



SUOMI - FINLAND  
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS  
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

(12) PATENTTIJULKAISU  
PATENTSKRIFT



F I 0 0 0 1 1 6 3 8 5 B

(10) FI 116385 B

(45) Patentti myönnetty - Patent beviljats

15.11.2005

(51) Kv.lk.7 - Int.kl.7

C07D 213/36

(21) Patentihakemus - Patentansökning

954874

(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag

13.10.1995

(24) Alkuperäpäivä - Löpdag

13.10.1995

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig

15.04.1996

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

14.10.1994 EP 94116223 P

(73) Haltija - Innehavare

1 •Merck Patent GmbH, Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1 •Böttcher, Henning, Theodor-Heuss-Strasse 13, 64287 Darmstadt, SAKSA, (DE)

2 •Devant, Ralf, Frankfurter Landstrasse 135, 64293 Weiterstadt, SAKSA, (DE)

3 •Greiner, Hartmut, Kreuzstrasse 57, 64331 Weiterstadt, SAKSA, (DE)

4 •Bartoszyk, Gerd, Kreuzstrasse 57, 64331 Weiterstadt, SAKSA, (DE)

5 •Berthelon, Jean-Jacques, 8 rue du Panorama, 69005 Lyon, RANSKA, (FR)

6 •Noblet, Marc, 14 petite rue de Monplaisir, 69008 Lyon, RANSKA, (FR)

7 •Zeiller, Jean-Jacques, 50 boulevard E. Réguillon, 69100 Villenbonne, RANSKA, (FR)

8 •Brunet, Michel, 17 allée des Bleuets, 69780 Toussieu, RANSKA, (FR)

(74) Asiamies - Ombud: Kolster Oy Ab

Iso Roobertinkatu 23, 00120 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

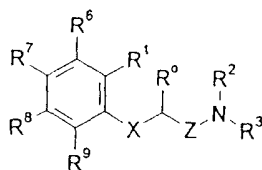
(R)-(-)-2-[5-(4-fluorifenyyli)-3-pyridyyli-metyyliaminometyyli]kromaani keskushermoston sairauksien hoitoa varten  
(R)-(-)-2-[5-(4-fluorifenyl)-3-pyridylmetyliaminometyl]-kroman för behandling av sjukdomar i det centrala nervsystemet

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

DE 4135474 A1

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksintö koskee amino(tio)etterijohdannaisia, joilla on kaava I



I

jossa kaavassa R<sup>0</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, X ja Z ovat määriteltäviä patenttivaihtimuksessa 1, sekä niiden suoloja, jotka ovat keskushermostoon vaikuttavia aineita. Keksintö koskee myös menetelmää kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi sekä niiden käyttöä lääkevalmisteissa.

Uppfinningen avser amino(tio)eterderivat med formeln I, vari R<sup>0</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, X och Z är såsom har definierats i patentkravet 1, och deras salter, vilka är ämnen som påverkar det centrala nervsystemet. Uppfinningen avser även ett förfarande för framställningen av föreningar med formeln I och deras användning som medicinpreparat.

**(R)-(-)-2-[5-(4-fluorifenyyli)-3-pyridyyli-metyyliaminometyyli]kromaani keskushermoston sairauksien hoitoa varten.**

Tämä keksintö koskee (R)-(-)-2-[5-(4-fluorifenyyli)-3-pyridyyli-metyyliaminometyyli]kromaaia, joka on käyttökelpoinen hoidettaessa keskushermoston sairauksia.

Keksinnön tarkoituksena oli löytää uusia yhdisteitä, joita voidaan käyttää lääkkeiden valmistusta varten.

On havaittu, että esillä olevan keksinnön mukainen yhdiste ja sen biosekoittuvat happoadditiosuolat omaavat arvokkaita farmakologisia ominaisuuksia. Siten ne ovat erityisesti aktiivisia keskushermostossa, erityisesti serotoniiniagonisteina ja -antagonisteina. Ne inhiboivat tritiatoitujen serotoniiniligandien sitoutumista hippokampalireseptoreihin [Cossery et al., European J. Pharmacol. 140 (1987), 143 - 155]. Lisäksi ne modifioivat DOPA:n akkumuloitumista aivojuoviossa ja 5-HTP:n akkumuloitumista tumakesaumassa [Seyfried et al., European J. Pharmacol. 160 (1989), 31 -41]. Niillä on myös analgeettisia ja verenpainetta alentavia vaikutuksia; siten katetrisoiduissa, tajuissaan olevissa, spontaanisti kohonneen verenpaineen omaavissa rotissa [kanta: SHR/Okamoto/NIH-MO-CHB-Kisslegg; menetelmä: q.v. Weeks ja Jones, Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 104 (1960), 646 - 648], suoraan mitattu verenpaine alenee yhdisteiden oraalisen antamisen jälkeen. Ne ovat käyttökelpoisia myös aivoinfarktlin (Apoplexia cerebri) jälkiseurausten, kuten halvauksen ja aivoiskemian, ehkäisemiseksi ja kontrolloimiseksi.

Näitä aineita voidaan käyttää hoidettaessa sairauksia, jotka liittyvät häiriöihin serotoniiniergisissä ja dopamiiniergisissä systeemeissä ja jotka sisältävät reseptorit suurella affiniteetillä 5-hydroksitryptamiini- (5HTIA-tyyppi) tai/ja dopamiinireseptoreihin (D2-tyyppi).

Ne ovat sopivia keskushermoston sairauksien hoitamiseksi, kuten ahdistus-, jännitys- ja masennustilojen, keskushermoston aiheuttamien seksuaalisten toimintahäiri-

öiden, häiriöiden unessa tai ruuan imeytymisessä. Lisäksi ne ovat sopivia eliminoimaan kognitiivisia puutteita, parantamaan oppimis- ja muistikykyä ja hoitamaan Alzheimerin tautia. Ne ovat sopivia myös psykoosia (skitsofrenia) varten.

Keksinnön mukaista yhdistettä ja sen biosekoitettavia happoadditiosuoloja voidaan siksi käyttää aktiivisina ainesosina rauhoittavia lääkkeitä, masennuslääkkeitä, neuroleptisiä ja/tai korkean verenpaineen vastaisia lääkkeitä varten, ja myös välituotteina muiden farmaseuttisesti aktiivisten ainesosien valmistamiseksi.

Esillä oleva keksintö koskee (R)-(-)-2-[5-(4-fluorifenyyli)-3-pyridyyli-metyyliaminometyyli]kromaanin ja sen fysiologisesti hyväksyttäviä suoloja.

Keksintö koskee myös menetelmää (R)-(-)-2-[5-(4-fluorifenyyli)-3-pyridyyli-metyyliaminometyyli]kromaanin ja sen suolojen valmistamiseksi. Menetelmälle on tunnusomaista, että 3-(kloorimetyyli)-5-(4-fluorifenyyli)-pyridiini saatetaan reagoimaan (R)-2-aminometyylikromaanin kanssa ja/tai näin saatu emäs muutetaan suolakseen käsittelemällä hapolla.

Keksintö koskee lisäksi menetelmää farmaseuttisten valmisteiden valmistamiseksi. Menetelmälle on tunnusomaista, että (R)-(-)-2-[5-(4-fluorifenyyli)-3-pyridyyli-metyyliaminometyyli]kromaanin ja/tai sen biologisesti hyväksyttävä suola muutetaan sopivaan annosmuotoon yhdessä vähintään yhden kiinteän, nestemäisen tai puolinessemäisen täyteaineen tai adjuvantin kanssa.

Keksintö koskee edelleen farmaseuttista valmistetta, jolle on tunnusomaista, että se sisältää (R)-(-)-2-[5-(4-fluorifenyyli)-3-pyridyyli-metyyliaminometyyli]kromaanin ja/tai sen biologisesti hyväksyttävää suola.

Lisäksi keksintö koskee (R)-(-)-2-[5-(4-fluorifenyyli)-3-pyridyyli-metyyliaminometyyli]kromaanin ja/tai sen biologisesti hyväksyttävien suolojen käyttöä lääkkeen valmistamiseksi.

Valmistettaessa keksinnön mukaista yhdistettä muulla tavalla se tapahtuu sinänsä tunnetuilla menetelmillä, kuten niillä, jotka on kuvattu kirjallisuudessa [esim. standarditeoksissa, kuten Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie (Methods of Organic Chemistry), Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart; Organic Reactions, John Wiley & Sons, Inc., New York], nimittäin käyttäen reaktioolosuhteita, kuten niitä, jotka ovat tunnettuja ja sopivia mainituille reaktioille. On myös mahdollista käyttää sinänsä tunnettuja variantteja, joita ei mainita tässä yksityiskohtaisemmin.

Jos halutaan, lähtöaineet keksinnön mukaiselle menetelmälle voidaan muodostaa myös in situ siten, että niitä ei eristetä reaktioseoksesta, vaan saatetaan heti reagoimaan edelleen, jolloin saadaan kaavan I mukaiset yhdisteet.

Lähtöyhdisteiden reaktio etenee menetelmien mukaisesti, kuten niiden, jotka ovat tunnettuja kirjallisuudesta amiinien alkyloimiseksi. Komponentit voidaan sulattaa yhdessä liuottimen ollessa poissa, suljetussa putkessa tai autoklaavissa, jos tarpeen. On kuitenkin myös mahdollista saattaa yhdisteet reagoimaan inertin liuottimen ollessa läsnä. Esimerkkejä sopivista liuottimista ovat hiilivedyt, kuten bentseeni, tolueeni tai ksyleeni; ketonit, kuten asetoni tai butanoni; alkoholit, kuten metanoli, etanoli, isopropanoli tai n-butanoli; eetterit, kuten tetrahydrofuraani (THF) tai dioksaani; amidit, kuten dimetyyliformamidi (DMF) tai N-metyylipyrrolidoni; tai nitriilit, kuten asetonitriili, tai muuten, jos halutaan, näiden liuottimien seokset toistensa kanssa tai seokset veden kanssa. Voi olla edullista lisätä happosideaine, esimerkiksi alkalimetalli- tai maa-alkalimetallihydroksidi, -karbonaatti tai -bikarbonaatti tai muu heikon hapon alkalimetalli- tai maa-alkalimetallisuola, edullisesti kalium-, natrium- tai kalsiumsuola, tai lisätä orgaaninen emäs, kuten trietyyliamiini, dimetyylianiiliini, pyridiini tai kinoliini, tai

ylimäärä amiinikomponenttia. Reaktioaika on muutamista minuuteista 14 vuorokauteen riippuen käytetyistä olosuhteista, ja reaktiolämpötila on välillä noin 0 - 150 °C, normaalisti välillä 20 - 130 °C.

5           Keksinnön mukainen yhdiste voi omata yhden tai useamman asymmetriakeskuksen. Valmistettaessa yhdiste voidaan siksi saada rasemaatteina tai muuten optisesti aktiivisessa muodossa, jos käytetään optisesti aktiivisia lähtöaineita.

10           Keksinnön mukainen yhdiste voidaan muuttaa hapolla vastaavaksi happoadditiosuolaksi. Hapot, jotka tuottavat biosekoittuvia suoloja, ovat sopivia tätä reaktiota varten. Siten on mahdollista käyttää epäorgaanisia happoja, esim. rikkihappoa, hydrohalogeenihappoja, kuten kloorivetyhappoa tai bromivetyhappoa, fosforihappoja, kuten orto-  
15 fosforihappoa, typpihappoa ja sulfamiinihappoa, samoin kuin orgaanisia happoja, so. erityisesti alifaattisia, alisyklisiä, aralifaattisia, aromaattisia tai heterosyklisiä monoemäksisiä tai polyemäksisiä karboksyyli-, sulfoni-  
20 tai rikkihappoja, kuten muurahaishappoa, etikkahappoa, propionihappoa, pivaliinihappoa, dietyylietikkahappoa, malonihappoa, meripihkahappoa, pimeliinihappoa, fumaarihappoa, maleiinihappoa, maitohappoa, viinihappoa, omenahappoa, bentsoehappoa, salisyylihappoa, 2-fenyylipropioni-  
25 happoa, sitruunahappoa, glukonihappoa, askorbiinihappoa, nikotiinihappoa, isonikotiinihappoa, metaanisulfonyl- tai etaanisulfonylhappoa, etaanidisulfonylhappoa, 2-hydroksietaanisulfonylhappoa, bentseenisulfonylhappoa, p-tolueenisulfonylhappoa, naftaleenimonosulfonyl- ja naftaleenidisulfonyl-  
30 fonylhappoja ja lauryylirikkihappoa.

          Keksintö koskee edelleen yhdisteen ja sen biosekoittuvien suolojen käyttöä farmaseuttisten valmisteiden valmistamiseksi, erityisesti ei-kemiallisella reitillä. Tätä tarkoitusta varten ne voidaan muuttaa sopivaksi an-  
35 nosmuodoksi yhdessä vähintään yhden täyteaineen tai adju-

vantin kanssa ja, jos sopivaa, yhdistelmässä yhden tai useamman lisänä olevan aktiivisen ainesosan kanssa.

Keksintö koskee edelleen koostumuksia, erityisesti farmaseuttisia valmisteita, jotka sisältävät keksinnön mu-  
5 kaista yhdistettä ja/tai sen biosekoittuvaa suolaa. Näitä valmisteita voidaan käyttää lääkkeinä ihmis- tai eläinlääketieteessä. Mahdollisia täyteaineita ovat orgaaniset tai epäorgaaniset aineet, jotka ovat sopivia enteraalista (esim. oraalista), parenteraalista tai paikallista anta-  
10 mista varten ja jotka eivät reagoi uusien yhdisteiden kanssa, esimerkkejä tällaisista täyteaineista ovat vesi, kasvisöljyt, bentsyylialkoholit, polyetyleeniglykolit, gelatiini, hiilihydraatit, kuten laktoosi tai tärkkelys, magnesiumstearaatti, talkki ja vaseliini. Tabletteja, päällystettyjä tabletteja, kapsелеita, siirappimaisia ai-  
15 neita, mehuja, tippoja tai peräpuikkoja käytetään erityisesti enteraalista antamista varten, liuoksia, edullisesti öljymäisiä tai vesipitoisia liuoksia, samoin kuin suspensioita, emulsioita tai siirrännäisiä käytetään parenteraalista antamista varten ja salvoja, voiteita tai pulvereita  
20 käytetään paikallista antamista varten. Yhdisteitä voidaan myös lyofilisoida ja saatuja lyofilisaatteja käyttää esim. valmistamaan injektoitavia valmisteita. Mainitut valmisteet voidaan steriloida ja/tai ne voivat sisältää adjuvantteja, kuten voiteluaineita, säilöntäaineita, stabi-  
25 lointiaineita ja/tai kostutusaineita, emulgointiaineita, suoloja osmoottiseen paineeseen vaikuttamista varten, puskuriaineita, väriaineita, maunkorjaajia ja/tai makuaineita. Jos halutaan, ne voivat sisältää myös yhden tai useamman  
30 lisänä olevan aktiivisen ainesosan, esim. yhden tai useamman vitamiinin.

Keksinnön mukaista yhdistettä ja sen biosekoittuvia suoloja voidaan käyttää ihmis- tai eläinkehon terapeuttista hoitoa varten ja sairauksien kontrolloimiseksi.  
35 Niitä voidaan käyttää keskushermoston sairauksien, kuten jännityksen, masennuksen ja/tai psykoosien, ja korkean ve-

renpaineen hoidon sivuvaikutusten hoitamista varten (esim. a-metyylidopalla). Yhdisteitä voidaan käyttää myös endokrinologiassa ja gynekologiassa, esim. akromegalian, sukupuolirauhasten alikehittyneisyyden, lakanneiden kuukautisten, premenstruaalisyndrooman ja ei-toivotun synnytyksen jälkeisen maidonerityksen terapeuttista hoitamista varten, ja myös aivosairauksien (esim. migreenin) ehkäisyä ja terapiaa varten, erityisesti geriatriassa tavalla, joka on samanlainen kuin tiettyjen ergot-alkaloidien, ja aivoinfarktin (Apoplexia Cerebri) jälkiseurausten, kuten halvauksen ja aivoiskemian, kontrolloimiseksi.

Lisäksi yhdiste on sopiva eliminoimaan kognitiivisia puutteita, parantamaan oppimis- ja muistikykyä ja hoitamaan Alzheimerin tautia.

Näissä hoidoissa keksinnön mukaista yhdistettä annetaan normaalisti analogisesti tunnettujen, kaupallisesti saatavilla olevien valmisteiden kanssa (esim. bromikriptiini, dihydroergokorniini), edullisesti annoksissa välillä noin 0,2 - 500 mg, erityisesti välillä 0,2 - 50 mg annosyksikköä kohti. Vuorokausiannos on edullisesti välillä noin 0,001 - 10 mg/kg kehon painoa. Alhaiset annokset (noin 0,2 - 1 mg annosyksikköä kohti; noin 0,001 - 0,005 mg/kg kehon painoa) ovat erityisen sopivia käytettäväksi migreenin vastaisina valmisteina; annokset välillä 10 - 50 mg annosyksikköä kohti ovat edullisia muita oireita varten. Kunkin yksittäisen potilaan tietty annos riippuu kuitenkin hyvin monista tekijöistä, esimerkiksi tietyn käytetyn yhdisteen aktiivisuudesta, iästä, kehon painosta, yleisestä terveydentilasta, sukupuolesta, ruokavaliosta, antamisen ajasta ja menetelmästä, erityisnopeudesta, lääkeryhdistelmästä ja tietyn sairauden vakavuudesta, johon terapiaa sovelletaan. Oraalinen antaminen on edullinen.

Seuraavissa esimerkeissä "käsittely tavanomaisella tavalla" tarkoittaa: Vesi lisätään, jos se on tarpeen, uuttaminen suoritetaan metyleenikloridilla, orgaaninen faasi erotetaan, kuivataan natriumsulfaatilla ja suodate-

taan, suodos haihdutetaan ja jäännös puhdistetaan kromatografialla silikageelillä ja/tai kiteyttämällä. Lämpötilat annetaan celsiusasteina.

#### **Esimerkki 1**

5 Liuosta, jonka muodostaa 2,8 g 2-aminometyyli-  
kromaania [saatavissa saattamalla 3-(2-hydroksifenyyli)-  
propanaali reagoimaan KCN:n kanssa ja myöhemmin 2-syaani-  
kromaanin katalyyttisellä pelkistyksellä] ja 2,2 g 3-  
10 (kloorimetyyli)pyridiiniä 250 ml:ssa DMF:a, sekoitetaan  
yhdessä 1 g:n kanssa N-metyylimorfoliinia 12 tunnin ajan  
20 °C:ssa ja käsitellään tavanomaisella tavalla, jolloin  
saadaan N-(3-pyridyylimetyyli)-N-(2-kromanyylimetyyli)-  
amiini. Sekoittaen 0,5 ekvivalentin kanssa maleiinihappoa  
100 ml:ssa etanolia saadaan maleaatti, sp. 163 - 164 °C.

15 Enantiomeerisen yhdisteen valmistus:

#### **Esimerkki 2**

Liuosta, jonka muodostavat 4,5 g 2-aminometyyli-  
kromaania [saatavissa saattamalla 3-(2-hydroksifenyyli)-  
propanaali reagoimaan KCN:n kanssa ja myöhemmin 2-syaani-  
20 kromaanin katalyyttisellä reaktiolla] ja 3,9 g tosyylipro-  
liinia 190 ml:ssa etanolia, palautusjäähdytetään 15 mi-  
nuuttia. Myöhemmin liuos jäähdytetään 5 °C:seen, samalla  
kun sitä sekoitetaan. Jäähdytysprosessin aikana lisättiin  
muutamia kiteitä puhdasta (R)-2-aminometyylikromaania.  
25 Liuos pidettiin sekoittaen 5 °C:ssa 18 tunnin jakson ajan  
ja myöhemmin erotettiin puhdas enantiomeeri (R)-2-  
aminometyylikromaani. Kiteytysmenetelmää toistettiin kaksi  
kertaa kiteillä, jotka johdettiin ensimmäisestä kiteytyk-  
sestä, jotta saataisiin enantiomeerinen ylimäärä yli 99 %.

30 Myöhemmin (R)-2-aminometyylikromaani saatettiin  
reagoimaan 3-(kloorimetyyli)-5-(4-fluorifenyyli)pyridiinin  
kanssa analogisesti esimerkin 1 kanssa, jolloin saatiin  
(R)-(-)-2-[5-(4-fluorifenyyli)-3-pyridyylimetyyliaminome-  
tyyli]kromaani [= (R)-(-)-1N-[5-(4-fluorifenyyli)-3-pyri-  
35 dyylimetyyli]-N-(2-kromanyylimetyyli)amiini]. Sekoittaen



0,1 N kloorivetyhappoliuoksen kanssa saadaan divetykloridi, sp. 234 - 235 °C;  $[\alpha]^{20} = -65^\circ$  (c = 1, metanoli).

Alla olevat esimerkit koskevat farmaseuttisia valmisteita.

5           **Esimerkki A:** Injektioviaalit

Liuoksen, jonka muodostavat 100 g kaavan I mukaisista aktiivista yhdistettä ja 5 g dinatriumvetyfosfaattia 3 l:ssa kaksinkertaisesti tislattua vettä, pH säädetään arvoon 6,5 2 N kloorivetyhapolla, steriilisodatetaan, 10 täytetään injektioviaaleihin ja lyofilisoidaan käyttäen steriilejä olosuhteita, ja viaalit suljetaan steriilillä tavalla. Kukin injektioviaali sisältää 5 mg aktiivista yhdistettä.

**Esimerkki B:** Peräpuikot

15           Seos, jonka muodostaa 20 g kaavan I aktiivista yhdistettä, fuusioidaan 100 g:n kanssa soijalesitiiniä ja 1 400 g:n kanssa kaakaovoita, ja seos kaadetaan muotteihin ja annetaan jäähtyä. Kukin peräpuikko sisältää 20 mg aktiivista yhdistettä.

20           **Esimerkki C:** Liuos

Liuos, jonka muodostavat 1 g kaavan I mukaista aktiivista yhdistettä, 9,38 g  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ :a, 28,48 g  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ :a ja 0,1 g bentsalkoniumkloridia, valmistetaan 940 ml:aan kaksinkertaisesti tislattua vettä. Liuoksen pH säädetään arvoon 6,8, tehdään 1 l:ksi ja steriloidaan säteilyttämällä. Tätä liuosta voidaan käyttää silmätippojen muodossa.

**Esimerkki D:** Salva

30           500 mg kaavan I mukaista aktiivista yhdistettä sekoitetaan 99,5 g:n kanssa vaseliinia käyttäen aseptisia olosuhteita.

**Esimerkki E:** Tabletit

35           Seos, jonka muodostavat 100 g kaavan I mukaista aktiivista yhdistettä, 1 kg laktoosia, 600 g mikrokiteistä selluloosaa, 600 g maissitärkkelystä, 100 g polyvinyylipyrrolidonia, 80 g talkkia ja 10 g magnesiumstearaattia,

puristetaan, jolloin saadaan tabletteja tavallisella tavalla niin, että kukin tabletti sisältää 10 mg aktiivista yhdistettä.

**Esimerkki F:** Päälystetyt tabletit

5           Tabletit puristetaan, kuten esimerkissä E on mainittu, ja päälystetään sitten tavanomaisella tavalla sakkaroosi-, maissitärkkelys-, talkki-, tragantti- ja väriainepäälysteellä.

**Esimerkki G:** Kapselit

10           Kovagelatiinikapselit täytetään kaavan I mukaisella aktiivisella yhdisteellä tavanomaisella tavalla niin, että kukin kapseli sisältää 5 mg aktiivista yhdistettä.

**Esimerkki H:** Inhalaatiosuihke

15           14 g kaavan I mukaista aktiivista yhdistettä liuotetaan 10 l:aan isotonista NaCl-liuosta ja liuoksella täytetään kaupallisesti saatavilla olevat suihkesäiliöt, joissa on pumppumeکانismi. Liuos voidaan suihkuttaa suuhun tai nenään. Yksi suihke (noin 0,1 ml) vastaa noin 0,14 mg:n annosta.

20



**Patenttivaatimukset**

1. (R)-(-)-2-[5-(4-fluorifenyyli)-3-pyridyyli-metyyliaminometyyli]-kromaani ja sen fysiologisesti hyväksyttävät suolat.

2. Menetelmä (R)-(-)-2-[5-(4-fluorifenyyli)-3-pyridyyli-metyyliaminometyyli]-kromaanin ja sen suolojen valmistamiseksi, tunnetaan siitä, että 3-(kloorimetyyli)-5-(4-fluorifenyyli)-pyridiini saatetaan reagoidaan (R)-2-aminometyylikromaanin kanssa ja/tai näin saatu emäs muutetaan suolakseen käsittelemällä hapolla.

3. Menetelmä farmaseuttisten valmisteiden valmistamiseksi, tunnetaan siitä, että (R)-(-)-2-[5-(4-fluorifenyyli)-3-pyridyyli-metyyliaminometyyli]-kromaani ja/tai sen biologisesti hyväksyttävä suola muutetaan sopivaan annosmuotoon yhdessä vähintään yhden kiinteän, neste-mäisen tai puolinestemäisen täyteaineen tai adjuvantin kanssa.

4. Farmaseuttinen valmiste, tunnetaan siitä, että se sisältää (R)-(-)-2-[5-(4-fluorifenyyli)-3-pyridyyli-metyyliaminometyyli]-kromaanin ja/tai sen biologisesti hyväksyttävää suolaa.

5. (R)-(-)-2-[5-(4-fluorifenyyli)-3-pyridyyli-metyyliaminometyyli]-kromaanin tai sen biologisesti hyväksyttävien suolojen käyttö lääkkeen valmistamiseksi.

6. (R)-(-)-2-[5-(4-fluorifenyyli)-3-pyridyyli-metyyliaminometyyli]-kromaanin tai sen biologisesti hyväksyttävien suolojen käyttö lääkkeen valmistamiseksi, joka on tarkoitettu keskushermoston sairauksien hoitoon.

7. Patenttivaatimuksen 6 mukainen käyttö, tunnetaan siitä, että keskushermoston sairaudet käsittävät ahdistus- ja masennustilat, Alzheimerin taudin ja skitsofrenian.

**Patentkrav**

1. (R)-(-)-2-[5-(4-fluorfenyl)-3-pyridylmetylamino-  
metyll]-kroman och fysiologiskt godtagbara salter därav.

5 2. Förfarande för framställning av (R)-(-)-2-[5-(4-fluorfenyl)-3-pyridylmetylamino-  
metyll]-kroman och salter därav, k ä n n e t e c k n a t av att 3-(klormetyl)-5-(4-fluorfenyl)-pyridin omsätts med (R)-2-aminometylkroman och/eller att den så erhållna basen omvandlas till ett  
10 salt därav genom behandling med en syra.

3. Förfarande av framställning av farmaceutiska preparat, k ä n n e t e c k n a t av att (R)-(-)-2-[5-(4-fluorfenyl)-3-pyridylmetylamino-  
metyll]-kroman och/eller ett biologiskt godtagbart salt därav omvandlas till en  
15 lämplig doseringsform tillsammans med minst ett fast, vätskeformigt eller halvvätskeformigt fyllmedel eller adjuvant.

4. Farmaceutiskt preparat, k ä n n e t e c k n a t av att det innehåller (R)-(-)-2-[5-(4-fluorfenyl)-  
20 3-pyridylmetylamino-  
metyll]-kroman och/eller biologiskt godtagbart salt därav.

5. Användning av (R)-(-)-2-[5-(4-fluorfenyl)-3-pyridylmetylamino-  
metyll]-kroman eller ett biologiskt godtagbart salt därav för framställning av ett läkemedel.

25 6. Användning av (R)-(-)-2-[5-(4-fluorfenyl)-3-pyridylmetylamino-  
metyll]-kroman eller ett biologiskt godtagbart salt därav för framställning av ett läkemedel för behandling av sjukdomar i det centrala nervsystemet.

7. Användning enligt patentkrav 6, k ä n n e t e c k n a t av att sjukdomarna i det centrala nervsystemet omfattar ångest- och depressionstillstånd, Alzheimers sjukdom eller schizofreni.  
30