(19)



SUOMI - FINLAND
(FI)

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

(10) **FI 813975 A7**

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

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 813975

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation - International patent classification
C07D

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **10.12.1981**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **10.12.1981**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **25.03.1983**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

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

24.09.1981 US 305,076

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • **A.H. Robins Company Incorporated,** 1407 Cummings Drive, Ricmond, Va. 23220, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • **Taylor, Jr., Chandler Roy,** USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Berggren Oy Ab, Antinkatu 3 C, 00100 Helsinki

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

Menetelmä 5-(aminoalkyyli)-11-fenyyli-5H-dibentso- /b,e//1,4/diatsepiinien valmistamiseksi.

Förfarande för framställning av 5- (aminoalkyl)-11-fenyl-5H- dibenzo/b,e//1,4/diazepiner.

Menetelmä 5-(aminoalkyyli)-11-fenyyli-5H-dibentso/b,e/1,4/-diatsepiinien valmistamiseksi

Esillä oleva keksintö koskee menetelmää määrättyjen 5-(aminoalkyyli)-11-fenyyli-5H-dibentso/b,e/1,4/diatsepiinien valmistamiseksi, jotka ovat käyttökelpoisia käsiteltäessä ihmisten depressiotiloja.

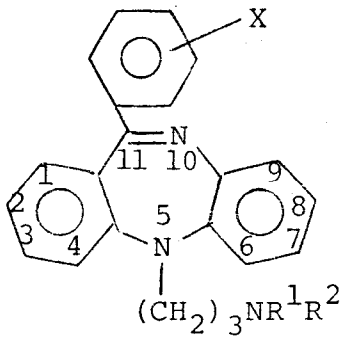
Muutamat näistä yhdisteistä ovat uusia.

Wander, A. on esittänyt brittiläisessä patentissa 907 646 määrättyjen dibentsodiatsepiinien valmistusta, jotka ovat käyttökelpoisia keksinnön mukaisessa menetelmässä, so. jäljempänä esitetyn esimerkin 1 mukaisen yhdisteen aktiivisena aineosana maleaattisuolan muodossa.

Wander, A. on esittänyt brittiläisessä patentissa 959 994 määrättyjen pelkistettyjen muotojen, kuten 5-(aminoalkyyli)-11-fenyyli-10,11-dihydro-5H-dibentso/b,e/1,4/diatsepiinien, käyttökelpoisuuden parasympatologisina antihistamiini-, spasmolyyttisinä, rauhoittavina ja psyykkistä energiaa aikaansaavina aineina.

Greig, M.E. ym. ovat esittäneet, J. Med. Chem. 14, n:o 2, sivulla 153 (1971), määrättyjen dibentsodiatsepiinihomologien anafylaktisen aktiivisuuden hiirissä, erikoisesti 2-kloori-5-(dimetyyliaminoetyyli)-11-fenyyli-5H-dibentso/b,e/1,4/diatsepiinin aktiivisuuden.

Keksinnön mukaiset yhdisteet ovat käyttökelpoisia käsiteltäessä depressiotiloja ja niillä on kaava:



I

jossa kaavassa R^1 ja R^2 ovat vetyjä tai metyylejä,
X on vety, kloori, bromi tai fluori,
ja niiden farmaseuttisesti sopivat happoadditiosuolat.

Ne yhdisteet, joissa R^1 ja R^2 ovat molemmat vetyjä ja toinen on metyyli ja toinen vety, ovat uusia.

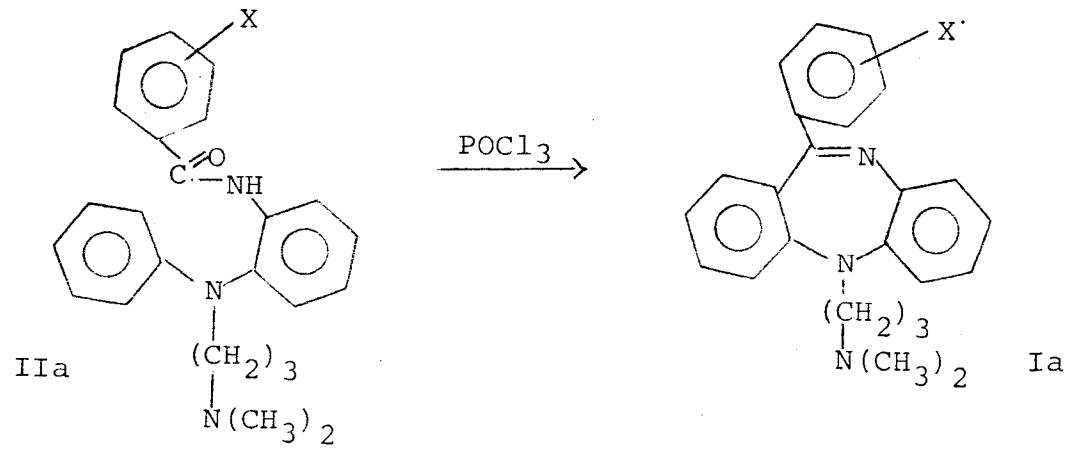
Farmaseuttisesti sopivia happoadditiosuoloja ovat sellaiset suolat, jotka ovat fysiologisesti käyttökelpoisia, kuten sellaiset suolat, jotka on muodostettu käyttäen joko voimakkaita tai heikkoja happoja. Voimakkaita happoja ovat esim. kloorivety-, rikki- ja fosforihappo. Heikkoja happoja ovat esim. fumaari-, maleiini-, meripihka-, oksaali-, syklohek-samiini- yms. hapot.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden depressiota estävän vaikutuksen osoittamiseksi käytettiin menetelmää, jonka ovat esittäneet Engelhardt, E.L. ym., J. Med. Chem. 11 (2): 325 (1968), joka on ollut indikatiivinen viime aikoina sellaisten yhdisteiden käyttökelpoisuuden suhteen, joilla käsitellään ihmisten depressiotiloja, seuraavalla tavalla: 20 mg/kg kokeiltavaa yhdistettä annosteltiin viidelle täysikasvuiselle naaraspuoliselle hiirelle (ICR-DUB-kanta) intraperitoneaalisesti 30 min ennen kuin annettiin ptoottinen annos (32 mg/kg i.p.) tetrabenatsiinia (metaanisulfonaattisuolana). Kolmekymmentä minuuttia myöhemmin todettiin täydellinen luomen sulkeutumisen (ptosis) esiintyminen tai puuttuminen kullakin eläimellä. ED_{50}-arvo (keskimääräinen tehokas annos)

voidaan todeta kunkin kokeillun yhdisteen suhteen salpaamalla tetrabenatsiinin avulla aikaansaatu depressio hiirissä, jota seuraa käsittely, jonka ovat esittäneet Litchfield ym., J. Pharmacol. Exp. Therap. 96: 99-113 (1949). Edullisin dibentsodiatsepiini, joka on käyttökelpoinen tässä keksinnön mukaisessa menetelmässä, on esimerkin 1 mukainen aktiivinen aine, nimittäin 5-(3-dimetyyliaminopropyyli)-11-fenyyli-5H-dibentso/b,e/1,4/diatsepiini.

Keksinnön mukaisessa menetelmässä aktiivisen aineen tavanomaisen annostusmuodon muodostaa kaavan I mukainen aktiivinen aineosa yhdessä sopivan farmaseuttisen kantajan kanssa liuosten, siirappien, eliksiirien, tablettien, kapselien, peräpuikkojen, jauheiden yms. valmistamiseksi.

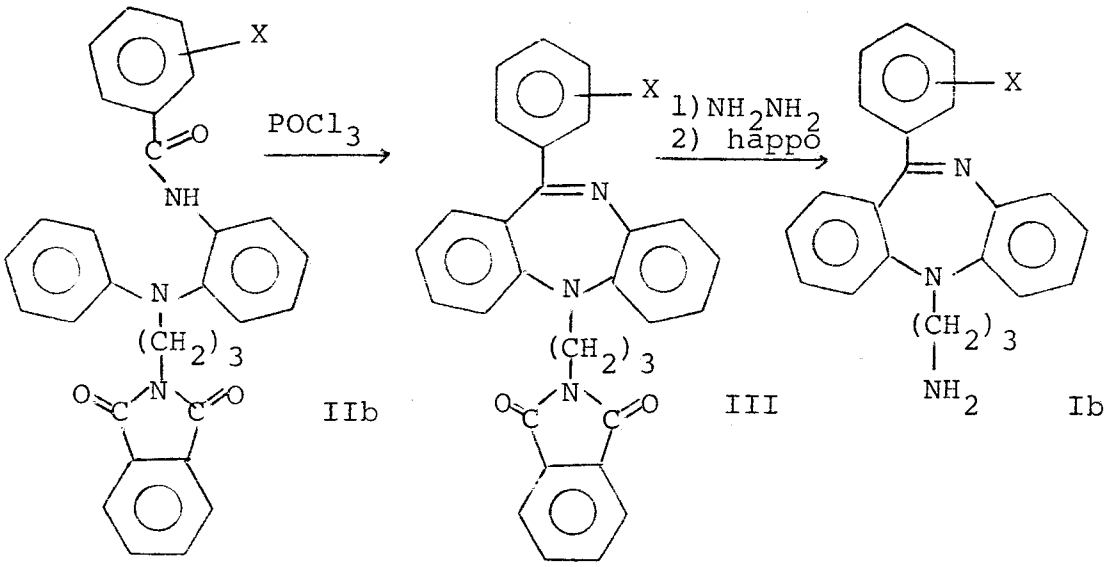
Sellaisia kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa 5-asema on substituoitu 3-dimetyyliaminopropyyliradikaalilla, valmistetaan syklodehydraamalla N-(3-dimetyyliaminopropyyli)-o-bentsamido-difenyyliamiineja brittiläisessä patentissa 907 646 kuvatulla tavalla käyttäen dehydraus-kondensoimiskatalyyttiä. Tällöin voidaan käyttää esim. fosforipentoksidia tai fosforin oksihalogenideja, edullisesti viimemainittuja, sopivassa liuottimessa, kuten 1,1,2,2-tetrakloorietaanissa. Valmistusyhtälö on seuraava:



IIa Ia

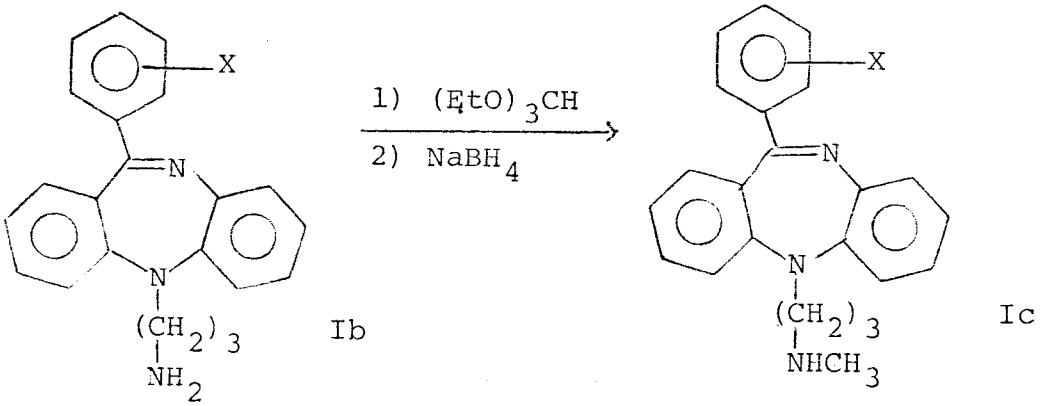
joissa kaavoissa X tarkoittaa samaa kuin edellä kaavassa I.

Näitä uusia kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa 5-asema on substituoitu 3-aminopropyyliradikaalilla, valmistetaan syklodehydraamalla uusia N-[3-(1-ftaali-imido)propyyli]-o-bentsamido-difenyyliamiineja (IIb) ja muuttamalla tämän jälkeen ftaali-imido-ryhmä aminoksi (NH_2) hydratsiinin ja hapon avulla. Valmistusyhtälö on seuraava:

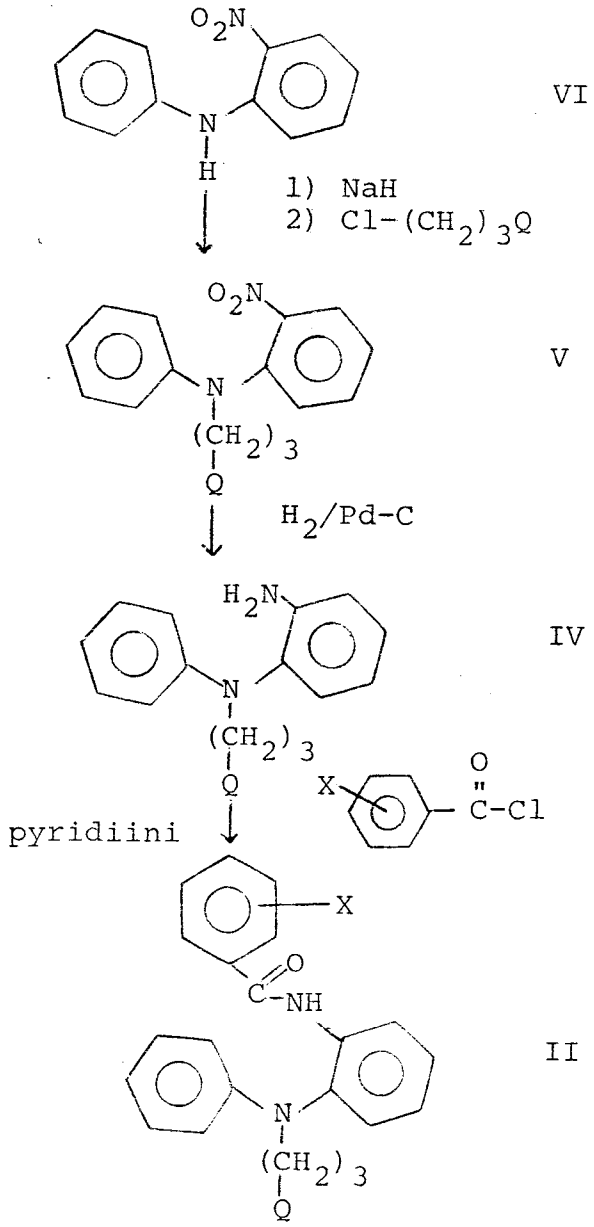


joissa kaavoissa X tarkoittaa samaa kuin kaavassa I. Kaavan III mukaiset yhdisteet ovat myös uusia.

Näitä uusia kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa 5-asema on substituoitu 3-monometyylipropyyliamiinilla, vamistetaan saattamalla 3-aminopropyyliyhdiste reagoimaan edelleen trietyyliortoformaatin kanssa, jota seuraa reaktio natriumboorihydridin kanssa (Crocket & Blanton-menetelmä, 1974(1): 55-6 Synthesis). Valmistusyhtälö on seuraava:



Lähtöaineyhdisteinä käytettyjä bentsamidoyhdisteitä II (IIa ja IIb) valmistetaan modifioimalla brittiläisen patentin 907 646 mukaista menetelmää. Orto-nitro-difenyyliamiini alkyloidaan ensiksi pelkistäväksi β-klooripropyyli-dimetyyliamiinin tai 3-(1-ftaali-imido)-1-klooripropaanin liuoksella ja tämän jälkeen nitroryhmät pelkistetään vedyn avulla palladiumia ja hiiltä käyttäen niin, että saadaan vastaava ortoaminoyhdiste. Ortoasemassa oleva aminoradikaali saatetaan sitten reagoimaan bentsoyylihalidin kanssa tai substituoidun bentsoyylihalidin kanssa. Yhtälö on seuraava:



Q = $-N(CH_3)_2$ tai 1-ftaali-imido.

Valmistusmenetelmä 1

N-(3-dimetyyliaminopropyyli)-o-aminodifenyyliamiini

Seosta, jossa oli 32,0 g (0,107 moolia) N-(3-dimetyyliaminopropyyli)-o-nitrodifenyyliamiinia (kp. 155°/0,4-174°C/0,33 mm), 100 ml etyylialkoholia (200 proof) ja 1,5 g 10 %:sta hiilellä olevaa palladiumia, ravistettiin vetykehässä huoneen lämpötilassa 1 h. Kun suunnilleen teoreettinen vetymäärä oli absorboitunut, erotettiin katalyytti suodattamalla "celite"-suodatuskakun lävitse ja liuotin poistettiin alipaineessa. Jäännös tislattiin suurtyhjössä seuraavasti:

	Kp., °C	Määrä, g
Fraktio 1	80-130°/0,2 mm	4,0
2	130-137°/0,2 mm	7,0
3	137-142°/0,2 mm	15,5

Ohutkerroskromatografian avulla käyttäen 20 %:sta metyylialkoholia - 80 %:sta bentseeniä piidioksidigeelissä todettiin fraktion 3 olevan sangen puhtaan.

Valmistusmenetelmä 2

N-(3-dimetyyliaminopropyyli)-o-bentsamidodifenyyliamiini

Liuokseen, jossa oli 15,5 g (0,0575 moolia) N-(3-dimetyyliaminopropyyli)-o-aminodifenyyliamiinia 100 ml:ssa pyridiiniä ja joka oli jäähdytetty lämpötilaan noin 5°C typpikehässä, lisättiin 17,8 g (0,063 moolia) bentsoyylikloridia. Vähäistä bentseenimäärää käytettiin jäljelle jääneen bentsoyylikloridin pesemiseksi reaktioastiaan. Seosta sekoitettiin 1 h ja astia suljettiin ja sovitettiin jäähdytyslaitteeseen viikonlopun ajaksi. Liuotin haihdutettiin sitten alipaineessa. Jäännösöljy liuotettiin 100 ml:aan metyleenikloridia ja liuos pestiin kerran 150 ml:lla 3-n natriumhydroksidia ja kolmasti 250 ml:lla vettä. Metyleenikloridikerros kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin alipaineessa. Jäännöspyridiini poistettiin sitten suurtyhjössä (0,2 mm Hg) yön kuluessa. Jäännösöljyn, vapaan emäksen paino oli 24,9 g.

Oksalaattisuola - Kuumaan liuokseen, jossa oli 4,0 g vapaata emästä isopropyylialkoholissa, lisättiin 1,35 g (0,0107 moolia) oksaalihappodihydraattia. Otsikossa mainitun yhdisteen saostunut oksalaattisuola painoi 3,5 g ja sen sp. oli 162-165°C. Suolalla oli 1 h pituisen kuivaamisen jälkeen lämpötilassa 97-98°C (palautusjäähdytetyssä propyylialkoholissa) ja seisomisen jälkeen yli yön huoneen lämpötilassa paineessa 0,1 mm Hg seuraava analyysi:

Analyysi: laskettu yhdisteelle $C_{26}H_{29}N_3O_5$:
C 67,37; H 6,31; N 9,06
todettu: C 67,42; H 6,35; N 9,01.

Valmistusmenetelmä 3

Seurattaessa valmistusmenetelmää 2 ja käytettäessä seuraavia yhdisteitä bentsoyylikloridin sijasta:

2-kloori-bentsoyylikloridi
3-kloori-bentsoyylikloridi
2-fluori-bentsoyylikloridi
3-fluori-bentsoyylikloridi
2-bromi-bentsoyylikloridi
3-bromi-bentsoyylikloridi, ja
4-kloori-bentsoyylikloridi

saatiin:

N-(3-dimetyyliaminopropyyli)-o-(2-klooribentsamido)difenyyliamiini,
N-(3-dimetyyliaminopropyyli)-o-(3-klooribentsamido)difenyyliamiini,
N-(3-dimetyyliaminopropyyli)-o-(2-fluoribentsamido)difenyyliamiini,
N-(3-dimetyyliaminopropyyli)-o-(3-fluoribentsamido)difenyyliamiini,
N-(3-dimetyyliaminopropyyli)-o-(2-bromibentsamido)difenyyliamiini,
N-(3-dimetyyliaminopropyyli)-o-(3-bromibentsamido)difenyyliamiini, ja
N-(3-dimetyyliaminopropyyli)-o-(4-klooribentsamido)difenyyliamiini.

Valmistusmenetelmä 4

N-/3-(1-ftaali-imido)propyyli/-o-aminodifenyyliamiini

Yhdiste o-nitrodifenyyliamiini saatettiin reagoimaan natriumhydridin ja 3-(1-ftaali-imido)-1-klooripropaanin kanssa niin, että saatiin N-3-(1-ftaali-imido)propyyli-o-nitrodifenyyliamiini, joka pelkistettiin sitten vedyllä hiilellä olevan palladiumin ollessa katalyyttinä etanolissa otsikossa mainitun yhdisteen valmistamiseksi.

Valmistusmenetelmä 5

Kun valmistusmentelmässä 2 N-3-(1-ftaali-imido)-propyyli-o-aminodifenyyliamiini saatetaan reagoimaan kunkin seuraavan asyylikloridin kanssa, jota käytetään ylimäärin valmistusmenetelmässä 2 kuvatulla tavalla:

2-kloori-bentsoyylikloridi
3-kloori-bentsoyylikloridi
2-fluori-bentsoyylikloridi
3-fluori-bentsoyylikloridi
2-bromi-bentsoyylikloridi
3-bromi-bentsoyylikloridi, ja
4-kloori-bentsoyylikloridi,

saadaan seuraavat yhdisteet:

N-3-(1-ftaali-imido)propyyli-o-(2-klooribentsamido)difenyyliamiini,
N-3-(1-ftaali-imido)propyyli-o-(3-klooribentsamido)difenyyliamiini,
N-3-(1-ftaali-imido)propyyli-o-(2-fluoribentsamido)difenyyliamiini,
N-3-(1-ftaali-imido)propyyli-o-(3-fluoribentsamido)difenyyliamiini,
N-3-(1-ftaali-imido)propyyli-o-(2-bromibentsamido)difenyyliamiini,
N-3-(1-ftaali-imido)propyyli-o-(3-bromibentsamido)difenyyliamiini, ja
N-3-(1-ftaali-imido)propyyli-o-(4-klooribentsamido)difenyyliamiini.

Seuraavat ei-rajoittavat esimerkit kuvaavat edelleen sellaisia yhdisteitä, jotka ovat käyttökelpoisia keksinnön mukaista menetelmää toteutettaessa.

Esimerkki 1

5-(3-dimetyyliaminopropyyli)-11-fenyyli-5H-dibentso/b,e/-/1,4/diatsepiini, fumaraatti (1:1)

Sekoitettua seosta, jossa oli 18,9 g (0,05 moolia) N-(3-dimetyyliaminopropyyli)-o-bentsamidodifenyyliamiinia ja 32,19 g (0,2 moolia) fosforioksikloridia 50 ml:ssa 1,1,2,2-tetrakloorietaania, kuumennettiin lämpötilassa 150°C typpikehässä 1,5 h. Seosta jäähdytettiin jonkin verran ja se kaadettiin noin 1000 ml:aan murskattua jäätä ja laimennettiin sitten riittävällä vesimäärällä niin, että lopullinen tilavuus oli 1000 ml. Vesisuspensio uutettiin kahdesti metyleenikloridilla ja metyleenikloridikerros heitettiin pois. Vesikerros tehtiin emäksiseksi 3 N natriumhydroksidiliuoksella ja uutettiin kolmasti 250 ml:n erillä metyleenikloridia. Nämä kolme metyleenikloridi-pesuliuosta yhdistettiin, kuivattiin magnesiumsulfaatin avulla ja haihdutettiin alipaineessa, jolloin saatiin jäännösöljy, jonka paino oli 13,8 g, ja joka oli otsikossa mainitun yhdisteen vapaata emästä. Tämä öljy liuotettiin kuumaan isopropyylialkoholiin ja saatettiin reagoimaan 4,5 g:n (0,039 moolia) kanssa fumaarihappoa. Fumaraattisuola otettiin talteen suodattamalla, jolloin saatiin 13 g tuotetta kuivauksen jälkeen, sp. 168-170°C.

Analyysi:

laskettu yhdisteelle $C_{28}H_{29}N_3O_4$: C 71,32; H 6,20; N 8,91

todettu : C 71,19; H 6,19; N 8,89.

Esimerkki 2

Seurattaessa esimerkin 1 mukaista menetelmää ja käytettäessä ekvimolaarisia määriä alla lueteltuja yhdisteitä N-(3-dimetyyliaminopropyyli)-o-bentsamidodifenyyliamiinin sijasta:

N-(3-dimetyyliaminopropyyli)-o-(2-klooribentsamido)difenyyliamiini,
N-(3-dimetyyliaminopropyyli)-o-(3-klooribentsamido)difenyyliamiini,
N-(3-dimetyyliaminopropyyli)-o-(2-fluoribentsamido)difenyyliamiini,
N-(3-dimetyyliaminopropyyli)-o-(3-fluoribentsamido)difenyyliamiini,
N-(3-dimetyyliaminopropyyli)-o-(2-bromibentsamido)difenyyliamiini,
N-(3-dimetyyliaminopropyyli)-o-(3-bromibentsamido)difenyyliamiini, ja
N-(3-dimetyyliaminopropyyli)-o-(4-klooribentsamido)difenyyliamiini,

saatiin:

11-(2-kloorifenyyli)-5-(3-dimetyyliaminopropyyli)-5H-dibentso/b,e/1,4/diatsepiini, fumaraatti,
11-(3-kloorifenyyli)-5-(3-dimetyyliaminopropyyli)-5H-dibentso/b,e/1,4/diatsepiini, fumaraatti,
11-(2-fluorifenyyli)-5-(3-dimetyyliaminopropyyli)-5H-dibentso/b,e/1,4/diatsepiini, fumaraatti,
11-(3-fluorifenyyli)-5-(3-dimetyyliaminopropyyli)-5H-dibentso/b,e/1,4/diatsepiini, fumaraatti,
11-(2-bromifenyyli)-5-(3-dimetyyliaminopropyyli)-5H-dibentso/b,e/1,4/diatsepiini, fumaraatti,
11-(3-bromifenyyli)-5-(3-dimetyyliaminopropyyli)-5H-dibentso/b,e/1,4/diatsepiini, fumaraatti, ja
11-(4-kloorifenyyli)-5-(3-dimetyyliaminopropyyli)-5H-dibentso/b,e/1,4/diatsepiini, fumaraatti.

Esimerkki 3

Kun esimerkin 1 mukaisessa menetelmässä ennen fumaarihapon lisäystä käytetään seuraavia yhdisteitä N-(3-dimetyyliaminopropyyli)-o-bentsamidodifenyyliamiinin sijasta:

N-3-(1-ftaali-imido)propyyli-o-bentsamidodifenyyliamiini,

N-3-(1-ftaali-imido)propyyli-o-(2-klooribentsamido)difenyyliamiini,
N-3-(1-ftaali-imido)propyyli-o-(3-klooribentsamido)difenyyliamiini,
N-3-(1-ftaali-imido)propyyli-o-(2-fluoribentsamido)difenyyliamiini,
N-3-(1-ftaali-imido)propyyli-o-(3-fluoribentsamido)difenyyliamiini,
N-3-(1-ftaali-imido)propyyli-o-(2-bromibentsamido)difenyyliamiini,
N-3-(1-ftaali-imido)propyyli-o-(3-bromibentsamido)difenyyliamiini, ja
N-3-(1-ftaali-imido)propyyli-o-(4-klooribentsamido)difenyyliamiini,

saadaan:

5-/3-(1-ftaali-imido)propyyli/-11-fenyyli-5H-dibentso/b,e/-/1,4/diatsepiini,
5-/3-(1-ftaali-imido)propyyli/-11-(2-kloorifenyyli)-5H-dibentso/b,e/1,4/diatsepiini,
5-/3-(1-ftaali-imido)propyyli/-11-(3-kloorifenyyli)-5H-dibentso/b,e/1,4/diatsepiini,
5-/3-(1-ftaali-imido)propyyli/-11-(2-fluorifenyyli)-5H-dibentso/b,e/1,4/diatsepiini,
5-/3-(1-ftaali-imido)propyyli/-11-(3-fluorifenyyli)-5H-dibentso/b,e/1,4/diatsepiini,
5-/3-(1-ftaali-imido)propyyli/-11-(2-bromifenyyli)-5H-dibentso/b,e/1,4/diatsepiini,
5-/3-(1-ftaali-imido)propyyli/-11-(3-bromifenyyli)-5H-dibentso/b,e/1,4/diatsepiini,
5-/3-(1-ftaali-imido)propyyli/-11-(4-kloorifenyyli)-5H-dibentso/b,e/1,4/diatsepiini,

Esimerkki 4

5-(3-aminopropyyli)-11-fenyyli-5H-dibentso/b,e/1,4/diatsepiini-hydrokloridi

Seosta, jossa on 0,035 moolia 5-/3-(1-ftaali-imido)propyyli-

11-fenyyli-5H-dibentso/b,e/1,4/diatsepiinia, 0,039 moolia hydratsiinihydraattia ja 175 ml etyylialkoholia (190 proof), kuumennetaan palautusjäähdyttäen 2,5 h ja annetaan seistä useita tunteja. Seokseen lisätään sitten liuos, jossa on 10 ml väkevää kloorivetyhappoa 50 ml:ssa vettä, ja seosta sekoitetaan useita tunteja. Seos suodatetaan ja suodos haihdutetaan alipaineessa. Hydrokloridisuola erotetaan uudelleenkiteyttämällä sopivasta liuottimesta ja kuivataan alipaineessa.

Esimerkki 5

Seuraamalla esimerkin 4 mukaista menetelmää ja käyttämällä ekvimolaarisia määriä alla lueteltuja yhdisteitä 5-/3-(1-ftaali-imido)propyyli/-11-fenyyli-5H-dibentso/b,e/1,4/diatsepiinin sijasta:

11-(2-kloorifenyyli)-5-/3-(1-ftaali-imido)propyyli/-5H-dibentso/b,e/1,4/diatsepiini,
11-(3-kloorifenyyli)-5-/3-(1-ftaali-imido)propyyli/-5H-dibentso/b,e/1,4/diatsepiini,
11-(2-fluorifenyyli)-5-/3-(1-ftaali-imido)propyyli/-5H-dibentso/b,e/1,4/diatsepiini,
11-(3-fluorifenyyli)-5-/3-(1-ftaali-imido)propyyli/-5H-dibentso/b,e/1,4/diatsepiini,
11-(2-bromifenyyli)-5-/3-(1-ftaali-imido)propyyli/-5H-dibentso/b,e/1,4/diatsepiini,
11-(3-bromifenyyli)-5-/3-(1-ftaali-imido)propyyli/-5H-dibentso/b,e/1,4/diatsepiini, ja
11-(4-kloorifenyyli)-5-/3-(1-ftaali-imido)propyyli/-5H-dibentso/b,e/1,4/diatsepiini,

saadaan:

5-(3-aminopropyyli)-11-(2-kloorifenyyli)-5H-dibentso/b,e/1,4/diatsepiinihydrokloridi,
5-(3-aminopropyyli)-11-(3-kloorifenyyli)-5H-dibentso/b,e/1,4/diatsepiinihydrokloridi,
5-(3-aminopropyyli)-11-(2-fluorifenyyli)-5H-dibentso/b,e/1,4/diatsepiinihydrokloridi,
5-(3-aminopropyyli)-11-(3-fluorifenyyli)-5H-dibentso/b,e/-

/1,4/diatsepiinihydrokloridi,
5-(3-aminopropyyli)-11-(2-bromifenyyli)-5H-dibentso/b,e/-/1,4/diatsepiinihydrokloridi,
5-(3-aminopropyyli)-11-(3-bromifenyyli)-5H-dibentso/b,e/-/1,4/diatsepiinihydrokloridi,
5-(3-aminopropyyli)-11-(4-kloorifenyyli)-5H-dibentso/b,e/-/1,4/diatsepiinihydrokloridi.

Esimerkki 6

N-metyyli-11-fenyyli-5H-dibentso/b,e/1,4/diatsepin-5-propanamiini, hydrokloridi

5-(3-aminopropyyli)-11-fenyyli-5H-dibentso/b,e/1,4/diatsepiinin hydrokloridisuola muutetaan vapaaksi emäkseksi jakamalla laimean natriumhydroksidin ja metyleenikloridin kesken, kuivaamalla ja väkevöimällä metyleenikloridikerros kuiviin, lisäämällä kuivaa bentseeniä ja väkevöimällä jälleen bentseenin poistamiseksi. Saatu vapaa emäs liuotetaan suureen ylimäärään juuri tislattua trietyyliortoformaattia ja kuumennetaan palautusjäähdyttäen useita tunteja. Seos väkevöidään tyhjössä, lisätään etanolia ja seos väkevöidään jälleen. Saatu imidaatti liuotetaan etanoliin ja lisätään natriumboorihydridiä samalla sekoittaen lämpötilassa 15-20°C siksi, kunnes ohutkerroskromatografian perusteella ilmenee, että lähtöainetta ei ole läsnä oleellisessa määrin. Seos jäähdytetään ja sitä huuhdotaan vähitellen vedellä ja uutetaan tämän jälkeen etyyliasetaatilla. Etyyliasetaattikerros pestään neutraaliksi ja suolataan, suodatetaan ja haihdutetaan. Raaka vapaa emäs erotetaan patsaskromatografian avulla ja saatetaan reagoimaan kloorivedyn eetteriliuoksen kanssa ja kiteytetään uudelleen, jolloin saadaan otsikossa mainittu yhdiste.

Esimerkki 7

Seurattaessa esimerkin 6 mukaista menetelmää ja käytettäessä ekvimolaarisia määriä alla lueteltuja yhdisteitä 5-(3-aminopropyyli)-11-fenyyli-5H-dibentso/b,e/1,4/diatsepiinin sijasta:

5-(3-aminopropyyli)-11-(2-kloorifenyyli)-5H-dibentso/b,e/-/1,4/diatsepiinihydrokloridi,
5-(3-aminopropyyli)-11-(3-kloorifenyyli)-5H-dibentso/b,e/-/1,4/diatsepiinihydrokloridi,
5-(3-aminopropyyli)-11-(2-fluorifenyyli)-5H-dibentso/b,e/-/1,4/diatsepiinihydrokloridi,
5-(3-aminopropyyli)-11-(3-fluorifenyyli)-5H-dibentso/b,e/-/1,4/diatsepiinihydrokloridi,
5-(3-aminopropyyli)-11-(2-bromifenyyli)-5H-dibentso/b,e/-/1,4/diatsepiinihydrokloridi,
5-(3-aminopropyyli)-11-(3-bromifenyyli)-5H-dibentso/b,e/-/1,4/diatsepiinihydrokloridi, ja
5-(3-aminopropyyli)-11-(4-kloorifenyyli)-5H-dibentso/b,e/-diatsepiinihydrokloridi,

saadaan:

11-(2-kloorifenyyli)-N-metyyli-5H-dibentso/b,e/-/1,4/diatsepin-5-propaaniamiinihydrokloridi,
11-(3-kloorifenyyli)-N-metyyli-5H-dibentso/b,e/-/1,4/diatsepin-5-propaaniamiinihydrokloridi,
11-(2-fluorifenyyli)-N-metyyli-5H-dibentso/b,e/-/1,4/diatsepin-5-propaaniamiinihydrokloridi,
11-(3-fluorifenyyli)-N-metyyli-5H-dibentso/b,e/-/1,4/diatsepin-5-propaaniamiinihydrokloridi,
11-(2-bromifenyyli)-N-metyyli-5H-dibentso/b,e/-/1,4/diatsepin-5-propaaniamiinihydrokloridi,
11-(3-bromifenyyli)-N-metyyli-5H-dibentso/b,e/-/1,4/diatsepin-5-propaaniamiinihydrokloridi, ja
11-(4-kloorifenyyli)-N-metyyli-5H-dibentso/b,e/-/1,4/diatsepin-5-propaaniamiinihydrokloridi.

Lääkeaineiden valmistus ja annostelu

Tehokkaita määriä edellä mainittuja farmakologisesti aktiivisia kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan annostella ihmisille terapeuttisina annoksina käyttäen tavanomaisia annostusmenetelmiä ja annostusmuotoja, kuten oraalisia liuoksia, emulsioita, suspensoita, pillereitä, tabletteja ja kapse-

leita farmaseuttisesti sopivissa kantaja-aineissa, ja parenteraalisesti steriilien liuosten muodossa.

Esimerkkejä oraaliseen annosteluun käytettävistä kiinteistä kantajista ovat laktoosi, magnesiumstearaatti, terra alba, sakkaroosi, talkki, stearinihappo, gelatiini, agar, pektiini ja akaasia.

Esimerkkejä oraaliseen annosteluun tarkoitetuista nestemäisistä kantajista ovat kasvisöljyt ja vesi.

Intramuskulaarista annostelua varten voi kantaja tai lisäaine olla steriili, parenteraalisesti sopiva neste, esimerkiksi vesi, tai parenteraalisesti sopiva öljy, esimerkiksi arakkiöljy, joka täytetään ampulleihin.

Vaikkakin erittäin pienet keksinnön mukaisten aktiivisten aineiden määrät ovat tehokkaita haluttaessa aikaansaada lievempi vaikutus tai annettaessa niitä sellaisille kohteille, joiden ruumiinpaino on suhteellisen alhainen, ovat annosyksiköt tavallisesti 5 mg tai sen yläpuolella, ja edullisesti 10, 25, 50 tai 100 mg tai vielä suurempia, annosteltuna edullisesti kolme tai neljä kertaa vuorokaudessa riippuen luonnollisesti tilanteen vaikeudesta, käytetystä yhdisteestä ja halutusta tuloksesta. 25-200 mg näyttää optimilta annosyksikköä kohden ja tavallisesti laajemmat rajat ovat noin 10-500 mg annosyksikköä kohden. Tavallisesti tarvittavat päivittäiset annokset ovat alueella noin 0,5-20 mg/kg/vrk, edullisesti 0,5-10 mg/kg. Keksinnön mukaiset aktiiviset aineosat voidaan yhdistää muiden edellä mainittujen farmakologisesti aktiivisten aineiden kanssa. On ainoastaan välttämätöntä, että aktiivinen aineosa muodostaa tehokkaan määrän, so. sellaisen, että aikaansaadaan tehokas annos määrättyä annostusmuotoa käytettäessä. On ilmeistä, että useita annosyksikköjä voidaan annostella suunnilleen samanaikaisesti. Tarkat yksilölliset annokset, samoin kuin päivittäiset annokset, määritellään tavanomaisten lää-

ketieteellisten periaatteiden perusteella lääkärin tai eläinlääkärin toimesta.

Seuraavat seokset ovat tyypillisiä keksinnön mukaisille farmakologisesti aktiivisille yhdisteille.

Annostusmuodot

1. Kapselit

Valmistetaan kapseleita, jotka sisältävät 10-50 mg aktiivista aineosaa per kapseli. Käytettäessä suurempia aktiivisen aineen määriä voidaan laktoosin määrää pienentää.

Tyypillinen kapseleissa käytettävä seos	10 mg per kapseli	50 mg per kapseli
Aktiivista aineosaa suolana	10	50
Laktoosia	259	219
Tärkkelystä	126	126
Magnesiumstearaattia	4	4
Yhteensä	399	399

Eräs muunlainen kapseli sisältää edullisesti suuremman määrän aktiivista aineosaa esimerkiksi seuraavasti:

Aineosat	100 mg per kapseli	250 mg per kapseli	500 mg per kapseli
Aktiivista aineosaa suolana	100	250	500
Laktoosia	214	163	95
Tärkkelystä	87	81	47
Magnesiumstearaattia	4	6	8
Yhteensä	399	500	650

Kussakin tapauksessa sekoitetaan selektiivisesti aktiivinen aineosa tasaisesti laktoosin, tärkkelyksen ja magnesiumstearaatin kanssa ja seos kapseloidaan.

2. Tabletit

Seuraavassa on esitetty tyypillinen seos sellaista tablettia varten, joka sisältää aktiivista aineosaa 5,0 mg. Tätä seosta voidaan käyttää myös muissa aktiivisen aineosan määrissä säätämällä dikalsiumfosfaatin painoa.

		Per tabletti, mg
1.	Aktiivista aineosaa	10,0
2.	Maissitärkkelystä	15,0
3.	Maissitärkkelystä (tahna)	12,0
4.	Laktoosia	35,0
5.	Dikalsiumfosfaattia	132,0
6.	Kalsiumstearaattia	2,0
	Yhteensä	202,0

Aineosat 1, 2, 4 ja 5 sekoitetaan huolellisesti keskenään. Aineosa 3 valmistetaan 10 %:sena tahnana vedessä. Seos rakeistetaan tärkkelystahnan kanssa ja kostea massa johdetaan seulan n:o 8 (mesh) lävitse. Kostea rakeiste kuivataan ja johdetaan seulan n:o 12 (mesh) lävitse. Kuivatut rakeet sekoitetaan kalsiumstearaatin kanssa ja puristetaan.

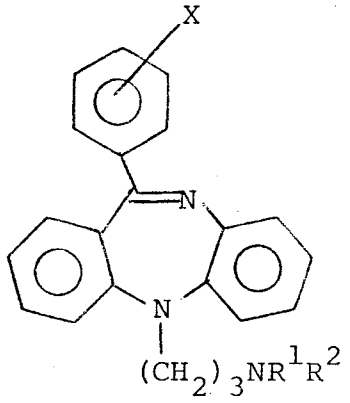
3. Injektoitava 2 %:nen steriili liuos		Per cm^3
Aktiivista aineosaa	mg	20
Säilöntäainetta, esim. klooributanolia, paino/tilavuus-%		0,5
Vettä injektiota varten q.s.		

Valmistetaan liuos, se kirkastetaan suodattamalla, täytetään ampulleihin, suljetaan ja sovitetaan autoklaaviin.

Keksintöön voidaan tehdä erilaisia muunnoksia, jotka ovat alan asiantuntijalle selviä, joutumatta silti pois keksinnön piiristä.

Patenttivaatimus

Menetelmä sellaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joilla on kaava



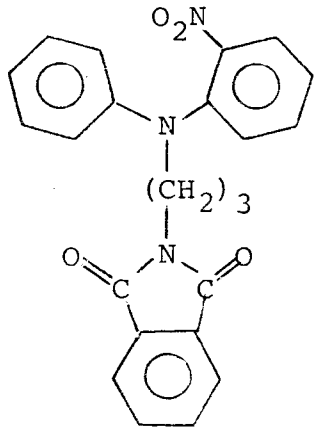
jossa kaavassa

X on vety, kloori, bromi tai fluori,

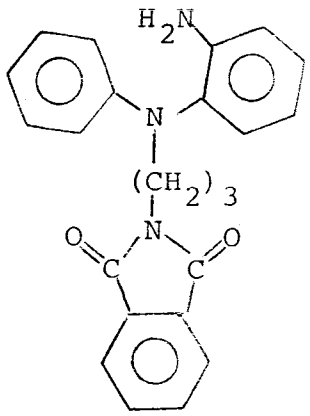
R^1 ja R^2 ovat molemmat vetyjä tai R^1 on vety kun R^2 on metyyli, ja

sen farmaseuttisesti sopivien happoadditiosuolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että

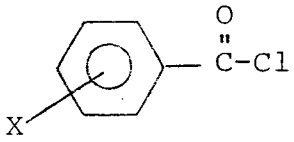
1) pelkistävästi alkyloidaan o-nitrodifenyyliamiini liuoksella, jossa on 3-(1-ftaali-imido)-1-klooripropaania niin, että saadaan N-[3-(1-ftaali-imido)propyyli]-o-nitrodifenyyliamiiniyhdiste, jolla on kaava



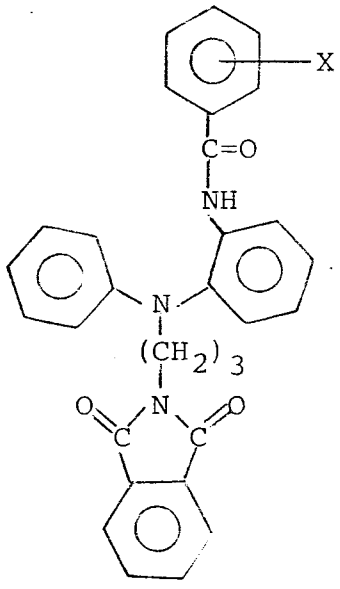
2) pelkistetään vaiheessa 1) valmistettu yhdiste niin, että saadaan N-[3-(1-ftaali-imido)propyyli]-o-aminodifenyyliamiini, jolla on kaava



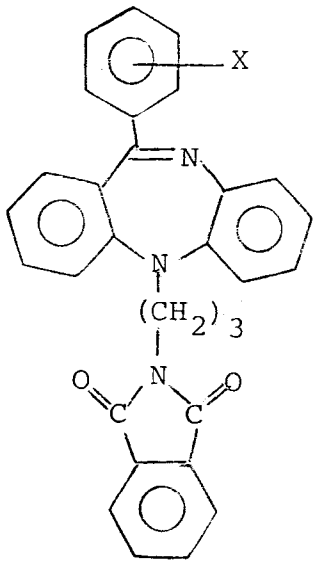
3) vaiheessa 2) valmistettu yhdiste saatetaan reagoimaan bentsoyylikloridin kanssa, jolla on kaava



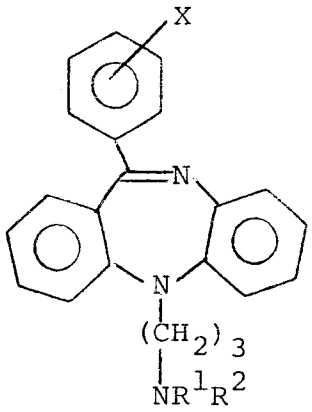
niin, että saadaan N-/3-(ftaali-imido)propyyli/-o-bentsamidodifenyyliamiini, jolla on kaava



4) vaiheessa 3) valmistettu yhdiste syklodehydrataan niin, että saadaan 5-(3-ftaali-imidopropyyli)-11-fenyyli-5H-dibentso/b,e/[1,4]diatsepiini, jolla on kaava



5) vaiheessa 4) valmistettu yhdiste saatetaan reagoimaan hydratsiinin ja hapon kanssa niin, että saadaan 5-(3-aminopropyyli)-1-fenyyli-5H-dibentso/b,e/-/1,4/diatsepiini, jolla on kaava



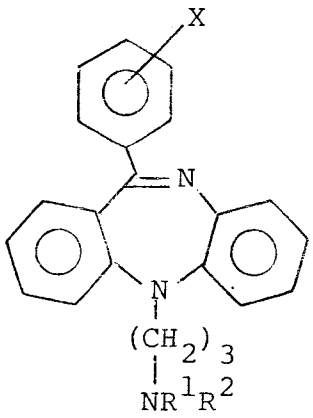
jossa kaavassa R^1 ja R^2 ovat molemmat vety, ja

6) vaiheessa 5) valmistettu yhdiste saatetaan mahdollisesti reagoimaan

(a) trietyyliortoformaatin,

(b) $NaBH_4$:n kanssa

niin, että saadaan N-metyyli-11-fenyyli-5H-dibentso/b,e/-/1,4/diatsepiini-5-propanamidi, jolla on kaava



jossa kaavassa R^1 on vety ja R^2 on metyyli.

Hak.n:o 813975

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer, utläggnings- och patentskrifter:

FI

CH

DE

DK

FR

GB P 907646 (cord), P 959994 (cord)

NO

SE

US

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

Käännä Vänd

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

15.3.88 Leena Uitto

Allekirjoitus