

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 821415 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 821415

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

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 23.04.1982

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 23.04.1982

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 28.10.1982

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

(32) (33) (31) Etu oikeus - Prioritet - Priority

27.04.1981 US 257,698 09.04.1982 US 366,247

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Hoechst-Roussel Pharmaceuticals Incorporated, Route 202-206 North, Somerville, NJ 08876, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Davis, Larry, Sergeantsville, NJ 08557, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 • Effland, Richard C., United States, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

3 • Klein, Joseph T., USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

1-3-(6-fluoro-1,2-bensisoksatsoli-3-yyli)propyyli-4-hydroksi-4-fenyyli-piperidiinejä, menetelmä ja välituovälituotteita niiden valmistamiseksi ja niiden käyttö lääkeaineina.

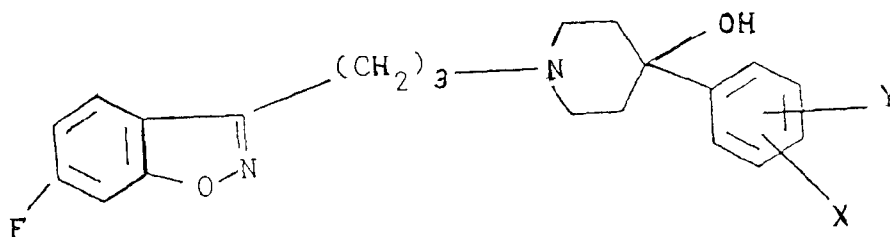
1-3-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-yl)propyl-4-hydroxi-4-fenyl- piperidiner, förfarande och mellanprodukter mellanprodukter för deras framställning och deras användning som läkemedel.

1- β -(6-fluori-1,2-bentsisoksatsol-3-yyli)propyyli-4-hydroksi-4-fenyylipiperidiinejä, menetelmä ja välituotteita niiden valmistamiseksi ja niiden käyttö lääkeaineina

5

Tämä keksintö koskee uusia 1- β -(1,2-bentsisoksatsol-3-yyli)propyyli-4-hydroksi-4-fenyylipiperidiinejä ja erityisesti 1- β -(6-fluori-1,2-bentsisoksatsol-3-yyli)propyyli-4-fenyyli-4-hydroksipiperidiinejä, joiden kaava on

10



15

jossa X on vety, alempialkyyli, alempialkoksi, halogeeni tai trifluorimetyyli; Y on vety tai trifluorimetyyli, sillä edellytyksellä, että Y on vety, kun X on vety, alempialkyyli, alempialkoksi tai trifluorimetyyli, ja Y on vety tai trifluorimetyyli, kun X on halogeeni; ja niiden optisia antipodeja ja farmaseuttisesti hyväksyttäviä additiosuoloja. Nämä yhdisteet ovat käyttökelpoisia lääkeaineita psykoosien käsittelyyn ja kivun lievittämiseen joko sellaisenaan tai yhdessä inerttien, tällaiseen käyttöön sopivien apuaineiden kanssa.

20

25

Edullisia 1- β -(1,2-bentsisoksatsol-3-yyli)propyyli-4-hydroksi-4-fenyylipiperidiinejä ovat sellaiset, joissa X on halogeeni, ja Y on vety. Edullisimpia ovat sellaiset, joissa halogeeni on liittynyt bentseenirenkaan 4-asemaan.

30

Koko selityksessä ja vaatimuksissa käytettynä ilmaisu "alkyyli" tarkoittaa suoraa tai haarautunutta tyydyttynyttä hiilivetyryhmää, jossa on 1 - 7 hiiliatomia, kuten metyyliä, etyyliä, 1-propyyliä, 2-propyyliä, 1-butyliä, 1-pentyyliä, 2-pentyyliä, 3-heksyyliä, 4-heptyyliä ym.; ilmaisu "alkoksi"

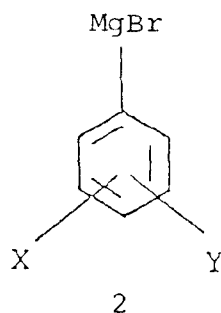
35

tarkoittaa monovalenssista substituenttia, joka käsittää alkyyliryhmän liittyneenä eetterihappiatomin välityksellä, jolloin vapaa valenssi on eetterihappiatomissa; esimerkkejä ovat metoksi, etoksi, propoksi, butoksi, 1,1-dimetyylietoksi, pentoksi, 3-metyylipentoksi, 2-etyylipentoksi ym.; ilmaisu "halogeeni" tarkoittaa klooria, fluoria, bromia tai jodia. Ilmaisulla "alempi" käytettynä edellä mainittujen ryhmien yhteydessä tarkoitetaan ryhmää, jonka hiilirunko sisältää korkeintaan 5 hiiliatomia.

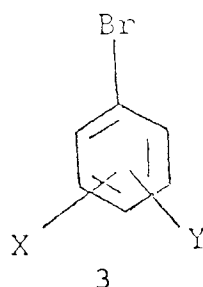
Sellaiset keksinnön mukaiset yhdisteet, joissa on asymmetriakeskus, esiintyvät optisina isomeereina ja rasemaatteina. Optiset isomeerit voidaan valmistaa vastaavasta rasemaatista tavallisilla optisten isomeerien erottamisessa käytetyillä menetelmillä, esimerkiksi erottamalla keksinnön mukaisen yhdisteen emäksisen aminoryhmän ja optisesti aktiivisen hapon muodostamat diastereomeeriset suolat, tai optisesti aktiiviset yhdisteet voidaan valmistaa lähtien optisesti aktiivisista lähtöaineista.

Keksinnön suojapiiriin kuuluvat kaikki optiset isomeerit ja raseemiset muodot. Esitettyjen kaavojen katsotaan käsittävän kaikki mahdolliset optiset isomeerit.

Uusia kaavan 1 mukaisia 1- $\sqrt{3}$ -(6-fluori-1,2-bentsisoksatsol-3-yyli)propyyli-4-hydroksi-4-fenyyli-piperidiinejä valmistetaan kondensoimalla Grignard-reagenssi, jonka kaava on



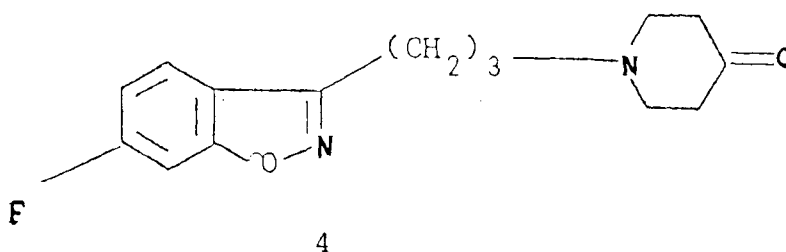
jossa X ja Y merkitsevät samaa kuin edellä, ja joka on valmistettu tavallisella menetelmällä bromibentseenistä, jonka kaava on



5

jossa X ja Y merkitsevät samaa kuin edellä, ja magnesiumista (katso esim. M.S. Kharasch, "Grignard Reactions of Non-metallic Substances", prentice Hall, New York, 1954, luku II), 1- β -(6-fluori-1,2-bentsisoksatsol-3-yyli)propyyli- γ -4-piperidonin kanssa, jonka kaava on

10



15

Kondensaatio suoritetaan sopivasti käsittelemällä kaavan 4 mukaista piperidonia Grignard-reagenssilla (2) sopivassa liuottimessa. Sopivista liuottimista mainittakoon eetterit, esimerkiksi dietyylieetteri, dimetoksietaani, dimetoksietoksietaani, dioksaani, tetrahydropyraani ja tetrahydrofuraani. Edullinen on tetrahydrofuraani.

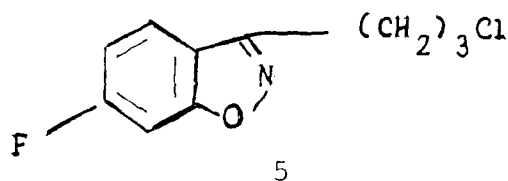
25

Kondensaatiolämpötila ei ole kriittinen. Edullisesti kondensaatio kuitenkin suoritetaan noin -10° - 40°C :ssa, jotta reaktionopeus olisi kohtuullinen. Edullisesti kondensaatio suoritetaan huoneen lämpötilassa.

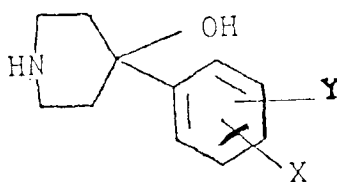
30

Vaihtoehtoisessa menetelmässä kaavan 1 mukaisia 1- β -(6-fluori-1,2-bentsisoksatsol-3-yyli)propyyli- γ -4-hydroksi-4-fenyylipiperidiinejä valmistetaan kondensoimalla 3-(3-klooripropyyli)-6-fluori-1,2-bentsisoksatsoli, jonka kaava on

35



ja jonka synteesi on kuvattu US-patenttihakemuksessa sarja-
n:o 257 698 (jätetty 1981-04-27), helposti saatavissa ole-
van 4-hydroksi-4-fenyylipiperidiinin kanssa, jonka kaava on



jossa X ja Y merkitsevät samaa kuin edellä. Kondensaatio
suoritetaan sopivasti käsittelemällä halogenidia (5) pipe-
ridiinillä (6) happoa sitovan aineen, syrjäytyspromoottorin
ja sopivan liuottimen läsnäollessa. Happoa sitovista ai-
neista mainittakoon alkalimetallikarbonaatit ja alkali-
metallibikarbonaatit, kuten esimerkiksi litiumkarbonaatti,
natriumkarbonaatti ja kaliumkarbonaatti ja litiumbikarbo-
naatti, natriumbikarbonaatti ja kaliumbikarbonaatti. Edul-
lisia ovat kaliumkarbonaatti ja natriumbikarbonaatti. Syr-
jäytyspromoottoreista voidaan mainita alkalimetallihalo-
genidit, kuten esimerkiksi natriumjodidi ja kaliumjodidi ja
natriumbromidi ja kaliumbromidi. Edullisin on kaliumjodidi.
Sopivista liuottimista mainittakoon polaariset, aproottiset
liuottimet, kuten dimetyyliformamidi, dimetyyliasetamidi
ja heksametyylifosforamidi, joista edullinen on dimetyyli-
formamidi. Lämpötila ei kondensaatiossa ole kriittinen.

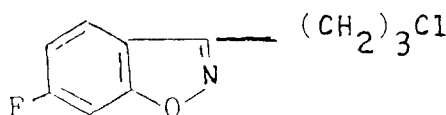
Kondensaatio suoritetaan kuitenkin edullisesti kohtuullisen reaktionopeuden vuoksi noin 50 - 130°C:ssa. Edullinen reaktiolämpötila on noin 70 - 110°C.

Edellä olevan kaavan 4 mukainen yhdiste voidaan valmistaa kondensoimalla edellä esitetty kaavan 5 mukainen yhdiste helposti saatavissa olevan kaavan



mukaisen piperidonin kanssa. Kondensaatio suoritetaan sopivasti käsittelemällä kaavan 4 mukaista yhdistettä piperidonilla happoa sitovan aineen, syrjäytyspromoottorin ja sopivan liuottimen läsnäollessa. Sopivia happoa sitovia aineita ovat alkalimetallikarbonaatit ja alkalimetallibikarbonaatit, kuten litiumkarbonaatti, natriumkarbonaatti ja kaliumkarbonaatti ja litiumbikarbonaatti, natriumbikarbonaatti ja kaliumbikarbonaatti, joista edullisia ovat kaliumkarbonaatti ja natriumbikarbonaatti. Syrjäytyspromoottoreista voidaan mainita alkalimetallihalogenidit, kuten natriumjodidi ja kaliumjodidi ja natriumbromidi ja kaliumbromidi, joista edullinen on kaliumjodidi. Sopivia liuottimia ovat polaariset aproottiset liuottimet, kuten dimetyyliformamidi, dimetyyliasetamidi ja heksametyylifosforamidi. Dimetyyliformamidi on niistä edullinen. Kondensaatioreaktiossa ei lämpötila ole kriittinen, edullisesti reaktio suoritetaan kohtuullisen reaktionopeuden saamiseksi noin 50 - 130°C:ssa. Edullinen lämpötilaväli on noin 70 - 110°C.

Kaavan 5 mukainen 3-(γ -klooripropyyli)-6-fluori-1,2-bentsisoksatsoli

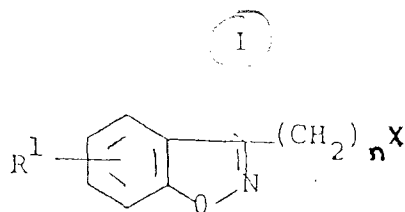


5

on tärkeä välituote neuroleptisten yhdisteiden ja varsinkin edellä olevan kaavan 1 mukaisten yhdisteiden valmistuksessa. JA-patenttijulkaisussa J5 1136-666 on esitetty joukko kaavan

I mukaisia yhdisteitä käytettäviksi lähtöaineina keskus-hermostoon vaikuttavien lääkeaineiden valmistuksessa:

5



10

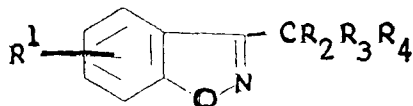
jossa kaavassa R_1 on vety, halogeeni, alempialkoksi tai hydroksi; X on alkoholin reaktiivinen esteriryhmä, esim. kloori, bromi, jodi, aryylisulfonyylioksi, kuten p-tolueenisulfonyylioksi tai bentseenisulfonyylioksi, tai alkyylisulfonyylioksi, kuten metaanisulfonyylioksi; ja n on kokonaisluku 1 - 3.

Tässä julkaisussa ei kuitenkaan ole minkäänlaista vihjettä, että 3-(γ -klooripropyli)-6-fluori-1,2-bentsisoksatsoli olisi erityisen käyttökelpoinen neuroleptisten aineiden synteesiin; siinä ei myöskään ole esitetty menetelmää tämän yhdisteen valmistamiseksi.

JA-patenttijulkaisussa J4 9070 963 on kuvattu 1,2-bentsisoksatsolien valmistus, joiden kaava on

25

II

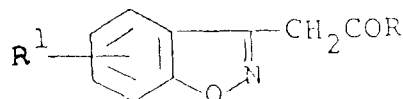


30

jossa R_1 on vety, hydroksi, alkoksi, alkyyli, halogeeni, nitro; R_2 on halogeeni; R_3 on vety, halogeeni; R_4 on vety, halogeeni, karboksyyli, alkoksikarbonyyli, halogenoimalla 1,2-bentsisoksatsoli-3-etikkahappojohdannainen, jonka kaava on

35

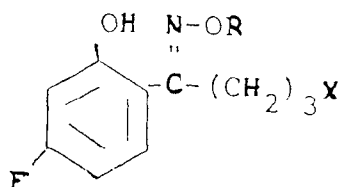
III



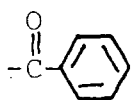
jossa R on hydroksi, alkoksi, halogeeni; ja R₁ merkitsee samaa kuin kaavassa II.

Tässä julkaisussa ei kuitenkaan ole missään esitetty menetelmää, jossa olisi valmistettu 3-(γ -klooripropyli)-6-fluori-1,2-bentsisoksatsoli tai sen läheinen analogi tai viereinen homologi.

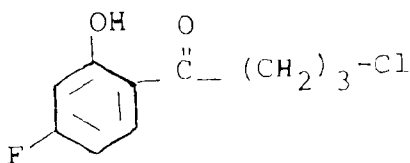
3-(γ -substituoitu-propyyli)-6-fluori-1,2-bentsisoksatsoli valmistetaan syklisoimalla oksiimi, jonka kaava on



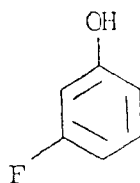
jossa X on orgaanisen nukleofiilisen syrjäytysreaktion poistuva ryhmä. Tyypillisiä poistuvia ryhmiä ovat halogeenit, kuten Cl ja Br, tosyyli-, mesyyli-ryhmä ym. Edullinen halogeeni on Cl. R on -C(=O)- alkyyli, jossa alkyyli on suora tai haarautunut 1 - 6 hiiliatomia sisältävä alkyyli, tai R on



3-(γ -substituoitu-propyyli)-6-fluori-1,2-bentsisoksatsolin valmistuksessa käytetään lähtöaineena γ -substituoitu-4-fluori-2-hydroksibutyrofenonia. Edullisella yhdisteellä, γ -kloori-4-fluori-2-hydroksibutyrofenolilla on kaava



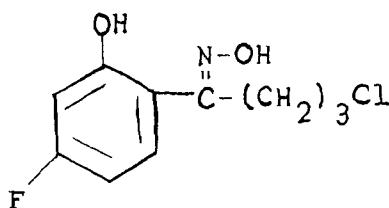
Tämä bentsisoksatsolin butyrofenoniprekursori valmistetaan saattamalla 3-fluorifenoli, jonka kaava on



reagoimaan happokloridin kanssa, kuten kaavan $\text{Cl}-\text{C}-(\text{CH}_2)_3\text{Cl}$ mukaisen happokloridin kanssa BE-patenttijulkaisussa

839 097 kuvatulla tavalla.

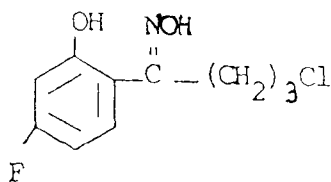
Saatu butyrofenoni, esim. γ -kloori-4-fluori-2-hydrok-sibutyrofenoni, muutetaan sitten oksiimiksi, esim. kaavan



mukaiseksi oksiimiksi reaktiossa hydroksyyliamiinin kanssa käyttäen tavanomaista menetelmää ja tavanomaisia reaktio-olosuhteita. Tyypillisesti käytetään hydroksyyliamiinihydrokloridia happoa sitovan aineen, kuten pyridiinin läsnäollessa.

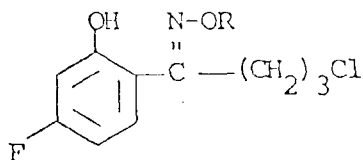
Saatu oksiimi, γ -kloori-4-fluori-2-hydroksibutyrofenonioksiimi, on bentseenirenkaan suhteen pääasiallisesti E-asemassa. Tämä ilmenee siitä, että kun se asetyloidaan E- γ -kloori-4-fluori-2-hydroksibutyrofenoni-O-asetyylioksiimiksi, niin asetyloidusta oksiimista saadaan hyvällä saannolla (80 %) syklisoimalla 3-(γ -klooripropyli)-6-fluori-1,2-bentsisoksatsolia.

Saatu oksiimi, esim. kaavan



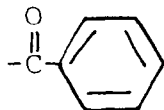
5

mukainen oksiimi, saatetaan reagoimaan happoanhydridin tai
 happohalogenidin, kuten asetyylihalogenidin, esim. klori-
 din, tai bentsoehappoanhydridin tai -halogenidin kanssa
 10 O-asetyyli- tai O-bentsoyylilyhdisteeksi, esim. yhdisteeksi,
 jonka kaava on



15

jossa R on $-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-$ alkyyli, jonka alkyyli on suora tai haarautu-
 nut 1 - 6 hiiliatomi sisältävä hiilivetyryhmä, tai
 20

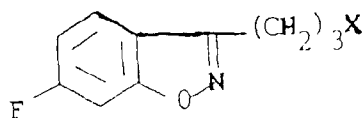


25

O-alkanoyyli- tai O-aroyylijohdannaisten valmistami-
 seksi voidaan käyttää myös muita oksiimin -OH ryhmän kanssa
 reagoivia reagensseja, esimerkiksi propionihappoanhydri-
 diä, voi-happoanhydridiä, etikkabentsoehappoanhydridiä,
 propionyylikloridia, butyroyylikloridia tai bentsoyyli-
 kloridia.

30

Saatu O-alkanoyyli- tai O-aroyylijohdannainen sykli-
 soidaan sitten emäksen läsnäollessa halutuksi yhdisteeksi,
 esim. kaavan



35

mukaiseksi 3-(γ -klooripropyli)-6-fluori-1,2-bentsisoksatsoliksi. Syklisointi suoritetaan tyypillisesti kaliumkarbonaatin läsnäollessa.

Muita O-asyylioksiimin, esim. E- γ -kloori-4-fluori-2-hydroksibutyrofenoni-O-asetyylioksiimin syklisoinnissa käytettäviksi sopivia reagensseja ovat alkaliset reagenssit, kuten natriumbikarbonaatti, natriumkarbonaatti, kalsiumkarbonaatti, magnesiumkarbonaatti, kalsiumoksidi, magnesiumoksidi ja kaliumhydroksidi. Koska ylimääräistä alkalia on vältettävä sen mahdollisen reaktion vuoksi bentsisoksatsolirenkaan klooripropyylisivuketjun klooriatomin kanssa, niin alkali-määrä rajoitetaan edullisesti vähäiseen ylimäärään yli sen määrän, joka reagoi fenoliryhmän kanssa. Asetyloidun oksii-min kanssa tapahtuneen reaktion jälkeen vedellä laimenne-tussa reaktioseoksessa ei mielellään saisi olla alkalia kuin korkeintaan pH-arvon 9 aikaansaava määrä. Edullisimmin syklisoinnin jälkeen vedellä laimennetun reaktioseoksen pH on alle 8.

Edellä kuvatut reaktiot suoritetaan tavanomaisissa liuotinsysteemeissä, joita tämänkaltaisissa reaktioissa käytetään.

Reaktiosarjassa kokonaisuudessaan γ -kloori-4-fluori-2-hydroksibutyrofenonista oksiimiksi ja siitä asetyyloiduksi oksiimiksi, josta edelleen 3-(γ -klooripropyli)-6-fluori-1,2-bentsisoksatsoliksi saadaan haluttua tuotetta erityisen hyvällä saannolla. Hyvää saantoa voidaan pitää sitäkin merkittävämpänä, kun γ -klooripropyyliryhmä pysyy muuttumattomana ja on siten jäljellä neuroleptisesti aktiivisen yhdisteen, esimerkiksi 4-(4-kloorifenyyli)-1- β -(6-fluori-1,2-bentsisoksatsol-3-yyli)propyyli-4-hydroksipiperidiinin valmistukseen käytettävässä yhdisteessä.

Keksinnön mukaisesti valmistetut 1- β -(6-fluori-1,2-bentsisoksatsol-3-yyli)propyyli-4-hydroksi-4-fenyyli-piperidiinit ovat käyttökelpoisia analgeettisia aineita, jotka pystyvät lievittämään kipua, kuten on osoitettu hiirillä

suoritetuissa, analgeettista aktiviteettia osoittavissa standardikokeissa [Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 95, 729 (1953)]. Taulukossa 1 on keksinnön mukaisten edustavien yhdisteiden ja kahden vertailuyhdisteen analgeettista aktiviteettia osoittavat koetulokset ilmoitettuna arvioituna ihonalaisena annoksena, jolla fenyyli-p-kinonilla hiirillä aikaansaadut vääntelyt vähenevät 50 %, so. ED₅₀-arvot.

Taulukko 1

10	Yhdiste	Analgeettinen akti- teetti (ED ₅₀ mg/kg)
	1- β -(6-fluori-1,2-bentsisoksatsol-3-yyli)propyyli-4-hydroksi-4-fenyyli- piperidiini	5,9
15	1- β -(6-fluori-1,2-bentsisoksatsol-3-yyli)propyyli-4-(3-kloorifenyyli)-4- hydroksipiperidiinihydrokloridi	0,8
	1- β -(6-fluori-1,2-bentsisoksatsol-3-yyli)propyyli-4-hydroksi-4-(4-metoksi- fenyyli)piperidiinihydrokloridi	3,8
20	1- β -(6-fluori-1,2-bentsisoksatsol-3-yyli)propyyli-4-(4-fluorifenyyli)-4- hydroksipiperidiini	6,2
	1- β -(6-fluori-1,2-bentsisoksatsol-3-yyli)propyyli-4-hydroksi-4-(3-tri- fluorimetyylifenyyli)piperidiini- hydrokloridi	1,0
25	Propoksifeeni (vertailuyhdiste)	3,9
	Pentatsosiini (vertailuyhdiste)	1,3

1- β -(6-fluori-1,2-bentsisoksatsol-3-yyli)propyyli-4-hydroksi-4-fenyyli-
piperidiinien analgeettinen vaikutus
saadaan niitä annettaessa lääkintää tarvitsevalle kohteelle
oraalisesti, parenteraalisesti tai suonensisäisesti
0,01 - 50 mg/kehonpaino-kg/vrk. Erityisen tehokas annos
on noin 25 mg/kg/vrk. On kuitenkin ymmärrettävä, että
annostus riippuu yksilöllisestä tarpeesta, jonka alan

ammattimies voi parhaiten arvioida. Lisäksi on ymmärrettävä, että edellä ilmoitetut annosalueet ovat vain esimerkkejä, jotka eivät millään lailla rajoita keksinnön soveltamista käytäntöön.

5 Keksinnön mukaiset 1- $\sqrt{3}$ -(6-fluori-1,2-bentsisoksatsol-3-yyli)propyyli-7-4-hydroksi-4-fenyylipiperidiinit ovat käyttökelpoisia psykoosien käsittelyyn, sillä niiden on osoitettu hiirillä suoritetuissa kokeissa ehkäisevän apomorfiinilla aikaansaatu kiipeäminen.

10 Antipsykoottinen aktiviteetti määritetään hiirien kiipeämiskokeella, jonka ovat kuvanneet P. Protais et al., Psychopharmacol., 50, 1 (1976) ja B. Costall, Eur. J. Pharmacol., 50, 39 (1978).

15 Koe-eläimiä, CK-1 uroshiiriä (23 - 27 g) pidettiin ryhminä standardilaboratorio-olosuhteissa, sitten ne panttiin jokainen omaan metalliverkkohäkkiinsä (10 x 10 x 15 cm), jossa ne saivat tunnin ajan tutustua uuteen ympäristöön. Tunnin kuluttua hiiret saivat ihonalaisena ruiskeena 1,5 mg/kg apomorfiinia, joka aiheuttaa 30 minuutin kulues-
20 sa kaikkien eläinten kiipeilyä. Antipsykoottista aktiviteettia kokeiltaessa yhdisteitä annetaan hiirille seulontannos, 10 mg/kg, intraperitoneaalisesti 30 minuuttia ennen apomorfiiniruisketta.

25 Kiipeilyn arvioimiseksi suoritetaan 3 lukemaa 10, 20 ja 30 minuuttia apomorfiiniruiskeen jälkeen noudattaen seuraavaa asteikkoa:

	<u>Kiipeämiskäyttäytyminen</u>	<u>Pisteet</u>
	Hiirillä on	
	4 jalkaa häkin pohjalla (ei kiipeilyä)	0
30	2 jalkaa häkin pohjalla (pystyasento)	1
	4 jalkaa seinällä (täysi kiipeily)	2

Kokeeseen ei hyväksytä hiiriä, jotka jatkuvasti kiipeilevät ennen apomorfiini-injektiota.

35 Täysin kehittyneessä apomorfiinikiipeilyssä eläimet riippuvat häkin seinällä jokseenkin liikkumattomina pitkiä

aikoja. Sen sijaan pelkän motorisen stimulaation vaikutuksesta kiipeily kestää tavallisesti vain joitakin sekunteja.

Kiipeilypisteet lasketaan yksilöittäin yhteen (maksimipistemäärä yhdellä hiirellä on 6 3:sta lukemasta) ja kontrolliryhmän (intraperitoneaalisesti lääkkeen väliainetta ja apomorfiinia ihonalaisesti) pistesumma merkitään 100 %:ksi. ED₅₀-arvot (95 %:n luotettavuusrajat) lasketaan lineaarisella regressioanalyysimenetelmällä. Edustavien 1- $\sqrt{3}$ -(6-fluori-1,2-bentsisoksatsol-3-yyli)propyyli-4-hydroksi-4-fenyyli-piperidiinien ja kahden tunnetun antipsykootin antipsykoottisen aktiviteetin ED₅₀-arvot on esitetty taulukossa II.

Taulukko II

15	Yhdiste	Antipsykoottinen aktiviteetti ED ₅₀ (mg/kg)
20	4-(4-kloorifenyyli)-1- $\sqrt{3}$ -(6-fluori-1,2-bentsisoksatsol-3-yyli)propyyli-4-hydroksipiperidiini	0,51
	1- $\sqrt{3}$ -(6-fluori-1,2-bentsisoksatsol-3-yyli)propyyli-4-hydroksi-4-fenyyli-piperidiini	9,6
25	1- $\sqrt{3}$ -(6-fluori-1,2-bentsisoksatsol-3-yyli)propyyli-4-hydroksi-4-(4-tolyyli)piperidiini	0,56
	1- $\sqrt{3}$ -(6-fluori-1,2-bentsisoksatsol-3-yyli)propyyli-4-hydroksi-4-(4-trifluorimetyyli)fenyyli)piperidiini	3,1
30	1- $\sqrt{3}$ -(6-fluori-1,2-bentsisoksatsol-3-yyli)propyyli-4-(3-kloorifenyyli)-4-hydroksipiperidiinihydrokloridi	0,8
	1- $\sqrt{3}$ -(6-fluori-1,2-bentsisoksatsol-3-yyli)propyyli-4-(4-fluorifenyyli)-4-hydroksipiperidiini	0,8
35	1- $\sqrt{3}$ -(6-fluori-1,2-bentsisoksatsol-3-yyli)propyyli-4-hydroksi-4-(3-trifluorimetyyli)fenyyli)piperidiinihydrokloridi	0,25

Yhdiste	Antipsykoottinen akti- viteetti ED ₅₀ (mg/kg)
---------	---

5 1- β -(6-fluori-1,2-bentsisoksatsol-3-
yyli)propyyli-7-4-hydroksi-4-(2-
metyyli-fenyyli)piperidiinihydro-
kloridi

8,3

Haloperidoli (vertailuyhdiste)

0,11

Sulpiridi (vertailuyhdiste)

4,5

10

Keksinnön mukaisilla 1- β -(6-fluori-1,2-bentsisoksatsol-3-yyli)propyyli-7-4-hydroksi-4-fenyyli-piperidiineillä saadaan antipsykoottinen vaikutus käsittelyä tarvitsevalle kohteelle oraalisesti, parenteriaalisesti tai suonensisäisesti annoksilla 0,01 - 50 mg/kehonpaino-kg/vrk. Edullinen annos on noin 25 mg/kg/vrk. On kuitenkin ymmärrettävä, että annostus on yksilöllisesti määrättävä kunkin potilaan kohdalla erikseen, jolloin alan ammattimies voi potilaan tarpeen parhaiten arvioida. Lisäksi on ymmärrettävä, että edellä mainitut annokset on esitetty vain esimerkkeinä, jotka eivät rajoita keksinnön suojapiiriä.

Keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan antaa hoidettavalle kohteelle erilaisin menetelmin, esimerkiksi oraalisesti kapsелеina tai tabletteina, parenteraalisesti steriileinä liuoksina tai suspensiona ja joissakin tapauksissa suonensisäisesti steriileinä liuoksina. Vapaan emäksen muodossa olevat lopputuotteet voidaan muuttaa ja antaa lääkkeeksi farmaseuttisesti hyväksyttävien additiosuolojen muodossa, jotka saattavat pysyvyytensä, helpomman kiteytyvyytensä ja parantuneen liukoisuuden vuoksi olla edullisempia.

Edullisia farmaseuttisesti hyväksyttäviä additiosuoloja ovat mineraalihappojen suolat, esim. kloorivetyhapon, rikkihapon, typpihapon ym. suolat, yksiemäksisten karboksyylihappojen suolat, kuten etikkahapon, propionihapon ym. suolat, ja kaksiemäksisten karboksyylihappojen suolat,

35

kuten maleiinihapon, oksaalihapon ym. suolat, sekä kolmiemäksisten happojen suolat, kuten karboksimeripihkahapon ja sitruunahapon suolat.

Keksinnön mukaisia aktiivisia yhdisteitä voidaan antaa
 5 lääkkeeksi oraalisesti esimerkiksi inertin laimentimen tai syötävän kantaja-aineen kanssa. Yhdisteet voidaan sulkea gelatiinikapseleihin tai puristaa tableteiksi. Oraaliseen lääkiantoon yhdisteet voidaan lisäaineiden kanssa muodostaa tableteiksi, kapseleiksi, eliksiireiksi, suspensioiksi, siirapeiksi, lääkevoiveleiksi, purukumeiksi ym.
 10 Näiden preparaattien tulisi sisältää vähintään 0,5 % aktiivista yhdistettä, mutta ne voivat lääkemuodosta riippuen sisältää yksikköä kohti sopivasti 4 - 75 paino-% aktiivista ainetta. Yhdisteen määrä tällaisessa koostumuksessa on sellainen, jolla saadaan sopiva annostus. Edullisesti keksinnön mukaiset koostumukset valmistetaan siten,
 15 että oraaliset annosyksiköt sisältävät 1,0 - 300 mg aktiivista yhdistettä.

Tabletit, pillerit, kapselit, pastillit voivat sisältää seuraavia aineosia: sideainetta, kuten mikrokiteistä selluloosaa, traganttikumia tai gelatiinia; täyteainetta, kuten tärkkelystä tai laktoosia; hajoamista edistävää ainetta, kuten algiinihappoa, Primogeeliä, maissitärkkelystä ym.; voiteluainetta, kuten magnesiumstearaattia tai
 20 Sterootteja; liukastusainetta, kuten kolloidista piidioksidia; makeutusainetta, kuten sakkaroosia tai sakariinia, ja makuaineita, kuten piparminttuöljyä, metyyllisalisylaattia tai appelsiiniaromia. Muut yksikkömuodot voivat sisältää erilaisia aineita annosyksikön fysikaalisen muodon modifioimiseksi, esimerkiksi päällysteen valmistamiseksi. Tabletit
 30 ja pillerit voivat olla päällystettyjä sokerilla, sellakalla tai muulla enteropäällysteaineella. Siirappi voi aktiivisten aineiden lisäksi sisältää sakkaroosia makeutusaineena ja tiettyjä säilöntäaineita, värejä ja makuaineita. Koostumusten valmistukseen käytettyjen aineiden tulisi olla
 35

farmaseuttisesti puhtaita ja käytettyinä määrinä myrkyttömiä.

Terapeuttiseen parenteraaliseen lääkeantoon aktiiviset aineet valmistetaan liuoksiksi tai suspensioiksi. Näiden valmistemuotojen tulisi sisältää aktiivista yhdistettä vähintään 0,1 %, mutta tämä määrä voi vaihdella noin 0,5 %:sta noin 50 paino-%:iin. Tällaisen koostumuksen aktiivisen aineen määrän tulee olla sellainen, että sopiva annostus saavutetaan. Edullisia koostumuksia valmistetaan keksinnön mukaisesti siten, että parenteraalinen annosyksikkö sisältää 0,5 - 100 mg aktiivista yhdistettä.

Liuokset ja suspensiot voivat sisältää seuraavia aineosia: steriiliä laimenninta, kuten vettä injektiotarkoituksiin, suolaliuosta, stabiileja öljyjä, polyetyleeniglykoleja, glyserolia, propyleeniglykolia tai muita synteettisiä liuottimia; antibakteerisia aineita, kuten bentsyylialkoholia tai metyyliparabeeneja; antioksidanteja, kuten askorbiinihappoa tai natriumbisulfiittia; ketaloointiaineita, kuten etyleenidiamiinitetraetikkahappoa; puskureita, kuten asetaatteja, sitraatteja tai fosfaatteja, ja aineita isotonisuuden aikaansaamiseksi, kuten natriumkloridia tai dekstroosia. Parenteraaliset valmisteet voidaan sulkea ampulleihin, kertakäyttöruiskuihin tai useamman annoksen lasi- tai muovipulloihin.

Seuraavat esimerkit valaisevat keksintöä, eikä niitä tule pitää keksinnön suojapiiriä rajoittavina.

Esimerkki 1

1- β -(6-fluori-1,2-bentsisoksatsol-3-yyli)propyyli-4-hydroksi-4-fenyylipiperidiini

Kuivaan dimetyyliformamidiin (50 ml) lisättiin 6,0 g 4-hydroksi-4-fenyylipiepridiiniä, 8,0 g 3-(3-kloori-propyyli)-6-fluori-1,2-bentsisoksatsolia, 13,0 g natriumbikarbonaattia ja joitakin KI-kiteitä. Tunnin sekoittamisen jälkeen 80°C:ssa seos jäähdytettiin, suodatettiin ja suodos haihdutettiin. Jäännöksenä saatua öljyä sekoitettiin 5 minuuttia veden (100 ml) kanssa, sitten uutettiin

eetteri/etyyliasetaatilla. Orgaaninen kerros pestiin vedellä (2 x), kyllästetyllä NaCl-liuoksella ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Magnesiumsulfaatti suodatettiin ja suodos haihdutettiin, jäännöstä trituroitiin eetterissä, jolloin saatiin 3,0 g (25 %) tuotetta, sp. 133 - 137°C. Kiteyttämällä 2 kertaa etyylieetteristä saatiin analyysinäyte, sp. 138 - 139°C.

5 Analyysi, $C_{21}H_{23}FN_2O_2$:
 Laskettu: C 71,16, H 6,54, N 7,91
 10 Saatu: C 71,34, H 6,51, N 7,66.

Esimerkki 2

4-(3-kloorifenyyli)-1-3-(6-fluori-1,2-bentsisoksatsol-3-yyli)propyyli-4-hydroksipiperidiinihydrokloridi

Mg-lastujen (1,2 g) ja dibromietaanin (joitakin tippoja) suspensioon 30 ml:ssa eetteriä, lisättiin 3-bromiklooribentseenin (8,7 g) liuos 20 ml:ssa eetteriä sellaisella nopeudella, että seos pysyi kiehuvana (palautusjäähdytys). Lisäyksen päätyttyä seos laimennettiin 30 ml:lla tetrahydrofuraania, ja sitten siihen lisättiin hitaasti 6,3 g 1-[3-(6-fluori-1,2-bentsisoksatsol-3-yyli)propyyli]-4-piperidonia liuotettuna 30 ml:aan tetrahydrofuraania. Tunnin kuluttua seos laimennettiin eetterillä, kaadettiin 400 ml:aan kyllästettyä ammoniumkloridiliuosta ja uutettiin eetterillä. Orgaaniset uutteen pestiin vedellä (2 x), kyllästetyllä NaCl-liuoksella ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Magnesiumsulfaatti suodatettiin ja suodos haihdutettiin. Saatu öljy muutettiin HCl-eetteriliuoksen avulla otsikon yhdisteeksi, 8,5 g (88 %). Analyysinäyte saatiin kiteyttämällä etyyliaasetatti/metanoliseoksesta, sp. 188 - 189°C.

30 Analyysi, $C_{21}H_{22}ClFN_2O_2 \cdot HCl$:
 Laskettu: C 59,30, H 5,45
 Saatu: C 59,52, H 5,56.

Esimerkki 3

4-(4-kloorifenyyli)-1- $\sqrt{3}$ -(6-fluori-1,2-bentsisoksatsol-3-yyli)propyyli $\sqrt{7}$ -4-hydroksipiperidiini

30 ml:aan kuivaa dimetyyliformamidia lisättiin 3,0 g
 5 4-(4-kloorifenyyli)-4-hydroksipiperidiiniä, 2,99 g 3-(3-klooripropyyli)-6-fluori-1,2-bentsisoksatsolia, 8,0 g
 natriumbikarbonaattia ja yksi KI-kide. Tunnin sekoittamisen
 jälkeen 90°C:ssa seos haihdutettiin. Jäännöksenä saatua
 öljyä sekoitettiin veden (100 ml) kanssa 5 minuuttia, sitten
 10 seos uutettiin eetterillä. Eetteriliuos pestiin vedellä
 (2 x), kyllästetyllä NaCl-liuoksella ja kuivattiin vedettömällä
 magnesiumsulfaatilla. Magnesiumsulfaatin poissuodattamisen
 jälkeen suodos haihdutettiin. Jäännös kiteytettiin
 etyylieetteristä, jolloin saatiin 3,6 g tuotetta, sp.
 15 142 - 145°C. Analyysinäyte saatiin kiteyttämällä uudelleen
 etyylieetteristä, sp. 148 - 150°C.

Analyysi, $C_{21}H_{22}ClFN_2O_2$:

Laskettu: C 64,86, H 5,70, N 7,21.

Saatu: C 64,75, H 5,64, N 7,15.

20 Esimerkki 4

1- $\sqrt{3}$ -(6-fluori-1,2-bentsisoksatsol-3-yyli)propyyli $\sqrt{7}$ -
 4-(4-fluorifenyyli)-4-hydroksipiperidiini

Mg-lastuista (1,1 g) ja dibromietaanista (joitakin
 tippoja) 30 ml:aan eetteriä valmistettuun suspensioon lisät-
 25 tiin p-bromifluoribentseenin (7,9 g) liuos 20 ml:ssa eette-
 riä sellaisella nopeudella, että seos pysyi kiehuvana (palau-
 tusjäähdytys). Lisäyksen päätyttyä seos laimennettiin hi-
 taasti 30 ml:lla tetrahydrofuraania, ja sitten siihen li-
 sätettiin hitaasti 1- $\sqrt{3}$ -(6-fluori-1,2-bentsisoksatsol-3-yyli)-
 30 propyyli $\sqrt{7}$ -4-piperidonin (5 g) liuos 30 ml:ssa tetrahydrofuraa-
 nia. Tunnin sekoittamisen jälkeen seos laimennettiin eette-
 rillä, kaadettiin 400 ml:aan kyllästettyä ammoniumkloridi-
 liuosta ja uutettiin eetterillä. Orgaaniset uutteet pestiin
 vedellä (2 x), kyllästetyllä NaCl-liuoksella, kuivattiin
 35 magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin. Jäännös

kiteytettiin heksaani/eetteriseoksesta, jolloin saatiin 3,6 g (54 %) tuotetta, sp. 100 - 101°C.

Analyysi, $C_{21}H_{22}F_2N_2O_2$:

Laskettu: C 67,72, H 5,95

5 Saatu: C 67,88, H 5,67.

Esimerkki 5

1- $\sqrt{3}$ -(6-fluori-1,2-bentsisoksatsol-3-yyli)propyyli $\sqrt{7}$ -4-hydroksi-4-(2-metyylifenyyli)piperidiinihydrokloridi

Mg-laštuista (0,9 g) ja dibromietaanista (joitakin tippoja) 30 ml:aan eetteriä valmistettuun suspensioon lisättiin 2-bromitolueenin (6,2 g) liuos 30 ml:ssa eetteriä. Lisäyksen päätyttyä seosta sekoitettiin tunnin ajan palautusjäähdyttäen, seos jäähdytettiin, ja siihen lisättiin 1- $\sqrt{3}$ -(6-fluori-1,2-bentsisoksatsol-3-yyli)propyyli $\sqrt{7}$ -4-piperidonin (5 g) liuos 50 ml:ssa tetrahydrofuraania. Tun-
15 nin kuluttua seos laimennettiin eetterillä, kaadettiin 400 ml:aan kyllästettyä ammoniumkloridiliuosta ja uutettiin eetterillä. Orgaaniset uutteen pestiin vedellä (2 x), kyl-
lästetyllä NaCl-liuoksella ja kuivattiin vedettömällä mag-
20 nesiumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin. Jäännös muutettiin HCl-eetteriliuoksella otsikon yhdisteeksi, 6,4 g (82 %). Analyysinäyte saatiin kiteyttämällä etyyliasetaatti/metanoliseoksesta, sp. 191 - 192°C (haj).

Analyysi, $C_{22}H_{25}FN_2O_2 \cdot HCl$:

25 Laskettu: C 65,26, H 6,47

Saatu: C 65,14, H 6,62.

Esimerkki 6

1- $\sqrt{3}$ -(6-fluori-1,2-bentsisoksatsol-3-yyli)propyyli $\sqrt{7}$ -4-(4-tolyylipiperidiini

30 50 ml:aan dietyylieetteriä lisättiin 15 ml p-tolyyli-magnesiumbromidiliuosta (1,96-m eetterissä). Saatu liuos jäähdytettiin 0°C:seen jäähauteessa, ja siihen lisättiin 30 minuutin kuluessa sekoittaen 1- $\sqrt{3}$ -(6-fluori-1,2-bentsisoksatsol-3-yyli)propyyli $\sqrt{7}$ -4-piperidonin (5,3 g) liuos 50
35 ml:ssa eetteriä. Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa

2 tuntia, sitten seos kaadettiin 500 ml:aan jääkylmää ammoniumkloridiliuosta, sitä sekoitettiin 5 minuuttia ja se uutettiin eetteri/etyyliasettaattiseoksella. Orgaaninen kerros pestiin vedellä (2 x), kyllästetyllä NaCl-liuoksella ja kuivattiin magnesiumsulfaatilla. Magnesiumsulfaatti suodatettiin, ja suodos haihdutettiin. Kiteyttämällä jäännös etyylieetteristä saatiin 2,6 g (36 %) tuotetta, sp. 96 - 99°C. Kiteyttämällä uudelleen etyylieetteristä saatiin analyysinäyte, sp. 98 - 100°C.

10 Analyysi, $C_{22}H_{25}FN_2O_2$:
Laskettu: C 71,71, H 6,84, N 7,61
Saatu: C 71,81, H 6,85, N 7,56.

Esimerkki 7

15 1- $\sqrt{3}$ -(6-fluori-1,2-bentsisoksatsol-3-yyli)propyyli7-4-hydroksi-4-(4-metoksifenyyli)piperidiinihydrokloridi

1- $\sqrt{3}$ -(6-fluori-1,2-bentsisoksatsol-3-yyli)propyyli7-4-piperidonin (6,3 g) liuos 35 ml:ssa tetrahydrofuraania lisättiin hitaasti p-anisyylimagnesiumbromidiliuokseen (49 ml, 1,4-m tetrahydrofuraanissa). Lisäyksen päätyttyä reaktioseosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa tunnin ajan, seos laimennettiin eetterillä, kaadettiin 400 ml:aan kyllästettyä ammoniumkloridiliuosta ja uutettiin eetterillä. Orgaaniset uutteen pestiin vedellä (2 x), kyllästetyllä NaCl-liuoksella ja kuivattiin vedettömällä magneisumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin. Jäännös muutettiin otsikon yhdisteeksi (8,5 g, 89 %), sp. 100 - 105°C, käsittelemällä HCl-eetteriliuoksella. Analyysinäyte saatiin kiteyttämällä uudelleen etyyliaasetatti/metanoli-seoksesta, sp. 181 - 182°C (haj.).

30 Analyysi, $C_{22}H_{25}FN_2O_3 \cdot HCl$:
Laskettu: C 62,77, H 6,23
Saatu: C 63,04, H 6,35.

Esimerkki 8

35 1- $\sqrt{3}$ -(6-fluori-1,2-bentsisoksatsol-3-yyli)propyyli7-4-hydroksi-4-(3-trifluorimetyyliifenyyli)piperidiinihydrokloridi

Magnesiumlastuista (1,1 g) ja dibromietaanista (joi-

- takin tippoja) 30 ml:aan eetteriä valmistettuun suspensioon lisättiin 3-bromibentsotrifluoridin (9,8 g) liuos 30 ml:ssa eetteriä sellaisella nopeudella, että seos pysyi kiehuvana (palautusjäähdytys). Reaktion päätyttyä seokseen lisättiin
- 5 hitaasti 1- $\sqrt{3}$ -(6-fluori-1,2-bentsisoksatsol-3-yyli)propyyli]-4-piperidonin (6 g) liuos 500 ml:ssa tetrahydrofuraania. Tunnin kuluttua seos laimennettiin eetterillä, kaadettiin 400 ml:aan kyllästettyä ammoniumkloridiliuosta ja uutettiin eetterillä. Orgaaniset uutteen pestiin vedellä (2 x),
- 10 kyllästetyllä NaCl-liuoksella ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin. Jäännöstä käsiteltiin HCl-eetteriliuoksella, jolloin saatiin HCl-suola. Kiteyttämällä uudelleen etyyliasetaatti/metanolista saatiin 4 g (55 %) tuotetta, sp. 214 - 215°C.
- 15 Analyysi, $C_{22}H_{22}F_4N_2O_2 \cdot HCl$:
Laskettu: C 57,58, H 5,05
Saatu: C 57,48, H 5,04.

Esimerkki 9

- 1- $\sqrt{3}$ -(6-fluori-1,2-bentsisoksatsol-3-yyli)propyyli]-4-hydroksi-4-(4-trifluorimetyylifenyyli)piperidiini
- 20 Magnesiumlastujen (1,2 g) ja dibromietaanin (joitakin tippoja) suspensioon 30 ml:ssa eetteriä lisättiin 4-bromibentsotrifluoridin (10,3 g) liuos 20 ml:ssa eetteriä sellaisella nopeudella, että seos pysyi kiehuvana (palautusjäähdytys). Lisäyksen päätyttyä seos laimennettiin 35 ml:lla tetrahydrofuraania, ja siihen lisättiin hitaasti 1- $\sqrt{3}$ -(6-fluori-1,2-bentsisoksatsol-3-yyli)propyyli]-4-piperidonin (6,3 g) liuos 50 ml:ssa tetrahydrofuraania. Tunnin kuluttua seos laimennettiin eetterillä, kaadettiin 400 ml:aan kyllästettyä ammoniumkloridiliuosta ja uutettiin eetterillä.
- 30 Orgaaniset uutteen pestiin vedellä (2 x), kyllästetyllä NaCl-liuoksella ja kuivattiin vedettömällä magneisum-sulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin. Trituroimalla jäännöstä heksaani/eetteriseoksessa saatiin 7 g (73 %) tuotetta, sp. 150 - 152°C. Kiteyttämällä eetteristä saatiin
- 35 analyysinäyte, sp. 152 - 153°C.

Analyysi, $C_{22}H_{22}F_4N_2O_2$:

Laskettu: C 62,55, H 5,25, N 6,63

Saatu: C 62,38, H 5,19, N 6,84.

Esimerkki 10

5 4-(4-kloori-3-trifluorimettylifenyyli)-1- $\sqrt{3}$ -(6-fluori-1,2-bentsisoksatsol-3-yyli)propyyli-7-4-hydroksipiperidiinihydrokloridi

Magnesiumlastujen (0,9 g) ja dibromietaanin (joitakin tippoja) suspensioon 30 ml:ssa eetteriä lisättiin 5-bromi-
 10 2-klooribentstrifluoridin (9,4 g) liuos 30 ml:ssa eetteriä sellaisella nopeudella, että seos pysyi kiehuvana (palautus-jäähdytys). Reaktion päätyttyä seokseen lisättiin 1- $\sqrt{3}$ -(6-fluori-1,2-bentsisoksatsol-3-yyli)propyyli-7-4-piperidonin (5 g) liuos 50 ml:ssa tetrahydrofuraania. 30 minuutin
 15 kuluttua reaktioseos kaadettiin 400 ml:aan kyllästettyä ammoniumkloridiliuosta ja uutettiin etyyliasetaatti/eetteri-seoksella. Orgaaniset uutteen pestiin vedellä (2 x), kyl-lästetyllä NaCl-liuoksella ja kuivattiin vedettömällä magne-siumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin. Jäännök-
 20 senä saatu öljy kromatografioitiin silikageeliä sisältävässä kolonnissa (tetrahydrofuraani). Tuotetta sisältävät fraktiot yhdistettiin ja haihdutettiin, saatu öljy muutet-tiin suolaksi HCl-eetteriliuoksella. Kiteyttämällä uudel-leen etyyliasetaatti/metanoliseoksesta saatiin 3 g (34 %) tuotetta, sp. 203 - 204°C.

Analyysi, $C_{22}H_{21}ClF_4N_2O_2 \cdot HCl$:

Laskettu: C 53,65, H 4,50

Saatu: C 53,53, H 4,35.

Esimerkki 11

30 4-(4-bromifenyyli)-1- $\sqrt{3}$ -(6-fluori-1,2-bentsisoksatsol-3-yyli)propyyli-7-4-hydroksipiperidiini

25 ml:aan etyylieetteriä lisättiin 1,0 g magnesiumlastuja, 0,5 ml 1,2-dibromietaania ja 1,4-dibromibentseenin (9,4 g) liuos 50 ml:ssa etyylieetteriä. Reaktion alkuun-
 35 saamiseksi sitä kuumennettiin, minkä jälkeen se pysyi

korotetussa lämpötilassa 1,4-dibromibentseenin lisäyksen johdosta. Saatua liuosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 15 minuuttia, sitten siihen lisättiin voimakkaasti sekoit-
 taen 1- β -(6-fluori-1,2-bentsisoksatsol-3-yyli)propyyli-7-
 5 4-piperidonin (7,0 g) liuos 50 ml:ssa tetrahydrofuraania. Lisäyksen päätyttyä seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 30 minuuttia, sitten seos kaadettiin jääkylmään ammonium-
 kloridiliuokseen ja laimennettiin eetterillä (200 ml). Eetterikerros erotettiin, pestiin vedellä (2 x), kylläste-
 10 tyllä NaCl-liuoksella ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Magnesiumsulfaatti suodatettiin, ja suodos haihdutettiin. Jäännöksenä saatua öljyä trituroitiin petrolieetterissä. Sakka koottiin ja kuivattiin, jolloin saatiin 4,4 g (41 %) tuotetta, sp. 138 - 145°C. Kiteyttä-
 15 mällä 4 kertaa etyylietteristä saatiin analyysinäyte, sp. 150 - 151°C.

Analyysi, $C_{21}H_{22}BrFN_2O_2$:

Laskettu: C 58,20, H 5,12, N 6,47

Saatu: C 58,66, H 5,20, N 6,44.

20 Esimerkki 12

γ -kloori-4-fluori-2-hydroksibutyrofenoni

350 ml:aan (2,8 mol) kylmää booritrifluoridieetteraat-
 tia lisättiin 100 g (0,89 mol) 3-fluorifenolia ja 252 g
 (200 ml, 1,78 mol) 4-klooributyryylikloridia. Saatua
 25 liuosta sekoitettiin 20 tuntia 130°C:ssa.

Seos jäähdytettiin ja kaadettiin 1 litraan jäävettä. 10 minuutin sekoittamisen jälkeen vesiseos uutettiin eette-
 rillä (3 x 200 ml). Eetteriuutteet yhdistettiin ja pestiin 3 kertaa vedellä, sitten kyllästetyllä NaCl-liuoksella ja
 30 kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Magnesiumsulfaatti suodatettiin, ja eetteri haihdutettiin. Saatu öljy vakuumitislattiin, jolloin 110 - 150°C:ssa (1,0 mm, astia
 lämpötila 170 - 250°C) kiehuva fraktio koottiin, saatiin 115 g (50 % teoreettisesta). Se kiteytettiin uudelleen
 35 heksaani/eetteriseoksesta 8:1, jolloin saatiin valkeina kiteinä γ -kloori-4-fluori-2-hydroksibutyrofenonia, sp. 68 - 70°C.

Esimerkki 13E- γ -kloori-4-fluori-2-hydroksibutyrofenonioksiimi

25 ml:aan pyridiiniä lisättiin 11,2 g (0,052 mol)

esimerkissä 12 valmistettua γ -kloori-4-fluori-2-hydroksibutyrofenonia ja 4,14 g (0,06 mol) hydroksyyliamiinihydrokloridia. Seosta sekoitettiin yön yli (20 tuntia) huoneen lämpötilassa. Sitten seos kaadettiin 100 ml:aan laimeata kloorivetyhappoa, sitä sekoitettiin 5 minuuttia ja se uutettiin eetterillä. Eetteriliuos pestiin 2 kertaa vedellä ja kuivattiin sitten pesemällä kyllästetyllä NaCl-liuoksella tai natriumkloridi/vesiseoksella ja lopullisesti kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla.

Magnesiumsulfaatti suodatettiin, ja eetteri haihdutettiin. Saatu valkea kiinteä aine kiteytettiin uudelleen heksaani/eetteriseoksesta, jolloin saatiin 11,5 g (95 % teoreettisesta) valkeita kiteitä, sp. 68 - 70°C. Tuotteesta otetty näyte kiteytettiin vielä uudelleen heksaani/eetteriseoksesta, jolloin saatiin valkeina kiteinä E- γ -kloori-4-fluori-2-hydroksibutyrofenonioksiimia, sp. 74 - 76°C.

Analyyysi, $C_{10}H_{11}ClFNO_2$:
 Laskettu: C 51,84, H 4,79, N 6,05
 Saatu: C 52,20, H 4,77, N 6,00.

Esimerkki 14E- γ -kloori-4-fluori-2-hydroksibutyrofenoni-O-asetyylioksiimi

5,5 ml:aan (0,06 mol) etikkahappoanhydridiä lisättiin 10,0 g (0,043 mol) E- γ -kloori-4-fluori-2-hydroksibutyrofenonioksiimia.

Seosta kuumennettiin 60°C:ssa 1,5 tuntia, seos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan ja liuotettiin 100 ml:aan eetteriä. Eetteriliuos pestiin 2 kertaa natriumbikarbonaatin vesiliuoksella, sitten 2 kertaa vedellä ja kuivattiin pesemällä kyllästetyllä NaCl-vesiliuoksella ja lopuksi kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla.

Magnesiumsulfaatti suodatettiin, ja kuivatusta

eetteriliuoksesta haihdutettiin eetteri, saatu kiinteä jäännös kiteytettiin heksaani/eetteriseoksesta, jolloin saatiin 9,0 g (76 % teoreettisesta) E- γ -kloori-4-fluori-2-hydroksibutyrofenoni-O-asetyylioksiimia, sp. 84 - 87°C.

5 Siitä otettu näyte kiteytettiin uudelleen heksaani/eetteriseoksesta. Saadun E- γ -kloori-4-fluori-2-hydroksibutyrofenoni-O-asetyylioksiimin sp. oli 86 - 88°C.

Analyysi, $C_{12}H_{13}ClFNO_3$:

Laskettu: C 52,66, H 4,79, N 5,12

10 Saatu: C 52,56, H 4,81, N 5,05.

Esimerkki 15

3-(γ -klooripropyli)-6-fluori-1,2-bentsisoksatsoli

Esimerkissä 13 valmistettu asetyloitu oksiimi sykli-
soitiin lisäämällä 6,5 g (0,024 mol) E- γ -kloori-4-fluori-
15 2-hydroksibutyrofenoni-O-asetyylioksiimia ja 4,14 g (0,03 mol) kaliumkarbonaattia 20 ml:aan dimetyyliformamidia (DMF).
Seosta sekoitettiin 5 tuntia huoneen lämpötilassa, sitten se kaadettiin 500 ml:aan vettä, sitä sekoitettiin 5 minuuttia, ja se uutettiin eetteri/etyyliasetatiseoksella.
20 Yhdistetyt orgaaniset utteet pestiin 2 kertaa vedellä ja kerran kyllästetyllä NaCl-vesiliuoksella. Lopuksi kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla.

Magnesiumsulfaatti suodatettiin, ja suodos haihdutettiin. Jäännöksenä saatu öljy tislattiin, jolloin saatiin
25 4,0 g (80 % teoreettisesta) öljymäistä 3-(γ -klooripropyli)-6-fluori-1,2-bentsisoksatsolia, kp 130°C/0,5 mm.

Analyysi, $C_{10}H_9ClFNO$:

Laskettu: C 56,22, H 4,25, N 6,56

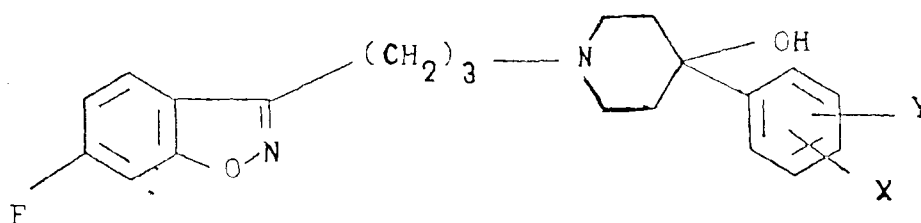
Saatu: C 56,21, H 4,25, N 6,52.

30

35

Patenttivaatimukset

1. Yhdiste, tunnettu siitä, että sen kaava on



jossa X on vety, alempialkyyli, alempialkoksi, halogeeni tai trifluorimetyyli; Y on vety tai trifluorimetyyli, sillä edellytyksellä, että Y on vety, kun X on vety, alempialkyyli, alempialkoksi tai trifluorimetyyli, ja että Y on vety tai trifluorimetyyli, kun X on vety, ja tämän yhdisteen optiset antipodit ja farmaseuttisesti hyväksyttävät additiosuolat.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että X on halogeeni ja Y on vety.

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että halogeeni on liittynyt bentseenirenkaan 4-asemaan.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että se on 1-[3-(6-fluori-1,2-bentsisoksatsol-3-yyli)propyyli]-4-hydroksi-4-fenyyli-piperidiini.

5. Patenttivaatimuksen 2 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että se on 4-(3-kloorifenyyli)-1-[3-(6-fluori-1,2-bentsisoksatsol-3-yyli)propyyli]-4-hydroksipiperidiini.

6. Patenttivaatimuksen 3 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että se on 4-(4-kloorifenyyli)-1-[3-(6-fluori-1,2-bentsisoksatsol-3-yyli)propyyli]-4-hydroksipiperidiini.

7. Patenttivaatimuksen 3 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että se on 1-[3-(6-fluori-1,2-bentsisoksatsol-3-yyli)propyyli]-4-(4-fluorifenyyli)-4-hydroksipiperidiini.

8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että se on 1- $\sqrt{3}$ -(6-fluori-1,2-bentsisoksatsol-3-yyli)propyyli-4-hydroksi-4-(2-metyylifenyyli)piperidiini.

5 9. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että se on 1- $\sqrt{3}$ -(6-fluori-1,2-bentsisoksatsol-3-yyli)propyyli-4-hydroksi-4-(4-tolyyli)piperidiini.

10 10. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että se on 1- $\sqrt{3}$ -(6-fluori-1,2-bentsisoksatsol-3-yyli)propyyli-4-hydroksi-4-(4-metoksifenyyli)piperidiini.

15 11. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että se on 1- $\sqrt{3}$ -(6-fluori-1,2-bentsisoksatsol-3-yyli)propyyli-4-hydroksi-4-(3-trifluorimetyylifenyyli)piperidiini.

12. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että se on 1- $\sqrt{3}$ -(6-fluori-1,2-bentsisoksatsol-3-yyli)propyyli-4-hydroksi-4-(4-trifluorimetyylifenyyli)piperidiini.

20 13. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että se on 4-(4-kloori-3-trifluorimetyylifenyyli)-1- $\sqrt{3}$ -(6-fluori-1,2-bentsisoksatsol-3-yyli)propyyli-4-hydroksipiperidiini.

25 14. Patenttivaatimuksen 3 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että se on 4-(4-bromifenyyli)-1- $\sqrt{3}$ -(6-fluori-1,2-bentsisoksatsol-3-yyli)propyyli-4-hydroksipiperidiini.

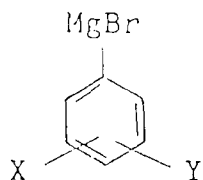
30 15. Farmaseuttinen koostumus, tunnettu siitä, että se sisältää aktiivisena aineena kaavan 1 mukaista yhdistettä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää happoadditiosuolaa seoksena tai yhdessä farmaseuttisesti hyväksyttävän kantaja-aineen ja/tai stabilointiaineen kanssa.

35 16. Patenttivaatimuksen 1 mukaisen kaavan 1 mukainen yhdisteen käyttö lääkeaineena.

17. Menetelmä patenttivaatimuksessa 1 määritellyn
kaavan 1 mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, t u n n e t -
t u siitä, että

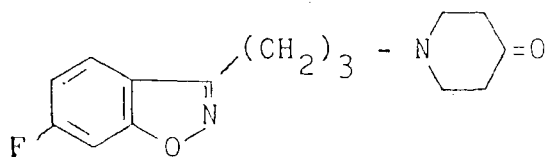
a) kaavan 2 mukainen yhdiste

5

2

10 jossa X on vety, alempialkyyli, alempialkoksi, halogeeni
tai trifluorimetyyli, ja Y on vety tai trifluorimetyyli,
sillä edellytyksellä, että Y on vety, kun X on vety, alempi-
alkyyli, alempialkoksi tai trifluorimetyyli, ja että Y on
vety tai trifluorimetyyli, kun X on halogeeni, kondensoi-
15 daan kaavan 4 mukaisen yhdisteen kanssa

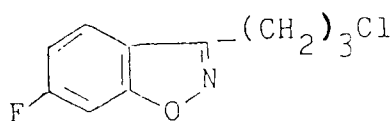
20

4

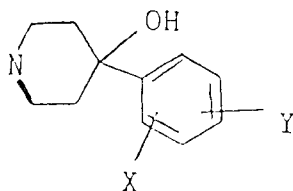
tai

b) kaavan 5 mukainen yhdiste

25

5

30 kondensoidaan kaavan 6 mukaisen yhdisteen kanssa

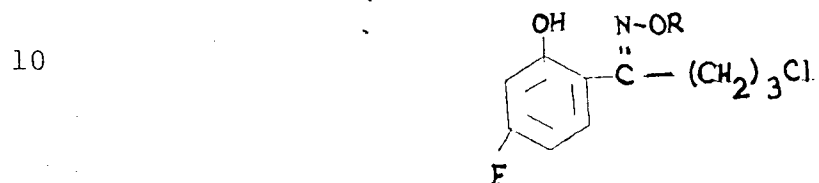
6

35

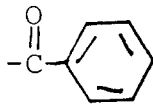
jossa kaavassa X ja Y merkitsevät samaa kuin edellä.

18.) Yhdiste, t u n n e t t u siitä, että se on 3-(γ -klooripropyli)-6-fluori-1,2-bentsisoksatsoli.

19. Menetelmä 3-(γ -klooripropyli)-6-fluori-1,2-bentsisoksatsolin valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että syklisoidaan oksiimijohdannainen, jonka kaava on



15 jossa R on $\text{C}(=\text{O})$ -alkyyli, jossa alkyyli on suora tai haarautunut, 1 - 6 hiiliatomia sisältävä hiilivetyryhmä, tai R on



20 20. Patenttivaatimuksen 19 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että syklisointi suoritetaan alkaalisen reagenssin läsnäollessa.

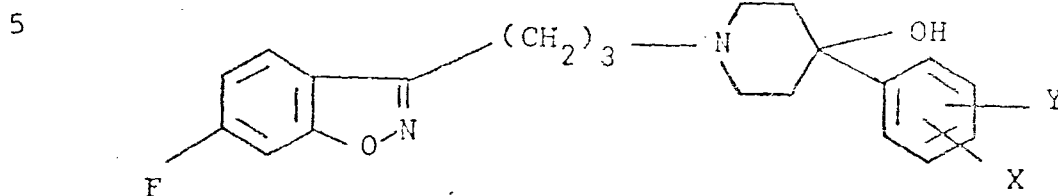
25

30

35

Patentkrav:

1. Förening med formeln



vari X är väte, lägrealkyl, lägrealkoxi, halogen eller trifluormetyl; Y är väte eller trifluormetyl med villkor att Y är väte då X är väte, lägrealkyl, lägrealkoxi eller trifluormetyl och Y är väte, trifluormetyl då X är väte, deras optiska antipoder eller deras farmaceutiskt godtagbara syraadditionssalt.

2. Förening enligt patentkravet 1, k ä n n e - t e c k n a d därav, att X är halogen och Y är väte.

3. Förening enligt patentkravet 2, k ä n n e - t e c k n a t därav, att halogenet är bundet vid 4-ställningen av bensenringen.

4. Förening enligt patentkravet 1, k ä n n e - t e c k n a d därav, att den är 1- $\sqrt[3]{3}$ -(6-fluor-1,2-benzisoxazol-3-yl)propyl-4-hydroxi-4-fenylpiperidin.

5. Förening enligt patentkravet 2, k ä n n e - t e c k n a d därav, att den är 4-(3-klorfenyl)-1- $\sqrt[3]{3}$ -(6-fluor-1,2-benzisoxazol-3-yl)propyl-4-hydroxipiperidin.

6. Förening enligt patentkravet 3, k ä n n e - t e c k n a d därav, att den är 4-(4-klorfenyl)-1- $\sqrt[3]{3}$ -(6-fluor-1,2-benzisoxazol-3-yl)-ropyl-4-hydroxipiperidin.

7. Förening enligt patentkravet 3, k ä n n e - t e c k n a d därav, att den är 1- $\sqrt[3]{3}$ -(6-fluor-1,2-benzisoxazol-3-yl)propyl-4-(4-fluorfenyl)-4-hydroipiperidin.

8. Förening enligt patentkravet 1, k ä n n e - t e c k n a d därav, att den är 1- $\sqrt[3]{3}$ -(6-fluor-1,2-benzisoxazol-3-yl)propyl-4-hydroxi-4-(2-metylfenyl)piperidin.

9. Förening enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a d därav, att den är 1- $\sqrt{3}$ -(6-fluor-1,2-benzi-
soxazol-3-yl)propyl $\sqrt{7}$ -4-hydroxi-4-(4-tolyl)piperidin.

5 t e c k n a d därav, att den är 1- $\sqrt{3}$ -(6-fluor-1,2-benzi-
soxazol-3-yl)propyl $\sqrt{7}$ -4-hydroxi-4-(4-metoxifenyl)piperidin.

11. Förening enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a d därav, att den är 1- $\sqrt{3}$ -(6-fluor-1,2-benzi-
soxazol-3-yl)propyl $\sqrt{7}$ -4-hydroxi-4-(3-trifluormetylfenyl)-
10 piperidin.

12. Förening enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a d därav, att den är 1- $\sqrt{3}$ -(6-fluor-1,2-benzi-
soxazol-3-yl)propyl $\sqrt{7}$ -4-hydroxi-4-(4-trifluormetylfenyl)-
piperidin.

15 13. Förening enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a d därav, att den är 4-(4-klor-3-trifluormetyl-
fenyl)-1- $\sqrt{3}$ -(6-fluor-1,2-benzisoxazol-3-yl)propyl $\sqrt{7}$ -4-hyd-
roxipiperidin.

20 14. Förening enligt patentkravet 3, k ä n n e -
t e c k n a d därav, att den är 4-(-bromfenyl)-1- $\sqrt{3}$ -(6-
fluor-1,2-benzisoxazol-3-yl)propyl $\sqrt{7}$ -4-hydroxipiperidin.

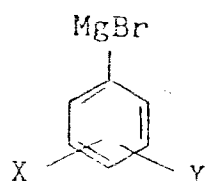
15. Farmaceutisk komposition, k ä n n e t e c k -
n a d därav, att den som kativ ingrediens omfattar en
förening med formeln 1 eller ett farmaceutiskt godtagbart
25 syraadditionssalt därav i blandnig eller förening med en
farmaceutiskt godtagbar bärare och/eller stabilisator.

16. Förening med formeln 1 enligt patentkravet
att användas som läkemedel.

30 17. Förfarande för framställning av en förening
med formeln 1 enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k -
n a t därav, att det omfattar

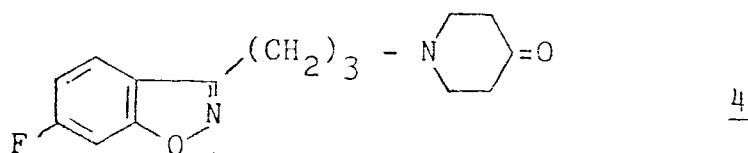
a) kondenserande av en förening med formeln 2

35

2

vari X är väte, lägrealkyl, lägrealkoxi, halogen eller trifluormetyl och Y är väte eller trifluormetyl, med villkor att Y är väte då X är som ovan definierats, och Y är väte, trifluormetyl då X är halogen, med en förening med formeln 4

5

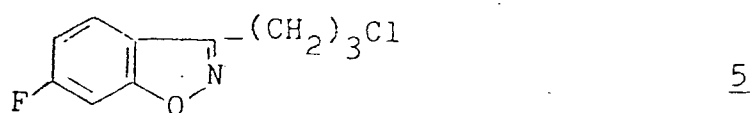


10

eller

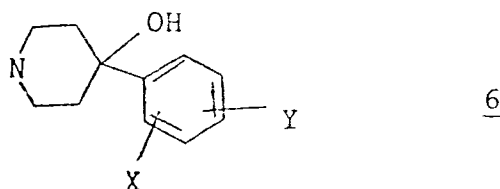
b) kondenserande av en förening med formeln 5

15



med en förening med formeln 6

20



25

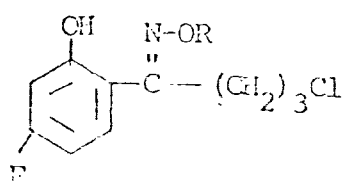
vari X och Y är som ovan definierats.

18. Föreningen 3-(-klorpropyl)6-fluor-1,2-benzisoxazol.

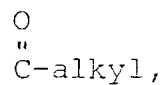
30

19. Förfarande för framställning av 3-(-klorpropyl)-6-fluor-1,2-benzisoxazol, k ä n n e t e c k n a t därav, att det omfattar cykliserande av ett oximderivat med formeln

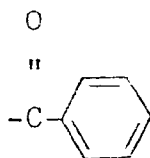
35



vari R är en substituent som valts bland



5 vari alkyl är en rakkedjad eller förgrenad kolvätesubstituent med 1-6 kolatomer, och



10

20. Förfarande enligt patentkravet 19, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att cykliseringen utföres i närvaro
av en alkalisk reaktant.