

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 832108 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **832108**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC⁴)

C07C 91/28

C07C 93/26

C07C 93/14

C07C 125/067

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **10.05.1982**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **10.06.1983**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **10.06.1983**

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

(86) Kansainvälinen hakemus - **10.05.1982** PCT/SE1982/000160
International ansökan - International
application

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

11.05.1981 SE 8102922-5

(71) Hakija - Sökande - Applicant

- 1 • **Arvidsson, Folke Lars-Erik**, Seminariegränd 3, Uppsala Sweden, TOWN UNKNOWN, SVERIGE, (SE)
- 2 • **Carlsson, Per Arvid Emil**, Torild Wulffsgatan 50 413 19 Göteborg, Sverige, SVERIGE, (SE)
- 3 • **Hacksell, Uli Alf**, Bandstolsvägen 4, Uppsala Sweden, TOWN UNKNOWN, SVERIGE, (SE)
- 4 • **Hjorth, John Stephan Mikael**, Blåvågsgatan 7A, Göteborg Sweden, TOWN UNKNOWN, SVERIGE, (SE)
- 5 • **Johansson, Anette Margareta**, Blodstensvägen 7, Uppsala Sweden, TOWN UNKNOWN, SVERIGE, (SE)
- 6 • **Lindberg, Per Lennart**, Knapehall 64, Askim Sweden, TOWN UNKNOWN, SVERIGE, (SE)
- 7 • **Nilsson, John Lars Gunnar**, Tullinge Strand 30 B, Tullinge Sweden, TOWN UNKNOWN, SVERIGE, (SE)
- 8 • **Sanchez, Domingo**, Snipåsvägen 24, Floda Sweden, TOWN UNKNOWN, SVERIGE, (SE)
- 9 • **Wikström, Håkan Vilhelm**, Gibsons Väg 25, Partille Sweden, TOWN UNKNOWN, SVERIGE, (SE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

- 1 • **Arvidsson, Folke Lars-Erik**, Sverige, SVERIGE, (SE)
- 2 • **Carlsson, Per Arvid Emil**, Sverige, SVERIGE, (SE)
- 3 • **Hacksell, Uli Alf**, Sverige, SVERIGE, (SE)
- 4 • **Hjorth, John Stephan Mikael**, Sverige, SVERIGE, (SE)
- 5 • **Johansson, Anette Margareta**, Sverige, SVERIGE, (SE)
- 6 • **Lindberg, Per Lennart**, Sverige, SVERIGE, (SE)
- 7 • **Nilsson, Johan Lars Gunnar**, Sverige, SVERIGE, (SE)
- 8 • **Sanchez, Domingo**, TOLLERED, SVERIGE, (SE)
- 9 • **Wikström, Håkan Vilhelm**, Sverige, SVERIGE, (SE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Berggren Oy Ab, Antinkatu 3 C, 00100 Helsinki

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

Terapeutisesti käyttökelpoiset tetraliini johdannaiset III, menetelmät tällaisten yhdisteiden valmistavalmistamiseksi ja farmaseuttiset valmisteet tällaisille yhdisteille.

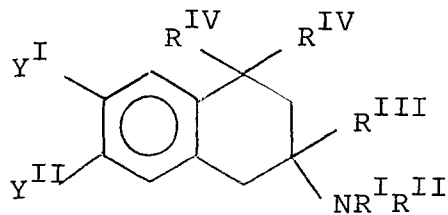
Terapeutiskt användbara tetralinderivat III, förfaranden för framställning av dessa och farmaceutiska preparat för dylika föreningar.

Terapeuttisesti käyttökelpoiset tetraliini johdannaiset III, menetelmät tällaisten yhdisteiden valmistamiseksi ja farmaseuttiset valmisteet tällaisille yhdisteille

Tämä keksintö kohdistuu uusiin 1,2,3,4-tetrahydro-2-naftyyliamiineihin, menetelmiin tällaisten yhdisteiden valmistamiseksi, tällaisten yhdisteiden farmaseuttiseen valmisteeseen ja tällaisten yhdisteiden käyttöön terapiassa.

Keksinnön tarkoituksena on aikaansaada yhdisteitä terapeuttista käyttöä varten, erityisesti yhdisteitä, joilla on terapeuttinen vaikutus keskushermostojärjestelmässä.

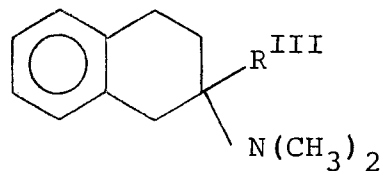
Yhdisteitä, joilla on kaava



jossa Y^{II} ja R^{IV} tarkoittavat vetyä, Y^I on CH_3O , R^I ja R^{II} tarkoittavat vetyä tai CH_3 ja R^{III} joko CH_3 tai fenyylä, on selostettu julkaisussa Chem. Pharm. Bull., 20, 1321 (1972) ja Chemical Abstracts 81:120417K. Yhdiste, jossa R^I , R^{II} ja R^{IV} tarkoittavat vetyä, Y^I ja Y^{II} ovat CH_3O ja R^{III} fenyylä, on lisäksi selostettu julkaisussa Chem. Pharm. Bull., 21, 439 (1973). Yllä olevilla yhdisteillä on analgeettinen aktiiviteetti.

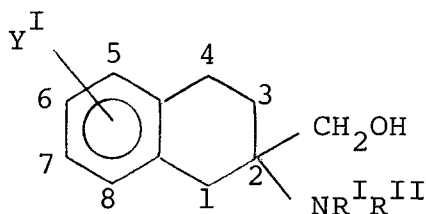
Julkaisuissa J. Pharm. Sci., 60, 201 (1971) ja J. Med. Chem. 14, 60 (1971) on selostettu, että yhdisteillä, joissa Y^I on H tai CH_3O , Y^{II} on H, R^I ja R^{II} tarkoittavat vetyä tai CH_3 , R^{III} on CH_3 tai bentsyyli ja R^{IV} on CH_3 , ovat yhdisteitä, joilla on analgeettinen aktiiviteetti.

W.H. Shelver Väitöskirja, 1962; Diss. Abstr. 25, 7444 (1965); CA 63 : 14901 7 on selostanut yhdisteitä, joilla on kaava



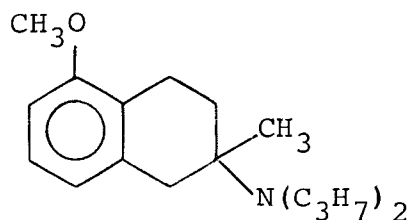
jossa R^{III} on $COOH$, $COOCH_2$, $COCH_3$, COC_6H_5 , CH_2OH ja $CH_2OCOC_6H_5$. Yhdisteiden analgeettinen aktiviteetti on testattu.

Saksalaisessa patentissa 2 752 659 selostetaan mm. yhdisteitä, joilla on kaava

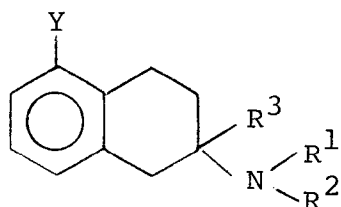


jossa Y^I on 5-OH, 6-OH ja 7-OH, R^I on H, CH_3 , $n-C_3H_7$, $-C_3H_7$ tai bentsyyli ja R^{II} on H, CH_3 tai C_3H_7 . Yhdisteiden on mainittu vaikuttavan stimuloivasti α - ja β -adrenoreseptoreihin sekä dopamiinireseptoreihin.

Julkaisussa Biomed. Mass Spectrom., 8, 90 (1981) U. Hacksell et al. esittää massafragmentointianalyysyjä useista 2-amino-tetraliineista. mm. yhdisteestä, jolla on kaava



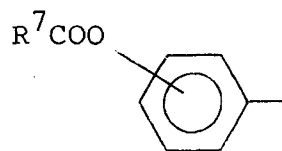
Esillä olevan keksinnön mukaan on havaittu, että uusilla yhdisteillä, joilla on kaava



jossa Y on OH, $R^4\text{COO}$, $(R^5)_2\text{NCOO}$ tai $R^6\text{O}$, jolloin R^4 on alkyyli-ryhmä, jossa on 1-5 hiiliatomia, tai mahdollisesti substituoitu fenyyli-ryhmä, R^5 on alkyyli-ryhmä, jossa on 1-5 hiiliatomia ja R^6 on alkyylili- tai bentsoyliryhmä, R^1 on alkyyli-ryhmä, jossa on 1-3 hiiliatomia, R^2 on 1-6 hiiliatomia sisältävä alkyyli-ryhmä ja R^3 on 1-3 hiiliatomia sisältävä alkyyli-ryhmä, emäksinä ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävänä happoadditiosuoloina, omaavat yllättäviä farmaseuttisia ominaisuuksia, mikä tekee ne käyttökelpoisiksi terapiassa ja edellä mainittujen tarkoituksien toteutuksessa. Menetelmät tällaisten yhdisteiden valmistamiseksi, niiden farmaseuttinen ja lääketieteellinen käyttö sekä farmaseuttiset valmisteet ja hoitomenetelmät, joissa käytetään tällaisia yhdisteitä, muodostavat keksinnön lisäpiirteet.

Alkyyli-ryhmät voivat olla suoraa alkyyli-ryhmiä tai haarautuneita alkyyli-ryhmiä.

Mahdollisesti substituoitu fenyyli-ryhmä R^4 voi olla fenyyli, 2,6-dimetyyli-fenyyli tai 3- tai 4-hydroksifenyyli-ryhmä tai 3- tai 4-alkanoyylioksidifenyyli-ryhmä, jolla on kaava



jossa R^7 on 1-6 hiiliatomia sisältävä alkyyli-ryhmä.

Alla mainituilla symboleilla numeroille, atomeille tai ryhmille, on laajin niille aikaisemmin annettu merkitys, ellei toisin mainita.

Sekä orgaanisia että epäorgaanisia happoja voidaan käyttää tämän keksinnön yhdisteiden myrkyttömien farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen muodostamiseksi. Esimerkkejä hapoista ovat rikkihappo, typpihappo, fosforihappo, kloorivetyhappo, sitruunahappo, etikkahappo, maitohappo, viinihappo, pamoinihappo, etaanidisulfonihappo, sulfaami-

happo, meripihkahappo, sykloheksyyli-sulfaamihappo, fumaarihappo, maleiinihappo ja bentsoehappo. Näitä suoloja valmistetaan helposti alalla sinänsä tunnetuilla menetelmillä.



Eräässä rajoitetussa suoritusmuodossa keksintö kohdistuu yhdisteisiin, joilla on edellä mainittu kaava I, jossa Y on OH, $R^4\text{COO}$, $(R^5)_2\text{NCOO}$ ja $R^6\text{O}$, jolloin R^4 on mahdollisesti substituoitu fenyyli-ryhmä, R^5 on CH_3 ja R^6 on allyyli-ryhmä, ja R^1 , R^2 ja R^3 tarkoittavat samaa kuin yllä. Eräässä toisessa rajoitetussa suoritusmuodossa tämä keksintö kohdistuu yhdisteisiin, joilla on yllä oleva kaava I, jossa Y on OH, $R^4\text{COO}$ ja $R^6\text{O}$, jolloin R^4 on mahdollisesti substituoitu fenyyli-ryhmä ja R^6 on allyyli-ryhmä, ja R^1 , R^2 ja R^3 tarkoittavat samaa kuin yllä. Eräässä kolmannessa rajoitetussa suoritusmuodossa keksintö kohdistuu yhdisteisiin, joilla on yllä oleva kaava I, jossa Y on OH, $R^4\text{COO}$, $(R^5)_2\text{NCOO}$ ja $R^6\text{O}$, jossa R^4 on metyyli, fenyyli tai 4-alkanoyylioksifenyyli, jossa alkyyliryhmä sisältää 1-4 hiiliatomia, R^5 on metyyli, R^6 on allyyli, R^1 on alkyyli, jossa on 1-3 hiiliatomia, R^2 on 3-6 hiiliatomia sisältävä alkyyli ja R^3 on metyyli tai etyyli.

Edullisia kaavan I yhdisteitä, joissa Y tarkoittaa $R^4\text{CO}$, ovat ne, joissa R^4 on 4-alkanoyylioksifenyyli-ryhmä, jossa alkyyliryhmä (R^7) sisältää 4-6 hiiliatomia.

Erään suositun suoritusmuodon mukaan kohdistuu keksintö yhdisteisiin, joilla on kaava I, jossa R^1 on $n\text{-C}_3\text{H}_7$.

Edullisia yhdisteitä ovat sellaiset, joissa R^1 on $n\text{-C}_3\text{H}_7$, R^2 on 3-6 hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä ja R^3 on CH_3 tai C_2H_5 . Edelleen ovat edullisia sellaiset yhdisteet, joissa R^1 on $n\text{-C}_3\text{H}_7$, R^2 on 3-5 hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä ja R^3 on CH_3 .

Esimerkkejä keksinnön mukaisista kaavan I yhdisteistä on annettu alla olevassa taulukossa.

Y	R ¹	R ²	R ³
OH	CH ₃	n-C ₃ H ₇	CH ₃
OH	n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇	CH ₃
OH	n-C ₃ H ₇	n-C ₄ H ₉	CH ₃
OH	n-C ₃ H ₇	n-C ₄ H ₉	CH ₃
OH	n-C ₃ H ₇	n-C ₅ H ₁₁	CH ₃
OH	n-C ₃ H ₇	i-C ₅ H ₇	CH ₃
OH	n-C ₃ H ₇	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₃
OH	n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇	C ₂ H ₅
OH	n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇
OOCCH ₃	n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇	CH ₃
OOC- 	n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇	CH ₃
OOC-  -OOC(CH ₃) ₃	n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇	CH ₃
OCH ₂ CH=CH ₂	n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇	CH ₃
OOCN(CH ₃) ₂	n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇	CH ₃

Keksinnön yhdisteet sisältävät asymmetrisen hiiliatomin heterosyklisessä renkaassa. Yhdisteiden terapeuttiset ominaisuudet johtuvat suuremmassa tai vähemmässä määrin toisesta tai molemmista esiintyvistä kahdesta enantiomeeristä. Siten puhtaat enantiomeerit kuten myös näiden seokset kuuluvat keksinnön piiriin.

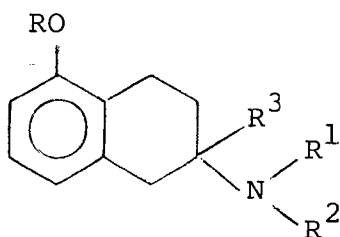
Kahdesta puhtaasta enantiomeerisestä muodosta on edullinen se muoto, jolla on sama absoluuttinen konfiguraatio (tyyppä, joka kantaa kaksi hiiliatomia) kuin vasemmalle kiertävällä (-)-5-hydroksi-2-metyyli-2-(di-n-propyyliamino)-tetraliinilla.

Keksintö ottaa huomioon sen, että yhdisteet, jotka rakenteellisesti eroavat kaavasta I, voivat elävälle organismille antamisen jälkeen muuttua kaavan I yhdisteeksi ja tässä rakennemuodossaan aikaansaada vaikutuksensa. Tämä huomio muodostaa keksinnön lisäpiirte. Samoin tietyt kaavan I yhdisteet voivat metabolisoitua muiksi kaavan I yhdisteiksi ennen vaikutustaan. Siten uskotaan, että keksinnön yhdisteet, joissa

Y on R^4COO , $(R^5)_2NCOO$ tai R^6O aikaansaavat päävaikutuksensa sen jälkeen kun ne ovat metabolisoituneet yhdisteiksi, joissa Y on OH.

Keksinnön yhdisteitä voidaan aikaansaada jollakin alla olevalla menetelmällä, jotka muodostavat keksinnön lisäpiirteen.

a) Eetteri tai esteri, jolla on kaava



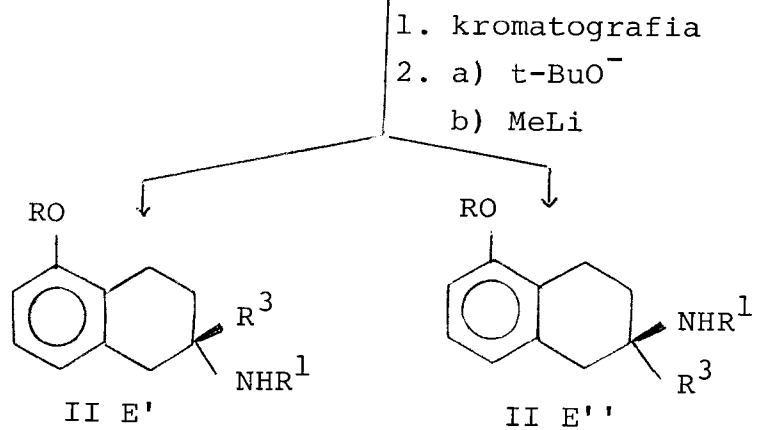
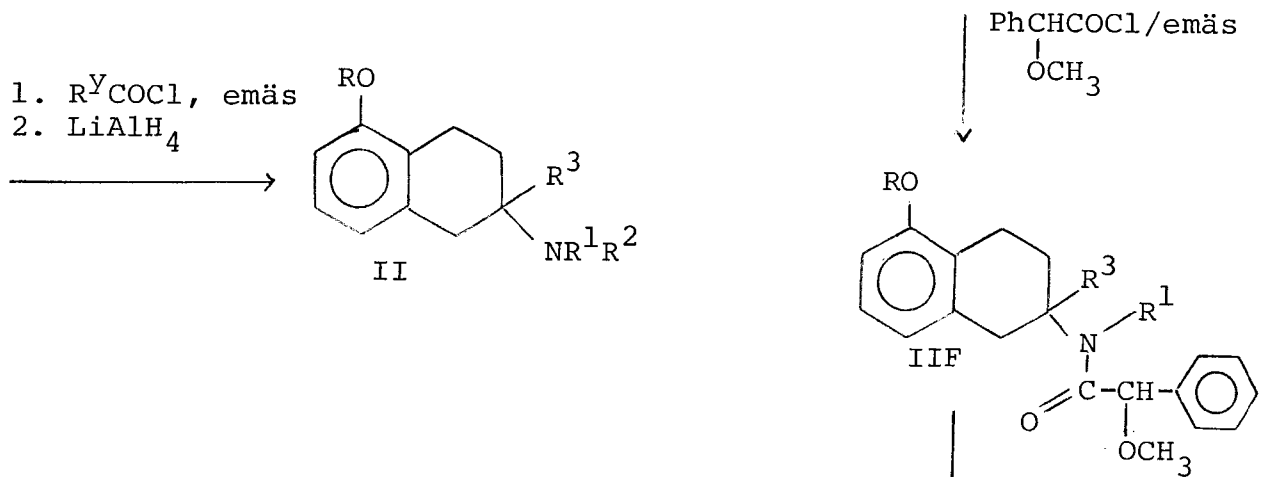
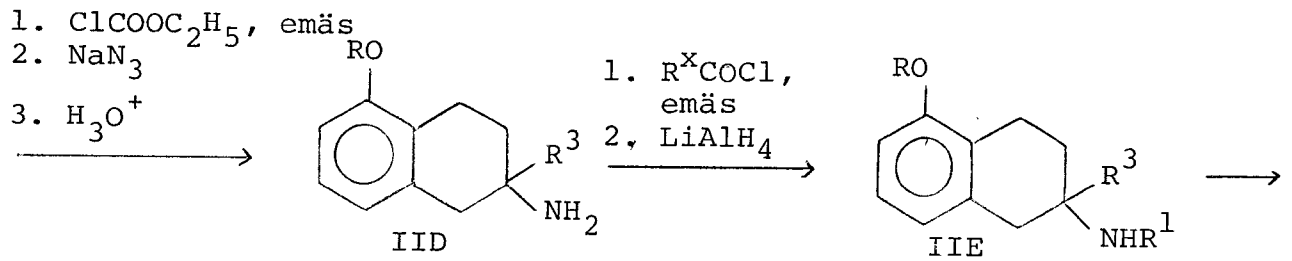
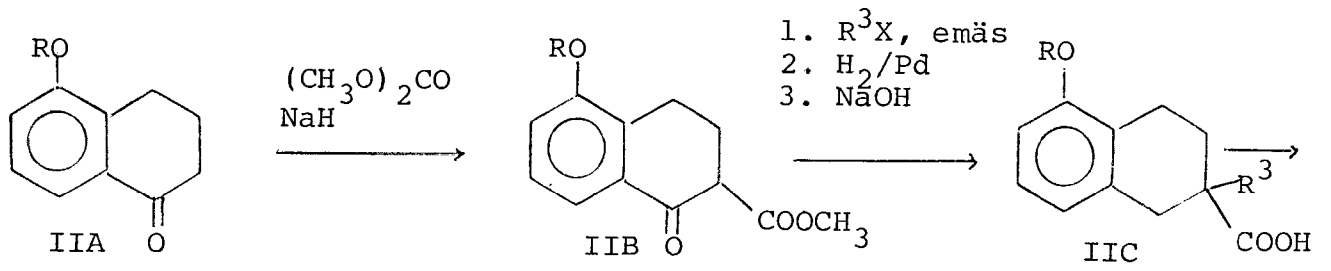
II

jossa RO on asemassa 5 ja jossa R tarkoittaa hiilivety- tai asyyliähdettä, edullisesti 1-5 hiiliatomiä sisältävää alkyyliiryhmää tai bentsyyliiryhmää, tai 2-6 hiiliatomiä sisältävää alkyylikarboxyyliiryhmää, ja R^1 , R^2 ja R^3 tarkoittavat samaa kuin yllä, voidaan pilkkoa kaavan I yhdisteen muodostamiseksi, jossa Y on hydroksiryhmä.

Kun R on hiilivetytähde, voidaan pilkkominen suorittaa käsittelemällä kaavan II yhdistettä happamalla nukleofiilisella reagenssilla, kuten vesipitoisella HBr tai HJ, HBr/ CH_3OOH , BBR_3 , $AlCl_3$, pyridiini-HCl tai $(CH_3)_3SiH$, tai emäksisellä nukleofiilisella reagenssilla, kuten $CH_3C_6H_4-S^-$ tai $C_2H_5-S^-$. Kun R on bentsyyliiryhmä voidaan pilkkominen myös suorittaa pelkistämällä, edullisesti vedyllä käyttäen Pd tai PtO_2 katalyyttinä.

Kun R on asyyliähdde, voidaan pilkkominen suorittaa hydrolyysillä hapon tai emäksen vesiliuoksessa tai pelkistämällä, edullisesti $LiAlH_4$:llä.

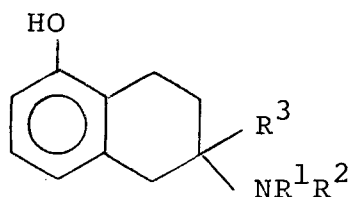
Kaavan II yhdiste saadaan alla olevalla synteetitellä:



Siten kaavan IIA yhdiste metyylikarboksyloidaan saattamalla se reagoimaan metyylikarbonaatin kanssa NaH:n läsnäollessa, jolloin saadaan ketoesteri IIB, joka C-alkyloidaan R^3X :llä ($X = Br, J$) emäksen, kuten $NaOC_2H_5$ läsnäollessa, minkä jälkeen hydrogenolysoidaan keto-funktio ja hydrolysoidaan esteri-funktio, jolloin saadaan karboksyylihappo IIC. Reaktiota yhdisteen IIC ja $ClCOOC_2H_5$:n välillä trietyyliamiinin läsnäollessa seuraa konversio atsidiksi NaN_3 :lla ja Curtius-uudelleenjärjestely sekä happohydrolyysi aminopitoiseksi yhdisteeksi IID, N-asylointi R^XCOCl :llä (jossa R^X on määritelty siten, että $R^X-CH_2- = R^1$) emäksen läsnäollessa, $LiAlH_4$ -pelkistys, jälleen kerran N-asylointi R^YCOCl :llä, (jossa R^Y on määritelty siten, että $R^Y-CH_2- = R^2$) emäksen läsnäollessa ja lopuksi $LiAlH_4$ -pelkistys antaa kaavan II yhdisteen.

Yhdisteen II puhdas enantiomeeri voidaan valmistaa muuttamalla ensin IIE (-)-O-metyylimantelihappoamidiksi IIF, jota seuraa molempien diastereoisomeerien kromatografinen erotus ja pilkkominen sitä seuraavalla reaktiolla kaliumtert-butoksidin kanssa tetrahydrofuraanissa, jossa on hivenmääriä vettä ja CH_3Li , ja sen jälkeen molemmat enantiomeerit (IIE' ja E'') haluttaessa alkyloidaan.

b) Yhdiste jolla on kaava



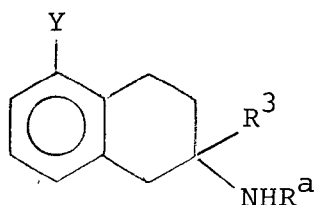
III

jossa R^1 , R^2 ja R^3 tarkoittavat samaa kuin yllä, voidaan muuntaa kaavan I yhdisteeksi, jossa Y on R^4COO , $(R^5)_2NCOO$ tai R^6O , käsittelemällä ensiksi mainittua yhdistettä sopivalla karboksyylihappohalidilla R^4COX tai anhydridillä $(R^4CO)_2O$ tai sopivalla karbamoyylihalidilla $(R^5)_2NCOX$ emäksen kuten trietyyliamiinin tai pyridiinin tai hapon, kuten H_2SO_4 tai CF_3COOH läsnäollessa tai sopivalla allyyli- tai bentsyyli-

lihalidilla R^6X emäksen kuten trietyyliamiinin, pyridiinin tai kalium-t-butoksidin läsnäollessa. X tarkoittaa halogeenia, edullisesti Cl tai Br.

Vaihtoehtoisesti kun tarkoituksena on suorittaa $Y = OH:n$ konversio $R^4COO:$ ksi ja R^4 on $R^7COO_6H_4-$, voidaan kaavan I yhdiste, jossa Y on OH ensin muuntaa kaavan I yhdisteeksi, jossa Y on HOC_6H_4COO- , joka sen jota sen jälkeen käsitellään sopivalla karboksyylihappohalidilla R^7COX tai -anhydridillä $(R^7CO)_2O$ emäksen tai hapon läsnäollessa.

c) Yhdiste, jolla on kaava

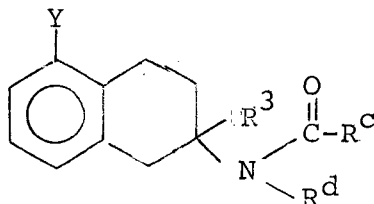


IV

jossa R^a on joko R^1 tai R^2 , ja R^1 , R^2 , R^3 ja Y tarkoittavat samaa kuin yllä, voidaan muuntaa kaavan I yhdisteeksi alkyloimalla typpi-atomi sopivalla alkylointiaineella. Siten voidaan lähtöainetta, jossa R^a on R^1 , käsitellä alkyylihalidilla tai -tosylaatilla R^2X^1 , jossa X^1 tarkoittaa Cl, Br, J tai $-OSO_2-C_6H_4CH_3$ orgaanisessa liuottimessa kuten asetonitriilissä tai asetonissa ja emäksen kuten K_2CO_3 tai NaOH läsnäollessa, tai mainittua lähtöainetta voidaan käsitellä karboksyylihappo- $NaBH_4$ -kompleksilla $R^bCOOH-NaBH_4$, jossa R^b on määritelty siten, että $R^b-CH_2 = R^2$.

Kaavan I yhdisteen muodostamiseksi, jossa vähintään toinen ryhmistä R^1 ja R^2 on CH_3 , voidaan alkylointi-reaktio suorittaa käsittelemällä kaavan IV yhdistettä formaldehydi- $Na(CN)BH_3$ -seoksella tai formaldehydillä ja muurahaishapolla.

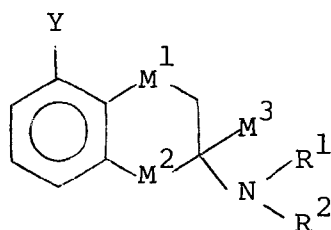
d) Amidia, jolla on kaava



V

jossa Y on OH tai R^6O , ja R^6 tarkoittaa samaa kuin yllä, R^C on alkyyliryhmä, joka on määritelty siten, että R^C-CH_2- = joko R^1 tai R^2 ja R^d on toinen ryhmistä R^1 ja R^2 , voidaan pelkistää esimerkiksi käsittelemällä hydridi pelkistysaineella kuten $LiAlH_4$ eetterissä tai tetrahydrofuraanissa tai BH_3 :lla tetrahydrofuraanissa kaavan I yhdisteen muodostamiseksi.

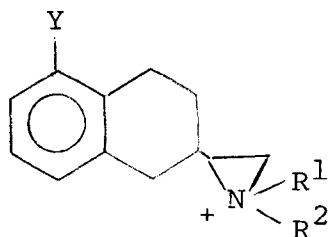
e) Yhdiste, jolla on kaava



VI

jossa M^1 ja M^2 ovat samanlaisia tai erilaisia ja kumpikin tarkoittaa $-CH_2-$, $>CH-Z^1$ tai $>C=O$, M^3 on $-CH \begin{matrix} Z^1 \\ R^Z \end{matrix}$ tai $\begin{matrix} O \\ // \\ -C \\ \backslash \\ R^Z \end{matrix}$, kun M^1 ja M^2 ovat CH_2- ja muissa tapauksissa M^3 on R^3 , Z^1 on ryhmä, joka on herkkä hydrogenolyysille kuten hydroksi bentsyyliasemassa (M^1 tai M^2) tai halogeeni, R^Z on vety, metyyli tai etyyli, Y on jokin muu kuin allyylioksi ja R^1 , R^2 ja R^3 tarkoittavat samaa kuin yllä, voidaan muuntaa kaavan I yhdisteeksi pelkistämällä. Siten ketofunktio voidaan joko suoraan muuntaa CH_2 :ksi käsittelemällä esimerkiksi hydratsiinilla emäksissä olosuhteissa tai asteittaisella pelkistyksellä käyttäen esimerkiksi katalyyttistä hydrausta, joka voi käsittää hydroksiryhmän välimuodostuksen ja, milloin mahdollista, myös eliminoinnin kaksoisidokseksi. Ryhmän $>CH-Z^1$ pelkistäminen voidaan suorittaa käyttäen nukleofiilista hydridipelkistysainetta kuten $LiAlH_4$ tai katalyyttistä hydrausta.

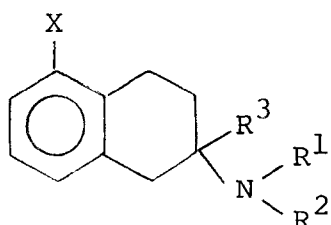
f) Atsiridiniumsuola (esim. ClO_4^- tai BF_4^-) jolla on kaava



VII

jossa Y on muu kuin allyylioksi ja R^1 ja R^2 tarkoittavat samaa kuin yllä, voidaan muuntaa pelkistämällä, edullisesti katalyyttisellä hydruuksella, kaavan I yhdisteeksi, jossa R^3 on CH_3 .

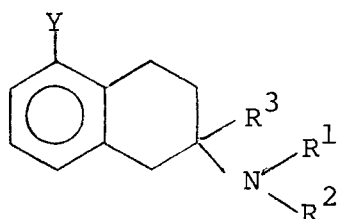
g) Yhdisteessä, jolla on kaava



VIII

jossa X tarkoittaa SO_3H , Cl tai NH_2 , voidaan ryhmä X korvata hydroksiryhmällä kaavan I yhdisteen muodostamiseksi, jossa Y tarkoittaa hydroksiryhmää. Kun X on SO_3H tai Cl voidaan mainittu reaktio suorittaa käsittelemällä voimakkaalla emäksellä kuumentuen, edullisesti alkalisulassa kuten KOH, kun X on SO_3H ja voimakkaalla alkalinen vesiliuoksella kuten NaOH tai KOH, kun X on Cl. Kun X on NH_2 voidaan reaktio suorittaa käsittelemällä typpihapokkeen vesiliuoksella diatsoniumväliyhdisteen muodostamiseksi, joka sen jälkeen saatetaan alttiiksi hydrogenolyysille vedessä.

h) Raseeminen seos tai seos, joka on osoittain rikastettu yhdellä enantiomeerillä, jolla on kaava



I

voidaan saattaa alttiiksi enantiomeeriselle erotukselle kaavan I puhtaan enantiomeerin aikaansaamiseksi. Tämä voidaan

tehdä sinänsä tunnetuilla menetelmillä. Näitä menetelmiä ovat diastereoisomeeristen suolojen uudelleenkiteyttäminen happojen kuten viinihapon, O,O-dibentsoyyliviinihapon, mantelihapon ja kamferi-10-sulfonihapon puhtaiden enantiomeerien kanssa.

Muodostuneet vapaat emäkset voidaan sen jälkeen muuntaa niiden happoadditiosuoloiksi ja muodostuneet happoadditiosuolat voidaan sen jälkeen muuntaa vastaaviksi emäksiksi tai muiksi happoadditiosuoloiksi.

Farmaseuttiset valmisteet

Keksinnön yhdisteiden farmaseuttiset valmisteet muodostavat keksinnön lisäkohteen.

Kliinisessä käytössä esillä olevan keksinnön yhdisteet annetaan tavallisesti suun kautta, peräsuoleen tai ruiskeena, farmaseuttisten valmisteiden muodossa, jotka sisältävät aktiivista ainesosaa joko vapaana emäksenä tai farmaseuttisesti hyväksyttävänä myrkyttömänä happoadditiosuolana, esimerkiksi hydrokloridina, laktaattina, asetaattina, sulfamaattina ja sentapaisena yhdessä farmaseuttisesti hyväksyttävän kantajan kanssa.

Näin ollen sanontojen, jotka liittyvät tämän keksinnön uusiin yhdisteisiin, olkoonpa yleisiä tai erityisiä, tarkoituksena on käsittää sekä vapaa amiiniemäs että vapaan emäksen happoadditiosuolat, ellei yhteys, jossa tällaisia termejä käytetään, esimerkiksi suoritus-esimerkit, ole ristiriidassa tämän laajan käsitteen kanssa. Kantaja voi olla kiinteä, puolikiinteä tai nestemäinen laimennusaine tai kapseli. Nämä farmaseuttiset valmisteet muodostavat tämän keksinnön lisäkohteen. Aktiivinen aines muodostaa tavallisesti 0,1-99 paino-% valmisteesta, erityisesti 0,5-20 paino-% ruiskevalmistuksessa ja 0,2-95 paino-% suun kautta annettavaksi sopivissa valmisteissa.

Farmaseuttiset valmisteet, jotka sisältävä keksinnön yhdistettä kiinteässä annosyksikkömuodossa suun kautta antoa varten, voivat edullisesti sisältää 2-95 paino-% aktiivista ainetta, tällaisissa valmisteissa voidaan valittu yhdiste sekoittaa kiinteän hienojakoisen kantajan, esimerkiksi laktoosin, sakkaroosin, sorbitolin, mannitolin, tärkkelyksien kuten perunatärkkelyksen, maissitärkkelyksen tai amylopektiinin, selluloosajohdannaisien tai gelatiinin kanssa ja voiteluaineen kuten magnesiumstearaatin, kalsiumstearaatin, polyetyleeniglykolivahojen ja sen tapaisten kanssa ja sen jälkeen puristaa tablettien muotoon. Haluttaessa päällystettyjä tabletteja, voidaan edellä selostetulla tavalla valmistetut ytimet päällystää väkevöidyllä sokeriliuoksella, joka voi sisältää esimerkiksi arabikumia, gelatiinia, talkkia, titaani-dioksidia ja sentapaista. Vaihtoehtoisesti voidaan tabletti päällystää lakalla liuotettuna helposti haihtuvaan orgaaniseen liuottimeen tai orgaanisten liuottimien seokseen. Väriaineita voidaan lisätä näihin päällysteisiin eri aktiivisia aineita tai aktiivisen aineen eri määriä sisältävien tablettien erottamiseksi helposti toisistaan. Pehmeiden gelatiinikapselien (helmenmuotoisten suljettujen kapselien) valmistamiseksi, jotka koostuvat gelatiinista ja esimerkiksi glyseriinistä, tai sentapaisten suljettujen kapselien valmistamiseksi, voidaan aktiivinen aine sekoittaa kasvisöljyn kanssa. Kovat gelatiinikapselit voivat sisältää aktiivisen aineen rakeita yhdessä kiinteän hienojakoisen kantajan kuten laktoosin, sakkaroosin, sorbitolin, mannitolin, tärkkelyksien, (esimerkiksi perunatärkkelyksen, maissitärkkelyksen tai amylopektiinin) selluloosajohdannaisien tai gelatiinin kanssa. Suun kautta annettavat nestemäiset valmisteet voivat olla siirappien tai suspensioiden muodossa, esimerkiksi liuoksia, jotka sisältävät noin 0,2 - noin 20 paino-% aktiivista tässä selostettua ainetta loppuosan ollessa sokeria ja etanolin, veden, glyseriinin ja propyleeniglykolin seosta. Tällaiset nestemäiset valmisteet voivat mahdollisesti sisältää väriaineita, makuaineita, sakkariinia ja karboksimeetyyliselluloosaa sakeutusaineena. Ruüansulatuskanavan ulkopuolisesti

ruiskeena annettavia liuoksia voidaan valmistaa aktiivisen aineen vesiliukoisena farmaseuttisesti hyväksyttävänä suolana vesiliuoksessa väkevyydessä, joka on noin 0,5 - noin 10 paino-%. Nämä liuokset voivat myös sisältää stabilointiaineita ja/tai puskurointiaineita ja ovat edullisesti erilaisissa annosyksikköampulleissa.

Terapeuttisessa käsittelyssä keksinnön yhdisteiden sopivat päiväannokset ovat 100-5000 mg suun kautta antamista varten, edullisesti 500-3000 mg ja 0,5-500 mg ruuansulatuskanavan ulkopuolista antoa varten, edullisesti 25-250 mg.

Keksintöä selostetaan alla lähemmin esimerkkien avulla.

Välituotteiden valmistus

Esimerkki I 1 (+)-5-metoksi-2-metyyli-2-(di-n-propyyliamino)-tetraliini

5-metoksi-2-metyylitetraliini-2-karboksylihappo

Liuosta, jossa oli metyyli-5-metoksi-1-oksatetraliini-2-karboksyylaattia (25 g, 100 mmoolia) kuivassa EtOH:ssa (125 ml), lisättiin hitaasti vastavalmistettuun seokseen, jossa oli 20 % NaH (3,3 g, 110 mmoolia), kuivaa bentseeniä (125 ml) ja kuivaa EtOH (125 ml). Saatu liete refluksoitiin 20 h N₂:ssa. Jäähdytyksen jälkeen lisättiin kolme 10 ml:n annosta metyyli-jodidia (68,4 g, 465 mmoolia). Reaktioseosta refluksoitiin tunnin ajan, minkä jälkeen se neutraloitiin etikkahapolla. Haihtuvat ainesosat haihdutettiin tyhjöissä ja jäännös johdettiin ensin lyhyen aluminiumoksidikolonnin läpi käyttäen eetteriä eluanttina ja kromatografoitiin sen jälkeen piioksidikolonnissa käyttäen eetteri-petrolieetteriä (1:2) eluanttina, jolloin saatiin 24 g metyyli-5-metoksi-2-metyyli-1-oksatetraliini-2-karboksyylaattia öljynä. Öljy liuotettiin etikkahappoon (500 ml), perkloorihappoa (1 ml) lisättiin ja saatu liuos hydrattiin ilmakehän paineessa Pd/C:llä (5 g). 24 tunnin jälkeen reaktio oli saatettu loppuun, katalyytti suodatettiin (Celite) ja CHCl₃:a (1000 ml) lisättiin. Pesemällä orgaaninen kerros useita kertoja 100 ml:n annoksilla vettä ja

haihduttamalla sen jälkeen CHCl_3 tyhjössä, saatiin öljy, joka refluksoitettiin 4 h MeOH :lla (100 ml), H_2O :lla (125 ml) ja KOH -pelleteillä (50 g). MeOH haihdutettiin tyhjössä ja tuote saostettiin lisäämällä jääkylmää 10 %:sta HCl :ää saatuun liuokseen. Uudelleenkiteyttämällä kaksi kertaa $\text{EtOH-H}_2\text{O}$:sta saatiin 9,6 g (44 %) puhdasta 5-metoksi-2-metyyli-tetraliini-2-karboksyylihappoa, sp. 138-149°C.

(+)-2-amino-5-metoksi-2-metyylitetraliini

Tämä yhdiste valmistettiin 5-metoksi-2-metyylitetraliini-2-karboksyylihaposta (8,75 g, 38 mmoolia) Nichols et al.:in [*J. Med. Chem.* 21, 395 (1978)] käyttämän menetelmän mukaisesti 2,3-dimetoksi-9-amino-9,10-dihydrofenantreenin valmistamiseksi 2,3-dimetoksi-9,10-dihydrofenantreeni-9-karboksyylihaposta. Amiini muutettiin hydrokloridiksi ja uudelleenkiteytettiin kahdesti EtOH -eetteristä. Saanto 5,8 g (76 %), sp. 249,5-251,5°C, (hajoaa).

(+)-5-metoksi-2-metyyli-2-(n-propyyliamino)tetraliini

Propionyylikloridia (4,6 g, 49 mmoolia) kuivassa eetterissä (60 ml) lisättiin liuokseen, jossa oli 2-amino-5-metoksi-2-metyylitetraliinia (6,3 g, 33 mmoolia) ja trietyyliamiinia (4,9 g, 49 mmoolia) kuivassa eetterissä (750 ml). 30 minuttin jälkeen huoneen lämpötilassa suodatettiin reaktioseos ja eetteri haihdutettiin. Saatu raaka amidi johdettiin aluminiumoksidikolonnin läpi eluoiden eetterillä. Puhdistettu amidi liuotettuna kuivaan THF:ään (100 ml) lisättiin suspensioon, jossa oli LiAlH_4 (7,2 g, 187 mmoolia) kuivassa THF:ssä (200 ml) typpi-atmosfäärissä. Refluksoiden 3 h suoritetun sekoituksen jälkeen hydrolysoitiin reaktioseos, sakka poistettiin suodattamalla ja liuotin haihdutettiin. Öljymäinen jäännös kromatografoitiin aluminiumoksidikolonnissa käyttäen eluuntina eetteri-petrolieetteriä (1:1), jolloin saatiin 6,4 g (83 %) puhdasta 5-metoksi-2-metyyli-2-(n-propyyliamino)-tetraliinia. Emäs muunnettiin sen hydrokloridiksi, sp. 239-239,5°C (hajoaa) (EtOH -eetteristä).

(+)-5-metoksi-2-metyyli-2-(di-n-propyyliamino)tetraliini

Seosta, jossa oli 5-metoksi-2-metyyli-2-(n-propyyliamino)-tettaliinia (4,5 g, 19 mmoolia), propionyylikloridia (2,7 g, 29 mmoolia), trietyyliamiinia (2,9 g, 29 mmoolia) sekä bentseeniä (150 ml), sekoitettiin huoneen lämpötilassa 10 h. Sakka poistettiin suodattamalla, liuotin haihdutettiin tyhjössä ja saadut kiteet puhdistettiin eetterillä. Saatu puhdas amidi (3,8 g) kuumennettiin LiAlH_4 :n (1,5 g, 39 mmoolia) ja dioksaanin (100 ml) kanssa 80°C :ssa kunnes ohutkerroskromatografia osoitti, että reaktio oli saatettu loppuun (19 h). Öljy saatiin tuhoamalla reaktioseos minkä jälkeen lisättiin vettä ja 15 % NaOH, suodatettiin sakka ja haihdutettiin haihtuvat ainekset. Tämä johdettiin aluminiumoksidikolonni läpi, jota eluoiittiin eetterillä, jolloin saatiin 3,6 g (68 %) puhdasta 5-metoksi-2-metyyli-2-(di-n-propyyliamino)tetraliinia. Tämä emäs muunnettiin hydrokloridiksi, sp. $145-145,5^\circ\text{C}$ (EtOH-eetteristä).

Esimerkki I 2 (+)- ja (-)-5-metoksi-2-metyyli-2-(di-n-propyyliamino)-tetraliini(+)-5-metoksi-2-metyyli-2-(di-n-propyyliamino)-tetraliini

R-(-)-O-metyylimantelihiappokloridia (6,0 g, 0,033 moolia), joka oli valmistettu R-(-)-O-metyylimantelihaposta käsittelemällä tionyylikloridilla 20°C :ssa 10 h, liuotettuna CH_2Cl_2 :een (5 ml), lisättiin huoneen lämpötilassa sekoitettuun seokseen, jossa oli (+)-5-metoksi-2-metyyli-2-(n-propyyliamino)tetraliinia (7,0 g, 0,026 moolia) CH_2Cl_2 (50 ml), vettä (50 ml) ja 5 %:sta natriumhydroksidin vesiliuosta (80 ml). 15 h sekoituksen jälkeen erotettiin faasit ja orgaaninen faase pestiin kerran vedellä ja kuivattiin sen jälkeen (Na_2SO_4), suodatettiin ja haihdutettiin. Jäännökseen lisättiin eetteri/petrolieetteriä (1:3) (15 ml). Seos jäähdytettiin noin -70°C :een ja toinen diastereomeerisistä amideista saostui (0,9 g). Suodate haihdutettiin ja öljymäinen jäännös kromato- grafoitiin piioksidikolonnilla (40,63 μm) käyttäen eluantina eetteri/petrolieetteriä (1:3). Diastereomeeri, joka ensin eluoitui (0,7 g) osoittautui päinvastaiseksi kuin se

diastereomeerinen amidi, joka ensiksi tuli kiteinä seoksesta. Diastereommeri, joka eluotui toiseksi (0,5 g) osoittautui samaksi kuin se diastereomeeriamidi, joka ensiksi kiteytyi. Kiteet (katso yllä) ja diastereommeeri, joka eluotui toiseksi (0,9 + 0,5 g; kokonaisuudessaan: 1,4 g) olivat stereokeemiallisesti puhtaita HPLC:n mukaan. Tämä diastereomeerinen amidi (1,4 g, 0,0037 moolia) liuotettiin THF:ään (50 ml) ja pidettiin -15°C :ssa. Kaliumtert-butoksidia (4,0 g) lisättiin ja seosta pidettiin tässä lämpötilassa ja sekoittaen 5 h. Eetteriä ja vettä lisättiin ja faasit erotettiin. Eetterifaasi uutettiin 10 %:sella HCl:llä, kuivattiin (Na_2SO_4) ja haihdutettiin, jolloin saatiin öljy, joka liukeni päivässä THF:ään (20 ml) ja sekoitettiin 1,6 M CH_3Li -eetteriliuoksen (5 ml) kanssa 30 min -15°C :ssa ja sen jälkeen uutettiin 10 %:sella HCl:llä. Vesifaasit yhdistettiin edellä olevan 10 %:sen HCl-uutoksen kanssa, tehtiin alkaliseksi Na_2CO_3 :lla, uutettiin eetterillä. Eetterifaasia käsiteltiin HCl:llä eetterissä, jolloin saatiin sakka, joka uudelleenkiteytettiin etanoli/eetteristä antaen värittömiä (+)-5-metoksi-2-(n-propyyliamino)tetraliinihydrokloridikiteitä (0,75 g, 2,8 mmoolia), sp. $218-222^{\circ}\text{C}$, $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +19,6^{\circ}$ (c, 0,2, MeOH).

Propionyylikloridia (0,20 g, 2,1 mmoolia) CH_2Cl_2 :ssa (10 ml) lisättiin hitaasti seokseen, jossa oli (+)-5-metoksi-2-metyyli-2-(n-propyyliamino)tetraliinia (0,25 g, 1,1 mmoolia) CH_2Cl_2 :ssa (10 ml) ja trietyyliamiinissa (2 ml). Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa tunnin ajan, vettä lisättiin ja orgaaninen kerros erotettiin, kuivattiin (Na_2SO_4) ja liuotin haihdutettiin. Jäännös (0,25 g) eetterissä (25 ml) lisättiin sekoitettuun suspensioon, jossa oli LiAlH_4 :ää (0,25 g) eetterissä (25 ml) ja seosta refluksoitettiin tunnin ajan. Tavanomainen jälkikäsitteily antoi emäksen öljynä, joka muunnettiin hydrokloridiksi eetteripitoisella HCl:llä, jolloin saatiin (+)-5-metoksi-2-metyyli-2-(n-propyyliamino)tetraäliinihydrokloridia (0,20 g).

(-)-5-metoksi-2-metyyli-2-(di-n-propyyliamino)tetraliini

Ensimmäiset jakeet diastereomeeristen R-(-)-O-metyylimanteli-

amidien erotuksesta SiO_2 :lla käyttäen eetteri/petrolieetteriä (1:3) eluanttina (katso yllä), joka sisälsi toisen diastereomeerisen amidin, yhdistettiin ja haihdutettiin. Öljymäinen jäännös (0,7 g, 1,8 mmoolia) käsiteltiin kaliumterbutoksidilla (2,0 g) THF:ssä (20 ml) -15°C :ssa ja sen jälkeen CH_3Li :llä (2,5 ml liuosta, joka oli 1,6-molaarinen eetterin suhteen) kuten yllä on selostettu, jolloin saatiin (-)-5-metoksi-2-metyyli-2-(n-propyyliamino)tetraliinihydrokloridia (0,30 g, 1,1 mmoolia), sp. $215-219^\circ\text{C}$, $[\alpha]_D^{21} = 21,0^\circ$ (c 0,2, MeOH). Tämä tuote (0,30 g, 1,1 mmoolia) asyloitiin propionyylikloridilla (0,21 g, 2,2 mmoolia) CH_2Cl_2 :ssa (10 ml) ja trietyyliamiinissa (1,5 ml), jolloin saatiin amidi, joka pelkistettiin LiAlH_4 :llä (0,25 g) eetterissä (katso yllä), jolloin saatiin (-)-5-metoksi-2-metyyli-2-(di-n-propyyliamino)tetraliinihydrokloridia (0,20 g).

Lopputuotteiden valmistus

Esimerkki E1. (+)-5-hydroksi-2-metyyli-2-(di-n-propyyliamino)tetraliini

(+)-5-metoksi-2-metyyli-2-(di-n-propyyliamino)tetraliinihydrokloridia (0,75 g, 2,4 mmoolia) kuumennettiin 48 %:sessa HBr :n vesiliuoksessa 2 h 120°C :isessä N_2 :ssa. Haihtuvat aineet poistettiin alennetussa paineessa ja jäännös uudelleenkiteytettiin EtOH /eetteristä, jolloin saatiin 0,40 g (58 %) (+)-5-hydroksi-2-metyyli-2-(di-n-propyyliamino)tetraliinihydrobromidia, sp. $217-218^\circ\text{C}$.

Esimerkki E2. (+)-5-hydroksi-2-metyyli-2-(di-n-propyyliamini)tetraliini

(+)-5-metoksi-2-metyyli-2-(di-n-propyyliamino)tetraliinihydrokloridia (0,20 g, 0,65 mmoolia) CH_2Cl_2 :ssa (5 ml) käsiteltiin BBr_3 :lla (2 ml) -70°C :ssa 5 min ja sen jälkeen huoneen lämpötilassa 30 min. Seos uutettiin 10 %:sella Na_2CO_3 :lla, orgaaninen kerros kuivattiin (Na_2SO_4) ja liuotin haihdutettiin. Öljymäinen jäännös kromatografoitiin pioksidikolonilla (40-63 μm) käyttäen MeOH :ta eluenttina.

Käsittelemällä eetteripitoisella HCl:llä saatiin kiteitä, jotka uudelleenkiteytettiin MeOH/eetteristä, jolloin saatiin (+)-5-hydroksi-2-metyyli-2-(di-n-propyyliamino)tetraliinihydrokloridia (80 mg), sp. 212-215°C, $\underline{\alpha}_D^{21} = +19,5^\circ$ (c 0,2, MeOH).

Esimerkki E3. (-)-5-hydroksi-2-metyyli-2-(di-n-propyyliamino)tetraliini

(-)-5-metoksi-2-metyyli-2-(di-n-propyyliamino)tetraliinihydrokloridia (0,20 g, 0,65 mmoolia) CH₂Cl₂:ssa (5 ml) käsiteltiin BBr₃:lla (2 ml), kuten yllä on selostettu esimerkissä E2, jolloin saatiin (-)-5-hydroksi-2-metyyli-2-(di-n-propyyliamini)tetraliinihydrokloridia (100 mg), sp. 211-217°C, $\underline{\alpha}_D^{21} = -21,3^\circ$ (c 0,1, MeOH).

Esimerkki E4. (+)-5-asetoksi-2-metyyli-2-(di-n-propyyliamino)tetraliini

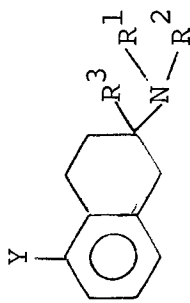
(+)-5-hydroksi-2-metyyli-2-(di-n-propyyliamino)tetraliinia liuotettiin etikkahappoanhydridiin (10 ml). Trietyyliamiinia (0,5 ml) lisättiin ja liuosta refluksoitiin 1 1/2 h. EtOH:ta (25 ml) lisättiin ja liuottimet haihdutettiin, jolloin saatiin öljy. Öljy tehtiin emäksiseksi laimealla NaOH:lla pH-arvoon 10 käyttäen ulkopuolista jäähdytystä ja uutettiin siten eetterillä. Orgaaninen kerros kuivattiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin haluttua yhdistettä öljynä. Eetteripitoinen HCl antoi hydrokloridin halutusta yhdisteestä, sp. °C.

Esimerkki E5. (+)-5-bentsoyylioksi-2-metyyli-2-(di-n-propyyliamino)tetraliini

(+)-5-hydroksi-2-metyyli-2-(di-n-propyyliamino)tetraliinia (0,20 g, 6,0 mmoolia) liuotettiin CH₂Cl₂:een (10 ml) ja pyridiiniin (1 ml). Bentsoyylikloridia (0,98 g, 7,0 mmoolia) lisättiin ja seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 3 h. Vettä (15 ml) lisättiin, orgaaninen kerros erotettiin, kuivattiin (Na₂SO₄) ja haihdutettiin, jolloin saatiin öljy, joka muunnettiin sen hydrokloridiksi eetteripitoisella HCl:llä, sp. °C.

Yllä olevien esimerkkien menetelmien mukaisesti valmistettiin alla olevat yhdisteet ja uudelleenkiteytettiin happoadditio-suoloina etanoli/eetteristä tai erotettiin emäksinä.

Lopputuotteet



Yhdiste/ esimerkki n:o	Y	R ¹	R ²	R ³	Suola/ emäs	Menetelmä (viittaa esim. n:o)	Sp. °C tai muu arvo	Saanto %
1	OH	CH ₃	n-C ₃ H ₇	CH ₃				
2/E1	OH	n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇	CH ₃	HBr	a	217-218	58
(+)-2/E2	OH	n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇	CH ₃	HCl	a	212-215	
(-)-2/E3	OH	n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇	CH ₃	HCl	a	211-217	
3	OH	n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇	C ₂ H ₅				
4	OH	n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇				
5	OH	n-C ₃ H ₇	n-C ₄ H ₉	CH ₃				
6	OH	n-C ₃ H ₇	n-C ₅ H ₁₁	CH ₃				
7	OH	n-C ₃ H ₇	1-C ₃ H ₇	CH ₃				
8	OH	n-C ₃ H ₇	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₃				
9/E4	-O ⁺ CH ₃	n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇	CH ₃	HCl	b		
10/E5	-O ⁺ -C ₆ H ₅	n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇	CH ₃	HCl	b		
11	-O ⁺ -C ₆ H ₄ -O ⁺ -C(=O)C(CH ₃) ₃	n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇	CH ₃				
12	-OCH ₂ CH=CH ₂	n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇	CH ₃				
13	-O ⁺ CN(CH ₃) ₂	n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇	CH ₃				

Farmaseuttiset valmisteet

Alla olevat esimerkit kuvaavat miten esillä olevan keksinnön yhdisteitä voidaan sisällyttää farmaseuttisiin valmisteisiin.

Esimerkki P 1. Pehmeiden gelatiinikapselien valmistus

500 g aktiivista ainetta sekoitetaan 500 g:n kanssa maissiöljyä, minkä jälkeen seos pannaan pehmeisiin gelatiinikapselisiin, jolloin kussakin kapselissa on 100 mg seosta (so. 50 mg aktiivista ainetta).

Esimerkki P 2. Tablettien valmistus

0,5 kg aktiivista ainetta sekoitetaan 0,2 kg:n kanssa piihappoa, jonka tavaramerkki on Aerosil. 0,45 kg perunatärkkelystä ja 0,5 kg laktoosia sekoitetaan sen kanssa ja seos kostutetaan tärkkelystahanalla, joka on valmistettu 50 g:sta perunatärkkelystä ja tislattua vettä, minkä jälkeen seos granuloidaan sihtien läpi. Granulaatti kuivataan ja sihdataan, minkä jälkeen siihen sekoitetaan 20 g magnesiumstearaattia. Lopuksi seos puristetaan tableteiksi kukin painaen 172 mg.

Esimerkki P 3. Siirapin valmistus

100 g aktiivista ainetta liuotetaan 300 g:an 95 %:sta etanolia, minkä jälkeen siihen sekoitetaan 300 g glyseriiniä, aromiaineita ja väriaineita (q.s.) ja 100 ml vettä. Saadaan siirappi.

Esimerkki P 4. Ruiskeliuoksen valmistus

Aktiivista ainetta (hydrobromidia) (1 g), natriumkloridia (0,8 g) ja askorbiinihappoa (0,1 g) liuotetaan riittävään määrään tislattua vettä, että saadaan 100 ml liuosta. Tätä liuosta, joka sisältää 10 mg aktiivista ainetta ml kohden, käytetään ampullien täyttämiseen, jotka sterilisoidaan kuumentamalla 120°C:ssa 20 min.

Farmakologinen arviointi

Lääkkeet, jotka vaikuttavat hermonestesiirtymiseen ovat erittäin mielenkiintoisia hoidettaessa lukuisia keskeis- ja

ääreisalkuperää olevia sairaustiloja. Esimerkiksi yhdisteet, joilla on erityisvaikutus monoaminergisiin järjestelmiin, ovat hyvin arvokkaita hoidettaessa esimerkiksi Parkinsonin tautia, skitsofreniaa, masennustiloja, vanhuusiän sielullisia ja motorisia häiriöitä, hypo- ja hypertensiivisiä tiloja jne.

Etsittäessä uusia dopamiini (DA)-reseptoriaktiivisia aineita havaittiin yllättäen, että kaavan I yhdisteiden ryhmä kykeni merkittävästi muuttamaan keskusserotoniini (5-HT)- ja DA-synteesiä, hyötysuhdetta ja metabolismia samalla kun niillä oli harvinainen farmakologinen profiili mitä tulee niiden vaikutukseen käyttäytymiseen. Kaavan I yhdisteiden vaikutusten arvioimiseksi suoritettiin alla olevat biokemialliset ja käyttäytymiseen liittyvät tutkimukset.

Käyttäytymis- ja biokemiallinen aktiivisuus rotissa

a) Reserpiinin aiheuttaman "neuroleptisen oireyhtymän" vastainen vaikutus rotassa (kokonaiskäyttäytyminen).

Monoamiinivarastojen tyhjentäminen reserpiinillä aiheuttaa "neuroleptosen oireyhtymän", jolle on luonteenomaista liikuntakyvyttömyys, katalepsia, lihasjäykkyys, taaksepäin käyrintynyt asento, kuten myös monet muut keskeis- ja ääreisosoitukset monoamiinin poistumisesta. Reserpiinin aiheuttamaa oireyhtymää on monasti käytetty eläinmallina matkittaessa Parkinsonin tautia kuten myös masennustilaa. Tämä oireyhtymä voidaan kokonaisuudessaan tai osittain kääntää antamalla lääkkeitä, jotka stimuloivat DA- tai 5-HT-reseptoreja suoraan tai epäsuorasti.

b) Rotan aivojen tyrosiini- ja tryptofaanihydroksylointinopeuksien määrittäminen elävissä elimistössä (biokemiallinen todiste DA- ja 5-HT-reseptoriaktiviteetista).

Arvioitavia yhdisteitä testattiin biokemiallisesti keskus-DA- ja 5-HT-reseptoria (pre- ja/tai prostsynaptisen) stimuloivan

aktiviteetin suhteen. Tämän biokemiallisen seulontamenetelmän ajatuksena on, että DA- tai 5-HT-reseptoriagonistit stimuloivat reseptoria ja aiheuttavat säätelevien takaisinkytkentäjärjestelmien välityksellä laskun tyrosiini- tai tryptofaanihydroksylointiaktiviteetissa ja alentavat sen jälkeen DA:n ja 5-HT:n synteesinopeutta presynaptisessa neuronissa. Dopan ja 5-HTP:n muodostuminen, määritettynä aromaattisen L-aminohappodekarboksylaasin in vivo inhiboinnin jälkeen NSD:llä 1015 (3-hydroksibentsyylihydratsiinihydrokloridi), otetaan epäsuoriksi mittoiksi DA- ja 5-HT-synteesin nopeuksille.

Analogisia olosuhteita esiintyy myös keskeis-NA-neuroneille. Vaikutukset Dopa-muodostumiselle NA-valtaamissa aivopuoliskosissa (etupäässä aivokuoressa) voidaan siten katsoa kuvastavan NA-reseptorin välittämiä muutoksia.

c) Koemenetelmät

Ei-esikäsiteltyjä tai reserpiinillä esikäsitellyille (5 mg/kg, 18 h ennen) urospuolisille Sprague-Dawley-rotille (200-300 g) annettiin arvioitavia yhdisteitä. Tehtiin kokonaiskäyttäytymishuomioita (muutoksia liikkumisessa, kehon asennossa, pakkoliikkeissä jne.) ja liikunta-aktiviteettimerkinpanoja (elektronisia liikemittareita; Motron Products). Kehon lämpötilaa mitattiin peräsuolisondilla (Yellow Springs Instr.). Kyseiset Dopa- ja 5-HTP-tasot saatiin antamalla sen jälkeen NSD:tä 1015, katkaisemalla kaula, leikkelemällä aivot (aivojuovio, limbiset etuaivot, aivokuori, väliaivot, aivorunko), homogenoimalla, sentrifugoimalla, ioninvaihtokromatografioimalla ja spektrofluorometrisillä mittauksilla (joita Wikström et al. on yksityiskohtaisesti selostanut julkaisussa J. Med. Chem., 21, 864-867, 1978 ja siinä esitetyissä viitejulkaisuissa). Eräässä kokeessa testilääkettä annettiin ilman muuta käsittelyä ja monoamiinien, niiden esiasteiden ja metaboliittien tasot aivoissa määritettiin suurtehonestekromatografialla (HPLC) elektrokemiallisella osoituksella.

d) Tulokset

Yhdiste 2 vastusti merkittävästi reserpiinin aiheuttamaa liikuntakyvyttömyyttä (taulukko I). Mitään täydellistä "neuroleptisen oireyhtymän" palautumista ei kuitenkaan esiintynyt. Eläimet jäivät taaksepäin köyristyneeseen asentoon liikkuen samalla eteenpäin. Niissä esiintyi lisäksi toistuvasti koko kehon ravistamista ("märän koiran ravistelua"). Koska esikäsitteily reserpiinillä (10 mg/kg i.p., 6 h ennen) sekä tyrosiinihydroksylaasi-inhibiittorilla, α -metyyli-paratyrosiinilla (250 mg/kg i.p., 1 h ennen) ei ehkäissyt yhdisteen 2 aiheuttamaa motorista stimulointia, voidaan vetää se johtopäätös, että se ei ole katekoliamiinin vapautumisen välittämää (arvoja ei esitetty). Päinvastoin kuin DA-reseptoristimulantilla, 5-hydroksi-2-(di-n-propyyliamino)tetraliinilla ja apomorfiinilla, ei yhdisteen 2 esiintuomaan liikuntaaktiiviteettiin koskaan liittynyt mitään merkkejä DA-reseptoriärsytykselle tyypillisistä pakkoliikkeistä (nuolemista, nuuhkimista, nakertelua jne.) ja se oli täysin vastustuskykyinen esikäsitteilylle haloperidolilla, annettuna annoksena, joka aikaansaa tehokkaan DA-reseptorien salpaamisen (taulukko I). Yhdisteen 2, 5-metoksi-2-metyyli-2-(di-n-propyyliamino)tetraliinin (20 mg/kg ihon alle) metoksi-analogi ei kyennyt vastustamaan reserpiinin aiheuttamaa liikuntakyvyttömyyttä.

Yhdistettä 2 seuraavien monoamiinisynteesinopeuksien samanaikaiset mittaukset osoittivat myös merkittäviä vaihteluja. Siten 5-HT-synteesinopeus kaikissa aivoalueissa, joita tutkittiin, lisääntyi 20-30 % kontrolliarvojen yli yhdisteen 2 jälkeen. Lisäys havaittiin sekä reserpiini-esitelyssä että ilman sitä (taulukko III). Lisäksi tyrosiini- ja tryptofaanitasot kohosivat yhdenmukaisesti yhdisteen II jälkeen. Vähäinen, joskin merkittävä lisäys DA-synteesinopeudessa havaittiin myös aivorungossa (taulukko II). Näihin biokemiallisiin muutoksiin liittyi, ainakin ei-reserpiinillä käsitellyissä rotissa huomattava kehon lämpötilan nousu (taulukko II).

Yhdiste 2 aiheutti merkittävän lisäyksen liikunta-aktiiviteetissa ja "märän koiran ravistelua" myös muutoin ei-käsittelyissä rotissa (taulukko III). Jälkeenpäin suoritettu aivon monoamiinien, niiden esiasteiden ja metaboliittien analyysi osoitti, että tutkituissa aivoalueissa noradrenaliini (NA)- ja 5-HT-tasot pysyivät muuttumattomina kun taas homovaniljahappo-(HVA)-tasot kohosivat merkittävästi kontrolleihin verrattuna. Lisäksi 5-hydroksi-indolietikkahappo-(5-HIAA)-taso kohosi hieman, joskin merkittävästi limbisessä etuauvossa ja DA- ja 3,4-dihydroksifenyylietikkahappo-(DOPAC)-tasot alenivat merkittävästi juoviossa. Aikaisemmissa esimerkeissä tryptofaania ja tyrosiinitasot kohosivat, joskin tilastollista merkittävyyttä saavutettiin ainoastaan tryptofaanin osalta.

Kaikki yllä selostetut yhdisteelle 2 saadut tulokset saatiin myös puhtaalla vasemmalle kiertävällä enantiomeerillä (-)-2:lla, mutta ei oikealle kiertävällä (+)-2:lla.

Johtopäätös

Farmakologiset arvot osoittavat, että esillä olevan keksinnön yhdisteillä on merkittäviä farmakodynaamisia vaikutuksia. Kyseisten yhdisteiden aiheuttamat samanaikaiset käyttäytymismuutokset ja biokemialliset muutokset muodostavat harvinaisen farmakologisen profiilin, jota ei aikaisemmin ole selostettu. Mainitut yhdisteet ovat kliinisesti hyvin mielenkiintoisia johdannossa mainittujen patologisten olotilojen terapiassa, esimerkiksi Parkinsonin taudin, masennuksen ja vanhuusiän hermöjärjestelmähäiriöiden hoidossa.

Taulukko I: Yhdiste 2: reserpiinin aiheuttaman liikuntakyvyttömyyden vastainen vaikutus; vertailu joidenkin dopaminergisten stimulanttien kanssa

Lääkehoito	Liikunta-aktiiviteetti, lukemia 0-30 min	n	P <
A. Reserpiini (R) + apuaine	3,5 ± 0,5	4	
B. R + haloperidoli (H)	4,0 ± 1,5	4	NS vs. A
C. R + yhdiste 2	121 ± 14	4	
D. R + H + yhdiste 2	130 ± 14	4	NS vs. C
E. R + 5-OH-2-(di-n-propyyliamino)tetrapiini (5-OH-DPAT)	226 ± 16	4	
F. R + H + 5-OH-DPAT	5,0 ± 1,7	4	0,001 vs. E
G. R + apomorfiini	299 ± 67	4	
H. R + H + apomorfiini	14 ± 3,3	4	0,001 vs. G

Reserpiinillä esikäsitellyille (5 mg/kg i.p. 18 ennen) rotille annettiin haloperidolia (0,5 mg/kg i.p.), yhdistettä 2 (20 mg/kg ihon alle), 5-OH-DPAT (0,1 mg/kg ihon alle) tai apomorfiinia (0,1 mg/kg ihon alle) 30 ja 0 minuutin kohdalla, ennen asettamista liikkumismittareihin. Kontrollit saivat sopivia apuainemuiskkeitä vastaavina aikaväleinä. Liikunta-aktiiviteettia seurattiin ja merkittiin muistiin seuraavien 30 minuutin aikana. Keskiarvot ± s.e.m. (n) on esitetty. Tilastolliseen vertailuun käytettiin Studentin t-testiä. NS = ei merkittävä (p > 0,05).

Taulukko II. Yhdiste 2: vaikutukset rotan peräsuolilämpötilaan ja rotan aivojen DA- ja 5-HT-synteesinopeuksiin in vivo.

Reserpiini n=4		TYROSIINI	TRYPTOFAANI	DOPA	5-HTP
Limbiset etuaivot	Kontr.	17,5 \pm 1,2	4,98 \pm 0,16	703 \pm 36	152 \pm 4,3
	Yhdiste 2	22,5 \pm 0,72	5,79 \pm 0,13	767 \pm 42	192 \pm 2,7
	P	< 0,025	< 0,01	ns (>0,05)	< 0,001
Aivojuovio	Kontr.	17,8 \pm 0,69	5,22 \pm 0,15	1455 \pm 107	89,8 \pm 0,75
	Yhdiste 2	21,7 \pm 0,76	6,25 \pm 0,14	1464 \pm 62	118 \pm 8,2
	P	< 0,01	< 0,005	ns (>0,05)	< 0,025
Aivokuori	Kontr.	18,9 \pm 1,2	4,96 \pm 0,12	129 \pm 4,2	99,0 \pm 2,1
	Yhdiste 2	22,1 \pm 0,61	5,86 \pm 0,12	140 \pm 4,6	118 \pm 5,9
	P	ns (> 0,05)	< 0,005	ns (>0,05)	< 0,025
Väli- aivot	Kontr.	17,8 \pm 0,85	4,52 \pm 0,05	315 \pm 18,2	217 \pm 4,2
	Yhdiste 2	20,4 \pm 0,60	5,46 \pm 0,13	351 \pm 17,5	277 \pm 15,2
	P	< 0,05	< 0,001	ns (> 0,05)	< 0,01
Aivo- runko	Kontr.	15,8 \pm 0,55	4,70 \pm 0,07	213 \pm 12,1	263 \pm 7,1
	Yhdiste 2	18,9 \pm 0,37	5,87 \pm 0,24	278 \pm 14,7	338 \pm 13,3
	P	< 0,005	< 0,005	< 0,025	< 0,005
<hr/>					
Ei reserpiiniä n=5					
Limbiset etuaivot	Kontr.	24,2 \pm 0,92	4,74 \pm 0,17	355 \pm 8,4	118 \pm 4,
	Yhdiste 2	29,5 \pm 1,49	6,62 \pm 0,16	422 \pm 20	154 \pm 5,2
	P	< 0,025	< 0,001	< 0,025	< 0,001
Aivojuovio	Kontr.	20,2 \pm 0,53	4,22 \pm 0,10	488 \pm 13,6	59,4 \pm 2,4
	Yhdiste 2	23,4 \pm 0,77	5,71 \pm 0,18	522 \pm 12,5	66,6 \pm 2,3
	P	< 0,01	< 0,001	ns(>0,05)	ns (> 0,05)
Aivo- kuori	Kontr.	20,1 \pm 0,35	3,98 \pm 0,08	63,8 \pm 5,7	63,4 \pm 1,1
	Yhdiste 2	25,2 \pm 0,50	5,42 \pm 0,10	78,4 \pm 1,4	77,6 \pm 3,0
	P	< 0,001	< 0,001	< 0,05	< 0,005
<hr/>					
Ei reserpiiniä n=5			30 min		
		Baseliini	jälkeen	Muutos	P
Peräsuolen lämpötila	Kontr.	38,7 \pm 0,08	39,0 \pm 0,07	0,36 \pm 0,11	< 0,025
	Yhdiste 2	38,8 \pm 0,09	40,0 \pm 0,05	1,2 \pm 0,11	< 0,001
	P			< 0,001	

Reserpinisoiduille (5 mg/kg i.p., 18 h ennen) tai ei-esikäsitellyille rotille annettiin yhdistettä 2 (20 mg/kg ihon alle) 60 min ennen kuolemaa. Kontrollit saivat apuainetta. Kaikki eläimet saivat NSD 1015 (100 mg/kg i.p.) 30 min ennen kuolemaa. Rotat tapettiin katkaisemalla kaula, aivot leikeltiin ja niistä määriteltiin Dopa-, 5-HTP-, tyrosiini- ja tryptofaanitasot eri aivo-osissa. Ruumiinlämpötila mitattiin peräsuoliosdilla. Keskiarvot \pm s.e.m. on esitetty. Tilastot: Studentin t-testi. P tarkoittaa merkittävää tasoa, ns=ei merkittävää (p > 0,05).

Taulukko III. Yhdiste 2: Vaikutukset liikunta-aktiiviteettiin ja monoamiinien, niiden metaboliittien ja esiasteiden tasoihin rotan aivoissa.

Aivoalue	DA (μ g/g)	NA (ng/g)	5-HT (μ g/g)	HVA (ng/g)	DOPAC (ng/g)	5-HIAA (ng/g)	Tyrosiini (μ g/g)	Tryptofaani (μ g/g)
n=5								
Limbitset etuaivot	Kontr. 1,65+0,07 Yhdiste 2 1,54+0,03 P ns	673+26 695+47 ns	0,99+0,02 1,08+0,05 ns	159+6,3 180+3,9 < 0,05	284+16 296+5,5 ns	467+17 519+13 < 0,05	- - -	5,53+0,13 7,22+0,10 < 0,001
Aivo- juovio	Kontr. 5,67+0,09 Yhdiste 2 5,10+0,05 P <0,001	105+2,3 110+5,3 ns	0,521+0,043 0,462+0,019 ns	591+8,7 671+18 <0,005	887+18 809+20 <0,025	539+48 506+30 ns	15,3+0,69 17,3+0,97 ns	5,32+0,16 6,54+0,22 <0,005
Aivo- kuori	Kontr. 0,039+0,007 Yhdiste 2 0,034+0,005 P ns	232+6,5 213+12 ns	0,191+0,004 0,189+0,005 ns	21+0,84 26+1,3 <0,01	16+1,4 17+0,60 ns	137+6,1 152+3,3 ns	15,3+0,80 16,5+1,10 ns	3,82+0,14 4,84+0,18 <0,005

n=5
Liikun-
ta-ak-
tivi-
teetti

Lukemat 0-60 min
180+15
457+40
<0,001

Rotille annettiin yhdistettä 2 (20 mg/kg ihon alle) tai apuainetta, asetettiin erikseen liikun-
tamittariin (Motron) ja liikunta-aktiiviteettia seurattiin ja merkittiin muistiin seuraavien
60 minuutin aikana. Välittömästi tämän jälkeen eläimiltä katkaistiin kaula, aivot leikeltiin
ja niistä määritettiin DA-, NA-, 5-HT-, HVA-, DOPAC-, 5-HIAA-, tyrosiini- ja tryptofaanitasot
aivojen eri osista. Keskiarvot + s.e.m on esitetty. Tilasto: Studentin t-testi; ns = ei mer-
kittävä (p > 0,05).

Yhdiste 5-hydroksi-2-metyyli-2-(di-n-propyyliamino)tetralliini ja sen suolat, menetelmät mainitun yhdisteen valmistamiseksi ja menetelmät mainitun yhdisteen käyttämiseksi terapiassa, erityisesti masennuksen hoidossa, edustavat nykyisellään parhaita suoritusmuotoa keksinnöstä.

ja R^1 , R^2 ja R^3 tarkoittavat samaa kuin patenttivaatimuksessa 1.

6. Jonkin patenttivaatimuksen 1-5 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että R^1 on n-propyyli.

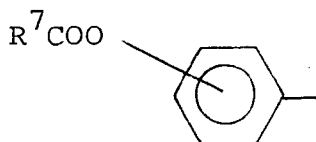
7. Patenttivaatimuksen 6 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että R^2 on 3-6 hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä, ja R^3 on metyyli tai etyyli.

8. Jonkin patenttivaatimuksen 1-7 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että R^3 on metyyli.

9. Jonkin patenttivaatimuksen 1-4 ja 6-8 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että Y on OH.

10. Jonkin patenttivaatimuksen 1-9 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että se on sen puhdas enantiomeerinen muoto, jolla on sama absoluuttinen konfiguraatio kuin vasemmalle kiertävällä (-)-5-hydroksi-2-metyyli-2-(di-n-propyyliamino)-tetraliinilla.

11. Jonkin edellisen patenttivaatimuksen mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että R^4 on 1-5 hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä, fenyyli, 2,6-dimetyylifenyyli tai 3- tai 4-hydroksifenyyli-ryhmä, tai 3- tai 4-alkanoyylioksifenyyli-ryhmä, jolla on kaava

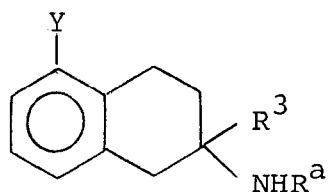


jossa R^7 on 1-6 hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä.

12. Yhdiste 5-hydroksi-2-metyyli-2-(di-n-propyyliamino)-tetraliini.

13. Menetelmä sellaisen yhdisteen valmistamiseksi, jolla on kaava

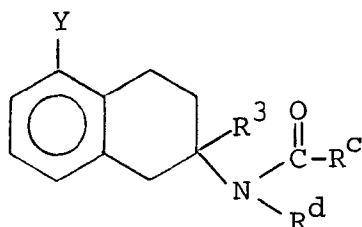
c) yhdiste, jolla on kaava



IV

jossa R^a on joko R¹ tai R² ja R¹, R², R³ ja Y tarkoittavat samaa kuin yllä, muunnetaan kaavan I yhdisteeksi alkyloimalla typpiä atomi alkylointiaineella, tai

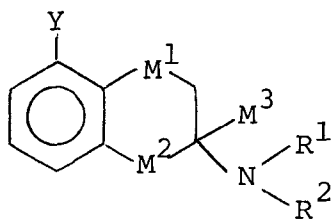
d) amidi, jolla on kaava



V

jossa Y on OH tai R⁶O ja R⁶ tarkoittaa samaa kuin yllä, R^c on alkyyliryhmä, joka määritellään siten, että R^c-CH₂- = joko R¹ tai R² ja R^d on toinen ryhmistä R¹ ja R², pelkistetään pelkistysaineella kaavan I muodostamiseksi, tai

e) yhdiste, jolla on kaava



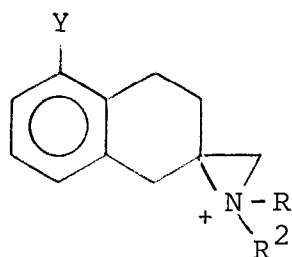
VI

jossa M¹ ja M² ovat samanlaisia tai erilaisia ja kumpikin tarkoittaa -CH₂-, >CH-Z¹ tai >C=O, M³ on -CH $\begin{matrix} \nearrow Z^1 \\ \searrow R^2 \end{matrix}$ tai

$\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \\ \searrow R^2 \end{matrix}$, kun M¹ ja M² tarkoittavat -CH₂- ja muissa tapauksissa M³ on R³, Z¹ on hydrogenolyysille herkkä ryhmä, R² on vety, metyyli etai etyyli, Y on muu kuin allyylioksi ja

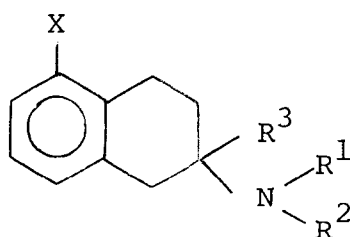
R¹, R² ja R³ tarkoittavat samaa kuin yllä, muunnetaan kaavan I yhdisteeksi pelkistämällä, tai

f) atsiridiniumsuolaa (esim. ClO₄⁻ tai BF₄⁻) jolla on kaava



VII

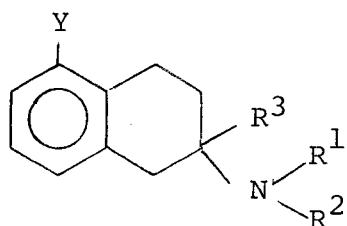
jossa Y on muu kuin allyylioksi ja R^1 ja R^2 tarkoittavat samaa kuin yllä, muunnetaan pelkistämällä kaavan I yhdisteeksi, jossa R^3 on CH_3 , tai
g) yhdisteessä, jolla on kaava



VIII

jossa X tarkoittaa SO_3H , Cl tai NH_2 , substituoidaan ryhmä X hydroksiryhmällä kaavan I yhdisteen muodostamiseksi, jossa Y tarkoittaa hydroksiryhmää, tai

h) raseeminen seos tai seos, joka on osittain rikastettu toisella sellaisen yhdisteen enantiomeerillä, jolla on kaava



I

saatetaan alttiiksi enantiomeeriselle erotukselle yhdisteen I puhtaan enantiomeerin aikaansaamiseksi, minkä jälkeen saatu isomeeriseos mahdollisesti erotetaan puhtaaksi isomeeriksi.

14. Patenttivaatimuksen 13 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että Y, R^1 , R^2 ja R^3 tarkoittavat samaa kuin jossakin patenttivaatimuksista 1-12.

15. Farmaseuttinen valmiste, t u n n e t t u siitä, että se sisältää aktiivisena ainesosanaan jonkin patenttivaatimuk-

sen 1-12 mukaista yhdistettä yhdessä farmaseuttisesti hyväksyttävän kantajan kanssa.

16. Jonkin patenttivaatimuksen 1-12 mukaisen yhdisteen käyttö aktiivisena ainesosana valmistettaessa farmaseuttisia valmisteita keskushermostojärjestelmän häiriöiden hoitamiseksi.

17. Jonkin patenttivaatimuksen 1-12 mukainen yhdiste käytettäväksi keskushermostojärjestelmän häiriöiden hoidossa.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansöknningar

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

FI _____

CH _____

DE H 2803582 (LOFC 91/28)

DK _____

FR _____

GB _____

NO _____

SE _____

US _____

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

EP H 26848 (07091/30)

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

Peter Vauriala

Allekirjoitus