

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 942635 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 942635

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D319/18

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **01.12.1992**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **03.06.1994**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **03.06.1994**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

(86) Kansainvälinen hakemus - **01.12.1992** PCT/GB1992/002228
Internationell ansökan - International
application

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

05.12.1991 GB 9125900

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • John Wyeth & Brother Limited, Huntercombe Lane South, Taplow, Maidenhead, Berkshire SL6 OPH, ISO-BRITANNIA, (GB)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Cliffe, Ian Anthony, Buckinghamshire SL2 3RA, ISO-BRITANNIA, (GB)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Piperatsiinijohdannaiset 5HT1A-antagonisteina

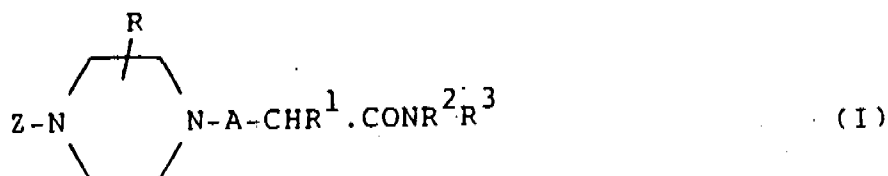
Piperazinderivat som 5HT1A-antagonister

Piperatsiini johdannaiset 5HT_{1A}-antagonisteina

Tämä keksintö koskee piperatsiini johdannaisia, menetelmiä niiden valmistamiseksi, niiden käyttöä ja niitä sisältäviä farmaseuttisia koostumuksia. Nämä uudet yhdisteet vaikuttavat keskushermostoon sitoutumalla 5-HT-reseptoreihin (kuten seuraavassa täydellisemmin selitetään) ja niitä voidaan siten käyttää lääkkeinä ihmisten ja muiden nisäkkäiden käsittelemiseen.

Hakemusjulkaisuissa GB-2 230 781-A ja GB-2 230 780-A on esitetty läheisiä piperatsiini-johdannaisia, joilla on 5-HT_{1A} reseptoriaffiniteettia.

Keksinnön mukaiset uudet yhdisteet ovat yhdisteitä, joiden yleinen kaava on

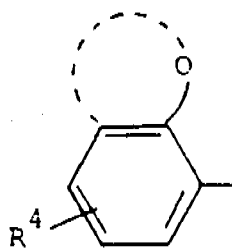


ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä happoadditiosuoloja.

Kaavassa (I)

A on alkyleeniketju, jossa on 1 tai 2 hiiliatomia ja joka on mahdollisesti substituoitu yhdellä tai useammalla alemmalla alkyyliryhmällä,

Z on bisyklinen happea sisältävä radikaali, jonka kaava on



jossa happiatomin sisältävä heterosyklinen rengas sisältää kaikkiaan 5 - 7 rengasjäsentä, ja mainittu heterosyklinen rengas on tyydyttynyt tai tyydyttymätön ja mahdollisesti

substituoitu (esimerkiksi yhdellä tai useammalla substituentilla R^5 , joka määritellään samoin kuin seuraavassa R^4) ja sisältää mahdollisesti kaavassa kuvatun happiatomin lisäksi yhden tai useampia heterorengas-jäseniä (esimerkiksi
 5 -O-, -NR²-, jossa R² on vety tai alempi alkyylili, -S- tai -SO₂-),

R on vety tai yksi tai kaksi samanlaista tai erilaisista alempaa alkyyliryhmää,

10 R¹ on aryyliiradikaali tai aryyli(alempi)alkyyliiradikaali,

R² on vety tai alempi alkyylili,

R³ on vety, C₁₋₁₀-alkyyli, C₃₋₁₂-sykloalkyyli, sykloalkyyli(alempi)alkyyli, aryyli tai aryyli(alempi)alkyyli, tai R² ja R³ muodostavat yhdessä typpiä atomin kanssa,

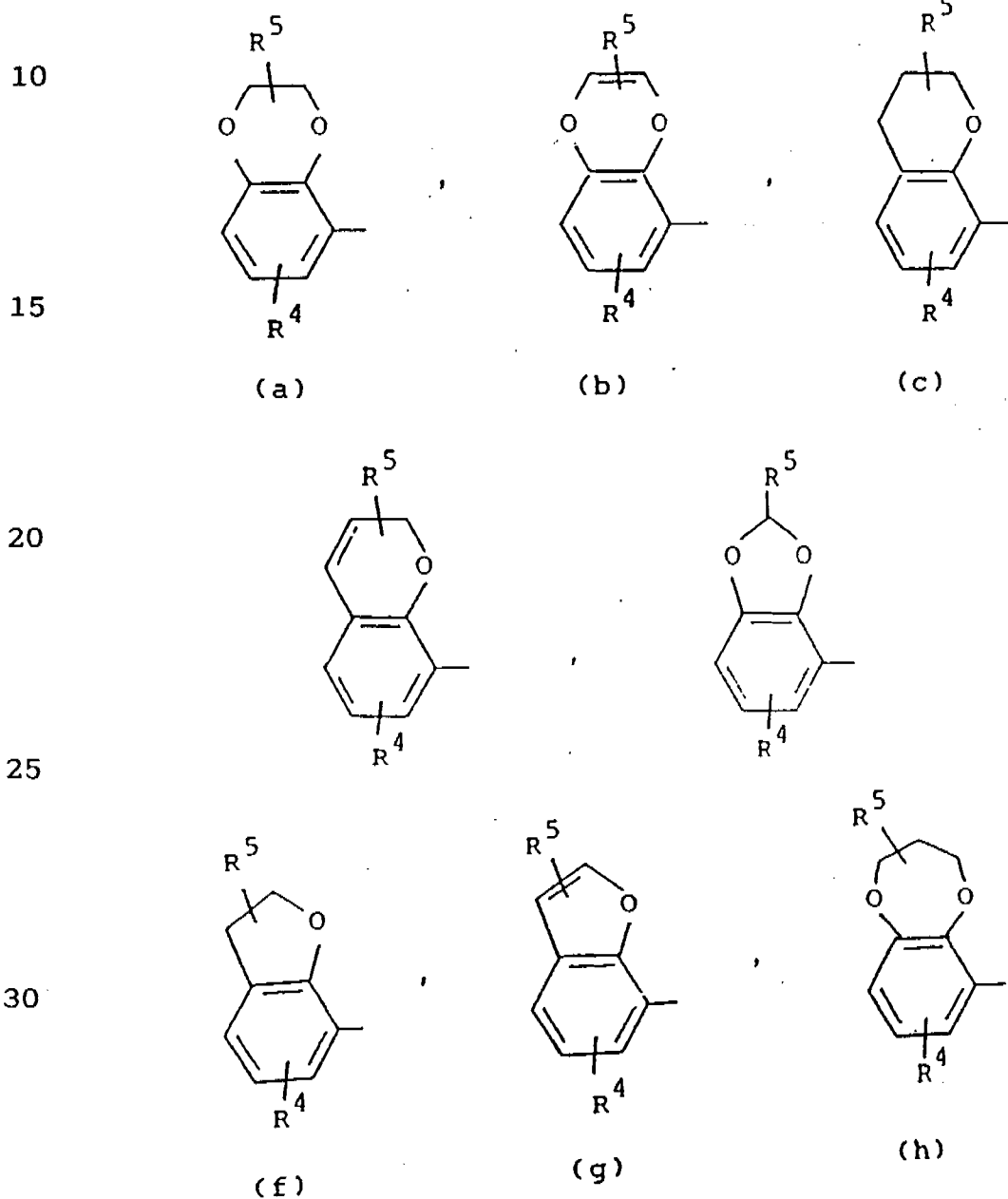
15 johon ne liittyvät, tyydyttyneen heterosyklisen renkaan, joka voi sisältää lisä-heteroatomia (esim. atsetidino-, pyrrolidino-, piperidino-, heksahydroatsepino-, heptametyleenii-imiini-, morfolino- tai piperatsinorengas, jossa voi mahdollisesti olla substituenttina alempi alkyylili, aryyli
 20 tai aryyli(alempi)alkyyli),

R⁴ on vety tai yksi tai useampia samanlaisia tai erilaisia substituentteja valittuna seuraavista: alempi alkyylili, halogeeni, halogeeni(alempi)alkyyli (esim. trifluorimetyyli), nitro, nitriili, okso, hydroksi, (alempi)-alkoksi, hydroksi(alempi)alkoksi, (alempi)alkoksi(alempi alkyylili), alempialkanoyylioksi(alempi alkyylili), (alempi)-alkyylikarbonyyli, (alempi)alkyylikarbonyyli(alempi)alkyyli, karbamoyyli, amino, asyyliamino (esim. alempialkanoyliamino), (alempi)alkyyliamino tai di(alempi)alkyyliamino.

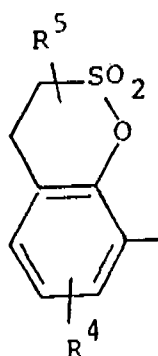
30 Tässä käytettynä ilmaisu "alempi" tarkoittaa, että radikaali, johon viitataan, sisältää 1 - 6 hiiliatomia. Edullisesti tällaiset radikaalit sisältävät 1 - 4 hiiliatomia. Esimerkkejä alkyyliradikaaleista ovat metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, butyyli, isobutyyli, sekbutyyli, tert-butyyli, pentyyli ja isopentyyli. Kun R³ on
 35

alkyyliiradikaali, se on erityisen edullisesti tertiäärinen alkyyliiradikaali kuten tert-butyyli. Esimerkkejä 3 - 12 hiliatomia sisältävistä sykloalkyyliiryhmistä ovat syklopropyyli, syklobutyyli, syklopentyyli, sykloheksyyli ja sykloheptyyli. Sykloalkyyliiryhmiin kuuluu myös bisyklisiä, trisyklisiä ja tetrasyklisiä ryhmiä, esim. adamantyyli.

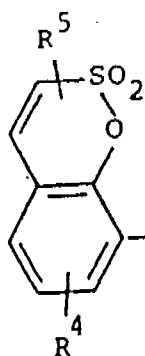
Ryhmän Z edullisia esimerkkejä ovat seuraavien kaavojen mukaiset ryhmät



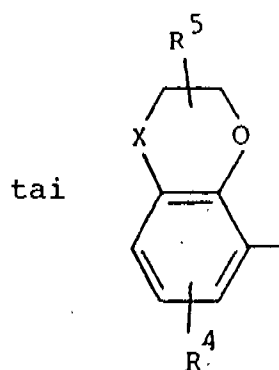
5



(i)



(j)



(k)

10

joissa R^4 merkitsee samaa kuin edellä, R^5 :llä on R^4 :lle edellä ilmoitettu merkitys ja X on -S-, $-NR^2$ -, jossa R^2 on vety tai alempi alkyyli, tai -CO-.

15

Tässä käytettynä ilmaisu "aryyli" tarkoittaa aro-
maattista 6 - 12 hiiliatomia sisältävää radikaalia (esim.
fenyyli tai naftyyli), johon voi mahdollisesti liittyä yk-
si tai useampia lääkeainekemiassa tavallisesti käytettyjä
substituentteja, joista esimerkkejä ovat alempi alkyyli,
alempi alkoksi, alempi alkyylitio, halogeeni, trifluori-
metyyli, nitro, karbalkoksi, karbamoyyli, syaani, amino,
20 (alempi)alkyyliamino ja di(alempi)alkyyliamino.

20

Aryyli(alempi)alkyyliyhdistä esimerkkinä on esim.
bentsyyli, jonka fenyyli-ryhmä voi olla substituoitu edellä
määritellyllä tavalla.

25

Esimerkkejä edullisista yhdisteistä ovat

(A) sellaiset, joissa A on etyleeni,

(B) sellaiset, joissa R^2 on vety ja R^3 on tert-al-
kyyli tai sykloalkyyli,

30

(C) sellaiset, joissa NR^2R^3 on piperidino- tai hek-
sahydroatsepinorengas,

(D) sellaiset, joissa Z:lla on kaava (a), erityi-
sesti sellaiset, joissa R^4 ja R^5 ovat molemmat vetyjä tai
toinen niistä on vety ja toinen on hydroksimetyyli,

(E) sellaiset, joissa R on vety,

35

(F) sellaiset, joissa R^1 on fenyyli.

Keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa alalla tunnetuin menetelmin tunnetuista lähtöaineista tai lähtöaineista, joita voidaan valmistaa tavanomaisin menetelmin. Eräs menetelmä käsittää sellaisen piperatsiiniyhdisteen alkyloimisen, jonka kaava on



(jossa Z ja R merkitsevät samaa kuin edellä) alkylointiaineella, joka luovuttaa ryhmän, jonka kaava on



(jossa A, R¹, R² ja R³ merkitsevät samaa kuin edellä).

Alkylointiaine voi olla esimerkiksi yhdiste, jonka kaava on



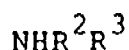
jossa A, R¹, R² ja R³ merkitsevät samaa kuin edellä ja X on poistuva ryhmä kuten halogeeni tai alkyyli- tai aryyliisulfonyylioksi-ryhmä. Vaihtoehtoisesti alkylointiaine voi olla tyydyttymätön yhdiste, jonka kaava on



(jossa R¹, R² ja R³ merkitsevät samaa kuin edellä), ja kaavan (V) mukainen yhdiste saatetaan kaavan (II) mukaisen piperatsiinin kanssa Michaels-reaktioon.

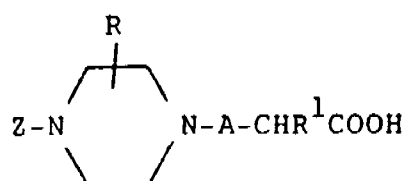
Kaavan II mukainen lähtöainepiperatsiini voidaan valmistaa esimerkiksi hakemusjulkaisuissa EP-A-138 280 ja EP-A-372 657 esitetyillä menetelmillä.

Vaihtoehtoisessa menetelmässä keksinnön mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi amiini, jonka kaava on



(VI)

5 (jossa R^2 ja R^3 merkitsevät samaa kuin edellä) asyloidaan hapolla, jonka kaava on



(VII)

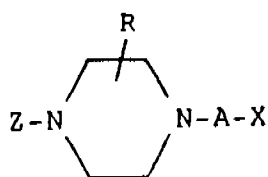
10 (jossa Z, A, R ja R^1 merkitsevät samaa kuin edellä) tai sen asyloivalla johdannaisella. Esimerkkejä asyloivista johdannaisista ovat happohalogenidit (esim. happokloridit),
 15 atsidit, anhydrit, imidatsolidit (esim. saatu karbonyyli-imidatsolistasta), aktivoituneet esterit tai O-asyyliureat, jotka on saatu karbodi-imidistista kuten dialkyylikarbodi-imidistista, varsinkin disykloheksyylikarbodi-imidistista. Edullisesti amiini asyloidaan hapolla kytkentäaineen, kuten 1,1'-karbonyyli-imidatsolin, isobutyryliklooriformiaatin tai difenyylifosforylikloridin läsnäollessa.

20 Kaavan (VII) mukaisia happoja voidaan valmistaa alalla tunnetuin menetelmin esimerkiksi kaavan (II) mukaisista piperatsiinijohdannaisista. Esimerkiksi kaavan (II) mukainen piperatsiinijohdannainen voidaan saattaa Michaelis-reaktioon hapon kanssa, jonka kaava on

25



Edelleen erään menetelmän mukaan keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa saattamalla yhdiste, jonka
 30 kaava on (VIII)



(VIII)

jossa Z, A ja R merkitsevät samaa kuin edellä ja X on poistuva ryhmä kuten halogeeni (esim. kloori), reagoimaan amidin anionin kanssa, jonka amidin kaava on



(jossa R^1 , R^2 ja R^3 merkitsevät samaa kuin edellä ja jossa edullisesti R_2 ei ole vety). Anioni voidaan valmistaa saatamalla amidi reagoimaan vahvan emäksen, esim. butyyllitiumin, kaliumhydridin tai litiumdi-isopropyliamidin kanssa.

Edellä kuvattu menetelmä voidaan suorittaa siten, että keksinnön mukainen yhdiste saadaan vapaan emäksen muodossa tai happoadditiosuolana. Jos keksinnön mukainen yhdiste saadaan happoadditiosuolana, niin vapaa emäs voidaan saada tekemällä happoadditiosuolan liuos emäksiseksi. Pääinvastoin, jos menetelmätuote saadaan vapaana emäksenä, niin happoadditiosuola, varsinkin farmaseuttisesti hyväksyttävä happoadditiosuola, voidaan saada liuottamalla vapaa emäs sopivaan orgaaniseen liuottimeen ja käsittelemällä liuosta hapolla noudattaen tavanomaisia menetelmiä, joita käytetään happoadditiosuolojen valmistamiseen emäsyhdisteistä.

Esimerkkejä happoadditiosuoloista ovat suolat, jotka on valmistettu käyttämällä epäorgaanisia ja orgaanisia happoja, kuten rikkihappoa, kloorivetyhappoa, bromivetyhappoa, fosforihappoa, viinihappoa, fumaarihappoa, maleiinihappoa, sitruunahappoa, etikkahappoa, muurahaishappoa, metaanisulfonihappoa, p-tolueenisulfonihappoa, oksaalihappoa tai meripihkahappoa.

Keksinnön mukaisissa yhdisteissä on yksi tai useampia asymmetrisiä hiliatomeja, joten yhdisteet voivat esiintyä erilaisina stereoisomeerisina muotoina. Kaikki stereoisomeeriset muodot sisältyvät keksintöön. Yhdisteet voivat olla esimerkiksi rasemaatteina tai optisesti aktiivi-

visina muotoina. Optisesti aktiiviset muodot voidaan saada resolvoimalla rasemaateista tai asymmetrisellä synteesillä.

Esillä olevan keksinnön mukaisilla yhdisteillä on farmakologista aktiivisuutta. Erityisesti ne vaikuttavat keskushermostoon sitomalla 5-HT-reseptoreja, varsinkin tyyppin 5-HT_{1A}-reseptoreja. Yleensä yhdisteet sitovat selektiivisesti tyyppin 5-HT_{1A}-reseptoreja paljon suuremmassa määrin kuin muita reseptoreja kuten tyyppin alfa₁-reseptoreja. Yhdisteillä on 5-HT_{1A}-antagonistista aktiivisuutta. Yhdisteitä voidaan käyttää keskushermoston käsittelymiseen, kuten nisäkkäiden, varsinkin ihmisten ahdistuksen käsittelymiseen. Ne sopivat myös käytettäväksi masennuslääkkeinä, verenpainetta alentavina lääkkeinä ja uni/valveillaolosykliä, syömiskäyttäytymistä ja/tai seksuaalifunktiota säätelevinä aineina sekä tajunnan häiriöiden käsittelymiseen.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden 5-HT_{1A}-reseptorien sitomisaktiivisuutta testataan rotan aivotursokalvon homogaatissa B. S. Alexanderin ja M. D. Woodin, J. Pharm. Pharmacol., 40, 888 - 891, menetelmällä. Tässä koemenetelmässä keksinnön mukaisen edustavan yhdisteen, esimerkin 8 yhdisteen IC₅₀ oli 0,6 nM.

Yhdisteiden 5-HT_{1A}-reseptoriantagonismi-aktiivisuus testataan kokeella, jossa määritetään 5-karboksamidotryptamiinin antagonismi marsun sykkyräsuolella in vitro (perustuu Fozardin et al. menetelmään, Br. J. Pharmac., 1985, 86, 601P). Esimerkin 8 yhdisteen pA₂ oli 9,4 tässä koemenetelmässä.

Keksinnön kohteena on myös farmaseuttinen koostumus, joka sisältää kaavan (I) mukaista yhdistettä tai sen farmakologisesti hyväksyttävää happoadditiosuolaa yhdessä farmaseuttisesti hyväksyttävän kantaja-aineen kanssa. Mitä tahansa alalla tunnettua sopivaa kantaja-ainetta voidaan käyttää farmaseuttisen koostumuksen valmistukseen. Tällai-

sessä koostumuksessa kantaja-aine on yleensä kiinteä tai nestemäinen tai kiinteän aineen tai nesteen seos.

Kiinteitä koostumusmuotoja ovat jauheet, rakeet, tabletit, kapselit (esim. kova- ja pehmeägelatiinikapselit), suppositorit ja pessaarit. Kiinteänä kantaja-aineena voi olla esimerkiksi yksi tai useampia aineita, jotka voivat toimia myös makuaineina, voiteluaineina, liukenemista edistävinä aineina, suspendointiaineina, täyteaineina, luistoaaineina, puristamisapuaineina, sideaineina tai tabletin hajoamista edistävinä aineina; koostumus voi olla myös suljettuna kapselointiaineessa. Jauheissa kantaja-aineena on hienojakoinen kiinteä aine sekoitettuna hienojakoisen aktiivisen aineosan kanssa. Tableteissa aktiivinen aineosa sekoitetaan sopivassa suhteessa sellaisen kantaja-aineen kanssa, jonka puristusominaisuudet ovat riittävät, ja seos puristetaan halutun muodon ja koon omaavaksi kiinteäksi tabletkiksi. Jauheet ja tabletit sisältävät aktiivista aineosaa edullisesti aina noin 99 %:iin asti, esim. 0,03 - 99 %, edullisesti 1 - 80 %. Sopivia kiinteitä kantaja-aineita ovat esimerkiksi kalsiumfosfaatti, magnesiumstearaatti, talkki, sokerit, laktoosi, dekstriini, tärkkelys, gelatiini, selluloosa, metyyliiselluloosa, natriumkarboksimeyyliiselluloosa, polyvinyylipyrrolidoni, alhaalla sulavat vahat ja ioninvaihtohartsit.

Ilmaisuun "koostumus" sisältyy aktiivinen aineosa yhdessä kantaja-aineena käytetyn kapselointimateriaalin kanssa, josta muodostetaan kapseli, jossa aktiivinen aine (muiden kantaja-aineiden kanssa tai ilman niitä) on kantaja-aineen ympäröimänä ja siten sen yhteydessä. Myös tärkkelyskapselit kuuluvat niihin.

Nestemäisiä koostumuksia ovat esimerkiksi liuokset, suspensiot, emulsiot, siirapit, eliksiirit ja paineistettut koostumukset. Aktiivinen aineosa voidaan esimerkiksi liuottaa tai suspendoida farmaseuttisesti hyväksyttävään nestemäiseen kantaja-aineeseen kuten veteen, orgaaniseen

liuottimeen, molempien seokseen tai farmaseuttisesti hyväksyttäviin öljyihin tai rasvoihin. Nestemäinen kantaja-aine voi sisältää muita sopivia farmaseuttisia lisäaineita kuten liukenemistä edistäviä aineita, emulgointiaineita, 5 puskureita, säilytysaineita, makeutusaineita, makuaineita, suspendointiaineita, paksunnosaineita, värejä viskositeettia säättäviä aineita, stabilointiaineita tai osmoottista painetta säättäviä aineita. Esimerkkejä sopivista nestemäisistä kantaja-aineista suun kautta tai ruuansulatuskanavan 10 ulkopuolisesti annostettavaan koostumuksiin ovat vesi (varsinkin edellä kuvattuja lisäaineita, esim. selluloosajohdannaisia, edullisesti natriumkarboksimeetyyliselluloosaa sisältävä liuos), alkoholit (esim. glyseroli ja glykolit) ja niiden johdannaiset ja öljyt (esim. fraktioitu 15 kookosöljy ja maapähkinäöljy). Ruuansulatuskanavan ulkopuoliseen annostukseen kantaja-aineena voi olla myös öljy-esteri kuten etyylioleaatti ja isopropyylimyristaatti. Steriilejä nestemäisiä kantaja-aineita käytetään steriileissä ruuansulatuskanavan ulkopuoliseen annostukseen tar- 20 koitetuissa koostumuksissa.

Nestemäisiä farmaseuttisia koostumuksia, jotka ovat steriilejä liuoksia tai suspensioita, voidaan käyttää esimerkiksi lihaksensisäiseen, vatsaontelonsisäiseen tai ihonalaisen injektioon. Steriilejä liuoksia voidaan antaa 25 myös suonensisäisesti. Kun yhdiste on suun kautta annettuna aktiivinen, sitä voidaan antaa suun kautta joko nestemäisen tai kiinteän koostumuksen muodossa.

Farmaseuttinen koostumus on edullisesti yksikköannoksen muodossa, esim. tabletteina tai kapsелеina. Tässä 30 muodossa koostumus on jaettuna yksittäisiksi aliosiksi, jotka sisältävät sopivia määriä aktiivista aineosaa; yksikköannosmuodot voivat olla pakattuina koostumuksina, esimerkiksi jauhepakkauksina, pakattuna lääkepulloihin, ampulleihin, etukäteen täytettyinä ruiskuina tai nestettä 35 sisältävinä tärkkelyskapsелеina. Yksikköannosmuoto voi

olla esimerkiksi itse kapseli tai tabletti, tai se voi olla mikä tahansa tällaisia koostumusmuotoja sopivina määrinä sisältävä pakkausmuoto. Koostumuksen yksikköannokseen sisältyvän aktiivisen aineosan määrää voidaan vaihdella tai säätää 0,5 mg:sta tai sen alle olevasta määrästä 750 mg:aan tai sen yli riippuen kulloinkin aktiivisen aineosan tarpeesta ja aktiivisuudesta.

Seuraavat esimerkit valaisevat keksintöä.

Esimerkki 1

10 5-nitro-2,3-dihydro-1,4-bentsodioksiini

1,2-dibromietaania (12,0 g, 0,064 mol), kaliumkarbonaattia (17,6 g, 0,127 mol) ja tetra-n-butyylammoniumbromidia (1,37 g, 0,0043 mol) lisättiin sekoittaen 3-nitro-
 15 katekolin (6,59 g, 0,043 mol) liuokseen tolueenissa (210 ml). Liuosta kuumennettiin palautusjäähdyttäen 23 tuntia samalla poistaen vettä atseotrooppisesti, liuos jäähdytettiin huoneenlämpötilaan, pestiin 2 N natriumhydroksidiliuoksella (150 ml), kuivattiin (Na_2SO_4) ja haihdutettiin vakuu-
 20 mmissa, jolloin saatiin oranssi öljy. Puhdistamalla pylväskromatografialla (silikageeli; eetteri) saatiin tuote (2,55 g), sp. 55 - 59°C.

Esimerkki 2

2,3-dihydro-1,4-bentsodioksiini-5-amiini

Ammoniumformiaattia (3,40 g, 0,054 mol) ja
 25 10-%:ista Pd/C-katalysaattoria (1,44 g) lisättiin sekoittaen esimerkin 1 tuotteen (2,45 g, 0,0135 mol) liuokseen metanolissa (15 ml). Voimakkaan kuohumisen lakattua seos suodatettiin, haihdutettiin vakuu-
 30 mmissa ja jäännöstä hierrettiin asetonitriilissä. Jäännös puhdistettiin kromatografoimalla (silikageeli; eetteri), jolloin saatiin tuote (1,51 g).

Esimerkki 3

1-(2,3-dihydro-1,4-bentsodioksin-5-yyli)piperatsiini

Esimerkin 2 tuotteen (1,50 g, 0,010 mol) ja bis-
 5 (2-kloorietyyli)amiini-hydrokloridin (1,77 g, 0,01 mol)
 liuosta klooribentseenissä (20 ml) kuumennettiin palautus-
 jäähdyttäen 24 tuntia, liuos jäähdytettiin huoneenlämpöti-
 laan ja haihdutettiin vakuumissa. Valkoinen kiinteä aine
 liuotettiin natriumhydroksidin vesiliuokseen (100 ml) ja
 10 liuos uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 50 ml). Uutteet
 kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin vakuumissa, jolloin
 saatiin tuote (2,00 g).

Esimerkki 4

**1-(2-kloorietyyli)-4-[5-(2,3-dihydro-1,4-bentsodi-
 15 oksinyyli)piperatsiini]**

Esimerkin 3 yhdisteen (0,1 mol), 2-bromikloorietaa-
 nin (0,1 mol) ja di-isopropylietyyliamiinin (0,1 mol)
 liuosta dimetyyliformamidissa (250 ml) sekoitettiin 24
 tuntia, sitten liuos kaadettiin veteen (500 ml). Seos teh-
 20 tiin emäksiseksi natriumhydroksidilla, uutettiin etyyli-
 asetaatilla (3 x 250 ml) ja uutteet pestiin vedellä (2 x
 500 ml), kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin vakuumissa.
 Jäännös puhdistettiin kromatografoimalla (silikageeli;
 etyyliasetaatti), jolloin saatiin otsikon tuote.

Esimerkki 5

**2,3,4,5,6,7-heksahydro-1-{4-[1-[4-(2,3-dihydro-1,4-
 bentsodioksin-5-yyli)piperatsinyyli]]-2-fenyylibutyryyli}-
 1H-atsepiini**

Butyyllilitiumia (1,5 M heksaanissa; 5 ml) lisättiin
 30 tipottain argonkehässä ja sekoittaen 5 minuutin kuluessa
 pitäen lämpötila alle 8 °C 2,3,4,5,6,7-heksahydro-1-fe-
 nyliasetyyli-1H-atsepiinin (1,48 g, 6,8 mmol) ja di-iso-
 propyyliamiinin (2,0 ml, 14 mmol) liuokseen vedettömässä
 tolueenissa (16 ml). Seosta sekoitettiin 0 °C:ssa tunnin
 35 ajan ja siihen lisättiin tipoitain esimerkin 4 tuotteen

(6,8 mol) liuos vedettömässä tolueenissa (4 ml). Sekoittamista jatkettiin 0 - 20 °C:ssa 18 tuntia, sitten lisättiin vettä (50 ml). Kerrokset erotettiin ja vesifaasi uutettiin etyyliasetaatilla (2 x 50 ml). Yhdistetyt orgaaniset faasit konsentroitiin vakuuissa. Raakatuote puhdistettiin kromatografoimalla (silikageeli; etyyliasetaatti), jolloin saatiin otsikon yhdiste vapaana emäksenä.

Esimerkki 6

1-**(2-hydroksietyyli)-4-[5-(2,3-dihydro-1,4-bentsodioksinyyli)piperatsiini**

Esimerkin 3 tuotteen (6,61 g, 0,03 mol), 2-bromietanolin (3,75 g, 0,03 mol) ja trietyyliamiinin (3,53 g, 0,035 mol) liuosta dimetyyliformamidissa (20 ml) sekoitettiin 18 tuntia, sitten seos kaadettiin veteen (300 ml). Seos tehtiin emäksiseksi natriumhydroksidilla, uutettiin dikloorimetaanilla (3 x 100 ml) ja uutteen pestiin vedellä (2 x 500 ml), kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin vakuuissa öljyksi. Öljyn liuos etyyliasetaatissa tehtiin happameksi HCl-eetteriliuoksella. Sakka suodatettiin ja sitä hierrettiin asetonitriilissä, jolloin saatiin otsikon tuotteen hydrokloridisuola (4,03 g) valkeana kiinteänä aineena.

Esimerkki 7

1-**(2-kloorietyyli)-4-[5-(2,3-dihydro-1,4-bentsodioksinyyli)piperatsiini**

Esimerkin 6 tuotteen (4,03 g, 0,012 mol) liuokseen kloroformissa (100 ml) lisättiin tipoittain tionyylikloridia (6,25 g, 0,55 mol), sitten sekoitettiin 60 tuntia, haihdutettiin vakuuissa ja jäännös liuotettiin veteen (200 ml). Liuos tehtiin emäksiseksi natriumhydroksidilla, uutettiin dikloorimetaanilla (3 x 100 ml) ja uutteen kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin vakuuissa, jolloin saatiin tuote (2,70 g) ruskeana öljynä.

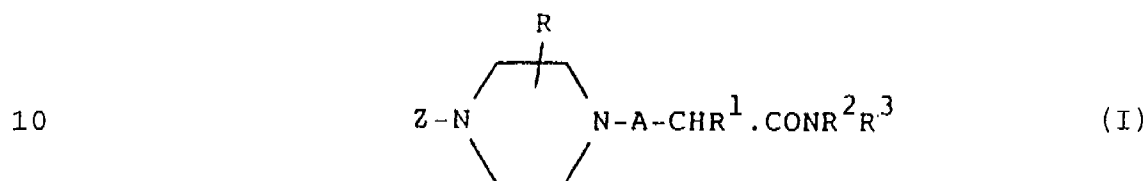
Esimerkki 8

2,3,4,5,6,7-heksahydro-1-{4-[1-[4-(2,3-dihydro-1,4-bentsodioksin-5-yyli)piperatsinyyli]]-2-fenyylibutyryyli}-1H-atsepiini

- 5 Kaliumhydridin (1,68 g, 0,042 mol) sekoitettuun suspensioon dimetyyliformamidissa (DMF, 20 ml) lisättiin argonkehässä tipoittain 2,3,4,5,6,7-heksahydro-1-fenyyliasetyyli-1H-atsepiinin (2,17 g, 0,01 mol) liuos DMF:ssa (10 ml). Seosta sekoitettiin tunnin ajan, sitten siihen
- 10 lisättiin tipoittain esimerkin 7 tuotteen (2,7 g, 0,0096 mol) liuos DMF:ssa (10 ml). Sekoittamista jatkettiin 18 tuntia, seokseen lisättiin tipoittain vettä (10 ml) ja seos haihdutettiin vakuumissa. Jäännös liuotettiin 0,1 N NaOH-liuokseen (200 ml) ja liuos uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 100 ml). Uutteet kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin vakuumissa öljyksi, joka puhdistettiin kromatografomalla (aluminiumoksidi; di-isopropyylieetteri). Tuote
- 15 eristettiin hydrokloridisuolana saostamalla HCl-eetteriliuoksella, saatiin valkea ei-kiteinen kiinteä aine (0,3 g), sp. 102 - 108°C. (Saatu: C 63,7; H 7,8; N 7,7 %. Laskettu kaavalle $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$: C 63,8; H 7,8; N 8,0 %).
- 20

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä uusien terapeuttisesti käyttökel-
poisten kaavan (I) mukaisten piperatsiini johdannaisten ja
5 niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditio-
suolojen valmistamiseksi,



jossa kaavassa

A on alkyleeniketju, jossa on 1 tai 2 hiiliatomia
15 ja joka on mahdollisesti substituoitu yhdellä tai useam-
malla alemmalla alkyyliryhmällä,

Z on bisyklinen happea sisältävä radikaali, jonka
kaava on



25 jossa happiatomin sisältävä heterosyklinen rengas sisältää
kaikkiaan 5 - 7 rengasjäsentä, ja mainittu heterosyklinen
rengas on tyydyttynyt tai tyydyttymätön ja mahdollisesti
substituoitu ja sisältää mahdollisesti kaavassa kuvatus
happiatomin lisäksi yhden tai useampia heterorengasjäse-
30 niä,

R on vety tai yksi tai kaksi samanlaista tai eri-
laista alempaa alkyyliryhmää,

R¹ on aryyli radikaali tai aryyli (alempi) alkyyliradi-
kaali,

35 R² on vety tai alempi alkyyli,

R^3 on vety, C_{1-10} -alkyyli, C_{3-12} -sykloalkyyli, sykloalkyyli(alempi)alkyyli, aryyli tai aryyli(alempi)alkyyli tai R^2 ja R^3 muodostavat yhdessä typpiä atomin kanssa, johon ne liittyvät, tyydyttyneen heterosyklisen renkaan, joka voi sisältää lisäheteroatomia,

R^4 on vety tai yksi tai useampia samanlaisia tai erilaisia substituentteja valittuna seuraavista: alempi alkyyli, halogeeni, halogeeni(alempi)alkyyli, nitro, nitrili, okso, hydroksi, (alempi)alkoksi, hydroksi(alempi)alkoksi, (alempi)alkoksi(alempi alkyyli), alempialkanoyylioksi(alempi alkyyli), (alempi)alkyylikarbonyyli, (alempi)alkyylikarbonyyli(alempi)alkyyli, karbamoyyli, amino, asyyliamino, (alempi)alkyyliamino tai di(alempi)alkyyliamino, t u n n e t t u siitä, että

(a) piperatsiiniyhdiste, jonka kaava on



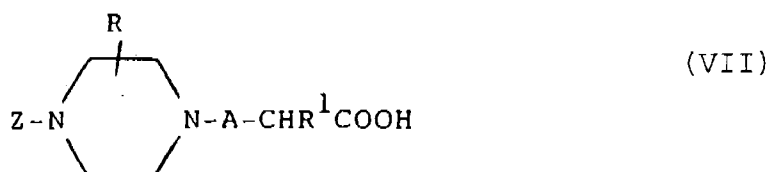
jossa Z ja R merkitsevät samaa kuin edellä, alkyloidaan alkylointiaineella, joka luovuttaa ryhmän, jonka kaava on



jossa A, R^1 , R^2 ja R^3 merkitsevät samaa kuin edellä, tai
(b) amiini, jonka kaava on



jossa R^2 ja R^3 merkitsevät samaa kuin edellä, asyloidaan hapolla, jonka kaava on



jossa Z, A, R ja R¹ merkitsevät samaa kuin edellä, tai
(c) yhdiste, jonka kaava on (VIII)

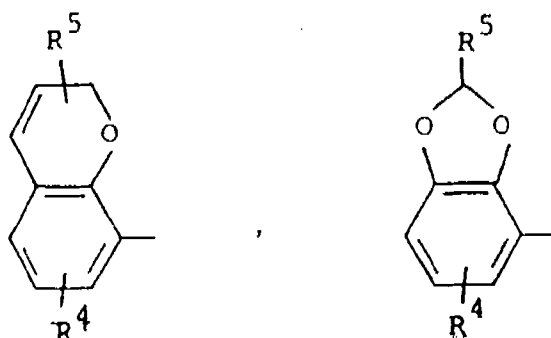
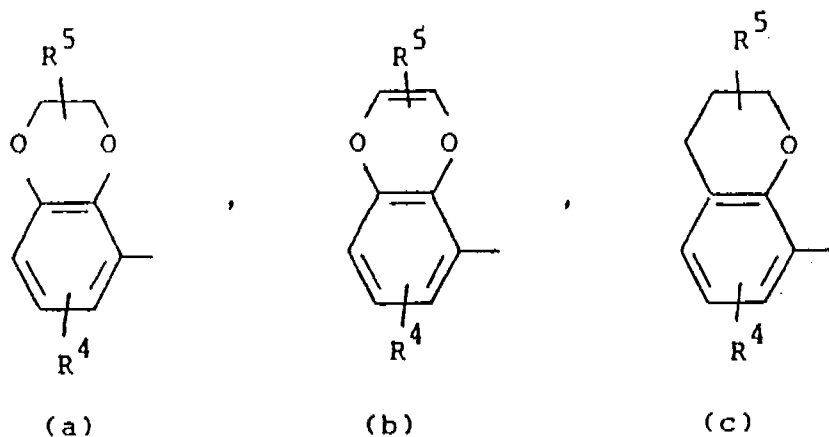


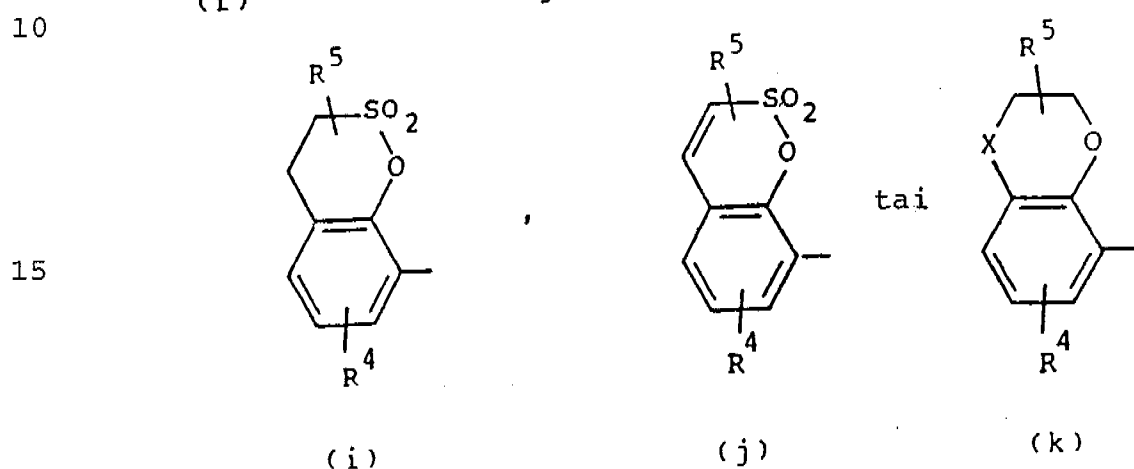
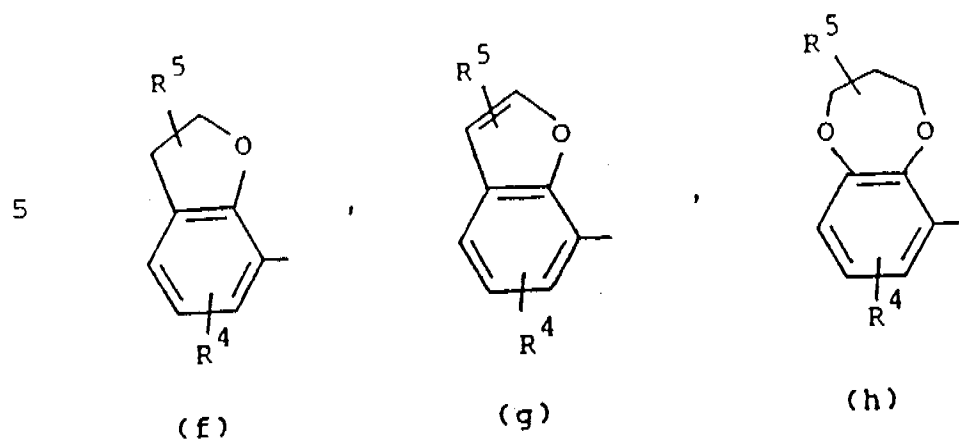
jossa Z, A ja R merkitsevät samaa kuin edellä ja X on poistuva ryhmä, saatetaan reagoimaan amidin anionin kanssa, jonka amidin kaava on



jossa R¹, R² ja R³ merkitsevät samaa kuin edellä;
ja haluttaessa saatu kaavan (I) mukainen yhdiste resolu-
15 voidaan enantiomeeriksi, ja/tai saatu kaavan (I) mukainen
yhdiste muutetaan farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolak-
si tai farmaseuttisesti hyväksyttävä suola muutetaan
vapaaksi emäkseksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
20 t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan (I)
mukainen yhdiste, jossa Z on ryhmä, jonka kaava on





20 jolloin R^4 merkitsee samaa kuin patenttivaatimuksessa 1, R^5 merkitsee samaa kuin R^4 ja X on -S-, $-NR^2-$, jossa R^2 on vety tai alempi alkyyli, tai -CO-.

25 3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa A on etyleeni.

4. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 3 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R^2 on vety ja R^3 on tert-alkyyli tai sykloalkyyli tai että $-NR^2R^3$ on piperidi-
no- tai heksahydroatsepinorengas.

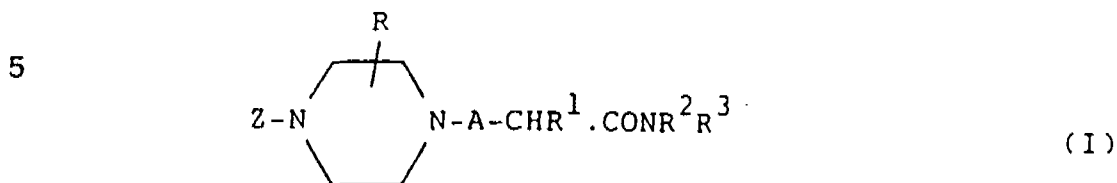
30 5. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 4 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa Z:lla on patenttivaatimuksessa 2 määritelty kaava (a) ja R^4 ja R^5 ovat mo-

lemmat vetyjä tai toinen niistä on vety ja toinen on hydroksimetyyli.

5 6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnetaan siitä, että valmistetaan 2,3,4,5,6,7-heksahydro-1-{4-[1-[4-(2,3-dihydro-1,4-bentsodioksin-5-yyli)piperatsinyyli]]-2-fenyylibutyryyli}-1H-atsepiini tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä happoadditiosuola.

Patentkrav:

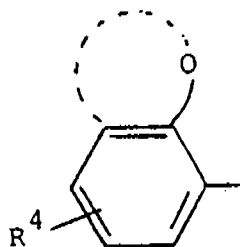
1. Förening med den allmänna formeln



10 eller ett farmaceutiskt godtagbart syraadditionssalt därav, varvid

A är en alkylenkedja med 1 - 2 kolatomer och eventuellt substituerad med en eller flera lägre alkylgrupper,
Z är en bicyklisk, syrehaltig radikal med formeln

15



20 varvid den heterocykliska ringen, vilken innehåller syreatomen, innehåller totalt 5 - 7 ringmedlemmar, varvid den heterocykliska ringen är mättad eller omättad, är eventuellt substituerad och innehåller valritt en eller flera heteroringmedlemmar utöver den illustrerade syreatomen,

25 R betecknar väte eller en eller två identiska eller olika alkylgrupper,

R¹ är en arylradikal eller en aryl(lägrealkyl)-radikal,

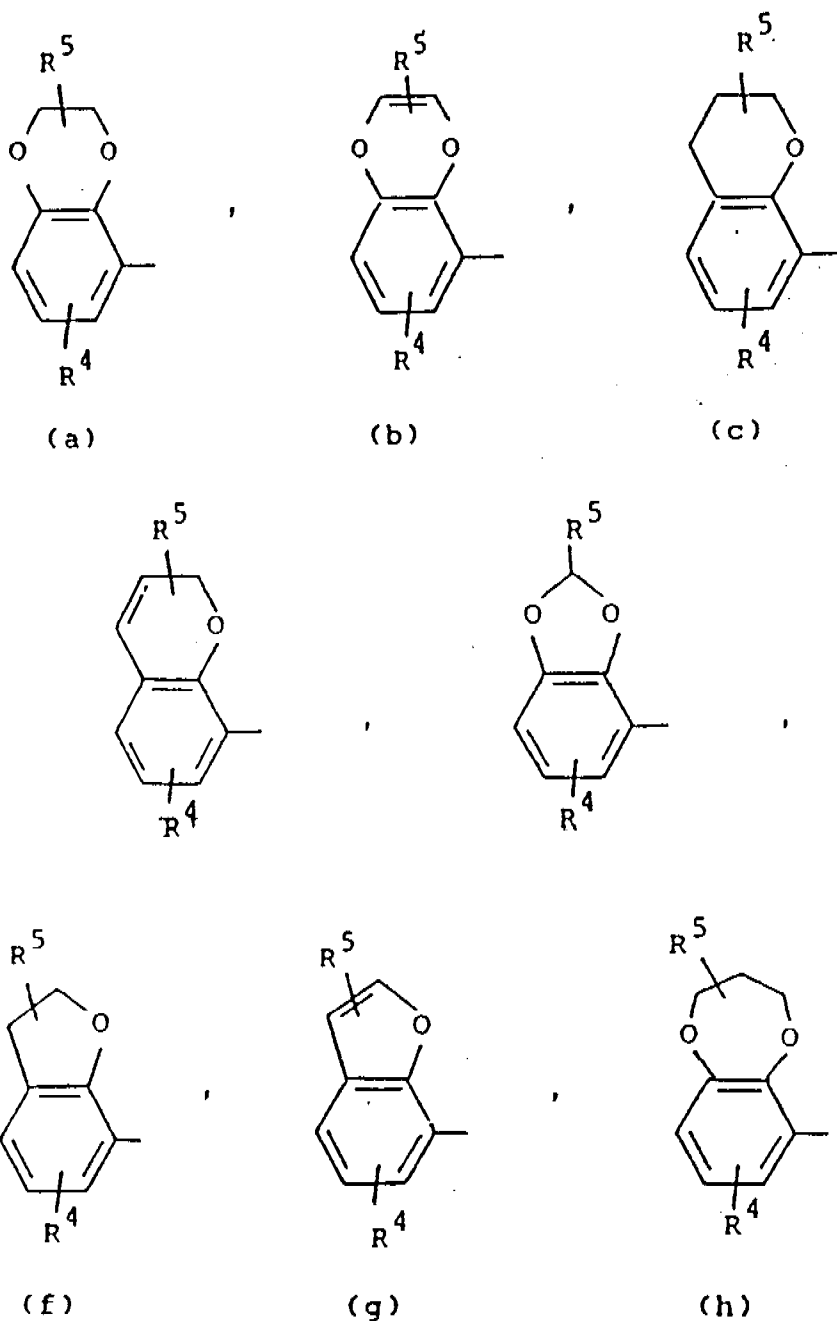
R² är väte eller lägre alkyl,

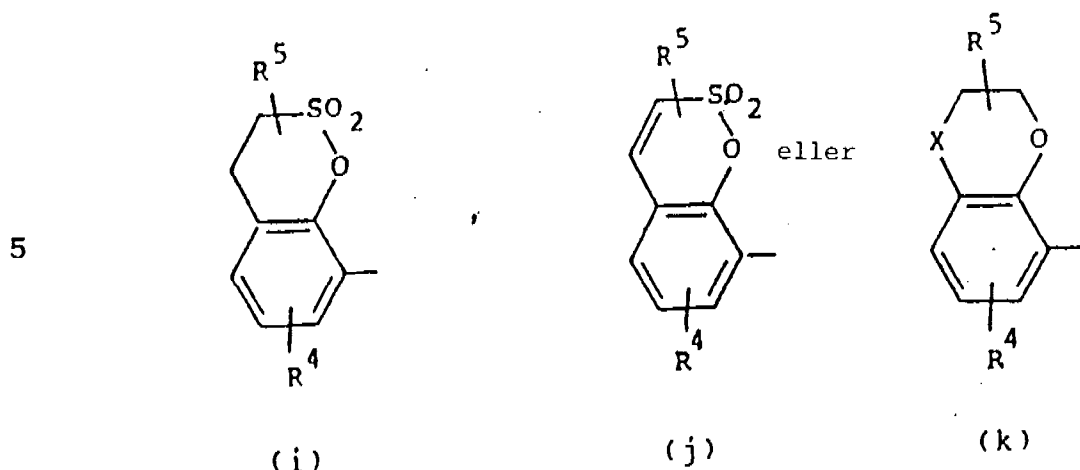
30 R³ är väte, en alkylgrupp med 1 - 10 kolatomer, cykloalkyl med 3 - 12 kolatomer, cykloalkyl(lägre)alkyl, aryl eller aryl(lägre)alkyl, eller

35 R² och R³ tillsammans med kväveatomen, vid vilken vardera är bundna, betecknar en mättad heterocyklisk ring, vilken kan innehålla en ytterligare heteroatom,

R^4 betecknar väte eller en eller flera identiska eller olika substituenten som valts bland lägre alkyl, halogen, halogen(lägre)alkyl, nitro, nitril, oxo, hydroxi, (lägre)alkoxi, hydroxi(lägre)alkyl, (lägre)alkoxi(lägre alkyl), lägrealkanoyloxi(lägre alkyl), (lägre)alkylkarbonyl, (lägre)alkylkarbonyl(lägre)alkyl, karbamoyl, amino, acylamino, (lägre)alkylamino eller di(lägre)alkylamino.

2. Förening enligt patentkrav 1, k ä n n e - t e c k n a d av, att Z har formeln





vari R^4 är som definierats i patentkrav 1, R^5 har samma betydelse som R^4 och X är $-S-$, $-NR^2-$, vari R^2 är väte eller lägre alkyl eller $-CO-$.

15 3. Förening enligt patentkrav 1 eller 2, k ä n n e t e c k n a d av, att A är etylen.

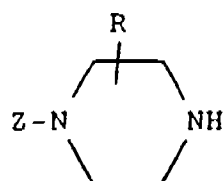
4. Förening enligt något av patentkraven 1 - 3, k ä n n e t e c k n a d av, att R^2 är väte och R^3 är tert-alkyl eller cykloalkyl eller vari $-NR^2R^3$ är en piperidin- eller hexahydroazepinring.

20 5. Förening enligt något av patentkraven 1 - 4, k ä n n e t e c k n a d av, att Z har den i patentkrav 2 definierade formeln (a) och R^4 och R^5 är vardera väte eller den ena är väte och den andra är hydroximetyl.

25 6. Förening enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a d av, att den är 2,3,4,5,6,7-hexahydro-1-{4-[1-[4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)piperazinyl]]-2-fenylbutyryl}-1H-azepine eller ett farmaceutiskt godtagbart syraadditionssalt därav.

30 7. Förfarande för framställning av en förening enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t av, att det omfattar

(a) alkylering av en piperazinförening med formeln



(II)

vari Z och R är som definierats i patentkrav 1, med ett alkyleringsmedel som avger gruppen

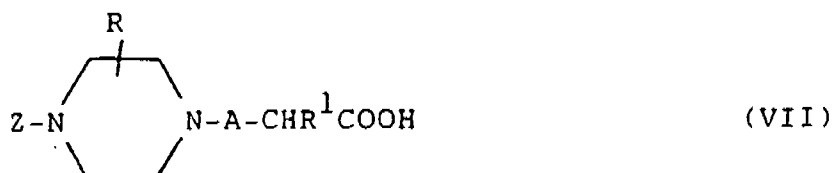


5 vari A, R¹, R² och R³ är som definierats i patentkrav 1, eller

(b) acylering av en amin med formeln



10 vari R² och R³ är som definierats i patentkrav 1, med en syra med formeln



15

vari Z, A, R och R¹ är som definierats i patentkrav 1, eller med ett acylerande derivat därav, eller

(c) omsättning av en förening med formeln (VIII)

20



25

vari Z, A och R är som definierats i patentkrav 1 och X är en avgående grupp, med en anjon av en amid med formeln



30

vari R¹, R² och R³ är som definierats i patentkrav 1, eller

(d) upplösning av en förening enligt patentkrav 1 i en enantiomer, eller

(e) omvandling av en bas enligt patentkrav 1 till ett farmaceutiskt godtagbart salt eller omvandling av det farmaceutiskt godtagbara saltet till den fria basen.

8. Farmaceutiskt komposition, k ä n n e t e c k -
n a d av, att den omfattar en förening enligt patentkrav
1 i förening med en farmaceutiskt godtagbar bärare.

5 9. Farmaceutisk komposition enligt patentkrav 8,
k ä n n e t e c k n a d av, att föreningen framställs
genom förfarandet enligt patentkrav 7.

10 10. Förfarande för framställning av en farmaceutisk
komposition, k ä n n e t e c k n a t av, att en före-
ning enligt patentkrav 1 bringas i förening med en farma-
ceutiskt godtagbar bärare.

11. Förening enligt patentkrav 1 för användning som
en 5-HT_{1A}-antagonist.

15 12. Förening enligt patentkrav 1 för användning som
ett antidepressivt medel, ett hypotensivt medel, ett medel
för reglering av sömn/vaken-perioden, retlighet eller
sexuell funktion eller för behandling av oro eller för-
nimmelsestöringar.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

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

FI _____

CH _____

DE _____

DK _____

FR _____

GB - A - 2 230 781

NO _____

SE _____

US _____

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

EP -A- 138 280 /a EP-A- 481 744

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

TUX

Allekirjoitus