

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 810344 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 810344

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

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **06.02.1981**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **06.02.1981**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **14.08.1981**

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

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

13.02.1980 CH 1170/80

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Sandoz AG, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, SVEITSI, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Hasspacher, K., Switzerland, SVEITSI, (CH)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Uusia indaanijohdannaisia, menetelmä niiden valmistamiseksi, niiden käyttö lääkeaineina ja mainittuja johdajohdannaisia sisältävät farmaseuttiset koostumukset.

Nya indanderivat, förfarande för deras framställning, deras användning såsom läkemedel och farmaceutiska sammsammansättningar innehållande nämnda derivat.

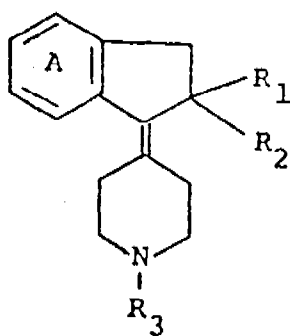
Uusia indaanijohdannaisia, menetelmä niiden valmistamiseksi, niiden käyttö lääkeaineina ja mainittuja johdannaisia sisältävät terapeuttiset koostumukset

5 Tämä keksintö koskee uusia indaanijohdannaisia, niiden valmistusta, niiden käyttöä lääkeaineina ja niitä sisältäviä farmaseuttisia koostumuksia.

Erityisesti keksinnön kohteena ovat indaanijohdannaiset, joilla on kaava I

10

15



(I)

20

jossa R_1 ja R_2 toisistaan riippumatta ovat C_{1-4} -alkyylijä, R_3 on vety, C_{1-4} -alkyyli, C_{3-5} -alkenyyl, C_{7-10} -fenyylialkyyli, jonka fenyylirengas on mahdollisesti substituoitu halogeenilla, C_{1-4} -alkyyllillä tai C_{1-4} -alkoksilla, tai R_3 on kaavan (a)

25



mukainen ryhmä, jossa n on kokonaisluku 1-3 ja R_4 on vety, tai fysiologisesti hyväksyttävä ja fysiologisesti hydrolysoituva happotähde, ja rengas A on substituoimaton tai substituoitu, sillä edellytyksellä, että R_3 :n ollessa metyyli A on substituoitu, sekä näiden yhdisteiden suolat.

30

Sekä selityksessä että vaatimuksissa halogeeni tarkoittaa fluoria, klooria tai bromia.

35

Kaavan I mukaisen yhdisteen alkyyli- ja alkoksiryhmät voivat olla suoria tai haarautuneita, ja ne sisältävät edullisesti 1 tai 2 hiiliatomia.

R_1 ja R_2 ovat edullisesti samoja ja ne ovat edullisesti C_{1-2} -alkyyli-ryhmiä, varsinkin metyyli-ryhmiä.

Kun R_3 on fenyylialkyyli, se on edullisesti bentsyyli. Kun fenyylialkyyli-ryhmän fenyylirengas on substituoitu, niin siinä on sopivasti 1 tai 2 substituenttia. Edullisia substituentteja ovat varsinkin halogeenit, erityisesti fluori ja bromi, C_{1-4} -alkyyli-ryhmät, erityisesti metyyli, C_{1-4} -alkoksiryhmät, erityisesti metoksi. Edullisesti fenyylirengas on substituomaton.

Kaavan (a) mukaisessa ryhmässä n voi olla 1, 2 tai 3. Edullisesti n on 1 tai 2.

Ilmaisulla "fysiologisesti hydrolysoituva ja hyväksyttävä happotähde" tarkoitetaan happotähdettä, joka on poistettavissa fysiologisissa olosuhteissa ja joka itsessään on fysiologisesti hyväksyttävä, so. myrkytön. R_4 voi kaavassa (a) siten olla karboksyylihappotähde, esim. asetyyli tai bentsoyyli. Edullisesti R_4 on vety.

Rengas A voi olla substituoitu esimerkiksi kahdella tai edullisesti yhdellä substituentilla. Edullisia substituentteja ovat fluori, kloori, C_{1-4} -alkyyli, varsinkin metyyli, ja C_{1-4} -alkoksi, varsinkin metoksi.

Edullinen kaavan I mukaisten yhdisteiden ryhmä on sellainen, jossa R_3 on vety tai alkyyli, edullisimmin alkyyli, ja rengas A on substituoitu.

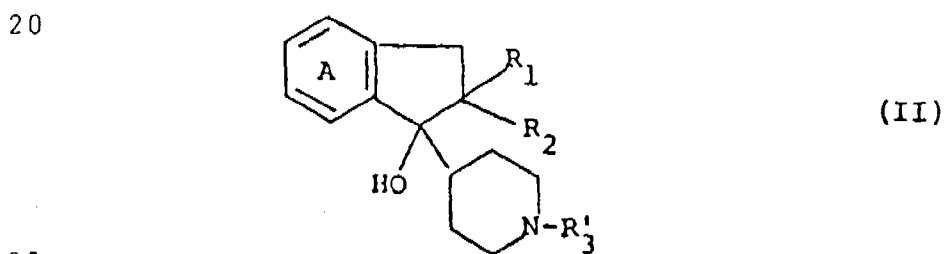
Toinen edullinen kaavan I mukaisten yhdisteiden ryhmä on sellainen, jossa R_3 on ryhmä (a) ja rengas A on substituomaton tai substituoitu.

Erään keksinnön mukaisten yhdisteiden ryhmän muodostavat sellaiset kaavan I mukaiset yhdisteet,

joissa R_1 ja R_2 ovat toisistaan riippumatta C_{1-4} -alkyyliryhmiä, R_3 on vety, C_{1-4} -alkyyli, C_{3-5} -alkenyyli, C_{7-10} -fenyylialkyyli, jonka fenyylirengas on mahdollisesti substituoitu 1-2 substituentilla, jolloin
 5 substituentteina voi olla fluori, kloori, metyyli tai metoksi tai kaavan (a) mukainen ryhmä, jossa R_4 on vety, ja rengas A on mahdollisesti monosubstituoitu fluorilla, kloorilla, C_{1-4} -alkyyli- tai C_{1-4} -alkoksi-ryhmällä, sillä edellytyksellä, että R_3 :n ollessa
 10 metyyli rengas A on substituoitu.

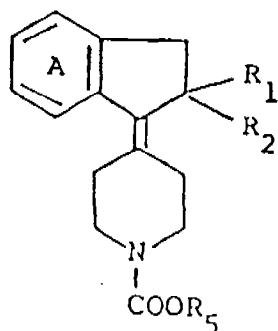
Keksinnön kohteena on edelleen menetelmä edellä määritellyn kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jolle menetelmälle on tunnusomaista, että

a) sellaisen kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R_3 on C_{1-4} -alkyyli tai C_{7-10} -fenyylialkyyli, jonka fenyylirengas on mahdollisesti substituoitu halogeenilla. C_{1-4} -alkyyllillä tai C_{1-4} -alkoksilla, dehydratoidaan yhdiste, jolla on kaava II



jossa R_1 ja R_2 merkitsevät samaa kuin edellä, rengas A on substituoitu tai substituoimaton, ja R'_3 on C_{1-4} -alkyyli tai C_{7-10} -fenyylialkyyli, jonka fenyylirengas on mahdollisesti substituoitu halogeenilla, C_{1-4} -alkyyllillä tai C_{1-4} -alkoksilla, tai

b) sellaisen kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R_3 on vety, hydrolysoidaan yhdiste, jolla on kaava III



(III)

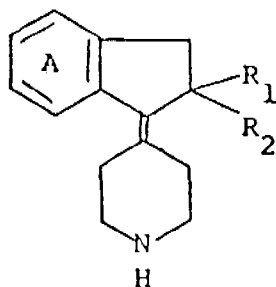
5

jossa R_1 ja R_2 merkitsevät samaa kuin edellä, rengas A on substituoitu tai substituoimaton ja R_5 on C_{1-4} -alkyyli, tai

10

c) sellaisen kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R_3 ei ole vety, yhdiste, jolla on kaava IV

15



(IV)

20

jossa R_1 ja R_2 merkitsevät samaa kuin edellä, ja rengas A on substituoitu tai substituoimaton, saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava V

25



jossa R_6 merkitsee samaa kuin edellä R_3 paitsi vetyä, ja X on reaktiivisen esterin happotähde, tai

30

d) sellaisen kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R_3 on kaavan (a) mukainen ryhmä, jossa R_4 on fysiologisesti hydrolysoituva ja hyväksyttävä happotähde, esteröidään sellainen kaavan I mukainen yhdiste, jossa R_3 on kaavan (a) mukainen ryhmä, jossa R_4 on vety, tai

e) sellaisen kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R_3 on kaavan (a) mukaisen ryhmä, jossa R_4 on vety, hydrolysoidaan sellainen kaavan I mukainen yhdiste, jossa R_3 on kaavan (a) mukainen ryhmä, jossa R_4 on happotähde, ja kaavan I mukainen yhdiste otetaan talteen vapaan emäksen tai suolan muodossa.

Menetelmävaihtoehtoon a) mukainen dehydrataatio voidaan suorittaa tavallisella tavalla, esimerkiksi mineraalihapon, kuten kloorivetyhapon tai rikkihapon läsnäollessa vesi- tai alkoholiväliaineessa, tai jäätetikassa lämpötilavälillä $50-100^{\circ}\text{C}$, esimerkiksi reaktioseoksen kiehumispisteessä.

Menetelmävaihtoehtoon b) mukainen hydrolyysi voidaan suorittaa tavanomaisilla hydrolyysimenetelmillä, joita käytetään karbamaattien hydrolysoimiseksi sekundaarisiksi amiineiksi; hydrolyysi voidaan suorittaa esimerkiksi mineraalihapolla, kuten kloorivetyhapolla, tai emäksellä, kuten alkalihydroksidilla, esimerkiksi kalium- tai natriumhydroksidilla. Reaktio voidaan suorittaa esimerkiksi inertissä liuottimessa, kuten alemmassa alkanolissa, edullisesti reaktioseoksen kiehumispisteessä.

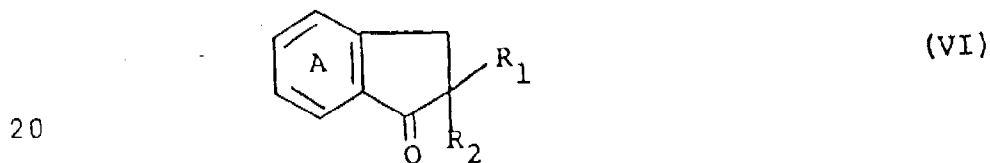
Menetelmävaihtoehtoon c) mukainen alkylointi voidaan suorittaa sekundääristen amiinien alkyloinnissa tavallisesti käytetyin menetelmin. Reaktio suoritetaan sopivasti inertissä orgaanisessa liuottimessa, edullisesti emäksisen kondensointiaineen läsnäollessa, esim. natriumkarbonaatin läsnäollessa, lämpötiloissa huoneen lämpötilasta noin 100°C :seen. Kaavan V mukaisissa yhdisteissä X on esimerkiksi halogeeni, kuten kloori, bromi tai jodi, tai orgaanisen sulfonylihapon happotähde, esim. alkyylisulfonyylioksiradikaali, kuten metyyllisulfonyylioksi tai aryyllisulfonyylioksiradikaali, kuten fenyyllisulfonyylioksi tai p-tolueenisulfonyylioksi.

Menetelmävaihtoehtoon d) mukainen **esteröinti** voidaan suorittaa tavanomaisella tavalla, esim. reaktiossa sopivan fysiologisesti hyväksyttävän hapon tai sen reaktiivisen johdannaisen kanssa.

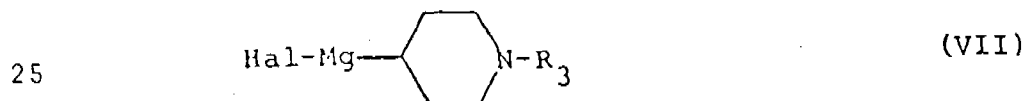
5 Hydrolyysi menetelmävaihtoehtoon e) mukaisesti voidaan samoin suorittaa tunnetuin menetelmin, esim. alkalisisessa väliaineessa.

10 Saadut keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan eristää reaktioseoksesta vapaina emäksinä tai suolamuodossa ja puhdistaa tunnetulla tavalla. Vapaa emäs voidaan muuttaa happoadditiosuolaksi tavallisella tavalla ja päinvastoin. Sopivia happoja suolanmuodostukseen ovat kloorivetyhappo ja maleiinihappo.

15 Kaavan II mukaisia lähtöaineita voidaan valmistaa kondensoimalla Grignard-menetelmällä kaavan VI



mukainen yhdiste, jossa kaavassa R_1 , R_2 ja rengas A merkitsevät samaa kuin edellä, kaavan VII



30 mukaisen yhdisteen kanssa, jossa kaavassa R'_3 merkitsee samaa kuin edellä, ja "Hal" on halogeeni, esimerkiksi kloori, ja hydrolysoimalla saatu reaktiotuote.

Kaavan III mukaisia lähtöaineita voidaan valmistaa saattamalla sellainen kaavan I mukainen yhdiste, jossa R_3 on metyyli, reagoimaan kaavan VIII



mukaisen yhdisteen kanssa, jossa kaavassa "Hal" ja R_5 merkitsevät samaa kuin edellä. Reaktio suoritetaan edullisesti inertissä liuottimessa, esim. aromaattisessa hiilivedyissä, kuten tolueenissa, reaktioseoksen kiehumispisteessä.

Edellä kuvattujen reaktioiden reaktiotuotteet voidaan eristää tunnetulla tavalla.

Milloin jonkin edellä määritellyn lähtöaineen valmistusta ei ole erikseen kuvattu, niin sitä voidaan valmistaa tavanomaisella tavalla tai analogisesti tunnettujen menetelmien kanssa. Kaavan VI mukaiset yhdisteet on kuvattu esimerkiksi teoksessa Elsevier's Encyclopaedia of Organic Chemistry, vol. 12A, sarja III. Elsevier Publishing Company Inc., New York 1948.

Seuraavissa esimerkeissä kaikki lämpötilat ovat Celsius-asteina ja korjaamattomia.

Esimerkki 1: 4-(6-kloori-2,2-dimetyyli-indan-1-ylideeni)-1-metyylipiperidiini-hydrokloridi

a) Grignard-reagenssi valmistetaan 14,0 g:sta 4-kloori-N-metyylipiperidiiniä ja 2,6 g:sta magnesiumia 200 ml:ssa kiehuvaan tetrahydrofuraania. Seoksen jäähdyttyä siihen lisätään tipoitain 5-10°C:ssa 6-kloori-2,2-dimetyyli-indanonin (10,0 g) liuos 50 ml:ssa tetrahydrofuraania, ja reaktioseosta kuumentaan palautusjäähdyttään 6 tuntia. Seoksen jäähdyttyä siihen lisätään 10-%:inen ammoniumkloridin vesiliuos, ja seos uutetaan tolueenilla. Tolueenifaasi kuivataan ja haihdutetaan, jolloin saadaan 6-kloori-2,2-dimetyyli-1-(1-metyyli-4-piperidinyyli)indan-1-olia (sp. 181-182°).

b) 8,0 g kohdassa a) saatua yhdistettä keitetään 3 tuntia HCl-etanoliliuoksessa (100 ml). Liuos haihdutetaan ja jäännös kiteytetään etanolista, jolloin saadaan otsikon yhdiste (sp. 262-265°).

Seuraavat yhdisteet valmistetaan analogisesti sopivista lähtöaineista:

i) 4-(4,6-dikloori-2,2-dimetyyli-indan-1-ylideeni)-1-metyylipiperidiini,

5 ii) bis[4-(2,2,4-trimetyyli-indan-1-ylideeni)-1-metyylipiperidiini]/naftaleeni-1,5-disulfonaatti, sp. 250-253^o.

Esimerkki 2: 4-(2,2-dimetyyli-indan-1-ylideeni)-piperidiini

10 43 g 4-(2,2-dimetyyli-indan-1-ylideeni)-1-metyylipiperidiiniä ja 65 g etyyliklooriformiaattia keitetään palautusjäähdyttään 800 ml:ssa tolueenia 3 tuntia. Liuoksen jäähdyttyä se pestään 1-n kloorivetyhapolla ja vedellä, kuivataan magnesiumsulfaatilla, ja tolueeni tislataan pois. Öljymäistä jäännöstä keitetään palautusjäähdyttään kaliumhydroksidin (9 g) n-butanoliliuoksessa (90 ml) 6 tuntia. Reaktioseos jäähdytetään, suodatetaan, laimennetaan eetterillä ja ravistellaan veden kanssa, kunnes pesu-
15 liuos on neutraali. Orgaaninen faasi kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan, jolloin saadaan otsikon yhdiste. Vetyfumaraatin sp. 200-202^o.

Esimerkki 3: 2-{2-[2-(4-(2,2-dimetyyli-indan-1-ylideeni)piperidin-1-yyli)etoksi]-etoksi}-etanoli

25 2,5 g 4-(2,2-dimetyyli-indan-1-ylideeni)-piperidiiniä, 1,95 g trietyleeniglykoli-monokloorihydriiniä ja 2 g natriumkarbonaattia keitetään palautusjäähdyttään ja sekoittaen 50 ml:ssa metyyli-iso-
30 butyyliketonia 12 tuntia. Seoksen jäähdyttyä se suodatetaan, ja suodos haihdutetaan. Jäännös liuotetaan eetteriin, liuos pestään kaksi kertaa vähäisellä määrällä kylmää vettä, kuivataan natriumsulfaatilla, suodatetaan ja haihdutetaan, jolloin saadaan otsikon
35 yhdiste viskoosisena öljynä. Neutraalin oksalaatin sp. 82-85^oC.

Analogisesti käyttäen sopivia lähtöaineita saadaan bis{2-{2-/4-(2,2-dimetyyli-indan-1-ylideeni)-piperidin-1-yyli/etoksi}-etoksi}-oksalaatti sp. 108-111^o).

5 Kaavan I mukaisilla yhdisteillä on farmakologista aktiviteettia. Erityisesti ne ovat antianafylaktisia aineita, kuten on voitu osoittaa rotalla suoritettussa passiivisen ihoanafylaktisian kokeessa (PCA-koe) yhdisteiden annoksilla noin 0,1 - noin 10 mg/kg p.o.

Käytetty menetelmä perustuu Mota'n (Immunology 7, 681, 1964) ja Stofland'in ja Share'n (J. Physiol. Pharmacol. 52, 1114, 1974) kuvaamiin menetelmiin. 5 naarasrottaa (180-200 g) herkistetään antamalla ihonalaisesti 1 mg ovalbumiinia ja 200 mg aluminiumhydroksidia liuotettuna 1 ml:aan fysiologista suolaliuosta ja antamalla intraperitoneaalisesti 0,5 ml Haemophilus pertussis -rokotetta (Schweizerisches Serum- und Impfinstitut, Ber, Sveitsi; 4×10^{10} organismia/ml). 14 vrk kuluttua eläimet tapetaan, veri lingotaan ja seerumi (anti-ovalbumiiniseerumi) kootaan ja syvä-
15 jäädytetään.
20

Laimennettua anti-ovalbumiiniseerumia injektoidaan intradermaalisesti (0,1 ml injeksiokoh-
taa kohti) kolmeen kohtaan käsittelemättömän naaras-
rotan selkään. 24 tuntia passiivisen herkistämisen
25 jälkeen rotille annetaan suonensisäisesti häntälas-
kimoon tai suun kautta joko liuotinta tai koeyhdis-
tettä. Välittömästi tämän jälkeen tai oraalisisä-
annossa 60 minuutin kuluttua eläimille annetaan
suonensisäisesti 1 ml antigeenia. Antigeeni on liuo-
30 tettu (5 mg/ml) 0,25-%:iseen Evans-sinivärin liuok-
seen fysiologisessa suolaliuoksessa. Kontrolli-
injektioissa ilmaantuu anafylaktinen reaktio, jonka
voimakkuus on suoraan verrannollinen etäisyyteen, jo-
hon väriaine diffundoituu neljän herkistyskohdan ympä-
35 ristökudoksessa. 30 minuuttia tämän jälkeen rotat
tapetaan CO₂-kaasulla ja kunkin injeksiokohdan sini-

värin halkaisija mitataan mm:inä. Se lääkeannos, jolla sinivärin pinta-ala pienenee kontrolliin verrattuna 50 %:lla, jolloin kontrollina on pelkällä liuottimella käsiteltyt rotat, so. ED_{50} -annos saadaan ^eregr~~assi~~okäyrästä. Annos-vaikutus-korrelaation tilastollinen merkitsevyys kokeillaan.

Kokeiden perusteella keksinnön mukaisilla yhdisteillä on käyttöä allergian käsittelyssä ja ehkäisyssä, kuten allergisen astman, allergisten häiriöiden ja harjoituksen aiheuttaman astman käsittelyssä. Näiden hoidossa annos riippuu tietenkin käytetystä yhdisteestä, lääkkeen antotavasta ja toivotusta terapiasta. Sopiva vuorokausiannos on noin 1 - noin 100 mg annettuna sopivasti 2-4 osa-annoksena, joista jokainen sisältää noin 0,25 - noin 50 mg yhdistettä sekoitettuna kiinteään tai nestemäisen farmaseuttisen kantaja-aineen tai laimentimen kanssa. Voidaan myös käyttää hitaasti lääkeainetta vapauttavaa lääke-
muotoa.

Yhdisteitä voidaan antaa joko vapaina emäksinä tai esim. farmaseuttisesti hyväksyttävinä happoadditiosuoloina. Suolamuodoilla on samaa suuruusluokkaa oleva aktiviteetti kuin vapailla emäksillä, ja niitä voidaan helposti valmistaa tavanomaisilla menetel-
millä. Esimerkkejä suolanmuodostukseen sopivista hapoista ovat kloorivetyhappo, oksaalihappo, fumaarihappo ja naftaleeni-1,5-disulfonihappo.

Edellä esitetyn mukaisesti keksinnön suojapiiriin kuuluu myös:

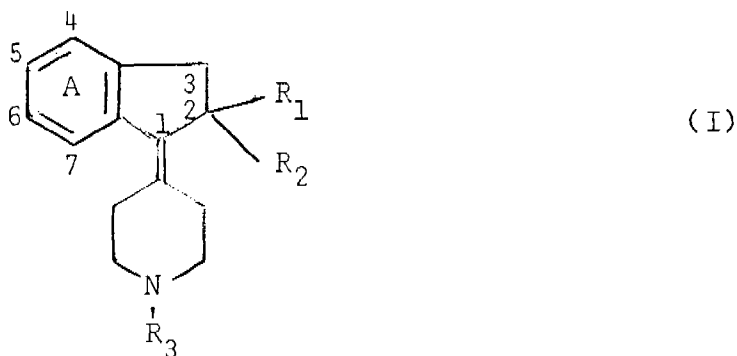
i) edellä määriteltä kaavan I mukainen yhdiste vapaana emäksenä tai farmaseuttisesti hyväksyttävänä suolana käytettäväksi lääkeaineena, esim. allergisten tautien käsittelyyn tai ehkäisyyn, erityisesti allergisen astman, allergisten häiriöiden ja harjoi-

tuksesta johtuvan astman hoitoon, sekä

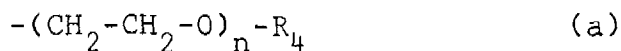
- ii) farmaseuttinen koostumus, joka sisältää edellä määritettyä kaavan I mukaista yhdistettä joko vapaana emäksenä tai farmaseuttisesti hyväksyttävänä suolana yhdessä farmaseuttisesti hyväksyttävän laimennus- tai kantaja-aineen kanssa.
- 5

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä uusien, allergianvastaisina aineina
käyttökelpoisten indaanijohdannaisten valmistamiseksi,
joilla on kaava I

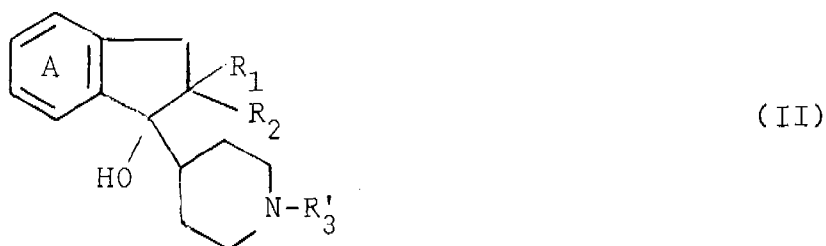


jossa R_1 ja R_2 ovat toisistaan riippumatta C_{1-4} -alkyyli-
ryhmiä, R_3 on vety, C_{1-4} -alkyyli tai ryhmä, jolla on kaa-
va (a)



jossa n on kokonaisluku 1-3 ja R_4 on vety tai fysiologi-
sesti hyväksyttävä ja fysiologisesti hydrolysoituva hap-
potähde, ja rengas A on mahdollisesti substituoitu halo-
geenilla tai C_{1-4} -alkyyllillä, vapaan emäksen tai suolan
muodossa, t u n n e t t u siitä, että

a) sellaisen kaavan I mukaisen yhdisteen saami-
seksi, jossa R_3 on C_{1-4} -alkyyli, dehydratoidaan yhdiste,
jolla on kaava II



jossa R_1 ja R_2 merkitsevät samaa kuin kaavassa I, rengas A on mahdollisesti substituoitu halogeenilla tai C_{1-4} -alkyyllillä ja R_3 on C_{1-4} -alkyyli; tarvittaessa:

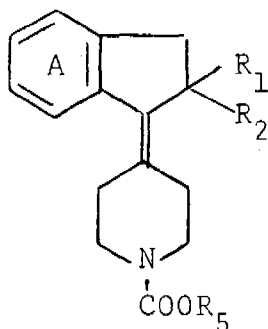
b) sellaisen kaavan I mukaisen yhdisteen saamiseksi, jossa R_3 on vety, saatu kaavan I mukainen yhdiste, jossa R_3 on metyyli, saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava VIII



10

jossa Hal on halogeeni ja R_5 on C_{1-4} -alkyyli, yhdisteen saamiseksi, jolla on kaava III

15



(III)

20

jossa R_1 , R_2 ja R_5 merkitsevät samaa kuin edellä ja rengas A on mahdollisesti substituoitu halogeenilla tai C_{1-4} -alkyyllillä, ja sen jälkeen hydrolysoidaan saatu kaavan III mukainen yhdiste; tarvittaessa:

c) sellaisen kaavan I mukaisen yhdisteen saamiseksi, jossa R_3 on C_{1-4} -alkyyli tai ryhmä, jolla on kaava (a), jossa n ja R_4 merkitsevät samaa kuin edellä, saatu kaavan I mukainen yhdiste, jossa R_3 on vety, saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava V

30



jossa R_3'' on C_{1-4} -alkyyli tai ryhmä, jolla on kaava (a), jossa n ja R_4 merkitsevät samaa kuin edellä ja X on reaktiivisen esterin happotähde, ja lisäksi tarvittaessa:

35

d) sellaisen kaavan I mukaisen yhdisteen saamiseksi, jossa R_3 on kaavan (a) mukainen ryhmä, jossa n on kokonaisluku 1-3 ja R_4 on fysiologisesti hydrolysoituva ja fysiologisesti hyväksyttävä happotähde, esteröidään saatu kaavan I mukainen yhdiste, jossa R_3 on kaavan (a) mukainen ryhmä, jossa n on kokonaisluku 1-3 ja R_4 on vety, tai sellaisen kaavan I mukaisen yhdisteen saamiseksi, jossa R_3 on kaavan (a) mukainen ryhmä, jossa n on kokonaisluku 1-3 ja R_4 on vety, hydrolysoidaan saatu kaavan I mukainen yhdiste, jossa R_3 on kaavan (a) mukainen ryhmä, jossa n on kokonaisluku 1-3 ja R_4 on happotähde;

ja kaavan I mukainen yhdiste otetaan talteen vapaan emäksen tai suolan muodossa.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä 4-(6-kloori-2,2-dimetyyli-indan-1-ylideeni)-1-metyylipiperidiiniin valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että dehydraataan kaavan II mukainen 6-kloori-2,2-dimetyyli-1-(1-metyyli-4-piperidinyyli)indan-1-oli.

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että 4-(6-kloori-2,2-dimetyyli-indan-1-ylideeni)-1-metyylipiperidiini otetaan talteen hydrokloridisuolana.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

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

FI

CH - P - 460771

CH - P - 387037

DE

DK

FR

GB

NO

SE

US - P - 3328411

US - P - 4251655

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

EP

WO

PL - P - 57713

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

Allekirjoitus