. Seos haihdutettiin tyhjöissä ja jaettiin sitten CH₂Cl₂:n ja veden kesken. Seosta uutettiin 3 x H₂O:lla ja 3 x 10-%:isella vesipitoisella K₂CO₃. Orgaaninen kerros kuivattiin K₂CO₃:lla, suodatettiin ja haihdutettiin tyhjöissä raa'aksi 30 ainekseksi, joka flash-kromatografoitiin (3 % MeOH CH₂Cl₂:ssa). Kiinteä aine kiteytettiin uudelleen 10-%:isesta EtOAc:sta heksaanissa ja kiteinen sulfoksidi saatiin 74 %:n saannolla.

35 Sulfoksidi (0,08 mol) liuotettiin 160 ml:aan dikloorietaania ja lämmitettiin 40°:seen N₂-atmosfäärissä.

Lisättiin trikloorimetyyliklooriformiaattia (1 mooliekviv.) puhtaasti tiputtaen. Reaktio oli raju ja lämmittäminen keskeytettiin samalla kun klooriformiaatin loppuosa lisättiin huoneen lämpötilassa. Seos lämmitettiin sitten uudelleen 70°:seen. Reaktion arvioitiin TLC:llä olevan täydellinen puolen tunnin kuluttua. Reaktioseos jäähdytettiin ja kaadettiin 170 ml:aan 10-%:ista NaOH (vesipitoista) ja sekoitettiin voimakkaasti 1/2 tuntia. Dikloorietaanikerros poistettiin ja vesipitoista faasia uutettiin 3 x CH₂Cl₂:lla. Yhdistetyt orgaaniset faasit kuivattiin MgSO₄:llä, suodatettiin ja haihdutettiin tyhjössä. Raaka aines flash-kromatografoitiin (40 % EtOAc/60 % heksaania) antamaan N-t-butyyl-4-metoksi-1,2-bentsisotiatsoloni 80 %:n saannolla.

Esimerkki 4

5-metoksi-N-t-butyyl-1,2-bentsisotiatsol-3(2H)-oni (menetelmä 3)

2-bromi-5-metoksibentsoehappoa (0,005 mol) liuotettiin 50 ml:aan vedetöntä tetrahydrofuraania ja jäähdytettiin -78°:seen typpi-atmosfäärissä sekoittaen. Tiputtaen lisättiin n-butyylilitiumia (1,1 mooliekviv.) nopeudella, jolla lämpötila pysyi alle -70°:n. Keltainen liukenematon anioni jäähdytettiin sitten -115°:seen (nestemäinen typpi-etyylieetteri-kylpy) ja lisättiin t-butyylilitiumia (1,4 mooliekviv.) nopeudella, joka piti lämpötilan alle -85°. Kun lisääminen oli loppuunsaorittu, liukenematon dianioni lämmitettiin -75°:seen, minkä jälkeen se muuttui liukoiseksi. Lisättiin tislattua metyyli-disulfidia nopeudella, joka piti reaktiolämpötilan alle -70°. Kirkkaan keltainen liuos muuttui lähes värittömäksi. Reaktio lämmitettiin hitaasti ja tukahdutettiin -40°:ssa 15-%:isella vesipitoisella NH₄Cl (2,75 mooliekviv.). Tetrahydrofuraani poistettiin tyhjössä ja vesipitoinen faasi pestiin kolme kertaa metyleenikloridilla ja tehtiin sitten happameksi 6 N HCl:llä, uutettiin sitten kolme kertaa metyleenikloridil-

la, kuivattiin (MgSO_4), suodatettiin ja haihdutettiin tyh-
jössä valkoiseksi sakaksi. NMR-kirjon mukaan tämä valkoi-
nen sakka oli 5-metoksi-1,2-tiometyyllibentsoehapon ja m-
anishapon 65:35-seos.

5 Tämä 5-metoksi-1,2-tiometyyllibentsoehappo/m-anis-
happo-seos (0,096 mol laskettuna S-metyyliaineksena) koot-
tiin 80 ml:aan kloroformia ja kahteen pisaraan DMF. Tio-
nyylikloridia (4 mooliekviv.) lisättiin yhdellä kerralla
ja liuos kuumennettiin palautusjäähdytyslämpötilaan. Kol-
10 men tunnin kuumentamisen jälkeen palautusjäähdyttään reak-
tioseos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan ja haihdutettiin
tyhjössä raa'aksi bentsoehappokloridiseokseksi, joka muu-
tettiin bentsamidiseokseksi käsittelemällä t-butyylimii-
nilla, kuten esimerkissä 2. Tässä pisteessä NMR osoitti,
15 että S-metyyllianisamidin suhde anisamidiin oli n. 9:2.

N-t-butyylimetoksi-2-S-metyyllibentsamidi/N-t-bu-
tyyllianisamidi-seos, joka käytettiin ilman enempää puhdis-
tamista (0,04 mol, laskettuna S-metyyliaineksena), koot-
tiin 450 ml:aan metanolia ja yhdistettiin 420 ml:n kanssa
20 0,05M vesipitoista NaIO_4 typpi-atmosfäärissä. Reaktio oli
täydellinen viidessä tunnissa ja metanoli poistettiin
alennetussa paineessa. Syntyneitä vesipitoista faasia
uutettiin metyleenikloridilla ja nämä orgaaniset uutteen
yhdistettiin ja kuivattiin (MgSO_4), suodatettiin ja haihdu-
25 tettiin tyhjössä. Syntynyt sakka puhdistettiin paisunta-
kromatografialla (etyyliasetatti) antamaan kiinteä sul-
foksidivälituote n. 76 %:n saannolla.

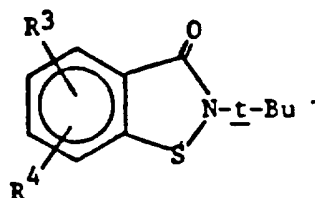
N-t-butyylimetoksi-2-S-metyyllisulfoksidibents-
amidia käsiteltiin trikloorimetyyliklooriformiaatilla
30 käyttäen esimerkissä 2 esitettyä menettelytapaa antamaan
5-metoksi-N-t-butyylimetoksi-1,2-bentsisotiatsol-3(2H)-oni, sp.
92-94°.

Muita substituoituja bentsisotiatsoloneja, joita
voidaan valmistaa menetelmän 2 yleisellä synteesillä, on
35 esitetty taulukossa 2.

Taulukko 2

Substituoituja bentsisotiatsoloneja

5



10

<u>Esim. nro</u>	<u>R³</u>	<u>R⁴</u>	<u>Sp.</u>
5	4-MeO	H	141-143°
6	H	6-MeO	60-63°
7	H	7-MeO	118-120°
8	H	6-Cl	115-123°
9	4-SCF ₃	H	
10	H	6-SCF ₃	
11	H	7-SCF ₃	
12	4-OH	H	
13	4-O ₂ CCH ₃	H	
14	H	6-OH	
15	H	6-O ₂ CCH ₃	
16	4-CF ₃	H	
17	H	6-CF ₃	
18	H	7-CF ₃	

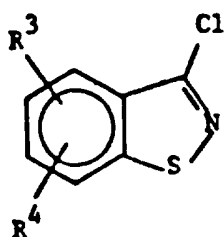
20

25

30

B. Kaavan IV mukaisia yhdisteitä

35



(IV)

Esimerkki 193-kloori-1,2-bentsisotiatsoli

Seosta, jossa oli 1,2-bentsisotiatsol-3(2H)-onia (esimerkki 1, 818 g, 5,414 mol) ja POCl_3 (1 114 g, 7,26 mol), kuumennettiin 120°C :ssa n. kaksi tuntia. HCl :n kehittyminen alkoi n. 70°C :ssa. Kuumentamista jatkettiin 120°C :ssa vielä 1,5 tuntia. Kuuma liuos kaadettiin 8 litraan H_2O 25°C :ssa. Lämpötilan ei annettu ylittää 50° . 30 minuutin kulu-
luttua seos jäähdytettiin 25°C :seen (jääätä lisäämällä) ja
10 uutettiin metyleenikloridilla (4 l). Haihduttamalla mety-
leenikloridi tyhjössä saatiin tumma öljy. Tätä öljyä
uutettiin Skelly B:llä (3 x 1 litra ja 2 x 500 ml). Sameaa
uutetta käsiteltiin Darco G-60:llä (30 g) ja Celite
A-545:llä (20 g) ennen suodattamista. Suodos haihdutettiin
15 tyhjössä antamaan 743,9 g, 81 %, keltaista öljyä, joka
kiteytyi helposti. Öljyn tislaminen alennetussa paineessa
antoi 707 g, 77 %, kp. $80-85^\circ\text{C}$ 0,75 torrissa, väritöntä tis-
lettä, joka kiteytyi helposti, sp. $39-41^\circ$.

Esimerkki 20

20 Substituoituja 3-kloori-1,2-bentsisotiatsoleja
(yleinen menetelmä)

Bentsisotiatsolonia liuotettiin dikloorietaaniin (0,04 mol/100 ml) ja lisättiin PCl_5 . Seosta kuumennettiin
palautusjäähdyttäen samalla tarkkaillen reaktion edisty-
25 mistä TLC:llä. Jos reaktio arvioitiin epätäydelliseksi
yhden tunnin kuumentaen palauttamisen jälkeen, lisättiin
vielä 0,1 - 0,5 mooliekviv. PCl_5 ja kuumentamista palautus-
jäähdyttäen jatkettiin, kunnes lähtöaine oli kulutettu.
Reaktioseos jäähdytettiin ja liuotin ja ylimääräinen rea-
30 genssi poistettiin tislamalla alennetussa paineessa.
Jäännös flash-kromatografoitiin (heksaani/metyleeniklori-
di) antamaan tuote kiinteänä aineena.

Esimerkki 213-kloori-4-metoksi-1,2-bentsisotiatsoli

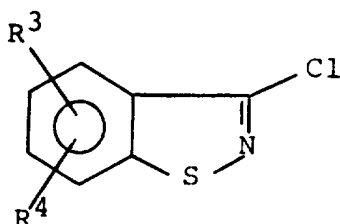
35 4-metoksibentsisotiatsoloni (0,065 mol) liuotettiin
200 ml:aan dikloorietaania ja lisättiin puhtaana PCl_5

(1,05 mooliekviv.). Reaktiota kuumennettiin palautusjäähdyttämällä tarkkaillen TLC:llä. Ylimääräiset 0,25 mooliekviv. ja 2 x 0,10 mooliekviv. PCl_5 lisättiin yhden tunnin, 2,5 tunnin ja kolmen tunnin jälkeen ennen kuin reaktio arvioitiin täydelliseksi TLC:llä. Reaktioseos jäähdytettiin ja liuotin ja ylimääräinen reagenssi poistettiin pesätyhjötislauksella. Jäännös flash-kromatografoitiin (30 % CH_2Cl_2 /70 % heksaania) antamaan 3-kloori-4-metoksi-1,2-bentsisotiatsoli 60 %:n saannolla.

Joitakin muita esimerkkejä substituoiduista 3-kloori-1,2-bentsisotiatsoleista, joita voidaan valmistaa esimerkin 20 yleisen menetelmän kautta, esitetään taulukossa 3.

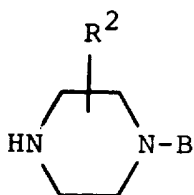
Taulukko 3

Substituoituja 3-klooribentsisotiatsoleja



(IV)

	<u>Esim.</u>	<u>R³</u>	<u>R⁴</u>	<u>Saanto (%)</u>	<u>Sp. (°C)</u>
25	22	4-Cl	7-MeO	-	-
	23	H	7-MeO	-	-
	24	H	6-MeO	94	80-83
	25	H	6-Cl	95	99-101
	26	4-MeO	H	98	-
30	27	5-MeO	H	-	-
	28	5-OH	H	-	-
	29	5-MeO	6-Cl	-	-
	30	5-MeO	6-MeO	-	-

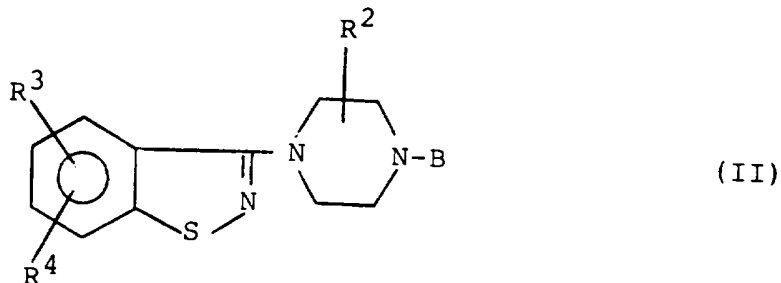
C. Kaavan III mukaisia yhdisteitä

(III)

Esimerkki 31t-butyylimoksikarboxyylimiperatsiini

Bentsyylimiperatsiinia (0,15 mol) ja jauhemaista K_2CO_3 (0,62 mooliekviv.) yhdistettiin 200 ml:ssa 1:1 dioksaani/vesiseosta ja sekoitettiin mekaanisesti 0° :seen jäädyttäen. Lisättiin pyrokarbonaattia (1,12 mooliekviv.) ja reaktiota sekoitettiin yksi tunti kylmässä ja sitten 18 tuntia ympäristön lämpötilassa. Dioksaani poistettiin tyhjiössä ja vesipitoista faasia uutettiin (3 x metyleenikloridilla), kuivattiin ($MgSO_4$), suodatettiin ja haihdutettiin tyhjiössä öljyksi n. 95 %:n raakasaannolla. Öljy jaettiin kahdeksi yhtä suureksi osaksi ja kumpikin liuotettiin lämpimään absoluuttiseen etanoliin (150 ml), jäätikkaan (2,1 mooliekviv.) ja yhdistettiin 4,1 g:n kanssa palladium/hidralikatalyyttiä Parr-hydrauspullossa. Seosta hydrattiin H_2 :n alkupaineessa n. 55 psi = $3,79 \times 10^5$ Pa, kunnes teoreettinen määrä vetyä oli kulutettu. Seos suodatettiin Celite'n läpi ja huuhdeltiin runsailla määrillä absoluuttista etanolia ja haihdutettiin sitten kiinteäksi tuotteeksi 84 %:n saannolla.

Tämän menetelmän käyttäminen bentsyylimiperatsiineja käyttäen piperatsiinirenkaan sopivaa substituointia antaa haluttuja t-butyylimoksikarboxyylimiperatsiineja, joissa R^2 on muu kuin vety.

D. Kaavan II mukaisia yhdisteitä

Esimerkki 32

1-(1,2-bentsisotiatsol-3-yyli)piperatsiini

4 litran imupulloon pantiin vedetöntä piperatsiinia (1 582 g, 18,36 mol), mitä seurasi sulatettu 3-kloori-1,2-bentsisotiatsoli (esimerkki 8, 622 g, 3,672 mol). Pullo suljettiin vanungilla kierrettyllä tulpalla ja lyhyt pätkä paineletkua kierrettiin vanungilla sivuputkeen. Pullo tyhjennettiin (pesätyhjö) ja paineletku sivuhaarassa puristettiin umpeen. Laitetta kuumennettiin sitten uunissa 125°:ssa satunnaisesti muodostaen pyörteitä sulamisen edistytessä. 24 tunnin kuluttua tässä lämpötilassa oranssinvärinen sulate äkkijäähdytettiin 4,8 litrassa murskattua jäätä ja vettä. Lisättiin yksi ekvivalentti 50-%:ista NaOH (293 g, 3,672 mol) yhtenä annoksena. Seosta uutettiin metyleenikloridilla ja nämä uutteen pestiin vedellä. Haihduttaminen tyhjiössä antoi 734 g raakaa tuotetta, joka kietytettiin uudelleen 1 800 ml:sta kiehuvaan etyyliasetaattia antamaan 548 g, 68 %, sp. 88-90°.

E. Kaavan II tai kaavan I mukaisia yhdisteitä

Esimerkki 33

Substituoituja 3-(1-piperatsinyyli)-1,2-bentsisotiatsoleja

Tämä synteesi tapahtuu 3-(t-butyylimoksykarbonyyli-piperatsiini)bentsisotiatsolivilittuotteen kautta, josta poistetaan t-BOC-suojaryhmä.

t-butyylisikarbonyylipiperatsiinia (esimerkki 31, 2,5 mooliekviv.) liuotettiin vedettömään tetrahydrofuraaniin (0,01 - 0,02 mol/90 ml) ja jäähdytettiin -78°:seen typpiatmosfäärissä sekoittaen. Lisättiin n-butyylilitiumia (2,5 mooliekviv.) nopeudella, jolla lämpötila pysyi -70°:n alapuolella. 3-kloori-1,2-bentsisotiatsoli tetrahydrofuraanissa (1 mooliekviv./60 ml) lisättiin tiputtaen lämpötilan pitämiseksi -70°:n alapuolella. Kun lisääminen oli loppuunsaatu, liuos lämmitettiin 0°:seen ja tukahdutettiin sitten 15-%:isella vesipitoisella NH_4Cl (2,75 mooliekviv.). Tyhjössä haihduttamisen jälkeen jäännöstä uutettiin metyleenikloridilla ja uute pestiin 0,5 N HCl :llä, kuivattiin (MgSO_4), suodatettiin ja haihdutettiin tyhjössä puolikiinteäksi aineeksi, joka flash-kromatografoitiin (heksaani/etyyliasetatti). Nämä 3-(t-BOC-piperatsiini)bentsisotiatsolivälituotteet saatiin yleensä 73-90 %:n saannolla.

t-BOC-suojaryhmän poistamiseksi sopiva t-BOC-piperatsinyylibentsisotiatsoli koottiin mahdollisimman pieneen määrään lämmintä absoluuttista etanolia ja tehtiin happameksi 5 N etanolipitoisella HCl :llä (5 mooliekviv.) ja kuumennettiin sitten 90°:ssa puoli tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen liuotin poistettiin tyhjössä ja raaka tuote kiteytettiin uudelleen absoluuttisesta etanolista ja saatiin saaliita väliltä 40-60 %.

Esimerkki 34

4-metoksi-1,2-bentsisotiatsol-3-yyli-piperatsiinihydrokloridi

t-butyylisikarbonyylipiperatsiinia (0,04 mol) liuotettiin 150 ml:aan vedetöntä tetrahydrofuraania ja jäähdytettiin -78°:seen typpiatmosfäärissä. Lisättiin n-BuLi (0,04 mol) nopeudella, joka piti lämpötilan alle -65°. 10 minuutin kuluttua lisättiin tiputtaen 4-metoksi-3-kloori-1,2-bentsisotiatsoli (0,016 mol) 60 ml:ssa tetrahydrofuraania pitäen lämpötila alle -70°. Reaktiota tark-

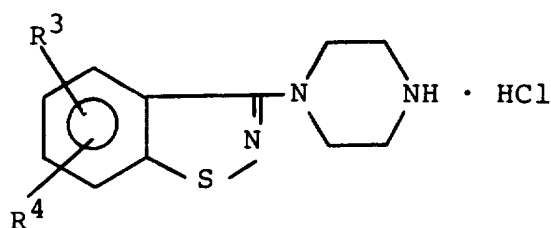
kailtiin TLC:llä ja arvioitiin välittömästi täydelliseksi. Jäähaude poistettiin ja lisättiin 15-%:ista vesipitoista NH_4Cl (0,044 mol). Seos haihdutettiin tyhjössä ja jäännös koottiin CH_2Cl_2 :een ja pestiin 1 x H_2O :lla ja 1 x kylmällä 0,5 N HCl :llä. Metyleenikloridi kuivattiin MgSO_4 :llä, suodatettiin ja haihdutettiin tyhjössä raakatuotteeksi, joka flash-kromatografoitiin (3:1 heksaani/ EtOAc) antamaan haluttu aines 73 %:n saannolla.

Butyylioksikarbonyylipiperatsiini-bentsisotiatsoli (0,012 mol) koottiin lämpimään absoluuttiseen etanoliin ja tehtiin happameksi etanolipitoisella HCl :llä (5 mooliektiv.). Liuosta sekoitettiin 30 minuuttia 90° :ssa. Seos jäähdytettiin ja liuotin poistettiin tyhjössä. Raaka sakka kiteytettiin uudelleen absoluuttisesta EtOH :sta antamaan 4-metoksi-1,2-bentsisotiatsol-3-yyli-piperatsiini-hydrokloridi 62 %:n saannolla.

Esimerkkejä muista tuotteista, joita saadaan käyttäen esimerkin 33 menettelyä, on esitetty taulukossa 4.

Taulukko 4

Substituoituja kaavan I mukaisia 3-(1-piperatsinyyli)bentsisoatsoleja (HCl -suoloina)



Esim.	R^3	R^4	saanto(%)	Sp. ($^\circ$)
35	H	7-MeO	40	286-290
36	4-Cl	7-MeO	37	271-274
37	H	6-MeO	43	246-250
35 38	4-Me	H	62	240-247

Esimerkki 393-(4-etyyli-1-piperatsinyyli)-1,2-bentsisotiatsoli

3-(1-piperatsinyyli)-1,2-bentsisotiatsoliin (5,0 g, 0,023 mol) 25 ml:ssa asetonitriliä lisättiin N,N-di-isopropylietyyliamiinia (3,2 g, 0,025 mol) ja bromietaania (2,6 g, 0,024 mol) 20°:ssa. Seosta kuumennettiin palautus-
5 jäähdyttäen n. kolme tuntia ja haihdutettiin sitten tyhjössä; koottiin 5-%:iseen vesipitoiseen K₂CO₃ ja flash-kromatografoitiin 5 % metanolia sisältävän metyleenikloridin
10 kanssa. Jakeet haihdutettiin tyhjössä antamaan 4,6 g (0,02 mol, 81 %) öljymäistä tuotetta. Tämä tuoteöljy muutettiin kiinteäksi hydrokloridisuolaksi käsittelemällä etanoliliuosta etanolipitoisella HCl:llä. Uudelleenkiteyttäminen etanolista antoi valkoisen kiinteän aineen, sp. 230-232°.

15 Analyysi C₁₃H₁₇N₃S·HCl·H₂O:lle:

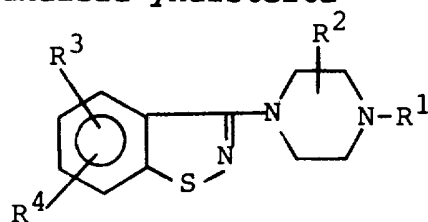
Laskettu: C 51,90 H 6,37 N 13,97

Saatu: C 51,65 H 6,60 N 14,15

Käyttäen esimerkin 39 menettelyä tai sen sopivaa muunnosta, voidaan helposti valmistaa yksittäiset kaavan I
20 mukaiset yhdisteet. Lisäesimerkkejä näistä yhdisteistä on esitetty taulukossa 5.

Taulukko 5

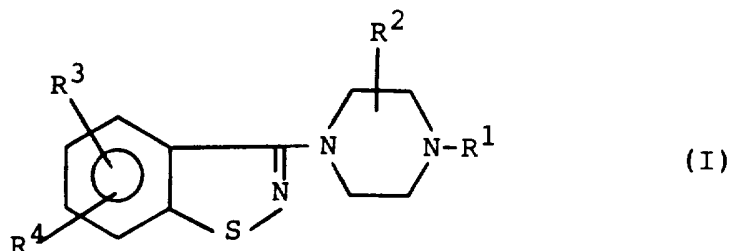
Kaavan I mukaisia yhdisteitä



	R^1	R^2	R^3	R^4	Kaava	Sp. (°C)
	$-(CH_2)_2CH_3$	H	H	H	$C_{12}H_{21}N_4S \cdot HCl$	222-224
10	$-(CH_2)_3CH_3$	H	H	H	$C_{15}H_{15}N_3S \cdot HCl$	209-211
		3-Me	H	H	$C_{17}H_{23}N_3S \cdot HCl$	98-100
	$-(CH_2)_4CH_3$	H	H	H	$C_{16}H_{23}N_3S \cdot HCl$	203-204
15	$-CH(CH_3)_2$	H	H	H	$C_{14}H_{19}N_3S \cdot HCl$	260-263
	$-(CH_2)_2CH(CH_3)_2$	H	H	H	$C_{16}H_{23}N_3S \cdot HCl$	231-233
	$-CH_2CH=CH_2$	H	H	H	$C_{14}H_{17}N_3S \cdot HCl$	215-217
	$-CH_2$	H	H	H	$C_{15}H_{19}N_3S \cdot HCl$	243-244
20		H	H	H	$C_{16}H_{21}N_3S \cdot 0.1 H_2O$	134-135
	$-CH_2Ph$	H	H	H	$C_{18}H_{19}N_3S \cdot HCl$	226-228
	$-(CH_2)_3Ph$	H	H	H	$C_{19}H_{21}N_3S$	107-109
25	$-(CH_2)_2OPh$	H	H	H	$C_{19}H_{21}N_3OS$	95-95, 5
	$-(CH_2)_4OPh$	H	H	H	$C_{21}H_{25}N_3OS \cdot HCl$	181-182
	$-CH_2$	H	H	H	$C_{20}H_{21}N_3O_2S \cdot HCl$	206-220
30		H	H	H	$C_{17}H_{23}N_3S$	98-100
		H	H	H	$C_{18}H_{25}N_3S \cdot HCl$	280-290
		H	H	H	$C_{20}H_{21}N_3S$	139-141
35		H	H	H	$C_{21}H_{23}N_3S$	114-118

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä uusien, terapeuttisesti käyttökelpois-
ten 1,2-bentsisotiatsol-3-yyli-piperatsiinijohdannaisten
valmistamiseksi, joilla on kaava I



jossa R¹ on vety, suoraketjuinen tai haarautunut alempi
(C₁₋₆)-alkyyli, alempi alkenyyli, mahdollisesti alemmalla
alkyyliillä substituoitu alempi sykloalkyyli, (alempi syk-
loalkyyli)-(alempi alkyleeni), fenyyli-(alempi alkyleeni),
fenoksi-(alempi alkyleeni), indanyyli, 1,2,3,4-tetrahydro-
naftyyli tai bentsodioksan-2-yyli-(alempi alkyleeni); sil-
lä ehdolla, että R¹ ei ole vety tai metyyli, kun R², R³ ja
R⁴ kaikki ovat vetyjä, tai R¹ ei ole vety, kun R⁴ on vety ja
R³ on halogeeni;

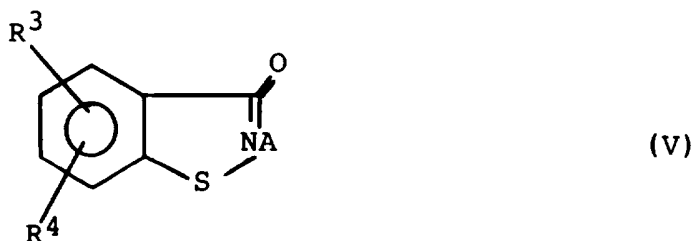
R² on vety tai alempi alkyyli;

R³ on vety, alempi alkyyli tai halogeeni; ja

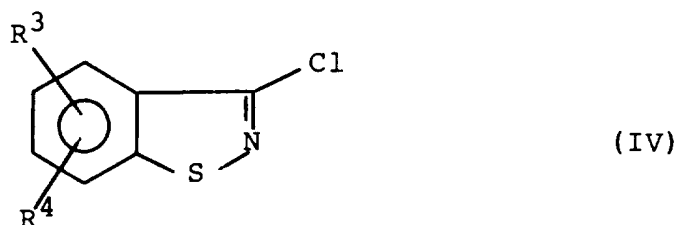
R⁴ on vety tai alempi alkoksi;

ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuo-
lojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että

(1) 1,2-bentsisotiatsol-3-(2H)-onia, jolla on kaava



käsitellään voimakkaalla kloorausaineella, esimerkiksi POCl_3 :lla tai PCl_5 :llä, jolloin saadaan 3-kloori-1,2-bentsisotiatsoliyhdiste, jolla on kaava IV



jolloin R^3 ja R^4 tarkoittavat samaa kuin edellä ja A on esimerkiksi vety tai t-butyylä;

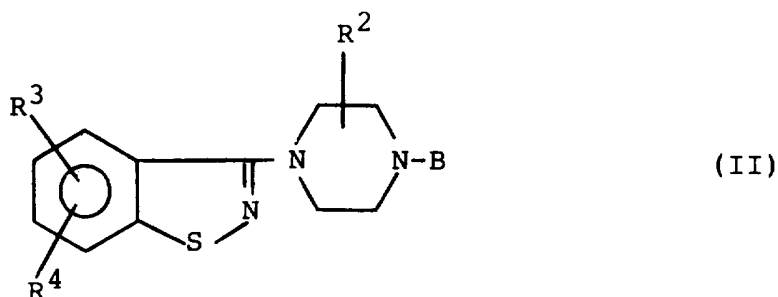
(2) saatetaan tämä kaavan IV mukainen yhdiste reagoimaan sopivan välituoteyhdisteen kanssa, jolla on kaava III

15



jossa R^2 tarkoittaa samaa kuin edellä ja B on vety tai t-butyylisikarbonyyliosa, jolloin saadaan 3-(1-piperatsiinyli)-1,2-bentsisotiatsolivälituoteyhdiste, jolla on kaava II

25



jossa R^2 , R^3 , R^4 ja B tarkoittavat samaa kuin edellä, tai kun B on vety, sellainen lopputuote, jossa R^1 on vety; ja

35

(3) muutetaan tämä kaavan II mukainen yhdiste kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi poistamalla t-butyylisikar-

bonyylisuojaryhmä ja/tai alkyloimalla yhdisteellä, jolla on kaava $R^1X:11\bar{a}$, jossa R^1 tarkoittaa samaa kuin edellä ja X on tyypillinen poistuva ryhmä, esimerkiksi halidi, tosy-laatti tai mesylaatti, jolloin saadaan kaavan I mukainen yhdiste, ja

haluttaessa saatu kaavan I mukainen yhdiste muute-taan farmaseuttisesti hyväksyttäväksi happoadditiosuolak-si.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että valmistetaan joku seuraavista yhdisteistä:

- (a) 3-(4-etyyli-1-piperatsinyyli)-1,2-bentsisotiatsoli,
- (b) 3-(4-propyyli-1-piperatsinyyli)-1,2-bentsisotiatsoli,
- (c) 3-(4-butyryyli-1-piperatsinyyli)-1,2-bentsisotiatsoli,
- 15 (d) 3-(4-syklopentyyli-3-metyyli-1-piperatsinyyli)-1,2-bentsisotiatsoli,
- (e) 3-(4-pentyyli-1-piperatsinyyli)-1,2-bentsisotiatsoli,
- (f) 3-[4-(1-metyylietyyli)-1-piperatsinyyli]-1,2-bentsisotiatsoli,
- 20 (g) 3-[4-(3-metyylibutyryyli)-1-piperatsinyyli]-1,2-bentsisotiatsoli,
- (h) 3-[4-(2-propenyryyli)-1-piperatsinyyli]-1,2-bentsisotiatsoli,
- (i) 3-[4-(syklopropyylimetyyli)-1-piperatsinyyli]-1,2-bentsisotiatsoli,
- 25 (j) 3-(4-syklopentyyli-1-piperatsinyyli)-1,2-bentsisotiatsoli,
- (k) 3-[4-(fenyylimetyyli)-1-piperatsinyyli]-1,2-bentsisotiatsoli,
- 30 (l) 3-[4-(2-fenylietyyli)-1-piperatsinyyli]-1,2-bentsisotiatsoli,
- (m) 3-[4-(2-fenoksietyyli)-1-piperatsinyyli]-1,2-bentsisotiatsoli,
- (n) 3-[4-(4-fenoksibutyryyli)-1-piperatsinyyli]-1,2-bentsisotiatsoli,
- 35

(o) 3-{4-[(1,4-bentsodioksan-2-yyli)metyyli]-1-piperatsinyyli}-1,2-bentsisotiatsoli,

(p) 3-(4-sykloheksyyli-1-piperatsinyyli)-1,2-bentsisotiatsoli,

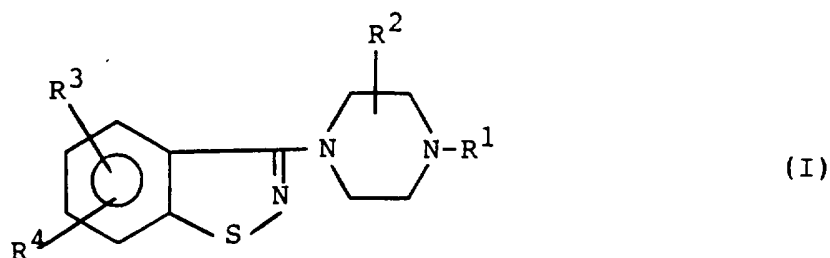
5 (q) 3-[4-(2-indanyyli)-1-piperatsinyyli]-1,2-bentsisotiatsoli,

(r) 3-[4-(1,2,3,4-tetrahydro-2-naftyyli)-1-piperatsinyyli]-1,2-bentsisotiatsoli tai

10 (s) 3-[4-(2-metyylisykloheksyyli)-1-piperatsinyyli]-1,2-bentsisotiatsoli.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av nya, terapeutiskt användbara 1,2-benzisotiazol-3-ylpiperazinderivat med formeln I



vari R^1 är väte, rakkedjad eller förgrenad lägre (C_{1-6})-alkyl, lägre alkenyl, eventuellt med lägre alkyl substituerad lägre cykloalkyl, (lägre cykloalkyl)-(lägre alkyl), fenyl-(lägre alkyl), fenoxi-(lägre alkyl), indanyl, 1,2,3,4-tetrahydronaftyl eller benzodioxan-2-yl-(lägre alkyl); under förutsättning att R^1 är inte väte eller metyl, då R^2 , R^3 och R^4 är alla väte, eller R^1 är inte väte, då R^4 är väte och R^3 är halogen;

R^2 är väte eller lägre alkyl;

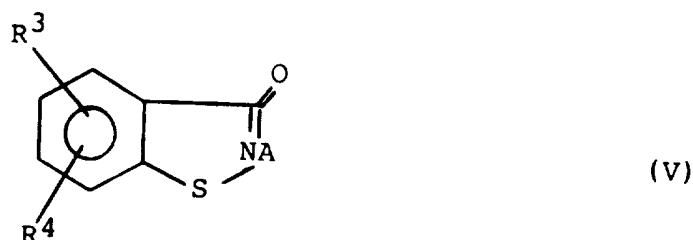
R^3 är väte, lägre alkyl eller halogen; och

R^4 är väte eller lägre alkoxi;

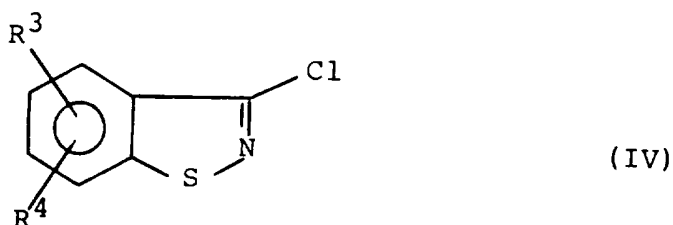
samt farmaceutiskt godtagbara syraadditionssalt därav;

k ä n n e t e c k n a t därav, att man

(1) behandlar ett 1,2-benzisotiazol-3-(2H)-on med formeln V



med ett starkt kloreringsmedel, till exempel med POCl_3 , eller PCl_5 , varvid erhålls en 3-klor-1,2-benzisotiazolförening med formeln IV



varvid R^3 och R^4 betecknar samma som ovan och A är till exempel väte eller t-butyl;

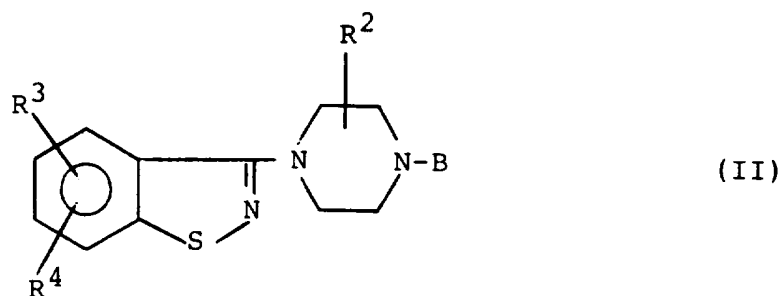
(2) omsätter denna förening med formeln IV med en lämplig mellanproduktförening med formeln III

15



vari R^2 betecknar samma som ovan och B är väte eller t-butyloxikarbonyldel, varvid erhålls en 3-(1-piperazinyl)-1,2-benzisotiazolmellanproduktförening med formeln II

25



vari R^2 , R^3 , R^4 och B betecknar samma som ovan, eller då B är väte, en sådan slutprodukt, vari R^1 är väte; och

(3) omvandlar denna förening med formeln II till en förening med formeln I genom att avlägsna t-butyloxikarbonylskyddsgruppen och/eller alkylera med en förening med formeln R^1X , vari R^1 betecknar samma som ovan och X är en typisk avlägsnande grupp, till exempel halid, tosyлат eller mesylat, varvid erhålls en förening med formeln I; och

ifall önskvärt, omvandlar den erhållna föreningen med formeln I till ett farmaceutiskt godtagbart syraadditivtiossalt därav.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e - t e c k n a t därav, att man framställer någon av följande föreningar:

- (a) 3-(4-etyl-1-piperazinyl)-1,2-benzisotiazol,
- (b) 3-(4-propyl-1-piperazinyl)-1,2-benzisotiazol,
- (c) 3-(4-butyl-1-piperazinyl)-1,2-benzisotiazol,
- (d) 3-(4-cyklopentyl-3-metyl-1-piperazinyl)-1,2-benzisotiazol,
- (e) 3-(4-pentyl-1-piperazinyl)-1,2-benzisotiazol,
- (f) 3-[4-(1-metyletyl)-1-piperazinyl]-1,2-benzisotiazol,
- (g) 3-[4-(3-metylbutyl)-1-piperazinyl]-1,2-benzisotiazol,
- (h) 3-[4-(2-propenyl)-1-piperazinyl]-1,2-benzisotiazol,
- (i) 3-[4-(cyklopropylmetyl)-1-piperazinyl]-1,2-benzisotiazol,
- (j) 3-(4-cyklopentyl-1-piperazinyl)-1,2-benzisotiazol,
- (k) 3-[4-(fenylmetyl)-1-piperazinyl]-1,2-benzisotiazol,
- (l) 3-[4-(2-fenyletyl)-1-piperazinyl]-1,2-benzisotiazol,
- (m) 3-[4-(2-fenoxietyl)-1-piperazinyl]-1,2-benzisotiazol,
- (n) 3-[4-(4-fenoxibutyl)-1-piperazinyl]-1,2-benzisotiazol,
- (o) 3-[4-[(1,4-benzodioxan-2-yl)metyl]-1-piperazinyl]-1,2-benzisotiazol,
- (p) 3-(4-cyklohexyl-1-piperazinyl)-1,2-benzisotiazol,
- (q) 3-[4-(2-indanyl)-1-piperazinyl]-1,2-benzisotiazol,
- (r) 3-[4-(1,2,3,4-tetrahydro-2-naftyl)-1-piperazinyl]-1,2-

benzisotiazol eller

(s)3-[4-(2-metylcyklohexyl)-1-piperaziny]-1,2-benzisotiazol.