



F100094863B



SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen(B) (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLAGGNINGSSKRIFT 94863C (45) Patentti myönnetty
Patent meddelat 10 11 1995

(51) Kv.1k.6 - Int.c1.6

C 07D 335/06, 409/06

(21) Patenttihakemus - Patentansökning	901371
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	19.03.90
(24) Alkuperäpäivä - Löpdag	19.03.90
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	23.09.90
(44) Nähtäväsipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	31.07.95
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
	22.03.89 US 326949 P

(71) Hakija - Sökande

1. Ciba-Geigy AG, 4002 Basel, Switzerland, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Hutchison, Alan J., 175 Bartlett Drive, Madison, Conn. 06443, USA, (US)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Jalo Ant-Wuorinen Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

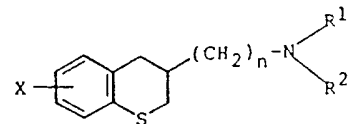
Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten
halogeeni-3,4-dihydro-bentsotiopyranyyliamiinien valmistamiseksi
Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara
halogen-3,4-dihydro-bentsotiopyranylaminer

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

FI A 880866 (C 07D 335/06)

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

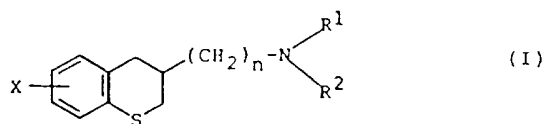
Keksinnön kohteena on menetelmä kaavan I



(I)

mukaisten 3,4-dihydro-2H-1-bentsotiopyran-3-yyliimetyyli- ja -etyyliamiinien tai niiden suolojen valmistamiseksi, jossa kaavassa n on 1 tai 2, X merkitsee vetyä, halogeenia, alempialkyyliä, hydroksia tai alempialkoksia, R¹ on alempialkyyli, R² on alempialkyyli, joka on substituoitu ryhmällä A, tai R¹ ja R² merkitsevät yhdessä 4 - 6 hiiliatomia sisältävää alkyleeniä, joka on substituoitu ryhmällä A, ja A merkitsee vetyä, hydroksimetyyliä, alfa-hydroksiaryylimetyyliä, alfa-hydroksidiaryylimetyyliä, alempialkoksिमetyyliä, aryyli-alempialkoksिमetyyliä, alempialkanoyylioksिमetyyliä, aryyli-alempialkanoyylioksिमetyyliä, aroyylioksिमetyyliä, alempialkanoyyliä, aryyli-alempialkanoyyliä, aroyyliä, alempialkoksikarbonyyliä tai aryyli-alempialkoksikarbonyyliä. Näitä yhdisteitä voidaan käyttää antipsykoottisina aineina.

Uppfinningen avser ett förfarande för framställning av 3,4-dihydro-2H-1-benzotioapyran-3-ylmetyl- och -etylaminer med formeln I

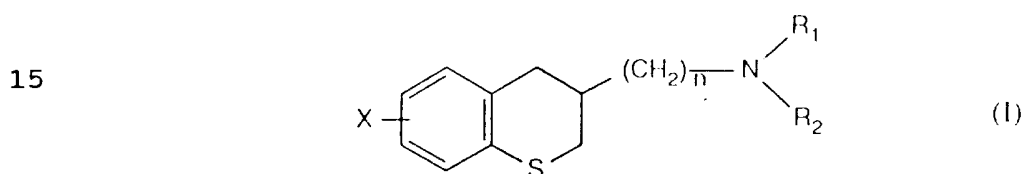


eller deras salter, i vilken formel n är 1 eller 2, X betecknar väte, halogen, lågalkyl, hydroxi eller lågalkoxi, R¹ är lågalkyl, R² är lågalkyl, som är substituerad med gruppen A, eller R¹ och R² betecknar tillsammans alkylen med 4 - 6 kolatomer, som är substituerad med gruppen A, och A betecknar väte, hydroximetyl, alfa-hydroxiarylmetyl, alfa-hydroxiarylmetyl, lågalkoximetyl, aryl-lågalkoximetyl, lågalkanoyloximetyl, aryl-lågalkanoyloximetyl, aroyloximetyl, lågalkanoyl, aryl-lågalkanoyl, aroyl, lågalkoxikarbonyl eller aryl-lågalkoxikarbonyl. Dessa föreningar kan användas såsom antipsykotiska medel.

Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten halogeeni-3,4-dihydro-bentsotiopyranyyliamiinien valmistamiseksi

5 Tämän keksinnön kohteena ovat 3,4-dihydro-2H-1-bentsotiopyran-3-yyli- ja -etyyliamiinit, joita voidaan käyttää antipsykoottisina aineina, menetelmät näiden yhdisteiden valmistamiseksi, niitä sisältävät farmaseuttiset koostumukset ja menetelmä psykoottisten sairauksien hoitamiseksi käyttämällä näitä yhdisteitä.

Etenkin keksinnön kohteena ovat kaavan



20 mukaiset bentsotiopyranyylimetyyli- ja -etyyliamiinit ja niiden suolat, jossa kaavassa n on 1 tai 2, X merkitsee vetyä, halogeenia tai alempialkoksia, R₁ on alempialkyyli, R₂ on alempialkyyli, joka on substituoitu ryhmällä A, ja A on vety tai halogeenilla substituoitu bentsoyyli tai R₁ ja R₂ merkitsevät yhdessä 4 - 5 hiili-atomia sisältävää alky-

25 leeniä, joka on substituoitu ryhmällä A ja A merkitsee vetyä, hydroksimetyyliä, alfa-hydroksidifenyylimetyyliä, fenyli-alempialkoksिमetyyliä, bentsoyylioksimetyyliä, bentsoyyliä tai alempialkoksikarbonyyliä, joissa fenyli-

30 ryhmä fenyyli- ja bentsoyyli- on substituoitu halogeenilla p-asemassa.

Tässä käytetyillä yleisillä määritelmillä on tämän keksinnön puitteissa seuraavat merkitykset:

35 Yllä ja seuraavassa orgaanisten ryhmien tai vast. yhdisteiden yhteydessä käytetty käsite "alempi" tarkoittaa sellaisia ryhmiä tai vast. yhdisteitä, joissa on korkeintaan 7, etenkin korkeintaan 4 ja edullisesti 1 tai 2 hiiliato-

mia.

Alempialkyyliiryhmä sisältää 1 - 7 hiiliatomia, etenkin 1 -
4 hiiliatomia ja se on edullisesti suora tai haarautunut
5 ketju ja merkitsee esimerkiksi metyyliä, etyyliä, propyy-
liä tai butyyliä.

4 - 5 hiiliatomia sisältävä alkyleeni (tähteet R_1 ja R_2
yhdessä) merkitsee etenkin suoraketjuista butyleeniä tai
10 pentyleeniä pyrrolidinon tai piperidinon muodostamiseksi
yhdessä typpiätoimin kanssa.

Alempialkoksiryhmä sisältää etenkin 1 - 4 hiiliatomia ja
se merkitsee esimerkiksi etoksia, propoksia, isopropoksia
15 tai edullisesti metoksia.

Halogeeni on etenkin kloori tai fluori, mutta se voi olla
myös bromi tai jodi.

20 Tämän keksinnön mukaisia 3,4-dihydro-2H-1-bentsotiopyran-
3-yyliimetyyli- ja -etyyliamiineja voidaan kutsua myös 3,4-
dihydro-2H-bentso[b]tien-3-yyliimetyyli- ja -etyyliamii-
neiksi yleisesti hyväksytyjen nimistösääntöjen mukaises-
ti.

25

Riippuen substituenttien luonteesta ja asymmetristen hii-
liatomien koko määrästä keksinnön mukaiset yhdisteet
esiintyvät useiden rasemaattien ja optisten antipodien
muodossa. Siten keksinnön mukaiset yhdisteet voivat esiin-
30 tyä stereoisomeerien, esim. diastereoisomeerien, rasemaat-
tien, puhtaiden enantiomeerien tai niiden seosten muodos-
sa, jotka kaikki kuuluvat keksinnön piiriin.

Kaavan I mukaiset yhdisteet ovat luonteeltaan emäksisiä ja
35 ne muodostavat helposti happoadditiosuoloja. Haptoadditio-
suolat ovat edullisesti farmaseuttisesti hyväksyttäviä,
ei-toksisia suoloja, esimerkiksi suoloja, jotka on muodos-

tettu vahvojen mineraalihappojen, esimerkiksi halogeenive-
ty-, esim. kloorivety- tai bromivetyhapon, rikki-, fosfo-
ri-, typpi- tai perkloorihapon kanssa, alifaattisten tai
5 aromaattisten karboksyylihappojen, esim. muurahais-, etik-
ka-, propioni-, meripihka-, glykoli-, maito-, omena-, vii-
ni-, glukoni-, sitruuna-, askorbiini-, maleiini-, fumaa-
ri-, hydroksimaleiini-, palorypäle-, fenyylietikka-, bent-
soe-, 4-aminobentsoe-, antraniili-, 4-hydroksibentsoe-,
salisyili-, 4-aminosalisyili-, pamoe- tai nikotiinihapon
10 kanssa, tai sulfonihappojen, esim. metaanisulfoni-, etaa-
nisulfoni-, hydroksietaanisulfoni-, bentseenisulfoni-, p-
tolueenisulfoni-, naftaleenisulfoni-, sulfaniili- tai syk-
loheksyyliisulfamiinihapon kanssa.

15 Eristykseen tai puhdistukseen on mahdollista myös käyttää
farmaseuttisesti sopimattomia suoloja. Kuitenkin ainoas-
taan farmaseuttisesti hyväksyttäviä ei-toksisia suoloja
käytetään terapeuttisesti ja ne ovat tästä syystä etusi-
jalla.

20

Keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan antaa nisäkkäille,
ennen kaikkea serotoniini-2-reseptori-antagonisteina ja
terapeuttisina aineina sairauksien ja tilojen hoitamisek-
si, jotka reagoivat serotoniini-2-reseptori-antagonistin
25 vaikutukseen, mukaanlukien keskushermoston, kardiovasku-
laarisen järjestelmän ja gastrointestinaalisen järjestel-
män sairauksien hoitamiseksi.

Yllä esitetyt ominaisuudet voidaan osoittaa *in vitro*- ja
30 *in vivo*-testeissä käyttämällä edullisesti nisäkkäitä,
esim. rottia, koiria, apinoita tai eristettyjä elimiä, ku-
doksia ja niiden preparaatteja. Yhdisteitä voidaan antaa
in vitro liuosten, esim. edullisesti vesiliuosten muodossa
ja *in vivo* joko enteraalisesti tai parenteraalisesti,
35 edullisesti oraalisesti tai intravenoosisesti, esim. gela-
tiinikapseleissa, tärkkelyssuspensioina tai vesiliuoksis-
sa. *In vitro*-annostuksena voi olla n. 10^{-6} -... 10^{-9} -molaa-

risia konsentraatioita. *In vivo*-annostus voi olla n. 0,10 - 30 mg/kg/päivä, etenkin n. 0,50 - 20 mg/kg/päivä, edullisesti n. 1,0 - 10 mg/kg/päivä.

5 Yllä esitetyt yhdisteet voivat olla aktiivisia esim. seuraavassa testijärjestelmässä, joka osoittaa serotoniini-2-reseptori-antagonismin: Serotoniini-2-reseptoria (myös 5-hydroksitryptamiini-2- tai 5HT-2-reseptoriksi nimitetty) sitovat ominaisuudet määritetään *in vitro* mittaamalla mainittujen yhdisteiden kyky inhiboida ³H-ketaaniseriinin spesifinen sitoutuminen koiraspuolisten Sprague-Dawley-rottien otsa/päälakikuoren kalvovalmisteissa, kuten Battaglia et al. ovat olennaisesti esittäneet julkaisussa *Life Sciences* 33, 2011 (1983). EC₅₀-arvot, jotka osoittavat yhdisteen konsentraation, joka vaaditaan syrjäyttämään 50 % ³H-ketaniiseriinistä, määritetään spesifisen sitoutumisen arvojen log-logit-analyysillä. Esimerkkinä keksinnöstä esimerkin 1 yhdiste vaikuttaa serotoniini-2-reseptorin sitoutumisanalyysissä EC₅₀-arvon ollessa n. 5 nM.

20 Seuraavassa on esitetty koetulokset koskien muita kaavan I mukaisia yhdisteitä, joista ilmenee, että myös muilla keksinnön mukaisesti valmistetuilla yhdisteillä on edellä mainitut ominaisuudet. Kokeessa määriteltiin yhdisteiden serotoniini-2-(5HT):n antagonismi (vastavaikutus). Tällöin mitattiin keksinnön mukaisten yhdisteiden kyky inhiboida ³H-ketaaniseriinin spesifinen sitoutuminen sen jälkeen kun on annettu 1 μM tehoainetta. Sitoutuminen 5-HT₂:een on ilmoitettu prosentteina.

30

Koetulokset:

<u>Yhdiste esimerkistä</u>	<u>inhibitio (%)</u>
4b	-90
35 4f	-93
6	-91
8	-93

Testatut yhdisteet muodostavat olennaisesti vaatimuksen 1 mukaisia yhdisteitä edustavan yhdistejoukon. Esitetyt koetulokset yhdisteiden vaikutuksesta osoittavat, että kaikilla keksinnön mukaisesti valmistettavilla yhdisteillä on 5 samat arvokkaat ominaisuudet.

Keksinnön mukaisilla yhdisteillä on myös kohtalainen dopamiini- ja alfa-reseptori-antagonismi, kuten on osoitettu aivojuovion ³H-spiperonin sitoutumisen syrjäytyksessä ja 10 etuaivojen ³H-pratsosiinin sitoutumisen syrjäytyksessä.

Serotoniini-2-antagonismi tai salpaus osoitetaan *in vivo* mittaamalla 5-hydroksitryptofaanilla (serotoniinin metabolinen esiaste) indusoidun pään nykimisen inhibointi rotassa. Pään nykimistesti keskushermoston serotoniini-2-reseptori-antagonismin analysoimiseksi rotassa on esitetty julkaisuissa *Neuropharmacology* 16, 663 (1977) ja *J. Pharmacol. Esp. Ther.* 228, 133 (1984). Testi suoritetaan seuraavasti: Koiraspuolisten Wistar-rottien (120 - 180 g) annetaan paastota 18 tunnin ajan ennen testiä, mutta niiden annetaan juoda vettä mielin määrin. Kaikki eläimet esikäsitellään perifeerisellä dekarboksylaasi-inhibiittorilla alfa-metyyli-DOPA-hydratsiini (karbidopa, 25 mg/kg i.p., 4,0 ml/kg) ja sitten 30 minuutin kuluttua 5-hydroksitryptofaanilla (5-HTP, 100 mg/kg s.c., 4,0 ml/kg). 90 minuutin 25 kuluttua 5-HTP:n antamisen jälkeen rotat sijoitetaan yksittäin pleksilasisiin tarkkailuhäkkeihin ja jokaisen eläimen pään nykimiset lasketaan 10 minuutin tarkkailujakson kuluessa. Testiyhdiste tai apuaine annetaan joko 0,5 30 tuntia ennen tarkkailujaksoa annoksen ollessa 1,0 ml/kg i.p. tai 1, 2 tai 4 tuntia ennen tarkkailujaksoa annoksen ollessa tällöin 10 mg/kg p.o. ED₅₀-arvot määritetään probit-analyysillä. Esimerkkinä keksinnöstä esimerkin 1 mukainen yhdiste vaikuttaa pään nykimistestissä n. 0,8 35 mg:n/kg i.p.-annoksella.

Muut keksinnön mukaisten yhdisteiden biologiset vaikutuk-

set, jotka voidaan laskea yhdisteiden serotoniini-2-reseptorin salpausominaisuuksien ansioksi, esim. vaikutukset keskushermostoon ja kardiovaskulaariseen järjestelmään voidaan määrittää käyttämällä alalla hyvin tunnettuja eläintestejä. Esimerkiksi vaikutukset, jotka osoittavat anksiolyyttisiä ominaisuuksia, voidaan nähdä vakiossa Cook-Davidson-konfliktimallissa rotassa. Rangaistun suorituksen lisääntyminen on osoitus antianksiolyyttisestä vaikutuksesta. Antihypertensiiviset ominaisuudet voidaan osoittaa spontaanisti hypertensiivisessä rotassa ja anestesoiduissa normotensiivisissä koirissa. Antitromboottiset vaikutukset voidaan osoittaa serotoniini-indusoidun verihiutaleaggregaation inhiboinnilla.

Antipsykoottiset (neuroleptiset) ominaisuudet osoitetaan vakiossa Sidman-välttämismallissa. Testi suoritetaan seuraavasti: Täysikasvuisia koiraspuolisia silkkiapinoita (*Samiri sciureus*, 700 - 1200 g) harjoitetaan painamaan vipua lyhyen jalkaan annetun sähköiskun viivyttämiseksi 20 sekunnilla. Jos eläin ei reagoi 20 sekunnin aikana, lyhyitä (0,5 sek.) sähköiskuja (5 mA) annetaan joka 20. sekunti, kunnes eläin painaa jälleen vipua. Välttämisreaktioiden ja välttämisen epäonnistumisten (sähköisku saatu) koko määrä rekisteröidään testin aikana, joka kestää 4 tuntia. Apinoita testataan kahtena päivänä viikossa, jolloin ensimmäinen päivä toimii taustakontrollina. Testiyhdiste annetaan oraalisesti maissitärkkelysapuaineessa 10 minuuttia ennen testijakson käynnistämistä. Esimerkkinä keksinnöstä esimerkin 1 yhdiste omaa välttämisen salpauksen 0,3 mg:n/kg p.o.-annoksella. Keksinnön mukaiset yhdisteet salpaavat Sidman-välttämisreaktion pienemmillä annoksilla kuin mitä vaaditaan akuutin dyskineettisen syndrooman aikaansaamiseksi. Keskimääräiseksi annossuhteeksi välttämisen salpauksen ja dyskinesian induktion välillä havaitaan 3 esimerkin 1 yhdisteelle.

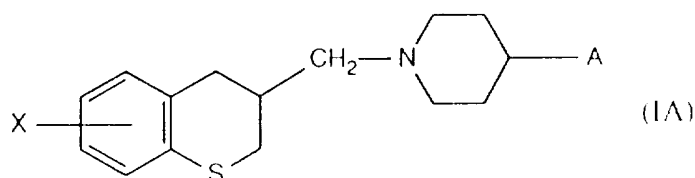
Edellä mainittujen edullisten ominaisuuksien johdosta kek-

sinnön mukaiset yhdisteet ovat hyödyllisiä nisäkkäiden keskushermoston sairauksien, kuten ahdistuneisuuden, psykoottisten sairauksien, depression ja manian hoitamiseksi, mutta myös gastrointestinaalisten sairauksien, kuten haavaumien, ja kardiovaskulaaristen sairauksien, kuten hypertension ja tromboosin hoitamiseksi.

Tämän keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää etenkin anksiolyyttisinä ja antipsykoottisina aineina ahdistuneisuuden ja psykoottisten sairauksien, esim. skitsofrenian hoitamiseksi, etenkin, koska ne rauhoittavat tai heikentävät vähän tai ei ollenkaan suorituskykyä vaikuttavilla annoksilla ja niillä on alhainen taipumus aiheuttaa tardiivisia dyskinesiaa ja akuutteja ekstrapyramidaalisia häiriöitä.

Edullisia ovat kaavan

20



25

mukaiset yhdisteet ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat, joissa X ja A tarkoittavat samaa kuin edellä.

30

Etenkin edullisia ovat kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa n on 1, X merkitsee vetyä, halogeenia tai alempialkoksia, R₁ on alempialkyyli, R₂ on alempialkyyli tai bentsoyyli-alempialkyyli, tai R₁ ja R₂ merkitsevät yhdessä suoraketjuista butyleeniä tai pentyleeniä, etenkin sellaiset yhdisteet, joissa R₁ on alempialkyyli ja R₂ on aroyyli-alempialkyyli, esimerkiksi p-fluoribentsoyyli-alempialkyyli, ja sellaiset yhdisteet, joissa R₁ ja R₂ merkitsevät yhdessä

35

suoraketjuista butyleeniä, ja näiden yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat. Erittäin edullisia ovat kaavan I mukaiset yhdisteet ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat, joissa
5 n on 1, X merkitsee fluoria ja sijaitsee 6-asemassa, R₁ on alempialkyyli ja R₂ on p-fluoribentsoyyli-alempialkyyli, tai R₁ ja R₂ merkitsevät yhdessä suoraketjuista butyleeniä.

Muita erittäin edullisia yhdisteitä ovat kaavan IA mukaiset yhdisteet ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat, joissa X merkitsee vetyä, halogeenia tai alempialkoksia ja A on vety, hydroksimetyyli, alfa-hydroksidi(p-fluorifenyyli)metyyli, alempialkoksिमetyyli, p-fluoribentsoyylioksimetyyli, p-fluoribentsoyyli tai
10 alempialkoksikarbonyyli.
15

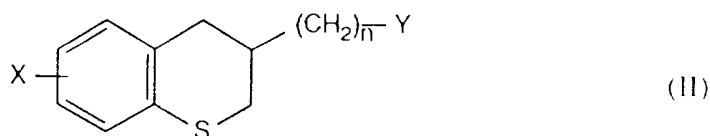
Erittäin edullisia ovat kaavan IA mukaiset yhdisteet ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat, joissa X merkitsee fluoria ja sijaitsee 6-asemassa ja A
20 merkitsee alfa-hydroksidi(p-fluorifenyyli)metyyliä, p-fluoribentsoyylioksimetyyliä tai p-fluoribentsoyyliä.

Etenkin edullisia ovat esimerkeissä esitetyt yhdisteet, etenkin kaavan IA mukainen yhdiste, jossa X merkitsee
25 fluoria ja sijaitsee 6-asemassa ja A merkitsee p-fluoribentsoyyliä, ja näiden farmaseuttisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat.

Tämä keksintö koskee myös menetelmiä kaavan I mukaisten
30 yhdisteiden ja niiden suolojen valmistamiseksi. Nämä voidaan valmistaa alan ammattihenkilön sinänsä tuntemien menetelmien mukaisesti, esimerkiksi siten, että

a) kaavan

5

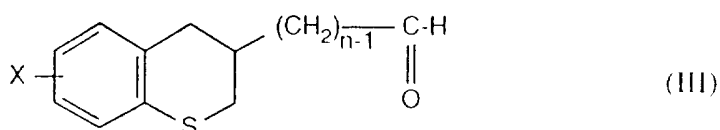


mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan amiinin R_1R_2NH kanssa, jossa symboleilla n , X , R_1 ja R_2 on edellä määritelty merkitys ja Y on poistuva ryhmä, tai

10

b) kaavan

15

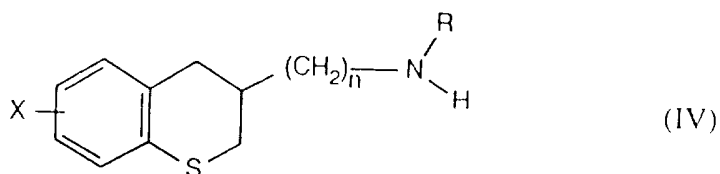


mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan amiinin R_1R_2NH kanssa pelkistävässä olosuhteissa, jolloin symboleilla n , X , R_1 ja R_2 on yllä määritelty merkitys, tai

20

c) kaavan

25



30

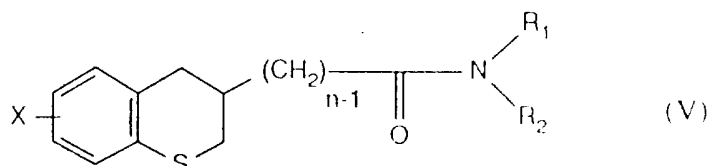
mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan alkylointiaineen R_0Y kanssa, jolloin symboleilla n ja X on edellä määritelty merkitys, Y on poistuva ryhmä, R on tähde R_1 tai R_2 ja R_0 merkitsee toista tähdettä R_2 tai vast. R_1 , tai R on vety ja R_0Y merkitsee bifunktionaalista alkylointiainetta $Y-R_1-R_2-Y$, jossa R_1 ja R_2 merkitsevät yhdessä 4 - 5 hiiliatomia sisältävää alkyleeniä, joka on substituoitu edellä määri-

35

tellyllä ryhmällä A, tai

d) pelkistetään kaavan

5

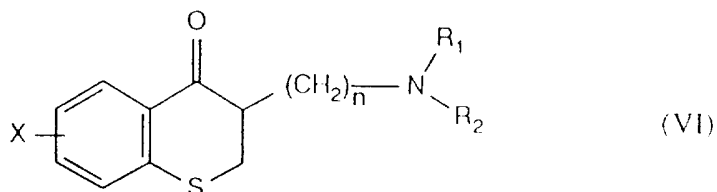


10

mukainen yhdiste, jossa symboleilla on n , X , R_1 ja R_2 on edellä määritelty merkitys, tai

e) pelkistetään kaavan

15



20

mukainen yhdiste, jossa symboleilla n , X , R_1 ja R_2 on edellä määritelty merkitys, ja haluttaessa muunnetaan saatu kaavan I mukainen yhdiste joksikin toiseksi määritelmän mukaiseksi kaavan I yhdisteeksi ja haluttaessa muunnetaan saatu kaavan I mukainen yhdiste sen suolaksi tai muunnetaan kaavan I mukaisen yhdisteen saatu suola vapaaksi yhdisteeksi tai joksikin toiseksi suolaksi ja tarvittaessa erotetaan saatu isomeerien tai rasemaattien seos yksittäisiksi isomeereiksi tai rasemaateiksi ja haluttaessa erotetaan saatu rasemaatti optisiksi antipodeiksi.

30

Menetelmässä a) kaavan II mukaisten yhdisteiden poistuva ryhmä Y on etenkin hydroksi, joka on esteröity vahvalla epäorgaanisella tai orgaanisella hapolla. Esimerkkeinä esteröivistä vahvoista epäorgaanisista hapoista mainittakoon mineraalihapot, esimerkiksi halogeenivetyhappo, kuten

35

kloorivety-, bromivety- tai jodivetyhappo, rikkihappo, tai halogeenirikkihappo, kuten fluoririkkihappo. Esimerkkeinä esteröivistä vahvoista orgaanisista hapoista mainittakoon sulfonihapot, esimerkiksi alempialkaanisulfonihappo, joka
5 on mahdollisesti substituoitu halogeenilla, esimerkiksi metaanisulfoni- tai trifluorimetaanisulfonihappo, tai aro- maattinen sulfonihappo, esimerkiksi bentseenisulfonihappo, joka on mahdollisesti substituoitu alempialkyyllillä, halo- geenilla tai nitrolla, esimerkiksi bentseenisulfonihappo,
10 p-tolueenisulfonihappo tai p-nitrobentseenisulfonihappo.

Menetelmän a) reaktio-olosuhteet valitaan edullisesti si- ten, että reaktio etenee olennaisesti toisen kertaluvun nukleofiilisenä substituutiona. Käyttökelpoisia liuottimia
15 ovat polaariset liuottimet, esimerkiksi vesi, alkoholit, esimerkiksi metanoli, etanoli tai isopropanoli, tai niiden seokset, tai etenkin dipolaariset aproottiset liuottimet, esimerkiksi asetoni, asetonitriili, nitrometaani, dimetyy- lisulfoksidi tai dimetyyliformamidi. Reaktioseokseen lisä-
20 tään edullisesti emästä, esimerkiksi orgaanista amiinia, etenkin tertiaarista amiinia, kuten trietyyliamiinia, tri- butyyliamiinia tai pyridiiniä, tai epäorgaanista emästä, esimerkiksi natrium- tai kalsiumkarbonaattia. Reaktio suo- ritetaan -10 - +50 °C:ssa, etenkin suunnilleen huoneen
25 lämpötilassa, mahdollisesti inertin kaasun atmosfäärissä, esimerkiksi typen atmosfäärissä.

Menetelmä b) suoritetaan tavallisissa pelkistävän aminoin- nin reaktio-olosuhteissa. Kaavan III mukainen aldehydi yh-
30 distetään amiinin kanssa vedyn ja sopivan hydrauskataly- saattorin, esimerkiksi Raney-nikkelin tai platinan läsnä- ollessa, inertissä hydrausliuottimessa, esimerkiksi alko- holissa, kuten etanolissa tai etyyliasetaatissa, huoneen lämpötilassa tai sen yläpuolella ja mahdollisesti korote-
35 tussa vetypaineessa. Vaihtoehtoisesti kaavan III mukaisen aldehdydin ja sopivan amiinin seos käsitellään litiumsyaa-

niboorihydridillä vesi- tai alkoholiliuoksessa, esimerkiksi metanolissa pH-arvossa 4 - 7, tai natriumboorihydridillä vesi- tai alkoholiliuoksessa, esimerkiksi etanolin ja asetaattipuskurin seoksessa. Pelkistysaineena voidaan
5 käyttää myös muurahaishappoa.

Menetelmässä c) alkylointiaineiden R_0Y poistuvalla ryhmällä Y on jokin yllä menetelmässä a) esitetyistä merkityksestä ja se on esimerkiksi halidi, kuten kloridi, bromidi
10 tai jodidi, vetysulfaatti, fluorisulfaatti, alempialkaanisulfonaatti, kuten metaanisulfonaatti tai trifluorimetaanisulfonaatti, tai areenisulfonaatti, kuten bentseenisulfonaatti, p-tolueenisulfonaatti, p-bromibentseenisulfonaatti tai p-nitrobentseenisulfonaatti. R_0Y voi olla yksi-
15 arvoinen alkylointiaine, joka merkitsee ryhmää R_1Y tai R_2Y , tai kaavan $Y-R_1-R_2-Y$ mukainen kaksiarvoinen alkylointiaine. Jos R_0Y on kaksiarvoinen alkylointiaine, reaktio kaavan IV mukaisen yhdisteen aminofunktion kanssa voidaan suorittaa vaiheittain, eristämällä tai eristämättä monoalkyloituja välituotetta, tai se voi tapahtua olennaisesti
20 yhdessä vaiheessa. Käytettäessä kaksiarvoista alkylointiainetta on vältettävä tai minimoitava dimeerin muodostumista sopivien laimennusmenetelmien ja hitaan lisäyksen avulla. Menetelmän c) reaktio-olosuhteet ovat samat kuin
25 yllä menetelmän a) yhteydessä on esitetty.

Menetelmän d) sopivia pelkistysaineita ovat aluminiumhydridit, esimerkiksi litiumaluminiumhydridi, tai boraanit, esimerkiksi diboraani. Pelkistys suoritetaan eetterisissä
30 liuottimissa, esimerkiksi dietyylieetterissä, tetrahydrofuraanissa tai dimetoksietaanissa -10°C :n ja liuottimen kiehumispisteen välisissä lämpötiloissa, esimerkiksi suunnilleen huoneen lämpötilassa, mahdollisesti inertin kaasun atmosfäärissä, esimerkiksi typen atmosfäärissä.

35

Kaavan VI mukaisen yhdisteen pelkistys menetelmässä e) voidaan suorittaa yhdessä vaiheessa, mutta se suoritetaan

edullisesti monivaiheisessa menetelmässä pelkistämällä ketofunktio alkoholiryhmäksi, muutamalla se poistuvaksi ryhmäksi ja lopuksi pelkistämällä se metyleenivaiheeksi toisessa pelkistysvaiheessa.

5

Yksivaiheisessa menetelmässä hydraus voidaan suorittaa hydrauskatalysaattorin, esimerkiksi Raney-nikkelin, platinan tai palladium-hiilen läsnäollessa, edullisesti korotetussa vetypaineessa, polaarissa inertissä liuottimessa, esimerkiksi vedessä, etanolissa, etikkahapossa tai niiden seoksessa, 0 - 100°C:n lämpötiloissa. Vaihtoehtoisesti 10 kaavan VI mukainen yhdiste käsitellään hydratsiinilla ja vahvalla emäksellä, esimerkiksi vesipitoisella kalium- tai natriumhydroksidilla mono- tai di-etyleeniglykolissa 15 50 - 150°C:ssa tai kalium-tert-butoksidilla dimetyylisulfoksidissa suunnilleen huoneen lämpötilassa. Ketofunktio voidaan poistaa myös sinkillä tai sinkkiamalgaamalla vesipitoisessa kloorivetyhapossa.

20 Parhaimpina pidetyssä monivaiheisessa menetelmässä kaavan VI mukainen ketoni voidaan pelkistää alkoholiksi esimerkiksi hydridipelkistysaineella, kuten aluminiumhydridillä, esimerkiksi litiumaluminiumhydridillä, tai boorihydridillä, esimerkiksi natriumboorihydridillä tai diboraanilla. 25 Litiumaluminiumhydridiä ja diboraania käytetään eetterisissä liuottimissa, esimerkiksi dietyylieetterissä tai tetrahydrofuraanissa 0°C:n ja liuottimen kiehumispisteen välisissä lämpötiloissa. Natriumboorihydridi käytetään vedessä, alkoholissa, esimerkiksi metanolissa tai etanolissa 30 tai näiden seoksissa suunnilleen huoneen lämpötilassa. Vaihtoehtoisesti pelkistys suoritetaan aluminiumalkoksideilla, esimerkiksi aluminiumtri-isopropoksidilla ylimääräisen isopropanolin läsnäollessa, inertissä liuottimessa, esimerkiksi toluenissa.

35

Hydroksiryhmän muuntamiseksi poistuvaksi ryhmäksi käytetään jotakin tavanomaista esteröintimenetelmää. Sopivia

esteröintiaineita ovat esimerkiksi halogeenivetyhappo, kuten kloorivety- tai bromivetyhappo, fosforihalidit, kuten fosforitribromidi, -trikloridi tai -pentakloridi, trifenyylifosfiini halogeenilähteen, esimerkiksi bromin tai
5 hiilitetrakloridin läsnäollessa, tionyylikloridi tai menetelmässä a) mainituista alempialkaani- tai areenisulfonihapoista muodostetut sulfonyylikloridit. Esteröinti suoritetaan edullisesti emäksen, esimerkiksi tertiaarisen amiinin, kuten trietyyliamiinin tai pyridiinin läsnäollessa
10 inertissä liuottimessa, esimerkiksi kloroformissa, metyleenikloridissa, dietyylieetterissä tai vastaavissa 0°C:n ja liuottimen kiehumispisteen välisissä lämpötiloissa.

Poistuva ryhmä korvataan vedyllä hydraamalla katalyyttisesti hydrauskatalyysaattorin, esimerkiksi nikkelin, platinan tai palladium-hiilen läsnäollessa tai aluminiumilla tai boorihydridillä, esimerkiksi litiumaluminiumhydridillä tai natriumboorihydridillä yllä näiden pelkistysaineiden yhteydessä määritellyissä olosuhteissa. Vaihtoehtoisesti
20 voidaan käyttää tinahydridiä, esimerkiksi tributyyylitinahydridiä tai trifenyylitinahydridiä inertissä liuottimessa, esimerkiksi tolueenissa.

Lähtöyhdisteissä ja välituotteissa, jotka muunnetaan keksinnön mukaisiksi yhdisteiksi tässä esitetyllä tavalla, läsnä olevat funktionaaliset ryhmät, kuten karbonyyli- (formyyli- tai keto-), karboksi-, amino- ja hydroksiryhmät on mahdollisesti suojattu tavanomaisilla suojaryhmillä, jotka ovat yleisiä orgaanisessa kemiassa. Suojattuja karbonyyli-, karboksi-, amino- ja hydroksiryhmiä ovat sellaiset, jotka voidaan muuntaa miedoissa olosuhteissa vapaiksi karbonyyli-, karboksi-, amino- ja hydroksiryhmiksi rikkomatta molekyylin runkoa tai ilman, että tapahtuu muita ei-toivottuja sivureaktioita.

35

Suojaryhmien liittämisen tarkoituksena on suojata funktionaaliset ryhmät ei-toivotuilta reaktioilta reaktiokompo-

nenttien kanssa ja olosuhteissa, joita käytetään halutun kemiallisen muunnon suorittamiseksi. Suojaryhmien tarve ja valinta erityiseen reaktioon on alan ammattihenkilölle tunnettua ja riippuu suojattavan funktionaalisen ryhmän luonteesta, sen molekyylin rakenteesta ja stabiiliudesta, jonka osana substituentti on, ja reaktio-olosuhteista.

Hyvin tunnettuja suojaryhmiä, jotka täyttävät nämä edellytykset, ja niiden liitöntää ja poistoa on esitetty esimerkiksi julkaisuissa J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London, New York 1973, T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, New York 1984, ja myös julkaisussa "The Peptides", Vol. 3 (julkaisijat E. Gross ja J. Meienhofer), Academic Press, London, New York 1981, samoin kuin julkaisussa Houben-Weyl, "Methoden der Organischen Chemie", Vol. 15/1, Georg-Thieme Verlag, Stuttgart, 1974.

Esimerkiksi karbonyyliryhmä voidaan suojata asetaalin muodossa, esimerkiksi etyleeni- tai propyleeniasetaalina, tai tioasetaalin muodossa, esim. propyleeniditioasetaalina.

Karboksiryhmä voidaan suojata helposti lohkaistavan esterin, esim. bentsyyliesterin, tert-butyyliesterin tai vastaavan muodossa, kuten on tavanomaista.

Emäksinen primaarinen tai sekundaarinen amiini voidaan suojata helposti lohkaistavien amidien muodossa, esim. asyylijohdannaisina, kuten bentsyylikarbonyyli- (karbonyli-) tai tert-butoksikarbonylijohdannaisina, tai muina helposti poistettavina N-suojaryhminä.

Hydroksiryhmä voidaan suojata estereiden muodossa, esim. asyylijohdannaisina, kuten alempialkanoyyli-, bentsyylioksikarbonyyli- tai alempialkoksikarbonyliestereinä, tai tällaiset hydroksiryhmät voidaan suojata eettereiden muodossa, esim. 2-tetrahydropyranyyli- tai bentsyylietterei-

nä tai trimetyylisilyyli- tai dimetyyli-tert-butyyilisilyyliettereinä.

5 Saatavassa kaavan I mukaisessa suojatussa yhdisteessä tai välituotteessa, jossa yksi tai useampi funktionaalinen ryhmä on suojattu, suojatut funktionaaliset ryhmät voidaan vapauttaa sinänsä tunnetulla tavalla esimerkiksi solvolyy-
10 sin, esim. hydrolyysin avulla hapolla, pelkistämällä, esim. hydraamalla tai käsittelemällä hapettavilla aineilla tai fluorideilla.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden suolat saadaan tavanomaisella tavalla, esimerkiksi käisttelemällä vastaavan suolan muodostavan hapon ekvimolaarisella määrällä tai pienellä
15 ylimäärällä alkoholisisä tai eetterisessä liuotuksessa. Suolat voidaan muuntaa vapaiksi hapoiksi tavanomaisella tavalla, esimerkiksi käsittelemällä sopivalla emäksisellä aineella. Suolat voidaan muuntaa toisiksi suoloiksi valmistamalla vaiheittain vapaa yhdiste ja sitten sen toinen
20 suola yllä esitetyllä tavalla käsittelemällä suola vastaavan suolan muodostavan reagenssin ylimäärällä ja, mikäli mahdollista, kiteyttämällä haluttu suola sopivasta liuotimesta tai käsittelemällä suola vastaavalla ioninvaihtohartsilla.

25 Johtuen vapaiden yhdisteiden ja suolojensa muodossa esiintyvien yhdisteiden läheisestä suhteesta puhuttaessa yhdisteestä tässä yhteydessä tarkoitetaan myös aina vastaavaa suolaa, edellyttäen, että tällainen on mahdollista tai sopivaa vallitsevissa olosuhteissa.
30

Mikäli saadaan yllä esitettyjen yhdisteiden tai välituotteiden diastereomeerisiä seoksia, nämä voidaan erottaa yksittäisiksi isomeereiksi tunnetuilla menetelmillä, esim.
35 jakotislaamalla, kiteyttämällä ja/tai kromatografoimalla.

Kaavan I mukaiset emäksiset raseemiset tuotteet tai emäk-

siset välituotteet voidaan erottaa optisiksi antipodeiksi esimerkiksi erottamalla diastereomeeriset suolat, esim. jakokiteyttämällä d- tai l-(tartraatti-, dibentsoyllitartaatti-, mandelaatti- tai kamferisulfonaatti)suolat.

5 Edullisesti eristetään tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden etusijalla oleva aktiivisempi antipodi.

Käytetyt lähtöaineet ovat tunnettuja tai jos ne ovat uusia, ne voidaan valmistaa esitetyissä viitejulkaisuissa käytettyjen menetelmien mukaisesti tai kuten tässä esimerkeissä on esitetty.

10

Etenkin kaavan II mukaiset lähtöaineet voidaan valmistaa vastaavista yhdisteistä, joissa Y on hydroksi, jollakin yllä menetelmän e) yhteydessä mainitulla esteröintimenetelmällä. Tällaiset alkoholit saadaan puolestaan vastaavista karboksyylihapoista pelkistämällä litiumaluminiumhydridillä dietyylieetterissä ympäristön lämpötilassa.

15 Kaavan III mukaiset lähtöaineena käytettävät aldehydit voidaan valmistaa samoista vastaavista karboksyylihapoista pelkistämällä metyyli- tai etyyliesteri di-isobutyylialuminiumhydridillä tai happokloridi vedyllä bariumsulfaatin päällä olevan palladiumin läsnäollessa, tai muutoin hapettamalla vastaava alkoholi kromiumtrioksidi-pyridiini-kompleksilla tai mangaanidioksidilla. Kaavan IV mukaiset lähtöyhdisteet valmistetaan menetelmän a) tai d) kaltaisessa menetelmässä, jolloin yksi typen substituentaista on korvattu vedyllä. Kaavan V mukaiset karboksyylihapoamidit saadaan vastaavista karboksyylihapoista saattamalla reagoimaan tionyylikloridin ja vastaavan amiinin kanssa. Kaavan VI mukaiset lähtöyhdisteet valmistetaan sopivasti saattamalla X-substituoitu bentsotiopyran-4-oni reagoimaan joko formaldehydi-amiinikompleksin kanssa Mannich-tyypissä reaktiossa tai aminoetyylihalidin tai -sulfonaatin kanssa emäksen läsnäollessa.

20

25

30

35

Kaikki yllä esitetyt reaktiot suoritetaan muutoin vakio-

- netelmien mukaisesti laimentimien, etenkin sellaisten läsnäollessa, jotka ovat inerttejä lähtöaineiden suhteen ja ovat niiden liuottimia, katalyysaattoreiden ja/tai kondensaatio- tai neutralointiaineiden läsnäollessa tai ilman
- 5 tällaisia aineita ja ilmassa tai inertissä atmosfäärissä, alhaisissa lämpötiloissa, huoneen lämpötilassa tai korotetuissa lämpötiloissa ja atmosfäärissä tai superatmosfäärissä paineessa.
- 10 Keksintö käsittää myös yllä esitettyjen menetelmien muunnelmat, joissa jossakin vaiheessa välituotteena saatu yhdiste käytetään lähtöaineena ja suoritetaan puuttuvat vaiheet, tai menetelmä keskeytetään jossakin vaiheessa tai joissa lähtöaine muodostetaan reaktio-olosuhteissa tai
- 15 käytetään sen suolan tai reaktiivisen johdannaisen muodossa. Keksinnön menetelmissä valitaan edullisesti sellaiset lähtöaineet, jotka tuottavat keksinnön yllä esitettyjä edullisia suoritusmuotoja.
- 20 Keksinnön kohteena ovat myös uudet välituotteet ja menetelmät niiden valmistamiseksi.
- Riippuen lähtöaineiden ja menetelmien valinnasta uudet yhdisteet voivat olla jonkin enantiomeerin, rasemaatin tai
- 25 niiden seoksen muodossa, edellyttäen, että tämä on mahdollista.
- Keksinnön mukaiset yhdisteet, mukaanlukien niiden suolat, voidaan saada myös niiden hydraattien muodossa tai ne voivat sisältää muita kiteyttämiseen käytettyjä liuottimia.
- 30 Tämän keksinnön kohteena on lisäksi kaavan I mukaisten yhdisteiden ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen tai niiden farmaseuttisten koostumusten käyttö nisäkkäiden psykotrooppisten sairauksien, kuten ahdistuneisuuden, skitsofrenian, depression tai manian, gastrointestinaalisten sairauksien, kuten haavaumien, ja kardiovasku-

laaristen sairauksien, kuten hypertension hoitamiseksi.

5 Etenkin keksinnön kohteena on menetelmä nisäkkäiden psy-
kotrooppisten sairauksien, esim. serotoniini-2-salpaus-
seen reagoivien sairauksien, ahdistuneisuuden tai psykooot-
tisten sairauksien hoitamiseksi käyttämällä vaikuttava
10 määrä keksinnön, esim. kaavan I mukaista yhdistettä tai
sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa farmakologisesti
aktiivisina aineina, etenkin farmaseuttisten koostumusten
muodossa.

15 Annettavan aktiivisen yhdisteen annostus riippuu lämminve-
risen eläimen (nisäkkään) lajista, painosta, iästä ja yk-
silöllisestä tilasta ja antotavasta.

N. 50 - 70 kg painavan nisäkkään yksikköannostus voi si-
sältää n. 1 - 50 mg aktiivista aineosaa.

20 Tämän keksinnön kohteena on myös keksinnön mukaisten yh-
disteiden käyttö farmaseuttisten koostumusten, etenkin
farmaseuttisten koostumusten valmistamiseksi, joilla on
serotoniinireseptoria moduloiva aktiivisuus, etenkin
serotoniini-2:ta salpaava aktiivisuus.

25 Keksinnön mukaiset farmaseuttiset valmisteet sopivat ente-
raaliseen, kuten oraaliseen tai rektaaliseen, tai parente-
raaliseen käyttöön lämminverisille, mukaanlukien ihmisel-
le, keskushermoston sairauksien, kuten ahdistuneisuuden,
skitsofrenian, depression ja manian hoitamiseksi tai gast-
30 rointestinaalisten tai kardiovaskulaaristen sairauksien
hoitamiseksi, jolloin ne sisältävät vaikuttavan määrän
kaavan I mukaista farmakologisesti aktiivista yhdistettä
tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa yksinään tai
yhdessä yhden tai useamman farmaseuttisesti hyväksyttävän
35 kantoaineen kanssa.

Keksinnön mukaisia farmakologisesti aktiivisia yhdisteitä

voidaan käyttää farmaseuttisten koostumusten valmistamiseksi, jotka sisältävät vaikuttavan määrän niitä yhdessä tai sekoitettuna joko enteraaliseen, parenteraaliseen tai tooppiseen käyttöön sopivien täyteaineiden kanssa. Edullisia ovat tabletit tai gelatiinikapselit, jotka sisältävät 5 aktiivisen aineosan yhdessä (a) laimentimien, esim. laktoosin, dekstroosin, sakkaroosin, mannitolin, sorbitolin, selluloosan ja/tai glysiinin, (b) voiteluaineiden, esim. piidioksidin, talkin, steariinihapon, sen magnesium- tai 10 kalsiumsuolan ja/tai polyetyleeniglykolin kanssa. Tabletit sisältävät myös (c) sideaineita, esim. magnesiumaluminiumsilikaattia, tärkkelystahnaa, gelatiinia, traganttia, mettyyliselluloosaa, natriumkarboksimeytyyliselluloosaa ja/tai polyvinyylipyrrolidonia, haluttaessa (d) hajotusaineita, 15 esim. tärkkelyksiä, agaria, algiinihappoa tai sen natrium-suolaa, kuohuseoksia, ja/tai (e) absorbentteja, väriaineita, makuaineita ja makeuttimia. Injektoitavat koostumukset ovat etenkin isotonisia vesiliuoksia tai -suspensioita. Suppositoriot tai tooppiset nesteet valmistetaan edullisesti 20 rasvaemulsioista tai -suspensioista. Ne voivat olla steriloituja ja/tai sisältää lisäaineita, kuten säilöntä-, stabilointi-, kostutus- tai emulgointiaineita, liukoiseksi tekeviä aineita, suoloja osmoottisen paineen säätämiseksi ja/tai puskureita. Mainitut farmaseuttiset koostumukset 25 voivat sisältää myös muita terapeuttisesti arvokkaita aineita. Ne valmistetaan tavanomaisten sekoitus-, granulointi- tai vast. päällystysmenetelmien mukaisesti ja ne sisältävät n. 0,1 - 75 %, etenkin n. 1 - 50 % aktiivista aineosaa.

30

Transdermaaliseen käyttöön sopivat valmisteet sisältävät vaikuttavan määrän kaavan I mukaista yhdistettä kantoaineen kanssa. Edullisia kantoaineita ovat arbsorboivat farmaseuttisesti hyväksyttävät liuottimet, jotka edistävät 35 läpikulkua isännän ihon läpi. Luonteenomaisesti transdermaalaiset laitteet ovat siteen muodossa, joka käsittää taustaelimen, säiliön, joka sisältää yhdistettä, mahdolli-

sesti kantoaineiden kanssa, mahdollisesti nopeutta säättävän sulun yhdisteen jakelemiseksi isännän ihoon säädetyllä ja ennalta määrätyllä nopeudella pitkäkhön aikajakson kuluessa ja välineen laitteen kiinnittämiseksi ihoon.

5

Seuraavat esimerkit havainnollistavat keksintöä eikä niiden tarkoituksena ole rajoittaa sitä millään tavoin. Lämpötilat on esitetty Celsius-asteina ja kaikki esitetyt osat tarkoittavat paino-osia. Mikäli toisin ei ole mainittu, haihdutukset suoritetaan alennetussa paineessa, etenkin n. 3 - 100 mbaarissa. Lopullisten tuotteiden, väli-

10 tuotteiden ja lähtöaineiden rakenne on vahvistettu esim. analyttisillä menetelmillä, esim. massaspektroskopiolla, infrapuna-spektroskopiolla tai ydinmagneettisen resonans-

15 sin spektroskopiolla.

Esimerkki 1

1-[(6-fluori-3,4-dihydro-2H-1-bentsotiopyran-3-yyli)metyyli]-4-piperidinyyli-p-fluorifenyyli-ketoni

20

Suspensioon, jossa on 2,178 kg (10,5 moolia) p-fluorifenyyli-4-piperidinyyli-ketonihydrokloridia [R. L. Duncan et al., J. Med. Chem. 13, 1 (1970)], 1,008 kg (9,96 moolia) trietyyliamiinia ja 25 l dimetyyliformamidia, lisätään sekoittaen 23°C:ssa 45 minuutin kuluessa liuos, jossa on

25 3,053 kg (9,9 moolia) (6-fluori-3,4-dihydro-2H-1-bentsotiopyran-3-yyli)metyylijodidia 9 l:ssa dimetyyliformamidia. Suspensiota sekoitetaan 3 päivän ajan ympäristön lämpötilassa. Reaktio suodatetaan ja suodos konsentroidaan

30 80°C:ssa/4 mbaarissa. Saatu öljy kaadetaan seokseen, jossa on 20 l vettä ja 24 l etyyliasetaattia, jäädytetään 5°C:seen ja tehdään emäksiseksi pH-arvoon 10 väkevällä ammoniumhydroksidilla. Orgaaninen kerros erotetaan, vesiliuos uutetaan edelleen etyyliasetaatilla ja yhdistetyt

35 orgaaniset liuokset pestään vedellä ja suolaliuoksella, kuivatetaan natriumsulfaatin ja aktivoituneen hiilen päällä, suodatetaan ja konsentroidaan 50°C:ssa/4 mbaarissa. Jään-

nös trituroidaan heptaanilla, suodatetaan, pestään kahdesti heptaanilla, kuivatetaan tyhjässä ja liuotetaan dikloorimetaaniin. Liuos suodatetaan liukenemattomasta aineesta, sekoitetaan Kieselgel 60:n kanssa (1,27 kg) 30 minuutin ajan, suodatetaan ja haihdutetaan 45°C:ssa/4 mbaarissa, jolloin saadaan otsikkoyhdiste kiintoaineena, sp. 121 - 124°C.

Otsikkoyhdisteen hydrokloridi valmistetaan seuraavasti:

10

2,24 kg (5,78 moolia) otsikkoyhdistettä vapaana emäksenä ja 28 l etanolia yhdistetään ja kuumennetaan 70°C:seen ja sitten lisätään 0,515 l (6,15 moolia) väkevää kloorivetyhappoa. Hydrokloridi kiteytyy jäähtyessään 12°C:seen yön aikana. Kiintoaineet suodatetaan, pestään etanolilla ja dietyylieetterillä ja kuivatetaan tyhjässä, jolloin saadaan otsikkoyhdisteen hydrokloridi, sp. 238 - 240°C (haj.). Sulamispiste nousee 240 - 243°C:seen kiteyttämällä uudelleen vedestä.

20

Lähtöaine valmistetaan seuraavasti:

a) alfa-(p-fluorifenyyli)akryylihappo: Liuokseen, jossa on 3,293 kg (25,69 moolia) p-fluoritiofenolia 19,3 l:ssa metanolia, lisätään tipoittain sekoittaen 0°C:ssa liuos, jossa on 3,32 kg (86 %, 51,79 moolia) kaliumhydroksidia 3,32 l:ssa vettä, sitten liuos, jossa on 4,452 kg (26,98 moolia) alfa-bromimetyyliakryylihappoa 4,3 l:ssa metanolia, sellaisella nopeudella, että reaktiolämpötila pysyy alle 15°C:ssa. Seosta sekoitetaan vielä 2 tunnin ajan 10°C:ssa, sitten se kaadetaan kylmään veteen (80 l) ja tehdään happamaksi pH-arvoon 1 väkevällä kloorivetyhapolla. Tuote suodatetaan, pestään vedellä ja kuivatetaan tyhjässä, sp. 110 - 112°C.

35

b) 6-fluori-3,4-dihydro-2H-1-bentsotiopyraani-3-karboksyylihappo: 1,105 kg (8,55 moolia) N,N-di-isopropyylietyyli-

amiinia lisätään sekoittaen 30°C:ssa typpi-atmosfäärissä kaasusta vapautettuun seokseen, jossa on 1,819 kg (8,56 moolia) alfa-(p-fluorifenyyli)akryylihappoa ja 8,5 l o-diklooribentseeniä. Saatua liuosta kuumennetaan
5 165 - 170°C:ssa 48 tunnin ajan, sitten se konsentroidaan 70°C:ssa/4 mbaarissa. Jäännös liuotetaan dietyylieetteriin ja uutetaan 2,5 N vesipitoiseen natriumhydroksidiin. Emäksinen liuos tehdään happamaksi pH-arvoon 1 väkevällä kloorivetyhapolla. Kiintoaine erotetaan ja liuotetaan dietyylieetteriin.
10 Eetteriliuos pestään vedellä ja suolaliuoksella, kuivatetaan natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan tyhjöissä, jolloin saadaan otsikkoyhdiste, sp. 98 - 102°C.

c) 6-fluori-3,4-dihydro-2H-1-bentsotiopyraani-3-metanoli:
15 Liuos, jossa on 2,13 kg (10,03 moolia) 6-fluori-3,4-dihydro-2H-1-bentsotiopyraani-3-karboksylihappoa 9,2 l:ssa tetrahydrofuraania, lisätään 3 tunnin kuluessa 11,568 mooliin boraania 22,5 l:ssa tetrahydrofuraania pitämällä lämpötila alle 15°C:ssa. Seosta sekoitetaan yön yli huoneen
20 lämpötilassa, sitten se hydrolysoidaan 1 l:lla 50%:ista vesipitoista etikkahappoa ja konsentroidaan 50°C:ssa/4 mbaarissa. Jäännös laimennetaan 6 l:lla vettä ja tehdään emäksiseksi väkevällä ammoniumhydroksidilla pH-arvoon 10. Tuote uutetaan dietyylieetteriin, ja eetteriliuos pestään
25 suolaliuoksella, kuivatetaan natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan, jolloin saadaan otsikkoyhdiste öljynä.

d) (6-fluori-3,4-dihydro-2H-1-bentsotiopyran-3-yyli)metyyli-metaanisulfonaatti: Liuos, jossa on 2,687 kg (23,45
30 moolia) metaanisulfonyylikloridia 3,3 l:ssa dikloorimetaania, lisätään 2 tunnin kuluessa liuokseen, jossa on 4,215 kg (21,26 moolia) 6-fluori-3,4-dihydro-2H-1-bentsotiopyraani-3-metanolia ja 2,374 kg (23,46 moolia) trietyyliamiinia
34 l:ssa dikloorimetaania, pitämällä lämpötila samalla alle 15°C:ssa. Seosta sekoitetaan yön yli huoneen lämpötilassa, sitten se hydrolysoidaan 26 l:lla vettä jäähdyttämällä samalla. Dikloorimetaaniliuos erotetaan, pestään
35

vedellä ja suolaliuoksella, kuivatetaan natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan. Öljyinen jäännös liuotetaan 6 l:aan etyyliasetaattia, suodatetaan ja käsitellään 6 l:lla heptaania. Otsikkoyhdiste kiteytyy. Se suodatetaan, pestään etyyliasetaatin ja heptaanin 1:3-seoksella ja kuivatetaan, sp. 70,5 - 72,5°C. Triturointi vedettömällä etyylietterillä nostaa sulamispisteen 72 - 74°C:seen.

e) (6-fluori-3,4-dihydro-2H-1-bentsotiopyran-3-yyli)metyyli-jodidi: 5,53 kg (36,89 moolia) natriumjodidia lisätään sekoittaen 15°C:ssa liuokseen, jossa on 3,361 kg (12,16 moolia) (6-fluori-3,4-dihydro-2H-1-bentsotiopyran-3-yyli)-metyyli-metaanisulfonaattia 38,6 l:ssa asetonia. Tapahtuu heikko eksoterminen reaktio. Suspensiota kuumennetaan palautusjäähdyttämällä typpi-atmosfäärissä 6 tunnin ajan, sitten sitä sekoitetaan ympäristön lämpötilassa yön yli ja konsentroidaan 55°C:ssa/4 mbaarissa. Kiintoaine suspendoidaan 22 l:aan vettä ja uutetaan 4 x 10 l:lla dietyylieetteriä. Yhdistetyt orgaaniset eetteriliuokset pestään suolavedellä, kuivatetaan natriumsulfaatin ja aktivoituneen hiili-G-60:n päällä ja haihdutetaan tyhjiössä, jolloin saadaan otsikkoyhdiste öljynä.

Esimerkki 2

25

Seuraavat yhdisteet valmistetaan käyttämällä esimerkin 1 menetelmää:

a) 6-bromi-3-dimetyyliaminometyyli-3,4-dihydro-2H-1-bentsotiopyraani-hydrokloridi, sp. 210 - 222°C, (6-bromi-3,4-dihydro-2H-1-bentsotiopyran-3-yyli)metyyli-jodidista, sp. 69 - 71°C, ja dimetyyliamiinista. Jodidi puolestaan valmistetaan vastaavasta 6-bromi-3,4-dihydro-2H-1-bentsotiopyraani-3-karboksyylihaposta, sp. 197 - 203°C, pelkistämällä alkoholiksi, mesyloimalla ja käsittelemällä natriumjodidilla.

b) 6-bromi-3-piperidinometyyli-3,4-dihydro-2H-1-bentsotiopyraani-hydrokloridi, sp. 212 - 215°C.

5 c) Etyyli-1-[(6-fluori-3,4-dihydro-2H-1-bentsotiopyran-3-yyli)metyyli]piperidiini-4-karboksylaatti, sp. 64 - 68°C.

Esimerkki 3

3-dimetyyliaminometyyli-3,4-dihydro-2H-1-bentsotiopyraani

10 Suspensioon, jossa on 2 g litiumaluminiumhydriä 100 ml:ssa eetteriä, lisätään tipoittain 2 g N,N-dimetyyli-3,4-dihydro-2H-1-bentsotiopyraani-3-karboksamidia, joka on liuotettu 50 ml:aan eetteriä. Seosta kuumennetaan palautusjäähdyttään 3 tunnin ajan ja sitten ylimääräinen reagenssi hajotetaan lisäämällä hitaasti tipoittain vettä
15 jäähdyttään. Suodatetaan ja konsentroidaan tyhjöissä, minkä jälkeen seos tehdään happamaksi etanolisella HCl:lla, jolloin saadaan otsikkoyhdisteen hydrokloridi, sp. 183 - 187°C.

20

Lähtöyhdiste valmistetaan seuraavasti:

N,N-dimetyyli-3,4-dihydro-2H-1-bentsotiopyraani-3-karboksamidi: Seosta, jossa on 5,0 g 3,4-dihydro-2H-1-bentsotiopyraani-3-karboksylihappoa ja 20 ml tionyylikloridia, kuumennetaan 90°C:ssa 30 minuutin ajan. Ylimääräinen reagenssi poistetaan tyhjöissä ja jäännös liuotetaan 100 ml:aan metyleenikloridia ja käsitellään hitaasti 5 ml:lla dimetyyliamiinia, joka on liuotettu 10 ml:aan metyleenikloridia. Annetaan olla 10 minuutin ajan huoneen lämpötilassa, sitten reaktioseos pestään vedellä, kuivatetaan magnesiumsulfaatin päällä ja liuotin poistetaan tyhjöissä, jolloin saadaan otsikkoyhdiste öljynä.
25
30

Esimerkki 4

Seuraavat yhdisteet voidaan valmistaa käyttämällä esimerkkin 3 mukaista menetelmää:

5

a) 3-dimetyyliaminometyyli-6-metoksi-3,4-dihydro-2H-1-bentsotiopyraani-hydrokloridi, sp. 184 - 188°C, 6-metoksi-3,4-dihydro-2H-1-bentsotiopyraani-3-karboksylihaposta, sp. 150 - 154°C.

10

b) 3-dimetyyliaminometyyli-6-fluori-3,4-dihydro-2H-1-bentsotiopyraani-hydrokloridi, sp. 185 - 196°C, 6-fluori-3,4-dihydro-2H-1-bentsotiopyraani-3-karboksylihaposta, esimerkki 1b.

15

c) 3-dimetyyliaminometyyli-8-metoksi-3,4-dihydro-2H-1-bentsotiopyraani-hydrokloridi, sp. 221 - 223°C, 8-metoksi-3,4-dihydro-2H-1-bentsotiopyraani-3-karboksylihaposta, sp. 140 - 144°C.

20

d) 3-dimetyyliaminometyyli-8-fluori-3,4-dihydro-2H-1-bentsotiopyraani-hydrokloridi, sp. 214 - 219°C, 8-fluori-3,4-dihydro-2H-1-bentsotiopyraani-3-karboksylihaposta, sp. 147 - 149°C.

25

e) 3-dietyyliaminometyyli-6-fluori-3,4-dihydro-2H-1-bentsotiopyraani-hydrokloridi, sp. 146 - 149°C.

30

f) 6-fluori-3-pyrrolidinometyyli-3,4-dihydro-2H-1-bentsotiopyraani-hydrokloridi, sp. 162 - 176°C.

g) 6-fluori-3-piperidinometyyli-3,4-dihydro-2H-1-bentsotiopyraani-hydrokloridi, sp. 195 - 199°C.

Esimerkki 56-fluori-(2-(2-piperidinoetyyli)-3,4-dihydro-2H-1-bentsotiopyraani

5 Otsikkoyhdisteen hydrokloridi, sp. 160 - 162°C, valmistetaan litiumaluminiumhydridistä pelkistämällä vastaava karboksyylihapoamidi esimerkin 3 mukaisesti. Amidi valmistetaan karboksyylihaposta käyttämällä tionyylikloridia ja piperidiiniä.

10

Lähtöaine valmistetaan seuraavasti:

6-fluori-3,4-dihydro-2H-1-bentsotiopyran-3-yylietikkahap-
 po: Seosta, jossa on 3,8 g 6-fluori-3-jodimetyyli-3,4-dihydro-2H-1-bentsotiopyraania ja 30 ml 0,5 M litiumsyanidia
 15 dimetyyliformamidissa, sekoitetaan huoneen lämpötilassa 24 tunnin ajan, minkä jälkeen se kaadetaan veteen. Tuote uutetaan eetterillä. Kuivatetaan magnesiumsulfaatin päällä ja sitten liuotin poistetaan tyhjöissä. Tätä jäännöstä kuumennetaan palautusjäähdyttäen 6 tunnin ajan seoksessa,
 20 jossa on 20 ml etikkahappoa ja 20 ml 12 N HCl:a. Liuotin poistetaan tyhjöissä, jäännös liuotetaan 1 N NaOH:hon ja pestään eetterillä. Vesifaasi tehdään happamaksi 3 N HCl:llä ja tuote uutetaan eetterillä. Kuivatetaan magne-
 25 siumsulfaatin päällä ja sitten liuotin poistetaan tyhjöissä. Jäännös trituroidaan eetteri/heksaanilla ja se tuottaa otsikkoyhdisteen, sp. 125 - 135°C.

Esimerkki 6

30 3-(N-[(6-fluori-3,4-dihydro-2H-1-bentsotiopyran-3-yyli)metyyli]-N-metyyliamino)propyyli-p-fluorifenyyli-ketoni

Seosta, jossa on 400 mg 6-fluori-3-metyyliaminometyyli-3,4-dihydro-2H-1-bentsotiopyraania, 600 mg gamma-kloori-p-
 35 fluoributyrofenonia, 450 mg natriumjodidia ja 500 mg natriumbikarbonaattia 15 ml:ssa dimetyyliformamidia, kuumennetaan sekoittaen 100°C:ssa 40 minuutin ajan. Reaktioseos

kaadetaan veteen ja tuote uutetaan eetterillä. Kuivatetaan magnesiumsulfaatin päällä ja sitten liuotin poistetaan tyhjöissä ja jäännös pikakromatografoidaan (flash chromatography) pihappogeelillä käyttämällä eluenttina eetterin ja metyleenikloridin seosta. Pääfraktio käsitellään etanolisella HCl:llä ja eetterillä, jolloin saadaan otsikkoyhdisteen hydrokloridi, sp. 140 - 144°C.

Lähtöaine, 6-fluori-3-metyyliaminometyyli-3,4-dihydro-2H-1-bentsotiopyraani valmistetaan vastaavasta jodidista ja metyyliamiinista esimerkin 1 mukaisesti ja se käytetään ilman lisäpuhdistusta.

Esimerkki 7

15 6-fluori-3-(4-[hydroksimetyyli]piperidinometyyli)-3,4-dihydro-2H-1-bentsotiopyraani

Liuos, jossa on 3,0 g etyyli-1-[(6-fluori-3,4-dihydro-2H-1-bentsotiopyran-3-yyli)metyyli]piperidiini-4-karboksy-
20 laattia 30 ml:ssa eetteriä, lisätään tipoittain sekoittaen ja jäädyttäen seokseen, jossa on 2,5 g litiumaluminiumhydridiä 120 ml:ssa eetteriä. Annetaan olla 30 minuutin ajan huoneen lämpötilassa ja sitten ylimääräinen reagenssi hajotetaan vedellä, reaktioseos suodatetaan ja liuotin
25 poistetaan tyhjöissä. Jäännös käsitellään etanolisella HCl:llä ja eetterillä, jolloin saadaan otsikkoyhdisteen hydrokloridi, sp. 132 - 136°C.

Esimerkki 8

30 6-fluori-3-(4-(p-fluoribentsyylioksimetyyli)piperidinometyyli)-3,4-dihydro-2H-1-bentsotiopyraani

Liuokseen, jossa on 600 mg 6-fluori-3-(4-[hydroksimetyyli]piperidinometyyli)-3,4-dihydro-2H-1-bentsotiopyraania
35 20 ml:ssa dimetyylisulfoksidia, lisätään 300 mg natriumhydridiä ja sitten 0,5 ml p-fluoribentsyylikloridia. Reaktioseosta sekoitetaan 6 tunnin ajan. Reaktio laimennetaan

vedellä ja tuote uutetaan eetterillä. Kuivatetaan magnesiumsulfaatin päällä, minkä jälkeen liuotin poistetaan tyhjössä ja jäännös pikakromatografoidaan pihappogeelillä käyttämällä eluenttina eetteri/metyleenikloridia. Yhdiste
 5 käsitellään etanolisella HCl:llä ja eetterillä, jolloin saadaan otsikkoyhdisteen hydrokloridi, sp. 176 - 180°C.

Esimerkki 9

10 (1-[(6-fluori-3,4-dihydro-2H-1-bentsotiopyran-3-yyli)metyyli]-4-piperidinyyli)metyyli-p-fluoribentsoatti

Liuokseen, jossa on 400 mg 6-fluori-3-(4-[hydroksimetyyli]piperidinometyyli)-3,4-dihydro-2H-1-bentsotiopyraania ja 200 mg trietyyliamiinia 10 ml:ssa metyleenikloridia,
 15 lisätään 221 mg p-fluoribentsoylikloridia. Annetaan olla 30 minuutin ajan huoneen lämpötilassa, minkä jälkeen reaktioseos pestään 1 N natriumhydroksidilla, kuivatetaan magnesiumsulfaatin päällä ja liuotin poistetaan tyhjössä. Jäännös trituroidaan eetteri/heksaanilla, jolloin saadaan
 20 otsikkoyhdiste, sp. 113 - 114°C.

Esimerkki 10

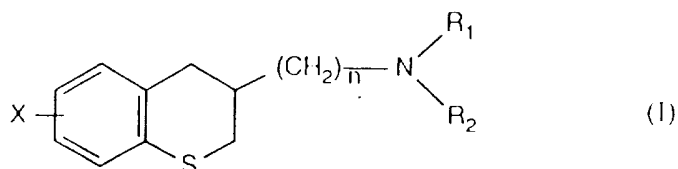
25 (1-[(6-fluori-3,4-dihydro-2H-1-bentsotiopyran-3-yyli)metyyli]-4-piperidinyyli)di(p-fluorifenyyli)metanoli

Liuokseen, jossa on 1,75 g 4-bromifluoribentseeniä 30 ml:ssa tetrahydrofuraania (THF) -78°C:ssa, lisätään 4 ml 2,6 M n-butyylilitiumia heksaanissa -78°C:ssa. Annetaan olla 15 minuutin ajan -78°C:ssa, sitten lisätään tipoit-
 30 tain liuos, jossa on 3,37 g etyyli-1-[(6-fluori-3,4-dihydro-2H-1-bentsotiopyran-3-yyli)metyyli]piperidiini-4-karboxylaattia 10 ml:ssa THF:ä. Reaktioseoksen annetaan lämmetä 0°C:seen 30 minuutin kuluessa, sitten se sammutetaan vesipitoisella etikkahapolla. Tuotteet uutetaan eetteril-
 35 lä. Kuivatetaan magnesiumsulfaatin päällä, minkä jälkeen liuotin poistetaan tyhjössä. Muodostuneet tertiaarinen alkoholi ja ketoni erotetaan pikakromatografoimalla pihap-

pogeelillä käyttämällä eluenttina eetteri/heksaani/trietyyliamiinia. Alkoholien sisältävät fraktiot yhdistetään ja öljy käsitellään kuumalla muurahaishapolla etanolissa, jolloin saadaan otsikkoyhdisteen monofumaraatti, sp. 217 - 220°C. Ketonifraktiot trituroidaan eetteri/heksaanilla, jolloin saadaan esimerkin 1 yhdiste, 1-[(6-fluori-3,4-dihydro-2H-1-bentsotiopyran-3-yyli)metyyli]-4-piperidinyyli-p-fluorifenyyli-ketoni, sp. 123 - 125°C.

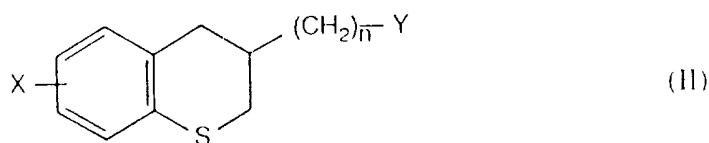
Patenttivaatimukset

1. Menetelmä kaavan I mukaisten



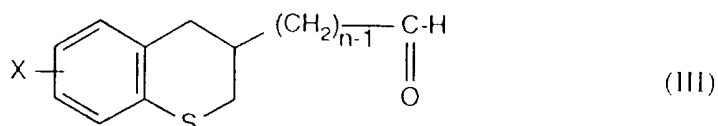
terapeuttisesti käyttökelpoisten yhdisteiden tai niiden suolojen valmistamiseksi, jossa kaavassa n on 1 tai 2, X merkitsee vetyä, halogeenia tai alempialkoksia, R_1 on alempialkyyli, R_2 on alempialkyyli, joka on substituoitu ryhmällä A , ja A on vety tai halogeenilla substituoitu bentsoyyli tai R_1 ja R_2 merkitsevät yhdessä 4 - 5 hiiliatomia sisältävää alkyleeniä, joka on substituoitu ryhmällä A ja A merkitsee vetyä, hydroksimetyyliä, alfa-hydroksidifenyyylimetyyliä, fenyyli-alempialkoksिमetyyliä, bentsoyylioksimetyyliä, bentsoyyliä tai alempialkoksikarbonyyliä, joissa fenyyli-ryhmä fenyyli- ja bentsoyyli-ryhmässä on substituoitu halogeenilla p -asemassa, tunnettu siitä, että

a) kaavan



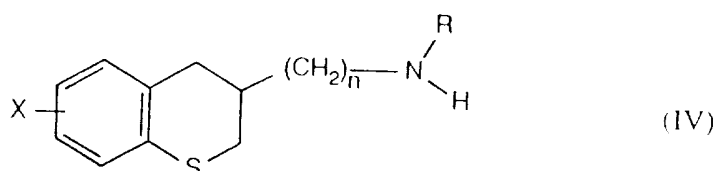
mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan amiinin R_1R_2NH kanssa, joissa symboleilla n , X , R_1 ja R_2 on edellä määritelty merkitys ja Y on poistuva ryhmä, tai

b) kaavan



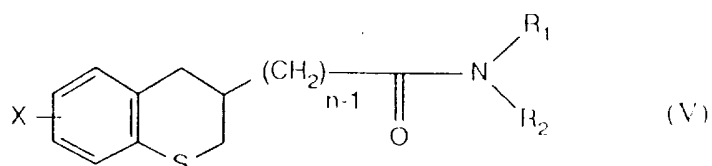
mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan amiinin R_1R_2NH kanssa pelkistävässä olosuhteissa, jolloin symboleilla n , R_1 , R_2 ja X on yllä määritelty merkitys, tai

c) kaavan



mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan alkylointiaineen R_0Y kanssa, jolloin symboleilla n ja X on edellä määritelty merkitys, Y on poistuva ryhmä, R on tähde R_1 tai R_2 ja R_0 merkitsee toista tähdettä R_2 tai vast. R_1 , tai R on vety ja R_0Y merkitsee bifunktionaalista alkylointiainetta $Y-R_1-R_2-Y$, jossa R_1 ja R_2 merkitsevät yhdessä 4 - 5 hiiliatomia sisältävää alkyleeniä, joka on substituoitu edellä määritellyllä ryhmällä A , tai

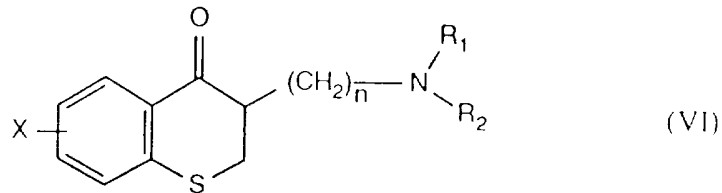
d) pelkistetään kaavan



mukainen yhdiste, jossa symboleilla n , X , R_1 ja R_2 on

edellä määritelty merkitys, tai

e) pelkistetään kaavan

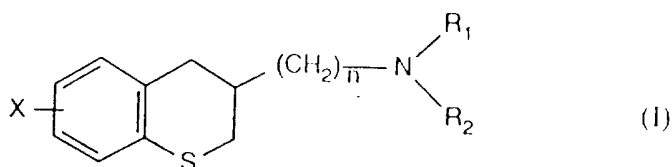


mukainen yhdiste, jossa symboleilla n , X , R_1 ja R_2 on edellä määritelty merkitys, ja haluttaessa muunnetaan saatu kaavan I mukainen yhdiste joksikin toiseksi määritelmän mukaiseksi kaavan I yhdisteeksi ja haluttaessa muunnetaan saatu kaavan I mukainen yhdiste sen suolaksi tai muunnetaan kaavan I mukaisen yhdisteen saatu suola vapaaksi yhdisteeksi tai joksikin toiseksi suolaksi ja tarvittaessa erotetaan saatu isomeerien tai rasemaattien seos yksittäisiksi isomeereiksi tai rasemaateiksi ja haluttaessa erotetaan saatu rasemaatti optisiksi antipodeiksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että valmistetaan 1-[(6-fluori-3,4-dihydro-2H-1-bentsotiopyran-3-yyli)metyyli]-4-piperidinyyli-p-fluorifenyyliketoni tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä happopadditiosuola.

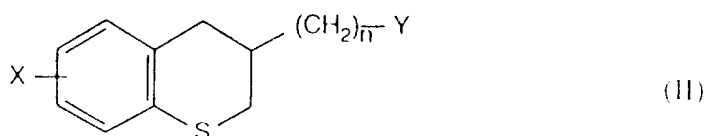
Patentkrav

1. Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara föreningar med formeln I



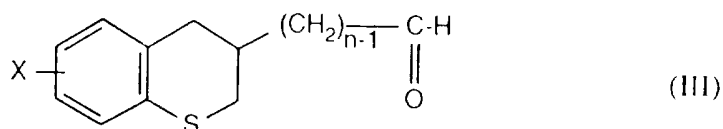
eller deras salter, i vilken formel n är 1 eller 2, X betecknar väte, halogen eller lågalkoxi, R_1 är lågalkyl, R_2 är lågalkyl, som är substituerad med gruppen A , och A är väte eller med halogen substituerad bensoyl eller R_1 och R_2 betecknar tillsammans alkylen med 4 - 5 kolatomer, som är substituerad med gruppen A och A betecknar väte, hydroximetyl, alfa-hydroxidifenylmetyl, fenyl-lågalkoximetyl, bensoyloximetyl, bensoyl eller lågalkoxikarbonyl, i vilka fenylgruppen i fenyl och bensoyl är substituerad med halogen i p -ställning, **kännetecknat** därav, att

a) en förening med formeln



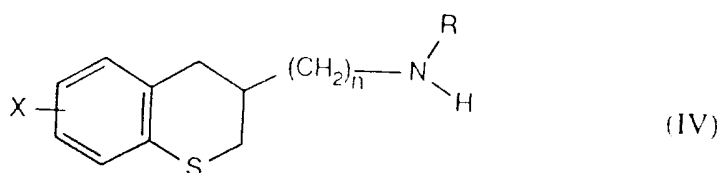
omsätts med en amin R_1R_2NH , i vilka symbolerna n , X , R_1 och R_2 betecknar detsamma som ovan och Y är en avlägsnande grupp, eller

b) en förening med formeln



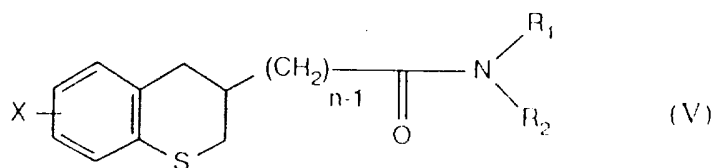
omsätts med en amin R_1R_2NH , i reducerande miljö, varvid symbolerna n , R_1 , R_2 och X betecknar detsamma som ovan, eller

c) en förening med formeln



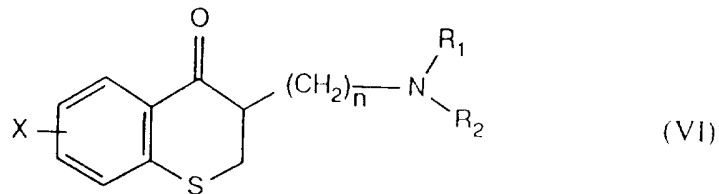
omsätts med ett alkyleringsmedel R_0Y , varvid symbolerna n och X betecknar detsamma som ovan, Y är en avlägsnande grupp, R är en rest R_1 eller R_2 och R_0 betecknar en annan rest R_2 eller resp. R_1 , eller R är väte och R_0Y betecknar ett bifunktionellt alkyleringsmedel $Y-R_1-R_2-Y$, vari R_1 och R_2 betecknar tillsammans en alkylen med 4 - 5 kolatomer, som är substituerad med den ovan definierade gruppen A , eller

d) en förening med formeln



reduceras, i vilken symbolerna n , X , R_1 och R_2 betecknar detsamma som ovan, eller

e) en förening med formeln



reduceras, i vilken symbolerna n , X , R_1 och R_2 betecknar detsamma som ovan, och, om så önskas, en erhållen förening med formeln I omvandlas till en annan förening enligt definitionen med formeln I och, om så önskas, en erhållen förening med formeln I omvandlas till ett salt därav eller ett erhållet salt av en förening med formeln I omvandlas till en fri förening eller ett annat salt och vid behov, en erhållen blandning av isomerer eller racemater uppdelas i enskilda isomerer eller racemater och, om så önskas, en erhållen racemat uppdelas i optiska antipoder.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, **kännetecknat** därav, att man framställer 1-[(6-fluor-3,4-dihydro-2H-1-benzotio-pyran-3-yl)metyl]-4-piperidinyl-p-fluorfenylketon eller ett farmaceutiskt godtagbart syraadditionssalt därav.