



FI000091852B



SUOMI-FINLAND
(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(B) (11) **KUULUTUSJULKAISU**
UTLAGGNINGSSKRIFT 91852
C (45) Patentti myönnetty
Patent meddelat 25 09 1994
(51) Kv.lk.5 - Int.cl.5
C 07C 217/52, 217/74, C 07D 295/096
(21) Patenttihakemus - Patentansökning 883739
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag 11.08.88
(24) Alkupäivä - Löpdag 11.08.88
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig 15.02.89
(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. -
Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad 13.05.94
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet
14.08.87 US 085665 P

(71) Hakija - Sökande

1. Merrell Dow Pharmaceuticals Inc., 2110 East Galbraith Road, Cincinnati, Ohio 45215, USA, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Freedman, Jules, 10553 Adventure Lane, Cincinnati, Ohio 45242, USA, (US)
2. Dudley, Mark W., 3996 Jennifer Drive, Hamilton, Ohio 45013, USA, (US)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Kolster Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

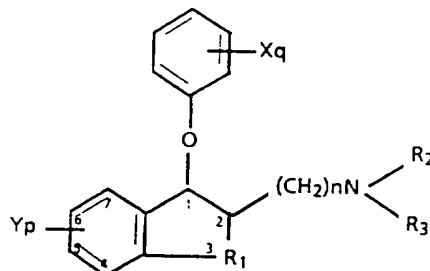
Menetelmä terapeuttisesti aktiivisten fenoksi-indaanimetyyliamiinijohdannaisten valmistamiseksi
Förfarande för framställning av terapeutiskt aktiva fenoksiindanmetylaminderivat

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

US A 4177292 (A 61K 31/135), US A 2625567 (260-571)

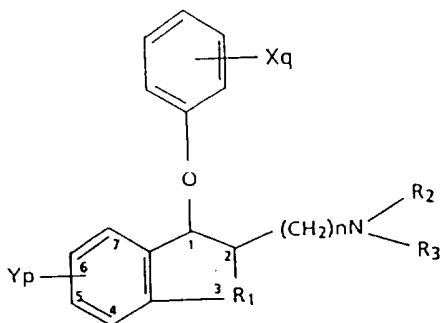
(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksintö koskee menetelmää masennuslääkkeinä käyttökelpoisten yhdisteiden valmistamiseksi, joilla on kaava



jossa R_1 on C_1 - C_3 -alkyleeni; n , p ja q kukin erikseen merkitsevät lukua 0, 1 tai 2; Y ja X kumpikin erikseen merkitsevät alempaa alkyyliä, alempaa alkoksia, hydroksyyliä, ryhmää CF_3 tai halogeenia, tai mikäli p tai q on 2 ja Y - tai X -ryhmät ovat liittyneet vierekkäisiin hiiliatomeihin, ryhmät Y yhdessä tai ryhmät X yhdessä voivat muodostaa metyleenidioksiiryhmän; R_2 ja R_3 merkitsevät vetyä, alempaa alkyyliä tai aralkyyliä tai muodostavat yhdessä typpiätomien kanssa, johon ne ovat liittyneet, pyrrolidinon, morfolinin, piperidinon, piperatsinon tai 4-metyylipiperatsinon; sekä näiden yhdisteiden happoadditiosuolojen valmistamiseksi.

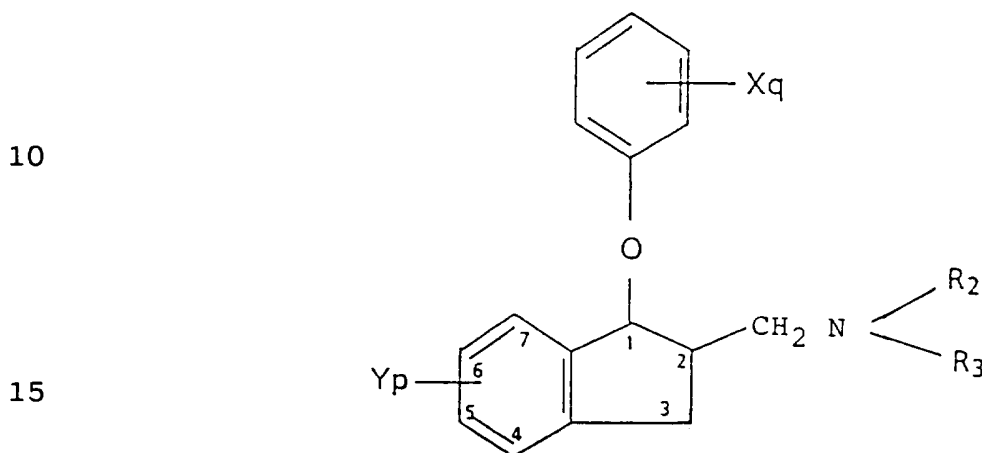
Uppfinningen avser ett förfarande för framställning av som anti-depressiva medel användbara föreningar med formeln:



vari R_1 är C_{1-3} -alkylen; n , p och q är var och en ett tal 0, 1 eller 2; Y och X betecknar självständigt lägre alkyl, lägre alkoxi, hydroxyl, gruppen CF_3 eller halogen, eller ifall p eller q är 2 och Y - eller X -grupperna är bundna vid de angränsande kolatomerna, kan Y -grupperna tillsammans eller X -grupperna tillsammans bilda en metylendioxi-grupp; R_2 och R_3 betecknar väte, lägre alkyl eller aralkyl eller bildar tillsammans med kväveatomen, vid vilken de är bundna, pyrrolidinon, morfolino, piperidino, piperazino eller 4-metylpiperazino; samt av syraadditions-salten av dessa föreningar.

Menetelmä terapeuttisesti aktiivisten fenoksi-indaanime-
tyyliamiinijohdannaisten valmistamiseksi

Tämä keksintö koskee menetelmää uusien antidepressiivisten yhdisteiden valmistamiseksi, joilla on kaava (1)



jossa p on 0 tai 1, q on 0, 1 tai 2, Y ja X ovat kumpikin erikseen alempi alkyyli, alempi alkoksi, CF₃ tai halogeeni ja R₂ ja R₃ ovat kumpikin erikseen vety, alempi alkyyli tai bentsyyli tai R₂ ja R₃ yhdessä typpiätoimin kanssa, johon ne ovat kiinnittyneet, muodostavat morfolinoryhmän ja niiden happoadditiosuolojen valmistamiseksi.

Kaavan (1) mukaisten yhdisteiden fenoksiosa voi olla mono- tai disubstituoitu mihin tahansa renkaan mahdolliseen asemaan (asemiin) (kun q on 1 tai vastaavasti 2) tai se voi olla substituomaton (kun q on 0). X on valittu kulloinkin siten, että kun q on 2, fenoksiosa on disubstituoitu samanlaisilla tai erilaisilla substituenteilla. Samoin bisyklinen osa voi olla substituoitu johonkin 4-, 5-, 6- tai 7- asemista (kun p on 1) tai se voi olla substituomaton (p on 0).

Tässä käytettynä termi "alempi alkyyli" tarkoittaa alkyyliryhmää, jossa on 1 - 6 hiiliatomia ja joka voi olla haarautumaton tai haarautunut. Termi "alempi alkoksi" tar-

koittaa alempaa alkyyliryhmää, joka on kiinnittynyt yksittäiseen happiatomiin. Termi "halogeeni" tarkoittaa fluori-, kloori-, bromi- tai jodisubstituenttia.

5 Edullisia ovat kaavan (1) mukaiset yhdisteet, joissa R_2 ja R_3 kumpikin on metyyli. Yhdisteet, joissa p ja q on 0 ovat myös yleensä edullisia. Yhdisteissä, joissa p on 1, Y on edullisesti kloori. Yhdisteissä, joissa q on 1, X on edullisesti metoksi tai kloori.

10 Seuraavat yhdisteet ovat erityisen edullisia kaavan (1) mukaisia yhdisteitä:

2,3-dihydro-1-(2-metoksifenoksi)-N,N-dimetyyli-1H-indeeni-2-metaaniamiini,

2,3-dihydro-N-metyyli-2-[4-(trifluorimetyyli)fenoksi]-1H-indeeni-2-metaaniamiinihydrokloridi.

15 Kaavan (1) mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää vapaina amiineina tai niiden happoadditiosuoloina. Termi "happoadditiosuola" käsittää sekä orgaaniset että epäorgaaniset happoadditiosuolat, esimerkiksi suolat, jotka on valmistettu sellaisista hapoista kuin vetykloridihappo, oksaalihappo ja muut sellaiset. Esimerkiksi kaavan (1)
20 mukaiset yhdisteet, joissa X tai Y on CF_3 , voidaan muuntaa vetykloridihappoadditiosuolaksi käyttäen tavanomaisia, alalla hyvin tunnettuja menetelmiä.

Kuten alan asiantuntijat havaitsevat, kaavan (1)
25 mukaiset yhdisteet voivat esiintyä cis- tai trans-stereoisomeerisessa muodossa fenoksiosan ja amiiniosan suhteen. Sekä cis- että trans-muodot erikseen ja seoksina kuuluvat keksinnön mukaisesti valmistettaviin yhdisteisiin.

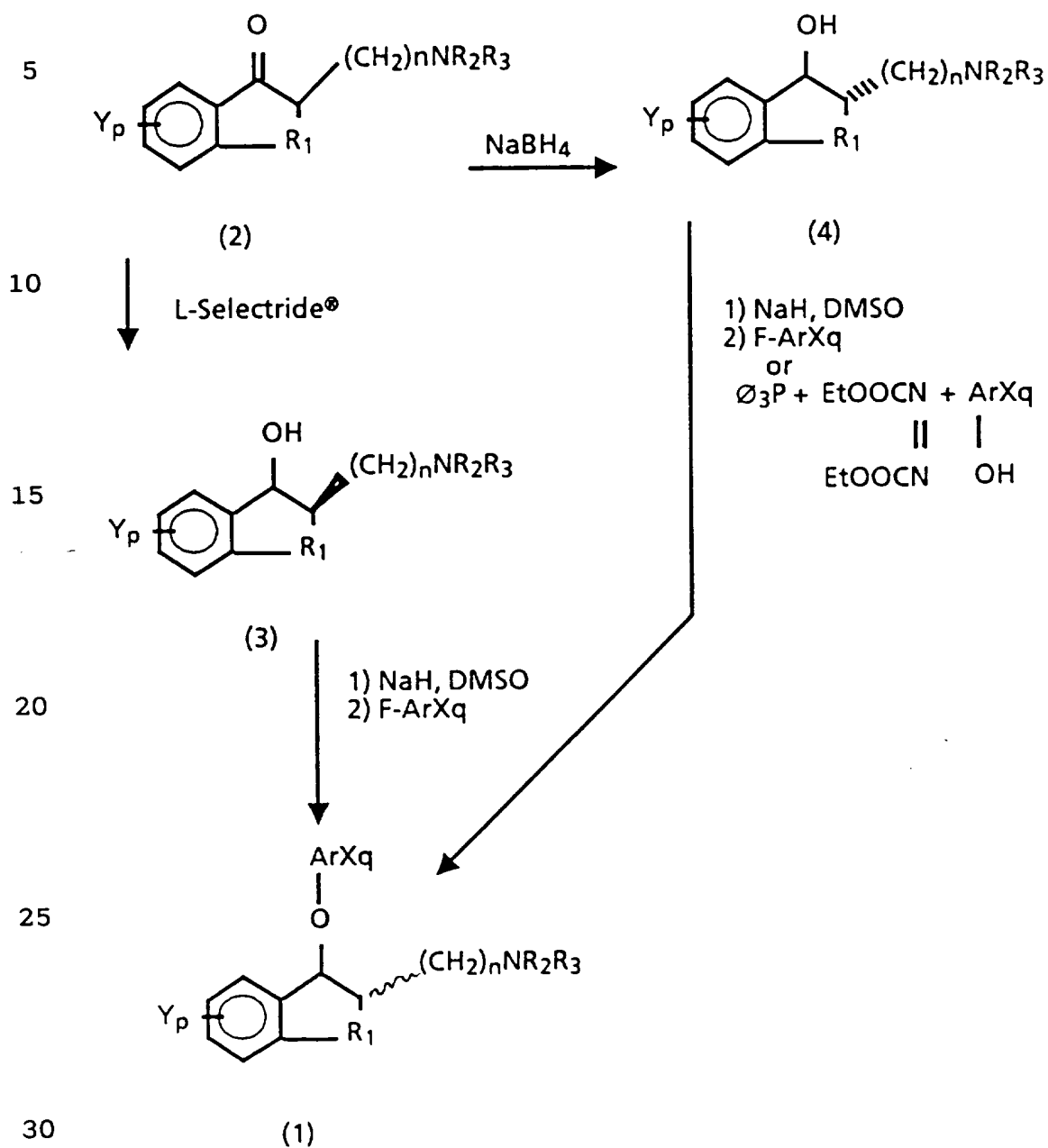
30 Kaavan (1) mukaisia yhdisteitä valmistetaan keksinnön mukaisesti siten, että a) saatetaan sopivasti substituoidun 2-aminometyyli-indan-1-olin natriumjohdannainen reagoimaan sopivasti substituoidun aryylifluoridin kanssa tai b) saatetaan sopivasti substituoidun 2-aminometyyli-indan-1-olin natriumjohdannainen reagoimaan sopivasti
35 substituoidun aryylialkoholin kanssa trifenyylifosfiinin

ja dietoksiatsodikarboksyylaatin läsnä ollessa ja haluttaessa muutetaan saatu yhdiste happoadditiosuolakseen.

Keksinnön mukaiset menetelmät kaavan (1) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi käsittävät kemiallisia reaktioita, jotka ovat analogisia alalla tunnettujen reaktioiden kanssa, jolloin kunkin erityisen valmistustien valinta riippuu erilaisista tekijöistä. Esimerkiksi reagenssien yleinen saatavuus ja hinta, tiettyjen yleisten reaktioiden käyttökelpoisuus spesifisiin yhdisteisiin ja niin edelleen ovat kaikki tekijöitä, jotka alan asiantuntijat täysin ymmärtävät, ja kaikki vaikuttavat synteessin valintaan kunkin tietyn kaavan (1) mukaisen yhdisteen valmistuksessa.

Kaavan (1) mukaisten yhdisteiden valmistusta havainnollistaa seuraava kaavio A, jossa kaavan (1) mukaisen yhdisteen valmistus kaavan (3) mukaisesta yhdisteestä ja kaavan (4) mukaisesta yhdisteestä esittävät keksinnön mukaista menetelmää.

Kaavio A*



*Y_p, X_q, R₂ ja R₃ ovat edellä määritellyt, R₁ on metyleeni,
Ar on fenyyli ja n on 1.

Yleensä kaavan (1) mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa antamalla sopivasti substituoidun aminoketonin (2) reagoita L-Selectriden^R (litiumtri-O-isobutyryliboorihydridi, jota on saatavissa Aldrichilta). jolloin saadaan aminoalkoholi (3). Tällöin saadaan yleensä cis-isomeeri käytännöllisesti katsoen puhtaassa muodossa. Aminoalkoholin (3) natriumjohdos, joka muodostetaan antamalla kaavan (3) mukaisen yhdisteen reagoita natriumhydridin (NaH) kanssa dimetyylisulfoksidissa (DMSO), saatetaan reagoimaan sopivasti substituoidun aryylifluoridin (F-ArX_q) kanssa DMSO:n läsnä ollessa, jolloin saadaan vastaava kaavan (1) mukainen yhdiste. Jälleen saadaan cis-isomeeri käytännöllisesti katsoen puhtaassa muodossa tai cis- ja trans-isomeerien seos.

Vaihtoehtoisesti kaavan (1) mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa antamalla sopivasti substituoidun aminoketonin (2) reagoita natriumboorihydridin (NaBH₄) kanssa, jolloin saadaan aminoalkoholi (4) käytännöllisesti katsoen puhtaana trans-isomeerina. Kaavan (1) mukaiset yhdisteet voidaan sitten muodostaa antamalla kaavan (4) mukaisen aminoalkoholin natriumjohdoksen reagoita sopivasti substituoidun aryylifluoridin kanssa kuten edellä on esitetty. Vaihtoehtoisessa menetelmässä aminoalkoholin (4) voidaan antaa reagoita sopivasti substituoidun aryylialkoholin (HO-ArX) kanssa trifenyylifosfiinin (Ph₃P) ja dietoksiatsodikarboksyylaatin (EtOOCN=NCOOEt) läsnä ollessa. Tämä menettely voi antaa kaavan (1) mukaiset yhdisteet oleellisesti puhtaina cis- tai trans-muotoina tai niiden seoksena.

Silloin kun halutaan erottaa ja eristää kaavan (1) mukaisen yhdisteen cis- tai trans-stereoisomeeriset muodot niiden seoksesta, tämä erottaminen voidaan suorittaa menetelmillä ja tekniikoilla, jotka ovat alalla hyvin tunnettuja ja tunnustettuja.

Keksinnön mukaisesti valmistettuja yhdisteitä voidaan käyttää masennuksen hoitamiseksi potilaalla, joka

sitä tarvitsee, jolloin potilaalle annetaan terapeuttisesti vaikuttava antidepressiivinen määrä yhtä tai useampaa kaavan (1) mukaista yhdistettä. Lisäksi kaavan (1) mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää synaptisen noradrenaliinin takaisinoton estämiseksi tai synaptisen serotoniinin takaisinoton estämiseksi tai sekä synaptisen norepinefriinin että serotoniinin takaisinoton estämiseksi potilaalla, joka sellaisia tarvitsee, jolloin potilaalle annetaan terapeuttisesti vaikuttava estävä määrä yhtä tai useampaa kaavan (1) mukaista yhdistettä.

Alan asiantuntijoiden keskuudessa on yleisesti hyväksyttyä, että yhdisteet kuten desipramiini, jotka estävät synaptista noradrenaliinin takaisinottoa, ja yhdisteet kuten fluoksetiini, jotka estävät synaptista serotoniinin (5-hydroksitryptamiini eli 5-HT) takaisinottoa, osoittavat antidepressiivisiä vaikutuksia, kun niitä annetaan potilaille, jotka kärsivät masennuksesta.

Tässä käytettynä termi "potilas" tarkoittaa tasalämpöistä eläintä, kuten nisäkästä, joka kärsii masennuksesta. Esimerkiksi koirat, kissat, rotat, hiiret, hevoset, nautakarja, lampaat ja ihmiset sisältyvät tämän termin merkitykseen.

Termi "masennus" tarkoittaa sairautta tai epänormaalia tilaa tai kuntoa, joka on kliinisesti tunnusomainen psykiatriselle oireyhtymälle, johon sisältyy esimerkiksi masentunut mielentila, psykomotorinen jälkeenjääneisyys, unettomuus, painonmenetykset ja muut sellaiset. Kliinisen diagnoosin tekijä määrittää masennuksen helposti käyttäen alan asiantuntijoiden hyvin tuntemia ja tunnustamia menetelyitä ja menetelmiä.

Uskotaan, että on olemassa yhteys sellaisten yhdisteiden, joilla on biologinen synaptista noradrenaliinin ja serotoniinin takaisinottoa estävä vaikutus, ja masennuksen hoidossa hyödyllisen lääkevaikutuksen välillä masennuksesta kärsivällä potilaalla. Tässä käytettynä termi "masennuksen hoito" viittaa antidepressiivisen vaikutuksen ai-

kaansaamiseen lievittämällä yhtä tai useampaa kliinistä masennuksen merkkiä ja oiretta niistä kärsivällä potilaalla.

Tämän keksinnön mukaisesti valmistetut yhdisteet estävät sekä synaptista noradrenaliinin että serotoniinin takaisinottoa, ja niiden uskotaan siitä syystä olevan käyttökelpoisia masennuksen hoidossa. Vaikka kaavan (1) mukaiset yhdisteet estävät sekä synaptista noradrenaliinin että serotoniinin takaisinottoa, kullakin yksittäisellä yhdisteellä nämä estävät vaikutukset voivat ilmetä samoilla tai suuresti poikkeavilla pitoisuuksilla tai annoksilla. Sen seurauksena jotkin kaavan (1) mukaiset yhdisteet ovat käyttökelpoisia masennuksen hoidossa annoksina, jotka voivat käytännöllisesti katsoen estää synaptisen noradrenaliinin takaisinoton mutta jotka eivät oleellisesti estä synaptista serotoniinin takaisinottoa. Jotkin kaavan (1) mukaiset yhdisteet sen sijaan ovat käyttökelpoisia masennuksen hoidossa annoksina, jotka voivat käytännöllisesti katsoen estää synaptisen serotoniinin takaisinoton mutta jotka eivät oleellisesti estä synaptista noradrenaliinin takaisinottoa. Toiset kaavan (1) mukaiset yhdisteet ovat käyttökelpoisia masennuksen hoidossa annoksina, jotka käytännöllisesti katsoen estävät sekä synaptisen noradrenaliinin että serotoniinin takaisinoton.

Kaavan (1) mukaisille yhdisteille rakenteeltaan ja ominaisuuksiltaan läheisimpiä ennestään tunnettuja yhdisteitä on kuvattu US-patenttijulkaisussa 4 177 292. Serotoniinin takaisinoton estymistä tutkittiin kokeessa, jossa käytettiin keksinnön mukaisesti valmistettua cis-2,3-dihydro-N-metyyli-1-(4-trifluorimetyylifenoksi)-1H-indeeni-2-metaaniamiinia ja joka suoritettiin oleellisesti samoin kuin US-patenttijulkaisussa 4 177 292 on esitetty yllä mainitun yhdisteen analogille, joka indaanin 5-jäsenisen renkaan sijasta sisältää 7-jäsenisen renkaan ja aminometyyliryhmän sijasta aminoryhmän, so. cis-N-metyyli-5-(4-trifluorimetyylifenoksi)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-bentsosyk-

lohepteeni-7-amiinille. Viime mainitulle yhdisteelle ilmoitetaan US-patenttijulkaisussa 4 177 292 IC₅₀-arvoksi $1,9 \times 10^{-6}$ M. cis-2,3-dihydro-N-metyyli-1-(4-trifluorimetyylifenoksi)-1H-indeeni-2-metaaniamiinille IC₅₀-arvoksi saatiin tässä kokeessa $5,4 \times 10^{-8}$ M. Keksinnön mukaisesti valmistetun yhdisteen teho on siten moninkertainen verrattuna rakenteeltaan läheiseen yhdisteeseen, joka tunnetaan US-patenttijulkaisusta 4 177 292.

Pitoisuudet tai annokset, joilla testattava yhdiste estää synaptista noradrenaliinin ja serotoniinin takaisintoa, määritetään helposti käyttämällä standardia määritysmenetelmää ja alan asiantuntijan hyvin tuntemia ja tunnistamia menetelmiä. Esimerkiksi estämisen aste tietyllä annoksella rotilla voidaan määrittää Dudleyn et al.:n menetelmällä [J. Pharmacol. Exp. Ther. 217, 834 - 840 (1981)].

Terapeuttisesti vaikuttava estävä annos on se, joka kykenee käytännöllisesti katsoen estämään synaptisen noradrenaliinin takaisinoton tai synaptisen serotoniinin takaisinoton tai sekä synaptisen noradrenaliinin että serotoniinin takaisinoton. Alan asiantuntijat voivat helposti määrittää terapeuttisesti vaikuttavan estävän annoksen käyttäen tavanomaisia annosalueen etsimismenetelmiä ja analogisia tuloksia, jotka on saatu edellä esitetyistä koejärjestelmistä. Terapeuttisesti vaikuttava estävä annos on yleensä sama kuin terapeuttisesti vaikuttava antidepressiivinen annos.

Hoitava diagnostisoija, kuten alan asiantuntija, voi määrittää terapeuttisesti vaikuttavan antidepressiivisen tai estävän annoksen helposti käyttäen tavanomaisia tekniikoita ja seuraten analogisissa olosuhteissa saatuja tuloksia. Terapeuttisesti vaikuttavan annoksen määrittämisessä hoitava lääkäri harkitsee lukuisia tekijöitä, joita ovat, niihin kuitenkin rajoittumatta, nisäkäslaji, sen koko, ikä ja yleinen terveys, yksittäinen kyseessä oleva sairaus, sairauden aste tai vaikeus tai vakavuus, yksit-

täisen potilaan vaste, kyseinen annosteltava yhdiste, antotapa, annosteltavan valmisteen hyötyosuuskäyrä, valittu annosjärjestys, samanaikaisen lääkityksen käyttö ja muut asiaan vaikuttavat olosuhteet.

5 Hoidettaessa masennusta tai estettäessä synaptista noradrenaliinin ja/tai serotoniinin takaisinottoa kaavan (1) mukainen yhdiste voidaan antaa millä tahansa tavalla, joka tekee yhdisteen biologisesti saatavaksi vaikuttavina määrinä, mukaan lukien oraalinen ja parenteraalinen tapa.
10 Kaavan (1) mukaisia yhdisteitä voidaan antaa esimerkiksi oraalisesti, ihonalaisesti, lihakseen, suonensisäisesti, ihon läpi, nenän kautta, peräsuolen kautta ja muilla sellaisilla tavoilla. Oraalinen annostelu on yleensä edullinen.

15 Terapeuttisesti vaikuttavan antidepressiivisen tai estävän määrän kaavan (1) mukaista yhdistettä oletetaan vaihtelevan noin 0,1 milligrammasta ruumiin painokiloa kohti päivässä (mg/kg/päivä) noin 100 milligrammaan/kg/päivä. Edullisten määrien oletetaan vaihtelevan välillä
20 noin 1 - 10 mg/kg/päivä.

 Kaavan (1) mukaisia yhdisteitä voidaan antaa eri muodoissa halutun vaikutuksen aikaansaamiseksi. Yhdisteet, jotka yleensä ovat vapaita amiineja nestemäisessä muodossa, voidaan antaa sellaisenaan tai farmaseuttisena koostumuksena yhdistettynä farmaseuttisesti hyväksyttäviin kantajiin tai täyteaineisiin, joiden osuuden ja luonteen määrää valitun yhdisteen liukoisuus ja kemialliset ominaisuudet, valittu antotie ja tavanomainen farmaseuttinen käytäntö. Vaikka kaavan (1) mukaiset yhdisteet sellaisenaan ovatkin tehokkaita, ne voidaan myös formuloida ja
25 annostella happoadditiosuoloinaan stabiilisuuden, kiteytymisen helppouden, kasvaneen liukoisuuden ja muun sellaisen vuoksi silloin, kun nämä suolat ovat farmaseuttisesti hyväksyttäviä.
30

35 Kaavan (1) mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää farmaseuttisissa koostumuksissa, joka sisältävät kaavan (1)

mukaista yhdistettä seoksena tai muuten yhdessä yhden tai useamman farmaseuttisesti hyväksyttävän kantajan tai täyteaineen kanssa.

Farmaseuttiset koostumukset valmistetaan farmaseuttisella alalla sinänsä tunnetulla tavalla. Kantaja tai täyteaine voi olla kiinteä, puolikiinteä tai nestemäinen aine, joka voi toimia apuaineena tai väliaineena vaikuttavalle aineelle. Sopivat kantajat ja täyteaineet ovat alalla sinänsä tunnettuja. Farmaseuttinen koostumus voidaan sovittaa oraalista tai parenteraalista käyttöä varten, ja se voidaan antaa potilaalle tabletteina, kapselina, peräpuikkoina, liuksena, suspensioina tai muina sellaisina.

Kaavan (1) mukaiset yhdisteet voidaan antaa oraalisesti, esimerkiksi inertin laimentimen tai syötäväksi kelpaavan kantajan kanssa. Ne voidaan sulkea gelatiinikapselisiin tai puristaa tableteiksi. Oraalista terapeuttista antoa varten yhdisteet voidaan yhdistää täyteaineiden kanssa ja käyttää tabletteina, lääkenappeina, kapselina, eliksiireinä, suspensioina, siirappeina, imeskelytabletteina, purukumeina ja muina sellaisina. Näiden valmistaiden tulisi sisältää vähintään 4 % kaavan (1) mukaista yhdistettä, vaikuttavaa aineosaa, mutta määrä voi vaihdella kyseisestä muodosta riippuen, ja se voi käytännöllisesti olla välillä noin 4 - 70 % yksikön painosta. Koostumuksissa mukana oleva yhdisteen määrä on sellainen, että saadaan aikaan sopiva annostus. Edulliset koostumukset ja valmisteet valmistetaan niin, että oraallinen annosyksikkö sisältää kaavan (1) mukaista yhdistettä välillä 5,0 - 300 milligrammaa.

Tabletit, pillerit, kapselit, lääkenapit ja muut sellaiset voivat sisältää myös yhtä tai useampaa seuraavista apuaineista: sideaineita kuten mikrokiteistä selluloosaa, traganttikumia tai gelatiinia; täyteaineita kuten tärkkelystä tai laktoosia; hajotusaineita kuten algiinihappoa, Primogelia, maissitärkkelystä ja muita sellaisia;

liukastavia aineita kuten magnesiumstearaattia tai Stero-
texiä; liukuaineita kuten kolloidista piidioksidia; maun
parannusainetta kuten piparminttua, metyyllisalisylaattia
tai appelsiinin makua. Kun annosyksikkömuoto on kapseli,
5 se voi sisältää edellä esitetyn tyyppisten aineiden lisäk-
si nestemäistä kantajaa kuten polyetyleeniglykolia tai
rasvaöljyä. Muut annosyksikkömuodot voivat sisältää muita
erilaisia aineita, jotka modifioivat annosyksikön fysikaa-
listaa muotoa, kuten esimerkiksi päällysteet. Siten table-
10 tit tai pillerit voidaan päällystää sokerilla, sellakalla
tai muilla enteraalisilla päällystysaineilla. Siirappi voi
sisältää, kyseisten yhdisteiden lisäksi, sakkaroosia ma-
keutusaineena ja tiettyjä säilytysaineita, värejä ja vär-
jääviä aineita ja makua parantavia aineita. Näiden eri-
15 laisten koostumusten valmistuksessa käytettyjen aineiden
tulisi olla puhtaita ja käytettyinä määrinä myrkyttömiä.

Parenteraalista terapeuttista antoa varten tämän
kaavan (1) mukaiset yhdisteet voidaan yhdistää liuokseen
tai suspensioon. Näiden valmisteiden tulisi sisältää vä-
20 hintään 0,1 % kaavan (1) mukaista yhdistettä, mutta määrä
voi vaihdella välillä noin 0,1 - 50 % valmisteen painosta.
Tällaisissa koostumuksissa mukana oleva kaavan (1) mukai-
sen yhdisteen määrä on sellainen, että saadaan aikaan so-
piva annostus. Edulliset koostumukset ja valmisteet val-
25 mistetaan niin, että parenteraalinen annosyksikkö sisältää
kaavan (1) mukaista yhdistettä välillä 5,0 - 100 milli-
grammaa.

Liuokset tai suspensiot voivat sisältää myös yhtä
tai useampaa seuraavista apuaineista: steriilejä laimen-
30 timia kuten vettä injektiota varten, suolaliuosta, ras-
vaöljyä, polyetyleeniglykoleja, glyseriiniä, propyleeni-
glykoleja tai muita synteettisiä liuottimia: bakteerien
vastaisia aineita kuten bentsyylialkoholia tai 4-hydrok-
sibentsoehapon metyyliesteriä; hapettumisenestoaineita
35 kuten askorbiinihappoa tai natriumvetysulfiittia; kelatoi-
via aineita kuten etyleenidiamiinitetraetikkahappoa; pus-

kureita kuten asetaatteja, sitraatteja tai fosfaatteja; aineita toonisuuden säätöön kuten natriumkloridia tai dekstroosia. Parenteraalinen valmiste voidaan sulkea ampulleihin, käytettäviin ruiskuihin tai lasista tai muovista tehtyihin monen annoksen lääkepulloihin.

Kuten kaikilla rakenteellisesti samankaltaisten yhdisteiden ryhmällä, joilla on yleistä käyttöä, kaavan (1) mukaisilla yhdisteillä tietyt ryhmät ja konfiguraatiot ovat edullisia niiden lopullisessa käyttösovellutuksessa.

Kaavan (1) mukaiset yhdisteet, jotka toimivat käytännöllisesti katsoen yhtä tehokkaina synaptisen noradrenaliinin ja serotoniinin takaisinoton estäjinä, ovat yleensä edullisia. Käytännöllisesti katsoen yhtä tehokkaita estäjiä ovat ne, jotka estävät synaptista noradrenaliinin ja serotoniinin takaisinottoa oleellisesti samoilla pitoisuuksilla tai oleellisesti samoin annoksina (eli terapeuttisesti vaikuttava estävä annos synaptiselle noradrenaliinin takaisinotolle ja estävä annos synaptiselle serotoniinin takaisinotolle ovat käytännöllisesti katsoen samat).

Keksintöä valaistaan lähemmin seuraavilla esimerkeillä.

Esimerkki 1

Cis-2,3-dihydro-1-(2-metoksifenoksi)-N,N-dimetyyli-1H-indeeni-2-metaaniamiini
VAIHE A: cis-2,3-dihydro-(N,N-dimetyyliaminometyyli)inden-1-oli

Jäillä jäähdytettyyn suspensioon, jossa oli 2,25 g (0,01 mol) 2,3-dihydro-2-(N,N-dimetyyliaminometyyli)-1H-inden-1-onihydrokloridia 50 ml:ssa kuivaa tetrahydrofurania, lisättiin 25 ml 1 M L-Selectride^R-liuosta. Seosta sekoitettiin 1,5 tuntia, ja se hajotettiin 5 ml:lla 10-%:ista natriumhydroksidiliuosta. Liuotin haihdutettiin alipaineessa, ja jäännöksen annettiin jakautua eetterin ja veden välillä. Eetterikerros erotettiin, ja sitä uutettiin laimealla vetykloridihapolla. Happouutteen tekeminen emäk-

siseksi antoi öljyä, joka uutettiin etyyliasetaattiin.
 Haihduttaminen ja Kugelrohr-tislaus, 90 - 100 °C/0,4 mm,
 antoi 0,92 g (48 %) aminoalkoholia.

Analyysi $C_{12}H_{17}NO$:lle

5 laskettu: C = 75,35; H = 8,96; N = 7,32

havaittu: C = 74,86; H = 9,00; N = 7,25.

Edellä esitetyn kanssa analogisilla menetelmillä
 voidaan valmistaa seuraavat aminoalkoholit:

10 Cis-2,3-dihydro-2-(N-metyyli-N-fenyyliamino)metyyli-1H-inden-1-oli

Kp. 135 - 140 °C/0,3 mm

Analyysi $C_{18}H_{21}NO$:lle

laskettu: C = 80,86; H = 7,92; N = 5,24

havaittu: C = 80,68; H = 7,95; N = 5,21

15 Cis-6-kloori-2,3-dihydro-2-(N,N-dimetyyliamino)metyyli-1H-inden-1-oli

Kp. 118 - 121 °C/0,3 mm

Analyysi $C_{12}H_{16}ClNO$:lle

laskettu: C = 63,85; H = 7,15; N = 6,21

20 havaittu: C = 63,80; H = 7,30; N = 6,31

Cis-2,3-dihydro-2-(4-morfolino)metyyli-1H-inden-1-oli

Kp. 119 - 127 °C/0,3 mm

Analyysi $C_{14}H_{19}NO_2$:lle

laskettu: C = 72,07; H = 8,21; N = 6,00

25 havaittu: C = 71,81; H = 8,15; N = 5,77

Trans-2,3-dihydro-2-dimetyyliaminometyyli-inden-1-oli

Sp. 65 - 67 °C

Analyysi $C_{12}H_{17}NO$:lle

laskettu: C = 75,35; H = 8,96; N = 7,32

30 havaittu: C = 75,32; H = 8,96; N = 7,26

Trans-2,3-dihydro-6-fluori-2-dimetyyliaminometyyli-inden-1-oli

Sp. 93 - 95 °C

Analyysi $C_{12}H_{16}FNO$:lle

35 laskettu: C = 68,87; H = 7,71; N = 6,69

havaittu: C = 69,02; H = 7,84; N = 6,57

Cis-2,3-dihydro-6-metoksi-2-dimetyyliaminometyyli-inden-1-oli

Kp. 102 - 110 °C/0,3 mm

Analyysi $C_{13}H_{15}NO_2$:lle

5 laskettu: C = 70,55; H = 8,66; N = 6,33

havaittu: C = 70,23; H = 8,86; N = 6,20

Cis-2,3-dihydro-6-fluori-2-dimetyyliaminometyyli-inden-1-oli

Kp. 90 - 93 °C/0,3 mm

10 Analyysi $C_{12}H_{16}FNO$:lle

laskettu: C = 68,87; H = 7,71; N = 6,60

havaittu: C = 68,82; H = 7,82; N = 6,52

Cis-2,3-dihydro-5-fluori-2-(N,N-dietyyliamino)metyyli-1H-inden-1-oli

15 Cis-2,3-dihydro-2-(N-etyyli-N-metyyliamino)metyyli-5,6-dimetoksi-1H-inden-1-oli

VAIHE B: Cis-2,3-dihydro-1-(2-metoksifenoksi)-N,N-dimetyyli-1H-indeeni-2-metaaniamiini

20 Seosta, jossa oli 0,75 g 50 % natriumhydrididisper-siota öljyssä ja 10 ml dimetyylisulfoksidia, kuumennettiin öljyhauteessa 65 °C:ssa, typpikehässä 30 minuuttia, ja se jäädytettiin huoneen lämpötilaan. Lisättiin cis-2,3-dihydro-2-(N,N-dimetyyliaminometyyli)-inden-1-olia (1,91 g, 0,01 mol), ja seosta sekoitettiin 15 minuuttia. Lisättiin 25 2-fluorianisolia (3,5 ml), ja seosta kuumennettiin 90 °C:ssa yön yli. Jäädyttämisen ja vedellä laimentamisen jälkeen tuote uutettiin etyyliasetaattiin. Amiini eristet-tiin kromatografisesti piihappogeelillä ja eluoiden 10-%:isella etyyliasetaatilla heksaanissa. Kugelrohr-tis-30 laus, 123 - 125 °C/0,4 mm, antoi puhtaan amiinin.

Analyysi $C_{19}H_{23}NO_2$:lle

laskettu: C = 76,73; H = 7,80; N = 4,71

havaittu: C = 76,62; H = 7,99; N = 4,98.

35 Edellä esitetyn kanssa analogisilla menetelmillä voidaan valmistaa seuraavat kaavan (1) mukaiset yhdisteet: Cis-2,3-dihydro-N-metyyli-N-(fenyylimetyyli)-1-(4-trifluo-

- rimetyylifenoksi)-1H-indeeni-2-metaaniamiinihydrokloridi
 Sp. 218 °C
 Analyysi $C_{25}H_{24}F_3NO \cdot HCl$:lle
 laskettu: C = 67,03; H = 5,63; N = 3,13
 5 havaittu: C = 67,16; H = 5,57; N = 3,16
 Cis-2,3-dihydro-N,N-dimetyyli-1-fenoksi-1H-indeeni-2-metaaniamiini
 Kp. 110 - 115 °C/0,3 mm
 Analyysi $C_{18}H_{21}NO$:lle
 10 laskettu: C = 80,86; H = 7,92; N = 5,24
 havaittu: C = 80,58; H = 7,93; N = 5,01
 Cis-2,3-dihydro-N,N-dimetyyli-1-(4-trifluorimetyylifenoksi)-1H-indeeni-2-metaaniamiinihydrokloridi
 Sp. 178 - 180 °C
 15 Analyysi $C_{19}H_{20}F_3NO \cdot HCl$:lle
 laskettu: C = 61,37; H = 5,69; N = 3,77
 havaittu: C = 61,23; H = 5,79; N = 3,70
 Cis-4-([2,3-dihydro-1-(2-metoksifenoksi)-1H-inden-2-yyli]-metyyli)morfoliinioksalaatti
 20 Sp. 144 - 145 °C
 Analyysi $C_{21}H_{25}NO_3 \cdot C_2H_2O_4$:lle
 laskettu: C = 64,32; H = 6,34; N = 3,26
 havaittu: C = 64,08; H = 6,47; N = 3,19
 Cis-1-(3,4-dikloorifenoksi)-2,3-dihydro-N,N-dimetyyli-1H-indeeni-2-metaaniamiinihydrokloridi
 25 Sp. 192 - 193 °C
 Analyysi $C_{18}H_{19}Cl_2NO \cdot HCl$:lle
 laskettu: C = 58,00; H = 5,41; N = 3,76
 havaittu: C = 58,11; H = 5,49; N = 3,68
 30 Cis-6-kloori-2,3-dihydro-1-(2-metoksifenoksi)-N,N-dimetyyli-1H-indeeni-2-metaaniaminimaleaatti
 Sp. 141 - 143 °C
 Analyysi $C_{19}H_{22}ClNO_2 \cdot C_4H_4O_4$:lle
 laskettu: C = 61,67; H = 5,85; N = 3,13
 35 havaittu: C = 61,39; H = 5,97; N = 3,01

Cis-2,3-dihydro-N,N-dimetyyli-1-(2-metyylifenoksi)-1H-indeeni-2-metaaniamiinioksalaatti

Cis-2,3-dihydro-1-(3,4-dimetoksifenoksi)-N,N-dimetyyli-1H-indeeni-2-metaaniamiini

5 Esimerkki 2

Cis- ja trans-1,2,3,4-tetrahydro-1-(2-metoksifenoksi)-N,N-dimetyyli-2-naftaleenimetaaniamiini (ei kuulu keksinnön mukaisesti valmistettaviin yhdisteisiin; menetelmä analoginen patenttivaatimuksen 1 menetelmävaihtoehdolle b)

10 Seosta, jossa oli 8,21 g (0,04 mol) trans-1,2,3,4-tetrahydro-2-(N,N-dimetyyliaminometyyli)-1-naftolia, 11,54 g (0,044 mol) trifenyylifosfiinia, 5,46 g (0,044 mol) 2metoksifenolia ja 100 ml bentseeniä, sekoitettiin, ja lisättiin tipoittain 45 minuutin aikana liuos, jossa
15 oli 7,83 g (0,004 mol) 95-%:ista dietyyliatsodikarboksy-laattia 25 ml:ssa bentseeniä. Kahden tunnin kuluttua seos suodatettiin, ja sitä uutettiin kylmällä 3-%:isella vetykloridihapolla. Happouutteet tehtiin emäksisiksi laimealla natriumhydroksidilla ja öljy, joka erottui, uutettiin eetteriin.
20 Liuotin poistettiin, ja jäljelle jäävä öljy kromatografioitiin piihappogeelillä.

Eluointi eetterin ja trikloorimetaanin seoksella (1:1) antoi trans-isomeerin, 1,20 g, kp. 135 - 138 °C/0,4 mm.

25 Analyysi $C_{20}H_{25}NO_2$:lle

laskettu: C = 77,13; H = 8,09; N = 4,50

havaittu: C = 77,15; H = 8,21; N = 4,56.

Eluointi eetterillä antoi cis-isomeerin, 2,64 g. Kp. 135 - 140 °C/0,4 mm.

30 Analyysi $C_{20}H_{25}NO_2$:lle

laskettu: C = 77,13; H = 8,09; N = 4,50

havaittu: C = 77,02; H = 8,05; N = 4,52.

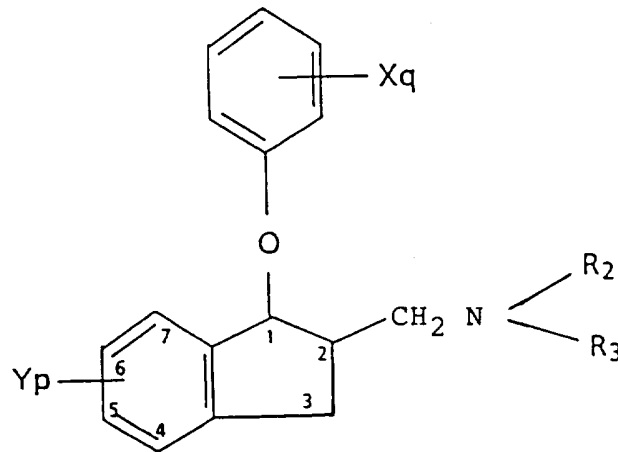
Lähtöaineet edellä esitettyjä reaktioita varten, eli kaaviossa A esitetyt sopivasti substituoidut aminoketonit (2) ja aryylifluoridit/alkoholit saadaan helposti
35

käyttämällä yleisesti saatavissa olevia reagensseja, joita on tarvittaessa modifioitu käyttäen tavanomaisia synteesi-kaavioita, menetelmiä ja tekniikoita, jotka ovat alan asiantuntijoiden hyvin tuntemia.

- 5 Sopiva aminoketonilähtöaine kaavan (1) mukaisille yhdisteille voidaan valmistaa menetelmillä, jotka ovat analogisia US-patenttijulkaisussa 2 947 756 esitetyille menetelmille.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä terapeuttisesti aktiivisten fenoksi-
 indaanimetyyliamiinijohdannaisten valmistamiseksi, joilla
 5 on kaava



jossa p on 0 tai 1, q on 0, 1 tai 2, Y ja X ovat kumpikin
 erikseen alempi alkyyli, alempi alkoksi, CF₃ tai halogeeni
 ja R₂ ja R₃ ovat kumpikin erikseen vety, alempi alkyyli tai
 20 bentsyyli tai R₂ ja R₃ yhdessä typpiätomien kanssa, johon ne
 ovat kiinnittyneet, muodostavat morfolinoryhmän ja niiden
 happoadditiosuolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u
 siitä, että a) saatetaan sopivasti substituoidun 2-ami-
 25 metyyli-indan-1-olin natriumjohdannainen reagoimaan sopi-
 vasti sustituoidun aryylifluoridin kanssa tai b) saatetaan
 sopivasti substituoidun 2-aminometyyli-indan-1-olin nat-
 riumjohdannainen reagoimaan sopivasti substituoidun aryy-
 lialkoholin kanssa trifenyylifosfiinin ja dietoksiatsodi-
 30 karboksylaatin läsnä ollessa ja haluttaessa muutetaan saa-
 tu yhdiste happoadditiosuolakseen.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
 t u n n e t t u siitä, että substituoitu 2-aminometyyli-
 indan-1-oli on 2,3-dihydro-2-(N,N-dimetyyliaminometyyli)-
 35 inden-1-oli ja aryylifluoridi on 2-fluorianisoli.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 2,3-dihydro-1-
(2-metoksifenoksi)-N,N-dimetyyli-1H-indeeni-2-metaaniamiini.

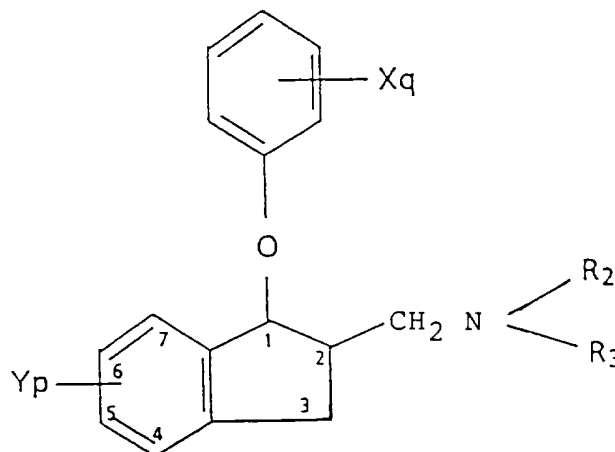
Patentkrav

1. Förfarande för framställning av terapeutiskt aktiva fenoxiindanmetylaminderivat med formeln

5

10

15



20

25

30

vari p är 0 eller 1, q är 0, 1 eller 2, Y och X vardera skilt för sig är lägre alkyl, lägre alkoxi, CF_3 eller halogen och R_2 och R_3 vardera skilt för sig är väte, lägre alkyl eller bensyl eller R_2 och R_3 tillsammans med kväveatomen, vid vilken de är bundna, bildar en morfolinogrupp, och syraadditionssalter därav, k ä n n e t e c k n a t därav, att a) ett natriumderivat av en lämpligt substituerad 2-aminometylindan-1-ol omsätts med en lämpligt substituerad arylfluorid eller b) ett natriumderivat av en lämpligt substituerad 2-aminometylindan-1-ol omsätts med en lämpligt substituerad arylalkohol i närvaro av trifenylfosfin och dietoxiazodikarboxylat, och om så önskas, omvandlas den erhållna föreningen till ett syraadditionssalt därav.

35

2. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att den substituerade 2-aminometylindan-1-olen är 2,3-dihydro-2-(N,N-dimetylaminometyl)inden-1-ol och arylfluoriden är 2-fluoranisol.

3. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man framställer 2,3-dihydro-1-
(2-metoxifenoxi)-N,N-dimetyl-1H-inden-2-metanamin.