

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) FI 924159 A7

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **924159**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
**C07D295/135
C07D295/155
C07D295/192**

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **17.09.1992**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **17.09.1992**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **19.03.1993**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

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

18.09.1991 GB 9119920

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Glaxo Group Limited, 980 Great West Road, BRENTFORD MIDDLESEX TW8 9GS, ISO-BRITANNIA, (GB)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Oxford, Alexander William, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

2 • Mitchell, William Leonard, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

3 • Bradshaw, John, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

4 • Clitherow, John Watson, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

5 • Campbell, Ian Baxter, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Leitzinger Oy, High Tech Center, Tammasaarenkatu 1, 00180 Helsinki

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

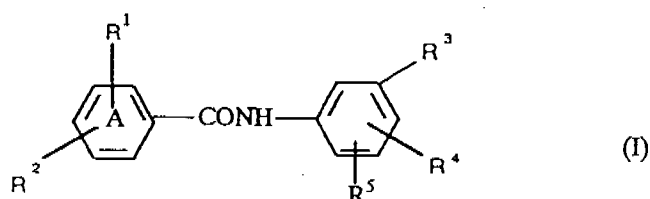
Bentsanilidijohdokset

Benzanilidderivat

Bentsanilidijohdannaiset. - Benzanilidderivat.

Tämä keksintö koskee uusia bentsanilidijohdannaisia, menetelmiä niiden valmistamiseksi ja niitä sisältäviä farmaseuttisia koostumuksia.

Keksinnön mukaisesti aikaansaamme yleisen kaavan I mukaisia yhdisteitä:

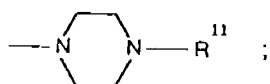


tai niiden fysiologisesti hyväksyttävän suolan tai solvaatin (esimerkiksi hydraatin), jossa

R¹ on halogeeni tai vetyatomi tai C₁₋₆-alkyyli- tai C₁₋₆-alkoksiryhmä;

R² on fenyyli-ryhmä, joka on mahdollisesti substituoitu 1 tai 2 substituentilla joukosta halogeeniatomi, C₁₋₆-alkyyli-, hydroksi-C₁₋₆-alkyyli-, C₁₋₆-alkoksi-, hydroksi-, -CF₃, -CN, -NO₂, -CO₂R¹⁰, -COR⁶, -SR⁶, -SOR⁶, -SO₂R⁶, -CR⁶=NOR⁷, -CONR⁶R⁷, -CONR⁶(CH₂)_mCO₂R⁷, -CONR⁶(CH₂)_mOC₁₋₄-alkyyli-, -SO₂NR⁶R⁷, -CO(O)NR⁶R⁷, -(CH₂)_nNR⁶R⁹, -(CH₂)_nOC(O)C₁₋₄-alkyyli- tai C₁₋₄-alkoksialkyyli-ryhmä, joka on mahdollisesti substituoitu C₁₋₄-alkoksi- tai hydroksiryhmällä;

R³ on ryhmä



R⁴ ja R⁵, jotka voivat olla samat tai erilaisia, ovat kumpikin toisistaan riippumatta vetyatomi tai halogeeniatomi, tai ryhmä joukosta hydroksi, C₁₋₆-alkoksi tai C₁₋₆-alkyyli;

R⁶, R⁷ ja R⁹, jotka voivat olla samat tai erilaisia, ovat kukin

toisistaan riippumatta vetyatomi tai C_{1-6} -alkyyli-ryhmä;
tai $-NR^6R^7$ muodostaa tyydyttyneen heterosyklisen renkaan, jossa on 4, 5 tai 6 rengasjäsentä jotka, kun läsnä on 6 rengasjäsentä, voivat mahdollisesti sisältää renkaassa yhden happi- tai rikkiatomin;

R^9 on vetyatomi tai ryhmä joukosta C_{1-6} -alkyyli, $-COR^{12}$ tai $-SOR^{13}$;

tai NR^8R^9 muodostaa tyydyttyneen heterosyklisen renkaan, jossa on 5 tai 6 rengasjäsentä, ja joka voi mahdollisesti olla substituoitu oksoryhmällä, ja kun läsnä on 6 rengasjäsentä, voi mahdollisesti sisältää renkaassa yhden happi- tai rikkiatomin;

R^{10} on vetyatomi tai C_{1-6} -alkyyli-ryhmä, joka on mahdollisesti substituoitu 1 tai 2 substituentilla joukosta C_{1-6} -alkyyli-ryhmä, C_{1-6} -alkoksiryhmä, hydroksi tai $-NR^6R^7$;

R^{11} on vetyatomi tai C_{1-6} -alkyyli-ryhmä;

R^{12} on vetyatomi tai ryhmä joukosta C_{1-6} -alkyyli, C_{1-6} -alkoksi tai C_{1-4} -alkoksialkyyli-ryhmä;

R^{13} on C_{1-6} -alkyyli- tai fenyyli-ryhmä;

m on kokonaisluku 1 - 3; ja

n on 0 tai kokonaisluku 1 - 3.

On ymmärrettävä, että keksintö ottaa huomioon yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden kaikki geometriset ja optiset isomeerit ja niiden seokset, mukaan lukien niiden raseemiset seokset.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden fysiologisesti hyväksyttäviä suoloja ovat mm. happoadditiosuolat, jotka on muodostettu epäorgaanisilla tai orgaanisilla hapoilla (esimerkiksi hydrokloridit, hydrobromidit, sulfaatit, fosfaatit, bentsoaatit, naftoaatit, hydroksinaftoaatit, p-tolueenisulfonaatit, metaanisulfoonaatit, sulfamaatit, askorbaatit, tartraatit, sitraatit, oksalaatit, maleaatit, salisylaatit, fumaraatit, sukkinaatit, laktaatit, glutaraatit, glukonaatit, asetaatit tai trikarballylaatit), ja mikäli sopivaa, epäorgaaniset emässuolat kuten alkali-metallisuolat (esimerkiksi natriumsuolat).

Kaavan I mukaisissa yhdisteissä käsite ' C_{1-6} -alkyyli' tai ' C_{1-6} -alkoksi' ryhmänä tai ryhmän osana tarkoittaa, että ryhmä on suoraketjuinen tai haaroittunut ja koostuu 1 - 6 hiiliatomiasta. Esimerkkejä sopivista alkyyliryhmistä ovat mm. metyyli, etyyli, n-propyyli, i-propyyli, n-butyli, s-butyli ja t-butyli. Esimerkkejä sopivista alkoksiryhmistä ovat mm. metoksi, etoksi, n-propoksi, i-propoksi, n-butoksi, s-butoksi ja t-butoksi. Käsite 'halogeeni' ryhmän R^2 määritelmässä tarkoittaa fluoria, klooria, bromia tai jodia.

Edellä olevan määritelmän puitteissa, jos $-NR^6R^7$ tai $-NR^8R^9$ on tyydyttynyt heterosyklinen rengas, nämä sisältävät 5 tai 6 rengasjäsentä, joista yksi (jos läsnä on 6 rengasjäsentä) voi olla happi- tai rikkiatomi. Sopivia heterosyklisiä ryhmiä ovat pyrrolidino-, piperidino-, morfolino- tai tiomorfolinoryhmä.

Kun tyydyttyneen heterosyklisen renkaan muodostaa ryhmä $-NR^6R^9$ ja mainittu rengas on substituoitu oksoryhmällä, sopivia heterosyklisiä ryhmiä ovat mm. 2-okso-1-pyrrolidino-, 4-okso-3-tiatsolidino- tai 2-oksotetrahydro-1,3-tiatsinoryhmä.

Ryhmä R^2 voi edullisesti olla kiinnittynyt betseenirenkään A meta- tai edullisemmin para-asemaan suhteessa amidisidokseen.

Jos ryhmän R^2 fenyyli-ryhmä on substituoitu yhdessä ainoalla edellä määritellyllä atomilla tai ryhmällä, niin substituentti on edullisesti kiinnittynyt yleisessä kaavassa I fenyyli-reenkaan A meta- tai para-asemaan. Jos ryhmän R^2 fenyyli-ryhmä on substituoitu kahdella edellä määritellyllä atomilla tai ryhmällä, niin toinen substituentti on edullisesti kiinnittynyt para-, ja toinen orto-asemaan suhteessa yleisen kaavan I fenyyli-reenkaan A sidokseen nähden.

Yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden edullinen ryhmä on sellainen, jossa R^2 on fenyyli-ryhmä, joka on substituoitu yhdellä

tai kahdella yleisessä kaavassa I määritellyistä substituentista, jossa toinen substituentti on para-asemassa yleisen kaavan I fenyyliarenkaan A sidokseen nähden ja toinen substituentti on orto-asemassa yleisen kaavan I fenyyliarenkaan A sidokseen nähden.

Toinen yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden edullinen ryhmä on sellainen, jossa R^2 on fenyyli-ryhmä, joka on substituoitu yhdellä yleisessä kaavassa I määritellyistä substituentista, jossa mainittu substituentti on para-asemassa yleisen kaavan I fenyyliarenkaan A sidokseen nähden.

Edelleen eräs yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden edullinen ryhmä on sellainen, jossa R^2 on fenyyli-ryhmä, joka on mahdollisesti substituoitu yhdellä tai kahdella substituentilla joukosta halogeeniatomi; tai C_{1-6} -alkyyli-, erityisesti metyyli-ryhmä; hydroksimetyyli; hydroksi; $-CN$; $-COR^6$, jossa R^6 on C_{1-6} -alkyyli-, erityisesti metyyli-, etyyli-, propyyli- tai butyyli-ryhmä; $-SR^6$, jossa R^6 on C_{1-6} -alkyyli-, erityisesti metyyli-ryhmä; $-SOR^6$, jossa R^6 on C_{1-6} -alkyyli-, erityisesti metyyli-ryhmä; $-CR^6=NOR^7$, jossa R^6 on vetyatomi tai C_{1-6} -alkyyli-, erityisesti metyyli-ryhmä, ja R^7 on vetyatomi tai C_{1-6} -alkyyli-, erityisesti metyyli-ryhmä; $-CONR^6R^7$, jossa R^6 ja R^7 ovat kumpikin toisistaan riippumatta C_{1-6} -alkyyli-, erityisesti metyyli-ryhmiä, tai $-NR^6R^7$ muodostaa tyydyttyneen heterosyklisen ryhmän, jossa on 6 jäsentä ja sisältää renkaassa yhden happitomin, erityisesti morfoliinorenkas; $-CONR^6(CH_2)_nOC_{1-4}$ -alkyyli, jossa R^6 on C_{1-6} -alkyyli, erityisesti metyyli-ryhmä, ja n on 2, erityisesti ryhmä $-CON(CH_3)(CH_2)_2OCH_3$; $-SO_2NR^6R^7$, jossa R^6 ja R^7 ovat kumpikin toisistaan riippumatta vetyatomi tai C_{1-6} -alkyyli-, erityisesti metyyli-ryhmä; $-C(O)NR^6R^7$, jossa R^6 ja R^7 ovat kumpikin toisistaan riippumatta C_{1-6} -alkyyli-, erityisesti metyyli-ryhmä; $-(CH_2)_nNR^6R^7$, jossa R^6 on vetyatomi tai C_{1-6} -alkyyli-, erityisesti metyyli-ryhmä, R^7 on C_{1-6} -alkyyli-, erityisesti metyyli-ryhmä, tai $-COR^{1,2}$ (jossa $R^{1,2}$ on C_{1-6} -alkyyli-, erityisesti

metyyli-ryhmä, C_{1-6} -alkoksi-, erityisesti metoksi- tai etoksi-ryhmä, tai C_{1-4} -alkoksialkyyli-, erityisesti metoksimetyyli-ryhmä) tai $-SO_2R^{13}$ (jossa R^{13} on C_{1-6} -alkyyli-, erityisesti metyyli-ryhmä) tai $-NR^8R^9$ muodostaa tyydyttyneen heterosyklisen ryhmän, jossa on 6 rengasjäsentä ja sisältää renkaassa yhden happi- tai rikkiatomin, erityisesti morfolino- tai tiomorfolinorengas, ja n on 0, 1 tai 2; tai C_{1-4} -alkoksialkyyli-, erityisesti metoksimetyyli- tai metoksietyyli-ryhmä, joka on substituoitu C_{1-4} -alkoksi-, erityisesti metoksiryhmällä.

Toinen edullinen yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden ryhmä on sellainen, jossa R^2 on fenyyli-ryhmä, joka on substituoitu ryhmällä joukosta hydroksimetyyli-, hydroksi-, $-COCH_3$, $-SOCH_3$, $-C(CH_3)=NOH$, $-CON(CH_3)_2$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHCH_3$, $-SO_2N(CH_3)_2$, $-OC(O)N(CH_3)_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_3)COCH_3$, $-CH_2NHCO_2CH_3$, $-CH_2N(CH_3)COCH_2OCH_3$, $-NHSO_2CH_3$,



ja on mahdollisesti lisäksi substituoitu klooriatomilla tai metyyli-ryhmällä.

Myös edullinen on yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden ryhmä, jossa R^1 on vetyatomi tai C_{1-6} -alkyyli-, erityisesti metyyli-ryhmä.

Toinen yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden edullinen ryhmä on sellainen, jossa R^4 on kiinnittynyt para-asemaan suhteessa amidisidokseen.

Edelleen edullinen on yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden ryhmä, jossa R^4 on halogeeniatomi, erityisesti fluori- tai

klooriatomi, tai hydroksi- tai C_{1-6} -alkoksi-, erityisesti metoksiryhmä.

Myös edullinen on yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden ryhmä, jossa R^5 on vetyatomi.

Edelleen edullinen on yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden ryhmä, jossa R^5 on halogeeniatomi, erityisesti kloori- tai fluoriatomi.

Vielä edelleen edullinen on yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden ryhmä, jossa R^{11} on C_{1-6} -alkyyli-, erityisesti metyyli-ryhmä.

Erityisen edullisia yleisen kaavan I mukaisia yhdisteitä ovat mm.:

N-[4-metoksi-3-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)fenyyli]-2-metyyli-4'-(metyylisulfinyyli)-[1,1'-bifenyyli]-4-karboksamidi;
 4'-asetyyli-N-[4-metoksi-3-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)fenyyli]-2-metyyli-[1,1'-bifenyyli]-4-karboksamidi;
 N-[4-metoksi-3-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)fenyyli]-2'-metyyli-4'-metyyliamino-[1,1'-bifenyyli]-4-karboksamidi;
 etyyli-[4'-[[[4-metoksi-3-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)]fenyyli]amino]karbonyyli]-2-metyyli-([1,1'-bifenyyli]-4-yyli)]metyylikarbamaatti;
 4'-[[[4-metoksi-3-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)fenyyli]amino]karbonyyli]-2'-metyyli-[1,1'-bifenyyli]-4-dimetyylikarbamaatti;
 N'-[[[4-metoksi-3-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)fenyyli]-2'-metyyli]-N-[4-metoksi-3-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)fenyyli]-2'-metyyli-[1,1'-bifenyyli]-4-karboksamidi;

ja niiden fysiologisesti hyväksyttävät suolat ja solvaatit.

Edelleen edullisia yleisen kaavan I mukaisia yhdisteitä ovat mm.:

4'-asetyyli-2'-trifluorimetyyli-N-[4-metoksi-3-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)fenyyli]-[1,1'-bifenyyli]-4-karboksamidi;
 N-[4-bromi-3-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)fenyyli]-N',N',2'-trimetyyli-[1,1'-bifenyyli]-4,4'-dikarboksamidi;
 4'-hydroksi-N-[4-metoksi-3-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)fenyyli]-[1,1'-bifenyyli]-4-karboksamidi;
 4'-asetyyli-N-[4-metoksi-3-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)fenyyli]-2'-metyyli-[1,1'-bifenyyli]-4-karboksamidi;
 N-[4-metoksi-3-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)fenyyli]-2'-metyyli-4'-(4-morfolinyylikarbonyyli)-[1,1'-bifenyyli]-4-karboksamidi;
 4'-asetyyli-2'-metoksi-N-[4-metoksi-3-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)fenyyli]-[1,1'-bifenyyli]-4-karboksamidi;
 N-[4-metoksi-3-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)fenyyli]-N',N'-dimetyyli-[1,1'-bifenyyli]-4,4'-dikarboksamidi;
 N-[4-metoksi-3-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)fenyyli]-2'-metyyli-4'-[(1-pyrrolidinyyli)karbonyyli]-[1,1'-bifenyyli]-4-karboksamidi;
 N,N-dietyyli-N-[4-metoksi-3-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)fenyyli]-2'-metyyli-[1,1'-bifenyyli]-4,4'-dikarboksamidi;
 N-[4-metoksi-3-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)fenyyli]-2'-metyyli-4'-[(metyylisulfonyyli)amino]-[1,1'-bifenyyli]-4-karboksamidi;
 N-butyli-N'-[4-metoksi-3-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)fenyyli]-N,2-dimetyyli-[1,1'-bifenyyli]-4,4'-dikarboksamidi;
 N-[4-metoksi-3-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)fenyyli]-N',N'-diopropyli-[1,1'-bifenyyli]-4,4'-dikarboksamidi;
 ja niiden fysiologisesti hyväksyttävät suolat ja solvaatit.

Erityisen edullisia yleisen kaavan I mukaisia yhdisteitä ovat mm.:

4'-[(2-metoksietoksi)metyyli]-N-[4-metoksi-3-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)fenyyli]-2'-metyyli-[1,1'-bifenyyli]-4-karboksamidi;
 4'-syaani-N-[4-metoksi-3-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)fenyyli]-2'-metyyli-[1,1'-bifenyyli]-4-karboksamidi;

N-[4-metoksi-3-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)fenyyli]-N',N',2'-
 trimetyyli-[1,1'-bifenyyli]-4-karboksamidi;
 4'-(dimetyyliamino)-N-[4-metoksi-3-(4-metyyli-1-piperatsinyy-
 li)fenyyli]-2'-metyyli-[1,1'-bifenyyli]-4-karboksamidi;
 2-kloori-N'-[4-metoksi-3-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)fenyyli]-
 N,N-dimetyyli-[1,1'-bifenyyli]-4,4'-dikarboksamidi;
 N-[4-kloori-3-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)fenyyli]-N',N',2'-
 trimetyyli-[1,1'-bifenyyli]-4,4'-dikarboksamidi;
 N-(1,1-dimetyylietyyli)-N'-[4-metoksi-3-(4-metyyli-1-piperat-
 sinyyli)fenyyli]-2-metyyli[1,1'-bifenyyli]-4,4'-dikarboksamidi;
 4'-[(1-atsetidinyyli)karbonyyli]-N-[4-metoksi-3-(4-metyyli-1-
 piperatsinyyli)fenyyli]-2'-metyyli[1,1'-bifenyyli]-4-karbok-
 samidi;
 ja niiden fysiologisesti hyväksyttävät suolat ja solvaatit.

5-hydroksitryptamiini (serotoniini) on neurotransmitteri, jota esiintyy laaja-alaisesti keskushermostossa (CNS), verihituleissa ja ruoansulatuskanavassa. Transmission muutosten serotonergisissä reiteissä keskushermostossa tiedetään modifioivan esimerkiksi mielentilaa, psykomotoorista aktiivisuutta, ruokahalua, muistia ja verenpainetta. 5-hydroksitryptamiinin vapautuminen verihituleista voi välittää verisuonten kouristuksia, kun taas vapaan 5-hydroksitryptamiinin tasojen muutokset ruoansulatuskanavassa voivat modifioida erityistä ja motiliteettia.

Useat farmakologiset tutkimukset ovat johtaneet useiden 5-hydroksitryptamiiniä varten olevien reseptoreiden keksimiseen, aikaansaaden siten molekyläärisen perustan sen vaikutusten vaihtelevuudelle. Nämä reseptorit luokitellaan 5-HT₁-, 5-HT₂- ja 5-HT₃-reseptoreiksi, jolloin 5-HT₁-reseptorit alaluokitellaan 5-HT_{1A}-, 5-HT_{1B}-, 5-HT_{1C}-, 5-HT_{1D}- ja "5-HT_{1D}(like)"-reseptoreiksi. Näiden reseptorien luokkien ja alaluokkien tunnistus perustuu pääasiassa radiologisiin sitoutumistutkimuksiin.

Yhdisteet, joilla on selektiivistä antagonistiaaktiivisuutta 5-HT_{1D}-reseptoreilla kuten tässä kuvatuilla voi olla edullinen vaikutus kohteisiin, jotka kärsivät keskushermostohäiriöistä.

Niinpä keksinnön edelleen eräässä näkökannassa aikaansaadaan menetelmä keskushermostohäiriöstä kärsivän potilaan hoitamiseksi, joka menetelmä käsittää 5-HT_{1D}-antagonistin tehokkaan määrän antamisen potilaalle. Potilas on edullisesti ihmis-potilas.

Keksinnön toisessa näkökannassa aikaansaadaan 5-HT_{1D}-antagonisti käytettäväksi valmistettaessa lääkettä keskushermostohäiriön hoitoon.

Tässä julkaisussa 5-HT_{1D}-antagonisti on ei-luonnollisesti esiintyvä (synteettinen) yhdiste, joka antagonisoi 5-HT_{1D}-reseptoreita spesifisesti ja selektiivisesti, ts. - salpaa 5-hydroksitryptamiinivälitteiset spesifiset vaikutukset 5-HT_{1D}-reseptorilla. Tällaiset yhdisteet voidaan tunnistaa korkealla affiniteettitasolla ($pK_i \geq 8$) in vitro ihmisen lisämunuaiskuoressa ja marsun aivojuovion radioligandisitoutumismäärityksissä, jotka kuvataan julkaisussa: Hoyer et al.; Neuroscience Letters 85 (1988) 357-362. Aktiivisuus 5-HT_{1D}-reseptoreilla voidaan varmistaa in vivo käyttämällä marsun pyörimismallia, joka kuvataan julkaisussa: G. A. Higgins et al.; Br. J. Pharmacol. 102 (1991) 305-310.

5-HT_{1D}-antagonistin käytettäväksi keksinnön mukaisessa hoitomenetelmässä on oltava selektiivinen 5-HT_{1D}-reseptoreille. Tässä julkaisussa tämä tarkoittaa, että 5-HT_{1D}-antagonistin on oltava 30- tai useammankertaisesti selektiivisempi 5-HT_{1D}-reseptoreille kuin 5-HT_{1A}-, 5-HT_{1C}- tai 5-HT₂-reseptorit.

Tämän määritelmän mukaisesti yhdisteen affiniteetti 5-HT_{1A}-, 5-HT_{1C}- ja/tai 5-HT₂-reseptoreille mitataan käyttämällä in vivo-

testejä, jotka kuvataan seuraavissa julkaisuissa:

5-HT _{1A} 140-142	Gozlan <u>et al.</u> , Nature <u>305</u> (1983)
5-HT _{1C}	Pazos <u>et al.</u> , Eur. J. Pharmacol. <u>106</u> (1984) 531-538
5-HT ₂	Humphrey et al., Br. J. Pharmacol. 94 (1988) 1123-1132 (kanin aorttamalli).

Siten keksinnön mukaisten yhdisteden on esimerkiksi osoitettu estävän koiran eristetyn jalkavarren iholaskimon 5-hydroksitryptamiini-indusoidun supistumisen ja antagonisoivan hermosignaalin välityksen 5-hydroksitryptamiini-indusoitua inhibitiota keskeis- ja ääreishermosoluissa.

5-HT_{1B}-antagonisteja, ja erityisesti keksinnön mukaisia yhdisteitä, voidaan sen vuoksi käyttää hoidettaessa keskushermostohäiriöitä kuten mielentilahäiriöitä, mukaan depressiota, vuodenaikojen vaihteluun liittyvää tunnehäiriötä ja raskasmielisyttä; ahdistushäiriöitä, mukaan lukien yleisen levottomuuden, paniikkihäiriöt, aukiokammon, sosiaalisen fobian, obsessiivis-kompulsiivisen häiriön ja vammaanjälkeisen stressihäiriön; muistihäiriöiden, mukaan lukien dementian, muistamattomuushäiriöiden ja ikään liittyvän muistin heikkenemisen; ja syömiskäyttäytymisen häiriöiden, mukaan lukien anorexia nervosan ja bulimian. Muita keskushermostohäiriöitä ovat mm. Parkinsonin tauti, dementia Parkinsonin taudissa, neuroleptisesti indusoitu parkinsonismi ja tarditiiviset liikuntahäiriöt, samoin kuin muut psyykkiset häiriöt.

5-HT_{1B}-antagonisteilla, ja erityisesti keksinnön mukaisilla yhdisteillä, voi myös olla käyttöä hoidettaessa umpierityshäiriöitä kuten hyperprolaktinemiaa, hoidettaessa verisuonten kouristuksia (erityisesti aivoverisuonistossa) ja liiallista

verenpainetta, samoin kuin ruoansulatuskanavan häiriöissä, joihin liittyy motiliteetin ja erityksen muutoksia. Niillä voi olla käyttöä myös seksuaalisen toimintahäiriön hoidossa.

Sen vuoksi aikaansaamme keksinnön toisen näkökannan mukaisesti yleisen kaavan I mukaisen yhdisteen tai sen fysiologisesti hyväksyttävän suolan tai solvaatin käytettäväksi terapiassa.

Keksinnön edelleen erään näkökannan mukaisesti aikaansaamme sen vuoksi yleisen kaavan I mukaisen yhdisteen tai sen fysiologisesti hyväksyttävän suolan tai solvaatin edellä mainittujen häiriöiden hoidossa käytettäväksi.

Keksinnön vielä erään näkökannan mukaisesti aikaansaamme yleisen kaavan I mukaisen yhdisteen tai sen fysiologisesti hyväksyttävän suolan tai solvaatin käytön käytettäväksi edellä mainittujen häiriöiden hoitoon tarkoitetun terapeuttisen aineen valmistuksessa.

Keksinnön vielä erään näkökannan mukaisesti aikaansaamme menetelmän edellä mainittujen häiriöiden hoitamiseksi, jossa menetelmässä sellaista hoitoa tarvitsevalle potilaalle annetaan tehokas määrä yleisen kaavan I mukaista yhdistettä tai sen fysiologisesti hyväksyttävää suolaa tai solvaattia.

Erityisesti keksinnön toisen näkökannan mukaisesti aikaansaamme yleisen kaavan I mukaisen yhdisteen tai sen fysiologisesti hyväksyttävän suolan tai solvaatin käytettäväksi depression hoidossa tai ennaltaestossa.

Ymmärretään, että keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää edullisesti yhden tai usean muun terapeuttisen aineen yhteydessä, esimerkiksi erilaisten antidepressiivisten aineiden kuten trisyklisten antidepressiivisten aineiden (esimerkiksi amitriptyliini, dotiepiini, doksepiini, trimipramiini, butriptyliini,

klomipramiini, desipramiini, imipramiini, iprindoli, lofepramiini, nortriptyliini tai protriptyliini), monoamiinioksidaasi-inhibiittorien (esimerkiksi isokarboksatsidi, feneltsiini tai tranyyllisyklopramiini) tai 5-HT:n uudelleen soluunoton estäjien (esimerkiksi fluvoksamiini, sertraliini, fluoksetiini tai paroksetiini) ja/tai antiparkinsonismilääkkeiden kuten dopaminergisten antiparkinsonismilääkkeiden (esimerkiksi levodopa, edullisesti yhdistelmänä periferaalisen dekarboksylaasi-inhibiittorin, esimerkiksi benseratsidin tai karbidopan kanssa, tai dopamiiniagonistin, esimerkiksi bromokriptiinin, lysuridin tai pergolidin kanssa) yhteydessä. On ymmärrettävä, että tämä keksintö kattaa yleisen kaavan I mukaisen yhdisteen tai sen fysiologisesti hyväksyttävän suolan tai solvaatin käytön yhdistelmänä yhden tai usean terapeuttisen aineen kanssa.

Siten keksinnön edelleen erään vaihtoehtoisen näkökannan mukaisesti aikaansaadaan yleisen kaavan I mukainen yhdiste tai sen fysiologisesti hyväksyttävä suola tai solvaatti ja antidepressiivinen aine toistensa läsnä ollessa ihmis- tai ei-ihmiseläimen kehossa edellä mainittujen häiriöiden hoitamiseksi.

Keksinnön erityisessä näkökannassa aikaansaadaan yleisen kaavan I mukainen yhdiste tai sen fysiologisesti hyväksyttävä suola tai solvaatti ja antiparkinsonismilääke kuten dopaminerginen antiparkinsonismilääke, esimerkiksi levodopa, ja periferaalinen dekarboksylaasi-inhibiittori, esimerkiksi benseratsidi tai karbidopa, tai dopamiiniagonisti, esimerkiksi bromokriptiini, lysuridi tai pergolidi, toistensa läsnä ollessa ihmis- tai ei-ihmiseläimen kehossa käytettäväksi hoitamaan parkinsonin tautia, dementiaa parkinsonismissa, neuroleptisesti indusoitua parkinsonismia ja tarditiivisia liikuntahäiriöitä.

Yleisen kaavan I mukaista yhdistettä tai sen fysiologisesti hyväksyttävää suolaa tai solvaattia ja yhtä tai useaa terapeutista ainetta käytettäessä voi olla edullista käyttää aktiivi

sia valmistusaineita erillisten farmaseuttisten formulaatioiden muodossa. Yhdistettyä formulaatiota voidaan käyttää, aktiivisten valmistusaineiden on kuitenkin oltava tällaisessa yhdistetyssä stabiileja ja molemminpuolisesti yhteensopivia erityisessä käytetyssä formulaatiossa.

Ymmärretään, että aktiivisten valmistusaineiden anto ihmis- tai ei-ihmisotilaalle voi olla samanaikaista, erillistä tai peräkkäistä. Jos anto ei ole samanaikaista, ei aktiivisista valmistusaineista toisen antamisen viive saisi olla sellainen, että yhdistelmän edullinen vaikutus menetetään.

Vaikka on mahdollista, että yleisen kaavan I mukaista yhdistettä voidaan antaa raakana kemikaalina, annetaan aktiivinen valmistusaine edullisesti farmaseuttisessa formulaatiossa.

Yleisen kaavan I mukaiset yhdisteet ja niiden fysiologisesti hyväksyttävät suolat tai solvatit voidaan formuloida annettavaksi mikkä hyvänsä mukavalla tavalla, ja sen vuoksi keksinnön suola-alaan kuuluvat myös farmaseuttiset koostumukset, jotka sisältävät ainakin yhtä yleisen kaavan I mukaista yhdistettä tai sen fysiologisesti hyväksyttävää suolaa tai solvaattia. Tällaiset koostumukset voidaan esittää käytettäväksi tavanomaisella tavalla seoksena yhden tai usean fysiologisesti hyväksyttävän väliaineen tai täyteaineen kanssa.

Väliaine(id)en on oltava "hyväksyttäv(i)ä" siinä mielessä, että se/ne on/ovat yhteensopiv(i)a formulaation muiden valmistusaineiden kanssa ei(vät)kä ole haitallinen/haitallisia sen saajalle.

Siten keksinnön mukaiset koostumukset voidaan formuloida oraaliin, bukkaliin, parenteraaliin tai rektaaliin antoon, tai muotoon, joka soveltuu antoon inhalaatiolla tai insufflaatiolla. Oraalinen anto on edullista.

Oraaliseen antoon tarkoitettut tabletit ja kapselit voivat sisältää tavanomaisia täyteaineita kuten sideaineita, esimerkiksi siirappia, akaasiaa, gelatiinia, sorbitolia, traganttikumia, tärkkelysliuosta tai polyvinyylipyrrolidonia; täyteaineita, esimerkiksi laktoosia, sokeria, mikrokiteistä selluloosaa, maissitärkkelystä, kalsiumfosfaattia tai sorbitolia; voiteluaineita, esimerkiksi magnesiumstearaattia, steariinihappoa, talkkia, polyetyleeniglykolia tai piidioksidia; hajoa-mista edistäviä aineita, esimerkiksi perunatärkkelystä tai natriumtärkkelysglykollaattia; tai kostutusaineita kuten natriumlauryylisulfaattia. Tabletit voidaan päällystää tekniikan tasolla hyvin tunnetuilla menetelmillä. Oraaliset nestevalmisteet voivat olla esimerkiksi vesipohjaisia tai öljypohjaisia suspensioita, liuoksia, emulsioita, siirappeja tai eliksiirejä, tai ne voidaan esitellä kuivata tuotteena muodostettavaksi ennen käyttöä vedellä tai muulla sopivalla väliaineella. Tällaiset nestemäiset valmisteet voivat sisältää tavanomaisia lisäaineita kuten suspendoimisaineita, esimerkiksi sorbitolisiirappia, metyyli-selluloosaa, glukoosi/sokerisiirappia, gelatiinia, hydroksipropyylimetyyli-selluloosaa, karboksimeetyleeniluloosaa, aluminiumstearaattigeeliä tai hydrogenoituja syötäviä rasvoja; emulgoimisaineita, esimerkiksi lesitiiniä, sorbitaanimono-oleaattia tai akaasiaa; ei-vesipohjaisia väliaineita (joihin voi lukeutua syötäviä öljyjä), esimerkiksi manteliöljyä, fraktioitua kookosöljyä, öljyestereitä, propyleeniglykolia tai etyylialkoholia; ja säilöntäaineita, esimerkiksi metyyli- tai propyyli-p-hydroksibentsoaatteja tai sorbiinihappoa. Koostumukset voidaan myös formuloida peräpuikoiksi, esimerkiksi sellaisia, jotka sisältävät tavanomaisia peräpuikkoperusaineita kuten kaakaovoita tai muita glyseridejä.

Poskeen antoa varten koostumus voi olla tavanomaisella tavalla formuloitujen tablettien tai pastillien muodossa.

Keksinnön mukainen koostumus voidaan formuloida parenteraali-
seen antoon bolusinjektiona tai jatkuvana infuusiona. Formulaa-
tiot voidaan esittää yksikköannosmuodossa ampulloissa, tai
usean annoksen astioissa, joihin on lisätty säilöntäainetta.
Koostumukset voivat olla sellaisissa muodoissa kuten suspen-
siot, liuokset tai emulsiot öljypohjaisissa tai vesipohjaisissa
väliaineissa, ja ne voivat sisältää formulointiaineita kuten
suspendoimis- stabilointi- ja/tai stabilointiaineita. Vaihtoeh-
toisesti aktiivinen valmistusaine voi olla jauhemuodossa muo-
dostettavaksi ennen käyttöä sopivalla väliaineella, esimerkiksi
steriilillä, pyrogeenittömällä vedellä.

Annettavaksi inhalaatiolla joko oraalisesti tai nasaalisesti
keksinnön mukaiset koostumukset välitetään mukavasti aerosoli-
suihkeen muodossa paineistetuista pakkauksista käyttäen sopivaa
ponneainetta, esimerkiksi diklooridifluorimetaania, trikloori-
fluorimetaania, diklooritetrafluorimetaania, hiilidioksidia tai
muuta sopivaa kaasua, tai sumuttimesta. Paineistetun aerosolin
tapauksessa annosyksikkö voidaan määrittää varustamalla vent-
tiili mitatun määrän vapauttamiseksi.

Vaihtoehtoisesti inhalaatiolla antoa varten keksinnön mukaiset
koostumukset voivat olla kuivan jauhekoostumuksen muodossa,
esimerkiksi yhdisteen ja sopivan jauheperusaineen kuten lak-
toosin tai tärkkelyksen jauheseoksen muodossa. Jauhekoostumus
voidaan esittää yksikköannosmuodossa esimerkiksi kapsелеissa
tai kaseteissa esimerkiksi gelatiinista, tai kuplapakkauksissa,
joista jauhe voidaan antaa inhalaattorin tai insufflaattorin
avulla.

Keksinnön mukaiset farmaseuttiset koostumukset voivat myös
sisältää muita aktiivisia valmistusaineita kuten antimikrobiaa-
lisiä aineita tai säilöntäaineita.

Keksinnön mukaiset koostumukset voidaan valmistaa sekoittamalla eri valmistusaineet tavanomaisia keinoja käyttämällä.

Ymmärretään, että yleisen kaavan I mukaisen yhdisteen määrä, joka vaaditaan hoidossa käyttöön, vaihtelee ei ainoastaan erityisen valitun yhdisteen vaan myös antoreitin, hoidettavan tilan ja potilaan iän ja tilan mukaan, ja riippuu viimekädessä hoitavan lääkärin tai eläinlääkärin harkinnasta. Yleensä keksinnön mukaisten yhdisteiden ehdotettu annos ihmiselle annettavaksi on 0,5 - 1000 mg, edullisesti 1 - 200 mg aktiivista valmistusainetta yksikköannosta kohden, joka voitaisiin antaa esimerkiksi 1 - 4 kertaa päivässä.

Keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa joukolla seuraavaksi kuvattuja menetelmiä. Kuvattaessa menetelmiä joita voidaan käyttää yleisen kaavan I mukaisten tai niiden valmistuksessa käyttökelpoisten välituotteiden valmistukseen, kaikki ryhmistä R^1 - R^{13} ja luvuista m ja n erilaisissa kaavoissa ovat yleiselle kaavalle I määriteltäviä, ellei toisin mainita.

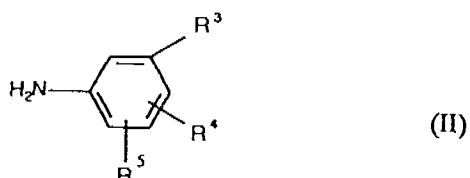
Ymmärretään, että seuraavissa menetelmissä yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden voi määrätyissä reaktiovaiheissa olla välttämätöntä suojata lähtöaineissa olevat erilaiset reaktiiviset substituentit erityistä reaktiota varten ja poistaa suojarahmää seuraavaksi. Tällainen suojaaminen ja seuraava suojauksenpoisto voi olla erityisen relevanttia jos yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistukseen käytetyissä välituotteissa olevat ryhmät R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} ja/tai R^{11} ovat vetyatomeja. Voidaan käyttää vakiosuojaus- ja -suojaustenpoistomenettelytapoja, esimerkiksi ftalimidi- (primäärisen amiinin tapauksessa), bentsyyli-, trityyli-, bentsyylioksikarbonyyli- tai trikloorietoksikarbonyylijohtannaisten muodostusta. Seuraava suojaryhmien poistaminen suoritetaan tavanomaisilla tavoilla. Siten ftalimidiryhmä voidaan poistaa käsittelemällä hydratsiinilla tai primäärisellä amiinilla, esimerkiksi metyyliamiinilla.

Bentsyyli- tai bentsyylioksidikarbonyyliryhmät voidaan poistaa hydrogenolyysillä katalysaattorin, esimerkiksi palladiumin läsnä ollessa, ja trikloorietoksidikarbonyylijohtannaiset voidaan poistaa käsittelemällä sikkitomulla. Trityyliryhmät voidaan poistaa happamissa olosuhteissa vakiomenettelyä käyttämällä.

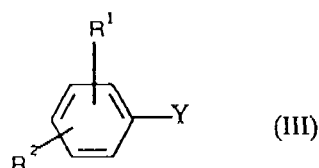
Joissain tapauksissa voi myös olla välttämätöntä suojata karboksyylihaporyhmät (esimerkiksi estereinä) tai aldehydi- tai ketoniryhmät (esimerkiksi asyklisinä tai syklisinä asetaaleina tai ketaaleina, tai tioasetaaleina tai tioketaaleina). Näiden suojaryhmien seuraava poistaminen saavutetaan tavanomaisilla tavoilla. Siten esimerkiksi alkyyliesterit voidaan poistaa happo tai emäshydrolyysin olosuhteissa, bentsyyliesterit voidaan poistaa hydrogenolyysillä katalysaattorin, esimerkiksi palladiumin läsnä ollessa. Asykliset tai sykliset asetaalit tai ketaalit voidaan poistaa happohydrolyysin olosuhteissa, ja tioasetaalit ja tioketaalit voidaan poistaa elohopea(II)suolaa käyttämällä.

Myös hydroksyyliiryhmät voivat vaatia suojausta, ja nämä voidaan riittävästi suojata myöntyväisissä olosuhteissa estereinään tai trialkyylisilyyli-, tetrahydropyraani- ja bentsyyliettereinä. Tällaisista johdannaisista voidaan poistaa suojaus vakiomenetelmillä.

Yhden yleisen menetelmän mukaisesti (1), yleisen kaavan I mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa karbonylointireaktiolla, jossa ovat osallisina kaavan II mukainen aniliini



(jossa R^3 , R^4 ja R^5 ovat yleiselle kaavalle I määritellyt) ja kaavan III mukainen halogeenifenyyliyhdiste

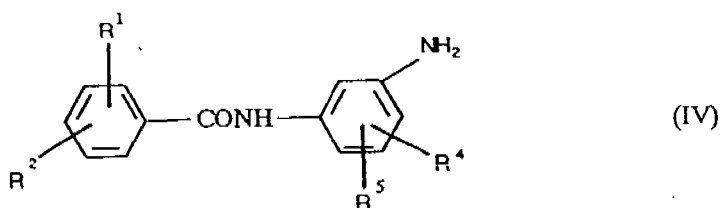


(jossa Y on halogeeniatomi, esimerkiksi bromi tai jodi tai ryhmä $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$, ja R^1 ja R^2 ovat yleiselle kaavalle I määritellyt).

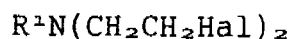
Reaktio tapahtuu esimerkiksi hiilimonoksidin läsnä ollessa käyttämällä katalysaattorina palladiumsuolaa. Reaktio suoritetaan sopivan emäksen, esimerkiksi trialkyyliamiinin kuten trietyyliamiinin tai tri-*n*-butyyliamiinin läsnä ollessa, ja se voidaan suorittaa sopivassa liuottimeissa kuten amidi, esimerkiksi dimetyyliformamidi tai nitrili, esimerkiksi asetonitrili lämpötilassa alueella $-10 - 150^\circ\text{C}$.

Sopivia palladiumsuoloja reaktiota varten ovat mm. triaryyli-fosfiinipalladium(II)suolat kuten bis(trifenyylifosfiini)palladium(II)kloridi.

Toisen yleisen menetelmän mukaisesti (2) yleisen kaavan I mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa kaavan IV mukaisesta yhdisteestä



käsittelemällä kaavan V mukaisella amiinidihalogenidilla

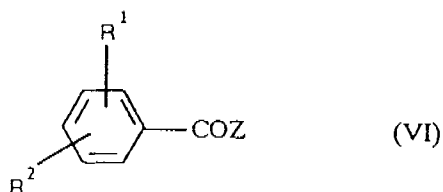


V

(jossa Hal on kloori-, bromi- tai jodiatomi).

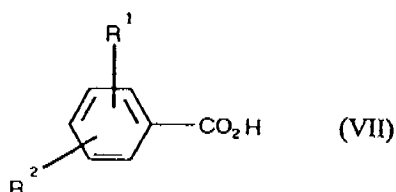
Reaktio voidaan suorittaa mukavasti polaarisen liuottimen kuten alkoholin (esimerkiksi n-butanoli) tai nitriilin (esimerkiksi asetonitriilin) läsnä ollessa, mahdollisesti emäksen, esimerkiksi alkalimetallikarbonaatin kuten natriumkarbonaatin tai kaliumkarbonaatin läsnä ollessa, tai vaihtoehtoisesti ei-poolisessa liuottimessa (esimerkiksi klooribentseenissä) ilman emästä. Reaktiot voidaan suorittaa mukavasti korotetussa lämpötilassa, esimerkiksi refluksoiden.

Edelleen erään yleisen menetelmän mukaisesti (3) yleisen kaavan I mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa saattamalla kaavan II mukaisen aniliinin reagoimaan kaavan VI mukaisen aktivoidun karboksyylihappojohdannaisen kanssa



(jossa Z on poistuva ryhmä).

Kaavan VI mukaisia sopivia aktivoituja karboksyylihappojohdannaisia ovat mm. asyylihalogenidit (esimerkiksi happokloridit) ja happoanhydridit, mukaan lukien sekahappoanhydridit (esimerkiksi muurahaishappoanhydridi). Nämä aktivoidut johdannaiset voidaan muodostaa kaavan VII mukaisesta vastaavasta haposta



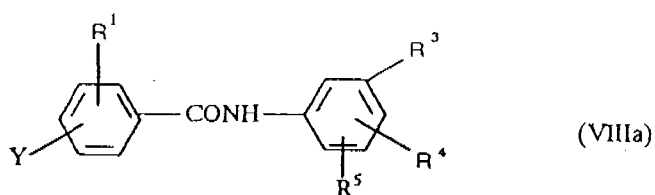
hyvin tunnetuilla tavoilla. Esimerkiksi happokloridit voidaan valmistaa fosforipentakloridin, tionyylikloridin tai oksalyylikloridin kanssa, ja happoanhydridit voidaan valmistaa reaktiolla sopivan happoanhydridin (esimerkiksi trifluorietikka-happoanhydridin), happokloridin (esimerkiksi asetyylikloridin) alkyyli- tai aralkyylihalogeeniformiaatin (esimerkiksi etyyli- tai bentsyyliklooriformiaatin) tai metaanisulfonyylikloridin kanssa.

Kaavan VI mukaiset aktivoidut karboksyylihappojohdannaiset voidaan valmistaa in situ kaavan VII mukaisten vastaavien happojen reaktiolla liittämisreagenssin kuten karbonyylidi-imidatsolin, disykloheksyylikarbodi-imidin tai difenyylifosforyyliatsidin kanssa.

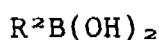
Olosuhteet, joissa kaavan VI mukaiset aktivoidut karboksyylihappojohdannaiset muodostetaan ja saatetaan seuraavaksi reagoimaan kaavan II mukaisten aniliinien kanssa, riippuvat aktivoidun johdannaisen luonteesta. Yleensä kaavojen II ja VI mukaisen yhdisteiden välinen reaktio suoritetaan kuitenkin vedettömässä väliaineessa kuten esimerkiksi dimetyyliformamidi, tetrahydrofuraani, asetonitriili tai halogeenihiilivety kuten dikloorimetaani lämpötilassa alueella $-25 - +150^{\circ}\text{C}$. Reaktio voidaan mahdollisesti suorittaa emäksen kuten trietyyliamiinin tai pyridiinin läsnä ollessa, ja emästä voidaan myös käyttää reaktion liuottimena.

Jos käytetään happoklorideja, reaktio voidaan suorittaa käyttämällä Schotten-Baumann-tekniikkaa sopivan emäksen, esimerkiksi natriumhydroksidin vesiliuoksen läsnä ollessa, sopivasti lämpötilassa välillä 0 ja 100°C , esimerkiksi huoneenlämpötilassa.

Edelleen erään yleisen menetelmän mukaisesti (4a) yleisen kaavan I mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa kaavan VIIa mukaisesta yhdisteestä



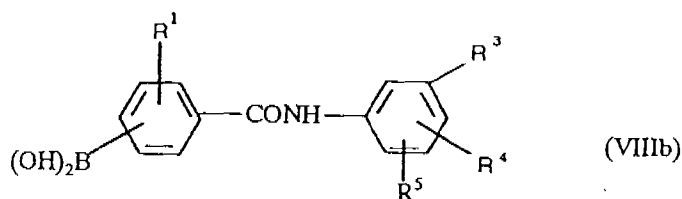
(jossa Y on bromi- tai jodiatomi tai ryhmä $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$) käsittelemällä kaavan IXa mukaisella yhdisteellä



IXa

tai sen esterillä tai anhydridiä.

Vaihtoehtoisesti, yleisen menetelmän (4b) mukaisesti yleisen kaavan I mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa kaavan VIIIb mukaisesta yhdisteestä



tai sen esteristä tai anhydridistä käsittelemällä kaavan IXb mukaisella yhdisteellä



IXb

jossa Y on bromi- tai jodiatomi tai ryhmä $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$.

Molemmat reaktiot voidaan suorittaa siirtymämetallikatalysaattorin kuten $(\text{Ph}_2\text{P})_4\text{Pd}$ (jossa Ph on fenyylili) läsnä ollessa sopivassa liuottimessa kuten eetteri (esimerkiksi 1,2-dimetoksietaani tai tetrahydrofuraani) veden läsnä ollessa tai puuttuessa, tai aromaattisen hiilivedyn (esimerkiksi bentseenin). Reaktio suoritetaan edullisesti emäksen kuten alkali- tai maa-

alkalimetallikarbonaatin (esimerkiksi natriumkarbonaatin) läsnä ollessa sopivassa lämpötilassa jopa refluksointilämpötilaan asti.

Yleisen kaavan I mukaiset yhdisteet, jossa ryhmillä R^2 , R^4 ja R^5 on erityiset merkitykset, voidaan muuttaa toiseksi keksinnön mukaiseksi yhdisteeksi vakiointerkonversiomenetelmillä.

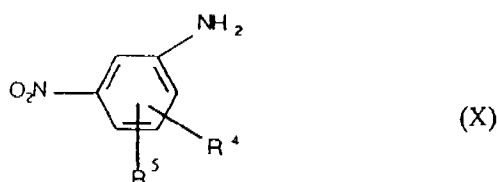
Esimerkiksi kun R^2 sisältää hydroksi- tai alkoksiryhmän ja/tai jos R^4 ja/tai R^5 on hydroksi tai alkoksi, nämä ryhmät voidaan vaihtaa keskenään O-alkylointi- tai O-dealkylointivakiomenetelmillä. Siten esimerkiksi yhdiste, jossa R^4 on hydroksi, voidaan valmistaa vastaavasta yhdisteestä, jossa R^4 on netoksi, käsittelemällä reagenssijärjestelmällä, joka pystyy poistamaan metyyliiryhmän esimerkiksi merkaptidilla kuten natriummerkaptidilla liuottimessa kuten dimetyyliformamidi, litiumjodidi kollidiinissa, booritribromidi halogeenihiilivetyliuottimessa, esimerkiksi metyleenikloridissa tai sulatetussa pyridiinihydrokloridissa.

Kun R^2 sisältää hydroksimetyyliiryhmän, tämä voidaan muuttaa hapettamalla vastaavaksi yleisen kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, jossa R^2 sisältää ryhmän COR^6 (jossa R^6 on vetyatomi) tai CO_2H . Siten hapetus voidaan suorittaa esimerkiksi käyttämällä sopivaa hapetusreagenssia kuten mangaanihapetusreagenssia (esimerkiksi mangaanidioksidia) liuottimessa kuten eetteri (esimerkiksi 1,4-dioksaani) sopivassa lämpötilassa jopa refluksointilämpötilaan asti, kromihapetusreagenssia (esimerkiksi Jones-reagenssia) tai pyridiniumdikromaattia sopivassa liuottimessa kuten halogeenihiilivedyssä (esimerkiksi metyleenikloridissa).

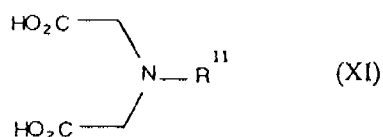
Kun R^2 sisältää aldehydiryhmän, tämä voidaan muuttaa hapettamalla yleisen kaavan I mukaiseksi vastaavaksi yhdisteeksi, jossa R^2 sisältää ryhmän CO_2H . Siten hapetus voidaan suorittaa

esimerkiksi sopivalla hapetusreagenssilla kuten hopea(I)ionien lähteellä (esimerkiksi hopeanitraatilla) alkalivesiliuoksessa mahdollisesti apuliuottimen kuten alkoholin (esimerkiksi metanolin) läsnä ollessa.

Kaavan II mukaiset välituotteet voidaan valmistaa kaavan X mukaisesta vastaavasti yhdisteestä

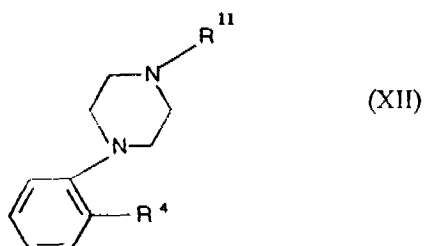


reaktiolla kaavan XI mukaisen yhdisteen kanssa



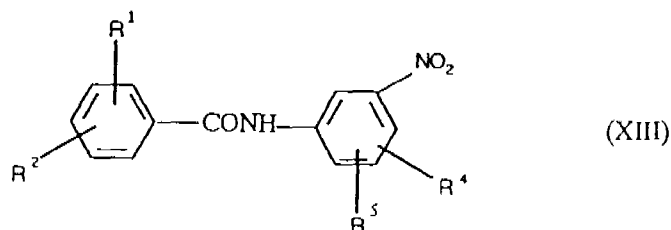
etikkahappoanhydridin läsnä ollessa, minkä jälkeen seuraa näin muodostuneen diketopiperatsiinivälituotteen pelkistäminen esimerkiksi boraania käyttämällä. Reaktio voidaan suorittaa lämpötilassa välillä 50°C ja refluksointilämpötila, ja mahdollisesti liuottimessa kuten eetteri, esimerkiksi tetrahydrofuraanissa tai tolueenissa. Nitroryhmä voidaan muuttaa seuraavaksi vakio- menetelmiä käyttämällä amiiniksi.

Vaihtoehtoisesti kaavan II mukaiset välituotteet, jossa R⁴ on R³:n vieressä, ja R⁵ on vetyatomi, voidaan valmistaa nitraamalla kaavan XII mukaisen yhdisteen



käyttämällä sopivaa nitrausjärjestelmää kuten rikkihappoa ja kaliumnitraattia, tai nitroniumtetrafluoriboraattia, liuottimen, esimerkiksi asetonitriilin läsnä ollessa, tai vaihtoehtoisesti kun R^{11} ei ole vetyatomi, nitrosoimalla käyttämällä esimerkiksi natriumnitriittiä ja sopivaa happoa kuten rikkihappoa liuottimessa, esimerkiksi vedessä, minkä jälkeen seuraa kussakin tapauksessa nitro- tai nitrosoryhmän pelkistys vakio-menetelmiä käyttämällä.

Kaavan IV mukaiset välituotteet voidaan valmistaa pelkistämällä kaavan XIII mukaisesta vastaavasta nitroyhdisteestä

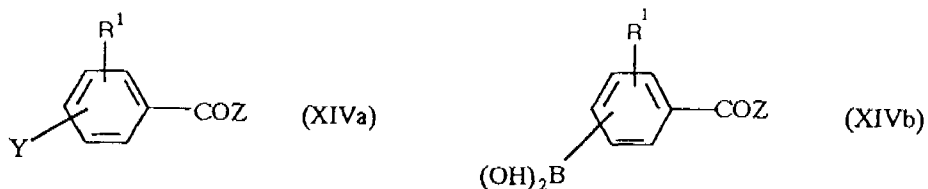


Pelkistys voidaan suorittaa katalyyttisellä hydrogenoinnilla käyttämällä metallikatalysaattoria kuten palladiumia tai platinaa tai näiden oksideja, edullisesti liuottimessa kuten alkoholi, esimerkiksi etanoli, tai vaihtoehtoisesti käyttämällä Raney-nikkeliä ja hydratsiinia liuottimessa kuten alkoholi, esimerkiksi etanoli.

Kaavan XIII mukaiset välituotteet voidaan valmistaa kondensoimalla kaavan VI mukaista yhdistettä kaavan X mukaisen yhdisteen kanssa yleisen menetelmän (3) olosuhteissa.

Ymmärretään, että mikäli tarpeen, halogeenisubstituentti voidaan muuttaa karboksyyli ryhmäksi vakiomenetelmillä, siten esimerkiksi kaavan VII mukaiset välituotteet voidaan valmistaa kaavan III mukaisesta välituotteesta litioimalla käyttämällä esimerkiksi n-butyylilitiumia, minkä jälkeen seuraa sammuttaminen hiilidioksidilla.

Kaavojen VIIa ja VIIb mukaiset välituotteet voidaan valmistaa kaavan II mukaisen yhdisteen reaktiolla kaavan XIVa tai XIVb mukaisen yhdisteen kanssa, vastaavasti,



yleisen menetelmän (3) menetelmän mukaisesti.

Kaavojen VIIb, IXa ja XIVb mukaisia välituotteita tai niiden estereitä tai anhydridejä voidaan käyttää in situ olosuhteissa, jotka kuvataan edellä yleiselle menetelmälle (4).

Kaavan VII mukaiset välituotteet voidaan valmistaa kaavan IXa tai IXb mukaisen yhdisteen reaktiolla kaavan XIVa tai XIVb mukaisen yhdisteen kanssa, vastaavasti, yleisellä menetelmällä (4).

Kaavan II mukaiset välituotteet voidaan myös valmistaa vastaavasta karboksyylihaposta käyttämällä tavanomaisia menetelmiä (esimerkiksi Curtius-toisiintumisella).

Kaavojen V, X, XI, XII, XIVa ja XIVb mukaiset välituotteet ovat joko tunnettuja yhdisteitä, tai ne voidaan valmistaa vakiota-voilla tai -menetelmillä, jotka ovat tässä kuvatuille analo-gisia.

Yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden fysiologisesti hyväksyt-tävät happoadditiosuolat voidaan valmistaa käsittelemällä vas-taavan vapaan emäksen sopivalla hapolla tavanomaisia menetelmiä käyttämällä. Siten esimerkiksi yleensä mukava menetelmä happo-additiosuolan muodostamiseksi on sekoittaa sopivat määrät vapaata emästä ja happoa sopivassa liuottimessa, esimerkiksi alkoholissa kuten etanoli, tai esterissä kuten etyyliasetaatti.

Yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden epäorgaaniset emäksiset suolat voidaan valmistaa käsittelemällä yleisen kaavan I mukaisen vastaavan hapon (esimerkiksi yleisen kaavan I mukaisen yhdisteen, jossa R^2 sisältää ryhmän CO_2H) sopivalla emäksellä käyttämällä tavanomaisia menetelmiä.

Yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden suolat voidaan myös muuttaa yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden erilaisiksi fysiologisesti hyväksyttäviksi suoloiksi tavanomaisia menetelmiä käyttämällä.

Keksintöä kuvataan esi-rajoittavasti seuraavilla esimerkeillä, joissa lämpötilat ovat yksikössä °C. Ohutlevykromatografia (t.l.c.) suoritettiin silikageelilevyillä. "Kuivattiin" tarkoittaa kuivaamista käyttämällä natriumsulfaattia tai magnesiumsulfaattia, ellei muuta mainita. Flash-pylväskromatografia (FCC) suoritettiin silikageelillä (Merck 9385) ellei muuta mainita. Lyhytreittipylväskromatografia (SPC) suoritettiin silikageelissä (Merck 7747) ellei muuta mainita.

Käytettiin seuraavia liuotinjärjestelmiä: järjestelmä A - dikloorimetaani:etanoli: 0,88 ammoniakki; järjestelmä B - dikloorimetaani:metanoli: 0,88 ammoniakki.

Käytetään seuraavia lyhenteitä: eetteri - dietyylieetteri; DMF - 1,2-dimetyyliformamidi; THF - tetrahydrofuraani; AIBN - atsoisobutyronitriili; DME - 1,2-dimetoksietaani.

Välituote 1

[4-(Metyylisulfinyyli)fenyyli]boorihappo

Liuosta, jossa oli [4-(metyylitio)fenyyli]boorihappoa (1,008 g) asetonitriilissä (60 ml) ja vedessä (6 ml) jäähdytettiin kuivalla jääasetonihautella kunnes se alkoi jäätyä. Liuos, jossa

oli seriumammoniumnitraattia (6,72 g) vedessä (10 ml) lisättiin sekoittaen. Saadun liuoksen annettiin lämmetä huoneenlämpötilaan. Sitten seos tehtiin emäksiseksi pH:n arvoon 5 lisäämällä 8 % vesipitoista natriumbikarbonaattia (16 ml) ja haihdutettiin kuiviin uudelleenhaihduttamamalla absoluuttisella etanolilla. Kuivattu jäännös puhdistettiin SPC:lla (Merck 7729) käyttämällä etyyliasetaatti-etanolia (9:1, minkä jälkeen 4:1 ja 7:3) eluenttina, jolloin saatiin väritöntä kiinteää ainetta. Kiinteä aine puhdistettiin edelleen FCC-eluoimalla dikloorimetaani:etanoli (9:1), jolloin saatiin otsikkoyhdistettä (1,00 g) värittömänä kumina.

T.l.c. Dikloorimetaani:etanol (9:1) Rf 0,35.

Kumi liuotettiin lämpimään veteen ja liuos haihdutettiin, jolloin saatiin väritöntä kiteistä kiinteää ainetta (847 mg).

Uudelleenkiteyttämällä vedestä (15 ml) saatiin otsikkoyhdistettä (697 mg) melkein värittöminä neulasina.

analyysi saatu: C 45,6; H 4,85; S 17,55

C₇H₉BO₃S laskettu: C 45,7; H 4,95; S 17,4 %

Välituote 2

[4-[[[(1,1-Dimetyylietyyli)dimetyylisilyyli]oksil]fenyyli]boori-happo, bimolekulaarinen anhydridi

n-Butyyllilitiumia (1,6M; 9,7 ml) lisättiin yli 8 minuutin ajan, typen alla, sekoitettuun, jäähdytettyyn (-70°C) liuokseen, jossa oli 1-bromi-4-[[[(1,1-dimetyylietyyli)dimetyylisilyyli]oksi]bentseeniä (4 g) kuivassa THF:ssä (40 ml). Edelleen 25 minuutin kuluttua saatua liuosta lisättiin yli 10 minuuttia sekoitettuun, jäähdytettyyn (-66°C) liuokseen, jossa oli triisopropyyliboraattia (10 ml) THF:ssä (40 ml) ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 2 tuntia. Lisättiin vettä (10 ml) ja edelleen 5 minuutin kuluttua pH 6,5 fosfaattipuskuria (100 ml) ja eetteriä (50 ml) ja seosta sekoitettiin voimakkaasti 10 minuuttia. Vesikerros uutettiin eetterillä (2x70 ml)

ja yhdistetyt orgaaniset liuokset kuivattiin ja haihdutettiin tyhjössä, jolloin saatiin valkoista kiinteää ainetta. Kiteyttämällä eetteristä saatiin otsikkoyhdistettä (2,02 g) valkoisena kiinteänä aineena.

T.l.c. dikloorimetaani-metanoli (96:4) Rf 0,56

Välituote 3

4-Bromi-3-metyyllibentseenimetanoli

Diboraania THF:ssa (1M; 220 ml) lisättiin tipoittain liuokseen, jossa oli 4-bromi-3-metyyllibentsoehappoa (20,0 g) THF:ssa (100 ml) huoneenlämpötilassa typen alla. Liuosta sekoitettiin 5 tuntia, käsiteltiin varovaisesti vedellä (20 ml) ja vesipitoisella natriumhydroksidilla (2N; 200 ml) ja uutettiin eetterillä (3x100 ml). Kuivattu uute haihdutettiin, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä värittömänä öljynä (11,8 g).

T.l.c. heksaani:eetteri (1:1) Rf 0,35

Välituote 4

(4-Asetyyllifenyyli)boorihappo

n-Butyyllilitiumia (81,6 ml) lisättiin tipoittain sekoitettuun liuokseen, jossa oli 2-(4-bromifenyyli)-2-metyyli-1,3-dioksolaania (30,0 g) kuivassa THF:ssa (400 ml), typen alla -75°C:ssa. 1,5 tunnin kuluttua tri-isopropyliboraattia (31,2 ml) lisättiin tipoittain -75°C:ssa. Reaktion annettiin lämmetä huoneenlämpötilaan yli 3 tunnin ajan. Suolahappoa (2N; 200 ml) lisättiin ja reaktion annettiin seistä huoneenlämpötilassa yön yli. Liuotin haihdutettiin ja jäännös puhdistettiin FCC- eluoimalla eetterillä, jolloin saatiin valkoista kiinteää ainetta, joka puhdistettiin kiteyttämällä vedestä (200 ml), jolloin saatiin otsikkoyhdistettä (14,52 g) valkoisena

kiteisenä kiinteänä aineena.

sp.: 268-270°C

Välituote 5

Metyyli-4-metoksi-3-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)bentsoaatti-hydrokloridi

Suspensiota, jossa oli 2-kloori-N-(2-kloorietyyli)-N-metyyli-etaaniamiinihydrokloridia (1,92 g) ja metyyli-3-amino-4-metoksibentsoaattia (1,81 g) n-butanolissa refluksoitiin sekoittaen 19 tuntia. Vedetöntä natriumkarbonaattia (0,54 g) lisättiin ja refluksointia jatkettiin 8,5 tuntia. Sitten liuotin poistettiin, jolloin saatiin öljyä, joka liuotettiin veteen (50 ml) ja 2N suolahappoon (50 ml) ja uutettiin etyyliasetaatilla (2x50 ml). Sitten happoliuos tehtiin emäksiseksi natriumbikarbonaattilla ja uutettiin uudelleen etyyliasetaatilla (3x50 ml). Uutteet kuivatettiin ja väkevöitiin puolikiinteäksi aineeksi (2,47 g), joka absorboitiin systeemistä A (200:8:1) (5 ml) Kieselgel G:en (100 g). Eluoimalla samalla liuottimella saatiin lähtöainetta ja pienenhököjä emäksisiä epäpuhtauksia. Edelleen eluoimalla systeemillä A (100:8:1) (450 ml) saatiin ensin pienenhököjä epäpuhtauksia ja jälkimmäiset jakeet antoivat halutun tuotteen vapaata emästä kumina (0,48 g). Tämä liuotettiin metanoliiin (5 ml), suodatettiin ja käsiteltiin eteerisellä vetykloridilla ja laimennettiin 25 ml:aan etyyliasetaatilla. Kermaväri-
nen kiinteä aine erotettiin ja otettiin talteen, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä (0,586 g).

sp.: 190-194°C.

Uudelleenkiteyttämällä metanoli-etyyliasetaatista saatiin näyte analyysiä varten.

analyysi saatu: C 55,7; H 7,2; N 9,2; Cl 12,0

C₁₄H₂₀N₂O₃.HCl laskettu: C 55,9; H 7,0; N 9,3; Cl 11,8 %

Välituote 64-Metoksi-3-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)bentsoehappohydratsidi

Liuosta, jossa oli välituotteen 5 vapaata emästä (2 g) metanolissa (20 ml) käsiteltiin hydratsiinihydraatilla (4 ml) ja refluksoitiin typen alla 16 tuntia. Liuos haihdutettiin ja sitten adsorboitiin etanolista silikageeliin [Merck Art. 7734, 5 g]. Tuote puhdistettiin tämän silikageelin tulpasta SPC-eluoimalla systeemillä A (91:9:0,9) jolloin saatiin otsikkoyhdistettä vaa-leahkona kiinteänä aineena (0,764 g).

'T.l.c. systeemi A (90:10:0.1), Rf 0,2

Välituote 74-Metoksi-3-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)bentseeniamiini

Liuosta, jossa oli välituotetta 6 (0,73 g) vedessä (30 ml) sekoitettiin väkevöidyllä suolahapolla (0,6 ml), liuos jäähdytettiin 0-5°C:een ja liuos, jossa oli natriumnitriittiä (0,219 g) vedessä (10 ml) lisättiin 5 minuutin ajan. Liuosta sekoitettiin 0-5°C:ssa 20 minuuttia, sitten 1 tunti 23°C:ssa, ja käsiteltiin väkevöidyllä suolahapolla (40 ml) ja etikkahapolla (40 ml). Seosta kuumennettiin refluksoiden 2 tuntia, jäähdytettiin ja kaadettiin vesipitoiseen natriumhydroksidiin (5N; 260 ml). Seos uutettiin etyyliasetaatilla (3x500 ml) ja yhdistettiin, kuivatut orgaaniset uutteen haihdutettiin, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä (0,190 g) kumina.

T.l.c. systeemi A (95:5:0,5), Rf 0,2

Välituote 7 voidaan valmistaa vaihtoehtoisesti myös kaksivaiheisella reaktiolla seuraavasti:

(a) 1-Metyyli-4-(2-metoksi-5-nitrofenyyli)piperatsiini

1-(2-Metoksifenyyli)-4-metyyilipiperatsiini (5,36 g) tehtiin happameksi 5N rikkihapolla ja ylimäärä vettä haihdutettiin tyhjössä. Väkevöityä rikkihappoa (95-98 %, 22 ml) lisättiin ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa kunnes se homogenisoitui. Sekoitettuun, tummaan liuokseen lisättiin annoksittain kaliumnitraattia (3,07 g) huoneenlämpötilassa kymmenenä annoksena noin 5 minuutin jaksoissa. Seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 4 tuntia, sitten kaadettiin jäihin (~500 ml) ja seos tehtiin hieman alkaaliseksi vedettömällä natriumkarbonaatilla. Emäksinen seos uutettiin etyyliasetaatilla (4x150 ml) ja yhdistetyt uutteet kuivattiin. Tunnin kuluttua seos suodatettiin ja suodos haihdutettiin kuiviin tyhjössä. Tumman punainen jäännös laimennettiin eetterillä (200 ml) ja erotettu kiinteä aine (0,51 g) suodatettiin ja heitettiin pois. Suodos haihdutettiin kuiviin ja öljymäinen jäännös sekoitettiin eetteriin (300 ml) ja suspensio suodatettiin. Suodos haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin punaista kumia, joka hyvin hitaasti jähmettyi, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä (5,45 g).

T.l.c systeemi A (150:8:1), R_f 0,45

(b) 4-Metoksi-3-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)bentseeniamiini

Liuokseen, jossa oli vaiheen (a) tuotetta (5,07 g) etanolissa (70 ml) lisättiin Raney-nikkeli-pastaa vedessä (2 g). Lämmitettyyn suspensioon lisättiin jatkuvasti sekoittaen hydratsiinihydraattia (5 ml) tipoittain 20 minuutin ajan satunnaisesti lämmittäen. Pääasiallisen kiehumisen lakattua, suspensiota kuumennettiin 15 minuuttia ja sitten suodatettiin etanolin avulla typen alla. Jäännökset pidettiin kosteina ja ne pestiin etanolilla ja yhdistetty suodos ja pesunesteet haihdutettiin kuiviin etanolin avulla. Tumma jäännös haihdutettiin uudelleen etanolilla (20 ml), suspendoidiin uudelleen eetterissä (40 ml) ja seos suodatettiin. Jäännös pestiin eetterillä ja kuivattiin, jolloin saatiin kiinteää ainetta, joka sisälsi otsikkoyhdistettä (2,365 g).

T.l.c systeemi A (70:8:1), Rf 0,25.

Lisäsaanto otsikkoyhdistettä (0,58 g) saatiin eetterisuodok-
sista ja t.l.c. oli (kuten edellä) Rf 0,25.

Välituote 8

4-Bromi-N-[4-metoksi-3-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)fenyyli]- bentsamidi

Liuosta, jossa oli välituotetta 7 (0,168 g) pyridiinissä (3 ml) käsiteltiin 4-bromibentsoylikloridilla (0,25 g) ja sekoitet-
tiin 110°C:ssa typen alla 5 tuntia. Natriumbikarbonaattia
(20 ml; 8 %) lisättiin ja seos haihdutettiin. Tuote esiadsor-
boitiin silikageeliin [Merck Art. 7734 n. 5 g] ja puhdistettiin
SPC-eluoimalla systeemillä A (97:3:0,3), jolloin saatiin otsik-
koyhdistettä beigenä kiinteänä aineena (0,237 g).

sp.: 158,5-159,5°C

Välituote 9

4-Bromi-N-[4-metoksi-3-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)fenyyli]-3- metyylibentsamidi

4-Bromi-3-metyylibentsoehappoa (4,86 g) ylimäärässä tionyyli-
kloridia (25 ml) kuumennettiin refluksoiden noin 1 tunti.
Sitten ylimäärä tionyylikloridia poistettiin tislaamalla ja
haihduttamalla. Sitten happokloridia lisättiin seokseen, jossa
oli liuosta, jossa oli välituotetta 7 (5,0 g) THF:ssä (25 ml)
ja natriumhydroksidia (1,8 g) vedessä (30 ml). Sitten saatua
liuosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa typen alla yön yli.
Liuotin poistettiin haihduttamalla, vettä (40 ml) lisättiin
ja seos uutettiin dikloorimetaanilla (5x50 ml), kuivattiin
ja haihdutettiin, jolloin saatiin ruskean/oranssia tahmeaa
vaahtoa. Tämä puhdistettiin FCC-eluoimalla systeemillä B

(970:20:10), jolloin saatiin otsikkoyhdistettä (5,73 g).

T.l.c. systeemi B (970:20:10) $R_f = 0,11$

Välituote 10

[4-[[[4-Metoksi-3-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)fenyyli]amino]-
karbonyyli]-2-metyylifenyyli]boorihappo

Butyyllilitiumia (21,5 ml 1,6M liuosta heksaanissa) lisättiin tipoittain sekoitettuun liuokseen, jossa oli välituotetta 9 (5,77 g) kuivassa THF:ssa (60 ml) -78°C :ssa typen alla. Jätettiin -78°C :een tunniksi, minkä jälkeen seos lämmitettiin 0°C :een ja sitten jäähdytettiin jälleen -78°C :een. Tri-isopropyliboraattia (7,96 ml, 6,48 g) lisättiin tipoittain ja seosta sekoitettiin -78°C :ssa 30 minuuttia ennen kuin edelleen tunnin verran lämmitettiin huoneenlämpötilaan. Vettä (20 ml) lisättiin ja suolahappoa (2N) lisättiin kunnes pH:n arvo oli 7. Seoksen tilavuutta pienennettiin haihduttamalla, silikaa (Merck 9385) lisättiin ja seos haihdutettiin kuiviin. Sitten tämä suunnattiin silikapylväaseen ja puhdistettiin pylväskromatograafisesti eluoimalla systeemillä B (945:50:5), jolloin ensin saatiin takaisin lähtöainetta, minkä jälkeen otsikkoyhdistettä vaalean keltaisena vaahtona (1,87 g). sp.: $78-80^{\circ}\text{C}$

T.l.c. systeemi B (890:100:10) $R_f = 0,07$

Samalla tavoin valmistettiin:

Välituote 11

[4-[[[4-Metoksi-3-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)fenyyli]amino]-
karbonyyli]fenyyli]boorihappo kermanvärisenä vaahtona (280 mg).

T.l.c. systeemi A (50:45:5) $R_f 0,04$

n-Butyyllilitiumista (7,5 ml 1,6M liuosta heksaanissa), lisätty tipoittain $-90 - -100^{\circ}\text{C}$:ssa sekoitettuun liuokseen, jossa oli

välituotetta 8 (404 mg) ja tri-isopropyyliboraattia (2,77 ml) kuivassa THF:ssa (20 ml).

Välituote 12

4-Bromi-3-metyylibentseenimetaaniamiini

Boraania THF:ssa (25,5 ml) lisättiin tipoitain 0°C:ssa typen alla liuokseen, jossa oli 4-bromi-3-metyylibentsonitriiliä (1,0 g) THF:ssa (kuiva, 20 ml). Liuos jätettiin 0°C:een 30 minuutiksi ja sitten sekoitettiin huoneenlämpötilassa yön yli. Metanolia lisättiin varovasti reaktion sammuttamiseksi. Suolahappoa (2N, 20 ml) lisättiin ja liuosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 4 tuntia. Edelleen lisättiin 2N suolahappoa (20 ml) ja seosta kuumennettiin refluksoiden useita tunteja. Jäähdytettyyn seokseen lisättiin natriumbikarbonaattia kunnes se muuttui emäksiseksi ja uutettiin dikloorimetaanilla (4x50 ml), kuivatettiin ja hitaasti haihdutettiin, jolloin saatiin oranssin/keltaista öljyä. Sitten tämä saatettiin metanolissa silikageelin flash-pylvääseen, joka eluoitiin heksaani:etyyliasetaatilla (1:1) → etyyliasetatti:metanoli:0,88 ammoniakilla (790:200:10), jolloin saatiin otsikkoyhdistettä keltaisen/oranssina öljynä (364 mg).
T.l.c. etyyliasetatti:metanoli:ammoniakki (890:100:10) R_f=0,42

Välituote 13

Etyyli-[(4-bromi-3-metyylifenyyli)metyyli]karbamaatti

Etyylikloroformaattia (0,73 ml, 0,82 g) lisättiin tipoitain sekoitettuun liuokseen, jossa oli välituotetta 12 (383 mg) natriumhydroksidissa (0,5 g) metanolissa (20 ml) typen alla huoneenlämpötilassa. Kirkas kellertävä liuos muuttui valkoiseksi ja sameaksi ja sitä sekoitettiin yön yli. Seos haihdutettiin kuiviin ja saatua kiinteää ainetta hierrettiin eetterin

(noin 30 ml) kanssa. Kiinteä aine erotettiin suodattamalla tyhjössä, ja suodos haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin keltaista öljyä (446 mg). Tämä saatettiin dikloorimetaanin minimi-tilavuudessa silikageelin flash-pylvääseen, joka eluoitiin heksaani:etyyliasetaatilla (850:150), jolloin saatiin otsikkoyhdistettä (314 mg) valkoisena kiinteänä aineena.

sp.: 180-182°C

Välituote 14

4-Bromi-3,N-dimetyyllibentsamidi

4-Bromi-3-metyyllibentsoehappoa (20 g) lisättiin suspensioon, jossa oli 1,1-karbonyylidi-imidatsolia (18,1 g) kuivassa THF:ssa (250 ml) 5°C:ssa ja saatua suspensiota sekoitettiin 2,5 tuntia 5°C:ssa. Metyyliamiinia (33 % w/v, liuos metanolissa 50 ml) lisättiin tipoittain yli 5 minuuttia ja saatua seosta sekoitettiin 23°C:ssa 15 tuntia. Liuos haihdutettiin ja jäännöstä käsiteltiin vesipitoisella 2M suolahapolla (150 ml). Seos uutettiin eetterillä (4x150 ml) ja yhdistettiin, kuivatut orgaaniset uutteen haihdutettiin. Jäännös kiteytettiin kuumasta etyyliasetaatista (~50 ml), jolloin saatiin otsikkoyhdistettä valkoisina kiteinä (8,7 g),

analyysi saatu: C 47,3; H 4,4; N 6,1; Br 34,9

C₉H₁₀BrNO laskettu: C 47,4; H 4,4; N 6,1; Br 35,0 %

Välituote 15

4-Bromi-3,N-dimetyyllibentseenimetaniamiini

Boraania (1,0M liuos THF:ssa, 187 ml) lisättiin sekoitettuun liuokseen, jossa oli välituotetta 14 (8,54 g) kuivassa THF:ssa (50 ml) typen alla 23°C:ssa yli 15 minuuttia. 2,5 tunnin kuluttua liuosta sekoitettiin refluksoiden 3,5 tuntia, jäädytettiin ja vesipitoista 5M natriumhydroksidia lisättiin varovaisesti

yli 15 minuuttia (220 ml). Vesikerros erotettiin, uutettiin eetterillä (4x250 ml) ja yhdistettiin, kuivatut orgaaniset kerrokset haihdutettiin. Jäljelle jäänyt öljy puhdistettiin tyhjötislaamalla, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä värittömänä öljynä (3,8 g).

T.l.c. systeemi A (89:10:1) $R_f = 0,34$

Välituote 16

N-[(4-Bromi-3-metyylifenyyli)metyyli]-2-metoksi-N-metyyli-asetamidi

Metoksisasetyylikloridia (0,96 ml) lisättiin tipoittain 0-5°C:ssa sekoitettuun liuokseen, jossa oli välituotetta 15 (1,50 g) kuivassa pyridiinissä (10 ml) ja sekoitusta jatkettiin 0-5°C:ssa 1 tunti. Seosta sekoitettiin 23°C:ssa 15 tuntia, käsiteltiin vesipitoisella kyllästetyllä natriumbikarbonaatilla (10 ml) ja haihdutettiin. Seos haihdutettiin, käsiteltiin vedellä (30 ml) ja uutettiin etyyliasetaatilla (3x30 ml). Yhdistetyt, kuivatut orgaaniset uutteen haihdutettiin ja jäljelle jäänyt öljy puhdistettiin FCC-eluoimalla etyyliasetaatii-heksaanin gradientilla (1:1 → 4:1), jolloin saatiin otsikkoyhdistettä vaalean keltaisena öljynä (779 mg).

T.l.c. etyyliasetaatii:heksaani (1:1) $R_f = 0,17$

Välituote 17

1-Bromi-4-(kloorimetyyli)-2-metyylibentseeni

Liuosta, jossa oli trifenyylifosfiinia (7,83 g) dikloorimetäänissa (25 ml) lisättiin -5 - 0°C:ssa yli 20 minuuttia sekoitettuun seokseen, jossa oli välituotetta 3 (4,00 g) dikloorimetäänissa (100 ml) typen alla ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 37 päivää. Seos haihdutettiin, käsiteltiin vedellä (200 ml) ja uutettiin eetterillä (2x250 ml). Yhdistetyt, kuiva-

tut orgaaniset uutteet haihdutettiin ja jäljelle jäänyt öljy puhdistettiin FCC-eluoimalla heksaanilla, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä värittömänä öljynä (2,73 g).

T.l.c. (heksaani) Rf 0,34

Välituote 18

1-Bromi-4-[(2-metoksietoksi)metyyli]-2-metyyllibentseeni

Natriumhydridiä (368 mg 60 % dispersio öljyssä) pestiin typen alla heksaanilla (3x5 ml) ja sitten käsiteltiin liuoksella, jossa oli välituotetta 17 (1,80 g) DMF:ssä (10 ml). 2-Metoksi-etanolia (0,65 ml) lisättiin sekoittaen ja jäähdyttäen lämpötilan pitämiseksi 20-25°C:ssä. 24 tunnin kuluttua seos haihdutettiin, käsiteltiin vedellä (20 ml) ja uutettiin eetterillä (2x100 ml). Yhdistetyt, kuivatut orgaaniset uutteet haihdutettiin ja jäännös puhdistettiin FCC:lla etyyliasetaatti:heksaanilla (10:90→15:85), jolloin saatiin otsikkoyhdistettä värittömänä öljynä (1,76 g).

analyysi saatu: C 51,2; H 6,0; Br 31,0

C₁₁H₁₅BrO₂ laskettu: C 51,0; H 5,8; Br 30,8 %

Välituote 19

4-Bromi-N,N,3-trimetyyllibentsamidi

Seosta, jossa oli 4-bromi-3-metyyllibentsoehappoa (1,0 g) ja tionyylikloridia (3 ml) refluksoitiin typen alla tunti ja haihdutettiin. Jäännöstä THF:ssä (10 ml) käsiteltiin vesipitoisella dimetyyliamiinilla (40 %; 3 ml) yhtenä annoksena. Liuoksen annettiin jäähtyä huoneenlämpötilaan (15 minuuttia) ja sitä käsiteltiin vesipitoisella natriumkarbonaatilla (1M; 50 ml) ja uutettiin etyyliasetaatilla (2 x 100 ml). Kuivattu uute haihdutettiin, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä värit

tömänä öljynä (0,95g).

Tlc eetteri Rf 0,4

Välituote 20

4-Bromi-N-metyyllibentseenisulfonamidi

Liuosta, jossa oli 4-bromibentseenisulfonyylikloridia (2,0 g) THF:ssä (5 ml) käsiteltiin kahtena annoksena vesipitoisella metyyliamiinilla (40 %; 6 ml). Saadun eksotermisen reaktion annettiin päättyä ja liuos laimennettiin vedellä (10 ml) ja uutettiin dikloorimetaanilla (2 x 50 ml). Kuivattu uute haihdutettiin, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä valkoisena kiinteänä aineena (2,0 g).

Tlc eetteri Rf 0,9

Välituote 21

N-(4-Bromi-3-metyyllifenyyli)metaanisulfonamidi

Metaanisulfonyylikloridia (0,88 ml) lisättiin tipoittein sekoitettuun liuokseen, jossa oli 4-bromi-3-metyyllibentsenamiinia (1,02 g) pyridiinissä (9 ml) typen alla -10°C - -14°C:ssa. 2 tunnin kuluttua lisättiin vesipitoista (8 %) natriumbikarbonaattia (35,6 ml) ja seos uutettiin etyyliasetaatilla (3x100 ml). Yhdistetyt, kuivatut orgaaniset uutteen haihdutettiin ja jäännös kiteytettiin etyyliasetaatista, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä valkoisena jauheena (100 mg). Emäliuokset haihdutettiin silikageeliin (Merck 7734, 3 ml) ja jäännös saatettiin tulppana silikageelin flash-pylvääseen (Merck 9385). Eluoimalla heksaani:etyyliasetaatilla (85:15) saatiin lisänäyte otsikkoyhdisteestä valkoisena kiinteänä aineena (250 mg).

analyysi saatu: C 36,4; H 3,6; N 5,0 %

$C_8H_{10}BrNO_2S \cdot 0,04H_2O$ laskettu: C 36,3; H 3,8; N 5,3 %

Vesianalyysi saatu: H_2O 0,32 % w/w $\equiv$ 0,04 mol

Välituote 224-(4-Bromifenyyylimetyyli)morfoliini

Liuosta, jossa oli 1-bromi-4-(bromimetyyli)bentseeniä (100 mg) kuivassa THF:ssä (10 ml), joka sisälsi kaliumkarbonaattia (380 mg) käsiteltiin hitaasti morfoliinilla (0,32 ml, 317 mg). Saatua seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa typen alla 18 tuntia ennen suodatusta ja väkevöimistä tyhjössä, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä valkoisena kiinteänä aineena (620 mg).

sp.: 82-83°C

Välituote 234-(4-Bromifenyyylimetyyli)tiomorfoliini

Liuosta, jossa oli 1-bromi-4-(bromimetyyli)bentseeniä (760 mg) kuivassa THF:ssä (10 ml), joka sisälsi kaliumkarbonaattia (386 mg) käsiteltiin tipoittein tiomorfoliinilla (0,36 ml, 369 mg). Saatua seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa typen alla 20 tuntia ennen suodatusta ja väkevöimistä tyhjössä, jolloin saatiin epäpuhdasta otsikkoyhdistettä, joka puhdistettiin FCC- eluoimalla dikloorimetaanilla, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä kiteisenä valkoisena kiinteänä aineena (634 mg).

sp.: 74-75°C

Välituote 243-(4-Bromi-3-metyylifenyyli)-1,2,4-oksadiatsoli

Liuos, jossa oli natriummetoksidia (1,93 g) metanolissa (15 ml) lisättiin tipoittein yli 10 minuutin ajan liuokseen, jossa oli hydroksyyliamiinihydrokloridia (2,48 g) metanolissa (30 ml). Seosta sekoitettiin 1 tunti 20°C:ssa ja sitten suodatettiin.

Sitten suodokseen lisättiin 4-bromi-3-metyylibentsonitriiliä (7 g), ja seosta kuumennettiin refluksoiden 18 tuntia. Sitten liuotin haihdutettiin, jolloin saatiin harmaata kiinteää ainetta, jota annos (2,2 g) liuotettiin trimetoksimetaaniin (20 ml) ja kuumennettiin refluksoiden 18 tuntia. Jäähdytetty seos kaadettiin veteen (100 ml) ja uutettiin etyyliasetaatilla (2x100 ml). Haihduttamalla kuivatut uutteen saatiin vaalean vihreää öljyä (1,8 g). Tämä aines kromatografoitiin silikageelillä (Merck 9385) eluoiden etyyliasetatti:heksaanilla (1:5), jolloin saatiin otsikkoyhdistettä värittömänä kiinteänä aineena (656 mg).

T.l.c. etyyliasetatti:heksaani (1:4) Rf 0,54

Välituote 25

4-Bromi-N,N,3-trimetyylibentseeniamiini

Formaldehydiä (37 % aq: 2 ml) lisättiin tipoitain liuokseen, jossa oli 4-bromi-3-metyylibentseeniamiinia (1,0 g) muurahais- hapossa (2 ml). Liuosta kuumennettiin 100°C:ssa 4 tuntia, jäähdytettiin ja lisättiin vesipitoiseen natriumbikarbonaattiin (1N; 50 ml) ja kuivattu uute haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin silikapylväässä (Merck 9385) eluoiden heksaani-eetterillä (3:1), jolloin saatiin otsikkoyhdistettä vaaleana keltaisena kiinteänä aineena (150 mg).

sp.: 47-49°C

Välituote 26

3-Kloori-4-hydroksi-N,N-dimetyylibentsamidi

Suspensiota, jossa oli 3-kloori-4-hydroksibentsoehappohemi- hydraattia (3,0 g) tionyylikloridissa (10 ml) refluksoitiin typen alla 2 tuntia. Tetrahydrofuraania (10 ml) lisättiin liukoisuuden parantamiseksi ja suspensiota refluksoitiin

3 tuntia ja haihdutettiin. Jäännös suspendoidiin THF:ssa (20 ml) ja käsiteltiin 3 annoksena vesipitoisella dimetyyliamiinilla (40 %; 15 ml). Liuosta sekoitettiin 1 tunti, käsiteltiin vesipitoisella natriumbikarbonaatilla (1N; 50 ml) ja uutettiin dikloorimetaani-metanolilla (19:1; 3x100 ml). Kuivattu uute haihdutettiin ja jäännös kiteytettiin etyyliasetaatista (30 ml) jolloin saatiin otsikkoyhdistettä valkoisena kiinteänä aineena (1,0 g).

T.l.c. eetteri Rf 0,3

Välituote 27

2-Kloori-4-[(dimetyyliamino)karbonyyli]fenyyltrifluorimetaanisulfonaatti

Trifluorimetaanisulfonihapon anhydridiä (315 mg) lisättiin tipoittain liuokseen, jossa oli välituotetta 26 (250 mg) ja pyridiiniä (0,2 ml) dikloorimetaanissa (5 ml) 0°C:ssa typen alla. Liuosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 1 tunti ja lisättiin suolahappoon (1N; 25 ml). Seos uutettiin dikloorimetaanilla (25 ml) ja kuivattu uute haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin silikapylväässä (Merck 9385) eluoiden eetterillä, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä värittömänä öljynä (333 mg). T.l.c. eetteri Rf 0,5

Välituote 28

4-Bromi-N-(2-metoksietyyli)-3-metyyllibentsamidi

Liuosta, jossa oli 4-bromi-3-metyyllibentsoehappoa (3,65 g) tionyylikloridissa (24 ml) typen alla sekoitettiin refluksoiden 20 minuuttia ja haihdutettiin. Liuoksen jäännöstä THF:ssa (20 ml) käsiteltiin 2-metoksietaaniamiinilla (1,3 g) ja sekoitettiin 24 tuntia typen alla. Liuos haihdutettiin, jäännöstä käsiteltiin natriumbikarbonaatilla (50 ml) ja uutettiin etyyli-

asetaatilla (6x50 ml). Yhdistetyt, kuivatut orgaaniset uutteen haihdutettiin. Jäännös absorboitiin kuumasta etanolista (20 ml) silikageeliin (Merck 7734) ja tämä saatettiin tulppana silikageelin flash-pylvääseen (Merck 9385). Gradienttieluomalla heksaani:etyyliasetaatilla (3:1 - 1:1) saatiin otsikkoyhdistettä (2,0 g) valkoisena kiinteänä aineena. sp.: 79-81°C

Välituote 29

4-Bromi-N-(2-metoksietyyli)-3,N-dimetyyllibentsamidi

Liuosta, jossa oli välituotetta 28 (1,5 g) DMF:ssä (20 ml) lisättiin sekoitettuun suspensioon, jossa oli natriumhydridiä (0,32 g sykloheksaanilla (3x10 ml) pestyä 60 % dispersiota öljyssä) kuivassa DMF:ssä (5 ml) typen alla 23°C:ssä. Jodimetaania (0,74 ml) lisättiin ja reaktiota sekoitettiin 4 tuntia. Sitten reaktio lisättiin injektioruiskun kautta 2M suolahappoon (16 ml) ja veteen (10 ml). Seos haihdutettiin, käsiteltiin vedellä (70 ml) ja uutettiin etyyliasetaatilla (3x100 ml). Yhdistetyt orgaaniset uutteen haihdutettiin ja jäännös puhdistettiin FCC-eluomalla etyyliasetaatti:heksaanilla (1:1), jolloin saatiin otsikkoyhdistettä (1,5 g) keltaisena öljynä.

T.l.c. heksaani:etyyliasetaatti (1:1) Rf 0,3

Välituote 30

4-(4-Bromi-3-metyyllibentsooyyli)morfoliini

Liuos, jossa oli 4-bromi-3-metyyllibentsoehappoa (5,00 g) kuivassa THF:ssä (60 ml) lisättiin tipoittein -5 - +5°C:ssä 1,1'-karbonyyllibis[1H-imidatsoli]:in (4,90 g) ja sekoitettiin typen alla yli 10 minuuttia. Sekoitusta jatkettiin +23°C:ssä 4 tuntia, ja morfoliinia (6,1 ml) lisättiin tipoittein yli 1 minuutti. 16 tunnin kuluttua liuos haihdutettiin, käsiteltiin vesipi-

toisella 2M suolahapolla (80 ml) ja uutettiin etyyliasetaatilla (4x75 ml). Yhdistetyt, kuivatut orgaaniset uutteen pestiin vesipitoisella kyllästetyllä natriumbikarbonaatilla (100 ml), kuivattiin ja haihdutettiin. Liuos, jossa oli jäljelle jäänyttä öljyä dikloorimetaanissa (60 ml) adsorboitiin silikageeliin (Merck 7734) ja seos saatettiin tulppana silikageelin flash-pylvääseen (Merck 9385). Gradienttieluomalla etyyliasetaat-ti:heksaanilla (3:7→6:4) saatiin otsikkoyhdistettä kermanvä-risenä kiinteänä aineena (5,75 g).

analyysi saatu: C 50,8; H 5,0; N 4,9; Br 28,3

C₁₂H₁₄BrNO₂ laskettu: C 50,7; H 5,0; N 4,9; Br 28,1 %

Välituote 31

Metyyli-4-bromi-3-metyylibentsoaatti

4-Bromi-3-metyylibentsoehappoa (10 g) suspendoidiin metanolissa (50 ml), joka sisälsi väk. rikkihappoa (2 ml). Seosta kuumen-nettiin refluksoiden 18 tuntia. Lisätään 8 % NaHCO₃:a (100 ml) jäähdytettyyn reaktioon, höytyinen kiinteä aine erotettiin suo-dattamalla ja kuivattiin tyhjössä 40-45°C:ssa, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä nesteinä, joka uudelleenkiteytettiin jäähdyt-täen (10,25 g).

sp.: 39,5-40,5°C

Välituote 32

4-(Trifluorimetyyli)fenyyli-trifluorimetaanisulfonaatti

Liuos, jossa oli trifluorimetaanisulfonihapon anhydridiä (1,0 g) dikloorimetaanissa (2 ml) lisättiin tipoittain liuok-seen, jossa oli 4-(trifluorimetyyli)fenolia (0,5 g) dikloori-metaanissa (10 ml) ja pyridiinissä (0,5 ml) 0°C:ssa typen alla. Saatua suspensiota sekoitettiin 1 tunti huoneenlämpötilassa, laimennettiin dikloorimetaanilla (20 ml) ja pestiin vesipitoi-

sella natriumkarbonaatilla (2N; 20 ml). Kuivattu orgaaninen faasi haihdutettiin ja jäännös puhdistettiin FCC-eluoimalla eetterillä, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä värittömänä öljynä (710 mg).

T.l.c. eetteri Rf 0,8

Välituote 33

4-Bromi-N,N,3-trimetyyllibentsamidi

Seosta, jossa oli 4-bromi-3-metyyllibentsoehappoa (1,0 g) ja tionyylikloridia (3 ml) refluksottiin typen alla 1 tunti ja haihdutettiin. Jäännöstä THF:ssa (10 ml) käsiteltiin vesipitoisella dimetyyliamiinilla (40 %; 3 ml) yhtenä annoksena. Liuos jätettiin jäähtymään huoneenlämpötilaan (15 minuuttia) ja käsiteltiin vesipitoisella natriumkarbonaatilla (1M; 50 ml) ja uutettiin etyyliasetaatilla (2 x 100 ml). Kuivattu uute haihdutettiin, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä värittömänä öljynä (0,95 g).

T.l.c. eetteri Rf 0,4

Välituote 34

1-(2-Kloori-5-nitrofenyyli)-4-metyyllipiperatsiini

Seosta, jossa oli 2-kloori-5-nitrobentseeniamiinia (7,95 g) ja 2-kloori-N-(2-kloorietyyli)-N-metyylietaaniamiinihydrokloridia (8,86 g) klooribentseenissä (40 ml) typen alla kuumennettiin refluksoiden 3 päivää ennen jäädyttämistä ja laimentamista dikloorimetaanilla (60 ml). Sitten reaktioseos uutettiin vedellä (2x500 ml), vesikerrokset yhdistettiin ja tehtiin emäksiseksi 2N natriumhydroksidilla, sitten uutettiin dikloorimetaanilla (4x400 ml). Yhdistetyt, kuivatut uutteen väkevöitiin tyhjiössä, jolloin saatiin tumman ruskeaa öljyä (7,82 g), joka puhdistettiin flash-pylväskromatografisesti eluoiden eet-

terillä, jolloin saatiin tumman ruskeaa öljyä, joka kiteytyi seisoessaan. Aines liuotettiin etanoliin (40 ml) ja kiehutettiin hiilen (300 mg) kanssa. Kuuma etanolipitoinen suspensio suodatettiin ja väkevöitiin tyhjöissä, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä keltaisena öljynä, joka kiteytyi seisoessaan (5,25 g).

sp.: 63-64°C

Välituote 35

4-Kloori-3-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)bentseeniamiini

Liuosta, jossa oli välituotetta 34 (5,06 g) etanolissa (60 ml) ja vedessä (10 ml) käsiteltiin Raney-nikkelillä (2 g lietettä vedessä) typen alla. Tämä seos jäähdytettiin 18°C:een ja käsiteltiin tipoittain hydratsiinihydraatilla (4 ml) yli 15 minuuttia. Saatua seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 2 tuntia ennen suodatusta. Suodos väkevöitiin tyhjöissä, jolloin saatiin öljyä, joka kiteytyi jäähdyttämisen jälkeen. Vaalean ruskea kiteinen kiinteä aine kuivatettiin tyhjöissä, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä ruskeana kiteisenä kiinteänä aineena (4,36 g).

sp.: 96-97°C

Välituote 36

[4-[[[4-Kloori-3-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)fenyyli]amino]-karbonyyli]fenyyli]boorihappo

Jäähdytettyyn (0°C), sekoitettuun liuokseen, jossa oli (4-karboksifenyyli)boorihappoa (166 mg) kuivassa pyridiinissä (5 ml) lisättiin tionyylikloridia (0,08 ml). Seosta sekoitettiin 30 minuuttia ja sitten lisättiin välituotetta 35 (225 mg). Sekoitusta jatkettiin 20°C:ssä 18 tuntia. Vettä (40 ml) lisättiin ja seos pestiin etyyliasetaatilla (2x40 ml). Vesikerrokseen muo-

dostunut sakka otettiin talteen ja kuivattiin, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä (196 mg).

Tlc systeemi A (10:8:1) Rf 0,1

Välituote 37

1-(2-Fluori-5-nitrofenyyli)-4-metyylipiperatsiini

Seosta, jossa oli 2-fluori-5-nitrobentsenamiinia (4,06 g) ja 2-kloori-N-(2-kloorietyyli)-N-metyylietaaniamiinihydrokloridia (5,006 g) klooribentseenissä (20 ml) kuumennettiin refluksoiden typen alla 2 1/2 päivää. Tumma kiinteä aine liuotettiin metanoliin (150 ml) ja sitten liuos väkevöitiin tyhjössä silikaan ja puhdistettiin FCC-eluoimalla systeemillä A (400:8:1), jolloin saatiin epäpuhdasta ainesta (1,9 g). Tämä puhdistettiin jälleen FCC-eluoimalla systeemillä A (300:8:1), jolloin saatiin otsikkoyhdistettä kiteisenä ruskeana kiinteänä aineen (360 mg).

T.l.c. systeemi A (400:8:1) Rf 0,15

Välituote 38

4-Fluori-3-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)bentseeniamiini

Liuos, jossa oli välituotetta 37 (350 mg) etanoli/vedessä (5:2, 10 ml) lisättiin tyhjössä esihydrattuun suspensioon, jossa oli 10 % palladium/hiiltä, 50 % pastaa (166 mg) etanoli/vedessä (5:2, 4 ml). Saatua suspensiota sekoitettiin huoneenlämpötilassa vetykehässä 30 minuuttia. Suspensio suodatettiin hyflon läpi ja suoduskakku pestiin etanoli/vedellä (5:2, 50 ml). Yhdistetyt suodokset väkevöitiin tyhjössä, jäännös liuotettiin dikloorimetaaniin (20 ml) ja kuivattiin. Suodatettu liuos väkevöitiin tyhjössä, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä kullanneruskeana kiinteänä aineena (272 mg).

sp.: 155-156°C

Välituote 394-Bromi-3-metyyli-N-[4-fluori-3-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-fenyyli]bentsamidi

Suspensiota, jossa oli 4-bromi-3-metyylibentsoehappoa (3,01 g) tionyylikloridissa (10 ml) kuumennettiin refluksoiden typen alla 4 tuntia. Tämän jälkeen ylimäärä tionyylikloridia poistettiin tyhjössä, jäännös laimennettiin THF:lla ja liuos lisättiin tipoittain liuokseen, jossa oli välituotetta 38 (1,90 g) THF:ssa (15 ml), joka sisälsi vettä (5 ml) ja natriumhyroksidia (930 mg). Seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 24 tuntia ennen kuin poistettiin ylimäärä THF:a tyhjössä. Vesipitoinen jäännös laimennettiin vedellä (20 ml) ja uutettiin dikloorimeetaanilla (3x75 ml). Yhdistetyt, kuivatut uutteen väkevöitiin tyhjössä, jolloin saatiin tumman ruskeaa öljyä, joka puhdistettiin FCC-eluoimalla systeemillä A (350:8:1 gradientti 200:8:1), jolloin saatiin oranssia öljyä (4,29 g), joka kuivattiin tyhjössä, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä vaalean ruskeana vahtona (3,436 g).

analyysi saatu:

C 55,0; H 5,1; N 10,0

$C_{19}H_{21}BrFN_3O \cdot 0,3C_2H_5O \cdot 0,3H_2O$ laskettu: C 55,3; H 5,5; N 9,9 %

Välituote 40[4-[[[4-Fluori-3-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)fenyyli]amino]-karbonyyli]-2-metyylifenyyli]boorihappo

Liuosta, jossa oli välituotetta 39 (2,917 g) kuivassa THF:ssa (30 ml) -77°C:ssa, käsiteltiin tipoittain n-butyylilitiumilla (15,5 ml 1,64M liuos heksaanissa) yli 20 minuutin ajan typen alla. Liuosta sekoitettiin -76°C:ssa 15 minuuttia ennen käsittelyä tri-isopropyyliboraatilla (5,8 ml). Saadun seoksen annettiin lämmetä huoneenlämpötilaan samalla kun sekoitettiin yli 2 tuntia, ennen käsittelyä vedellä (10 ml). Ylimäärä liuotinta

poistettiin tyhjössä, ja vesipitoinen jäännös neutraloitiin (pH:n arvoon 6) 2N suolahapolla. Liuos jätettiin jäähtymään samalla kun öljymäinen kumi erotettiin. Vesikerros dekantoitiin ja öljymäistä kumia hierrettiin eetterin (3x25 ml) kanssa, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä kermanvärisenä jauhemaisena kiinteänä aineena (2,063 g).

n.m.r. (CH₃OD) δ 2,42 (3H, s), 2,59 (3H, s), 2,96 (4H, m), 3,23 (4H, m), 7,05 (1H, dd), 7,30 (1H, ddd), 7,40 (1H, lev.d), 7,52 (1H, dd), 7,75-7,66 (1H, m)

Välituote 41

1-[4-Metoksi-3-(trifluorimetyyli)fenyyli]etanoni

Liuos, jossa oli 1-metoksi-2-(trifluorimetyyli)bentseeniä (3,52 g) liuotettiin jääetikkaan (30 ml) ja käsiteltiin boori-trifluoridietikkahappokompleksilla (30 ml) ja saatua liuosta pidettiin 55°C:ssa 48 tuntia. Liuos kaadettiin laimeaan suolahappoon (100 ml) ja jäätä (100 g) lisättiin ja seos uutettiin kloroformilla (2x200 ml). Yhdistetyt orgaaniset uutteen pestiin natriumbikarbonaattiliuoksella (3x100 ml), sitten vedellä (100 ml), kuivattiin ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin öljymäistä mustaa kiinteää ainetta. Tämä kromatografoitiin silikalla (40 g) eluoiden eetteri:petrolieetterillä (kp.: 60-80°C) (1:4), jolloin saatiin kiinteää ainetta, joka kiteytettiin petrolieetteristä (kp.: 60-80°C), jolloin saatiin otsikkoyhdistettä (0,3 g).

sp.: 56-57°C

Välituote 42

1-[4-Hydroksi-3-(trifluorimetyyli)fenyyli]etanoni

Seosta, jossa oli välituotetta 41 (800 mg) ja pyridiinihydrokloridia (4 g) kuumennettiin 180°C:een typen alla ja sekoitet-

tiin yön yli. Seoksen annettiin jäähtyä huoneenlämpötilaan ennen kuin kumi liuotettiin seokseen, jossa oli 2N natriumkarbonaattia (50 ml) ja dikloorimetaania (50 ml). Orgaaninen kerros erotettiin ja vesikerros uutettiin edelleen dikloorimetaanilla (3x50 ml). Yhdistetyt orgaaniset uutteet kuivattiin, väkevöitiin tyhjössä ja jäännös liuotettiin dikloorimetaaniin (40 ml), sitten uutettiin 2N natriumhydroksidilla (60 ml). Sitten vesipitoinen uute pestiin dikloorimetaanilla (2x50 ml), neutraloitiin 2N suolahapolla ja uutettiin dikloorimetaanilla (3x75 ml). Yhdistetyt, kuivatut orgaaniset uutteet väkevöitiin tyhjössä, jolloin saatiin tumman keltaista kumimaista lasia (60 mg). 2N Natriumkarbonaattikerros alku-uuttamisesta neutraloitiin 2N suolahapolla ja uutettiin dikloorimetaanilla (2x50 ml). Yhdistetyt, kuivatut uutteet väkevöitiin tyhjössä, jolloin saatiin vaalean keltaista kiinteää ainetta (106 mg). Neutraloitu natriumkarbonaattikerros ja natriumhydroksidikerros tehtiin happamiksi 2N suolahapolla. Sitten kummatkin happameksi tehdyt kerrokset uutettiin dikloorimetaanilla (3x50 ml) ja yhdistetyt, kuivatut uutteet väkevöitiin tyhjössä, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä vaalean keltaisena kiinteänä aineena (274 mg). Edelleen puhdistamalla FCC-eluoiden heksaani:etyyliasetaatilla (4:1) saatiin otsikkoyhdistettä valkoisena kiteisenä kiinteänä aineena (220 mg).
 sp.: 168-170°C

Välituote 43

4-Asetyyli-2-(trifluorimetyyli)fenyyli-trifluorimetaani-sulfonaatti

Sekoitettu liuos, jossa oli välituotetta 42 (200 mg) kuivassa dikloorimetaanissa (6 ml), joka sisälsi kuivaa pyridiiniä (0,14 ml) jäähdytettiin 0°C:een typen alla ja trifluorimetaanisulfonihapon anhydridiä (0,25 ml) lisättiin hitaasti. Seosta sekoitettiin 0°C:ssa 1 1/2 tuntia ennen kuin sen annettiin

lämmetä huoneenlämpötilaan. Reaktioseos lisättiin 8 % natriumbikarbonaattiliuokseen (25 ml) ja uutettiin dikloorimetaanilla (3x15 ml). Yhdistetyt, kuivatut uutteen väkevöitiin tyhjössä, jolloin saatiin tumman keltaista öljyä, joka puhdistettiin FCC-eluoimalla heksaani:etyyliasetaatilla (12:1) ja kuivattiin tyhjössä, jolloin saatiin öljyä (298 mg). Edelleen puhdistamalla FCC-eluoiden tolueeni:heksaanilla (1:1) saatiin otsikkoyhdistettä värittömänä öljynä (240 mg).

analyysi saatu: C 35,8; H 1,6;

C₁₀H₈O₄F₆S laskettu: C 35,7; H 1,8 %

Samalla tavoin valmistettiin:

Välituote 44

4-Asetyyli-2-metoksifenyyli-trifluorimetaanisulfonaatti

valkoisena kiteisenä kiinteänä aineena (648 mg)

sp.: 34-34°C.

Liuoksesta, jossa oli 1-(4-hydroksi-3-metoksifenyyli)etanonia (0,50 g) kuivassa dikloorimetaanissa (15 ml), joka sisälsi kuivaa pyridiiniä (0,4 ml) ja trifluorimetaanisulfonihapon anhydridiä (0,8 ml).

Välituote 45

4'-[(Dimetyyliamino)karbonyyli]-2'-metyyli-[1,1'-bifenyyli]-4-karboksylihappo

Seosta, jossa oli välituotetta 33 (3,75 g) ja 4-booribentsoehappoa (2,334 g) DME:ssä (75 ml) ja natriumkarbonaatissa (2N, 25 ml) käsiteltiin typen alla tetrakis(trifenyylifosfiini)pal-ladium(0)illa (50 mg). Saatua seosta kuumennettiin refluksoiden ja sekoitettiin 20 tuntia ennen jäähdyttämistä huoneenlämpötilaan, lisäämistä veteen (50 ml) ja pesemistä dikloorimetaanilla (200 ml). Suolahappoa (2N) lisättiin tipoittain vesikerrokseen

kunnes pH saavutti arvon 3. Happameksi tehty vesikerros uutettiin dikloorimetaanilla (3x200 ml) ja yhdistetyt, kuivatut uutteen väkevöitiin tyhjössä, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä vaalean keltaisena kiinteänä aineena (4,58 g).

sp.: 190-192°C

Välituote 46

1-(2-Bromi-5-nitrofenyyli)-4-metyylipiperatsiini

Suspensiota, jossa oli 2-bromi-5-nitrobentseeniamiinia (26,0 g) ja 2-kloori-N-(2-kloorietyyli)-N-metyylietaaniamiinihydrokloridia (23,0 g) klooribentseenissä (150 ml) kuumennettiin refluksoiden typen alla ja sekoitettiin 15 tuntia ennen jäähdyttämistä huoneenlämpötilaan. Kumimainen seos laimennettiin dikloorimetaanilla (150 ml) ja uutettiin vedellä (4x400 ml, tehty happameksi 2N HCl:lla). Yhdistetyt vesipitoiset uutteen tehtiin emäksiseksi 2N natriumhydroksidilla (pH:n arvoon 12) ja uutettiin dikloorimetaanilla (4x500 ml). Yhdustetyt orgaaniset uutteen kuivatettiin ja väkevöitiin tyhjössä, jolloin saatiin ruskeaa öljyä, joka puhdistettiin FCC-eluoimalla systeemillä A (300:8:1 gradientti 200:8:1), jolloin saatiin otsikkoyhdistettä ruskeana kiinteänä aineena (9,498 g).

sp.: 100-103°C

Välituote 47

4-Bromi-3-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)bentseeniamiini

Suspensiota, jossa oli välituotetta 46 (8,68 g) etanolissa (80 ml) ja vedessä (20 ml) typen alla käsiteltiin Raney-nikkelillä (~3 g lietettä veden kanssa). Sitten suspensio jäähdytettiin 17°C:een ja pidettiin lämpötilassa alle 28°C samalla kun hydratsiinihydraattia (6 ml) lisättiin hitaasti yli 20 minuuttia. Sitten jäähdytettyä seosta sekoitettiin typen alla 2 tun-

tia ja suodatettiin hyflon läpi. Suodoskakku pestiin hyvin etanolivedellä (280 ml, 6:1) ja yhdistetyt suodokset väkevöitiin tyhjössä, jolloin saatiin kumimaista kiinteää ainetta, joka liuotettiin dikloorimetaaniin, kuivattiin ja väkevöitiin tyhjössä, jolloin saatiin tumman harmaan/ruskeaa kiinteää ainetta. Kiinteää ainetta hierrettiin heksaani:eteterissä (1:1, 50 ml) yön yli. Kiinteä aine suodatettiin ja kuivattiin, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä kiinteänä aineena (3,28 g). Edelleen tuotetta saatiin väkevöimällä suodos tyhjössä. Oranssi kiinteä jäännös puhdistettiin FCC-eluoimalla systeemillä A (300:8:1), jolloin saatiin otsikkoyhdistettä keltaisena kiinteänä aineena (3,38 g).

sp.: 120 - 121,5°C

Välituote 48

1-(4-Bromi-3-metyylibentsoyyli)pyrrolidiini

Seosta, jossa oli 4-bromi-3-metyylibentsoiehappoa (400 mg) ja tionyylikloridia (0,4 ml) refluksoitiin typen alla 1 tunti ja haihdutettiin. Jäännös THF:ssa (2 ml) lisättiin liuokseen, jossa oli pyrrolidiinia (0,8 ml) THF:ssa (2 ml). Suspensiota sekoitettiin 1 tunti, lisättiin vesipitoiseen natriumkarbonaattiin (2N; 25 ml) ja uutettiin dikloorimetaanilla (2x25 ml). Kuivattu uute haihdutettiin, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä beigenä kiinteänä aineena (430 mg).

sp.: 55-57°C

Samalla tavoin valmistettiin:

Välituote 49

4-Bromi-N-butyyli-N,3-dimetyylibentsamidi keltaisena öljynä (485 mg).

T.l.c. eteteri Rf = 0,85

4-Bromi-3-metyyllibentsoehaposta (400 mg), tionyylikloridista (0,4 ml) ja N-metyyli-1-butaaniamiinista (0,8 ml).

Välituote 50

4-Bromi-N-(1,1-dimetyylietyyli)-3-metyyllibentsamidi valkoisena kiinteänä aineena (430 mg).

sp.: 124-125°C

4-Bromi-3-metyyllibentsoehaposta (400 mg), tionyylikloridista (0,4 ml) ja 1,1-dimetyylietaaniamiinista (0,8 ml).

Välituote 51

1-(4-Bromi-3-metyyllibentsoeyyli)atsetidiini valkoisena kiinteänä aineena (445 mg).

sp.: 104-105°C

4-Bromi-3-metyyllibentsoehaposta (400 mg), tionyylikloridista (0,5 ml) ja atsetidiinista (1 g).

Esimerkki 1

4'-Hydroksi-N-[4-metoksi-3-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)fenyyli]-[1,1'-bifenyyli]-4-karboksamidi

Katalyyttinen määrä tetrakis(trifenyylifosfiini)palladium(0)ia (0,021 g) lisättiin liuokseen, josta oli poistettu kaasu (N₂:a kuplitettu liuoksen läpi 5 minuuttia), jossa oli välituotetta 8 (0,145 g), välituotetta 2 (0,108 g) ja natriumkarbonaattia (0,114 g) 1,2-dimetoksietaanissa (8 ml) ja vedessä (5 ml). Sitten reaktioseosta kuumennettiin refluksoiden 16 tuntia typen alla. Reaktion sisällöt absorboitiin silikageeliin [Merck Art 7734] ja tuote puhdistettiin tämän silikan tulpasta SPC-eluomalla systeemillä A (95:5:0,5) jolloin saatiin otsikkoyhdistettä beigenä vaahtomaisena kiinteänä aineena (0,098 g).

sp.: 120-123°C

analyysi saatu: C 69,0; H 6,85; N 9,0
 $C_{25}H_{27}N_3O_3 \cdot 0,8 CH_3CO_2C_2H_5$ laskettu: C 69,4; H 6,9; N 8,6 %

Esimerkki 2

4'-(Hydroksimetyyli)-N-[4-metoksi-3-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)fenyyli]-2-metyyli-[1,1'-bifenyyli]-4-karboksamidi

4-Bromibentseenimetanolia (130 mg), välituotetta 10 (400 mg), tris(2-metyylifenyyli)fosfiinia (15 mg), palladium(II)asetaatia (10 mg), DMF:a (2 ml) ja trietyyliamiinia (1 ml) kuumennettiin refluksoiden typen alla 5 tuntia. Jäähdyttäen lisättiin vettä (20 ml) ja reaktioseos uutettiin dikloorimetaanilla (3x40 ml), uutteen kuivatettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin vihreän/oranssia öljyä (600 mg). Tämä puhdistettiin FCC-eluomalla systeemillä B (967:30:3), jolloin saatiin otsikkoyhdistettä (49 mg) kermanvärisenä vaahtona.

T.l.c. systeemi B (967:30:3) R_f = 0,03

n.m.r. (250MHz, CDCl₃) δ 2,34 (3H, s), 2,38 (3H, s), 2,65 (4H, lev.m), 3,15 (4H, lev.m), 3,88 (3H, s), 4,78 (2H, s), 6,85 (1H, m), 7,22-7,35 (5H, m), 7,45 (2H, 1/2 AA'BB'), 7,7 (1H, dd), 7,78 (2H, m)

Esimerkki 3

N-[4-Metoksi-3-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)fenyyli]-2-metyyli-4'-(metyylisulfinyyli)-[1,1'-bifenyyli]-4-karboksamidi

Liuos, jossa oli natriumkarbonaattia (147 mg) vedessä (5 ml) lisättiin liuokseen, jossa oli välituotetta 9 (300 mg) DME:ssä (10 ml), minkä jälkeen tetrakis(trifenyylifosfiini)palladium(0)ia (32 mg) ja välituotetta 1 (127 mg), ja sekoitettua seosta kuumennettiin refluksoiden typen alla 9 tuntia. Edelleen lisättiin välituotetta 1 (60 mg) ja kuumennusta jatkettiin 4 tuntia. Seoksen jäähdyttyä se haihdutettiin, käsiteltiin

vedellä (30 ml) ja uutettiin etyyliasetaatilla (6x50 ml).
Yhdistetyt, kuivatut orgaaniset uutteen haihdutettiin ja
jäännös puhdistettiin FCC-eluoimalla systeemillä A (89:10:1),
jolloin saatiin kiinteää ainetta, joka kiteytettiin etanolista
(5 ml), jolloin saatiin otsikkoyhdistettä hienoina valkoisina
kiteinä (162 mg).

sp.: 210-212,5°C

analyysi saatu: C 67,8; H 6,6; N 8,6;

C₂₇H₃₁N₃O₃S laskettu: C 67,9; H 6,5; N 8,8 %

Samalla tavoin valmistettiin:

Esimerkki 4

4'-Asetyyli-N-[4-metoksi-3-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)fenyyli]-2-metyyli-[1,1'-bifenyyli]-4-karboksamidi hienoina valkoisina kiteinä (79 mg).

sp.: 167-169,5°C

analyysi saatu: C 71,1; H 7,0; N 8,7;

C₂₈H₃₁N₃O₃·0,78H₂O laskettu: C 71,3; H 7,0; N 8,9 %

Vesianalyysi saatu: H₂O, 2,97 % w/w = 0,78 mol

Välituotteesta 9 (400 mg) ja kahdesta annoksesta välituotetta 4 (400 mg) ja (100 mg).

Esimerkki 5

N-[4-Metoksi-3-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)fenyyli]-[1,1'-bifenyyli]-4-karboksamidi

Seosta, jossa oli välituotetta 11 (100 mg), bromibentseeniä (47 mg), tetrakis(trifenyylifosfiini)palladium(0)ia (30 mg), DME:a (5 ml) ja vesipitoista natriumkarbonaattia (2N, 1 ml) refluksoitiin typen alla 3 tuntia. Seosta käsiteltiin vedellä (25 ml) ja uutettiin dikloorimetaanilla (3x20 ml). Kuivattu uute haihdutettiin ja jäännös puhdistettiin silikapylvässä

eluoiden systeemillä B (240:10:1), jolloin saatiin otsikkoyhdistettä valkoisena vaahtona (57 mg).

T.l.c. systeemi B (90:10:1) Rf 0,6

analyysi saatu: C 72,7; H 6,8; N 10,0

C₂₅H₂₇N₃O₂·0,7H₂O laskettu: C 72,5; H 6,7; N 10,1 %

Samalla tavoin valmistettiin:

Esimerkki 6

N-[4-Metoksi-3-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)fenyyli]-2'-metyyli-4'-metyyliamino-[1,1'-bifenyyli]-4-karboksamidi

(165 mg) T.l.c. systeemi A (967:30:3) Rf = 0,25

n.m.r. (250MHz, DMSO d₆) δ 2,28 (6H, 2xs), 2,5 (4H, m), 2,76 (3H, d), 3,03 (4H, lev.m), 3,82 (3H, s), 5,79 (1H, lev.q), 6,5 - 6,58 (2H, m), 6,97 (1H, d), 7,06 (1h, d), 7,06 (1H, d), 7,35-7,6 (4H, m), 8,0 (2H, 1/2AA'BB'), 10,15 (1H, lev.s).

Välituotteesta 11 (1,3 g) ja 4-bromi-3,N-dimetyylibentseeni-amiinista (0,9 g).

Esimerkki 7

Etyyli-[4'-[[[4-metoksi-[3-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)]-fenyyli]amino]karbonyyli]-2-metyyli-([1,1'-bifenyl]-4-yyli)]metyylikarbamaatti

Sekoitettuun liuokseen, jossa oli välituotetta 13 (610 mg) DMF:ssa (4 ml), joka sisälsi trietyyliamiinia (2 ml), tris(2-metyylifenyyli)fosfiinia (40 mg) ja palladium(II)asetaatia (20 mg) käsiteltiin välituotteella 11 (0,950 g) yhtenä annoksena. Seosta kuumennettiin refluksoiden typen alla 5 tuntia, lisättiin vettä (20 ml) ja samea seos väkevöitiin tyhjässä tilavuuteen 10 ml ennen uuttamista dikloorimetaani:etyyliasetaatilla (2:1, 50 ml). Orgaaninen uute kuivattiin ja väkevöitiin tyhjässä, jolloin saatiin tumman oranssia öljyä (1,23 g),

joka puhdistettiin FCC-eluoimalla systeemillä A (160:8:1), jolloin saatiin otsikkoyhdistettä vaalean ruskeana hauraana kiinteänä aineena (160 mg).

T.l.c systeemi A (75:8:1) $R_f = 0,5$

analyysi saatu: C 68,4, H 7,1; N 10,25;

$C_{30}H_{36}N_4O_4 \cdot 0,5H_2O$ laskettu: C 68,6; H 7,1; N 10,7 %

Esimerkki 8

4'-[1-(Hydroksi-imino)etyyli]-N-[4-metoksi-3-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)fenyyli]-2-metyyli-[1,1'-bifenyyli]-4-karboksamidi (Z)-2-buteenidioaatti (1:1)

Hydroksyyliamiinihydrokloridia (532 mg) lisättiin liuokseen, jossa oli esimerkin 4 tuotetta (500 mg) pyridiinissä (9 ml) ja seosta sekoitettiin 23°C:ssa typen alla 24 tuntia. Vesipitoista kyllästettyä natriumbikarbonaattia (25 ml) lisättiin ja seos haihdutettiin. Vettä (50 ml) lisättiin ja seos uutettiin dikloorimetaanilla (6x80 ml). Yhdistetyt, kuivatut orgaaniset uutteen haihdutettiin, käsiteltiin (Z)-2-buteenidioihapolla (250 mg), minkä jälkeen etanolilla (50 ml) ja kuumennettiin refluksoiden. 10 minuutin kuluttua seos suodatettiin, ja suodosta seisotettiin 23°C:ssa 16 tuntia. Sakka otettiin talteen, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä hienoina kermanvärisinä kiteinä (158 mg).

sp.: 219-223°C

analyysi saatu: C 64,7; H 6,2; N 9,3;

$C_{28}H_{32}N_4O_3 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,16H_2O$ laskettu: C 65,0; H 6,2; N 9,5 %

Vesianalyysi saatu: H_2O , 0,61 % w/w $\equiv 0,16$ mol

Esimerkki 9

4'-[[[4-Metoksi-3-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)fenyyli]amino]-karbonyyli]-2'-metyyli-[1,1'-bifenyyli]-4-dimetyylikarbamaatti

Seosta, jossa oli 4-bromifenyylidimetyyli-likarbamaattia (222 mg) ja välituotetta 10 (350 mg) DME:ssä (18 ml) käsiteltiin liuoksella, jossa oli natriumkarbonaattia (194 mg) vedessä (9 ml), minkä jälkeen tetrakis(trifenyylifosfiini)palladium(0)illa (42 mg) ja sekoitettua seosta kuumennettiin refluksoiden typen alla 5 tuntia. Seos haihdutettiin, käsiteltiin vedellä (30 ml) ja uutettiin etyyliasetaatilla (6x40 ml). Yhdistetyt, kuivatut orgaaniset uutteet haihdutettiin ja jäännös puhdistettiin FCC-eluoimalla systeemin A:n gradientilla (967:30:3→945:50:5), jolloin saatiin himmeän valkoista vaahtoa (355 mg). Annos vaahtoa (175 mg) puhdistettiin edelleen SPC-eluoimalla (Merck 7729) systeemin A gradientilla (967:30:3→956:40:4), jolloin saatiin otsikkoyhdistettä valkoisena vaahtona (175 mg).

sp.: 90-94°C,

T.l.c. systeemi A (89:10:1) Rf 0,47

Esimerkki 10

4'-[[(Metoksiasetyyli)metyyliamino]metyyli]-N-[4-metoksi-3-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)fenyyli]-2'-metyyli-[1,1'-bifenyyli]-4-karboksamidihydrokloridi

Liuos, jossa oli natriumkarbonaattia (144 mg) vedessä (5 ml), minkä jälkeen tetrakis(trifenyylifosfiini)palladium(0)ia (31 mg) lisättiin liuokseen, jossa oli välituotetta 11 (250 mg) ja välituotetta 16 (194 mg) DME:ssä (10 ml) ja sekoitettua seosta kuumennettiin refluksoiden typen alla 4 tuntia. Seos haihdutettiin, käsiteltiin vedellä (20 ml) ja uutettiin etyyliasetaatilla (6x50 ml). Yhdistetyt, kuivatut orgaaniset uutteet haihdutettiin, ja jäännös puhdistettiin FCC-eluoimalla systeemin A gradientilla (945:50:5 → 934:60:6), jolloin saatiin vaahtoa kermanväristä vaahtoa (159 mg). Annos vaahtoa (100 mg) etyyliasetaatissa (5 ml) tehtiin happameksi pH:n arvoon 1 lisäämällä eeteeristä vetykloridia ja sakka erotettiin suodattamalla, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä hienoina valko-

sina kiteinä (50 mg).

analyysi saatu:

C 61,1; H 7,1; N 9,0; Cl 7,1

$C_{31}H_{38}N_4O_4 \cdot 1,2HCl \cdot 1,74H_2O$ laskettu:

C 61,3; H 7,1; N 9,2, Cl 7,1 %

Vesianalyysi saatu: H_2O , 5,2 % w/w $\equiv$ 1,74 mol H_2O

T.l.c. systeemi A (89:10:1), Rf 0,48

Esimerkki 11

4'-[(2-Metoksietoksi)metyyli]-N-[4-metoksi-3-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)fenyyli]-2'-metyyli-[1,1'-bifenyyli]-4-karboksamidi

Liuos, jossa oli natriumkarbonaattia (230 mg) vedessä (11 ml), minkä jälkeen tetrakis(trifenyylifosfiini)palladium(0)ia (50 mg) lisättiin seokseen, jossa oli välituotetta 18 (281 mg) ja välituotetta 11 (400 mg) DME:ssä (22 ml) ja sekoitettua seosta kuumennettiin refluksoiden typen alla 6 tuntia. Seos haihdutettiin, käsiteltiin vedellä (50 ml) ja uutettiin etyyliasetaatilla (6x40 ml). Yhdistetyt, kuivatut orgaaniset uutteen haihdutettiin ja jäljelle jäänyt öljy adsorboitiin etanolista (30 ml) silikageeliin (Merck 7734). Saatu silika saatettiin tulppana silikageelin flash-pylvääseen, joka eluoitiin systeemin A gradientilla (967:30:3 $\rightarrow$ 956:40:4), jolloin saatiin raakaa otsikkoyhdistettä (264 mg). Tämä kiteytettiin etyyliasetaatista (6 ml), jolloin saatiin otsikkoyhdistettä hienoina valkoisina kiteinä (166 mg).

sp.: 147-148°C

analyysi saatu:

C 71,0; H 7,4; N 8,15;

$C_{30}H_{37}N_3O_4 \cdot 0,15H_2O$ laskettu: C 71,2; H 7,4; N 8,3 %

Vesianalyysi saatu: H_2O , 0,54 % w/w $\equiv$ 0,15 mol

Esimerkki 12

N-[4-Metoksi-3-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)fenyyli]-N,N',2,2'-tetrametyyli-[1,1'-bifenyyli]-4,4'-dikarboksamidi

Seosta, jossa oli välituotetta 10 (250 mg), välituotetta 19 (160 mg), tetrakis(trifenyylifosfiini)palladium(0)ia (20 mg), DME:a (8 ml) ja vesipitoista natriumkarbonaattia (2N; 2 ml) refluksoitettiin typen alla 18 tuntia. Seos lisättiin veteen (50 ml) ja uutettiin dikloorimetaanilla (3x50 ml). Kuivattu uute haihdutettiin ja jäännös puhdistettiin FCC-eluoimalla systeemillä B (485:15:1,5), minkä jälkeen (240:10:1), jolloin saatiin otsikkoyhdistettä valkoisena vaahtona (75 mg).

T.l.c. systeemi B (240:10:1), Rf 0,3

n.m.r. (CDCl₃) δ 2,06 (3H, s), 2,23 (3H, s), 2,37 (3H, s), 2,64 (4H, lev.m), 3,14 (6H, lev.s), 3,6 (4H, lev.m), 3,88 (3H, s), 6,86 (1H, d), 7,11 (1H, d), 7,18 (1H, d), 7,23-7,32 (4H, m), 7,36 (1H, lev.s), 7,71 (1H, dd), 7,77 (1H, lev.s), 7,80 (1H, lev.s)

Samalla tavoin valmistettiin:

Esimerkki 13

N-[4-Metoksi-3-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)fenyyli]-N',N',2-trimetyyli-[1,1'-bifenyyli]-4,4'-dikarboksamidi valkoisena kiinteänä aineena (175 mg)

sp.: 177-178°C

T.l.c. systeemi B (90:10:1) Rf 0,6

Välituotteesta 10 (250 mg) ja 4-bromi-N,N-dimetyylibentsamidista (160 mg). Hiertämällä eetterin (2x1 ml) kanssa saatiin otsikkoyhdistettä.

Esimerkki 14

N-[4-Metoksi-3-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)fenyyli]-N',N',2-trimetyyli-[1,1'-bifenyyli]-4,4'-dikarboksamidi valkoisena

vaahtona (120 mg).

T.l.c. systeemi B (240:10:1), Rf 0,15

analyysi saatu: C 69,6; H 6,9; N 10,9;

C₂₉H₃₄N₄O₃·0,7H₂O laskettu: C 69,8; H 7,15; N 11,2 %

Välituotteesta 11 (200 mg) ja välituotteesta 19 (145 mg).

Esimerkki 15

4'-(Aminosulfonyyli)-N-[4-metoksi-3-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)fenyyli]-3-metyyli-[1,1'-bifenyyli]-4-karboksamidi

valkoisena kiinteänä aineena (42 mg).

T.l.c. systeemi B (90:10:1), Rf 0,45

n.m.r. (CH₃OD d₄) δ 2,22 (3H, s), 2,28 (3H, s), 2,58 (4H, m), 3,04 (4H, m), 3,70 (3H, s), 7,45 (2H, 1/2AA'BB'), 7,72 (1H, dd), 7,8 (1H, lev.s), 7,9 (2H, 1/2AA'BB').

Välituotteesta 10 (250 mg) ja 4-bromibentseenisulfonamidista (165 mg). Uuttamalla toisen kerran dikloorimetaani:metanolilla (9:1) (3x50 ml) saatiin vielä puhtaampi näyte, jota hierrettiin eetterin (2x20 ml) kanssa, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä.

Esimerkki 16

N-[4-Metoksi-3-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)fenyyli]-2-metyyli-4'-[(metyyliamino)sulfonyyli]-[1,1'-bifenyyli]-4-karboksamidi

valkoisena kiinteänä aineena (140 mg).

T.l.c. systeemi B (90:10:1), Rf 0,5

analyysi saatu: C 61,9; H 6,3; N 10,4;

C₂₇H₃₂N₄O₄S·0,8H₂O laskettu: C 62,0; H 6,5; N 10,7 %

Välituotteesta 10 (250 mg) ja välituotteesta 20 (150 mg).

Esimerkki 17

3'-Asetyyli-N-[4-metoksi-3-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)fenyyli]-3-metyyli-[1,1'-bifenyyli]-4-karboksamidi

vaalean keltaisena vaahtona (221 mg)

sp.: 82-84°C

T.l.c. systeemi A (150:8:1), R_f=0,33

Välituotteesta 10 (280 mg) ja 3-bromiasetofenonista (133 mg).

Esimerkki 18

N-[4-Metoksi-3-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)fenyyli]-2-metyyli-4'-(4-morfolinyylimetyyli)-[1,1'-bifenyyli]-4-karboksamidi
vaalean keltaisena vaahtona (95 mg).

sp.: 80-84°C

n.m.r (CDCl₃) δ 2,35 (3H, s), 2,37 (3H, s), 2,5 (4H, m), 2,64 (4H, m), 3,15 (4H, m), 3,57 (2H, s), 3,75 (4H, m), 3,88 (3H, s), 6,87 (1H, d), 7,24-7,43 (6H, m), 7,68-7,82 (3H, m).

Välituotteesta 10 (250 mg) ja välituotteesta 22 (211 mg). Edelleen puhdistamalla FCC-eluoimalla systeemillä A (400:8:1) saatiin otsikkoyhdistettä vaalean keltaisena vaahtona, joka kuivatettiin tyhjiössä 60°C:ssa 30 tuntia.

Esimerkki 19

N-[4-Metoksi-3-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)fenyyli]-3-metyyli-4'-(4-tiomorfolinyyli)-[1,1'-bifenyyli]-4-karboksamidi vaalean keltaisena vaahtona (78 mg)

sp.: 88-90°C

n.m.r. (CDCl₃) δ 2,35 (3H, s), 2,37 (3H, s), 2,6-2,8 (12H, m), 3,15 (4H, m), 3,58 (2H, s), 3,88 (3H, s), 6,85 (1H, d), 7,25-7,4 (6H, m), 7,68-7,82 (3H, m).

Välituotteesta 10 (254 mg) ja välituotteesta 23 (165 mg). Puhdistamalla FCC-eluoimalla systeemillä A (150:8:1) saatiin viskoosista kumia, joka liuotettiin eetteriin ja väkevöitiin tyhjiössä, jolloin saatiin vaalean keltaista vaahtoa. Tämä kuivatettiin suurtyhjiössä 60°C:ssa 2 tuntia, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä.

Esimerkki 20

N-[4-Metoksi-3-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)fenyyli]-2'-metyyli-4'-[(metyylisulfonyyli)amino]-[1,1'-bifenyyli]-4-karboksamidi

Välituotetta 21 (250 mg) lisättiin liuokseen, jossa oli välituotetta 11 (470 mg), natriumkarbonaattia (288 mg) ja tetraakis(trifenyylifosfiini)palladium(0)ia (63 mg) vedessä (15 ml) ja DME:ssä (30 ml) typen alla ja sekoitettua seosta kuumennettiin refluksoiden 24 tuntia. Seoksen jäähtyttyä se haihdutettiin silikageeliin (Merck 7734). Saatu silika saatettiin tulpapana silikageelin flash-pylvääseen (Merck 9385) ja eluoitiin systeemillä A (967:30:3), jolloin saatiin valkoista vaahtoa (200 mg). Tämä puhdistettiin edelleen uudelleenkiteyttämällä etyyliasetaatista (5 ml), jolloin saatiin otsikkoyhdistettä hienoina kermanvärisinä kiteinä (20 mg).

sp.: 220-221°C

n.m.r. (CDCl₃) δ 2,28 (3H, s), 2,38 (3H, s), 2,63 (4H, m), 3,08 (3H, s), 3,16 (4H, m), 3,89 (3H, s), 6,86 (1H, d), 7,09-7,28 (2H, m), 7,2-7,35 (3H(+CHCl₃), m), 7,42 (2H, 1/2AA'BB'), 7,76 (1H, lev.s), 7,93 (2H, 1/2AA'BB')

Esimerkki 21

N-[4-Metoksi-3-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)fenyyli]-2-metyyli-4'-(metyylitio)-[1,1'-bifenyyli]-4-karboksamidi

Seosta, jossa oli 1-bromi-4-(metyylitio)bentseeniä (106 mg), välituotetta 10 (200 mg), natriumkarbonaattia (111 mg), vettä (5 ml) ja DME:a (10 ml) sekoitettiin refluksoiden typen alla 9 tuntia. Jäähdytetty seos haihdutettiin, ravisteltiin vedellä (30 ml) ja etyyliasetaatilla (40 ml) ja suodatettiin, jolloin saatiin kiinteää ainetta I. Vesifaasi edelleen uutettiin etyyliasetaatilla (3x40 ml) ja yhdistetyt, kuivatut orgaaniset

kerrokset haihdutettiin, jolloin saatiin jäännös. Tämä lisättiin kiinteään aineeseen I, käsiteltiin etanolilla (30 ml) ja seosta kuumennettiin refluksoiden liuoksen aikaansaamiseksi. Liuosta sekoitettiin silikageeliin (Merck 7734), ja seos haihdutettiin. Saatu kiinteä aine puhdistettiin FCC-eluoimalla systeemin A gradientilla (967:30:3→945:50:5), jolloin saatiin raakaa otsikkoyhdistettä (175 mg). Tämä kiteytettiin etanolista (0,75 ml) ja pestiin eetterillä (5 ml), jolloin saatiin otsikkoyhdistettä hienoina valkoisina kiteinä.

T.l.c. systeemi A (945:50:5), Rf 0,17

n.m.r. (D₆-DMSO) δ 2,27 (3H, s), 2,37 (3H, s), 2,43-2,60 (7H(+DMSO), m+s), 3,02 (4H, m), 3,81 (3H, s), 6,95 (1H, d), 7,32-7,45 (6H, d+s), 7,5 (1H, dd), 7,87 (1H, dd), 7,92 (1H, d), 10,1 (1H, lev.s)

Esimerkki 22

N-[4-Metoksi-3-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)fenyyli]-2-metyyli-4'-(1-okso-pentyyli)-[1,1'-bifenyyli]-4-karboksamidi

Liuos, juossa oli natriumkarbonaattia (111 mg) vedessä (5 ml), minkä jälkeen tetrakis(trifenyylifosfiini)palladium(0)ia (24 mg) lisättiin seokseen, jossa oli 1-(4-bromifenyyli)pentanonia (125 mg), välituotetta 10 (200 mg) ja DME:a (10 ml) ja sekoitettua seosta kuumennettiin refluksoiden typen alla 16 tuntia. Jäähdytetty seos haihdutettiin, käsiteltiin vedellä (20 ml) ja uutettiin etyyliasetaatilla (5x60 ml). Yhdistetyt, kuivatut orgaaniset uutteen haihdutettiin ja jäännös puhdistettiin SPC-eluoimalla systeemillä A (967:30:3), jolloin saatiin otsikkoyhdistettä kermanvärisenä vaahtona (73 mg).

sp.: 65-67°C

T.l.c. systeemi A (945:50:5), Rf 0,16

Esimerkki 23

4'-Syaano-N-[4-metoksi-3-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)fenyyli]-
2'-metyyli-[1,1'-bifenyyli]-4-karboksamidi

Seosta, jossa oli välituotetta 24 (220 mg), välituotetta 11 (250 mg), natriumkarbonaattia (292 mg) ja tetrakis(trifenyyli-fosfiini)palladium(0)ia (19 mg) (1:1) vesipitoisessa DME:ssa (20 ml) kuumennettiin refluksoiden typen alla 18 tuntia. Seoksen annettiin jäähtyä, ja silikageeliä (5 g) lisättiin. Liuotimet haihdutettiin ja jäännös kromatografoitiin silikageelillä (Merck 9385) eluoimalla systeemillä A (200:8:1), jolloin saatiin otsikkoyhdistettä vaaleahkona vaahtona (166 mg).

T.l.c. systeemi A (100:8:1) Rf = 0,51

Massaspek. saatu [MH]⁺ = 441

Esimerkki 24

4-[4-(Dimetyyliamino)sulfonyyli]fenyyli]-N-[4-metoksi-3-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)fenyyli]-3-metyyllibentsamidi

Seosta, jossa oli välituotetta 10 (200 mg), 4-bromi-N,N-dimetyyllibentseenisulfonamidia (185 mg), DME:a (8 ml), vesipitoista natriumkarbonaattia (2N, 2 ml) ja tetrakis(trifenyylifosfiini)palladium(0)ia (20 mg) refluksoitiin 3 tuntia typen alla. Seos lisättiin veteen (50 ml) ja uutettiin dikloorimetaanilla (3x70 ml). Kuivattu uute haihdutettiin ja jäännös puhdistettiin silikapylväässä (Merck 9385) eluoiden systeemillä B (485:15:1), minkä jälkeen (240:10:1), jolloin saatiin otsikkoyhdistettä valkoisena kiinteänä aineena (155 mg).

sp.: 176-177°C

T.l.c. systeemi B (240:10:1) Rf 0,3

Samalla tavoin valmistettiin:

Esimerkki 25

4'-(Dimetyyliamino)-N-[4-metoksi-3-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)fenyyli]-2'-metyyli-[1,1'-bifenyyli]-4-karboksamidi valkoisena kiinteänä aineena (125 mg).

T.l.c. systeemi B (90:10:1), Rf 0,5

analyysi saatu: C 72,9; H 7,6; N 11,8

C₂₈H₃₄N₄O₂ laskettu: C 73,3; H 7,5; N 12,2 %

Seoksesta, jossa oli välituotetta 11 (200 mg), välituotetta 25 (120 mg), tetrakis(trifenyylifosfiini)palladium(0)ia (10 mg), vesipitoista natriumkarbonaattia (2N; 2 ml) ja DME:a (8 ml).

Esimerkki 26

2-Kloori-N'-[4-metoksi-3-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)fenyyli]-N,N-dimetyyli-[1,1'-bifenyyli]-4,4'-dikarboksamidi valkoisena jauheena (180 mg).

sp.: 203-205°C

T.l.c. systeemi B (90:10:1) Rf = 0,5

Seoksesta, jossa oli välituotetta 11 (220 mg), välituotetta 27 (200 mg), vesipitoista natriumkarbonaattia (2N; 2 ml), DME:a (8 ml) ja tetrakis(trifenyylifosfiini)palladium(0)ia (15 mg).

Esimerkki 27

4'-(N-Asetyyli-N-metyyliamino)-N-[4-metoksi-3-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)fenyyli]-2'-metyyli-[1,1'-bifenyyli]-4-karboksamidi valkoisena kiinteänä aineena (160 mg)

sp.: 204-206°C

analyysi saatu: C 70,5; H 7,1; N 11,0;

C₂₉H₃₄N₄O₃·0,4H₂O laskettu: C 70,5; H 7,1; N 11,3 %;

Seoksesta, jossa oli välituotetta 11 (220 mg), N-(4-bromi-3-metyylifenyyli)-N-metyyliasetamidia (145 mg), tetrakis(trifenyylifosfiini)palladium(0)ia (10 mg), vesipitoista natriumkarbonaattia (2N; 2 ml) ja DME:a (8 ml).

Esimerkki 28

N-(2-Metoksietyyli)-N'-[4-metoksi-3-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)fenyyli]-2,N-dimetyyli-[1,1'-bifenyyli]-4,4'-dikarboksamidi

Välituotetta 29 (140 mg) lisättiin liuokseen, jossa oli väli-
tuotetta 11 (200 mg), natriumkarbonaattia (114 mg), tetrakis-
(trifenyylifosfiini)palladium(0)ia (80 mg) DME:ssä (12 ml) ja
vedessä (6 ml) ja sekoitettiin typen alla refluksoiden 7 tun-
tia. Seos haihdutettiin, käsiteltiin vedellä (20 ml) ja jäännös
uutettiin etyyliasetaatilla (4x50 ml). Yhdistetyt, kuivatut
orgaaniset uutteen puhdistettiin FCC-eluoimalla systeemillä A
(945:50:5), jolloin saatiin otsikkoyhdistettä (120 mg) keltai-
sena vaahtona.

T.l.c. systeemi B (240:10:1) $R_f = 0,2$

analyysi saatu: C 68,7; H 7,1; N 10,1;

$C_{30}H_{36}N_4O_4 \cdot 0,615H_2O$ laskettu: C 68,3; H 7,1; N 10,1 %

Vesianalyysi saatu: H_2O 2,1 % $\equiv 0,615$ mol

Samalla tavoin valmistettiin:

Esimerkki 29

4'-Asetyyli-N-[4-metoksi-3-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-
fenyyli]-2'-metyyli-[1,1'-bifenyyli]-4-karboksamidi keltaisena
vaahtona (30 mg).

T.l.c systeemi B (70:8:1) $R_f = 0,7$

n.m.r. ($CDCl_3$) δ 2,28 (3H, s), 2,4 (3H, s), 2,5 (4H, m), 3,04
(4H, m), 3,83 (3H, s), 6,97 (1H, d), 7,4-7,55 (3H, m), 7,58
(2H, 1/2AA'BB'), 7,93 (1H, dd), 7,98 (1H, lev.s), 8,1 (2H,
1/2AA'BB'), 10,2 (1H, lev.s).

Seoksesta, jossa oli 1-(4-bromi-3-metyylifenyyli)etanonia
(115 mg), välituotetta 11 (200 mg), natriumkarbonaattia
(114 mg), tetrakis(trifenyylifosfiini)palladium(0)ia (80 mg)
ja DME:a (12 ml).

Esimerkki 30

N-[4-Metoksi-3-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)fenyyli]-2'-metyyli-4'-(4-morfolinyylikarbonyyli)-[1,1'-bifenyyli]-4-karboksamidi valkoisena kiinteänä aineena (171 mg)

sp.: 125-130°C (haj.)

analyysi saatu: C 69,7; H 7,2; N 9,9;

$C_{31}H_{36}N_4O_4 \cdot 0,25(CH_3CH_2)_2O \cdot 0,17H_2O$ laskettu:

C 69,85; H 7,1; N 10,2 %

Vesianalyysi saatu: H_2O , 0,58 % w/w $\approx$ 0,17 mol

Sekoitetusta seoksesta, jossa oli välituotetta 30 (192 mg), välituotetta 11 (250 mg), natriumkarbonaattia (144 mg), tetrakis(trifenyylifosfiini)palladium(0)ia (31 mg), vettä (7 ml) ja DME:a (14 ml).

Esimerkit 31-36 valmistettiin esimerkin 12 menetelmän mukaisesti. Puhdistus FCC:lla käyttäen systeemiä A (200:8:1) eluentina ellei toisin mainita.

Esimerkki 31

N-[4-Fluori-3-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)fenyyli]-2-metyyli-4'-(metyylisulfinyyli)[1,1'-bifenyyli]-4-karboksamidi valkoisena jauhemaisena kiinteänä aineena (166 mg).

sp.: 191-192°C

T.l.c. systeemi A (75:8:1) $R_f = 0,4$

Seoksesta, jossa oli 1-bromi-4-(metyylisulfinyyli)bentseeniä (130 mg) DME:ssa (8 ml), joka sisälsi 2N natriumkarbonaattia (2 ml) ja tetrakis(trifenyylifosfiini)palladium(0)ia (30 mg), johon lisättiin välituotetta 40 (250 mg).

Esimerkki 32

4'-Asetyyli-2'-metoksi-N-[4-metoksi-3-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)fenyyli][1,1'-bifenyyli]-4-karboksamidi

keltaisena vaahtona (77 mg).

T.l.c. systeemi A (100:8:1) Rf 0,5

analyysi saatu: C 69,4; H 6,5; N 8,4;

$C_{26}H_{31}N_3O_4 \cdot 0,5H_2O$ laskettu: C 69,7; H 6,7; N 8,7 %

Välituotteella 11 (222 mg) käsitelystä liuoksesta, jossa oli välituotetta 44 (180 mg) DME:ssa (4 ml), joka sisälsi vettä (1 ml), natriumkarbonaattia (70 mg) ja tetrakis(trifenyylifosfiini)palladium(0)ia (30 mg).

Esimerkki 33

4'-Asetyyli-2'-trifluorimetyyli-N-[4-metoksi-3-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)fenyyli]-[1,1'-bifenyyli]-4-karboksamidi vaalean keltaisena kiinteänä aineena (58 mg).

sp.: 178-179°C

T.l.c. systeemi A (300:8:1) Rf = 0,2

Tetrakis(trifenyylifosfiini)palladium(0)illa (20 mg) ja välituotteella 11 (222 mg) käsitelystä liuoksesta, jossa oli välituotetta 43 (215 mg) DME:ssa (4 ml), joka sisälsi vettä (1 ml) ja natriumkarbonaattia (68 mg).

Esimerkki 34

N-[4-Fluori-3-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)fenyyli]-2-metyyli-4'-syaano-[1,1'-bifenyyli]-4-karboksamidi kullanruskeana vaahtona (190 mg).

T.l.c. eetteri:metanoli (50:1) Rf = 0,06.

analyysi saatu: C 71,15; H 5,7; N 12,5;

$C_{26}H_{25}N_4OF \cdot 0,6H_2O$ laskettu: C 71,1; H 6,0; N 12,75 %

(4-Syaanofenyyli)boorihapolla (108 mg) käsitelystä liuoksesta, jossa oli välituotetta 39 (250 mg) DME:ssa (8 ml), joka sisälsi 2N natriumkarbonaattia (3 ml) ja tetrakis(trifenyylifosfiini)palladium(0)ia (30 mg).

Esimerkki 35

N-[4-Kloori-3-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)fenyyli]-N',N',2'-trimetyyli-[1,1'-bifenyyli]-4,4'-dikarboksamidi kermanvärisenä kiinteänä aineena (45 mg).

sp.: 241-242°C

analyysi saatu: C 65,4; H 6,1; N 10,6

$C_{28}H_{31}ClN_4O_2 \cdot 1H_2O$ laskettu: C 65,9; H 6,5; N 10,9 %

Seoksesta, jossa oli välituotetta 33 (160 mg) ja välituotetta 36 (225 mg) DME:ssa (6 ml), 2N natriumkarbonaatissa (2 ml) ja tetrakis(trifenyylifosfiini)palladium(0)issa (30 mg).

Esimerkki 36

N-[4-Metoksi-3-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)fenyyli]-2-metyyli-4'-(2-okso-1-pyrrolidinyyli)[1,1'-bifenyyli]-4-karboksamidi valkoisena vaahtona (0,13 g).

sp.: 78-81°C

analyysi saatu: C 71,0; H 6,9; N 10,60

$C_{30}H_{34}N_4O_3 \cdot 0,5H_2O$ laskettu: C 71,0; H 6,95; N 11,0 %

Seoksesta, jossa oli 1-(4-bromifenyyli)-2-pyrrolidinonia (0,157 g), välituotetta 10 (0,25 g), 2N natriumkarbonaattia (3 ml), DME:a (8 ml) ja tetrakis(trifenyylifosfiini)palladium(0)ia (10 mg). Puhdistaminen FCC:lla suoritettiin käyttämällä systeemiä A (978:20:2) eluenttina.

Esimerkki 37

N-[4-Metoksi-3-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)fenyyli]-N',N'-dimetyyli[1,1'-bifenyyli]-4,4'-dikarboksamidi

Seosta, jossa oli välituotetta 11 (0,3 g), 4-bromi-N,N-dimetyylibentsamidia (0,22 g), 2N natriumkarbonaattia (5 ml) ja tetrakis(trifenyylifosfiini)palladium(0)ia (30 mg) DME:ssa (5 ml) kuumennettiin refluksoiden 18 tuntia. Jäähdyttäen

lisättiin 2N natriumkarbonaattia (30 ml) ja seos uutettiin etyyliasetaatilla (4x40 ml). Yhdistetyt uutteen kuivattiin, seos suodatettiin ja suodos haihdutettiin tyhjössä. Jäännös puhdistettiin FCC-eluoimalla systeemillä A (100:8:1). Haihduttamalla eluaatti saatiin otsikkoyhdistettä (66 mg) valkoisena kiinteänä aineena.

sp.: 213-216°C haj.

T.l.c. systeemi A (100:8:1) Rf 0,1

Samalla tavoin valmistettiin:

Esimerkki 38

Metyyli-4'-[[[4-metoksi-3-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)fenyyli]amino]karbonyyli]-2-metyyli[1,1'-bifenyyli]-4-karboksylaatti
vaalean keltaisena vaahtona (1,15 g).

T.l.c. systeemi A (100:8:1) Rf = 0,36.

Seoksesta, jossa oli välituotetta 11 (1,1 g), välituotetta 31 (0,68 g), tetrakis(trifenyylifosfiini)palladium(0)ia (50 mg) ja 2N natriumkarbonaattia (10 ml) DME:ssä (10 ml).

Esimerkki 39

2-Metyyli-N-[4-metoksi-3-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)fenyyli]-4'-(trifluorimetyyli)-[1,1'-bifenyyli]-4-karboksamidi

Seosta, jossa oli välituotetta 10 (200 mg), välituotetta 32 (170 mg), tetrakis(trifenyylifosfiini)palladium(0)ia (10 mg), 2N natriumkarbonaattia (1 ml) ja DME:a (8 ml) refluksoitettiin 6 tuntia. Seos lisättiin natriumhydroksidiliuokseen (2N; 25 ml) ja uutettiin etyyliasetaatilla (3x50 ml). Kuivattu uute haihdutettiin ja jäännös puhdistettiin FCC-eluoimalla systeemillä B (240:10:1), jolloin saatiin väritöntä kumia. Kumi liuotettiin eetteriin (1 ml), jolloin hitaasti haihduttamalla saatiin

otsikkoyhdistettä valkoisena kiteisenä kiinteänä aineena (40 mg).

sp.: 155-157°C

T.l.c. systeemi B (90:10:1) Rf 0,6

Esimerkki 40

N-[4-Metoksi-3-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)fenyyli]-2'-metyyli-4'-[(1-pyrrolidinyyli)karbonyyli][1,1'-bifenyyli]-4-karboksamidi

Seosta, jossa oli välituotetta 11 (800 mg), välituotetta 48 (173 mg), tetrakis(trifenyylifosfiini)palladium(0)ia (10 mg), vettä (2 ml) ja DME:a (8 ml) refluksoitiin typen alla 16 tuntia. Jäähdytetty seos lisättiin vesipitoiseen natriumhydroksiidiin (2N; 25 ml) ja uutettiin dikloorimetaanilla (3x30 ml). Kuivattu uute haihdutettiin ja jäännöstä hierrettiin eetterin (3x2 ml) kanssa, jolloin saatiin kiinteää ainetta. Kiinteä aine puhdistettiin FCC-eluoimalla systeemillä B (190:10:1), jolloin saatiin kumia, jota käsiteltiin eetterillä (5 ml) ja haihdutettiin, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä valkoisena kiinteänä aineena (200 mg).

sp.: 187-188°C

T.l.c. systeemi B (90:10:1) Rf 0,5

Samalla tavoin valmistettiin:

Esimerkki 41

N-Butyyli-N'-[4-metoksi-3-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)fenyyli]-N,2-dimetyyli[1,1'-bifenyyli]-4,4'-dikarboksamidi valkoisena kiinteänä aineena (185 mg).

sp.: 187-188°C

T.l.c. systeemi B (90:10:1) Rf 0,5

Seoksesta, jossa oli välituotetta 11 (800 mg), välituotetta 49

(181 mg), tetrakis(trifenyylifosfiini)palladium(0)ia (10 mg), vettä (2 ml) ja DME:a (8 ml).

Esimerkki 42

N-[4-Metoksi-3-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)fenyyli]-N',N'-dipropyli[1,1'-bifenyyli]-4,4'-dikarboksamidi valkoisena kiinteänä aineena (199 mg).

sp.: 158-159°C

T.l.c. systeemi B (90:10:1) Rf 0,5

Seoksesta, jossa oli välituotetta 11 (800 mg), 4-bromi-3-metyyli-N,N-dipropylibentsamidia (191 mg), tetrakis(trifenyylifosfiini)palladium(0)ia (10 mg), vettä (2 ml) ja DME:a (8 ml).

Esimerkki 43

N,N-Dietyyli-N-[4-metoksi-3-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)fenyyli]-2-metyyli[1,1'-bifenyyli]-4,4'-dikarboksamidi valkoisena kiinteänä aineena (200 mg)

sp.: 136-137°C

T.l.c. systeemi B (90:10:1) Rf 0,5

Seoksesta, jossa oli välituotetta 11 (800 mg), 4-bromi-N,N-dietyyli-3-metyylibentsamidia (173 mg), tetrakis(trifenyylifosfiini)palladium(0)ia (10 mg), vettä (2 ml) ja DME:a (8 ml).

Esimerkki 44

N-(1,1-Dimetyylietyyli)-N'-[4-metoksi-3-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)fenyyli]-2-metyyli[1,1'-bifenyyli]-4,4'-dikarboksamidi valkoisena kiinteänä aineena (198 mg).

sp.: 177-180°C

T.l.c. systeemi B (90:10:1) Rf 0,5.

Seoksesta, jossa oli välituotetta 11 (800 mg), välituotetta 50 (177 mg), tetrakis(trifenyylifosfiini)palladium(0)ia (10 mg), vettä (2 ml) ja DME:a (8 ml).

Esimerkki 45

4'-[(1-Atsetidinyyli)karbonyyli]-N-[4-metoksi-3-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)fenyyli]-2'-metyyli[1,1'-bifenyyli]-4-karboksamidi

Seosta, jossa oli välituotetta 11 (800 mg), välituotetta 51 (175 mg), vesipitoista natriumkarbonaattia (2N; 2 ml), DME:a (3 ml) ja tetrakis(trifenyylifosfiini)palladium(0)ia (10 mg) refluksoitiin typen alla 4 tuntia. Jäähdytetty seos lisättiin veteen (15 ml) ja uutettiin dikloorimetaanilla (3x50 ml).

Kuivattu uute haihdutettiin ja jäännöstä hierrettiin eetterin (2x5 ml) kanssa, jolloin saatiin kiinteää ainetta. Kiinteä aine puhdistettiin FCC-eluoimalla systeemillä B (190:10:1), jolloin saatiin vaahtoa. Tätä käsiteltiin eetterillä (2 ml) ja haihdutettiin, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä valkoisena kiinteänä aineena (255 mg).

sp.: 167-170°C (pehmenee 130°C:ssa)

T.l.c. systeemi B (90:10:1) Rf 0,5

Esimerkki 46

N-[4-Bromi-3-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)fenyyli]-N',N',2'-trimetyyli-[1,1'-bifenyyli]-4,4'-dikarboksamidi

Suspensiota, jossa oli välituotetta 45 (250 mg) kuivassa dikloorimetaanissa (4 ml) typen alla 0°C:ssa käsiteltiin trietyyliamiinilla (1 ml 1M liuosta dikloorimetaanissa). Saatua liuosta käsiteltiin tipoittain etyylikloroformaattilla (1 ml 1M liuosta dikloorimetaanissa) ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa typen alla 1 tunti ennen käsittelyä liuoksella, jossa oli välituotetta 47 (240 mg) dikloorimetaanissa (1 ml). Saatua seosta sekoitettiin typen alla huoneenlämpötilassa 1 viikko. Liuos kaadettiin 2N natriumkarbonaattiin (20 ml), vesipitoinen jae uutettiin dikloorimetaanilla (10 ml) ja yhdistetyt uutteet

kuivattiin ja väkevöitiin tyhjössä, jolloin saatiin keltaista öljyä. Tämä puhdistettiin FCC-eluoimalla systeemillä A (200:8:1), jolloin saatiin keltaista öljyä, jota hierrettiin eetterissä, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä kermanvärisenä kiinteänä aineena (284 mg).

sp.: 227-228°C

analyysi saatu: C 62,6; H 5,8; N 10,3

C₂₆H₃₁BrN₄O₂ laskettu: C 62,8; H 5,8; N 10,5 %

Seuraavat esimerkit havainnollistavat keksinnön mukaisia farmaseuttisia koostumuksia. Termiä "aktiivinen aineosa" käytetään tässä tarkoittamaan kaavan (I) mukaista yhdistettä.

Farmaseuttinen esimerkki 1

Oraalinen tabletti A

aktiivinen ainesosa	700 mg
natriumtärkkelysglykollaatti	10 mg
mikrokiteinen selluloosa	50 mg
magnesiumstearaatti	4 mg

Aktiivinen ainesosa ja mikrokiteinen selluloosa seulotaan seulalla, jonka silmäkoko on 40 mesh, ja sekoitetaan sopivalla sekoittimella. Natriumtärkkelysglykollaatti ja magnesiumstearaatti seulotaan seulalla, jonka silmäkoko on 60 mesh, ja lisätään tehosekoittimeen, minkä jälkeen seosta sekoitetaan, kunnes se on tasa-aineista. Seos puristetaan sopivaa stanssia käyttäen automaattisella tablettipuristimella. Tabletit voidaan päällystää ohuella polymeerikalvolla, joka lisätään käyttäen alan ammattimiehille hyvin tuttuja kalvopäällystystekniikoita. Kalvopäällysteeseen voidaan lisätä pigmenttejä.

Farmaseuttinen esimerkki 2

Oraalinen tabletti B

aktiivinen ainesosa	500 mg
laktoosi	100 mg
maissitärkkelys	50 mg
polyvinyylipyrrolidoni	3 mg
natriumtärkkelysglykollaatti	10 mg
magnesiumstearaatti	4 mg

tabletin paino	667 mg
----------------	--------

Aktiivinen ainesosa, laktoosi ja maissitärkkelys seulotaan seulalla, jonka silmäkoko on 40 mesh, ja jauheet sekoitetaan sopivalla sekoittimella. Polyvinyylipyrrolidonista valmistetaan vesiliuos (5 - 10 % w/v). Tämä liuos lisätään sekoitettuihin jauheisiin ja seos sekoitetaan rakeiksi, minkä jälkeen granulaatti seulotaan seulalla, jonka silmäkoko on 12 mesh, ja rakeet kuivataan sopivassa uuni- tai nestepetikuivaimessa. Jäljellä olevat ainesosat seulotaan seulalla, jonka silmäkoko on 60 mesh, ja sekoitetaan kuivattuihin rakeisiin. Seos puristetaan sopivaa stanssia käyttäen automaattisella tablettipuristimella. Tabletit voidaan päällystää ohuella polymeerikalvolla, joka lisätään käyttäen alan ammattimiehille hyvin tuttuja kalvopäällystystekniikoita. Kalvopäällysteeseen voidaan lisätä pigmenttejä.

Farmaseuttinen esimerkki 3Sisäänhengittävä panos

aktiivinen ainesosa	1 mg
laktoosi	24 mg

Aktiivinen ainesosa, joka on jauhettu hiukkaskooltaan hyvin hienojakoiseksi (painotettu keskihalkaisija noin 5 μm), sekoitetaan laktoosiin sopivassa tehosekoittimessa ja saatu jauhe-seos täytetään koko 3-kovageltaainikapseleihin.

Pigmenttien sisällöt voidaan antaa käyttäen jauheinhalaattori.

Farmaseuttinen esimerkki 4

Ruiskekoostumus

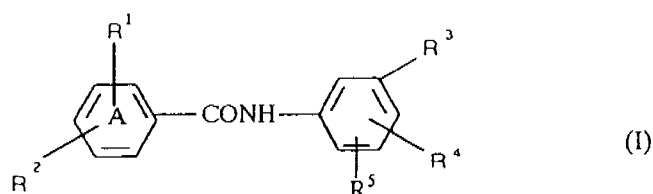
		% w/v
aktiivinen ainesosa		1,00
injisointivesi BP	q.s.	100,00

Liuoksen toonisuuden säätämiseksi voidaan lisätä natriumkloridia ja pH:ta voidaan säätää mahdollisimman hyvän stabiiliisuuden saamiseksi ja/tai vaikuttavan ainesosan liukenemisen helpottamiseksi lisäämällä laimeaa happoa tai emästä tai lisäämällä sopivia puskuroivia suoloja. Mukaan voidaan sisällyttää niinikään hapetuksenestoaineita ja kelatoivia suoloja.

Liuos valmistetaan, kirkastetaan ja täytetään kooltaan sopiviin ampulleihin, jotka suljetaan sulattamalla lasi. Ruiske steriloidaan kuumentamalla autoklaavissa jotain hyväksytyistä sykleistä käyttäen. Vaihtoehtoisesti liuos voidaan steriloida suodattamalla ja täyttää steriileihin ampulleihin aseptisissä olosuhteissa. Liuos voidaan pakata inertissä tyypikehässä.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä valmistaa yleiskaavan (I) mukaista yhdistettä

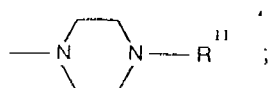


tai sen fysiologisesti hyväksyttävää suolaa tai solvaattia jossa

R¹ on halogeeni tai vetyatomi tai C₁₋₆-alkyyli- tai C₁₋₆-alkoksiryhmä;

R² on fenyyli-ryhmä, joka on mahdollisesti substituoitu 1 tai 2 substituentilla joukosta halogeeniatomi, C₁₋₆-alkyyli-, hydroksi-C₁₋₆-alkyyli-, C₁₋₆-alkoksi-, hydroksi-, -CF₃, -CN, -NO₂, -CO₂R¹⁰, -COR⁶, -SR⁶, -SOR⁶, -SO₂R⁶, -CR⁶=NOR⁷, -CONR⁶R⁷, -CONR⁶(CH₂)_mCO₂R⁷, -CONR⁶(CH₂)_mOC₁₋₄-alkyyli-, -SO₂NR⁶R⁷, -OC(O)NR⁶R⁷, -(CH₂)_nNR⁶R⁹, -(CH₂)_nOC(O)C₁₋₄-alkyyli- tai C₁₋₄-alkoksialkyyli-ryhmä, joka on mahdollisesti substituoitu C₁₋₄-alkoksi- tai hydroksiryhmällä;

R³ on ryhmä



R⁴ ja R⁵, jotka voivat olla samat tai erilaisia, ovat kumpikin toisistaan riippumatta vetyatomi tai halogeeniatomi, tai ryhmä joukosta hydroksi, C₁₋₆-alkoksi tai C₁₋₆-alkyyli;

R⁶, R⁷ ja R⁸, jotka voivat olla samat tai erilaisia, ovat kukin toisistaan riippumatta vetyatomi tai C₁₋₆-alkyyli-ryhmä;

tai -NR⁶R⁷ muodostaa tyydyttyneen heterosyklisen renkaan, jossa on 4, 5 tai 6 rengasjäsentä jotka, kun läsnä on 6 rengasjäsentä, voivat mahdollisesti sisältää renkaassa yhden happi- tai rikkiatomin;

R⁹ on vetyatomi tai ryhmä joukosta C₁₋₆-alkyyli, -COR¹² tai

$-\text{SO}_2\text{R}^{13}$;

tai $-\text{NR}^6\text{R}^9$ muodostaa tyydyttyneen heterosyklisen renkaan, jossa on 5 tai 6 rengasjäsentä, ja joka voi mahdollisesti olla substituoitu oksoryhmällä, ja kun läsnä on 6 rengasjäsentä, voi mahdollisesti sisältää renkaassa yhden happi- tai rikkiatomin;

R^{10} on vetyatomi tai C_{1-6} -alkyyli-ryhmä, joka on mahdollisesti substituoitu 1 tai 2 substituentilla joukosta C_{1-6} -alkyyli-ryhmä, C_{1-6} -alkoksiryhmä, hydroksi tai $-\text{NR}^6\text{R}^7$;

R^{11} on vetyatomi tai C_{1-6} -alkyyli-ryhmä;

R^{12} on vetyatomi tai ryhmä joukosta C_{1-6} -alkyyli-, C_{1-6} -alkoksi- tai C_{1-4} -alkoksialkyyli-ryhmä;

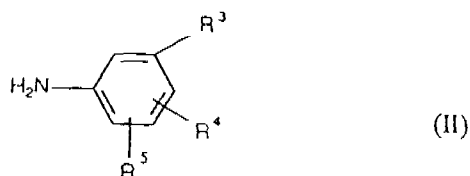
R^{13} on C_{1-6} -alkyyli- tai fenyyliryhmä;

m on kokonaisluku 1 - 3; ja

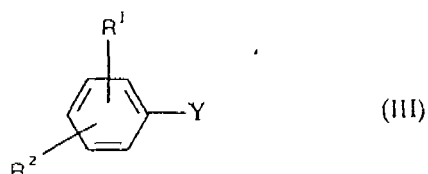
n on 0 tai kokonaisluku 1 - 3;

t u n n e t t u siitä, että

1) saatetaan kaavan (II) mukainen aniliini

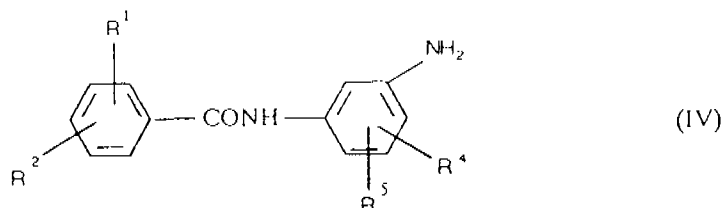


jossa R^3 , R^4 ja R^5 tarkoittaa samaa kuin yleiskaavassa (I), reagoimaan halogeenifenyyliyhdisteen (III) kanssa

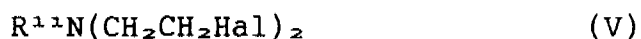


jossa Y on halogeeniatomi tai ryhmä $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$, ja R^1 ja R^2 tarkoittaa samaa kuin yleiskaavassa (I), hiilimonoksidin ja katalyytin läsnäollessa, minkä jälkeen tarvittaessa poistetaan mikä tahansa esillä oleva suojaryhmä; tai

2) käsitellään kaavan (IV) mukaista yhdistettä

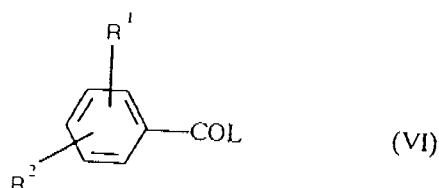


kaavan (V) mukaisen amiinidihalogenidin kanssa



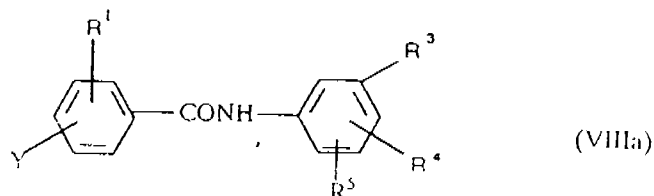
jossa Hal on kloori-, bromi- tai jodiatomi, minkä jälkeen tarvittaessa poistetaan mikä tahansa esillä oleva suojaryhmä; tai

3) saatetaan kaavan (II) mukainen aniliini reagoimaan kaavan (VI) mukaisen aktivoidun karboksyylihappojohdannaisen kanssa



jossa L on poistuva ryhmä, minkä jälkeen tarvittaessa poistetaan mikä tahansa esillä oleva suojaryhmä; tai

4a) käsitellään kaavan (VIIIa) mukaista yhdistettä

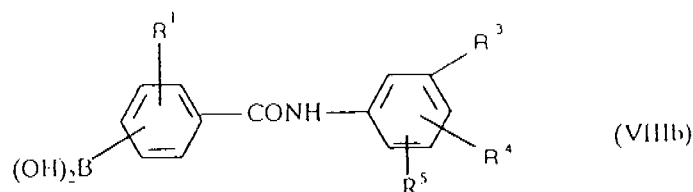


jossa Y on bromi- tai jodiatomi tai ryhmä $-OSO_2CF_3$, kaavan (IX) mukaisen yhdisteen kanssa



tai sen esterin tai anhydridin kanssa, tai

4b) käsitellään kaavan (VIIIb) mukaista yhdistettä



tai sen esterinä tai anhydridinä kaavan (IXb) mukaisen yhdisteen kanssa

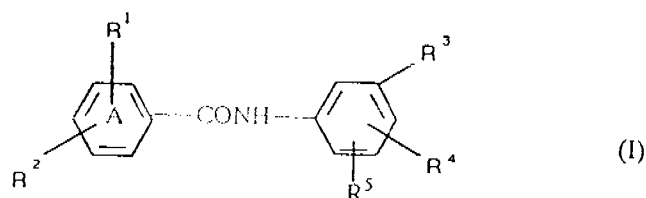


jossa Y on bromi- tai jodiatomi tai ryhmä $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$, minkä jälkeen tarvittaessa poistetaan mikä tahansa esillä oleva suojaryhmä;

ja kun saadaan yleiskaavan (I) mukaista yhdistettä enantiomeerien seoksena, valinnaisesti liuotetaan seos halutun enantiomeerin saamiseksi;

ja/tai haluttaessa muutetaan saadut yleiskaavan (I) mukaiset yhdisteet tai niiden suola sen fysiologisesti hyväksyttäväksi suolaksi tai solvaatiksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä valmistaa yleiskaavan (I) mukaista yhdistettä

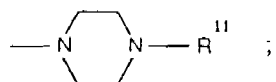


tai sen fysiologisesti hyväksyttävää suolaa tai solvaattia, tunnettu siitä, että

R^1 on halogeeni tai vetyatomi tai C_{1-6} -alkyyli- tai C_{1-6} -alkoksiryhmä;

R^2 on fenyyli-ryhmä, joka on mahdollisesti substituoitu 1 tai 2 substituentilla joukosta halogeeniatomi, C_{1-6} -alkyyli-, hydroksi- C_{1-6} -alkyyli-, C_{1-6} -alkoksi-, hydroksi-, -CN, -NO₂, -CO₂R¹⁰, -COR⁶, -SR⁶, -SOR⁶, -SO₂R⁶, -CR⁶=NOR⁷, -CONR⁶R⁷, -CONR⁶(CH₂)_mCO₂R⁷, -CONR⁶(CH₂)_mOC₁₋₄-alkyyli-, -SO₂NR⁶R⁷, -OC(O)NR⁶R⁷, -(CH₂)_nNR⁶R⁹, -(CH₂)_nOC(O)C₁₋₄-alkyyli- tai C_{1-4} -alkoksialkyyli-ryhmä, joka on mahdollisesti substituoitu C_{1-4} -alkoksi- tai hydroksiryhmällä;

R^3 on ryhmä



R^4 ja R^5 , jotka voivat olla samat tai erilaisia, ovat kumpikin toisistaan riippumatta vetyatomi tai halogeeniatomi, tai ryhmä joukosta hydroksi, C_{1-6} -alkoksi tai C_{1-6} -alkyyli;

R^6 , R^7 ja R^8 , jotka voivat olla samat tai erilaisia, ovat kukin toisistaan riippumatta vetyatomi tai C_{1-6} -alkyyli-ryhmä;

tai -NR⁶R⁷ muodostaa tyydyttyneen heterosyklisen renkaan, jossa on 5 tai 6 rengasjäsentä jotka, kun läsnä on 6 rengasjäsentä, voivat mahdollisesti sisältää renkaassa yhden happi- tai rikki-atomin;

R^9 on vetyatomi tai ryhmä joukosta C_{1-6} -alkyyli-, -COR¹² tai -SO₂R¹³;

tai NR⁹R⁹ muodostaa tyydyttyneen heterosyklisen renkaan, jossa on 5 tai 6 rengasjäsentä ja jotka, kun läsnä on 6 rengasjäsentä, voivat mahdollisesti sisältää renkaassa yhden happi- tai rikkiatomin;

R^{10} on vetyatomi tai C_{1-6} -alkyyli-ryhmä, joka on mahdollisesti substituoitu 1 tai 2 substituentilla joukosta C_{1-6} -alkyyli-ryhmä, C_{1-6} -alkoksiryhmä, hydroksi tai -NR⁶R⁷;

R^{11} on vetyatomi tai C_{1-6} -alkyyli-ryhmä;

R^{12} on vetyatomi tai ryhmä joukosta C_{1-6} -alkyyli-, C_{1-6} -alkoksi- tai C_{1-4} -alkoksialkyyli-ryhmä;

R^{13} on C_{1-6} -alkyyli- tai fenyyli-ryhmä;

m on kokonaisluku 1 - 3; ja

n on 0 tai kokonaisluku 1 - 3.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä valmistaa yleiskaavan (I) mukaista yhdistettä, t u n n e t t u siitä, että ryhmä R^2 on kiinnittynyt bentseenirenkään A meta- tai para-asemaan suhteessa amidisidokseen, mieluummin bentseenirenkään A para-asemaan suhteessa amidisidokseen.

4. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1 - 3 mukainen menetelmä, valmistaa yleiskaavan (I) mukaista yhdistettä, t u n n e t t u siitä, että R^2 on fenyyli-ryhmä, joka on substituoitu yhdellä ainoalla atomilla tai ryhmällä para-asemaan yleiskaavan (I) fenyyli-reen A sidokseen nähden.

5. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1 - 3 mukainen menetelmä valmistaa yleiskaavan (I) mukaista yhdistettä, t u n n e t t u siitä, että R^2 on fenyyli-ryhmä, joka on substituoitu kahdella atomilla tai ryhmällä, jossa toinen substituentti on kiinnittynyt para-asemaan yleiskaavan (I) fenyyli-reen A sidokseen nähden ja toinen substituentti on kiinnittynyt orto-asemaan yleiskaavan (I) fenyyli-reen A sidokseen nähden.

6. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1 - 5 mukainen menetelmä valmistaa yleiskaavan (I) mukaista yhdistettä, t u n n e t t u siitä, että R^2 on fenyyli-ryhmä, joka on mahdollisesti substituoitu yhdellä tai kahdella substituentilla joukosta halogeeni-atomit; tai C_{1-6} -alkyyli-, erityisesti metyyli-ryhmä; hydroksimetyyli; hydroksi; -CN; -COR⁶, jossa R⁶ on C_{1-6} -alkyyli-, erityisesti metyyli-, etyyli-, propyyli- tai butyyli-ryhmä; -SR⁶, jossa R⁶ on C_{1-6} -alkyyli-, erityisesti metyyli-ryhmä; -SOR⁶, jossa R⁶ on C_{1-6} -alkyyli-, erityisesti metyyli-ryhmä; -CR⁶=NOR⁷, jossa R⁶ on vetyatomi tai C_{1-6} -alkyyli-, erityisesti metyyli-ryhmä, ja R⁷ on vetyatomi tai C_{1-6} -alkyyli-, erityisesti metyyli-

liryhmä; $-\text{CONR}^6\text{R}^7$, jossa R^6 ja R^7 ovat kumpikin toisistaan riippumatta C_{1-6} -alkyyli-, erityisesti metyylliryhmiä, tai $-\text{NR}^6\text{R}^7$ muodostaa tyydyttyneen heterosyklisen ryhmän, jossa on 6 jäsentä ja sisältää renkaassa yhden happiatomin, erityisesti morfolinorengas; $-\text{CONR}^6(\text{CH}_2)_n\text{OC}_{1-4}$ -alkyyli, jossa R^6 on C_{1-6} -alkyyli-, erityisesti metyylliryhmä, ja n on 2; $-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, jossa R^6 ja R^7 ovat kumpikin toisistaan riippumatta vetyatomi tai C_{1-6} -alkyyli-, erityisesti metyylliryhmä; $-\text{OC(O)NR}^6\text{R}^7$, jossa R^6 ja R^7 ovat kumpikin toisistaan riippumatta C_{1-6} -alkyyli-, erityisesti metyylliryhmä; $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^6\text{R}^9$, jossa R^6 on vetyatomi tai C_{1-6} -alkyyli-, erityisesti metyylliryhmä, R^9 on C_{1-6} -alkyyli-, erityisesti metyylliryhmä, tai $-\text{COR}^{12}$ (jossa R^{12} on C_{1-6} -alkyyli-, erityisesti metyylliryhmä, C_{1-6} -alkoksi-, erityisesti metoksiryhmä, tai C_{1-4} -alkoksialkyyli-, erityisesti metoksi-metyylliryhmä) tai $-\text{SO}_2\text{R}^{13}$ (jossa R^{13} on C_{1-6} -alkyyli-, erityisesti metyylliryhmä) tai $-\text{NR}^6\text{R}^9$ muodostaa tyydyttyneen heterosyklisen ryhmän, jossa on 6 rengasjäsentä ja sisältää renkaassa yhden happi- tai rikkiatomin, erityisesti morfolino- tai tio-morfolinorengas, ja n on 0, 1 tai 2; tai C_{1-4} -alkoksialkyyli-, erityisesti metoksimetyyli- tai metoksietyylliryhmä, joka on substituoitu C_{1-4} -alkoksi-, erityisesti metoksiryhmällä.

7. Patenttivaatimuksen 6 mukainen menetelmä valmistaa yleiskaavan (I) mukaista yhdistettä, t u n n e t t u siitä, että R^2 on fenyylliryhmä, joka on substituoitu ryhmällä joukosta hydroksimetyyli, hydroksi, $-\text{COCH}_3$, $-\text{SOCH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{NOH}$, $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OC(O)N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{COCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{COCH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$,



ja on mahdollisesti lisäksi substituoitu klooriatomilla tai metyyliiryhmällä.

8. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1 - 7 mukainen menetelmä valmistaa yleiskaavan (I) mukaista yhdistettä, t u n n e t t u siitä, että R^1 on vetyatomi tai C_{1-6} -alkyyliiryhmä, erityisesti metyyliiryhmä.

9. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1 - 8 mukainen menetelmä valmistaa yleiskaavan (I) mukaista yhdistettä, t u n n e t t u siitä, että R^4 on kiinnittynyt para-asemaan suhteessa amidisidokseen.

10. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1 - 9 mukainen menetelmä valmistaa yleiskaavan (I) mukaista yhdistettä, t u n n e t t u siitä, että R^4 on halogeeniatomi, erityisesti fluori- tai klooriatomi, tai hydroksi tai C_{1-6} -alkoksiryhmä, erityisesti metoksiryhmä.

11. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1 - 10 mukainen menetelmä valmistaa yleiskaavan (I) mukaista yhdistettä, t u n n e t t u siitä, että R^5 on vetyatomi.

12. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1 - 11 mukainen menetelmä valmistaa yleiskaavan (I) mukaista yhdistettä, t u n n e t t u siitä, että R^5 on halogeeniatomi, erityisesti kloori- tai fluoriatomi.

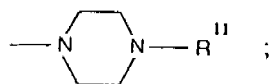
13. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1 - 12 mukainen menetelmä valmistaa yleiskaavan (I) mukaista yhdistettä, t u n n e t t u siitä, että R^{11} on C_{1-6} -alkyyliiryhmä, erityisesti metyyliiryhmä.

14. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä valmistaa yleiskaavan (I) mukaista yhdistettä tai sen fysiologisesti hyväksyttävää suolaa tai solvaattia. t u n n e t t u siitä, että

R^1 on vetyatomi tai C_{1-6} -alkyyli-ryhmä;

R^2 on fenyyli-ryhmä, joka on mahdollisesti substituoitu 1 tai 2 substituentilla joukosta halogeeniatomi, C_{1-6} -alkyyli-, hydroksi- C_{1-6} -alkyyli-, C_{1-6} -alkoksi-, hydroksi-, $-CF_3$, $-CN$, $-CO_2R^{10}$, $-COR^6$, $-SR^6$, $-SOR^6$, $-CR^6=NOR^7$, $-CONR^6R^7$, $-CONR^6(CH_2)_mOC_{1-4}$ -alkyyli-, $-SO_2NR^6R^7$, $-OC(O)NR^6R^7$, $-(CH_2)_nNR^6R^9$, tai C_{1-4} -alkoksialkyyli-ryhmä, joka on mahdollisesti substituoitu C_{1-4} -alkoksiryhmällä;

R^3 on ryhmä



R^4 ja R^5 , jotka voivat olla samat tai erilaisia, ovat kumpikin toisistaan riippumatta vetyatomi tai halogeeniatomi, tai C_{1-6} -alkoksiryhmä;

R^6 , R^7 ja R^8 , jotka voivat olla samat tai erilaisia, ovat kukin toisistaan riippumatta vetyatomi tai C_{1-6} -alkyyli-ryhmä;

tai $-NR^6R^7$ muodostaa tyydyttyneen heterosyklisen renkaan, jossa on 4, 5 tai 6 rengasjäsentä jotka, kun läsnä on 6 rengasjäsentä, voivat mahdollisesti sisältää renkaassa yhden happi- tai rikkiatomin;

R^9 on vetyatomi tai ryhmä joukosta C_{1-6} -alkyyli, $-COR^{12}$ tai $-SO_2R^{13}$;

tai NR^9R^9 muodostaa tyydyttyneen heterosyklisen renkaan, jossa on 5 tai 6 rengasjäsentä, ja joka voi mahdollisesti olla substituoitu oksoryhmällä, ja kun läsnä on 6 rengasjäsentä, voi mahdollisesti sisältää renkaassa yhden happi- tai rikkiatomin;

R^{10} on C_{1-6} -alkyyli-ryhmä;

R^{11} on C_{1-6} -alkyyli-ryhmä;

R^{12} on ryhmä joukosta C_{1-6} -alkyyli, C_{1-6} -alkoksi tai C_{1-4} -alkoksialkyyli-ryhmä;

R^{13} on C_{1-6} -alkyyli- tai fenyyli-ryhmä; ja

n on 0 tai 1.

15. Patenttivaatimuksen 1 mukainen mentelmä valmistaa

yhdistettä joukosta:

4'-[(2-metoksietoksi)metyyli]-N-[4-metoksi-3-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)fenyyli]-2'-metyyli-[1,1'-bifenyyli]-4-karboksamidi;

4'-syano-N-[4-metoksi-3-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)fenyyli]-2'-metyyli-[1,1'-bifenyyli]-4-karboksamidi;

N-[4-metoksi-3-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)fenyyli]-N',N',2'-trimetyyli-[1,1'-bifenyyli]-4,4'-dikarboksamidi;

4'-(dimetyyliamino)-N-[4-metoksi-3-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)fenyyli]-2'-metyyli-[1,1'-bifenyyli]-4-karboksamidi;

2-kloori-N'-[4-metoksi-3-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)fenyyli]-N,N-dimetyyli-[1,1'-bifenyyli]-4,4'-dikarboksamidi;

N-[4-kloori-3-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)fenyyli]-N',N',2'-trimetyyli-[1,1'-bifenyyli]-4,4'-dikarboksamidi;

N-(1,1-dimetyylietyyli)-N'-[4-metoksi-3-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)fenyyli]-2-metyyli-[1,1'-bifenyyli]-4,4'-dikarboksamidi;

4'-[(1-atsetidinyyli)karbonyyli]-N-[4-metoksi-3-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)fenyyli]-2'-metyyli-[1,1'-bifenyyli]-4-karboksamidi;

4'-asetyyli-2'-trifluorimetyyli-N-[4-metoksi-3-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)fenyyli]-[1,1'-bifenyyli]-4-karboksamidi;

N-[4-bromi-3-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)fenyyli]-N',N',2'-trimetyyli-[1,1'-bifenyyli]-4,4'-dikarboksamidi;

4'-hydroksi-N-[4-metoksi-3-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)fenyyli]-[1,1'-bifenyyli]-4-karboksamidi;

4'-asetyyli-N-[4-metoksi-3-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)fenyyli]-2'-metyyli-[1,1'-bifenyyli]-4-karboksamidi;

N-[4-metoksi-3-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)fenyyli]-2'-metyyli-4'-(4-morfolinyylikarbonyyli)-[1,1'-bifenyyli]-4-karboksamidi;

4'-asetyyli-2'-metoksi-N-[4-metoksi-3-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)fenyyli]-[1,1'-bifenyyli]-4-karboksamidi;

N-[4-metoksi-3-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)fenyyli]-N',N'-dimetyyli-[1,1'-bifenyyli]-4,4'-dikarboksamidi;

N-[4-metoksi-3-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)fenyyli]-2'-metyyli-4'-[(1-pyrrolidinyyli)karbonyyli][1,1'-bifenyyli]-4-karboksamidi;

N,N-dietyyli-N-[4-metoksi-3-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)fenyyli]-2-metyyli[1,1'-bifenyyli]-4,4'-dikarboksamidi;

N-[4-metoksi-3-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)fenyyli]-2'-metyyli-4'-[(metyylisulfonyyli)amino]-[1,1'-bifenyyli]-4-karboksamidi;

N-butyli-N'-[4-metoksi-3-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)fenyyli]-N,2-dimetyyli[1,1'-bifenyyli]-4,4'-dikarboksamidi;

N-[4-metoksi-3-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)fenyyli]-N',N'-dipropyli[1,1'-bifenyyli]-4,4'-dikarboksamidi;

N-[4-metoksi-3-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)fenyyli]-2-metyyli-4'-(metyylisulfonyyli)-[1,1'-bifenyyli]-4-karboksamidi;

4'-asetyyli-N-[4-metoksi-3-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)fenyyli]-2-metyyli-[1,1'-bifenyyli]-4-karboksamidi;

N-[4-metoksi-3-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)fenyyli]-2'-metyyli-4'-metyyliamino-[1,1'-bifenyyli]-4-karboksamidi;

etyyli-[4'-[[[4-metoksi-3-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)]fenyyli]amino]karbonyyli]-2-metyyli-([1,1'-bifenyl]-4-yyli)]metyyli-karbamaatti;

4'-[[[4-metoksi-3-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)fenyyli]amino]karbonyyli]-2'-metyyli-[1,1'-bifenyyli]-4-dimetyylikarbamaatti;

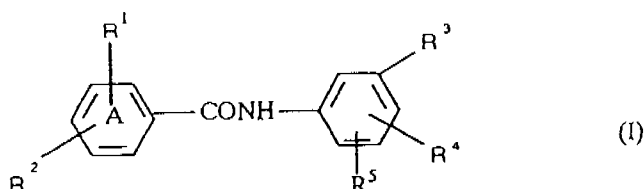
4'-[[[4-metoksi-3-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)fenyyli]amino]metyyli]-N-[4-metoksi-3-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)fenyyli]-2'-metyyli-[1,1'-bifenyyli]-4-karboksamidi;

ja niiden fysiologisesti hyväksyttäviä suoloja ja solvaatteja.

16. Farmaseuttinen seos, t u n n e t t u siitä, että se sisältää ainakin yhtä minkä tahansa patenttivaatimuksen 1 - 15 menetelmän mukaisesti valmistettua yleiskaavan (I) mukaista yhdistettä tai sen fysiologisesti hyväksyttävää suolaa tai solvaattia yhdessä ainakin yhden fysiologisesti hyväksyttävän kantajan tai opuaineen kanssa.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av en förening med den allmänna formeln

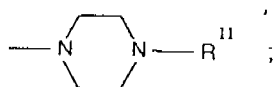


eller dess fysiologiskt godtagbar salt eller solvat
där

R¹ är halogen eller en väteatom eller en C₁₋₆-alkyl- eller C₁₋₆-alkoxigrupp;

R² är en fenylgrupp, som eventuellt är substituerad med 1 eller 2 av substituenterna halogenatom, C₁₋₆-alkyl-, hydroxi-C₁₋₆-alkyl-, C₁₋₆-alkoxi-, hydroxi-, -CF₃, -CN, -NO₂, -CO₂R¹⁰, -COR⁶, -SR⁶, -SOR⁶, -SO₂R⁶, -CR⁶=NOR⁷, -CONR⁶R⁷, -CONR⁶(CH₂)_mCO₂R⁷, -CONR⁶(CH₂)_mOC₁₋₄-alkyl-, -SO₂NR⁶R⁷, -OC(O)NR⁶R⁷, -(CH₂)_nNR⁶R⁸, -(CH₂)_nOC(O)C₁₋₄-alkyl- eller C₁₋₄-alkoxialkylgrupp, som eventuellt är substituerad med en C₁₋₄-alkoxi- eller hydroxigrupp;

R³ är en grupp



R⁴ och R⁵, som kan vara lika eller olika, är båda oberoende av varandra en väteatom eller halogenatom, eller en av grupperna hydroxi, C₁₋₆-alkoxi eller C₁₋₆-alkyl;

R⁶, R⁷ och R⁸, som kan vara lika eller olika, är var och en oberoende av varandra en väteatom eller C₁₋₆-alkylgrupp;

eller -NR⁶R⁷ bildar en mättad heterocyklisk ring, med 4, 5

eller 6 ringleder, som då närvarande är 6 ringleder, eventuellt kan innehålla i ringen en syre- eller svavelatom;

R^9 är en väteatom eller en av grupperna C_{1-6} -alkyl, $-COR^{12}$ eller $-SO_2R^{13}$;

eller $-NR^6R^9$ bildar en mättad heterocyklisk ring, med 5 eller 6 ringleder, och som eventuellt kan vara substituerad med en oxo-grupp, och då närvarande är 6 ringleder, eventuellt kan innehålla i ringen en syre- eller svavelatom;

R^{10} är en väteatom eller C_{1-6} -alkylgrupp, som är eventuellt kan vara substituerad med 1 eller 2 av substituenterna C_{1-6} -alkylgrupp, C_{1-6} -alkoxigrupp, hydroxi eller $-NR^6R^7$;

R^{11} är en väteatom eller C_{1-6} -alkylgrupp;

R^{12} är en väteatom eller en av grupperna C_{1-6} -alkyl-, C_{1-6} -alkoxi- eller C_{1-4} -alkoxialkylgrupp;

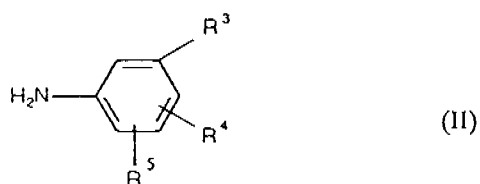
R^{13} är en C_{1-6} -alkyl- eller fenylgrupp;

m är heltalet 1 - 3; och

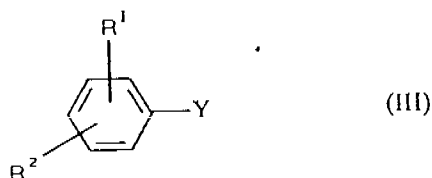
n är 0 eller heltalet 1 - 3;

k ä n n e t e c k n a t därav, att

1) anilin med formeln (II)

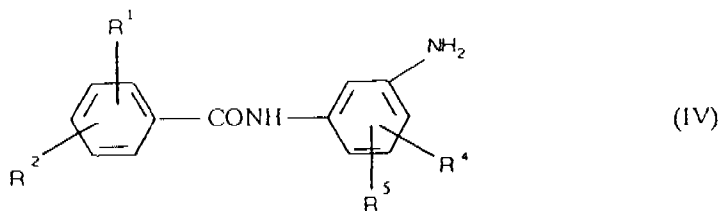


där R^3 , R^4 och R^5 avser det samma som i den allmänna formeln (I), omsätts med en halogenfenylförening (III)



där Y är en halogenatom eller en grupp $-OSO_2CF_3$, och R^1 och R^2 avser det samma som i den allmänna formeln (I), i närvaro av kolmonoxid och katalysator, varefter vid behov varje närvarande skyddsgrupp avlägsnas; eller

2) en förening med formeln (IV)

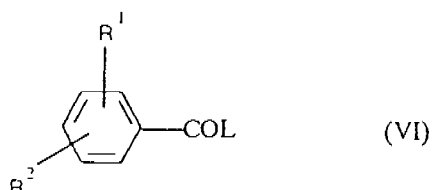


behandlas med en amidinhalogenid med formeln (V)



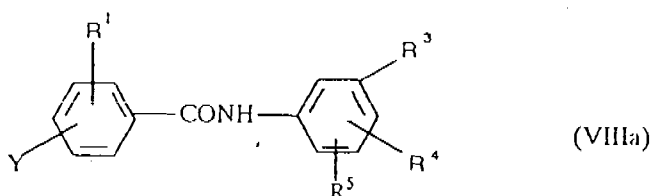
där Hal är en klor-, brom- eller jodatom, varefter vid behov varje närvarande skyddsgrupp avlägsnas; eller

3) anilin med formeln (II) omsätts med ett aktiverat karboxylsyra-derivat med formeln



där L är en avgående grupp, varefter vid behov varje närvarande skyddsgrupp avlägsnas; eller

4a) en förening med formeln (VIIIa)

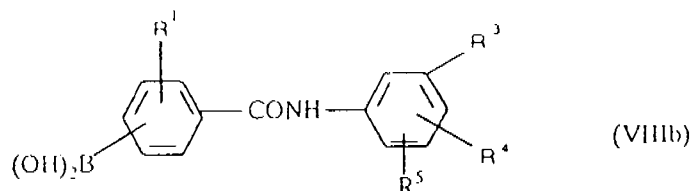


där Y är en brom- eller jodatom eller en grupp $-OSO_2CF_3$, behandlas med en förening med formeln (IX)



eller dess ester eller anhydrid, eller

4b) en förening med formeln (VIIIb)



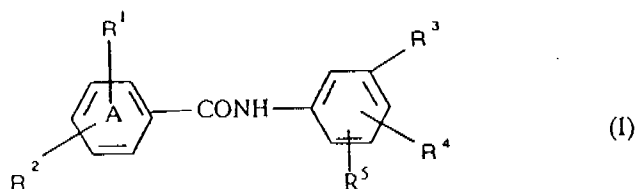
eller dess ester eller anhydrid, behandlas med en förening med formeln (IXb)



där Y är en brom- eller jodatomb eller en grupp $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$, varefter vid behov varje närvarande skyddsgrupp avlägsnas;

och då en förening med den allmänna formeln (I) erhålls som en enantiomer blandning, löses eventuell blandningen för erhållande av den önskade enantiomeren; och/eller vid behov omvandlas föreningar med den allmänna formeln (I) eller deras salt till dess fysiologiskt godtagbara salt eller solvat.

2. Förfarande enligt patentkravet 1 för att framställa en förening med den allmänna formeln (I)

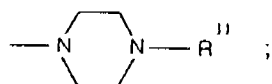


eller dess fysiologiskt godtagbara salt eller solvat, k ä n n e t e c k n a t därav, att R^1 är halogen eller en väteatom eller en C_{1-6} -alkyl- eller

C₁₋₆-alkoxigrupp;

R² är en fenylgrupp, som eventuellt är substituerad med 1 eller 2 av substituenterna halogenatom, C₁₋₆-alkyl-, hydroxi-C₁₋₆-alkyl-, C₁₋₆-alkoxi-, hydroxi-, -CN, -NO₂, -CO₂R¹⁰, -COR⁶, -SR⁶, -SOR⁶, -SO₂R⁶, -CR⁶=NOR⁷, -CONR⁶R⁷, -CONR⁶(CH₂)_mCO₂R⁷, -CONR⁶(CH₂)_mOC₁₋₄-alkyl-, -SO₂NR⁶R⁷, -OC(O)NR⁶R⁷, -(CH₂)_nNR⁸R⁹, -(CH₂)_nOC(O)C₁₋₄-alkyl- eller C₁₋₄-alkoxialkylgrupp, som eventuellt är substituerad med en C₁₋₄-alkoxi- eller hydroxi-grupp;

R³ är en grupp



R⁴ och R⁵, som kan vara lika eller olika, är båda oberoende av varandra en väteatom eller halogenatom, eller en av grupperna hydroxi, C₁₋₆-alkoxi eller C₁₋₆-alkyl;

R⁶, R⁷ och R⁸, som kan vara lika eller olika, är var och en oberoende av varandra en väteatom eller C₁₋₆-alkylgrupp; eller -NR⁶R⁷ bildar en mättad heterocyklisk ring, med 5 eller 6 ringleder som, då närvarande är 6 ringleder, eventuellt kan innehålla i ringen en syre- eller svavelatom;

R⁹ är en väteatom eller en av grupperna C₁₋₆-alkyl, -COR¹² eller -SO₂R¹³;

eller NR⁹R⁹ bildar en mättad heterocyklisk ring, med 5 eller 6 ringleder och som, då närvarande är 6 ringleder, eventuellt kan innehålla i ringen en syre- eller svavelatom;

R¹⁰ är en väteatom eller en C₁₋₆-alkylgrupp, som eventuellt är substituerad med 1 eller 2 av substituenterna C₁₋₆-alkylgrupp, C₁₋₆-alkoxigrupp, hydroxi eller -NR⁶R⁷;

R¹¹ är en väteatom eller C₁₋₆-alkylgrupp;

R¹² är en väteatom eller en av grupperna C₁₋₆-alkyl-, C₁₋₆-alkoxi- eller C₁₋₄-alkoxialkylgrupp;

R¹³ är en C₁₋₆-alkyl- eller fenylgrupp;

m är heltalet 1 - 3; och

n är 0 eller heltalet 1 - 3.

3. Förfarande enligt patentkravet 1 eller 2 för framställning av en förening med den allmänna formeln (I), k ä n n e t e c k n a t därav, att gruppen R^2 är bunden vid bensenringen A i meta- eller para-ställning i förhållande till amidbindningen, företrädesvis i bensenringens A para-ställning i förhållande till amidbindningen.

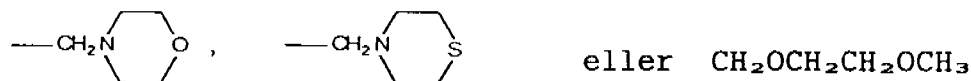
4. Förfarande enligt vilket som helst av patentkraven 1 - 3 för att framställa en förening med den allmänna formeln (I), k ä n n e t e c k n a t därav, att R^2 är en fenylgrupp, som är substituerad med en enda atom eller grupp i para-ställning i förhållande till bindningen till fenylringen med den allmänna formeln (I).

5. Förfarande enligt vilket som helst av patentkraven 1 - 3 mukainen för framställning av en förening med den allmänna formeln (I), k ä n n e t e c k n a t därav, att R^2 är en fenylgrupp, som är substituerad med två atomer eller grupper, där den ena substituenten är bunden i para-ställning i förhållande till bindningen i fenylringen med den allmänna formeln (I) och den andra substituenten är bunden i orto-ställning i förhållande till bindningen i fenylringen med den allmänna formeln (I).

6. Förfarande enligt vilket som helst av patentkraven 1 - 5 för framställning av en förening med den allmänna formeln (I), k ä n n e t e c k n a t därav, att R^2 är en fenylgrupp, som eventuellt är substituerad med en eller två av substituenterna halogenatom; eller en C_{1-6} -alkyl-, särskilt en metylgrupp; hydroximetyl; hydroxi; $-CN$; $-COR^6$, där R^6 är en C_{1-6} -alkyl-, särskilt en metyl-, etyl-, propyl- eller butylgrupp; $-SR^6$, där R^6 är en C_{1-6} -alkyl-, särskilt metylgrupp; $-SOR^6$, där R^6 är en C_{1-6} -alkyl-, särskilt en metylgrupp; $-CR^6=NOR^7$, där R^6 är en väteatom eller en C_{1-6} -alkyl-, särskilt en metylgrupp, och R^7 är en väteatom eller en C_{1-6} -alkyl-, särskilt en metylgrupp;

-CONR⁶R⁷, där R⁶ och R⁷ är båda oberoende av varandra en C₁₋₆-alkyl-, särskilt metylgrupper, eller -NR⁶R⁷ bildar en mättad heterocyklisk grupp med 6 leder och innehåller i ringen en syreatom, särskilt en morfolinoring; -CONR⁶(CH₂)_nOC₁₋₄-alkyl, där R⁶ är en C₁₋₆-alkyl-, särskilt en metylgrupp, och n är 2; -SO₂NR⁶R⁷, där R⁶ och R⁷ är båda oberoende av varandra en väteatom eller en C₁₋₆-alkyl-, särskilt en metylgrupp; -OC(O)NR⁶R⁷, där R⁶ och R⁷ är båda oberoende av varandra en C₁₋₆-alkyl-, särskilt en metylgrupp; -(CH₂)_nNR⁶R⁹, där R⁶ är en väteatom eller en C₁₋₆-alkyl-, särskilt en metylgrupp, R⁹ är en C₁₋₆-alkyl-, särskilt en metylgrupp, eller -COR¹² (där R¹² är en C₁₋₆-alkyl-, särskilt en metylgrupp, en C₁₋₆-alkoxi-, särskilt en metoxigrupp, eller en C₁₋₄-alkoxialkyl-, särskilt en metoximetylgrupp) eller -SO₂R¹³ (där R¹³ är en C₁₋₆-alkyl-, särskilt en metylgrupp) eller -NR⁶R⁹ bildar en mättad heterocyklisk grupp med 6 ringleder och innehåller i ringen en syre- eller svavelatom, särskilt en morfolino- eller tiomorfolinoring, och n är 0, 1 eller 2; eller en C₁₋₄-alkoxialkyl-, särskilt en metoximetyl- eller metoxietylgrupp, som är substituerad med en C₁₋₄-alkoxi-, särskilt en metoxigrupp.

7. Förfarande enligt patentkravet 6 för att framställa en förening med den allmänna formeln (I), k ä n n e t e c k n a t därav, att R² är en fenylgrupp, som är substituerad med en av grupperna hydroximetyl, hydroxi, -COCH₃, -SOCH₃, -C(CH₃)=NOH, -CON(CH₃)₂, -SO₂NH₂, -SO₂NHCH₃, -SO₂N(CH₃)₂, -OC(O)N(CH₃)₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -N(CH₃)COCH₃, -CH₂NHCO₂CH₂CH₃, -CH₂N(CH₃)COCH₂OCH₃, -NHSO₂CH₃,



och eventuellt därtill är substituerad med en kloratom eller metylgrupp.

8. Förfarande enligt vilket som helst av patentkraven 1 - 7 för framställning av en förening med den allmänna formeln (I),
k ä n n e t e c k n a t därav, att R^1 är en väteatom eller en C_{1-6} -alkylgrupp, särskilt en metylgrupp.

9. Förfarande enligt vilket som helst av patentkraven 1 - 8 för framställning av en förening med den allmänna formeln (I),
k ä n n e t e c k n a t därav, att R^4 är bunden i para-
ställning i förhållande till amidbindningen.

10. Förfarande enligt vilket som helst av patentkraven 1 - 9 för framställning av en förening med den allmänna formeln (I),
k ä n n e t e c k n a t därav, att R^4 är en halogenatom,
särskilt en fluor- eller kloratom, eller hydroxi eller en C_{1-6} -alkoxigrupp, särskilt en metoxigrupp.

11. Förfarande enligt vilket som helst av patentkraven 1 - 10 för framställning av en förening med den allmänna formeln (I),
k ä n n e t e c k n a t därav, att R^5 är en väteatom.

12. Förfarande enligt vilket som helst av patentkraven 1 - 11 för framställning av en förening med den allmänna formeln (I),
k ä n n e t e c k n a t därav, att R^5 är en halogenatom,
särskilt en klor- eller fluoratom.

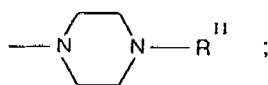
13. Förfarande enligt vilket som helst av patentkraven 1 - 12 för framställning av en förening med den allmänna formeln (I),
k ä n n e t e c k n a t därav, att R^{11} är en C_{1-6} -alkylgrupp,
särskilt en metylgrupp.

14. Förfarande enligt patentkravet för att framställa en förening med den allmänna formeln (I) eller dess fysiologiskt godtagbar salt eller solvat, k ä n n e t e c k n a t därav, att

R^1 är en väteatom eller en C_{1-6} -alkylgrupp;

R^2 är en fenylgrupp, som eventuellt är substituerad med 1 eller 2 av substituenterna halogenatom, C_{1-6} -alkyl-, hydroxi- C_{1-6} -alkyl-, C_{1-6} -alkoxi-, hydroxi-, $-CF_3$, $-CN$, $-CO_2R^{10}$, $-COR^6$, $-SR^6$, $-SOR^6$, $-CR^6=NOR^7$, $-CONR^6R^7$, $-CONR^6(CH_2)_mOC_{1-4}$ -alkyl-, $-SO_2NR^6R^7$, $-OC(O)NR^6R^7$, $-(CH_2)_nNR^8R^9$, eller C_{1-4} -alkoxialkylgrupp, som eventuellt är substituerad med en C_{1-4} -alkoxigrupp;

R^3 är en grupp



R^4 och R^5 , som kan vara lika eller olika, är båda oberoende av varandra en väteatom eller en halogenatom, eller en C_{1-6} -alkoxigrupp;

R^6 , R^7 och R^8 , som kan vara lika eller olika, är var och en oberoende av varandra en väteatom eller en C_{1-6} -alkylgrupp; eller $-NR^6R^7$ bildar en mättad heterocyklisk ring, med 4, 5 eller 6 ringleder som, då närvarande är 6 ringleder, eventuellt kan innehålla i ringen en syre- eller svavelatom;

R^9 är en väteatom eller en av grupperna C_{1-6} -alkyl, $-COR^{12}$ eller $-SO_2R^{13}$;

eller NR^9R^9 bildar en mättad heterocyklisk ring, med 5 eller 6 ringleder, och som eventuellt kan vara substituerad med en oxo-grupp, och då närvarande är 6 ringleder, eventuellt kan innehålla i ringen en syre- eller svavelatom;

R^{10} är en C_{1-6} -alkylgrupp;

R^{11} är en C_{1-6} -alkylgrupp;

R^{12} är en av grupperna C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkoxi eller C_{1-4} -alkoxialkylgrupp;

R^{13} är en C_{1-6} -alkyl- eller fenylgrupp; och

n är 0 eller 1.

15. Förfarande enligt patentkravet 1 för att framställa en av föreningarna:

4'-[(2-metoxietoksi)metyl]-N-[4-metoksi-3-(4-metyl-1-piperaziny)fenyl]-2'-metyl-[1,1'-bifenyl]-4-karboxamid;
 4'-cyano-N-[4-metoksi-3-(4-metyl-1-piperaziny)fenyl]-2'-metyl-[1,1'-bifenyl]-4-karboxamid;
 N-[4-metoksi-3-(4-metyl-1-piperaziny)fenyl]-N',N',2'-trimetyl-[1,1'-bifenyl]-4,4'-dikarboxamid;
 4'-(dimetylamino)-N-[4-metoksi-3-(4-metyl-1-piperaziny)fenyl]-2'-metyl-[1,1'-bifenyl]-4-karboxamid;
 2-klor-N'-[4-metoksi-3-(4-metyl-1-piperaziny)fenyl]-N,N-dimetyl-[1,1'-bifenyl]-4,4'-dikarboxamid;
 N-[4-klor-3-(4-metyl-1-piperaziny)fenyl]-N',N',2'-trimetyl-[1,1'-bifenyl]-4,4'-dikarboxamid;
 N-(1,1-dimetyletyl)-N'-[4-metoksi-3-(4-metyl-1-piperaziny)fenyl]-2-metyl-[1,1'-bifenyl]-4,4'-dikarboxamid;
 4'-[(1-azetidiny)karbonyl]-N-[4-metoksi-3-(4-metyl-1-piperaziny)fenyl]-2'-metyl-[1,1'-bifenyl]-4-karboxamid;
 4'-acetyl-2'-trifluormetyl-N-[4-metoksi-3-(4-metyl-1-piperaziny)fenyl]-[1,1'-bifenyl]-4-karboxamid;
 N-[4-brom-3-(4-metyl-1-piperaziny)fenyl]-N',N',2'-trimetyl-[1,1'-bifenyl]-4,4'-dikarboxamid;
 4'-hydroxi-N-[4-metoksi-3-(4-metyl-1-piperaziny)fenyl]-[1,1'-bifenyl]-4-karboxamid;
 4'-acetyl-N-[4-metoksi-3-(4-metyl-1-piperaziny)fenyl]-2'-metyl-[1,1'-bifenyl]-4-karboxamid;
 N-[4-metoksi-3-(4-metyl-1-piperaziny)fenyl]-2'-metyl-4'-(4-morfolnilykarbonyl)-[1,1'-bifenyl]-4-karboxamid;
 4'-acetyl-2'-metoksi-N-[4-metoksi-3-(4-metyl-1-piperaziny)fenyl]-[1,1'-bifenyl]-4-karboxamid;
 N-[4-metoksi-3-(4-metyl-1-piperaziny)fenyl]-N',N'-dimetyl-[1,1'-bifenyl]-4,4'-dikarboxamid;
 N-[4-metoksi-3-(4-metyl-1-piperaziny)fenyl]-2'-metyl-4'-[(1-pyrroldiny)karbonyl]-[1,1'-bifenyl]-4-karboxamid;
 N,N-dietyl-N-[4-metoksi-3-(4-metyl-1-piperaziny)fenyl]-2-metyl-[1,1'-bifenyl]-4,4'-dikarboxamid;

N-[4-metoxi-3-(4-metyl-1-piperaziny)fenyl]-2'-metyl-4'-
 [(metylsulfonyl)amino]-[1,1'-bifenyl]-4-karboxamid;
 N-butyl-N'-[4-metoxi-3-(4-metyl-1-piperaziny)fenyl]-N,2-
 dimetyl[1,1'-bifenyl]-4,4'-dikarboxamid;
 N-[4-metoxi-3-(4-metyl-1-piperaziny)fenyl]-N',N'-dipropyl-
 [1,1'-bifenyl]-4,4'-dikarboxamid;
 N-[4-metoxi-3-(4-metyl-1-piperaziny)fenyl]-2-metyl-4'-(metyl-
 sulfonyl)-[1,1'-bifenyl]-4-karboxamid;
 4'-acetyl-N-[4-metoxi-3-(4-metyl-1-piperaziny)fenyl]-2-metyl-
 [1,1'-bifenyl]-4-karboxamid;
 N-[4-metoxi-3-(4-metyl-1-piperaziny)fenyl]-2'-metyl-4'-metyl-
 amino-[1,1'-bifenyl]-4-karboxamid;
 etyl-[4'-[[[4-metoxi-[3-(4-metyl-1-piperaziny)]fenyl]amino]-
 karbonyl]-2-metyl-([1,1'-bifenyl]-4-yl)]metylkarbamat;
 4'-[[[4-metoxi-3-(4-metyl-1-piperaziny)fenyl]amino]karbonyl]-
 2'-metyl-[1,1'-bifenyl]-4-dimetylkarbamat;
 4'-[[(metoxiacetyl)metylamino]metyl]-N-[4-metoxi-3-(4-metyl-1-
 piperaziny)fenyl]-2'-metyl-[1,1'-bifenyl]-4-karboxamid;
 och deras fysiologiskt godtagbara salter och solvat.

16. Farmaceutiskt blandning, k ä n n e t e c k n a d därav,
 att den innehåller åtminstone en förening med den allmänna
 formeln (I) framställd med ett förfarande enligt vilket som
 helst av patentkraven 1 - 15 med den allmänna formeln (I)
 eller dess fysiologiskt godtagbar salt eller solvat tillsammans
 med åtminstone en fysiologiskt godtagbar bärare eller hjälp-
 ämne.