

(19)



SUOMI - FINLAND  
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS  
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN  
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 960084 A7**  
(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS  
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG  
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE  
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **960084**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -  
International patent classification  
**C07D401/04  
A61K 31/445**

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **04.07.1994**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **08.01.1996**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **08.01.1996**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

(86) Kansainvälinen hakemus - **04.07.1994** PCT/GB1994/001439  
Internationell ansökan - International  
application

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority  
09.07.1993 GB 9314250

(71) Hakija - Sökande - Applicant

**1 • ZENECA Limited**, 15 Stanhope Gate, London W1Y 6LN, ISO-BRITANNIA, (GB)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

**1 • Klimas, Michael Thaddeus**, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)  
**2 • Terpko, Marc Ornal**, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

**Kolster Oy Ab**, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

**Piperidinyllillä substituoidut metanoantraseenit D1/D2-antagonisteina ja 5HT2-serotoniiniantagonisteina  
Piperidinylsubstituerade metanoantracener som D1/D2-antagonister och 5 HT2-serotoninantagonister**

**Piperidinyyllä substituoitujen metanoantraseenien D1/D2-  
antagonisteina ja 5HT2-serotoniiniantagonisteina**

**Keksinnön tausta**

5 Tämä keksintö koskee uusia piperidinyyliyhdisteitä,  
jotka sisältävät kiraalisen sulfoksidiosuuden, ja niiden  
synteesi- ja tuotantomenetelmiä. Aktiivista ainetta sisäl-  
tävät yhdisteet ja farmaseuttiset koostumukset ovat käyt-  
tökelpoisia dopamiiniantagonisteina ja erityisen käyttö-  
10 kelpoisia ne ovat psykoosilääkkeinä ihmisellä. Yhdisteet  
voivat myös olla käyttökelpoisia muissa neurologisissa ja  
psykiatrisissa sairauksissa, mukaan luettuna skitsofrenia.  
On julkaistu tiettyjä metanoantraseeniyhdisteitä, jotka  
sisältävät raseemisia sulfoksiedeja ja ovat käyttökelpoisia  
15 D2-dopamiinireseptoriantagonisteina. Katso julkaisu EPA  
O 533 344 A1. Tämä keksintö koskee toisaalta metanoantra-  
senylyhdisteitä, jotka ovat oleellisesti tai olennaisil-  
ta osin puhtaita kiraalisia sulfoksidienantiomeerejä tai  
diastereomeerejä, ja farmaseuttisia koostumuksia, jotka  
20 sisältävät mainittuja aktiivisia aineita, jolloin yhdis-  
teet ovat käyttökelpoisia D1- ja D2-dopamiiniantagonistei-  
na sekä 5HT2-serotoniiniantagonisteina. Vaadituilla yhdis-  
teillä on parannettu, tasapainotettu ja suotuisampi D1/D2-  
dopamiiniantagonistisuhde, joka voi ennustaa parannettua  
25 kliinistä profiilia ihmisellä. Nämä yhdisteet ovat myös  
serotoniini-5HT2-antagonisteja. Tämä keksintö koskee myös  
uusia kiraalisten metanoantrasenyylisulfoksidien synteesi-  
jä, jolloin menetelmässä käytetään useita hapetusmenetel-  
miä metanoantrasenyylisulfidin hapettamiseksi valikoivasti  
30 enantiomeerisesti rikastetuksi sulfoksidiseokseksi, joka  
voidaan edelleen puhdistaa puhtaaksi tai olennaisilta osin  
puhtaaksi metanoantrasenyylisulfoksidiksi. Lisäksi tämä  
keksintö koskee menetelmää raseemisten aineiden tai ei-ha-  
luttuun metanoantrasenyylisulfoksidienantiomeeriin rikas-  
35 tuneiden aineiden kierrättämiseksi, jolloin mainittu mene-

telmä voidaan helposti kytkeä enantioselektiiviseen hape-  
tukseen puhtaan enantiomeerisen aineen tuottamiseksi.

**Keksinnön yhteenveto ja sen yksityiskohtainen kuvaus**

5 Tämä keksintö koskee ensimmäisellä sivulla esimerkkien jälkeen esitetyn ja kuvatun kaavan mukaisia uusia metanoantrasenyylipiperidinyylisulfoksidiyhdisteitä ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja, jolloin kaavassa I eri ryhmät (X, Y ja R<sup>1</sup>) määritellään seuraavasti:

10 X ja Y on valittu toisistaan riippumatta vedystä, halogeenista ja C<sub>1-6</sub>-alkoksista;

R<sup>1</sup> on valittu 5- ja 6-jäsenisistä heteroaryylirenkaista, jotka sisältävät 1 - 3 heteroatomia, jotka on valittu tyypestä, hapestä ja rikistä, ja niiden bents-johdannaisista, joilla voi olla 1 - 2 substituenttia, jotka on valittu C<sub>1-6</sub>-alkyylistä, hydroksista, C<sub>1-6</sub>-alkoksista, jolla voi olla trifluorimetyyliryhmä, C<sub>1-6</sub>-alkoksikarbonyylistä, C<sub>1-6</sub>-hydroksialkyylistä, bentsyylisistä, halogeenista, C<sub>1-3</sub>-alkyyliaminokarbonyyli-C<sub>1-3</sub>-alkyylistä, aminokarbonyylistä, jolla on kaava: CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, jossa R<sup>c</sup> ja R<sup>d</sup> on valittu toisistaan riippumatta vedystä, 2-pyrrolidinyylistä ja C<sub>1-6</sub>-alkyylistä tai R<sup>c</sup> ja R<sup>d</sup> yhdessä typpiä atomin kanssa, johon ne molemmat ovat kiinnittyneet, muodostavat 5- tai 6-jäsenisen heterosyklisen renkaan, jossa mainittu tyyppi on ainoa heteroatomi, ryhmistä R<sup>e</sup>S(O)<sub>n</sub>, R<sup>f</sup>NH ja R<sup>g</sup>S, jolloin R<sup>e</sup> ja R<sup>f</sup> on valittu toisistaan riippumatta vedystä ja C<sub>1-6</sub>-alkyylistä ja n on 0, 1 tai 2 ja R<sup>g</sup> on valittu C<sub>1-3</sub>-alkyyli-karbonyyliaminofenyylistä ja di(C<sub>1-3</sub>)alkyyliamino(C<sub>1-6</sub>)alkyylistä, jolloin vähintään yksi 5- ja/tai 6-jäseniseen heteroaryylirenkaaseen liittyvistä substituenteista on kiraa-  
30 linen sulfoksidi, jolla on kaava C<sub>1-4</sub>-alkyyli-SO.

Keksintö tuottaa lisäksi farmaseuttisen koostumuksen, joka sisältää yhdisteen, jolla on kaava I, kuten se on edellä määritelty ja esitetty esimerkkien jälkeisellä  
35 sivulla, ja sen farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja ja

farmaseuttisesti hyväksyttävän laimennusaineen tai täyte-  
aineen. Vaadittua koostumusta voidaan antaa hoidon tar-  
peessa olevalle potilaalle sopivassa annostusmuodossa te-  
hokkaan vapauttamisjärjestelmän kautta D1- ja D2-dopamiini-  
5 niergisen antagoniaktiivisuuden tuottamiseksi ja neurolo-  
gisten ja psykiatristen sairauksien helpottamiseksi tai  
hoitamiseksi tai estämiseksi, jolloin psykoosilääkkeet  
muodostavat lääkärin määräämän hoidon.

Keksintö tuottaa lisäksi menetelmän neurologisten  
10 sairauksien hoitamiseksi, jolloin hoidon tarpeessa oleval-  
le potilaalle annetaan farmaseuttisesti tehokas määrä kaa-  
van I mukaista yhdistettä tai sen farmaseuttisesti hyväk-  
syttävää suolaa. Keksintö koskee myös menetelmää psykoosin  
hoitamiseksi, jolloin potilaalle annetaan farmaseuttisesti  
15 tehokas määrä farmaseuttista koostumusta, joka sisältää  
kaavan I mukaista aktiivista ainetta ja farmaseuttisesti  
hyväksyttävän kantajan tai laimennusaineen. Lisäksi kek-  
sintö koskee menetelmää D1- ja D2-dopamiinireseptoreihin  
kohdistuvan vastavaikutuksen tuottamiseksi ihmisellä, jol-  
20 loin potilaalle annetaan antipsykoottinen määrä kaavan I  
mukaista yhdistettä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää  
koostumusta, joka sisältää kaavan I mukaisen yhdisteen ak-  
tiivisena aineena.

Tässä patenttiselityksessä termit "alkyyli" ja "al-  
25 koksi" sisältävät sekä suoraketjuiset että haaraketjuiset  
radikaalit, mutta on ymmärrettävä, että viittaukset yksit-  
täisiin radikaaleihin, kuten "propyyliin" tai "propok-  
siin", käsittävät suoraketjuisen radikaalin ja haaroittu-  
neisiin ketjuihin, kuten "isopropyyliin" tai "isopropok-  
30 siin" viitataan erityisesti.

Termi "halo" sisältää fluorin, kloorin, bromin ja  
jodin ellei toisin mainita. Termi "hydroksi" on annettu  
sen tavallisessa merkityksessä ja se voi sisältyä substi-  
tuenttina, kuten tässä jäljempänä esitetään. Erityisiin  
35 C<sub>1-6</sub>-alkyylin merkityksiin sisältyvät metyyli, etyyli, pro-

pyyli, isopropyyli, butyyli, isobutyyli, sek-butyli, tert-butyli, pentyyli, isopentyli, neopentyli ja isohexyyli. Erityisiin  $C_{1-3}$ -alkyylin merkityksiin sisältyvät metyyli, etyyli ja propyyli. Erityisiin  $C_{1-6}$ -alkoksin merkityksiin sisältyvät metoksi, etoksi, propoksi, isopropoksi, butoksi, isobutoksi, sek-butoksi, tert-butoksi, pentoksi, isopentoksi, neopentoksi, heksoksi ja isoheksoksi. Erityisiin  $C_{1-3}$ -alkoksin merkityksiin sisältyvät metoksi, etoksi ja propoksi.

10 Erityisiin 5- tai 6-jäsenisten heteroaryylirenkaiden merkityksiin, jolloin mainitut renkaat sisältävät 1 - 3 heteroatomia, jotka on valittu tpestä, hapesta ja rikistä, sisältyvät 2-, 3- ja 4-pyridyyli, 2-pyratsinyyli, 2- ja 4-pyrimidinyyli, 3- ja 4-pyridatsinyyli, 3-, 4- ja 15 5-isotiatsoyyli, 2-, 4- ja 5-oksatsolyyli, 2-, 4- ja 5-tiatsolyyli, 4- ja 5-oksadiatsoyyli, 2- ja 3-furyyli, 2-, 4- ja 5-imidatsolyyli ja 2- ja 3-tienyyli. Edellä mainituilla renkailla voi olla mahdollisesti substituentteja, jotka on lueteltu edellä edellisissä kappaleissa. Viisi- 20 ja kuusijäsenisten heteroaryyliryhmien bents-johdannaisten erityisiin merkityksiin sisältyvät erilaiset kinolinyyli-, isokinolinyyli- ja bentsotiatsolyyliryhmät, jotka voivat olla myös substituoituja halogeenilla tai  $C_{1-6}$ -alkyyli- tai -alkoksiryhmillä, kuten edellä on esitetty.

25  $C_{1-6}$ -hydroksialkyylin erityisiin merkityksiin sisältyvät hydroksimetyyli, 1-hydroksietyyli, 2-hydroksietyyli, 1-3-hydroksipropyli, 1-hydroksiprop-2-yyli ja 1-3-hydroksibutyli.

30 Radikaalien X ja Y erityisempiin merkityksiin sisältyvät vety ja halogeeni.  $C_{1-6}$ -alkyylin erityisempiin merkityksiin sisältyvät  $C_{1-4}$ -alkyyli, mukaan luettuna metyyli, etyyli, propyyli, isopropyli, butyyli, tert-butyli ja isobutyyli.  $C_{1-6}$ -alkyylioksin (alkoksin) erityisempiin merkityksiin sisältyvät  $C_{1-4}$ -alkoksin merkitykset, mukaan luet- 35 tuna metoksi, etoksi, propoksi, isopropoksi, butoksi, iso-

butoksi ja tert-butoksi. Viisi- ja kuusijäsenisten heteroaryylirenkaisen erityisempiin merkityksiin, kun mainitut renkaat sisältävät 1 - 3 heteroatomia, jotka on valittu tyylistä, hapesta ja rikistä, sisältyvät 2-, 3- ja 4-pyridyyli, 3-, 4- ja 5-isotiatsoyyli, 2-, 4- ja 5-tiatsoyyli ja 2- ja 4-imidatsoyyli, jolloin renkaat voivat olla mahdollisesti substituoituja substituenteilla, jotka on määriteltä edellä. Viisi- ja kuusijäsenisten heteroaryyliryhmien bents-johdannaisten erityisempiin merkityksiin sisältyvät 3-kinolyyli, 4-isokinolinyyli, 2-metoksi-3-kinolyyli, 2-bentsotiatsoyyli ja 2-bentstienyyli. C<sub>1-6</sub>-hydroksialkyylin erityisempiin merkityksiin sisältyvät C<sub>1-3</sub>-hydroksialkyylin merkitykset, kuten hydroksimetyyli, 1- tai 2-hydroksietyyli, 1-3-hydroksipropyli.

Tässä määriteltujen radikaalien X ja Y edullisia merkityksiä ovat vety ja kloori, vedyn ollessa edullisin. Radikaalin R<sup>1</sup> edullinen merkitys on kuusijäseninen heteroaryylirenkas, joka on substituoitu 1 - 2 substituentilla, ja käsittää erityisesti 3-pyridyylin, joka on substituoitu 2-asemaan liittyen C<sub>1-4</sub>-alkyylisulfinyyllillä, jossa C<sub>1-4</sub>-alkyylisulfinyyli tuottaa kiraalisuuden tässä kuvatuille edullisille yhdisteille.

Edullinen yhdiste voidaan valita esitetystä kaavasta I noudattaen esimerkkejä, joissa

X ja Y ovat vety;

R<sup>1</sup> on 3-pyridyyli, joka on substituoitu 2-asemaan liittyen C<sub>1-4</sub>-alkyylisulfinyyliin. Erityisen edullinen yhdiste on (-)-1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yylimeetyli)-4-(2-etyylisulfinyyli-3-pyridyyli)piperidin-4-oli. Tämä keksintö sisältää myös edellä esitetyn edullisen yhdisteen enantiomeeriset seokset, joissa (-)-enantiomeeri on läsnä ylimäärin (+)-enantiomeeriin nähden.

Kun X on kloori ja Y on vety, yleensä 9S,10S-stereokemia voi olla edullinen. Stereokemia voidaan määrittää standardimenetelmin, kuten kytkemällä happokloridi metano-

antraseenirenkaan 9-asemassa kiraalin erottavaan reagenssiin distereomeerien seoksen tuottamiseksi, joka voidaan erottaa kiteyttämällä uudelleen tai käyttämällä suuren erotuskyvyn nestekromatografiaa ("HPLC") tai käyttämällä  
 5 muita kromatografisia menetelmiä puhtaan diastereomeerin tuottamiseksi, jonka absoluuttinen stereokemia voidaan sitten määrittää. Diastereomeeriset additiotuotteet voidaan myös joissakin olosuhteissa erottaa jakokiteyttämällä.

10 Tässä tuotetut ja vaaditut yhdisteet voidaan tuottaa valikoivasti hapettamalla kiraalisesti sulfidiosuus, joka on läsnä kuvattuihin heteroaryylirenkaisiin liittyen. Sulfidiosuuden valikoiva hapettaminen enantiomeerisesti rikastetun seoksen tuottamiseksi, jossa yksi enantiomeeri  
 15 on vallitsevana, kuten tässä jäljempänä on kuvattu, voidaan myös kytkeä kierrätysprosessiin, jolloin ei-haluttu sulfinyylienantiomeeri voidaan pelkistää ja hapettaa uudelleen ylimääräisen halutun tuotteen muodostamiseksi. Yleensä kaavan I mukainen yhdiste voidaan saada helposti  
 20 käyttämällä tässä kuvattuja synteettisiä menetelmiä. Alkyyllitio-osuus voidaan valmistaa ennen kiraalista hapetusta ja/tai kierrätysmenetelmää. Menetelmä kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi voi edetä seuraavasti:

(a) käsitellään piperidoni, jolla on kaava II, vastaavalla kaavan  $R^1Li$  mukaisella yhdisteellä aproottisessa liuottimessa, kuten THF:ssä. Litiumyhdiste voidaan muodostaa tarkoituksenmukaisesti in situ saattamalla reagoimaan  
 25 yhdiste, jolla on kaava  $R^1Z$ , jossa Z on haloryhmä tai joissakin tapauksissa vety,  $C_{1-6}$ -alkyyllilitiumyhdisteen, kuten n-butyylilitiumin, kanssa lämpötilassa, joka on  $-20 - -100$  °C; yhdistettä, joka saadaan heteroaryyllianionin kytkemisen jälkeen 4-piperidonimetanoantraseenyyllilajiin, käytetään edullisesti välituotteena (joka on myös osa keksintöä), jota muunnetaan edelleen kaavan I mukaisen yhdisteen  
 30 muodostamiseksi, jolloin  $C_{1-4}$ -alkyyllitio-osuus tehdään emäk-

siseksi (anionin muodostamiseksi) ja saatetaan reagoimaan poistuvan ryhmän kanssa viisi- ja/tai kuusijäseniseen heterosykliseen renkaaseen liittyen, jolloin tulokseksi saatu metanoantrasenyylialkyyli-tiovälituote (myös osa keksintöä) hapetetaan enantioselektiivisesti;

5

(b) käsitellään vastaava kaavan IIa mukainen amidi sopivalla pelkistimellä, esimerkiksi litiumalumiinihydriidillä tai boraanidimetyylisulfidikompleksilla;

10

(c) käsitellään kaavan III (G on vety) mukainen aldehydi vastaavalla kaavan IV mukaisella piperidiinillä pelkistimen, kuten esimerkiksi natriumsyaaniboorihydridin, läsnä ollessa;

15

(d) yhdisteen saamiseksi, jolla on kaava I, jossa radikaalin X tai Y toivotaan olevan  $C_{1-6}$ -alkoksi, käsitellään vastaava yhdiste, jolla on kaava I, jossa X tai Y on hydroksi, halutulla emäksellä ja alkyylihalidilla alkosiyhdiste(id)en muodostamiseksi.

20

Edellä esitetyissä vaiheissa tuotetut yhdisteet voidaan hapettaa enantioselektiivisesti käyttäen enantioselektiivistä hapetinta kaavan I mukaisen kiraalisen sulfoksidin tuottamiseksi.

25

Keksinnön muussa näkökohdassa tuotetaan menetelmä kaavan I mukaisen yhdisteen tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan valmistamiseksi, jolloin menetelmässä hapetetaan yhdiste, jolla on kaava I, jossa X ja Y ovat kuten edellä on määritelty ja  $R^1$  on kuten edellä on määritelty, paitsi että mainitut ryhmät tai kaikki ryhmät, joilla on kaava  $C_{1-4}$ -alkyyli-SO, ovat kaavan  $C_{1-4}$ -alkyyli-S mukaisia, kiraalisen hapetusmenetelmän avulla siten, että hapetaan enantioselektiivisesti mainittu kaavan  $C_{1-4}$ -alkyyli-S mukainen ryhmä kiraaliseksi sulfoksidiksi, jolla on kaava  $C_{1-4}$ -alkyyli-SO, jolloin tuotetaan kaavan I mukainen yhdiste; ja kun edellytetään farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa, käsitellään kaavan I mukainen yhdiste hapolla, joka muodostaa fysiologisesti hyväksyttävän anionin, tai

35

emäksellä, joka tuottaa fysiologisesti hyväksyttävän kationin.

Yleensä on edullista, että hapettaminen toteutetaan käyttäen sopivaa hapetinta, joka (kuten jäljempänä on mainittu) käsittää esimerkiksi titaani/tartaraatti/peroksidiseoksen, kuten titaanialkoxsin (esim. titaanitetraisopropoksidin), dialkyylitartaraatin (esim. dietyylitartaraatin) ja alkyylihydroperoksidin (esim. t-butyylihydroperoksidin) seoksen. Muihin sopiviin hapettimiin sisältyvät kiraalinen oksatsiridiini, kuten (S)-(+)-kamferisulfonyliokatsiridiini, ja sopivat entsyymit. Reaktio toteutetaan yleensä inertissä hiilivetyliuotuksessa, kuten toluenissa, ja tarkoituksenmukaisesti jäähdyttäen esim. lämpötilassa, joka on  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ :sta ympäröivään lämpötilaan.

Edullisesti tämä keksintö koskee menetelmää yhdisteen tuottamiseksi, jolla on kaava I (kuten se on esitetty esimerkkien jälkeen ensimmäisellä sivulla), jossa X, Y ja  $R^1$  määritellään seuraavasti:

X ja Y on valittu toisistaan riippumatta vedystä, halogeenista ja  $C_{1-6}$ -alkoksista;

$R^1$  on valittu 5- ja 6-jäsenisistä heteroaryylirenkaista, jotka sisältävät 1 - 3 heteroatomia, jotka on valittu tyyppistä, hapesta ja rikistä, ja niiden bents-johdannaisista, joilla voi olla 1 - 2 substituenttia, jotka on valittu  $C_{1-6}$ -alkyylistä, hydroksista,  $C_{1-6}$ -alkoksista, jolla voi olla trifluorimetyyliryhmä,  $C_{1-6}$ -alkoksikarbonyylistä,  $C_{1-6}$ -hydroksialkyylistä, bentsyylioksista, halogeenista,  $C_{1-3}$ -alkyyliaminokarbonyyli- $C_{1-3}$ -alkyylistä, aminokarbonyylistä, jolla on kaava:  $\text{CONR}^c\text{R}^d$ , jossa  $R^c$  ja  $R^d$  on valittu toisistaan riippumatta vedystä, 2-pyrrolidinyylistä ja  $C_{1-6}$ -alkyylistä tai  $R^c$  ja  $R^d$  yhdessä typpiä atomin kanssa, johon ne molemmat ovat kiinnittyneet, muodostavat 5- tai 6-jäsenisen heterosyklisen renkaan, jossa mainittu tyyppi on ainoa heteroatomi, ryhmistä  $R^e\text{S}(\text{O})_n$ ,  $R^f\text{NH}$  ja  $R^g\text{S}$ , jolloin  $R^e$  ja  $R^f$  on valittu toisistaan riippumatta vedystä ja  $C_{1-6}$ -al-

kyylistä ja  $n$  on 0, 1 tai 2 ja  $R^g$  on valittu  $C_{1-3}$ -alkyyli-  
 karbonyyliaminofenyylissä ja  $di(C_{1-3})$ alkyyliamino( $C_{1-6}$ )alkyy-  
 listä, jolloin vähintään yksi 5- ja/tai 6-jäseniseen hete-  
 roaryylirenkaaseen liittyvistä substituenteista on kiraa-  
 5 linen sulfoksidi, jolla on kaava  $C_{1-4}$ -alkyyli-SO; jolloin  
 mainittu menetelmä käsittää seuraavat vaiheet:

(a) muodostetaan kaavan 22 mukainen 9-formyyli-  
 9,10-dihydro-9,10-metanoantraseeni saattamalla reagoimaan  
 kaavan 14 mukainen trisyklinen aldehydi vinyyliesterin  
 10 kanssa, jolloin esteri on vinyyli-O(CO)( $C_{1-4}$ )alkyyli, kaa-  
 van 16 mukaisen etanoantraseeniasetoksisialdehydin tai vas-  
 taavan  $C_{1-4}$ -alkyylikarbonyylioksisialdehydin muodostamiseksi,  
 joka sitten käsitellään hapettimella, joka on valittu  $CrO_3/$   
 $H_2SO_4$ :sta  $H_2O$ /asetonissa tai vastaavasta hapetusreagenssista  
 15 tai -järjestelmästä, vastaavan kaavan 15 mukaisen 9-kar-  
 boksyylihapon tai vastaavan  $C_{1-4}$ -alkyylikarbonyylioksihapon  
 muodostamiseksi, joka sitten käsitellään diaryylifosforyy-  
 liatsidilla ja trialkyyliamiinilla sopivassa liuottimessa,  
 kuten metyyli-isobutyryliketonissa tai vastaavassa, vastaa-  
 20 van asyyli- (tai  $C_{1-4}$ -alkyylikarbonyylioksi)atsidin muodos-  
 tamiseksi avainvälituotteena, jota sitten kuumennetaan  
 MIBK:ssa tai vastaavassa liuottimessa vastaavan välituo-  
 teisosyanaatin muodostamiseksi, joka sitten käsitellään  
 vesipitoisen natriumhydroksidin (palautusjäähdyttäen) tai  
 25 vastaavan emäksen ylimäärällä ja vesipitoisella HCl:lla  
 (kuumennetulla) tai vastaavalla hapolla aminoalkoholin  
 (HCl-suolana tai sopivana suolana) 20 muodostamiseksi,  
 joka sitten saatetaan renkaan supistukseen hiilikationivä-  
 lituotteen kautta (diatsotointiprosessin tai vastaavan  
 30 avulla) formyylimetanoantraseenin 22 muodostamiseksi;  
 vaihtoehtoisesti ja vähemmän edullisesti 9-karboksyylihap-  
 po 15 tai vastaava käsitellään  $SOCl_2$ :lla, DMF:lla toluee-  
 nissa välituotehappohalidin muodostamiseksi, joka sitten  
 käsitellään  $NaN_3$ :llä (1,5 ekv.) välituotteen ja vastaavan  
 35 atsidin muodostamiseksi, joka sitten kuumennetaan eristet-

tävän isosyanaatin muodostamiseksi, joka sitten tehdään emäksiseksi aminoalkoholin 20 muodostamiseksi (eristetään vapaana amiinina tolueenista tai vastaavasta liuottimesta); vaihtoehtoisesti välituoteisosyanaatti tehdään hap-  
 5 pamaksi etikkahappo/HCl-seoksella liuottimessa, kuten tolueenissa tai vastaavassa, primaarisen amiinin 20 muodostamiseksi; vaihtoehtoisissa vaiheissa tuotettu vapaa amiini saatetaan sitten renkaan supistukseen hiilikationivälituotteen kautta yhdisteen 22 muodostamiseksi.

10 (b) muodostetaan kaavan II mukainen 4-piperidoni saattamalla reagoimaan kaavan 22 mukainen yhdiste suojatun 4-piperidonin kanssa, jolloin suojaryhmä on valittu ketaa-  
 lista tai muusta ketonisuojaryhmästä, jotka ovat kemian alan ammattimiesten tuntemia, ja saatu tuote saatetaan  
 15 sitten reagoimaan pelkistimen kanssa 9-yylimetanolivälituotteen pelkistämiseksi 9-yylimetyyliksi, välituotteen ja suojatun muunnelman muodostamiseksi, jolla on kaava 22, ja sitten siitä poistetaan suojaus käyttäen sopivaa happoa yhdisteen II muodostamiseksi;

20 (c) muodostetaan välituoteyhdiste, jolla on kaava I, jossa  $R^1$  vastaa viisi- ja/tai kuusijäsenistä heteroaryyllirengasta, joka on valittu seuraavista:

Viisi- ja kuusijäsenisistä heteroaryyllirenkaista, jotka sisältävät 1 - 3 heteroatomia, jotka on valittu ty-  
 25 pestä, hapestä ja rikistä, ja niiden bents-johdannaisista, joilla voi olla 1 - 2 substituenttia, jotka on valittu  $C_{1-6}$ -alkyylistä, hydroksista,  $C_{1-6}$ -alkoksista, jolla voi olla trifluorimetyyliryhmä,  $C_{1-6}$ -alkoksikarbonyylistä,  $C_{1-6}$ -hydroksialkyylistä, bentsyylioksista, halogeenista,  $C_{1-3}$ -alkyyliaminokarbonyyli- $C_{1-3}$ -alkyylistä, aminokarbonyylistä,  
 30 jolla on kaava:  $CONR^cR^d$ , jossa  $R^c$  ja  $R^d$  on valittu toisistaan riippumatta vedystä, 2-pyrrolidinyylistä ja  $C_{1-6}$ -alkyylistä tai  $R^c$  ja  $R^d$  yhdessä typpiatomin kanssa, johon ne molemmat ovat kiinnittyneet, muodostavat 5- tai 6-jäsenisen heterosyklisen renkaan, jossa mainittu tyyppi on ainoa  
 35

heteroatomi, ryhmistä  $R^eS(O)_n$ ,  $R^fNH$  ja  $R^gS$ , jolloin  $R^e$  ja  $R^f$  on valittu toisistaan riippumatta vedystä ja  $C_{1-6}$ -alkyylistä ja  $n$  on 0, 1 tai 2 ja  $R^g$  on valittu  $C_{1-3}$ -alkyylikarbonyyliaminofenyylistä ja  $di(C_{1-3})$ alkyyliamino( $C_{1-6}$ )alkyylistä, jolloin vähintään yksi 5- ja/tai 6-jäseniseen heteroaryylirenkaaseen liittyvistä substituenteista on sopiva poistuva ryhmä, joka voidaan syrjäyttää  $C_{1-4}$ -alkyyliationukleofiilillä;

(d) muodostetaan välituoteyhdiste, jolla on kaava I, jossa heteroaryylirenkas on kuten edellä ja  $C_{1-4}$ -alkyyliatio-osuus on syrjäyttänyt poistuvan ryhmän muodostaen yhdisteen, jolla on kaava I, jossa vähintään yksi viisi- tai kuusijäseniseen heteroaryylirenkaaseen liittyvistä substituenteista on  $-S(C_{1-4}$ -alkyyli)ryhmä;

(e) saatetaan reagoimaan edellä vaiheessa (d) tuotettu yhdiste enantioselektiivisen hapettimen kanssa sopivissa olosuhteissa kaavan I mukaisen yhdisteen muodostamiseksi.

Edellä esitettyssä menetelmässä tuotettu ja keksinnön farmaseuttisissa koostumuksissa käytettävä edullinen yhdiste on (-)-1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yyli-metyyli)-4-2-etyylisulfinyyli-3-pyridyyli)piperidin-4-olin kiteinen muoto. Edullinen kiteinen muoto on tunnettu siitä, että sen sulamispiste on 185 - 186 °C ja sen ominaiskierto  $[\alpha]_{-106^\circ}$  ( $c = 1,0$  MeOH:ssa). Edellä esitettyä edullista enantiomeeriä käytetään edullisesti psykoosilääkkeenä. Yhdisteen (-)-1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yyli-metyyli)-4-2-etyylisulfinyyli-3-pyridyyli)piperidin-4-olin kiteisen muodon käyttö psykoosien hoitamiseksi ihmispotilailla on vaaditun keksinnön ominaispiirre. Yhdisteen (-)-1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yyli-metyyli)-4-2-etyylisulfinyyli-3-pyridyyli)piperidin-4-olin kiteisen muodon käyttö psykoosien hoitamiseksi ihmispotilailla on vaaditun keksinnön ominaispiirre, joka on tunnettu siitä, että kiteinen yhdiste on D1/D2-dopamiinire-

septoreiden ja 5HT<sub>2</sub>-serotoniinireseptorin antagonisti. Tämä tasapainotettu profiili ennustaa parannettua kliinistä profiilia, koska saavutetaan antipsykoottinen tehokkuus ja D<sub>2</sub>-reseptorin antagonismin liittyvät sivuvaikutukset

5

minimoidaan.

Eduellinen menetelmä kiteisen (-)-1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yylimetyyli)-4-2-etyylisulfinyyli-3-pyridyyli)piperidin-4-olin tuottamiseksi on vaaditun keksinnön ominaispiirre ja käsittää seuraavat vaiheet:

10

(a) muodostetaan yhdiste, joka on valittu 9-formyyli-9,10-dihydro-9,10-metanoantraseenista, saattamalla reagoimaan trisyklinen aldehydi, jota esittää kaava 14 (X ja Y = H) kaaviossa 1, vinyylasetaatin kanssa (> 1 ekv.) tiiviisti suljetussa putkessa 180 °C:n lämpötilassa kaavan

15

16 mukaisen etanoantraseenin muodostamiseksi, joka käsitellään sitten Jonesin reagenssilla (CrO<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) H<sub>2</sub>O/asetonissa vastaavan 9-karboksyylihapon 15 muodostamiseksi, joka käsitellään sitten difenyylifosforyyliatsidilla (> 1 ekv.) ja trietyyliamiinilla metyyli-isobutyryliketonissa

20

> 180 °C:ssa vastaavan asetoksiatsidin muodostamiseksi, jota kuumennetaan sitten MIBK:ssa tai vastaavassa liuottimessa vastaavan välituoteisosyanaatin muodostamiseksi, joka käsitellään sitten vesipitoisen natriumhydroksidin (palautusjäähdyttäen) tai vastaavan emäksen ylimäärällä ja

25

vesipitoisella HCl:lla (kuumennettu) tai vastaavalla hapolla aminoalkoholin muodostamiseksi, jota esittää kaava 20 (X ja Y = H) ja joka eristetään HCl-suolana, joka saatetaan sitten renkaan supistukseen hiilikationivälituotteen kautta (diatsotoimalla käyttäen NaNO<sub>2</sub>/HOAc:a H<sub>2</sub>O:ssa)

30

yhdisteen 22 (X ja Y = H) muodostamiseksi; vaihtoehtoisesti välituoteisosyanaatti tehdään happamaksi etikkahapon/HCl:n seoksella liuottimessa, kuten tolueenissa, aminoalkoholin 20 muodostamiseksi, joka saatetaan sitten renkaan supistukseen hiilikationivälituotteen kautta yhdisteen 22

35

muodostamiseksi;

(b) muodostetaan 4-piperidoni, jolla on kaava II (X ja Y = H) saattamalla reagoimaan yhdiste 22 suojatun 4-piperidonin kanssa, jossa suojaryhmä on valittu ketaalista, ja sitten mainittu muodostettu yhdiste saatetaan sitten reagoimaan pelkistimen kanssa, joka on valittu booripelkistimestä, polaarisisä liuottimessa kaavan II mukaisen suojatun muunnelman muodostamiseksi, josta poistetaan sitten suojaus käyttäen sopivaa happoa, jolloin saadaan kaavan II mukainen yhdiste;

(c) muodostetaan välituoteyhdiste, jolla on kaava I, jossa R<sup>1</sup> on 2-fluori-3-pyridyyli, saattamalla reagoimaan kaavan II mukainen yhdiste anionin kanssa, joka on tuotettu saattamalla 2-fluoripyridiini reagoimaan LDA:n kanssa;

(d) muodostetaan välituoteyhdiste, jolla on kaava I, jossa R<sup>1</sup> on 2-etyylitio-3-pyridyyli, saattamalla reagoimaan tiolaattianioni, joka on muodostettu käsittelemällä EtSH natriumhydroksidilla tai sopivalla emäksellä sopivassa liuottimessa, joka on valittu 1-metyylipyrrolidonista tai vastaavasta, yhdisteen kanssa, joka on muodostettu vaiheessa (c) edellä; ja

(e) käsitellään 1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yyylimetyyli)-4-(2-etyylitio-3-pyridyyli)piperidin-4-oli, joka on muodostettu edellä vaiheessa (d), dietyyli-D-tartraatin jäädytetyllä liuoksella kuivaamattomassa toluenissa tai vastaavassa liuottimessa, titaanitetraiso-propoksidilla ja t-butyylhydroperoksidilla enantiomeerisesti rikastetun etyyli-sulfinyyli-3-pyridyyli) muodostamiseksi, joka kiteytetään sitten uudelleen sopivassa liuottimessa, kuten MeCN:ssä tai vastaavassa, puhtaan (-)-enantiomeerin muodostamiseksi.

Siten keksinnön muussa näkökohdassa tuotetaan menetelmä kiteisen (-)-1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yyylimetyyli)-4-(2-etyylisulfinyyli-3-pyridyyli)piperidin-4-olin tuottamiseksi, jolloin menetelmässä 1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yyylimetyyli)-4-(2-etyylitio-3-py-

ridyyli)piperidin-4-oli käsitellään dietyyli-D-tartraatin liuoksella (edullisesti jäädytetyllä) tolueenissa (edullisesti kuivaamattomassa) tai vastaavassa liuottimessa, titaanitetraisopropoksidilla ja t-butyylhydroperoksidilla  
 5 enantiomeerisesti rikastetun etyyli-sulfinyyli-oksien muodostamiseksi, joka kiteytetään sitten edullisesti uudelleen sopivassa liuottimessa, kuten MeCN:ssa tai vastaavassa, puhtaan (-)-enantiomeerin muodostamiseksi.

Edellä kuvattuja menetelmiä varten tarvittavat lähtöaineet, mikäli ne eivät ole kaupasta saatavissa, voidaan valmistaa käyttämällä standardimaista synteettisen orgaanisen kemian teknologiaa tai käyttämällä tunnettuja menetelmiä, joita käytetään vastaavien yhdisteiden tuottamiseksi synteettisessä kemiallisessa reaktiosarjassa. Esimerkiksi yhdisteitä, joilla on kaava  $R^1Z$ , voidaan valmistaa käyttäen samanlaista tekniikkaa kuin on kuvattu lähteessä Brandsma et al., Preparative Polar Organometallic Chemistry I, Springer-Verlag (1987). Seuraavassa selostuksessa on käytetty erilaisia standardimaisia kemiallisia lyhen-  
 10 teitä ja akronyymejä. Esimerkiksi Et on etyyli, THF on tetrahydrofuraani, <sup>t</sup>Bu on tert-butyli, RT on huoneenlämpötila, DMSO on dimetyylisulfoksidi, Me on metyyli, Cbz on karbobentsyylioksi ja Ph on fenyyli. Z on halogeeniryhmä, kuten kloori, kuvattaessa Grignardin aineita tai alkyylilitiumyhdisteitä.  
 15

Yleinen välituote keksinnön mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi on kaavan III mukainen happo (G on hydroksyyli) tai happohalidi (G on halogeeniryhmä, kuten kloori). Tämä välituote voidaan valmistaa, kuten on esitetty  
 20 kaaviossa 1, joka on esitetty esimerkkien jälkeen. Kaavan 10 mukainen antrakiniini voidaan pelkistää vastaavaksi kaavan 12 mukaiseksi antraseeniksi käyttäen sinkkiä ja vesipitoista ammoniakkia. Antraseeni 12 voidaan sitten muuttaa vastaavaksi 9-aldehydiksi 14 käyttäen fosforioksitrikloridia ja N-metyyliformanilidia. Aldehydin 14 reaktio viny-  
 35

liasetään kanssa (Diels Alder -reaktio) tuottaa silloitetun yhdisteen 16, joka voidaan sitten hapettaa kromitrioksidilla (rikkihapon läsnä ollessa) vastaavaksi hapoksi 18. Happo 18 voidaan sitten käsitellä menestyksellisesti
   
 5 tionyylikloridilla (esimerkiksi tolueenissa) vastaavan 9-happokloridin saamiseksi, ja se natriumatsidilla (esimerkiksi veden ja asetonin seoksessa) vastaavan 9-assyliatsidin saamiseksi, sitten kuumentamalla saatua tuotetta (esimerkiksi tolueenissa) toisiintumisen aikaansaamiseksi
   
 10 vastaavan isosyanaatin saamiseksi, sitten käsittelemällä se alkalimetallihydroksidilla (alkoholissa, kuten etanolissa) asetyyli-ryhmän pilkkomiseksi hydroksidiksi ja isosyanaatin hydrolysoimiseksi aminoksi, jolloin saadaan amiini 20. Amiini 20 voidaan sitten käsitellä alkalimetallinitriitillä (esimerkiksi natriumnitriitillä etikkahapossa) renkaan supistumisen aikaansaamiseksi ja siten kaavan
   
 15 22 mukaisen 9-aldehydin tuottamiseksi. Aldehydi 22 voidaan sitten hapettaa esimerkiksi kromitrioksidilla rikkihapon läsnä ollessa vastaavan hapon saamiseksi, jolla on
   
 20 kaava 24 (vastaten happoa, jolla on kaava III, jossa G on hydroksyyli). Vastaava 9-happohalidi, kuten happokloridi, voidaan sitten saada käsittelemällä happo 24 tionyylihalidilla (tionyylikloridilla) tai oksalyylihalidilla (kloridilla).

25 Jos halutaan 2,7-dihalosubstituoitu metanoantraseeni, se voidaan valmistaa seuraavan yleisen menetelmän mukaisesti. Erottamaton happo 24 (tai erotettu, jos halutaan optisesti rikastettu disubstituoitu tuote), joka on monosubstituoitu 2-asemaan liittyen halutulla halogeenisubstituentilla, saatetaan reagoimaan tionyylihalidin kanssa
   
 30 vastaavan 9-happokloridin saamiseksi. Tämä voidaan sitten saattaa reagoimaan alemman alkoholin, kuten metanolin tai etanolin, kanssa 9-alkyyliesterin saamiseksi. Sitten 2-haloesteri voidaan nitrata 7-asemaan liittyen saattamalla se
   
 35 reagoimaan sopivan nitrausaineen kanssa, kuten trifluori-

etikkahappoanhydridin ja ammoniumnitraatin yhdistelmän kanssa, inertin kaasun (esim. typen) muodostamassa ilmakehässä. Tämä reaktio tuottaa yleensä seoksen, joka käsittää 2-halo-6- tai -7-nitro-paikkaisomeerit, jotka voidaan erottaa käyttämällä tavanomaista erotustekniikkaa. 2-halo-7-nitroisomeeri voidaan pelkistää käyttämällä sopivaa pelkistintä, kuten tina(2)kloridia, vastaavaksi 7-amino-2-haloyhdisteeksi, joka voidaan edelleen muuttaa vastaavaksi 2,7-dihaloalkyyliesteriksi saattamalla se reagoimaan diatsotointiaineen, kuten tert-butyylinitriitin, kanssa ja sen jälkeen käsittelemällä tuote kupari(2)halidilla. Esteri voidaan sitten lohkaista käyttämällä sopivaa emästä (kuten alkalimetallihydroksidia) vastaavan 2,7-dihalosubstituoidun hapon saamiseksi.

Jos halutaan hapetettu, substituoitu metanoant-raseeni (esim. 2-halo-7-alkoksi), se voidaan valmistaa aloittaen edellä kuvatulla 7-amino-2-haloyhdisteellä (-yhdisteillä). Amiini käsitellään diatsotointiaineella, kuten tert-butyylinitriitillä, ja sen jälkeen sopivan hapon, kuten trifluorietikkahapon, suolalla (jolloin suola on muodostettu esimerkiksi kaliumkarbonaatin kanssa trifluorietikkahapon ollessa liuottimena). Tulokseksi saatu trifluoriasetaatti voidaan sitten hydrolysoida tavanomaisin keinoin ja  $C_{1-6}$ -alkyyliiryhmät kiinnittää happeen käsittelemällä emäksellä vastaavan  $C_{1-6}$ -alkyylihalidin läsnä ollessa.

Kaavan IIa mukainen amidi voidaan valmistaa käsittelemällä happokloridi, jolla on kaava III (G on halogeeni), kaavan IV mukaisella piperidiinilla emäksen, kuten trialkyyliamiinin, esimerkiksi trietyyliamiinin, läsnä ollessa. Kaavan II mukainen piperidoni voidaan valmistaa, kuten kaaviossa 2 on esitetty, hapettamalla vastaava kaavan 32 mukainen hydroksipiperidiini käyttäen sopivaa hapehtinta, kuten (1) kromitrioksidia rikkihapon läsnä ollessa ja käyttäen sopivaa liuotin, kuten asetonia; (2) rikkitrioksidipyridiinikompleksia emäksen, kuten trialkyyliamiinin

(esim. trietyyliamiinin) läsnä ollessa ja käyttäen sopivaa liuotinta, kuten metyleenikloridin ja DMSO:n yhdistelmää; tai (3) oksalyylikloridin ja DMSO:n yhdistelmää ja sen jälkeen käsittelemällä tuote emäksellä, kuten trialkyyliamiinilla ja käyttäen liuotinta, kuten metyleenikloridia.

5 Kaavan 32 mukainen hydroksipiperidiini voidaan valmistaa käyttäen jompaakumpaa kaaviossa 2 esitetyistä tavoista. 9-aldehydi 22 voidaan käsitellä suoraan 4-hydroksipiperidiinillä ja natriumsyaaniboorihydridillä vastaavan  
10 amiinin 32 saamiseksi. Vaihtoehtoisesti 9-aldehydi 22 voidaan ensin hapettaa ja muuttaa vastaavaksi 9-happokloridiksi, kuten aikaisemmin on kuvattu, ja sen jälkeen käsitellä 4-hydroksipiperidiinillä joko ylimäärässä emästä tai lisäksi emästä, kuten trialkyyliamiinia (esimerkiksi trietyyliamiinia) vastaavan amidin 30 saamiseksi. Amidin 30  
15 pelkistäminen LAH:llä dietyylieetterissä tai THF:ssa voidaan sitten toteuttaa hydroksipiperidiinin 32 saamiseksi.

Kaavan IV mukaisia piperidiinejä voidaan syntetisoida, kuten kaaviossa 3 on esitetty. 4-hydroksipiperidiini 50 voidaan saattaa reagoimaan karbobentsyylioksidikloridin (Cbz-Cl) tai muun sopivan suojaryhmän kanssa emäksen, kuten  $\text{Et}_3\text{N}$ :n, läsnä ollessa piperidinotyypen suojaamiseksi ja siten vastaavan 1-(karbobentsyylioksi)piperidiini-4-olin 52 saamiseksi. Piperidiini-4-olin 52 hapettaminen  
20 oksalyylikloridilla ja DMSO:lla ja sen jälkeen käsittely emäksellä liuottimessa, kuten metyleenikloridissa, tuottavat vastaavan suojatun 4-piperidonin 54. Piperidoni 54 voidaan käsitellä orgaanisella litiumyhdisteellä  $\text{R}^1\text{Li}$ , jossa  $\text{R}^1$  on kuten edellä on määritelty, tai Grignardin reagenssilla  $\text{R}^1\text{MgX}$  lämpötilassa, joka on  $-20 - -70$  °C ja  
30 liuottimessa, kuten THF:ssa, tai dietyylieetterissä, vastaavan suojatun hydroksipiperidiinin 56 saamiseksi. Yhdisteestä 56 voidaan sitten poistaa helposti suojaus käsittelemällä se palladium-hiilellä-katalyytillä (esimerkiksi  
35 10 % Pd:a/C) ja sykloheksenillä liuottimessa, kuten eta-

nolissa, tuottaen siten halutun kaavan IV mukaisen hydrok-  
sipiperidiinin. On huomattava, että monet aineista, joita  
käytetään synteettisiä menetelmiä varten, kuten ne on  
edellä ja tässä kuvattu, ovat saatavissa kaupasta ja/tai  
5 ne on laajalti selostettu synteettisen kemian kirjallisuudessa.

$C_{1-4}$ -alkyyllitiojohdannaiset, joita käytetään tämän  
keksinnön edullisten kiraalisten sulfoksidien prekursori-  
na, voidaan valmistaa helposti seuraavan perusmenetelmän  
10 mukaisesti. Liuokseen, jossa on esimerkiksi 1-(9,10-dihydro-  
9,10-metanoantrasen-9-yylimetyyli)-4-(2-fluori-3-pyri-  
dyyli)piperidin-4-olia (joka on valmistettu saattamalla  
2-fluoripyridiinin anioni reagoimaan 1-(9,10-dihydro-9,10-  
metanoantrasen-9-yylimetyyli)-4-piperidonin ja litiumbro-  
15 midin kanssa) sopivassa liuottimessa, kuten THF:ssä, lisä-  
tään  $C_{1-4}$ -alkyyllitioyhdisteen natriumsuola, joka syrjäyttää  
fluoriryhmän. Natriumalkyyllitiolaattia valmistetaan hel-  
posti  $C_{1-4}$ -alkyyllitoliyhdisteestä ja natriumhydridistä  
standardiolosuhteissa. Alkyyllitiolaatin ja 2-fluorijohdan-  
20 naisen välisen reaktion annetaan edetä palautusjäähdyttämällä  
vähintään noin kolmen tunnin ajan ja sen jälkeen reaktio  
pysäytetään kaatamalla reaktioseos veteen. Vesipitoinen  
faasi uutetaan eetterillä tai muulla sopivalla orgaanisel-  
la liuottimella ja tulokseksi saatu tuote puhdistetaan  
25 käyttämällä sopivia kromatografisia keinoja, kuten flash-  
kromatografiaa, 1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yy-  
limetyyli)-4-(2- $C_{1-4}$ -alkyyllitio-3-pyridyyli)piperidin-4-oli-  
yhdisteen saamiseksi. Tällä tavalla tuotettu edullinen  
yhdiste on 2-etyyllitiojohdannainen. Tietysti sopiva fluo-  
30 rilla substituoitu heteroaryyliyhdiste, kuten tässä on  
kuvattu, voidaan myös saattaa reagoimaan alkyyllitiolaatti-  
suolan kanssa vaadittujen kiraalisten sulfoksidien sopi-  
vien prekursoreiden tuottamiseksi.

Edellä kuvattu 2-etyyllitiojohdannainen tai muu  $C_{1-4}$ -  
35 alkyyllitiojohdannainen, kuten tässä on kuvattu, voidaan

sitten hapettaa enantioselektiivisesti halutun ja biologisesti aktiivisen dopamiinireseptoriantagonistin muodostamiseksi. Kuvattujen alkyylitioyhdisteiden valikoiva hape-  
tusmenetelmä voi edetä seuraavasti. Jäähdytettyyn liuok-  
seen (-20 °C), jossa on (-)-dietyyli-D-tartraattia sopi-  
vassa liuottimessa, kuten kuivassa (vedettömässä) toluee-  
nissa typpi-ilmakehässä, lisätään titaanitetraisopropoksi-  
dia tipoittain. Seosta sekoitetaan noin 5 minuutin ajan  
lisäten sitten alkyylitiojohdannaista, kuten 1-(9,10-di-  
hydro-9,10-metanoantrasen-9-yyli-metyyli)-4-(2-etyylitio-  
3-pyridyyli)piperidin-4-olia, joka lisätään yhtenä annok-  
sena. Reaktioseosta pidetään edellä mianitussa lämpötilas-  
sa noin 25 minuutin ajan, sitten se jäähdytetään noin  
-78 °C:n lämpötilaan ennen juuri kuivatun t-butyylhydro-  
peroksidin lisäämistä (lievästi molaarinen ylimäärä) ruis-  
kulla. Reaktioseoksen annetaan lämmitä -15 °C:seen useam-  
man tunnin kuluessa (noin 3 tuntia) ja sitten pannaan se-  
koittamatta pakastimeen, jossa lämpötila on 15 °C, noin 18  
tunnin ajaksi. Reaktio pysäytetään sitten lisäämällä nat-  
riumhydroksidin vesiliuosta (noin 1 N). Sitten suspensio  
laimennetaan metyleenikloridilla ja seos suodatetaan pi-  
maan läpi. Tavanomaisen työskentelyn jälkeen tuote puh-  
distetaan käyttämällä kromatografiakeinoja, kuten flash-  
kromatografiaa, kiraalisten sulfoksidien enantiomeerisen  
seoksen saamiseksi, jossa enantiomeerien suhde, (+)-C<sub>1-4</sub>-  
alkyyli-sulfinyyli-metanoantrasenyylilyhdisteen ja (-)-C<sub>1-4</sub>-  
alkyyli-sulfinyyli-metanoantrasenyylilyhdisteen välinen suh-  
de, on noin 1:3,7 (määritettynä enantiomeerien HPLC-ana-  
lyysin avulla). Tuoteseoksen kiteyttäminen uudelleen sopi-  
vassa liuottimessa, kuten kuumassa tolueenissa, johtaa  
enantioomeerien seokseen, jossa suhde on 1:99, jolloin (-)-  
enantioomeeri on vallitsevana emäliuoksissa. Emäliuoksen  
kiteyttäminen johtaa puhtaaseen (-)-enantioomeeriin kitei-  
senä kiinteänä aineena. Kaavio 4 esittää jomman kumman  
pyridyylietyylitioyhdisteen tai heteroaryyli(het)-C<sub>1-4</sub>-al-

kyyllitioyhdisteen (-yhdisteiden) spesifisen kiraalisen hapettamisen (hapettamiset) vastaavan sulfinyyliyhdisteen muodostamiseksi. Kaaviossa 4 het viittaa viisi- ja kuusi-  
jäsenisiin heteroaryylirenkaisiin, kuten tässä on määri-  
5 teltty radikaalin  $R^1$  yhteydessä. Tällä tavalla tuotettu edullinen enantiomeeri on (-)-1-(9,10-dihydro-9,10-metano-antrasen-9-yylimetyyli)-4-(2-etyylisulfinyyli-3-pyridyyli)piperidin-4-oli. Tämä keksintö koskee siten menetelmää kiraalisten sulfinyyli-metanoantrasenyyliyhdisteiden tuot-  
10 tamiseksi, jolloin menetelmä käsittää vaiheet, joissa (a) saatetaan reagoimaan yhdiste, jolla on kaava I, jossa X ja Y ja  $R^1$  ovat kuten tässä on määriteltty, paitsi että  $R^1$  sisältää  $C_{1-4}$ -alkyyli-  
15 tio-osuuden, (b) asymmetrisen hapetusreaksion kanssa, joka on valittu (1) titaani/tartraatti/peroksidista tai (2) kiraalisesta oksatsiridiinistä, jolloin reaktio etenee enantioselektiivisesti tuottaen kaa-  
van I mukaisten oksidien kiraalisen enantiomeeriseoksen. Tämä keksintö koskee myös menetelmää, joka käsittää edellä kuvatut vaiheet sekä ylimääräisen toistokiteyttämisen kaa-  
20 van I mukaisen enantiomeerisesti puhtaan sulfinyylienantioomeerin tuottamiseksi. Tietysti keksintö sulkee piiriin-  
sä ne diastereomeeriset seokset, jotka saadaan tulokseksi ja joissa vähintään yksi heteroaryylisubstituenteista on kiraalinen sulfinyyliosuus ja muu kiraalinen substituentti  
25 on läsnä heteroaryyliryhmään liittyen, kuten tässä on määriteltty, tai metanoantrasenyyliyttimeen liittyen. Tämä menetelmä tuottaa merkitsevän enantiomeerisen ylimäärän ja siten tämä keksintö on kohdistettu uuteen menetelmään enantiomeeristen metanoantrasenyyli-sulfoksidien tuottami-  
30 seksi. Menetelmä määrättyjen kaavojen mukaisten aryyli-alkyyli-sulfidien hapettamiseksi asymmetrisesti sulfoksideiksi on kuvattu yleisesti lähteessä Pitchen et al., J. Am. Chem. Soc., 106, 8188 - 8193 (1984). Oksatsiridiinimenetelmä on kuvattu yleisesti lähteessä Davis et al., J. Am.  
35 Chem. Soc., 104, 5412 (1982). Tässä kuvatut menetelmät on

kohdistettu kompleksisten metanoantrasenyylialkyyylisulfidien kiraalisiin sulfidihapetuksiin. Muihin kiraalisiin hapetusmenetelmiin, joita voitaisiin käyttää sopivissa olosuhteissa, sisältyvät entsyymaattiset keinot (klooriperoksidaasin avulla) tai hapettaminen naudan seerumin albumiinin läsnä ollessa. Enantiomeerisuhteet voisivat vaihdella riippuen nimenomaisesta heteroaryyliosuudesta.

Tämä keksintö koskee myös menetelmää, jonka avulla ei-haluttu sulfoksidi pelkistetään takaisin sulfidiksi, joka sitten valmistetaan ylimääräistä enantioselektiivistä hapetusta varten edullisen enantiomeerin tai diastereomeerin tuottamiseksi. Esimerkiksi yhdiste, kuten a) 1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yylimetyyli)-4-(C<sub>1-4</sub>-alkyyylitio-3-heteroaryyli)piperidin-4-olijohdannainen voidaan syntetisoida pelkistämällä vastaava C<sub>1-4</sub>-alkyyylisulfinyyli-3-heteroaryylijohtannainen sopivalla pelkistimellä, kuten sinkkipölyllä/titaanitetrakloridilla. Tällä tavalla kierrätetty edullinen yhdiste on (+)-1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yylimetyyli)-4-(2-etyylisulfinyyli)-3-pyridyyli)piperidin-4-olin rasemaatti tai mainittua yhdistettä sisältävä aine, joka tuottaa pelkistäminen jälkeen 1-(9,10)-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yylimetyyli)-4-(2-etyylitio-3-pyridyyli)piperidin-4-olin. Edullisesti tämä yhdiste hapetetaan sitten tässä kuvatun enantioselektiivisen menetelmän avulla ylimääräisen (-)-enantiomeerin tuottamiseksi. Siten tämä keksintö koskee valikoivaa tai kaksinkertaista menetelmää C<sub>1-4</sub>-alkyyylisulfinyyylimetanoantrasenyylilyhdisteiden spesifisten enantiomeerien tai diastereomeerien valmistamiseksi käyttämällä valikoivaa hapettamista ja kierrätysmenetelmää. Tämä menetelmä tuottaa spesifisiä enantiomeerejä tai diastereomeerejä, jotka ovat käyttökelpoisia D1/D2-dopamiinireseptoriantagonisteina, esimerkkinä edullinen (-)-1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yylimetyyli)-4-(2-etyylisulfinyyli-3-pyridyyli)piperidin-4-olilyhdiste. Tällä yhdisteellä on yllättäen paran-

nettu D1/D2-suhde, joka ilmaisee yleensä parannettua kliinistä hoidollista profiilia potilailla, jotka ovat sairau-  
den, kuten psykoosien, hoidon tarpeessa. Sen D1-reseptori-  
antagonistiaktiivisuus on lähempänä sen D2-reseptorianta-  
gonistiaktiivisuutta johtaen siten tasapainotettuun D1/D2-  
5 profiiliin, joka voi ennustaa parannettua kliinistä pro-  
fiilia tavanomaisiin psykoosilääkkeisiin nähden. Yllättäen  
(-)-enantiomeerillä on parempi D1/D2-profiili saman ke-  
miallisen kaavan omaavaan rasemaattiin nähden.

10 Esimerkkejä sopivista farmaseuttisesti hyväksyttävistä  
suoloista ovat orgaaniset additiosuolat, jotka on  
muodostettu happojen kanssa, jotka muodostavat fysiologi-  
sesti hyväksyttävän anionin, esimerkkinä tosylaatit, me-  
taanisulfonaatti, asetaatti, tartraatti, sitraatti, sukki-  
15 naatti, bentsoaatti, askorbaatti, fumuraatti, maleaatti,  
alfa-ketoglutaraatti ja alfa-glyserofosfaatti. Voidaan  
myös muodostaa sopivia epäorgaanisia suoloja, esimerkkinä  
sulfaatti, nitraatti, fosfaatti ja hydrokloridi. Farma-  
seuttisesti hyväksyttäviä suoloja voidaan saada käyttäen  
20 standardimaisia menetelmiä, jotka ovat alalla hyvin tun-  
nettuja, esimerkiksi saattamalla kaavan I mukainen yhdiste  
reagoimaan sopivan hapon kanssa farmaseuttisesti hyväksyt-  
tävän suolan saamiseksi.

Psykoosien tai muiden neurologisten sairauksien  
25 hoitamiseksi, kuten tässä on esitetty, käytetään kaavan  
I mukaista yhdistettä tai edullisesti yhdistettä (-)-1-  
(9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yyylimetyyli)-4-(2-  
etyylisulfinyyli-3-pyridyyli)piperidin-4-olia. Tämä yhdis-  
te voidaan sekoittaa farmaseuttisesti hyväksyttävän kanta-  
30 jan tai laimennusaineen kanssa ja antaa hoidollisesti te-  
hokas määrä potilaalle, joka on hoidon tarpeessa. Nimen-  
omainen valittu koostumus voi riippua halutusta lääkkeen  
antotavasta tai se voi olla mukautettu siihen. Tietysti  
nämä sopivat farmaseuttiset koostumukset ovat tässä kuva-  
35 tun keksinnön muu ominaispiirre. Näitä koostumuksia voi-

daan saada käyttämällä tavanomaisia menetelmiä ja sisällyttämällä niihin tavanomaisia farmaseuttisia sideaineita, apuaineita, täyteaineita, inerttejä aineita, hajotusaineita ja vastaavia. Tässä kuvatut aktiiviset yhdisteet ja/tai farmaseuttiset koostumukset voidaan valmistaa erilaisiin annostusmuotoihin riippuen edullisesta lääkkeen antotavasta. Suun kautta otettavaan annostusmuotoihin voivat sisältyä tabletit, kapselit, liuokset ja suspensiot. Laskimonsisäisesti, intravesikulaarisesti, ihonalaisesti tai lihaksensisäisesti annettavat ruiske- tai infuusioannostusmuodot voivat olla steriilien liuosten tai suspensioiden muodossa. Voidaan valmistaa peräpuikkokoostumuksia, jos lääkkeen antaminen peräsuolen kautta on välttämätöntä. Lääkkeen antaminen suun kautta on edullinen liukoisten suolojen antotapa tämän keksinnön piiriin kuuluen. Edullisesti niukkaliukoisemmat vapaat amiinit tai ei-suolamuodot, jotka kuuluvat keksinnön piiriin, annetaan potilaalle pitkävaikutteisena eli DEPOT-valmisteena, josta aktiivinen aine vapautuu hitaasti päivien tai muun sopivan ajanjakson kuluessa potilaaseen, joka on tällaisen hoidon tarpeessa. Tämä keksintö koskee siten menetelmää tässä julkaistujen aktiivisten yhdisteiden hoidollisesti tehokkaan määrän antamiseksi suun kautta tai DEPOT-vapautumislaitteiden avulla. Pitkävaikutteiset valmisteet ja lääkkeen vapauttamislaitteet on yleisesti kuvattu lähteessä Remingtons Pharmaceutical Sciences. Psykoosien hoidossa on tarvetta pitkävaikutteisesta annostusmuodosta, jolla on pitkittynyt lääkkeen vapauttamisominaisuus ja joka kykenee tuottamaan 5HT<sub>2</sub>-serotoniinin, D<sub>1</sub>- ja D<sub>2</sub>-dopamiinin antagonistin hoidollisen konsentraation plasmaan.

DEPOT-valmiste, joka sisältää kuvatut aktiiviset aineet, voidaan antaa potilaalle implantaationa (esim. ihonalaisesti, transkutaanisesti tai lihaksensisäisesti) tai lihaksensisäisenä ruiskeena. Siten nämä valmisteet voidaan formuloida farmaseuttisten täyteaineiden, kuten

sopivien polymeeristen tai hydrofobisten aineiden, kanssa (esim. emulsioina öljyssä) tai niukkaliukoisena suolana. DEPOT-valmisteiden annostukset valitaan kuvatus D1/D2/5HT2-antagonistin farmaseuttisesti tehokkaan määrän antamiseksi pitkäaikaisesti.

Kaavan I mukaisen yhdisteen annos, joka annetaan hoidon tarpeessa olevalle potilaalle, vaihtelee tarvittaessa riippuen nimenomaisesta potilaasta ja hänen tilansa ankaruudesta ja potilaan painosta ja nimenomaisesta bioke-  
miasta. Alan klinikko tai lääkäri voi helposti määrittää sopivan annostuksen tässä kuvatuista vaihtelualueista ja potilaan nimenomaisista tunnusmerkeistä. Yleensä kaavan I mukaista yhdistettä annetaan hoidon tarpeessa olevalle potilaalle (kuten ihmiselle) siten, että potilas saa farmaseuttisesti tehokkaan määrän ja tämä annostus on yleensä vaihtelualueella noin 0,01 - 10 mg/potilaan paino-kg. Jos lääke annetaan lihaksensisäisesti, sen annostuksen vaihtelualue on noin 0,01 - 5 mg/potilaan paino-kg. Jos se annetaan suun kautta, sen annostuksen vaihtelualue on noin 0,1 - 10 mg/potilaan paino-kg. Alan ammattimiehille on ilmeistä, että kaavan I mukainen yhdiste voidaan antaa yhdessä muiden hoidollisten tai ennalta ehkäisevien aineiden ja/tai lääkkeiden kanssa, jotka eivät ole esteenä sille.

Kaavan I mukaiset yhdisteet ovat sekä D1- että D2-dopamiinireseptoreiden antagonisteja ja sen vuoksi ne ovat käyttökelpoisia psykoosilääkkeinä. Lisäksi kaavan I mukaiset yhdisteet ovat käyttökelpoisia 5HT2-serotoniinireseptoriantagonisteina ja siten ne ovat lisäksi käyttökelpoisia psykoosilääkkeinä. Siten näillä yhdisteillä on merkittävä serotoniiniantagonistiaktiivisuus sekä tasapainotettu D1/D2-profiili. D1- ja D2- ja 5HT2-antagonismi voidaan osoittaa käyttämällä standardikokeita, kuten ne on kuvattu jäljempänä. D2-antagonismi voidaan osoittaa käyttämällä standardikokeita, kuten [<sup>3</sup>H]-spiperonin sitoutumisen antagonismia ja/tai apomorfiinin aiheuttaman kiipeämisen ja

apomorfiinin aiheuttaman uimisen keskeytymisen antagonis-  
mia. Muut kokeet on kuvattu jäljempänä. Seuraavat ovat ei-  
rajoitettavia esimerkkejä keksinnön yhdisteiden antagonis-  
mista, joka kohdistuu D1-, D2- ja 5HT2-reseptoreihin, ja  
5 osoittavat selvästi parannettua ja tasapainotettua resep-  
toriantagonistiprofiilia.

#### Koe A

Reseptorisitoutumiskokeet, joita käytettiin yhdis-  
teiden affiniteetin määrittämiseksi dopamiini-D-1-, dopa-  
miini-D-2- ja serotoniini-5HT2-reseptoreiden suhteen, to-  
10 teutettiin Sallerin ja Salaman [J. Pharm. Exp. Ther., 236,  
sivu 714 (1986)] ja Sallerin et al. [J. Pharm. Exp. Ther.,  
253, sivu 1162 (1990)] mukaan tehden vähäisiä muunnelmia.  
Lyhyesti esitettynä dopamiini-D-1-sitoutumismääritykset  
15 toteutettiin 37 °C:n lämpötilassa 15 minuutin kuluessa  
1,0 ml:ssa 50 mM Tris-HCl:a, joka sisälsi 120 mM NaCl:a,  
5 mM KCl:a, 2 mM CaCl<sub>2</sub>:a ja 1 mM MgCl<sub>2</sub>:a (pH-arvo = 7,4),  
membraaneja 3 mg:sta kudosta, joka oli peräisin rotan ai-  
vojuoviosta, ja 0,3 nM [<sup>3</sup>H]SCH 23390-yhdistettä. Dopamiini-  
20 D-2-sitoutumismääritykset toteutettiin 37 °C:n lämpötilas-  
sa 15 minuutin kuluessa 1,0 ml:ssa 50 mM Tris-HCl:a (pH-  
arvo = 7,7), joka sisälsi 40 nM ketanseriiniä, membraaneja  
4 mg:sta kudosta, joka oli peräisin rotan aivojuoviosta,  
ja 0,1 nM [<sup>3</sup>H]-spiperonia. Serotoniini-5HT2-sitoutumismää-  
25 ritykset toteutettiin 37 °C:n lämpötilassa 15 minuutin  
kuluessa 1,0 ml:ssa 50 mM Tris-HCl:a (pH-arvo = 7,7), joka  
sisälsi membraaneja 5 mg:sta kudosta, joka oli peräisin  
rotan otsanpuoleisesta aivokuoresta, ja 0,5 nM [<sup>3</sup>H]-ketan-  
seriiniä. Kaikki määritysreaktiot päätettiin suodattamalla  
30 reaktioseokset nopeasti Whatman GF/B -suodattimilla. Ra-  
dioaktiivisuus suodattimella määritettiin tuikelaskennan  
avulla. D-1-, D-2- ja 5HT2-määritysten ei-spesifinen si-  
toutuminen määritettiin sitoutumisaktiivisuutena, kun läsnä  
oli vastaavasti 1 μM SCH 23390 -yhdistettä, butaklamolia  
35 tai ketanseriiniä, ja sen arvo vähennettiin kokonaissitou-

tumisen arvosta spesifisen sitoutumisen määrittämiseksi. Kukin määrittäminen toteutettiin vähintään kolme kertaa kolmena kerranteena. IC50-arvot määritettiin tietojen logit-log-muutoksen pienimpien neliösummien regressiosta. Ki-arvot laskettiin määrittämisestä käyttäen seuraavaa yhtälöä:  $K_i = IC_{50}/(L + K_d)$ , jossa L = määrittämisessä käytetyn ligandin konsentraatio ja  $K_d$  = radioligandien dissosioitumisen tasapainovakio määritettynä kyllästyskokeista. Esimerkiksi raseemisen 1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yyli-tyyli)-4-(2-etyylisulfinyyli-3-pyridyyli)piperidin-4-olin  $K_i$ -arvot olivat DI-, D2- ja 5HT-2-reseptoreiden osalta vastaavasti 118 nM, 10 nM ja 21 nM. Edellä mainitun yhdisteen puhtaan (noin 100 %) vasemmalle kiertävän isomeerin arvot olivat 13 nM, 42 nM ja 39 nM.

#### 15 Koe B

Naaraspuolisia Swiss-Webster-hiiriä, joiden paino oli likimäärin 20 g, pidettiin ilman ruokaa suunnilleen 24 tunnin ajan ja sitten niille annettiin suun kautta eri annoksia joko kantaja-ainetta tai tutkittavaa ainetta annosvaihtelualueelta (N = 20 hiirtä/käsittelyryhmä). Sitten 20 30 minuuttia myöhemmin niille annettiin amorfiini-HCl:a 1,25 mg/kg ihonalaisesti ja ne pantiin kiipeilyhäkkeihin. Kiipeilyhäkit olivat kooltaan 9 x 15 cm, korkeus 30 cm. Yhdellä seinällä oli 27 vaakatasossa olevaa tikapuun puo- 25 laa 1 cm:n etäisyydellä toisistaan. Apomorfiinin antamisen jälkeen 13 minuutin kuluttua kutakin hiirtä tarkkailtiin jatkuvasti minuutin ajan ja rekisteröitiin korkein ja matalin puola, jonka sen etutassut saavuttivat. Näiden kahden pistemäärän keskiarvoa käytettiin kunkin hiiren pistemääränä (korkein pistemäärä oli 27 ja matalin 0). Välittömästi yhden minuutin kiipeilyhavainnointijakson jälkeen kukin hiiri pantiin pyöreään uima-astiaan 2 minuutin ajaksi ja uintien lukumäärä laskettiin. Astian korkeus oli 15 cm ja halkaisija 28 cm. Pyöreä este, jonka halkaisija 30 35 oli 10,5 cm ja korkeus 17 cm, pantiin astian keskelle,

jolloin luotiin pyöreä uintikanava, jonka leveys oli 8,75 cm. Veden pinta oli 5,5 cm:n korkeudella ja vettä pidettiin huoneenlämpötilassa. Säiliön lattiaan ja sivuun panttiin merkit 180°:n etäisyydelle toisistaan. "Uinti" merkittiin joka kerta, kun hiiri ui yhdestä merkistä toiseen. Hiiriä tarkasteltiin yläpuolelle asetettujen peilien kautta ja jokaisen hiiren 180°:n uintien lukumäärä rekisteröitiin. Tässä kokeessa aktiivisuutta osoittivat kiipeämispistemäärän väheneminen, jota seurasi uintipistemäärien lisääntyminen annetulla tutkittavan yhdisteen annoksella. Tulokset ilmoitetaan kiipeämisen ja uimisen osalta ED50-arvoina, so. annos, jolla kiipeäminen väheni 50 %:lla ja annos, jolla uiminen lisääntyi 50 %:lla. Uimisen ja kiipeämisen osalta tyypilliset tulokset osoittivat, että ED50-arvot olivat 0,54 ja 1,7 mg/kg suun kautta edellä kuvatun rasemaatin tapauksessa ja 1,3 ja 1,6 mg/kg suun kautta puhtaana vasemmalle kiertävän isomeerin tapauksessa.

#### Koe C

Ruiskutettiin 10 µg 6-hydroksidopamiinia liuotettuna 2 µl:aan fysiologista suolaliuosta, joka sisälsi 0,1 mg/ml askorbiinihappoa, urospuolisten Sprague Dawley -rottien vasempaan mustatumakkeeseen natriumpentobarbitaalinukutuksessa vähintään yhtä kuukautta ennen koetta, menetelmän mukaan, joka on kuvattu lähteessä Perese et al., Brain Research, 494, sivu 285 (1989). Stereotaksiset koordinaatit pään lakipisteestä olivat: AP -5,2, L +2,0, V -7,5. Samanpuolista ja vastakkaispuolista pyörimisliikettä käyttäytymistä seurattiin käyttäen pleksilasisia sylinterin muotoisia rotometrejä (Columbus Instruments; Rota-Count-8) ja pyörimisliikkeiden lukumäärä, joka tehtiin viiden minuutin välein, rekisteröitiin koko lääkkeen vaikutuksen kestoajan. Eläimiä, jotka osoittivat > 500 vastakkaispuolista pyörimisliikettä / 2,5 tuntia ruiskeen jälkeen vasteena L-DOPA:lle [50 mg/kg intraperitoneaalisesti, t = 0]) ja bentseratsidille (30 mg/kg intraperito-

neaalisesti;  $t = -15$  min), käytettiin lisäkokeisiin. Vastakkaispuolinen pyörimisliikekäyttäytyminen aiheutettiin myös annoksesta riippuen valikoivalla dopamiini-D-1-agonistilla, SKF 38393:lla. Tutkimme SKF 38393:n aiheuttaman

5 pyörimiskäyttäytymisen antagonismia kynnyсарvoa pienemmällä annoksella (20 mg/kg intraperitoneaalisesti) käyttäen edellä kuvattua rasemaattia ja vastaavaa 95-%:isesti puhdasta isomeeriä. SKF 38393 ja rasemaatti tai 95-%:isesti

10 puhdas isomeeri annettiin samanaikaisesti ( $t = 0$ ) ja pyörimiskäyttäytymistä mitattiin 60 minuutin ajan. Havaitsimme, että edellä kuvatun rasemaatin IC50-arvo (lääkkeen konsentraatio, joka esti 50 %:lla SKF 38393:n aiheuttamia pyörimisliikkeitä) oli 3,95 mg/kg (intraperitoneaalisesti) ja edellä kuvatun heteroaryyli-C<sub>1-4</sub>-alkyyli-sulfinyyliluokan

15 jäsenen (95-%:isesti puhdas vasemmalle kiertävä C<sub>1-4</sub>-alkyyli-sulfinyyli-isomeeri) IC50-arvo oli 1,98 mg/kg (intraperitoneaalisesti).

#### Koe D

Urospuolisia Sprague Dawley -rotkia, jotka painoivat 60 - 120 g, pidettiin ilman ruokaa suunnilleen 24 tunnin ajan ja sitten niille annettiin suun kautta joko kantaja-ainetta tai tutkittavaa ainetta eri annoksia (N = 9

20 rottaa/käsittelyryhmä). Sitten 20 minuuttia myöhemmin niille annettiin 2,5 mg/kg kipatsiinidimaleaattia intraperitoneaalisesti ja ne panttiin yksitellen pleksilasikkamioihin. Viiden minuutin kuluttua kipatsiinin antamisesta

25 pään nykäysten lukumäärä lasketaan 15 minuutin ajalta. Tulokset analysoidaan määrittämällä lääkkeellä käsiteltyjen ryhmien keskimääräiset pään nykäysten pistemäärät ja estämis-% verrattuna kantaja-aineella käsiteltyjen ryhmien

30 vastaaviin arvoihin ja tulokset ilmoitetaan ED50-arvona, so. annoksena, jota käytettäessä pään nykäysten pistemäärä vähenee 50 %:lla. Tyypilliset tulokset tässä kokeessa olivat, että raseemisen aineen ED50-arvo oli 0,61 mg/kg

suun kautta ja puhtaan isomeerin (100 %) ED50-arvo oli 1,38 mg/kg suun kautta.

Keksintöä kuvaavat nyt seuraavat ei-rajoittavat synteettiset esimerkit, joissa, ellei toisin mainita:

5 (i) lämpötilat on annettu celsiusasteina (°C); työvaiheet ja/tai reaktiot toteutettiin huoneenlämpötilassa tai ympäröivässä lämpötilassa, so. 18 - 25 °C:ssa.

(ii) liuottimen haihduttaminen toteutettiin käyttäen kiertoahduttamista alennetussa paineessa (600 - 4 000 Pa; 4,5 - 30 mmHg) hauteen lämpötilan ollessa enintään 60 °C;

(iii) flash-kromatografia toteutettiin käyttäen Merck-silikageeliä (Art 9385) tai Bakes Flash -silikageeliä; ohutkerroskromatografia (TLC) toteutettiin käyttäen 15 Analtech 0,25 mm silica gel GHLF -levyjä (Art 21521), jotka ovat saatavissa yhtiöltä Analtech, Newark, DE, USA;

(iv) suuren erotuskyvyn nestekromatografia (HPLC) tässä kuvattujen kiraalisten lajien enantiomeeristen puhtaustähtäysten analysointia varten toteutettiin käyttäen 20 joko 25 cm x 4,6 mm:n Chiralcel OD -pylvästä tai 15 cm x 4,6 mm:n Ultron Ovomucoid -pylvästä, jotka ovat saatavissa yhtiöltä JT Baker, Inc.; HPLC-analyysit useimpien reaktioiden ja lopputuotteiden osalta toteutettiin käyttäen joko 25 cm x 4,6 mm:n Supelcosil LC-8-DB -pylvästä, 25 cm x 4,6 25 mm:n Supelcosil LC-18-DB -pylvästä, jotka ovat saatavissa yhtiöltä Supelco, State College, PA, USA tai 25 cm x 4,6 mm:n Zorbax RX -pylvästä.

(v) yleensä reaktioiden kulkua seurattiin TLC:n ja/tai HPLC:n avulla ja reaktioajat on annettu vain esimerkiksi;

(vi) sulamispisteet ovat korjaamattomia ja (dec) ilmaisee hajoamista; annetut sulamispisteet on saatu aineista, jotka on valmistettu, kuten on kuvattu; polymorfismi voi tuottaa tulokseksi erilaiset sulamispisteet 35 omaavien aineiden eristämisen joissakin valmistuksissa;

(vii) kaikki lopputuotteet olivat oleellisesti puh-  
taita TLC:n ja/tai HPLC:n mukaan ja niillä oli tyydyttävät  
ydinmagneettiset resonanssispektrit (NMR-spektrit) ja mik-  
roanalyytiset tiedot;

5 (viii) saannot on annettu vain esimerkiksi;

(ix) alennetut paineet on annettu absoluuttisina  
paineina pascalleina (Pa); muut paineet on annettu manomet-  
ripaineina baareina;

10 (x) kemiallisilla symboleilla on niiden tavalliset  
merkitykset; seuraavia lyhenteitä on myös käytetty: v (ti-  
lavuus), w (paino), mp (sulamispiste), l (litra), ml (mil-  
lilitra), g (gramma), mmol (millimooli), mg (milligramma),  
min (minuutti), h (tunti) ja

15 (xi) liuotinsuhteet on annettu tilavuuden mukaan  
(tilavuus/tilavuus).

#### **Esimerkit**

##### **Esimerkki 1 - Menetelmä A**

20 (-)-1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yylime-  
tyyli)-4-(2-etyylisulfin-3-yyliipyridyyli)piperidin-4-oli  
(titaani/tartraatti/hydroperoksidein perustuva hapetus)

Jäähdytettyyn liuokseen (-20 °C), jossa oli (-)-di-  
etyyli-D-tartraattia (18,55 g, 90,5 mmol) kuivassa toluee-  
nissa (425 ml) typpi-ilmakehässä, lisättiin titaanitetra-  
isopropoksidia (14,47 ml, 45,25 mmol) tipoittain. Seosta  
25 sekoitettiin viiden minuutin ajan, minkä jälkeen siihen  
lisättiin kiinteää 1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-  
yylimetyyli)-4-(2-etyylitio-3-pyridyyli)piperidin-4-olia  
(20,0 g, 45,25 mmol) yhtenä annoksena. Liuosta pidettiin  
-20 °C:n lämpötilassa 25 minuutin ajan ja sitten se jääh-  
30 dytettiin -78 °C:n lämpötilaan (kuiva jää/asetoni) ennen  
kuin siihen lisättiin juuri kuivattua t-butyylhydroperok-  
sidia (90-%:inen, 5,28 ml, 47,5 mmol) tipoittain ruiskul-  
la. Pullon annettiin lämmetä -15 °C:n lämpötilaan kolmen  
tunnin kuluessa, sekoittaminen keskeytettiin ja reaktioas-  
35 tia pantiin pakastimeen, jossa lämpötila oli -15 °C, 18

tunnin ajaksi. Reaktio pysäytettiin lisäämällä natriumhydroksidin vesiliuosta (1,0 N, 400 ml). Suspensio laimennettiin metyleenikloridilla (500 ml) ja tulokseksi saatu seos suodatettiin piimaan läpi huuhtoen ylimääräisellä metyleenikloridilla. Orgaaninen kerros erotettiin. Vesipitoinen faasi uutettiin metyleenikloridilla (2 x 200 ml). Yhdistetyt orgaaniset uutteenet kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla, suodatettiin ja väkevöitiin.

Tuotteen annettiin esiabsorboitua silikageelille valmistettaessa se puhdistettavaksi flash-kromatografian avulla käyttäen silikageeliä (1 000 ml, eluentti: 20 % metanolia/etyyliasetatti, lisäten 30 %:iin halutun tuotteen eluoituessa), jolloin saatiin 17,63 g (85 %) otsikon yhdistettä keltaisena/valkoisena kiinteänä aineena. TLC-analyysi (sulfoksidi:  $R_f$  0,24, sulfoni/sulfidi  $R_f$  0,73, eluentti: 15 % metanolia/etyyliasetatti). Tämän yhdisteen enantiomeerinen puhtaus oli 1:3,7 [(+):(-)] HPLC-analyysin mukaan (Ultron ES-OVM 6,0 x 15 cm, liikkuva faasi 80 % 0,01 M fosfaattipuskuria (pH 7,0)/20 % asetonitriiliä, virtausnopeus 1,0 ml/min, maksimi 10 µl:n ruiske määrän ollessa 2,0 mg/ml, viipymäaika: isomeeri 1 13,4 min, isomeeri 2 15,7 min). Kiinteä aine liuotettiin kuumaan tolueniin ja liuos jäädytettiin huoneenlämpötilaan ja se ympättiin useilla raseemisen sulfoksidin kiteillä. Raseemaatti kiteytyy hitaasti 72 tunnin kuluessa. Kiinteä aine poistettiin suodattamalla, jolloin talteen saatiin 11,73 g sulfoksidia öljynä puhtaustason ollessa 5:95 [isomeerisuhde (+)/(-) määritettynä HPLC:n mukaan]. Tämä öljy liuotettiin kuumaan tolueniin ja sen annettiin kiteytyä vielä 24 tunnin ajan. Öljy (7,7 g) liuotettiin tolueniin huoneenlämpötilassa, se suodatettiin ja ympättiin puhtaan isomeerin (-)-kiteillä. Neljän tunnin kuluttua huoneenlämpötilassa kiteytysastia pantiin yöksi pakastimeen, jossa lämpötila oli -15 °C. Tulokseksi saatu kiinteä liete laimennettiin kylmällä toluenilla (0 °C, 15 ml) ja suodatet-

tiin. Valkoinen kiinteä aine kuivattiin suurtyhjössä jäljellä olevan liuottimen poistamiseksi. Tämä menettely tuotti puhtaan isomeerin (-) [6,9 g, säanto 33,3 % erittäin puhtaassa tilassa HPLC:n mukaan, sulamispiste 185 - 186 °C (rasemaatti 206 - 208 °C), ominaiskierto  $[\alpha] -106$  (c = 1,0, MeOH) astetta/g/ml/dm [(+)-isomeerin keskimääräinen ominaiskierto +117, c = 1,0, MeOH)].

Vapaa emäs liuotettiin metyleenikloridiin, liuos tehtiin happamaksi eetterisellä HCl:lla ja laimennettiin eetterillä. Tulokseksi saadut hydrokloridisuolat suodatettiin, huuhdottiin tuoreella eetterillä ja kuivattiin tyhjössä (55 °C, 10 Pa, 18 h), jolloin saatiin kellertävä kiinteä aine; sulamispiste, sulfoksidi, 213 - 216 °C (hajoaminen). Hydrokloridisuola:  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $\text{D}_6$ , 300 MHz) 10,19 (br s, 1H), 8,69 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,63 (br d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,37 (m, 4H), 7,00 (m, 4H), 4,44 (m, 3H), 3,58 (m, 4H), 3,11 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,76 (br s, 2H), 2,30 (br m, 2H), 1,97 (br m, 2H), 1,18 (t, J = 7,5 Hz, 3H), MS (CI, CH<sub>4</sub>) m/z 459 (M+1, 100), 487 (M + 29, 16), 441 (21), 413 (12)

Yhdisteen  $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}\cdot 1,8 \text{ HCl}$  analyysi:

Laskettu: C 64,15; H 6,11; N 5,34

Havaittu: C 64,27; H 6,46; N 5,23.

#### Esimerkki 1 - Menetelmä B

(oksatsiridiiniin perustuva hapetus)

Jäähdytettyyn liuokseen (-78 °C), jossa oli 1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yyylimetyyli)-4-(2-etyylitio-3-pyridyyli)piperidin-4-olia (200 mg, 0,452 mmol) kuivassa kloroformissa (tai tolueenissa) (8 ml) typi-ilmakehässä, lisättiin (S)-(+)-kamferisulfonyylioksatsiridiinia (104 mg, 0,452 mmol). Jäähdytysauhe poistettiin ja reaktioseoksen annettiin lämmitä hitaasti huoneenlämpötilaan. Muuttumista seurattiin ohutkerroskromatografian avulla (TLC-analyysi: sulfoksidi  $R_f$  0,24, sulfoni/sulfidi  $R_f$  0,73, eluentti: 15 % metanolia/etyyliasetaat-

ti). Useiden tuntien kuluttua lähtöainetta oli yhä läsnä eikä sitä voitu hapettaa lisäämällä enemmän hapetinta. Reaktio pysäytettiin lisäämällä natriumhydroksidin vesiliuosta (1,0 N, 10 ml). Vesipitoinen faasi uutettiin metyleenikloridilla (2 x 15 ml). Yhdistetyt orgaaniset uutteen pestiin vedellä, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaattilla, suodatettiin ja väkevöitiin.

Tuote puhdistettiin flash-kromatografian avulla käyttäen silikageeliä (50 ml, eluentti: 10 % metanolia/etyyliasetatti), jolloin saatiin 93 mg (45 %) otsikon yhdistettä keltaisena/valkoisena kiinteänä aineena. Tämän yhdisteen enantiomeerinen puhtaus oli 1:5,6 [(+):(-)] HPLC-analyysin mukaan. (-)-isomeeriä voitaisiin vielä rikastaa käyttämällä edellä kuvattua menetelmää.

Lähtöaineena käytetty piperidin-4-oli valmistettiin seuraavasti:

**a. 9,10-dihydro-9,10-metano-9-antraseenikarboksylihapo**

Jäähdytettyyn liuokseen (0 °C), jossa oli 9-formyyli-9,10-dihydro-9,10-metanoantraseenia (valmistus kirjallisuuden mukaan: M. Sunagawa et al., Chem. Pharm. Bull. Vol. 27, sivut 1806 - 1812 (1979); US-patentti 4 224 344 Sunagawa et al., Sumitomo, Ltd.; 23. syyskuuta, 1980; US-patentti 4 358 620, Sunagawa et al., Sumitomo, Ltd., 9. marraskuuta, 1982) (78,5 mmol) asetonissa (260 ml), lisättiin Jonesin reagenssia (24 ml, 27 g kromitrioksidia, 23 ml vettä laimennettuna 100 ml:aan reagenssiliuosta) annoksittain. Reagenssia lisättiin, kunnes oranssi väri säilyi. Reaktioseos, joka sisälsi merkittävän määrän pelkistettyjä kromisuoloja, lämmitettiin huoneenlämpötilaan. Liuottimet poistettiin tyhjässä ja korvattiin vedellä (300 ml) ja kyllästetyllä natriumkloridilla. Vesipitoinen faasi uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 300 ml). Yhdistetyt orgaaniset uutteen uutettiin 2,5 N NaOH:lla (3 x 400 ml). Emäksiset vesipitoiset uutteen tehtiin happamaksi 3 N

HCl:lla, kyllästettiin natriumkloridilla ja uutettiin etyyliasetaatilla (4 x 300 ml). Yhdistetyt orgaaniset uutteen kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin valkoiseksi kiinteäksi aineeksi.

5 Otsikon yhdiste muodostettiin valkoisena kiinteänä aineena, saanto 80 %. MS (Cl CH<sub>4</sub>) m/z 237 (M+1, 100), 265 (m+29, 10), 219 (22), 209 (15), 193 (20).

b. 1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yylikarbo-  
nyyli)piperidin-4-oli

10 Liuokseen, jossa oli 9,10-dihydro-9,10-metano-9-antraseenikarboksyylihappoa (24,1 mmol) tolueenissa (70 ml), lisättiin tionyylikloridia (2,28 ml, 31,3 mmol, 1,3 ekv.). Reaktioseosta kuumennettiin palautusjäähdyttään ja seuraten kaasun kehittymistä kivennäisöljykuplintalaitteen

15 avulla. Järjestelmä saavutti vakiotilan 40 minuutissa, jonka jälkeen sitä jäähdytettiin kevyesti ja siihen lisättiin 4-hydroksipiperidiiniä (6,08 g, 60,3 mmol, 2,5 ekv.) annoksittain. Kehittyi merkittävä määrä lämpöä ja reaktioseos tummeni. Suspensiota kuumennettiin palautusjäähdyttään 2 tunnin ajan, sitten se jäähdytettiin huoneenlämpötilaan ja sitä sekoitettiin 18 tunnin ajan. Reaktioseos laimennettiin etyyliasetaatilla (200 ml) ja pestiin 3 N HCl:lla (2 x 100 ml), 2,5 N NaOH:lla (2 x 100 ml) ja kyl-

20 lästetyllä suolaliuoksella (200 ml). Orgaaninen faasi kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja väkevöitiin öljyksi. Menetelmä tuotti otsikon yhdisteen sitkeänä öljynä saannon ollessa kvantitatiivinen. TLC-analyysi (R<sub>f</sub> 0,54, 10-%:inen metanoli CHCl<sub>3</sub>:ssa). MS (Cl, CH<sub>4</sub>) m/z 320 (M+1, 100), 348 (M+29, 22), 302 (16).

30 c. 1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yylimetyyli)piperidin-4-oli

Jäähdytettyyn suspensioon (0 °C), jossa oli 1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yylikarbo-  
nyyli)piperidin-4-olia (kuvattu edellä) (19,6 mmol) dietyylieetteri-

35 rissä (200 ml) typen alla, lisättiin litiumalumiinihydri-

diä (1,49 g, 39,2 mmol, 8 ekv. hydridiä) annoksittain. Suspensiota sekoitettiin 0 °C:n lämpötilassa 30 minuutin ajan ja sitten se lämmitettiin huoneenlämpötilaan. Sitten 18 tunnin kuluttua huoneenlämpötilassa ylimääräinen reagenssi sammutettiin varovasti lisäämällä seuraavat aineet järjestyksessä: vettä (1,5 ml), 2,5 N NaOH:a (1,5 ml) ja vielä vettä (4,5 ml). Suspensiota sekoitettiin voimakkaasti, kunnes alumiinisulolat muuttuivat rakeiseksi valkoiseksi kiinteäksi aineeksi. Suspensio laimennettiin etyyliasetaatilla (100 ml), kuivattiin pienellä määrällä vedetöntä magnesiumsulfaattia ja suodatettiin. Suodatinkakku huuhdottiin perusteellisesti etyyliasetaatilla. Liuotin poistettiin, jolloin saatiin otsikon yhdiste valkoisena kiinteänä aineena, saanto 88 %. TLC-analyysi ( $R_f$  0,54, 10 % metanolia  $\text{CHCl}_3$ :ssa). MS ( $\text{Cl}$ ,  $\text{CH}_4$ ) m/z 306 (M+1, 100), 334 (M+29, 14), 288 (62), 114 (8).

**d. 1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yyylimetyyli)-4-piperidinoni**

Jäähdytettyyn liuokseen (-78 °C), jossa oli oksallyylikloridia (3,06 ml, 35,1 mmol, 2 ekv.) metyleenikloridissa (100 ml) typen alla, lisättiin tislattua dimetyylisulfoksidia (5,00 ml, 70,2 mmol, 4 ekv.). Sitten 10 minuutin kuluttua lisättiin 1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yyylimetyyli)piperidin-4-olia (kuvattu edellä) (17,5 mmol) metyleenikloridiliuoksena (10 ml). Reaktioseosta sekoitettiin -78 °C:n lämpötilassa 30 minuutin ajan ennen trietyyliamiinin (19,6 ml, 140 mmol, 8 ekv.) lisäämistä. Jäähdytyshaude poistettiin ja reaktioseos lämmitettiin huoneenlämpötilaan 1,5 tunnin kuluessa. Reaktioseos kaadettiin 2,5 N NaOH:iin (100 ml) ja vesipitoinen faasi uutettiin metyleenikloridilla (3 x 100 ml). Yhdistetyt orgaaniset uutteet kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaattilla, suodatettiin ja väkevöitiin öljyksi. Raaka reaktioseos puhdistettiin flash-kromatografian avulla käyttäen silikageeliä (400 ml, eluentti 20 % etyyliasetaatia hek-

saanissa), jolloin saatiin otsikon yhdiste valkoisena kiintenä aineena saannon ollessa 80 %. TLC-analyysi ( $R_f$  0,31, 2 % metanolia metyleenikloridissa). MS ( $Cl$ ,  $CH_4$ )  $m/z$  304 ( $M+1$ , 100), 332 ( $M+29$ , 21).

5 e. 1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yylimetyyli)-4-(2-fluori-3-pyridyyli)piperidin-4-oli

Jäähdytettyyn liuokseen ( $-72\text{ }^\circ\text{C}$ ), jossa oli tislattua di-isopropyylimiinia (7,86 ml, 56,1 mmol, 1,3 ekv.) THF/heksaanissa (57 ml/37 ml) typen alla, lisättiin n-butyylilitiumia (2,5 M heksaanissa, 23,8 ml, 59,4 mmol, 1,4 ekv.). Tulokseksi saatu liuos lämmitettiin  $-20\text{ }^\circ\text{C}$ :seen deprotonoitumisen varmistamiseksi ja sitten se jäähdytettiin uudelleen  $-72\text{ }^\circ\text{C}$ :n lämpötilaan. Sitten 2-fluoripyridiinin (4,50 ml, 53,5 mmol, 1,25 ekv.) THF-liuos (13 ml) lisättiin tipoittain, jolloin tulokseksi saatiin keltainen sakka. Deprotonointireaktioseos lämmitettiin  $-50\text{ }^\circ\text{C}$ :n lämpötilaan 45 minuutin kuluessa ja sitten sen annettiin saavuttaa  $-30\text{ }^\circ\text{C}$ :n lämpötila lyhyeksi aikaa, ennen kuin se jäähdytettiin uudelleen  $-72\text{ }^\circ\text{C}$ :seen. Tähän liuokseen lisättiin tipoittain seos, jossa oli 1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yylimetyyli)-4-piperidonia (kuvattu edellä kohdassa 1d) (13,0 g, 42,9 mmol) ja litiumbromidia (7,45 g, 85,8 mmol, 2 ekv.) THF:ssä (48 ml). Lisäyksen aikana keltainen sakka liukeni. Reaktioseos lämmitettiin  $-20\text{ }^\circ\text{C}$ :n lämpötilaan 1,5 tunnin kuluessa ja reaktio pysäytettiin etikkahapolla (10 ml). Liuos laimennettiin vedellä (400 ml), tehtiin emäksiseksi 2,5 N NaOH:lla ja uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 300 ml). Yhdistetyt orgaaniset uutteen kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla, suodatettiin ja väkevöitiin kiinteäksi aineeksi. Tuote puhdistettiin kiteyttämällä uudelleen etyyliasetaatista (3 saantoa), jolloin saatiin 13,3 g (77 %) otsikon yhdistettä valkoisena kiinteänä aineena. TLC-analyysi ( $R_f$  0,22, 30 % etyyliasetaattia heksaanissa).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) 8,09 (d,  $J = 8,2\text{ Hz}$ , 1H), 7,91 (dd,  $J = 8,2, 9,4\text{ Hz}$ , 1H), 7,21

- (m, 5H), 6,94 (m, 4H), 4,27 (s, 1H), 3,48 (s, 2H), 2,91 (m, 2H), 2,74 (m, 2H), 2,62 (s, 2H), 2,26 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), MS (Cl, CH<sub>4</sub>) m/z 401 (M+1, 100), 429 (M+29, 15), 383 (21). Vapaa emäs liuotettiin eetteriin ja liuos tehtiin happamaksi eetterisellä HCl:lla. Hydrokloridisuola suodatettiin, pestiin tuoreella eetterillä ja kuivattiin tyhjöissä (huoneenlämpötila, 10 Pa, 18 tuntia), jolloin saatiin valkoinen kiinteä aine, sulamispiste 188 - 191 °C (hajoaminen).
- 10 Yhdisteen C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>2</sub>O·HCl·0,4 H<sub>2</sub>O analyysi:  
Laskettu: C 70,31; H 6,08; N 6,31  
Havaittu: C 70,65; H 6,12; N 5,83.  
f. 1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yyylimetyyli)-4-(2-etyylitio-3-pyridyyli)piperidin-4-oli
- 15 Liuokseen, jossa oli 1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yyylimetyyli)-4-(2-fluori-3-pyridyyli)piperidin-4-olia (kuvattu edellä kohdassa e) (2,00 g, 5,00 mmol, 1 ekv.) THF:ssa (50 ml) typen alla, lisättiin etaanitiolin natriumsuola (0,90 g, 10,7 mmol, 2,2 ekv.). Tiolaattisuola valmistettiin etaanitiolista ja natriumhydridistä standardiolosuhteissa. Reaktioseosta kuumennettiin palautusjäähdyttään 18 tunnin ajan ja sitten reaktio pysäytettiin kaatamalla seos veteen (100 ml). Vesipitoinen faasi uutettiin dietyylieetterillä (2 x 100 ml), kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla, suodatettiin ja väkevöitiin öljyksi.
- 25 Reaktiotuote puhdistettiin flash-kromatografian avulla käyttäen silikageeliä (200 ml, eluentti: 50 % eetteriä heksaanissa), jolloin saatiin 2,00 g (90 %) otsikon yhdistettä. TLC-analyysi (R<sub>f</sub> 0,29, 50 % eetteriä heksaanissa).
- 30 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) 8,35 (dd, J = 1,6, 4,7 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 1,7, 7,7 Hz, 1H), 7,22 (m, 4H), 6,95 (m, 5H), 4,27 (s, 1H), 3,58 (s, 1H), 3,48 (s, 2H), 3,28 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 2,89 (m, 2H), 2,80 (ddd, J = 9,3, 14,9, 10,7 Hz, 2H), 2,62 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 2,12 (m, 4H), 1,35
- 35 (t, J = 7,2 Hz, 3H), MS (Cl, CH<sub>4</sub>) m/z 443 (M+1, 100), 471

(M+29, 16), 425 (25). Vapaa emäs liuotettiin eetteriin ja liuos tehtiin happamaksi eetterisellä HCl:lla. Hydrokloridisuola suodatettiin, huuhdottiin tuoreella eetterillä ja kuivattiin tyhjässä (huoneenlämpötila, 10 Pa, 18 h), jolloin saatiin valkoinen kiinteä aine, sulamispiste 176 - 179 °C (hajoaminen).

Yhdisteen  $C_{28}H_{30}N_2OS \cdot 2 HCl \cdot 0,5 H_2O$  analyysi:

Laskettu: C 64,11; H 6,34; N 5,34

Havaittu: C 64,05; H 6,32; N 5,26.

10 **Esimerkki 2**

**1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yyylimetyyli)-4-(2-etyylitio-3-pyridyyli)-piperidin-4-oli**

**Pelkistysmenetelmä sulfidien tuottamiseksi kierrätettäväksi esimerkissä 1**

15 Sinkkipöly (1,72 g, 26,2 mmol) siirrettiin typen alla kuivaan, pyöreäpohjaiseen 500 ml:n pulloon, joka oli varustettu typentuloputkella, lisäyssuppilolla, teflonilla päällystetyllä magneettisella sekoitussauvalla ja lämpöpärrillä. Tislattua tetrahydrofuraania (200 ml, natrium/bentsofenoniketyylistä) lisättiin reaktioastiaan kanyylillä ja tulokseksi saatu suspensio jäädytettiin 0 °C:n lämpötilaan jäähauteella. Lisättiin titaanitetrakloridia (1,44 ml, 13,1 mmol, äskettäin tislattua) nopeasti sekoitettavan sinkkisuspension pyörteeseen läikkymisen vähentämiseksi.

20 Alussa muodostunut titaanitetrakloridi-tetrahydrofuraanikompleksi (keltainen) hajaantuu nopeasti, kun reaktio sinkin kanssa tapahtuu. Kun seosta oli sekoitettu 10 minuutin ajan, substraatin, 1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yyylimetyyli)-4-(2-etyylisulfinyyli-3-pyridyyli)piperidin-

30 4-olin (1,50 g, 3,27 mmol), tetrahydrofuraaniliuos (50 ml) lisättiin tipoitain harmaaseen/siniseen titaani(II)suspensioon. Reaktio oli silmänräpäyksellinen titaani(III)-suspension muodostuessa (purppura/musta). Jäähdytyshaude poistettiin ja reaktioseosta pidettiin huoneenlämpötilassa kahden tunnin ajan. Reaktio pysäytettiin lisäämällä vettä

35

(100 ml) ja natriumhydroksidin vesiliuosta (2,5 N, 100 ml). Vesipitoinen faasi uutettiin etyyliasetaatilla (2 x 250 ml). Yhdistetyt orgaaniset uutteen kuivatettiin vedettömällä natriumsulfaattilla, suodatettiin ja väkevöitiin öljyksi. TLC-analyysi (Rf 0,29, 50 % eetteriä heksaanissa) osoitti vain tuotteen läsnäoloa. Reaktiotuote puhdistettiin liuottamalla jäännös kuumaan tolueeniin (10 ml) ja laimentamalla liuos kuumalla heksaanilla (20 ml). Liuosta kuumennettiin vähän aikaa palautusjäähdyttämällä, minkä jälkeen se suodatettiin ja jäähdytettiin huoneenlämpötilaan. Kun sulfidin kiteytyminen oli päättynyt, jälleenkiteyttämisen järjestelmä jäähdytettiin 0 °C:n lämpötilaan. Useiden tuntien kuluttua liuotin poistettiin ja kiinteä aine kuivatettiin suurtyhjössä (huoneenlämpötila, 10 Pa, 1 tunti). Menetelmä tuotti 1,25 g (86,4 %) otsikon yhdistettä keltaisena kiinteänä aineena, joka näytti olevan analyytisesti puhdasta NMR:n mukaan. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) 8,35 (dd, J = 1,6, 4,7 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 1,7, 7,7 Hz, 1H), 7,22 (m, 4H), 6,95 (m, 5H), 4,27 (s, 1H), 3,58 (s, 1H), 3,48 (s, 2H), 3,28 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 2,89 (m, 2H), 2,80 (ddd, J = 9,3, 14,9, 10,7 Hz, 2H), 2,62 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 2,12 (m, 4H), 1,35 (t, J = 7,2 Hz, 3H), MS (CI, CH<sub>4</sub>) m/z 443 (M+1, 100), 471 (;+29, 16) 425 (25).

Seuraava esimerkki on edullinen menetelmä otsikon yhdisteen valmistamiseksi.

### Esimerkki 3

(-)-1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yylimetyyli)-4-(2-etyylisulfinyyli-3-pyridyyli)piperidin-4-oli  
 Jäähdytettyyn liuokseen (-16 °C), jossa oli dietyyli-D-tartraattia (2,10 mol) kuivaamattomassa tolueenissa typen alla, lisättiin titaanitetraisopropoksidia (1,06 mol), 1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yylimetyyli)-4-(2-etyylitio-3-pyridyyli)-piperidin-4-olia (1,0 mol) ja t-butyylihydroperoksidia (1,18 mol). Reaktioon annettiin edetä 48 tunnin ajan, jonka kuluttua siihen lisättiin 2 N

NaOH-liuosta; kiinteä  $\text{TiO}_2$  suodatettiin pois ja liuotin haihdutettiin, jolloin saatiin otsikon edullinen enantiomeeri suhteessa 8:1 (saanto 65 - 70 %). Jälleenkiteyttämisen MeCN:ssa tuotti puhtaan (-)-enantiomeerin, jonka saanto oli 72 %; sulamispiste 185 - 186 °C ja ominaiskierto [a]  $-106^\circ$  (c = 1,0 MeOH:ssa).

Lähtöyhdiste 2-(etyylitio-3-pyridyyli)piperidin-4-oli valmistettiin edullisesti seuraavasti:

**a. 9-formyyli-9,10-dihydro-9,10-metanoantraseeni**

Trisyklinen aldehydi, jota esittää kaava 14 kaaviossa 1 (X ja Y = H), saatettiin reagoimaan vinyyliasettaatin (7,17 ekv.) kanssa tiiviisti suljetussa putkessa 180 °C:n lämpötilassa (tai se saatiin kaupasta) etanoantraseenialdehydin muodostamiseksi, jota esittää kaava 16 kaaviossa 1. Jonesin hapetus ( $\text{CrO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$ )  $\text{H}_2\text{O}$ /asetonissa (1,96/7,7, tilavuuden mukaan) 20 - 25 °C:ssa tuotti vastaavan 9-karboksyylihapetoantraseenin, jota esittää kaava 15. Yhdisteen 15 reaktio (X ja Y = H) difenyyli-fosforyyliatsidin (6,85 ekv.) ja trietyyliamiinin ( $\text{NEt}_3$ , 1,2 ekv.) kanssa metyyli-isobytyyliketonissa (MIBK) 90 - 95 °C:n lämpötilassa tuotti vastaavan välituoteatsidin ja isosyanaatin kautta käsittelyn jälkeen 100 T<sub>v</sub> NaOH:lla (10 ekv.) MIBK:ssa 66 %:n saannon primaarista amiinia (eristettiin HCl-suolana MIBK:sta), jota esittää kaava 20 kaaviossa 1. Renkaan supistuminen, jonka aloitti primaarisen amiinin diatsotointi käyttäen  $\text{NaNO}_2/\text{HOAc}$ :a (1,5 ekv. / 25 ekv.)  $\text{H}_2\text{O}$ :ssa, tuotti metanoaldehydilähtöaineen saannon ollessa 90 %, sen jälkeen kun tuote oli neutraloitu KOH:lla ja suodatettu. Vaihtoehtoisesti isosyanaattivälituotteen käsittely difenyyli-fosforyyliatsidikäsittelyn jälkeen etikkahapolla (0,5 tilav.) ja 1,18 mHCl:lla (0,5 tilav.) tolueenissa tuottaa primaarisen amiinin 20 (X ja Y = H) saannon ollessa 72 % ja sen jälkeen renkaan supistaminen hiilikationivälituotteen kautta käyttäen edellä mainittuja

diatsotointireagensseja tuottaa metanoaldehydin saannon ollessa 90 %.

**b. 1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yylimetyyli)-4-piperidoni**

5 Edellä vaiheessa a tuotettu metanoaldehydi (1,0 mol) saatettiin reagoimaan piperidiini-4-etyyliketaalin (1,5 mol) kanssa ja 8 M  $\text{BH}_3 \cdot \text{py}$ :n (0,45 ml) kanssa MeOH:ssa 25 °C:n lämpötilassa neljän tunnin ajaksi ketaalilla suojatun 1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yylimetyyli)-  
10 4-piperidonn muodostamiseksi, josta poistettiin suojaus käsittelemällä se peräkkäin (1) väkevällä HCl:lla (palautusjäähdytys, 2 tuntia, 2 x) ja (2) 47-%:isella NaOH-liuoksella 85 °C:n lämpötilassa pH-arvoon > 8, kunnes tuote (otsikon 4-piperidoniyhdiste) saostui saannon ollessa  
15 79 %.

**c. 1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yylimetyyli)-4-(2-fluori-3-pyridyyli)piperidin-4-oli**

LDA (1,1 mol) tuotettiin nBuLi:sta ja di-isopropyyliamiinista ja saatettiin reagoimaan 2-fluoripyridiinin  
20 (1,1 mol) kanssa -70 °C:n lämpötilassa pyridyylianionin muodostamiseksi, joka sitten saatettiin reagoimaan vaiheessa b tuotetun 4-piperidonin kanssa otsikon yhdisteen muodostamiseksi. Reaktio pysäytettiin lisäämällä AcOH:a, reaktioseos jaettiin  $\text{H}_2\text{O}$ :n/tolueenin kesken ja kiteytettiin  
25 tolueenista saannon ollessa 66 %.

**d. 1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yylimetyyli)-4-(2-etyylitio-3-pyridyyli)piperidin-4-oli**

Edellä kohdassa c kuvatus yhdisteen (1,0 mol) liuokseen lisättiin 2 moolia EtSH:ä ja 4 N NaOH:a  
30 (2,05 mol) metyyli-pyrrolidonissa 90 °C:n lämpötilassa seitsemän tunnin kuluessa. Kun seos oli jaettu  $\text{H}_2\text{O}$ :n/tolueenin kesken, tolueeni haihdutettiin ja otsikon yhdiste kiteytettiin isopropanolista saannon ollessa 79 %. Tämä yhdiste käytettiin sitten kiteisen (-)-1-(9,10-dihydro-

9,10-metanoantrasen-9-yyylimetyyli)-4-(2-etyylisulfinyyli-3-pyridyyli)piperidin-4-olin valmistamiseksi.

#### Esimerkki 4

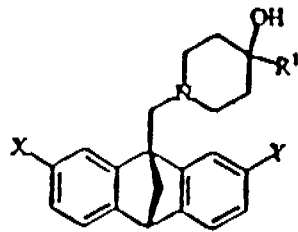
Seuraavassa kuvataan edustavia farmaseuttisia an-  
5 nostusmuotoja, jotka sisältävät kaavan I mukaista yhdis-  
tettä, joka on valittu esimerkiksi yhdisteen (-)-1-(9,10-  
dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yyylimetyyli)-4-(2-etyylisul-  
finyyli-3-pyridyyli)piperidin-4-olin puhtaasta muodosta  
tai olennaisilta osin puhtaasta muodosta. Tablettivalmiste  
10 voi koostua edellä mainitusta yhdisteestä (yhdisteistä)  
(50,0 mg) hoidollista tai ennalta ehkäisevää käyttöä var-  
ten ihmisen hoidossa ja se voi sisältää myös farmaseutti-  
sesti hyväksyttäviä täyteaineita, kuten mannitolia, USP  
(223,75 mg); kroskarmelloosinatriumia (6,0 mg); maissi-  
15 tärkkelystä (15,0 mg); hydroksipropyylimetyyliselluloosaa  
(2,25 mg) ja magnesiumstearaattia (3,0 mg). Kapselivalmis-  
te, joka sisältää edellä mainittua aktiivista ainetta (10  
mg) otettavaksi suun kautta, voi sisältää farmaseuttisesti  
hyväksyttäviä täyteaineita, kuten mannitolia, USP (488,5  
20 mg); kroskarmelloosinatriumia (15,0 mg) ja magnesiumstea-  
raattia (1,5 mg). Sopiva öljyvalmiste voidaan myös valmis-  
taa käyttäen esimerkiksi edellä mainitun yhdisteen vapaata  
emästä ja 25 % glyseriiniä vesiseoksessa. Tätä voidaan  
käyttää esimerkiksi geelikapseleissa (gel caps) tai muissa  
25 sopivissa antolaitteissa. Edellä esitetyt valmisteet voi-  
daan valmistaa tavanomaisin keinoin tai käyttämällä alalla  
tunnettuja menetelmiä. Edellä esitetyt esimerkit katsotaan  
ei-rajoittaviksi ja muita tunnettuja ja/tai tavanomaisia  
farmaseuttisesti hyväksyttäviä täyteaineita tai laimennus-  
30 aineita voidaan lisätä aktiiviseen aineeseen (aineisiin)  
farmaseuttisen koostumuksen muodostamiseksi, joka on käyt-  
tökelpoinen neurologisten sairauksien hoidossa, mukaan  
luettuna psykoosien hoito hoidon tarpeessa olevilla poti-  
lailla. Tämä keksintö koskee siten farmaseuttista koos-  
35 tumusta, joka sisältää tehokkaan määrän tässä kuvattuja

aktiivisia yhdisteitä seoksessa tunnettujen farmaseuttisesti hyväksyttävien kantajien kanssa. Tämä keksintö koskee lisäksi menetelmää vastavaikutuksen tuottamiseksi dopamiinireseptorin (D1 ja D2) agonistien tai serotoniini-5HT2-agonistien vaikutuksille vastavaikuttamalla vastaviin reseptoripaikkoihin, jolloin menetelmässä hoidon tarpeessa olevalle potilaalle annetaan antagonistinen määrä tässä kuvattuja yhdisteitä tai koostumuksia. Siten keksintö koskee myös menetelmää neurologisten sairauksien hoitamiseksi, joihin vaikuttaa haitallisesti D1-, D2- tai 5HT2-reseptoreiden liiallinen aktivoituminen tai se ärsyttää niitä tai ovat sen aiheuttamia, jolloin potilaalle annetaan antagonistinen määrä kaavan I mukaista yhdistettä.

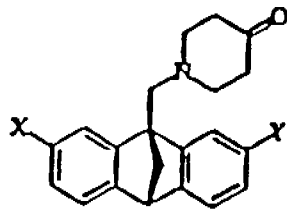
Yhdisteellä (-)-1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantra-  
sen-9-yylimetyyli)-4-(2-etyylisulfinyyli)-3-pyridyyli)pi-  
peridin-4-olilla on hyvä tasapainoliukoisuus vesipitoisissa ja ei-vesipitoisissa väliaineissa ja se säilyttää kemiallisen ja stereokemiallisen stabiilisuuden liuoksessa. Yhdiste on vapaana amiinina myös edullisesti ei-hygroσκοoppinen.

## Kaavat

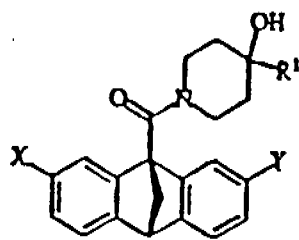
5



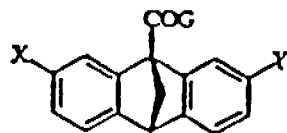
10



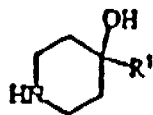
15



20

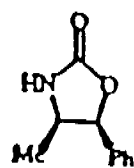


25

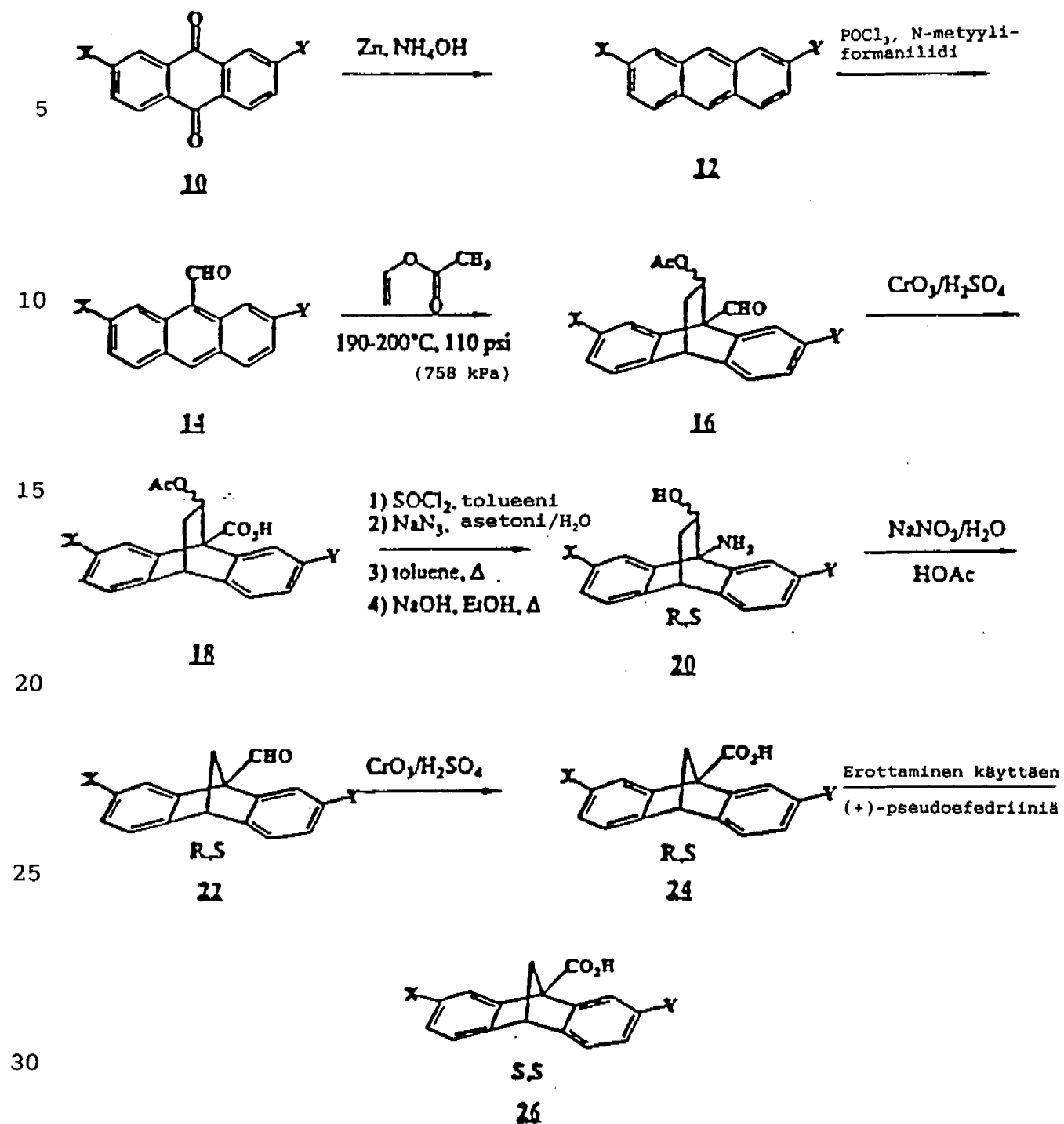


30

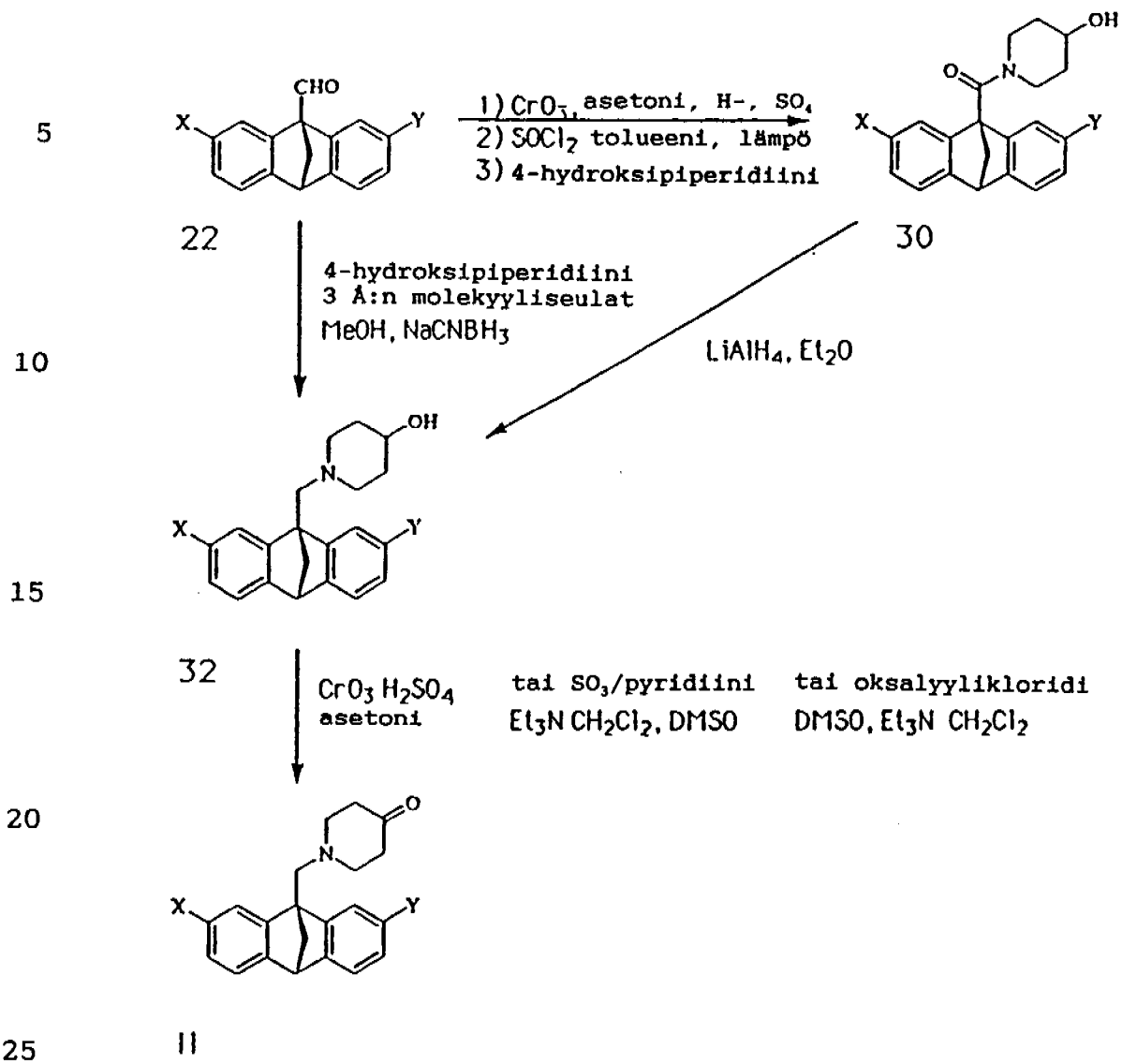
35



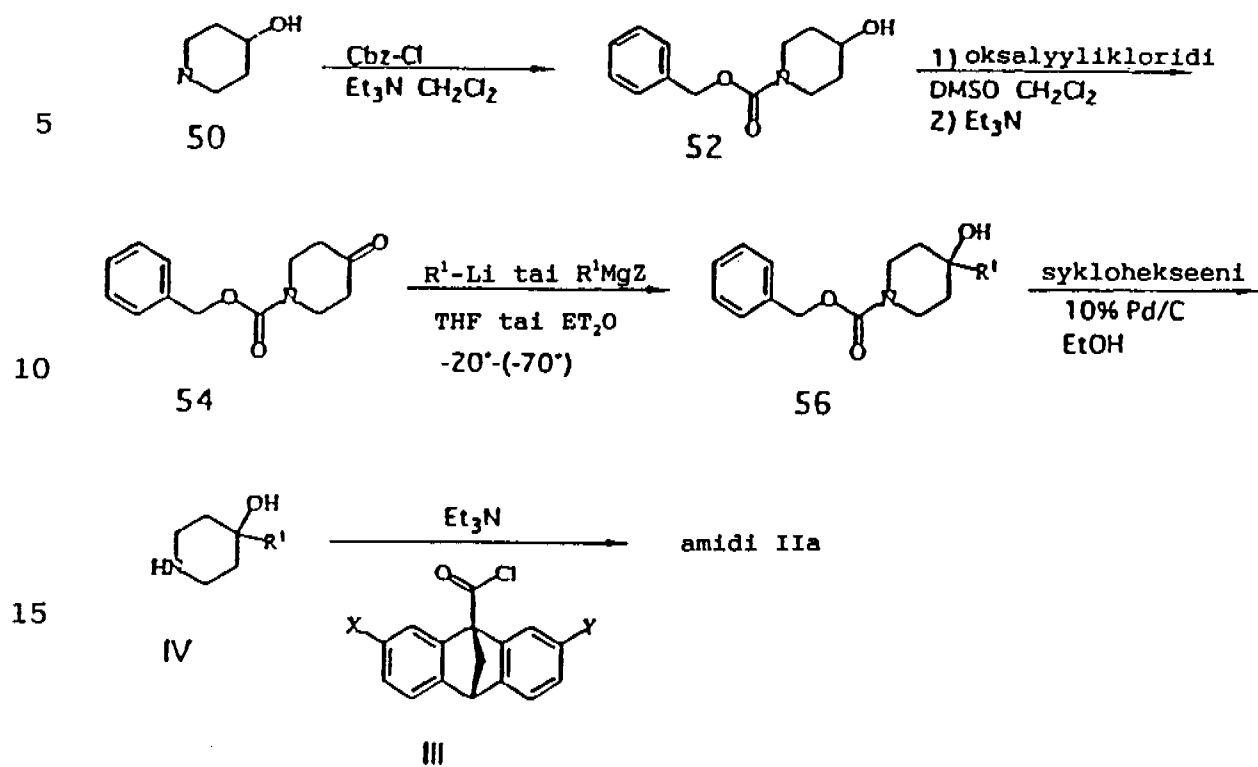
## Kaavio I



## Kaavio II

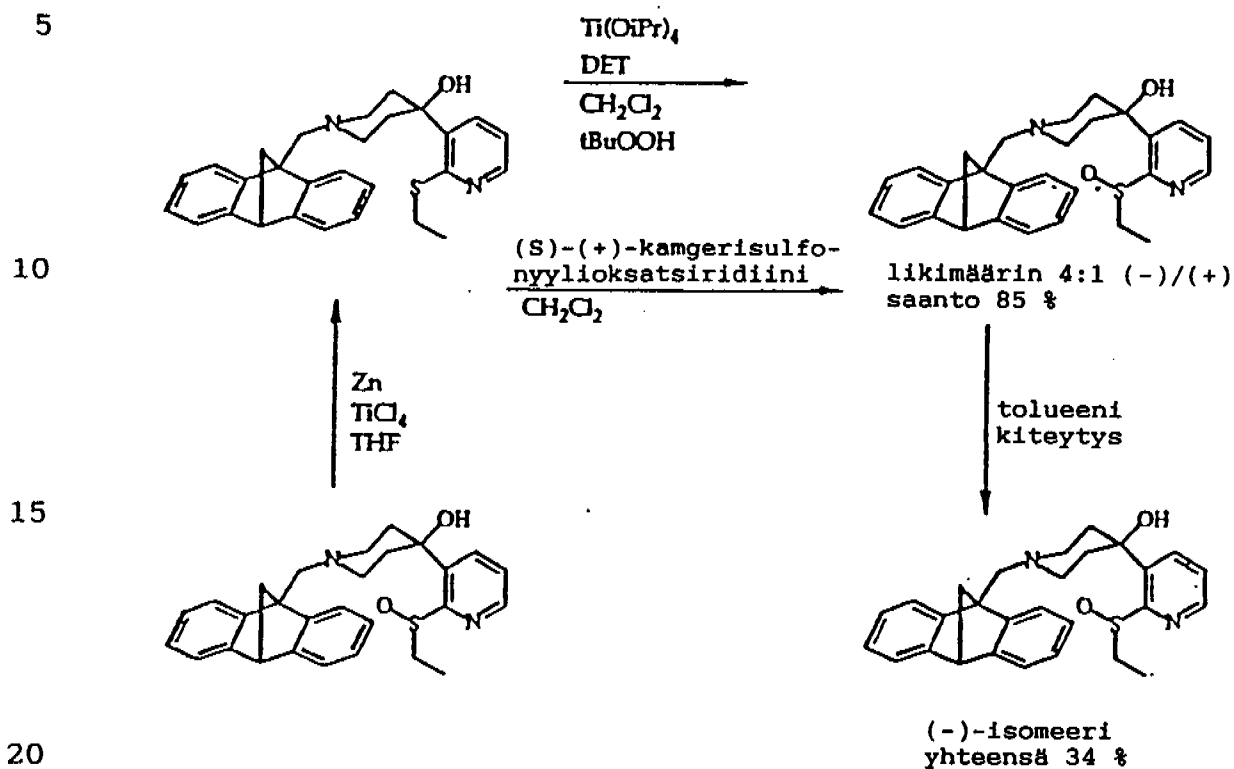


## Kaavio III

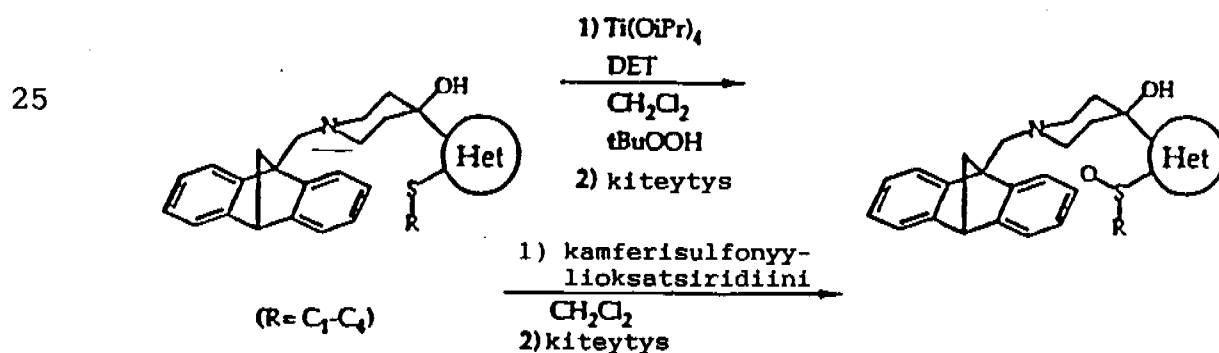


## Kaavio IV

Etyylisulfonyyli; Spesifinen esimerkki



Yleistetty tapaus



### Patenttivaatimukset

1. Ensimmäisellä sivulla esimerkkiosan jälkeen kuvatun ja esitetyn kaavan mukainen yhdiste, t u n n e t -  
 5 t u siitä, että kaavassa I eri ryhmät (X, Y ja R<sup>1</sup>) määritellään seuraavasti:

X ja Y on valittu toisistaan riippumatta vedystä, halogeenista ja C<sub>1-6</sub>-alkoksista;

R<sup>1</sup> on valittu 5- ja 6-jäsenisistä heteroaryylirenkaista, jotka sisältävät 1 - 3 heteroatomia, jotka on valittu tyyppistä, hapestä ja rikistä, ja niiden bents-johdannaisista, joilla voi olla 1 - 2 substituenttia, jotka on valittu C<sub>1-6</sub>-alkyylistä, hydroksista, C<sub>1-6</sub>-alkoksista, jolla voi olla trifluorimetyyliryhmä, C<sub>1-6</sub>-alkoksikarbonyylistä,  
 15 C<sub>1-6</sub>-hydroksialkyylistä, bentsyylioksista, halogeenista, C<sub>1-3</sub>-alkyyliaminokarbonyyli-C<sub>1-3</sub>-alkyylistä, aminokarbonyylistä, jolla on kaava: CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, jossa R<sup>c</sup> ja R<sup>d</sup> on valittu toisistaan riippumatta vedystä, 2-pyrrolidinyylistä ja C<sub>1-6</sub>-alkyylistä tai R<sup>c</sup> ja R<sup>d</sup> yhdessä typpiatomin kanssa, johon  
 20 ne molemmat ovat kiinnittyneet, muodostavat 5- tai 6-jäsenisen heterosyklisen renkaan, jossa mainittu tyyppi on ainoa heteroatomi, ryhmistä R<sup>e</sup>S(O)<sub>n</sub>, R<sup>f</sup>NH ja R<sup>g</sup>S, jolloin R<sup>e</sup> ja R<sup>f</sup> on valittu toisistaan riippumatta vedystä ja C<sub>1-6</sub>-alkyylistä ja n on 0, 1 tai 2 ja R<sup>g</sup> on valittu C<sub>1-3</sub>-alkyylikarbonyliaminofenyylistä ja di(C<sub>1-3</sub>)alkyyliamino(C<sub>1-6</sub>)alkyylistä, jolloin vähintään yksi 5- ja/tai 6-jäseniseen heteroaryylirenkaaseen liittyvistä substituentaista on kiraa-  
 25 linen sulfoksidi, jolla on kaava C<sub>1-4</sub>-alkyyli-SO; ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

30 2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että X ja Y on valittu H-atomista ja R<sup>1</sup> on valittu 2-etyylisulfinyyli-3-pyridyylisestä; ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

35 3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, joka on valittu (-)-1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yylime-

tyyli)-4-(2-etyylisulfinyyli-3-pyridyyli)piperidin-4-olista, t u n n e t t u siitä, että mainittu yhdiste on kiteinen, ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

5 4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että mainitun kiteisen yhdisteen sulamispiste on 185 - 186 °C ja ominaiskierto  $[\alpha] -106^\circ$  (c = 1,0 MeOH:ssa) ja se on ei-hygroσκοoppinen.

10 5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen kiteinen yhdiste, joka on valittu (-)-1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yyli(metyyli)-4-(2-etyylisulfinyyli)-3-pyridyyli)piperidin-4-olista, t u n n e t t u siitä, että sillä on hyvä tasapainoliukoisuus vesipitoisissa ja ei-vesipitoisissa väliaineissa ja se säilyttää kemiallisen ja stereokemiallisen stabiilisuuden liuoksessa.

15 6. Farmaseuttinen koostumus, t u n n e t t u siitä, että se sisältää patenttivaatimuksen 1 mukaisen yhdisteen ja farmaseuttisesti hyväksyttävän kantajan tai laimennusaineen.

20 7. Farmaseuttinen koostumus, t u n n e t t u siitä, että se sisältää kiteisen yhdisteen, joka on valittu (-)-1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yyli(metyyli)-4-(2-etyylisulfinyyli-3-pyridyyli)piperidin-4-olista tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävästä suolasta, ja farmaseuttisesti hyväksyttävän kantajan tai laimennusaineen.

25 8. Menetelmä minkä tahansa patenttivaatimuksista 1 - 5 mukaisen, kaavan I mukaisen yhdisteen tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että hapetetaan yhdiste, jolla on kaava I, jossa X ja Y ovat kuten missä tahansa patenttivaatimuksista 1 - 5 on määritelty ja  $R^1$  on kuten missä tahansa patenttivaatimuksista 1 - 5 on määritelty, paitsi että mainitut ryhmät tai kaikki ryhmät, joilla on kaava  $C_{1-4}$ -alkyyli-SO, ovat kaavan  $C_{1-4}$ -alkyyli-S mukaisia, kiraalisen hapetusmenetelmän avulla siten, että hapetaan enantioselektiivisesti mainittu kaavan  $C_{1-4}$ -alkyyli-S mukainen ryhmä kiraa-

30

35

liseksi sulfoksidiksi, jolla on kaava  $C_{1-4}$ -alkyyli-SO, jolloin tuotetaan kaavan I mukainen yhdiste, kuten se on määritelty missä tahansa patenttivaatimuksista 1 - 5; ja kun edellytetään farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa, käsitellään kaavan I mukainen yhdiste hapolla, joka muodostaa fysiologisesti hyväksyttävän anionin, tai emäksellä, joka tuottaa fysiologisesti hyväksyttävän kationin.

9. Menetelmä minkä tahansa patenttivaatimuksista 1 - 5 mukaisen, kaavan I mukaisen yhdisteen tai se farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että

(a) käsitellään piperidoni, jolla on kaava II, vastaavalla kaavan  $R^1Li$  mukaisella yhdisteellä aproottisessa liuotuksessa;

(b) käsitellään vastaava kaavan IIa mukainen amidi sopivalla pelkistimellä;

(c) käsitellään kaavan III (G on vety) mukainen aldehydi vastaavalla kaavan IV mukaisella piperidiinillä pelkistimen läsnä ollessa; tai

(d) yhdisteen saamiseksi, jolla on kaava I, jossa radikaalin X tai Y halutaan olevan  $C_{1-6}$ -alkoksi, käsitellään vastaava yhdiste, jolla on kaava I, jossa X tai Y on hydroksi, halutulla emäksellä ja alkyylihalidilla alkoksiyhdiste(id)en muodostamiseksi;

ja sitten kohdassa (a), (b), (c) tai (d) saatu yhdiste käsitellään enantioselektiivisellä hapettimella;

ja kun edellytetään farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa, käsitellään kaavan I mukainen yhdiste hapolla, joka muodostaa fysiologisesti hyväksyttävän anionin, tai emäksellä, joka tuottaa fysiologisesti hyväksyttävän kationin.

10. Patenttivaatimuksen 8 tai 9 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että hapetin valitaan titaani/tartaraatti/peroksidi-seoksesta ja kiraalisesta oksatsiriidiinistä.

11. Menetelmä kiteisen (-)-1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yylimetyyli)-4-(2-etyylisulfinyyli-3-pyridyyli)piperidin-4-olin tuottamiseksi, tunnettu siitä, että käsitellään 1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yylimetyyli)-4-(2-etyylitio-3-pyridyyli)piperidin-4-oli dietyyli-D-tartraatin jäädytetyllä liuoksella kuivamattomassa tolueenissa tai vastaavassa liuottimessa, titaanitetraisopropoksidilla ja t-butyylhydroperoksidilla enantiomeerisesti rikastetun etyylisulfinyyliseoksen muodostamiseksi, joka kiteytetään sitten uudelleen sopivassa liuoksessa, kuten MeCN:ssa tai vastaavassa puhtaan (-)-enantiomeerin muodostamiseksi.

12. Kiteinen yhdiste (-)-1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yylimetyyli)-4-(2-etyylisulfinyyli-3-pyridyyli)piperidin-4-oli tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola käytettäväksi lääketieteessä.

13. Kiteisen yhdisteen (-)-1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yylimetyyli)-4-(2-etyylisulfinyyli-3-pyridyyli)piperidin-4-olin tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan käyttö lääkkeen valmistamiseksi psykiatristen sairauksien hoitamiseksi tällaisen hoidon tarpeessa olevalla ihmisellä.

14. Kiteisen yhdisteen (-)-1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yylimetyyli)-4-(2-etyylisulfinyyli-3-pyridyyli)piperidin-4-olin tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan käyttö D1/D2-dopamiiniantagonistina ja 5HT2-serotoniiniantagonistina tällaisen hoidon tarpeessa olevalla ihmisellä.

15. Kiteisen yhdisteen (-)-1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yylimetyyli)-4-(2-etyylisulfinyyli-3-pyridyyli)piperidin-4-olin tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan käyttö D1/D2-dopamiiniantagonistina ja 5HT2-serotoniiniantagonistina ihmisen psykoosien hoidossa.

