



(B) (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLAGGNINGSSKRIFT

83509

C (11) Patenttihallitus
Patentregisteri
07 10 84

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

C 07C 233/43, C 07D 295/108

SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patenttihakemus - Patentansökning 844030
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag 12.10.84
(24) Alkuperäpäivä - Löpdag 12.10.84
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig 15.04.85
(44) Nähtäväsipanon ja kuul.julkaisun pvm. -
Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad 15.04.91
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet
14.10.83 FR 8316408 P 20.08.84 FR 8412963 P

(71) Hakija - Sökande

1. Laboratoire L. Lafon, 1 rue Georges Mederic, Maisons Alfort, France, (FR)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Lafon, Louis, 5 rue de l'Alboni, Paris, France, (FR)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Jalo Ant-Wuorinen Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

Menetelmä farmaseuttisesti käyttökelpoisten
1-(asetyyliaminofenyyl)-2-aminopropanonijohdannaisien valmistamiseksi
Förfarande för framställning av farmaceutiskt användbara
1-(acetylamino-fenyl)-2-aminopropanonderivat

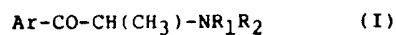
(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

CH C 348240 (30i, 10), DE C 2059618 (C 07C 97/10), US A 4015011 (A 61K 31/165)

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

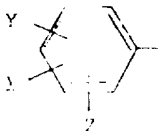
Tämä keksintö koskee uusia teollisia tuotteita, nimittäin
1-(asetyyliaminofenyyl)-2-amino-propanonijohdannaisia, joi-
ta ovat

a) yhdisteet, joilla on kaava



jossa

- R₁ tarkoittaa C₁-C₄-alkyyliryhmää tai C₃-C₆-sykloalkyyli-ryhmää;
- R₂ tarkoittaa vetyatomia tai C₁-C₄-alkyyliryhmää;
- R₁ ja R₂ yhdessä voivat muodostaa typpiä atomin kanssa, johon ne sitoutuvat, N-heterosyklisen ryhmän, jossa on 5-7 rengasjäsentä ja jossa voi (i) olla toinen heteroatomi, joka on erityisesti N, O tai S ja joka voi (ii) olla substituoitu, jolloin mainittu heterosyklinen ryhmä NR₁R₂ on erityisesti pyrrolidino-, morfolino-, tiomorfolino-, piperidino-, heksametyleeni-imino-, piperatsino-, 4-metyylipiperatsino-, 4-(β-hydroksietyyli)-piperatsino-, 4-fenyylipiperatsino- tai 4-(p-kloorifenyyl)-piperatsinoryhmä; ja
- Ar tarkoittaa asetyyliaminofenyyliryhmää, jonka kaava on



jossa X on CH_3CONH ja Y ja Z, jotka voivat olla samanlaiset tai erilaiset, tarkoittavat kumpikin vetyatomia tai halogeeniatomia; ja

b) näiden happoadditiosuolat.

Nämä uudet yhdisteet ovat hyödyllisiä terapiassa.

Keksintö koskee myös menetelmää niiden valmistamiseksi.

Denna uppfinning avser nya, industriella produkter, nämligen 1-(acetylaminofenyl)-2-aminopropanonderivat, vilka är

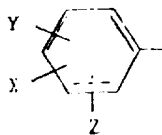
a) föreningar med formeln (I), i vilken

- R_1 betecknar en C_1 - C_4 -alkylgrupp eller en C_3 - C_6 -cykloalkylgrupp;

- R_2 betecknar en väteatom eller en C_1 - C_4 -alkylgrupp:

- R_1 och R_2 kan tillsammans med kväveatomen, till vilken de binds bilda en N-heterocyklisk grupp, i vilken är 5-7 ringmedlemmar och i vilken kan (i) vara en annan heteroatom, vilken är speciellt N, O eller S, och vilken kan (ii) vara substituerad, varvid den nämnda heterocykliska gruppen NR_1R_2 är speciellt en pyrrolidino-, morfolino-, tiomorfolino-, piperidino-, hexametylenimino-, piperazino-, 4-metylpiperazino-, 4-(β -hydroxietyl)-piperazino-, 4-fenylpiperazino-, eller 4-(p-klorfenyl)piperazinogrupp; och

- Ar betecknar en acetylaminogrupp med formeln



i vilken X är CH_3CONH och Y och Z, vilka kan vara lika eller olika, betecknar vardera en väteatom eller en halogenatom; och

b) additionssalter därav.

Dessa nya föreningar är nyttiga i terapin.

Uppfinningen avser också förfarande för deras framställning.

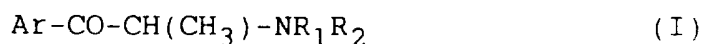
Menetelmä farmaseuttisesti käyttökelpoisten 1-(asetyyliami-
nofenyyl)-2-aminopropanonijohdannaisten valmistamiseksi -
Förfarande för framställning av farmaceutiskt användbara
1-(acetylamino-fenyl)-2-aminopropanonderivat

Tämä keksintö koskee menetelmää uusien 1-(asetyyliami-
nofenyyl)-2-aminopropanonijohdannaisten valmistamiseksi. Näitä
uusja johdannaisia voidaan käyttää terapiassa, erityisesti
keskushermostoa (central nervous system CNS) vaimentavina
aineina (antidepressants).

Täten edullisia ovat uudet 1-(asetyyliaminofenyyl)-2-amino-
propanonijohdannaiset, jotka ovat hyödyllisiä terapiassa.
Nämä uudet johdannaiset vaikuttavat kaikki keskushermostoon,
erityisesti antidepressiivisinä aineina. Vaimentavien ominai-
suuksien lisäksi, jotka ovat yleiset tälle johdannaisryhmäl-
le, on havaittu, että näillä johdannaisilla on stimuloivat
(tai kiihottavat) vaikutukset keskushermostoon. Lisäksi eräil-
lä näistä johdannaisista on edulliset immunologiset ja/tai
kardiovaskulaariset vaikutukset, kuten jäljempänä esitetään.

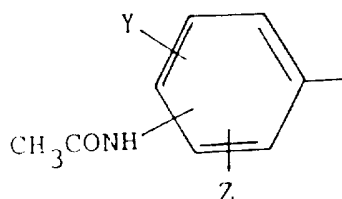
Uudet 1-(asetyyliaminofenyyl)-2-aminopropanonijohdannaiset,
joita tässä esitetään, ovat

a) yhdisteet, joilla on kaava



jossa

- R₁ tarkoittaa C₁-C₄-alkyyli-ryhmää tai syklopropyyli-ryhmää;
- R₂ tarkoittaa vetyatomia tai C₁-C₄-alkyyli-ryhmää;
- R₁ ja R₂ yhdessä voivat muodostaa typpi-atomin kanssa, johon ne sitoutuvat, pyrrolidino-, morfolino-, tiomorfolino-, piperidino- tai 4-metyylipiperatsinoryhmän, ja
- Ar tarkoittaa asetyyliaminofenyyliryhmää, jonka kaava on



jossa Y ja Z, jotka voivat olla samanlaiset tai erilaiset, tarkoittavat kumpikin vetyatomia tai klooria; ja

b) näiden additiosuolat.

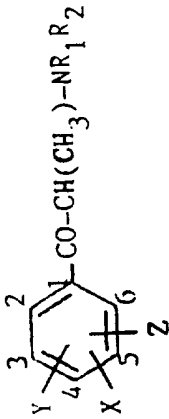
Ryhmät CH_3 , CH_2CH_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ja $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ voidaan mainita erityisesti C_1 - C_4 -alkyyli-ryhminä, jotka sisältyvät ryhmien R_1 ja R_2 määritelmiin.

Asetyyliaminoryhmä CH_3CONH voi olla orto-, meta- tai para- asemassa, meta- ja para- asemat ovat edullisia. Edullisia Ar-ryhmiä ovat 4-asetyyliaminofenyyli-, 4-asetyyliamino-3-kloorifenyyli-, 4-asetyyliamino-3,5-dikloorifenyyli-, 3-asetyyliaminofenyyli- ja 3-asetyyliamino-4-kloorifenyyli-ryhmät.

Sanonnalla "additiosuolat" on ymmärrettävä tarkoitettavan tässä ensimmäkin happoadditiosuoloja, jotka saadaan saattamalla jokin edellä mainittu vapaa emäs reagoimaan epäorgaanisen tai orgaanisen hapon kanssa, ja toiseksi ammoniumsuoloja.

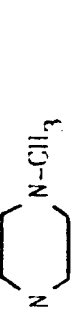
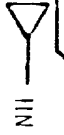




Kloorivety-, bromivety-, etikka-, muurahais-, propioni-, oksaali-, fumaari-, maleiini-, meripihka-, bentsoe-, kaneli-, manteli-, sitruuna-, omena-, viini-, asparagiini-, glutamiini-, metaanisulfony- ja p-tolueenisulfonyhapot voidaan mainita erityisesti hapoista, joita voidaan käyttää muodostettaessa edellä mainittujen vapaiden emästen suoloja, CH_3I ja CH_3Cl voidaan mainita erityisesti yhdisteistä, joiden avulla valmistetaan ammoniumsuolat. Yleensä happoadditiosuolat ovat edullisempia kuin ammoniumsuolat.

TAULUKKO I



Tuote	Koodinumero	X	Y	Z	NR ₁ R ₂	Sulamispiste (°C)
Esimerkki 1 (a)	CRL 41 152	4-CH ₃ CONH	H	H	NHCH(CH ₃) ₂	240
Esimerkki 2 (a)	CRL 41 177	4-CH ₃ CONH	H	H	NHC(CH ₃) ₃	(b)
Esimerkki 3 (a)	CRL 41 192	4-CH ₃ CONH	3-Cl	H	NHCH(CH ₃) ₂	260
Esimerkki 4 (a)	CRL 41 212	4-CH ₃ CONH	H	H	NH(CH ₂) ₂ CH ₃	230 (c)
Esimerkki 5 (a)	CRL 41 217	4-CH ₃ CONH	H	H	NHCH ₃	(d)
Esimerkki 6 (a)	CRL 41 219	4-CH ₃ CONH	3-Cl	H	pyrrolidino	260
Esimerkki 7 (a)	CRL 41 220	4-CH ₃ CONH	3-Cl	5-Cl	NHCH(CH ₃) ₂	(b)
Esimerkki 8 (a)	CRL 41 224	4-CH ₃ CONH	H	H	NHC(CH ₃) ₃	230 (c)
Esimerkki 9 (a)	CRL 41 232	4-CH ₃ CONH	H	H	N(CH ₃) ₂	252 (c)
Esimerkki 10 (a)	CRL 41 236	4-CH ₃ CONH	H	H	morfolino	255 (c)
Esimerkki 11 (a)	CRL 41 240	4-CH ₃ CONH	H	H	piperidino	240 (c)

TAULUKKO I (jatko ja loppu)

Tuote	Koodinumero	X	Y	Z	NR ₁ R ₂	Sulamispiste (°C)
Esimerkki 12 (a)	CRL 41 242	4-CH ₃ CONH	H	H		230 (c)
Esimerkki 13 (a)	CRL 41 245	4-CH ₃ CONH	H	H		200 (c)
Esimerkki 14 (a)	CRL 41 247	4-CH ₃ CONH	H	H		200-210 (c)
Esimerkki 15 (a)	CRL 41 254	3-CH ₃ CONH	H	H	NHCH(CH ₃) ₂	250 (c)
Esimerkki 16 (a)	CRL 41 259	3-CH ₃ CONH	H	H	N(CH ₃) ₂	250 (c)
Esimerkki 17 (a)	CRL 41 262	3-CH ₃ CONH	H	H		245 (c)
Esimerkki 18 (a)	CRL 41 267	3-CH ₃ CONH	H	H		220 (c)
Esimerkki 19 (a)	CRL 41 269	3-CH ₃ CONH	H	H		250
Esimerkki 20 (a)	CRL 41 277	3-CH ₃ CONH	H	H	NH(CH ₂) ₂ CH ₃	220 (c)

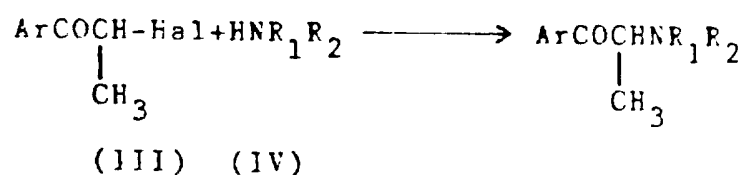
Huom.

- (a) : hydrokloridi;
- (b) : sulamispiste on > 260°C
- (c) : hajaantuen
- (d) : sulamispiste on > 250°C
- (e) : dihydrokloridi

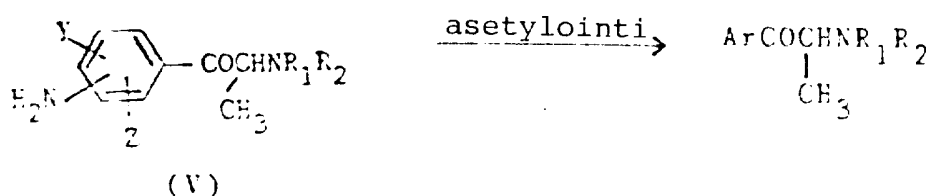
Uudet 1-(asetyyliaminofenyyl)-2-aminopropanonijohdannaiset voidaan valmistaa sinänsä tunnetulla menetelmällä, käyttäen klassisia reaktiomekanismeja. Kaksi synteesimenetelmää, jotka on esitetty kaavamaisesti seuraavilla reaktioilla, ovat

5 edullisia valmistettaessa näitä johdannaisia:

Muunnos A:



Muunnos B:



Muunnos A käsittää kaavan (III) mukaisen halogeenijohdannaisen (jossa Ar tarkoittaa samaa kuin edellä ja Hal tarkoittaa halogeeniatomia, erityisesti klooria tai bromia ja mieluummin klooria saantoa ajatellen) reaktion kaavan (IV) mukaisen amiinin kanssa (jossa R₁ ja R₂ tarkoittavat samaa kuin edellä).

10

Mieluummin käytetään enemmän kuin yksi mooli yhdistettä (IV) yhdisteen (III) moolia kohti, kaavan (IV) mukaisen amiinin toimiessa samanaikaisesti reagenssina ja liuottimena tai lisäliuottimena reaktiossa. Kaavan (III) mukaisen 1-(asetyyliaminofenyyl)-2-halogeenipropanonin mainittu reaktio kaavan (IV) mukaisen amiinin kanssa suoritetaan mieluummin muunnoksen A mukaisesti, reaktioajan ollessa ainakin 0,5 tuntia, lämpötilassa, joka on 15°C - reaktioväliaineen

15

20 palautuslämpötila.

- 5 Muunnoksessa B kaavan (V) mukaiselle 1-(aminofenyyl)-2-aminopropanonijohdannaiselle, (jossa Y, Z, R₁ ja R₂ tarkoittavat samaa kuin edellä) suoritetaan asetylointireaktio, käyttäen asetylointiainetta, jota on ylimäärin suhteessa stökiometrisiin olosuhteisiin ja joka on asetyylihalogenidi (mieluummin CH₃COCl, saannon vuoksi) tai etikkahappoanhydridi (CH₃CO)₂O. Kaavan (V) mukaiset yhdisteet on kuvattu hakijan yhtymän nimellä olevassa ranskalaisessa patenttihakemuksessa nro 84/12 962, 20. elokuuta 1984.
- 10 Muunnoksen B mukaisesti kaavan (V) mukainen johdannainen saatetaan edullisesti reagoimaan CH₃COCl:ssä ainakin 2 tunnin ajan reaktioväliaineen palautuslämpötilassa, suhteiden ollessa ainakin 2 moolia CH₃COCl:ää (mieluummin 3 - 5 moolia CH₃COCl:ää) kaavan (V) mukaisen yhdisteen moolia kohti.
- 15 Yleensä käytetään mieluummin muunnosta A kuin muunnosta B syntetisoitaessa kaikkia 1-(asetyyliaminofenyyl)-2-aminopropanonijohdannaisia. Käytännössä muunnosta B käytetään ainoastaan valmistettaessa yhdisteit, joissa Y = Z = kloori.
- 20 Tässä esitetyt 1-(asetyyliaminofenyyl)-2-aminopropanonijohdannaiset ovat hyödyllisiä terapiassa. Ne kaikki vaikuttavat keskushermostoon, tarkemmin sanottuna antidepressiivisinä aineina. Niillä on stimuloiva tai kiihottava komponentti neuropsykofarmakologisessa profiilissaan. Keskus-
- 25 hermostoon vaikuttavien vaikutusten lisäksi, eräillä näistä yhdisteistä on myös arvokkaita, immunologisia ominaisuuksia; erityisesti esimerkkien 7 (CRL 41 4 220), 12 (CRL 41 242), 14 (CRL 41 247), 15 (CRL 41 254) ja 17 (CRL 41 262) tuotteilla on edullisia immunomoduloivia vaikutuksia hoidetta-
- 30 essa potilaita, joilla on riittämätön immuunireaktio, kaikkein arvokkaimpia tuotteita immunologisten ominaisuuksien kannalta ovat esimerkkien 7 (CRL 41 220), 12 (CRL 41 242) ja 17 (CRL 41 262) tuotteet.

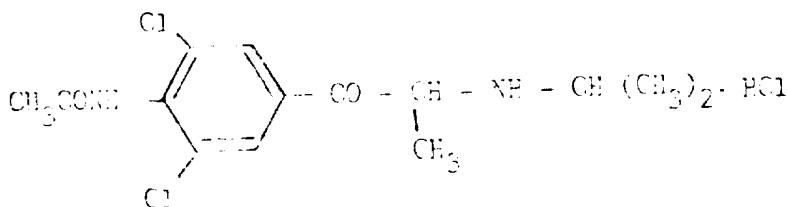
Keksinnön mukainen edullinen terapeuttinen koostumus on sellainen, joka sisältää fysiologisesti hyväksyttävän täyteaineen lisäksi aktiiviaineena ainakin yhden 1-(asetyyliaminofenyyli)-2-aminopropanonijohdannaisen tai yhden sen ei-toksisen additiosuolan.

Tietysti tämän tyyppisessä koostumuksessa aktiiviainetta on farmaseuttisesti tehokas määrä.

Edelleen keksinnön edut ja tunnusomaiset piirteet käyvät selvemmin esille toisaalta seuraavassa esitetyistä valmistusesimerkeistä ja toisaalta farmakologisten testien tuloksista; nämä arvot kokonaisuudessaan eivät ole keksintöä rajoittavia vaan niiden tarkoituksena on kuvata keksintöä.

Valmistusesimerkki I

1-(4-asetyyliamino-3,5-dikloorifenyyli)-2-isopropyyliaminopropanoni-hydrokloridin valmistus



(Esimerkki 7; koodinumero: CRL 41 220)

28 g 1-(4-aminofenyyli)-2-isopropyyliaminopropanonia liuotetaan 100 ml:aan tislattua vettä. Tätä liuosta pidetään 10°C:ssa, samalla kun siihen johdetaan kuplittamalla 0,2 moolia Cl₂:ta. Seosta hämmennetään 2 tuntia, jonka jälkeen se haihdutetaan kuiviin tyhjöissä. Haihdutusjäännös, joka on ruskea kiinteä aine, otetaan talteen etikkahappoon, uudelleenkiteytettäessä saadaan 11 g (saanto: 35 %) 1-(4-amino-3,5-dikloorifenyyli)-2-isopropyyliaminopropanoni-dihydrokloridia.

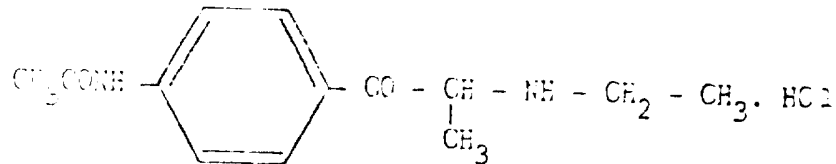
Sulamispiste (hetk.) > 260°C.

Seosta, jossa on 11 g näin saatua tuotetta ja 50 ml CH_3COCl :ää, kuumennetaan palautusjäähdyttären 4 tuntia. Ylimääräinen asetyylikloridi haihdutetaan sen jälkeen pois tyhjössä. Haihdutusjäännös otetaan talteen etanolilla, saadaan
5 9 g (saanto: 25%) yhdistettä CRL 41 220.

Sulamispiste (hetk.) > 260°C.

Valmistusesimerkki II

1-(4-asetyyliaminofenyyli)-2-etyyliaminopropanoni -hydrokloridin valmistus



10 (Esimerkki 8; koodinumero: CRL 41 224)

a) 1-(4-asetyyliaminofenyyli)-2-klooripropanoni

92 g (0,72 moolia) 2-klooripropionyylikloridia (Cl-CO-CHCl-CH_3) lisätään 40 minuutin kuluessa suspensioon, jossa on 54 g (0,40 moolia) asetanilidia, 160 g (1,20 moolia) alumiiniumkloridia ja 400 ml rikkihiiltä. Reaktioväliainetta kuumennetaan palautusjäähdyttären 1 tunti, jonka jälkeen se kaadetaan vesi/jää-seokseen, hapotetaan laimealla kloorivetyhapolla, jonka jälkeen seosta hämmennetään yön yli huoneen lämpötilassa (15-25°C). Muodostunut sakka kerätään suodattamalla, jonka jälkeen se puhdistetaan kiteyttämällä uudestaan bentseenistä, saadaan 78 g (saanto: 86,5 %) 1-(4-asetyyliaminofenyyli)-2-klooripropanonia.
15
20

Sulamispiste (hetk.) = 120°C.

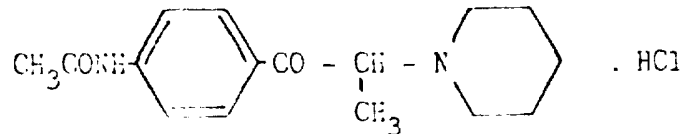
b) CRL 41 224

25 Liuosta, jossa on 25 g (0,11 moolia) 1-(4-asetyyliamino-

- fenyyli)-2-klooripropanonia 164 ml:ssa (1,10 moolia) vettä, joka sisältää etyyliamiinia 330 g/litra, kuumennetaan noin 60-70°C:ssa 1 tunti. Ylimääräinen etyyliamiini haihdutetaan alennetussa paineessa, haihdutusjäännös uutetaan useita kertoja etyyliasetaatilla, jonka jälkeen kuiva etyyliasetaatifaasi käsitellään kloorivedyn etanoliliuoksella. Muodostunut sakka puhdistetaan pesemällä kuumalla, vedettömällä etanolilla, saadaan 13,3 g (vaiheen b saanto: 44,7%; koko saanto; 38,7 %) yhdistettä CRL 41 224.
- 10 Sulamispiste (hetk.) = 230°C (hajaantuen).

Valmistusesimerkki III

1-(4-asetyyliaminofenyyli)-2-piperidinopropanoni-hydrokloridin valmistus



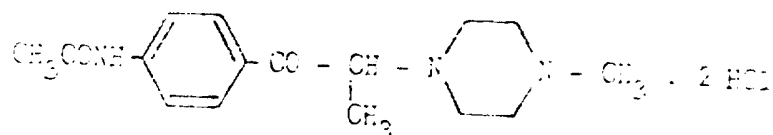
(Esimerkki 11; koodinumero: CRL 41 240)

- 15 Liuosta, jossa on 18 g (0,0798 moolia) 1-(4-asetyyliaminofenyyli)-2-klooripropanonia, 78,8 ml (0,7980 moolia) piperidiiniä ja 50 ml vettä, hämmennetään 1 tunti normaalissa, huoneen lämpötilassa (15-25°C), jonka jälkeen 0,5 tuntia palautusjäähdyttäen. Liuos haihdutetaan kuiviin alennetussa
- 20 paineessa ja haihdutusjäännös otetaan talteen etyyliasetaatilla. Etyyliasetaatifaasi pestään vedellä ja kuivataan Na₂SO₄:n päällä ja liuotin haihdutetaan, saadaan 25 g oranssinruskeaa öljyä. Tämä öljy käsitellään etyyliasetaatissa kloorivedyn etanoliliuoksella.
- 25 Puhdistetaan kiteyttämällä ja käsitellään hiilimustalla (CXA black) vedettömässä etanolissa, jonka jälkeen saadaan 19,8 g (saanto; 79,9 %) yhdistettä CRL 41 240.

Sulamispiste (hetk.) = 240°C (hajaantuen).

Valmistusesimerkki IV

1-(4-asetyyliaminofenyyli)-2-(4-metyylipiperatsino)-propanoni-dihydrokloridin valmistus



5 (Esimerkki 12; koodinumero: CRL 41 242)

Seosta, jossa on 18,5 g (0,082 moolia) 1-(4-asetyyliaminofenyyli)-2-klooripropanonia ja 91 ml (0,820 moolia) 4-metyylipiperatsiinia 60 ml:ssa vettä, hämmennetään 1 tunti huoneen lämpötilassa, jonka jälkeen 0,5 tuntia palautusjäähdyt-
10 täen. Reaktiiväliaine otetaan talteen 100 ml:lla vettä ja 11,6 g 1-(4-asetyyliaminofenyyli)-2-(4-metyylipiperatsino)-propanonia eristetään suodattamalla.

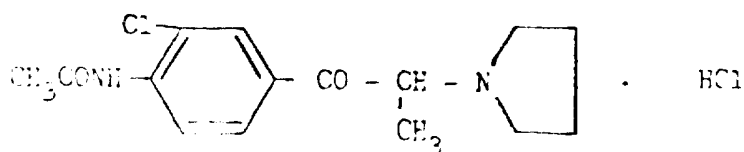
Sulamispiste (hetk.) = 90°C.

Näin saatu vapaa emäs liuotetaan vedettömään etanoliin ja
15 käsitellään hiilimustalla (CXA black), jonka jälkeen kloorivedyn etanoliliuoksella. Muodostunut sakka eristetään suodattamalla, saadaan 14,1 g (saanto; 47,5 %) yhdistettä CRL 41 242.

Sulamispiste (hetk.) = 230°C (hajaantuen).

20 Valmistusesimerkki V

1-(4-asetyyliamino-3-kloorifenyyli)-2-pyrrolidino-propanoni-hydrokloridin valmistus



(Esimerkki 6; koodinnumero: CRL 41 219)

a) 1-(4-asetyyliamino-3-kloorifenyyli)-2-klooripropanoni

45 g (0,199 moolia) 1-(4-asetyyliaminofenyyli)-2-klooripropanonia suspendoidaan 400 ml:aan CHCl_3 :a. Lisätään 0,2 moolia Cl_2 :ta kuplittamalla. Tällöin saadaan keltainen liuos, joka haihdutetaan kuiviin. Kiteyttämällä haihdutusjäännös uudestaan tolueenista, saadaan 26 g (saanto: 50%) 1-(4-asetyyliamino-3-kloorifenyyli)-2-klooripropanonia.

10 Sulamispiste (hetk.) = 118°C .

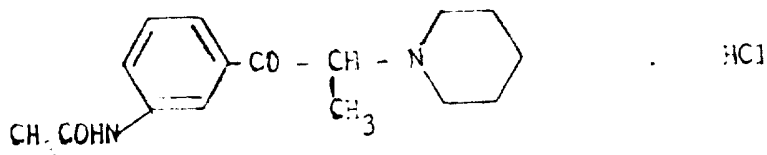
b) CRL 41 219

26 g 1-(4-asetyyliamino-3-kloorifenyyli)-2-klooripropanonia liuotetaan seokseen, jossa on 100 ml pyrrolidiinia ja 20 ml vettä. Liuosta kuumennetaan palautusjäähdyttämällä 2 tuntia ja ylimääräinen pyrrolidiini haihdutetaan tyhjiössä. Öljymäinen haihdutusjäännös otetaan talteen etanoliin ja saostetaan HCl-kaasulla. Näin saadaan 8 g (saanto: 24%) yhdistettä 41 219.

Sulamispiste (hetk.) = 260°C .

20 Valmistusesimerkki VI

1-(3-asetyyliaminofenyyli)-2-piperidinopropanoni-hydrokloridin valmistus



(Esimerkki 17; koodinnumero: CRL 41 262).

a) 1-(3-asetyyliaminofenyyli)-2-bromipropanoni

25 30,4 g (0,19 moolia) bromia johdetaan 2,5 tunnin kuluessa huoneen lämpötilassa liuokseen, jossa on 37 g (0,19 moolia)

1-(3-asetyyliaminofenyyli)propanonia seoksessa, jossa on 300 ml tetrahydrofuraania ja 300 ml dietyylieetteriä, pienen määrän AlCl_3 :a läsnäollessa. Reaktioliuoksesta poistetaan kaasu noin 40°C :ssa typpivirran avulla ja haihdutetaan 5 kuiviin alennetussa paineessa. Haihdutusjäännös puhdistetaan kiteyttämällä etyyliasetaatista, saadaan 26,5 g (saanto; 51,6 %) 1-(3-asetyyliaminofenyyli)-2-bromipropanonia.

Sulamispiste (hetk.) = 133°C .

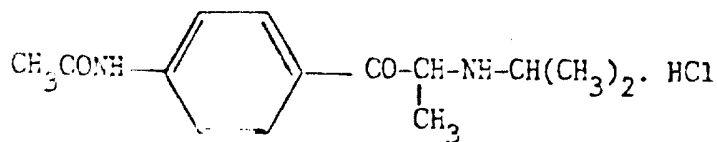
b) CRL 41 262

10 Seosta, jossa on 18,5 g (0,0685 moolia) 1-(3-asetyyliaminofenyyli)-2-bromipropanonia, 68 ml (0,685 moolia) piperidiiniä ja 45 ml vettä, hämmennetään 1 tunti huoneen lämpötilassa. Reaktioliuos haihdutetaan kuiviin alennetussa paineessa, haihdutusjäännös otetaan talteen etyyliasetaatilla ja liukenematon aine poistetaan suodattamalla. Suodos pestään vedellä, 15 kuivataan Na_2SO_4 :llä, jonka jälkeen käsitellään kloorivedyn etanoliliuoksella. Muodostunut sakka puhdistetaan kiteyttämällä uudestaan $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}/\text{CH}_3\text{OH}$ -seoksesta (3:5, til./til.), saadaan 15 g (saanto: 70,7 %) yhdistettä CRL 41 262.

20 Sulamispiste (hetk.) = 245°C (hajaantuen).

Valmistusesimerkki VII

1-(4-asetyyliaminofenyyli)-2-isopropyliaminopropanoni-
hydrokloridin valmistus



(Esimerkki 1; koodinumero CRL 41 152)

a) 1-(4-asetyyliaminofenyyli)-2-klooripropanoni

27 g asetanilidia lisätään seokseen, jossa on 67 g AlCl_3 :a ja 76,8 g 2-klooripropionyylikloridia (Cl-CO-CHCl-CH_3) 35-45°C:n lämpötilassa. Seosta hämmennetään kunnes kaikki
 5 asetanilidi on liuennut. Näin saatu reaktioväliaine kaadetaan murskattuun jäähän; muodostunut sakka kerätään suodattamalla, pestään vedellä, kunnes pesuveden pH on 7, ja kuivataan, saadaan 39 g (saanto: 86%) 1-(4-asetyyliaminofenyyli)-2-klooripropanonia.

10 Sulamispiste (hetk.) = 124°C.

b) CRL 41 152

39 g 1-(4-asetyyliaminofenyyli)-2-klooripropanonia liuotetaan 200 ml:aan isopropyliamiinia. Saatua reaktioväliainetta kuumennetaan palautusjäähdyttären 6 tuntia. Ylimääräinen
 15 isopropyliamiini haihdutetaan tyhjässä. Haihdutusjäännös, joka on tahmean öljyn muodossa, otetaan talteen 200 ml:lla vedetöntä etanolia ja hydrokloridi saostetaan HCl-kaasun avulla. Kiteyttämällä uudestaan etanolista saadaan 40 g (saanto: 70%) yhdistettä CRL 41 152, joka on veteen hyvin
 20 liukenevan, valkoisen jauheen muodossa.

Sulamispiste = 240°C.

Valmistusesimerkki VIII

1-(4-asetyyliamino-3-kloorifenyyli)-2-isopropyliaminopropanoni-hydrokloridin valmistus

25 (Esimerkki 3; koodinumero: CRL 41 192)

a) 1-(4-asetyyliamino-3-kloorifenyyli)-2-klooripropanoni

45 g 1-(4-asetyyliaminofenyyli)-2-klooripropanonia suspen-

doidaan 400 ml:aan CHCl_3 :a. Liuokseen johdetaan 0,2 moolia Cl_2 :ta. Muodostunut keltainen liuos haihdutetaan kuiviin. Haihdutusjäännös kiteytetään uudestaan tolueenista, saadaan 26 g (saanto: 50%) 1-(4-asetyyliamino-3-kloorifenyyli)-2-klooripropanonia.

Sulamispiste (hetk.) = 118°C .

b) CRL 41 192

26 g näin saatua 1-(4-asetyyliamino-3-kloorifenyyli)-2-klooripropanonia liuotetaan 150 ml:aan isopropyliamiinia. Liuosta kuumennetaan palautusjäähdyttään 4 tuntia ja ylimääräinen isopropyliamiini haihdutetaan tyhjöissä. Haihdutusjäännös, joka on öljy, otetaan talteen etanoliin ja hydrokloridi saostetaan HCl -kaasuvirran avulla.

Saadaan 9,6 g (saanto: 15 %) yhdistettä CRL 41 192.

Sulamispiste = 260°C .

Tulokset testeistä, jotka suoritettiin keksinnön mukaisilla yhdisteillä, on esitetty seuraavassa.

A. Testit, jotka koskevat yhdistettä CRL 41 224 (esimerkin 8 tuote)

Neuropsykofarmakologisessa tutkimuksessa, joka esitetään seuraavassa annostettiin yhdistettä CRL 41 224 liuotettuna tislattuun veteen (pH 6), intraperitoneaalisesti tilavuuden ollessa 20 ml/kg uroshiirille ja 5 ml/kg urosrotille.

I Myrkyllisyys

Uroshiirillä LD-0 (suurin, ei-letaallinen annos) annostettaessa intraperitoneaalisesti, on suurempi kuin 256 mg/kg

ja vähemmän kuin 512 mg/kg.

II Yleinen käyttäytyminen ja vastavaikutukset

Kolmen eläimen ryhmiä tarkkaillaan ennen yhdisteen CRL
41 224 annostamista ja 0,25 tuntia, 0,5 tuntia, 1 tunti,
5 2 tuntia, 3 tuntia ja 24 tuntia annostamisen jälkeen. Teh-
dään seuraavat havainnot:

1^o/ hiirillä

- annoksilla 2 ja 8 mg/kg

10 käyttäytyminen, vastavaikutukset ja pupillin halkaisijan
ja rektaalilämpötilan muutokset ovat kaikki pääasiallisesti
verrannollisia ainoastaan tislattua vettä saavan kontrolli-
ryhmän arvoihin,

- annoksella 32 mg/kg

- kiihottumista 3 tunnin ajan

15 - toistuvia pakkoliikkeitä 2 - 3 tunnin ajan ja

- lisääntyntä reaktiokykyä kosketus- ja lihastonuksissa
2-3 tunnin ajan

- annoksella 128 mg/kg

- kiihottumista 3 tunnin ajan

20 - toistuvia pakkoliikkeitä 2 - 3 tunnin ajan

- lisääntyntä reaktiokykyä kosketus- ja lihastonuksessa
24 tunnin ajan,

- liikalämpöisyyttä (hypertermiaa) 2 - 3 tunnin ajan (+0,9°C),
ja

25 - kohtuullista mustuaislaajentumaa 3 tunnin ajan;

2^o/ rotilla

- annoksella 1 mg/kg
- lyhytaikaista mustuaislaajentumaa, joka ilmenee 0,5 tuntia yhdisteen CRL 41 224 annostamisen jälkeen;
- 5 - annoksella 4 mg/kg
- mustuaislaajentumaa, joka kestää 2 tuntia;
- annoksella 16 mg/kg
- toistuvia pakkoliikkeitä 3 tunnin ajan, ja
- mustuaislaajentumaa, joka kestää 3 tunnin ajan;
- 10 - annoksella 64 mg/kg
- kiihoittumista 1 tunnin ajan,
- toistuvia pakkoliikkeitä 3 tunnin ajan;
- karvan kohoamista 1 tunnin ajan,
- lisääntyntä reaktiokykyä kosketus- ja lihastonuksessa
- 15 3 tunnin ajan,
- liikalämpöisyyttä 3 tunnin ajan (+1,5^oC), ja
- mustuaislaajentumaa 3 tunnin ajan.

III Vuorovaikutus apomorfiinin kanssa1/ hiirillä

- 20 6 hiiren ryhmät saavat yhdistettä CRL 41 224 0,5 tuntia ennen kuin niille injektoidaan subkutaanisesti 1 tai 16 mg/kg apomorfiinia. Havaitaan, että annoksilla 8 mg/kg, 32 mg/kg ja 128 mg/kg yhdiste CRL 41 224 vastustaa apomorfiinin indusoimaa alilämpöisyyttä, muuttamatta tasapainokäyttämistä tai pakkoliikekäyttämistä.
- 25

2/ rotilla

- Yhdistettä CRL 41 224 annetaan 6 rotan ryhmille 0,5 tuntia ennen kuin niille injektoidaan subkutaanisesti 0,5 mg/kg apomorfiinia. Havaitaan, että annoksella 16 mg/kg, mutta erityisesti annoksella 64 mg/kg, yhdiste CRL 41 224 tehostaa apomorfiinin indusoimia toistuvia pakkoliikkeitä.
- 30

IV Vuorovaikutus amfetamiinin kanssa

Amfetamiinia (2 mg/kg) injektoidaan intraperitoneaalisesti 6 rotan ryhmille 30 minuuttia yhdisteen CRL 41 224 annostamisen jälkeen. Havaitaan, että annoksella 16 mg/kg, mutta erityisesti annoksella 64 mg/kg yhdiste CRL 41 224 tehostaa amfetamiinin indusoimia toistuvia pakkoliikkeitä.

V Vuorovaikutus reserpiinin kanssa

6 hiiren ryhmille injektoidaan intraperitoneaalisesti 2,5 mg/kg reserpiiniä, neljän tunnin kuluttua hiirille annetaan yhdistettä CRL 41 224.

Havaitaan, että annoksesta 2 mg/kg alkaen yhdiste CRL 41 224 vastustaa reserpiinin indusoimaa alilämpöisyyttä. Tämä vastustus on merkittävä annoksilla 32 mg/kg ja 128 mg/kg ja annoksella 128 mg/kg yhdiste CRL 41 224 vähentää reserpiinin indusoimien laskeumien (ptosis) intensiteettiä.

VI Vuorovaikutus oksotremoriinin kanssa

Yhdistettä CRL 41 224 annostetaan 6 hiiren ryhmille 0,5 tuntia ennen kuin niille injektoidaan intraperitoneaalisesti 0,5 mg/kg oksotremoriinia.

20 1/ Vaikutus lämpötilaan

Havaitaan, että annoksilla 2 mg/kg ja 8 mg/kg, mutta erityisesti annoksilla 32 mg/kg ja 128 mg/kg yhdiste CRL 41 224 vastustaa oksotremoriinin indusoimaa alilämpöisyyttä.

2/ Vaikutus vapinaan

25 Havaitaan, että annoksilla 8 mg/kg ja 32 mg/kg, mutta erityisesti 128 mg/kg yhdiste CRL 41 224 huomattavasti alentaa oksotremoriinin indusoiman vapinan intensiteettiä.

3/ Vaikutus perifeerisiin koliinivaikutuksen aikaansaaviin cireisiin

- 5 Havaitaan, että käytännössä yhdiste CRL 41 224 ei muuta oksotremoriinin indusoiman perifeerisen koliinivaikutuksen aikaansaaman stimulaation merkkejä.

VII Vaikutus nelilevytestissä (four plate test), kouristuksiin ja sähköshokkiin

Testi suoritetaan 10 hiiren ryhmällä 30 minuuttia sen jälkeen, kun on annostettu yhdistettä CRL 41 224.

- 10 Havaitaan, että annoksella 128 mg/kg yhdiste CRL 41 224 lisää läpimenoja, joita seuraa rangaistus (punished passes) ei aiheuta suurempaa motorista inkapasiteettia, ei pahenna kouristusvaikutuksia eikä muuta sähköshokin letaalisia vaikutuksia.

15 VIII Vaikutus spontaaniin liikkuvuuteen

0,5 tuntia sen jälkeen, kun hiirille (6 annosta kohti, 12 kontrollieläintä) on annettu yhdistettä CRL 41 224, ne laitetaan aktimetriin, jossa niiden liikkuvuus rekisteröidään 30 minuutin ajan.

- 20 Havaitaan, että annoksella 8 mg/kg ja erityisesti annoksilla 32 mg/kg ja 128 mg/kg, yhdiste CRL 41 224 lisää hiirten spontaania motorista aktiivisuutta.

IX Vaikutus ryhmän sisäiseen agressioon

- 25 3 hiiren ryhmät, jotka olivat olleet 3 viikkoa kaksiosaisessa häkissä, joka oli jaettu läpinäkymättömällä väliseinällä, saivat yhdistettä CRL 41 224. Puolen tunnin kuluttua, kaksi ryhmää samasta häkistä saatetaan yhteen poistamalla väliseinä ja yhteenotot, jotka tapahtuvat 10 minuutin kuluessa, huomioidaan. Puolet testistä suoritetaan tavanomaisilla hii-

rillä (NMRI, C.E.R. January) ja puolet NMRI (Iffa Credo) hiirillä.

Havaitaan, että annoksella 128 mg/kg yhdiste CRL 41 224 vähentää yhteenottojen lukumäärää.

5 X Vaikutus eri aineiden aikaansaamiin käyttäytymismuotoihin

1/ Liikkuvuus, jota vähentää tottuminen suljetussa tilassa oleskeluun

10 Sen jälkeen, kun hiiret (6 annosta kohti, 12 kontrollieläintä) ovat olleet aktimetreissä 18 tuntia, ne saavat yhdistettä CRL 41 224. Ne laitetaan välittömästi takaisin vastaviin suljettuihin tiloihin ja puolen tunnin kuluttua niiden liikkuvuus rekisteröidään 30 minuutin ajan.

15 Havaitaan, että annoksilla 32 mg/kg ja 128 mg/kg yhdiste CRL 41 224 aikaansaa huomattavan palautumisen motorisessa aktiivisuudessa hiirillä, jotka ovat tottuneet suljettuun tilaan.

2/ Liikkuvuus, jota vähentää hypoksiasta (hapen niukkuudesta johtuva agressio

20 Puoli tuntia sen jälkeen, kun hiiret (10 annosta kohti, 20 kontrollieläintä) ovat saaneet yhdistettä CRL 41 224, ne asetetaan alttiiksi akuutille hypobaariselle hapenpuutteelle (paineen väheneminen 600 mm Hg (so. noin 8×10^4 Pa) 90 sekunnin ajan; tyhjö avataan 45 sekunnissa), jonka jälkeen hiiret laitetaan aktimetriin, jossa niiden liikkuvuus
25 rekisteröidään 10 minuutin ajan.

Havaitaan, että annoksilla 8 mg/kg, 32 mg/kg ja erityisesti 128 mg/kg yhdiste CRL 41 224 aikaansaa huomattavan parane-
misen motorisessa toipumisessa hiirillä, joiden liikkuvuus

on ollut alentuneena johtuen siitä, että ne ovat olleet lyhyen ajan suljetussa tilassa alipaineessa.

3/ Valekuoleman aiheuttava hapenpuute (Asphyxiant anoxia)

5 10 hiiren ryhmät saavat yhdistettä CRL 41 224 puoli tuntia ennen kuin niille annostetaan intraperitoneaalisesti 32 mg/kg gallamiini-tri-jodietylaattia (vastaa kurare-ainetta).

10 Havaitaan, että yhdiste CRL 41 224 ei muuta sitä aikaa, joka kuuluu kouristukseen ja kuolemaan, jotka johtuvat kurare-aineen aikaansaamasta valekuoleman aiheuttavasta hapenpuutteesta.

XI Vuorovaikutus barbitaalin kanssa

Puoli tuntia sen jälkeen kun 10 hiiren ryhmät ovat saaneet yhdistettä CRL 41 224, niille annetaan intraperitoneaalisesti injektoimalla barbitaalia (220 mg/kg).

15 Havaitaan, että alkaen annoksesta 2 mg/kg yhdiste CRL 41 224 vähentää barbitaalilla indusoidun unen kestoa (kokonaisvastustus saadaan annoksella 32 mg/kg).

XII Vaikutus "käyttäytymisepätoivoon" ("Behavioral despair")

20 Puoli tuntia sen jälkeen, kun 6 hiiren ryhmät ovat saaneet yhdistettä CRL 41 224, ne laitetaan dekantterilasiin, joka on täytetty vedellä 6 cm:n korkeudelle. Uppoamista seuraavien 2. ja 6. minuutin välillä esiintyvän liikkumattomuuden kokonaisaika rekisteröidään.

25 Havaitaan, että annoksilla 8 mg/kg ja erityisesti 32 mg/kg ja 128 mg/kg yhdiste CRL 41 224 vähentää liikkumattomuusaikaa hiirillä, jotka ovat olleet väkisin upotettuina.

XIII Johtopäätökset

Edellä esitetyt neuropsykofarmakologiset testit kokonaisuudessaan osoittavat, että yhdisteellä CRL 41 224 on

- antidepressiiviset vaikutukset:

5 sen vastustaessa apomorfiinin, reserpiinin tai oksotremoriniin indusoimaa alilämpöisyyttä ja vähentäessä liikkumattomuus tai "masentuneisuusaikaa";

- stimuloivat vaikutukset: kiihottuminen hiirillä, toistuvien pakkoliikkeiden esiintyminen hiirillä ja rotilla,

10 apomorfiinin ja amfetamiinin indusoimien toistuvien pakkoliikkeiden tehostuminen, motorisen aktiivisuuden lisääntyminen, motorisen palautumisen parantuminen hiirillä, joiden liikkuvuus on ollut alentuneena seurauksena lyhyestä oleskelusta alipaineessa suljetussa tilassa ja selvästi erottu-

15 va palautuminen motorisessa aktiivisuudessa hiirillä, jotka ovat tottuneet olemaan suljetussa tilassa; ja

- perifeeriset α -adrenergiset stimuloivat vaikutukset: mustuaislaajentuma ja reserpiinillä indusoidun laskeuman (ptosis) vastustaminen ja karvan kohoaminen.

20 Tästä seuraa, että yhdiste CRL 41 224 vaikuttaa antidepressiivisenä aineena keskushermostoon. Antidepressiiviseen vaikutukseen liittyy, samoilla annoksilla; selvästi erottuva stimuloiva komponentti.

B. Testit, jotka koskevat yhdistettä CRL 41 219 (esimerkin

25 6 tuote)

Yhdisteen CRL 41 219 neuropsykofarmakologinen tutkimus suoritettiin kuten edellä on esitetty yhdisteelle CRL 41 224. Tulokset on esitetty seuraavassa.

30 Intraperitoneaalisesti annostettaessa uroshiirille LD-30 (letaalinen annos 30-prosentille testattuja eläimiä) on 128 mg/kg:n luokkaa ja LD-50 on noin 200 mg/kg:n luokkaa.

Lyhyesti esitettynä yhdisteelle CRL 41 219 on luonteenomais-
ta

- stimuloivat vaikutukset:

- hiirillä;

- 5 - kiihottuminen, liittyneenä hyperreaktiivisuuteen,
- hyperaktiivisuus, lisääntyminen spontaanissa motorisessa
aktiivisuudessa, palautuminen motorisessa aktiivisuudessa
suljettuna olemiseen tottumisen jälkeen, parantuminen moto-
risessa palautumisessa hypoksisen agression jälkeen ja li-
10 sääntyneet "rangaistut läpimenot" (punished passes) neli-
levyttestissä,

- toistuvien pakkoliikkeiden myöhäinen esiintyminen

- barbitaalilla indusoidun unen vastustaminen

- rotilla:

- 15 - kiihottuminen (liittyneenä hyperreaktiivisuuteen)
- toistuvien pakkoliikkeiden esiintyminen ja apomorfiinilla
ja amfetamiinilla indusoitujen toistuvien pakkoliikkeiden
tehostuminen;

- antidepressiiviset vaikutukset:

- 20 - apomorfiinilla, reserpiinillä ja oksotremoriinilla indu-
soidun alilämpöisyyden vastustaminen,
- liikkumattomuuden ja niin kutsutun "masentuneisuuden" vä-
heneminen;

25 - vaikutukset, jotka kohdistuvat perifeeriseen α -adrener-
ergiseen stimulaatioon:

- reserpiinillä indusoitujen laskeumien vastustaminen

- mustuaislaajentuma;

- oksotremoriinilla aiheutetun vapinan vastustaminen.

- 30 Lisäksi yhdiste CRL 41 219 näyttää suosivan tai tehostavan
kouristusta aiheuttavien aineiden vaikutuksia (sähköshokin
letaalisten vaikutusten paheneminen, sen ajan lyheneminen,
joka kuuluu kouristuksiin ja kuolemaan, jotka ovat seurausta
hapenpuutteesta aiheutuvasta tukehtumisesta).

Nämä tulokset kokonaisuudessa osoittavat, että yhdiste

CRL 41 219 on aine, joka omaa antidepressiivisiä, stimuloivia ja kiihottavia ominaisuuksia.

C. Testit, jotka koskevat yhdistettä CRL 41 220 (esimerkin 7 tuote).

- 5 Yhdisteen CRL 41 220 neuropsykofarmakologinen tutkimus suoritettiin menetelmillä, jotka on esitetty yhdisteen CRL 41 224 yhteydessä.

I Myrkyllisyys

- 10 Annostettaessa uroshiirille intraperitoneaalisesti yhdistettä CRL 41 220, saatiin seuraavat LD-0, LD-30 ja LD-50-arvot:

LD-0: suurempi kuin 128 mg/kg,
LD-30: noin 250 mg/kg:n luokkaa;
LD-50: noin 500 mg/kg:n luokkaa.

- 15 II Vaikutus keskushermostoon

Yhdisteellä CRL 41 220 on antidepressiivisiä ja stimuloivia vaikutuksia.

III Kardiovaskulaarinen vaikutus

- 20 Neljä nembutaalilla nukutettua koiraa (keskimääräinen paino 13,8 kg) saa yhdistettä CRL 41 220 pohjukaissuolen kautta peräkkäisinä annoksina, jotka ovat 0,1 mg/kg, 0,5 mg/kg, 1 mg/kg, 2,5 mg/kg, 5 mg/kg ja 10 mg/kg. Verenpaine, sydämen lyöntinopeus, virtausnopeus reisivaltimon läpi, virtausnopeus selkärankavaltimon (vertebral artery) läpi ja rektaalili- ja/tai ihon lämpötila mitataan, ja ihon ja sapsen väri
25 tarkistetaan (sappi kerätään katetroimalla sappitiehyt, sen jälkeen kun rakkotiehyt on sidottu).

Havaitaan, että kun annostetaan pohjukaissuolensisäisesti yhdistettä CRL 41 220

- kohoaa selkärankavaltimon virtausnopeus alkaen annoksesta 0,5 mg/kg, reisivaltimon virtausnopeus annoksella 1 mg/kg ja sydämen lyöntinopeus annoksella 2,5 mg/kg,
- yhdisteellä on hypotensiivinen vaikutus annoksella 10 mg/kg,
- yhdiste indusoi respiratorista stimulaatiota mainituilla neljällä koiralla ja
- 10 - kohottaa rektaali- ja iholämpötilaa.

Isoprenaliinin vaikutukset, jotka testattiin, kun yhdistettä CRL 41 220 oli annettu pohjukaissuolen kautta akkumuloituna annoksena 19,1 mg/kg, eivät muutu sydämen lyöntinopeuden suhteen ja muuttuvat hyvin vähän verrattaessa diastoliseen verenvaineeseen: käytettäessä isoprenaliinia 10 µg/kg diastolinen verenvaine muuttuu 112 mmHg:stä (so. noin $1,49 \times 10^4$ Pa:sta) 47 mmHg:iin (so. noin $6,26 \times 10^3$ Pa:iin, kontrollieläimillä se muuttuu sen sijaan 152 mm Hg:iin (so. noin $2,1 \times 10^4$ Pa:iin) ja sydämen lyöntinopeus 221 lyönnistä minuutti 275 lyöntiin minuutti kontrollieläimillä se muuttuu sen sijaan 175 lyönnistä/minuutti 280 lyöntiin minuutti (koiria, joita käytetään testeissä, on myös käytetty kontrollieläiminä.).

Noradrenaliinilla indusoitu hypertensio vähenee; 2 µg/kg:lla noradrenaliinia systolinen verenvaine muuttuu 202 mmHg:stä (so. noin $2,69 \times 10^4$ Pa:sta) 272 mmHg:iin (so. noin $3,62 \times 10^4$ Pa:iin) yhdisteen CRL 41 220 pohjukaissuolen kautta tapahtuvan annostamisen jälkeen, sen sijaan kontrollieläimillä verenvaine muuttuu 199 mmHg:stä (so. noin $2,65 \times 10^4$ Pa:sta) 323 mmHg:iin (so. $4,3 \times 10^4$ Pa:iin).

Lyhyesti sanottuna yhdiste CRL 41 220 toimii hypotensiivisenä aineena (hypotensiiviset vaikutukset ovat seurausta

diastolisen verenpaineen alenemisesta). Koska injektoimalla propanololia 1 mg/kg testin lopussa saadaan kaikki yhdisteen CRL 41 220 vaikutukset häviämään, on luultavaa, että tämä tuote toimii kardiovaskulaarisessa systeemissä stimuloimalla β -adrenergisiä reseptoreita.

IV Immunologiset ominaisuudet

Testi soluille, jotka muodostavat lyysoituvia alueita menetelmän mukaan, jonka ovat esittäneet A.J. Cunningham et al. ("Further improvements in the plaque technique for detecting single antibody forming cells"), Immunology 14, sivut 599-601 (1968) ja mittaamalla lampaan punaisten verisolujen hidastuneen hypersensitiivisyyden intensiteetti menetelmällä, jonka ovat esittäneet T. E. Miller et al. ("Immunology potentiation with BCG II modulation of response to sheep blood cells"), Journal of the National Cancer Institute 51, (No. 5), sivut 1669-1676 (1973), on ollut mahdollista demonstroida yhdisteen CRL 41 220 immunitaettia muuttava stimuloiva kapasiteetti.

V Täydentävät testit

20 Yhdisteen CRL 41 220 havaittiin oleva aktiivinen Lewisin syöpättestissä hiirillä, seuraavan menetelmän mukaan:

- a/ eläimet: tajuissaan olevat naarashiiret (C₅₇BL₆),
- b/ infektoivat solut: 10⁵ solua injektoitiin subkutaanisesti eläinten selkään,
- 25 c/ kasvaimen kasvua seurattiin mittaamalla kasvain kaksi kertaa viikossa,
- d/ keuhkometastaasien (etäpesäkkeiden) arviointi suoritettiin kuolleiden eläinten keuhkoista sen jälkeen, kun niitä oli kiinnitetty Bouinin kiinnitteessä.

30 Näissä koeolosuhteissa yhdiste CRL 41 220 käytettynä yksi-

nään osoittautuu olevan inaktiivinen, kun taas toisaalta syklofosfoamidi (vertailuun käytetty syöpää vastustava aine) annoksella 100 mg/kg vähentää keuhkometastaasien (etäpesäkkeiden) lukumäärää ja hiukan hidastaa kasvaimien kehittymistä, se ei kuitenkaan lisää käsiteltyjen eläinten eloon jäävien lukumäärää, ja toisaalta annoksella 150 mg/kg se selvästi vastustaa prosessia, jonka aikaansaa infektoitujen solujen annostaminen (eloon jäävien lukumäärä kaksi kuudesta).

Käyttäen samoja menetelmiä, yhdisteen CRL 41 220 yhdistämisen 150 mg/kg syklofosfoamidia tuottaa seuraavassa taulukossa II annetut tulokset.

TAULUKKO II

Yhdistelmät syklofosfamidi	CRL 41 220	tulokset
150 mg/kg	100 mg/kg	lisäystä myrkyllisyydessä verrattuna yksin käytettyyn syklofosfoamidiin
150 mg/kg	5 mg/kg	oleellisesti muutamia eroavaisuuksia verrattuna pelkkään syklofosfamidiin
150 mg/kg	2 mg/kg	kiistaton suojaava vaikutus Lewisin syöpää vastaan, kaikki käsitellyt eläimet yhä elossa useita viikkoja kokeen jälkeen

VI Kliiniset kokeet

Annostettaessa yhdistettä CRL 41 220 oraalisesti ihmisille 250 mg - 500 mg (gelatiinikapselia tai tablettia kohti) saatiin hyviä tuloksia hoidettaessa potilaita, joilla esiintyi verenkiertohäiriöitä ja joilla oli riittämätön immuunireaktio, esimerkiksi toistuvat herpestapaukset, reumatismin tapainen polyarthritis ja tuhkarokon vaikeat muodot.

D. Testit, jotka koskevat yhdistettä CRL 41 232 (esimerkin 9 tuote)

Yhdisteen CRL 41 232 neuropsykofarmakologinen tutkimus suoritettiin menetelmillä, jotka on esitetty yhdisteen
5 CRL 41 224 yhteydessä.

I Myrkyllisyys

Annostettaessa intraperitoneaalisesti uroshiirille, on yhdisteellä CRL 41 232

- LD-0 suurempi kuin 128 mg/kg ja
- 10 - LD-30 noin 250 mg/kg:n luokkaa.

II Vaikutus keskushermostoon

Lyhyesti yhdisteellä CRL 41 232 on

- antidepressiiviset vaikutukset: vastustaa apomorfiinilla, reserpiinillä ja oksotremoriinilla indusoitua alilämpöi-
15 syyttä ja vähentää liikkumattomuusaikaa tai "masentuneisuutta";
- stimuloivat vaikutukset: kiihottuminen hiirillä, toistuvien pakkoliikkeiden esiintyminen hiirillä ja rotilla, apomorfiinilla ja amfetamiinilla indusoitujen toistuvien pakkoliik-
20 keiden tehostuminen, lisääntynyt motorinen aktiivisuus, motorisessa palautumisessa tapahtuva paraneminen hiirillä, joiden liikkuvuus on alentunut seurauksena lyhyestä ajanjaksosta, jonka ne ovat olleet suljettuina paineastiassa, ja selvästi erottuva palautuminen motorisessa aktiivisuudessa hii-
25 rillä, toistuvien pakkoliikkeiden esiintyminen hiirillä ja rotilla, apomorfiinilla ja amfetamiinilla indusoitujen toistuvien pakkoliikkeiden tehostuminen, lisääntynyt motorinen aktiivisuus, motorisessa palautumisessa tapahtuva paraneminen hiirillä, joiden liikkuvuus on alentunut seurauksena
30 lyhyestä ajanjaksosta, jonka ne ovat olleet suljettuina paineastiassa, ja selvästi erottuva palautuminen motorisessa aktiivisuudessa hiirillä, jotka ovat tottuneet olemaan

suljetussa tilassa, ja

- perifeerinen α -adrenerginen stimulaatio: mustuaislaajentuma, mulkosilmäisyys ja reserpiinillä indusoitujen laskeumien vastustaminen.

- 5 Yhdiste CRL 41 232 vaikuttaa kaiken kaikkiaan keskushermostoon kuten stimuloiva ja antidepressiivinen aine.

E. Testit, jotka koskevat yhdistettä CRL 41 236 (esimerkin 10 tuote)

- 10 Yhdisteen CRL 41 236 neuropsykofarmakologinen tutkimus suoritettiin edellä, yhdisteelle CRL 41 224 esitettyjen menetelmien mukaisesti.

I Myrkyllisyys

Annostettaessa intraperitoneaalisesti uroshiirille yhdisteellä CRL 41 236 on

- 15 - LD-0 suurempi kuin 256 mg/kg ja
- LD-30 noin 500 mg/kg:n luokkaa.

II Vaikutus keskushermostoon

Lyhyesti yhdisteellä CRL 41 236 on

- 20 - antidepressiiviset vaikutukset: vastustaa apomorfiinilla, reserpiinillä ja oksotremoriinilla indusoitua alilämpöisyyttä, ja vähentää liikkumattomuutta ja "masentuneisuutta";
- stimuloivat vaikutukset: kiihottuminen, johon liittyy hyperreaktiivisuus, ilman toistuvien pakkoliikkeiden esiintymistä, hyperaktiivisuus (lisääntynyt spontaaniliikkuvuus
25 ja lisääntynyt motorinen aktiivisuus suljettuna olemiseen tottumisen jälkeen), parantumista motorisessa palautumisessa vähähappisuudesta johtuvan aggression jälkeen, huomattava lisääntyminen "rangaistujen läpimenojen" määrässä nelilevytestissä, apomorfiinilla ja amfetamiinilla indusoitujen tois-
30 tuvien pakkoliikkeiden tehostuminen, ja barbitaalilla indusoidun unen vastustaminen;

- perifeerinen α -adrenerginen stimulaatio: vastustaa reserpiinillä indusoituja laskeumia, ja mustuaislaajentuma.

Lisäksi yhdiste CRL 41 236 näyttää lisäävän sähköshokin letaaleja vaikutuksia.

- 5 Näin ollen yhdiste CRL 41 236 vaikuttaa antidepressiivisenä aineena, jolla on stimuloivia ja kiihottavia ominaisuuksia.

F. Testit, jotka koskevat yhdistettä CRL 41 240 (esimerkin 11 tuote)

- 10 Käyttäen edellä, yhdisteelle CRL 41 224 kuvattuja menetelmiä, havaittiin seuraavat ominaisuudet.

I. Myrkyllisyys

Annostettaessa intraperitoneaalisesti uroshiirille, on yhdisteellä CRL 41 240 LD-0 suurempi kuin 256 mg/kg.

15 II Vaikutus keskushermostoon

Lyhyesti yhdisteellä CRL 41 240 on

- antidepressiiviset vaikutukset: vastustaa apomorfiinilla, reserpiinillä ja oksotremoriinilla indusoitua alilämpöisyyttä, ja vähentää liikkumattomuusaikaa tai "masentuneisuutta" (tämä väheneminen liittyy ehkä stimuloivaan komponenttiin);
- 20

- stimuloivat ja kiihottavat vaikutukset: kiihottuminen hiirillä ja rotilla toistuvien pakkoliikkeiden esiintyessä samalla, ja apomorfiinilla ja amfetamiinilla indusoitujen toistuvien pakkoliikkeiden tehostuminen, lisääntynyt motorinen aktiivisuus, motorisessa palautumisessa tapahtuva paraneminen hiirillä, joiden liikkuvuus on alentunut seu-
- 25

rauksena lyhyestä ajanjaksosta, jonka hiiret ovat olleet suljettuina paineastiassa, hiirten, jotka ovat tottuneet olemaan suljetussa tilassa, aktiivisuuden palautuminen ja hyvin selvästi havaittava barbitaalilla indusoidun unen vastustaminen;

5 - perifeerinen α -adrenerginen stimulaatio: mustuaislaajentuma, mulkosilmäisyys ja reserpiinillä indusoitujen laskeumien vastustaminen; ja

10 - kouristusta vastustavat vaikutukset suurella annoksella: vastustaa sähköshokin kouristusvaikutuksia ja lisää aikaa, joka kuluu ennen kuin asfyksiakouristukset tapahtuvat.

Tämän johdosta yhdiste CRL 41 240 vaikuttaa keskushermostoon antidepressiivisenä ja stimuloivana aineena.

15 G. Testit, jotka koskevat yhdistettä CRL 41 242 (esimerkin 12 tuote)

Yhdisteen CRL 41 242 neuropsykofarmakologinen tutkimus suoritettiin menetelmien mukaan, jotka edellä on esitetty yhdisteelle CRL 41 224, paitsi että yhdisteen CRL 41 242 intraperitoneaalisesti injektoidavan vesipitoisen liuoksen pH vaihtelee konsentraation funktiona taulukossa III esitetyllä tavalla.

TAULUKKO III

Injektoitavan vesipitoisen liuoksen pH yhdisteen CRL 41 242 konsentraation funktiona

Yhdisteen CRL 41 242 konsentraatio	pH
50 g/litra	2,5
13 g/litra	3,0
2 g/litra	3,5
0,8 g/litra	4,0
0,4 g/litra	4,5
0,2 g/litra	5,0
≤ 0,05 g/litra	5,5

I Myrkyllisyys

- 5 Annostettaessa intraperitoneaalisesti uroshiirille, on yhdisteellä CRL 41 242 LD-0 suurempi kuin 256 mg/kg ja LD-60 noin 500 mg/kg:n luokkaa.

II Vaikutus keskushermostoon

- 10 Lyhyesti yhdisteellä CRL 41 242 suurina annoksina, on
- sedatiiviset vaikutukset, jotka ilmenevät seuraavasti:
 - rauhallisuus hiirillä ja rotilla, johon liittyy alentunut reaktiokyky ja liikalämpöisyys hiirillä,
 - vähentynyt spontaanisuus liikkuvuudessa ja "rangaistujen lähestymisten" lukumäärän väheneminen nelilevytestissä hiirillä,
 - 15 - väheneminen ryhmän sisäisessä aggressiossa hiirillä,
 - barbitaalilla indusoidun nukkumisajan lisääntyminen hiirillä,
 - sen ajan lisääntyminen, joka kuluu kouristuksiin ja kuolemaan,
 - 20 jotka tapahtuvat seurauksena asfyksisestä vähähappisuudesta.

desta; ja

- antidepressiiviset vaikutukset, jotka ilmenevät seuraavasti
- hyvin kohtuullinen oksotremoriinilla indusoidun alilämpöisyyden vastustus, ja
- pieni väheneminen hiirten, jotka ovat olleet väkisin upotettuina, liikkumattomuusajassa.

Yhdisteellä CRL 41 242 on myös hyvin hillityt stimulointityyppiset vaikutukset pieninä annoksina.

10 III Immunologiset ominaisuudet

Yhdisteen CRL 41 242 havaittiin olevan erityisen arvokas immuniteettia stimuloiva yhdiste.

H. Testit, jotka koskevat yhdistettä CRL 41 245 (esimerkin 13 yhdiste)

- 15 Yhdisteen CRL 41 245 neuropsykofarmakologinen tutkimus suoritettiin menetelmien mukaan, jotka on edellä esitetty yhdisteelle CRL 41 224.

I Myrkyllisyys

- 20 Annostettaessa intraperitoneaalisesti uroshiirille, on yhdisteen 41 245 LD-0 suurempi kuin 256 mg/kg ja LD-100 pienempi tai yhtä suuri kuin noin 512 mg/kg.

II Vaikutus keskushermostoon

Lyhyesti kokeellisissa olosuhteissa yhdisteellä CRL 41 245 on

- 25 - antidepressiiviset vaikutukset:
- vastustaa apomorfiinilla, reserpiinillä ja oksotremoriinilla indusoitua alilämpöisyyttä,

- vähentää sellaisten hiirten liikkumattomuusaikaa, jotka on pakolla upotettu (liittyy ehkä stimuloivaan komponenttiin);

- stimuloivat ja kiihottavat vaikutukset:

- 5 - kiihottuminen, johon liittyy hyperreaktiivisuus hiirillä ja rotilla,
 - lisääntynyt spontaani motorinen aktiivisuus hiirillä, sekä palautuminen hiirten motorisessa aktiivisuudessa, jotka ovat tottuneet olemaan suljetussa tilassa, ja paraneminen
 10 motorisessa palautumisessa hiirillä, jotka ovat olleet alttiina akuutille vähähappisuudelle,
 - lisääntyneet "rangaistut läpimenot" nelilevytestissä hiirillä,
 - vähentää barbitalilla indusoidun unen kestoa,
 15 - toistuvien pakkoliikkeiden esiintyminen hiirillä ja rotilla ja apomorfiinilla ja amfetamiinilla indusoitujen toistuvien pakkoliikkeiden tehostuminen rotilla; ja
 - perifeerinen α -adrenerginen stimulaatio:
 - karvankohoaminen hiirillä ja rotilla,
 20 - mustuaislaajentuma rotilla,
 - reserpiinillä indusoitujen laskeumien väheneminen hiirillä.

Lisäksi yhdiste CRL 41 245

- 25 - vastustaa täysin, suurena annoksena, sähköshokin kouristusvaikutuksia,
 - vähentää, suurella annoksella, oksotremoriinista johtuvan vapinan intensiteettiä, ja
 - vähentää ryhmän sisäistä aggressiota.

30 Täten yhdiste CRL 41 245 toimii antidepressiivisenä aineena, jolla on voimakas stimuloiva komponentti.

I. Testit, jotka koskevat yhdistettä CRL 41 254 (esimerkin 15 tuote).

Yhdisteen CRL 41 254 neuropsykofarmakologinen tutkimus suo-

ritettiin menetelmien mukaan, jotka on edellä esitetty yhdisteelle CRL 41 224.

I Myrkyllisyys

5 Annostettaessa intraperitoneaalisesti uroshiirille, on yhdisteellä CRL 41 254 LD-0 suurempi kuin 256 mg/kg ja LD-100 sama tai yhtä suuri kuin 512 mg/kg.

II Vaikutus keskushermostoon

10 Suurilla annoksilla yhdisteellä CRL 41 254 on kohtuulliset antidepressiiviset vaikutukset (vastustaa apomorfiinilla ja oksotremoriinilla indusoitua alilämpöisyyttä- mutta ei vastusta reserpiinillä indusoitua alilämpöisyyttä) ja heikot stimuloivat vaikutukset (ensiksikin barbitaalilla indusoidun unen keston väheneminen ja toiseksi kohtuullinen palautuminen motorisessa aktiivisuudessa hiirillä, jotka
15 ovat tottuneet olemaan suljetussa tilassa).

III Immunologiset ominaisuudet

Annoksella 1 mg/kg yhdisteellä CRL 41 254 on tilastollisesti merkittävä immunitettä stimuloiva aktiviteetti testissä, jossa käytetään lampaan punaisten verisolujen avulla immu-
20 nisoituja soluja, jotka muodostavat lyysoituvia alueita. ("PFCIgM"-testi) jonka on esittänyt A. J. Cunningham et al., Immunology 14, sivut 599-601 (1968), kuten edellä on mainittu, ja annoksilla 10 - 100 mg/kg oraalisesti annosteltuna, yhdisteellä on merkittävä immunitettä stimuloiva aktiivisuus mitattaessa lampaan punaisten verisolujen viivästyneen
25 hypersensitiivisyyden intensiteettiä, jonka menetelmän on esittänyt T. E. Miller et al., Journal of the National Cancer Institute 51, (No. 5), sivut 1669-1676 (1973), kuten edellä on mainittu.

J. Testit, jotka koskevat yhdistettä CRL 41 262 (esimerkin 17 tuote).

5 Yhdisteellä CRL 41 262 on keskushermostoon vaikuttavat antidepressiiviset ja stimuloivat vaikutukset. Yhdiste osoit-
tautui olevan erityisen arvokas immuniteettia muuttavana
aineena, yhdisteen omatessa immuniteettia stimuloivan aktii-
visuuden annoksilla 0,1 mg/kg, 10 mg/kg ja 100 mg/kg edellä
mainitun PFCIgM-testin mukaan, ja annoksilla 10-100 mg/kg
10 oraalisesti annosteltuna edellä mainitun lampaan punaisten
verisolujen viivästyneen hypersensitiivisyyden intensitee-
sin mittauksen mukaisesti.

K. Testit, jotka koskevat yhdistettä CRL 41 247 (esimerkin 14 tuote)

15 Yhdisteen CRL 41 247 neuropsykofarmakologinen tutkimus suor-
itettiin menetelmien mukaan, jotka on edellä esitetty yh-
disteelle CRL 41 224, yhdiste CRL 41 247 testattiin liuotet-
tuna tislattuun veteen pH-arvossa 4,5-5,5.

I Myrkyllisyys

20 Annostettaessa intraperitoneaalisesti uroshiirille, on yh-
disteen CRL 41 247 LD-0 suurempi kuin 512 mg/kg ja LD-60
noin 1000 mg/kg:n luokkaa.

II Vaikutus keskushermostoon

25 Lyhyesti, suurina annoksina yhdisteellä CRL 41 247 on selvät
antidepressiiviset vaikutukset, jotka ilmenevät hyvin selvä-
nä apomorfiinilla ja oksotremoriinilla indusoidun aliläm-
pöisyyden vastustamisena (mutta yhdiste ei vastusta reser-
piinillä indusoitua alilämpöisyyttä) ja liikkumattomuus-
ajan vähenemisenä hiirillä, jotka on pakolla upotettu; ja
yhdisteellä on stimuloivat vaikutukset, jotka ilmenevät

motorisen aktiivisuuden lisääntymisenä hiirillä, sen jälkeen kun ne ovat tottuneet olemaan suljetussa tilassa ja akuutin vähähappisuuden jälkeen.

5 On myös havaittu, että suurina annoksina yhdiste CRL 41 247 aiheuttaa alilämpöä (hypothermia) ($-3,3^{\circ}\text{C}$ 30 minuutin yhdisteen CRL 41 247 256 mg/kg:n intraperitoneaalisen annostuksen jälkeen), vähentää sähköshokin kouristusvaikutuksia ja tehostaa amfetamiinilla indusoituja toistuvia pakkoliikkeitä.

10 III Immunologiset ominaisuudet

On havaittu, että yhdiste CRL 41 247 stimuloi soluaktiiviteettia edellä mainitun T. E. Miller'in (et. al.) esittämän menetelmän mukaan.

L. Testit, jotka koskevat esimerkkien 1-5 tuotteita

15 Annostettaessa intraperitoneaalisesti yhdisteitä CRL 41 152 (esimerkki 1), CRL 41 177 (esimerkki 2), CRL 41 192 (esimerkki 3), CRL 41 212 (esimerkki 4) ja CRL 41 217 (esimerkki 5) keksinnön mukaisesti niillä kaikilla on

20 (i) stimuloivat vaikutukset, jotka ilmenevät erityisesti

- kiihottumisena hiirillä, johon liittyy hyperreaktiivisuutta,
- spontaanin liikkuvuuden lisääntymisenä hiirillä,
- motorisen aktiivisuuden palautumisena hiirillä, jotka ovat tottuneet olemaan suljetussa tilassa,
- motorisen palautumisen paranemisena hiirillä akuutin vähähappisuuden jälkeen,
- 25 - toistuvina pakkoliikkeinä rotilla,
- barbitaalilla indusoidun unen vastustamisena, ja
- apomorfiinilla tai amfetamiinilla indusoitujen toistuvien pakkoliikkeiden tehostumisena;

(ii) antidepressiiviset vaikutukset, jotka ilmenevät erityisesti

- apomorfiinilla, oksotremoriinilla tai reserpiinillä indusoidun alilämpöisyyden vastustamisena, ja

5 - liikkumattomuuden vähenemisenä tai niin kutsutun "masentuneisuuden" vähenemisenä;

(iii) vaikutukset, jotka voivat heijastaa perifeeristä adrenergista stimulaatiota (erityisesti mustuaislaajentuma, reserpiinillä indusoitujen laskeumien vastustaminen ja oksotremoriinin aikaansaaman vapinan vastustaminen), kun taas
10 α -adrenergisen stimulaation muut merkit, kuten syljeneritys ja mulkosilmäisyys puuttuvat.

Yhdisteet CRL 41 152, CRL 41 177, CRL 41 192, CRL 41 212 ja CRL 41 217 eroavat kaikki amfetamiinista siinä, että toistuvat pakkoliikkeet, joita ne indusoivat rotilla, eivät
15 lopu alfa-metyylityrosiinin ensimmäisellä injeksiolla (alfa-metyylityrosiini on vertailuaine, joka estää katekoliamiinisynteesin, tämä seikka estää amfetamiinilla indusoitujen toistuvien pakkoliikkeiden esiintymisen).

20 Lisäksi on havaittu, että päin vastoin kuin yhdiste CRL 41 192 ja amfetamiini, yhdisteet CRL 41 152, CRL 41 177, CRL 41 212 ja CRL 41 217 eivät lisää myrkyllisyyttä ryhmässä olleissa hiirissä verrattuna eristettyihin hiiriin.

25 Lopuksi yhdisteillä CRL 41 152, CRL 41 192 ja CRL 41 212 on kouristusta vastustavat vaikutukset erityisesti sähköshokilla aiheutettuja kouristuksia vastaan, kun taas yhdisteet CRL 41 177 ja CRL 41 217 tehostavat sähköshokin kouristusvaikutuksia.

30 Edelleen, kun yhdistettä CRL 41 177 annostetaan mahansisäisesti (gastriaalisesti) uroshiirille (tislattu vesiliuos,

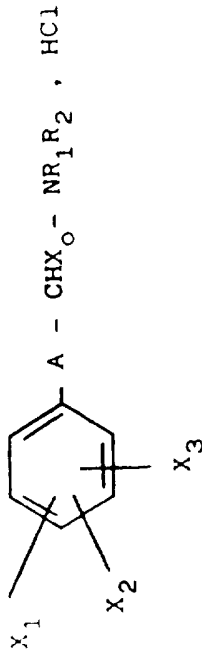
tilavuus 20 ml/kg), on havaittu että
(i) se vaikuttaa spontaaniin liikkuvuuteen, ja
(ii) sen vuorovaikutus barbitaalin kanssa on suurempi kuin annostettaessa intraperitoneaalisesti.

- 5 Kliinisisissä testeissä yhdiste CRL 41 152 osoittautui olevan erinomainen lääke masennuksiin ihmisillä, tablettien tai gelatiinikapseleiden muodossa, joista jokainen sisältää 5 mg aktiiviainetta, annostuksen ollessa 2 yksittäistä annosta päivää kohti, ja myös yhdisteen CRL 41 177 havaittiin
- 10 olevan erinomainen antidepressiivinen lääke tablettien tai gelatiinikapseleiden muodossa, joista jokainen sisältää 2 mg aktiiviainetta, annostuksen ollessa 2 tai 3 tablettia tai gelatiinikapselia päivää kohti.

Koeselostus

- 15 Vertailukokeita varten valmistettiin suuri määrä tekniikan tason mukaisia yhdisteitä ja näitä verrattiin keksinnön mukaisiin yhdisteisiin erilaisissa farmakologisissa kokeissa. Taulukossa A on esitetty kokeissa käytetyt yhdisteet. "Ex"-yhdisteet ovat tämän keksinnön vastaavien esimerkkien mukaisia yhdisteitä ja "CP"-yhdisteet ovat tekniikan tason mukaisia yhdisteitä, lähde on selitetty taulukon lopussa.
- 20

TAULUKKO A



Tuote	Koodi n:o	X ₁	X ₂	X ₃	A	X ₀	NR ₁ R ₂
Ex 1	CRL 41 152	4-NHCOCH ₃	H	H	CO	CH ₃	NHCH(CH ₃) ₂
Ex 3	CRL 41 192	4-NHCOCH ₃	3-Cl	H	CO	CH ₃	NHCH(CH ₃) ₂
Ex 7	CRL 41 220	4-NHCOCH ₃	3-Cl	5-Cl	CO	CH ₃	NHCH(CH ₃) ₂
Ex 15	CRL 41 254	3-NHCOCH ₃	H	H	CO	CH ₃	NHCH(CH ₃) ₂
CP 1 (a)	-	3-CH ₂ NHCOCH ₃	4-OCH ₂ Ph	H	CO	CH ₃	NHCH(CH ₃) ₂
CP 2 (a)	-	3-CH ₂ NHCOCH ₃	4-OH	H	CHOH	CH ₃	NHCH(CH ₃) ₂
CP 3 (h)	-	3-CH ₂ NHCOCH ₃	H	H	CO	CH ₃	NHCH(CH ₃) ₂
CP 4 (h,g)	-	3-CH ₂ NHCOCH ₃	H	H	CO	CH ₃	NHCH ₂ CH ₃
CP 5 (b)	-	3-NHCOCH ₃	4-OH	H	CHOH	H	NH(CH ₂ CH ₃)
CP 6 (h)	-	3-NHCOCH ₃	H	H	CO	H	NHCH(CH ₃) ₂
CP 7 (c)	-	4-NHCOCH ₃	H	H	COCH ₂	H	NHCH(CH ₃) ₂
CP 8 (d)	-	4-NHCOCH ₃	3-Cl	H	CH ₂	CH ₃	NHCH(CH ₃) ₂
CP 9 (d)	-	4-NHCOCH ₃	H	H	CH ₂	CH ₃	NHCH(CH ₃) ₂
CP 10 (d,e)	-	3-NHCOCH ₃	H	H	CH ₂	CH ₃	NHCH(CH ₃) ₂

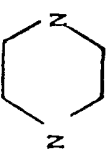
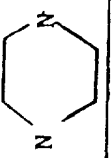
TAULUKKO A (jatkuu 1)

Tuote	Koodi n:o	X ₁	X ₂	X ₃	A	X ₀	NR ₁ R ₂
Ex 5	CRL 41 217	4-NHCOCH ₃	H	H	CO	CH ₃	NHCH ₃
CP 11 (h)	-	3-CH ₂ NHCOCH ₃	H	H	CO	CH ₃	NHCH ₃
CP 12 (h)	-	4-CH ₂ NHCOCH ₃	H	H	CO	CH ₃	NHCH ₃
CP 13 (c)	-	4-NHCOCH ₃	H	H	COCH ₂	H	NHCH ₃
CP 14 (d)	-	4-NHCOCH ₃	H	H	CH ₂	CH ₃	NHCH ₃
CP 15 (e)	-	3-NHCOCH ₃	H	H	CH ₂	CH ₃	NHCH ₃
Ex 11	CRL 41 240	4-NHCOCH ₃	H	H	CO	CH ₃	piperidino
Ex 17	CRL 41 262	3-NHCOCH ₃	H	H	CO	CH ₃	piperidino
CP 16(d)	-	4-NHCOCH ₃	H	H	CH ₂	CH ₃	piperidino
CP 17(d)	-	4-NHCOCH ₃	3-Cl	H	CH ₂	CH ₃	piperidino
CP 18(d)	-	3-NHCOCH ₃	H	H	CH ₂	CH ₃	piperidino
Ex 6	CRL 41 219	4-NHCOCH ₃	3-Cl	H	CO	CH ₃	pyrrolidino
CP 19(d)	-	4-NHCOCH ₃	3-Cl	H	CH ₂	CH ₃	pyrrolidino

TAULUKKO A (jatkuu 2)

Tuote	Koodi n:o	X ₁	X ₂	X ₃	A	X ₀	NR ₁ R ₂
Ex 10	CRL 41 236	4-NHCOCH ₃	H	H	CO	CH ₃	morfolino
Ex 14	CRL 41 247	4-NHCOCH ₃	H	H	CO	CH ₃	tiomorfolino
Ex 18	CRL 41 267	3-NHCOCH ₃	H	H	CO	CH ₃	morfolino
Ex 19	CRL 41 269	3-NHCOCH ₃	H	H	CO	CH ₃	tiomorfolino
CP 20(d)	-	4-NHCOCH ₃	H	H	CH ₂	CH ₃	morfolino
CP 21(d)	-	3-NHCOCH ₃	H	H	CH ₂	CH ₃	tiomorfolino
Ex 9	CRL 41 232	4-NHCOCH ₃	H	H	CO	CH ₃	N(CH ₃) ₂
Ex 16	CRL 41 259	3-NHCOCH ₃	H	H	CO	CH ₃	N(CH ₃) ₂
CP 22(d)	-	4-NHCOCH ₃	H	H	CH ₂	CH ₃	N(CH ₃) ₂
CP 23(b)	-	3-NHCOCH ₃	H	H	CHOH	CH ₃	N(CH ₃) ₂
Ex 2	CRL 41 177	4-NHCOCH ₃	H	H	CO	CH ₃	NHC(CH ₃) ₃
CP 24(d)	-	4-NHCOCH ₃	H	H	CH ₂	CH ₃	NHC(CH ₃) ₃

TAULUKKO A (loppu)

Tuote	Koodi n:o	X ₁	X ₂	X ₃	A	X ₀	NR ₁ R ₂
Ex 4	CRL 41 212	4-NHCOCH ₃	H	H	CO	CH ₃	NH(CH ₂) ₂ CH ₃
Ex 20	CRL 41 277	3-NHCOCH ₃	H	H	CO	CH ₃	NH(CH ₂) ₂ CH ₃
CP 25(b)	-	3-NHCOCH ₃	H	H	CHOH	CH ₃	NH(CH ₂) ₂ CH ₃
Ex 12(f)	CRL 41 242	4-NHCOCH ₃	H	H	CO	CH ₃	
CP 26(d, f)	-	4-NHCOCH ₃	H	H	CH ₂	CH ₃	
Ex 13	CRL 41 245	4-NHCOCH ₃	H	H	CO	CH ₃	syklopropyyliamino
CP 27(d)	-	4-NHCOCH ₃	H	H	CH ₂	CH ₃	syklopropyyliamino
Ex 8	CRL 41 224	4-NHCOCH ₃	H	H	CO	CH ₃	NHCH ₂ CH ₃
CP 28(b)	-	4-NHCOCH ₃	H	H	CHOH	CH ₃	NHCH ₂ CH ₃

Huom:

- (a) US-A-3 644 520 (HARTLEY et al.);
- (b) US-A-2 393 820 (SCHNIDER);
- (c) US-A-3 488 737 (GORDON);
- (d) US-A-3 729 475 (WILLIAMSON et al.);
- (e) US-A-4 015 011 (SCHROMM et al.);
- (f) dihydrokloridi
- (g) Ex 1:n ja Ex 15:n isomeeri;
- (h) patenttien US-A-3 644 520 (HARTLEY et al.), US-A-2 393 820 (SCHNIDER) ja/tai US-A-3 729 475 (WILLIAMSON et al.) tiedot yhdistettyinä, yhdisteet, joissa on karbonyyliryhmä A = CO

Ensimmäisessä koesarjassa testattiin taulukon A mukaisten yhdisteiden antidepressiiviset ominaisuudet (apomorfiinin ja reserpiinin indusoiman alilämpöisyyden vastustaminen; "epätoivon aiheuttaman liikkumattomuuden" keston lyhentäminen) ja niiden stimuloivat ominaisuudet (barbitaalin indusoiman unen keston lyhentäminen).

Näissä määrityksissä kutakin testattavaa tuotetta annettiin uroshiirille tislattuun veteen valmistettuna liuoksena, intraperitoneaalisesti tilavuudessa 20 ml/kg.

Testimenetelmät olivat olennaisesti sellaiset kuin selityksessä on esitetty, so. seuraavat:

- vaikutus apomorfiinin indusoimaan alilämpöisyyteen:

Viiden hiiren ryhmälle annettiin i.p. testattavia yhdisteitä (kutakin annoksena 35 mg/kg), 0,5 tuntia ennen apomorfiinin subkutaanista antamista (16 mg/kg), ja 8 eläimen kontrolliryhmä sai tislattua vettä testattavan tuotteen asemesta; peräsuolilämpötila mitattiin ennen ja jälkeen käsittelyn, jotta voitiin laskea vastaava apomorfiinin indusoiman alilämpöisyyden vaihteluprosentti,

- vaikutus reserpiinin indusoimaan alilämpöisyyteen:

4 tuntia reserpiinin intraperitoneaalisen injektion (2,5 mg/kg) jälkeen viiden hiiren ryhmälle annettiin i.p. testattavia tuotteita (kutakin annoksena 35 mg/kg), reserpiinin indusoiman alilämpöisyyden vaihteluprosentti laskettiin kuten edellä 8 eläimen kontrolliryhmää vastaan,

- vaikutus "epätoivon aiheuttamaan liikkumattomuuteen"

(despair immobility):

0,5 tuntia testattavien yhdisteiden antamisen (kutakin annoksena 35 mg/kg) jälkeen viiden hiiren ryhmät pantiin dekantterilaseihin, jotka oli täytetty vedellä 6 cm:n korkeuteen asti, 8 eläimen kontrolliryhmä sai vain vettä;

upottamista seuraavien toisen ja kuudennen minuutin välillä esiintynyt kokonaisliikkumattomuusaika merkittiin ylös ja väkisin upotettujen hiirien liikkumattomuuden keston vaihteluprosentti laskettiin,

- vaikutus barbitaalin indusoimaan uneen:

0,5 tuntia testattavien tuotteiden antamisen (kutakin annoksena 35 mg/kg) jälkeen viiden hiiren ryhmälle annettiin intraperitoneaalisella injeksiolla barbitaalia (220 mg/kg), 8 eläimen kontrolliryhmä sai vettä testattavan yhdisteen sijasta; barbitaalin indusoiman unen keston vaihteluprosentit mitattiin.

Tulokset on esitetty taulukossa B, jossa negatiivinen prosenttiluku merkitsee vaikutuksen vähenemistä (esim. alilämpöisyyden väheneminen), ja positiivinen prosenttiluku merkitsee vaikutuksen lisääntymistä.

TAULUKKO B

Tuote	Koodi n:o	Alilämpöisyyden vaihtelu (%) induktorina		apomorfiini	reserpiini	Barbitaalin indusoiman unen keston vaihtelu (%)	"Epätoivon aiheuttaman liikkumattomuuden" kes- ton vaihtelu (%)
Ex 1	CRL 41 152	-	80	-	85	- 90	- 60
Ex 3	CRL 41 192	-	82	-	88	- 90	- 61
Ex 7	CRL 41 220	-	35	-	37	- 45	- 49
Ex 15	CRL 41 254	-	48 (a)	-	30 (a)	- 40 (a)	- 31 (a)
CP 1	-	-	2	+	3	- 10	- 9
CP 2	-	-	25	-	30	- 32	- 31
CP 3	-	+	3	-	4	- 8	- 7
CP 4	-	+	2	+	1	- 10	- 15
CP 5	-	-	35	-	40	- 25	- 42
CP 6	-	-	10 (a)	-	15 (a)	- 26 (a)	- 18 (a)
CP 7	-	-	10	-	15	- 12	- 20
CP 8	-	-	70	-	80	- 88	- 59
CP 9	-	-	68	-	83	- 87	- 60
CP 10	-	-	52	-	55	- 36	- 45

TAULUKKO B (jatkuu 1)

Tuote	Koodi n:o	Alilämpöisyyden vaihtelu (%) induktorina	apomorfiini	reserpiini	Barbitaalin indusoiman unen keston vaihtelu (%)	"Epätolvon aiheuttaman liikkumattomuuden" kes- ton vaihtelu (%)
Ex 5	CRL 41 217	- 79	- 82	- 87	- 65	
CP 11	-	- 10	- 12	- 31	- 11	
CP 12	-	- 9	- 9	- 24	- 9	
CP 13	-	+ 2	+ 1	- 7	- 2	
CP 14	-	- 68	- 72	- 51	- 38	
CP 15	-	- 65	- 69	- 48	- 32	
Ex 11	CRL 41 240	- 78	- 85	- 88	- 63	
Ex 17	CRL 41 262	- 38	- 41	- 60	- 30	
CP 16	-	- 60	- 62	- 41	- 33	
CP 17	-	- 49	- 52	- 32	- 25	
CP 18	-	- 40	- 42	- 39	- 26	

TAULUKKO B (jatkuu 2)

Tuote	Koodi n:o	Allilämpöisyyden vaihtelu (%)		Barbitaalin indusoiman unen keston vaihtelu (%)	"Epätöivon aiheuttaman liikkumattomuuden" kes- ton vaihtelu (%)
		induktorina apomorfiini	reserpiini		
Ex 6	CRL 41 219	- 84	- 82	- 90	- 65
CP 19	-	- 78	- 68	- 76	- 51
Ex 10	CRL 41 236	- 82	- 81	- 89	- 67
Ex 14	CRL 41 247	- 29(b)	- 26(b)	- 47(b)	- 40(b)
Ex 18	CRL 41 267	- 30	- 28	- 44	- 39
Ex 19	CRL 41 269	- 29(b)	- 27(b)	- 45(b)	- 39(b)
CP 20	-	- 25	- 26	- 30	- 26
CP 21	-	- 26(b)	- 28(b)	- 29(b)	- 27(b)
Ex 9	CRL 41 232	- 84	- 92	- 91	- 58
Ex 16	CRL 41 259	- 75	- 78	- 51	- 29
CP 22	-	- 61	- 59	- 46	- 30
CP 23	-	- 48	- 42	- 34	- 26
Ex 2	CRL 41 177	- 35	- 33	- 50	- 31
CP 24	-	- 28	- 29	- 32	- 26

TAULUKKO B (loppu)

Tuote	Koodi n:o	Alilämpöisyyden vaihtelu (%) induktorina		Barbitaalin indusoiman unen keston vaihtelu (%)	"Epätoivon aiheuttaman liikkumattomuuden" keston vaihtelu (%)
		apomorfiini	reserpiini		
Ex 4	CRL 41 212	- 81	- 80	- 88	- 62
Ex 20	CRL 41 277	- 32	- 33	- 31	- 29
CP 25	-	- 26	- 25	- 28	- 25
Ex 12	CRL 41 242	- 26(a)	- 28(a)	- 25(a)	- 27(a)
CP 26	-	- 29(a)	- 27(a)	- 25(a)	- 26(a)
Ex 13	CRL 41 245	- 79	- 82	- 81	- 49
CP 27	-	- 8	- 7	- 45	- 20
Ex 8	CRL 41 224	- 80	- 82	- 91	- 63
CP 28	-	- 66	- 71	- 80	- 48

Huom:

(a) määritys annoksella 110 mg/kg i.p. eikä 35 mg/kg i.p.

(b) määritys annoksella 150 mg/kg i.p. eikä 35 mg/kg i.p.

Ensimmäisen koesarjan tarkoituksena oli seuloa esiin tuotteet, joilla oli sekä antidepressiivisiä että stimuloivia vaikutuksia, so. tuotteet, joilla saavutetaan kussakin testimenetelmässä vaihteluprosentti, joka on yhtä suuri tai pienempi kuin -25 % [so. tuotteet, jotka vähentävät (i) apomorfiinin ja reserpiinin indusoimaa alilämpöisyyttä ja "epätoivon aiheuttamaa liikkumattomuutta" (antidepressiiviset ominaisuudet) ja (ii) barbitaalilla indusoidun unen kestoa (stimuloivat ominaisuudet)].

Taulukon B tulokset vahvistavat selityksessä esitetyt tulokset: erityisesti sen, että esimerkkien 1-20 mukaisilla yhdisteillä on sekä antidepressiivisiä että stimuloivia ominaisuuksia (jotka voivat olla joko voimakkaita tai heikkoja), koska niiden vaihteluprosentti kussakin kokeessa on yhtä suuri tai pienempi kuin -25 %.

Taulukon B tulokset osoittavat selvästi, että

- (i) Tämän keksinnön esimerkkien 1-20 mukaiset yhdisteet ovat aktiivisempia kuin vastaavat tekniikan tason mukaiset karbonyyliyhdisteet ($A = CO$; $X_2 = H$) (vrt esim. Ex 15 vs CP 6, Ex 1, Ex 3 ja Ex 7 vs CP 1, CP 3 ja CP 4, Ex 5 vs CP 11 ja CP 12);
- (ii) tekniikan tason mukaisilla yhdisteillä ($A = CH_2$ tai $CHOH$; $X_0 = CH_3$), jotka muistuttavat rakenteeltaan amfetamiinia, on tavallisesti (kuten Ex 1 - Ex 20) kussakin määrityksessä vaihteluprosentti yhtä suuri tai pienempi kuin -25 %, nimittäin CP 2, CP 8-10, CP 14-26 ja CP 28 (ainoastaan CP 27 ei ylitä -25 %:n kynnystä); ja
- (iii) fenetyyliamiiniyhdisteistä ($X_0 = H$), joita ovat CP 5-7 ja CP 13, vain CP 5 ylittää -25 %:n kynnyksen.

Toisessa koesarjassa kaikki yhdisteet, joiden vaihteluprosentti ensimmäisen koesarjan kaikissa määrityksissä oli yhtä

suuri tai pienempi kuin -25 %, testattiin sen määrittämiseksi, millä näistä yhdisteistä on erilainen vaikutus kuin amfetamiinilla. Tämä toinen koesarja suoritettiin α -metyyli-tyrosiinia vastaan, joka yhdiste lähes täydellisesti estää amfetamiinin tai amfetamiinin kaltaisten yhdisteiden indusoimien stereotyyppioiden esiintymisen. Tämä stereotyyppioiden esto indikoi katekoliamiinien in situ-estoa.

Amfetamiinihydrokloridia ja testattavia tuotteita annettiin i.p. uroshiirille (viiden hiiren ryhmä tuotetta kohti ja 10 hiiren kontrolliryhmä, joka sai vain vettä) indusoitujen stereotyyppialikkeiden voimakkuuden ja keston arvioimiseksi.

Toisaalta viiden hiiren ryhmälle annettiin 128 mg/kg α -metyyli-tyrosiinia intraperitoneaalisesti 2,5 tuntia ennen amfetamiinihydrokloridin tai testattavien tuotteiden antamista i.p. (30 mg/kg), lisäksi käytettiin 10 eläimen kontrolliryhmää. Saadut tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa C.

TAULUKKO C

Tuote	Koodi n:o	Stereotyyppioiden esto
amfetamiini HCl	-	97 %
Ex 1	CRL 41 152	4 %
Ex 3	CRL 41 192	6 %
Ex 7	CRL 41 220	5 %
Ex 15	CRL 41 254	(a)
CP 2	-	90 %
CP 5	-	91 %
CP 8	-	85 %
CP 9	-	91 %
CP 10	-	87 %
Ex 5	CRL 41 217	3 %
CP 14	-	86 %
CP 15	-	90 %
Ex 11	CRL 41 240	5 %
Ex 17	CRL 41 262	15 %
CP 16	-	84 %
CP 17	-	87 %
CP 18	-	90 %
Ex 6	CRL 41 219	7 %
CP 19	-	91 %

TAULUKKO C (loppu)

Tuote	Koodi n:o	Stereotyyppioiden esto
Ex 10	CRL 41 236	(a)
Ex 14	CRL 41 247	10 %
Ex 18	CRL 41 267	12 %
Ex 19	CRL 41 269	15 %
CP 20	-	80 %
CP 21	-	82 %
Ex 9	CRL 41 232	4 %
Ex 16	CRL 41 259	6 %
CP 22	-	81 %
CP 23	-	84 %
Ex 2	CRL 41 177	4 %
CP 24	-	82 %
Ex 4	CRL 41 212	5 %
Ex 20	CRL 41 277	6 %
CP 25	-	83 %
Ex 12	CRL 41 242	(a)
CP 26	-	81 %
Ex 13	CRL 41 245	3 %
Ex 8	CRL 41 224	5 %
CP 28	-	87 %
<u>HUOM:</u>		
(a) tuote ei indusoi stereotyyppiöitä		

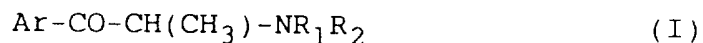
Taulukon C tulokset osoittavat selvästi, että tämän keksinnön mukaisilla yhdisteillä Ex 1 - Ex 20 on selvästi erilainen vaikutusmekanismi kuin (i) amfetamiinilla ja (ii) sellaisilla tekniikan tason mukaisilla yhdisteillä, joiden vaikutus muistuttaa amfetamiinin vaikutusta.

Tarkemmin sanoen α -metyylityrosiini saa aikaan 3 - 15 %:n inhibition yhdisteiden Ex 1 - Ex 11, Ex 13 - Ex 14 ja Ex 16 - Ex 20 indusoimien stereotypioiden suhteen, kun taas Ex 10, Ex 12 ja Ex 15, toisin kuin amfetamiini ja tekniikan tason mukaiset yhdisteet, eivät indusoi stereotypioita. Toisaalta α -metyylityrosiini inhiboi amfetamiinin indusioimia stereotypioita 97%:isesti ja yhdisteiden CP 2, CP 5, CP 8-10, CP 14-26 ja CP 28 indusioimia stereotypioita 80-91%:isesti.

Siten taulukoiden B ja C tietojen perusteella voidaan vetää sellainen johtopäätös, että tämän keksinnön mukaisilla yhdisteillä Ex 1 - Ex 20 on yllättävä vaikutus verrattuna tekniikan tason mukaisiin yhdisteisiin.

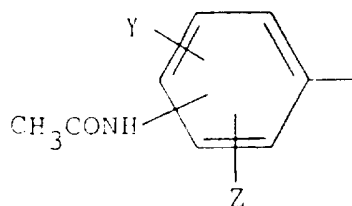
Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä farmaseuttisesti käyttökelpoisten 1-(asetyyliaminofenyyl)-2-aminopropanonijohdannaisten valmistamiseksi, joilla on kaava I



jossa kaavassa

- R_1 tarkoittaa C_1 - C_4 -alkyyyliryhmää tai syklopropyyyliryhmää;
- R_2 tarkoittaa vetyatomia tai C_1 - C_4 -alkyyyliryhmää;
- R_1 ja R_2 yhdessä voivat muodostaa typpiätomin kanssa, johon ne sitoutuvat, pyrrolidino-, morfolino-, tiomorfolino-, piperidino- tai 4-metyylipiperatsinoryhmän, ja
- Ar tarkoittaa asetyyliaminofenyyliryhmää, jonka kaava on

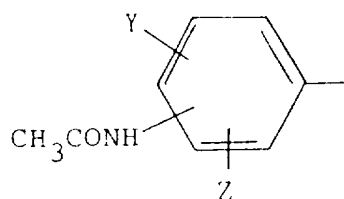


jossa Y ja Z, jotka voivat olla samanlaiset tai erilaiset, tarkoittavat kumpikin vetyatomia tai klooria; ja näiden yhdisteiden additiosuolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että

a) kaavan (III) mukainen halogeenijohdannainen



jossa Ar tarkoittaa asetyyliaminofenyyliryhmää

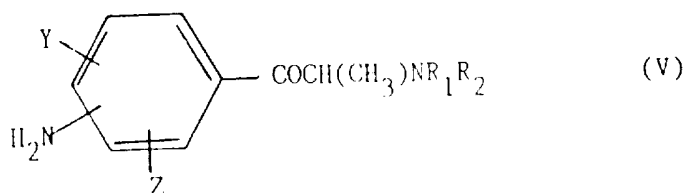


jossa Y on H tai Cl, Z on H tai Cl ja Hal on Cl tai Br, saatetaan reagoimaan kaavan (IV) mukaisen amiinin kanssa



jossa R_1 ja R_2 tarkoittavat samaa kuin edellä käyttäen kaavan (IV) mukaista amiinia enemmän kuin yksi mooli kaavan (III) mukaisen halogeenijohdannaisen moolia kohti, tai

b) kaavan (V) mukainen 1-(aminofenyyl)-2-amino-propanonijohdannainen

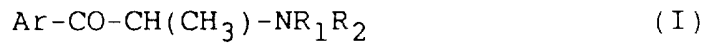


jossa Y, Z, R_1 ja R_2 tarkoittavat samaa kuin edellä, asetyloidaan asetylointiaineella, jota on ylimäärin suhteessa stökiometrisiin olosuhteisiin.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan 1-(4-asetyyliamino-3,5-dikloorifenyyl)-2-isopropyyliamino-propanoni, 1-(4-asetyyliamino-fenyyl)-2-etyyliaminopropanoni, 1-(4-asetyyliaminofenyyl)-2-piperidinopropanoni, 1-(4-asetyyliamino-3-kloorifenyyl)-2-pyrrolidinopropanoni, 1-(3-asetyyliaminofenyyl)-2-piperidinopropanoni, 1-(4-asetyyliaminofenyyl)-2-isopropyyliaminopropanoni, 1-(4-asetyyliaminofenyyl)-2-tert.butyyliaminopropanoni tai niiden additiosuoloja.

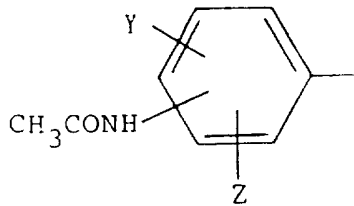
Patentkrav:

1. Förfarande för framställning av farmaceutiskt användbara 1-(acetylaminofenyl)-2-aminopropanonderivat med formeln I



i vilken formel

- R₁ betecknar en C₁-C₄-alkylgrupp eller en cyklopropylgrupp;
- R₂ betecknar en väteatom eller en C₁-C₄-alkylgrupp;
- R₁ och R₂ tillsammans, med kväveatomen, till vilken de är bundna, kan bilda en pyrrolidino-, morfolino-, tiomorfolino-, piperidino- eller 4-metylpiperazinogrupp, och
- Ar betecknar en acetylaminofenylgrupp med formeln

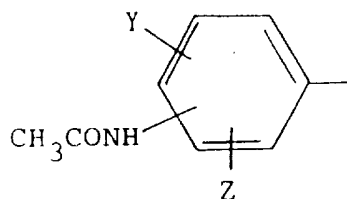


i vilken Y och Z, som kan vara lika eller olika, båda betecknar en väteatom eller klor; och additionssalter av dessa föreningar, k ä n n e t e c k n a t d ä r a v, a t t

a) ett halogenderivat med formeln (III)



i vilken Ar betecknar en acetylaminofenylgrupp

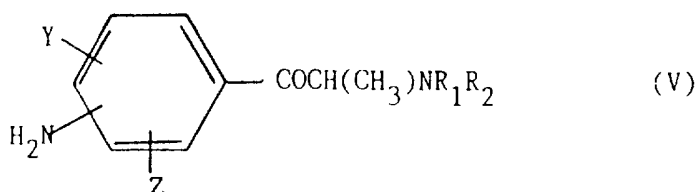


i vilken Y är H eller Cl, Z är H eller Cl och Hal är Cl eller Br, omsätts med en amin med formeln (IV)



i vilken R_1 och R_2 betecknar detsamma som ovan, genom att använda mera än en mol av en amin med formeln (IV) per en mol av ett halogenderivat med formeln (III), eller

b) ett 1-(aminofenyl)-2-amino-propanonderivat med formeln (V)



i vilken Y, Z, R_1 och R_2 betecknar detsamma som ovan, acetyleras med ett acetyleringsmedel, som finns i överskott i förhållande till de stökiometriska förhållandena.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k -
n a t därav, att man framställer 1-(4-acetylamino-3,5-diklorfenyl)-2-isopropylamino-propanon, 1-(4-acetylamino-3,5-diklorfenyl)-2-etylaminopropanon, 1-(4-acetylamino-3,5-diklorfenyl)-2-piperidinopropanon, 1-(4-acetylamino-3-klorfenyl)-2-pyrrolidinopropanon, 1-(3-acetylamino-4-klorfenyl)-2-piperidinopropanon, 1-(4-acetylamino-3-klorfenyl)-2-isopropylaminopropanon, 1-(4-acetylamino-3-klorfenyl)-2-tert.butylaminopropanon eller deras additionssalter.