

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 823433 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **823433**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC⁴)
C07D261/20
C07D413/14

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **08.10.1982**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **08.10.1982**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **10.10.1983**

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

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

09.04.1982 US 366,244 09.04.1982 US 366,248

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Hoechst-Roussel Pharmaceuticals Incorporated, Route 202-206 North, Somerville, NJ 08876, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Davis, Larry, Sergeantsville, NJ 08557, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 • Klein, Joseph T., USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

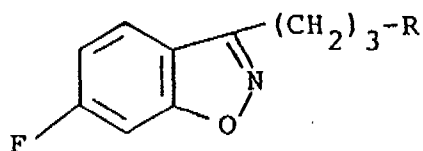
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

1-3-(6-fluori-1,2-bentsisoksatsol-3-yyli)propyyli-4-(sub- stituoituja)piperatsiineja ja -piperidiineja, mmenetelmä niiden valmistamiseksi, niitä sisältäviä farmaseuttisia koostumuksia ja niiden käyttö lääkeaineina.

1-3-(6-fluor-1,2-benzisoxazol-3- yl)propyl-4-(substituerade) piperaziner och -piperidiner, förfarande för deras framställning, dessa innehållande farmaceutiska kompositioner och deras användning som läkemedel.

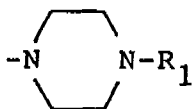
Menetelmä 1- $\left[3-(6\text{-fluori-}1,2\text{-bentsisoksatsol-}3\text{-yyli})\text{propyyli}\right]\text{-}4\text{-(substituoitu)piperatsiinien ja -piperidiinien valmistamiseksi}$

- 5 Keksinnön kohteena on menetelmä kaavan I mukaisen terapeuttisesti käyttökelpoisten 1- $\left[3-(6\text{-fluori-}1,2\text{-bentsisoksatsol-}3\text{-yyli})\text{propyyli}\right]\text{-}4\text{-(substituoitu)piperatsiinien ja -piperidiinien ja niiden optisten antipodien ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuoloinen valmistamiseksi},$

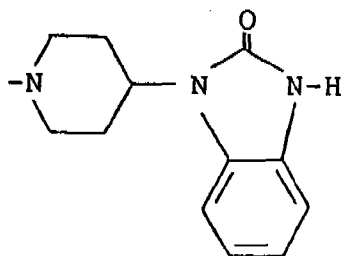


I

jossa R on piperatsinoradikaali, jolla on kaava



jossa R_1 on alempi alkyyli, bentsyyli, 2-hydroksietyyli, pyridyyli tai fenyyli, joka voi olla substituoitu alempi-alkyyylillä, alempi-alkoksilla, halogeenilla tai trifluorimetyylillä, tai R on piperidinoradikaali, jolla on kaava



Kaavan I mukaiset yhdisteet ovat käyttökelpoisia psykoosien hoidossa, kivun lievityksessä ja verenpaineen alentamisessa.

5 FI-patenttijulkaisussa 59 586 on kuvattu 2,1-bentsisoksatsolijohdannaisia, jotka ovat kaavan I mukaisten yhdisteiden isomeerejä. Julkaisussa JP-A-76/136 666 on kuvattu kaavan I mukaisille yhdisteille rakenteeltaan läheisiä yhdisteitä, joilla on mainittu olevan mm. antihypertensiivinen aktiivisuus ja vaikutus keskushermostoon. Esillä olevan keksinnön mukaisilla yhdisteillä ja kyseisen JP-julkaisun mukaisilla yhdisteillä on olennaisesti sama antihypertensiivinen aktiivisuus, mutta esillä olevan keksinnön mukaisilla yhdisteillä on sen lisäksi neuroleptinen (antipsykoottinen) aktiivisuus, kun taas JP-julkaisun mukaiset yhdisteet ovat inaktiivisia neurolepteinä.

Erikoisen edullisia kaavan I mukaisia 4-piperatsiineja ovat ne, joissa R_1 on fenyyli substituoituna alemmalla alkoksilla, edullisimmin bentseenirenkaan 2-asemassa.

20 Sanonta "alempi alkyylili" merkitsee kaikkialla selityksessä ja patenttivaatimuksissa suoraa tai haarautunutta, täysin tyydyttynyttä, 1 - 5 hiiliatomia sisältävää hiilivetyryhmää, esim. metyyliä, etyyliä, 1-propyyliä, 2-propyyliä, 1-butyliä, 1-pentyyliä, 2-pentyyliä ja vastaavia.

25 Sanonta "alempi alkoksi" tarkoittaa yksiarvoista substituenttia, joka muodostuu alkyyliryhmästä, joka liittyy eetterihapen välityksellä ja jonka vapaa valenssisidos johtuu eetterihapesta, esim. metoksia, etoksia, propoksia, butoksia, 1,1-dimetyylietoksia, pentoksia ja vastaavia.

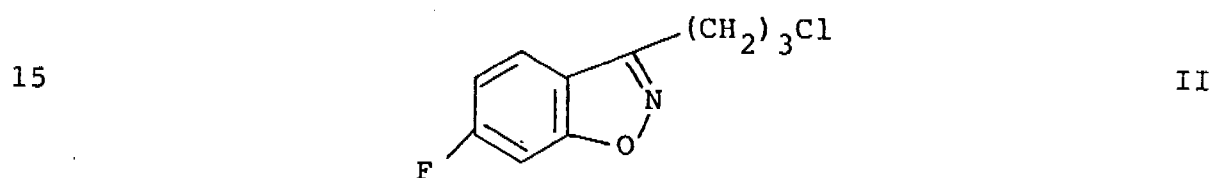
30 Sanonta "halogeeni" tarkoittaa klooria, fluoria, bromia ja jodia.

Esillä olevan keksinnön mukaiset yhdisteet, joissa ei ole symmetriakeskusta, esiintyvät optisina antipodeina ja näiden raseemisina muotoina. Optinen antipodi voidaan valmistaa vastaavista raseemisista muodoista vakiomenetelmien avulla, joita käytetään optisesti aktiivisten aineiden erottamiseksi toisistaan, jolloin esim. kaavan I

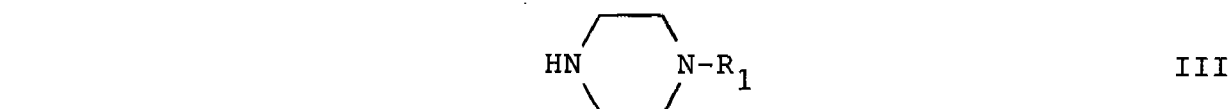
mukaisten yhdisteiden, joissa on emäksinen aminoryhmä ja optisesti aktiivinen happoryhmä, diastereomeeriset suolat erotetaan toisistaan tai syntetisoidaan optisesti aktiivisista prekursoreista.

5 Esillä olevaan keksintöön sisältyvät kaikki optisesti aktiiviset isomeerit ja niiden raseemiset muodot. Tässä esitettyjen yhdisteiden kaavojen katsotaan kattavan näin kuvattujen yhdisteiden kaikki mahdolliset optiset isomeerit.

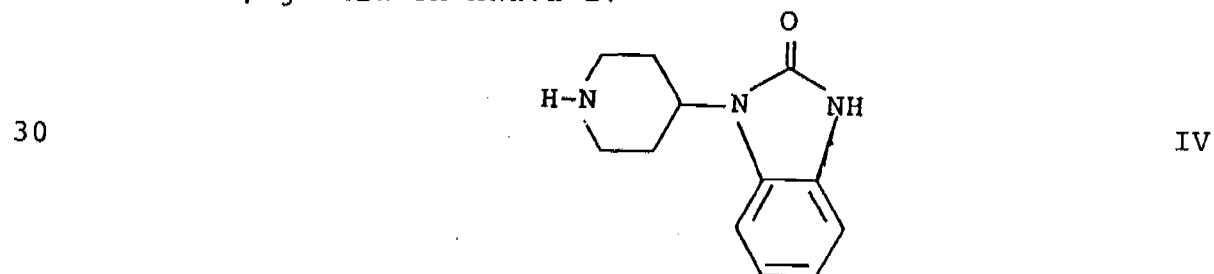
10 Kaavan I mukaiset yhdisteet valmistetaan keksinnön mukaisesti kondensoimalla 3-(3-klooripropyli)-6-fluori-1,2-bentsisoksatsoli, jolla on kaava II



jonka synteesi on kuvattu EP-hakemusjulkaisussa 82103432.9, helposti saatavissa olevien piperatsiinien kanssa, joilla on kaava III



25 jossa R₁ on sama kuin edellä, tai myös helposti saatavissa olevien 4-(2-oksa-1-bentsimidatsolinyyli)piperidiinien kanssa, joilla on kaava IV



35 Kondensointi suoritetaan mukavasti käsittelemällä halogenidia (II) piperidiinillä (III) tai (IV) happoakseptorin, korvausreaktiota edistävän aineen ja sopivan liuottimen läsnäollessa.

Happoakseptoreista mainittakoon alkalimetallikarbonaatit ja alkalimetallibikarbonaatit, kuten litiumkarbonaatti, natriumkarbonaatti ja kaliumkarbonaatti sekä litiumbikarbonaatti, natriumbikarbonaatti ja kaliumbikarbonaatti. Edullisia ovat kaliumkarbonaatti ja natriumbikarbonaatti.

Korvausreaktiota edistävistä aineista mainittakoon alkalimetallihalogenidit, kuten natriumjodidi ja kaliumjodidi sekä natriumbromidi ja kaliumbromidi. Edullinen on kaliumjodidi.

Sopivista liuottimista mainittakoon pooliset, ap-roottiset aineet, kuten dimetyyliformamidi, dimetyyliasetamidi ja heksametyylifosforiamidi. Edullinen on dimetyyliformamidi.

Kondensointilämpötila ei ole ahtaan kriittinen. On kuitenkin edullista suorittaa kondensointi lämpötilassa n. 50 - n. 130°C tyydyttävän konversionopeuden ylläpitämiseksi. Edullinen reaktiolämpötila on n. 70 - 110°C.

Kaavan I mukaiset yhdisteet ovat käyttökelpoisia kipulääkkeitä, koska ne nisäkkäissä pystyvät lievittämään kipua. Tämä voidaan osoittaa hiirillä suoritettulla fenyyliiparakinoni-vääntelehtimiskokeella, joka on standardikoe analgesiatutkimuksissa (Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 95 (1971), s. 729). Taulukosta I ilmenee keksinnön eräiden yhdisteiden vaikutus ilmaistuna ihonalaisena annoksena, jolla 50 % fenyyliiparakinonin aiheuttamasta vääntelehtimisestä estyy, so. ED₅₀.

Taulukko I

Yhdiste	Kipua lievittävä vaikutus ED ₅₀ (mg/kg)
5 1- $\sqrt{3}$ -(6-fluori-1,2-bentsisoksatsol-3-yyli)propyyli}-4-(2-metoksifenyyli)piperatsiinidihydrokloridi	5,2
10 1- $\sqrt{3}$ -(6-fluori-1,2-bentsisoksatsol-3-yyli)propyyli}-4-(2-pyridyyli)piperatsiinidihydrokloridi	0,8
1- $\sqrt{3}$ -(6-fluori-1,2-bentsisoksatsol-3-yyli)propyyli}-4-fenyylipiperatsiinioksalaatti	1,8
15 {1- $\sqrt{3}$ -(6-fluori-1,2-bentsisoksatsol-3-yyli)propyyli}-4-(2-okso-1-bentsimidatsolinyyli)}-piperidiinihydrokloridi	5,2
propoksifeeni	3,9
pentatsosiini	1,3

20

Analgesia aikaansaadaan antamalla tällaisen hoidon tarpeessa olevalle kohteelle kaavan I mukaisia yhdisteitä suun kautta, parenteraalisesti tai laskimoon 0,1 - 50 mg/kg kehonpainoa päivässä. Erityisen tehokas annos on noin 10 - 25 mg/kg kehonpainoa päivässä. On kuitenkin selvää, että kullekin kohteelle on yksilöllisten tarpeiden mukaan ja ko. yhdistettä antavan tai sen antoa valvovan koulutetun henkilön päättelyn nojalla laadittava sopivat annostusohjeet.

30

Kaavan I mukaiset yhdisteet ovat myös käyttökelpoisia verenpainelääkkeinä, koska ne pystyvät alentamaan verenpainetta nisäkkäissä. Verenpainetta alentava vaikutus mitattiin spontaanisti korkeaa verenpainetta potevissa rotissa epäsuoran häntäkalvosinmenetelmän avulla, joka on kuvattu teoksessa A. Schwartz, Ed., "Methods in Pharmacology", Vol. 1, Appleton-Century-Crofts, New York, N. Y., 1971, s. 135.

35

Tässä menetelmässä testiyhdistettä annetaan vatsaonteloon 4 rotan muodostamalle ryhmälle kolmena päivänä. Verenpaineen lasku mitataan kolmantena päivänä annon jälkeen. Kaavan I mukaisten yhdisteiden verenpainetta alentava vaikutus ilmaistuna valtimoverenpaineen keskimääräisenä laskuna (mmHg) ilmenee taulukosta II.

Taulukko II

10	Yhdiste	Annos (mm/kg kehonp.)	Verenpai- neen las- ku (mmHg)
15	1- $\sqrt{3}$ -(6-fluori-1,2-bentsisoks- atsol-3-yyli)propyyli-7-4-(2- pyridyyli)piperatsiinihydro- kloridi	50	66
	1- $\sqrt{3}$ -(6-fluori-1,2-bentsisoks- atsol-3-yyli)propyyli-7-4-fenyyli- piperatsiinioksalaatti	50	38
20	1- $\sqrt{3}$ -(6-fluori-1,2-bentsisoks- atsol-3-yyli)propyyli-7-4-(3- trifluorimetyylifenyyli)-piper- atsiinihydrokloridi	50	66
25	4-(2-kloorifenyyli)-1- $\sqrt{3}$ -(6-fluo- ri-1,2-bentsisoksatsol-3-yyli)pro- pyyli-7-piperatsiinihydrokloridi	50	55
30	1- $\sqrt{3}$ -(6-fluori-1,2-bentsisoks- atsol-3-yyli)propyyli-7-4-(2- metyylifenyyli)piperatsiini- oksalaatti	50	33
	1- $\sqrt{3}$ -(6-fluori-1,2-bentsisoks- atsol-3-yyli)propyyli-7-4-(4-fluo- rifenyyli)piperatsiinioksalaatti	50	33
	guanetidiini	50	20

Verenpaineen lasku aikaansaadaan antamalla tällaisen hoidon tarpeessa olevalle kohteelle kaavan I mukaisia 1-[(1,2-bentsisoksatsol-3-yyli)propyyli]piperatsiineja suun kautta, parenteraalisesti tai laskimoon 5 - 50 mg/kg
 5 kehonpainoa päivässä. Erityisen tehokas annos on noin 25 mg/kg kehonpainoa päivässä. On kuitenkin selvää, että kullekin kohteelle laaditaan yksilölliset annokset yksilöllisten tarpeiden mukaan.

Kaavan I mukaiset yhdisteet ovat käyttökelpoisia
 10 psykoosien hoidossa, koska ne pystyvät estämään apomorfiinilla aiheutetun kiipeilyntarpeen nisäkkäissä. Antipsykoottinen vaikutus määritetään hiiren kiipeilykokeen avulla, joka vastaa kokeita, joita ovat kuvanneet P. Protais et al., Psychopharmacol., 50 1 (1976) ja B. Costall, Eur. J.
 15 Pharmacol., 50 (1978), s. 39.

Koe-eläiminä käytettyjä uroshiiriä kasvatetaan yhdessä vakiolaboratorio-olosuhteissa. Hiiret asetetaan yksitellen tangoista kontruoituihin metalliverkkohäkkeihin (4" x 4" x 10") ja hiirien annetaan tunnin ajan totutella
 20 uuteen ympäristöön. Sitten ruiskutetaan apomorfiinia ihonalaisesti 1,5 mg/kg. Tämä on annos, joka saa kaikki koe-eläimet kiipeilemään 30 minuutin aikana. Yhdisteet, joiden antipsykoottista vaikutusta testataan, ruiskutetaan vatsaonteloon 30 minuuttia ennen apomorfiinin vaikutusta se-
 25 lonta-annoksena 10 mg/kg.

Kiipeilyn arvioimiseksi otettiin 3 lukemaa 10, 20 ja 30 minuuttia apomorfiinin antamisen jälkeen seuraavan arvosteluasteikon mukaan:

	<u>Kiipeilykäyttäytyminen</u>	<u>Pisteytys</u>
30	Hiirillä on	
	4 käpälää häkin lattialla (ei kiipeilyä)	0
	2 käpälää seinällä (pystyyn kohoaminen)	1
	4 käpälää seinällä (pelkästään kiipeilyä)	2

35 Hiiret, jotka jatkuvasti kiipeilivät ennen apomorfiiniruisketta, hylättiin.

Kun apomorfiinin aiheuttama kiipeily on täysin kehittyntä, eläimet roikkuvat häkin seinillä, melkein liikumattomina pitkähköjä aikoja. Sitä vastoin motorisen stimulaation aiheuttama kiipeily kestää tavallisesti vain muutamia sekunteja.

Jokaisen hiiren kiipeilypisteet lasketaan yhteen (3 lukeman antama maksimipistemäärä hiirtä kohti on 6) ja kontrolliryhmän kokonaispistemäärä (välitysaine vatsaontloon miinus apomorfiini ihonalaisesti) merkitään 100 %:lla. ED₅₀-arvot 95 %:n konfidenssirajoin lasketaan lineaariregressioanalyysin avulla.

Taulukosta III ilmenee antipsykoottinen vaikutus ilmaistuna kaavan I mukaisten 1-(1,2-bentsisoksatsol-3-yyli)propyyli)piperatsiinien sekä eräiden standardipsykosilääkkeiden aiheuttamana kiipeilypistemäärän prosentuaalisena laskuna.

Taulukko III

20	Yhdiste	Annos mg/kg kehonp.	Antipsykoottinen vaikutus (kiipeilypistem. lasku, %)
	1-[3-(6-fluori-1,2-bentsisoksatsol-3-yyli)propyyli]-4-(2-metoksifenyyli)piperatsiinidihydrokloridi	4,1	50
25	1-[3-(6-fluori-1,2-bentsisoksatsol-3-yyli)propyyli]-4-(2-pyridyyli)piperatsiinidihydrokloridi	10	31
30	1-[3-(6-fluori-1,2-bentsisoksatsol-3-yyli)propyyli]-4-fenyyli-piperatsiinioksalaatti	10	31
	{1-[3-(6-fluori-1,2-bentsisoksatsol-3-yyli)propyyli]-4-(2-okso-1-bentsimidatsolinyyli)} piperidinihydrokloridi	0,14	50
	haloperidoli (standardi)	0,11	50
35	tioridatsiini (standardi)	3,5	50
	sulfiridi (standardi)	4,5	50

Kaavan I mukaisten yhdisteiden antipsykoottinen vaikutus voidaan myös osoittaa niiden kyvyllä estää nissäkkäissä ehdollinen välttäminen Sidman'in välttämispäridigma-kokeessa menetelmän avulla, joka vastaa Sidman'in
 5 Science 188, 157 (1953), kuvaamaa menetelmää.

Koe-eläimet ovat urospuolisia orava-apinoita (*Saimiri sciureus*). Eläimiä pidetään yksinään pesähäkeissä eläintallissa vähintään kuusi viikkoa ennen niiden opettamista. Kun eläimet eivät ole testikammioissa, niitä pidetään pesähäkeissään ja ne saavat kahdesti päivässä mielin
 10 määrin vettä sekä ruokaa.

Laite muodostuu testihäkeistä (BRS/LVE), joka on varustettu tavallisella vivulla ja sisävalolla. Häkki on suljettu ääntä vaimentavaan, tuulettimella varustettuun kam-
 15 mioon (BRS/LVE) ja kammiot ovat eristetyssä huoneessa, jossa kovaäänisestä kuuluu kohinasta muodostuvaa tausta-ääntä. Testihäkeissä on terästangoista tehty verkkolattia, joka on kytketty laitteeseen, joka antaa mielivaltaisesti vaihtelevia shokkeja (Coulbourn Instruments). Sähkömekaaninen ajastin ja säätimet BRS/LVE ohjaavat sisävaloja, shokin-
 20 antajia ja reagoimisvipuja. Tiedot reaktioista ja shokeista rekisteröidään printtaavilla Coulbourn-laskureilla ja kumulatiivisilla Gerbrands-piirtureilla.

Apinat opetetaan välttämään signaloimatonta shokkia reagoimalla siten, että ne toistuvasti painavat vipua.
 25 Verkkolattia antaa shokin (1,0 mA 0,5 sekunnin aikana) 20 sekunnin välein, jollei eläin reagoi (shokkien aikaväli 20 sekuntia: SS-20"). Vivun painaminen (reaktio) viivyttää seuraavaa shokkia 20 sekuntia (reaktion ja shokin aikaväli 20
 30 sekuntia: RS-20"). Reaktiot eivät akkumuloi shokkien viipymistä, vaan shokki tulee 20 sekuntia viimeisen reaktion jälkeen.

15 minuutin välein saatujen shokkien kokonaismäärä ja reaktioiden kokonaismäärä akkumuloidaan ja näistä muodostuu perusarvot. Eläimiä opetetaan, kunnes niiden reaktio saa-
 35 vuttaa vakionopeustason ja kunnes ne neljän tunnin testijakson aikana saavat enintään 50 shokkia. Kun nämä suoritusky-

vyn kriteerit on täytetty, annetaan testiyhdisteitä ja määritetään yhdisteiden vaikutus tähän opittuun välttämiseen.

Lääkeaineen vaikutusta kunkin eläimen suorituskykyyn verrataan suoritusarvoihin, jotka on saatu aikaisemmassa jaksossa ilman lääkeainetta. Siten jokainen eläin toimii omana kontrollinaan. Laskuissa käytetään suorituskyvyn mitattuja perusarvoja määrättynä aikavälinä sekä reaktioiden ja shokkien määrää. Reaktiot on ilmoitettu sekä kokonaismääränä että prosenttiosuutena kontrollireaktioista. Shokit on ilmoitettu kokonaismäärinä ja vältettyjen shokkien (SHA) prosenttiosuutena kontrollista. Jälkimmäinen luku lasketaan vähentämällä saatujen shokkien määrä mahdollisista shokeista ilman reaktiota. Jos esim. 15 minuutin aikana voi saada kaikkiaan 45 shokkia ja koe-eläin on saanut yhden shokin kontrollijakson aikana ja 23 shokkia lääkekäsittelyn jälkeen, niin $(45-1)/45 \times 100 = 98 \%$ SHA kontrollilla ja $(45-23)/45 \times 100 = 49 \%$ lääkkeen kera ja $49/98 \times 100 = 50 \%$ SHA prosentuaalisena osuutena kontrollista. Koska kaikkien apinoiden suorituskyky on hyvä ja niihin kohdistuu vain muutama shokki olosuhteissa ilman lääkettä ja lääkkeen vaikutus saatuihin shokkeihin ilmaistaisiin shokkien prosentuaalisena muutoksena, ilmoitetut tulokset olisivat epäsuhtaisia todelliseen vaikutukseen verrattuna. Yllä esitetyssä esimerkissä shokkien kasvu olisi $2\,200 \%$ [$(23-1)/1 \times 200 = 2\,200 \%$].

Testiyhdisteet annetaan suun kautta tapahtuvana intubationa välittömästi ennen testausta tilavuutena $1,0 \text{ cm}^3/\text{kg}$ kehonpainoa. Yhdisteet on liuotettu tislattuun veteen tai suspendoitu lisäämällä yksi tippa Tween-80:tä 10 cm^3 kohti liuosta.

Testiyhdisteiden alkuseulonnessa tulokset on ilmoitettu kokonaisvaikutuksena nelituntisen testin aikana. Mutta ED_{50} voidaan myös määrittää tyyppillisenä huippuaktiivisuusajana.

Taulukosta IV ilmenee kahden kaavan I mukaisen tyyppillisen yhdisteen ja kahden standardin antipsykoottinen vaikutus ilmaistuna ED_{50} -arvona.

Taulukko IV

Yhdiste	Välttämisreaktio (ED ₅₀ mg/kg kehonpainoa)	Pakoreaktio (ED ₅₉ mg/kg kehonpainoa)
5 1-[3-(6-fluori-1,2-bentsisoksatsol-3-yyli)propyyli]-4-(2-metoksifenyyli)piperatsiinidihydrokloridi	2,9	4,8
10 {1-[3-(6-fluori-1,2-bentsisoksatsol-3-yyli)propyyli]-4-(2-okso-1-bentsimidatsolinyli)}piperidiinihydrokloridi	0,22	0,29
haloperidoli (standardi)	1,21	1,27
tioridatsiini (standardi)	2,6	3,5
15 Kaavan I mukaisten 1-[(1,2-bentsisoksatsol-3-yyli)propyyli]piperatsiinien antipsykoottinen vaikutus on parempi, koska niillä on odottamattoman pieni taipumus aiheuttaa ei-toivottuja ekstrapyramidaalisia sivuoireita (ekstrapyramidaalinen oireoppi) nisäkkäissä, menetelmässä, joka vastaa 20 J. Liebman'in ja R. Neale'n, Psychopharmacology, 68, 25 (1980), menetelmää.		
25 Aikuisia urospuolisia orava-apinoita (Saimiri sciureus) pidetään yksinään pesähäkeissä, ja niille annetaan kahdesti päivässä mielin määrin vettä, kun ne eivät ole testikammioissa.		
30 Koeapinoita esikäsitellään antamalla niille kerran viikossa haloperidoliannoksia, kunnes ne lääkeannon jälkeen osoittivat jatkuvia liikuntahäiriöitä. Tällöin apinat liitettiin testiryhmään ja niille annettiin suun kautta useita standardilääkkeitä ja testiyhdisteitä. Näin haluttiin todeta, aiheuttavatko nämä saman tyyppisiä motorisia häiriöitä.		
35 Testauspäivänä lääkkeitä annetaan suun kautta tapahutuvana intubaationa välittömästi ennen testausta tilavuutena 1,0 cm ³ /kg kehonpainoa. Yhdisteet liuotetaan tislattuun veteen tai suspendoidaan lisäämällä yksi tippa Tween-80:tä 10 cm ³ kohti liuosta.		

Annostelun jälkeen apinat asetetaan eristetyssä huoneessa oleviin tarkkailukammioihin. Kaksi kokenutta tutkijaa tarkkailee apinoista liikuntahäiriöoireita kaksi, neljä ja kuusi tuntia annostuksen jälkeen. He pisteyttävät apinat seuraavien ominaisten liikuntahäiriöoireiden perusteella:

1. Kehäliikkuminen - apinat kiertävät nopeasti kehää häkin lattialla.

2. "Ankkakävely" - apina liikkuu istuma-asennossa käsivarret koukistettuina ja tiukasti kiinni kyljissä.

10 3. Raajan ojentelu - yhden tai useamman raajan epänormaali ja pitkällinen ojentelu. Muistuttaa venytysliikettä, mutta kestää kauemmin.

4. Työntäminen - apina haluaa työntää päänsä tai kehonsa häkin seinää vastaan, usein kehäliikkumisjakson lopussa.

5. Vääntelehtiminen - hitaita, vääntelehtiviä liikkeitä koko keholla, usein työntämisjakson yhteydessä.

6. Suun liikuntahäiriöitä - pureskelu, järsiminen ja kielen epänormaali ulostyöntäminen.

20 Testausjakson aikana apinassa ilmenee normaalisti useamman tyyppistä liikuntahäiriötä, mutta jos tarkkailujakson aikana havaitaan vain yksi liikuntahäiriötyyppi, apinalle annetaan kaikkiaan positiivinen ESP-pistemäärä. Käytetään seuraavaa pisteytysindeksiä oireiden vaikeusasteen
25 kvantifioimiseksi:

Apinan EPS-testin pisteytysindeksi (liikuntahäiriöt)

Kehäliikkuminen:

- 1 tapaus, jossa apina tekee viisi tai useampia kierroksia (alle 30 sekuntia).
- 30 - 2-4 tapauksia, joista yksi yli 30 sekuntia, mutta alle 1,5 minuuttia.
- 5 tai useampia tapauksia, jokainen yli 30 sekuntia tai yksi tapaus yli 1,5 minuuttia.

Ankkakävely:

- 35 - 1 tapaus alle 5 sekuntia.
- 2-4 tapauksia, joista kukin kestää 5 sekunnista 1,5 minuuttiin.

- 5 tapausta tai 1 tapaus, joka kestää yli 1,5 minuuttia.

Raajan ojentelu:

- 1-2 tapausta alle 10 sekuntia.
- 3-5 tapausta, jotka kestävät 10 sekunnista 2 minuuttiin.
- 5 - 6 tai useampia tapauksia tai 1 tapaus, joka kestää yli 2 minuuttia.

Työntäminen/vääntelehtiminen:

- 1-2 tapausta, jokainen alle 5 sekuntia.
- 3-5 tapausta, joista jokainen kestää 5 sekunnista 30 sekuntiin.
- 10 - 6 tapausta tai 1 tapaus, joka kestää yli 30 sekuntia.

Taulukosta V ilmenevät käsiteltävänä olevan keksinnön tyyppillisten 1-[(1,2-bentsisoksatsol-3-yyli)propyyli]piperatsiinien ekstrapyramidaaliset oireet.

15

Taulukko V

	Yhdiste	Annos	Ekstrapyramidaali-
		(mg/kg kehonp.)	sia oireita osoit- tavia apinoita %
20	1-[(3-(6-fluori-1,2-bentsisoksatsol-3-yyli)propyyli]-4-(2-met-oksifenyyli)piperatsiinidi-hydrokloridi	3,5*	0
		5,0	0
		10,0	66
25	{1-[(3-(6-fluori-1,2-bentsisoksatsol-3-yyli)propyyli]-4-(2-okso-1-bentsimidatsolinyyli)}piperidiinihydrokloridi	0,3*	0
		0,6	100
		1,0	100
30	haloperidoli	0,625	33
		1,3*	100
		3,5*	100
		7,0	100
35	tioridatsiini		

*ED₅₀-arvo Sidmanin välttämispäädigmassa orava-apinoilla

Antipsykoottinen vaikutus aikaansaadaan antamalla tällaisen hoidon tarpeessa olevalle kohteelle kaavan I mukaisia yhdisteitä suun kautta, parenteraalisesti tai laskimoon 0,01 - 50 mg/kg kehonpainoa päivässä. Erityisen tehokas määrä on n. 1 - n. 5 mg/kg kehonpainoa päivässä. On kuitenkin selvää, että kullekin kohteelle on yksilöllisten tarpeiden mukaan laadittava sopivat annostusohjeet.

Kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan antaa kohteelle monella tavalla, esim. suun kautta kapseleissa tai tableteissa, parenteraalisesti steriilien liuosten tai suspensioiden muodossa ja eräissä tapauksissa laskimoon steriilien liuosten muodossa. Vapaan emäksen muodossa olevat lopputuotteet, jotka nekin ovat tehokkaita, voidaan formuloida ja antaa farmaseuttisesti hyväksyttävien additiosuolojensa muodossa pysyvyytensä, helpon kiteyttämisen, parantuneen liukoisuuden ja vastaavien näkökohtien vuoksi.

Edullisiin farmaseuttisesti hyväksyttäviin additiosuoloihin kuuluvat mineraalihappojen, kuten kloorivetyhapon, rikkihapon, typpihapon ja vastaavien suolat, yksiarvoisten karboksyylihappojen, kuten etikkahapon, propionihapon ja vastaavien suolat, kaksiarvoisten karboksyylihappojen, kuten maleiinihapon, fumaarihapon, oksaalihapon ja vastaavien suolat sekä kolmiarvoisten karboksyylihappojen, kuten karboksimeripihkahapon, sitruunahapon ja vastaavien suolat.

Kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan antaa suun kautta esim. inertin laimentimen tai syötävän kantajan kanssa. Ne voidaan sulkea kapseleihin tai puristaa tabletteihin. Terapeuttisen annon tapahtuessa suun kautta edellä mainitut yhdisteet voidaan yhdistää täyteaineisiin ja käyttää tablettien, lääkenappien, kapselien, elisiirien, suspensioiden, siirappien, vohveleiden, purukumin ja vastaavien muodossa. Näiden valmisteiden on sisällettävä vähintään 0,5 % aktiivista yhdistettä. Kulloisestakin antomuodosta riipuen tämä

määrä voi sopivasti vaihdella alueella 4 - n. 75 % yksikön painosta. Kaavan I mukaisen yhdisteen määrä tällaisessa koostumuksessa on sellainen, että saavutetaan sopiva annostus. Edulliset farmaseuttiset koostumukset ja valmisteet valmistetaan siten, että muodostuu suun kautta annettava annosyksikkö, joka sisältää 1,0 - 300 mg aktiiviyhdistettä.

Tabletit, pillerit, kapselit, lääkenapit ja vastaavat voivat myös sisältää seuraavia aineosia: sideainetta, kuten mikrokiteistä selluloosaa, traganthikumia tai gelatiinia, täyteainetta, kuten tärkkelystä tai laktoosia, hajotusainetta, kuten algiinihappoa, maissitärkkelystä ja vastaavia, voiteluainetta, kuten magnesiumstearaattia, liukastusainetta, kuten kolloidista piidioksidia ja makeuttamisainetta, kuten sakkaroosia tai sakkariinia tai aromiainetta, kuten piparminttua, metyyylisalisylaattia tai appelsiiniaromia. Jos annostusyksikkö on kapselin muodossa, se voi yllä mainittujen ainestyyppien lisäksi sisältää nestemäistä kantajaa, kuten rasvaöljyä. Muut annostusyksikkötyypit sisältävät erilaisia muita aineksia, jotka muuttavat annostusyksikön fysikaalista muotoa, esim. päällysteiden muodossa. Niinpä tabletit tai pillerit voidaan päällystää sokerilla, shellakalla tai muilla enteropäällystysaineilla. Tehoyhdisteiden lisäksi siirappi voi sisältää sakkaroosia makeuttamisaineena ja määrättyjä säilöntäaineita, väri- ja värjäysaineita sekä aromiaineita. Näiden erilaisten koostumusten valmistuksessa käytettävien aineiden on käytettävänä määrinä oltava farmaseuttisesti puhtaita ja myrkyttömiä.

Terapeuttisen annon tapahtuessa parenteraalisesti aktiiviyhdisteet voivat olla liuoksen tai suspension muodossa. Näiden valmisteiden on sisällettävä vähintään 0,1 % yllä mainittua yhdistettä, mutta määrä voi vaihdella alueella 0,5 - n. 50 % valmisteiden painosta. Tehoyhdisteen määrä tällaisessa koostumuksessa on sellainen, että saavutetaan sopiva annostus. Edulliset farmaseuttiset koostumukset ja valmisteet valmistetaan siten, että parenteraalisesti annettava annostusyksikkö sisältää 0,5 - 100 mg aktiiviyhdistettä.

Liuokset ja suspensiot voivat myös sisältää seuraavia komponentteja: steriiliä laimenninta, kuten ruiskeeseen tarkoitettua vettä, ruokasuolaliuosta, rasvaöljyjä, polyetyleeniglykoleja, glyseriiniä, propyleeniglykolia tai muita synteettisiä liuottimia, bakteereja tuhoavia aineita, kuten bentsyylialkoholia tai metyyliiparabeenejä, hapettumisen estoaineita, kuten askorbiinihappoa tai natriumbisulfaattia, kelatoimisaineita, kuten etyleenidiamiinitetraetikkahappoa, puskureita, kuten asetaatteja, sitraatteja tai fosfaatteja, sekä aineita tonuksen säätämiseksi, kuten natriumkloridia tai dekstroosia.

Parenteraalisesti käytettävä valmiste voidaan sulkea ampulleihin, kertakäyttöruiskuihin tai lasista tai muovista valmistettuihin moninkertaisannospulloihin.

Seuraavat esimerkit valaisevat keksintöä sitä mitenkään rajoittamatta.

Esimerkki 1

1-[3-(6-fluori-1,2-bentsisoksatsol-3-yyli)propyyli]-4-(2-metoksifenyyli)piperatsiinidihydrokloridi

30 ml:aan kuivaa dimetyyliformamidia lisättiin 2,9 g 4-(2-metoksifenyyli)piperatsiinia), 3,4 g 3-(3-klooripropyyli)-6-fluori-1,2-bentsisoksatsolia, 8,0 g natriumbikarbonaattia ja muutama kide kaliumjodidia. Seosta kuumennettiin 100°C:ssa kaksi tuntia sekoittaen. Seosta suodatettiin ja suodos haihdutettiin öljyksi. Öljyä ja 100 ml vettä sekoitettiin viisi minuuttia ja uutettiin eetterillä. Eetteriuute pestiin kahdesti vedellä ja kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella ja kuivattiin vedettömän magnesiumsulfaatin päällä. Suodattamisen jälkeen liuotin haihdutettiin ja saatiin öljy. Öljy liuotettiin eetteriin ja käsiteltiin vetykloridin eetteriliuoksella ja saatiin suola. Suola kiteytettiin uudelleen etyyliasetaatti-metanoli-eetteristä ja saatiin 2,8 g (42 %) tuotetta, sp. 208-210°C (hajoaa).

Analyysi $C_{21}H_{24}FN_3O \cdot 2HCl$

Laskettu: C 57,02 H 5,93 N 9,50 %

Saatu: C 57,11 H 6,05 N 9,35 %

Esimerkki 21-[3-(6-fluori-1,2-bentsisoksatsol-3-yyli)propyyli]-4-fenyyli-piperatsiinioksalaatti

35 ml kuivaa dimetyyli-formamidia lisättiin 1,6 g
 5 4-fenyyli-piperatsiinia, 2,1 g 3-(3-klooripropyyli)-6-fluori-
 1,2-bentsisoksatsolia, 8,0 g natriumbikarbonaattia ja muu-
 tama kide kaliumjodidia. Seosta kuumennettiin 100°C:ssa kol-
 me tuntia sekoittaen. Seos suodatettiin ja suodos haihdutet-
 tiin öljyksi. Öljyä ja 100 ml vettä sekoitettiin viisi minuut-
 10 tia ja uutettiin sitten eetterillä. Eetteriuute pestiin kah-
 desti vedellä ja kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella ja
 kuivattiin vedettömän magnesiumsulfaatin päällä. Suodatta-
 misen jälkeen liuoksesta saatiin 4,0 g (70 %) tuotetta kä-
 sittelemällä oksaalihapon eetteriliuoksella. Kiteyttämällä
 15 kahdesti etyyliasetaatti-metanoli-eetteristä, saatiin ana-
 lyyttinen näyte, sp. 188-190°C (hajoaa).

Analyysi $C_{20}H_{22}FN_3O \cdot (CO_2H)_2$

Laskettu: C 61,53 H 5,63 N 9,79 %

Saatu: C 61,14 H 5,52 N 9,85 %

20 Esimerkki 31-[3-(6-fluori-1,2-bentsisoksatsol-3-yyli)propyyli]-4-(4-fluorifenyyli)piperatsiinioksalaatti

Seosta, jossa oli 5,0 g 3-(3-klooripropyyli)-6-fluo-
 ri-1,2-bentsisoksatsolia, 4,0 g 1-(4-fluorifenyyli)piperat-
 25 siinia, 10 g kaliumkarbonaattia ja muutama kide kaliumjodi-
 dia 70 ml:ssa dimetyyli-formamidia, sekoitettiin 4,5 tuntia
 80°C:ssa. Seos jäädytettiin, suodatettiin ja konsentroitiin
 öljyksi, jota sekoitettiin veden kanssa ja uutettiin etyyli-
 asetaatti-eetterillä. Orgaaniset uutteen pestiin kahdesti
 30 vedellä ja kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella ja kuivat-
 tiin vedettömän magnesiumsulfaatin päällä. Seos suodatettiin
 ja konsentroitiin. Jäänös puhdistettiin pylväskromatografoi-
 malla (silikageeli, tetrahydrofuraani) ja saatiin öljy. Öljy
 muutettiin 4,5 g:ksi (45 %) tuotetta käsittelemällä oksaali-
 35 hapolla. Kiteyttämällä kahdesti etyyliasetaattimetanolista,
 saatiin analyyttinen näyte, sp. 186-187°C (hajoaa).

Analyysi $C_{20}H_{21}F_2N_3O \cdot (CO_2H)_2$

Laskettu: C 59,05 H 5,18 N 9,39 %

Saatu: C 58,83 H 5,15 N 9,37 %

Esimerkki 4

- 5 4-(2-kloorifenyyli)-1-/3-(6-fluori-1,2-bentsisoksatsol-3-yyli)propyyli/piperatsiinihydrokloridi

40 ml:aan dimetyyliformamidia lisättiin 5,0 g 1-(2-kloorifenyyli)piperatsiinihydrokloridihydraattia, 6,4 g 3-(3-klooripropyyli)-6-fluori-1,2-bentsisoksatsolia, 10 g
 10 jauhattua kaliumkarbonaattia ja 0,01 g kaliumjodidia ja seosta sekoitettiin kaksi tuntia $90^{\circ}C$:ssa. Seos jäädytettiin, suodatettiin ja suodos haihdutettiin öljyksi. Öljyä ja 100 ml vettä sekoitettiin viisi minuuttia ja uutettiin sitten eetterillä. Eetteriuute pestiin kahdesti vedellä ja kyllästetyllä
 15 natriumkloridiliuoksella ja kuivattiin vedettömän magnesiumsulfaatin päällä. Suodattamisen jälkeen liuos hapotettiin pH-arvoon 1 vetykloridin eetteriliuoksella, sakka eristettiin ja kuivattiin ja saatiin 5,7 g (70 %) tuotetta, sp. $195^{\circ}C$ (hajoaa). Kiteyttämällä kahdesti etyyliasetaatimetanolistä (5:1) saatiin analyyttinen näyte, sp. $228^{\circ}C$ (hajoaa).

Analyysi $C_{20}H_{21}ClFN_3O \cdot HCl$

Laskettu: C 58,54 H 5,41 N 10,24 Cl 17,28 %

Saatu: C 58,58 H 5,37 N 10,13 Cl 17,04 %

- 25 Esimerkki 5

1-/3-(6-fluori-1,2-bentsisoksatsol-3-yyli)propyyli/4-(3-trifluorimetyylifenyyli)piperatsiinihydrokloridi

Seosta, jossa oli 6,5 g 3-(3-klooripropyyli)-6-fluori-1,2-bentsisoksatsolia, 5,8 g N-(α, α, α -trifluori-m-tolyyli)piperatsiinia, 7,0 g kaliumkarbonaattia ja muutama kide kaliumjodidia 80 ml:ssa dimetyyliformamidia, sekoitettiin
 30 seitsemän tuntia $70-75^{\circ}C$:ssa. Reaktioseos jäädytettiin, suodatettiin ja konsentroitiin öljyksi, jota sekoitettiin veden kanssa ja uutettiin eetteri-etyyliasetaatilla. Orgaaniset
 35 uutteen pestiin kahdesti vedellä ja kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella ja kuivattiin vedettömän magnesiumsulfaatin päällä. Seos suodatettiin ja konsentroitiin öljyksi, joka muutettiin suolaksi käsittelemällä vetykloridin eette-

riliuoksella. Suola kiteytettiin uudelleen etyyliasetaatti-metanolista ja saatiin 4 g (35 %) tuotetta, sp. 208-209°C.

Analyysi $C_{21}H_{21}F_4N_3O \cdot HCl$

Laskettu: C 56,82 H 5,00 N 9,47 %

5 Saatu: C 56,63 H 4,98 N 9,40 %

Esimerkki 6

1-[3-(6-fluori-1,2-bentsisoksatsol-3-yyli)propyyli]-4-(2-metyylifenylyli)piperatsiinioksalaatti

40 ml:aan dimetyyliformamidia lisättiin 5,0 g 4-(2-metyylifenylyli)piperatsiinidihydrokloridia, 6,4 g 3-(3-klooripropyyli)-6-fluori-1,2-bentsisoksatsolia, 10,0 g jauhet-
 10 tua kaliumkarbonaattia ja 0,01 g kaliumjodidia. Seosta sekoitettiin kaksi tuntia 90°C:ssa, jäähdytettiin, suodatet-
 tiin ja haihdutettiin sitten öljyksi. Öljyä ja 100 ml vettä
 15 sekoitettiin 10 minuuttia ja uutettiin eetterillä. Eetteri-
 uute pestiin kahdesti vedellä ja kyllästetyllä natriumklo-
 ridiliuoksella ja kuivattiin vedettömän magnesiumsulfaatin
 päällä. Suodattamisen jälkeen lisättiin oksaalihapon eette-
 riliuosta, muodostunut sakka eristettiin ja kuivattiin ja
 20 saatiin 2,4 g (27 %) tuotetta. Kiteyttämällä kahdesti etyy-
 liasetaatti-metanoli-eetteristä, saatiin analyyttinen näyte,
 sp. 177-179°C.

Analyysi $C_{21}H_{24}FN_3O \cdot (CO_2H)_2$

Laskettu: C 62,29 H 5,91 N 9,48 %

25 Saatu: C 62,03 H 5,91 N 9,36 %

Esimerkki 7

1-[3-(6-fluori-1,2-bentsisoksatsol-3-yyli)propyyli]-4-(3-metoksifenylyli)piperatsiinioksalaatti

40 ml:aan dimetyyliformamidia lisättiin 5,3 g 4-(3-metoksifenylyli)piperatsiinidihydrokloridia, 6,4 g 3-(3-klooripropyyli)-6-fluori-1,2-bentsisoksatsolia, 10,0 g jauhattua kaliumkarbonaattia ja 0,01 g kaliumjodidia. Seosta sekoitettiin kaksi tuntia 90°C:ssa, jäähdytettiin, suodatettiin ja haihdutettiin öljyksi. Öljyä ja 100 ml vettä sekoitettiin
 30 10 minuuttia ja uutettiin eetterillä. Eetteriuute pestiin kahdesti vedellä ja kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella ja kuivattiin vedettömän magnesiumsulfaatin päällä. Suodattamisen jälkeen lisättiin oksaalihapon eetteriliuosta, muo-

dostunut sakka eristettiin ja kuivattiin ja saatiin 3,8 g (41 %) tuotetta. Kiteyttämällä kahdesti etyyliasettaatti-metanoli-eetteristä (10:1:5) saatiin analyyttinen näyte, sp. 168°C (hajoaa).

5 Analyysi $C_{21}H_{24}FN_3O_2 \cdot (CO_2H)_2$
 Laskettu: C 60,12 H 5,70 N 9,15 %
 Saatu: C 60,01 H 5,71 N 9,06 %

Esimerkki 8

10 1- $\sqrt{3}$ -(6-fluori-1,2-bentsisoksatsol-3-yyli)propyyli-7-4-(4-metoksifenyyli)piperatsiinioksalaatti

40 ml:aan dimetyyliformamidia lisättiin 4,3 g 3-(3-klooripropyyli)-6-fluori-1,2-bentsisoksatsolia, 4,0 g 4-(4-metoksifenyyli)piperatsiiniidihydrokloridia, 10,0 g jauhetua kaliumkarbonaattia ja 0,01 g kaliumjodidia. Seosta sekoitettiin kaksi tuntia 90°C:ssa, jäähdytettiin, suodatettiin ja suodos haihdutettiin öljyksi. Öljyä ja 100 ml vettä sekoitettiin ja uutettiin eetterillä. Eetteriuute pestiin kahdesti vedellä ja kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella ja kuivattiin vedettömän magnesiumsulfaatin päällä. Suodattamisen jälkeen lisättiin oksaalihapon eetteriliuosta. Sakka eristettiin ja kuivattiin ja saatiin 3,0 g (44 %) tuotetta. Kiteyttämällä kahdesti etyyliasettaatti-metanoli-eetteristä (10:1:5) saatiin analyyttinen näyte, sp. 188-189°C (hajoaa).

25 Analyysi $C_{21}H_{24}FN_3O_2 \cdot (CO_2H)_2$
 Laskettu: C 60,12 H 5,70 N 9,15 %
 Saatu: C 59,97 H 5,76 N 9,08 %

Esimerkki 9

30 1- $\sqrt{3}$ -(6-fluori-1,2-bentsisoksatsol-3-yyli)propyyli-7-4-(2-hydroksietyyli)piperatsiiniidihydrokloridi

50 ml:aan dimetyyliformamidia lisättiin 2,6 g 4-(2-hydroksietyyli)piperatsiinia, 6,4 g 3-(3-klooripropyyli)-6-fluoribentsisoksatsolia, 10,0 g jauhattua kaliumkarbonaattia ja 0,01 g kaliumjodidia. Seosta sekoitettiin viisi tuntia 90°C:ssa, jäähdytettiin, suodatettiin ja haihdutettiin öljyksi. Öljyä ja 100 ml vettä sekoitettiin 10 minuuttia ja uutettiin eetterillä. Eetteriuute pestiin kahdesti vedellä ja kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella ja kuivattiin vedettömän magnesiumsulfaatin päällä. Suodattamisen jälkeen

lisättiin vetykloridin eetteriliuosta, sakka eristettiin ja kuivattiin ja saatiin 4,3 g (57 %) tuotetta. Kiteyttämällä kahdesti etyyliasettaatti-metanolista saatiin analyyttinen näyte, sp. 228°C (hajooa).

5 Analyysi $C_{16}H_{22}FN_3O_2 \cdot 2HCl$
 Laskettu: C 50,53 H 6,36 N 11,02 %
 Saatu: C 50,35 H 6,44 N 10,86 %
 Esimerkki 10

10 1-[3-(6-fluori-1,2-bentsisoksatsol-3-yyli)propyyli]-
 4-(2-pyridyyli)piperatsiinidihydrokloridi
 30 ml:aan kuivaa dimetyyliformamidia lisättiin 2,45 g
 1-(2-pyridyyli)piperatsiinia, 3,4 g 3-(3-klooripropyyli)-6-
 fluori-1,2-bentsisoksatsolia, 8,0 g natriumbikarbonaattia
 ja muutama kide kaliumjodidia. Seosta sekoitettiin 1,5 tuntia
 15 100°C:ssa, suodatettiin ja suodos haihdutettiin öljyksi.
 Öljyä ja 100 ml vettä sekoitettiin viisi minuuttia ja uutet-
 tiin eetterillä. Eetteriuute pestiin kahdesti vedellä ja
 kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella ja kuivattiin vedet-
 tömän magnesiumsulfaatin päällä. Suodattamisen jälkeen liuo-
 20 tin haihdutettiin ja saatiin öljy, joka liuotettiin eette-
 riin ja muutettiin suolaksi käsittelemällä vetykloridin
 eetteriliuoksella. Suola kiteytettiin uudelleen etyyliase-
 ttaatti-metanoli-eetteristä ja saatiin 3,0 g (48 %) tuotetta.
 Kiteyttämällä kahdesti etyyliasettaatti-metanoli-eetteristä
 25 saatiin analyyttinen näyte, sp. 235-240°C (hajooa).

 Analyysi $C_{19}H_{21}FN_4O \cdot 2HCl$
 Laskettu: C 55,21 H 5,60 N 13,56 %
 Saatu; C 55,56 H 5,55 N 13,82 %
 Esimerkki 11

30 1-[3-(6-fluori-1,2-bentsisoksatsol-3-yyli)propyyli]-
 4-metyylipiperatsiinidihydrokloridi

 30 ml:aan kuivaa dimetyyliformamidia lisättiin 2,0 g
 4-metyylipiperatsiinia, 4,2 g 3-(3-klooripropyyli)-6-fluori-
 1,2-bentsisoksatsolia, 8,0 g natriumbikarbonaattia ja muu-
 35 tama kide kaliumjodidia. Kun oli sekoitettu 1,5 tuntia
 100°C:ssa, seos suodatettiin. Suodos haihdutettiin öljyksi.
 Öljyä ja 100 ml vettä sekoitettiin viisi minuuttia ja uutet-
 tiin eetterillä. Eetteriliuos pestiin kahdesti vedellä ja

kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivattiin vedettömän magnesiumsulfaatin päällä ja suodatettiin. Suodos haihdutettiin öljyksi, joka liuotettiin eetteriin ja muutettiin suolaksi käsittelemällä vetykloridin eetteriliuoksella. Kiteyttämällä uudelleen etyyliasetaatti-metanoli-eetteristä saatiin 3,2 g (46 %) tuotetta, sp. 240°C (hajoaa). Kiteyttämällä uudelleen etyyliasetaatti-metanoli-eetteristä saatiin analyyttinen näyte, sp. 245°C (hajoaa).

Analyysi $C_{15}H_{20}FN_3O \cdot 2HCl$

10 Laskettu: C 51,43 H 6,33 N 12,00 %

Saatu: C 51,26 H 6,38 N 11,82 %

Esimerkki 12

1-/[3-(6-fluori-1,2-bentsisoksatsol-3-yyli)propyyli]-4-n-propyylipiperatsiinidihydrokloridi

15 Seosta, jossa oli 8,1 g 3-(3-klooripropyyli)-6-fluori-1,2-bentsisoksatsolia, 10 g 1-n-propyylipiperatsiinidihydrobromidia, 15 g kaliumkarbonaattia ja muutama kide kaliumjodidia 80 ml:ssa dimetyyliformamidia, sekoitettiin kolme tuntia 70°C:ssa. Reaktioseos jäähdytettiin, suodatettiin ja haihdutettiin öljyksi, jota sekoitettiin veden kanssa ja uutettiin eetterillä. Orgaaniset uutteen pestiin kahdesti vedellä ja kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivattiin vedettömän magnesiumsulfaatin päällä ja suodatettiin. Suodosta käsiteltiin vetykloridin eetteriliuoksella ja saatiin 10 g
20 (77 %) tuotetta, sp. 250°C (hajoaa). Analyyttinen näyte saatiin kiteyttämällä uudelleen etyyliasetaatti-metanoli-eetteristä, sp. 262°C (hajoaa).

Analyysi $C_{17}H_{24}FN_3O \cdot 2HCl$

Laskettu: C 53,97 H 6,93 N 11,11 %

30 Saatu: C 54,28 H 6,90 N 11,24 %

Esimerkki 13

1-/[3-(6-fluori-1,2-bentsisoksatsol-3-yyli)propyyli]-4-n-butyylipiperatsiinidihydrokloridi

35 Seosta, jossa oli 12 g 3-(3-klooripropyyli)-6-fluori-1,2-bentsisoksatsolia, 10 g 1-n-butyylipiperatsiinidihydrokloridia, 21 g kaliumkarbonaattia ja muutama kide kaliumjodidia 80 ml:ssa dimetyyliformamidia, sekoitettiin kolme tuntia 70°C:ssa, jäähdytettiin, suodatettiin ja konsentroitiin

öljyksi. Öljyä sekoitettiin veden kanssa ja uutettiin eetterillä. Eetteriuutteet pestiin vedellä ja kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivatettiin vedettömän magnesiumsulfaatin päällä, suodatettiin ja konsentroitiin. Jäännös muutettiin suolaksi käsittelemällä vetykloridin eetteriliuoksella. Kiteyttämällä uudelleen etyyliasetaatti-metanolista saatiin 3,2 g (18 %) tuotetta, sp. 260°C (hajoaa).

Analyysi $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{FN}_3\text{O} \cdot 2\text{HCl}$

Laskettu: C 55,10 H 7,19 N 10,71 %

10 Saatu: C 55,20 H 7,02 N 10,79 %

Esimerkki 14

1-[3-(6-fluori-1,2-bentsisoksatsol-3-yyli)propyyli]-4-bentsyylipiperatsiinidihydrokloridi

Seosta, jossa oli 13 g 3-(3-klooripropyyli)-6-fluori-1,2-bentsisoksatsolia, 10 g 1-bentsyylipiperatsiinia, 10 g kaliumkarbonaattia ja muutama kide kaliumjodidia 80 ml:ssa dimetyyliformamidia, sekoitettiin neljä tuntia ympäristölämpötilassa ja sitten tunti 50°C :ssa. Reaktioseos jäädytettiin, suodatettiin ja konsentroitiin öljyksi, jota sekoitettiin veden kanssa ja uutettiin eetterillä. Orgaaniset uutteet pestiin kahdesti vedellä ja kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivatettiin magnesiumsulfaatin päällä, suodatettiin ja konsentroitiin. Jäännös muutettiin 13 g:ksi (54 %) tuotetta, sp. $235-240^{\circ}\text{C}$, käsittelemällä vetykloridin eetteriliuoksella. Analyyttinen näyte saatiin kiteyttämällä uudelleen asetaatti-metanolista.

Analyysi $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{O} \cdot 2\text{HCl}$

Laskettu: C 59,16 H 6,15 N 9,86 %

30 Saatu: C 58,90 H 6,12 N 9,80 %

Esimerkki 15

{1-[3-(6-fluori-1,2-bentsisoksatsol-3-yyli)propyyli]-4-(2-okso-1-bentsimidatsolinyyli)}piperidiinihydrokloridi

25 ml:aan kuivaa dimetyyliformamidia lisättiin 2,6 g 4-(2-okso-1-bentsimidatsolinyyli)piperidiiniä, 2,78 g 3-(3-klooripropyyli)-6-fluori-1,2-bentsisoksatsolia, 8,0 g natriumbikarbonaattia ja yksi kide kaliumjodidia. Kun oli sekoitettu tunti 100°C :ssa seos jäädytettiin, suodatettiin ja

dimetyyliformamidiliuos haihdutettiin öljyksi. Öljyä ja 100 ml vettä sekoitettiin viisi minuuttia ja uutettiin eetteri-etyyliasetaatilla. Orgaaninen kerros pestiin kahdesti vedellä ja kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella ja kuivatettiin vedettömän magnesiumsulfaatin päällä. Suodattamisen jälkeen liuottimet haihdutettiin ja saatiin öljy, joka liuotettiin eetteriin ja muutettiin suolaksi käsittelemällä vetykloridin eetteriliuoksella. Kiteyttämällä uudelleen etyyliasetaat-metanolistä (5:1) saatiin 2,7 g (52 %) tuotetta, sp. 255-257°C.

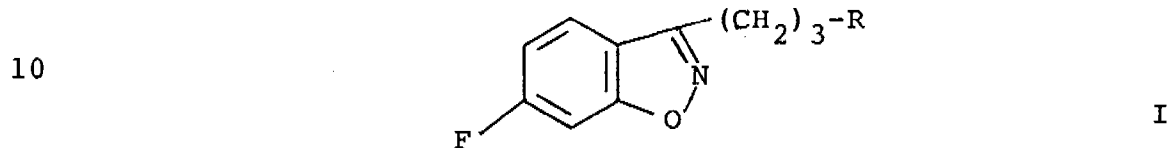
10

Analyysi $C_{22}H_{23}FN_4O_2 \cdot HCl$

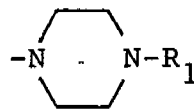
Laskettu: C 61,32 H 5,61 N 13,00 %

Saatu: C 61,14 H 5,68 N 12,88 %.

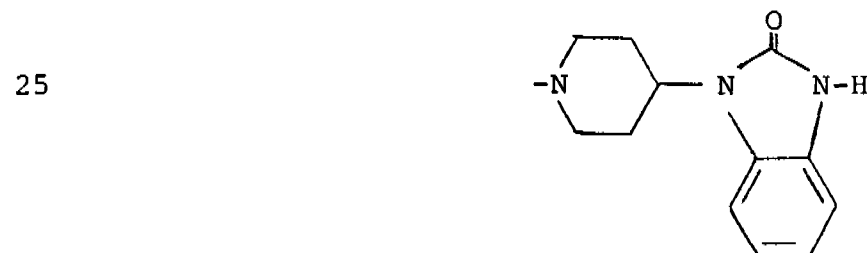
1. Menetelmä kaavan I mukaisten terapeuttisesti
 käyttökelpoisten 1-[3-(6-fluori-1,2-bentsisoksatsol-3-
 5 yyli)propyyli]-4-(substituoitu)piperatsiinien ja -piperi-
 diinien ja niiden optisten antipodien ja niiden farmaseut-
 tisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen valmistamiseksi,



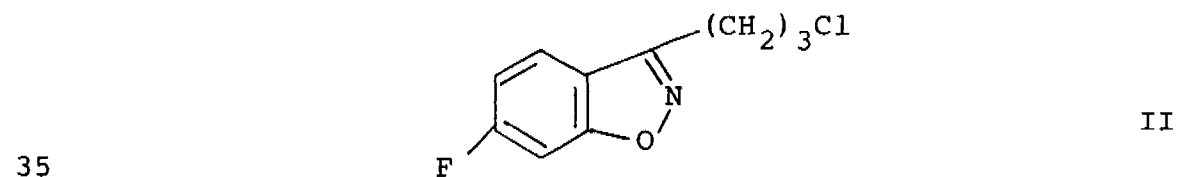
15 jossa R on piperatsinoradikaali, jolla on kaava



20 jossa R₁ on alempi alkyyli, bentsyyli, 2-hydroksietyyli, pyridyyli tai fenyyl, joka voi olla substituoitu alempi-alkyyylillä, alempi-alkoksilla, halogeenilla tai trifluorimetyylillä, tai R on piperidinoradikaali, jolla on kaava



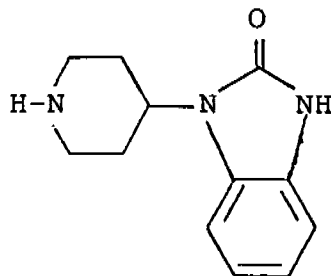
30 tunnettu siitä, että annetaan kaavan II mukaisen yhdisteen



reagoida kaavan III mukaisen yhdisteen kanssa



jossa R_1 on edellä määritelty, tai kaavan IV mukaisen yhdisteen kanssa



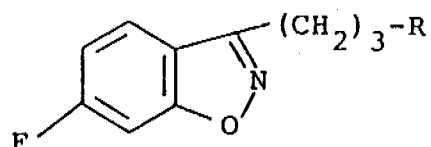
IV

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että reaktio suoritetaan happoakseptorin, korvausreaktiota edistävän aineen ja sopivan liuottimen läsnäollessa lämpötilassa 50 - 130°C.

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että happoakseptorina käytetään alkalimetallikarbonaattia tai -bikarbonaattia, korvausreaktiota edistävänä aineena alkalimetallihalogenidia ja liuottimena polaarista aproottista ainetta.

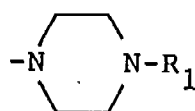
Patentkrav

1. Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara 1-(3-(6-fluor-1,2-benzisoxazol-3-yl)propyl)-4-(substituerade)piperaziner och -piperidiner med formeln I och optiska antipoder och farmaceutiskt godtagbara syra-additionssalter därav,

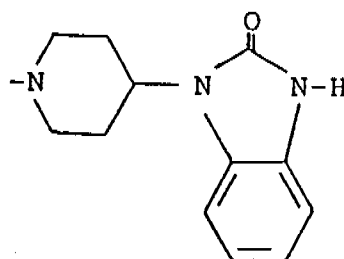


I

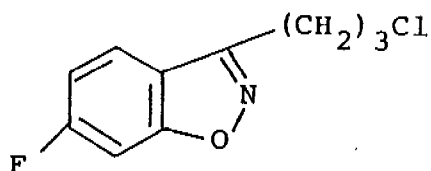
där R är en piperazinoradikal med formeln



där R₁ är lägre alkyl, bensyl, 2-hydroxietyl, pyridyl eller fenyl, som kan vara substituerad med lägre alkyl, lägre alkoxi, halogen eller trifluormetyl, eller R är en piperidinoradikal med formeln

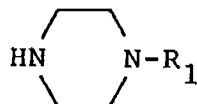


k ä n n e t e c k n a t därav, att en förening med formeln II



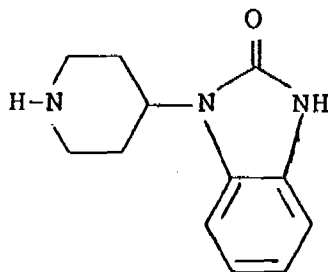
II

omsätts med en förening med formeln III



III

där R_1 är som ovan definierats, eller med en förening med formeln IV



IV

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att reaktionen utförs i närvaro av
en syraacceptor, ett substitutionsfrämjande ämne och ett
lämpligt lösningsmedel vid en temperatur av 50 - 130°C.

3. Förfarande enligt patentkravet 2, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att som syraacceptorn används alka-
limetallkarbonat eller -bikarbonat, som substitutionsfräm-
jande ämne alkalimetallhalogenid och som lösningsmedel en
polär, aprotisk substans.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

H 821415
H 828860

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

FI P 59586 (LOPD 261/20)

CH

DE

DK

FR

GB H 2023594 (LOPD 295/04)

NO

SE

US P 3367936 (260-268)
P 4122176 (461E 31/495)
P 4235914 (461E 31/445)

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

EP # 40689 (COPY 413/06)

WO

JP 4 76-136666 & CA 87(1977)29459c

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

21.9.89 Ruben Tihonen

Allekirjoitus