

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 875767 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **875767**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -  
International patent classification (IPC<sup>4</sup>)  
**C07D273/01**

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **30.12.1987**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **30.12.1987**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **01.07.1988**

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

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

30.12.1986 HU 5513/86

(71) Hakija - Sökande - Applicant

**1 •EGIS Gyogyszergyar**, Kereszturi ut 30 - 38, Budabest, Hungary, UNKARI, (HU)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

**1 •Rozsa, Lászlo**, Hungary, UNKARI, (HU)

**2 •Petocz, Lujza**, Hungary, UNKARI, (HU)

**3 •Fekete, Marton**, Hungary, UNKARI, (HU)

**4 •Szirt (Kiszelly), Enikö**, Hungary, UNKARI, (HU)

**5 •Hegedus, Maria**, Hungary, UNKARI, (HU)

**6 •Gacsalyi, Istvan**, Hungary, UNKARI, (HU)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

**Seppo Laine Oy**, PL 339, 00181 Helsinki

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

**Menetelmä uusien aminoalkanoyyli -dibentso (d,g) (1,3,6) dioksatsosiinien valmistamiseksi.**

**Förfarande för framställning av nya aminoalkanoyl-dibenso (d,g) (1,3,6) dioxaziner.**

Menetelmä uusien, terapeuttisesti käyttökelpoisten aminoalkanooyli-dibentso[d,g][1,3,6]dioksatsosiinien valmistamiseksi

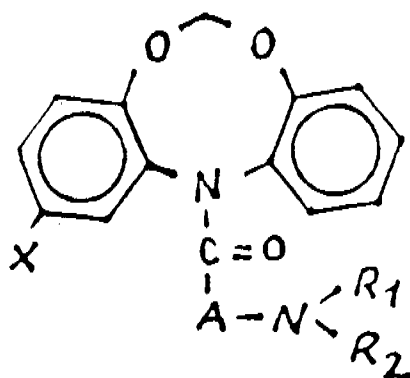
Esillä oleva keksintö liittyy uusiin, terapeuttisesti käyttökelpoisten aminoalkanooyli-dibentso[d,g][1,3,6]dioksatsosiinien valmistamiseen. Etenkin keksintö koskee menetelmää niiden valmistamiseksi.

Uusilla yhdisteillä on arvokkaita farmaseuttisia ominaisuuksia, kuten paikallinen anesteettinen, rauhoittava ja/tai antidepressiivinen, antiparkinsonistinen, edelleen antiarytmien ja antianginöösien vaikutus.

US-patentissa 4,208,410 on esitetty 12-aminoalkyyli-12H-dibentso[d,g][1,3,6]dioksatsosiineja, joilla on paikallinen anesteettinen ja antiparkinsonistinen vaikutus.

Nyt on todettu, että tunnettujen yhdisteiden farmaseuttista aktiivisuutta voidaan muuntaa edullisesti substituomalla rengastyyppi aminoalkanooyliryhmällä aminoalkyyli-ryhmän sijasta.

Keksintö saa siten aikaan uudet kaavan



mukaiset yhdisteet ja niiden farmaseuttisesti sopivat happoadditiosuolat, jossa kaavassa

X merkitsee vetyä tai klooriatomia,

A merkitsee valenssisidosta tai suoraa tai haarautunutta,

1 - 4 hiiliatomia sisältävää alkyleeniä, R<sub>1</sub> ja R<sub>2</sub> merkitsevät toisistaan riippumatta vetyä, 1 - 4 hiiliatomia sisältävää alkyyliä tai sykloheksyyliä, tai R<sub>1</sub> ja R<sub>2</sub> muodostavat yhdessä sen typpi-atomin kanssa, johon ne ovat liittyneet, metyyli-piperatsinyyli tai pyrrolidinyyliryhmän.

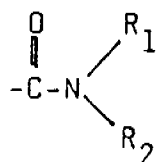
Selityksessä ja patenttivaatimuksissa halo merkitsee fluoria, klooria, bromia tai jodia.

Suora tai haarautunut, 1 - 4 hiiliatomia sisältävä alkyleeni on esimerkiksi metyleeni-, etyleeni-, isopropyleeni-, n-propyleeni-, n-butyleeni- tai isobutyleeniryhmä.

1 - 4 hiiliatomia sisältävä alkyyli voi olla metyyli, etyyli, n-propyyli, isopropyyli, n-butyyli, isobutyyli, sek-butyyli tai tert-butyyli.

Metyyli-piperatsinyyliryhmä on etenkin 4-metyyli-piperatsinyyliryhmä.

Jos A merkitsee valenssisidosta, kaavan



mukainen ryhmä on liittynyt suoraan rengastyyppiin.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet voivat muodostaa farmaseuttisesti sopivia happoadditiosuoloja. Suolan muodostukseen sopivia epäorgaanisia tai orgaanisia happoja ovat esimerkiksi kloorivety, bromivety, rikkihappo, etikkahappo, fumaarihappo, maitohappo, maleiinihappo, metaanisulfonihappo, etaanisulfonihappo, sitruunahappo jne.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet voivat sisältää yhden tai useamman kiraalisen hiiliatomin symbolin A merkityksen mu-

kaan. Tällaisissa tapauksissa voi esiintyä optisia isomeerejä. Keksinnön kohteena ovat optisesti aktiiviset anti-podit ja niiden seokset.

Edullisia keksinnön mukaisia yhdisteitä ovat kaavan (I) mukaiset yhdisteet ja niiden farmaseuttisesti sopivat happoadditiosuolat, joissa yhdisteissä X merkitsee vetyä tai klooria, A merkitsee valenssisidosta tai suoraa tai haarautunutta, 1 - 3 hiiliatomia sisältävää alkyleeniä, R<sub>1</sub> ja R<sub>2</sub> merkitsevät toisistaan riippumatta vetyä, 1 - 3 hiiliatomia sisältävää alkyylia tai sykloheksyyliä, tai R<sub>1</sub> ja R<sub>2</sub> muodostavat yhdessä sen tyypiatomin kanssa, johon ne liittyvät, 4-metyylipiperatsinyyli- tai pyrrolidinyyliryhmän.

Etenkin edullisia ovat seuraavat kaavan (I) mukaiset yhdisteet:

12H-12-[(4-metyylipiperatsinyyli)-asetyyli]-dibentso[d,g]-[1,3,6]dioksatsosiini,

12H-2-kloori-12-[(4-metyylipiperatsinyyli)-asetyyli]-dibentso[d,g][1,3,6]dioksatsosiini,

(±)-12H-2-kloori-12-[(2-metyylipiperidinyyli)-asetyyli]-dibentso[d,g][1,3,6]dioksatsosiini,

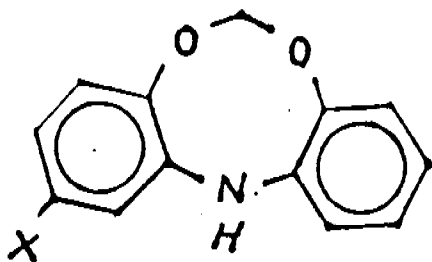
12H-12-dietyylikarbamoyyli-2-kloori-dibentso[d,g][1,3,6]dioksatsosiini,

12H-2-kloori-12-[3-(dietyyliamino)propionyyli]-dibentso[d,g][1,3,6]dioksatsosiini,

ja näiden farmaseuttisesti sopivat happoadditiosuolat.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet valmistetaan seuraavasti:

a) kaavan

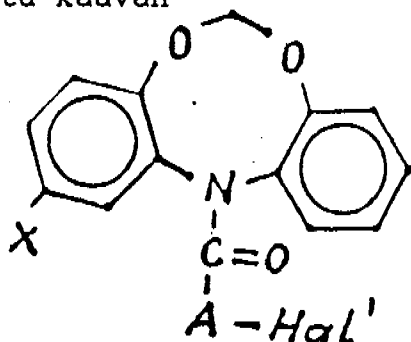


(II)

mukainen dibentso[d,g][1,3,6]dioksaatsosiini, jossa kaavassa X merkitsee samaa kuin yllä, asyloidaan kaavan

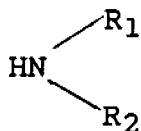


mukaisella yhdisteellä, jossa kaavassa A merkitsee samaa kuin yllä, Hal ja Hal' merkitsevät toisistaan riippumatta haloa, ja saatu kaavan



(IV)

mukainen alkanoyyli-dibentso[d,g][1,3,6]dioksaatsosiini, jossa kaavassa X, A ja Hal' merkitsevät samaa kuin yllä, saatetaan reagoimaan kaavan



(VIII)

mukaisen amiinin kanssa, jossa kaavassa R<sub>1</sub> ja R<sub>2</sub> merkitsevät samaa kuin yllä, tai

b) kaavan (II) mukainen dibentso[d,g][1,3,6]dioksaatsosiini asyloidaan kaavan



mukaisella yhdisteellä, jossa kaavassa A, R<sub>1</sub> ja R<sub>2</sub> merkitsevät samaa kuin yllä ja Hal merkitsee haloa,

ja haluttaessa kaavan (I) mukainen yhdiste muunnetaan happoadditiosuolaksi farmaseuttisesti sopivalla epäorgaanisella tai orgaanisella hapolla, tai happoadditiosuolasta vapautetaan kaavan (I) mukainen yhdiste emäksellä.

Kaavojen (III), (IV), (V) ja (VI) mukaisissa yhdisteissä halo on etenkin kloori tai bromi.

Kaavan (II) mukaiset dibentso[d,g][1,3,6]dioksatsosiinit, joita käytetään lähtöaineina keksinnön mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, valmistetaan US-patentissa 4,208,410 esitetyllä tavalla.

Kaavojen (III), (V), (VI) ja (VIII) mukaiset yhdisteet ovat tunnettuja reagensseja, jotka ovat kaupallisesti saatavilla, tai ne voidaan valmistaa tunnetuilla menetelmillä.

Keksinnön menetelmässä a) kaavan (II) mukainen yhdiste asyloidaan apolaarisissa tai dipolaarisissa aproottisissa liuottimissa, etenkin bentseenissä, tolueenissa, ksyleenissä tai dimetyyliformamidissa, happoa sitovan aineen läsnäollessa tai ilman sitä. Kaavan (III) mukaista asylointiainetta käytetään ekvivalenttisena määränä tai ylimääränä suhteessa kaavan (II) mukaisen dibentso[d,g][1,3,6]dioksatsosiinin määrään.

Edullisesti kaavan (II) mukainen yhdiste asyloidaan tolueenissa, yleensä 60 - 110°C:n lämpötilassa, kaavan (III) mukaisella yhdisteellä, jota käytetään 200 - 300 %:n ylimääränä.

Kaavan (IV) mukainen omega-halo-alkanoyyli-dibentso[d,g]-[1,3,6]dioksatsosiini, joka muodostuu asylointireaktiossa, saatetaan reagoimaan polaarisisessa, apolaarisessa tai dipolaarisessa liuottimessa kaavan (VIII) mukaisen amiinin kanssa. Liuottimena käytetään edullisesti bentseeniä, toluenia, ksyleeniä, isopropanolia tai dimetyyliformamidia. Kaavan (VIII) mukaista amiinia voidaan käyttää ekvimolaarisena määränä tai ylimääränä. Kaavan (VIII) mukaisen amiinin ylimäärä voi sitoa reaktiossa muodostuneen halogeenivedyn. Kuitenkin tähän tarkoitukseen voidaan käyttää myös muita tavanomaisia happoa sitovia aineita.

Sekä asylointiin että aminointiin käytetty happoa sitova aine voi olla sopiva epäorgaaninen emäs, esim. natriumkarbonaatti, kaliumkarbonaatti jne. tai sopiva orgaaninen emäs, kuten tertiaarinen amiini, esim. trietyyliamiini, N,N-diisopropyyli-N-etyyliamiini, pyridiini jne.

Edullisesti kaavan (IV) mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan bentseenissä kaavan (VIII) mukaisen amiinin ylimäärän kanssa.

Keksinnön menetelmä a) voidaan suorittaa lähtemällä kaavan (II) mukaisen yhdisteen metallisuolasta. Tässä tapauksessa kaavan (II) mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan esim. natriumhydridin tai natriumamidin kanssa dipolaarisessa aprottisessa liuottimessa, sopivasti dimetyyliformamidissa, jolloin saadaan sen vastaava natriumsuola, joka asyloidaan yleensä 0 - 40°C:ssa. Tietenkään asyloinnissa ei tarvita enää mitään muuta happoa sitovaa ainetta.

Keksinnön menetelmässä b) kaavan (II) mukainen yhdiste asyloidaan kaavan (V) mukaisella yhdisteellä samalla tavalla, yleensä 0 - 140°C:ssa.

Edullisesti kaavan (II) mukaisen yhdisteen alkalimetallisuola muodostetaan ensin, sitten se saatetaan reagoimaan kaavan (V) mukaisen yhdisteen ylimäärän kanssa 0 - 50°C:ssa.

Kun kaavan (I) mukaiset yhdisteet sisältävät yhden tai useamman kiraalisen hiiliatomin, enantiomeerit voidaan erottaa hajottamalla raseeminen yhdiste. Tätä varten emäksisen tyyppien sisältävä raseeminen yhdiste saatetaan reagoimaan optisesti aktiivisen karboksyylihapon kanssa, jolloin saadaan diastereomeeristen suolojen pareja, jotka erotetaan ja enantiomeerit vapautetaan. Optisesti aktiivisena orgaanisena happona voidaan käyttää käytännöllisesti katsoen mitä tahansa hajotuksissa käytettyä karboksyylihappoa, kuten optisesti aktiivista viinihappoa, dibentsoyyliviinihappoa, maitohappoa, atrolaktiinihappoa, mantelihappoa jne., edelleen optisesti aktiivisia sulfonihappoja, kuten 10-kamforisulfonihappoa jne.

Uusien kiraalisia hiiliatomeja sisältävien aminoalkanoyyldibentso[d,g][1,3,6]dioksaatsosiinien enantiomeerit voidaan myös valmistaa asyloimalla kaavan (II) mukainen yhdiste kaavan (III), (V) tai (VI) mukaisella optisesti aktiivisella aineella.

Kaavan (I) mukaisilla yhdisteillä on arvokkaita farmakologisia ominaisuuksia, jotka osoitetaan seuraavilla seulontatesteillä.

#### Akuutti toksisuus valkoisissa hiirissä

Yhdisteiden akuutti toksisuus testattiin koiras- ja naaraspuolisilla valkoisilla, 18 - 22 g painavilla CFLP-hiirillä 10 eläimen ryhmässä. Testattavat yhdisteet annettiin peroraalisesti 20 ml/kg:n annoksena. Antamisen jälkeen hiiriä tarkkailtiin 7 päivän ajan pitämällä ne muovisissa hiirilaitikoissa purukuivikkeiden päällä huoneen lämmössä. Eläimet voivat käyttää vesijohtovettä ja vakiota hiiren ruokaa määrittämäärin. LD<sub>50</sub>-arvot määritettiin Litchfieldin ja Wilcoxonin mukaisesti [J. Pharmacol. Exp. Ther., 96, 99 (1949)]. Saadut tulokset on esitetty taulukossa I.

Taulukko I

<u>Yhdiste</u> <u>esim. n:o</u>	<u>LD<sub>50</sub> p.o.</u> <u>mg/kg</u>
1	2000
2	700
3	280
4	2000
5	2000
6	250
7	1000
8	450
9	900
10	900
11	2000
12	260
13	300
14	160
15	250
16	250
17	650
18	250
19	370
20	220
21	300

Paikallinen anesteettinen vaikutus

Testit suoritettiin Truant d'Amaton mukaisesti [Acta Chir. Scand., 116, 351 (1958)]. 0,2 ml 0,25- tai 0,50-%:ista testiyhdisteen liuosta injektoitiin lonkkahermon ympärille, reisiluun keskukseen. Jalkalihasten motorisen kontrollin puuttumista pidettiin anestesian kriteerinä. Testieläimet olivat hiiriä. Vaikutuksen kesto rekisteröitiin ja annos/toiminta-käyrästä määritettiin konsentraatio, jossa aktiivisuus oli 50 % (EC<sub>50</sub>). Testissä vertailuun käytettiin lidokaiinia (2-dietyyliamino-2',6'-asetoksi-ksylididi). Saadut tulokset on esitetty taulukossa II.

Taulukko II

Yhdiste esim. n:o	EC <sub>50</sub> %	Vaikutuksen kesto konsentraatio	
		0,25 %	0,50 %
4	0,21	55,8	97,7
8	0,25	51,1	98,8
12	0,15	54,1	107,3
13	0,14	122,1	217,3
14	0,19	83,2	160,0
15	0,16	52,4	113,8
16	0,25	80,0	114,6
18	0,10	85,7	146,4
19	0,22	43,7	73,8
20	0,11	53,3	67,8
21	0,08	93,1	93,1
<u>lidokaiini</u>	<u>0,17</u>	<u>23,9</u>	<u>40,1</u>

Taulukosta II voidaan nähdä, että useimmat testatuista yhdisteistä vaikuttavat alhaisemmassa konsentraatiossa kuin lidokaiini. Kaikkien keksinnön mukaisten yhdisteiden vaikutus kestää paljon pitempään kuin lidokaiinin molemmissa konsentraatioissa.

Heksobarbitaalilla aiheutettu unitila hiirissä

6 hiiren ryhmiä käsiteltiin tutkittavalla yhdisteellä peroraalisesti. Tunnin kuluttua heksobarbitaali (5-(1-sykloheksenyli)-1,5-dimetyyliarbituurihappo) injektoidiin intravenoosisesti annoksen ollessa 40 mg/kg. Kontrolliryhmä käsiteltiin ainoastaan heksobarbitaalilla unitilan aikaansaamiseksi. Unitilan kesto rekisteröitiin. Jos eläimen unitilan kesto ylitti kontrolliryhmän keskiarvon tekijällä 2,5, sitä pidettiin positiivisena reaktiona. ED<sub>50</sub>-arvo laskettiin arvoista, jotka koskivat positiivisen reaktion osoittavia eläimiä. LD<sub>50</sub>- ja ED<sub>50</sub>-arvoista määritettiin terapeutinen indeksi jokaiselle testatulle yhdisteelle. Testissä vertai-

luna käytettiin meprobamaattia (2-metyyli-2-propyylipropaanidioli-1,3-dikarbamaatti) ja klooridiatsepoksidia (7-kloori-2-metyyliamino-5-fenyyl-3H-1,4-bentsodiatsepiini-4-oksidi). Saadut tulokset on esitetty taulukossa III.

### Taulukko III

Yhdiste esim. n:o	ED <sub>50</sub> mg/kg	Terapeuttinen indeksi LD <sub>50</sub> /ED <sub>50</sub>
1	21,0	95,2
3	25,0	31,2
4	8,5	235,0
6	15,0	16,7
12	30,0	8,7
15	9,8	25,5
19	15,0	24,7
meprobamaatti	260,0	4,2
(LD <sub>50</sub> = 1100 mg/kg)		
klooridiatsepoksidi	10,0	62,0
(LD <sub>50</sub> = 620 mg/kg)		

Taulukossa III esitetyistä arvoista voidaan nähdä, että tehokkaimman uuden yhdisteen (esim. esimerkissä 4 valmistetun yhdisteen) terapeuttinen indeksi on yhtä suuruusluokkaa korkeampi kuin klooridiatsepoksidin. Samalla keksinnön mukaiset yhdisteet ovat tehokkaampia kuin vertailuna käytetty meprobamaatti.

### Tetrabenatsiini-ptoosin antagonismi hiirissä

Testit suoritettiin Hoffmeisterin et al.:n menetelmän mukaisesti, joka sovitettiin hiirille [Arzneim.-Forschung, 19, 846 - 858 (1969)]. 10 hiiren ryhmät käsiteltiin peroraaliseksi testattavien yhdisteiden erilaisilla annoksilla. Kontrolliryhmä käsiteltiin ainoastaan vastaavalla kantoaineella. 30 minuutin kuluttua tetrabenatsiini (3-isobutyryyli-9,10-dimetoksi-1,2,3,4,6,7-heksahydrobentso[a]kinolitsin-2-oni) an-

nettiin intraperitoneaalisesti annoksen ollessa 50 mg/kg. Jokaisessa ryhmässä määritettiin suljetun silmäluomifissuuran omaavien eläinten määrä 30, 60, 90 ja 120 minuutin kuluttua. Sitten ptoosin keskiarvo laskettiin jokaisessa ryhmässä ja poikkeama kontrolliryhmän keskiarvosta (s.o. inhibiointi) ilmaistiin prosentteina. Saaduista arvoista määritettiin ED<sub>50</sub>-arvo ja terapeutti-indeksi jokaiselle testatulle uudelle yhdisteelle ja amitryptiliinille (5-(3-dimetyyli-aminopropylidiini)-10,11-dihydro-5H-dibentso[a,d]syklohepteeni-hydrokloridi), jota käytettiin vertailua varten. Saadut tulokset on esitetty taulukossa IV.

#### Taulukko IV

Yhdiste esim. n:o	ED <sub>50</sub> mg/kg	Terapeutti-indeksi LD <sub>50</sub> /ED <sub>50</sub>
2	13,0	53,9
11	23,0	86,9
20	13,5	13,6
amitryptiliini	12,0	18,7

Keksinnön mukaisten yhdisteiden terapeutti-indeksi on yleisesti korkeampi kuin vertailuun käytetyn amitryptiliinin.

#### Nikotiinikuolleisuuden inhibiointi hiirissä

Testit suoritettiin valkoisilla hiirillä käyttämällä Stonen menetelmää [Arch. Int. Pharmacodyn., 177, 419 (1958)]. Eläimet käsiteltiin testattavilla yhdisteillä peroraalisesti, sitten tunnin kuluttua nikotiinia injektoitiin intravenoosisesti 1,4 mg/kg:n annoksena. Tunnin kuluessa havaitut spasmit ja kuolleisuus (letaliteetti) rekisteröitiin, ED<sub>50</sub>-arvot ja terapeutti-indeksi laskettiin jokaiselle testatulle uudelle yhdisteelle ja triheksyfenidyyylille (alfa-sykloheksyyli-alfa-fenyylipiperidiinipropanoli-hydrokloridi), jota käytettiin vertailuun. Saadut tulokset on esitetty taulukossa V.

Taulukko V

Yhdiste esim. n:o	ED <sub>50</sub> mg/kg	Terapeuttinen indeksi LD <sub>50</sub> /ED <sub>50</sub>
1	72	27,8
3	7	111,0
4	35	57,0
5	13	154,0
6	5	50,0
7	15	66,7
8	15	30,0
9	17	52,9
10	21	42,9
triheksyfenidyyli	20	18,25

Tremoriinilla aiheutetun vapinan inhibiointi hiirissä

Testit suoritettiin Everettin mukaisesti [Science, 124, 79 (1956)]. Vapina saatiin aikaan tremoriinilla (1,1'-(2-buty-nyleeni)-dipyrollidiini), jota annettiin intraperitoneaalisesti 20 mg/kg. Testattavat yhdisteet annettiin peroraalisesti eläimille tuntia ennen tremoriinin antamista ja kehittynyt vapina arvioitiin 45 minuutin kuluttua tremoriinin antamisen jälkeen. Tulokset on esitetty taulukossa VI.

Taulukko VI

Yhdiste esim. n:o	ED <sub>50</sub> mg/kg	Terapeuttinen indeksi LD <sub>50</sub> /ED <sub>50</sub>
1	16,0	125,0
3	15,0	52,0
4	42,0	47,6
7	37,5	26,7
13	4,0	75,0
14	8,1	19,8
triheksyfenidyyli	15,0	24,3

Koska nikotiinikuolleisuuden ja vapinan inhibiointi on luonteenomaista aineen antiparkinsonistiselle aktiivisuudelle,

taulukoista V ja VI voidaan tehdä se johtopäätös, että keksinnön mukaisten yhdisteiden antiparkinsonistinen aktiivisuus on parempi kuin vertailuna käytettyjen tunnettujen yhdisteiden aktiivisuus, mitä tulee absoluuttiseen annostukseen tai terapeuttiseen indeksiin.

#### Antiarytmisen aktiivisuus rotissa

Uusien yhdisteiden antiarytmistä aktiivisuutta tutkittiin vaikuttamalla akonitiinilla aikaansaatuun arytmiaan 160 - 200 g painavissa rotissa Marmon et al.:n muunnetun menetelmän mukaisesti [Arzneim.-Forsch., 20, 12 (1970)]. Eläimet anestetisoitiin antamalla niille 1,2 g/kg etyyliuretaania intraperitoneaalisesti. Akonitiinia annettiin 75 /kg intravenoosisesti. Testattavat yhdisteet annettiin perorallisesti 30 minuuttia ennen akonitiinikäsittelyä. Havaittu inhibiointi on esitetty taulukossa VII prosentteina. Testissä vertailuun käytettiin lidokaiinia ja kinidiiniä.

#### Taulukko VII

Yhdiste esim. n:o	Annos mg/kg	Inhibiointi %
1	4	45,5
15	4	54,2
21	4	62,9
lidokaiini	4	23,4
kinidiini	4	27,3

Taulukosta VII nähdään, että keksinnön mukaisten yhdisteiden antiarytmisen aktiivisuus on parempi kuin vertailuna käytettyjen tunnettujen yhdisteiden aktiivisuus.

#### Antianginoosinen aktiivisuus rotissa

Yhdisteiden antianginoosinen aktiivisuus määritettiin anestetisoiduissa (tähän tarkoitukseen käytettiin kloraloosiuretaania) koiraspuolisissa, 180 - 220 g painavissa rotissa Ni-

schultzin mukaisesti [Arzneim.-Forsch., 5, 680 (1955)]. Ko-keellinen kororaani-insuffisienssi saatiin aikaan antamalla glanduitriiniä - aivolisäkkeen takalohkon uutetta - intrave-noosisesti 4 IU/kg:n annoksena. Sydänkäyrän T-aallon korkeus mitattiin ennen glanduitriinin antamista ja sen jälkeen sekä kontrolli- että käsitellyissä ryhmissä ja laskettiin testat-tujen yhdisteiden aikaansaama inhibiointi. Testissä vertai-luun käytettiin prenyyliamiinia (3,3-difenyylipropyyli-1-me-tyylifenetyyliamiini-laktaattia).

#### Taulukko VIII

Yhdiste esim. n:o	Annos mg/kg	Inhibiointi %
15	2	55,4
21	3	83,6
<u>prenyyliamiini</u>	<u>2</u>	<u>41,3</u>

Esillä olevan keksinnön mukaan valmistettujen yhdisteiden terapeuttisia ominaisuuksia on myös tarkasteltu vertailuko-keiden avulla.

Vertailuyhdisteeksi valittiin US-patenttijulkaisujen 4,229,350 ja 4,208,410 esimerkin 6 mukainen yhdiste 2-kloori-12(3-dimetyyliamino-2-metyylipropyyli)-12H-dibentso[d,g]-[1,3,6]dioksatsosiini-vetykloridi, joka on kaupallisesti saatavissa oleva yhdiste. Sen kansainvälinen geneerinen nimi on traboksopiini.

Verrattaessa traboksopiinin terapeuttisia ominaisuuksia esillä olevien yhdisteiden aktiivisuuksiin voitiin todeta seuraavaa:

Taulukossa III tarkastellun aktiivisuuden kohdalla trabokso-piinin ED<sub>50</sub>-arvo on 25,0 mg/kg ja sen terapeuttinen indeksi 10,8. Näin ollen traboksopiinin aktiivisuus on huomattavasti alhaisempi kuin esimerkkien 1 ja 4 mukaisten yhdisteiden ak-

tiivisuus. Mitä tulee tetrabenatiiniannoksen antagonismin (ks. taulukko IV) traboksopiini ei ylipäänsä ole aktiivinen, vaan sen kohdalla esiintyy toksinen vuorovaikutus. Kokeella tutkitaan antidepressiivistä aktiivisuutta. Taulukossa V esitetyn nikotiinikuolleisuuden inhibioidin yhteydessä traboksopiinin ED<sub>50</sub>-arvo on 11,2 mg/kg, kun taas sen terapeutinen indeksi on 25. Verrattaessa esimerkin 3 ja 5 mukaisten yhdisteiden arvoihin on varsin ilmeistä, että traboksopiini on vähemmän aktiivinen. Taulukossa VI on esitetty yhdisteiden kyky estää tremoriinilla aiheutettu vapina. Traboksopiinin aktiivisuus on tässä tapauksessa 11 mg/kg (ED<sub>50</sub>-arvo) ja sen terapeutinen indeksi 25. Näin ollen traboksopiini on vähemmän aktiivinen kuin esimerkeissä 1, 3 ja 13 esitetyt yhdisteet. Traboksopiinilla ei ole ylipäänsä antiarytmistä vaikutusta, kun taas kaikilla taulukossa VII esitetyillä yhdisteillä on tällainen aktiivisuus. Myöskään antianginoosista aktiivisuutta ei ole havaittavissa traboksopiinilla. Esimerkkien 15 ja 21 mukaisilla yhdisteillä on sen sijaan erittäin edullinen vaikutus (ks. taulukko VIII).

Yhteenvedon voidaan todeta, että korvaamalla tunnettujen yhdisteiden aminoalkyyliosa aminoalkanoyyli-ryhmällä saadaan aikaan uusia yhdisteitä, joilla on uusia antidepressiivisiä, antiarytmisiä ja antianginoosisia vaikutuksia.

Yllä olevista farmakologisista testituloksista voidaan tehdä se johtopäätös, että uusia kaavan (I) mukaisia yhdisteitä tai niiden farmaseuttisesti sopivia happoadditiosuoloja voidaan käyttää aktiivisena aineena farmaseuttisissa koostumuksissa. Keksinnön mukaiset farmaseuttiset koostumukset sisältävät terapeuttisesti aktiivisen määrän kaavan (I) mukaista yhdistettä tai sen farmaseuttisesti sopivaa happoadditiosuola sekä yhtä tai useampaa tavanomaista lisäainetta.

Keksinnön mukainen farmaseuttinen koostumus, jolla on erityisesti paikallinen anesteettinen, rauhoittava tai antiparinsonistinen aktiivisuus, valmistetaan sekoittamalla kaavan

(I) mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti sopiva happo-additiosuola yhden tai useamman farmaseuttisesti sopivan lisäaineen, esim. kantoaineen kanssa ja saatu seos muunnetaan farmaseuttiseksi koostumukseksi sinänsä tunnetulla tavalla. Lisäaineita ja menetelmiä on esitetty esim. julkaisussa Remington's Pharmaceutical Sciences, 16. painos, Mack Publishing Company, Easton, USA, 1980.

Yleisesti keksinnön mukaiset farmaseuttiset koostumukset sopivat peroraaliseen tai parenteraaliseen käyttöön tai paikalliseen hoitoon ja ne voivat olla kiinteitä tai nestemäisiä.

Kiinteät farmaseuttiset koostumukset voivat olla jauheita, kapseleita, tabletteja, rakeita jne. ja ne voivat sisältää lisäaineina sideaineita, kuten gelatiinia, sorbitolia, polyvinyylipyrrolidonia jne., täyteaineita, kuten laktoosia, glukoosia, tärkkelystä, kalsiumfosfaattia jne., tabletoimisapuaineita, kuten magnesiumstearaattia, talkkia, polyeteeniglykolia, piihappoa jne., kostutusaineita, kuten natriumlauryylisulfaattia jne.

Oraaliseen käyttöön tarkoitettujen nestemäisten farmaseuttisten koostumusten lisäaineita ovat etenkin suspendointiaineet, kuten sorbitoli, sokeriliuokset, gelatiini, karboksimetyyliselluloosa jne., emulgointiaineet, kuten sorbitaanimono-oleaatti jne., liuottimet, kuten öljyt, öljyesteryglyseroli, propyleeniglykoli, etanoli jne., säilöntäaineet, kuten metyyli-p-hydroksibentsoaatti jne.

Parenteraaliseen käyttöön tarkoitettut farmaseuttiset koostumukset ovat yleensä steriilejä liuoksia.

Keksinnön mukaiset farmaseuttiset koostumukset sisältävät yleensä 0,1 - 95,0 % aktiivista ainetta. Tavallinen päivittäinen annos täysikasvuiselle potilaalle on 0,1 - 20 mg kaa-  
van (I) mukaista yhdistettä tai sen farmaseuttisesti sopivaa

suolaa. Varsinainen annostus riippuu useista tekijöistä, kuten hoidettavasta tilasta ja potilaasta, hoitomenetelmästä jne.

Keksintöä havainnollistetaan edelleen seuraavien esimerkkien avulla.

#### Esimerkki 1

12H-12-[(4-metyylipiperatsinyyli)-asetyyli]-dibentso[d,g]-[1,3,6]dioksatsosiini-dimaleaatti

A) Seos, jossa on 30,0 g (0,141 moolia) 12H-12-dibentso[d,g][1,3,6]dioksatsosiinia (sk. 189 - 191°C), 150 cm<sup>3</sup> vedetöntä tolueenia ja 19,5 g (0,173 moolia) klooriasetyylikloridia, kuumennetaan kiehumispisteeseen ja sitä keitetään palautusjäähdyttämällä 2 tunnin ajan. Sitten reaktioseokseen lisätään vielä 19,5 g (0,173 moolia) klooriasetyylikloridia ja keitetään palautusjäähdyttämällä vielä 4 tunnin ajan. Seos jäähdytetään 25°C:seen ja kaadetaan murskattuun jäähän sekoittaen. Sekoitetaan tunnin ajan, sitten kiintoaineet suodatetaan, pestään vedellä ja kiteytetään uudelleen isopropanolista.

Näin saadaan 35,6 g (87,3 %) 12H-12-(2-klooriasetyyli)-dibentso[d,g][1,3,6]dioksatsosiinia, sp. 151 - 153°C.

Analyysi yhdisteelle C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>ClNO<sub>3</sub> (289,7):

laskettu: C 62,19 %, H 4,18 %, Cl 12,24 %, N 4,83 %,

saatu: C 62,57 %, H 4,12 %, Cl 12,23 %, N 4,77 %.

B) Seosta, jossa on 12,0 g (0,041 moolia) 12H-12-(2-klooriasetyyli)-dibentso[d,g][1,3,6]dioksatsosiinia, 130 m<sup>3</sup> vedetöntä bentseeniä ja 27,6 g (0,276 moolia) 4-metyylipiperatsiinia, keitetään palautusjäähdyttämällä 6 tunnin ajan, sitten se jäähdytetään 25°C:seen ja saostunut suola suodatetaan. Orgaaninen suodos pestään vedellä, kuivatetaan vedettömän magnesiumsulfaatin päällä, liuotin tislataan pois ja jäännös kiteytetään isopropanolista. Tuote kiteytetään uudelleen isopropanolista.

Näin saadaan 9,7 g (66,4 %) 12H-12-[(4-metyylipiperatsinyyli)-asetyyli]-dibentso[d,g][1,3,6]dioksatsosiinia, sp. 160 - 162°C.

Analyysi yhdisteelle  $C_{20}H_{23}N_3O_3$  (353,425):  
 laskettu: C 67,97 %, H 6,56 %, N 11,89 %,  
 saatu: C 68,14 %, H 7,02 %, N 11,78 %.

C) Sekoitettuun liuokseen, jossa on 8,4 g (0,024 moolia) 12H-12-[(4-metyylipiperatsinyyli)-asetyyli]-dibentso[d,g][1,3,6]dioksatsosiinia 100 cm<sup>3</sup>:ssa isopropanolia, lisätään 20°C:ssa liuos jossa on 5,6 g (0,048 moolia) maleiinihappoa 30 cm<sup>3</sup>:ssa isopropanolia. Reaktioseosta sekoitetaan 2 tunnin ajan, sitten se jäähdytetään 0°C:seen, sekoitetaan vielä tunnin ajan ja sitten tuote suodatetaan, pestään isopropanolilla ja kiteytetään uudelleen metanolista.

Saadaan 10,5 g (74,7 %) otsikkoyhdistettä, sp. 179 - 183°C.

Analyysi yhdisteelle  $C_{28}H_{31}N_3O_{11}$  (585,572):  
 laskettu: C 57,43 %, H 5,34 %, N 7,18 %,  
 saatu: C 57,38 %, H 5,31 %, N 7,06 %.

### Esimerkki 2

12H-12-[(N-sykloheksyyli-N-metyyliamino)asetyyli]-dibentso[d,g][1,3,6]dioksatsosiini-maleaatti

A) Seosta, jossa on 13,0 g (0,045 moolia) 12H-12-klooriasetyyli-dibentso[d,g][1,3,6]dioksatsosiinia, 150 cm<sup>3</sup> vedetöntä bentseeniä ja 32,2 g (0,28 moolia) N-sykloheksyyli-N-metyyliamiinia, kuumennetaan palautusjäähdyttäen 8 tunnin ajan. Tuote eristetään esimerkin 1 osassa B) esitetyllä tavalla ja kiteytetään uudelleen isopropanolista, jolloin saadaan 13,9 g (84,2 %) 12H-12-[(N-sykloheksyyli-N-metyyliamino)-asetyyli]-dibentso[d,g][1,3,6]dioksatsosiinia, sp. 103 - 105°C.

Analyysi yhdisteelle  $C_{22}H_{26}N_2O_3$  (366,463):

laskettu: C 72,11 %, H 7,15 %, N 7,64 %,

saatu: C 72,17 %, H 7,18 %, N 7,60 %.

B) 12,8 g (0,035 moolia) 12H-12-[(N-sykloheksyyli-N-metyyli-amino)-asetyyli]-dibentso[d,g][1,3,6]dioksatsosiinia ja 4,2 g (0,036 moolia) maleiinihappoa saatetaan reagoimaan esimerkin 1 kohdassa C) esitetyllä tavalla. Kiteytetään uudelleen isopropanolista, jolloin saadaan 14,9 g (88,2 %) otsikkoyhdistettä, sp. 148 - 150°C.

Analyysi yhdisteelle  $C_{26}H_{30}N_2O_7$  (482,536):

laskettu: C 64,72 %, H 6,27 %, N 4,81 %,

saatu: C 64,58 %, H 6,34 %, N 5,67 %.

### Esimerkki 3

12H-12-[2-(isopropyyliamino)-asetyyli]-2-klooridibentso[d,g][1,3,6]dioksatsosiini-hydrokloridi

A) Seosta, jossa on 24,8 g (0,10 moolia) 12H-2-kloori-dibentso[d,g][1,3,6]dioksatsosiinia (sp. 182 - 184°C), 300 cm<sup>3</sup> vedetöntä tolueenia ja 23,0 g (0,20 moolia) 2-klooriasetyyli-kloridia, kuumennetaan palautusjäähdyttään 4 tunnin ajan. Seos jäähdytetään 25°C:seen, liuotin poistetaan alennetussa paineessa ja jäännös hierotaan bentseenillä kiteytymisen aikaansaamiseksi. Tuote kiteytetään uudelleen isopropanolista, jolloin saadaan 23,1 g (71,3 %) 12H-12-klooriasetyyli-2-kloori-dibentso[d,g][1,3,6]dioksatsosiinia, sp. 149 - 151°C.

Analyysi yhdisteelle  $C_{15}H_{11}Cl_2NO_3$  (324,2):

laskettu: C 55,57 %, H 3,42 %, Cl 21,87 %, N 4,32 %,

saatu: C 55,48 %, H 3,63 %, Cl 21,95 %, N 4,28 %.

B) Seosta, jossa on 15,0 g (0,046 moolia) esimerkin 3 kohdassa A) valmistettua klooriasetyylijohdannaista, 180 cm<sup>3</sup> vedetöntä bentseeniä ja 17,7 g (0,30 moolia) isopropyyliamiinia, kuumennetaan palautusjäähdyttään 4 tunnin ajan. Orgaaninen liuotin poistetaan alennetussa paineessa, jäännöstä

sekoitetaan dietyylieetterin (100 cm<sup>3</sup>) ja veden (80 cm<sup>3</sup>) kanssa 30 minuutin ajan. Orgaaninen faasi erotetaan, kuivataan vedettömän magnesiumsulfaatin päällä, jäähdytetään 0°C:seen ja käsitellään kloorivedyllä kyllästetyllä dietyylieetterillä sekoittaen, kunnes pH-arvo on 4. Kiteet suodatetaan, suspendoidaan dietyylieetteriin ja suodatetaan jälleen. Menetelmä toistetaan kahdesti ja tuote kiteytetään uudelleen etanolista, jolloin saadaan 13,0 g (74,0 %) otsikko-yhdistettä valkoisina kiteinä, sp. 235 - 240°C.

Analyysi yhdisteelle C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (383,282):

laskettu: C 56,41 %, H 5,26 %, Cl 18,50 %, N 7,31 %,  
Cl<sup>-</sup> 9,25 %,

saatu: C 56,15 %, H 5,60 %, Cl 17,96 %, N 7,16 %,  
Cl<sup>-</sup> 9,08 %.

#### Esimerkki 4

12H-12-[(4-metyylipiperatsinyyli)-asetyyli]-2-klooridibentso[d,g][1,3,6]dioksatsosiini-dimaleaatti

A) Seosta, jossa on 49,0 g (0,129 moolia) 12H-12-klooriasetyyli-2-klooridibentso[d,g][1,3,6]dioksatsosiinia, 80,0 g (0,80 moolia) 4-metyylipiperatsiinia ja 410 cm<sup>3</sup> vedetöntä bentseeniä, kuumennetaan palautusjäähdyttään 4 tunnin ajan. Sitten orgaaninen liuotin ja 4-metyylipiperatsiinin ylimäärä poistetaan alennetussa paineessa. Jäännökseen lisätään 150 cm<sup>3</sup> bentseeniä ja 10 cm<sup>3</sup> vettä ja seosta sekoitetaan 30 minuutin ajan, orgaaninen faasi erotetaan ja pestään vedellä 3 kertaa käyttämällä kulloinkin 80 cm<sup>3</sup> vettä. Orgaaniseen liuokseen lisätään 45,0 g (0,30 moolia) viinihappoa 150 cm<sup>3</sup>:ssa vettä ja seosta sekoitetaan tunnin ajan ja faasit erotetaan. Vesipitoiseen faasiin lisätään 150 cm<sup>3</sup> bentseeniä, seosta sekoitetaan ja käsitellään 25-%:isella vesipitoisella ammoniakilla, kunnes pH-arvo on 9 - 10. Sekoittamista jatketaan tunnin ajan, sitten orgaaninen faasi erotetaan, kuivatetaan vedettömän magnesiumsulfaatin päällä ja liuotin poistetaan alennetussa paineessa. Jäännöstä sekoite-

taan bentsenin kanssa kiteytymisen aikaansaamiseksi, kiteet suodatetaan, suspendoidaan bentseeniin ja suodatetaan jälleen. Tuote kiteytetään uudelleen isopropanolista, jolloin saadaan 38,0 g (76,0 %) 12H-12-[(4-metyylipiperatsino)-asetyyli]-2-kloori-dibentso[d,g][1,3,6]dioksatsosiinia, sp. 124 - 127°C.

Analyysi yhdisteelle  $C_{20}H_{22}ClN_3O_3$  (387,870):

laskettu: C 61,93 %, H 5,72 %, Cl 9,14 %, N 10,83 %,

saatu: C 62,18 %, H 5,93 %, Cl 9,18 %, N 10,61 %.

B) 34,1 g (0,088 moolia) 12H-12-[(4-metyylipiperatsinyyli)-asetyyli]-2-klooridibentso[d,g][1,3,6]dioksatsosiinia ja 20,4 g (0,176 moolia) maleiinihappoa saatetaan reagoimaan esimerkin 1 kohdan C) mukaisesti, jolloin saadaan happoadditiosuola. Kiteytetään uudelleen metanolista, jolloin saadaan 44,2 g (81 %) otsikkoyhdistettä, sp. 188 - 190°C.

Analyysi yhdisteelle  $C_{28}H_{30}ClN_3O_{11}$  (620,014):

laskettu: C 54,24 %, H 4,88 %, Cl 5,72 %, N 6,78 %,

saatu: C 54,18 %, H 5,12 %, Cl 5,70 %, N 6,62 %.

#### Esimerkki 5

12H-12-[(N-sykloheksyyli-N-metyyliamino)-asetyyli]-2-kloori-dibentso[d,g][1,3,6]dioksatsosiini-maleaatti

A) Seosta, jossa on 35,0 g (0,108 moolia) 12H-12-klooriasetyyli-2-kloori-dibentso[d,g][1,3,6]dioksatsosiinia, 350 cm<sup>3</sup> vedetöntä bentseeniä ja 2 x 76,9 g (2 x 0,678 moolia) N-sykloheksyyli-N-metyyliamiinia, kuumennetaan palautusjäähdyttään kaikkiaan 12 tunnin ajan. Tuote eristetään esimerkin 4 osassa A) esitetyllä tavalla. Raaka tuote kiteytetään, sitten se kiteytetään uudelleen petrolieetteristä, jolloin saadaan 32,1 g (79,8 %) 12H-12-[(N-sykloheksyyli-N-metyyliamiini)-asetyyli]-2-kloori-dibentso[d,g][1,3,6]dioksatsosiinia, sp. 93 - 95°C.

Analyysi yhdisteelle  $C_{22}H_{25}ClN_2O_3$  (400,909):

laskettu: C 65,91 %, H 6,29 %, Cl 8,84 %, N 6,99 %,

saatu: C 65,60 %, H 7,00 %, Cl 8,89 %, N 6,61 %.

B) 30,0 g (0,075 moolia) 12H-12-[(N-sykloheksyyli-N-metyyliamino)-asetyyli]-2-kloori-dibentso[d,g][1,3,6]dioksatsosiinia ja 8,7 g (0,075 moolia) maleiinihappoa saatetaan reagoimaan esimerkin 1 kohdassa C) esitetyllä tavalla. Tuote kiteytetään uudelleen metanolista, jolloin saadaan 34,8 g (89,7 %) otsikkoyhdistettä, sp. 191 - 193°C.

Analyysi yhdisteelle  $C_{26}H_{29}ClN_2O_7$  (516,980):

laskettu: C 60,41 %, H 5,65 %, Cl 6,86 %, N 5,42 %,

saatu: C 61,23 %, H 5,92 %, Cl 6,79 %, N 5,30 %.

#### Esimerkki 6

12H-12-(dietyyliamino-asetyyli)-2-kloori-dibentso[d,g][1,3,6]dioksatsosiini-hydrokloridi

A) Seosta, jossa on 32,4 g (0,10 moolia) 12H-12-klooriasetyyli-2-kloori-dibentso[d,g][1,3,6]dioksatsosiinia, 2 x 36,5 g (2 x 0,50 moolia) dietyyliamiinia ja 250 cm<sup>3</sup> vedetöntä bentseeniä, kuumennetaan palautusjäähdyttäen kaikkiaan 6 tunnin ajan. Tuote eristetään esimerkin 4 osassa A) esitetyllä tavalla. Raakatuotteena saatu keltaisenruskea, viskooosi öljy kiteytetään ja kiteytetään uudelleen n-heksaanista. Näin saadaan 28,5 g (78,9 %) 12H-12-(dietyyliamino-asetyyli)-2-kloori-dibentso[d,g][1,3,6]dioksatsosiinia, sp. 75 - 80°C.

Analyysi yhdisteelle  $C_{19}H_{21}ClN_2O_3$  (360,844):

laskettu: C 63,24 %, H 5,87 %, Cl 9,83 %, N 7,76 %,

saatu: C 63,96 %, H 5,32 %, Cl 9,85 %, N 7,50 %.

B) 19,0 g (0,053 moolia) esimerkin 6 osassa A) valmistettua dioksatsosiinia käsitellään 20 % kloorivetyä sisältävällä isopropanolilla, jolloin saadaan vastaava happoadditiosuola. Kiteytetään isopropanolista, jolloin saadaan 17,5 g (82,9 %) otsikkoyhdistettä, sp. 198 - 201°C.

Analyysi yhdisteelle  $C_{19}H_{22}Cl_2N_2O_3$  (397,302):

laskettu: C 57,44 %, H 5,58 %, Cl 17,85 %, N 7,05 %,  
Cl<sup>-</sup> 8,92 %,

saatu: C 57,56 %, H 5,84 %, Cl 17,50 %, N 7,06 %,  
Cl<sup>-</sup> 8,88 %.

#### Esimerkki 7

(±)-12H-12-[(2-metyylipiperidinyyli)-asetyyli]-2-klooridibentso[d,g][1,3,6]dioksatsosiini-hydrokloridi

A) Seosta, jossa on 32,4 g (0,10 moolia) 12H-12-klooriasetyyli-2-kloori-dibentso[d,g][1,3,6]dioksatsosiinia, 39,7 g (0,40 moolia) 2-metyylipiperidiiniä ja 250 cm<sup>3</sup> vedetöntä bentseeniä, kuumennetaan palautusjäähdyttään 4 tunnin ajan. Reaktiotuote eristetään esimerkin 4 osassa A) esitetyllä tavalla. Raaka tuote kiteytetään, sitten se kiteytetään uudelleen isopropanolista, jolloin saadaan 30,8 g (79,6 %) (±)-12H-12-[(2-metyylipiperidinyyli)-asetyyli]-2-klooridibentso[d,g][1,3,6]dioksatsosiinia, sp. 90 - 92°C.

Analyysi yhdisteelle  $C_{21}H_{23}ClN_2O_3$  (386,882):

laskettu: C 65,20 %, H 5,99 %, Cl 9,16 %, N 7,24 %,

saatu: C 65,01 %, H 6,33 %, Cl 9,15 %, N 7,08 %.

B) 9,6 g (0,0248 moolia) osassa A) valmistettua emästä käsitellään kloorivedyllä kyllästetyllä dietyylieetterillä esimerkin 3 kohdassa A) esitetyllä tavalla, jolloin saadaan 10,3 g (98,1 %) otsikkoyhdistettä, sp. 146 - 154°C (haj.).

Analyysi yhdisteelle  $C_{21}H_{24}Cl_2N_2O_3$  (423,342):

laskettu: C 59,58 %, H 5,71 %, Cl 16,75 %, N 6,62 %,  
Cl<sup>-</sup> 8,38 %,

saatu: C 58,45 %, H 6,11 %, Cl 16,92 %, N 6,65 %,  
Cl<sup>-</sup> 8,47 %.

Esimerkki 8

12H-12-pyrrolidinyyliasetyyli-2-klooridibentso[d,g][1,3,6]-dioksatsosiini-maleaatti

A) Seosta, jossa on 22,0 g (0,068 moolia) 12H-12-klooriasetyyli-2-kloori-dibentso[d,g][1,3,6]dioksatsosiinia, 24,2 g pyrrolidiinia ja 250 cm<sup>3</sup> bentseeniä, kuumennetaan palautusjäähdyttään 3 tunnin ajan. Reaktiotuote eristetään esimerkin 4 osassa A) esitetyllä tavalla. Raaka tuote kiteytetään, sitten se kiteytetään uudelleen petrolieetteristä, jolloin saadaan 19,8 g (81,1 %) 12H-12-pyrrolidinyyliasetyyli-2-kloori-dibentso[d,g][1,3,6]dioksatsosiinia, sp. 80 - 83°C.

Analyysi yhdisteelle C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (358,827):

laskettu: C 63,60 %, H 5,34 %, Cl 9,88 %, N 7,81 %,  
saatu: C 63,11 %, H 4,82 %, Cl 9,80 %, N 7,71 %.

B) 14,0 g (0,039 moolia) 12H-12-pyrrolidinyyliasetyyli-2-kloori-dibentso[d,g][1,3,6]dioksatsosiinia ja 4,6 g (0,04 moolia) maleiinihappoa saatetaan reagoimaan esimerkin 1 kohdassa C) esitetyllä tavalla. Muodostunut happoadditiosuola kiteytetään uudelleen etanolista, jolloin saadaan 15,8 g (85,5 %) otsikkoyhdistettä, sp. 187 - 192°C.

Analyysi yhdisteelle C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>7</sub> (474,899):

laskettu: C 58,17 %, H 4,88 %, Cl 7,47 %, N 5,90 %,  
saatu: C 58,48 %, H 4,50 %, Cl 7,47 %, N 5,93 %.

Esimerkki 9

12H-12-morfolinyyliasetyyli-2-klooridibentso[d,g][1,3,6]-dioksatsosiini-maleaatti

A) Seosta, jossa on 25,0 g (0,077 moolia) 12H-12-klooriasetyyli-2-klooridibentso[d,g][1,3,6]dioksatsosiinia, 30,4 g (0,35 moolia) morfoliinia ja 250 cm<sup>3</sup> vedetöntä bentseeniä, kuumennetaan palautusjäähdyttään 3 tunnin ajan. Reaktiotuote eristetään esimerkin 4 osassa A) esitetyllä tavalla. Raaka tuote kiteytetään heksaanista ja kiteytetään uudelleen iso-

propanolista. Näin saadaan 24,9 g (86,2 %) 12H-12-morfolinyyliasetyyli-2-klooridibentso[d,g][1,3,6]dioksatsosiinia, sp. 123 - 125°C.

Analyysi yhdisteelle  $C_{19}H_{19}ClN_2O_4$  (374,827):

laskettu: C 60,88 %, H 5,11 %, Cl 9,46 %, N 7,47 %,

saatu: C 59,70 %, H 5,70 %, Cl 9,52 %, N 7,21 %.

B) 20,0 g (0,053 moolia) 12H-12-morfolinyyliasetyyli-2-kloori-dibentso[d,g][1,3,6]dioksatsosiinia käsitellään 6,2 g:lla (0,053 moolia) maleiinihappoa esimerkin 1 kohdassa C) esitetyllä tavalla, jolloin saadaan vastaava maleaatti, joka kiteytetään uudelleen etanolista. Näin saadaan 20,2 g (77,7 %) otsikkoyhdistettä, sp. 197 - 199°C.

Analyysi yhdisteelle  $C_{23}H_{23}ClN_2O_8$  (490,898):

laskettu: C 56,28 %, H 4,72 %, Cl 7,22 %, N 5,71 %,

saatu: C 56,71 %, H 4,88 %, Cl 7,23 %, N 5,72 %.

#### Esimerkki 10

12H-12-[2-(syklopropyyliamino)-asetyyli]-2-klooridibentso[d,g][1,3,6]dioksatsosiini-maleaatti

A) Seosta, jossa on 25,0 g (0,077 moolia) 12H-12-klooriasetyyli-2-klooridibentso[d,g][1,3,6]dioksatsosiinia, 2 x 8,6 g (2 x 0,15 moolia) syklopropyyliamiinia ja 200 cm<sup>3</sup> vedetöntä bentseeniä, kuumennetaan palautusjäähdyttäen 11 tunnin ajan. Reaktiotuote eristetään esimerkin 4 osassa A) esitetyllä tavalla. Raaka tuote kiteytetään ja sitten se kiteytetään uudelleen petrolieetteristä, jolloin saadaan 18,3 g (69,1 %) 12H-12-[2-(syklopropyyliamino)-asetyyli]-2-klooridibentso[d,g][1,3,6]dioksatsosiinia, sp. 80 - 85°C.

Analyysi yhdisteelle  $C_{18}H_{17}ClN_2O_3$  (344,800):

laskettu: C 62,70 %, H 4,97 %, Cl 10,28 %, N 8,12 %,

saatu: C 63,02 %, H 4,60 %, Cl 10,35 %, N 8,01 %.

B) 11,4 g (0,033 moolia) yllä osassa A) valmistettua emästä käsitellään 3,9 g:lla (0,034 moolia) maleiinihappoa esimer-

kin 1 osassa C) esitetyllä tavalla, jolloin saadaan vastaava maleaatti, joka kiteytetään uudelleen etanolista, jolloin saadaan 11,9 g (78,3 %) otsikkoyhdistettä, sp. 176 - 181°C.

Analyysi yhdisteelle  $C_{22}H_{21}ClN_2O_7$  (460,872):

laskettu: C 57,34 %, H 4,59 %, Cl 7,69 %, N 6,08 %,

saatu: C 57,70 %, H 5,00 %, Cl 7,91 %, N 6,15 %.

#### Esimerkki 11

12H-12-dietyylikarbamoyyli-2-kloori-dibentso[d,g][1,3,6]dioksaatsosiini

50-%:inen dispersio, jossa on 4,8 g (0,10 moolia) natriumhydridiä mineraaliöljyssä, lisätään sekoittaen 25°C:ssa 100 cm<sup>3</sup>:iin dimetyyliformamidia. Sitten seokseen lisätään vakiossa 20°C:n lämpötilassa 24,8 g (0,10 moolia) 12H-2-kloori-dibentso[d,g][1,3,6]dioksaatsosiinia. Reaktioseos kuumennetaan 40°C:seen ja sitä sekoitetaan tunnin ajan tässä lämpötilassa, sitten se jäädytetään 20°C:seen. Seokseen lisätään 20,3 g (0,15 moolia) N,N-dietyylikarbamoyylikloridia, sitten reaktioseosta sekoitetaan 16 tunnin ajan 40°C:ssa. Muodostunut viskoosi öljy erotetaan, liuotetaan 150 cm<sup>3</sup>:iin bentseeniä, pestään 3 kertaa vedellä käyttämällä kulloinkin 80 cm<sup>3</sup> vettä. Orgaaninen liuos kuivatetaan vedettömän magnesiumsulfaatin päällä, liuotin poistetaan alennetussa paineessa, jäännös käsitellään petrolieetterillä kiteytymisen aikaansaamiseksi. Raaka tuote kiteytetään uudelleen isopropanolista. Näin saadaan 22,9 g (66,0 %) otsikkoyhdistettä, sp. 93 - 95°C.

Analyysi yhdisteelle  $C_{18}H_{19}ClN_2O_3$  (346,823):

laskettu: C 62,34 %, H 5,52 %, Cl 10,22 %, N 8,08 %,

saatu: C 62,83 %, H 5,45 %, Cl 10,48 %, N 8,00 %.

Esimerkki 12

12H-12-[3-(4-metyylipiperatsinyyli)-propionylyli]-2-kloori-dibentso[d,g][1,3,6]dioksatsosiini-dimaleaatti

A) Seosta, jossa on 24,8 g (0,10 moolia) 12H-2-kloori-dibentso[d,g][1,3,6]dioksatsosiinia, 150 cm<sup>3</sup> vedetöntä bentseeniä ja 25,4 g (0,20 moolia) 3-klooripropionylyli-kloridia, kuumennetaan palautusjäähdyttäen 5 tunnin ajan. Liuotin poistetaan alennetussa paineessa, jäännös liuotetaan 150 cm<sup>3</sup>:iin bentseeniä, ja saatu liuos kaadetaan murskattuun jäähän. Seosta sekoitetaan tunnin ajan, orgaaninen faasi erotetaan, pestään 4 x 100 cm<sup>3</sup>:llä 5-%:ista natriumbikarbonaatin vesiliuosta, sitten 100 cm<sup>3</sup>:llä vettä. Orgaaninen liuos kuivatetaan vedettömän magnesiumsulfaatin päällä, liuotin poistetaan alennetussa paineessa, ja jäännös kiteytetään isopropanolilla. Raaka tuote kiteytetään uudelleen isopropanolista, jolloin saadaan 26,7 g (79,0 %) 12H-12-(3-klooripropionylyli)-2-klooridibentso[d,g][1,3,6]dioksatsosiinia, sp. 76 - 81°C.

Analyysi yhdisteelle C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>3</sub> (338,193):

laskettu: C 56,82 %, H 3,87 %, Cl 20,97 %, N 4,14 %,

saatu: C 56,41 %, H 3,30 %, Cl 21,35 %, N 4,04 %.

B) Seosta, jossa on 33,8 g (0,10 moolia) 12H-12-(3-klooripropionylyli)-2-klooridibentso[d,g][1,3,6]dioksatsosiinia, 60,0 g (0,60 moolia) 4-metyylipiperatsiinia ja 250 cm<sup>3</sup> vedetöntä bentseeniä, kuumennetaan palautusjäähdyttäen 5 tunnin ajan. Reaktiotuote eristetään esimerkin 4 kohdan A) mukaisesti. Saadaan 30,0 g raakaa 12H-12-[3-(4-metyylipiperatsino)-propionylyli]-2-kloori-dibentso[d,g][1,3,6]dioksatsosiinia ruskeana, viskoosina nesteenä.

C) 30,0 yllä osassa B) valmistettua raakaa emästä ja 18,6 g (0,16 moolia) maleiinihappoa saatetaan reagoimaan esimerkin 1 kohdassa C) esitetyllä tavalla, jolloin saadaan vastaava suola, joka kiteytetään uudelleen metanolista. Näin saadaan 24,6 g (67,0 %) otsikkoyhdistettä, sp. 185 - 187°C.

Analyysi yhdisteelle  $C_{29}H_{32}ClN_3O_{11}$  (634,041):

laskettu: C 54,94 %, H 5,09 %, Cl 5,59 %, N 6,63 %,

saatu: C 54,74 %, H 5,46 %, Cl 5,56 %, N 6,52 %.

Esimerkki 13

12H-12-[3-(dietyyliamino)-propionyyli]-2-klooridibentso-  
[d,g][1,3,6]dioksatsosiini-hydrokloridi

A) Seosta, jossa on 33,8 g (0,10 moolia) 12H-12-(3-kloori-  
propionyyli)-2-klooridibentso[d,g][1,3,6]dioksatsosiinia, 2  
x 29,2 g (2 x 0,40 moolia) dietyyliamiinia ja 250 cm<sup>3</sup> vede-  
töntä bentseeniä, kuumennetaan palautusjäähdyttään kaikkiaan  
6 tunnin ajan. Reaktio suoritetaan ja reaktiotuote eriste-  
tään esimerkin 4 osassa A) esitetyllä tavalla. Raaka tuote  
kiteytetään ja sitten se kiteytetään uudelleen n-heksaanis-  
ta, jolloin saadaan 30,9 g (82,5 %) 12H-12-[3-(dietyyliami-  
no)-propionyyli]-2-kloori-dibentso[d,g][1,3,6]dioksatsosii-  
nia, sp. 68 - 72°C.

Analyysi yhdisteelle  $C_{20}H_{23}ClN_2O_3$  (374,870):

laskettu: C 64,08 %, H 6,18 %, Cl 9,46 %, N 7,47 %,

saatu: C 63,52 %, H 6,61 %, Cl 9,59 %, N 7,25 %.

B) 18,7 g (0,05 moolia) 12H-12-[3-(dietyyliamino)-propionyy-  
li-2-klooridibentso[d,g][1,3,6]dioksatsosiinia liuotetaan  
70 cm<sup>3</sup>:iin isopropanolia. Sekoitettuun liuokseen, joka on  
jäähdytetty 0°C:seen, lisätään isopropanolia, joka sisältää  
20 % kaasumaista kloorivetyä liuotetussa muodossa, kunnes  
pH-arvo on 3. Seosta sekoitetaan tunnin ajan, kiteet suoda-  
tetaan ja kiteytetään uudelleen isopropanolista. Näin saa-  
daan 17,9 g (81,0 %) otsikkoyhdistettä, sp. 176 - 182°C.

Analyysi yhdisteelle  $C_{20}H_{24}Cl_2N_2O_3$  (441,329):

laskettu: C 58,40 %, H 5,88 %, Cl 17,24 %, N 5,81 %,  
Cl<sup>-</sup> 8,62 %,

saatu: C 58,12 %, H 6,07 %, Cl 17,12 %, N 6,68 %,  
Cl<sup>-</sup> 8,66 %.

#### Esimerkki 14

12H-12-[3-(isopropyylimino)-propionyyli]-2-klooridibentso-  
[d,g][1,3,6]dioksatsosiini-hydrokloridi

Seosta, jossa on 30,0 g (0,089 moolia) 12H-12-(3-klooripro-  
pionyyli)-2-klooridibentso[d,g][1,3,6]dioksatsosiinia, 2 x  
21,0 g (2 x 0,356 moolia) isopropyylimiinia ja 250 cm<sup>3</sup>  
vedetöntä bentseeniä, kuumennetaan palautusjäähdyttään 6  
tunnin ajan. Reaktio suoritetaan ja reaktiotuote eristetään  
esimerkin 4 osassa A) esitetyllä tavalla, jolloin saadaan  
28,5 g 12H-12-[3-(isopropyylimino)-propionyyli]-2-kloori-  
dibentso[d,g][1,3,6]dioksatsosiinia viskoosina nesteenä.

Dioksatsosiiniemäs muunnetaan hydrokloridiksi esimerkin 3  
osassa B) esitetyllä tavalla. Kiteytetään uudelleen etano-  
listaa, jolloin saadaan 25,8 g (73,0 %) otsikkoyhdistettä,  
sp. 240 - 243°C.

Analyysi yhdisteelle  $C_{19}H_{22}Cl_2N_2O_3$  (397,301):

laskettu: C 57,44 %, H 5,58 %, Cl 17,86 %, N 7,05 %,  
Cl<sup>-</sup> 8,93 %,

saatu: C 57,66 %, H 5,45 %, Cl 17,86 %, N 6,98 %,  
Cl<sup>-</sup> 8,92 %.

#### Esimerkki 15

12H-12-(3-pyrrolidinyyli-propionyyli)-2-klooridibentso-  
[d,g][1,3,6]dioksatsosiini-maleaatti

A) Seosta, jossa on 25,0 g (0,074 moolia) 12H-12-(3-kloori-  
propionyyli)-2-kloori-dibentso[d,g][1,3,6]dioksatsosiinia,  
21,3 g (0,30 moolia) pyrrolidiinia ja 250 cm<sup>3</sup> vedetöntä  
bentseeniä, kuumennetaan palautusjäähdyttään 3 tunnin ajan.

Reaktiotuote eristetään esimerkin 4 osassa A) esitetyllä tavalla. Raaka tuote kiteytetään petrolieetteristä ja sitten se kiteytetään uudelleen samasta liuottimesta, jolloin saadaan 21,8 g (79,0 %) 12H-12-(3-pyrrolidinyyli-propionyyli)-2-klooridibentso[d,g][1,3,6]dioksatsosiinia, sp. 115 - 118°C.

Analyysi yhdisteelle  $C_{20}H_{21}ClN_2O_3$  (372,854):

laskettu: C 64,43 %, H 5,68 %, Cl 9,51 %, N 7,51 %,

saatu: C 64,00 %, H 5,12 %, Cl 9,61 %, N 7,40 %.

B) 20,0 g (0,054 moolia) yllä osassa A) valmistettua emästä ja 6,4 g (0,055 moolia) maleiinihappoa saatetaan reagoimaan esimerkin 1 kohdassa C) esitetyllä tavalla, jolloin saadaan vastaava suola, joka kiteytetään uudelleen etanolista. Näin saadaan 22,7 g (85,9 %) otsikkoyhdistettä, sp. 161 - 164°C.

Analyysi yhdisteelle  $C_{24}H_{25}ClN_2O_7$  (488,926):

laskettu: C 58,96 %, H 5,15 %, Cl 7,25 %, N 5,73 %,

saatu: C 59,52 %, H 5,28 %, Cl 7,35 %, N 5,79 %.

#### Esimerkki 16

12H-12-[3-(syklopropyyliamino)-propionyyli-2-klooridibentso[d,g][1,3,6]dioksatsosiini-hydrokloridi

Seosta, jossa on 25,0 g (0,074 moolia) 12H-12-(3-klooripro-pionyyli)-2-klooridibentso[d,g][1,3,6]dioksatsosiinia, 2 x 8,7 g (2 x 0,16 moolia) syklopropyyliamiinia ja 250 cm<sup>3</sup> vedetöntä bentseeniä, kuumennetaan palautusjäähdyttäen 15 tunnin ajan. Reaktio suoritetaan ja reaktiotuote eristetään esimerkin 4 osassa A) esitetyllä tavalla, jolloin saadaan 21,7 g 12H-12-[3-(syklopropyyliamino)-propionyyli]-2-klooridibentso[d,g][1,3,6]dioksatsosiinia viskoosina öljynä.

Yllä saatu dioksatsosiiniemäs muunnetaan hydrokloridiksi esimerkin 3 osassa B) esitetyllä tavalla. Kiteytetään uudelleen etanolista, jolloin saadaan 18,7 g (64,0 %) otsikkoyhdistettä, sp. 196 - 204°C.

Analyysi yhdisteelle  $C_{19}H_{20}Cl_2N_2O_3$  (395,288):

laskettu: C 57,73 %, H 5,10 %, Cl 17,94 %, N 7,09 %,   
 Cl<sup>-</sup> 8,97 %,

saatu: C 58,34 %, H 5,38 %, Cl 18,18 %, N 7,10 %,   
 Cl<sup>-</sup> 8,89 %.

Esimerkki 17

12H-12-(3-morfolinyylipropionyyli)-2-klooridibentso[d,g]-  
[1,3,6]dioksatsosiini-hydrokloridi

A) Seosta, jossa on 25,0 g (0,074 moolia) 12H-12-(3-kloori-  
propionyyli)-2-kloori-dibentso[d,g][1,3,6]dioksatsosiinia,  
30,4 g (0,35 moolia) morfoliinia ja 250 cm<sup>3</sup> vedetöntä bent-  
seeniä, kuumennetaan palautusjäähdyttäen 5 tunnin ajan. Re-  
aktiotuote eristetään esimerkin 4 osassa A) esitetyllä ta-  
valla ja kiteytetään n-heksaanista. Raaka tuote kiteytetään  
uudelleen isopropanolista, jolloin saadaan 23,9 g (83,0 %)   
12H-12-(3-morfolinyylipropionyyli)-2-klooridibentso[d,g]-  
[1,3,6]dioksatsosiinia, sp. 122 - 125°C.

Analyysi yhdisteelle  $C_{20}H_{21}ClN_2O_4$  (388,854):

laskettu: C 61,78 %, H 5,44 %, Cl 9,12 %, N 7,20 %,

saatu: C 60,98 %, H 5,93 %, Cl 9,21 %, N 7,03 %.

B) 15,0 g (0,0386 moolia) 12H-12-(3-morfolinyylipropionyy-  
li)-2-kloori-dibentso[d,g][1,3,6]dioksatsosiinia muunnetaan  
hydrokloridiksi esimerkin 3 osassa B) esitetyllä tavalla.  
Kiteytetään uudelleen etanolista, jolloin saadaan 13,5 g  
(82,3 %) otsikkoyhdistettä, sp. 225 - 229°C.

Analyysi yhdisteelle  $C_{20}H_{22}Cl_2N_2O_4$  (425,315):

laskettu: C 56,48 %, H 5,21 %, Cl 16,67 %, N 6,59 %,   
 Cl<sup>-</sup> 8,34 %,

saatu: C 56,92 %, H 5,35 %, Cl 16,77 %, N 6,55 %,   
 Cl<sup>-</sup> 8,36 %.

Esimerkki 18

(±)-12H-12-[2-(4-metyylipiperatsinyyli)propionylyli]-2-kloori-dibentso[d,g][1,3,6]dioksatsosiini-maleaatti

A) Seosta, jossa on 123,9 g (0,50 moolia) 12H-2-kloori-dibentso[d,g][1,3,6]dioksatsosiinia, 750 cm<sup>3</sup> vedetöntä toluenia ja 127,0 g (1,00 moolia) 2-klooripropionylyli-kloridia, kuumennetaan palautusjäähdyttään 3 tunnin ajan. Reaktiotuote eristetään esimerkin 3 osassa A) esitetyllä tavalla. Kiteytetään uudelleen isopropanolista, jolloin saadaan 131,1 g (77,5 %) (±)-12H-12-(2-klooripropionylyli)-2-kloori-dibentso[d,g][1,3,6]dioksatsosiinia, sp. 152 - 155°C.

Analyysi yhdisteelle C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>3</sub> (338,201):

laskettu: C 56,82 %, H 3,87 %, Cl 20,97 %, N 4,14 %,

saatu: C 56,32 %, H 3,99 %, Cl 21,20 %, N 4,10 %.

B) Seosta, jossa on 20,0 g (0,059 moolia) yllä osassa A) valmistettua klooripropionylyli-dioksatsosiinia, 2 x 25,1 g (2 x 0,25 moolia) 4-metyylipiperatsiinia ja 200 cm<sup>3</sup> vedetöntä bentseeniä, kuumennetaan palautusjäähdyttään 11 tunnin ajan. Reaktio suoritetaan ja reaktiotuote eristetään esimerkin 4 kohdan A) mukaisesti. Raaka tuote käsitellään petroli-eetterillä kiteytymisen aikaansaamiseksi ja kiteet kiteytetään uudelleen isopropanolista. Näin saadaan 18,8 g (79,2 %) (±)12H-12-[2-(4-metyylipiperatsinyyli)propionylyli]-2-kloori-dibentso[d,g][1,3,6]dioksatsosiinia, sp. 133 - 136°C.

Analyysi yhdisteelle C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (401,896):

laskettu: C 62,76 %, H 6,02 %, Cl 8,82 %, N 10,46 %,

saatu: C 61,98 %, H 6,60 %, Cl 8,93 %, N 10,20 %.

C) 13,0 g (0,032 moolia) yllä osassa B) valmistettua dioksatsosiiniemästä ja 7,6 g (0,066 moolia) maleiinihappoa saatetaan reagoimaan esimerkin 1 osassa C) esitetyllä tavalla, jolloin saadaan happoadditiosuola. Kiteytetään uudelleen etanolista, jolloin saadaan 17,1 g (84,2 %) otsikkoyhdistettä, sp. 177 - 182°C.

Analyysi yhdisteelle  $C_{29}H_{32}ClN_3O_{11}$  (634,041):

laskettu: C 54,94 %, H 5,09 %, Cl 5,59 %, N 6,63 %,

saatu: C 55,27 %, H 4,89 %, Cl 5,63 %, N 6,61 %.

Esimerkki 19

(±)-12H-12-(2-pyrrolidinyylipropionyyli)-2-klooridibentso-  
[d,g][1,3,6]dioksatsosiini-hydrokloridi

A) Seosta, jossa on 28,0 g (0,083 moolia) (±)-12H-12-(2-klooripropionyyli)-2-klooridibentso[d,g][1,3,6]dioksatsosiinia, 21,3 g (0,30 moolia) pyrrolidiinia ja 250 cm<sup>3</sup> vedetöntä bentseeniä, kuumennetaan palautusjäähdyttään 10 tunnin ajan. Reaktiotuote eristetään esimerkin 4 osassa A) esitetyllä tavalla. Raaka tuote käsitellään petrolieetterillä kiteytymisen aikaansaamiseksi ja kiteet kiteytetään uudelleen samasta liuottimesta, jolloin saadaan 24,9 g (80,3 %) (±)-12H-12-(2-pyrrolidinyylipropionyyli)-2-klooridibentso[d,g][1,3,6]dioksatsosiinia, sp. 98 - 102°C.

Analyysi yhdisteelle  $C_{20}H_{21}ClN_2O_3$  (372,854):

laskettu: C 64,43 %, H 5,68 %, Cl 9,51 %, N 7,51 %,

saatu: C 63,89 %, H 6,03 %, Cl 9,60 %, N 7,43 %.

B) 16,0 g (0,043 moolia) yllä osassa A) valmistettua dioksatsosiiniemästä muunnetaan hydrokloridiksi esimerkin 3 kohdassa B) esitetyllä tavalla. Kiteytetään uudelleen isopropanolista, jolloin saadaan 14,2 g (80,7 %) otsikkoyhdistettä, sp. 223 - 225°C.

Analyysi yhdisteelle  $C_{20}H_{22}Cl_2N_2O_3$  (409,315):

laskettu: C 58,69 %, H 5,42 %, Cl 17,32 %, N 6,84 %,

Cl<sup>-</sup> 8,66 %,

saatu: C 59,03 %, H 5,88 %, Cl 16,93 %, N 6,91 %,

Cl<sup>-</sup> 8,47 %.

Esimerkki 20

(±)-12H-12-(2-isopropyyliaminopropionyyli)-2-klooridibentso-  
[d,g][1,3,6]dioksatsosiini-hydrokloridi

A) Seosta, jossa on 23,7 g (0,070 moolia) (±)-12H-12-(2-klooripropionyyli)-2-kloori-dibentso[d,g][1,3,6]dioksatsosiinia, 17,7 g (0,21 moolia) isopropyyliamiinia ja 250 cm<sup>3</sup> vedetöntä bentseeniä, kuumennetaan palautusjäähdyttään 6 tunnin ajan. Reaktiotuote eristetään esimerkin 4 osassa A) esitetyllä tavalla. Raaka tuote käsitellään petrolilla kiteytymisen aikaansaamiseksi ja kiteet kiteytetään uudelleen samasta liuottimesta. Näin saadaan 18,2 g (72,1 %) (±)-12H-12-(2-isopropyyliaminopropionyyli)-2-klooridibentso[d,g]-[1,3,6]dioksatsosiinia, sp. 102 - 105°C.

Analyysi yhdisteelle C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (360,843):

laskettu: C 63,23 %, H 5,87 %, Cl 9,83 %, N 7,76 %,

saatu: C 62,85 %, H 6,13 %, Cl 9,98 %, N 7,61 %.

B) 10,0 g (0,0277 moolia) yllä osassa A) valmistettua dioksatsosiiniemästä muunnetaan hydrokloridiksi esimerkin 3 osassa B) esitetyllä tavalla. Kiteytetään uudelleen isopropanolista, jolloin saadaan 9,6 g (87,3 %) otsikkoyhdistettä, sp. 224 - 227°C.

Analyysi yhdisteelle C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (397,304):

laskettu: C 57,44 %, H 5,58 %, Cl 17,85 %, N 7,05 %,

Cl<sup>-</sup> 8,92 %,

saatu: C 57,44 %, H 5,70 %, Cl 17,63 %, N 6,94 %,

Cl<sup>-</sup> 8,90 %.

Esimerkki 21

(±)-12H-12-[2-metyyli-3-(4-metyylipiperatsinyyli)propionyyli]-2-klooridibentso[d,g][1,3,6]dioksatsosiini-dimaleaatti

A) Seosta, jossa on 26,1 g (0,11 moolia) 12H-2-kloori-dibentso[d,g][1,3,6]dioksatsosiinia, 300 cm<sup>3</sup> vedetöntä toluenia ja 39,0 g (0,21 moolia) 3-bromi-2-metyylipropionyylikloridia, kuumennetaan palautusjäähdyttäen 8 tunnin ajan. Seosta sekoitetaan 2 tunnin ajan, orgaaninen faasi erotetaan, pestään 3 x 100 cm<sup>3</sup>:llä 5-%:ista vesipitoista natriumbikarbonaattia ja 100 cm<sup>3</sup>:llä vettä ja kuivatetaan vedettömän magnesiumsulfaatin päällä. Liuotin poistetaan alennetussa paineessa, jäännös käsitellään isopropanolilla kiteytymisen aikaansaamiseksi ja kiteet kiteytetään uudelleen samasta liuottimesta. Näin saadaan 33,2 g (76,1 %) (±)-12H-12-(3-bromi-2-metyylipropionyyli)-2-klooridibentso[d,g][1,3,6]-dioksatsosiinia, sp. 115 - 119°C.

Analyysi yhdisteelle C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>BrClNO<sub>3</sub> (396,688):

laskettu: C 51,47 %, H 3,81 %, Br 20,15 %, Cl 8,94 %, N 3,53 %,

saatu: C 51,35 %, H 3,98 %, Br 20,20 %, Cl 8,90 %, N 3,52 %.

B) Seosta, jossa on 28,6 g (0,072 moolia) yllä osassa A) valmistettua bromimetyylipropionyyli-dioksatsosiinia, 2 x 30,0 g (2 x 0,295 moolia) 4-metyylipiperatsiinia ja 200 cm<sup>3</sup> vedetöntä bentseeniä, kuumennetaan palautusjäähdyttäen 7 tunnin ajan. Reaktio suoritetaan ja reaktiotuote eristetään esimerkin 4 kohdan A) mukaisesti. Raaka tuote käsitellään petrolieetterillä kiteytymisen aikaansaamiseksi ja kiteet kiteytetään uudelleen n-heksaanista, jolloin saadaan 25,3 g (84,6 %) (±)-12H-12-[2-metyyli-3-(4-metyylipiperatsinyyli)propionyyli]-2-klooridibentso[d,g][1,3,6]dioksatsosiinia, sp. 128 - 131°C.

Analyysi yhdisteelle  $C_{22}H_{26}ClN_3O_3$  (415,921):

laskettu: C 63,53 %, H 6,30 %, Cl 8,52 %, N 10,10 %,

saatu: C 62,80 %, H 6,75 %, Cl 8,63 %, N 9,87 %.

C) 9,0 g (0,022 moolia) yllä osassa B) valmistettua dioksa-  
sosiiniemästä ja 5,2 g (0,045 moolia) maleiinihappoa saate-  
taan reagoimaan esimerkin 1 osassa C) esitetyllä tavalla,  
jolloin saadaan happoadditiosuola. Kiteytetään uudelleen  
asetonitriilistä, jolloin saadaan 11,8 g (82,5 %) otsikkoyh-  
distettä, sp. 152 - 157°C.

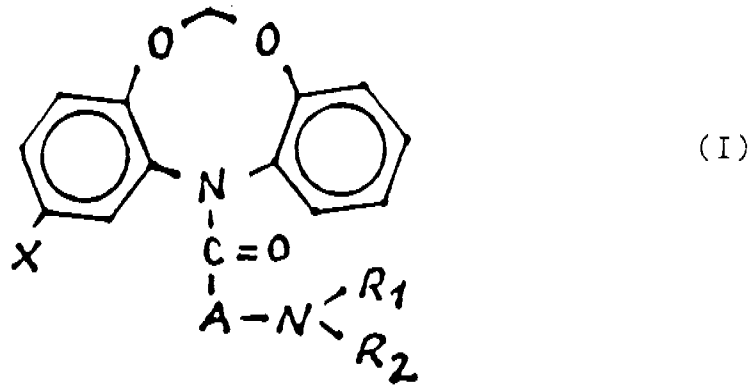
Analyysi yhdisteelle  $C_{30}H_{34}ClNO_3O_{11}$  (648,068):

laskettu: C 55,60 %, H 5,29 %, Cl 5,47 %, N 6,48 %,

saatu: C 55,78 %, H 5,52 %, Cl 5,42 %, N 6,42 %.

## Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä uusien, terapeuttisesti käyttökelpoisten kaavan



mukaisten aminoalkanoyyli-dibentso[d,g][1,3,6]dioksatsosii-  
nien ja niiden farmaseuttisesti sopivien happoadditiosuolo-  
jen valmistamiseksi,

jossa kaavassa

X merkitsee vetyä tai klooriatomia,

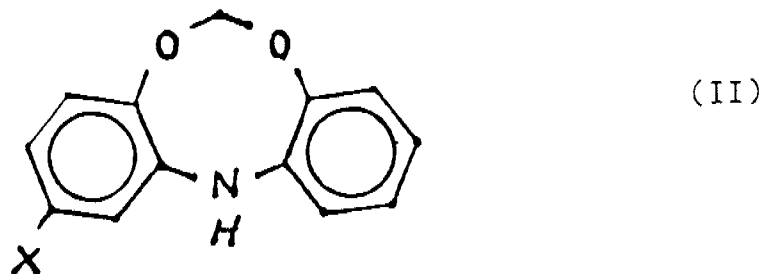
A merkitsee valenssisidosta tai suoraa tai haarautunutta,  
1 - 4 hiiliatomia sisältävää alkyleeniä,

R<sub>1</sub> ja R<sub>2</sub> merkitsevät toisistaan riippumatta vetyä, 1 - 4  
hiiliatomia sisältävää alkyyliä tai sykloheksyyliä, tai

R<sub>1</sub> ja R<sub>2</sub> muodostavat yhdessä sen typpiäminin kanssa, johon  
ne ovat liittyneet, metyyli-piperatsinyyli tai pyrrolidi-  
nyyliryhmän,

t u n n e t t u siitä, että

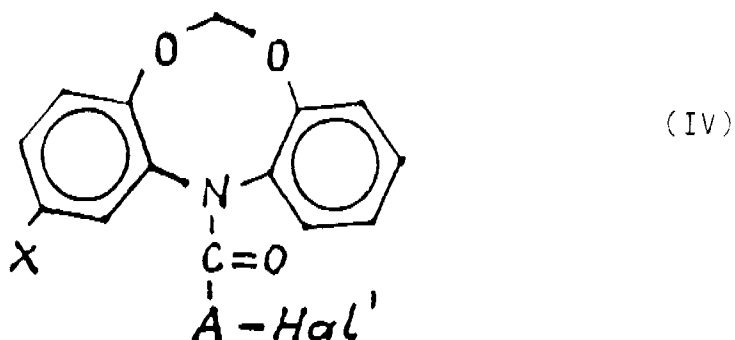
a) kaavan



mukainen dibentso[d,g][1,3,6]dioksatsosiini, jossa kaavassa  
X merkitsee samaa kuin yllä, asyloidaan kaavan



mukaisella yhdisteellä, jossa kaavassa A merkitsee samaa kuin yllä, Hal ja Hal' merkitsevät toisistaan riippumatta haloa, ja saatu kaavan

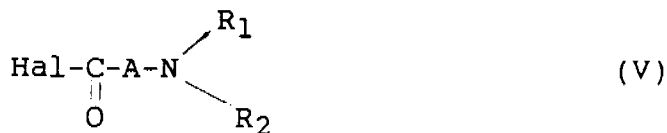


mukainen alkanoyyli-dibentso[d,g][1,3,6]dioksaosiini, jossa kaavassa X, A ja Hal' merkitsevät samaa kuin yllä, saatetaan reagoimaan kaavan



mukaisen amiinin kanssa, jossa kaavassa R<sub>1</sub> ja R<sub>2</sub> merkitsevät samaa kuin yllä, tai

b) kaavan (II) mukainen dibentso[d,g][1,3,6]dioksaosiini asyloidaan kaavan



mukaisella yhdisteellä, jossa kaavassa A, R<sub>1</sub> ja R<sub>2</sub> merkitsevät samaa kuin yllä ja Hal merkitsee haloa,

ja haluttaessa kaavan (I) mukainen yhdiste muunnetaan happoadditiosuolaksi farmaseuttisesti sopivalla epäorgaanisella tai orgaanisella hapolla, tai happoadditiosuolasta vapautetaan kaavan (I) mukainen yhdiste emäksellä.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t - t u siitä, että valmistetaan kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, jossa kaavassa X merkitsee vetyä tai klooria, A merkitsee valenssisidosta tai suoraa tai haarautunutta, 1 - 3 hiiliatomia sisältävää alkyleeniä,  $R_1$  ja  $R_2$  merkitsevät toisistaan riippumatta vetyä, 1 - 3 hiiliatomia sisältävää alkyyliä tai sykloheksyyliä, tai  $R_1$  ja  $R_2$  muodostavat yhdessä sen typpiatomin kanssa, johon ne liittyvät, 4-metyylipiperatsinyyli- tai pyrrolidinyyliryhmän.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t - t u siitä, että valmistetaan 12H-12-[(4-metyylipiperatsinyyli)-asetyyli]-dibentso[d,g][1,3,6]dioksatsosiini ja sen farmaseuttisesti sopivat happoadditiosuolat.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t - t u siitä, että valmistetaan 12H-2-kloori-12-[(4-metyylipiperatsinyyli)-asetyyli]-dibentso[d,g][1,3,6]dioksatsosiini ja sen farmaseuttisesti sopivat happoadditiosuolat.

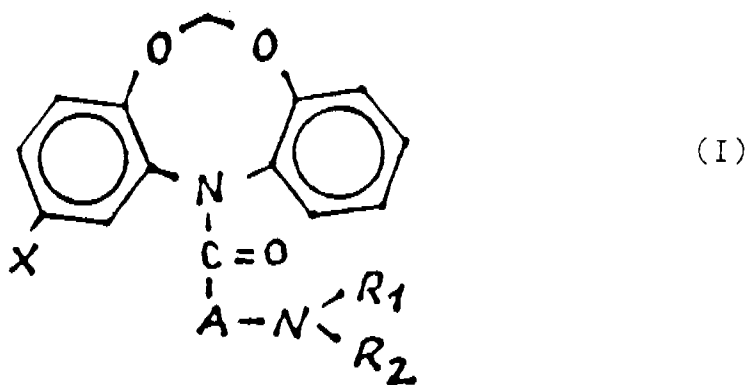
5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t - t u siitä, että valmistetaan ( $\pm$ )-12H-2-kloori-12-[(2-metyylipiperidinyyli)-asetyyli]-dibentso[d,g][1,3,6]dioksatsosiini ja sen farmaseuttisesti sopivat happoadditiosuolat.

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t - t u siitä, että valmistetaan 12H-12-dietyylikarbamoyyli-2-kloori-dibentso[d,g][1,3,6]dioksatsosiini ja sen farmaseuttisesti sopivat happoadditiosuolat.

7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t - t u siitä, että valmistetaan 12H-2-kloori-12-[3-(dietyyliamino)propionyyli]-dibentso[d,g][1,3,6]dioksatsosiini ja sen farmaseuttisesti sopivat happoadditiosuolat.

## Patentkrav:

1. Förfarande för framställning av nya terapeutiskt användbara aminoalkanoyl-dibenso[d,g][1,3,6]dioxazociner med formeln



vari

X representerar väte eller kloratom,

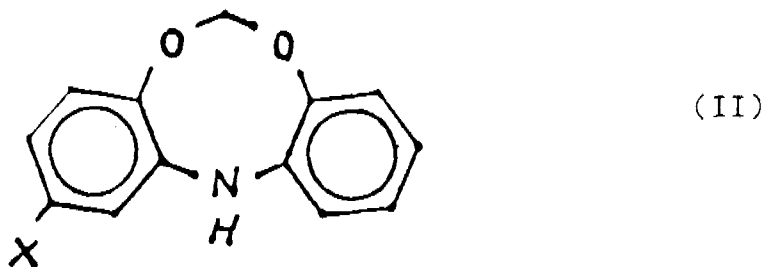
A står för en valensbindning eller för en rak eller förgrenad alkylen med 1 - 4 kolatomer,

R<sub>1</sub> och R<sub>2</sub> representerar oberoende av varandra väte, en alkyl med 1 - 4 kolatomer eller cyklohexyl, eller

R<sub>1</sub> och R<sub>2</sub> bildar tillsammans med den kväveatom som de är anslutna till en metylpiperazinyl eller pyrrolidinyl-grupp,

samt farmaceutiskt acceptabla syraadditionssalter därav,  
k ä n n e t e c k n a t av att

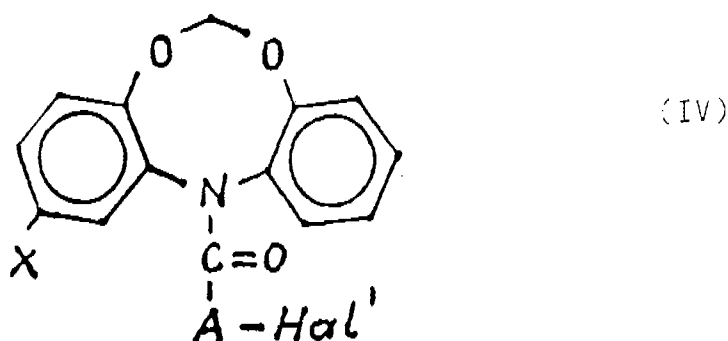
a) en dibenso[d,g][1,3,6]dioxazocin med formeln



vari X har samma betydelse som ovan, acyleras med en förening med formeln



vari A har samma betydelse som ovan och Hal och Hal' oberoende av varandra representerar en halogen, och den erhållna alkanoyl-dibenso[d,g][1,3,6]dioxazocinen med formeln



vari X, A och Hal' har samma betydelse som ovan, omsätts med en amin med formeln



vari R<sub>1</sub> och R<sub>2</sub> har samma betydelse som ovan, eller

b) en dibenso[d,g][1,3,6]dioxazocin med formeln (II) acyleras med en förening med formeln



vari A, R<sub>1</sub> och R<sub>2</sub> har samma betydelse som ovan och Hal står för en halogen,

och, om så önskas, överförs en förening med formeln (I) till ett syraadditionssalt medelst en farmaceutiskt acceptabel

oorganisk eller organisk syra, eller befrias ett syra-additionssalt av föreningen med formeln (I) medelst en bas.

2. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t av att man framställer föreningar med formeln (I), vari X står för väte eller klor, A representerar en valensbindning eller en rak eller förgrenad, 1 - 3 kolatomer innehållande alkylen, R<sub>1</sub> och R<sub>2</sub> betyder oberoende av varandra väte, en alkyl med 1 - 3 kolatomer eller en cykloalkyl, eller R<sub>1</sub> och R<sub>2</sub> bildar tillsammans med den kväveatom som de är anslutna till en 4-metylpiperazinyl- eller pyrrolidinyldgrupp.

3. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t av att man framställer 12H-12-[(4-metylpiperazinyl)acetyl]-dibenzo[d,g][1,3,6]dioxazocin samt farmaceutiskt acceptabla syraadditionssalter därav.

4. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t av att man framställer 12H-2-klor-12-[(4-metylpiperazinyl)acetyl]-dibenzo[d,g][1,3,6]dioxazocin samt farmaceutiskt acceptabla syraadditionssalter därav.

5. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t av att man framställer (±)-12H-2-klor-12-[(2-metylpiperidinyld)acetyl]-dibenzo[d,g][1,3,6]dioxazocin samt farmaceutiskt acceptabla syraadditionssalter därav.

6. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t av att man framställer 12H-12-dietylkarbamoyl-2-klor-dibenzo[d,g][1,3,6]dioxazocin samt farmaceutiskt acceptabla syraadditionssalter därav.

7. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t av att man framställer 12H-2-klor-12-[3-(dietylamino)propionyl]-dibenzo[d,g][1,3,6]dioxazocin samt farmaceutiskt acceptabla syraadditionssalter därav.

Hak.n:o 875769

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

\_\_\_\_\_

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

FI \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

CH \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

DE \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

DK \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

FR \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

GB \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

NO \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

SE \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

US P 4208910 (CO7D 267/22)

P 3079893 (US-14. 260-268)

P 3079402 (US-14. 260-327)

merkittä hakemusjulkaisun, saksal. Offenlegungsschriften, numeron  
etteen K ja P.  
etteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron  
etteen K ja P.

EP \_\_\_\_\_

WO \_\_\_\_\_

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

20.1.92



Allekirjoitus