

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 970469 A7**

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

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application **970469**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification

C07D235/06

C07D235/26

C07D403/12

A61K 31/445

A61K 31/495

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **18.05.1995**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **04.02.1997**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **04.04.1997**

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

(86) Kansainvälinen hakemus - **18.05.1995 PCT/IB1995/000378**
Internationell ansökan - International
application

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

05.08.1994 US 286576 30.08.1994 US 298005

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, NY 10017, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Faraci, William Stephen, East Lyme, CT 06333, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 •Fliri, Anton F., Norwich, CT 06360, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

3 •O'Neill, Brian T., Old Saybrook, CT 06475, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

4 •Sanner, Mark A., Old Saybrook, CT 06475, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

5 •Zorn, Stevin H., N. Stonington, CT 06359, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Bentsimidatsolijohdannaisia, joilla on dopaminerginen aktiivisuus

Benzimidazolderivat med dopaminergisk aktivitet

Bentsimidatsolijohdannaisia, joilla on dopaminerginen aktiivisuus

Tämä keksintö koskee uusia farmakologisesti aktiivisia bentsimidatsolijohdannaisia ja niiden happoadditiosuoloja. Tämän keksinnön yhdisteet osoittavat keskushermoston dopaminergistä aktiivisuutta ja ovat käyttökelpoisia keskushermoston (CNS) sairauksien hoidossa. Ne vaikuttavat edullisesti D4-dopamiinireseptoriin.

On yleisesti hyväksytty tieto, että dopamiinireseptorit ovat tärkeitä monia toimintoja varten eläinkehossa. Esimerkiksi näiden reseptoreiden muutetut toiminnot osallistuvat psykoosin, riippuvuuden, unen, ravitsemisen, oppimisen, muistin, seksuaalisen käyttäytymisen, immunologisten vasteiden säätelyn ja verenpaineen syntyyn. Koska dopamiinireseptorit kontrolloivat suurta määrää farmakologisia tapahtumia ja, toisaalta kaikkia näitä tapahtumia ei nykyään tunneta, on olemassa mahdollisuus, että yhdisteet, jotka vaikuttavat edullisesti D4-dopamiinireseptoriin, voivat panna liikkeelle lukuisia erilaisia terapeuttisia vaikutuksia ihmisissä.

EP-patenttihakemus 0 526 434, joka julkaistiin 3.2.1993, viittasi luokkaan substituoituja bentsimidatsol-2-oneja, jotka sisältävät 1-(aryyli ja heteroaryyli)-4-propyyli-piperidiinisubstituentteja, ja mainitsee, että tällaisten yhdisteiden todettiin olevan keskushermostoon vaikuttavia serotiner-gisiä aineita. EP-patenttihakemus 0 548 813, joka julkaistiin 30.6.1993, viittaa luokkaan substituoituja indolijohdannaisia, jotka sisältävät 1-[3-(4-aryyli ja heteroaryyli)piperatsin-1-yyli]propyyli-substituentteja, ja mainitsee, että tällaisten yhdisteiden havaittiin olevan keskushermostoon vaikuttavia serotiner-gisiä aineita. DE-patenttihakemus 2 017 265, joka julkas-tiin 15.10.1970, viittaa luokkaan substituoituja 1-[3-(4-fenyyli)piperatsin-1-yyli]propyyli-2-metyyli-1H-bentsimi-datsoleja, ja mainitsee, että tällaiset yhdisteet testat-

tiin hiirissä ja niillä havaittiin olevan keuhkoputkea laajentavia vaikutuksia. US-patentti 4 200 641, joka myönnettiin 29.4.1980, ja DE-patentti 2 714 437, joka julkaistiin 11.5.1989, viittaavat ryhmään 1-[3-(4-bentshydriyli)-

5 piperatsin-1-yyli]propyyli-2,3-dihydro-1H-bentsimidatsol-2-oneja. Nämä yhdisteet testattiin hiirissä ja niillä havaittiin olevan antihistamiinista aktiivisuutta. US-patentti 4 954 503, joka myönnettiin 31.12.1991, viittaa ryhmään indatsolijohdannaisia, jotka sisältävät 1-(aryyli

10 ja heteroaryyli)-4-propyyli-piperidiinisubstituentteja, ja mainitsee, että tällaisten yhdisteiden havaittiin osoittavan antipsykoottista ja analgeettista aktiivisuutta hiirissä.

Bentsimidatsoli- ja bentsimidatsoloniryhmää on käytetty yleisenä substituenttina lukuisten rakenteellisesti erilaisten luokkien yhdisteitä valmistuksessa, jotka yhdisteet osoittavat aktiivisuutta CNS-systeemeissä. Esimerkkejä voidaan löytää BE-patenttihakemuksessa 904 945, joka julkaistiin 18.12.1986, US-patentissa 4 954 503, joka myönnettiin 31.12.1991, ja EP-patenttihakemuksessa

20 200 322, joka julkaistiin 28.2.1990.

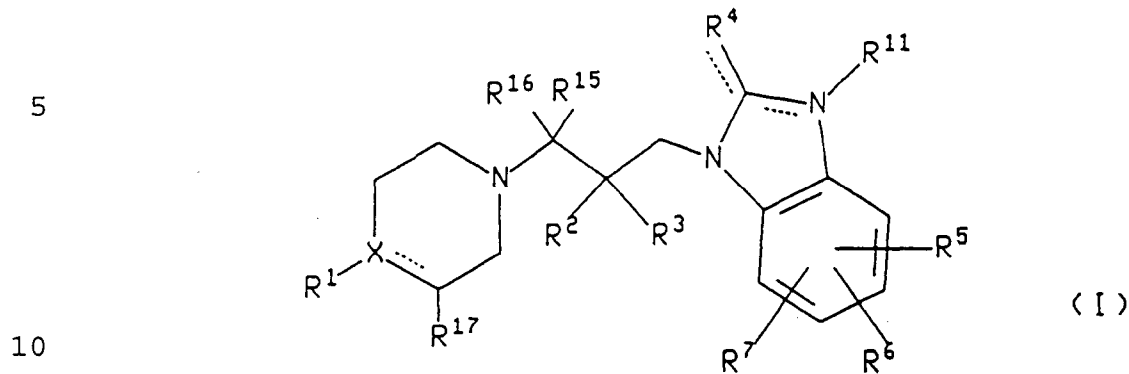
Nämä keksijät ovat syntetisoineet useita substituoituja 1-[4-(aryyli tai heteroaryyli)piperatsin-1-yyli]-3-(2-propyylibentsoimidatsol-1-yyli)propan-2-oli-; 1-{3-

25 [4-(aryyli tai heteroaryyli)piperatsin-1-yyli]-2-hydroksi-propyyli}-1,3-dihydrobentsoimidatsol-2-oni- ja 1-{3-[4-(aryyli tai heteroaryyli)piperatsin-1-yyli]propyyli]-1H-bentsoimidatsolijohdannaisia, jotka omaavat keskushermoston dopaminergisen aktiivisuuden. Näillä yhdisteillä on

30 mieltymys D4-dopamiinireseptoriin.

Keksinnön yhteenveto

Tämä keksintö koskee yhdisteitä, joilla on kaava



jossa

kukin pisteviivoista merkitsee mahdollista kaksois-
sidosta;

X on hiili tai typpi;

- 15 R^1 on bentsyyli, aryyli, joka valitaan fenyylistä, indanyylistä ja naftyylistä, tai heteroaryyli, joka valitaan pyridyylistä, tienyylistä, furyylistä, tiatsolyylis-
tā, isotiatsolyylistä, oksatsolyylistä, isoksatsolyylistä, triatsolyylistä, kinolyylistä ja imidatsolyylistä, jossa
20 kukin edellä olevista aryyli-, heteroaryyli- ja C_{1-4} -alkyy-
liryhmistä, ja bentsyyli-ryhmän fenyyli-ryhmä, voi mahdolli-
sesti olla substituoitu yhdellä tai useammalla substituen-
tilla, edullisesti 0 - 2 substituentilla, jotka valitaan
itsenäisesti halogeenista (esim. kloori, fluori, bromi tai
25 jodi), C_{1-6} -alkyylistä, joka on mahdollisesti substituoitu
0 - 3 fluoriatomilla, C_{1-6} -alkoksista, joka on mahdollisesti
substituoitu 1 - 3 fluoriatomilla, syaanista, $-C(=O)R^8$:sta,
aryylistä ja heteroaryylistä, jossa mainittu aryyli vali-
taan fenyylistä, indanyylistä ja naftyylistä ja mainittu
30 heteroaryyli valitaan pyridyylistä, tienyylistä, furyylis-
tā, tiatsolyylistä, isotiatsolyylistä, oksatsolyylistä,
isoksatsolyylistä, triatsolyylistä, kinolyylistä ja imi-
datsolyylistä;

tai, kun X on typpi, R^1 voi mahdollisesti muodostaa yhdessä X:n, R^{17} :n ja hiiliatomin kanssa, johon R^{17} on liittynyt, tetrahydrokinoliinirenkaan;

5 R^2 ja R^3 valitaan itsenäisesti vedystä, hydroksista, C_{1-6} -alkyylistä, C_{1-6} -alkoksista, syaanista, $-CONH_2$:sta ja $-NHC(=O)R^9$:stä, tai R^2 ja R^3 yhdessä muodostavat okso-ryhmän;

10 R^4 on vety, rikki, happi, C_{1-6} -alkyyli, amino, $-NHR^{10}$, $-SR^{10}$, OR^{10} tai hydroksi;
 R^5 , R^6 ja R^7 valitaan itsenäisesti vedystä, halogeenista (esim. kloori, fluori, bromi tai jodi), syaanista, C_{1-6} -alkyylistä, joka on mahdollisesti substituoitu 1 - 3 fluoriatomilla, C_{1-6} -alkoksista, joka on mahdollisesti substituoitu 1 - 3 fluoriatomilla, C_{1-6} -alkyylisulfonyylistä, 15 C_{1-6} -asyyliaminosta, (fenyyli)[C_{1-6} -asyyli]aminosta, aminosta, C_{1-6} -alkyyliaminosta, di- C_{1-6} -alkyyliaminosta, aryylistä ja heteroaryylistä, jossa mainittu aryyli valitaan fenyylistä, naftyylistä ja indanyylistä, ja mainittu heteroaryyli valitaan pyridyylistä, tienyylistä, furyylistä, 20 tiatsolyylistä, isotiatsolyylistä, oksatsolyylistä, isoksatsolyylistä, triatsolyylistä, kinolyylistä ja imidatsolyylistä;

25 R^8 , R^9 ja R^{10} valitaan itsenäisesti vedystä ja C_{1-6} -alkyylistä; ja
 R^{11} on vety, C_{1-6} -alkyyli tai bentsyyli, jossa mainittun bentsyylin fenyyli-ryhmä voi mahdollisesti olla substituoitu yhdellä tai useammalla substituentilla, edullisesti 0 - 2 substituentilla, jotka valitaan itsenäisesti halogeenista (esim. fluori, kloori, bromi tai jodi), C_{1-6} -alkyylistä, joka on mahdollisesti substituoitu 1 - 3 fluoriatomilla, C_{1-6} -alkoksista, joka on mahdollisesti substituoitu 1 - 3 fluoriatomilla, aminosta, syaanista, C_{1-6} -alkyyliaminosta ja di- C_{1-6} -alkyyliaminosta;

30 kukin ryhmistä R^{15} ja R^{16} valitaan itsenäisesti vedystä, metyylistä, syaanista, $-(C=O)-NH_2$:sta ja $-CH_2-O-C_{1-6}$ -alkyylistä;

R^{17} on vety, tai kun X on typpi, R^{17} voi mahdollisesti muodostaa yhdessä hiilen, johon se on liittynyt, $R^1:n$ ja X:n kanssa tetrahydrokinoliinirenkaan;

sillä ehdolla, että: (a) R^4 ei voi olla joko happi tai hydroksi, kun kaikki ryhmät R^2 , R^3 , R^{15} ja R^{16} ovat vetyjä; (b) kun kaavan I mukainen viisijäseninen rengas sisältää kaksoissidoksen, R^{11} on poissa; (c) kun R^4 on rikki tai happi, R^4 on kaksoissitoutunut hiileen, johon se on liittynyt, ja tällainen hiili on sitoutunut yksinkertaisesti molempiin viereisiin rengastyyppiin; ja (d) kun X on typpi ja kaksoissitoutunut viereiseen hiileen, R^1 on poissa.

Kaavan I mukaiset yhdisteet, jotka ovat luonteeltaan emäksisiä, pystyvät muodostamaan lukuisia erilaisia suoloja erilaisten epäorgaanisten ja orgaanisten happojen kanssa. Hapot, joita voidaan käyttää valmistamaan niiden kaavan I mukaisten yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä happoadditiosuoloja, jotka ovat luonteeltaan emäksisiä, ovat niitä, jotka muodostavat ei-toksisia happoadditiosuoloja, so. suoloja, jotka sisältävät farmakologisesti hyväksyttäviä anioneja, kuten vetykloridi, vetybromidi, vetyjodidi, nitraatti, sulfaatti, bisulfaatti, fosfaatti, happofosfaatti, isonikotinaatti, asetaatti, laktaatti, salisylaatti, sitraatti, happositraatti, tartraatti, pantotenaatti, bitartraatti, askorbaatti, sukkinaatti, maleaatti, gentisinaatti, fumaraatti, glukonaatti, glukaronaatti, sakkaraatti, formaatti, bentsoaatti, glutamaatti, metaanisulfonaatti, etaanisulfonaatti, bentseenisulfonaatti, p-tolueenisulfonaatti ja pamoatti [so. 1,1'-metyleeni-bis-(2-hydroksi-3-naftoaatti)]suolat.

Tämä keksintö koskee myös kaavan I mukaisten yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä happoadditiosuoloja.

Termi "yksi tai useampi substituentti", kuten tässä on käytetty, käsittää yhdestä maksimimäärään mahdollisia

substituentteja perustuen käytettävissä olevien sitoutumiskohtien lukumäärään.

Termi "alkyyli", kuten tässä on käytetty, ellei toisin mainita, käsittää tyydyttyneet yksiarvoiset hiilivetyradikaalit, joissa on haarautumattomat, haarautuneet tai sykliset ryhmät tai niiden yhdistelmät.

Termi "alkoksi", kuten tässä on käytetty, ellei toisin mainita, viittaa radikaaleihin, joilla on kaava -O-alkyyli, jossa "alkyyli" on edellä määritelty.

Tämän keksinnön edullisiin yhdisteisiin kuuluvat seuraavat:

5-fluori-1-{3-[4-(4-fluorifenyyli)piperatsin-1-yyli]butyyli}-1,3-dihydrobentsoimidatsol-2-oni;

1-bentsoimidatsol-1-yyli-3-[4-(4-fluorifenyyli)piperatsin-1-yyli]propan-2-oli;

1-(5-klooribentsoimidatsol-1-yyli)-3-[4-(4-fluorifenyyli)piperatsin-1-yyli]propan-2-oli;

1-{3-[4-(4-fluorifenyyli)piperatsin-1-yyli]propyyli}-5-trifluorimetyyli-1H-bentsoimidatsoli;

1-{3-[4-(4-fluorifenyyli)piperatsin-1-yyli]propyyli}-1H-bentsoimidatsoli;

1-{3-[4-(4-fluorifenyyli)piperatsin-1-yyli]propyyli}-3-metyyli-1,3-dihydrobentsoimidatsol-2-oni;

1-bentsoimidatsol-1-yyli-3-(4-o-tolyylipiperatsin-1-yyli)propan-2-oli;

1-bentsoimidatsol-1-yyli-3-(4-m-tolyylipiperatsin-1-yyli)propan-2-oli;

1-bentsoimidatsol-1-yyli-3-(4-p-tolyylipiperatsin-1-yyli)propan-2-oli;

1-bentsoimidatsol-1-yyli-3-{4-kloorifenyyli}fenyyli-metyyli]piperatsin-1-yyli}propan-2-oli;

1-bentsoimidatsol-1-yyli-3-[4-(2-kloorifenyyli)piperatsin-1-yyli]propan-2-oli;

1-bentsoimidatsol-1-yyli-3-[4-(4-kloorifenyyli)piperatsin-1-yyli]propan-2-oli;

1-bentsoimidatsol-1-yyli-3-[4-(3-kloorifenyyli)piperatsin-1-yyli]propan-2-oli;

1-bentsoimidatsol-1-yyli-3-[4-(3-kloorifenyyli)piperatsin-1-yyli]propan-2-oli;

5 1-bentsoimidatsol-1-yyli-3-(4-pyrimidin-2-yyli)piperatsin-1-yyli]propan-2-oli;

1-bentsoimidatsol-1-yyli-3-(4-naftalen-1-yyli)piperatsin-1-yyli]propan-2-oli;

10 1-bentsoimidatsol-1-yyli-3-[4-(3-trifluorimetyyli-fenyyli)piperatsin-1-yyli]propan-2-oli;

1-bentsoimidatsol-1-yyli-3-(4-bentsyyli)piperatsin-1-yyli]propan-2-oli;

1-bentsoimidatsol-1-yyli-3-[4-(2-trifluorimetyyli-bentsyyli)piperatsin-1-yyli]propan-2-oli;

15 1-bentsoimidatsol-1-yyli-3-[4-(2-etoksibentsyyli)piperatsin-1-yyli]propan-2-oli;

1-bentsoimidatsol-1-yyli-3-{4-{3-(3-trifluorimetyyllifenyyli)propyyli}piperatsin-1-yyli}propan-2-oli;

20 1-bentsoimidatsol-1-yyli-3-{4-[2-(3-trifluorimetyyllifenyyli)etyyli]piperatsin-1-yyli}propan-2-oli;

5-fluori-1-{3-[4-(4-fluorifenyyli)piperatsin-1-yyli]propyyli}-2-metyyli-1H-bentsoimidatsoli; ja

5-fluori-1-{3-[4-(4-fluorifenyyli)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yyli]propyyli}-2-metyyli-1H-bentsoimidatsoli.

25 Muihin tämän keksinnön yhdisteisiin kuuluvat seuraavat:

(4-kloori-2-nitrofenyyli)-{3-[4-(4-fluorifenyyli)piperatsin-1-yyli]propyyli}amiini;

30 {3-[4-(4-fluorifenyyli)piperatsin-1-yyli]propyyli}-(2-nitro-4-trifluorimetyyllifenyyli)amiini;

4-kloori-N1-{3-[4-(4-fluorifenyyli)piperatsin-1-yyli]propyyli}bentseeni-1,2-diamiini;

1-(4,5-dikloori-2-nitrofenyyliamino)-3-[4-(4-fluorifenyyli)piperatsin-1-yyli]propan-2-oli;

35 1-[4-(4-fluorifenyyli)piperatsin-1-yyli]-3-(2-fenyylibentsoimidatsol-1-yyli)propan-2-oli;

1-[4-(4-fluorifenyyli)piperatsin-1-yyli]-3-(2-propylibentsoimidatsol-1-yyli)propan-2-oli;

1-[4-(4-fluorifenyyli)piperatsin-1-yyli]-3-(2-metyylibentsoimidatsol-1-yyli)propan-2-oli;

5 5-fluori-1-(3-[4-(4-fluorifenyyli)piperatsin-1-yyli]propyyli)-2-metyyli-1H-bentsoimidatsoli;

5-kloori-1-(3-[4-(4-fluorifenyyli)piperatsin-1-yyli]-2-hydroksipropyyli)-1,3-dihydrobentsoimidatsol-2-oni;

10 5-fluori-1-(3-[4-(4-fluorifenyyli)piperatsin-1-yyli]-2-hydroksipropyyli)-1,3-dihydrobentsoimidatsol-2-oni;

1-bentsoimidatsol-1-yyli-3-[4-(3-metoksifenyyli)piperatsin-1-yyli]propan-2-oli;

1-bentsoimidatsol-1-yyli-3-[4-(4-metoksifenyyli)piperatsin-1-yyli]propan-2-oli;

15 1-bentsoimidatsol-1-yyli-3-(4-fenyylipiperatsin-1-yyli)propan-2-oli;

1-{4-[4-(3-bentsoimidatsol-1-yyli-2-hydroksipropyyli)piperatsin-1-yyli]fenyyli}etanoni;

20 1-(4-bentso[1,3]dioksol-5-yylimetyyllipiperatsin-1-yyli)-3-bentsoimidatsol-1-yylipropan-2-oli;

1-bentsoimidatsol-1-yyli-3-[4-(3,4-dimetyyllifenyyli)piperatsin-1-yyli]propan-2-oli;

4-[4-(3-bentsoimidatsol-1-yyli-2-hydroksipropyyli)piperatsin-1-yyli]fenoli;

25 1-bentsoimidatsol-1-yyli-3-(4-fenetyyllipiperatsin-1-yyli)propan-2-oli;

1-bentsoimidatsol-1-yyli-3-[4-(3-klooripropyyli)piperatsin-1-yyli]propan-2-oli;

30 2-[4-(3-bentsoimidatsol-1-yyli-2-hydroksipropyyli)piperatsin-1-yyli-1-morfolin-4-yylietanoni];

1-(4-bentshydryyllipiperatsin-1-yyli)-3-bentsoimidatsol-1-yylipropan-2-oli;

1-bentsoimidatsol-1-yyli-3-{4-[bis-(4-fluorifenyyli)metyyli]piperatsin-1-yyli}propan-2-oli;

1-bentsoimidatsol-1-yyli-3-[4-(4-nitrofenyyli)piperatsin-1-yyli]propan-2-oli;

4-(3-bentsoimidatsol-1-yyli-2-hydroksipropyyli)piperatsiini-1-karboksyli;

5 5-fluori-1-{3-[4-(4-fluorifenyyli)piperatsin-1-yyli]propyyli}-1H-bentsoimidatsoli;

3-[4-(3-bentsoimidatsol-1-yyli-2-hydroksipropyyli)piperatsin-1-yyli]-1-yyli]-1-fenyylipropan-1-oni;

10 4-[4-(3-bentsoimidatsol-1-yyli-2-hydroksipropyyli)piperatsin-1-yyli]-1-(4-fluorifenyyli)butan-1-oni;

1-bentsoimidatsol-1-yyli-3-[4-(tetrahydrofuran-2-yylimetyyli)piperatsin-1-yyli]propan-2-oli;

[4-(3-bentsoimidatsol-1-yyli-2-hydroksipropyyli)piperatsin-1-yyli]-(tetrahydrofuran-2-yyli)metanoni;

15 [4-(3-bentsoimidatsol-1-yyli-2-hydroksipropyyli)piperatsin-1-yyli]-(2,3-dihydrobentso[1,4]dioksin-2-yyli)metanoni;

20 1-bentsoimidatsol-1-yyli-3-[4-(2,3-dihydrobentso[1,4]dioksin-2-yylimetyyli)piperatsin-1-yyli]propan-2-oli;

1-bentsoimidatsol-1-yyli-3-[4-2-nitrobutyyli)piperatsin-1-yyli]propan-2-oli;

3-[4-(3-bentsoimidatsol-1-yyli-2-hydroksipropyyli)piperatsin-1-yyli]-1-(4-kloorifenyyli)propan-1-oni;

25 1-bentsoimidatsol-1-yyli-3-[4-(5,5-difenyylipent-3-en-1-yyli)piperatsin-1-yyli]propan-2-oli;

5,6-difluori-1-{3-[4-(4-fluorifenyyli)piperatsin-1-yyli]propyyli}-1H-bentsoimidatsoli;

30 1-[3-(4-bentsyylipiperatsin-1-yyli)propyyli]-5-fluori-2-metyyli-1H-bentsoimidatsoli;

1-[3-(4-bentso[1,3]dioksol-5-yylimetyylipiperatsin-1-yyli)propyyli]-5-fluori-2-metyyli-1H-bentsoimidatsoli;

1-{3-[4-(3-kloori-5-trifluorimetyyllipyridin-2-yyli)piperatsin-1-yyli]propyyli}-5-fluori-2-metyyli-1H-bentsoimidatsoli;

35

1- [3- (5-fluori-2-metyylibentsoimidatsol-1-yyli)propyyli]-4- (4-fluorifenyyli)piperidin-4-oli;

1- {3- [4- (4-kloorifenyyli)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yyli]propyyli}-5-fluori-2-metyyli-1H-bentsoimidatsoli;

5 1- {3- [4- (3,5-diklooripyridin-2-yyli)piperatsin-1-yyli]propyyli}-5-fluori-2-metyyli-1H-bentsoimidatsoli;

5-fluori-2-metyyli-1- [3- (4-fenyylipiperatsin-1-yyli)propyyli]-1H-bentsoimidatsoli;

2- [3- (5-fluori-2-metyylibentsoimidatsol-1-yyli)propyyli]-2,3,4,9-tetrahydro-1H-arboliini;

1- {3- [4- (6-klooripyridatsin-3-yyli)piperatsin-1-yyli]propyyli}-5-fluori-2-metyyli-1H-bentsoimidatsoli;

1- {3- [4- (2-kloorifenyyli)piperatsin-1-yyli]propyyli}-5-fluori-2-metyyli-1H-bentsoimidatsoli;

15 6,7-difluori-1- {3- [4- (4-fluorifenyyli)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yyli]propyyli}-2-metyyli-1H-bentsoimidatsoli;

3- [3- (5-fluori-2-metyylibentsoimidatsol-1-yyli)propyyli]-2,3,4,4a,5,6-heksahydro-1H-pyratsino [1,2a]kinoliini;

20 1- {3- [4- (4-kloorifenyyli)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yyli]propyyli}-6,7-difluori-2-metyyli-1H-bentsoimidatsoli;

5-fluori-1- {3- [4- (5-fluoripyriminin-2-yyli)piperatsin-1-yyli]propyyli}-2-metyyli-1H-bentsoimidatsoli;

25 5,6-difluori-1- {3- [4- (4-fluorifenyyli)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yyli]propyyli}-2-metyyli-1H-bentsoimidatsoli;

5-fluori-1- {3- [4- (4-fluorifenyyli)piperatsin-1-yyli]-2,2-dimetyylipropyyli}-2-metyyli-1H-bentsoimidatsoli;

etikkahapon 2- (5-fluori-2-metyylibentsoimidatsol-1-yyli)-1- [4- (4-fluorifenyyli)piperatsin-1-yyli]metyyli]etyyliesteri;

30 1- (5-fluori-2-metyylibentsoimidatsol-1-yyli)-3- [4- (4-fluorifenyyli)piperatsin-1-yyli]propan-2-oli;

5-fluori-1- {3- [4- (4-fluorifenyyli)piperatsin-1-yyli]-2-metyylipropyyli}-2-metyyli-1H-bentsoimidatsoli;

5-fluori-1-{3-[4-(4-fluorifenyyli)piperatsin-1-yyli]-2-metoksipropyli}-2-metyyli-1H-bentsoimidatsoli;

5-fluori-1-{3-[4-(4-fluorifenyyli)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yyli]propyyli}-2-trifluorimetyyli-1H-bentsoimidatsoli;

5-fluori-1-{3-[4-(4-fluorifenyyli)piperatsin-1-yyli]-3-metyylibutyli}-2-metyyli-1H-bentsoimidatsoli;

5-fluori-1-{3-[4-(4-fluorifenyyli)piperatsin-1-yyli]-2-metyylipropyli}-2-metyyli-1H-bentsoimidatsoli;

5-fluori-1-{3-[4-(4-fluorifenyyli)piperatsin-1-yyli]propyyli}-2-trifluorimetyyli-1H-bentsoimidatsoli;

5-fluori-1-{3-[4-(4-fluorifenyyli)piperatsin-1-yyli]butyyli}-2-metyyli-1H-bentsoimidatsoli;

5-fluori-1-{3-[4-(4-fluorifenyyli)piperatsin-1-yyli]butyyli}-2-metyyli-1H-bentsoimidatsoli.

1-bentsimidatsol-1-yyli-3-(4-propyylipiperatsin-1-yyli)propan-2-oli;

1-bentsimidatsol-1-yyli-3-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)propan-2-oli;

1-bentsimidatsol-1-yyli-3-(3-hydroksi-4-etyylipiperatsin-1-yyli)propan-2-oli;

1-bentsimidatsol-1-yyli-3-(4-pyrrolidin-1-yylikarbonyylimetyyli)piperatsin-1-yyli}propan-2-oli;

1-bentsimidatsol-1-yyli-3-(4-t-butylioksikarbonylipiperatsin-1-yyli)propan-2-oli; ja

1-bentsimidatsol-1-yyli-3-[4-(3-bentshydrylipropan-3-ol-1-yyli)piperatsin-1-yyli]propan-2-oli (eli 1-bentsimidatsol-1-yyli-3-[4-(3-hydroksi-3,3-difenyyliprop-1-yyli)]propan-2-oli).

Muihin tämän keksinnön toteutusmuotoihin kuuluvat:

(a) kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R¹ on fenyyli ja se on joko substituoimaton tai substituoitu yhdellä tai kahdella substituentilla, jotka valitaan halogeenista, C₁₋₆-alkyylistä, joka on substituoitu 1 - 3 fluoriatomilla, C₁₋₆-alkoksista, joka on substituoitu 1 - 3 fluoriatomilla, syaanista, -C(=O)R⁸:sta, aryylistä ja heteroaryylistä;

(b) kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R^1 on indanyyli ja se on joko substituoimaton tai substituoitu yhdellä tai kahdella substituentilla, jotka valitaan halogeenista, C_{1-6} -alkyylistä, joka on substituoitu 1 - 3 fluoriatomilla, C_{1-6} -alkoksista, joka on substituoitu 1 - 3 fluoriatomilla, syaanista, $-C(=O)R^8$:sta, aryylistä ja heteroaryylistä;

(c) kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R^1 on nafyyli ja se on joko substituoimaton tai substituoitu yhdellä tai kahdella substituentilla, jotka valitaan halogeenista, C_{1-6} -alkyylistä, joka on substituoitu 1 - 3 fluoriatomilla, C_{1-6} -alkoksista, joka on substituoitu 1 - 3 fluoriatomilla, syaanista, $-C(=O)R^8$:sta, aryylistä ja heteroaryylistä;

(d) kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R^1 on heteroaryyli ja se on joko substituoimaton tai substituoitu yhdellä tai kahdella substituentilla, jotka valitaan halogeenista, C_{1-6} -alkyylistä, joka on substituoitu 1 - 3 fluoriatomilla, C_{1-6} -alkoksista, joka on substituoitu 1 - 3 fluoriatomilla, syaanista, $-C(=O)R^8$:sta, aryylistä ja heteroaryylistä;

(e) kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R^5 , R^6 ja R^7 valitaan itsenäisesti C_{1-6} -alkyylistä, joka on mahdollisesti substituoitu 1 - 3 fluoriatomilla, C_{1-6} -alkoksista, joka on mahdollisesti substituoitu 1 - 3 fluoriatomilla, syaanista ja halogeenista;

(f) kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R^4 on vety;

(g) kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R^4 on C_{1-6} -alkyyli;

(h) kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R^4 on amino;

(i) kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R^4 on $-NHR^{10}$;

(j) kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R^4 on SR^{10} ;

(k) kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R^4 on $-OR^{10}$;

(l) kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R^4 on hydroksi;

(m) kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R^{11} on pois-
sa;

(n) kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R^2 ja R^3
ovat kumpikin vety;

5 (o) kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa yksi tai
molemmat ryhmistä R^2 ja R^3 on hydroksi;

(p) kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R^2 ja R^3
yhdessä muodostavat okso-ryhmän;

10 (q) kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa toinen ryh-
mistä R^2 ja R^3 on C_{1-6} -alkyyli;

(r) kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa X on hiili;

(s) kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa X on typpi;

(t) kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R^4 on happi;

ja

15 (v) kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R^4 on rikki.

Edellä olevat kaavan I mukaiset yhdisteet voivat
sisältää kiraalisia keskuksia ja siksi ne voivat esiintyä
erilaisissa enantiomeerisissa muodoissa. Tämä keksintö
koskee kaikkia optisia isomeerejä ja kaikkia muita kaavan
20 I mukaisten yhdisteiden stereoisomeerejä ja niiden seok-
sia.

Tämä keksintö koskee farmaseuttista koostumusta
sairaustilan hoitamiseksi tai ehkäisemiseksi, joka sai-
raustila valitaan unihäiriöistä, seksuaalisista häiriöistä
25 (mukaan lukien seksuaalinen toimintahäiriö), gastrointes-
tinaalisista häiriöistä, psykoosista, affektiivisesta psy-
koosista, ei-elimellisestä psykoosista, persoonallisuus-
häiriöistä, psykiatrisista mielialahäiriöistä, käytös- ja
impulssihäiriöistä, skitsofreenisista ja skitsoaffektiivis-
30 sista häiriöistä, polydipsiasta, bipolaarisista häiriöis-
tä, dysforisesta maniasta, tuskaisuudesta ja sen kaltai-
sista häiriöistä, liikalihavuudesta, emeesistä, CNS:n bak-
teeri-infektioista, kuten aivokalvotulehdus, oppimishäiri-
öistä, muistihäiriöistä, Parkinsonin taudista, masennuk-
35 sesta, ekstrapyrimidaalisista sivuvaikutuksista neurolep-

tisistä aineista, neuroleptisestä pahanlaatuisesta syndroomasta, hypotalamisista aivolisäkehäiriöistä, kongestiivisesta sydämen toiminnan vajavuudesta, kemikaaliriippuvuuksista, kuten lääke- ja alkoholiriippuvuudet, verisuoni- ja sydän- ja verisuonisairauksista, silmäsairauksista (mukaan lukien viherkaihi), dystoniasta, tardiiivisesta dyskinesiasta, Gilles De La Touretten syndroomasta ja muista hyperkinesioista, dementiaasta, iskemiasta, Parkinsonin taudista, liikehäiriöistä, kuten akatesia, kohonneesta verenpaineesta ja sairauksista, jotka aiheutuvat yliaktiivisesta immuunisysteemistä, kuten allergiat ja tulehdus nisäkkäässä, mukaan lukien ihmisen, joka koostuu käsittää kaavan I mukaisen yhdisteen, tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan, määrän, joka on tehokas tällaisen sairaustilan hoidossa tai ehkäisyssä, ja farmaseuttisesti hyväksyttävän kantajan.

Tämä keksintö koskee myös menetelmää sairaustilan hoitamiseksi tai ehkäisemiseksi, joka sairaustila valitaan unihäiriöistä, seksuaalisista häiriöistä (mukaan lukien seksuaalinen toimintahäiriö), gastrointestinaalisista häiriöistä, psykoosista, affektiivisesta psykoosista, ei-elimellisestä psykoosista, persoonallisuushäiriöistä, psykiatrisista mielialahäiriöistä, käytös- ja impulssihäiriöistä, skitsofreenisista ja skitsoaffektiivisistä häiriöistä, polydipsiasta, bipolaarisista häiriöistä, dysforisesta maniasta, tuskaisuudesta ja sen kaltaisista häiriöistä, liikalihavuudesta, emeesistä, CNS:n bakteeri-infektioista, kuten aivokalvotulehdus, oppimishäiriöistä, muistihäiriöistä, Parkinsonin taudista, masennuksesta, ekstrapyrimidaalisista sivuvaikutuksista neuroleptisistä aineista, neuroleptisestä pahanlaatuisesta syndroomasta, hypotalamisista aivolisäkehäiriöistä, kongestiivisesta sydämen toiminnan vajavuudesta, kemikaaliriippuvuuksista, kuten lääke- ja alkoholiriippuvuudet, verisuoni- ja sydän- ja verisuonisairauksista, silmäsairauksista, dystoniasta,

tardiivisesta dyskinesiasta, Gilles De La Touretten syndroomasta ja muista hyperkinesioista, dementiasta, iske-
miasta, Parkinsonin taudista, liikehäiriöistä, kuten akatesia, kohonneesta verenpaineesta ja sairauksista, jotka
5 aiheutuvat yliaktiivisesta immuunisysteemistä, kuten allergiat ja tulehdus nisäkkäässä, mukaan lukien ihmisen, joka menetelmä käsittää kaavan I mukaisen yhdisteen, tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan, määrän, joka on tehokas tällaisen sairaustilan hoidossa tai ehkäisyssä,
10 antamisen mainitulle nisäkkäälle.

Tämä keksintö koskee myös farmaseuttista koostumusta sairaustilan hoitamiseksi tai ehkäisemiseksi, joka sairaustila valitaan unihäiriöistä, seksuaalisista häiriöistä (mukaan lukien seksuaalinen toimintahäiriö), gastrointestinaalisista häiriöistä, psykoosista, affektiivisesta psykoosista, ei-elimellisestä psykoosista, persoonallisuushäiriöistä, psykiatrisista mielialahäiriöistä, käytös- ja impulssihäiriöistä, skitsofreenisista ja skitsoaffektiivisistä häiriöistä, polydipsiasta, bipolaarisista häiriöistä,
15 tä, dysforisesta maniasta, tuskaisuudesta ja sen kaltaisista häiriöistä, liikalihavuudesta, emeesistä, CNS:n bakteeri-infektioista, kuten aivokalvotulehdus, oppimishäiriöistä, muistihäiriöistä, Parkinsonin taudista, masennuksesta, ekstrapyrimidaalisista sivuvaikutuksista neuroleptisistä aineista, neuroleptisestä pahanlaatuisesta syndroomasta, hypotalamisista aivolisäkehäiriöistä, kongesttiivisesta sydämen toiminnan vajavuudesta, kemikaaliriippuvuuksista, kuten lääke- ja alkoholiriippuvuudet, verisuoni- ja sydän- ja verisuonisairauksista, silmäsairauksista (mukaan lukien viherkaihi), dystoniasta, tardiivisesta dyskinesiasta, Gilles De La Touretten syndroomasta ja muista hyperkinesioista, dementiasta, iskemiasta, Parkinsonin taudista, liikehäiriöistä, kuten akatesia, kohonneesta verenpaineesta ja sairauksista, jotka aiheutuvat
20 yliaktiivisesta immuunisysteemistä, kuten allergiat ja

tulehdus nisäkkäässä, mukaan lukien ihmisen, joka koostumus käsittää kaavan I mukaisen yhdisteen, tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan, dopaminergisesti tehokkaan määrän ja farmaseuttisesti hyväksyttävän kantajan.

5 Tämä keksintö koskee myös menetelmää sairaustilan hoitamiseksi tai ehkäisemiseksi, joka sairaustila valitaan unihäiriöistä, seksuaalisista häiriöistä (mukaan lukien seksuaalinen toimintahäiriö), gastrointestinaalisista häiriöistä, psykoosista, affektiivisesta psykoosista, ei-elimellisestä psykoosista, persoonallisuushäiriöistä, psykiatrisista mielialahäiriöistä, käytös- ja impulssihäiriöistä, skitsofreenisista ja skitsoaffektiivisistä häiriöistä, polydipsiasta, bipolaarisista häiriöistä, dysforisesta maniasta, tuskaisuudesta ja sen kaltaisista häiriöistä, 10 liikalihavuudesta, emeesistä, CNS:n bakteeri-infektioista, kuten aivokalvotulehdus, oppimishäiriöistä, muistihäiriöistä, Parkinsonin taudista, masennuksesta, ekstrapyrimidaalisista sivuvaikutuksista neuroleptisistä aineista, neuroleptisestä pahanlaatuisesta syndroomasta, 20 hypotalamisista aivolisäkehäiriöistä, kongestiivisesta sydämen toiminnan vajavuudesta, kemikaaliriippuvuuksista, kuten lääke- ja alkoholiriippuvuudet, verisuoni- ja sydän- ja verisuonisairauksista, silmänsairauksista (mukaan lukien viherkaihi), dystoniasta, tardiivisesta dyskinesiasta, 25 Gilles De La Touretten syndroomasta ja muista hyperkinesioista, dementiasta, iskemiasta, Parkinsonin taudista, liikehäiriöistä, kuten akatesia, kohonneesta verenpaineesta ja sairauksista, jotka aiheutuvat yliaktiivisesta immuunisysteemistä, kuten allergiat ja tulehdus nisäkkäässä, 30 mukaan lukien ihmisen, joka menetelmä käsittää kaavan I mukaisen yhdisteen, tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan, dopaminergisesti tehokkaan määrän antamisen mainitulle nisäkkäälle.

35 Tämä keksintö koskee myös farmaseuttista koostumusta sairauden tai sairaustilan hoitamiseksi tai ehkäisemi-

seksi, joiden hoito tai ehkäisy voidaan saada aikaan tai helpottaa muuttamalla (so. lisäämällä tai vähentämällä) dopamiinivälitteistä neurotransmissiota nisäkkäässä, mukaan lukien ihmisen, joka koostumus käsittää dopaminergisesti tehokkaan määrän kaavan I mukaista yhdistettä, tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa, ja farmaseuttisesti hyväksyttävän kantajan.

Tämä keksintö koskee myös menetelmää sairauden tai sairaustilan hoitamiseksi tai ehkäisemiseksi, joiden hoito tai ehkäisy voidaan saada aikaan tai helpottaa muuttamalla (so. lisäämällä tai vähentämällä) dopamiinivälitteistä neurotransmissiota nisäkkäässä, mukaan lukien ihmisen, joka menetelmä käsittää dopaminergisesti tehokkaan määrän kaavan I mukaista yhdistettä, tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa, antamisen mainitulle nisäkkäälle.

Tämä keksintö koskee myös farmaseuttista koostumusta sairaustilan hoitamiseksi tai ehkäisemiseksi, joka sairaustila valitaan unihäiriöistä, seksuaalisista häiriöistä (mukaan lukien seksuaalinen toimintahäiriö), gastrointestinaalisista häiriöistä, psykoosista, affektiivisesta psykoosista, ei-elimellisestä psykoosista, persoonallisuushäiriöistä, psykiatrisista mielialahäiriöistä, käytös- ja impulssihäiriöistä, skitsofreenisista ja skitsoaffektiivisistä häiriöistä, polydipsiasta, bipolaarisista häiriöistä, dysforisesta maniasta, tuskaisuudesta ja sen kaltaisista häiriöistä, liikalihavuudesta, emeesistä, CNS:n bakteeri-infektioista, kuten aivokalvotulehdus, oppimishäiriöistä, muistihäiriöistä, Parkinsonin taudista, masennuksesta, ekstrapyrimidaalisista sivuvaikutuksista neuroleptisistä aineista, neuroleptisestä pahanlaatuisesta syndroomasta, hypotalamisista aivolisäkehäiriöistä, kongesttiivisesta sydämen toiminnan vajavuudesta, kemikaaliriippuvuuksista, kuten lääke- ja alkoholiriippuvuudet, verisuoni- ja sydän- ja verisuonisairauksista, silmäsairauksista (mukaan lukien viherkaihi), dystoniasta, tardiivi-

sesta dyskinesiasta, Gilles De La Touretten syndroomasta ja muista hyperkinesioista, dementiasta, iskemiasta, Parkinsonin taudista, liikehäiriöistä, kuten akatesia, kohonneesta verenpaineesta ja sairauksista, jotka aiheutuvat yliaktiivisesta immuunisysteemistä, kuten allergiat ja tulehdus nisäkkäässä, mukaan lukien ihmisen, joka koostuu käsittää D4-reseptorisitoutumisen tehokkaan määrän kaavan I mukaista yhdistettä, tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa, ja farmaseuttisesti hyväksyttävän kantajan.

Tämä keksintö koskee myös menetelmää sairaustilan hoitamiseksi tai ehkäisemiseksi, joka sairaustila valitaan unihäiriöistä, seksuaalisista häiriöistä (mukaan lukien seksuaalinen toimintahäiriö), gastrointestinaalisista häiriöistä, psykoosista, affektiivisesta psykoosista, ei-elimellisestä psykoosista, persoonallisuushäiriöistä, psykiatrisista mielialahäiriöistä, käytös- ja impulssihäiriöistä, skitsofreenisista ja skitsoaffektiivisistä häiriöistä, polydipsiasta, bipolaarisista häiriöistä, dysforisesta maniasta, tuskaisuudesta ja sen kaltaisista häiriöistä, liikalihavuudesta, emeesistä, CNS:n bakteeri-infektioista, kuten aivokalvotulehdus, oppimishäiriöistä, muistihäiriöistä, Parkinsonin taudista, masennuksesta, ekstrapyrimidaalisista sivuvaikutuksista neuroleptisistä aineista, neuroleptisestä pahanlaatuisesta syndroomasta, hypotalamisista aivolisäkehäiriöistä, kongestiivisesta sydämen toiminnan vajavuudesta, kemikaaliriippuvuuksista, kuten lääke- ja alkoholiriippuvuudet, verisuoni- ja sydän- ja verisuonisairauksista, silmäsairauksista (mukaan lukien viherkaihi), dystoniasta, tardiivisesta dyskinesiasta, Gilles De La Touretten syndroomasta ja muista hyperkinesioista, dementiasta, iskemiasta, Parkinsonin taudista, liikehäiriöistä, kuten akatesia, kohonneesta verenpaineesta ja sairauksista, jotka aiheutuvat yliaktiivisesta immuunisysteemistä, kuten allergiat ja tulehdus nisäkkääs-

sä, mukaan lukien ihmisen, joka menetelmä käsittää D4-reseptorisitoutumisen tehokkaan määrän kaavan I mukaista yhdistettä, tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa, antamisen mainitulle nisäkkäälle.

5 Tämä keksintö koskee myös farmaseuttista koostumusta sairauden tai sairaustilan hoitamiseksi tai ehkäisemiseksi, joiden hoito tai ehkäisy voidaan saada aikaan tai helpottaa muuttamalla dopamiinivälitteistä neurotransmissiota nisäkkäässä, mukaan lukien ihmisen, joka koostumus
10 käsittää D4-reseptorisitoutumisen tehokkaan määrän kaavan I mukaista yhdistettä, tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa, ja farmaseuttisesti hyväksyttävän kantajan.

Tämä keksintö koskee myös menetelmää sairauden tai sairaustilan hoitamiseksi tai ehkäisemiseksi, joiden hoito
15 tai ehkäisy voidaan saada aikaan tai helpottaa muuttamalla dopamiinivälitteistä neurotransmissiota nisäkkäässä, mukaan lukien ihmisen, joka menetelmä käsittää D4-reseptorisitoutumisen tehokkaan määrän kaavan I mukaista yhdistettä, tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa, antamisen mainitulle nisäkkäälle.
20

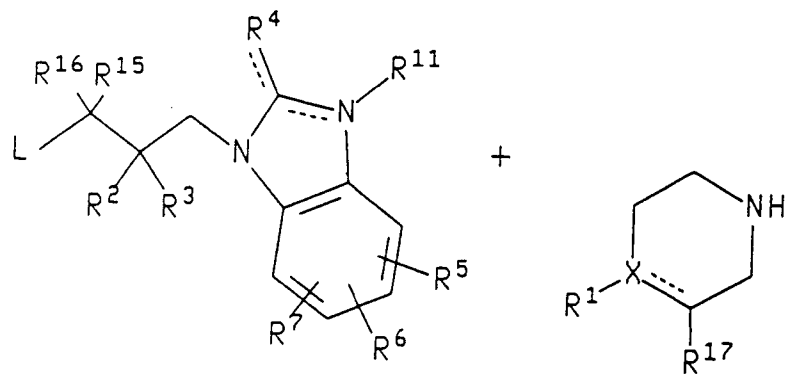
Termi "dopaminergisesti tehokas määrä", kuten tässä on käytetty, viittaa yhdisteen määrään, joka on riittävä inhiboimaan dopamiinin sitoutumista dopamiinireseptoriin saamalla aikaan muutos (so. lisäämällä tai vähentämällä)
25 dopamiinivälitteisessä neurotransmissiossa.

Keksinnön yksityiskohtainen kuvaus

Kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistus kuvataan alla. Reaktiokaavioissa ja niitä seuraavassa keskustelussa, X , $R^1 - R^{11}$, $R^{15} - R^{17}$ ja pisteviivat kaikissa kaavoissa
30 ovat edellä määriteltäviä.

Kaavio 1

5



10

II

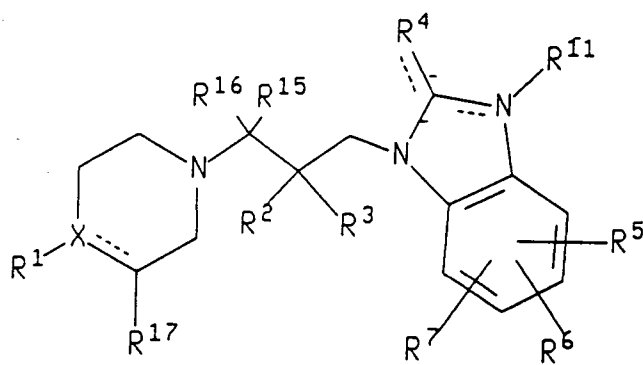
III

15

20

25

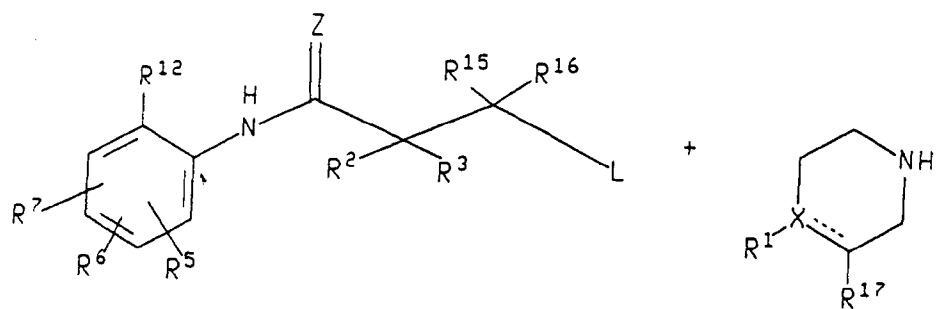
30



I

Kaavio 2

5



10

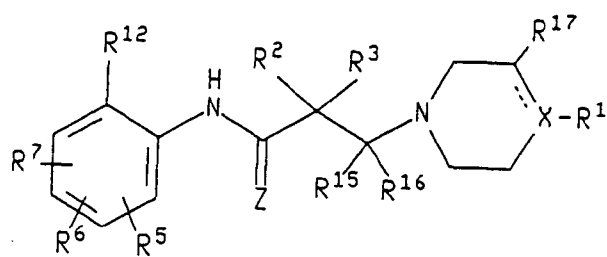
IV

III

15

20

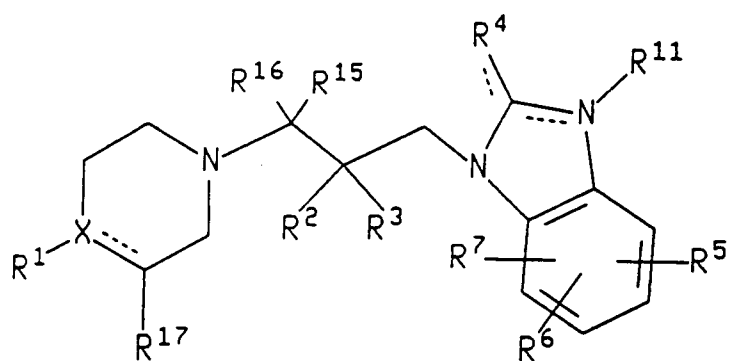
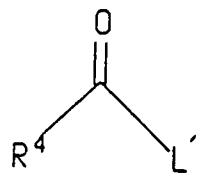
25



V

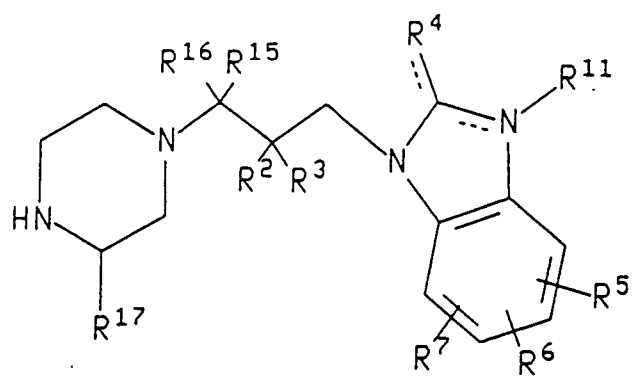
Kaavio 2 (jatkuu)

V
(Z=H,H)

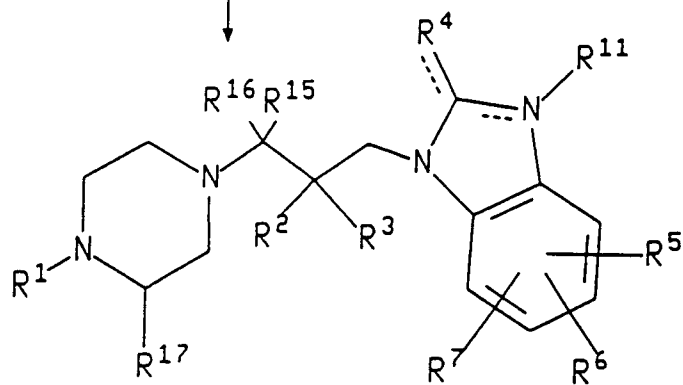


I

Kaavio 3



VI

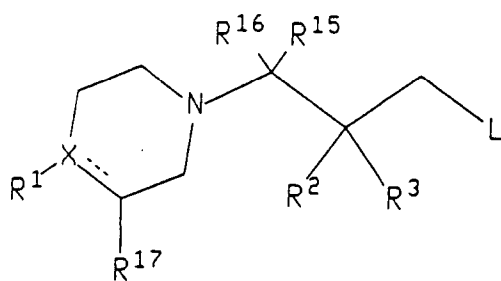
 R^1L' 

IA

25

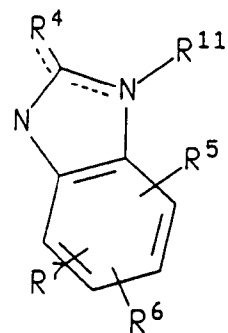
Kaavio 4

5



10

VII



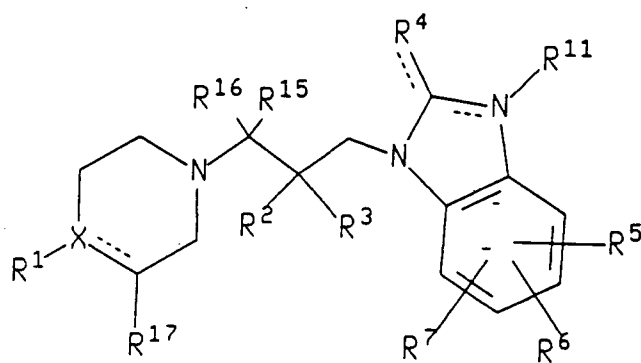
VIII

15

20

25

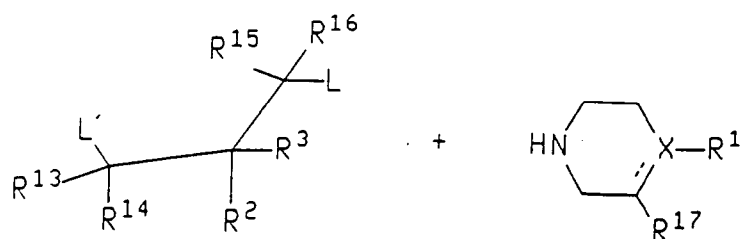
30



I

Kaavio 5

5

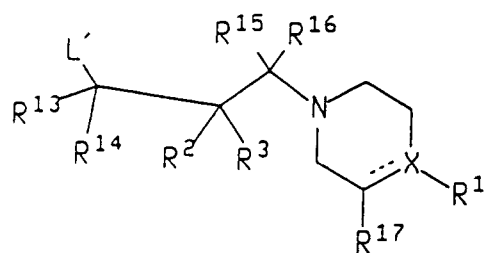


10

XI

III

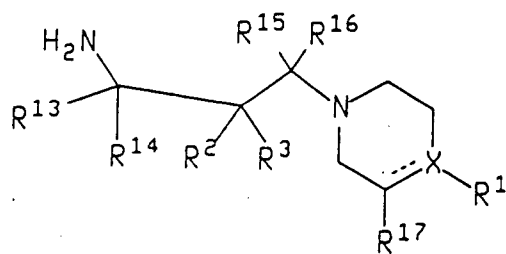
15



20

IX

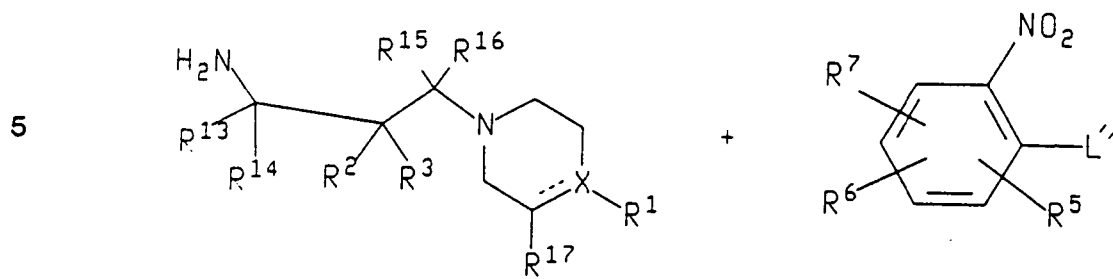
25



30

X

Kaavio 5 (jatkuu)

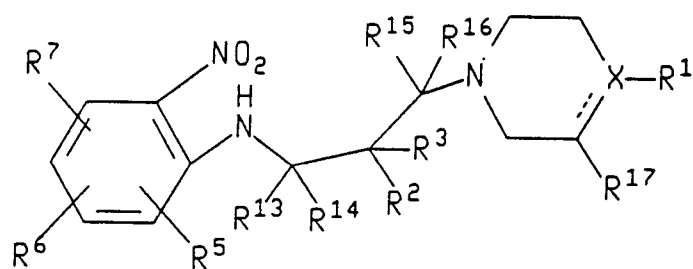


X

XII

10

15



20

V'

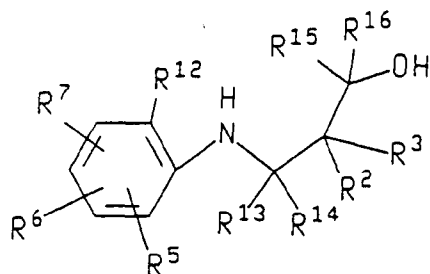
25

I

(R¹³ ja R¹⁴ = vety)

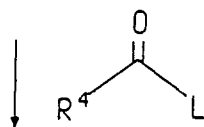
Kaavio 6

5

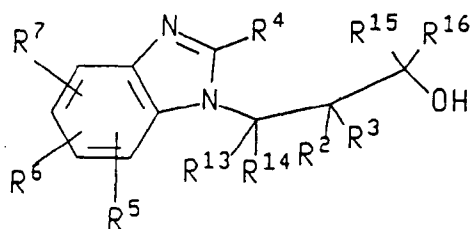


10

XIII



15

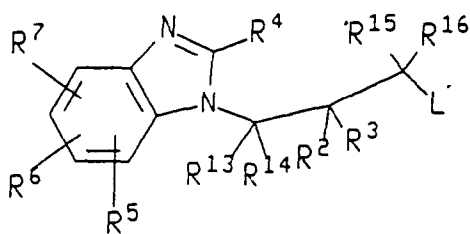


20

XIV



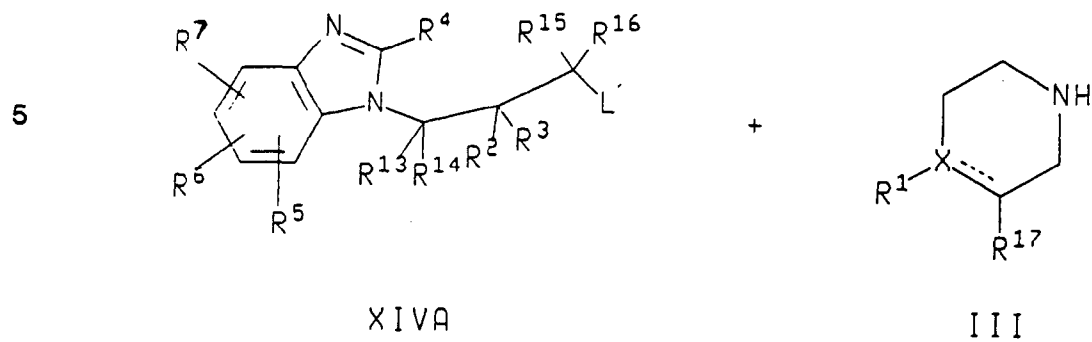
25



30

XIVa

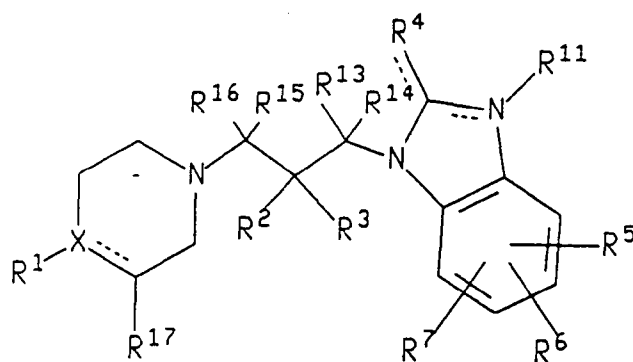
Kaavio 6 (jatkuu)



10

15

20



I

25

(R¹² ja R¹⁴ = vety)

Viitaten kaavioon 1, kaavan II mukainen yhdiste, jossa L on poistuva ryhmä, saatetaan reagoimaan kaavan III mukaisen yhdisteen kanssa, jolloin muodostuu vastaava kaavan I mukainen yhdiste. Sopiviin poistuviin ryhmiin kuuluvat kloori, bromi, jodi, -O-C₁₋₆-alkyyylisulfonyyli ja -O-aryylisulfonyyli (esim. -O-fenyylisulfonyyli, -O-naf-tyylisulfonyyli tai -O-paranitrofenyyylisulfonyyli). Lisäksi toinen ryhmistä R² ja R³ yhdisteessä II voi olla happi ja voi yhdessä hiilen kanssa, johon se on liittynyt, ja L:n kanssa muodostaa epoksiryhmän, kun taas toinen ryhmistä R² ja R³ tällaisessa tapauksessa valitaan merkityksistä, jotka annetaan yllä näille substituentteille. Tämä reaktio suoritetaan yleensä inertissä polaarisisä liuottimessa, kuten alempi alkoholi, syklinen tai asyklinen alkyyliektoni (esim. etanoli tai asetoni), alkyylieeteri (esim. etyyliasetatti), syklinen tai asyklinen mono- tai dialkyyliaamidi (esim. N-metyylipyridin-2-oni tai dimetyyliformamidi (DMF)), syklinen tai asyklinen alkyylieetteri (esim. tetrahydrofuraani (THF) tai di-isopropyylietteri), tai kahden tai useamman edellä mainitun liuottimen seoksessa, lämpötilassa noin 0 - 150 °C. Se suoritetaan edullisesti etanolissa lämpötilassa noin 0 °C - liuottimen palautusjäähdetyslämpötila. Haptoakseptorin, kuten alkalikarbonaatin tai tertiäärin amiinin, läsnäolo voi olla hyödyllistä.

Viitaten kaavioon 2, kaavan I mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa myös seuraavalla tavalla. Yhdiste, jolla on kaava IV, jossa R¹² valitaan NO₂:sta, NH₂:sta, ureidosta, tioureidosta ja -NH(C=O)-Q:sta, jossa Q on vety, C₁₋₄-alkyyli, ariyli tai heteroaryyli, jossa ariyli ja heteroaryyli ovat määriteltäjä kuten R¹:n määritelmässä edellä, Z merkitsee yhtä happiatomia tai kahta vetyatomia (kukin sitoutunut yksinkertaisesti hiileen, johon Z on liittynyt) ja L merkitsee sopivaa poistuvaa ryhmää, kuten edellä on määritetty, saatetaan reagoimaan kaavan III mukaisen yhdisteen

kanssa, jolloin muodostuu kaavan V mukainen välituoteyhdiste. Tämä reaktio suoritetaan tyypillisesti inertissä polaarisisä liuottimessa, kuten niissä, jotka on kuvattu edellä reaktiokaaviolle 1, lämpötilassa noin 0 - 150 °C. Edullinen liuotin on etanoli ja edullinen lämpötila noin 0 °C - liuottimen palautusjäähdytyslämpötila. Kuten reaktiokaaviossa 1, happoakseptoreiden, kuten alkalikarbonaattien ja tertiääristen amiinien, lisäys voi olla hyödyllistä.

Välituotteet, joilla on kaava V, jossa Z on happi, täytyy muuttaa vastaaviksi yhdisteiksi, joissa Z on (H,H). Tämä voidaan saada aikaan käyttäen mitä tahansa useista pelkistyksen standardimenetelmistä, jotka ovat alalla hyvin tunnettuja, esim. saattamalla yhdiste, jolla on kaava V, jossa Z on happi, reagoimaan litiumlumiinihydridin liuoksen kanssa THF:ssä (sisältää edullisesti 5 mooliekvivalenttia) THF-liuottimessa.

Välituote, jolla on kaava V, jossa Z on (H,H), voidaan muuttaa, joko in situ tai eristyksen jälkeen, vastaavaksi kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi saattamalla se reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava $R^4-C(=O)-L'$, jossa L' on sopiva poistuva ryhmä (esim. kloori, bromi, jodi, fluori, amino, $-O-C_{1-6}$ -alkyyli-sulfonyyli tai -O-aryyli-sulfonyyli, jossa aryyli valitaan fenyylistä, naftyylistä ja paranitrofenyylistä), ja mahdollisen dehydratointireagenssin kanssa. Sopiviin liuottimiin tätä reaktiota varten kuuluvat inertit polaariset liuottimet, kuten sykliset ja asykliset alkyylieetterit (esim. di-isopropyylieetteri ja THF), alkyyliesterit (esim. etyyliasetaatti), sykliset ja asykliset alkyyliketoni (esim. etanoli ja asetoni), pyridiinijohdannaiset (esim. lutidiini ja kollidiini), halogenoidut liuottimet (esim. metyleenikloridi ja dikloorietaani) ja sykliset, asykliset N-,N-dialkyylialkyylamidit (esim. DMF ja N-metyyli-2-pyrrolidinoni (NMP) ja asykliset alkyylamidit (esim. formamidi tai asetamidi). Reaktioläm-

pötila voi olla alueella noin 0 - 150 °C. Edullisesti reagoivat yhdisteet (V ja $R^4-C(=O)-L'$ saatetaan aluksi reagoimaan noin 0 °C:ssa ja viedään hitaasti noin reaktioseoksen palautusjäähdytyslämpötilaan. Haptoakseptoreiden, kuten

5 alkalikarbonaatit ja tertiääriset amiinit, lisäys voi myös olla hyödyllistä. Dehydratointiaineen lisäys voi myös olla hyödyllistä.

Kaavio 3 havainnollistaa meentelmän yhdisteiden valmistamiseksi, joilla on kaava I, jossa X on tyyppi ja R^1

10 on muu kuin vety. Näihin yhdisteisiin viitataan kaaviossa 3 ja tämän jälkeen "kaavan IA mukaisina yhdisteinä". Viitaten kaavioon 3, tällaiset yhdisteet voidaan valmistaa saattamalla vastaavat yhdisteet, joissa R^1 on vety, reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava R^1L' , jossa R^1 on muu

15 kuin vety ja L' on sopiva poistuva ryhmä, kuten edellä on määriteltä. Sopiviin liuottimiin tätä reaktiota varten kuuluvat sykliset ja asykliset mono- ja dialkyylimidit (esim. DMF tai N-metyyli-2-pyrrolidinoni) ja alempi alkolit ja seokset, jotka muodostuvat kahdesta tai useammas-

20 ta edellä mainittujen luokkien liuottimesta. Etanoli ja N-metyyli-2-pyrrolidinoni ovat edullisia liuottimia. Reaktiolämpötila voi vaihdella noin 0 - 150 °C, ja on edullisesti välillä noin 0 °C - liuottimen palautusjäähdytyslämpötila. Haptoakseptorin, kuten alkalimetallikarbonaatti tai tertiäärinen amiini, lisäys voi olla hyödyllistä.

Vaihtoehtoinen menetelmä kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi havainnollistetaan kaaviossa 4. Viitaten kaavioon 4, yhdiste, jolla on kaava VII, jossa L on poistuva ryhmä, saatetaan reagoimaan kaavan VIII mukaisen yhdisteen kanssa, jolloin saadaan kaavan I mukainen

30 yhdiste. Esimerkkejä sopivista poistuvista ryhmistä ovat kloori, bromi, jodi, $-O-C_{1-6}$ -alkyyliisulfonyyli ja $-O$ -aryyliisulfonyyli, jossa aryyli voi olla esimerkiksi fenyyli, naftyyli tai paranitrofenyyli. Lisäksi toinen ryhmistä R^2 ja R^3 kaavassa VI voi olla happi ja voi muodostaa yhdessä

35

hiilen kanssa, johon se on liittynyt, ja L:n kanssa epok-
siryhmän. Tällaisessa tapauksessa toinen ryhmistä R^2 ja R^3
valitaan merkityksistä, jotka on annettu edellä näiden
substituenttien määritelmässä. Tämä reaktio suoritetaan
5 yleensä käyttäen samanlaisia liuottimia ja samalaisissa
olosuhteissa kuin ne, jotka on kuvattu edellä kaavion 3
reaktiolle.

Kaavan II mukaiset yhdisteet ovat joko kaupallises-
ti saatavia tai ne voidaan valmistaa alan ammattimiehen
10 hyvin tuntemilla menetelmillä kaavan IV mukaisista yhdis-
teistä. Kaavan II mukaisen yhdisteen valmistus kaavan IV
mukaisesta yhdisteestä valaistaan esimerkillä 2.

Kaavan IV mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa me-
netelmillä, jotka ovat samanlaisia kuin ne, jotka kuvataan
15 seuraavissa kirjallisuusviitteissä: J. Org. Chem., 38,
3498-3502 (1973) ja J. Chem. Soc. (C), 2364-2366 (1971).
Kaavan IV mukaisten yhdisteiden synteesi voidaan saada
aikaan esimerkiksi saattamalla tunnettu aniliinijohdannai-
nen, joka sisältää R^{12} -substituentin orto-asemassa, reagoi-
20 maan substituoidun tai substituomattoman propyyli-ryhmän
siirtoaineen kanssa. Tällainen synteesi kuvataan esimer-
kissä 8.

Yhdisteet, joilla on yleinen kaava III, jossa X on
typpi, voidaan valmistaa saattamalla kaupallisesti saatava
25 piperatsiini reagoimaan aryyli-siirtoreagenssien kanssa,
kuten esimerkiksi 4-nitrofluoribentseeni, 2-nitrofluori-
bentseeni tai samankaltaiset reagenssit, minkä jälkeen
hyvin tunnetuilla menetelmillä, jotka sallivat nitroryhmän
vaihdon muita substituentteja vastaan. Yhdisteet, joilla
30 on yleinen kaava III, jossa X on typpi, voidaan myös val-
mistaa saattamalla kaupallisesti saatava piperatsiini rea-
goimaan heteroaryyli-siirtoreagenssien kanssa, kuten esi-
merkiksi 2-kloori- tai 2-S-metyylimerkaptopyrimidiinijoh-
dannaisten, 2-kloori- tai 2-bromipyridiinijohdannaisten,
35 2-kloori- tai 2-fluoripyridatsiinijohdannaisten, 3-kloori-

isobentsotiatsolijohdannaisten, 3-kloori-isobentso-oksatsolijohdannaisten, 3-kloori-indatsolijohdannaisten tai samankaltaisten reagenssien. Nämä reaktiot suoritetaan edullisesti seosten muodossa, jotka sisältävät, jos halutaan, 5 syklisten ja asyklisten mono- ja dialkyyliamidien ja C_{1-4} -alkoholien yhdistelmät, tai inerttien orgaanisten liuottimien, kuten sykliset ja asykliset alkyylieetterit (esim. dietyyli ja THF), sykliset ja asykliset alkyylesterit (esim. etyyliasetaatti ja gama-butyrolaktonit), sykliset 10 ja asykliset alkyyliketoneit (esim. asetoni ja sykloheksanoni), pyridiinijohdannaiset tai halogenoidut liuottimet, lämpötiloissa alueella noin 0 - 150 °C, edullisesti lämpötilassa noin 0 °C - reaktioseoksen palautusjäähdytyslämpötila. Hapokseiden, kuten alkalikarbonaattien, 15 tertiääristen amiinien tai samankaltaisten reagenssien, lisäksi samoin dehydratointireagenssien lisäksi voi olla hyödyllistä.

Yhdisteet, joilla on kaava III, jossa X on hiili, voidaan valmistaa saattamalla kaupallisesti saatava 4-piperidinoni reagoimaan aryylisiirtoreagenssien kanssa, kuten esimerkiksi aryyli-grignardit tai samankaltaiset reagenssit, ja dehydratoimalla vastaavat bentsyylialkoholivälituotteet. Yhdisteet, joilla on yleinen kaava III, jossa 20 X on CH, voidaan valmistaa saattamalla kaupallisesti saatava 4-piperidinoni reagoimaan aryylisiirtoreagenssien kanssa, kuten esimerkiksi aryyli-grignardit tai samankaltaiset reagenssit, ja hydraamalla vastaavat bentsyylialkoholivälituotteet joko platinaoksidilla tai palladiumilla hiilellä.

Yhdisteet, joilla on yleinen rakenne VI, voidaan valmistaa saattamalla yleisen kaavan II mukaiset yhdisteet reagoimaan piperatsiinin tai 1-t-butoksykarbonyylipiperatsiinin kanssa, kuten esitetään esimerkissä 9, edullisesti seoksen muodossa, joka sisältää C_{1-4} -alkoholien, syklisten 35 ja asyklisten mono- ja dialkyyliamidien yhdistelmiä, tai

inerttejä orgaanisia liuottimia, kuten syklisiä ja asyklisiä alkyylieettereitä, syklisiä ja asyklisiä alkyylimestereitä, syklisiä ja asyklisiä alkyyliketoneja, pyridiinijohdannaisia tai halogenoituja liuottimia, lämpötiloissa alueella noin 0 - 150 °C, edullisesti noin 0 °C - liuotinseoksen palautusjäähdytyslämpötila. Haptoakseptoreiden, kuten alkalikarbonaattien, tertiääristen amiinien tai samankaltaisten reagenssien, lisäys voi olla hyödyllistä. Vastaavat piperatsiinivälituotteet (joilla on erilainen substituutiotyyppi) voidaan muodostaa saattamalla edellä mainitun reaktion tuotteet reagoimaan sopivan aryyliisiirtoreagenssin kanssa, kuten esimerkiksi 4-nitrofluoribentseeni, 2-nitrofluoribentseeni tai samankaltaiset reagenssit, minkä jälkeen hyvin tunnetuilla menetelmillä, jolloin sallitaan nitroryhmän vaihto muita substituentteja vastaan. Tällaiset vastaavat piperatsiinivälituotteet voidaan valmistaa myös saattamalla muut välituotteet reagoimaan heteroaryyliisiirtoreagenssien kanssa, kuten esimerkiksi 2-kloori- tai 2-S-metyylimmerkaptopyrimidiinijohdannaisten, 2-kloori- tai 2-bromipyridiinijohdannaisten, 2-kloori- tai 2-fluoripyridatsiinijohdannaisten, 3-klooriisobentsotiatsolijohdannaisten, 3-klooriisobentso-oksatsolijohdannaisten, 3-klooriindatsolijohdannaisten tai samankaltaisten reagenssien kanssa. Näiden reaktioiden edulliset olosuhteet ovat samanlaiset kuin ne, jotka on kuvattu esimerkissä 11.

Samalla tavalla kaavan VII mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa saattamalla kaavan III mukaiset yhdisteet reagoimaan yhdisteiden kanssa, joilla on yleinen kaava $L^2-CH_2-CH(R^2)CH(R^3)-CH_2-L^3$, jossa kukin L^2 ja L^3 on poistuva ryhmä, joka esimerkiksi valitaan itsenäisesti kloorista, bromista, jodista, O-alkyyylisulfonyylistä ja O-aryylisulfonyylistä, jossa aryyli voi olla esimerkiksi fenyyli, naftyyli tai paranitrofenyyli. Lisäksi toinen ryhmistä R^2 ja R^3 edellä olevassa yhdisteessä voi olla happi ja voi

yhdessä hiilen kanssa, johon se on liittynyt, ja L^2 :n tai L^3 :n kanssa muodostaa epoksiryhmän, kun taas muu ryhmä R^2 ja R^3 , tällaisessa tapauksessa, valitaan merkityksistä, joka annetaan edellä näille substituentteille. Reaktioseos voi sisältää yhden tai useamman inertin orgaanisen liuotimen, kuten sykliset ja asykliset alkyylieetterit, sykliset ja asykliset alkyylesterit, sykliset ja asykliset alkyyliketoneit, pyridiinijohdannaiset, halogenoidut liuottimet tai sykliset ja asykliset N-,N-dialkyylialkyylamiinit. Reaktiolämpötila voi vaihdella alueella noin 0 - 150 °C. Reaktio suoritetaan edullisesti lämpötilassa noin 0 °C - reaktioseoksen palautusjäähdytyslämpötila. Haptoakseptorin, kuten alkalikarbonaatin, tertiäärisen amiinin tai samankaltaisen reagenssin, lisäys voi olla hyödyllistä.

Kaavan VIII mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa kirjallisuudessa tunnettujen menetelmien mukaisesti, kuten esimerkiksi kuvataan julkaisuissa J. Chem. Soc., s. 1396 (1949), Synth. Commun., 5, s. 461 (1975), J. Amer. Chem. Soc., 73, s. 4297 (1951) tai J. Chem. Soc., 39, s. 3155 (1951).

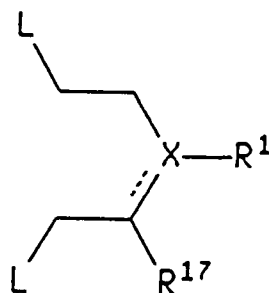
Kaavio 5 havainollistaa vaihtoehtoisen menetelmän kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi. Viitaten kaavioon 5 kaavan IX mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa kirjallisuudessa tunnettujen menetelmien mukaisesti, kuten esimerkiksi kuvataan seuraavissa viitteissä: J. Chem. Soc., ss. 1396 (1949); Synth. Commun., 5, ss. 461 (1975); J. Amer. Chem. Soc., 73, ss. 4297 (1951) ja J. Chem. Soc., 39, ss. 3155 (1951). Ne voidaan valmistaa myös, kuten esitetään kaaviossa 5, saattamalla kaavan XI mukainen muuten mahdollisesti substituoitu kaavan XI mukainen C_{3-4} -alkyylijohtannainen reagoimaan kaavan III mukaisen yhdisteen kanssa. Rakenteessa XI, L ja L' ovat edellä määritellyjä ja L' voi mahdollisesti olla nitroryhmä tai suojattu aminoryhmä, kuten R^{13} ja R^{14} ovat molemmat vetyjä; R^2 ja R^3

ovat edellä määriteltyjä ja toinen ryhmistä R^2 ja R^3 voi olla happi ja voi yhdessä hiilen kanssa, johon se on liittynyt ja joko L:n tai L':n kanssa muodostaa epoksiryhmän; ja R^{13} ja R^{14} ovat molemmat vetyjä paitsi, että
 5 -CL'R¹³R¹⁴-ryhmä voi mahdollisesti olla syaaniryhmä (so. jossa L' on typpi ja R^{13} ja R^{14} merkitsevät sidoksia mieluummin kuin radikaaleja).

Nämä reaktiot voidaan suorittaa sopivasti liuottimissa, kuten alkoholeissa, syklisissä ja asyklisissä alkyliketoneissa, syklisissä ja asyklisissä alkyliesterissä, syklisissä ja asyklisissä mono- ja dialkyliamideissa, asetonitriilissä ja syklisissä ja asyklisissä alkylietterissä, tai tällaisten liuottimien seoksissa, lämpötiloissa noin 0 - 150 °C, edullisesti noin 0 °C - liuottimen
 10 palaustusjäähdytyslämpötila. Haptoakseptorin, kuten alkalikarbonaatin, tertiäärin amiinin tai samankaltaisen reagenssin, läsnäolo voi olla hyödyllistä.

Kaikille rakenteille, jotka kuvataan kaavioissa 5 ja 6, R^{13} ja R^{14} ovat edellä määriteltyjä. Siten kaikille
 20 tällaisille rakenteille, jotka eivät sisällä ryhmää -CL'R¹³R¹⁴, sekä R^{13} että R^{14} ovat vetyjä.

Vaihtoehtoisesti yleisen kaavan IX mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa yleisen kaavan XI mukaisista yhdisteistä, kuten edellä on määritelty, saattamalla jälkimmäiset yhdisteet reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava



XVI

jossa L on määritelty kuten edellä. Sopivat ja edulliset liuottimet ja olosuhteet tälle reaktiolle ovat samanlaiset kuin ne, jotka kuvataan edellä tai kaavan XI ja III mukaisen yhdisteiden reaktiolle.

5 Kaavan XVI mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa menetelmillä, jotka ovat analogisia esimerkin 23A kanssa.

Kaavan IX mukaiset yhdisteet voidaan muuttaa vastaaviksi kaavan X mukaisiksi yhdisteiksi seuraavasti. Kun L' on suojattu aminoryhmä (esimerkiksi, kun typpisuojattu ryhmä on bentsyyli, bentsyylioksidikarbonyyli, t-butoksidikarbonyyli tai trityyli), suojaryhmä voidaan poistaa käyttäen joko hydrausta tai happamia suojauksen poiston olosuhteita. Kun L' on aminoryhmä, joka on suojattu ftalimidoryhmällä, suojaryhmä voidaan poistaa sopivasti käyttäen standardi hydrausolosuhteita. Kun L' on nitroryhmä, kaavan X mukainen yhdiste voidaan muodostaa pelkistämällä kaavan IX mukainen yhdiste käyttäen tavanomaisia pelkistysmenetelmiä. Esimerkiksi pelkistys voidaan saada aikaan käyttäen hydridireagenssia, kuten litiumalumiinihydridiä tai borania, tai käyttäen vetykaasua katalyytin, kuten Raney-nikkelin, platinaoksidin, palladium/hiilen, tai muun sopivan katalyytin ollessa läsnä.

25 Kun $-CL'R^{13}R^{14}$ -ryhmä on syaaniryhmä, se voidaan pelkistää $-CH_2NH_2$ -ryhmäksi käyttäen esimerkiksi hydridireagenssia, kuten litiumalumiinihydridiä tai natriumboorihydridiä, kobolttikloridin ollessa läsnä, tai käyttäen muita tavanomaisia menetelmiä, jotka alan ammattimies tuntee.

30 Kaavan X mukaisen saadun yhdisteen reaktiosta yhdisteen kanssa, jolla on kaava XII, jossa L'' on määritelty kuten L' edellä, kuten esitetään kaavion 5 toisella sivulla, saadaan yhdiste, jolla on kaava V, jossa R^{12} on nitro (viitaten kaavioon 5 ja tämän jälkeen kaavan V' mukaisena yhdisteenä), joka voidaan sitten muuttaa vastaavaksi yhdisteeksi, jolla on kaava I, jossa R^4 on metyyli

tai trifluorimetyyli, pelkistämällä nitror ryhmä. Tämä voi-
 daan saada aikaan käyttäen metallia, kuten sinkkiä tai
 tinaa, etikkahapossa tai trifluorietikkahapossa, joka si-
 sältää, jos halutaan, vastaavan happoanhydridin. Kaavan V'
 5 mukaisten yhdisteiden, jotka sisältävät hydroksisubsti-
 tuentteja, tapauksessa voidaan muodostaa esterivälituote,
 joka voidaan sitten muuttaa vastaavaksi hydroksisubstitu-
 oiduksi yhdisteeksi, jolla on kaava I, käyttäen alan am-
 mattimiehen tuntemia tavanomaisia menetelmiä. Esimerkiksi
 10 tällaisia estereitä voidaan käsitellä vesipitoisella alka-
 lihydroksidiliuoksella sopivassa liuottimessa, joka vali-
 taan syklisistä ja asyklisistä mono- ja dialkyyliamideista
 ja C₁₋₄-alkoholeista ja niiden seoksista, lämpötilassa noin
 0 - 150 °C, edullisesti noin 0 °C - palautusjäähdytysläm-
 15 pötilä. Kaavan I mukaiset hydroksisubstituoidut yhdisteet
 voidaan muuttaa vastaaviksi alkoksisubstituoiduiksi yhdis-
 teiksi käsittelemällä niitä ensin alkalihydridillä, kuten
 natriumhydridillä tai kalsiumhydridillä, käyttäen liuotti-
 mia ja olosuhteita, jotka on kuvattu juuri edellä, ja sit-
 20 ten alkylointiaineella, kuten esimerkiksi metyylijodidil-
 la, dimetyylisulfaatilla, allyylijodidilla, etyylijodidil-
 la tai samankaltaisella reagenssilla. Kaavio 6 havainnol-
 listaa kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistusta lähtien
 kaavan XIII mukaisista hydroksijohdannaisista. Lähtöai-
 25 neet, joilla on kaava XIII, jossa R¹² on nitro, voidaan
 valmistaa saattamalla yhdiste, jolla on kaava XI, jossa L
 on hydroksi ja L' on amino, reagoimaan kaavan XII mukaisen
 yhdisteen kanssa, kuten edellä on määritelty ja kuvattu
 kaaviossa 5. Tämä reaktio suoritetaan yleensä käyttäen
 30 samanlaisia liuottimia ja olosuhteita, jotka molemmat on
 mainittu kaavion 1 reaktiolle.

Yhdisteet, joilla on kaava XIII, jossa R¹² on nitro,
 voidaan muuttaa vastaaviksi yhdisteiksi, joilla on kaava
 XIII, jossa R¹² on amino, käyttäen tavanomaisia pelkistys-
 35 menetelmiä, kuten esimerkiksi käyttäen metallin, kuten

sinkin tai tinan, ja kloorivetyhapon seosta tai vaihtoehtoisesti käyttäen hydridin luovuttavaa reagenssia, kuten esimerkiksi litiumalumiinihydridiä tai boraania, tai hydraten kaavan XIII mukainen reagoiva yhdiste katalyytin, 5 kuten Raney-nikkeli, platinaoksidi tai palladium/hiili, ollessa läsnä.

Yhdisteet, joilla on kaava XIII, jossa R^{12} on nitro, voidaan muuttaa vastaaviksi yhdisteiksi, joilla on kaava XIV, jossa R^4 on metyyli tai trifluorimetyyli, pelkistämäl- 10 lä nitror ryhmä metallilla, kuten sinkki tai tina, etikkahapossa tai trifluorietikkahapossa, joka sisältää, jos halutaan, vastaavan happoanhydridin. Tämä reaktio tuottaa esterivälituotteen, joka voidaan sitten muuttaa kaavan XIV mukaisiksi yhdisteiksi käyttäen alan ammattimiehen tunte- 15 mia standardimenetelmiä. Esimerkiksi estereitä voidaan käsitellä vesipitoisella alkalihydroksidiliuoksella sopivassa liuottimessa, joka valitaan syklisistä ja asyklisistä mono- ja dialkyyliamideista ja C_{1-4} -alkoholeista, lämpötiloissa noin 0 - 150 °C, edullisesti noin 0 °C - palautusjäähdytyslämpötila. 20

Vaihtoehtoisesti yhdisteet, joilla on kaava XIV, jossa R^4 on alkyyliryhmä, voidaan valmistaa saattamalla sopivat yhdisteet, joilla on kaava XIII, jossa R^{12} on ami- 25 no, reagoimaan asylointiaineen kanssa, kuten propionyylikloridin, isopropionyylibromidin, etikkahappo/muurahaishapon anhydridin, etyyliformaatin tai samankaltaisen reagenssin kanssa, ja sitten käsittelemällä muodostunutta välituotetta hapon, kuten kloorivetyhappo, trifluorietikkahappo tai metaanisulfonihappo, vesipitoisella liuoksella, 30 edullisesti kloorivetyhapon, lämpötilassa alueella noin 0 °C - hapon kiehumispiste.

Yhdisteet, joilla on kaava XIV, jossa R^4 on metyyli tai trifluorimetyyli, voidaan muuttaa yhdisteiksi, joilla on kaava XIVA, jossa L' on poistuva ryhmä, kuten kloori, 35 bromi, jodi, O-alkyyliisulfonyyli tai O-aryyliisulfonyyli,

jossa aryyli voi olla esimerkiksi fenyyli, naftyyli tai paranitrofenyyli, saattamalla ne reagoimaan alkyyli- tai aryyli-sulfonyylikloridin kanssa sopivassa liuottimessa, kuten sellaisessa, joka valitaan syklistä ja asyklisistä mono- ja dialkyyliamideista, kloroformista, metyleenikloridista ja pyridiinistä ja edellä mainittujen liuottimien seoksista, lämpötilassa alueella noin $-25 - 25\text{ }^{\circ}\text{C}$, edullisesti noin $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$:ssa, happoakseptorin, kuten alkalikarbonaatin, tertiäärin amiinin tai samankaltaisen reagenssin, ollessa läsnä. Kun L' halutussa kaavan XIVA mukaisessa yhdisteessä on kloori, bromi tai jodi, vastaava yhdiste, jolla on kaava XIV, jossa R^4 on metyyli tai trifluorimetyyli, saatetaan reagoimaan sopivan fosforyyli- tai tio-nyylihalogenidien kanssa liuottimessa, kuten kloroformissa, metyleenikloridissa, bentseenissä, tolueenissa tai niiden seoksissa, lämpötilassa alueella noin $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ - reaktioseoksen palautusjäähdytyslämpötila, edullisesti palautusjäähdytyslämpötilassa.

Yhdisteet, joilla on kaava XIVA, jossa R^4 on metyyli tai trifluorimetyyli ja L' on poistuva ryhmä, kuten esimerkiksi kloori, bromi, jodi, O-alkyyli-sulfonyyli tai O-aryyli-sulfonyyli, jossa aryyli voi olla esimerkiksi fenyyli, naftyyli tai paranitrofenyyli, voidaan muuttaa kaavan I mukaisiksi yhdisteiksi, saattamalla mainittu yhdiste XIVA reagoimaan yleisen kaavan III mukaisen yhdisteen kanssa käyttäen samankaltaisia liuottimia ja olosuhteita kuin ne, jotka on mainittu reaktiolle, joka esitetään kaaviossa 1.

Nämä reaktiot voidaan sopivasti suorittaa liuottimissa, kuten alkoholeissa, syklistä ja asyklisistä alkyyliketoneissa, syklistä ja asyklisistä alkyylieettereissä, syklistä ja asyklisistä mono- ja dialkyyliamideissa, asetonitriilissä ja syklistä ja asyklisistä alkyylieettereissä, lämpötilassa alueella $0 - 150\text{ }^{\circ}\text{C}$, edullisesti $0\text{ }^{\circ}\text{C}$:ssa tai saman liuottimen kiehumispisteessä.

Haptoakseptorin, kuten alkalikarbonaatin, tertiäärisen amiinin tai samankaltaisten reagenssien, läsnäolo voi olla hyödyllistä.

5 Muiden kaavan I mukaisten yhdisteiden, joita ei ole spesifisesti kuvattu edellä mainitussa kokeellisessa osassa, valmistus voidaan saada aikaan käyttäen edellä kuvattujen reaktioiden yhdistelmiä, jotka ovat ilmeisiä alan ammattimiehelle.

10 Kussakin reaktiossa, jotka on esitelty tai havainnollistettu kaavioissa 1 - 4 edellä, paine ei ole ratkaisevaa, ellei muuten mainita. Paineet noin 0,5 - 4 atmosfääriä ovat yleisesti hyväksyttäviä, ja ympäristön paine, so. noin 1 atmosfääri, on edullinen mukavuussyistä.

15 Uudet kaavan I mukaiset yhdisteet ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat (tämän jälkeen "tämän keksinnön terapeuttiset yhdisteet") ovat käyttökelpoisia dopaminergisinä aineina, so. ne omaavat kyvyn muuttaa dopamiinivälitteistä neurotransmissiota nisäkkäissä, mukaan lukien ihmiset. Siksi ne pystyvät toimimaan terapeuttisina
20 aineina hoidettaessa erilaisia sairaustiloja nisäkkäissä, joiden hoito tai ehkäisy voidaan saada aikaan tai helpottaa lisäyksellä tai vähennyksellä dopamiinivälitteisessä neurotransmissiossa. Tällaisiin sairaustiloihin kuuluvat unihäiriöt, seksuaaliset häiriöt (mukaan lukien seksuaalinen toimintahäiriö), gastrointestinaaliset häiriöt, psykoosi, affektiivinen psykoosi, ei-elimellinen psykoosi, persoonallisuushäiriöt, psykiatriset mielialahäiriöt, käytös- ja impulssihäiriöt, skitsofreeniset ja skitsoaffektiiviset häiriöt, polydipsia, bipolaariset häiriöt, dysforinen mania, tuskaisuus ja sen kaltaiset häiriöt, liikali-
25 havuus, emeesi, CNS:n bakteeri-infektiot, kuten aivokalvotulehdus, oppimishäiriöt, muistihäiriöt, Parkinsonin tauti, masennus, ekstrapyrimidaaliset sivuvaikutukset neuroleptisistä aineista, neuroleptiset pahanlaatuiset syndrooma, hypotalamiset aivolisäkehäiriöt, kongestiivinen sydä-
30
35

men toiminnan vajavuus, kemikaaliriippuvuudet, kuten lääke- ja alkoholiriippuvuudet, verisuoni- ja sydän- ja verisuonisairaudet, silmäsairaudet (mukaan lukien viherkaihi), dystonia, tardiivinen dyskinesia, Gilles De La Touretten syndrooma ja muut hyperkinesiat, dementia, iskemia, Parkinsonin tauti, liikehäiriöt, kuten akatesia, kohonnut verenpaine ja sairaudet, jotka aiheutuvat yliaktiivisesta immuunisysteemistä, kuten allergiat ja tulehdus.

Kaavan I mukaiset yhdisteet, jotka ovat luonteeltaan emäksisiä, pystyvät muodostamaan lukuisia erilaisia suoloja erilaisten epäorgaanisten ja orgaanisten happojen kanssa. Vaikka tällaisten suolojen täytyy olla farmaseuttisesti hyväksyttäviä eläimille antamista varten, käytännössä on usein toivottavaa aluksi eristää kaavan I mukainen yhdiste reaktioseoksesta farmaseuttisesti hyväksyttömänä suolana ja sitten yksinkertaisesti muuttaa jälkimmäinen takaisin vapaaksi emäsyhdisteeksi käsittelemällä alkalisella reagenssilla ja myöhemmin muuttaa jälkimmäinen vapaa emäs farmaseuttisesti hyväksyttäväksi happoadditiosuolaksi. Tämän keksinnön emäsyhdisteiden happoadditiosuolat valmistetaan helposti käsittelemällä emäsyhdistettä oleellisesti ekvivalentilla määrällä valittua mineraali- tai orgaanista happoa vesipitoisessa liuotinväliaineessa tai sopivassa orgaanisessa liuottimessa, kuten metanolissa tai etanolissa. Liuottimen huolellisen haihdutuksen jälkeen saadaan helposti haluttu kiinteä suola. Haluttu hapon suola voidaan saostaa myös vapaan emäksen liuoksesta orgaanisessa liuottimessa lisäämällä liuokseen sopiva mineraali- tai orgaaninen happo.

Tämän keksinnön terapeuttiset yhdisteet voidaan antaa oraalisesti, ihon läpi (esim. käyttäen laastaria), parenteraalisesti tai paikallisesti. Oraalinen antaminen on edullista. Yleensä nämä yhdisteet annetaan toivottavimmin annoksissa, jotka vaihtelevat noin 0,01 mg:sta jopa 250 mg:aan vuorokaudessa, vaikka muunnelmia voi esiintyä

riippuen hoidettavan henkilön painosta ja kunnosta ja valitusta tietystä antamisreitistä. Joissakin tapauksissa annostasot alle edellä mainitun alueen alarajan voivat olla enemmän kuin riittäviä, kun taas toisissa tapauksissa vielä suurempia annoksia voidaan käyttää ilman, että aiheutetaan mitään haitallista sivuvaikutusta edellyttäen, että tällaiset suuremmat annokset jaetaan ensin useisiin pieniin annoksiin annettavaksi vuorokauden aikana.

Keksinnön terapeuttiset yhdisteet voidaan antaa yksin tai yhdistelmässä farmaseuttisesti hyväksyttävien kantajien tai laimentimien kanssa kummalla tahansa aikaisemmin mainituista reiteistä, ja tällainen antaminen voidaan suorittaa yksittäisenä tai moninkertaisina annoksina. Tarkemmin sanottuna tämän keksinnön uudet terapeuttiset yhdisteet voidaan antaa lukuisissa erilaisissa annosmuodoissa, so. ne voidaan yhdistää erilaisten farmaseuttisesti hyväksyttävien inerttien kantajien kanssa tablettien, kapselien, pastillien, pillerien, kovien karamellien, jauheiden, suihkeiden, voiteiden, salvojen (salve), peräpuikkojen, hyytelöiden, geelien, tahnojen, liuosten (lotion), salvojen, eliksiirien, siirappien ja niiden kaltaisten muodossa. Tällaisiin kantajiin kuuluvat kiinteät laimentimet tai täyteaineet, steriilit vesipitoiset väliaineet ja erilaiset ei-toksiset orgaaniset liuottimet jne. Lisäksi oraaliset farmaseuttiset koostumukset voidaan makeuttaa ja/tai maustaa sopivasti.

Oraalista antamista varten tabletteja, jotka sisältävät erilaisia täyteaineita, kuten mikrokiteistä selluloosaa, natriumsitraattia, kalsiumkarbonaattia, dikalsiumfosfaattia ja glysiiniä, voidaan käyttää yhdessä erilaisten hajottavien aineiden kanssa, kuten tärkkelyksen (ja edullisesti maissi-, peruna- tai tapiokatärkkelys), algiinihapon ja tiettyjen kompleksisilikaattien kanssa, yhdessä granulaattisideaineiden kanssa, kuten polyvinyyli-pyrrolidonin, sakkaroosin, gelatiinin ja akaasian kanssa.

Lisäksi voiteluaineet, kuten magnesiumstearaatti, natriumlauryylisulfaatti ja talkki, ovat hyvin usein käyttökelpoisia tabletointitarkoituksia varten. Samantyyppisiä kiinteitä koostumuksia voidaan myös käyttää täyteaineina gelatiinikapseleissa; edullisiin materiaaleihin tässä yhteydessä kuuluvat myös laktoosi tai maitosokeri samoin kuin suuren moolimassan polyetyleeniglykolit. Kun halutaan vesipitoisia suspensioita ja/tai eliksiirejä oraalista antamista varten, aktiivinen aineosa voidaan yhdistää erilaisten makeutus- tai makuaineiden, väriaineen tai värien kanssa, ja jos halutaan, emulgointi- ja/tai suspendointiaineiden kanssa samoin kuin yhdessä sellaisten laimentimien kanssa, kuten vesi, etanoli, propyleeniglykoli, glyseriini ja niiden erilaiset yhdistelmät.

Parenteraalista antamista varten voidaan käyttää tämän keksinnön yhdisteen liuoksia joko seesami- tai maa-pähkinäöljyssä tai vesipitoista propyleeniglykolia. Vesipitoiset liuokset tulisi puskuroida sopivasti, jos tarpeen, ja nestemäinen laimennin tehdä ensin isotoniseksi. Nämä vesipitoiset liuokset ovat sopivia laskimonsisäisiä injektiotarkoituksia varten. Öljymäiset liuokset ovat sopivia nivelensisäisiä, lihaksensisäisiä ja ihonalaisia injektiotarkoituksia varten. Kaikkien näiden liuosten valmistaminen steriileissä olosuhteissa saadaan helposti aikaan standardi farmaseuttisilla tekniikoilla, jotka alan ammattimies hyvin tuntee.

Lisäksi tämän keksinnön yhdisteet on mahdollista antaa myös paikallisesti, kun hoidetaan ihon tulehdussairauksia ja tämä voidaan tehdä edullisesti voiteiden, hyttelöiden, geelien, tahnojen, salvojen ja niiden kaltaisten tavalla standardi farmaseuttisen käytännön mukaisesti.

Tämän keksinnön yhdisteiden D4-dopaminerginen aktiivisuus voidaan määrittää seuraavalla menetelmällä.

D4-dopaminergisen aktiivisuuden määrittäminen on kuvattu julkaisussa Van Tol et al., Nature, vol. 350, 610 (Lontoo, 1991). Kloonisolulinjat, jotka ilmentävät ihmisen D4-reseptorin, otetaan talteen ja homogenisoidaan (teflon-petkel) 50 mM Tris-HCl-puskurissa (pH 7,4 4 °C:ssa), joka sisältää 5 mM EDTA:ta, 1,5 mM kalsiumkloridia (CaCl_2), 5 mM magnesiumkloridia (MgCl_2), 5 mM kaliumkloridia (KCl) ja 120 mM natriumkloridia (NaCl). Homogenaatteja sentrifugoidaan 15 minuutin ajan 39 000 g, ja saadut pelletit suspendoidaan uudelleen puskuriin pitoisuudessa 150 - 250 $\mu\text{g/ml}$. Kyllästyskokeita varten 0,25 ml:n erät kudoshomogenaattia inkuboidaan duplikaattina kasvavien pitoisuuksien kanssa [^3H] Spiperonea (70,3 Ci/mmol ($2,60 \cdot 10^{12}$ Bq); 10 - 3000 pM loppupitoisuus) 30 - 120 minuutin ajan 22 °C:ssa kokonaistilavuudessa 1 ml. Kilpailusitoutumiskokeita varten analyysit aloitetaan lisäämällä 0,25 ml membraania ja inkuboidaan duplikaattina mainittujen pitoisuuksien kanssa kilpailevia ligandeja (10^{-14} - 10^{-3} M) ja [^3H]Spiperonea (100 - 300 pM) 200 μM GPP(NH) $^{\text{P}}$:n (5'/guanylyyli-imidodifosfaatti) joko ollessa poissa tai läsnä, silloin kun mainitaan, 60 - 120 minuutin ajan 22 °C:ssa. Analyysit päätettiin nopealla suodatuksella Titertek solunkeräyslaitteen läpi ja suodoksista tarkkailtiin myöhemmin tritiumia, kuten kuvataan julkaisussa Sunahara, R. K. et al., Nature, 346, 76-80 (1990). Kaikkia kokeita varten määritellään spesifinen [^3H]Spiperone-sitoutuminen inhiboituna 1 - 10 μM (+) Butaclamolella tai 1 μM Spiperonella. Sekä kyllästykseen että kilpailusitoutumisen tietoja analysoidaan epälineaarilla pienimmän neliösumman käyränsovitusohjelmalla Ligand, joka ajetaan digitaalisella Micro-PP-11:llä, kuten Sunahara et al. kuvaavat.

Noin 80 tämän keksinnön yhdistettä testattiin käyttäen edellä olevaa menetelmää. Kaikki tällaiset testatut yhdisteet korvasivat [^3H]-spiperone-sitoutumisen K_i :llä alle 1 μM .

Tätä keksintöä havainnollistetaan seuraavilla esimerkeillä. On kuitenkin ymmärrettävä, että keksintöä ei rajoiteta näiden esimerkkien spesifisiin yksityiskohtiin. Sulamispisteet ovat korjaamattomia.

5 **Esimerkki 1**

1-(4-fluorifenyyli)-4-oksiranyylimetyylipiperatsiini

Seosta, jonka muodostivat 2,5 g 1-(4-fluorifenyyli)piperatsiinia, 3,0 g 2S-(+)glysidyyli-3-nitrobentsensulfonaattia (saatavissa Aldrichista) ja 15 ml dimetyyli-
10 formamidia (DMF), pidettiin 12 tuntia ympäristön lämpötilassa. 30 ml vettä lisättiin ja seosta uutettiin metyleenikloridilla (CH_2Cl_2). CH_2Cl_2 -uute otettiin talteen, pestiin 20 ml:lla vettä ja kuivattiin natriumsulfaattilla
15 (Na_2SO_4). Raakatuote (3,5 g öljyä), joka saatiin liuottimien poiston jälkeen, puhdistettiin käyttäen kromatografiaa: kiinteä faasi (SiO_2 ; 40 μm : Baker); eluentti 5-%:inen metanoli (CH_3OH) kloroformissa (CHCl_3). Tämän puhdistetun materiaalin näyte osoitti M^+/z 236 ja sillä oli optinen
20 rotaatio $[\alpha]_D = -15,54$ ($c=1,1$, CHCl_3).

Esimerkki 2

1-oksiranyylimetyyli-1H-bentsoimidatsoli

Seosta, jonka muodostivat 2,7 g 1-H-bentsoimidatsolia ja 1 g natriumhydridiä (60 %) 30 ml:ssa DMF:a, pidettiin 0,3 tuntia ympäristön lämpötilassa. 6 g 2R-(-)-glysidyyli-3-nitrobentseenisulfonaattia (saatavissa Aldrichista) lisättiin ja seosta sekoitettiin 2 tunnin ajan. Seos lisättiin 100 ml:aan jäätä ja vettä ja uutettiin etyyliasetaatilla. Etyyliasetattiin otettiin talteen, pestiin 20 ml:lla vettä ja kuivattiin Na_2SO_4 :lla. Raakatuote
25 (6,5 g öljyä), joka saatiin liuottimien poiston jälkeen, puhdistettiin käyttäen kromatografiaa: kiinteä faasi (piidioksidi (SiO_2); 40 μm ; Baker); eluentti 2-%:inen CH_3OH CHCl_3 :ssa. Tämän puhdistetun materiaalin näyte osoitti M^+/z
30 175.
35

Esimerkki 3

1-bentsoimidatsol-1-yyli-3-[4-(4-fluorifenyyli)pi-
peratsin-1-yyli]propan-2-oli (molemmat enantiomeerit)

Seosta, jonka muodostivat 0,26 g 1-H-bentsoimidat-
 5 solia ja 0,097 g natriumhydridiä (60 %) 6 ml:ssa N,N-dime-
 tyyliformamidia (DMF), pidettiin 0,3 tuntia ympäristön
 lämpötilassa. 1-(4-fluorifenyyli)-4-(-)-oksiranyylimetty-
 lipiperatsiini (0,52 g) lisättiin ja seosta sekoitettiin
 12 tunnin ajan. Seos lisättiin 10 ml:aan jäätä ja vettä ja
 10 uutettiin kloroformilla. Kloroformiuute otettiin talteen,
 pestiin 20 ml:lla vettä ja kuivattiin Na_2SO_4 :lla. Raaka-
 tuote (1,0 g öljyä), joka saatiin liuottimien poiston jäl-
 keen, puhdistettiin käyttäen kromatografiaa: kiinteä faasi
 (SiO_2 ; 40 μm ; Baker); eluentti 2-%:inen CH_3OH CHCl_3 :ssa.
 15 Tämän puhdistetun materiaalin näyte osoitti M/z 355. Se
 muutettiin sen vetykloridisuolaksi käsittelemällä tämän
 materiaalin etanolipitoista suspensiota etyylicetteri/
 HCl:n seoksella. Tämän suolan sulamispiste oli 246 -
 247 °C ja se osoitti optisen rotaation $[\alpha]_D = -7,3$ ($c=0,5$,
 20 MeOH).

Seosta, jonka muodostivat 2,0 g 1-oksiranyylimetty-
 li-1H-bentsoimidatsolia, 2,37 g 1-(4-fluorifenyyli)pipe-
 ratsiinia ja 25 ml etanolia, sekoitettiin 80 °C:ssa 48
 tunnin ajan. Tämä seos lisättiin 25 ml:aan jääkylmää vesi-
 25 pitoista natriumhydroksidiliuosta (NaOH) ja uutettiin
 CH_2Cl_2 :lla. CH_2Cl_2 -uute otettiin talteen, pestiin 20 ml:lla
 vettä ja kuivattiin Na_2SO_4 :lla. Raakatuote (94,18 g öljyä),
 joka saatiin liuottimien poiston jälkeen, puhdistettiin
 käyttäen flash-kromatografiaa: kiinteä faasi (SiO_2 ; 40 μm ;
 30 Baker); eluentti 5-%:inen CH_3OH CH_2Cl_2 :ssa. Tämän puhdiste-
 tun materiaalin (2,14 g) näyte muutettiin sen vetyklori-
 disuolaksi käsittelemällä tämän materiaalin etanolipitois-
 ta suspensiota etyylicetteri/HCl:n seoksella. Tämän suolan
 sulamispiste oli 238 - 240 °C ja se osoitti optisen rotaa-
 35 tion $[\alpha]_D = -7,3$ ($c=0,5$, MeOH).

Esimerkki 4**1-{3-[4-(4-fluorifenyyli)piperatsin-1-yyli]propyyli}-1H-bentsoimidatsoli**

Seosta, jonka muodostivat 5,0 g {3-[4-(4-fluorifenyyli)piperatsin-1-yyli]propyyli}-
 5 (4-fluori-2-aminofenyyli)amiinia, 18 ml muurahaishappoa ja 75 ml formamidia, pidettiin 12 tuntia 140 - 145 °C:ssa. Vettä (300 ml) lisättiin ja seos tehtiin emäksiseksi ammoniumhydroksidilla (NH₄OH) ja uutettiin etyyliasetaatilla. Etyyliasetattiute
 10 otettiin talteen, pestiin vedellä (2 x 20 ml) ja kuivatettiin Na₂SO₄:lla. Raakatuote, joka saatiin liuottimien poiston jälkeen, puhdistettiin käyttäen kromatografiaa: kiinteä faasi (SiO₂; 40 µm: Baker); eluentti 2-%:inen CH₃OH CHCl₃:ssa. Tämän puhdistetun materiaalin näyte (2,2 g) muu-
 15 tettiin sen vetykloridisuolaksi käsittelemällä tämän materiaalin etanolipitoista suspensiota etyylietteri/HCl:n seoksella. Tämä suola osoitti sulamispisteen 236 °C ja massan 356,18.

Esimerkki 5**N-(2-nitro-4-fluorifenyyli)-3-[4-(4-fluorifenyyli)piperatsin-1-yyli]propionamidi**

Seosta, jonka muodostivat 14,8 g N-(2-nitro-4-fluorifenyyli)-3-bromipropionamidia, 9,0 g 1-(4-fluorifenyyli)piperatsiinia, 6,46 g di-isopropyylietyyliamiinia ja
 25 150 ml DMF:a, pidettiin 48 tuntia 150 °C:ssa. Vettä (300 ml) lisättiin ympäristön lämpötilassa ja seosta uutettiin CHCl₃:lla. CHCl₃-uute otettiin talteen, pestiin 20 ml:lla vettä ja kuivatettiin Na₂SO₄:lla. Raakatuote, joka saatiin liuottimien poiston jälkeen, puhdistettiin käyttäen kromatografiaa: kiinteä faasi (SiO₂; 40 µm: Baker); eluentti
 30 CHCl₃. Tämän puhdistetun materiaalin näyte (12,7 g) osoitti seuraavat tiedot. M⁺/z 405.

Esimerkki 6

{3-[4-(4-fluorifenyyli)piperatsin-1-yyli]propyyli}-(2-aminofenyyli)amiini

Seosta, jonka muodostivat 1,03 g N-(2-amino-4-fluorifenyyli)-3-[4-(4-fluorifenyyli)piperatsin-1-yyli]propionamidia ja 8,5 ml 1,0 M litiumalumiinihydridin liuosta THF:ssa (lisättiin lämpötilassa 9 °C 0,3 tunnin jakson aikana) ja 10 ml THF:a, pidettiin 12 tuntia 20 - 25 °C:ssa. Kun 1,7 ml 10-%:ista vesipitoista natriumhydroksidia (NaOH) oli lisätty hitaasti, seosta käsiteltiin magnesiumsulfaatilla (MgSO₄) ja THF-kerros erotettiin. Raakatuote, joka saatiin liuottimien poiston jälkeen, puhdistettiin käyttäen standardikromatografiaa: kiinteä faasi (SiO₂; 40 µm: Baker); eluentti 5-%:inen etanoli etyyliasetaatissa. Tämän puhdistetun materiaalin näyte (0,22 g) osoitti seuraavat tiedot. M+/z 361.

Esimerkki 7

N-(2-amino-4-fluorifenyyli)-3-[4-(4-fluorifenyyli)piperatsin-1-yyli]propionamidi

Seosta, jonka muodostivat 3,0 g N-(2-nitro-4-fluorifenyyli)-3-[4-(4-fluorifenyyli)piperatsin-1-yyli]propionamidia, 1 g 5-%:ista palladiumia hiilellä, 100 ml etanolia ja 10 ml väk. kloorivetyhappoa, pidettiin Parr Shakerilla 45 psi (310 kPa) vetykaasun ollessa läsnä 20 - 25 °C:ssa. Vetykaasun kulutuksen lakkaamisen jälkeen seos puhdistettiin typellä ja etanolikerros erotettiin. Raakatuote, joka saatiin liuottimien poiston jälkeen, puhdistettiin käyttäen standardikromatografiaa: kiinteä faasi (SiO₂; 40 µm: Baker); eluentti 5-%:inen etanoli etyyliasetaatissa. Tämän puhdistetun materiaalin näyte (0,22 g) osoitti seuraavat tiedot. M+/z 375.

Esimerkki 8

N-(2-amino-4-fluorifenyyli)-3-bromipropionamidi

Seosta, jonka muodostivat 7,8 g 4-fluori-2-nitroaniliinia, 8,57 g 3-bromipropionyylikloridia (lisättiin

0 °C:n lämpötilassa 0,3 tunnin aikana), 6,5 g di-isopropylietyyliamiinia ja 150 ml CH_2Cl_2 :a, pidettiin 48 tuntia 20 - 25 °C:ssa. Vesi (300 ml) lisättiin ja seosta uutettiin CH_2Cl_2 :lla. CH_2Cl_2 -uute otettiin talteen, pestiin vedellä (2 x 20 ml) ja kuivattiin Na_2SO_4 :lla. Raakatuotetta (14,7 g), joka saatiin liuottimien poiston jälkeen, käytettiin ilman lisäpuhdistusta. Tämän raakamateriaalin (14,79 g) näyte osoitti seuraavat tiedot. M+/z 292.

Esimerkki 9

10 **4-[3-(2-okso-2,3-dihydrobentsoimidatsol-1-yyli)propyyli]piperatsiini-1-karboksyylihapon tert-butyyliesteri**

Seosta, jonka muodostivat 5,0 g 1-t-butoksikarbonyylipiperatsiinia, 6,26 g 1-(3-klooripropyyli)-2,3-dihydro-1H-bentsimidatsol-2-onia (saatavissa Janssenilta) ja 15 4,16 g di-isopropylietyyliamiinia 150 ml:ssa etanolia, pidettiin 12 tuntia 80 °C:ssa. Ympäristön lämpötilaan jääähdytyksen jälkeen 100 ml vettä lisättiin ja seosta uutettiin CHCl_3 :lla. CHCl_3 -uute otettiin talteen, pestiin 20 ml:lla vettä ja kuivattiin Na_2SO_4 :lla. Liuottimien 20 poistamisen jälkeen saatiin 10 g kellertävää öljyä, jota käytettiin ilman lisäpuhdistusta esimerkissä 10.

Esimerkki 10

1-[4-(3-piperatsin-1-yyli)propyyli]-2,3-dihydro-1H-bentsimidatsol-2-oni

25 Kloorivetyhapon kylläistä liuosta 2 ml:ssa metanolia ja 0,43 g:ssa 1-[4-(3-(t-butoksikarbonyyli)piperatsin-1-yyli)propyyli]-2,3-dihydro-1H-bentsimidatsol-2-onia pidettiin 1 tunti 50 °C:ssa. Ympäristön lämpötilaan jääähdytyksen jälkeen liuotin poistettiin ja jäännös suspendoitiin 10 ml:aan vettä, joka tehtiin emäksiseksi vesipitoisella ammoniumhydroksidiliuoksella. Vesipitoista kerrosta uutettiin CHCl_3 :lla. CHCl_3 -uute otettiin talteen, pestiin 30 20 ml:lla vettä ja kuivattiin Na_2SO_4 :lla. Liuottimien poistamisen jälkeen saatiin 0,207 g kellertävää öljyä, jota 35 käytettiin ilman lisäpuhdistusta esimerkissä 11.

Esimerkki 11

1-{3-[4-(5-trifluorimetyylipyridin-2-yyli)piperatsin-1-yyli]propyyli}-1,3-dihydrobentsoimidatsol-2-oni

Seosta, jonka muodostivat 0,054 g 2-kloori-5-trifluorimetyylipyridiiniä, 0,115 g 1-[4-(3-piperatsin-1-yyli)propyyli]-2,3-dihydro-1H-bentsimidatsol-2-onia ja 0,194 g di-isopropyylietyyliamiinia 1,0 ml:ssa 1-metyyli-2-pyrolidinonia, pidettiin 3 tuntia 150 °C:ssa. Ympäristön lämpötilan jäähtyksen ja 10 ml:n vettä lisäyksen jälkeen seos tehtiin happamaksi väkevällä kloorivetyhapolla ja uutettiin 2 x 5 ml:lla etyylietteriä. Vesipitoinen kerros neutraloitiin sitten vesipitoisella ammoniumhydroksidiliuoksella ja uutettiin etyyliasetaatilla. Etyyliasetattiute otettiin talteen, pestiin 20 ml:lla vettä ja kuivattiin Na₂SO₄:lla. Raakatuote (0,085 g), joka saatiin liuottimien poiston jälkeen, puhdistettiin käyttäen kromatografiaa: kiinteä faasi (SiO₂; 40 µm: Baker); eluentti 2-%:inen CH₃OH CHCl₃:ssa. Tämän puhdistetun materiaalin näyte (0,015 g) siirrettiin sen vetykloridisuolaksi (sp. 183 °C) käsittelemällä tämän materiaalin etanolipitoista suspensiota etyylietteri/HCl:n seoksella. Tämä näyte osoitti M⁺/z 406.

Esimerkki 12

5-fluori-1-[3-[4-(4-fluorifenyyli)piperatsin-1-yyli]propyyli]-2-metyyli-1H-bentsoimidatsoli

Seosta, jonka muodostivat 5,0 g (3-[4-4-fluorifenyyli)piperatsin-1-yyli]propyyli)-(4-fluori, 2-aminofenyyli)amiinia 20 ml:ssa etikkahapon anhydridiä ja 100 ml pyridiiniä, palautusjäähdytettiin 12 tunnin ajan. Liuotin poistettiin, jäännös tehtiin emäksiseksi natriumhydroksidilla (NaOH) ja uutettiin metyleenikloridilla (CH₂Cl₂). CH₂Cl₂-kerros otettiin talteen, pestiin vedellä (2 x 20 ml) ja kuivattiin Na₂SO₄:lla. Raakatuote (0,085 g), joka saatiin liuottimien poiston jälkeen, puhdistettiin käyttäen kromatografiaa: kiinteä faasi (SiO₂; 40 µm: Baker); eluent-

ti 0,5 - 2-%:inen CH_3OH CHCl_3 :ssa. Tämän puhdistetun materiaalin näyte muutettiin sen vetykloridisuolaksi käsittelemällä tämän materiaalin etanolipitoista suspensiota etyyliieetteri/ HCl :n seoksella. Tämä suola osoitti sulamispisteen 238 - 240 °C ja M^+/z 371.

Esimerkki 13

5-fluori-1-{3-[4-(4-fluorifenyyli)piperatsin-1-yyli]propyyli}-2-trifluorimetyyli-1H-bentsoimidatsoli

A. 3-(2-amino-4-fluorifenyyliamino)propan-1-oli

Seos, jonka muodostavat 9,12 g 3-(2-nitro-4-fluorifenyyliamino)propan-1-olia ja 4,0 g 10-%:ista Pd:a hiilellä, suspendoidaan 300 ml:aan metanolia ja ravistellaan ympäristön lämpötilassa käyttäen vetyä (40 psi (276 kPa)) 12 tunnin ajan. Tämän jälkeen liukenemattomat materiaalit poistetaan suodattamalla ja reaktioseos väkevöidään tummanruskeaksi öljyksi (5,25 g raakaa 3-(2-amino-4-fluorifenyyliamino)propan-1-olia).

B. 1-(3-hydroksipropyyli)-2-trifluorimetyyli-5-fluori-1H-bentsimidatsoli

Seosta, jonka muodostaa 5,1 g 3-(2-amino-4-fluorifenyyliamino)propan-1-olia 50,0 ml:ssa trifluorietikkahapon anhydridiä (TFAA), kuumennetaan palautusjähdyttäen 5 tunnin ajan. Ylimäärä TFAA:ta poistetaan ja jäännös liuotetaan 500 ml:aan etyyliasetaattia. Etyyliasetaattikerros pestään 2x 100 ml:lla 2 N NaOH:a. Vesikerrosta uutetaan 3 x 200 ml:lla etyyliasetaattia. Etyyliasetaattikerrokset yhdistetään ja kuivataan Na_2SO_4 :lla. Jäännös, joka saadaan liuottimien poistamisen jälkeen, puhdistetaan flash-pylväskromatografialla (kiinteä faasi: SiO_2 ; eluentti: gradientti, joka alkaa heksaanilla, minkä jälkeen etyyliasetaatti/heksaaniseos 1:1). Saadaan kiinteä materiaali, joka koostuu 1-(3-hydroksipropyyli)-2-trifluorimetyyli-5-fluori-1H-bentsimidatsolist.

C. 1-(3-metaanisulfonyylioksi)propyyli-2-trifluorimetyyli-5-fluori-1H-bentsimidatsoli

Kylmään (-25 °C), sekoitettuun seokseen, jonka muodostavat 1-(3-hydroksi)propyyli-2-trifluorimetyyli-5-fluori-1H-bentsimidatsoli (2,09 g), trietyyliamiini (2,22 ml) ja metyleenikloridi (12 ml), lisätään tiipoittain metaanisulfonihapon anhydridin (2,78 g) liuos 14 ml:ssa CH₂Cl₂:a. Kun lisäys on tehty, seos lämmitetään ympäristön lämpötilaan, uutetaan vedellä (2 x 20 ml), kuivataan Na₂SO₄:lla ja väkevöidään paksuksi ruskeaksi öljyksi {raaka edellä mainitun 1-(3-hydroksi)propyyli-2-trifluorimetyyli-5-fluori-1H-bentsimidatsolin metaanisulfonyyliesteri}.

D. 5-fluori-1-{3-[4-(4-fluorifenyyli)piperatsin-1-yyli]propyyli}-2-trifluorimetyyli-1H-bentsoimidatsoli

Seos, jonka muodostavat edellä oleva raaka 1-(3-hydroksi)propyyli-2-trifluorimetyyli-5-fluori-1H-bentsimidatsolin metaanisulfonyyliesteri, trietyyliamiini (2,2 ml) ja 4-fluorifenyyli-piperatsiini (2,87 g), liuotetaan 14 ml:aan etanolia ja kuumennetaan palautusjäähdyttään 12 tunnin ajan. Jäännös, joka saadaan liuottimien poistamisen jälkeen, liuotetaan etyyliasetaattiin ja pestään vedellä (2 x 10 ml). Etyyliasetaattikerros väkevöidään ja tuotteet eristetään flash-kromatografialla (kiinteä faasi: SiO₂; eluentti: gradienttieluutio, joka alkaa heksaanilla, minkä jälkeen etyyliasetaatti/heksaaniseos 1:1). Saadaan kiinteä materiaali, joka koostuu 5-fluori-1-{3-[4-(4-fluorifenyyli)piperatsin-1-yyli]propyyli}-2-trifluorimetyyli-1H-bentsimidatsolistista (M⁺/Z 424).

Esimerkki 14

5-fluori-1-{3-[4-(4-fluorifenyyli)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yyli]propyyli}-2-trifluorimetyyli-1H-bentsoimidatsoli

Palautusjäähdytyvään, sekoitettuun seokseen, jonka muodostavat 11,5 g 3-(2-nitro-4-fluorifenyyliamino)propan-1-olia, 200 ml etikkahappoa ja 15,1 ml etikkahapon anhyd-

ridiä, lisätään pieniä erinä sinkkipölyä (Zn), kunnes reaktioseoksen värivirheitä ei havaita (noin 4 tuntia). Kiinteät aineet poistetaan suodattamalla, pestään etikkahapolilla ja yhdistetty etikkahappokerros väkevöidään mustaksi öljyksi. Tämä öljymäinen jäännös liuotetaan etyyliasetattiin ja pestään 2 x 50 ml:lla vettä. Orgaaninen kerros otetaan talteen, liuotin poistetaan ja jäännöstä käsitellään 1 N NaOH (150 ml)/dioksaani (noin 150 ml) seoksella, kunnes välituotteen 1-(3-asetoksi-propyyli)-2-metyyli-5-fluori-1H-bentsimidatsolin hydrolyysi on valmis. Tämän jälkeen seos väkevöidään tummanruskeaksi öljyksi. Tämä öljymäinen tuote voidaan puhdistaa flash-kromatografialla (kiinteä faasi: SiO₂; eluentti: gradientti, joka alkaa etyyliasetatilla, minkä jälkeen etyyliasetatti/etanoli-seos 8:2). Saadaan 4,67 g 1-(3-hydroksi-propyyli)-2-metyyli-5-fluori-1H-bentsimidatsolia (M⁺/Z 421).

Esimerkki 15

1-(3-metaanisulfonyylioksi-propyyli)-2-metyyli-5-fluori-1H-bentsimidatsoli

Sekoitettuun, kylmään (-25 °C) seokseen, jonka muodostavat 1-(3-hydroksi-propyyli)-2-metyyli-5-fluori-1H-bentsimidatsoli (1,99 g), trietyyliamiini (1,47 ml) ja metyleenikloridi (40 ml) 15 ml:ssa CH₂Cl₂:a. Kun lisäys on tehty, seos lämmitetään ympäristön lämpötilaan, uutetaan vedellä (2 x 20 ml), kuivataan Na₂SO₄:lla ja väkevöidään paksuksi ruskeaksi öljyksi, joka koostuu raa'asta 1-(3-metaanisulfonyylioksi-propyyli)-2-metyyli-5-fluori-1H-bentsimidatsolistista.

Esimerkki 16

5-fluori-1-{3-[4-(t-butoksi-karbonyyli)piperatsin-1-yyli]propyyli}-2-metyyli-1H-bentsimidatsoli

Sekoitettuun, kylmään (-25 °C) seokseen, jonka muodostavat 1-(3-hydroksi-propyyli)-2-metyyli-5-fluori-1H-bentsimidatsoli (0,6 g), trietyyliamiini (0,44 ml) ja metyleenikloridi (10 ml), lisätään tipoittain metaanisul-

fonyylikloridin (0,24 ml) liuos 1,5 ml:ssa CH_2Cl_2 :a. Kun
lisäys on tehty, seos lämmitetään ympäristön lämpötilaan,
uutetaan vedellä (2 x 20 ml), kuivataan Na_2SO_4 :lla ja väke-
vöidään paksuksi ruskeaksi öljyksi, joka koostuu raa'asta
5 1-(3-metaanisulfonyylioksipropyyli)-2-metyyli-5-fluori-1H-
bentsimidatsolista. Tämän metaanisulfonyyliesterin ja
t-butyylipiperatsiinikarboksylaatin (0,7 g) seos liuote-
taan 5 ml:aan etanolia ja kuumennetaan palautusjäähdyttäen
12 tunnin ajan. Tämän jälkeen liuotin poistetaan, jäännös
10 liuotetaan etyyliasetattiin ja pestään vedellä (10 ml).
Etyyliasetattikerros väkevöidään ja tuotteet eristetään
flash-kromatografialla (kiinteä faasi: SiO_2 ; eluentti: gra-
dientti, joka alkaa heksaanilla, minkä jälkeen etyyliase-
taatti/heksaaniseos 1:1). Saadaan kiinteä materiaali, joka
15 koostuu 5-fluori-1-{3-[4-(t-butoksikarbonyyli)piperatsin-
1-yyli]propyyli}-2-metyyli-1H-bentsoimidatsolista.

Esimerkki 17

**1-{3-[4-(6-klooripyridatsin-3-yyli)piperatsin-1-
yyli]propyyli}-5-fluori-2-metyyli-1H-bentsoimidatsoli**

20 Seos, jonka muodostavat raaka 1-(3-hydroksipropyy-
li)-2-metyyli-5-fluori-1H-bentsimidatsolin metaanisulfo-
nyyliesteri (valmistettu 0,68 g:sta 1-(3-hydroksipropyy-
li)-2-metyyli-5-fluori-1H-bentsimidatsolia, kuten edellä
kuvataan), 0,68 ml trietyyliamiinia ja 0,97 g 4-(6-kloori-
25 pyridatsin-3-yyli)piperatsiinia, liuotetaan 1,4 ml:aan
etanolia ja kuumennetaan palautusjäähdyttäen 12 tunnin
ajan. Liuotin poistetaan, jäännös liuotetaan etyyliase-
taattiin ja pestään vedellä (2 x 10 ml). Etyyliasetatti-
kerros väkevöidään ja tuotteet eristetään flash-kromato-
30 grafialla (kiinteä faasi: SiO_2 ; eluentti: gradientti, joka
alkaa etyyliasetaatilla, minkä jälkeen etyyliasetatti/me-
tanoliseos 8:1). Saadaan kiinteä materiaali, joka koostuu
1-{3-[4-(6-klooripyridatsin-3-yyli)piperatsin-1-yyli]pro-
pyyli}-5-fluori-2-metyyli-1H-bentsoimidatsolista (M+/Z
35 388).

Esimerkki 18

3-[3-(5-fluori-2-metyyllibentsoimidatsol-1-yyli)propyyli]-2,3,4,4a,5,6-heksahydro-1H-pyratsino[1,2-a]kinoliini

5 **A. 2,3,4,4a,5,6-heksahydro-1H-pyratsino[1,2-a]kinoliini**

Bromiasetyyllibromidi (1,46 ml) lisätään hitaasti seokseen, jonka muodostavat 1,2,3,4-tetrahydrokinoliini-2-karboksyylihapon metyyliesteri (3,2 g), trietyyliamiini
10 (2,9 ml) ja 120 ml tetrahydrofuraania. Kun reaktio on edennyt 1 tunnin ajan, sakat poistetaan suodattamalla ja suodos väkevöidään tummaksi öljyksi. Tämä öljy liuotetaan 120 ml:aan etanolia ja bentsyyliamiinin (3,7 ml) lisäyksen jälkeen kuumennetaan palautusjäähdyttään 18 tunnin ajan.
15 Tämän jälkeen liuottimet poistetaan ja jäännös jakouutetaan etyyliasetaatilla (200 ml) ja vedellä (200 ml). Etyyliasetaattikerros pestään vedellä (2 x 20 ml), suolaliuoksella (1 x 50 ml) ja kuivataan magnesiumsulfaatilla (MgSO_4). Etyyliasetaattikerros väkevöidään ja tuotteet
20 eristetään flash-kromatografialla (kiinteä faasi: SiO_2 ; eluentti: gradientti 25-%:inen etyyliasetaatti heksaanissa, minkä jälkeen 50-%:inen etyyliasetaatti heksaani. Saadaan 1,9 g oranssinväristä kiinteää ainetta, joka koostuu N-bentsyyli glysiinin diketopiperatsiinijohdannaisesta ja 1,2,3,4-tetrahydrokinoliini-2-karboksyylihaposta.
25 ($\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ - todettu: C 74,45 %, H 5,99 %, N 9,23 %).

B. 3-[3-(5-fluori-2-metyyllibentsoimidatsol-1-yyli)propyyli]-2,3,4,4a,5,6-heksahydro-1H-pyratsino[1,2-a]kinoliini

30 Edellä olevan diketopiperatsiinin ($\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$) (1,0 g) liuos 20 ml:ssa tetrahydrofuraania lisätään hitaasti lietteeseen, jonka muodostaa 0,225 mg LiAlH_4 :a 25 ml:ssa THF:a. Kun lisäys on tehty, seosta palautusjäähdytetään käyttäen typpeä 12 tunnin ajan. Seos viedään ympäristön lämpötilaan,
35 vaimennetaan vesipitoisella Na_2SO_4 -liuoksella ja

suodatetaan Celite^R:n läpi. Suodos väkevöidään ja tuotteet eristetään flash-kromatografiolla (kiinteä faasi: SiO₂; eluentti: gradientti 10-%:inen etyyliasetaatti heksaanissa). Saadaan vaalean oranssia öljyä (0,56 g), joka koostuu

5 3-bentsyyli-2,3,4,4a,5,6-heksahydro-1H-pyratsino[1,2-a]kinoliinista (M+279). Tätä tuotetta ravistellaan käyttäen 50 psi (345 kPa) H₂:ta 200 mg:n palladiumia hiilellä ollessa läsnä 7 tunnin ajan 22 ml:ssa 2-%:ista etikkahappo/metanolia ympäristön lämpötilassa. Liukenematon materiaali poistetaan suodattamalla (Celite^R), suodos väkevöidään ja jäännös jakouutetaan etyyliasetaatilla ja 1 N NaOH:lla. Etyyliasetaatti pestään vedellä ja suolaliuoksella (kukin 2 x 10 ml), kuivataan Na₂SO₄:lla ja väkevöidään. Saadaan 0,134 g 2,3,4,4a,5,6-heksahydro-1H-pyratsino[1,2-a]kinoliinia (M+/Z 189).

10

15

Esimerkki 19

3-[3-(5-fluori-2-metyyllibentsoimidatsol-1-yyli)propyyli]-2,3,4,4a,5,6-heksahydro-1H-pyratsino[1,2-a]kinoliini

20 Seos, jonka muodostavat raaka 1-(3-hydroksipropyyli)-2-metyyli-5-fluori-1H-bentsimidatsolin metaanisulfonyyliesteri (valmistettu 0,72 mmol:sta 1-(3-hydroksipropyyli)-2-metyyli-5-fluori-1H-bentsimidatsolia, kuten edellä kuvataan), trietyyliamiini (0,2 ml) ja 2,3,4,4a,5,6-

25 heksahydro-1H-pyratsino[1,2-a]kinoliini (0,1 g), liuotetaan 10 ml:aan etanoli/tetrahydrofuraania (1/1) ja kuumentaan palautusjähdyttään 12 tunnin ajan. Tämän jälkeen liuottimet poistetaan, jäännös liuotetaan etyyliasetaattiin ja etyyliasetaattikerros pestään vedellä (2 x 10 ml).

30 Etyyliasetaattikerros väkevöidään ja tuotteet eristetään korkeapainenestekromatografiolla käyttäen stationäärifaa-sina Waters C18 Bondapak 125 Å kolonnia; eluentti: 70-%:inen metanoli/vesi, virtaus 10 ml/min. Saadaan 3-[3-(5-fluori-2-metyyllibentsoimidatsol-1-yyli)propyyli]-

35 2,3,4,4a,5,6-heksahydro-1H-pyratsino[1,2-a]kinoliini

(62 mg). Tämä tuote muutetaan sen metaanisulfonaattisuolaksi käsittelemällä edellä olevan materiaalin liuosta metyleenikloridissa metaanisulfonihapolla. $C_{23}H_{27}FN_4 \times CH_3O_3S$ - todettu: C 56,45, H 6,91, N 10,97.

5 **Esimerkki 20**

1-(5-fluori-2-metyylibentsoimidatsol-1-yyli)-3-[4-(4-fluorifenyyli)piperatsin-1-yyli]propan-2-oli

A. 1-(4-fluori-2-nitrofenyyliamino)-3-[4-(4-fluorifenyyli)piperatsin-1-yyli]propan-2-oli

- 10 Seosta, jonka muodostavat 2,84 g 1-(4-fluorifenyyli)-4-oksiranyylimetyylipiperatsiinia, 2,6 ml bentsyyliamiinia ja 25 ml etanolia, sekoitetaan 80 °C:ssa 6 tunnin ajan. Tämä seos lisätään 25 ml:aan jääkylmää vesipitoista NaOH-liuosta ja uutetaan CH_2Cl_2 :lla. CH_2Cl_2 -uute
- 15 otetaan talteen, pestään 20 ml:lla vettä ja kuivataan Na_2SO_4 :lla. Raakatuote (4,18 g öljyä), joka saadaan liuottimien poistamisen jälkeen, voidaan puhdistaa käyttäen flash-kromatografiaa: Kiinteä faasi: (SiO_2 :40 μm ; Baker); eluentti: 5-%:inen CH_3OH CH_2Cl_2 :ssa. Tämä materiaali
- 20 (3,23 g) debentsyloidaan sekoittamalla edellä olevan materiaalin metanolipitoista liuosta (100 ml) ammoniumformmaatin (3,9 g) ja palladiumin hiilellä (3,2 g) ollessa läsnä 12 tunnin ajan. Vastaava primaarinen amiini eristetään poistamalla liukenemattomat materiaalit suodattamalla
- 25 (celite) ja väkevöimällä suodos. Saadaan öljy, joka kiinteytyy seistessään. Tämän raakaväliuotteen (1,17 g) näyte liuotetaan 50 ml:aan tolueenia ja kuumennetaan 2,4-difluorinitrobenseenin (0,5 g) ja kaliumkarbonaatin (0,7 g) ollessa läsnä 18 tunnin ajan. Jäännös, joka saadaan liuot-
- 30 timien poistamisen jälkeen, jakouutetaan etyyliasetaatilla (30 ml) ja vedellä (10 ml). Etyyliasetaattikerros pestään vedellä ja suolaliuoksella (kukin 2 x 5 ml) ja kuivataan vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Etyyliasetaattikerros väkevöidään ja jäännös puhdistetaan flash-kromatografialla
- 35 SiO_2 :lla eluenttina etyyliasetaatti, jolloin saadaan väli-

tuote 1-(4-fluori-2-nitrofenyyliamino)-3-[4-(4-fluorifenyyli)piperatsin-1-yyli]propan-2-oli.

B. 1-(5-fluori-2-metyyllibentsoimidatsol-1-yyli)-3-[4-(4-fluorifenyyli)piperatsin-1-yyli]propan-2-oli

5 Kuumennettuun 1-(4-fluori-2-nitrofenyyliamino)-3-[4-(4-fluorifenyyli)piperatsin-1-yyli]propan-2-olin (0,73 g) liuokseen etikkahapossa (20 ml), joka sisältää etikkahapon anhydridiä (0,4 ml), lisätään pieni erä sinkkipölyä (1,26 g) 3 tunnin aikana. Tämän jälkeen seos vie-
10 dään ympäristön lämpötilaan, liukenemattomat materiaalit poistetaan suodattamalla (Celite^R) ja suodos väkevöidään. Väkeväite jakouutetaan etyyliasetaatilla (50 ml) ja vesipitoisella natriumbikarbonaattiliuoksella (30 ml). Etyyliasetattikerros pestään vedellä ja suolaliuoksella (kukin
15 2 x 10 ml) ja kuivataan magnesiumsulfaatilla. Tuotteet eristetään flash-pylväskromatografialla, stationäärifaasi: SiO₂ (40 µm, Baker); eluentti: heksaani, minkä jälkeen 50-%:inen etyyliasetaatti heksaanissa. Saadaan kaksi tuotetta: (1) 1-(5-fluori-2-metyyllibentsoimidatsol-1-yyli)-3-
20 [4-(4-fluorifenyyli)piperatsin-1-yyli]propan-2-oli ja (2) 2-(5-fluori-2-metyyllibentsoimidatsol-1-yyli)-1-[4-(4-fluorifenyyli)piperatsin-1-yyli]metyylietyyliesteri. Sp. 108 - 110 °C.

Esimerkki 21

25 **5-fluori-1-{3-[4-(4-fluorifenyyli)piperatsin-1-yyli]-2-metoksiopropyyli}-2-metyyli-1H-bentsoimidatsoli**

Seosta, jonka muodostavat 1-(5-fluori-2-metyyllibentsoimidatsol-1-yyli)-3-[4-(4-fluorifenyyli)piperatsin-1-yyli]propan-2-oli (0,063 g), natriumhydridi (0,015 g) 10 ml:ssa tetrahydrofuraania, sekoitetaan 20 minuutin ajan käyttäen typpeä, minkä jälkeen lisätään metyylijodidi (0,18 ml). 12 tunnin kuluttua liuottimet poistetaan ja jäännös jakouutetaan etyyliasetaatissa (20 ml) ja vedessä (10 ml). Etyyliasetattikerros pestään suolaliuoksella
30 (2 x 2 ml), kuivataan natriumsulfaatilla. Liuottimien

poiston jälkeen tuotteet eristetään flash-pylväskromatografialla, kiinteä faasi: SiO_2 ; eluentti: gradientti 2-%:inen etanoli metyleenikloridissa, minkä jälkeen 5-%:inen etanoli metyleenikloridissa, saadaan 5-fluori-1-{3-[4-(4-fluorifenyyli)piperatsin-1-yyli]-2-metoksipropyli}-2-metyyli-1H-bentsoimidatsoli öljynä. Tämä yhdiste voidaan muuttaa sen maleaattisuolaksi käsittelemällä sen eetteripitoista liuosta maleiinihapolla ja ottamalla sakka talteen. Sp. 70 - 77 °C.

10 **Esimerkki 22**

5-fluori-1-{3-[4-(4-fluorifenyyli)piperatsin-1-yyli]-2-metoksipropyli}-2-metyyli-1H-bentsoimidatsoli

A. 3-(4-fluori-2-nitrofenyyliamino)-2-metyylipropan-1-oli

15 3-amino-2-metyylipropan-1-olia (5,1 g), joka on liuotettu 30 ml:aan tolueenia, kuumennetaan 2,4-difluorinitrobenntseenin (3,25 g) ja kaliumkarbonaatin (2,1 g) ollessa läsnä 18 tunnin ajan. Jäännös, joka saadaan liuottimien poistamisen jälkeen, jakouutetaan etyyliasetaatilla (300 ml) ja vedellä (100 ml). Etyyliasetaattikerros pestään vedellä ja suolaliuoksella (kukin 2 x 50 ml) ja kuivataan vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Etyyliasetaattikerros väkevöidään ja tuotteet eristetään flash-kromatografialla, kiinteä faasi: SiO_2 ; eluentti: gradinetti 10-%:inen etyyliasetaatti heksaanissa, minkä jälkeen 20-%:inen etyyliasetaatti heksaanissa, jolloin saadaan 3-(4-fluori-2-nitrofenyyliamino)-2-metyylipropan-1-oli (5,62 g). $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{O}_3$ - todettu: C 52,46, H 5,88, N 12,41.

B. Metaanisulfonihapon 3-(4-fluori-2-nitrofenyyliamino)-2-metyylipropyliesteri

30 Kylmään (-25 °C), sekoitettuun seokseen, jonka muodostavat 3-(4-fluori-2-nitrofenyyliamino)-2-metyylipropan-1-oli (2,0 g), trietyyliamiini (1,82 ml) metyleenikloridissa (50 ml), lisätään tipoitain metaanisulfonihapponhydridin (1,6 g) liuos 50 ml:ssa CH_2Cl_2 :a Kun lisäys on

tehty, seos lämmitetään ympäristön lämpötilaan, uutetaan vedellä (2 x 20 ml), kuivataan Na_2SO_4 :lla ja väkevöidään paksuksi ruskeaksi öljyksi raaka metaanisulfonihapon 3-(4-fluori-2-nitrofenyyliamino)-2-metyylipropyyliesteri (2,74 g).

C. (4-fluori-2-nitrofenyyli)-{3-[4-(4-fluorifenyyli)piperatsin-1-yyli]-2-metyylipropyyli}amiini

Seos, jonka muodostavat edellä oleva raaka metaanisulfonihapon 3-(4-fluori-2-nitrofenyyliamino)-2-metyylipropyyliesteri (2,6 g), trietyyliamiini (2,5 ml) ja 4-fluorifenyyli-piperatsiini (3,7 g), liuotetaan 100 ml:aan etanolia ja kuumennetaan palautusjäähdyttään 12 tuntia. Jäännös, joka saadaan liuottimien poistamisen jälkeen, liuotetaan etyyliasetaattiin 400 ml ja pestään vedellä (2 x 100 ml). Etyyliasetaattikerros väkevöidään ja tuotteet eristetään flash-kromatografiolla (kiinteä faasi: SiO_2 ; eluentti 25-%:inen heksaani etyyliasetaatissa). Saadaan oranssinvärinen kiinteä aine, joka koostuu (4-fluori-2-nitrofenyyli)-{3-[4-(4-fluorifenyyli)piperatsin-1-yyli]-2-metyylipropyyli}amiinista. $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2$ - todettu: C 61,37, H 6,21, N 14,51.

D. 5-fluori-1-{3-[4-(4-fluorifenyyli)piperatsin-1-yyli]-2-metyylipropyyli}-2-metyyli-1H-bentsoimidatsoli

Kuumennettuun, palautusjäähdyttävään ja sekoitettuun seokseen, jonka muodostavat 1,5 g (4-fluori-2-nitrofenyyliamino)-{3-[4-(4-fluorifenyyli)piperatsin-1-yyli]-2-metyylipropyyli}amiinia, etikkahappo (45 ml) ja etikkahapon anhydridi (0,59 ml), lisätään pieniä erinä sinkkipölyä (2,7 g), kunnes reaktioseoksen värivirheitä ei havaita (noin 4 tuntia). Tämän jälkeen kiinteät aineet poistetaan suodattamalla, liukenemattomat aineet pestään etikkahapolla ja yhdistetty etikkahappokerros väkevöidään mustaksi öljyksi. Tämä öljyjäännös liuotetaan etyyliasetaattiin (100 ml) ja pestään 2 x 20 ml:lla vettä. Etyyliasetaattikerros kuivataan natriumsulfaatilla ja väkevöidään tumman-

ruskeaksi öljyksi. Tuotteet eristetään flash-kromatografialla (kiinteä faasi: SiO_2 ; eluentti: gradientti, joka alkaa 25-%:isella etyyliasetaatilla heksaanissa, minkä jälkeen 75-%:inen etyyliasetaatti heksaanissa). Saadaan
 5 2,0 g kiinteää ainetta, 5-fluori-1-{3-[4-(4-fluorifenyyli)piperatsin-1-yyli]-2-metyylipropyyli}-2-metyyli-1H-bentsoimidatsolia. Tämä kiinteä aine voidaan siirtää sen metaanisulfonaattisuolaksi käsittelemällä vapaan emäksen etanolipitoista liuosta metaanisulfonihapolla, väkevöimällä tämä liuos, trituroimalla jäännös etyylietterillä ja
 10 ottamalla kiinteät aineet talteen. Sp. 84 - 91 °C.

Esimerkki 23

5-fluori-1-{3-[4-(4-fluorifenyyli)piperatsin-1-yyli]butyyli}-2-metyyli-1H-bentsoimidatsoli

15 A. 2-[4-(4-fluorifenyyli)piperatsin-1-yyli]propan-1-oli

Seosta, jonka muodostavat metaanisulfonihapon 2-[(4-fluorifenyyli)-(2-metaanisulfonyylioksietyyli)amino]etyyliesteri, joka valmistetaan in situ 9,1 g:sta metaanisulfonihapon anhydridiä, 6,92 g:sta 2-[(4-fluorifenyyli)-(2-hydroksietyyli)amino]etanolia ja 12,1 ml:sta trietyyliamiinia ja 50 ml:sta metyleenikloridia, ja 5,22 g (R)(-)2-amino-1-propanolia 20 ml:ssa etanolia, kuumentaan palautusjäähdyttäen 5 tunnin ajan. Jäännös, joka saa-
 20 daan liuottimien poistamisen jälkeen, liuotetaan etyyliasetaattiin (100 ml) ja pestään vedellä (2 x 20 ml). Etyyliasetaattikerros väkevöidään ja tuotteet eristetään flash-kromatografialla (kiinteä faasi: SiO_2 ; eluentti: etyyliasetaatti). Saadaan kiinteä aine (3,3 g), joka koos-
 25 tuu 2-[4-(4-fluorifenyyli)piperatsin-1-yyli]propan-1-olista.
 30

B. 3-[4-(4-fluorifenyyli)piperatsin-1-yyli]butyronitriili

Seokseen, jonka muodostavat 2-[4-(4-fluorifenyyli)-piperatsin-1-yyli]propan-1-oli (1,7 g) ja 4-metyylimorfoliini (1,18 ml) 6 ml:ssa kloroformia, lisätään 1,86 g metaanisulfonihapon anhydridiä 5 ml:ssa kloroformia -15 °C:ssa. Reaktioseos viedään ympäristön lämpötilaan 30 minuutin kuluttua ja t-butyylimmoniumsyanidi (9,6 g) lisätään. 12 tunnin kuluttua liuottimet poistetaan ja jäännös jakouutetaan etyyliasetaatilla ja vedellä. Etyyliasettaattikerros pestään vedellä (4 x 20 ml), suolaliuoksella (2 x 10 ml) ja kuivataan natriumsulfaatilla. Etyyliasettaattikerros väkevöidään ja tuotteet eristetään flash-kromatografialla (kiinteä faasi: SiO₂; eluentti: 30-%:inen etyyliasetaatti heksaanissa). Saadaan öljymäinen materiaali (1,2 g), joka koostuu 3-[4-(4-fluorifenyyli)piperatsin-1-yyli]butyronitriilistä.

C. (4-fluori-2-nitrofenyyli)-{3-[4-(4-fluorifenyyli)piperatsin-1-yyli]butyyli}amiini

3-[4-(4-fluorifenyyli)piperatsin-1-yyli]butyyliamiini. Seosta, jonka muodostavat 3-[4-(4-fluorifenyyli)piperatsin-1-yyli]butyronitriili (0,84 g), 0,811 g kobolttikloridia (CoCl₂, 0,811 g) ja natriumboorihydridi (1,29 g, lisätään hitaasti 2 tunnin jakson aikana) 35 ml:ssa metanolia, sekoitetaan 12 tunnin ajan. Liukenemattomat aineet poistetaan suodattamalla ja suodos väkevöidään ja jäännös jakouutetaan etyyliasetaatilla ja 1 N natriumhydroksidilla. Etyyliasettaattikerros pestään vedellä (4 x 20 ml), suolaliuoksella (2 x 10 ml) ja kuivataan natriumsulfaatilla. Etyyliasettaattikerros väkevöidään ja raakatuotetta, joka koostuu 3-[4-(4-fluorifenyyli)piperatsin-1-yyli]butyyliamiinista (0,65 g), käytetään sellaisenaan.

3-[4-(4-fluorifenyyli)piperatsin-1-yyli]butyyliamiini (0,65 g), joka on liuotettu 30 ml:aan tolueenia,

kuumennetaan 2,4-difluorinitrobentseenin (0,49 g) ja kaliumkarbonaatin (0,43 g) ollessa läsnä 18 tunnin ajan. Jäännös, joka saadaan liuottimien poistamisen jälkeen, jakouutetaan etyyliasetaatilla (100 ml) ja vedellä (50 ml). Etyyliasetaattikerros pestään vedellä ja suolaliuoksella (kukin 2 x 25 ml) ja kuivataan vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Etyyliasetaattikerros väkevöidään ja tuotteet eristetään flash-kromatografiolla (kiinteä faasi: SiO₂; eluentti: gradientti 10-%:inen etyyliasetaatti heksaanissa, minkä jälkeen 20-%:inen etyyliasetaatti heksaanissa), jolloin saadaan (4-fluori-2-nitrofenyyli)-{3-[4-(4-fluorifenyyli)piperatsin-1-yyli]butyyli}amiini oranssinpunaisenvärisenä kiinteänä aineena.

D. 5-fluori-1-{3-[4-(4-fluorifenyyli)piperatsin-1-yyli]butyyli}-2-metyyli-1H-bentsoimidatsoli

Palautusjäähtyvään, sekoitettuun seokseen, jonka muodostavat (4-fluori-2-nitrofenyyli)-{3-[4-(4-fluorifenyyli)piperatsin-1-yyli]butyyli}amiini (0,38 g), 10 ml etikkahappoa, lisätään pieniä eriä sinkkipölyä (ylimäärä), kunnes saadaan lähes väritön reaktioses (noin 4 tuntia). Liukenemattomat aineet poistetaan suodattamalla, pestään etikkahapolla ja yhdistetty etikkahappokerros väkevöidään mustaksi öljyksi. Tämä öljymäinen jäännös liuotetaan etyyliasetaattiin (50 ml) ja pestään 2 x 10 ml:lla vettä ja suolaliuosta. Orgaaninen kerros otetaan talteen, liuotin poistetaan ja jäännös puhdistetaan flash-kromatografiolla (kiinteä faasi: SiO₂; eluentti: gradientti, joka alkaa etyyliasetaatilla, minkä jälkeen etyyliasetaatti/metanoli 8:2). Saadaan 0,1 g 5-fluori-1-{3-[4-(4-fluorifenyyli)piperatsin-1-yyli]butyyli}-2-metyyli-1H-bentsoimidatsolia. (M⁺/Z 384,47).

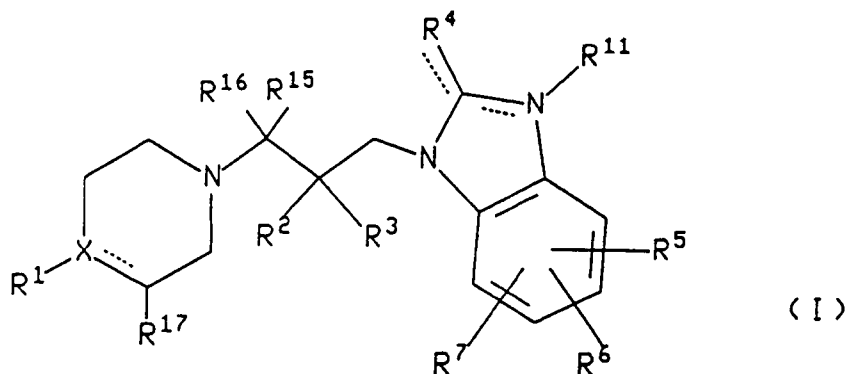
Esimerkki 24

5-fluori-1-{3-[4-(4-fluorifenyyli)piperatsin-1-yyli]butyyli}-1,3-dihydrobentsimidatsol-2-oni

Otsikon yhdiste valmistettiin käyttäen kaaviossa 5 kuvattua menetelmää. M⁺/z 386. Sp. 188 - 193 °C.

Patenttivaatimukset

1. Yhdiste, jolla on kaava



jossa

kukin pisteviivoista merkitsee mahdollista kaksois-

15 sidosta;

X on hiili tai typpi;

R¹ on karbonyyli, C₁₋₄-alkyyli, C₁₋₄-alkoksi, aryyli, mono-, di- tai triaryyli-C₁₋₄-alkyyli, jolloin aryyli valitaan fenyylistä, indanyylistä ja naftyylistä, tai heteroaryyli, joka valitaan pyridyylistä, pyrimidinyylistä, pyridatsinyylistä, tienyylistä, pyrrolidinyylistä, tetrahydrofuranyylistä, furyylistä, tiatsolyylistä, isotiatso-
 20 lyylistä, oksatsolyylistä, isoksatsolyylistä, morfolinyylistä, bentsodioksolyylistä, dihydrobentsodioksinyylistä, triatsolyylistä, kinolyylistä ja imidatsolyylistä, jolloin kukin edellä olevista karbonyyli-, alkyyli-, alkoksi-, aryyli-, aryylialkyyli- ja heteroaryyliryhmistä voi mahdollisesti olla substituoitu yhdellä tai useammalla substituentilla, joka valitaan itsenäisesti halogeenista, C₁₋₄-alkyylistä, joka on mahdollisesti substituoitu 1 - 3 fluoriatomilla, C₁₋₄-alkoksista, joka on mahdollisesti substituoitu 1 - 3 fluoriatomilla, syaanista, nitrosta, hydroksista, -C(=O)R⁸:sta, aryylistä, jolloin aryyli on itsenäisesti jokin edellä mainituista aryyli-ryhmistä, ja hetero-
 30 aryylistä, jolloin heteroaryyli on itsenäisesti jokin

edellä mainituista heteroaryyliryhmistä ja jolloin mainitut aryyli ja heteroaryyli ovat mahdollisesti substituoituja halogeenilla, C_{1-6} -alkyyllillä, trifluorimetyyllillä, syaanilla, nitrolla tai hydroksilla;

5 R^2 ja R^3 valitaan itsenäisesti vedystä, hydroksisja ja C_{1-6} -alkyylistä edellyttäen, että ainakin toinen ryhmistä R^2 ja R^3 on hydroksi;

R^4 on vety, rikki, happi, C_{1-6} -alkyyli, amino, $-NHR^{10}$, $-SR^{10}$, OR^{10} tai CF_3 ;

10 R^5 , R^6 ja R^7 valitaan itsenäisesti vedystä, halogeenista (esim. kloori, fluori, bromi tai jodi), syaanista, C_{1-6} -alkyylistä, joka on mahdollisesti substituoitu 1 - 3 fluoriatomilla, C_{1-6} -alkoksista, joka on mahdollisesti substituoitu 1 - 3 fluoriatomilla, C_{1-6} -alkyylisulfonyylis-
15 tä, C_{1-6} -asyyliaminosta, (fenyyli) [C_{1-6} -asyyli]aminosta, aminosta, C_{1-6} -alkyyliaminosta, di- C_{1-6} -alkyyliaminosta, aryylistä ja heteroaryylistä, jossa mainittu aryyli valitaan fenyylistä, naftyylistä ja indanyylistä, ja mainittu heteroaryyli valitaan pyridyylistä, tienyylistä, furyylistä,
20 tiatsolyylistä, isotiatsolyylistä, oksatsolyylistä, isoksatsolyylistä, triatsolyylistä, kinolyylistä ja imidatsolyylistä;

R^8 , R^9 ja R^{10} valitaan itsenäisesti vedystä ja C_{1-6} -alkyylistä; ja

25 R^{11} on vety, C_{1-6} -alkyyli tai bentsyyli, jossa mainitun bentsyylin fenyyli-ryhmä voi mahdollisesti olla substituoitu yhdellä tai useammalla substituentilla, edullisesti 0 - 2 substituentilla, jotka valitaan itsenäisesti halogeenista (esim. fluori, kloori, bromi tai jodi), C_{1-6} -alkyylistä, joka on mahdollisesti substituoitu 1 - 3 fluoriato-
30 milla, C_{1-6} -alkoksista, joka on mahdollisesti substituoitu 1 - 3 fluoriatomilla, aminosta, syaanista, C_{1-6} -alkyyliami-
nosta ja di- C_{1-6} -alkyyliaminosta;

kukin ryhmistä R^{15} ja R^{16} valitaan itsenäisesti vedystä, metyylistä, syaanista, $-(C=O)-NH_2$:sta ja $-CH_2-O-C_{1-6}$ -alkyylistä;

5 R^{17} on vety, tai kun X on typpi, R^{17} voi mahdollisesti muodostaa yhdessä hiilen, johon se on liittynyt, R^1 :n ja X:n kanssa tetrahydrokinoliinirenkään;

sillä ehdolla, että: (a) R^4 ei voi olla joko happi tai hydroksi, kun kaikki ryhmät R^2 , R^3 , R^{15} ja R^{16} ovat vetyjä; (b) kun kaavan I mukainen viisijäseninen rengas sisältää kaksoissidoksen, R^{11} on poissa; (c) kun R^4 on rikki tai happi, R^4 on sitoutunut kaksoissidoksella hiileen, johon se on liittynyt, ja tällainen hiili on sitoutunut yksinkertaisella sidoksella molempiin viereisiin rengastyyppiato-
10 meihin ja kun R^4 on hydroksi, mainittu hiili on sitoutunut kaksoissidoksella toiseen mainituista viereisistä rengastyyppiato-
15 meista, kuten on osoitettu pisteviivalla; ja (d) kun X on typpi ja sitoutunut kaksoissidoksella viereiseen hiileen, R^1 on poissa;

tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

20 2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n -
n e t t u siitä, että X on typpi.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n -
n e t t u siitä, että X on hiili.

4. Patenttivaatimuksen 2 mukainen yhdiste, t u n -
25 n e t t u siitä, että R^1 on poissa.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n -
n e t t u siitä, että R^2 ja R^3 ovat molemmat vetyjä.

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n -
30 n e t t u siitä, että mainittu yhdiste valitaan ryhmästä, joka koostuu seuraavista:

5-fluori-1-{3-[4-(4-fluorifenyyli)piperatsin-1-yyli]butyyli}-1,3-dihydrobentsoimidatsol-2-oni;

1-bentsoimidatsol-1-yyli-3-[4-(4-fluorifenyyli)piperatsin-1-yyli]propan-2-oli;

1-(5-klooribentsoimidatsol-1-yyli)-3-[4-(4-fluorifenyyli)piperatsin-1-yyli]propan-2-oli;

1-{3-[4-(4-fluorifenyyli)piperatsin-1-yyli]propyyli}-5-trifluorimetyyli-1H-bentsoimdatsoli;

5 1-{3-[4-(4-fluorifenyyli)piperatsin-1-yyli]propyyli}-1H-bentsoimidatsoli;

1-{3-[4-(4-fluorifenyyli)piperatsin-1-yyli]propyyli}-3-metyyli-1,3-dihydrobentsoimidatsol-2-oni;

1-bentsoimidatsol-1-yyli-3-(4-o-tolyylipiperatsin-1-yyli)propan-2-oli;

1-bentsoimidatsol-1-yyli-3-(4-m-tolyylipiperatsin-1-yyli)propan-2-oli;

1-bentsoimidatsol-1-yyli-3-(4-p-tolyylipiperatsin-1-yyli)propan-2-oli;

15 1-bentsoimidatsol-1-yyli-3-{4-kloorifenyyli)fenyyli}metyyli)piperatsin-1-yyli}propan-2-oli;

1-bentsoimidatsol-1-yyli-3-[4-(2-kloorifenyyli)piperatsin-1-yyli]propan-2-oli;

20 1-bentsoimidatsol-1-yyli-3-[4-(4-kloorifenyyli)piperatsin-1-yyli]propan-2-oli;

1-bentsoimidatsol-1-yyli-3-[4-(3-kloorifenyyli)piperatsin-1-yyli]propan-2-oli;

1-bentsoimidatsol-1-yyli-3-[4-(3-kloorifenyyli)piperatsin-1-yyli]propan-2-oli;

25 1-bentsoimidatsol-1-yyli-3-(4-pyrimidin-2-yylipiperatsin-1-yyli)propan-2-oli;

1-bentsoimidatsol-1-yyli-3-(4-naftalen-1-yylipiperatsin-1-yyli)propan-2-oli;

30 1-bentsoimidatsol-1-yyli-3-[4-(3-trifluorimetyyli)fenyyli)piperatsin-1-yyli]propan-2-oli;

1-bentsoimidatsol-1-yyli-3-(4-bentsyylipiperatsin-1-yyli)propan-2-oli;

1-bentsoimidatsol-1-yyli-3-[4-(2-trifluorimetyyli)bentsyyli)piperatsin-1-yyli]propan-2-oli;

1-bentsoimidatsol-1-yyli-3-[4-(2-etoksibentsyyli)-
piperatsin-1-yyli]propan-2-oli;

1-bentsoimidatsol-1-yyli-3-{4-{3-(3-trifluorimetyy-
lifenylyli)propyyli]piperatsin-1-yyli}propan-2-oli;

5 1-bentsoimidatsol-1-yyli-3-{4-[2-(3-trifluorimetyy-
lifenylyli)etyyli]piperatsin-1-yyli}propan-2-oli;

1-bentsimidatsol-1-yyli-3-(4-propyylipiperatsin-1-
yyli)propan-2-oli;

10 1-bentsimidatsol-1-yyli-3-(4-metyylipiperatsin-1-
yyli)propan-2-oli;

1-bentsoimidatsol-1-yyli-3-(3-hydroksi-4-etyylipi-
peratsin-1-yyli)propan-2-oli;

1-bentsoimidatsol-1-yyli-3-(4-pyrrolidin-1-yylikar-
bonyylimetyyli)piperatsin-1-yyli}propan-2-oli;

15 1-bentsoimidatsol-1-yyli-3-(4-t-butylioksikar-
bonylipiperatsin-1-yyli)propan-2-oli; ja

1-bentsoimidatsol-1-yyli-3-[4-(3-bentshydriylipro-
pan-3-ol-1-yyli)piperatsin-1-yyli]propan-2-oli.

7. Farmaseuttinen koostumus sairaustilan hoitamista
20 tai ehkäisyä varten, joka sairaustila valitaan unihäiri-
öistä, seksuaalisista häiriöistä, gastrointestinaalisista
häiriöistä, psykoosista, affektiivisesta psykoosista, ei-
elimellisestä psykoosista, persoonallisuushäiriöistä, psy-
kiatrisista mielialahäiriöistä, käytös- ja impulssihäi-
25 riöistä, skitsofreenisista ja skitsoaffektiivisista häi-
riöistä, polydipsiasta, bipolaarisista häiriöistä, dysfo-
risesta maniasta, tuskaisuudesta ja sen kaltaisista häi-
riöistä, liikalihavuudesta, emeesistä, CNS:n bakteeri-in-
fektioista, oppimishäiriöistä, muistihäiriöistä, Parkin-
30 sonin taudista, masennuksesta, ekstrapyrimidaalisista si-
vuvaikutuksista neuroleptisistä aineista, neuroleptisestä
pahanlaatuisesta syndroomasta, hypotalamisista aivolisä-
kehäiriöistä, silmäsairauksista, kongestiivisesta sydämen
toiminnan vajavuudesta, kemikaaliriippuvuuksista, verisuo-
35 ni- ja sydän- ja verisuonisairauksista, dystoniasta, tar-

diivisesta dyskinesiasta, Gilles De La Touretten syndroomasta ja muista hyperkinesioista, dementiasta, iskemiasta, Parkinsonin taudista, akatesiasta ja muista liikehäiriöistä, kohonneesta verenpaineesta ja sairauksista, jotka aiheutuvat yliaktiivisesta immuunisysteemistä, kuten allergiat ja tulehdus nisäkkäässään, t u n n e t t u siitä, että koostumus käsittää patenttivaatimuksen 1 mukaisen yhdisteen määränä, joka on tehokas hoidettaessa tai ehkäistäessä tällaista sairaustilaa, ja farmaseuttisesti hyväksyttävän kantajan.

8. Farmaseuttinen koostumus sairaustilan hoitamista tai ehkäisyä varten, joka sairaustila valitaan unihäiriöistä, seksuaalisista häiriöistä, gastrointestinaalisista häiriöistä, psykoosista, affektiivisesta psykoosista, ei-elimellisestä psykoosista, persoonallisuushäiriöistä, psykiatrisista mielialahäiriöistä, käytös- ja impulssihäiriöistä, skitsofreenisista ja skitsoaffektiivisista häiriöistä, polydipsiasta, bipolaarisista häiriöistä, dysforisesta maniasta, tuskaisuudesta ja sen kaltaisista häiriöistä, liikalihavuudesta, emeesistä, CNS:n bakteeri-infektioista, oppimishäiriöistä, muistihäiriöistä, Parkinsonin taudista, masennuksesta, ekstrapyrimidaalisista sivuvaikutuksista neuroleptisistä aineista, neuroleptisestä pahanlaatuisesta syndroomasta, hypotalamisista aivolisäkehäiriöistä, silmäsairauksista, kongestiivisesta sydämen toiminnan vajavuudesta, kemikaaliriippuvuuksista, verisuoni- ja sydän- ja verisuonisairauksista, dystoniasta, tardiivisesta dyskinesiasta, Gilles De La Touretten syndroomasta ja muista hyperkinesioista, dementiasta, iskemiasta, Parkinsonin taudista, akatesiasta ja muista liikehäiriöistä, kohonneesta verenpaineesta ja sairauksista, jotka aiheutuvat yliaktiivisesta immuunisysteemistä, kuten allergiat ja tulehdus nisäkkäässään, t u n n e t t u siitä, että koostumus käsittää dopaminergisesti tehokkaan määrän pa-

tenttivaatimuksen 1 mukaista yhdistettä ja farmaseuttisesti hyväksyttävän kantajan.

5 9. Farmaseuttinen koostumus sairauden tai sairaustilan hoitamista tai ehkäisyä varten, jonka sairaustilan hoito tai ehkäisy voidaan saada aikaan tai helpottaa muuttamalla dopamiinivälitteistä neurotransmissiota nisäkkäissä, t u n n e t t u siitä, että koostumus käsittää dopaminergisesti tehokkaan määrän patenttivaatimuksen 1 mukaista yhdistettä ja farmaseuttisesti hyväksyttävän kantajan.

10 10. Farmaseuttinen koostumus sairaustilan hoitamista tai ehkäisyä varten, joka sairaustila valitaan unihäiriöistä, seksuaalisista häiriöistä, gastrointestinaalisista häiriöistä, psykoosista, affektiivisesta psykoosista, ei-elimellisestä psykoosista, persoonallisuushäiriöistä, psykiatrisista mielialahäiriöistä, käytös- ja impulssihäiriöistä, skitsofreenisista ja skitsoaffektiivisistä häiriöistä, polydipsiasta, bipolaarisista häiriöistä, dysforisesta maniasta, tuskaisuudesta ja sen kaltaisista häiriöistä, 15 liikalihavuudesta, emeesistä, CNS:n bakteeri-infektioista, oppimishäiriöistä, muistihäiriöistä, Parkinsonin taudista, masennuksesta, ekstrapyrimidaalisista sivuvaikutuksista neuroleptisistä aineista, neuroleptisestä pahanlaatuisesta syndroomasta, hypotalamisista aivolisäkehäiriöistä, 20 silmäsairauksista, kongestiivisesta sydämen toiminnan vajavuudesta, kemikaaliriippuvuuksista, verisuoni- ja sydän- ja verisuonisairauksista, dystoniasta, tardiivisesta dyskinesiasta, Gilles De La Touretten syndroomasta ja muista hyperkinesioista, dementiasta, iskemiasta, 25 Parkinsonin taudista, akatesiasta ja muista liikehäiriöistä, kohonneesta verenpaineesta ja sairauksista, jotka aiheutuvat yliaktiivisesta immuunisysteemistä, kuten allergiat ja tulehdus nisäkkäissä, joka on t u n n e t t u siitä, että käsittää D4-reseptorisitoutumisen tehokkaan

määrän patenttivaatimuksen 1 mukaista yhdistettä ja farmaseuttisesti hyväksyttävän kantajan.

11. Farmaseuttinen koostumus sairauden tai sairaustilan hoitamista tai ehkäisyä varten, jonka sairaustilan
5 hoito tai ehkäisy voidaan saada aikaan tai helpottaa muuttamalla dopamiinivälitteistä neurotransmissiota nisäkkäissä, t u n n e t t u siitä, että koostumus käsittää D4-reseptorisitoutumisen tehokkaan määrän patenttivaatimuksen
10 mukaista yhdistettä ja farmaseuttisesti hyväksyttävän kantajan.