



[B] (11) **KUULUTUSJULKAISU**
UTLÄGGNINGSSKRIFT 75162

C Patenti- ja rekisterihallitus
(45) Patentti- ja rekisterihallitus 01.10.1988

(51) Kv.lk./Int.Cl.⁴ C 07 D 495/04

SUOMI-FINLAND

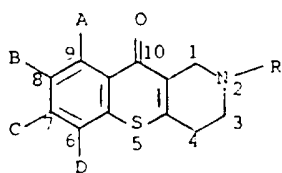
(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21)	Patentihakemus - Patentansökning	832560
(22)	Hakemispäivä - Ansökningsdag	13.07.83
(23)	Alkuperä - Giltighetsdag	13.07.83
(41)	Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	15.01.84
(44)	Nähtäväksipanon ja kuuljulkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	29.01.88
(86)	Kv. hakemus - Int. ansökan	
(32)(33)(31)	Pyydetty etuoikeus - Begärd prioritet	14.07.82
	Iso-Britannia-Storbritannien(GB)	8220433
	Toteennäytetty-Styrkt	

- (71) Roussel Uclaf, 35, boulevard des Invalides, Paris, Ranska-Frankrike(FR)
- (72) David Alun Rowlands, Malmesbury, Wiltshire,
Stephen Clements-Jewery, Broad Blundson, Near Swindon, Wiltshire,
Roger John Gillespie, Swindon, Wiltshire,
Colin Robert Gardner, Bourton, Near Swindon, Wiltshire,
Ian Robert Ager, Ashton Keynes, Wiltshire, Iso-Britannia-Storbritannien(GB)
- (74) Oy Kolster Ab
- (54) Menetelmä uusien, terapeuttisesti käyttökelpoisten bentsotiopyranopyridinonien sekä niiden suolojen valmistamiseksi - Förfarande för framställning av nya, terapeutiskt användbara bentsotiopyranopyridinoner samt deras salter

(57) Tiivistelmä
Keksintö koskee uusien bentsotiopyranopyridinonien sekä niiden suolojen valmistamista, joilla on kaava (I):



(I)

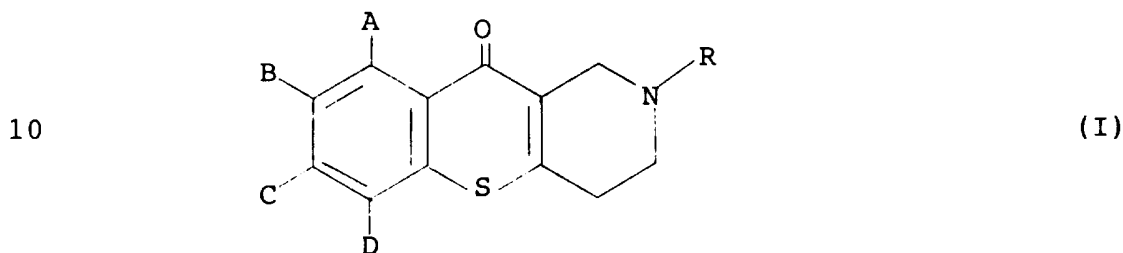
jossa A, B, C, ja D ovat erilaisia tai samanlaisia ja esittävät vetyä, alkyyliä (1-6 C), alkoksia (1-6 C), NO₂, NH₂, a-syyliaminoja (2-7 C) tai halogeenia tai jompikumpi A:sta ja B:stä tai C:stä ja D:stä muodostavat bentseenirenkaan, R on vety tai R', ja R' on alkyyli (1-9C) tai alkenyyli (2-9C), joka on mahdollisesti substituoitu hydroksilla tai R' sykloalkyyli (3-9C), fenyyli, aralkyyli (7-9C) tai -(CH₂)_n-Z, jossa n on 1,2,3 tai 4 ja Z on sykloalkyyli tai sykloalkenyyli (3-9C), dioksanyyli, 2-oksobentsimidatso-lyyli, bentsoyyli, halobentsoyyli, alkoksikarbonyyli (2-7C), syano tai karbamyyli. Yhdisteitä (I) ja niiden farmaseuttisesti

hyväksyttäviä suoloja voidaan käyttää lääkkeinä, etenkin antidopamiiniergisinä, antidepressiivinä ja antipsykoottisina lääkkeinä.

(57) Sammandrag
Uppfinningen hänför sig till framställningen av nya bentsotiopyranopyridinoner och deras salt, med formeln (I)
vari A, B, C och D är lika eller olika och betecknar väte, (1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxi, NO₂, NH₂, (2-7C)acylamino eller halogen eller någondera av A och B eller C och D bildar en bensenring, R är väte eller R', varvid R' är (1-9C)alkyl eller (2-9C)alkenyl som eventuellt substituerats med hydroxi, eller R' är (3-9C)cykloalkyl, fenyl, (7-9C)aralkyl eller -(CH₂)_n-Z, varvid n är 1,2,3 eller 4 och Z är cykloalkyl eller (3-9C)cykloalkenyl, dioxanyl, 2-oxo-bensimidazolyl, bensoyl, halobensoyl, (2-7C)alkoxikarbonyl, cyano eller karbamoyl. Föreningarna med formeln (I) och deras farmaceutiskt godtagbara salt kan användas som läkemedel, speciellt som antidopaminenergiska, antidepressiva och anti-psykotiska medel.

Menetelmä uusien, terapeuttisesti käyttökelpoisten bentso-
tiopyranopyridinonien sekä niiden suolojen valmistamiseksi

Tämän keksinnön kohteena on menetelmä uusien, tera-
peuttisesti käyttökelpoisten bentso-
5 tiopyranopyridinonien valmistamiseksi, joiden kaava on (I)



jossa A, B, C ja D, jotka voivat olla samoja tai erilaisia,
15 tarkoittavat vetyatomia, 1 - 3 hiiliatomia sisältävää, suoraketjuista tai haarautunutta alkyyliryhmää, 1 - 3 hiiliatomia sisältävää, suoraketjuista tai haarautunutta alkoksiryhmää, nitro-
ryhmää, asetamidoryhmää tai halogeeniatomia tai toinen ryhmistä A ja B sekä C ja D muodostavat yhdessä
20 niiden hiiliatomien kanssa, joihin ne ovat sitoutuneet, bentseenirenkaan, ja toinen tarkoittaa samaa kuin edellä, ja R on vetyatomi tai ryhmä R', jossa R' tarkoittaa 1 - 9 hiiliatomia sisältävää suoraketjuista tai haarautunutta alkyyliryhmää tai 2 - 9 hiiliatomia sisältävää suoraketjuista tai haarautunutta alkenyyliryhmää, joka voi olla substituoitu
25 hydroksiryhmällä, 3 - 9 hiiliatomia sisältävää sykloalkyyliryhmää, fenyyli-
ryhmää, 7 - 9 hiiliatomia sisältävää aralkyyliryhmää tai ryhmää $-(CH_2)_n-Z$, jossa n on kokonaisluku 1 - 4, ja Z on 3 - 9 hiiliatomia sisältävä sykloalkyylili- tai sykloalkenyyliryhmä, dioksanyyliryhmä, 2-oksobentsimidatsolyyliryhmä, bentsoyyliryhmä, joka voi olla substituoitu halogeeniatomilla, 2 - 7 hiiliatomia sisältävä alkoksikarbonyyliryhmä, syanoryhmä tai karbamoyyliryhmä,
30 ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi.

EP-patentissa 35 924 ja GB-patentissa 1 252 131 on kuvattu bentso-
tiopyrano[2,3-c]pyridiinijohdannaisia, jotka

kuitenkin eroavat huomattavasti esillä olevista uusista yhdisteistä.

Kaavassa I ja jäljempänä termi 1 - 9 hiiliatomia käsittävä suoraketjuinen tai haarautunut alkyyliryhmä tarkoittaa esimerkiksi metyyli-, etyyli-, propyyli-, isopropyyli-, butyyli-, isobutyyli-, tert-butyyli-, pentyyli-, isopentyyli-, heksyyli-, heptyyli- tai nonyyli-ryhmää; termi 2 - 9 hiiliatomia käsittävä alkenyyli-ryhmä tarkoittaa esimerkiksi vinyyli- tai allyyli-ryhmää; termi 3 - 9 hiiliatomia käsittävä sykloalkyyli- tai sykloalkenyyli-ryhmä tarkoittaa esimerkiksi syklopropyyli-, syklobutyyli-, syklopentyyli-, sykloheksyyli-, sykloheptyyli-, syklobutenyyli-, syklopentenyyli- tai sykloheksenyyli-ryhmää; termi 7 - 9 hiiliatomia käsittävä aralkyyli-ryhmä tarkoittaa esimerkiksi bentsyyli-, fenetyyli- tai fenyyli-ryhmää; edellä määriteltä termi ryhmä $-(CH_2)_n-Z$, jossa Z esittää bentsoyliryhmää, joka on mahdollisesti substituoitu halogeeniatomilla, tarkoittaa esimerkiksi fenyyli-4-oksobutyyli-, fenyyli-3-oksopropyyli-, fenyyli-2-oksoetyyli- tai p-fluorifenyyli-4-oksobutyyli-ryhmää; termi 2 - 7 hiiliatomia käsittävä alkoksikarbonyyli-ryhmä tarkoittaa esimerkiksi metoksikarbonyyli-, etoksikarbonyyli-, propoksikarbonyyli- tai butoksikarbonyli-ryhmää.

Kaavan I mukaiset yhdisteet ovat luonteeltaan emäksisiä; ne voivat siten muodostaa happoadditiosuoloja sellaisten happojen kanssa kuten esimerkiksi suoloja, jotka muodostuvat kloorivetyhapon, bromivetyhapon, jodivetyhapon, typpihapon, rikkihapon, fosforihapon, etikkahapon, muuraahahapon, bentsoehapon, maleiinihapon, fumaarihapon, meripihkahapon, viinihapon, sitruunahapon, oksaalihapon, glyoksyylihapon, asparagiinihapon kanssa, alkaanisulfonylhappojen kanssa, kuten metaanisulfonylhapon tai aryyli-sulfonylhappojen kuten bentseenisulfonylhapon kanssa.

Keksinnön mukaisella menetelmällä saatujen yhdisteiden joukosta voidaan mainita etenkin edellä olleen kaavan (I) mukaiset johdannaiset sekä niiden suolat, joille on tunnusomaista, että mainitussa kaavassa (I) A esittää vetyato-

mia ja B esittää vetyatomia, metyyli- tai metoksiryhmää, nitro- tai asetamidoryhmää tai kloori- tai fluoriatomia tai B muodostaa A:n ja niiden hiiliatomien kanssa, joihin ne ovat sitoutuneet, bentseenirenkaan, C esittää vetyatomia
 5 tai metoksiryhmää ja D esittää vetyatomia tai muodostaa C:n ja niiden hiiliatomien kanssa, joihin ne ovat sitoutuneet, bentseenirenkaan, R merkitsee samaa kuin edellä.

Viimeksi mainittujen joukosta voidaan mainita edellä olleen kaavan (I) mukaiset johdannaiset sekä niiden suolat, joille on tunnusomaista, että R esittää vetyatomia tai
 10 R' ryhmää, jossa R' esittää 1 - 9 hiiliatomia käsittävää suoraketjuista tai haarautunutta alkyyliryhmää, bentsyyli-ryhmää, sykloheksyylimetyyli-ryhmää tai p-fluorifenyyli-4-oksobutyyli- tai etoksikarbonyylietyyli-ryhmää.

15 Keksinnön kohteena olevan menetelmän mukaan saatujen yhdisteiden joukosta muistettakoon erityisesti ne, joille on tunnusomaista, että A, B, C ja D esittävät vetyatomia ja etenkin

- 1,2,3,4-tetrahydro-2-n-propyyli-10H-[1]-bentsotiopyrano[3,2-c]pyridin-10-oni ja sen suolat,
 20

- 1,2,3,4-tetrahydro-2-n-butyli-10H-[1]-bentsotiopyrano[3,2-c]pyridin-10-oni ja sen suolat,

- 1,2,3,4-tetrahydro-2-isopentyyli-10H-[1]-bentsotiopyrano[3,2-c]pyridin-10-oni ja sen suolat,

25 - 1,2,3,4-tetrahydro-2-n-pentyyli-10H-[1]-bentsotiopyrano[3,2-c]pyridin-10-oni ja sen suolat,

- 1,2,3,4-tetrahydro-2-(4-p-fluorifenyyli-4-oksobutyyli)-10H-[1]-bentsotiopyrano[3,2-c]pyridin-10-oni ja sen suolat,

30 - 1,2,3,4-tetrahydro-2-sykloheksyylimetyyli-8-fluori-10H-[1]-bentsotiopyrano[3,2-c]pyridin-10-oni ja sen suolat,

- 1,2,3,4-tetrahydro-2-syklobutyylimetyyli-10H-[1]-bentsotiopyrano[3,2-c]pyridin-10-oni ja sen suolat,

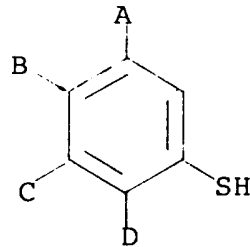
- 1,2,3,4-tetrahydro-2-syklopentyylimetyyli-10H-[1]-
 35 bentsotiopyrano[3,2-c]pyridin-10-oni ja sen suolat ja erityisesti

- 1,2,3,4-tetrahydro-2-sykloheksyylimetyyli-10H-[1]-

75162

bentsotiopyrano[3,2-c]pyridin-10-oni ja sen suolat.

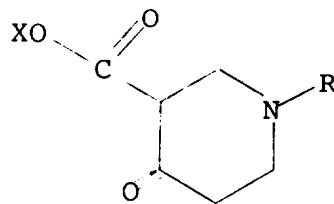
Keksinnön kohteena olevalle menetelmälle kaavan (I) mukaisten bentsotiopyranopyridinonien sekä niiden suolojen valmistamiseksi on tunnusomaista, että kaavan II mukainen tioli



(II)

10

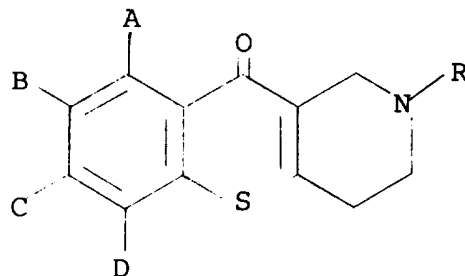
jossa A, B, C ja D merkitsevät samaa kuin edellä, kondensoidaan 4-piperidonin kanssa tai 4-piperidonin suolan kanssa, jonka kaava on



(III)

20

jossa X esittää 1 - 8 hiiliatomia käsittävää alkyyliryhmää ja R on määritelty edellä, jolloin saadaan yhdiste, jonka kaava on



(I)

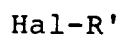
30

jossa A, B, C ja D ja R merkitsevät samaa kuin edellä, menetelmälle on myös tunnusomaista, että tarvittaessa näin saatu mainittu kaavan (I) mukainen yhdiste eristetään ja

35

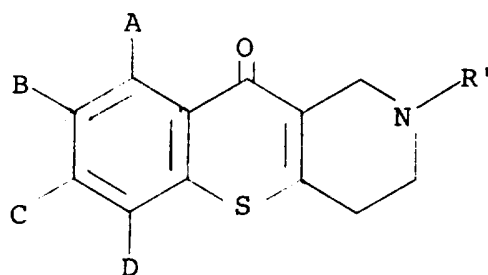
haluttaessa tehdään siitä suola, tai sillä edellytyksellä, että on valmistettu kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R esittää vetyatomia,

joko jälkimmäinen saatetaan reagoimaan halogenoidun johdannaisten kanssa, jonka kaava on



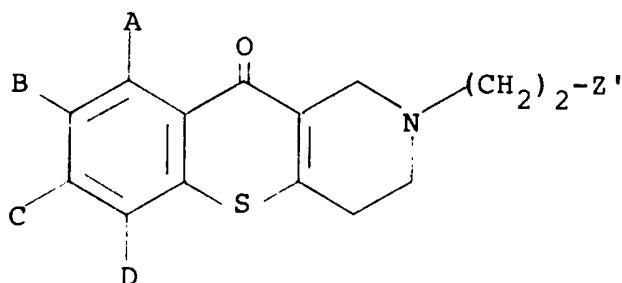
(IV)

jossa Hal esittää kloori-, bromi- tai jodiatomia ja R' merkitsee samaa kuin edellä paitsi fenyyli-ryhmää, jolloin saadaan yhdiste, jonka kaava on:



(I')

jossa A, B, C, D ja R' merkitsevät samaa kuin edellä ja joka tarvittaessa eristetään ja haluttaessa tehdään näin saadusta mainitusta kaavan (I) mukaisesta yhdisteestä suola, tai kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R esittää vetyatomia, saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka kaava on



(I'')

jossa A, B, C, D ja Z' merkitsevät samaa kuin edellä ja joka eristetään ja haluttaessa näin saadusta mainitusta kaavan (I") mukaisesta yhdisteestä muodostetaan suola.

5 Tämän keksinnön parhaissa toteuttamisolosuhteissa yllä kuvatulle valmistusmenetelmälle on tunnusomaista, että:

- kaavan (II) mukaisen tiolin kondensointi kaavan III mukaisen 4-piperidoniyhdisteen kanssa suoritetaan kuumentamalla useita tunteja tai useita päiviä vahvassa
10 hapossa kuten polyfosforihapossa;

- kun käytetään 4-piperidoninsuolaa, on kyse hydrokloridista;

- kaavan (I) mukaisen yhdisteen reaktio, jossa R esittää vetyatomia, kaavan IV mukaisen halogenoidun johdannaisten kanssa suoritetaan alkanolissa kuten etanolissa, seoksen kiehumislämpötilassa pystyjäähdyttäjän alla, vahvan anioidun emäksen kuten trietyyliamiinin läsnäollessa;
15

- kaavan (I) mukaisen yhdisteen reaktio kaavan (V) mukaisen yhdisteen kanssa suoritetaan alkanolissa kuten etanolissa, seoksen kiehumislämpötilassa pystyjäähdyttäjän alla.
20

Tässä edellä kuvatun menetelmän mukaisesti kaavan (I) mukaisen yhdisteen reaktio, jossa R esittää vetyatomia, kaavan IV mukaisen halogenoidun johdannaisten kanssa voidaan suorittaa kuumassa, amiinipitoisessa emäksessä kuten trietyyliamiinissa ja kaliumjodidin ja alkalisien karbonaatin kuten kaliumkarbonaatin läsnäollessa.
25

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet ovat luonteeltaan emäksisiä.
30

Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden happoadditiosuoloja voidaan valmistaa edullisesti saattamalla epäorgaaninen tai orgaaninen happo reagoimaan tarkoissa stökiometrissä suhteissa mainitun kaavan (I) mukaisten yhdisteiden kanssa. Suolat voidaan valmistaa eristämättä vastaavia emäksiä.
35

Tämän keksinnön kohteena olevan menetelmän mukaisesti valmistetuilla yhdisteillä on mielenkiintoisia farmakologisia ominaisuuksia; ne ovat erityisen huomattavia antagonistisilta ominaisuuksiltaan yhtäikaa dopamiinin ja alfa-2 reseptorien suhteen, mutta niillä on yleensä heikko affinitetti alfa-1 reseptoreihin ja muskariinireseptoreihin. Keksinnön mukaisilla yhdisteillä on siten paitsi antidopamiiniergisiä myös antidepressiivisiä ja/tai antipsykoottisia ominaisuuksia ja niillä on minimaaliset sekundaarivaikutukset autonomiseen nostoon ja minimaaliset sekundaariset ekstrapyramidaalivaikutukset.

Näitä ominaisuuksia valaistaan myöhemmin esimerkkiosassa.

Nämä ominaisuudet oikeuttavat tämän keksinnön kohteena olevien uusien bentsotiopyranopyridonien sekä niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen käytön lääkkeinä.

Keksinnön mukaisten lääkkeiden joukosta mainitaan mieluiten lääkkeet, joille on tunnusomaista, että ne ovat muodostuneet kaavan (I) mukaisista johdannaisista, jossa A esittää vetyatomia ja B vetyatomia, metyyli-, metoksi-, ryhmää, nitro- tai asetamidoryhmää tai kloori- tai fluoriatomia tai B muodostaa A:n ja niiden hiiliatomien kanssa, joihin ne ovat sitoutuneet, bentseenirenkaan, C esittää vetyatomia tai metoksiryhmää ja D esittää vetyatomia tai muodostaa yhdessä C:n ja niiden hiiliatomien kanssa, joihin ne ovat sitoutuneet, bentseenirenkaan, R merkitsee samaa kuin edellä ja samoin mainitaan myös niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

Näiden joukosta mainitaan etenkin lääkkeet, joille on tunnusomaista, että ne ovat muodostuneet kaavan (I) mukaisista johdannaisista, jossa R esittää vetyatomia tai R'-ryhmää, jossa R' esittää 1-9 hiiliatomia käsittävää suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyli-ryhmää, bentsyyli-ryhmää, sykloheksyyli-ryhmää tai p-fluorifenyyli-4-oksobutyyli- tai etoksikarbonyyli-ryhmää, mainitaan myös niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

Keksinnön mukaisten lääkkeiden joukosta mainitaan erityisesti ne, joille on tunnusomaista, että A, B, C ja D esittävät vetyatomia, sekä niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat ja etenkin yhdisteet, joiden nimet

5 ovat:

- 1,2,3,4-tetrahydro-2-n-propyyli-10H-/1/-

bentsotiopyrano/3,2-c/pyridin-10-oni ja sen suolat,

- 1,2,3,4-tetrahydro-2-n-butyli-10H-/1/-

bentsotiopyrano/3,2-c/pyridin-10-oni ja sen suolat,

10 - 1,2,3,4-tetrahydro-2-isopentyli-10H-/1/-

bentsotiopyrano/3,2-c/pyridin-10-oni ja sen suolat,

- 1,2,3,4-tetrahydro-2-n-pentyli-10H-/1/-

bentsotiopyrano/3,2-c/pyridin-10-oni ja sen suolat,

15 - 1,2,3,4-tetrahydro-2(4-p-fluorifenyyli-4-okso-butyli)-10H-/1/-bentsotiopyrano/3,2-c/pyridin-10-oni ja sen suolat,

- 1,2,3,4-tetrahydro-2-sykloheksyylimetyyli-8-fluori-10H-/1/-bentsotiopyrano/3,2-c/pyridin-10-oni ja sen suolat,

20 - 1,2,3,4-tetrahydro-2-syklobutyylimetyyli-10H-/1/-bentsotiopyrano/3,2-c/pyridin-10-oni ja sen suolat,

- 1,2,3,4-tetrahydro-2-syklopentyylimetyyli-10H-/1/-bentsotiopyrano/3,2-c/pyridin-10-oni ja sen suolat ja erityisesti

25 - 1,2,3,4-tetrahydro-2-sykloheksyylimetyyli-10H-/1/-bentsotiopyrano/3,2-c/pyridin-10-oni ja sen suolat.

Näitä lääkkeitä käytetään esimerkiksi hoidettaessa neurovegetatiivisia häiriöitä, depressioita, luonnevikojä, käytöshäiriöitä ja neuroottisten tilojen aiheuttamia levottomuustiloja.

30

Tavallisesti käytettävä annos joka vaihtelee käytetyn yhdisteen, hoidettavan kohteen ja syynä olevan taudin mukaan, voi olla esimerkiksi 0,25 mg-1000 mg päivässä ja mieluiten 0,25-400 mg päivässä suun kautta annettuna ihmisellä.

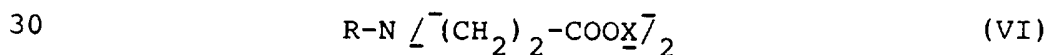
35

Kaavan (I) mukaisia yhdisteitä sekä niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja voidaan käyttää farmaseuttisten valmisteiden tekemiseen, joissa ne ovat vaikuttavana aineena.

5 Kaavan (I) mukaisia johdannaisia ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja voidaan panna lääkkeinä farmaseuttisiin valmisteisiin, jotka on tarkoitettu annettavaksi suun kautta tai parenteraalisesti.

10 Farmaseuttiset valmisteet voivat olla esimerkiksi kiinteinä tai nesteinä ja esiintyä ihmislääketieteessä yleisesti käytetyissä farmaseuttisissa muodoissa, kuten esimerkiksi päällystämättöminä tai päällystettyinä tabletteina, kapseleina, rakeina, suppositoreina, siirapeina, aerosoleina, injektoitavina valmisteina; ne on 15 valmistettu tavanomaisilla menetelmillä. Vaikuttava(t) aine(et) voidaan niissä sekoittaa farmaseuttisissa valmisteissa tavallisesti käytettäviin täyteaineisiin kuten talkkiin, arabikumiin, laktoosiin, tärkkelykseen, magnesiumstearaattiin, kaakaovoihin, vesipitoisiin tai vedettämiin 20 kantajiin, eläin- tai kasvirasvoin, paraffiinijohdannaisiin, glykoleihin, erilaisiin vaadottajiin, dispersantteihin tai emulgaattoreihin, säilöntäaineisiin.

Kaavan (III) mukaiset yhdisteet, joita käytetään keksinnön mukaisen menetelmän lähtöaineina, ovat tunnettuja siinä tapauksessa, että R esittää vetyatomia. Kun R 25 on muu kuin vety, kaavan (III) mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa esimerkiksi tekemällä rengas yhdisteestä, jonka kaava on (VI):

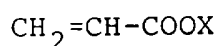


jossa R ja X ovat samat kuin edellä, R muu kuin vety. Tämä renkaanmuodostus voidaan suorittaa esimerkiksi natriumhydridin läsnäollessa liuottimessa kuten tolueenissa, jossa 35 on hiukan alkoholia, esimerkiksi etanolia, liuottimen ja etanolin poistaminen varmistetaan lämmittämällä ja tislamalla.

Kaavan (VI) mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa esimerkiksi saattamalla sopiva kaavan $R-NH_2$ mukainen amiini, jossa R on sama kuin edellä paitsi ei vety, reagoimaan kahden ekvivalentin kanssa akrylaattia, jonka kaava on

5

(VII)



(VII)

toimimalla kuumassa ja liuottimen kuten etanolin läsnäollessa.

10

Seuraavat esimerkit valaisevat keksintöä.

Esimerkki 1

1,2,3,4-tetrahydro-10H-(1)-bentsotiopyrano-
/3,2-c/pyridin-10-onin hydrokloridi

15

35 g polyfosforihappoa kuumennetaan $100^{\circ}C$:seen sekoittaen ja tähän lisätään hitaasti 2,33 g etyyli-4-okso-3-piperidinkarboksylaattia ja $1,1\text{ cm}^3$ tiofenolia.

Seosta sekoitetaan $100^{\circ}C$:ssa 4 tunnin ajan, sitten se kaadetaan 500 cm^3 :iin vettä, lisätään natriumkarbonaattia, kunnes $pH = 8$ ja uutetaan kloroformilla. Orgaaniset faasit pestään vedellä, kuivataan, liuotin haihdutetaan, jäännös liuotetaan pieneen määrään kloroformia ja tehdään happamaksi kloorivetyhappoliuoksella eetterissä.

Eetteriä lisätään, saatu sakka suodatetaan, kiteytetään uudelleen metanolista, jossa on vettä, ja kuivataan (menetelmä A).

20

25

Näin saadaan 1,365 g haluttua yhdistettä (saanto 54 %), $Sp. = 270-272^{\circ}C$ (hajoaminen).

Esimerkit 2-10

30

Käyttämällä samaa menetelmää kuin esimerkissä 1, mutta käyttämällä lähtöaineena kaavan II mukaista yhdistettä, jossa A, B, C ja D merkitsevät samaa kuin jäljempänä olevassa taulukossa, ja kaavan III mukaisia yhdisteitä, jossa R merkitsee samaa kuin jäljempänä olevassa taulukossa I, on valmistettu esimerkin 2-10 mukaiset yhdisteet (katso taulukko I jäljempänä).

35

Sulamislämpötilat ja mikroanalyysit ovat taulukossa II.

Esimerkki 2

5 1,2,3,4-tetrahydro-8-metyyli-10H-(1)-bentsotiopyrano-
/3,2-c/pyridin-10-onin hydrokloridi

Esimerkki 3

1,2,3,4-tetrahydro-7-metoksi-10H-(1)-bentostiopyrano-
/3,2-c/pyridin-10-onin hydrokloridi

Esimerkki 4

10 2,1,3,4-tetrahydro-8-metoksi-10H-(1)-bentsotiopyrano-
/3,2-c/pyridin-10-onin hydrokloridi

Esimerkki 5

15 1,2,3,4-tetrahydro-12H-nafto/1',2,5,6/tiopyrano-
/3,2-c/pyridin-12-onin hydrokloridi

Esimerkki 6

2-bentsyyli-1,2,3,4-tetrahydro-10H-(1)-bentsotio-
pyrano/3,2-c/pyridin-10-onin hydrokloridi.

Esimerkki 7

20 8-kloori-1,2,3,4-tetrahydro-10H-(1)-bentsotiopyrano/-
3,2-c/pyridin-10-onin hydrokloridi

Esimerkki 8

1,2,3,4-tetrahydro-12H-nafto/1',2',6,5/tiopyrano/-
3,2-c/pyridin-12-onin hydrokloridi

Esimerkki 9

25 1,2,3,4-tetrahydro-8-nitro-10H-(1)-bentsotiopyrano-
/3,2-c/pyridin-10-onin hydrokloridi

Esimerkki 10

8-asetamido-1,2,3,4-tetrahydro-10H-(1)-bentostio-
pyrano/3,2-c/pyridin-10-onin hydrokloridi

30 Esimerkki 11

1,2,3,4-tetrahydro-2-n-propyyli-10H-(1)-bentsotio-
pyrano/3,2-c/pyridin-10-onin hydrokloridi

35 Kahdenkymmenen minuutin aikana lisätään liuos, jos-
sa on 1,44 cm³ n-propyylijodidia 10 cm³:ssä etanolia,
pystyjäähdyttäjän alla olevaan kiehuvaan liuokseen, jossa
on 2,5 g 1,2,3,4-tetrahydro-10H-(1)-bentsotiopyrano/3,2-c/-

pyridin-10-onin hydrokloridia ja 5 cm³ trietyyliamiinia
100 cm³:ssä etanolia.

Pidetään pystyjäähdyttäjän alla 4 tuntia, jonka
jälkeen ohutlevyllä suoritettu kromatografia (silikageeli,
5 CH₂CL₂ + 10 % MeOH) osoittaa, että lähtöaine on hävinnyt.

Liuotin haihdutetaan, jäännökseen lisätään
kloroformia ja laimeata kloorivetyhappoa.

Vesifaasi tehdään emäksiseksi pH = 8:aan lisäämällä
natriumkarbonaattia ja uutetaan kloroformilla.

10 Orgaaniset faasit pestään vedellä, kuivataan ja haih-
dutetaan kuiviin. Jäännös puhdistetaan silikageelikromato-
grafiolla käyttäen eluanttia 1 % metyleenikloridia metano-
lissa. Saatu kiinteä yhdiste liuotetaan kloroformiin, teh-
dään sitten happamaksi lisäämällä kloorivetyhappoliuosta
15 eetterissä. Lisätään vielä eetteriä, näin saatu sakka suo-
datetaan, kiteytetään uudestaan etanolista ja kuivataan
(menetelmä B₁). Näin saadaan 1,75 g haluttua yhdistettä
(saanto 80 %). Sp. = 218-221°C.

Esimerkit 12-18

20 Käyttämällä samaa menetelmää kuin esimerkissä 11,
mutta käyttämällä lähtöaineena kaavan I_A mukaista yhdis-
tettä, jossa A, B, C ja D merkitsevät samaa kuin jäljem-
pänä olevassa taulukossa I ja R esittää vetyatomia, ja
kaavan IV mukaista yhdistettä, jossa R' merkitsee samaa
25 kuin jäljempänä olevassa taulukossa I, on valmistettu
esimerkkien 12-18 mukaiset yhdisteet. (Katso taulukko I
jäljempänä).

Sulamispisteet ja mikroanalyysit ovat taulukossa II.

Esimerkki 12

30 1,2,3,4-tetrahydro-2-metyyli-10H-(1)-bentsotiopyrano-
/3,2-c/pyridin-10-onin hydrokloridi

Esimerkki 13

2-etyyli-1,2,3,4-tetrahydro-10H-(1)-bentsotiopyrano-
/3,2-c/pyridin-10-onin hydrokloridi

Esimerkki 14

35 2-n-butyli-1,2,3,4-tetrahydro-10H-(1)-bentsotio-
pyrano/3,2-c/pyridin-10-onin hydrokloridi

Esimerkki 15

1,2,3,4-tetrahydro-2-isopentyyli-10H-(1)-bentsotiopyrano/3,2-c/pyridin-10-onin hydrokloridi

Esimerkki 16

5 2-(4-p-fluorifenyyli-4-oksobutyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-10H-(1)-bentsotiopyrano/3,2-c/pyridin-10-onin hydrokloridi

Esimerkki 17

10 1,2,3,4-tetrahydro-2-n-pentyyli-10H-(1)-bentsotiopyrano/3,2-c/pyridin-10-onin hydrokloridi

Esimerkki 18

2-n-heksyyli-1,2,3,4-tetrahydro-10H-(1)-bentsotiopyrano/3,2-c/pyridin-10-onin hydrokloridi

Esimerkki 19

15 1,2,3,4-tetrahydro-2-isobutyyli-10H-(1)-bentsotiopyrano/3,2-c/pyridin-10-onin hydrokloridi

Kolmennkymmenen minuutin aikana 100°C:ssa lisätään liuos, jossa on 1,58 cm³ isobutyylibromidia 10 cm³:ssä dimetyyliformamidia, seokseen, jossa on 2,46 g 1,2,3,4-tetrahydro-10H-(1)-bentsotiopyrano/3,2-c/pyridin-10-onia, 2,81 g vedetöntä kaliumkarbonaattia ja 0,1 g kaliumjodidia 100 cm³:ssä dimetyyliformamidia. Seosta sekoitetaan 100°C:ssa kuuden tunnin ajan, sitten se kaadetaan 500 cm³:iin vettä ja uutetaan etyyliasetaatilla.

25 Orgaaninen faasi konsentroidaan ja tehdään happamaksi kloorivetyhapon ja eetterin seoksella. Lisätään eetteriä, suodatetaan saatu sakka ja kiteytetään etanolista ja kuivataan (menetelmä B₂).

30 Näin saadaan 1,32 g haluttua yhdistettä (saanto 44 %). Sp. = 202-203°C (hajoaminen).

Esimerkki 20

2-sykloheksyylimetyyli-1,2,3,4-tetrahydro-10H-(1)-bentsotiopyrano/3,2-c/pyridin-10-onin hydrokloridi

35 Käyttämällä samaa menetelmää kuin esimerkissä 19, mutta käyttämällä lähtöaineena 1,2,3,4-tetrahydro-10H-(1)-bentsotiopyrano/3,2-c/pyridin-10-onin hydrokloridia, saadaan haluttu yhdiste (katso taulukko I jäljempänä).

Sulamispiste ja mikroanalyysit ovat taulukossa II.

Esimerkki 21

2-(2-etoksikarbonyylietyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-10H-(1)-bentsotiopyrano/3,2-c/pyridin-10-onin hydrokloridi

Pidetään pystyjäähdyttäjän alla kaksikymmentä
 5 tuntia seosta, jossa on 2 g 1,2,3,4-tetrahydro-10H-(1)-bentsotiopyrano/3,2-c/pyridin-10 onia (saatu hydrokloridista emäksisellä käsittelyllä) ja 0,95 cm³ etyyliakrylaattia 60 cm³:ssä etanolia. Saatu seos haihdutetaan, jäljelle jäänyt öljy liuotetaan metyleenikloridiin ja
 10 tehdään happamaksi kloorivetyhapon ja eetterin seoksella. Lisätään eetteriä, suodatetaan saatu sakka ja kiteytetään uudestaan etanolista, sitten kuivataan (menetelmä C).

Näin saadaan 1,54 g haluttua yhdistettä (saanto 55 %). Sp. = 190-192,5°C (hajoaminen).

15

Esimerkit 22-23

Käyttämällä samaa menetelmää kuin esimerkissä 21, mutta käyttämällä lähtöaineena 1,2,3,4-tetrahydro-10H-(1)-bentsotiopyrano/3,2-c/pyridin-10-onia ja kaavan V mukaista yhdistettä, on valmistettu esimerkkien 22 ja 23 mukaiset yhdisteet (katso taulukko I jäljempänä);

20

Sulamispiste ja mikroanalyysit ovat taulukossa II.

Esimerkki 22

2-(2-syanoetyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-10H-(1)-bentsotiopyrano/3,2-c/pyridin-10-onin hydrokloridi

25

Esimerkki 23

2-(2-karbamyylietyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-10H-(1)-bentsotiopyrano/3,2-c/pyridin-10-onin hydrokloridi

Esimerkki 24

2-sykloheksyyliimetyyli-8-fluori-1,2,3,4-tetrahydro-10H-(1)-bentostiopyrano/3,2-c/pyridin-10-onin hydrokloridi

30

Vaihe 1

Dietyyli 3,3'-sykloheksyyliimetyyliaminobispropionaatti liuotetaan 100 cm³:iin etanolia, lisätään sitten
 35 hitaasti 57,7 g etyyliakrylaattia ja pannan pystyjäähdyttäjän alle kahdeksikymmeneksi tunniksi.

Liuotin ja etyyliakrylaattiylimäärä haihdutetaan vakuumissa, sitten jäljelle jäänyt öljy tislataan alennetussa paineessa.

5 Näin saadaan 50,4 g (saanto 84 %) haluttua yhdistettä. Kp. 154-156°C 0,5 mm Hg paineessa.

Vaihe 2

Etyyli-1-sykloheksyylimetyyli-4-oksopiperidin-3-karboksylaatin hydrokloridi.

10 39 g vaiheessa 1 saatua yhdistettä liuotetaan 250 cm³:iin tolueenia, sitten lisätään typpiatomosfäärisä sekoittaen 5 g 80 % natriumhydridiä kivennäisöljyssä, sitten muutamia tippoja etanolia.

15 Saatua seosta kuumennetaan hitaasti etanoli-tolueeni-seoksen tislaukseksi, kunnes tisleen lämpötila saavuttaa 110°C. Jäähdytetään huoneen lämpötilaan, lisätään sitten hitaasti sekoittaen 15 cm³ väkevää kloorivetyhappoa.

Lisätään mahdollisimman vähän vettä muodostuneen natriumkloridisakan liuottamiseksi ja orgaaninen faasi erotetaan.

20 Vesifaasi uutetaan eetterillä, sitten orgaaniset faasit yhdistetään ja pestään vedellä ja kuivataan.

Tähän lisätään 50 cm³ 10 % kloorivetyhappoliuosta etanolissa yhdisteen saostamiseksi hydrokloridina. Tämä suodatetaan, pestään eetterillä ja kuivataan.

25 Näin saadaan 25 g (66 % saanto) haluttua yhdistettä. Sp. = 153°C.

Vaihe 3

30 2-sykloheksyylimetyyli-8-fluori-1,2,3,4-tetrahydro-10H-(1)-bentsotiopyrano/3,2-c/pyridin-10-onin hydrokloridi.

80 g polyfosforihappoa kuumennetaan 100-120°C:seen, sitten lisätään sekoittaen kahdenkymmenen minuutin aikana 6,68 g vaiheessa 2 saatua yhdistettä ja 2,51 g parafluoriotiofenolia, kumpikin näistä lisäyksistä tehdään kaksi
35 kertaa.

Lämpötila pidetään 110°C:ssa kahden tunnin ajan. Syntynyt keltainen liuos kaadetaan veteen, sitten siihen lisätään natriumkarbonaattia, kunnes pH = 8. Saatu sakka suodatetaan, pestään vedellä ja sitten liuotetaan metyleenikloridiin. Liuos pestään vedellä, kuivataan ja liuotin haihdutetaan. Jäännös liuotetaan etyyliasetaatin ja etanolin seokseen, sitten siihen lisätään 10 cm³ 10 % kloorivetyhappoliuosta etanolissa suolan saostamiseksi. Se suodatetaan, pestään etanolilla ja kuivataan. Näin saadaan 2,73 g haluttua yhdistettä (saanto 39 %). Sp. = 243°C (hajoaminen).

Analyysi: C₁₉H₂₃NOSCIF

Laskettu: C % 62,03 H % 6,30 N % 3,81 Cl % 9,64
S % 8,71 F % 5,16

Havaittu: C % 61,75 H % 6,37 N % 3,74 Cl % 9,83
S % 8,72 F % 5,07

Esimerkit 25-37

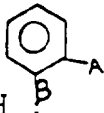
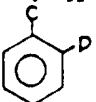
Valmistetaan sopivista lähtöaineista kaavan I mukaisia yhdisteitä jossa A = B = C = D = H ja jossa R on kuvattu jäljempänä olevassa taulukossa III.

Käytetyt menetelmät ovat samoja kuin esimerkeissä 11-19 (menetelmä B).

Esimerkin 37 yhdiste on valmistettu samalla menetelmällä kuin esimerkissä 24.

Näille yhdisteille saadut vakiot ovat jäljempänä olevassa taulukossa III.

Taulukko I (osa 1)

	Lsi- merkki	A	B	C	D	R	Synteesi- menetelmä
5	1	H	H	H	H	H, HCl	A
	2	H	Me	H	H	H, HCl	A
10	3	H	H	OMe	H	H, HCl	A
	4	H	OMe	H	H	H, HCl	A
	5			H	H	H, HCl	A
	6	H	H	H	H	CH_2  .HCl	A
15	7	H	Cl	H	H	H, HCl	A
	8	H	H			H, HCl	A
	9	H	NO ₂	H	H	H, HCl	A
20	10	H	NHAC	H	H	H, HCl	A
	11	H	H	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, HCl	B ₁
	12	H	H	H	H	CH_3 , HCl	B ₁
25	13	H	H	H	H	CH_2CH_3 , HCl	B ₁
	14	H	H	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, HCl	B ₁
	15	H	H	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, HCl	B ₁
	16	H	H	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$  F, HCl	B ₁
30	17	H	H	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, HCl	B ₁
	18	H	H	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, HCl	B ₁
	19	H	H	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, HCl	B ₂
	20	H	H	H	H	CH_2  , HCl	B ₂
35	21	H	H	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$, HCl	C
	22	H	H	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$, HCl	C
	23	H	H	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2$, HCl	C

Taulukko I (osa 2)

	Esi- merkki:	Saanto (%):	Uudelleen- kiteytys liuotin:	IR(cm^{-1}) KBr.
5	1	55	MeOH/H ₂ O	3420br, 2800br, 1610, 1590, 1440, 1395, 1180, 1080, 1020, 740.
	2	65	MeOH	3440br, 2750br, 1620, 1600, 1415, 1335, 1105, 825, 765.
10	3	61	MeOH/H ₂ O	3430br, 2740br, 1615, 1595, 1420, 1240, 1035, 850, 760.
	4	58	MeOH	3520br, 2740br, 1600br, 1485, 1425, 1220, 1125, 825, 765.
	5	59	MeOH	3500br, 2760br, 1595br, 1423, 1395, 1120, 820, 795, 745.
	6	53	EtOH/H ₂ O	3410br, 2390br, 1620, 1595, 1440, 1380, 745.
15	7	43	MeOH/H ₂ O	3450br, 2750br, 1610, 1590, 1415, 1330, 1095, 825, 765.
	8	60	MeOH/H ₂ O	3400br, 2800br, 1605, 1580, 1400, 1190, 820, 760.
	9	10	EtOH/H ₂ O	3500br, 2960, 1625, 1610, 1530, 1345 738.
	10		MeOH/H ₂ O	
20	11	60	EtOH	3450br, 2470br, 1625, 1595, 1440, 1385, 1330, 985, 795, 740.
	12	37	EtOH	3500br, 2500br, 1620, 1580br, 1480, 1435, 1395, 1330, 1195, 1080, 995, 820, 790, 745, 730.
	13	52	EtOH	3400br, 2500br, 1615, 1595, 1445, 1325, 740, 735.
25	14	43	EtOH	3480br, 2500br, 1620, 1595, 1440, 1385, 1325, 740.
	15	45	EtOH	3450br, 2500br, 1620br, 1390, 1320, 740, 1440.
	16	25		3450br, 2440br, 1690, 1600br, 1215, 1155, 975, 740.
30	17	51	EtOH/EtOAc	3500br, 2500br, 1630, 1600, 1445, 1390, 1330, 950, 745.
	18	57	EtOH/EtOAc	3500br, 2950, 2400br, 1630, 1595, 1445br, 1390, 1330, 795, 745.
	19	44	EtOH/H ₂ O	3500br, 2500br, 1620, 1590, 1440, 1420, 1385, 1325, 980, 735.
	20	35	EtOH	3500br, 2450br, 1630, 1595, 1445, 1385, 1325, 980, 745.
35	21	55	EtOH	3450br, 2500br, 1745, 1620, 1595, 1445, 1390, 1325, 1200, 1080, 1030, 745.
	22	63	EtOH/H ₂ O	3500br, 2460br, 2230, 1620, 1595, 1475, 1430br, 1390, 1330, 970, 745.
	23	60	MeOH/H ₂ O	3350br, 2550br, 1675, 1620, 1590, 1445, 1425, 1400, 1325, 745.

Taulukko III

Esim. no.	R	Sp(°C)	Laskettu					Havaittu				
			C	H	N	Cl	S	C	H	N	Cl	S
25	 HCl.0.33H ₂ O	257° (haj.)	61,24	5,99	4,46	11,30	10,21	61,11	6,02	4,37	11,33	10,21
26	 HCl	244 (haj.)	63,44	6,26	4,35	11,01	9,96	63,19	6,24	4,27	10,97	9,85
27	 HCl	240 (haj.)										
28	 HCl	241 (haj.)	65,20	7,25	3,80	9,62	8,70	65,32	7,22	3,78	9,81	8,88
29	 HCl	256 (haj.)	65,59	6,38	4,03	10,19	9,22	64,96	6,35	4,01	10,25	9,17
30	 free base	115°	73,35	7,69	4,28	-	9,79	73,49	7,69	4,21	-	9,81
31	 free base	99°	65,23	6,39	4,23	-	9,67	65,20	6,37	4,24	-	9,80
32	 Ph HCl	238 (haj.)	65,47	5,77	3,82	9,66	8,74	65,85	5,72	3,84	10,01	8,93
33	 HCl	255 (haj.)	64,60	4,88	3,77	9,53	8,62	64,37	4,96	3,71	9,51	8,57
34	 HCl.0.25H ₂ O	257 (haj.)	60,39	5,58	4,70	11,88	10,75	60,41	5,65	4,59	11,87	10,63
35	 HCl.0.25H ₂ O	239°	55,62	5,50	4,62	11,73	10,60	55,74	5,49	4,53	11,63	10,60
36	 HCl.0.5H ₂ O	265° (haj.)	60,47	5,30	9,62	8,11	7,34	60,69	5,37	9,62	8,27	7,30
37	 HCl	243° (haj.)	64,36	6,60	4,17	10,55	9,54	64,13	6,64	4,09	10,63	9,74

Esimerkki 38

2-sykloheksyylimetyyli-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydro-10H-/1/-bentsotiopyrano/3,2-c/pyridin-10-onin hydrokloridi

Käyttämällä samaa menetelmää kuin esimerkissä 24, muutta käyttämällä p-metoksitiofenolia p-fluoritiofenolin sijasta, saadaan haluttu yhdiste. Sp. = 321°C (hajoaminen). IR (KBr) 2920 cm⁻¹, 2840 cm⁻¹, 2300-2600 cm⁻¹, 1690 cm⁻¹ NMR (vapaa emäs - CDCl₃)

	2,1	1H	d (j = 2,5 Hz)	H ₉
10	2,67	1H	d (J = 9 Hz)	H ₆
	2,9	1H	dd (J = 2,5 ja 9 Hz)	H ₇
	6,14	3H	s	OMe
	6,48	2H	bs	2xH ₁
	7,37	4H	bs	2x(H ₃ +H ₄)
15	7,65	2H	bd (J = 6 Hz)	N-CH ₂
	7,9-9,5		m	sykloheksyyli

Analyysi: C₂₀H₂₆NCISO₂

Laskettu: C% 63,22 H% 6,90 N% 3,69 Cl% 9,33

S% 8,44

20 Havittu: C% 63,03 H% 6,91 N% 3,64 Cl% 9,43

S% 8,51

Esimerkki 39

On valmistettu seuraavan kaavan mukaisia tabletteja:

Esimerkin 20 yhdistettä 25 mg
25 Täyteainetta, kunnes tabletin paino on 150 mg
(täyteaineen tarkempi koostumus: laktoosi, tärkkelys, talkki, magnesiumstearaatti).

Esimerkki 40

On valmistettu seuraavan kaavan mukaisia tabletteja:

30 Esimerkin 16 yhdistettä 25 mg
Täyteainetta, kunnes tabletin paino on 150 mg
(täyteaineen tarkempi koostumus: laktoosi, tärkkelys, talkki, magnesiumstearaatti).

Farmakologinen vaikutusKoe A

$[^3\text{H}]$ spiroperidolin sitoutuminen "dopaminergisiin" reseptoreihin rotan aivojuovion membraanissa.

- 5 $[^3\text{H}]$ spiroperidolin sitoutuminen rotan aivojuovion membraaneihin vaikuttaa dopamiiniergistyyppiseltä komponentilta (Leysen, J.E. et al. Nature 272. 168-171 (1978)). Aivojuovion membaaritasolla saadut vaikutukset viittaavat neuroleptisten yhdisteiden antidopamiiniergiseen
- 10 vaikutukseen.

Materiaali ja menetelmä

- Radioaktiivinen ligandi: /fenyyli-4(n)- ^3H /spiroperidolia (Amersham International, TRK 570, 21 Ci/mmol) käytettiin, säilytettiin liuotettuna etanoliin ($1\mu\text{Ci}/\mu\text{l}$). Tämä
- 15 liuos laimennettiin etanoliin ($250\mu\text{Ci}/1\text{ ml}$) ja tämä kantaliuos laimennettiin puskuriin ($3,2/10\ 000$). Koe suoritettiin $0,1\text{ ml}$:lla tätä liuosta (inkubaatioliuoksen lopullinen tilavuus oli 2 ml).

- = $0,19\text{ nM }/^3\text{H}/\text{spiroperidolia}$
- 20 = $0,08\mu\text{Ci}/\text{näyte}$.

Puskuri

Käytetty puskuri oli $50\text{ mM Tris-HCl pH }7,6$, jossa oli seuraavat yhdisteet:

- | | |
|-------------------|--------|
| NaCl | 120 mM |
| 25 KCl | 5 mM |
| MgCl ₂ | 1 mM |
| CaCl ₂ | 2 mM |
| Pargyliini | 10 mM |
| Askorbiinihappo | 0,1 % |

30 Membranien valmistus

- Aivojuovio leikattiin 4 urosrotan (GFHB) aivoista J. GLOWINSKIN ja L.L. IVERSENin menetelmän mukaisesti (Eur. J. Pharmacol. 49, 201-202 (1978)). Aivojen otsalohkon kuorikerrosta pidettiin "C"-osaa vastaavana kuorikerroksudoksena (katso viite).
- 35

Eläimet tapettiin katkaisemalla pää ja kudokset homogenisoitiin leikkaamisen jälkeen 0°C:ssa 20 tilavuuteen 0,32 M sakkarosia Teflon/lasi-homogenisaattorilla. Homogenaatti sentrifugoitiin 100 g:ssa 10 minuutin ajan ja supernatantti sentrifugoitiin uudestaan 30 000 g:ssa 30 minuuttia. Supernatantti heitettiin pois ja sakka suspendoitiin uudestaan homogenisoimalla 30 tilavuuteen puskuria 0°C:ssa

Epäspesifinen sitoutuminen

10 Epäspesifinen sitoutuminen määritettiin lisäämällä kylmää butaklamolia (1 μ M) 0-näytteisiin. Käytetty butaklamolin vesiliuos oli 20 μ M.

Tutkittavat yhdisteet

15 Liuokset valmistettiin tislattuun veteen konsentraatiossa, joka oli 20 kertaa niin suuri kuin näytteen lopullinen konsentraatio.

Suoritus

1,3 ml puskuria
0,5 ml membraanisuspensiota
20 0,1 ml tislattua vettä tai yhdisteen liuosta
0,1 ml ^3H /spiroperidolia.
Putkia pidettiin jäissä. ^3H /spiroperidolin lisäyksen jälkeen näytteitä inkuboitiin 37 C:ssa 10 minuuttia. Membraanit erotettiin suodattamalla Whatman GF/C-suodattimilla vakuumissa, sitten niitä huuhdeltiin 2 x 10 ml:lla puskuria 0°C:ssa. Suodokset kuivattiin 80°C:ssa ja radioaktiivisuus mitattiin 5 ml:ssa aconofluoria (NEN). Kaikki näytteet tehtiin kolmena rinnakkaisena.

30 Jäljempänä olevaan taulukkoon on koottu tulokset aivojuoviomembraanien reseptoreihin sitoutuneen [^3H]-spiroperidolin syrjäytymisestä (koe A). Tulokset on ilmaistu Cl_{50} (nM). Ne on saatu graafisesti käytetyn annoksen logaritmistä spesifisen merkkiaineen aiheuttaman inhibiitioprosentin funktiona.

Koe B

$[^3\text{H}]$ pratsosiinin sitoutuminen rotan aivojen otsalohkon kuorikerroksen alfa-1 reseptoreihin.

5 $[^3\text{H}]$ pratsosiinin sitoutuminen rotan aivojen otsalohkon kuorikerroksen membraaneihin vaikuttaa pääasiassa serotoniergiseltä. Tiettyjen yhdisteiden kyky syrjäyttää tämä aivojen otsalohkon kuorikerroksen reseptoreihin sitoutunut radioaktiivinen merkkiaine korreloi hyvin muihin serotoniergisiin vaikutusmalleihin, yhtä hyvin vaikut-
10 tajiin kuin vastavaikuttajiinkin.

Materiaalit ja menetelmät

Radioaktiivinen ligandi: $[^3\text{H}]$ pratsoniinia (Amersham International TRK 647,28 Ci/mmol) käytettiin etanoliliuokseen säilytettynä (1 uCi/ μl). Tämä kantaliuos laimennettiin
15 puskurilla (1/18000). Koe suoritettiin 0,1 ml:lla tätä liuosta (inkubaatioliuoksen lopullinen tilavuus oli 2,1 ml).

= 0,1 nM $[^3\text{H}]$ pratsosiinia

= 0,0056 μCi /näyte

Membraanien valmistus

20 Aivojuovio leikattiin 4 urosrotan (CFHB) aivoista ja homogenisoitiin 0°C:ssa 20 tilavuuteen 0,32 M sakkaroosia Teflon/lasihomogenisaattorilla. Homogenaatti sentrifugoitiiin 1000 g:ssa 10 minuutin ajan ja supernatantti sentrifugoitiin uudelleen 30 000 g:ssa 30 minuutin ajan.
25 Supernatantti heitettiin pois ja sakka suspendoitiin uudestaan homogenisoimalla 50 tilavuuden kanssa puskuria, joka oli 50 mM Tris-HCl pH 7,5.

Epäspesifinen sitoutuminen

Epäspesifinen sitoutuminen määritettiin lisäämällä
30 100 μM noradrenaliinia 0-näytteisiin. Käytetään juuri valmistettua 2 mM noradrenaliiniliuosta, joka on valmistettu 0,1 % askorbiinihappoliuokseen.

Tutkittavat yhdisteet

35 Liuokset valmistettiin tislattuun veteen konsentraatiossa, joka oli 20 kertaa niin suuri kuin lopullinen konsentraatio.

Suoritus

- 1,3 ml puskuria
 0,5 ml membraanisuspensiota
 0,1 ml tislattua vettä tai yhdisteen liuosta
 5 0,1 ml [^3H]pratsosiiniliuosta.
 Putkia pidettiin jäissä. [^3H]pratsosiinin lisäyk-
 sen jälkeen näytteitä inkuboitiin 25°C:ssa 30 minuutin
 ajan. Membraanit erotettiin suodattamalla Whatman CF/C
 suodattimilla vakuumissa, sitten niitä huuhdeltiin
 10 2 x 10 ml:lla puskuria 0°C:ssa. Suodokset kuivatettiin
 80°C:ssa ja radioaktiivisuus mitattiin 5 ml:ssa econo-
 fluoria (NEN). Kaikki näytteet tehtiin kolmena rinnak-
 kaisena.

- Jäljempänä olevaan taulukkoon on koottu tulokset
 15 aivojuoviomembraanien resepteereihin sitoutuneen [^3H]-
 pratsosiinin syrjäytymisestä. Tulokset on ilmaistu
 Cl_{50} (nM). Ne on saatu graafisesti käytetyn annoksen
 logaritmista spesifisen merkkiaineen aiheuttamaan
 inhibiitioprosentin funktiona.

20 Koe C

Sitoutuminen rotan aivojen kuorikerroksen
 membraanien alfa-2 reseptoreihin [^3H]dihydroergokryptiiniä
 käyttämällä

- Aivojen kuorikerroksen membraaneissa [^3H]dihydro-
 25 ergokryptiini sitoutuu alfa-1 ja alfa-2 reseptoreihin
 jäljempänä olevissa koeolosuhteissa, noin 80 % sitoutumi-
 sesta tapahtuu alfa-2 reseptoreihin.

Materiaalit ja menetelmät

- Radioaktiivinen ligandi: /9,10(n)- ^3H /9,10-dihydro-
 30 ergokryptiiniä (Amersham International TRK 555 17,5 C/mmol)
 käytettiin liuoksena 1 $\mu\text{Ci}/\mu\text{l}$. Tämä liuos laimennettiin
 1/6250 puskuriin. 0,1 ml saatua liuosta lisättiin 2 ml:aan
 tutkittavaa liuosta.

- = 0,45 nM [^3H]dihydroergokryptiinia
 35 = 0,016 $\mu\text{Ci}/\text{näyte}$

Membraanien valmistus

Katso edellä olevaa koetta B.

Epäspesifinen sitoutuminen

Katso edellä olevaa koetta B.

Tutkittava näyte

Katso edellä olevaa koetta B.

5 Suoritus

Suoritus on sama kuin edellä olevassa kokeessa B, paitsi että inkubointi suoritetaan 25°C:ssa 45 minuutin ajan valolta suojattuna.

10 Tulokset kokeesta C on koottu jäljempänä olevaan taulukkoon.

Koe D

Sitoutuminen rotan aivojen kuorikerroksen membraanien muskariinireseptoreihin [^3H]kvinuklidyylibentsylaattia käyttämällä

15 Rotan aivohomogenaatissa on sitoutumiskohtia, joilla on suuri affiniteetti [^3H]kvinuklidyylibentsylaattiin. Sitoutumiskohdan ominaisuudet muistuttavat kolinergisiä muskariinireseptoreita. Muskariinivaikuttajat ja vastavaikuttajat syrjäyttävät spesifisen sidoksen [^3H]kvinuklidyylibentsilaatin, voimakkuudella, joka on suhteessa
20 niiden farmakologisen vaikutuksen voimakkuutteen. Anti-depressiivisten ja neuroleptisten lääkkeiden antikoliergisillä vaikutuksilla voi olla seurauksia ihmisille käytettäessä, sillä ihmisillä on huono toleranssi näiden yhdisteiden suhteen. (Snyder et al. Arch.Gen.Psychiat. 34
25 (2) 326-329 (1977)).

Radioaktiivinen ligandi: Käytettiin DL (3-[^3H])-kvinuklidyylibentsilattia (Amersham International TRK 506, 12 Ci/mmol) liuoksena 1 $\mu\text{Ci}/\mu\text{l}$. Tämä liuos laimennettiin
30 puskurilla (1/13333). Koe suoritettiin 0,1 ml:lla tätä liuosta (inkubaatioliuoksen lopullinen tilavuus oli 2,1 ml).

= 0,31 nM [^3H] kvinukliidyylibentsilaattia
= 0,0075 $\mu\text{Ci}/\text{näyte}$.

Membraanien valmistus

Suoritetaan kuten kokeessa B.

Epäspesifinen sitoutuminen

- Epäspesifinen sitoutuminen määritetään lisäämällä 100 uM kylmää oksotremoriinin seskvifumaraattia 0-näytteisiin. Käytetään 2 mM oksotremoriiniliuosta tislatussa vedessä.
- 5

Tutkittavat yhdisteet

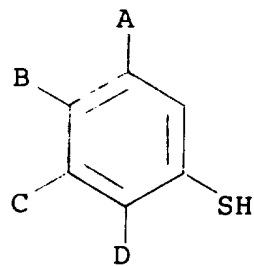
Katso edellä oleva koe B.

Suoritus

- Suoritus on identtinen edellä olevan kokeen B kanssa, paitsi että inkubaatio suoritetaan 60 minuutin ajan 25°C:ssa.
- 10

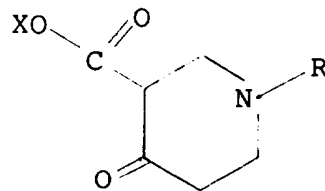
Kokeen D tulokset on koottu seuraavalla sivulla olevaan taulukkoon.

CI ₅₀ μ M				
Esimerkki	Koe A Reseptori DA	B α_1	C α_2	D Muskariini
5	1	6,5	6,6	0,6
	2	> 10	> 10	32,0
	3	> 10	> 10	45,7
	4	> 10	7,8	26,9
	5	5,2	1,7	57,5
10	6	0,68	4,0	19,5
	7	5,1	> 10	> 100
	8	0,68	0,74	85,1
	11	0,49	1,3	8,1
	12	2,8	3,1	> 100
15	13	1,0	1,5	32,4
	14	0,08	0,89	44,7
	15	0,06	0,68	75,8
	16	0,02	0,02	87,1
	17	0,07	0,31	> 100
20	18	0,13	0,40	39,3
	19	0,10	4,6	15,8
	20	0,01	2,7	> 100
	21	0,78	7,1	> 100
	22	> 10	> 10	100
25	23	4,2	5,9	> 100
	24	0,04	> 10	> 100
	25	0,22	1,23	> 100
	26	0,06	0,69	43,0
	27	0,04	0,68	50,0
30	28	0,15	2,82	57,5
	29	0,17	2,63	> 100
	30	0,18	1,15	> 100
	31	0,56	3,40	> 100
	32	0,23	0,17	74,1
35	33	> 10	> 10	46,8
	34	2,81	3,98	> 100
	35	10	10,0	37,2
	36	0,03	0,19	71,0
	37	0,16	1,59	44,7
40	38	0,76	> 10	11,7
				91,2



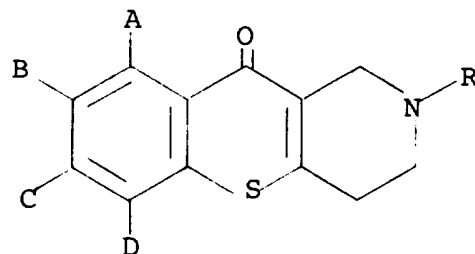
(II)

jossa A, B, C ja D tarkoittavat samaa kuin edellä, konden-
soidaan kaavan (III) mukaisen 4-piperidonin tai sen suolan
kanssa



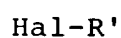
(III)

jossa X on 1 - 8 hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä ja R
tarkoittaa samaa kuin edellä, yhdisteen saamiseksi, jonka
kaava on



(I)

jossa A, B, C, D ja R tarkoittavat samaa kuin edellä, ja
että näin saatu kaavan (I) mukainen yhdiste haluttaessa
eristetään ja tarvittaessa muutetaan suolaksi, tai
siinä tapauksessa, että on valmistettu kaavan (I) mukainen
yhdiste, jossa R on vetyatomi, tämä yhdiste joko saatetaan
reagoimaan halogeenijohdannaisen kanssa, jonka kaava on

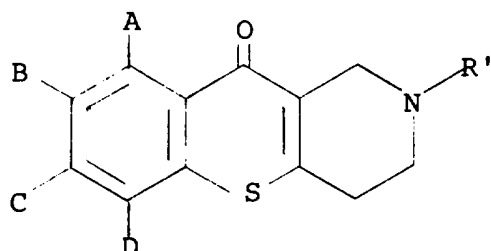


(IV)

jossa Hal on kloori-, bromi- tai jodiatomi ja R' tarkoittaa
samaa kuin edellä lukuunottamatta fenyyliä, yhdisteen

saamiseksi, jonka kaava on:

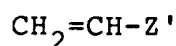
5



(I')

jossa A, B, C, D ja R' tarkoittavat samaa kuin edellä ja
 10 joka yhdiste tarvittaessa eristetään ja että kaavan (I')
 mukainen yhdiste haluttaessa muutetaan suolaksi,
tai kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R on vetyatomi, saa-
 tetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka kaava on

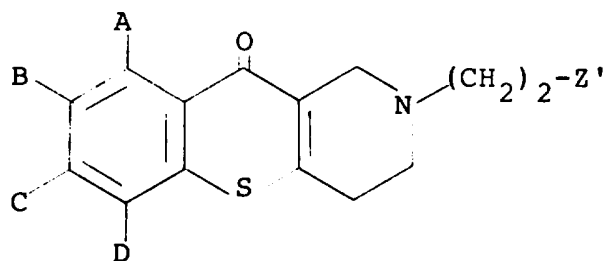
15



(V)

jossa Z' on alkoksikarbonyyli-, syano- tai karbamoyyliryh-
 mä, yhdisteen saamiseksi, jonka kaava on

20



(I'')

25

jossa A, B, C, D ja Z' tarkoittavat samaa kuin edellä, jo-
 ka yhdiste eristetään ja tarvittaessa muutetaan suolaksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n -
 n e t t u siitä, että lähtöaineena käytetään kaavan (II)
 30 mukaista tiolia, jossa A on vetyatomi ja B on vetyatomi,
 metyyli-, metoksi-, nitro- tai asetamidoryhmä tai kloori-
 tai fluoriatomi tai B muodostaa yhdessä A:n ja niiden hii-
 liatomien kanssa, joihin ne ovat sitoutuneet, bentseeniren-
 kaan, C on vetyatomi tai metoksiryhmä ja D on vetyatomi tai
 35 muodostaa yhdessä C:n ja niiden hiiliatomien kanssa, joihin
 ne ovat sitoutuneet, bentseenirenkaan.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä,

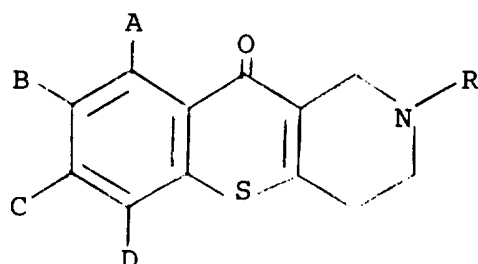
t u n n e t t u siitä, että lähtöaineena käytetään kaavan IV mukaista johdannaista, jossa R' on 1 - 9 hiiliatomia sisältävä suoraketjuinen tai haarautunut alkyyliryhmä, bentsyyli-ryhmä, sykloheksyyli-ryhmä tai p-fluorifenyyli-
5 4-oksobutyyli- tai etoksikarbonyyli-ryhmä.

4. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että lähtöaineena käytetään kaavan (II) mukaista tiolia, jossa A, B, C ja D tarkoittavat vetyatomia.

10 5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että lähtöaineena käytetään kaavan (IV) mukaista johdannaista, jossa R' on sykloheksyyli-ryhmä.

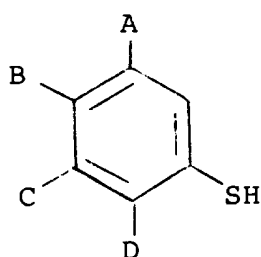
Patentkrav

1. Förfarande för framställning av nya, terapeutiskt användbara bensotiotiopyranopyridinoner med formeln (I)



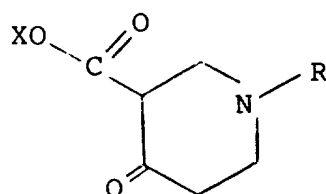
(I)

vari A, B, C och D, vilka kan vara lika eller olika, betecknar en väteatom, en 1 - 3 kolatomer innehållande alkylgrupp med rak eller förgrenad kedja, en 1 - 3 kolatomer innehållande alkoxigrupp med rak eller förgrenad kedja, en nitrogrupp, en acetamidogrupp eller en halogenatom eller den ena av grupperna A och B samt C och D bildar tillsammans med de kolatomer, vilka de är bundna vid, en bensenring, och den andra har ovan angiven betydelse, och R är en väteatom eller en grupp R', vari R' betecknar en 1 - 9 kolatomer innehållande alkylgrupp med rak eller förgrenad kedja eller en 2 - 9 kolatomer innehållande alkenylgrupp med rak eller förgrenad kedja, vilken kan vara substituerad med en hydroxigrupp, en cykloalkylgrupp med 3 - 9 kolatomer, en fenylgrupp, en aralkylgrupp med 7 - 9 kolatomer eller gruppen $-(CH_2)_n-Z$, vari n är ett heltal 1 - 4 och Z är en cykloalkyl- eller cykloalkenylgrupp med 3 - 9 kolatomer, en dioxanylgrupp, en 2-oxobensimidazolylgrupp, en bensoylgrupp, vilken kan vara substituerad med en halogenatom, en alkoxikarbonylgrupp med 2 - 7 kolatomer, en cyanogrupp eller en karbamoylgrupp, och deras farmaceutiskt godtagbara salter, k ä n n e t e c k n a t därav, att en tiol med formeln (II)



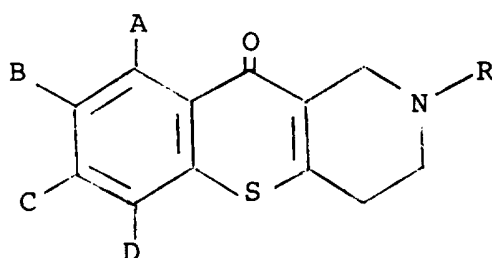
(II)

vari A, B, C och D har ovan angiven betydelse, kondenseras med ett 4-piperidon med formeln (III) eller ett salt därav



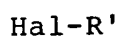
(III)

vari X är en alkylgrupp med 1 - 8 kolatomer och R har ovan angiven betydelse, för erhållande av en förening med formeln (I)



(I)

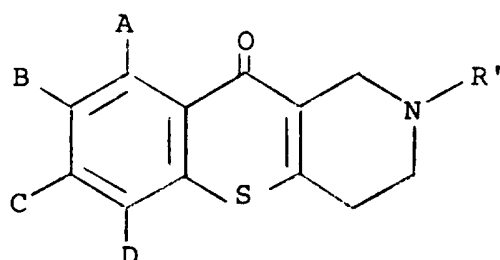
vari A, B, C, D och R har ovan angiven betydelse, och att, om så önskas, den sålunda erhållna föreningen med formeln (I) isoleras, och vid behov omvandlas till ett salt, eller i händelse att en förening med formeln (I), vari R är en väteatom, framställts, omsätts denna förening antingen med ett halogenderivat med formeln



(IV)

vari Hal är en klor-, brom- eller jodatom och R' har ovan angiven betydelse med undantag av en fenylgrupp, för erhållande av en förening med formeln

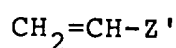
5



(I')

vari A, B, C, D och R' har ovan angiven betydelse, vilken
 10 förening vid behov isoleras och att, om så önskas, den er-
 hållna föreningen med formeln (I') omvandlas till ett salt,
eller en förening med formeln (I), vari R är en väteatom,
 omsätts med en förening med formeln

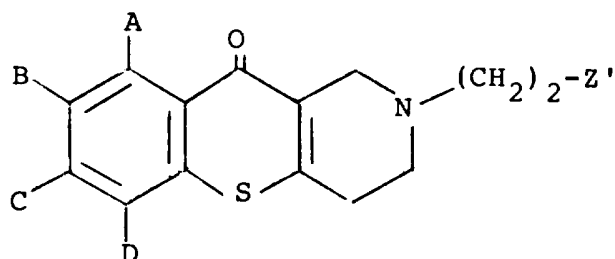
15



(V)

vari Z' är en alkoxikarbonyl-, cyano- eller karbamoylgrupp,
 för erhållande av en förening med formeln

20



(I'')

25

vari A, B, C, D och Z' har ovan angiven betydelse, vilken
 förening isoleras och vid behov omvandlas till ett salt.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
 t e c k n a t därav, att såsom utgångsförening används en
 30 tiol med formeln (II), vari A är en väteatom och B är en
 väteatom, en metyl-, metoxi-, nitro- eller acetamidogrupp
 eller en klor- eller fluoratom eller B bildar tillsammans
 med A och de kolatomer, vilka de är bundna vid, en bensen-
 ring, C är en väteatom eller en metoxigrupp och D är en
 35 väteatom eller bildar tillsammans med C och de kolatomer,
 vilka de är bundna vid, en bensenring.

3. Förfarande enligt patentkravet 1 eller 2, k ä n -

n e t e c k n a t därav, att såsom utgångsförening används ett derivat med formeln (IV), vari R' är en 1 - 9 kolatomer innehållande alkylgrupp med rak eller förgrenad kedja, en bensylgrupp, en cyklohexylmetylgrupp eller en p-fluorfenyl-
5 4-oxobutyl- eller etoxikarbonyletylgrupp.

4. Förfarande enligt något av patentkraven 1 - 3, k ä n n e t e c k n a t därav, att såsom utgångsförening används en tiol med formeln (II), vari A, B, C och D be-
tecknar en väteatom.

10 5. Förfarande enligt patentkravet 4, k ä n n e - t e c k n a t därav, att såsom utgångsförening används ett derivat med formeln (IV), vari R' är en cyklohexylmetylgrupp.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

--