(12) **PATENTTIJULKAISU**
PATENTSKRIFT

FI000114795B

(10) **FI 114795 B**

(45) Patentti myönnetty - Patent beviljats **31.12.2004**

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

C07D 401/12, 211/58, A61K 31/47, 31/517
31/4468

(21) Patenttihakemus - Patentansökning **954829**

(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag **11.10.1995**

(24) Alkupäivä - Löpdag **11.10.1995**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig **15.04.1996**

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

14.10.1994 CH 3091/94 P

SUOMI – FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

(73) Haltija - Innehavare

1 •Novartis AG, Schwarzwaldallee 215, 4058 Basel, SVEITSI, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1 •Ofner,Silvio, Hauptstrasse 1, 4142 Münchenstein, SVEITSI, (CH)
2 •Veenstra,Siem Jacob, Laufenstrasse 29, 4053 Basel, SVEITSI, (CH)
3 •Schilling,Walter, Im Muspenacker, 4204 Himmelried, SVEITSI, (CH)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Jalo Ant-Wuorinen Ab
Iso Roobertinkatu 4 - 6 A, 00120 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

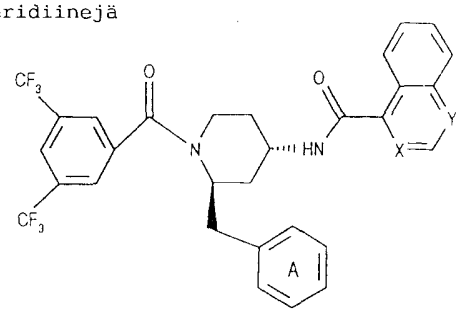
Aroyylipiperidiinijohdannaiset
Aroylpiperidinderivat

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

EP 532456 A1

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksintö koskee uusia kaavan I mukaisia N-(3,5-bistrifluorimetyylibentsoyyli)-2-bentsyyli-4-(atsanaftoyyliamino)-piperidiinejä



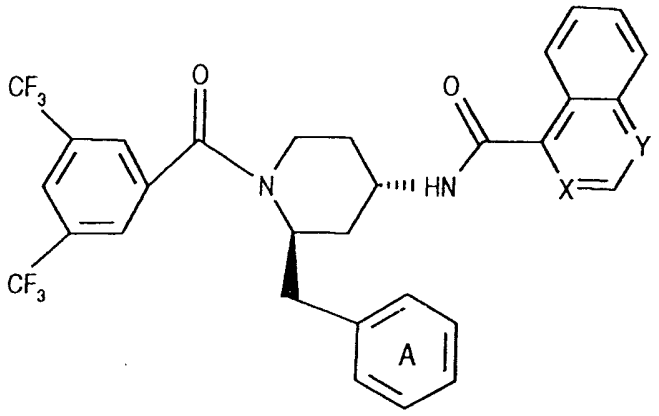
(I),

jossa kaavassa X ja Y ovat toisistaan riippumatta N ja/tai CH ja rengas A on substituoimaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla substituentilla ryhmästä alempialkyyli, alempialkoksi, halogeeni, nitro ja trifluorimetyyli; ja niiden suoloja, niiden käyttöä, valmistusmenetelmiä ja farmaseuttisia preparaatteja, jotka sisältävät keksinnön mukaista yhdistettä tai sen farmaseuttisesti käyttökelpoista suolaa.

Uppfinningen avser nya N-(3,5-bistrifluormetylbensoyl)-2-bensyl-4-(azanaftoylamino)-piperidiner med formeln I, i vilken formel X och Y är oberoende av varandra N och/eller CH och ringen A är osubstituerad eller substituerad med en eller flera substituenter valda ur gruppen lågalkyl, lågalkoxi, halogen, nitro och trifluormetyi; och salter därav, deras användning, framställningsförfaranden och farmaceutiska preparat, som innehåller en förening enligt uppfinningen eller ett farmaceutiskt användbart salt därav.

Aroyylipiperidiinijohdannaiset

Keksintö koskee uusia N-(3,5-bistrifluorimetyylibentsoyyli)-2-bentsyyli-4-(atsanaftoyyliamino)-piperidiinejä, joiden kaava on



(I),

jossa X ja Y ovat toisistaan riippumatta N tai CH ja rengas A on substituoimaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla substituentilla ryhmästä alempialkyyli, alempialkoksi, halogeeni, nitro ja trifluorimetyyli; ja niiden suoloja, niiden käyttöä, valmistusmenetelmiä ja farmaseuttisia valmisteita, jotka sisältävät keksinnön mukaista yhdistettä tai sen farmaseuttisesti käyttökelpoista suolaa.

Kaavan I mukaiset yhdisteet voivat olla suoloina, erityisesti farmaseuttisesti käyttökelpoisina suoloina. Piperidiinirenkaan emäksisen keskuksen kanssa voidaan muodostaa happoadditiosuoloja. Happokomponentteina tulevat kysymykseen esimerkiksi vahvat epäorgaaniset hapot, kuten mineraalihapot, esim. rikkihappo, fosforihapot, esim. ortofosforihappo, halogeenivetyhapot, esim. kloorivetyhappo, tai vahvat orgaaniset karboksyylihapot, kuten mahdollisesti, esim. halogeenilla substituoidut alempialkaanikarboksyylihapot, esim. etikkahappo tai trifluorietikkahappo, mahdollisesti tyydyttymättömät dikarboksyylihapot, esim. oksaali-, maloni-, meripihka-, maleiini-, fumaari-, ftaali- tai tereftaalihappo, hydroksikarboksyylihapot, esim. askorbiini-, glykoli-, maito-, omena-, viini- tai sitruunahappo, aminohapot, esim. asparagiini- tai glutamiinihappo, tai bentsoehappo, tai orgaaniset sulfonihapot, kuten mahdollisesti, esim. halogeenilla

substituoidut alempialkaanisulfonihapot, esim. metaanisulfonihappo, tai mahdollisesti esim. alempialkyylillä substituoidut aryylisulfonihapot, esim. p-tolueenisulfonihappo. Näihin sisältyvät vielä terapeuttiseen käyttöön soveltumattomat suolat, joita voidaan käyttää esimerkiksi kaavan I mukaisten vapaiden yhdisteiden tai niiden farmaseuttisesti käyttökelpoisten suolojen eristämisessä tai puhdistamisessa.

Kun keksinnön mukaisissa yhdisteissä on vähintään kaksi optisesti aktiivista hiiliatomia, yhdisteet voivat olla vastaavasti stereoisomeereinä, stereoisomeeriseoksina kuin myös (pääasiallisesti) puhtaina diastereomeereinä. Vastaavat stereoisomeerit sisältyvät samoin tähän keksintöön. Hoidolliseen käyttöön käyvät vain farmaseuttisesti käyttökelpoiset, eitoksiset suolat, jotka ovat siksi edullisia.

Edullisia ovat sellaiset kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa rengas A on substituoitu.

Edellä ja myöhemmin käytetyillä yleiskäsitteillä on, ellei ole poikkeuksellisesti määritelty, seuraavaksi mainitut merkitykset.

Ilmaisu "alempi" merkitsee, että vastaavat ryhmät ja yhdisteet sisältävät kulloinkin 1-7, edullisesti 1-4 C-atomia.

Alempialkyyli on esim. metyyli, etyyli, n-propyyli, isopropyyli, n-butyyli, sek-butyyli, tert-butyyli tai vastaava pentyyli-, heksyyli- tai heptyylitähde. C_1-C_4-alkyyli on edullinen.

Alempialkoksi on esim. metoksi, etoksi, n-propyylioksi, isopropyylioksi, n-butyylioksi, isobutyylioksi, sek-butyylioksi, tert-butyylioksi tai vastaava pentyylioksi-, heksyylioksi-, tai heptyylioksitähde. C_1-C_4-alkoksi on edullinen.

Halogeeni on erityisesti korkeintaan järjestysluvun 35 halogeeni, siis fluori, kloori tai bromi, ja sisältää vielä jodin. Kloori on edullinen.

Aine P on takykiniiniperheeseen kuuluva luonnossa esiintyvä undekapeptidi. Sitä syntyy nisäkkäiden elimistössä ja se vaikuttaa farmakologisesti neuropeptidinä. Aine P on olennaisessa osassa monissa sairauksissa, esimerkiksi kiputiloissa, migreenissä ja eräissä keskushermoston häiriöissä, kuten pelkotiloissa, pahoinvoinnissa, skitsofreniassa ja masennuksissa samoin kuin tietyissä motorisissa häiriöissä, kuten Parkinsonin taudissa, mutta myös tulehdustaudeissa, kuten nivelreumassa, värikalvon tulehduksessa ja sidekalvon tulehduksessa, hengityselinsairauksissa, kuten astmassa ja kroonisessa bronkiitissa, ruuansulatuskanavan sairauksissa, kuten haavaisessa paksusuolen tulehduksessa ja Crohnin taudissa, ja verenpainetaudissa.

Monien ponnistelujen tavoitteena on edistää kehitystä aine P:n antagonistien alueella ja esimerkiksi löytää soveliaita laajavaikutteisia aine P:n antagonisteja, joilla on sekä erinomainen *in vivo* -aktiviteetti ja hyvä biologinen hyötyosuus että parannettu kemiallinen pysyvyys.

Laajat farmakologiset tutkimukset ovat osoittaneet, että keksinnön mukaiset yhdisteet ja niiden suolat antagonisoivat aine P:tä erityisen hyvin, ja siten estävät aine P:n välityksellä aiheutuvat sairausilmiöt.

Aine P:tä antagonisoivat vaikutukset voidaan - kuten myöhemmin osoitetaan - todistaa alan asiantuntijoiden käyttämillä koemenetelmillä. Sellaiset vaikutukset havaitaan sekä *in vitro* että myös *in vivo*. Niinpä kaavan I ja IA mukaiset yhdisteet ja niiden farmaseuttisesti käyttökelpoiset suolat antagonisoivat aine P:n indusoimaa fosfoinositolin muodostusta ihmisen astrosytoomasoluissa *in vitro*. Siinä ilmenee IC_{50}-arvoja noin 1 nM:sta alkaen. Tämän estämisen koemalliksi sopivat esimerkiksi C.M. Leen ym. koemetodit siten kuin on kuvattu viitteessä *J. Neurochem.* 59, 406-414 (1992).

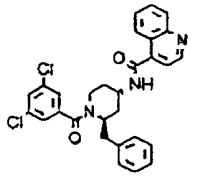
Edelleen estyy ^{3}H-aine P:n sitoutuminen naudan verkkokalvoon radioreseptorimäärityksessä H. Bittigerin mukaan, Ciba Foundation Symposium 91, 196-199 (1982) IC_{50}-arvoista n. 1 mM lähtien. Siten saatiin esimerkiksi selville esimerkkien 3, 4 ja 5 mukaisille yhdisteille seuraavat *in vitro* -arvot: 7nM - 6nM - 6,9nM.

Aine P:n metyyliesterin i.c.v.-antamisella aavikkohiirille (gerbiili) saadaan aikaan käyttäytymisenmuutos. Tämä vaikutus voidaan estää *in vivo* kaavan I tai IA mukaisten yhdisteiden ja niiden suolojen antamisella suun kautta. Koemenettelynä käytetään A. Vassoutin ym. menetelmää, joka kuvattiin kongressissa "Substanz P and Related Peptides: Cellular and Molecular Physiology" Worchesterissa, Mass., 1990. Silloin kuvattiin ED_{50}-arvoja noin 0.1 mg/kg p.o. alkaen. Siten ilmenee niiden käyttökelpoisuus keskushermoston sairauksien hoidossa.

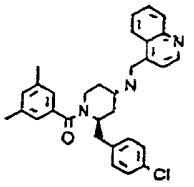
Seuraavasssa verrattiin julkaisun EP 532,456 rakenteellisesti läheisimpiä yhdisteitä tämän keksinnön mukaisiin yhdisteisiin edellä mainitussa Vassoutin testimallissa ("Gerbil Thumping"), jossa määritetään testattavan yhdisteen antagonisoiva vaikutus sen jälkeen, kun gerbiileille on annettu i.c.v. aine P-metyyliesteriä. Testiä voidaan siten käyttää määrittelemään, ovatko yhdisteet oraalisesti aktiivisia aine P -antagonisteja. Testiyhdistettä (B) lukuunottamatta määritettiin myös vastaavat ED_{50}-arvot.

Testattavat yhdisteet olivat:

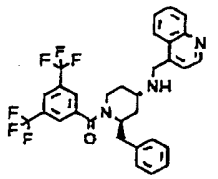
Yhdiste (A) (EP 532,456, esimerkki 59): (2R*,4S*)-N-[2-bentsyyli-1-(3,5-diklooribentsoyyli)-piperidin-4-yyli]-kinoliini-4-karboksamidi



Yhdiste (B) (EP 532,456, esimerkki 92): (2R*,4S*)-N-[2-(4-klooribentsyyli)-1-(3,5-dimetyylibentsoyyli)-piperidin-4-yyli]-kinoliini-4-metyyliamiini

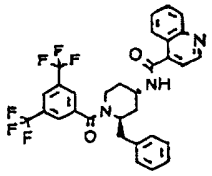


Yhdiste (C) (EP 532,456, esimerkki 38): (2R,4S)-N-[2-bentsyyli-1-(3,5-bistrifluorimetyylibentsoyyli)-piperidin-4-yyli]-kinoliini-4-metyyliamiini

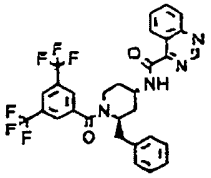


Testattavat keksinnön mukaiset yhdisteet:

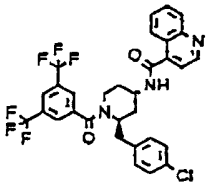
Yhdiste (D) (esimerkki 1): (2R,4S)-N-[2-bentsyyli-1-(3,5-bistrifluorimetyylibentsoyyli)-piperidin-4-yyli]-kinoliini-4-karboksamidi



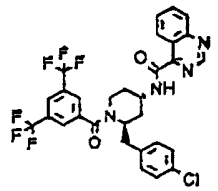
Yhdiste E (esimerkki 2): (2R,4S)-N-[2-bentsyyli-1-(3,5-bistrifluorimetyylibentsoyyli)-piperidin-4-yyli]-kinatsoliini-4-karboksamidi



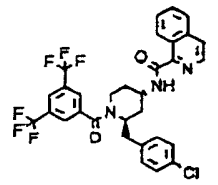
Yhdiste (F) (esimerkki 3): (2R,4S)-N-[2-(4-klooribentsyyli)-1-(3,5-bistrifluorimetyylibentsoyyli)-piperidin-4-yyli]-kinoliini-4-karboksamidi



Yhdiste (G) (esimerkki 4): (2R,4S)-N-[2-(4-klooribentsyyli)-1-(3,5-bistrifluorimetyylibentsoyyli)-piperidin-4-yyli]-kinatsoliini-4-karboksamidi



Yhdiste (H) (esimerkki 5): (2R,4S)-N-[2-(4-klooribentsyyli)-1-(3,5-bistrifluorimetyylibentsoyyli)-piperidin-4-yyli]-isokinoliini-4-karboksamidi



Kokeissa saadut tulokset esitetään seuraavassa taulukossa:

Ryhmä	Yhdiste	ED_{50} [mg/kg p.o.; 2h] Gerbil Thumping
1	(A)	13
	(D)	2,5
2	(C)	5
	(D)	2,5
3	(B)	>30 mg/kg p.o. (24 % inhibitio)
	(G)	0,1
	(F)	0,2
	(H)	0,6
4	(c)	5
	(E)	5

Ryhmässä 1 yhdisteiden (A) ja (D) välinen ainoa rakenteellinen ero on bentsoyyliryhmän substituutiomallissa. Tämä bentsoyylitähde on disubstituoitu asemissa 3 ja 5 joko kloorilla (yhdiste (A)) tai trifluorimetyylillä (yhdiste (D)), jolloin jälkimmäistä yhdistettä kutsutaan pseudohalogeeniksi.

Ryhmän (2) yhdisteet (C) ja (D) eroavat toisistaan 4-aminopiperidinoryhmän N-substituentin suhteen, joka yhdisteessä (C) on kinolin-4-yyli-metyyli ja yhdisteessä (D) 4-oksokinolinyyli.

Ryhmässä 3 yhdisteellä (B) ja yhdisteillä (G) ja (H) on seuraavanlaisia rakenteellisia eroavaisuuksia:
Yhdisteessä (B) bentsyylitähde asemissa 3 ja 5 on substituoitu metyylillä ja 4-aminopiperidinoryhmän N-substituentti on kinolin-4-yylimetyyli, kun taas yhdisteissä (G)-(H) bentsoyyli asemissa 3 ja 5 on substituoitu trifluorimetyylillä ja 4-aminopiperidinoryhmän N-substituentti on 4-okso-kinolinyyli (yhdiste (F)), 4-okso-kinatsolyyli (yhdiste (G)) tai 4-okso-isokinolyyli (yhdiste (H)).

Ryhmässä 4 yhdisteiden (C) ja (E) väliset rakenne-erot ovat 4-amino-piperidinoryhmän N-substituentissa, joka yhdisteessä (C) on kinolin-4-yylimetyyli ja yhdisteessä (E) 4-okso-kinatsolinyyli.

Testitulokset osoittavat selvästi, että yhdisteillä (D), (F), (G) ja (H) on yllättäen parempi oraalinen aktiivisuus kuin yhdisteillä (A) ja (B) ja yhdisteet (C) ja (E) näyttävät tässä testimallissa yhtä tehokkailta. Näin ollen voidaan todeta, että keksinnön mukaiset yhdisteet ovat aktiivisuudeltaan huomattavasti parempia rakenteellisesti läheisimpiin tunnetun tekniikan yhdisteisiin (EP 532,456) verrattuina.

Kaavan I tai IA mukaiset yhdisteet ja niiden suolat estävät *in vivo* noin 1,0 mg/kg i.v. annoksesta alkaen, lainauksessa Lundbergin ym. koejärjestelyssä, Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 80, 1120-1124, vagaalisesti indusoituja bronkospasmeja marsuilla, mistä ilmenee niiden sopivuus astman hoitoon.

Toisin kuin eurooppalaisessa patenttihakemuksessa n:o 532 456 A1 esitetyt yhdisteet, keksinnön mukaiset yhdisteet eivät osoita ainoastaan selvästi parempaa *in vivo* -aktiivisuutta, vaan niillä on myös olennaisesti suurempi kemiallinen

pysyvyys, esim. happea kohtaan, kuin myös kohonnut oraalinen biologinen hyötysuhde.

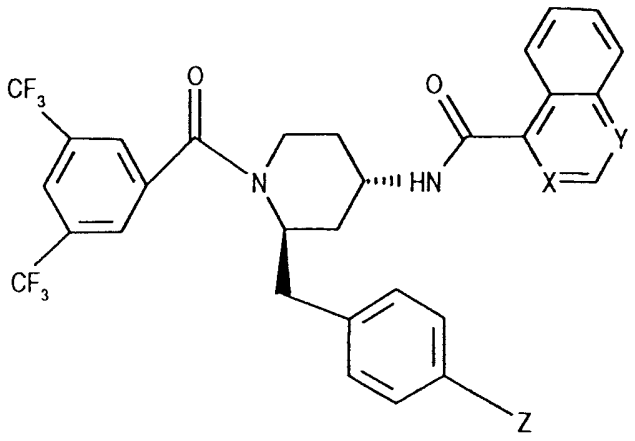
Keksinnön mukaan valmistetut kaavan I tai IA mukaiset aine P -antagonistit ja niiden farmaseuttisesti käyttökelpoiset suolat soveltuvat yhtäläisen erinomaisesti aiemmin mainittujen patologisten ilmiöiden terapeuttiseen hoitoon.

Keksintö koskee myös menetelmää aine P:n välityksellä syntyvien sairauksien hoitoon, antamalla hoidollisesti vaikuttavia määriä kaavan I tai IA mukaista yhdistettä tai sen farmaseuttisesti käyttökelpoista suolaa.

Yhtä lailla tämä keksintö koskee kaavan I tai IA mukaisen yhdisteen tai sen farmaseuttisesti käyttökelpoisen suolan käyttöä aine P:n välityksellä syntyvien sairauksien hoitoon tarkoitettujen lääkeaineiden valmistukseen.

Keksintö koskee edelleen kaavan I tai Ia mukaisten yhdisteiden tai niiden suolan käyttöä biokemiallisina apuaineina (tools), esimerkiksi uusien tehokkaiden aine P -antagonistien tunnistamiseksi ja kuvaamiseksi.

Keksintö koskee ensi sijassa kaavan IA mukaisia yhdisteitä



(IA),

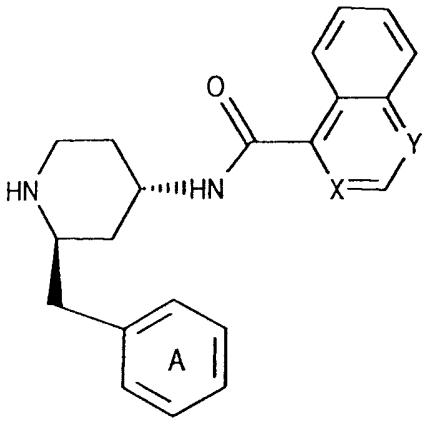
jossa, X on CH tai N ja Y on N; ja Z merkitsee vetyä, halogeenia tai nitroa; ja niiden suoloja.

Keksintö koskee aivan erityisesti kaavan IA mukaisia yhdisteitä, jossa X on N tai CH ja Y on N; ja Z merkitsee halogeenia, kuten klooria; ja niiden suoloja.

Keksintö koskee nimenomaan esimerkeissä nimettyjä kaavan I mukaisia yhdisteitä ja niiden suoloja.

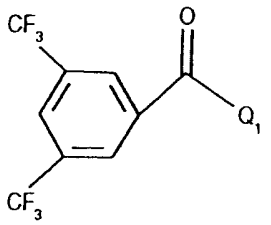
Keksintö koskee edelleen menetelmiä keksinnön mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi. Nämä tunnetaan siitä, että

a) kaavan (IIa) mukaisen yhdisteen



(IIa)

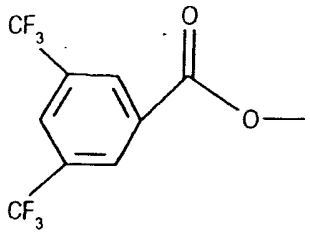
jossa X:llä ja Y:llä on mainitut merkitykset ja rengas A on substituoitumaton tai substituoitu kuten mainittu, annetaan reagoida kaavan IIb mukaisen yhdisteen kanssa



(IIb)

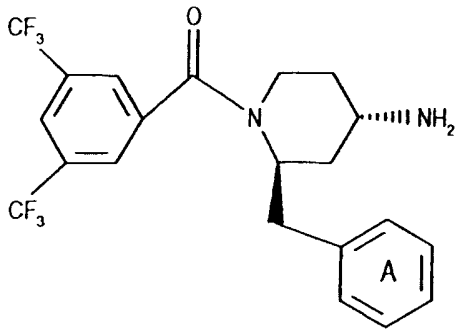
jossa Q_1 merkitsee mahdollisesti eetteröityä hydroksyyliä, kuten hydroksyyliä, alempialkoksia tai mahdollisesti substituoitua fenoksia, tai reaktiivista esteröityä hydroksyyliä, kuten halogeenia, erityisesti klooria,

tai kaavan



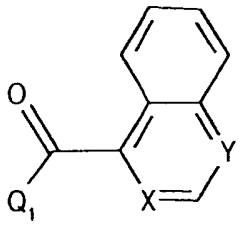
mukaista tähdettä, tai

b) kaavan (IIIa) mukainen yhdiste



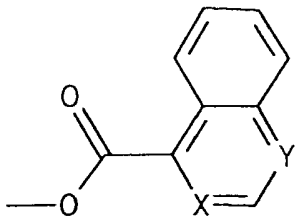
(IIIa),

jossa rengas A on substituoimaton tai substituoitu kuten mainittu, annetaan reagoida kaavan IIIb mukaisen yhdisteen



(IIIb),

jossa X:llä ja Y:llä on mainitut merkitykset ja Q_1 on mahdollisesti eetteröity hydroksyyli, kuten hydroksyyli, alempialkoksi tai mahdollisesti substituoitu fenoksi, tai reaktiivinen esteröity hydroksyyli, kuten halogeeni, erityisesti kloori, tai

kaavan  mukainen tähde,

tai tämän suolan kanssa; ja, haluttaessa, erotetaan menetelmän mukaisesti saatava isomeerien seos ja eristetään haluttu isomeeri ja/tai muutetaan menetelmän mukaisesti saatava kaavan I tai IA vapaa yhdiste suolaksi tai menetelmän mukaisesti saatava kaavan I tai IA suola vapaaksi kaavan I tai IA yhdisteeksi tai toiseksi suolaksi.

Lähtöaineiden suolat, joissa on vähintään yksi emäksinen keskus, esimerkiksi kaavan IIa tai IIa mukaiset, ovat vastaavia happoadditiosuoloja, kun taas niiden lähtöaineiden suolat, joissa on yksi hapan ryhmä, esimerkiksi kaavan IIb tai IIb mukaiset, esiintyvät suoloina emästen kanssa, toisinaan kuten mainittujen vastaavien kaavan I tai IA mukaisten suolojen yhteydessä on edellä esitetty.

Edellä- ja jäljempänä mainitut vaihtoehdoissa kuvatut kemialliset tapahtumat suoritetaan tunnetuilla tavoilla, esim. tavallisesti soveltuvan liuotin- tai laimennusaineen läsnäolllessa, tai seoksessa sellaisenaan, jolloin työskennellään mahdollisesti jäähdytyksen alaisena, huoneenlämmössä tai lämmityksen alaisena, esim. lämpotila-alueella n. -80°C:sta reaktioaineen kiehumislämpötilaan, edullisesti -10°C:sta n. +200°C:seen, ja, mikäli tarpeen, suljetussa astiassa, paineen alaisena, inerttikaasuatmosfäärissä ja/tai vedettömissä olosuhteissa.

Menetelmämuunnokset a) tai b):

Kondensaatio mahdollisen amidisidoksen valmistamiseksi voidaan suorittaa tunnetuin tavoin, esimerkiksi kuten on kuvattu standarditeoksissa, kuten "Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie", 4. painos, nide 15/II, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, "The Peptides" (toim. E. Gross ja J. Meienhofer), niteet 1 ja 2, Academic Press, Lontoo ja New York, 1979/1980, tai M. Bodanszky, "Principles of Peptide Synthesis", Springer-Verlag, Berliini 1984.

Kondensaatio voidaan suorittaa jonkin tavallisen kondensaatioaineen läsnäollessa. Tavallisia kondensaatioaineita ovat esim. karbodi-imidi, esimerkiksi dietyyli-, dipropyyli-, N-etyyli-N'-(3-dimetyyliaminopropyyli)-karbodi-imidi tai erityisesti disykloheksyylikarbodi-imidi, edelleen sopivat karbonyyliyhdisteet, esimerkiksi karbonyylidi-imidatsoli, 1,2-oksatsoliumyhdisteet, esim. 2-etyyli-5-fenyyli-1,2-oksatsolium-3'-sulfonaatti ja 2-tert-butyyli-5-metyyli-isoksatsoliumperkloraatti, tai sopiva asyyliaminoyhdiste, esim. 2-etoksi-1-etoksikarbonyyli-1,2-dihydrokinoliini, edelleen aktivoidut fosforihappojohdannaiset, esim. difenyylifosforyyliatsidi, dietyylifosforyylisyanidi, fenyyli-N-fenyylifosforiamidokloridaatti, bis-(2-okso-3-oksatsolidinyyli)-fosfiinihappokloridi tai 1-bentso-triatsolyylioksi-tris-(dimetyyliamino)-fosfonium-heksafluorifosfaatti.

Haluttaessa lisätään orgaaninen emäs, esim. trialempialkyyliamiini, jolla on kookkaat tähteet, esim. etyylidi-isopropyyliamiini, tai heterosyklinen emäs, esim. pyridiini, 4-dimetyyliaminopyridiini tai ensisijaisesti N-metyylimorfoliini.

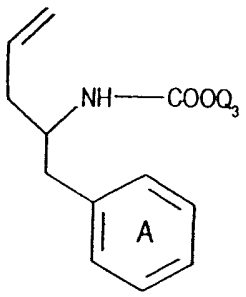
Karboksyylihappohalogenidin kondensaatio esimerkiksi vastaavan amiinin kanssa voi myös tapahtua soveltuvan emäksen läsnäollessa ilman sopivan kytkemiskomponentin lisäystä.

Kondensaatio suoritetaan edullisesti inertissä, polaarisessa, aproottisessa, ennen muuta vedettömässä liuottimessa tai liuotinaineseoksessa, esimerkiksi karboksyylihappoamidissa, esim. formamidi tai dimetyyliformamidi, halogenoidussa hiilivedyssä, esim. metyleenikloridi, hiilitetrakloridi tai kloribentseeni, ketonissa, esim. asetoni, syklisessä eetterissä, esim. tetrahydrofuraani, esterissä, esim. etikkahapon etyyliesteri, tai nitriilissä, esim. asetonitriili, tai näiden seoksessa, mahdollisesti alennetussa tai kohotetussa lämpötilassa, esim. lämpötilavälillä n. -40°C - n. +50°C, ja mahdollisesti interttikaasu-, esim. typpiatmosfäärissä.

Reaktiivisia happojohdannaisia voidaan muodostaa myös *in situ*.

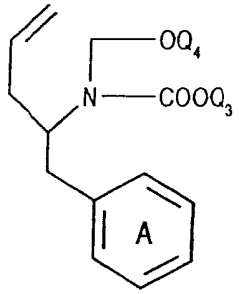
Kaavojen (IIb) ja (IIIb) mukainen lähtöaine on tunnettu tai sitä voidaan valmistaa tunnetuin tavoin.

Kaavan (IIIa) yhdisteitä voidaan valmistaa tunnetuin tavoin. Esimerkiksi lähdetään yhdisteestä, jonka kaava on



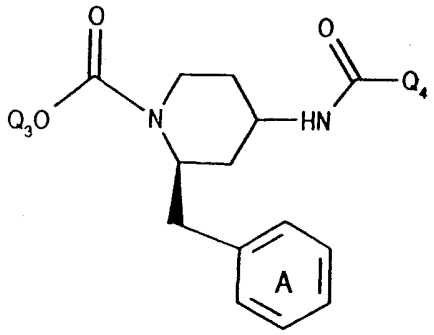
(IIIc),

jossa Q_3 on esimerkiksi alempialkyyli tai fenyylialempialkyyli, N-alkyloitu esim. kemiallisella reaktiolla alempialkoksi-halogeeni-metaanin, kuten etoksikloorimetaanin kanssa, emäksen läsnäollessa ja käsitellään näin saatavaa yhdistettä, jonka kaava on (IIId)



(IIId),

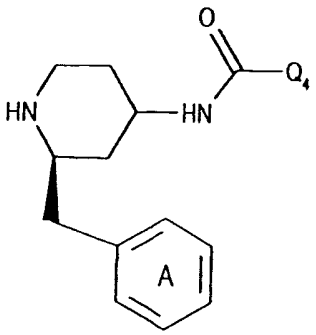
jossa Q_4 tarkoittaa esim. alempialkyyliä, nitriillä, kuten asetonitriilillä, vahvan hapon, kuten kloorisulfonihapon läsnäollessa. Näin tuloksena olevasta yhdisteestä, jonka kaava on (IIIe)



(IIIe)

lohkaistaan $-C(=O)-OQ_3$-ryhmä vahvalla hapolla, esim. bromivetyhapolla käsittelemällä.

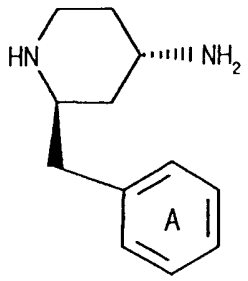
Enantiomeeripuhtaan yhdisteen valmistamiseksi asyloidaan näin saatavan yhdisteen, jonka kaava on (IIIf)



(IIIf)

sekundäärinen aminoryhmä optisesti aktiivisella yhdisteellä, kuten vastavalla O-asyloidulla α-hydroksikarboksyylihapolla tai

sen reaktiivisella johdannaisella, esim. O-asetyyli-(+)-mantelihappokloridilla ja saatava diastereo-meeriseos erotetaan tunnetuin tavoin, esim. kromatografisesti. Molempien N-asyyliryhmien lohkaisun jälkeen, esimerkiksi happohydrolyysillä, esim. suolahapolla, saadaan kaavan (IIIg) mukainen yhdiste



(IIIg).

Kaavan (IIIg) mukaisten yhdisteiden 4-aminoryhmä suojataan ohimenevästi tunnetuin tavoin, esimerkiksi reaktiolla bentsaldehydin kanssa. Lisäksi liitetään 3,5-bistrifluorimetyylibentsoyyliryhmä, esimerkiksi menetelmämuunnoksessa a) kuvatulla liittämisellä kaavan (IIb) yhdisteen kanssa, ja lohkaistaan 4-aminoryhmän suojausryhmä, esimerkiksi käsittelemällä hapolla, kuten suolahapolla, ja saadaan vastaava kaavan (IIIa) mukainen yhdiste.

Kaavan (IIa) mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa tunnetuin tavoin. Esimerkiksi lähdetään kaavan (IIIg) mukaisesta yhdisteestä ja liitetään nämä, esimerkiksi menetelmämuunnoksessa b) kuvatulla tavalla kaavan (IIIb) mukaiseen yhdisteeseen liitosreagenssin läsnäollessa näin vastaava (atsa)naftoyyliryhmä liittäen. Näin saadaan vastaava kaavan (IIa) mukainen yhdiste.

Keksintöä valaistaan erityisesti esimerkein, ja keksintö koskee myös esimerkeissä nimettyjä uusia yhdisteitä kuin myös valmistusmenetelmiä.

Saadut suolat voidaan muuttaa vapaiksi yhdisteiksi tunnetuin tavoin, esim. käsittelemällä emäksellä, kuten alkalimetallihydroksidilla, metallikarbonaatilla tai -vetykarbonaatilla, tai ammoniakilla, tai jollain muulla alussa mainitulla suoloja

muodostavalla emäksellä tai hapolla, kuten jollain mineraalihapolla, esim. kloorivetyhapolla, tai jollain muulla alussa mainitulla suoloja muodostavalla hapolla.

Saadut suolat voidaan muuttaa tunnetuin tavoin toisiksi suoloiksi, happoadditiosuolat esim. käsittelemällä sopivalla metallisuolalla, kuten jollain natrium-, barium- tai hopeasuolalla, jollain toisella hapolla sopivassa liuottimessa, johon muodostuva epäorgaaninen suola on liukenematon ja poistuu siten reaktiotasapainosta, ja emässuolat vapaan hapon vapauttamisella ja uudella suolauksella.

Kaavan I tai IA mukaiset yhdisteet, mukaanluettuna niiden suolat, voidaan saada myös hydraatteina tai ne voivat sisältyä kiteyttämiseen käytettävään liuottimeen.

Uusien yhdisteiden vapaiden muotojen ja suolamuotojen läheisen yhteyden johdosta on edellä ja jäljempänä vapaiden yhdisteiden ja niiden suolojen kohdalla tarkoituksenmukaisesti ymmärrettävä mahdollisesti myös vastaavat suolat tai vapaat yhdisteet.

Saadut diastereomeeriseokset ja rasemaattiseokset voidaan erottaa rakenneosien fysikaalis-kemiallisten erojen perusteella tunnetuin tavoin puhtaiksi diastereomeereiksi tai rasemaateiksi, esimerkiksi kromatografian tai fraktioivan kiteyttämisen avulla.

Saadut rasemaatit ovat edelleen tunnetuin menetelmin hajotettavissa optisiksi antipodeiksi, esimerkiksi kiteyttämisellä optisesti aktiivisesta liuottimesta, mikro-organismien avulla tai saadun diastereomeeriseoksen tai rasemaatin kemiallisella reaktiolla optisesti aktiivisen apuaineen kanssa, esim. vastaavasti kaavan I tai IA yhdisteiden sisältämien happamat, emäksiset tai funktionaalisesti siirtyvät ryhmät optisesti aktiivisen hapon, emäksen tai optisesti aktiivisen alkoholin kanssa, diastereomeeristen suolojen tai funktionaalisten johdannaisten, kuten esteri, seoksissa, erottaminen itse diastereomeereiksi, joista haluttu enantiomeeri voidaan vapauttaa tavallisesti

tunnetuin tavoin. Tähän sopivia emäksiä, happoja tai alkoholeja ovat esimerkiksi optisesti aktiiviset alkaloidiemäkset, kuten strykniini, kinkoniini tai brusiini, tai D- tai L-(1-fenyyli)-etyyliamiini, 3-pipekoliini, efedriini, amfetamiini ja samankaltaiset synteettiset sopivat emäkset, optisesti aktiiviset karboksyyli- tai sulfonihapot, kuten kiinahappo tai D- tai L-viinihappo, D- tai L-di-o-tolyyliviinihappo, D- tai L-omenahappo, D- tai L-mantelihappo, tai D- tai L-kamferisulfonihappo, tai optisesti aktiiviset alkoholit, kuten borneoli tai D- tai L-(1-fenyyli)etanoli.

Keksintö koskee myös niitä menetelmien suoritusmuotoja, joiden mukaan jossain menetelmän vaiheessa lähdetään välituotteena saatavasta yhdisteestä ja puuttuvat toimenpiteet suoritetaan tai käytetään lähtöainetta joka on suolan muodossa tai erityisesti muodostuu reaktion olosuhteissa.

Uudet lähtöaineet, jotka kehitettiin erityisesti keksinnön mukaisten yhdisteiden valmistusta varten, erityisesti alussa edullisiksi luonnehditut kaavan I tai IA lähtöainevalikoiman yhdisteet, menetelmät niiden valmistamiseksi ja niiden käyttö välituotteena muodostavat samoin keksinnön yhden kohteen, sisältäen yhdisteen (2R*,4S*)-N-[1-(3,5-bistrifluorimetyyli-bentsoyyli)-2-(4-nitrobentsyyli)-piperidin-4-yyli]-asetamidi.

Uusia kaavan I tai IA mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää esim. farmaseuttisina valmisteina, jotka sisältävät terapeuttisesti tehokkaita määriä aktiivista ainetta, mahdollisesti yhdessä epäorgaanisten tai orgaanisten, kiinteiden tai nestemäisten, farmaseuttisesti käyttökelpoisten kantaja-aineiden kanssa, jotka soveltuvat enteraaliseen, esim. oraaliseen, tai parenteraaliseen antamiseen. Niin käytetään tabletteja tai liivatekapseleita, joissa on vaikuttavaa ainetta yhdessä laimennusaideiden, esim. laktoosin, dekstroosin, sakkaroosin, mannitolin, sorbitolin, selluloosan ja/tai voiteluaineiden, esim. piimaan, talkin, steariinihapon tai sen suolojen, kuten magnesium- tai kalsiumstearaatin, ja/tai polyetyleeniglykolin kanssa. Tableteissa voi olla

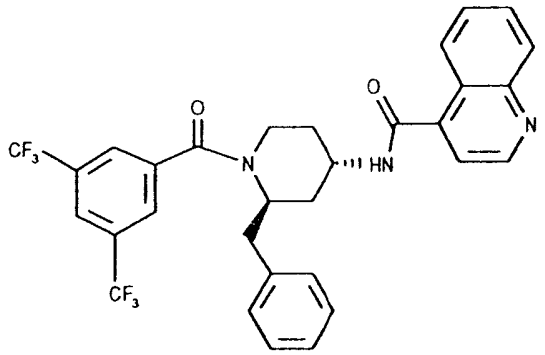
samoin sidosaineita, esim. magnesiumaluminiumsilikaattia, tärkkelyksiä, kuten maissi-, vehnä-, riisi-tai nuolijuuri-tärkkelystä, gelatiinia, traganttia, metyyliselluloosaa, natriumkarboksimetyyliselluloosaa ja/tai polyvinyylipyrrolidonia, ja, haluttaessa, kostutusaineita, esim. tärkkelyksiä, agaria, algiinihappoa tai sen suolaa, esim. natriumalginaattia, ja/tai poreiluseok-sia, tai absorptioaineita, väriaineita, makuaineita ja makeutusaineita. Edelleen voidaan kaavan I tai IA uusia yhdisteitä käyttää parenteraalisesti annettavien valmisteiden tai infuusioliuosten muodossa. Sellaiset liuokset ovat edullisesti isotonisia vesiliuoksia tai suspensioita, jolloin näitä voidaan valmistaa ennen käyttöä esim. lyofilisoiduista preparaateista, jotka sisältävät vaikuttavan aineen yksin tai yhdessä kantaja-aineen, esim. mannitolin, kanssa. Farmaseuttiset valmisteet voivat olla steriloituja ja/tai voivat sisältää apuaineita, esim. säilöntä-, stabilointi-, kostutus- ja/tai emulgointiaineita, liuotusaineita, suoloja osmoottisen paineen säätelemiseksi, ja/tai puskureita. Nämä farmaseuttiset valmisteet, jotka haluttaessa voivat sisältää muita farmakologisesti vaikuttavia aineita, valmistetaan tunnetuin tavoin, esim. tavanomaisin sekoitus-, granulointi-, rakeuttamis-, liuotus-, tai lyofilisointimenetelmin ja ne sisältävät noin 0,1%-100%, erityisesti noin 1%:sta noin 50%:iin, lyofilisaatit noin 100% asti aktiivista ainetta.

Keksintö koskee samoin kaavan I tai IA yhdisteiden käyttöä, edullisesti farmaseuttisten valmisteiden muodossa. Annostelu voi riippua erilaisista tekijöistä, kuten antotavasta, lajista, iästä ja/tai yksilöllisestä tilasta. Päivittäin annettavat annokset ovat suun kautta annettuna noin 0,25 ja noin 10 mg/kg:n välillä ja noin 70 kg:n ruumiinpainoisille lämminverisille edullisesti noin 20 mg ja noin 500 mg:n välillä.

Allaolevat esimerkit valaisevat keksintöä; lämpötilayksiköt ovat celsiusasteita, paineet mbar.

Esimerkki 1: (2R,4S)-N-[1-(3,5-bistrifluorimetyylibentsoyyli)-2-bentsyylipiperidin-4-yyli]-kinoliini-4-karboksiamidi

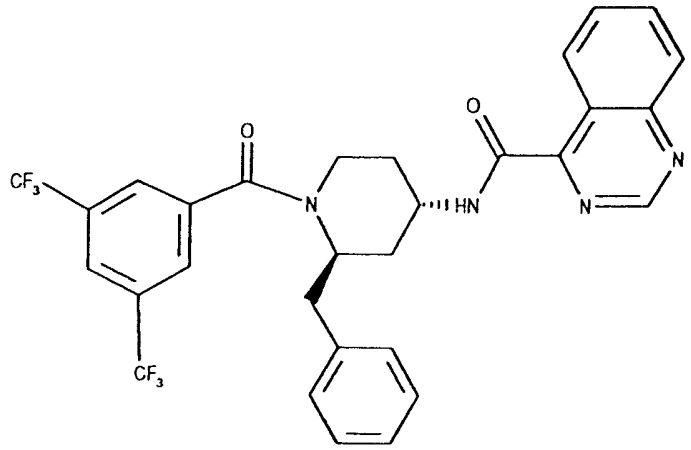
Liuokseen, jossa on 4,16 g (9,67 mMol) (2R,4S)-2-bentsyyli-1-(3,5-bistrifluorimetyylibentsoyyli)-4-piperidiiniamiinia [*EP 532 456 A1, esimerkki 38 f)*], 1,84 g (10,6 mmol) kinoliini-4-karboksyylihappoa ja 3 ml (21,3 mmol) trietyyliamiinia lisätään 0°C:ssa 2,95 g (11,6 mmol) bis-(2-okso-3-oksatsolidinyyli)-fosfiinihappokloridia ja poistetaan jäähaude 10 minuutin kuluttua. Reaktioseoksen annetaan sekoittua 4 tuntia huoneenlämmössä. Senjälkeen laimennetaan metyleenikloridilla, uutetaan orgaaninen faasi 10-prosenttisella sitruunahapon vesiliuoksella ja 1 N kaliumkarbonaattiliuoksella, pestään suolaliuoksella, kuivataan magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutetaan kuiviin. Raakatuote erotetaan kromatografisesti piihappogeelillä metyleenikloridi/-asetonilla (7:3). Otsikon yhdiste kiteytyy metyleenikloridi/-eetteri/heksaanista valkoisina kiteinä. Sp.: 187°C; DC (ohutkerroskromatografia): metyleenikloridi/asetoni (7:3) R_f=0.48, FD-MS: M^+=585; [alfa]D = +9.9 (c=1, metyleenikloridi); analyysit: lask.: C = 63,59%, H = 4,30%, N = 7,18%, F = 19,47%, hav. C = 63,50%, H = 4,40%, N = 7,16%, F = 19,45%.



Esimerkki 2: (2R,4S)-N-[1-(3,5-bistrifluorimetyylibentsoyyli)-2-bentsyylipiperidin-4-yyli]-kinatsoliini-4-karboksiamidi

Esimerkki 1:n tapaan annetaan 252 mg:n (1,45 mMol) (2R,4S)-2-bentsyyli-1-(3,5-bistrifluorimetyylibentsoyyli)-4-piperidiiniamiinia 5 ml:ssa metyleenikloridia reagoida 368 mg:n (1,45 mMol)

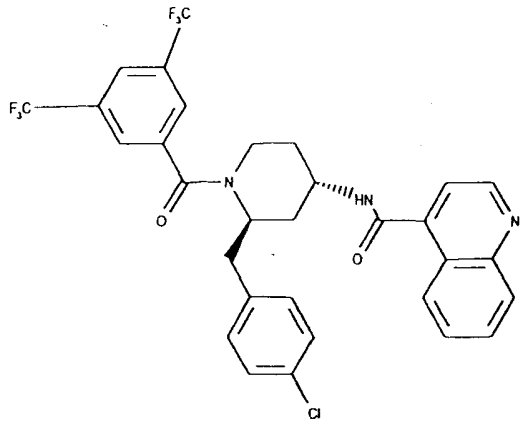
bis-(2-okso-3-oksatsolidinyyli)-fosfiinihappokloridia, 440 mg:n (4,35 mMol) trietyyliamiinia ja 566 mg:n (1,32 mMol) kinatsoliini-4-karboksyylihappoa kanssa. Otsikon yhdiste saadaan valkoisina kiteinä. Sp.: 92-172°C; DC: heksaani/etyyliasetaatti (1:1) R_f=0,37, FD-MS: M^+ = 586; [alfa]D = +1,3 (c=0.98, metyleenikloridi).



Esimerkki 3: (2R,4S)-N-[1-(3,5-bistrifluorimetyylibentsoyyli)-2-(4-klooribentsyyli)-piperidin-4-yyli]-kinoliini-4-karboksiamidi

Liuokseen, joka sisältää 0,915 g (4,01 mMol) kinoliini-4-karboksyylihappokloridi-hydrokloridia [*Nicolai E, Güngör T, Goyard J, Cure G, Fouquet A, Teulon JM, Delchambre C, Cloarec A, Eur. J. Med. Chem., 1992, 27, 977*] 10 ml:ssa metyleenikloridia lisätään tipoittain 0°C:ssa liuos, jossa on 1,70 g (3,65 mMol) (2R,4S)-1-(3,5-bistrifluorimetyylibentsoyyli)-2-(4-klooribentsyyli)-piperidiini-4-amiinia ja 1,5 ml (10,96 mMol) trietyyliamiinia 3 ml:ssa metyleenikloridia. 15 tunnin kuluttua lisätään vielä 228 mg (1,0 mMol) kinoliini-4-karboksyylihappokloridi-hydrokloridia ja 0,1 ml (1,0 mMol) trietyyliamiinia ja sekoitetaan 3 tuntia. Seokseen lisätään 1 N suolahappoa ja uutetaan etyyliasetaatilla. Orgaaninen faasi pestään 1 N natriumlipeällä ja suolavedellä, kuivataan natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan kuiviin. Jäännös kiteytetään tolueenista ja tuloksena saadaan otsikon yhdiste valkoisina kiteinä. Sp. 204-207°C

(faasimuutos 135-140°C); DC: etyyliasetaatti: R_f=0,48, FD-MS: M^+=619(621).



Lähtöaine voidaan valmistaa esimerkiksi seuraavasti:

a) N-[1-(4-klooribentsyyli)-but-3-enyyli]-N-etoksimetyyli-karbamiinihappometyyliesteri

Suspensiota, jossa on 10 g natriumhydridiä (80% mineraaliöljyssä, 333 mMol) kuivassa tetrahydrofuraanissa [THF] argonissa, kuumennetaan palautusjäähdyttäen. Tähän tiputetaan 1 tunnin aikana liuos, jossa on 60,5 g (238 mMol) [1-(4-klooribentsyyli)-but-3-enyyli]-karbamiinihappometyyli-esteriä [*McCarty FJ, Rosenstock PD, Paolini JP, Micucci DD, Ashton L, Bennetts WW, J. Med. Chem, 1968, 11(3),534]* 50 ml:ssa kuivaa THF:ää. Sen jälkeen seosta keitetään vielä 2 tuntia palautusjäähdyttäen, kunnes kaasunkehitys lakkaa. Seos jäähdytetään 0°C:seen ja siihen tiputetaan kloorimetyylietyylieetteriä siten, ettei rektiolämpötila nouse yli 5°C:seen. Tämän jälkeen lämmitetään hitaasti 25°C:seen ja sekoitetaan 12 tuntia. Ylimääräinen natriumhydridi tuhotaan varovasti 1 ml:lla vettä ennen enemmän veden lisäystä. Faasit erotetaan ja vesifaasi uutetaan vielä kerran tert-butyylimetyylieetterillä. Yhdistetyt orgaaniset faasit pestään suolavedellä, kuivataan natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan. Raakatuote tislataan 0,1 mbar:n paineessa ja sen kiehumisväli on 120-125°C. DC: etyyliasetaatti/heksaani (1:6) R_f =0,34, FD-MS: M^+=311(313).

b) (2R*,4S*)-4-asetyyliamino-2-(4-klooribentsyyli)-piperidiini-1-karboksyylihappo-metyyliesteri

20,6 ml (308 mMol) koorisulfonihappoa 500 m:ssa asetonitriiliä pannaan -40°C lämpötilaan. Lisätään tipoittain liuos, jossa on 48,0 g (154 mMol) N-[1-(4-klooribentsyyli)-but-3-enyyli]-N-etoksimetyyli-karbamiinihappometyyliesteriä 50 ml:ssa asetonitriiliä, niin ettei reaktiolämpötila nouse yli -10°C. Tämän jälkeen sekoitetaan vielä 20 minuuttia -15°C:ssa, ennen kuin reaktio laimennetaan 370 ml:lla 2 N natriumlipeää ja 100 ml:lla 10%:ista natriumvetykarbonaatin vesiliuosta. Faasit erotetaan ja vesifaasi uutetaan vielä kahdesti tolueenilla. Yhdistetyt orgaaniset faasit kuivataan natriumsulfaatin päällä. Raakatuote kiteytetään tolueenista ja otsikon yhdiste saadaan valkoisina kiteinä. Sp.: 169-170°C. DC: metyleenikloridi/metanoli/väk. ammoniakki (90:9:1) R_f=0,42, FD-MS: M^+=325.

c) (2R*,4S*) N-[2-(4-klooribentsyyli)-piperidin-4-yyli]-asetamidi

(2R*,4S*)-4-asetyyliamino-2-(4-klooribentsyyli)-piperidiini-1-karboksyylihappo-metyyliesteriä (30,0 g, 92,3 mMol) sekoitetaan 51,8 ml:n kanssa 33-prosenttista bromivetyhappoa etikkahapossa. 16 tunnin kuluttua seos laimennetaan 200 ml:lla vettä ja pestään kahdesti tolueenilla. Vesifaasi tehdään emäksiseksi ja uutetaan kahdesti etyyliasetaatilla. Orgaaniset faasit kuivataan kaliumkarbonaatilla ja haihdutetaan pyöröhaihduttimella. Otsikon yhdiste kiteytyy hydrokloridina EtOH/etyyliasetaatista. Sp.: 288-289°C. DC: metyleenikloridi/metanoli/väk. ammoniakki (90:9:1) R_f=0,17, FD-MS: $(M+1)^+$ =267.

d) (2'S,2R,4S)-etikkahappo-2-[4-asetyyliamino-2-(4-klooribentsyyli)-piperidin-1-yyli]-2-okso-1-fenyylietyyliesteri

Raseemista N-[2-(4-klooribentsyyli)-piperidin-4-yyli]-asetamidihydrokloridia (20,5 g, 67,6 mMol) laitetaan voimakkaasti

sekoittaen 0°C:ssa 34 ml:aan 2 N natriumlipeää, 150 ml:aan prosenttista natriumvetykarbonaatin vesiliuosta ja 50 ml:aan metyleenikloridia. Tiputus tehdään 1 tunnin aikana. Lisätään S(+)-O-asetyyli-mantelihappokloridia [*Pracejus G, Ann., 1959, 622, 10*] (14,9 g, 70 mMol). Sen jälkeen sekoitetaan vielä 1 tunti +4°C:ssa. Faasit erotetaan, orgaaninen faasi kuivataan natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan pyöröhaihduttimella. Otsikon yhdiste eristetään puhtaana diastereomeerinä kaksinkertaisen kiteytyksen jälkeen metyleenikloridi/tert-butyylimetyylieetteristä. Sp.: 209-211°C. DC: metyleenikloridi/-isopropanoli (9:1) R_f=0,65, FD-MS: M^+=443. [alfa]D=+77,5 astetta (c=1, metyleenikloridi).

Emolipeät sisältävät pääasiallisesti ei-kiteisen diastereomeerin (2'S,2S,4R)N-[2-(4-klooribentsyyli)-1-(asetoksifenyyliasetyyli)-piperidiini-4-yyli]-asetamidi. DC: metyleenikloridi/isopropanoli (9:1) R_f=0,70.

e) (2R,4S)1-(3,5-bistrifluorimetyylibentsoyyli)-2-(4-kloori-bentsyyli)-piperidiini-4-amiini

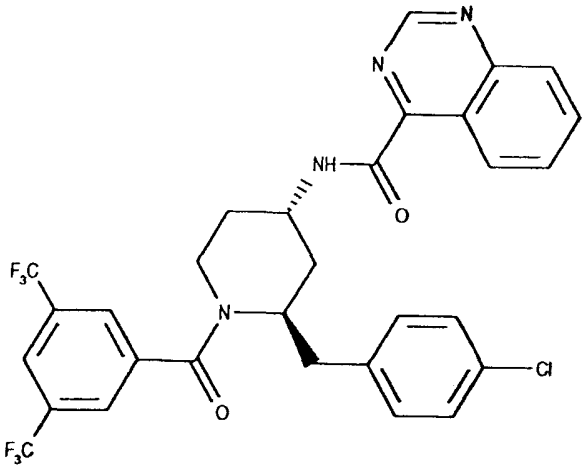
(2'S,2S,4R)-etikkahappo-2-[4-asetyyliamino-2-(4-klooribentsyyli)-piperidin-1-yyli]-2-okso-1-fenyylietyyliesteriä (37,4 g, 84,5 mMol) keitetään palautusjäähdyttäen 2 päivän aikana 370 ml:ssa 6 N suolahappoa. Jäähdytyksen jälkeen seos tehdään emäksiseksi kiinteällä natriumhydroksidilla ja uutetaan metyleenikloridilla. Yhdistetyt orgaaniset faasit kuivataan kaliumkarbonaatin päällä ja haihdutetaan pyöröhaihduttimella. Jäännös, joka koostuu melkein puhtaasta (2R,4S)-2-(4-klooribentsyyli)-piperidiini-4-amiinista (19,0 g, 84,5 mMol, 100%), sekoitetaan 8,5 ml:aan (84,5 mMol) bentsaldehydiä ja haihdutetaan kahdesti tolueenin (150 ml) kanssa pyöröhaihduttimella. Öljymäinen jäännös otetaan 180 ml:aan metyleenikloridia ja 15,3 ml:aan (110 mMol) trietyyliamiinia ja jäähdytetään 10°C:seen.

Bistrifluorimetyylibentsoyylikloridia (25,7 g, 92,9 mMol) lisätään tipoittain 15 minuutin aikana ja sitten sekoitetaan 1 tunti 25°C:ssa. Reaktioseos sekoitetaan 250 ml:n kanssa 1 N suolahappoa ja metyleenikloridi poistetaan alennetussa paineessa pyöröhaihduttimella. Heksaania ja etanolia lisätään kunnes syntyy kaksi homogeenista faasia. Orgaanisen faasin erottamisen jälkeen pestään edelleen heksaanilla kunnes kaikki bentsaldehydi on poistettu. Seos tehdään emäksiseksi kiinteällä natriumhydroksidilla ja uutetaan toistamiseen metyleenikloridilla. Orgaaniset faasit kuivataan natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan pyöröhaihduttimella. Kiteytys tert-butyyliesteri/heksaanista antaa otsikon yhdisteen valkoisina kiteinä. Sp.: 79-81°C. DC: metyleenikloridi/metanoli/väk. ammoniakki (90:9:1) R_f=0,21, FD-MS: $(M+1)^+$=465. [alfa]D= -12,7 astetta (c=1, metyleenikloridi).

Esimerkki 4: (2R,4S)-N-[1-(3,5-bistrifluorimetyylibentsoyyli)-2-(4-klooribentsyyli)-piperidinyyli]-kinatsoliini-4-karboksiamidi

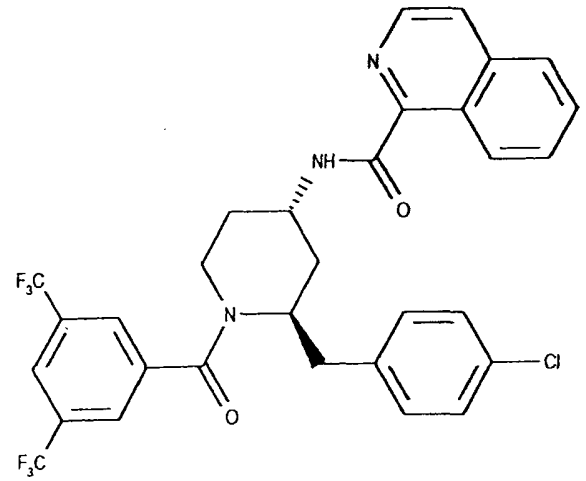
Kinatsoliini-4-karboksyylihapon ammoniumsuolaa (0,238 g, 1,25 mMol, [5]) liuotetaan metanoliin ja sekoitetaan 1 ml:aan trietyyliamiinia. Liuos haihdutetaan pyöröhaihduttimella. Tämä tapahtuma toistetaan kahdesti, ja se tuottaa kinatsoliini-4-karboksyylihapon trietyyliamiinisuolan öljynä, joka liuotetaan yhdessä 0,465 g:n (1,0 mMol) kanssa (2R,4S)1-(3,5-bistrifluorimetyylibentsoyyli)-2-(4-klooribentsyyli)-piperidiini-4-amiinia ja 0,175 ml:n kanssa trietyyliamiinia 10 ml:ssa metyleenikloridia. Nyt lisätään 0°C:ssa 0,316 g (1,25 mMol) bis-(2-okso-3-oksatsolidinyyli)-fosfiinihappokloridia ja poistetaan jäähaude 10 minuutin kuluttua. Reaktioseoksen annetaan sekoittua 4 tuntia huoneenlämmössä. Senjälkeen laimennetaan etyyliasetaatilla, pestään orgaaninen faasi natriumkarbonaatin 10-prosenttisella vesiliuoksella ja suolavedellä, kuivataan natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan kuiviin. Raakatuote erotetaan kromatografisesti etyyliasetaatti/heksaanilla (1:2). Otsikon yhdiste kiteytyy etyyliasetaatti/heksaanista valkoisina kiteinä. Sp.: 118-120°C; DC: etyyliasetaati/heksaani (1:1) R_f=0,42; FD-MS:

M^+=620; [alfa]D = -15,7 (c=1, metyleenikloridi); analyysit: lask.: C=58,03%, H=3,73%, N=9,05%, hav.: C=57,9%, H=3,7%, N=8,9%.



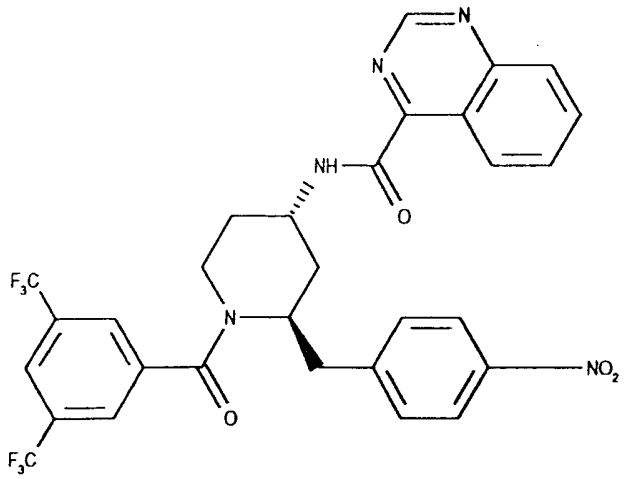
Esimerkki 5: (2R,4S)-N-[1-(3,5-bistrifluorimetyylibentsoyyli)-2-(4-klooribentsyyli)-piperidinyyli]-isokinoliini-1-karboksiamidi

Esimerkin 1 mukaisesti annetaan reagoida 0,30 g (0,64 mMol) (2R,4S)1-(3,5-bistrifluorimetyylibentsoyyli)-2-(4-klooribentsyyli)-piperidiini-4-amiinia 0,18 g:n (0,71 mMol) bis-(2-okso-3-oksatsolidinyyli)-fosfiinihappokloridia, 0,18 ml:n (1,30 mMol) trietyyliamiinia ja 0,112 g:n (0,64 mMol) isokinoliini-1-karboksyylihappoa kanssa. Raakatuote erotetaan kromatografisesti etyyliasetaatti/heksaanilla (1:3). Otsikon yhdiste kiteytyy etyyliasetaatti/heksaanista valkoisina kiteinä. Sp.: 112-113°C; DC: etyyliasetaatti/heksaani (1:2) R_f=0,30; FD-MS: M^+=619(621); [alfa]D = -11,3 (c=1, EtOH); analyysit: lask.: C=60,06%, H=3,90%, N=6,78%, hav.: C=61,0%, H=4,5%, N=6,4%.



Esimerkki 6: (2R,4S)-N-[1-(3,5,bistrifluorimetyylibentsoyyli)-2-(4-nitrobentsyyli)-piperidinyyli]-kinatsoliini-4-karboksiamidi

Esimerkin 4 mukaisesti annetaan reagoida 0,14 g (0,29 mMol) (2R*,4S*)1-(3,5-bistrifluorimetyylibentsoyyli)-2-(4-nitrobentsyyli)-piperidiini-4-amiinia 5 ml:ssa metyleeni-kloridia 0,083 g:n (0,32 mMol) bis-(2-okso-3-oksatsolidinyyli)-fosfiinihappokloridia, 0,11 ml:n (0,75 mMol) trietyyliamiinia ja 0,058 g:n (0,30 mMol) kinatsoliini-4-karboksyylihapon ammoniumsuolaa kanssa [*Armarego WLF ja Smith JIC, J. Chem. Soc. (B), 1967, 449*]. Raakatuote erotetaan kromatografisesti etyyliasetaatti/heksaanilla (1:3). Otsikon yhdiste kiteytyy etyyliasetaatti/heksaanista valkoisina kiteinä. Sp.: 112-113°C; DC: metyleenikloridi/metanoli (19:1) R_f = 0,55; FD-MS: M^+ = 631.



Lähtöaine voidaan valmistaa esimerkiksi seuraavasti:

a) [1-(4-nitrobentsyyli)-but-3-enyyli]-karbamiinihappobentsyyliesteri

2-(4-nitrobentsyyli)-pent-4-eenikarboksyylihappoa [2-(4-nitrobentsyyli)-pent-4-eenihappo valmistetaan samoin kuin 2-(4-klooribentsyyli)-pent-4-eenihappo, vrt. *J. Med. Chem, 1968, 11(3), 534*] (9,3 g, 40,0 mMol) trietyyliamiinin (5,6 ml, 40,0 mMol) ja bentsyylialkoholin (5,18 g, 48,0 mMol) läsnäollessa sekoitetaan tolueenissa 11,55 g:n (42,0 mMol) kanssa fosforihappodifenyyliesteriatsidia 50°C:ssa. 20 minuutin kuluttua nostetaan hitaasti

lämpötilaa ja pidetään lisäksi vielä 3 tuntia palautusjäähdytyksellä. Jäähdytyksen jälkeen pestään reaktioseos kahdesti 1 N natriumlipeällä, kahdesti 1 N suolahapolla ja kahdesti suolavedellä, kuivataan natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan pyöröhaihduttimella. Otsikon yhdiste saadaan raakatuotteen kiteyttämisen jälkeen tolueeni/heksaanista valkoisina kiteinä. Sp.: 94-95°C. DC: etyyliasetaatti/heksaani (1:3) R_f = 0,22.

b) N-[1-(4-nitrobentsyyli)-but-3-enyyli]-N-etoksimetyyli-karbamiinihappobentsyyliesteri

Seosta, jossa on 10 ml 50-prosenttisen natriumlipeän vesiliuosta, 25 ml metyleenikloridia ja 130 mg (0,4 mMol) bentsyylitributyyliammoniumkloridia, sekoitetaan voimakkaasti 5-10°C:ssa. [1-(4-nitrobentsyyli)-but-3-enyyli]-karbamiinihappobentsyyliesterin (6,8 g, 20,0 mMol) lisäyksen jälkeen lisätään tipoittain 2 tunnin aikana 2,64 g (28 mMol) kloorimetyylietyylieetteriä. Seosta sekoitetaan tämän jälkeen 1 tunti huoneenlämmössä, laimennetaan vedellä ja jäällä ja uutetaan metyleenikloridilla. Orgaaninen faasi kuivataan natriumsulfaatilla, haihdutetaan kuiviin ja erotetaan kromatografisesti piigeelillä etyyliasetaatti/heksaanilla (10:1). Otsikon yhdiste saadaan värittömänä öljynä. DC: etyyliasetaatti/heksaani (1:3) R_f = 0,41. FD-MS: $(M+H)^+$:398.

c) (2R*,4S*)-4-asetyyliamino-2-(4-nitrobentsyyli)-piperidiini-1-karboksyylihappobentsyyliesteri

Esimerkin 3b mukaisesti annetaan reagoida 5,0 g (12,6 mMol) N-[1-(4-nitrobentsyyli)-but-3-enyyli]-N-etoksimetyylikarbamiinihappobentsyyliesteriä 1,77 g:n (25,2 mMol) kanssa kloorisulfonihappoa asetonitriilissä. Kromatografia piihappogeelillä (metyleenikloridi/metanoli (95:5)) tuottaa otsikon yhdisteen värittömänä hartsina. DC: metyleenikloridi/metanoli (9:1) R_f = 0,40. FD-MS: $(M+H)^+$:412.

d) (2R*,4S*) N-[2-(4-nitrobentsyyli)-piperidiini-4-yyli]-asetamidi

(2R*,4S*)-4-asetyyliamino-2-(4-nitrobentsyyli)-piperidiini-1-karboksyylihappobentsyyliesteriä (2,65 g, 6,45 mMol) sekoitetaan väk. suolahappoon ja kuumennetaan 55°C:ssa 2 tuntia, jolloin esiintyy kaasunmuodostusta. Reaktioseos pestään 2 kertaa heksaanilla ja haihdutetaan alennetussa paineessa pyöröhaihduttimella. Otsikon yhdiste saadaan hydrokloridina valkoisten kiteiden muodossa, jotka sisältävät 3 molekyyliä kidevettä. Sp.: >250°C. DC: metyleenikloridi/metanoli/väk. ammoniakki (90:9:1) R_f = 0,29. ^{1}H-NMR (200 MHz, D_2O): δ 8,26 (d, 2H), 7,59 (d, 2H), 4,26-4,17 (m, 1H), 3,90-3,72 (m, 1H), 3,40-3,02 (m, 4H), 1,99 (s, 3H), 2,06-1,75 (m, 4H).

e) (2R*,4S*)-N-[1-(bis-trifluorimetyylibentsoyyli)-2-(4-nitrobentsyyli)-piperidin-4-yyli]-asetamidi

Sekoitettuun suspensioon, jossa on 2,50 g (9,0 mMol) (2R*,4S*)-N-[2-(4-nitrobentsyyli)-piperidin-4-yyli]-asetamidia 20 ml:ssa metyleenikloridia ja 20 ml 10-prosenttista natriumbikarbonaatin vesiliuosta, lisätään 0-5°C:ssa tunnin sisällä 2,49 g (9,0 mMol) 3,5-bistrifluorimetyylibentsoyylikloridia. Tämän jälkeen sekoitetaan vielä 1 tunti 25°C:ssa. Orgaaninen faasi kuivataan natriumsulfaatin päällä, haihdutetaan kuiviin ja erotetaan kromatografisesti piihappogeelillä metyleenikloridi/metanolilla. Otsikon yhdiste saadaan kellertävänä hartsina. DC: metyleenikloridi/metanoli/väk. ammoniakki (90:9:0,5) R_f = 0,45. ^{1}H-NMR (200 MHz, D_2O): rotameeriseos. δ 8,28-7,08 (m, 7H), 5,41 (br d, NH), 5,36-5,20 (m, 0,5H), 4,87-4,73 (m, 0.5H), 4,51-4,30 (m, 1H), 4,00-3,82 (m, 0,5H), 3,60-2,85 (m, 3,5H), 1,98 (s, 3H), 2,30-1,92 (m, 2H), 1,62-1,22 (m, 2H).

f) (2R*,4S*)-N-asetyyli-N-[1-(3,5-bistrifluorimetyylibentsoyyli)-2-(4-nitrobentsyyli)-piperidin-4-yyli]-karbamiinihappo-t-butyyliesteri

50°C:ssa sekoitettavaan liuokseen, jossa on 6,9 g (13,34 mMol) (2R*,4S*)-N-[1-(3,5-bistrifluorimetyylibentsoyyli)-2-(4-nitrobentsyyli)-piperidin-4-yyli]-asetamidia, 1,62 g (13,34 mMol) 4-N,N-dimetyyliaminopyridiiniä ja 2,02 g (20,0 mMol) trietyyliamiinia 25 ml:ssa tolueenia, lisätään annoksittain 5,32 g (24,0 mMol) di-t-butyylidikarbonaattia. Tämän jälkeen sekoitetaan vielä 18 tuntia 50°C:ssa. Jäähdytyksen jälkeen reaktioseos laimennetaan etyyliasetaatilla, laimennetulla suolahapolla pH-arvoon 3, ja sen jälkeen pestään suolavedellä. Orgaaninen faasi kuivataan natriumsulfaatin päällä, haihdutetaan kuiviin ja erotetaan kromatografisesti piihappogeelillä (heksaani/etyyliasetaatti 2:1). Otsikon yhdiste saadaan keltaisena kiinteänä aineena. DC: etyyliasetaatti/heksaani (1:2) R_f=0,40. FD-MS: M^+:617.

g) (2R*,4S*)1-(3,5-bistrifluorimetyylibentsoyyli)-2-(4-nitrobentsyyli)-piperidiini-4-amiini

Liuos, jossa on 200 mg (0,32 mMol) (2R*,4S*)-N-asetyyli-N-[1-(3,5-bistrifluorimetyylibentsoyyli)-2-(4-nitrobentsyyli)-piperidin-4-yyli]-karbamiinihappo-t-butyyliesteriä, lisätään inertin kaasun alla sekoitettavaan liuokseen, jossa on 0,04 ml (0,06 mMol) n-butyylilitiumia heksaanissa (1,6 M) 5 ml:ssa metanolia. Tunnin kuluttua siihen lisätään 5 mg (0,08 mMol) etikkahappoa ja seos haihdutetaan kuiviin. Jäännös otetaan 2 ml:aan metyleenikloridia ja 1,2 ml:aan trikloorietikkahappoa ja sekoitetaan 2,5 tuntia huoneenlämmössä. Seos laimennetaan metyleenikloridilla ja pestään 2 N natriumlipeällä. Orgaaninen faasi kuivataan natriumsulfaatin päällä, suodatetaan ja haihdutetaan kuiviin. Otsikon yhdiste saadaan beigenvärisenä vaahtona. DC: dikloorimetaani/metanoli/väk. ammoniakki (90:9:0,5) R_f=0,38. ^{1}H-NMR (200 MHz, D_2O): rotameeriseos; δ : 8,28-8,08 (m, 2H), 7,94-7,79 (m, 1H), 7,60-7,40 (m, 2H), 7,21-7,02 (m, 2H),

5,40-5,22 (m, 0,5H), 4,85-4,68 (m, 0,5H), 4,00-3,86 (m, 0,5H), 3,56-3,00 (m, 3H), 2,82-2,70 (m, 0,5H), 2,20-1,86 (m, 2H), 1,6-1,2 (m, 2H).

Esimerkki 7: Tabletteja, jotka sisältävät kukin 50 mg (2R,4S)-N-[1-(3,5-bistrifluorimetyylibentsoyyli)-2-bentsyylipiperidin-4-yyli]-kinoliini-4-karboksiamidia tai sen suolaa, esimerkiksi hydrokloridia, voidaan valmistaa seuraavasti:

Koostumus (10000 tablettia)

tehoaine	500,0 g
laktoosi	500,0 g
perunatärkkelys	352,0 g
gelatiini	8,0 g
talkki	60,0 g
magnesiumstearaatti	10,0 g
piidioksidi (korkeadisperssi)	20,0 g
etanoli	q.s.

Tehoaine sekoitetaan laktoosin ja 292 g:n perunatärkkelystä kanssa, seos kostutetaan gelatiinin etanolisella liuoksella ja murennetaan siivilän läpi. Kuivauksen jälkeen sekoitetaan mukaan loput perunatärkkelyksestä, magnesiumstearaatti, talkki ja piidioksidi ja seos puristetaan painoltaan 145,0 mg:n ja tehoainesisällöltään 50,0 mg:n tableteiksi, jotka voidaan toivottaessa varustaa osalovella annostuksen hienommaksi sovittamiseksi.

Esimerkki 8: Lakkatabletteja, jotka sisältävät kukin 100 mg (2R,4S)-N-[1-(3,5-bistrifluorimetyylibentsoyyli)-2-betsyylipiperidin-4-yyli]-kinoliini-4-karboksiamidia tai sen suolaa, esim. hydrokloridia, voidaan valmistaa seuraavasti:

Koostumus (1000 lakkatabletille)

tehoaine	100,0 g
laktoosi	100,0 g
maissitärkkelys	70,0 g
talkki	8,5 g
kalsiumstearaatti	1,5 g
hydroksipropyylimetyyliselluloosa	2,36 g
shellakka	0,64 g
vesi	q.s.
metyleenikloridi	q.s.

Tehoaine, laktoosi ja 40 g maissitärkkelystä sekoitetaan ja kostutetaan 15 g:sta maissitärkkelystä ja vedestä (lämmityksellä) valmistetulla liisterillä ja murennetaan. Murenne kuivataan, siihen lisätään loppu maissitärkkelys, talkki ja kalsiumstearaatti, ja sekoitetaan murenteen kanssa. Seos puristetaan tableteiksi (paino: 280 mg) ja nämä lakataan hydroksipropyylimetyyliselluloosan ja shellakan liuoksella metyleenikloridissa; lakkatablettien loppupaino: 283 mg.

Esimerkki 9: Gelatiinikapseleita, jotka sisältävät 100 mg tehoainetta, esim. (2R,4S)-N-[1-(3,5-bistrifluorimetyyli-bentsoyyli)-2-bentsyylipiperidin-4-yyli]-kinoliini-4-karboksiamidia tai sen suolaa, esim. hydrokloridia, voidaan valmistaa esim. seuraavasti:

Koostumus (1000 kapselille)

tehoaine	100,0 g
laktoosi	250,0 g
mikrokiteinen selluloosa	30,0 g
natriumlauryylisulfaatti	2,0 g
magnesiumstearaatti	8,0 g

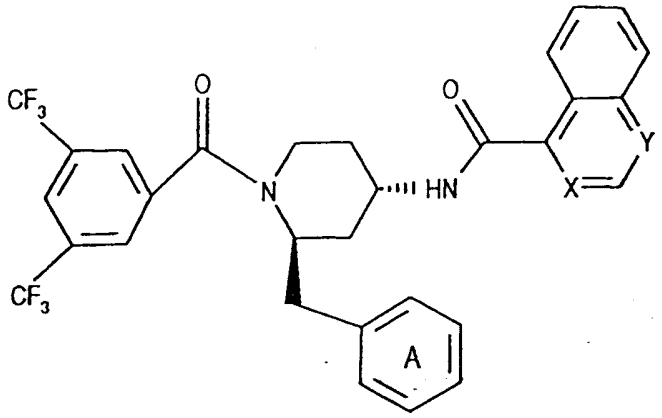
Natriumlauryylisulfaatti siivilöidään lyofilisoituun tehoaineeseen siivilän läpi, jonka silmäkoko on 0,2 mm. Molemmat

komponentit sekoitetaan hellästi. Sitten lisäksi siivilöidään seuraavaksi laktoosi 0,6 mm:n silmäkokoisen siivilän läpi ja sitten mikrokiteinen selluloosa 0,9 mm:n silmäkokoisen siivilän läpi. Sitten sekoitetaan uudestaan hellästi 10 minuuttia. Lopuksi siivilöidään lisäksi magnesiumstearaatti 0,8 mm:n silmäkokoisen siivilän läpi. 3 minuutin edelleen sekoittamisen jälkeen täytetään 390 mg saatua valmistetta gelatiinikapseleihin, joiden koko on 0.

Esimerkki 10: Vastaavalla tavalla kuten esimerkeissä 7-9 on kuvattu, voidaan jonkin edelläolevan valmistusesimerkin mukaan valmistaa myös farmaseuttisia preparaatteja, jotka sisältävät kaavan I tai IA mukaista muuta yhdistettä tai sen suolaa.

Patenttivaatimukset

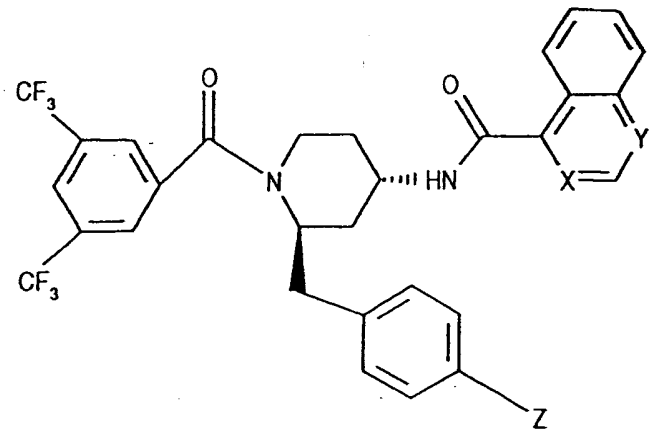
1. Kaavan I



(I)

mukainen yhdiste, **tunnettu** siitä, että X ja Y ovat toisistaan riippumatta N tai CH ja rengas A on substituoimaton tai on substituoitu yhdellä tai useammalla substituentilla ryhmästä alempialkyyli, alempialkoksi, halogeeni, nitro ja trifluorimetyyli, joissa "alempi" tarkoittaa, että tähde sisältää 1-7 C-atomia; tai sen suola.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen kaavan IA mukainen yhdiste



(IA),

tunnettu siitä, että X on CH tai N ja Y on N; ja Z merkitsee vetyä, halogeenia tai nitroa; tai sen suola.

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen kaavan IA mukainen yhdiste, **tunnettu** siitä, että X on N tai CH ja Y on N; ja Z merkitsee halogeenia; tai sen suola.

4. Yhdiste, **tunnettu** siitä, että se valitaan seuraavasta ryhmästä
(2R,4S)-N-[1-(3,5-bistrifluorimetyylibentsoyyli)-2-bentsyylipiperidin-4-yyli]-kinoliini-4-karboksiamidi;
(2R,4S)-N-[1-(3,5-bistrifluorimetyylibentsoyyli)-2-bentsyylipiperidin-4-yyli]-kinatsoliini-4-karboksiamidi;
(2R,4S)-N-[1-(3,5-bistrifluorimetyylibentsoyyli)-2-(4-klooribentsyyli)-piperidin-4-yyli]-kinoliini-4-karboksiamidi;
(2R,4S)-N-[1-(3,5-bistrifluorimetyylibentsoyyli)-2-(4-klooribentsyyli)-piperidin-4-yyli]-kinatsoliini-4-karboksiamidi;
(2R,4S)-N-[1-(3,5-bistrifluorimetyylibentsoyyli)-2-(4-kloribentsyyli)-piperidin-4-yyli]-isokinoliini-4-karboksiamidi;
(2R,4S)-N-[1-(3,5-bistrifluorimetyylibentsoyyli)-2-(4-nitrobentsyyli)-piperidin-4-yyli]-kinatsoliini-4-karboksiamidi;
tai kulloinkin sen suola.

5. Jonkin patenttivaatimuksista 1-4 mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti käyttökelpoinen suola käytettäväksi ihmis- tai eläinkehon hoitomenenetelmässä.

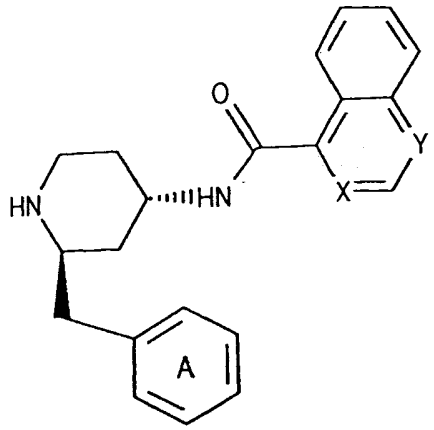
6. Farmaseuttinen preparaatti, **tunnettu** siitä, että se sisältää jonkin patenttivaatimuksista 1-4 mukaista yhdistettä tai sen farmaseuttisesti käyttökelpoista suolaa.

7. Jonkin patenttivaatimuksista 1-4 mukaisen yhdisteen käyttö, valmistettaessa aine P:n välityksellä aiheutuvien sairauksien hoitoon tarkoitettua farmaseuttista preparaattia.

8. Patenttivaatimuksen 7 mukainen käyttö valmistettaessa seuraavien tilojen tai sairauksien hoitoon tarkoitettua farmaseuttista preparaattia: kiputilat, migreeni, pelkotilat, pahoinvointi, skitsofrenia, masennukset, Parkinsonin tauti, nivelreuma, värikalvon tulehdus, sidekalvon tulehdus, astma, krooninen bronkiitti, haavainen paksunsuolen tulehdus ja Crohnin tauti.

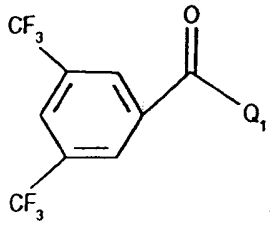
9. Menetelmä jonkin patenttivaatimuksista 1-4 mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, **tunnettu** siitä, että

a) kaavan (IIa) mukaisen yhdisteen



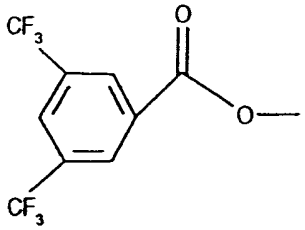
(IIa),

jossa X:llä ja Y:llä on mainitut merkitykset ja rengas A on substituoimaton tai ilmoitetulla tavalla substituoitu, annetaan reagoida kaavan IIb mukaisen yhdisteen



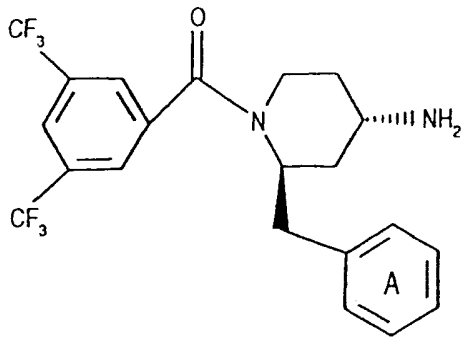
(IIb),

jossa Q_1 merkitsee mahdollisesti eetteröityä hydroksyyliä tai reaktiivista esteröityä hydroksyyliä

tai kaavan  mukaista tähdettä,

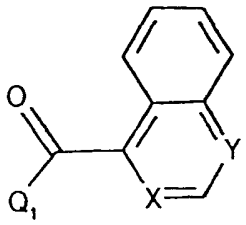
tai sen suolan kanssa; tai

b) kaavan (IIIa) mukaisen yhdisteen



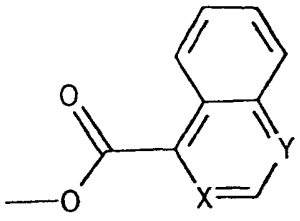
(IIIa),

jossa kaavassa rengas A on substituoimaton tai mainitulla tavalla substituoitu, annetaan reagoida kaavan (IIIb)



(IIIb)

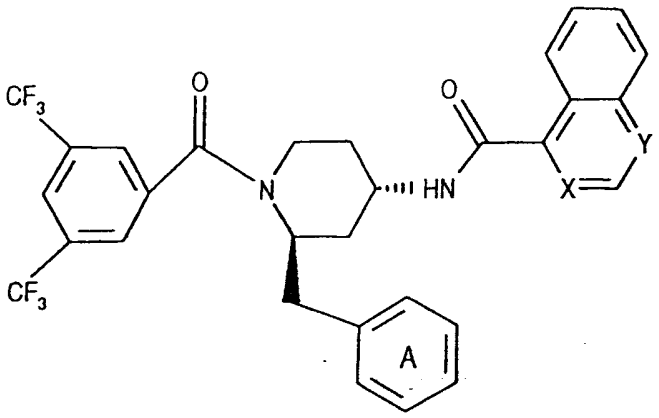
mukaisen yhdisteen kanssa, jossa X:llä ja Y:llä on mainitut merkitykset ja Q_1 merkitsee mahdollisesti eetteröityä hydroksyyliä tai reaktiivista esteröityä hydroksyyliä tai

kaavan  mukaista tähdettä,

tai sen suolan kanssa; ja, haluttaessa, erotetaan menetelmän mukaisesti saatava isomeerien seos ja eristetään haluttu isomeeri ja/tai muutetaan menetelmän mukaisesti saatava kaavan I tai IA mukainen vapaa yhdiste suolaksi tai menetelmän mukaisesti saatava kaavan I tai IA mukainen suola vapaaksi kaavan I tai IA mukaiseksi yhdisteeksi tai toiseksi suolaksi.

Patentkrav

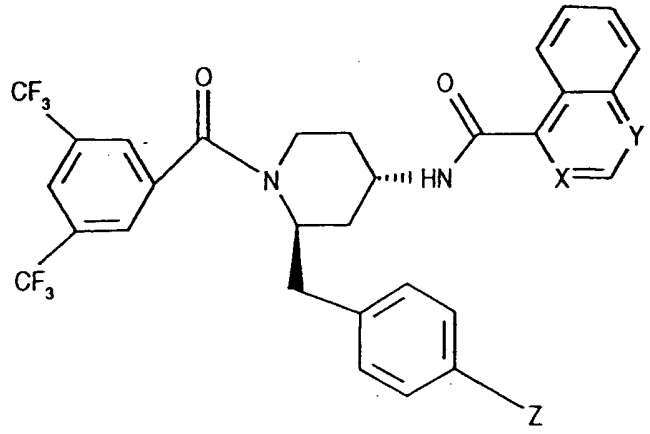
1. En förening med formeln I



(I)

kännetecknad därav, att X och Y är oberoende av varandra N eller CH och ringen A är osubstituerad eller substituerad med en eller flera substituenter ur gruppen lågalkyl, lågalkoxi, halogen, nitro och trifluormetyl, vari "låg" betecknar, att resten innehåller 1-7 C-atomer; eller ett salt därav.

2. Föreningen enligt patentkravet 1 med formeln IA



(IA),

kännetecknad därav, att X är CH eller N och Y är N; och Z betecknar väte, halogen eller nitro; eller ett salt därav.

3. Föreningen med formeln IA enligt patentkravet 2, **kännetecknad** därav, att X är N eller CH och Y är N; och Z betecknar halogen; eller ett salt därav.

4. En förening, **kännetecknad** därav, att den väljs ur följande grupp
(2R,4S)-N-[1-(3,5-bistrifluormetylbensoyl)-2-bensylpiperidin-4-yl]-kinolin-4-karboxiamid;
(2R,4S)-N-[1-(3,5-bistrifluormetylbensoyl)-2-bensylpiperidin-4-yl]-kinazolin-4-karboxiamid;
(2R,4S)-N-[1-(3,5-bistrifluormetylbensoyl)-2-(4-klorbensyl)-piperidin-4-yl]-kinolin-4-karboxiamid;
(2R,4S)-N-[1-(3,5-bistrifluormetylbensoyl)-2-(4-klorbensyl)-piperidin-4-yl]-kinazolin-4-karboxiamid;
(2R,4S)-N-[1-(3,5-bistrifluormetylbensoyl)-2-(4-klorbensyl)-piperidin-4-yl]-isokinolin-4-karboxiamid;
(2R,4S)-N-[1-(3,5-bistrifluormetylbensoyl)-2-(4-nitrobensyl)-piperidin-4-yl]-kinazolin-4-karboxiamid;
eller ett salt därav.

5. Föreningen enligt något av patentkraven 1-4 eller ett farmaceutiskt användbart salt därav för användning i en behandlingsmetod av human- eller djurkropp.

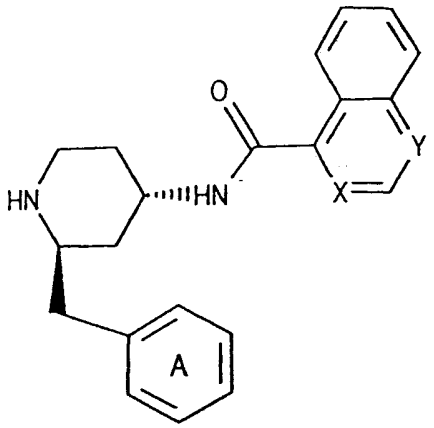
6. Ett farmaceutiskt preparat, **kännetecknat** därav, att det innehåller en förening enligt något av patentkraven 1-4 eller ett farmaceutiskt användbart salt därav.

7. Användning av en förening enligt något av patentkraven 1-4 vid framställning av ett farmaceutiskt preparat för behandling av sjukdomar föranledda genom förmedling av substans P.

8. Användning enligt patentkravet 7 vid framställning av ett farmaceutiskt preparat för behandling av följande tillstånd eller sjukdomar: smärttillstånd, migrän, ångesttillstånd, emesis, schizofreni, depressioner, Parkinsons sjukdom, reumatoid artritis, irit, konjunktivit, astma, kronisk bronkit, ulcerös kolit, och Crohns sjukdom.

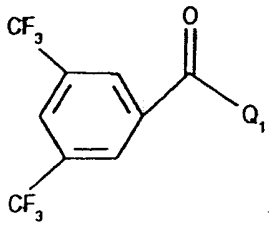
9. Förfarande för framställning av en förening enligt något av patentkraven 1-4, **kännetecknat** därav, att

a) en förening med formeln (IIa)



(IIa),

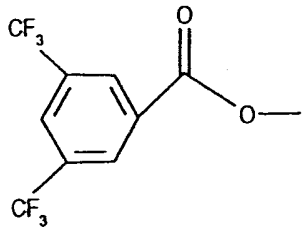
vari X och Y har de nämnda betydelserna och ringen A är osubstituerad eller substituerad på meddelade sätt, omsättes med en förening med formeln IIb



(IIb),

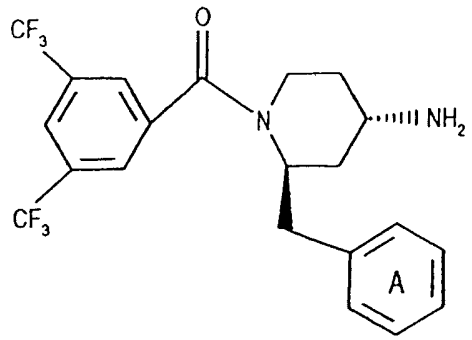
vari Q_1 betecknar en eventuellt etrad hydroxyl eller en reaktiv estrad hydroxyl

eller en rest med formeln



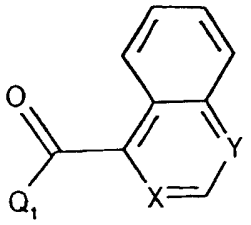
eller med dess salt; eller

b) en förening med formeln (IIIa)



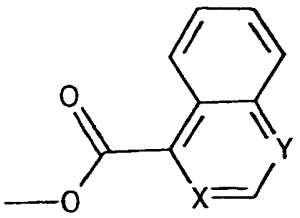
(IIIa),

i vilken formel ringen A är osubstituerad eller substituerad på nämnda sätt, omsättes med en förening med formeln (IIIb)



(IIIb)

vari X och Y har de nämnda betydelserna och Q_1 betecknar en eventuellt etrad hydroxyl eller en reaktiv estrad hydroxyl eller en rest med formeln



eller med dess salt; och, om så önskas, skiljs en enligt förfarandet erhållbar isomerblanding och isoleras den önskade isomeren och/eller omvandlas en fri, enligt förfarandet erhållbar förening med formeln I eller IA till ett salt eller ett enligt förfarandet erhållbart salt med formeln I eller IA till en fri förening med formeln I eller IA eller till ett annat salt.