



SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(B) (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLAGGNINGSSKRIFT

80676

C (15) Patenti julkaistiin
Patent- och registerstyrelsen 10.07.1982

(51) Kv.1k.5 - Int.cl.5

C 07D 211/70, 211/22, 401/06, 413/06

(21) Patenttihakemus - Patentansökning	833647
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	07.10.83
(24) Alkuperäisyys - Löpdag	07.10.83
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	08.04.84
(44) Nähtävöksiannon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	30.03.90
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
07.10.82 GB 8228729	

(71) Hakija - Sökande

1. KEFALAS A/S, Ottiliavej 7-9, Koebenhavn-Valby, Danmark, (DK)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Perregaard, Jens Kristian, Ryttervaenget 54, Oelstykke, Danmark, (DK)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Kolster Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

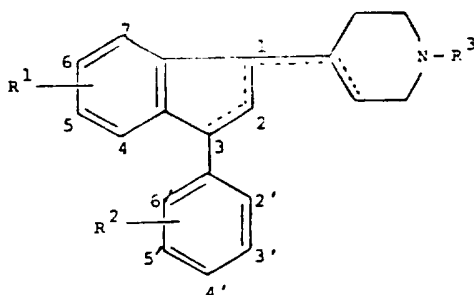
Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten fenyylī-indeenijohdannaisten ja niiden
happoadditiosuolojen valmistamiseksi
Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara fenylindenderivat och deras
syraadditionssalter

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

FI C 76078 (C 07 D 295/04, Kefalas), US A 3476759 (C 07 d 29/10, Paragaman),
US A 3644372 (C 07 d 29/18, Paragaman)
Journal of Medicinal Chemistry vol. 11, 1968, p. 1064-66

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksinnön kohteena ovat uudet fenyylī-indeenijohdannai-
set, joiden kaava on:



jossa katkoviivat osoittavat mahdollisia sidoksia;

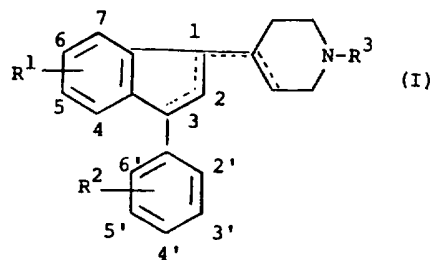
R^1 on vety, halogeeni, alempi alkyyli-, alempi alkoksi-,
hydroksimetyyli-, alempi alkoksimetyyli-, syaani-, trifluo-
rimetyyli-, alempi alkyyli- tai alempi alkyyli-sulfo-
nyyliryhmä, R^2 on halogeeni, alempi alkyyli- tai trifluo-
rimetyyli-ryhmä; ja R^3 on vety, alkyyli tai alkenyyli
(suora- tai haaraketjuinen, jossa on C_1-C_6) joka on mah-
dollisesti substituoitu yhdellä tai kahdella hydroksiryh-
mällä, ja läsnäoleva hydroksiryhmä on mahdollisesti este-
roity alifaattisella karboksyylihapolla, jossa on 2-24

hiiliatomia, tai R^3 on $-CH_2CH_2N$ , jossa Z on NR^4 , O

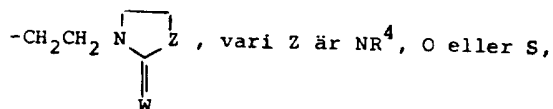
tai S, jossa R^4 on H tai alempi alkyyli ja W on O tai S,
sekä kaavan I mukaisten yhdisteiden farmaseuttisesti
hyväksyttävät happoadditiosuolat.

Kaavan I mukaisilla fenyyli-indeenijohdannaisilla on mielenkiintoisia farmakodynaamisia ominaisuuksia, jotka osoittavat vahvaa antipsykoottista aktiivisuutta. Keksintö koskee myös mainittujen johdannaisten valmistusmenetelmiä sekä uusia näissä menetelmissä käyttökelpoisia väliaineita.

Uppfinningen hänför sig till nya fenylindenderivat med formeln



vari de streckade linjerna indikerar valfria bindningar; R^1 är väte, halogen, lägre alkyl, lägre alkoxi, hydroximetyl, lägre alkoximetyl, cyano, trifluormetyl, lägre alkyltio eller lägre alkylsulfonyl; R^2 är halogen, lägre alkyl eller trifluormetyl; och R^3 är väte, alkyl eller alkenyl (rak eller förgrenad kedja med C_1-C_6), som eventuellt substituerats med en eller två hydroxigrupper, och en närvarande hydroxigrupp kan eventuellt vara förestrad med en alifatisk karbonsyra med 2-24 kolatomer, eller R^3 är



varvid R^4 är H eller lägre alkyl, och W är O eller S, samt till farmaceutiskt godtagbara syraadditionssalt av föreningarna med formeln I.

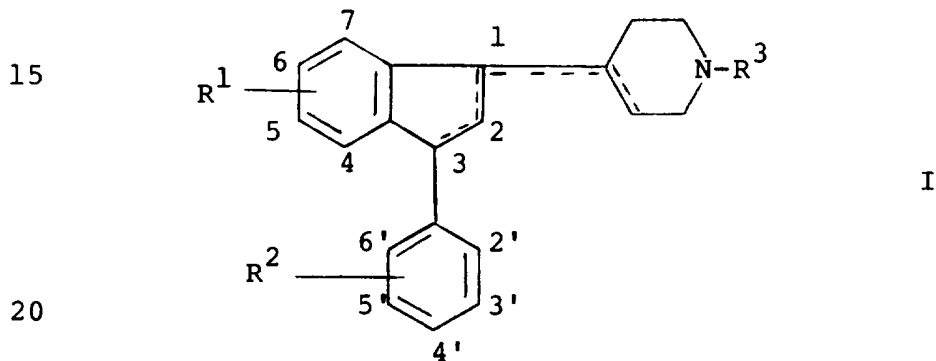
Fenylindenderivatet med formeln I har intressanta farmakodynamiska egenskaper, vilka indikerar stark antipsykotisk aktivitet.

Uppfinningen hänför sig även till förfaranden för framställning av de nämnda derivaten samt till i dessa förfaranden användbara nya mellanprodukter.

Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten fenyyli-indeeni-
johdannaisten ja niiden happoadditiosuolojen valmistamiseksi

5 Tämä keksintö koskee uusien fenyyli-indeenijohdannaisten valmistusta, joilla on mielenkiintoisia farmakodynaamisia ominaisuuksia, jotka tekevät niistä hyödyllisiä psyykelääkkeitä erityisesti psykoosien, kuten skitsofrenian hoidossa, koska niillä on vähän ei-toivottuja sivuvaikutuksia, kuten kataleptisia vaikutuksia.

Tämän keksinnön kohteena on tarkemmin sanottuna menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten fenylideenijohdannaisten valmistamiseksi, joiden kaava on I



jossa katkoviiva indeenirenkaassa tarkoittaa mahdollista
25 sidosta siten, että kaksoissidos indeenirenkaassa on joko 1,2-asemassa tai 2,3-asemassa, R^1 on vety- tai halogeeniatomi tai alempi-alkyyli-, alempi-alkoksi, hydroksimetyyli-, alempi-alkoksimetyyli-, syano- tai trifluorimetyyliryhmä; R^2 on 4'-asemassa oleva fluoriatomi ja R^3 on vety-
30 atomi tai 1-6 hiiliatomia sisältävä, suoraketjuinen tai haarautunut alkyyli- tai alkenyyli-ryhmä, joka voi olla substituoitu yhdellä hydroksiryhmällä, joka voi olla esteröity 2-10 hiiliatomia sisältävällä alifaattisella karboksyyliha-

polla tai R^3 on imidatsolidinonietyyli- tai oksatsolidinonietyyli-ryhmä, sekä niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen valmistamiseksi.

Uudet fenyyli-indeenijohdannaiset ovat vahvoja dopaminergisiä antagonistejä sekä in vivo että in vitro suoritetuissa farmakologisissa kokeissa verrattuna klassisiin neurolepteihin. Lisäksi useimmat kaavan I indeeneistä ovat voimakkaita 5-HT -antagonisteja sekä perifeerisesti että keskeisesti, mikä voi olla etu psyykkisten sairauksien tai kardiovaskulaaristen sairauksien hoidossa.

Viime aikoina on kuvattu joitakin 1-piperatsiini-3-fenyyli-indaaneita, joilla on neuroleptista aktiivisuutta (katso FI-patenttia 76078).

Termit "alempi alkyyli" ja "alempi alkoksi" tarkoittavat alkyyli- ja alkoksiryhmiä, joissa on yhdestä neljään hiiliatomia, jotka ovat suoria tai haaraketjuisia, ja joiden joukosta voidaan mainita metyyli-, etyyli-, propyyli-, isopropyyli-, butyyli-, sek-butyli-, metoksi-, etoksi-, isopropoksi- tai n-butoksiryhmä.

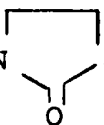
Tähän keksintöön kuuluvat myös kaavan I yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat, jotka on muodostettu myrkyttömien orgaanisten happojen kanssa. Sellaisia suoloja valmistetaan helposti alalla tunnetuilla menetelmillä. Emäksen annetaan reagoida joko lasketun määrän kanssa orgaanista tai epäorgaanista happoa veteen sekoittuvassa liuotuksessa, kuten asetonissa tai etanolissa, ja eristetään suola konsentroimalla ja jäähdyttämällä, tai hapoylimäärän kanssa veteen sekoittumattomassa liuotuksessa kuten etyylietterissä tai kloroformissa, jolloin haluttu suola erottuu suoraan.

Esimerkkejä kyseisistä orgaanisista suoloista ovat ne, jotka on muodostettu maleiini-, fumaari-, bentsoe-, askorbiini-, emboni-, sukkini-, oksaali-, bis-metyleenisalisyyli-, metaanisulfony-, etaanidisulfony-, etikka-,

propioni-, viini-, salisyyli-, sitruuna-, glukoni-, maito-, maleiini-, manteli-, kaneli-, sitrakoni-, aspartii-
 ni-, steariini-, palmitiini-, itakoni-, glykoli-, p-amino-bentsoe-, glutamiini-, bentseenisulfony- ja teofylli-
 5 liinietikkahapon kanssa, sekä 8-halogeeniteofylliinien kuten esimerkiksi 8-bromi-teofylliinin kanssa. Esimerkkejä kyseisistä epäorgaanisista suoloista ovat sellaiset, jotka on muodostettu vetykloridi-, vetybromidi-, rikki-, sulfamiini-, fosfori- ja typpihapon kanssa. Tietysti nämä suolat voidaan valmistaa myös klassillisella,
 10 sopivien suolojen kaksoishajoittamisella, mikä on alalla hyvin tunnettu menetelmä.

Kaavan I yhdisteet sekä sen farmaseuttisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat voidaan annostella sekä
 15 oraalisesti että parenteraalisesti, esimerkiksi tablettien, kapselien, pulverien, siirappien tai injektiooliuosten muodossa.

Kaavan I mukaisista fenyyli-indeeneistä niillä, joilla R^1 on fluori, CF_3 , kloori tai metyyli 6-asemassa,
 20 R^2 on fluori 4'-asemassa ja R^3 on metyyli, 2-hydroksi-

etyyli tai CH_2CH_2N  Z' , jossa Z' on NH tai O, on il-

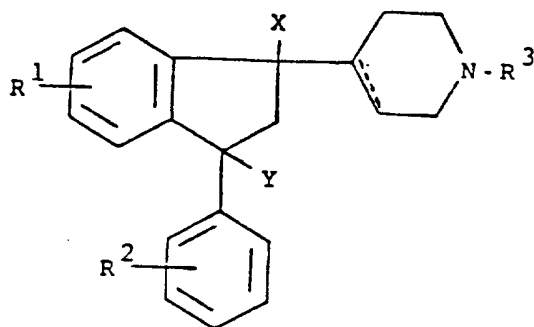
25

meisintä antipsykoottista aktiivisuutta.

Keksinnön mukaisen menetelmän mukaisesti kaavan I mukaiset yhdisteet valmistetaan

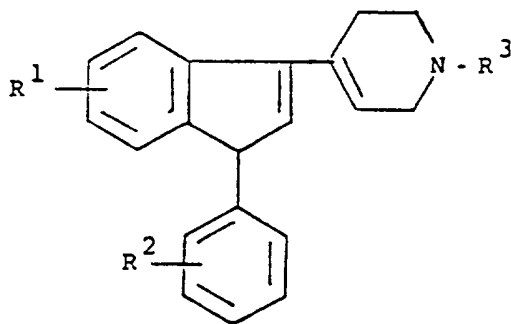
30

a) dehydroimalla yhdistettä, jonka kaava on

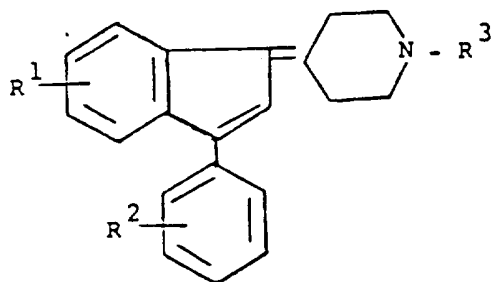


II

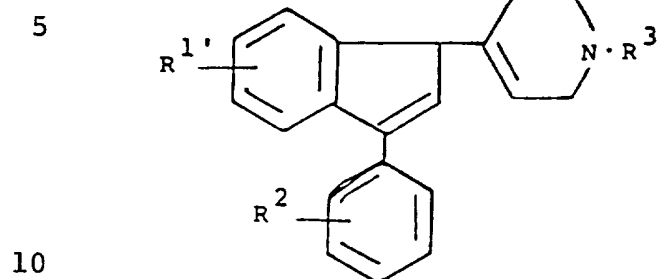
jossa R^1 , R^2 ja R^3 ovat kuten on määritetty aiemmin,
 X ja Y ovat vetyjä tai hydroksiryhmiä siten, että X on
 hydroksiryhmä kun Y on vety ja päinvastoin; tai
 b) käsittelemällä yhdistettä, jonka kaava on:



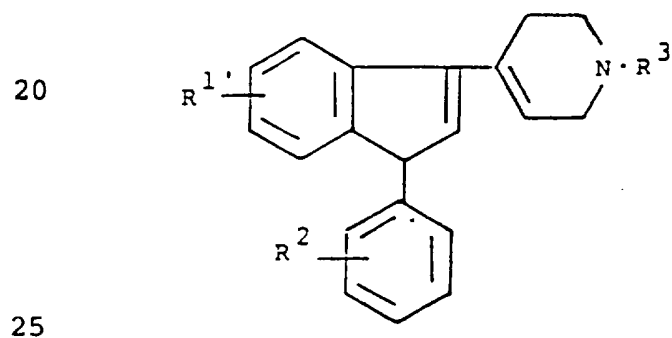
jossa R^1 , R^2 ja R^3 ovat kuten on määritetty aiemmin,
 hapolla tai emäksellä tai lämmittämällä, jolloin aikaan-
 saadaan kaksoissidosten migraatiota, jotta saataisiin
 kaavan I mukaista yhdistettä, jonka kaava on:



jossa R^1 , R^2 ja R^3 ovat kuten on määritetty aiemmin, tai
c) lämmittämällä yhdisteen, jonka kaava on

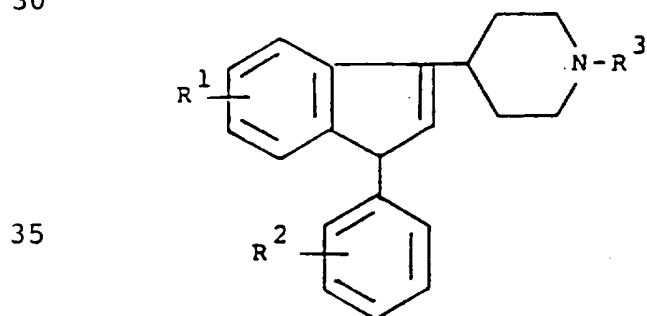


jossa R^2 ja R^3 ovat kuten on määritetty aiemmin, ja $R^{1'}$
on alempi alkyyli-, alempi alkoksi-, hydroksimetyyli-
tai alkoksimetyyliryhmä, happoadditiosuolaa, jotta saa-
15 taisiin aikaan yhden kaksoissidoksen migraatiolla kaavan
I mukainen yhdiste, jonka kaava on

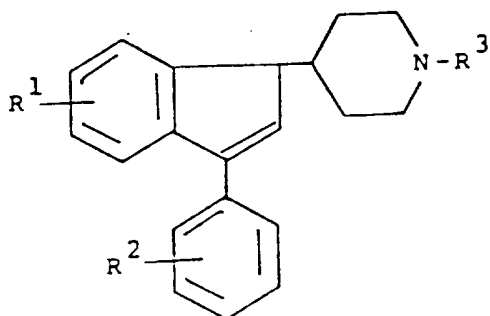


jossa $R^{1'}$ ja R^2 ja R^3 ovat kuten on määritetty aiemmin,
tai

30 d) käsittelemällä yhdistettä, jonka kaava on:

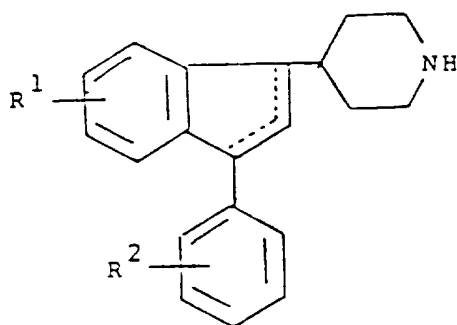


jossa R^1 , R^2 ja R^3 ovat kuten on määritetty aiemmin, emäksellä, kaksoissidoksen migraation aikaansaamiseksi, jotta saataisiin yhdistettä, jonka kaava on:



tai

e) antamalla yhdisteen, jonka kaava on



jossa R^1 ja R^2 ovat kuten on määritetty aiemmin, reagoida yhdisteen kanssa, jonka kaava on R^3X , jossa R^3 on kuten on määritetty aiemmin ja X on halogeeni tai epok-

sidi, jonka kaava on $\text{CH} - \overset{\text{O}}{\text{CH}} - R^5$, jossa R^5 on alempi alkyyli tai hydroksalkyyli, jonka jälkeen kaavan I mukainen yhdiste eristetään vapaana emäksenä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävänä happoadditiosuolana ja, siinä tapauksessa, että yksi hydroksiryhmä on läsnä, haluttaessa antamalla kaavan I mukaisen yhdisteen reagoida reaktiivisen alifaattisen karboksyylihappojohdannaisen kanssa, jossa on 2 - 24 hiiliatomia, ja eristämällä muodostunut esteri vapaana emäksenä tai sen happoadditiosuolana.

Kaavan II mukaisia välituotteita, jossa X on hydroksiryhmä ja Y on vety, voidaan mukavasti valmistaa seuraavan kaavan mukaisesti:

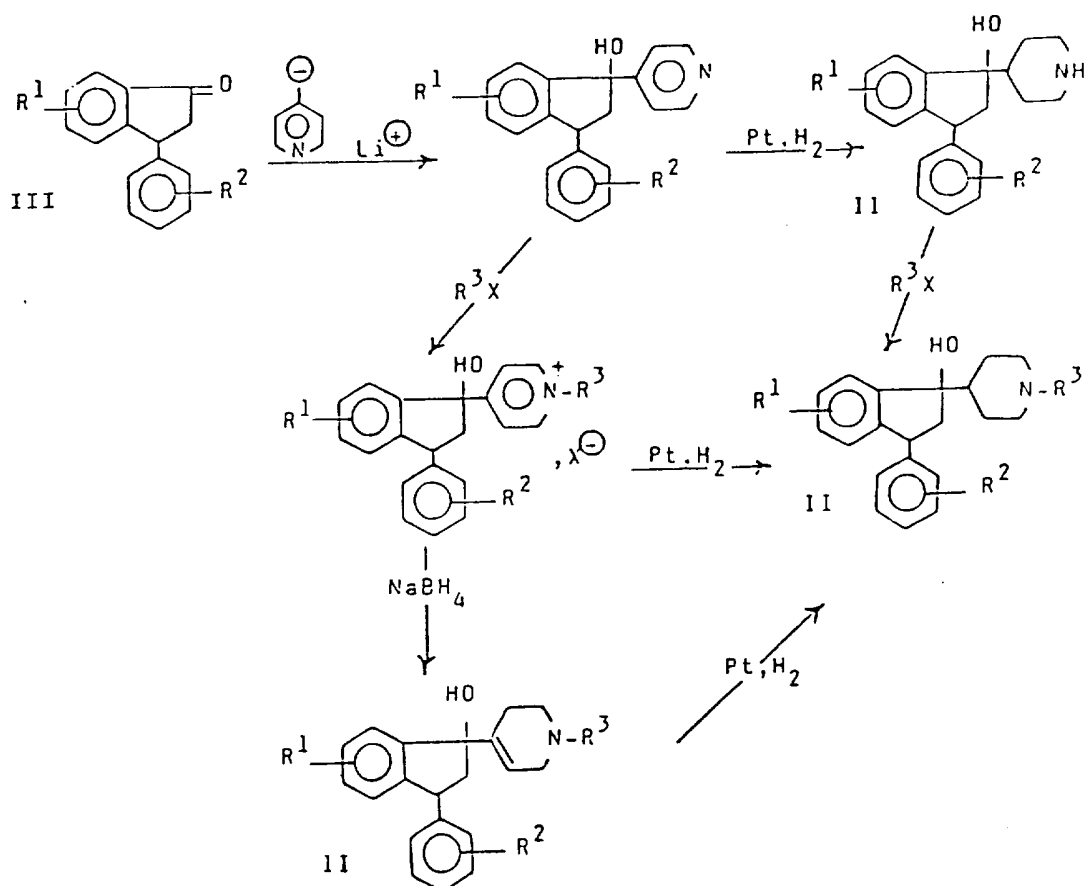
5

10

15

20

25

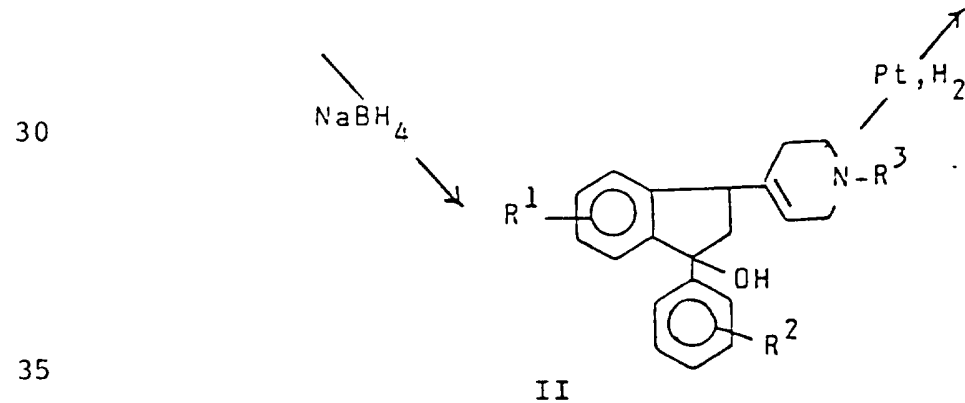
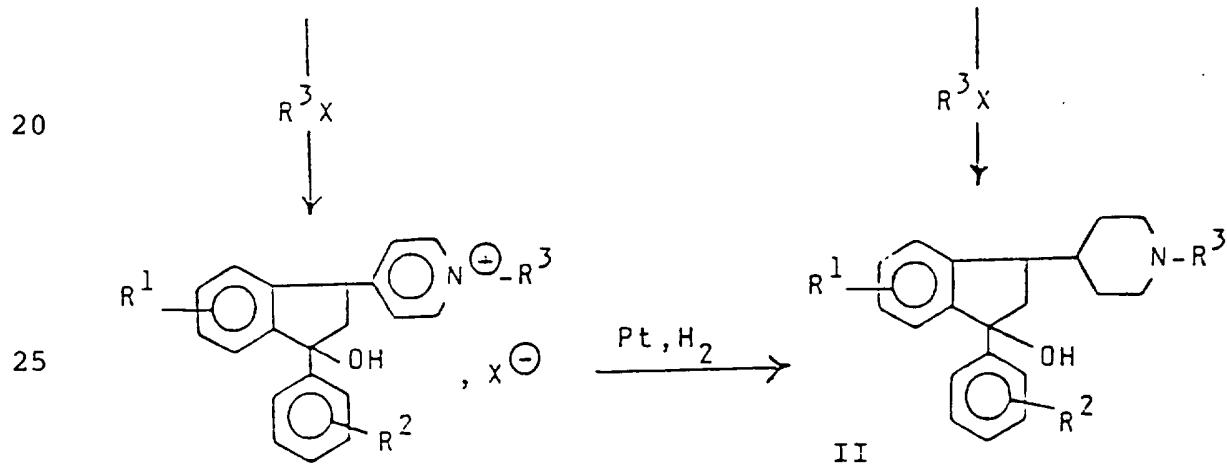
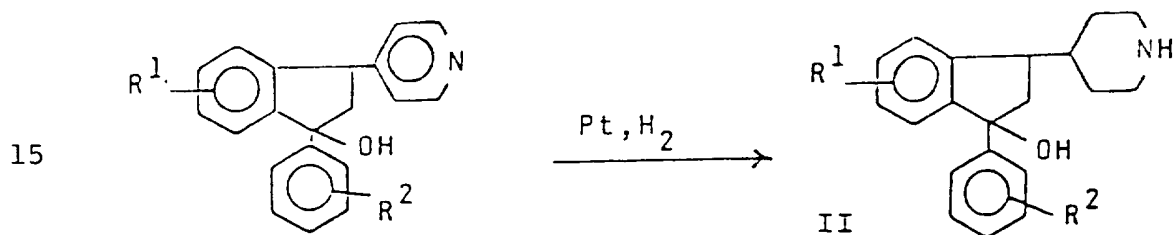
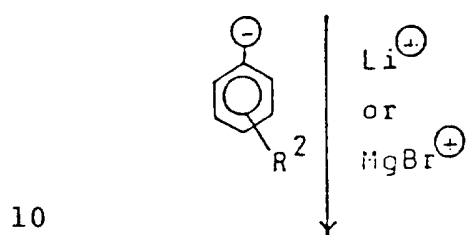
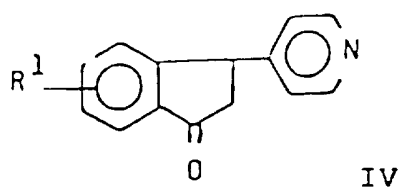


jossa R^1 , R^2 ja R^3 ovat kuten on määritetty aiemmin.

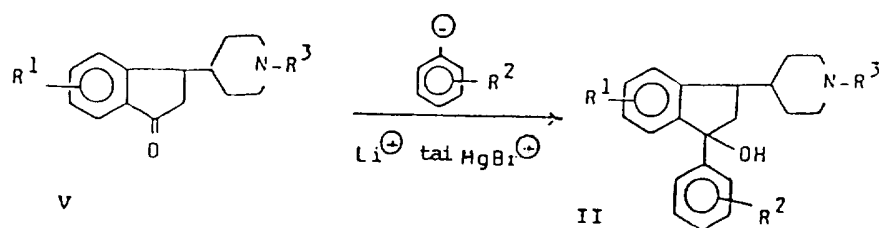
3-fenylyli-indanonit (III) syntetisoitiin kirjallisuudesta hyvin tunnetuilla menetelmillä.

30

Kaavan II mukaisia välituotteita, jossa X on vety ja Y on hydroksiryhmä, voidaan mukavasti valmistaa 3-pyridyyli-indanoneista (IV) seuraavan reaktiokaavan mukaisesti.



tai 3-piperidyyli-indanoneista seuraavan kaavan mukaisesti:



Substituentit R^1 , R^2 ja R^3 näissä kaavoissa ovat kuten on määritetty aiemmin.

3-pyridyyli-indanonit (IV) ja 3-piperidyyli-indanonit (V) valmistettiin kirjallisuudessa kuvatuilla menetelmillä (J. Med. Chem., 11, (1968), 1064-1066).

Yhdisteen II dehydratointi keksinnön vaihtehdon a) mukaisesti suoritetaan mukavasti vetykloridilla tai vetybromidilla inertissä orgaanisessa liuottimessa tai vedettömällä trifluorietikkahapolla. Reaktiolämpötila pidetään edullisesti alle tai lähellä 50°C .

Uudelleenjärjestely menetelmän b) mukaisesti voidaan suorittaa vesiväliaineessa vahvojen mineraalihappojen tai vahvojen alkalihydroksidien avulla tai lämmittämällä suolaa orgaanisessa liuottimessa noin 100°C lämpötilassa.

Menetelmässä c) lämmitys suoritetaan edullisesti inertin liuottimen kuten dimetyylisulfoksidin läsnäollessa noin 100°C lämpötilassa.

Menetelmässä d) kaksoissidoksen migraatio tapahtuu vahvasti alkaalisessa vesiväliaineessa, kuten natriumhydroksidiliuoksessa.

Kaavan I mukaisessa yhdisteessä läsnäoleva hydroksiryhmän mahdollinen esteröinti voidaan keksinnön mukaisesti suorittaa mukavasti karboksyylihapon reaktiivisen johdannaisen avulla, jossa on 2 - 24 hiiliatomia, kuten happokloridin tai -anhydridin avulla. Karbok-

syylihapoista voidaan mainita etikkahappo, propionihappo, valeriaanahappo, dekaanihappo, palmitiinihappo ja beheni-happo.

- 5 Keksinnön mukaisia menetelmiä kuvataan seuraavilla
esimerkeillä, joita ei pidä tulkita rajoittaviksi.

Esimerkki 1

3-(4'-fluorifenyyli)-1-hydroksi-6-metyyli-1-pyrid-4-
yyli-indaani

- 10 4-bromipyridiiniä (49 g) jota oli kuivattu yli
yön vedettömällä K_2CO_3 :lla 500 ml:ssa kuivaa eetteriä,
jäähdytettiin alle $-60^{\circ}C$ lämpötilaan ja pidettiin kui-
vassa N_2 -kehässä.

- 15 188 ml 15 % W/V n-butyli-litiumia n-heksaanissa
lisättiin tipoittein 15 minuutissa. Lämpötila pidettiin
alle $-40^{\circ}C$, ja 70 g 3-(4'-fluori-fenyyli)-6-metyyli-1-
indanonia 500 ml:ssa kuivaa eetteriä lisättiin muutaman
minuutin aikana. Lämpötilan annettiin hitaasti saavuttaa
huoneen lämpötila. Reaktioseos kaadettiin 1 litraan jää-
murskaa ja 100 g NH_4Cl . Seosta sekoitettiin jäissä jääh-
dyttäen 2 tuntia, ja sakka suodatettiin, jolloin saatiin
20 38 g (41 %) otsikon mukaista yhdistettä. Sp. $196-199^{\circ}C$.
Orgaaninen faasi erotettiin ja sekoitettiin 100 ml:n kans-
sa jääkylmää 2 M vetykloridihappoa. Vetykloridi saostui
ja suodatettiin pois. Saanti: 10,4 g (10,1 %). SP. $208-209^{\circ}C$.
25 Kokonaissaanto oli näin ollen 51,1 %. Orgaanisesta
faasista otettiin talteen 19,8 g (28,3 %) lähtöaineena
ollutta indanonia.

Vastaavalla tavalla valmistettiin seuraavat 1-py-
ridyyli-indaanit:

R ¹	R ²	Sp (°C)	
		emäs	hydrokloridi
6-F	4'-F	206	210-11 (haj.)
6-CH ₃ O	4'-F	182-85	
6-CF ₃	4'-F	216-18	
6-Cl	4'-F	208-10	
6-(2-propyyli)	4'-F	211-13	
H	4'-F	205-08	215-17

10 Esimerkki 2

3-(4'-fluorifenyyli)-1-hydroksi-6-metyyli-1-(1-metyyli-1,2,3,6-tetrahydropyrid-4-yyli)indaani. (Lu 19-131).

3-(4'-fluorifenyyli)-1-hydroksi-6-metyyli-1-pyrid-4-yylo-indaaniin (10,0 g), joka oli liuotettu 100 ml:aan asetonia, lisättiin 5 ml metyylijodidia, ja liuoksen annettiin refluksoida 1 h ajan. Jäähdytyksen jälkeen liuotin haihdutettiin ja jäljellejäänyt viskoosi öljy liuotettiin 100 ml:aan metanolia. Liuos jäähdytettiin jäil-
 15 lä, ja NaBH₄ (3,0 g) lisättiin 1 tunnin aikana. Saatua suspensiota sekoitettiin lopulta vielä 1/2 tuntia huoneen lämpötilassa, kaadettiin 50 g:aan NH₄Cl 1 l:ssa H₂O, ja uutettiin etyyliasetaatilla (2 x 150 ml). Yhdistetyt orgaaniset faasit kuivatettiin (vedetön K₂CO₃), haihdutettiin ja jäljelle jäänyt raaka tuote pestiin isopropyylieetterillä. Saanto: 8,1 g (77 %) otsikon mukaista yhdistettä. Sp. 176-178°C).

20 Esimerkki 3

6-fluori-3-(4'-fluorifenyyli)-1-hydroksi-1-(4-piperidyyli)indaani. (Lu 19-139).

6-fluori-3-(4'-fluorifenyyli)-1-hydroksi-1-pyrid-4-yyli-indaani, hydrokloridia (5,0 g) liuotettiin 200 ml:aan metanolia ja 0,5 g PtO₂ lisättiin. Indaania hydrattiin 3,0-3,5 atm paineessa 2 tuntia, sitten katalyytti suo-
 30

datettiin pois ja metanoli haihdutettiin. Jääkylmää NaOH-liuosta (100 ml 0,2 M) lisättiin jäännökseen, ja saatua emästä uutettiin etyyliasetaatilla (2 x 50 ml). Yhdistetyt orgaaniset faasit kuivattiin (MgSO_4) ja liuotin haihdutettiin. Raakaa kiteistä tuotetta sekoitettiin jäällä jäähdytetyn isopropyylieetterin kanssa (25 ml) ja suodatettiin pois. Saanto: 3,8 g (83,2 %) otsikon mukaista yhdistettä. Sp. 198°C .

Esimerkki 4

10 6-fluori-3-(4'-fluorifenyyli)-1-hydroksi-1-(1-metyyli-4-piperidyyli)-indaani

6-fluori-3-(4'-fluorifenyyli)-1-hydroksi-1-pyrid-4-yyli-indaanin (5,0 g) annettiin reagoida metyylijodidin kanssa kuten on kuvattu esimerkissä 2, ja saatu pyridyllumjodidi (viskoosi öljy) liuotettiin etanoliin (150 ml) ja 0,5 g PtO_2 lisättiin. Arvioitu määrä vetyä käytettiin 3 tunnissa (3,0 - 3,5 atm). Katalyytti suodatettiin pois ja etanoli haihdutettiin. Jääkylmää NaOH-liuosta (100 ml, 0,2 M) lisättiin jäännökseen, ja saatu emäs uutettiin etyyliasetaatilla (2 x 50 ml). Yhdistetyt orgaaniset faasit kuivattiin (MgSO_4) ja liuotin haihdutettiin. Jäljelle jäänyt öljy liuotettiin isopropyylieetteriin ja jäähdytettäessä tuote saostui, ja se suodatettiin pois. Saanto: 4,7 g (88,8 %) otsikon mukaista yhdistettä. Sp. $146-147^\circ\text{C}$.

Esimerkki 5

3-(4'-fluorifenyyli)-1-hydroksi-1-(1-hydroksietyyli-1,2,3,6-tetrahydropyrid-4-yyli)-6-metyyli-indaani (Lu 19-154).

30 3-(4'-fluorifenyyli)-1-hydroksi-6-metyyli-1-pyrid-4-yyli-indaania (12,0 g) refluksoitiin etyylibromiasetaatilla (7,5 g) asetonissa (100 ml) 4 tuntia. Reaktioseos jäähdytettiin jääkaapissa yön yli, ja sakka suodatettiin pois. Saanto: 16,8 g (91,9 %) pyridiniumbromidia. Sp. $196-198^\circ\text{C}$ (haj.).

Bromidi (15,0 g) liuotettiin metanoliin (150 ml) ja jäähdytettiin jäällä, NaBH_4 (5,0 g) lisättiin 1 tunnin aikana. Reaktioseosta sekoitettiin vielä 1/2 tuntia huoneen lämpötilassa ja kaadettiin sitten NH_4Cl :iin
 5 (25 g) 1 litrassa H_2O . H_2O -faasi uutettiin etyyliasetaatilla (2 x 200 ml), yhdistetyt orgaaniset faasit kuivattiin (MgSO_4) ja liuotin haihdutettiin, jolloin saatiin 11,7 g (92,7 %) 1-(1-etyylikarboksimeetyyli-1,2,3,6-tetrahydropyrid-4-yyli)-3-(4'-fluorifenyyli)-
 10 1-hydroksi-6-metyyli-indaania. Sp. 119-20°C.

Tämä etyyliesteri (11,0 g) liuotettiin kuivaan tetrahydrofuraaniin (50 ml) ja lisättiin tipoittain suspensioon, jossa oli LiAlH_4 (3,5 g) kuivassa tetrahydrofuraanissa (150 ml) jäällä jäähdyttäen. Seosta refluksoitiin 2 tuntia, hydrolysoitiin lisäämällä varovasti
 15 H_2O (10 ml) tetrahydrofuraanissa (200 ml). Sakka suodatettiin pois ja liuotin haihdutettiin. Jäljelle jäänyt öljy liuotettiin eetteriin (25 ml) ja isopropyylieetteriä (75 ml) lisättiin. Jäähdytettäessä saostui otsikonmukainen yhdiste. Saanto: 9,7 g (98,3 %). Sp. 156-157°C.

Esimerkki 6

3-(4'-fluorifenyyli)-1-hydroksi-1-(1-(2-imidatsolidinon-1-yylietyyli)-4-piperidyyli)-6-metyyli-indaani

3-(4'-fluorifenyyli)-1-hydroksi-1-(4-piperidyyli)-
 25 6-metyyli-indaania (3,0 g), KI (0,2 g), K_2SO_3 (3,0 g) ja 1-kloorietyyli-2-imidatsolinonia (1,5 g) refluksoitiin metyyli-isobutyryliketonissa (50 ml) 16 tuntia. Reaktioseos kaadettiin H_2O :hon (200 ml). Faasit erotettiin ja orgaaninen faasi kuivattiin (MgSO_4) ja liuotin
 30 haihdutettiin. Lisättäessä jäähdytettyä eetteriä tuote kiteytyi, saantona 2,9 g (82,1 %) otsikon mukaista yhdistettä. Sp. 176-177°C.

Vastaavalla tavalla kuin esimerkeissä 2-6 valmistettiin seuraavat 1-hydroksi-1-piperidyyli-indaanit ja
 35 1-hydroksi-1-(tetrahydropyridyyli)indaanit:

3-(4'-fluorifenyyli)-1-hydroksi-(1-hydroksietyyli-4-piperidyyli)-6-metyyli-indaani, öljy.

3-(4'-fluorifenyyli)-1-hydroksi-6-metyyli-1-(1-metyyli-4-piperidyyli)indaani. Sp. 135°C.

5 5-fluori-3-(4'-fluorifenyyli)-1-hydroksi-1-(1-metyyli-1,2,3,6-tetrahydropyrid-4-yyli)indaani. Sp. 180-183°C.

3-(4'-fluorifenyyli)-1-hydroksi-1-(1-hydroksietyyli-1,2,3,6-tetrahydropyrid-4-yyli)-6-metoksi-indaani. Sp. 60-70°C (amorf.).

10 3-(4'-fluorifenyyli)-1-hydroksi-1-(1-hydroksietyyli-4-piperidyyli)-6-metoksi-indaani, öljy.

3-(4'-fluorifenyyli)-1-hydroksi-1-(1-hydroksietyyli-1,2,3,6-tetrahydropyrid-4-yyli)-6-trifluorimetyyli-indaani, öljy).

15 3-(4'-fluorifenyyli)-1-hydroksi-1-(1-metyyli-4-piperidyyli)-6-trifluorimetyyli-indaani. Sp. 161-163°C.

3-(4'-fluorifenyyli)-1-hydroksi-1-(1-metyyli-1,2,3,6-tetrahydropyrid-4-yyli)-6-kloori-indaani, öljy.

20 3-(4'-fluorifenyyli)-1-hydroksi-1-(1-metyyli-1,2,3,6-tetrahydropyrid-4-yyli)-6-(2-propyyli)indaani, sp. 159°C.

3-(4'-fluorifenyyli)-1-hydroksi-1-(1-hydroksietyyli-4-piperidyyli)-6-(2-propyyli)indaani, öljy.

25 3-(4'-fluorifenyyli)-1-hydroksi-1-(1-(2-imidat-solidinon-1-yylietyyli)-4-piperidyyli)indaani, sp. 172-179°C.

3-(4'-fluorifenyyli)-1-hydroksi-1-(1-(2-oksatsolidinon-3-yylietyyli)-4-piperidyyli)-6-metyyli-indaani, sp. 137-140°C (maleaatti).

30 3-(4'-fluorifenyyli)-1-hydroksi-1-(1-(2-imidat-solidinon-1-yylietyyli)-4-piperidyyli)-6-fluori-indaani, öljy.

Esimerkki 7

3-(4'-fluorifenyyli)-6-metyyli-1-(1-metyyli-1,2,3,6-tetrahydropyrid-4-yyli)-1-indeeni, hydrobromidi.

(Lu 20-041)

- 5 3-(4'-fluorifenyyli)-1-hydroksi-6-metyyli-1-(1-metyyli-1,2,3,6-tetrahydropyrid-4-yyli)indaania (valmistettu kuten esimerkissä 2) (4g) lisättiin jäällä jäähdytettyyn asetoniin (25 ml), jossa oli vedetöntä HBr (1,5 g). Saostunut hydrobromidi suodatettiin pois
10 ja pestiin kuivalla eetterillä. Saanto: 4,5 g (95 %) otsikon mukaista yhdistettä. Sp. 262°C (haj.).

Vastaavalla tavalla valmistettiin seuraavat indeenit:

- 15 3-(4'-fluorifenyyli)-1-(1-hydroksietyyli-1,2,3,6-tetrahydropyrid-4-yyli)-6-metyyli-1-indeeni, hydrobromidi. Sp. 234-235°C. (Lu 19-153).

6-fluori-3-(4'-fluorifenyyli)-1-(1-metyyli-1,2,3,6-tetrahydropyrid-4-yyli)-1-indeeni, hydrobromidi. Sp. 288-290°C (Lu 20-025).

- 20 6-fluori-3-(4'-fluorifenyyli)-1-(1-hydroksietyyli-1,2,3,6-tetrahydropyrid-4-yyli)-1-indeeni, hydrobromidi. Sp. 194-196°C (Lu 19-157).

- 25 3-(4'-fluorifenyyli)-1-(1-hydroksietyyli-1,2,3,6-tetrahydropyrid-4-yyli)-6-metoksi-1-indeeni, hydrobromidi, Sp. 166-168°C (Lu 20-021).

3-(4'-fluorifenyyli)-1-(1-hydroksietyyli-1,2,3,6-tetrahydropyrid-4-yyli)-6-trifluorimetyyli-1-indeeni, hydrobromidi. Sp. 153-154°C. (Lu 20-004).

- 30 3-(4'-fluorifenyyli)-1-(1-metyyli-4-piperidyyli)-6-trifluorimetyyli-1-indeeni, hydrobromidi. Sp. 163,5°C. (Lu 20-071).

6-kloori-3-(4'-fluorifenyyli)-1-(1-metyyli-1,2,3,6-tetrahydropyrid-4-yyli)-1-indeeni, hydrobromidi. Sp. 292-294°C. (Lu 20-079).

- 35 3-(4'-fluorifenyyli)-1-(1-metyyli-1,2,3,6-tetrahydropyrid-4-yyli)-6-(2-propyyli)-1-indeeni, hydrobromidi.

Sp. 177-178°C (Lu 20-099).

Esimerkki 8

3-(4'-fluorifenyyli)-1-(1-hydroksietyyli-4-piperidyyli)-6-metyyli-1-indeeni, hydrokloridi. (Lu 20-008).

- 5 3-(4'-fluorifenyyli)-1-hydroksi-1-(1-hydroksietyyli-4-piperidyyli)-6-metyyli-indaania (5,6 g) liuotettiin 2-propanoliin (25 ml) ja 2 ml vedetöntä trifluorietikkahappoa lisättiin. Seosta lämmitettiin varovasti (40-50°C) vähän aikaa. Eetteriä (25 ml) lisättiin ja liuosta jäähdytettiin jäähauteessa. Kuivan HCl annettiin kuplia läpi ja sakka suodatettiin pois.
- 10 Saanto: 3,2 g (54,4 %) otsikon mukaista yhdistettä. Sp. 216-218°C.

Esimerkki 9

- 15 3-(4'-fluorifenyyli)-1-(1-(2-imidatsolidinon-1-yylietyyli)-4-piperidyyli)-6-metyyli-1-indeeni, oksalaatti. (Lu 20-064)

- 20 3-(4'-fluorifenyyli)-1-hydroksi-1-(1-(2-imidatsolidinon-1-yylietyyli)-4-piperidyyli)-6-metyyli-indaania (1,8 g) sekoitettiin 10 ml:ssa kuivaa CF₃COOH 1/2 tuntia huoneen lämpötilassa. Oksaalihappoa (0,6 g) lisättiin, ja reaktioseos haihdutettiin 3 kertaa 2-propanolin kanssa. Seos jätettiin sekoittumaan yön yli 10 ml:n kanssa 2-propanolia ja sen jälkeen sakka suodatettiin pois, saantona 1,4 g (49,6 %) otsikon mukaista yhdistettä.
- 25 Sp. 199-200°C).

Vastaavalla tavalla kuin on esitetty esimerkeissä 7-9, valmistettiin seuraavat piperidyyli-indeeni:

- 30 3-(4'-fluorifenyyli)-6-metyyli-1-(1-metyyli-4-piperidyyli)-1-indeeni, hydrobromidi. Sp. 204-206°C. (Lu 20-048).

6-fluori-3-(4'-fluorifenyyli)-1-(1-metyyli-4-piperidyyli)-1-indeeni, hydrobromidi. Sp. 214-215°C. (Lu 20-028).

- 35 6-fluori-3-(4'-fluorifenyyli)-1-(1-hydroksietyyli)-4-piperidyyli)-1-indeeni, hydrokloridi. Sp. 217-219°C. (Lu 19-158).

6-fluori-3-(4'-fluorifenyyli)-1-(4-piperidyyli)-1-indeeni-hydrokloridi. Sp. 285-288°C. (Lu 19-140).

3-(4'-fluorifenyyli)-1-(1-hydroksietyyli-4-piperidyyli)-6-metoksi-1-indeeni, hydrobromidi. Sp. 180-185°C. (Lu 20-033).

3-(4'-fluorifenyyli)-1-(1-hydroksietyyli-4-piperidyyli)-6-(2-propyyli)-1-indeeni, hydrokloridi. Sp. 179-180°C. (Lu 20-109).

6-fluori-3-(4'-fluorifenyyli)-1-(1-(2-imidatsolidi-non-1-yylietyyli)-4-piperidyyli)-1-indeeni, oksalaatti. Sp. 209-211°C. (Lu 20-087).

3-(4'-fluorifenyyli)-1-(1-(2-imidatsolidinon-1-yylietyyli)-4-piperidyyli)-1-indeeni, oksalaatti. Sp. 164-165°C. (Lu 20-078).

3-(4'-fluorifenyyli)-6-metyyli-1-(1-(2-oksatsolidinon-3-yylietyyli)-4-piperidyyli)-1-indeeni, trifluoriase-taatti. Sp. 166-167°C. (Lu 21-002).

Esimerkki 10

3-(4'-fluorifenyyli)-3-hydroksi-6-metyyli-1-(4-pyridyyli)indaani

1000 ml:aan kuivaa eetteriä liuotettua 4-bromi-fluoribentseeniä (87,5 g) jäähdytettiin -20°C lämpötilaan ja pidettiin kuivassa N₂-kehässä. N-butyylilitiumia (0,5 moolia 15 % W/V n-heksaanissa) lisättiin 1 tunnin aikana, jolloin lämpötila pidettiin 0°C alapuolella. Reaktioseosta sekoitettiin vielä 1/2 tuntia ja jäähdytettiin edelleen -30°C lämpötilaan. 5-metyyli-3-pyridyyli-indanonia (75 g) (valmistettu standardimenetelmien mukaisesti - J. Med. Chem., 11, (1968), 1064-1066) liuotettuna kuivaan eetteriin (500 ml) lisättiin ti-poit-tain sellaisella nopeudella, että lämpötila saatiin pidetyksi alle -10°C. Sen jälkeen lämpötila nostettiin hitaasti huoneen lämpötilaan ja seos kaadettiin NH₄Cl:iin (100 g) H₂O:ssa (3 litraa). Orgaaninen faasi erotettiin ja pestiin suolavedellä, kuivattiin (MgSO₄) ja liuottimet haihdutettiin. Lisättäessä eetteriä (200 ml) otsikon

mukaista yhdistettä saostui ja se suodatettiin pois.

Saanto: 55 g (52 %). Sp. 187-192°C.

Vastaavalla menetelmällä valmistettiin:

5 3-(4'-fluorifenyyli)-3-hydroksi-4-metyyli-1-(4-pyridyyli)indaania. Sp. 234-237°C.

Esimerkki 11

3-(4'-fluorifenyyli)-3-hydroksi-1-(1-hydroksietyyli-1,2,3,6-tetrahydropyrid-4-yyli)-6-metyyli-indaani

10 3-(4'-fluorifenyyli)-3-hydroksi-6-metyyli-1-(4-pyridyyli)indaania (esimerkki 8) (9,0 g) refluksoitiin etyylibromiasetaatin (5,0 g) kanssa asetonissa (50 ml) 3 tuntia. Reaktioseos jäähdytettiin jääkaapissa yli yön, ja saostunut pyridiniumbromidi suodatettiin pois. Saanto: 7,8 g (56,9 %). Sp. 177-178°C. Tämä bromidi (7,0 g) liuo-

15 tettiin metanoliin (50 ml), jäähdytettiin 0°C lämpötilaan ja NaBH₄ (3,0 g) lisättiin yhden tunnin aikana sekoittaen. Reaktioseos kaadettiin NH₄Cl:iin (10 g) 1 litrassa H₂O ja uutettiin lopulta etyyliasetaatilla (2 x 150 ml). Yhdistetyt orgaaniset faasit kuivattiin (MgSO₄) ja etyyli-

20 asetaatti haihdutettiin. Jäljelle jäänyt öljy (1-(1-etyylikarboksimetyyli-1,2,3,6-tetrahydropyrid-4-yyli)-3-(4'-fluorifenyyli)-3-hydroksi-6-metyyli-indaani) liuo-

25 tettiin kuivaan tetrahydrofuraaniin (25 ml) ja lisättiin tipoittain suspensioon, jossa oli LiAlH₄ (1,8 g) kuivassa tetrahydrofuraanissa, jäällä jäähdyttäen. Seosta refluksoitiin kaksi tuntia, hydrolysoitiin lisäämällä varovasti H₂O (5 ml) tetrahydrofuraanissa (100 ml). Sakka suodatettiin pois ja liuotin haihdutettiin, jolloin jäi jäljelle otsikon mukaista yhdistettä öljynä.

30 Vastaavalla tavalla valmistettiin seuraavat 3-hydroksi-1-(tetrahydropyridyyli)indaanit:

3-(4'-fluorifenyyli)-3-hydroksi-6-metyyli-1-(1-metyyli-1,2,3,6-tetrahydropyrid-4-yyli)indaani, öljy.

35 3-(4'-fluorifenyyli)-3-hydroksi-1-(1-hydroksietyyli-1,2,3,6-tetrahydropyrid-4-yyli)-4-metyyli-indaani. Sp. 144-145°C.

Esimerkki 12

3-(4'-fluorifenyyli)-3-hydroksi-1-(1-hydroksietyyli-4-piperidyyli)-6-metyyli-indaani

3-(4'-fluorifenyyli)-3-hydroksi-1-(1-hydroksietyyli-1,2,3,6-tetrahydropyrid-4-yyli)-6-metyyli-indaania (esimerkki 9) (2,0 g) liuotettiin etanoliin (100 ml), oksaalihappoa (0,7 g) ja PtO_2 (0,3 g) lisättiin. Yhdistettä hydrattiin 3,2 atm paineessa 2 tuntia. Katalyytti suodatettiin pois ja etanoli haihdutettiin vakuumissa huoneen lämpötilassa. Jäljelle jäänyt oksalaatti muunnettiin vastaavaksi emäkseksi NaOH-liuoksella (100 ml - 0,2 M) ja uutettiin etyyliasetaatilla (2 x 50 ml). Työstettäessä yhdistettyjä orgaanisia faaseja yllä kuvatulla tavalla, saatiin otsikon mukaista yhdistettä öljynä.

15 Esimerkki 13

6-fluori-3-(4'-fluorifenyyli)-3-hydroksi-1-(1-metyyli-4-piperidyyli)indaani.

5-fluori-3-(1-metyyli-4-piperidyyli)indanonia (100 g) (valmistettu standardimenetelmien mukaisesti - J. Med. Chem., 11, (1968), 1064-66) kuivassa tetrahydrofuraanissa (500 ml) lisättiin tipoittain 4-fluorifenyylimagnesiumbromidiin (95 g:sta 4-bromifluoribentseeniä ja 20 g:sta Mg-lastuja 500 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania). Reaktioseos kaadettiin NH_4Cl :iin (100 g) ja murskattuun jäähän (3 l) ja uutettiin eetterillä (2 x 300 ml). Yhdistetyt orgaaniset faasit uutettiin 0,5 M CH_3COOH :lla (2 x 500 ml). Hapan H_2O -faasi tehtiin emäksiseksi 2 M NaOH-liuoksella ja uutettiin eetterillä (2 x 200 ml). Yhdistetyt eetterifaasit työstettiin kuten yllä ja lähtöaine poistettiin pesemällä kevyellä petrolilla. Otsikon mukainen yhdiste kiteytyi isopropyyli-eetteristä. Saanto: 16,5 g (11,7 %). Sp. 148-150°C.

Esimerkissä 7 kuvatulla tavalla suoritettu dehydraatio antoi seuraavat indeenit:

35 3-(4'-fluorifenyyli)-6-metyyli-1-(1-metyyli-1,2,3,6-tetrahydropyrid-4-yyli)-2-indeeni, hydrobromidi.

Sp. 227-29^oC. (Lu 20-040).

3-(4'-fluorifenyyli)-1-(1-hydroksietyyli-1,2,3,6-tetrahydropyrid-4-yyli)-6-metyyli-2-indeeni, hydrobromidi.

Sp. 207-208^oC. (Lu 20-038).

5 3-(4'-fluorifenyyli)-1-(1-hydroksietyyli-1,2,3,6-tetrahydropyrid-4-yyli)-4-metyyli-2-indeeni, hydrobromidi.
Sp. 221-223^oC. (Lu 20-010).

3-(4'-fluorifenyyli)-1-(1-hydroksietyyli-4-piperidyyli)-6-metyyli-2-indeeni, hydrobromidi. Sp. 164-167^oC.
10 (Lu 20-039).

3-(4'-fluorifenyyli)-1-(1-hydroksietyyli-4-piperidyyli)-4-metyyli-2-indeeni, hydrokloridi. Sp. 194^oC.
(Lu 20-011).

6-fluori-3-(4'-fluorifenyyli)-1-(1-metyyli-4-piperidyyli)-2-indeeni. Sp. 75^oC. (Lu 19-004).
15

Esimerkki 14

6-fluori-3-(4'-fluorifenyyli)-1-(1-(2-imidatsolinon-1-yylietyyli)-4-piperidyyli)-2-indeeni. (Lu 20-053).

6-fluori-3-(4'-fluorifenyyli)-1-(1-(2-imidatsolidi-
20 non-1-yylietyyli)-4-piperidyyli)-1-indeenioksalaattia
(4,0 g) sekoitettiin 30^oC lämpötilassa 100 ml kanssa 2 M
NaOH-liuosta ja 25 ml:n kanssa eetteriä, 16 tuntia. Sen
jälkeen seos jäähdytettiin ja sakka suodatettiin pois,
saantona 1,8 g (55 %) otsikon mukaista yhdistettä.
25 Sp. 172-173^oC.

Vastaavalla tavalla valmistettiin seuraavat indeenit:

3-(4'-fluorifenyyli)-1-(1-hydroksietyyli-4-piperidylidienyyli)-6-metyyli-2-indeeni, hydrobromidi.
Sp. 272-274^oC. (Lu 20-044).

30 6-fluori-3-(4'-fluorifenyyli)-1-(1-metyyli-4-piperidylidienyyli)-2-indeeni, hydrokloridi.
Sp. 267-269^oC. (Lu 19-151)

6-fluori-3-(4'-fluorifenyyli)-1-(1-hydroksietyyli-4-piperidylidienyyli)-2-indeeni, hydrokloridi.
35 Sp. 280-282^oC. (haj.) (Lu 19-156).

6-fluori-3-(4'-fluorifenyyli)-1-(4-piperidyli)-2-indeeni, hydrokloridi. Sp. 275-277°C. (Lu 19-150).

3-(4'-fluorifenyyli)-1-(1-2-imidatsolidinon-1-yylietyyli)-4-piperidyli)-2-indeeni. Sp. 161-162°C.
5 (Lu 20-082).

Esimerkki 15

6-fluori-3-(4'-fluorifenyyli)-1-(1-metyyli-4-piperidyli)-2-indeeni. (Lu 19-004).

6-fluori-3-(4'-fluorifenyyli)-1-(4-piperidyli)-2-indeeni-hydrokloridia (5,0 g) ja K₂CO₃ (4,5 g) refluksoitiin asetonissa (100 ml) 15 min. Metyylijodidia (2,5 g) lisättiin ja seosta sekoitettiin vielä 4 tuntia 40°C lämpötilassa. 500 ml H₂O lisättiin, ja seos uutettiin eetterillä (2 x 150 ml). Yhdistetyt orgaaniset faasit 15 kuivattiin (MgSO₄) ja liuottimet haihdutettiin. Otsikon mukainen yhdiste kiteytyi isopropyylieetteristä. Saanto: 4,2 g (89,8 %). Sp. 75°C.

Esimerkki 16

6-fluori-3-(4'-fluorifenyyli)-1-(1-metyyli-4-piperidyli-dienyyli)-2-indeeni, hydrokloridi (Lu 19-151)

6-fluori-3-(4'-fluorifenyyli)-1-hydroksi-1-(1-metyyli-1,2,3,6-tetrahydropyrid-4-yyli)indaania (6,0 g) refluksoitiin 100 ml:ssa seosta jossa oli suhteessa 1:1 etikkahappoa ja väkevää vetykloridihappoa, 2,5 tunnin 25 ajan. Liuottimet haihdutettiin ja jäljelle jäävä otsikon mukaisen yhdisteen hydrokloridi kiteytyi 2-propanolista. Saanto: 2,0 g (32 %). Sp. 267-269°C.

Esimerkki 17

3-(4'-fluorifenyyli)-1-(1-hydroksietyyli-1,2,3,6-tetrahydropyrid-4-yyli)-6-metyyli-1-indeeni, hydrobromidi
30 (Lu 19-153)

3-(4'-fluorifenyyli)-1-(1-hydroksietyyli-1,2,3,6-tetrahydropyrid-4-yyli)-6-metyyli-2-indeeni -hydrobromidia (0,5 g) lämmitettiin vedettömässä dimetyylisulfoksidissa 35 (5 ml) 100°C lämpötilassa 1,5 tuntia. Seos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan ja kaadettiin sekoittaen kui-

vaan eetteriin (100 ml). Saostunut otsikon mukainen yhdiste suodatettiin pois. Saanto: 0,45 g (90 %).

Sp. 232-234°C.

¹H-NMR vahvisti kaksoissidoksen migraation.

5 Esimerkki 18

1-(1-dekanoyylioksietyyli-4-piperidyyli)-6-fluori-
3-(4'-fluorifenyyli)-1-indeeni

6-fluori-3-(4'-fluorifenyyli)-1-hydroksi-1-(1-hydroksietyyli-4-piperidyyli)indaania (3,7 g) refluksoitiin dekanoyylikloridin kanssa (1,9 g) asetonissa (50 ml) 1 tunti. Seos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan ja H₂O (200 ml) ja eetteriä (100 ml) lisättiin. Jäällä jäähdytettyyn seokseen lisättiin 0,5 M K₂CO₃-liuosta kunnes pH oli 9. Orgaaninen faasi erotettiin ja kuivattiin (MgSO₄) ja eetteri haihdutettiin, jolloin jäi öljy, joka käsiteltiin kromatografisesti silikageelillä (eluentti 10 % metanoli CH₂Cl₂:ssa), jolloin saatiin 4,2 g (81 %) otsikon mukaista yhdistettä.

Uudet kaavan I mukaiset indeenit testattiin farmakologisesti normaaleilla ja luotettavilla eläinkokeilla.

Kun suoloilla saatuja tuloksia verrattiin vapaalla emäksellä saatuihin tuloksiin, huomattiin, että teho oli sama kuin saatiin ekvivalentilla määrällä vapaata emästä.

25 Testejä voidaan kuvata seuraavasti:

Metyyllifenidaatti-antagonismi (ED50/umol/kg i.p.)

Pleksilasisia havainnointilaitteita ja ilman pohjaa ja kantta, joissa on 5 osastoa, kukin 12 x 25 x 30 cm.

30 Valkeaa aaltopaperia.

Hiiriä, uroksia, 18-25 g.

Annostus ja menetelmä

Testiainetta annetaan i.p. annoksina 0, 1/8, 1/32 ja 1/128 määritetystä "i.p. LD50":stä. 3 x 2 hiirtä käytetään kutakin annosta kohti. Kaksi tuntia koeaineen injektoinnin jälkeen injektoidaan s.c. metyyllifenidaattia

60 mg/kg. Metyyylifenidaatin antamisen jälkeen hiiret pannaan havainnointilaitteisiin, 2 kuhunkin, missä ne pidetään tasan 1 tunti. Laatikot pannaan aaltopaperiin siten, että poimut ovat ylöspäin. Tutkitaan, ovatko hiiret purreet aaltopaperia. Jos eivät ole, aineella on ollut antagonistinen vaikutus. Jos yksi tai useampi kontrollipapereista ei ole purrut, koe täytyy uusilla uudella hiirijoukolla.

Tulos on pantu osuuksiin: 0/3, 1/3 ja 2/3 ja 3/3, missä 1, 2, ja 3 on niiden parien lukumäärä, jotka eivät ole purreet saatuaan kyseisen annoksen.

Tulokset on laskettu annoksena (ED_{50}), joka aiheuttaa antagonismin 50 %:lla koe-eläimistä.

Katalepsia-lankaseula, rotta, max (ED_{50}), $\mu\text{mol/kg p.o.}$

Kohtisuora lankaverkko (50 cm x 49 cm). Verkon aukot ovat nelikulmaisia (1 cm x 1 cm). Langan halkaisija on 2 mm.

Sekuntikello. Rottia, uroksia, 180-200 g.

Annostus ja menetelmä

Eläimet merkitään ja käytetään viiden ryhmänä. Koeainetta annetaan suun kautta (p.o.) 4:nä annoskokona, jotka on valittu kiinteästä annostusskaalasta.

Eläimet pannaan keskelle kohtisuoraa lankaverkkoa 60, 120, 180, 240, 300 ja 360 minuuttia testiyhdisteen antamisen jälkeen. Eläimet katsotaan kataleptisiksi, kun ne pysyvät liikkumattomina 15 sekunnin ajan. Tämä kataleptinen reaktio merkitään +:lla.

Jos rotat ovat "velttoja" ja liukuvat passiivisesti alas lankaverkolta, ne katsotaan ei-kataleptisiksi. Jos eläimet kiipeävät ylös ja alas lankaverkkoa, ne eivät ole kataleptisiä. Kummassakin tapauksessa käytetään merkintää - .

Tulokset esitetään osissa: 0/5, 1/5, 2/5, 3/5, 4/5 ja 5/5, missä 0, 1, 2, 3, 4 ja 5 ovat niiden rottien lukumäärä, joilla on merkintä + aikana, jolloin kyseessä olevalla annoksella on vahvin vaikutus 6 ensimmäisen tunnin aikana.

5-HT -antagonismi, kaistale rotan fundusta

Rottia, 150-200 g.

Krebs-liuos (NaCl 118, KCl 4,7, CaCl₂ 2,5, MgSO₄ 0,57, KH₂PO₄ 1,2, NaHCO₃ 25, glukooosi 10,1 mM) esikaasutettu karbogeeniilla.

5-hydroksitryptamiinia (5-HT).

Menetelmä

Rotat tapetaan iskulla päähän ja veri poistetaan.

Vatsan fundus poistetaan ja puhdistetaan huolellisesti

Krebs-liuoksella 30°C:ssa. Sitten fundus venytetään noin

kynän paksuisen muovitangon pyöristetyn pään ympärille,

jolloin lihaskuitujen pitkittäinen suunta on näkyvissä.

Fundus puolitetään leikkaamalla varovasti keskiviivaa

ja näiden kuitujen suuntaan. Tätä viiltoa pitkin leikataan

kaksi kaistaletta pituudeltaan 15-25 mm ja leveydeltään

1,5-2,5 mm, yksi funduksen kummastakin puolikkaasta.

Mucosa poistetaan sitten varovasti. Kaistaleen kumpaankin

päähän kiinnitetään lanka. Yksi lanka kiinnitetään

neulaan elimen liuoksen pohjalla, ja toinen lanka kiinnitetään

isotoniseen siirtimeen. Kaistale pidetään 1,5 -

2,0 g virityksessä. Tiedot siirretään Watanabe WTR 331

Lineacorderilla Mark III. Konsentraatiovastine-käyrät

5-HT:lle saadaan lisäämällä 5-HT:ta liuokseen kasvavissa

konsentraatioissa (0,1 ml 10⁻⁹ M:a, jolloin liuoksessa

on 1,0 x 10⁻¹¹ M, 0,2 ml 10⁻⁹ M:sta, jolloin liuoksessa on

3,0 x 10⁻¹¹, 0,1 ml 10⁻⁸ M:sta, jolloin liuoksessa on

noin 1 x 10⁻¹⁰ M, 0,2 ml 10⁻⁸ molaarista, jolloin liuoksessa

on noin 3 x 10⁻¹⁰ M--- 0,2 ml 10⁻⁴, jolloin liuoksessa

on noin 3 x 10⁻⁶ M). Kunkin 5-HT:n konsentraation annetaan

saavuttaa maksimitehonsa (1- 10 min) ennen kuin seuraava

lisätään. Kun maksimiteho on saavutettu, kudoksesta

huolellisesti. Koeainetta lisätään liuokseen 10 min

ennen kuin tutkitaan sen vaikutus uuteen kumulatiiviseen

5-HT konsentraatiovastinekäyrään. Kontrollikonsentraatio-

tehokäyrästä lasketaan k_m 5-HT:lle.

Tulokset rekisteröidään keskimääräisenä prosentuaalisena inhibitiona. Edelleen laskesta IC₅₀ (konsentraatio, joka aiheuttaa 50 % inhibition).

5 Substraattikonsentraatio 5-HT:lle: $1,0 \text{ a } 10^{-9} \text{ M}$ - $1,0 \times 10^{-8} \text{ M}$. Michaelis-Menten - vakio 5-HT:lle arvioidaan kullakin kerralla.

Jotkut kaavan I mukaisista indeeneistä osoittavat erityisesti mielenkiintoisia vaikutuksia 5-HT -antagonismissa mitattuna in vitro rotan funduksen kaistaleella.

10 Saadut tulokset ovat seuraavissa taulukoissa 1 ja 2. 3H-spiroperidoli-sitoutuminen rotan juovikkaisiin membraaneihin (D-2-reseptorit)

Rotat 125 - 200 g.

15 0,1 % askorbiinihappoa (jääkylmää), joka päivä valmistettua

50 mM Tris-puskuri, pH 7,7 (25°C:ssa) (jääkylmää) kylmässä varastoitu 7,38 g Trisma[®] -7,7/1

20 50 mM Tris-puskuri, pH 7,5 (25°C:ssa), joka sisältää 0,2 % askorbiinihappoa (jääkylmää), valmistettu joka päivä juuri ennen käyttöä 753 mg Trisma[®] -7,5

200 mg askorbiinihappoa

100 ml:ssa jääkylmää vettä

Ioni-sekoitus

300 ml 4 M NaCl

25 20 ml 2,5 M KCl

8 ml 2,5 M CaCl₂

4 ml 2,5 M MgCl₂

68 ml vettä

varastoidaan kylmässä.

30 Sekoitettu Tris-puskuri, valmistettu joka päivä juuri ennen käyttöä (jääkylmä)

96 ml 50 mM Tris pH 7,7 (25°C:ssa)

96 ml 50 mM Tris pH 7,5 (25°C:ssa) jossa on askorbiinihappoa

35 8 ml ioni-sek.

Whatman GF/B -suodattimia 25 mm

Spiroperidolia [$\bar{b}$ entseenirengas $-^3\text{H}$] noin 30 Ci/mmol

New England Nuclear'ilta (laimennetaan päivittäin 5 nM:ksi 0,1 %:ssa askorbiinihapossa)

5 Ultra-Turrax-homogenoija

Menetelmä

Rotat tapetaan mestaamalla, veri poistetaan ja aivot poistetaan. Corpora striata leikataan pois ja homogenoidaan (Ultra Turrax, 10 sek) 100 til (w/v) jääkylmässä 50 mM puskurissa pH 7,7 (25°C:ssa). Homogenaattisentrifugoidaan kahdesti 20 000 g:ssä (13 000 kierr./min) 10 minuuttia 4°C:ssa, ja homogenoidaan uudelleen välissä oleva pilleri (Ultra Turrax, 10 sek.) tuoreessa puskurissa. Pilleri homogenoidaan (Ultra Turrax, 10 sek.) 200 tilavuusyksikössä (w/v) jääkylmää juuri valmistettua sekoitettua Tris-puskuria.

Inkubaatioputket kolmoiskappaleina vastaanottavat jäissä 100 μ l lääkkeitä liuotettuna 0,1 % askorbiinihappoon, 100 μ l 5 nM ^3H -spiroperidolia ja 800 μ l kylmää kudossuspensiota. Putkia inkuboidaan 37°C lämpötilassa 10 minuuttia, ja suodatetaan nopeasti vakuuissa Whatman GF/B -suodattimien läpi. Putket huuhdotaan 5 ml:lla ja sen jälkeen suodattimet 2 x 5 ml:lla jääkylmää 50 mM Tris-puskuria, pH 7,7 (25°C:ssa). Radioaktiivisuus suodattimilla määritetään nestetuikelaskennalla tuikeliuoksen lisäyksen jälkeen (esim. picofluor-15). ^3H -spiroperidolin epäspesifinen sitoutuminen määritetään inkuboimalla näytteitä 10^{-6}M (+) butaklamolin kanssa.

Kukin sarja koostuu 15 kolmoisnäytteestä (3 kontrollia, joista kahdessa on 10^{-6}M (+) butaklamolia ja kolme sarjaa testiyhdisteitä 5 konsentraatioissa).

Kontrollien ja (+) butaklamolin keskiarvot lasketaan. Mitatut luvut minuutissa piirretään lääkekonsentraation funktiona puolilogaritmipaperille, ja parhaiten sopiva s-muotoinen käyrä piirretään. IC50 -arvot määritetään konsentraatioina, joissa sitoutuminen on 50 %

kokonaissitoutumisesta (kontrollinäytteissä)miinus
epäspesifinen sitoutuminen ((+)-butaklamoli).

³H-spiroperidoli-sitoutuminen rotan kortikaalisiin
membraaneihin (5-HT₂-reseptorit)

5

Rotat 150 - 225 g

50 mM Tris-puskuri pH 7,7 (25°C:ssa) (jääkylmä) kylmässä
varastoitu:

7,38 gr Trisma^(R) - 7,7/1

10

Ionisek. 300 ml 4 M NaCl

20 ml 2,5 M KCl

8 ml 2,5 M CaCl₂

4 ml 2,5 M MgCl₂

68 ml vettä

15

kylmässä varastoitu

Sekoitettu Tris-puskuri (jääkylmä) valmistetaan
joka päivä juuri ennen käyttöä.

192 ml 50 mM Tris pH 7,7 (25°C:ssa)

8 ml ionisek.

20

10⁻⁵M Mianseriinia: 3,01 mg mianseriini-HCl/10 ml H₂O,
laimennus 1:100

3 x 10⁻⁶M sulpiridi/10 ml H₂O, laimennus 0,3 ml 100 ml:aan
Whatman- GF/B -suodattimia 25 mm

Spiroperidoli /bentseenirengas - ³H -7 noin 30 Ci/mmol,

25

New England Nuclear (laimennetaan päivittäin 5 nM:ksi
3 x 10⁻⁶ sulpiridiliuoksessa).

Ultra Turrex-homogenoija.

Menetelmä

Rotat tapetaan mestaamalla, veri valutetaan ja
aivot poistetaan. Koko cortex leikellään pois ja homo-

30

genoidaan (Ultra Turrax, 10 sek.) 100 til:ssa (w/v)
jääkylmää 50 mM puskuria, pH 7,7 (25°C:ssa). Homoge-
naatti sentrifugoidaan kahdesti 20 000 g:ssä (13 000
kierr./min), 10 minuuttia 4°C:ssa ja välillä oleva

35

pilleri homogenoidaan uudelleen (Ultra Turrax, 10 sek.)
80 tilavuusyksikössä (w/v) jääkylmää, juuri valmistettua

sekoitettua Tris-puskuria. Inkubaatioputkiin kolmois-kappaleina mahtuu jäissä 100,ul lääkkeitä liuotettuna veteen, 100,ul 5 nM ^3H -spiroperidolia ja 800,ul kylmää membraanisuspensiota. Putkia inkuboidaan 37°C :ssa

- 5 10 min ja suodatetaan nopeasti vakuumissa Whatman GF/B-suodattimien läpi. Putket huuhdotaan 5 ml:lla ja sen jälkeen suodattimet 2 x 5 ml:lla jääkylmää 50 mM Tris-puskuria, pH 7,7 (25°C :ssa). Radioaktiivisuus suodattimilla määritetään nestetuikelaskennalla kun on lisätty
- 10 5 ml picofluor-15. Epäspesifinen ^3H -spiroperidolin sitoutuminen määritetään inkuboimalla näytteitä 10^{-6}M mianseriinilla.

- Kukin sarja koostuu 15-16 kolmoisnäytteestä (3 kontrollia, 2-3:ssa 10^{-6} mianseriinia ja kaksi sarjaa
- 15 testiyhdisteitä 5 konsentraatiossa).

- Kontrollinäytteiden ja 10^{-6} mianseriininäytteiden keskiarvot lasketaan. Mitatut lukemat minuutissa piirretään lääkkeen konsentraation funktiona puolilogaritmi-paperille, ja parhaiten sopiva s-muotoinen käyrä piirretään.
- 20 IC_{50} -arvot määritetään konsentraatioina, joissa sitoutuminen on 50 % kokonaissitoutumisesta (kontrollinäytteissä) miinus epäspesifinen sitoutuminen (10^{-6} mianseriininäytteiden keskiarvo).

Taulukko 1

	Yhdiste No.	MePh Antag. ED50 (ip) ($\mu\text{mol/kg}$)	Katalep. ED50 (po) ($\mu\text{mol/kg}$)	5HT rotan fundus- kaistaleg IC ₅₀ /10 ⁻⁹ M ($\mu\text{mol/kg}$)	³ H-spiroperidoli- sitoutumiset DA-2 5-HT ₂ reseptorit IC ₅₀ /10 ⁻⁹ M	
5	Lu 19-004	12,2	64,2	1100		
	Lu 19-151	32,5	32,9	7500		
	Lu 19-153	0,39	1,4	34		4,6
10	Lu 19-157	15,8	55,3	330		
	Lu 19-158	4,2	26,0	26	12,0	2,8
	Lu 20-004	1,0	1,3	3260		35,0
	Lu 20-008	0,64	2,3	16	8,9	4,0
	Lu 20-021	11,6		500		
15	Lu 20-025	7,6	5,3	240		
	Lu 20-028	0,78	6,2	200		
	Lu 20-033	18,3	6,2	160		
	Lu 20-038	0,89	3,8	28		
	Lu 20-039	93,0	>93	1900		
20	Lu 20-040	0,70	5,5	62		
	Lu 20-041	0,14	1,6	85		
	Lu 20-044	5,1		280		
	Lu 20-048	0,53	3,4	42		
	Lu 20-053	19,5	>94	69	83	31
25	Lu 20-064	0,86	6,7	22		
	Lu 20-071	1,7	2,0	1000		15
	Lu 20-078	16,5		120		
	Lu 20-079	3,0				
	Lu 20-082	70,9		1500		
30	Lu 20-087	10,8				
	Lu 20-099	5,6		5000		
	Lu 20-109	1,1				
	Lu 21-002	1,7				

Taulukko 1 (jatkoa)

Yhdiste No.	MePh Antag. ED50 (ip) ($\mu\text{mol/kg}$)	Katalep. ED50 (po) ($\mu\text{mol/kg}$)	5HT rotan fundus- kaistaleg IC ₅₀ /10 ⁻⁹ M ($\mu\text{mol/kg}$)	³ H-spiroperidoli- sitoutumiset DA-2 5-HT ₂ reseptorit IC ₅₀ /10 ⁻⁹ M	
5	kloori- promatsiini 16,0	70,0	>5000		
	flutenat- siini 0,07	0,55	>5000	4,4	33,0
10	haloperi- doli 0,11	1,0	>10000		
	(Cis(Z)-flu- pentiksoli 0,14	2,1	1050	3,2	13,0
			>10000	2300	2,1
15	ketanseriini metiote- piini 2,5	2,3	58	2,6	6,8

Taulukko 2

Hydroksi-indaani-välituotteiden farmakologia

Yhdiste No.	MePh Antag. ED50 ($\mu\text{mol/kg}$)	Katalep. ED50 ($\mu\text{mol/kg}$)	5HT rotan fundus- kaistale IC ₅₀ /10 ⁻⁹ M ($\mu\text{mol/kg}$)	³ H-spiroperidoli- sitoutumiset DA-2 5-HT ₂ reseptorit IC ₅₀ /10 ⁻⁹ M	
20					
25					
	Lu 19-131 14,8				
	Lu 19-139 15,6				
	Lu 19-154 6,2		5,4		

30 Kaavan 1 mukaisia yhdisteitä ja niiden myrkyttö-
miä happoadditiosuoloja voidaan antaa eläimille kuten
koirille, kissoille, hevosille, lampaille jne. sekä
ihmisille, sekä oraalisesti että parenteraalisesti, ja
niitä voidaan käyttää esimerkiksi tabletteina, kapse-
35 leina, pulvereina, siirappeina tai tavallisten steriili-
lien injektiooliuosten muodossa.

Tulokset yhdisteiden antamisesta ovat olleet hyvin tyydyttäviä.

Mukavimmin kaavan I mukaiset yhdisteet annetaan suun kautta yksikköannosmuodossa kuten tabletteina tai kapsелеina ja kukin annosyksikkö sisältää yhden mainitun yhdisteen myrkytöntä happoadditiosuolaa n. 0,10- n. 100 mg, edullisimmin kuitenkin n. 5 - 50 mg laskettuna vapaana amiinia ja päivittäinen kokonaisannos on tavallisesti välillä n. 1,0 - n. 500 mg. Täsmälliset yksittäiset annokset sekä päivittäiset annokset tietyssä tapauksessa määritetään tietenkin pysyvien lääketieteellisten periaatteitten mukaan lääkärin valvonnassa.

Valmistettaessa tabletteja aktiivinen aineosa sekoitetaan enimmäkseen tavallisten tablettilisäaineiden kuten maissitärkkelyksen, perunatarkkelyksen, talkin, magnesiumstearaatin, gelatiinin, laktoosin, kumien ja sen kaltaisten kanssa.

Kun kaavan I mukainen yhdiste on esteri, edullisesti dekanihapon esteri, palmitiinihapon esteri tai behenihapon esteri, yhdistelmä voi edullisesti olla öljymäinen injektiooliuos ja sellaisilla liuoksilla on usein hyvin pitkä vaikutus verrattuna vastaavaan esteröimättömään yhdisteeseen.

Tyypillisiä esimerkkejä kaavoista yhdistelmille, jotka sisältävät 3-(4'-fluorifenyyli)-1-(1-hydroksietyyli-4-piperidyyli)-6-metyyli-1-indeeniä (kutsutaan Lu 20-008 lyhyiden vuoksi) aktiivisena aineosanaan, ovat seuraavat:

1) Tabletit, joissa on 5 mg Lu 20-008 laskettuna vapaana emäksenä:

Lu 20-008	5 mg
laktoosi	18 mg
perunatarkkelys	27 mg
sakkaroosi	58 mg
sorbitoli	3 mg
talkki	5 mg
gelatiini	2 mg

providoni 1 mg

magnesiumstearaatti 0,5 mg

2) tabletit, joissa on 50 mg Lu 20--8 laskettuna vapaana emäksenä:

5 Lu 20-008 50 mg

laktoosi 16 mg

perunatärkkelys 45 mg

sakkaroosi 106 mg

sorbitolia 6 mg

10 talkkia 9 mg

gelatiinia 4 mg

probidonia 3 mg

magnesiumstearaattia 0,6 mg

3) siirappi, joka sisältää millilitrassa:

15 Lu 20-008 10 mg

sorbitolia 500 mg

traganttia 7 mg

glyserolia 50 mg

metyyli-parabeenia 1 mg

20 propyyli-parabeenia 0,1 mg

etanolia 0,005 mg

vettä ad 1 ml

4) injektioliuos, joka sisältää millilitrassa:

Lu 20-008 50 mg

25 etikkahappoa 17,9 mg

steriiliä vettä ad 1 ml

5) injektioliuos, joka sisältää millilitrassa:

Lu 29-008 10 mg

sorbitolia 42,9 mg

30 etikkahappoa 0,63 mg

natriumhydroksidia 22 mg

steriiliä vettä ad 1 ml

Mitä tahansa muita tabletin lisäaineita voidaan käyttää edellyttäen, että ne ovat yhteensopivia aktiivisen aineosan kanssa ja uudet yhdistelmät ja annosmuodot

voivat olla samanlaisia kuin nykyisin käytetään neurolepsiaan, kuten tiotikseeni, klopentiksoli tai flupentiksoli.

5 Myös kaavan I mukaisten yhdisteiden kombinaatiot sekä niiden myrkyttömät happoadditiosuolat muiden aktiivisten aineosien kanssa, erityisesti muiden neuroleptien, tymoleptien, rauhoittavien lääkkeiden, angalgeettien ja sen kaltaisten kanssa, kuuluvat myös tämän keksinnön alueeseen.

10 Kuten aiemmin on esitetty, eristettäessä kaavan I mukaisia yhdisteitä happoadditiosuolan muodossa, happovalitaan edullisesti siten, että se sisältää anionin, joka on myrkytön ja farmakologisesti hyväksyttävä, vähintään tavallisissa terapeuttisissa annoksissa. Edustavia
15 suoloja, jotka kuuluvat tähän edulliseen ryhmään, ovat kaavan I mukaisten amiinien hydrokloridit, hydrobromidit, sulfaatit, asetaatit, fosfaatit, nitraatit, metaanisulfonaatit, etaanisulfonaatit, laktaatit, sitraatit, tartraatit tai bitartraatit, embonaatit ja maleaatit.

20 Muut hapot ovat samoin sopivia ja voidaan käyttää haluttaessa, esimerkiksi fumariini, bentsoe-, askorbiini-, sukkini-, salisyylibismetyleenisalisyyli-, propioni-, glukoni-, maleiini-, maloni-, manteli-, kaneli-, sitrakoni-, steariini-, palmitiini-, itakoni-, glykoli-,
25 bentseenisulfoni-, ja sulfamiinihappoa voidaan myös käyttää happoadditiosuolaa muodostavina happoina.

Kun on toivottavaa eristää keksinnön mukainen yhdiste vapaana emäksenä, se voidaan tehdä tavanomaisella menetelmällä kuten liuottamalla eristetty tai eristämätön
30 suola veteen, käsittelemällä sopivalla emäksisellä materiaalilla, uuttamalla vapautunut vapaa emäs sopivalla orgaanisella liuottimella, kuivaamalla uutos ja haihduttamalla kuiviin tai fraktiotislaamalla, jolloin saadaan vapaa emäksinen amiini eristetyksi.

35 Tämä keksintö käsittää myös menetelmän tiettyjen eläinten fysiologis-psykologisten anomalioitten lievittämiseksi tai estämiseksi ja näihin lukeutuvat psykoosit,

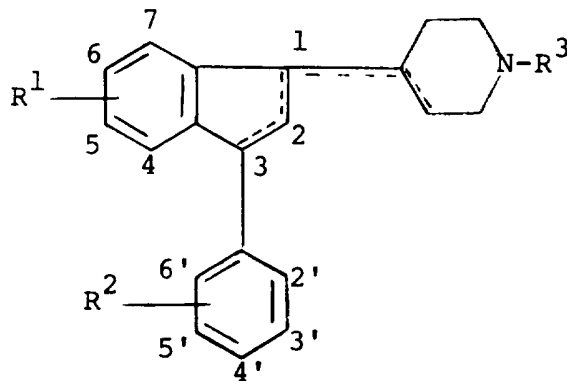
depressiot, tuskatilat ja sen kaltaiset, annostelemalla elävän eläimen ruumiiseen, mukaanlukien ihmisen, riittävä määrä kaavan I mukaista yhdistettä tai sen myrkytöntä happoadditiosuolaa. Sopiva määrä olisi noin 0,001 -

- 5 n. 10 mg/kg ruumiinpainoa kussakin yksikköannoksessa, ja noin 0,003 - n. 7 mg/kg ruumiinpainoa päivässä.

- On ymmärrettävä, että keksintö ei rajoitu esitettyihin ja kuvattuihin täsmällisiin toiminnan yksityiskohtii tai täsmälliseen yhdisteeseen tai yhdistelmiin,
10 koska ilmeiset muunnelmat ja ekvivalentit ovat alaa taitavalla selviä.

Patenttivaatimukset

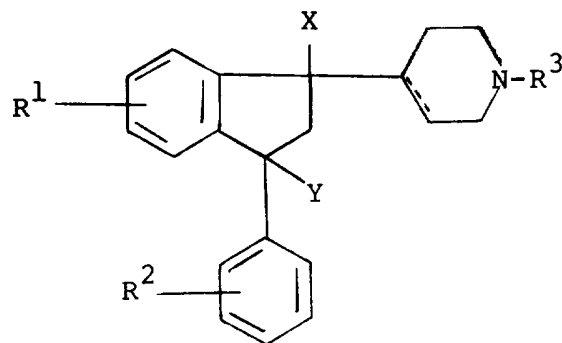
1. Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten
fenyyli-indeenijohdannaisten valmistamiseksi, joiden kaa-
va on



I

jossa katkoviiva indeenirenkaassa tarkoittaa mahdollis-
ta sidosta siten, että kaksoissidos indeenirenkaassa on
joko 1,2-asemassa tai 2,3-asemassa, R^1 on vety- tai halo-
geeniatomi tai alempi-alkyyli-, alempi-alkoksi-, hydrok-
simetyyli-, alempi-alkoksimetyyli, trifluorimetyyliryhmä;
 R^2 on 4'-asemassa oleva fluoriatomi ja R^3 on vetyatomi
tai 1-6 hiiliatomia sisältävä suoraketjuinen tai haarau-
tunut alkyyli- tai alkenyyli- tai alkenyyliryhmä, joka voi olla substi-
tuoitu yhdellä hydroksiryhmällä, joka voi olla esteröity
2-10 hiiliatomia sisältävällä alifaattisella karboksyyli-
hapolla ja R^3 on imidatsolidinonietyyli- tai oksatsoli-
dinonietyyli- tai oksatsolidinonietyyli- tai oksatsolidinonietyyli-
ryhmä;
sekä niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien happoaddi-
tiosuolojen valmistamiseksi,
t u n n e t t u siittä, että

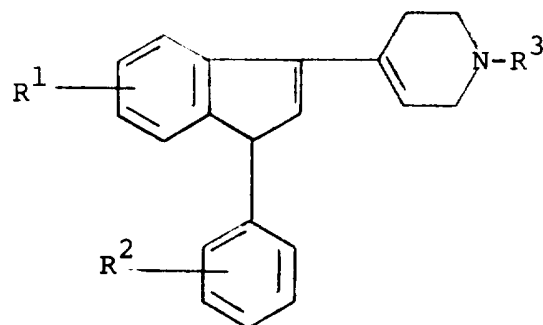
a) dehydrataan yhdiste, jonka kaava on II



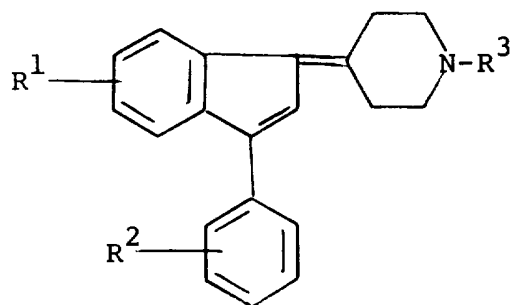
II

5 jossa R^1 , R^2 ja R^3 tarkoittavat samaa kuin edellä ja X ja Y tarkoittavat vetyatomia tai hydroksiryhmää siten, että kun X on hydroksiryhmä, niin Y on vetyatomi ja päinvastoin, tai

b) käsitellään yhdistettä, jonka kaava on

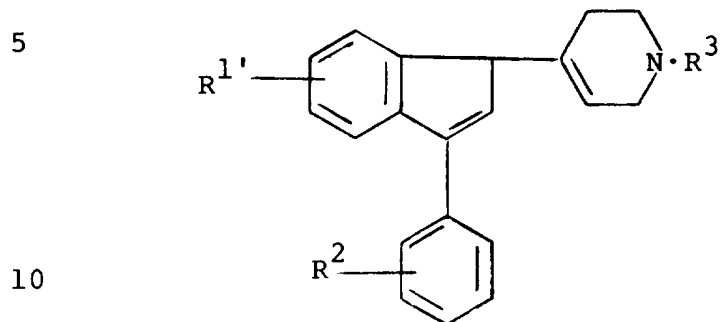


15
20
25 jossa R^1 , R^2 ja R^3 tarkoittavat samaa kuin edellä, hapolla tai emäksellä tai yhdistettä kuumennetaan kaksoissidoksen siirtämiseksi, jolloin saadaan yhdiste, jonka kaava on

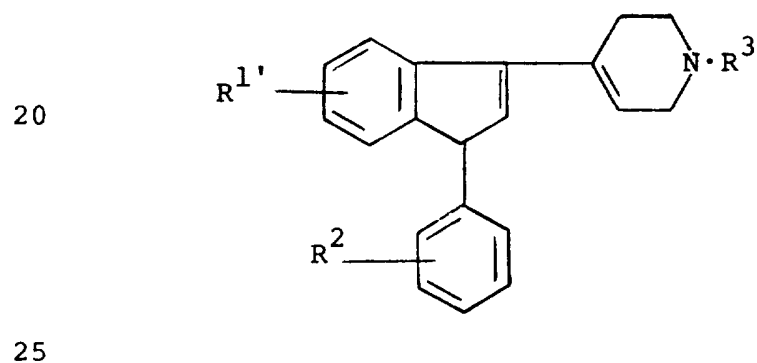


35

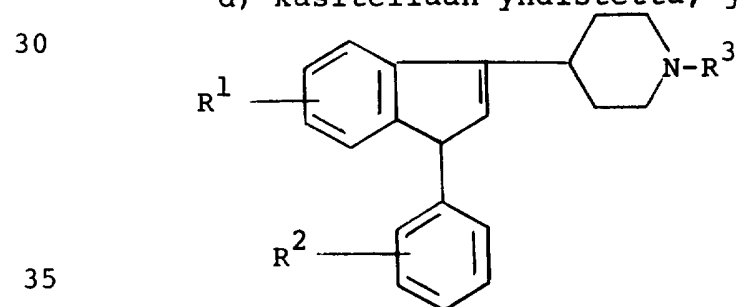
jossa R^1 , R^2 ja R^3 tarkoittavat samaa kuin edellä, tai
 c) kuunnennetaan sellaisen yhdisteen happoadditio-
 suolaa, jonka kaava on



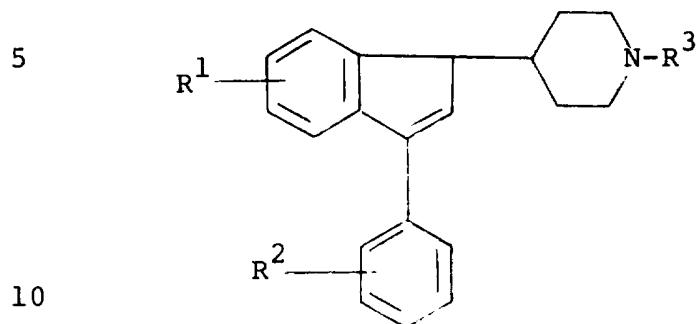
jossa R^2 ja R^3 tarkoittavat samaa kuin edellä ja R^1' on
 15 alempi-alkyyli-, alempi-alkoksi-, hydroksimetyyli- tai
 alkoksimetyyliryhmä, kaksoissidoksen siirtämiseksi, jol-
 loin saadaan yhdiste, jonka kaava on



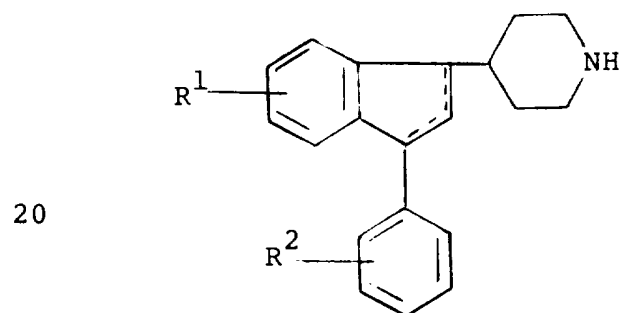
jossa R^1 , R^2 ja R^3 tarkoittavat samaa kuin edellä, tai
 d) käsitellään yhdistettä, jonka kaava on



jossa R^1 , R^2 ja R^3 tarkoittavat samaa kuin edellä, emäksellä kaksoissidoksen siirtämiseksi, jolloin saadaan yhdiste, jonka kaava on

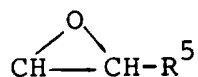


jossa R^1 , R^2 ja R^3 tarkoittavat samaa kuin edellä, tai
15 e) yhdiste, jonka kaava on



jossa R^1 , R^2 ja katkoviiva tarkoittavat samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka kaava on R^3X , jossa R^3 tarkoittaa samaa kuin edellä ja X on halogeeniatomi tai epoksidiryhmä, jonka kaava on

30



jossa R^5 on alempi-alkyyli- tai hydroksiryhmä, minkä jälkeen
35 kaavan I mukainen yhdiste eristetään vapaana emäksenä tai

farmaseuttisesti hyväksyttävänä happoadditiosuolana, ja jos yhdiste sisältää yhden hydroksiryhmän, kaavan I mukainen yhdiste saatetaan tarvittaessa reagoimaan 2 - 24 hiiliatomia sisältävän alifaattisen karboksyyli-
5 lihapon reaktiokykyisen johdannaisen kanssa ja saatu esterit eristetään vapaana emäksenä tai happoadditiosuolana.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että valmistetaan 3-(4'-fluorifenyyli)-1-
10 (1-hydroksietyyli-1,2,3,6-tetrahydropyrid-4-yyli)-6-metyyli-1-indeeni tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä happoadditiosuola.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että valmistetaan 3-(4'-fluorifenyyli)-
15 1-(-1-hydroksietyyli-4-piperidyyli)-6-metyyli-1-indeeni tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä happoadditiosuola.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 6-fluori-3-(4'-
fluorifenyyli)-1-(1-hydroksietyyli)-4-piperidyyli)-1-in-
20 deeni tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä happoadditiosuola.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 6-metyyli-3-(4'-
fluorifenyyli)-1-(1-(2-imidatsolidinon-1-yylietyyli)-4-
25 piperidyyli)-1-indeeni tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä happoadditiosuola.

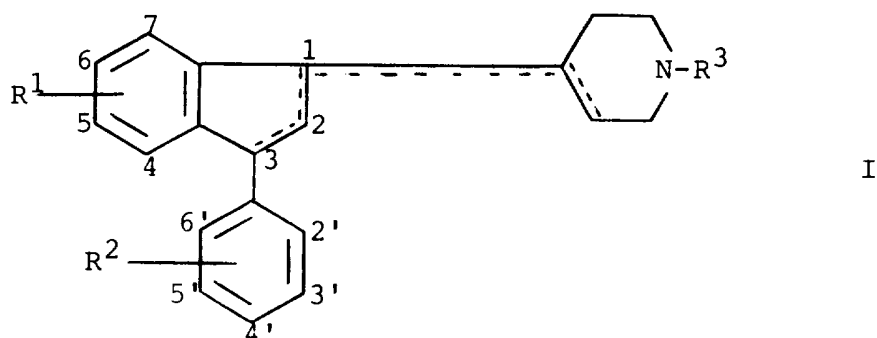
6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 3-(4'-fluorife-
nyyli)-6-trifluorimetyyli-1-(1-metyyli-4-piperidyyli)-1-
30 indeeni tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä happoadditiosuola.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara fenylindenderivat med formeln

5

10

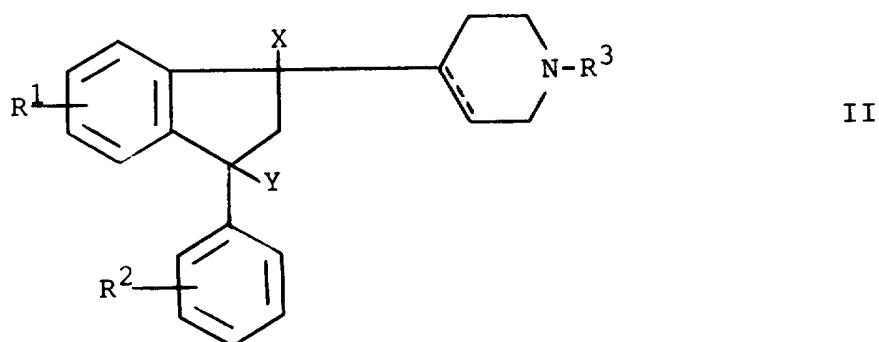


15 i vilken den streckade linjen i indenringen betecknar en eventuell bindning, sålunda att dubbelbindningen i indenringen är antingen i 1,2-ställningen eller 2,3-ställningen, R^1 är väte- eller halogenatom eller en lägre-alkyl-, lägre-alkoxi-, hydroximetyl-, lägre-alkoximetyl-, trifluor-metylgrupp; R^2 är en fluoratom i 4'-ställningen och R^3 är
20 en väteatom eller en 1-6 kolatomer innehållande alkyl- eller alkenylgrupp med rak eller förgrenad kedja, vilken grupp kan vara substituerad med en hydroxigrupp, vilken kan vara förestrad med en 2-10 kolatomer innehållande alifatisk karboxylsyra eller R^3 är en imidatsolidinonetyl- eller oxazolidinonetylgrupp, samt deras farmaceutiskt
25 godtagbara syraadditionssalter, k ä n n e t e c k n a t därav, att man

a) dehydrerar en förening med formeln II

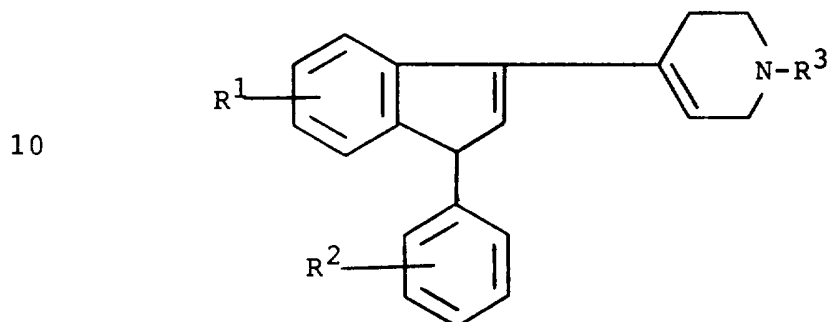
30

35

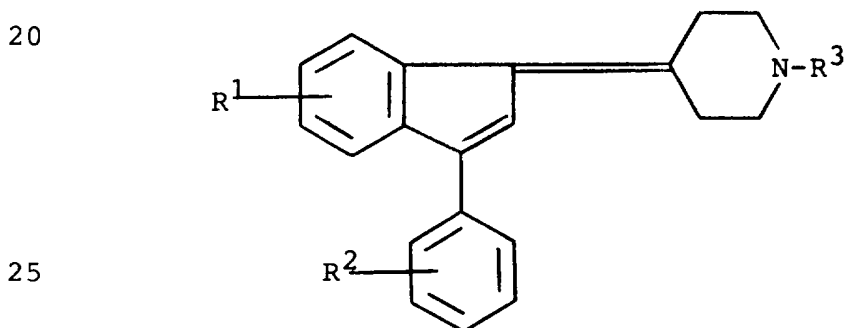


vari R^1 , R^2 och R^3 har ovan angivna betydelse och X och Y betecknar en väteatom eller en hydroxigrupp sålunda, att när X är en hydroxigrupp, då är Y en väteatom och vice versa, eller

5 b) behandlar en förening med formeln

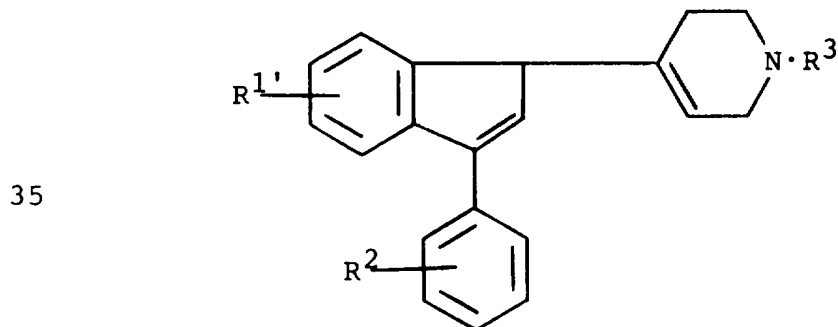


15 vari R^1 , R^2 och R^3 har ovan angivna betydelse, med en syra eller en bas eller upphettar föreningen för förskjutning av dubbelbindningen, varvid man erhåller en förening med formeln



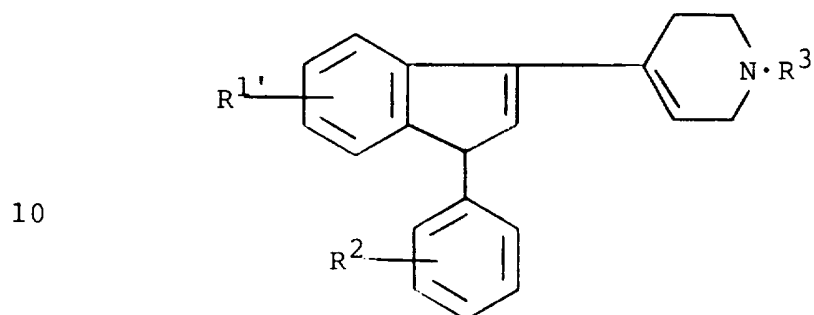
vari R^1 , R^2 och R^3 har ovan angivna betydelse, eller

30 c) upphettar ett syraadditionssalt av en förening med formeln



vari R^2 och R^3 har ovan angivna betydelse och $R^{1'}$ är en lägre-alkyl-, lägre-alkoxi-, hydroximetyl- eller alkoximetylgrupp, för förskjutning av dubbelbindningen, varvid man erhåller en förening med formeln

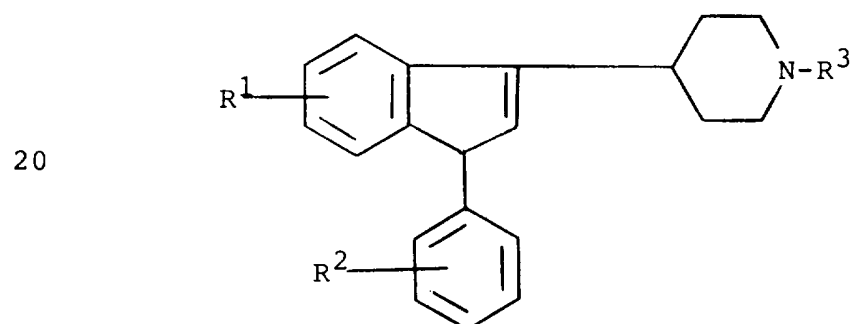
5



vari $R^{1'}$, R^2 och R^3 har ovan angivna betydelse, eller

15

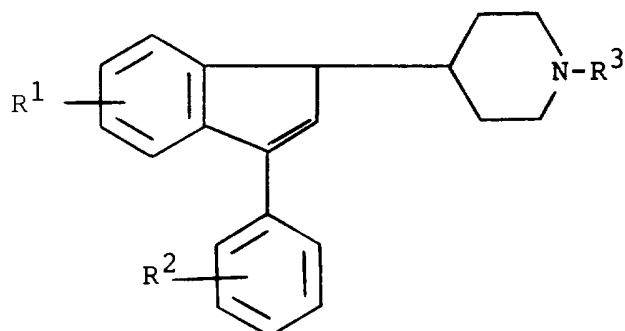
d) behandlar en förening med formeln



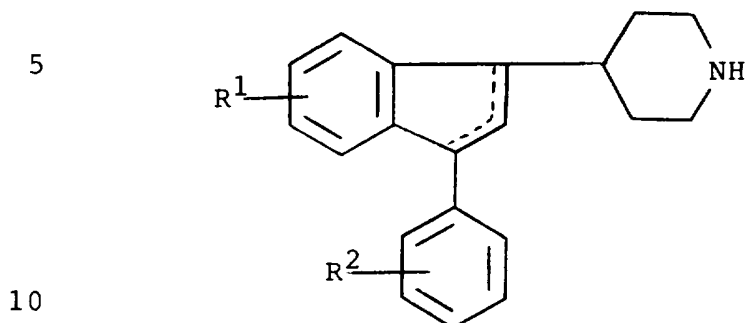
25 vari R^1 , R^2 och R^3 har ovan angivna betydelse, med en bas för förskjutning av dubbelbindningen, varvid man erhåller en förening med formeln

30

35

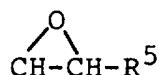


vari R^1 , R^2 och R^3 har ovan angivna betydelse, eller
d) omsätter en förening med formeln



vari R^1 , R^2 och den streckade linjen har ovan angivna betydelse, med en förening med formeln R^3X , vari R^3 har ovan angivna betydelse och X är en halogenatom eller en epoxidgrupp med formeln

15



20 vari R^5 är en lägre-alkyl- eller hydroxigrupp, varefter föreningen med formeln I isoleras i form av en fri bas eller ett farmaceutiskt godtagbart syraadditionssalt, och om föreningen innehåller en hydroxigrupp, omsätter man vid behov föreningen med formeln I med ett reaktivt derivat
25 av en alifatisk karboxylsyra med 2 - 24 kolatomer och man isolerar den erhållna estern i form av en fri bas eller ett syraadditionssalt.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e - t e c k n a t därav, att man framställer 3-(4'-fluorfenyl)-
30 1-(1-hydroxietyl-1,2,3,6-tetrahydropyrid-4-yl)-6-metyl-1-inden eller ett farmaceutiskt godtagbart syraadditionssalt därav.

3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e - t e c k n a t därav, att man framställer 3-(4'-fluorfenyl)-
35 1-(1-hydroxietyl-4-piperidyl)-6-metyl-1-inden eller ett farmaceutiskt godtagbart syraadditionssalt därav.

4. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man framställer 6-fluor-3-4-(4'-
fluorfenyl)-1-(1-hydroxietyl)-4-piperidyl-1-inden eller ett
farmaceutiskt godtagbart syraadditionssalt därav.

5 5. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man framställer 6-metyl-3-(4'-
fluorfenyl)-1-(1-(2-imidazolidinon-1-yetyl)-4-piperidyl)-
1-inden eller ett farmaceutiskt godtagbart syraadditions-
salt därav.

10 6. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man framställer 3-(4'-fluorfenyl)-
6-trifluormetyl-1-(1-metyl-4-piperidyl)-1-inden eller ett
farmaceutiskt godtagbart syraadditionssalt därav.