



[B] (11) **KUULUTUSJULKAISU**
UTLÄGGNINGSSKRIFT 78477

C (45) Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(51) Kv.lk.⁴/Int.Cl.⁴ C 07 D 295/04, C 07 C 103/76

SUOMI-FINLAND

(FI)

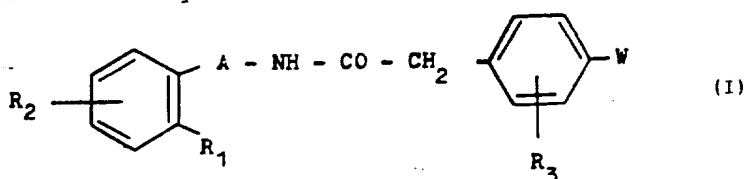
Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21)	Patenttihakemus - Patentansökning	832374
(22)	Hakemispäivä - Ansökningsdag	29.06.83
(24)	Alkupäivä - Giltighetsdag	29.06.83
(41)	Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	07.01.84
(44)	Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	28.04.89
(86)	Kv. hakemus - Int. ansökan	
(32)(33)(31)	Pyydetty etuoikeus - Begärd prioritet	06.07.82
	06.07.82 Saksan liittotasavalta-Föbundsrepub- liken Tyskland(DE) P 3225188.2, P 3225155.6 Toteennäytetty-Styrkt	

- (71) Dr. Karl Thomae Gesellschaft mit beschränkter Haftung, Biberach an der Riss, Saksan liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE)
- (72) Wolfgang Grell, Biberach, Rudolf Hurnaus, Biberach, Gerhart Griss, Biberach, Robert Sauter, Laupheim, Eckhard Rupprecht, Aulendorf-Tannhausen, Joachim Kähling, Biberach, Bernhard Eisele, Biberach, Saksan liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE)
- (74) Leitzinger Oy
- (54) Menetelmä valmistaa farmakologisesti käyttökelpoisia fenyylietikkahappo-johdoksia - Förfarande för framställning av farmakologiskt användbara fenylättiksyra-derivat

(57) Tiivistelmä

Käsillä olevan keksinnön kohteena ovat uudet yleiskaavan I mukaiset etikkahappojohdokset



jossa

R_1 - R_3 , A ja W tarkoittavat samaa kuin patenttivaatimuksessa 1, niiden optisesti aktiiviset antipodit ja niiden suolat, erityisesti niiden fysiologisesti sopivat happoadditiosuolat. Näillä yhdisteillä on arvokkaita farmakologisia ominaisuuksia, erityisesti verenokeria alentava vaikutus.

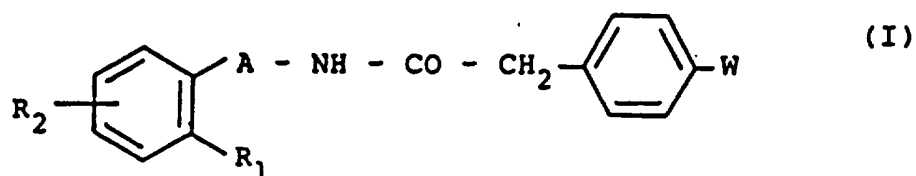
Kaavan I mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa analogisille yhdisteille tavanomaisilla menetelmillä.

(57) Sammandrag

Uppfinningen avser nya ättiksyra-derivat med den allmänna formeln I, vari R_1 - R_3 , A och W avser samma som i patentkrav 1, deras optiskt aktiva antipoder och deras salter, speciellt deras fysiologiskt lämpliga syraadditionssalter. Dessa föreningar besitter värdefulla farmakologiska egenskaper, särskilt en blodsockret nedsättande inverkan. Föreningar med formeln I kan framställas genom sedvanliga metoder för analoga föreningar.

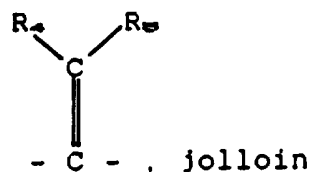
Menetelmä valmistaa farmakologisesti käyttökelpoisia fenyyli-etikkahappo-johdoksia. - Förfarande för framställning av farmakologiskt användbara fenylättiksyra-derivat.

Käsillä olevan keksinnön kohteena on menetelmä valmistaa farmakologisesti käyttökelpoisia fenyylietikkahappo-johdoksia, joiden kaava I on



jossa

A on ryhmä, jonka kaava on :



R₃ on 1 - 3 hiiliatomisella alkoksiryhmällä tai fenyyli-ryhmällä substituoitu alkyyliryhmä, jossa on 1 - 3 hiiliatomia, n-propyyli-ryhmä 4 - 7 hiiliatominen alkyyliryhmä, 3 - 5 hiiliatominen alkenyyli-ryhmä, syano- tai alkyleeni-iminokarbonyyli-ryhmä, jossa on 4 - 6 hiiliatomia, mahdollisesti alkyyli- tai fenyyli-alkyyli-ryhmällä, joissa alkyyliryhmissä on 1 - 3 hiiliatomia, mono- tai disubstituoitu aminokarbonyyli-ryhmä, halogeeniatomeilla, alkyyli-, hydroksi-, alkoksi-, fenyylialkoksi-, alkyylisulfenyyli-, alkyylisulfinyyli- ja/tai alkyylisulfonyyli-ryhmillä mono- tai disubstituoitu fenyyli-ryhmä, jolloin substituentit voivat olla samanlaisia tai erilaisia ja sisältää alkyyliosassa kulloinkin 1 - 3 hiiliatomia, naftyyli-ryhmä tai pyridyyli-ryhmä.

tai R₃ voi olla myös metyyli-ryhmä,

kun R₁ on piperidiiniryhmä ja R₂ on 4-asemassa fluori-atomia ja W on karboksi- tai alkoksikarbonyyli-ryhmä, jossa alkyyliosa

sisältää 1 - 3 hiiliatomia, tai R_3 voi olla myös fenyyyliryhmä, kun R_1 on 2 - 3 asemassa metyyli ryhmällä substituoitu piperidiinoryhmä, R_2 on vetyatomi ja W on karboksi- tai alkoksikarbonyyliryhmä, jossa alkyyliosa sisältää 1 - 3 hiiliatomia tai kun R_1 on piperidiinoryhmä, R_2 on 3-, 4- tai 6-asemassa oleva klooriatomi tai 4 tai 6-asemassa oleva metyyli ryhmä ja W on karboksi- tai alkoksikarbonyyliryhmä, jossa alkyyliosassa on 1 - 3 hiiliatomia, tai

kun R_1 on piperidiinoryhmä, R_2 on vetyatomi ja W on formyyliryhmä, 2-karboksietenyyl- tai 2-alkoksikarbonylietenyyliryhmä, jonka alkyyliosassa on 1 - 3 hiiliatomia,

R_4 ja R_5 yhdessä niiden välissä sijaitsevan hiiliatomin kanssa on alkylideeniryhmä, jossa on 3 - 9 hiiliatomia tai fenyyli-alkylideeniryhmä, jossa alkylideeniosassa on 1 - 3 hiiliatomia,

R_1 on mahdollisesti 1 - 3 hiiliatomisilla alkyyliryhmillä mono- tai disubstituoitu haarautumaton alkyleeni-iminoryhmä, jossa on 4 - 9 hiiliatomia,

R_2 on vety-, fluori-, kloori- tai bromiatomi, hydroksi-, trifluorimetyyli-, nitro-, amino-, piperidino-, alkyyl- tai alkoksiryhmä, jolloin alkyyliosa sisältää kulloinkin 1 - 3 hiiliatomia, ja

W on karboksiryhmä tai alkoksikarbonyyliryhmä, jossa on yhteensä 2 - 5 hiiliatomia ja jossa alkyyliosa voi olla substituoitu fenyyli ryhmällä ja β -hiiliatomista lähtien yhdellä tai kahdella hydroksifenyyli ryhmällä, yhdellä alkoksi-, alkanoyylioksi-, dialkyyliamino-, alkyleeni-imino- tai pyridiinikarbonyylioksi-ryhmällä, jolloin jokainen alkyyliosa kulloinkin sisältää 1 - 3 hiiliatomia ja alkyleeni-iminoryhmä 4 - 6 hiiliatomia, alkenyylioksikarbonyyliryhmä, jossa on yhteensä 4 - 6 hiiliatomia, 1 - 3 hiiliatominen alkyyliryhmä, hydroksimetyyli-, formyyl-, syano-, aminokarbonyyli-, karboksimetyyli-,

2-karboksietyyli-, 2-karboksi-etenyyli-, 2,2-bis-(karboksi)-etyyli-, alkoksikarbonyyli-metyyli-, 2-alkoksikarbonyyli-etyyli-, 2-alkoksikarbonyyli-etenyyli- tai 2,2-bis-(alkoksikarbonyyli)etyyliryhmä, jolloin alkoksiryhmä kulloinkin sisältää 1 - 3 hiiliatomia, sekä niiden optisesti aktiivisia antipodeja ja niiden suoloja, erityisesti niiden fysiologisesti sopivia happoadditiosuoloja epäorgaanisten tai orgaanisten happojen tai emästen kanssa.

Ryhmiä R_1 - R_3 ja W määritelmien yhteydessä jo mainittuina merkityksinä tulevat kysymykseen esimerkiksi seuraavat:

R_1 on pyrrolidino-, piperidino-, heksametyyleeni-imino-, heptametyyleeni-imino-, oktametyyleeni-imino-, metyyli-pyrrolidino-, dimetyyli-pyrrolidino-, etyyli-pyrrolidino-, metyyli-piperidino-, etyyli-piperidino-, dimetyyli-piperidino-, dietyyli-piperidino-, metyylietyyli-piperidino-, n-propyyli-piperidino-, metyyli-n-propyyli-piperidino-, isopropyyli-piperidino- tai di-n-propyyli-piperidinoryhmä,

R_2 on vety-, fluori-, kloori- tai bromiatomi, metyyli-, etyyli-, n-propyyli-, isopropyyli-, hydroksi-, metoksi-, etoksi-, n-propoksi-, n-propoksi-, isopropoksi-, trifluorimetyyli-, nitro-, amino-, piperidino-, metyyli-merkaptto-, etyyli-merkaptto-, n-propyyli-merkaptto-, isopropyyli-merkaptto-, metyyli-sulfinyyli-, etyyli-sulfinyyli-, metyyli-sulfonyyli-, n-propyyli-sulfonyyli-, bentsyylioksi-, 1-fenyyli-etoksi-, 2-fenyyli-etoksi-, 3-fenyyli-propoksi-, asetoksi-, propionyylioksi-, formyylimino-, asetylimino-, propionylimino-, metylimino-, etylimino-, n-propylimino-, dimetylimino-, dietylimino-, di-n-propylimino- tai metyyli-etyylimino-ryhmä,

R_3 on n-propyyli-, n-butyli-, n-pentyyli-, n-heksyyli-, metoksimetyyli-, etoksimetyyli-, n-propoksimetyyli-, iso-

propoksimetyyli-, 2-metoksietyyli-, 2-etoksietyyli-, 2-metoksi-propyyli-, bentsyyli-, 1-fenyylietyyli-, 2-fenyylietyyli-, 1-fenyyli-n-propyyli-, 2-fenyyli-n-propyyli-, 3-fenyylipropyyli-, allyyli-, 3-buten-1-yyli-, 2-buten-1-yyli-, 4-penten-1-yyli-, syano-, aminokarbonyyli-, metyyliaminokarbonyyli-, etyyliamino-karbonyyli-, n-propyyliaminokarbonyyli-, dimetyyliaminokarbo-nyyli-, dietyyliaminokarbonyyli-, di-n-propyyliaminokarbonyyli-, bentsyyliaminokarbonyyli-, 2-fenyylietyyliaminokarbonyyli-, pyrrolidinokarbonyyli-, piperidinokarbonyyli-, heksametyleen-i-minokarbonyyli-, fenyyli-, naftyyli-, fluorifenyyli-, kloori-fenyyli-, bromifenyyli-, metyylifenyyli-, etyylifenyyli-, isopropyylifenyyli-, hydroksifenyyli-, metoksifenyyli-, etoksi-fenyyli-, n-propoksifenyyli-, bentsyylioksifenyyli-, 2-fenyyli-etoksi-fenyyli-, 3-fenyylipropoksi-fenyyli-, metyylisulfenyyli-fenyyli-, etyylisulfenyyli-fenyyli-, metyylisulfonyyli-fenyyli-, n-propyylisulfinyyli-fenyyli-, metyylisulfonyyli-fenyyli-, etyylisulfonyyli-fenyyli-, isopropyylisulfonyyli-fenyyli-, metyyli-naftyyli-, hydroksi-naftyyli-, metoksi-naftyyli-, dikloorifenyyli-, kloori-bromi-fenyyli-, dimetyyli-fenyyli-, di-isopropyyli-fenyyli-, kloori-metyyli-fenyyli-, dimetoksi-fenyyli-, metyyli-metoksifenyyli-, kloori-metoksi-fenyyli-, bromi-metoksi-fenyyli-, pyridyyli-, pyrimidyyli-, kinolyyli-, isokinolyyli- tai kinatsolyyli-ryhmä.

R₄ ja R₅ tarkoittavat vetyatomeja, metyyli-, etyyli-, n-propyy-li-, isopropyyli-, n-butyli-, isobutyli-, sec. butyyli- tai n-pentyyli-ryhmiä, jolloin R₄ ja R₅ välissä olevan hiiliatomin kanssa muodostaa alkylideeniryhmän, jossa on 3 - 9 hiiliatomia.

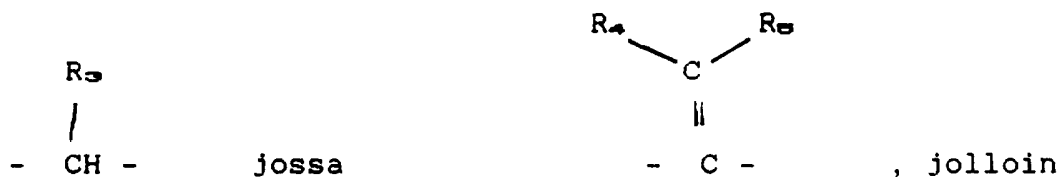
R₄ ja R₅ yhdessä niiden välissä sijaitsevan hiiliatomin kanssa tarkoittavat bentsylideeni-, 1-fenyyli-etylideeni-, 2-fe-nyylietylideeni-, 1-fenyyli-n-propylideeni-, 1-fenyyli-2,2-propylideeni- tai 3-fenyyli-n-propylideeniryhmä ja

W on hydroksimetyyli-, formyyl-, karboksi-, karboksimetyyli-,

2-karboksi-etyyli-, 2-karboksi-etenyyli-, 2,2-bis-(karboksi)-etyyli-, metoksykarbonyyli-, etoksykarbonyyli-, n-propoksykarbonyyli-, isopropoksykarbonyyli-, n-butoksykarbonyyli-, isobutoksykarbonyyli-, allyylioksykarbonyyli-, krotyylioksykarbonyyli-, (2-hydroksietoksi)karbonyyli-, (2-hydroksi-n-propoksi)karbonyyli-, (1-hydroksi-2-propoksi)karbonyyli-, (2-metoksetoksi)karbonyyli-, (2-etoksetoksi)karbonyyli-, (2-n-propoksetoksi)karbonyyli-, (2-nikotinoyylioksi-etoksi)-karbonyyli-, (2-isonikotinoyylioksi-etoksi)karbonyyli-, (2,3-dihydroksi-n-propoksi)karbonyyli-, (2-dimetyyliamino-etoksi)-karbonyyli-, (2-dietyyliamino-etoksi)karbonyyli-, metyyli-, etyyli-, n-propyyli-, isopropyyli-, syano-, aminokarbonyyli-, metoksykarbonyyli-metyyli-, etoksykarbonyyli-metyyli-, n-propoksykarbonyyli-metyyli-, 2-metoksykarbonyyli-etyyli-, 2-etoksykarbonyyli-etyyli-, 2-isopropoksykarbonyyli-etyyli-, 2-metoksykarbonyyli-etenyyli-, 2-etoksykarbonyyli-etenyyli-, 2-n-propoksykarbonyyli-etenyyli-, 2,2-bis-(metoksykarbonyyli)-etyyli-, 2,2-bis(etoksykarbonyyli)-etyyli- tai 2,2-bis(isopropoksykarbonyyli)-etyyliryhmä.

Parhaina pidettyjä keksinnön mukaan valmistettuja yleiskaavan I mukaisia yhdisteitä ovat ne, joissa

A on ryhmä, jonka kaava on



R_a on 1-3 hiiliatomisella alkoksiryhmällä tai fenyyli-ryhmällä substituoitu alkyyliryhmä, jossa on 1-3 hiiliatomia, n-propyyli-ryhmä, 4-6 hiiliatominen alkyyliryhmä, 3-5 hiiliatominen alkenyyli-ryhmä, syano- tai aminokarbonyyli-ryhmä, halogeeniatomeilla, alkyyli-, hydroksi-, alkoksi-, fenyylialkoksi- ja/tai alkyylisulfinyyli-ryhmillä mono- tai disubstituoitu

aryyliryhmä, jossa on 6 tai 10 hiiliatomia, jolloin substituentit voivat olla samanlaisia tai erilaisia ja alkyyliosa voi kulloinkin sisältää 1-3 hiiliatomia, naftyyli-, pyridyyli-, kinolyyli- tai isokinolyyyliryhmä,

R₄ ja R₅ yhdessä niiden välissä sijaitsevan hiiliatomin kanssa on 3-9 hiiliatominen alkylideeniryhmä tai fenyylialkylideeniryhmä, jossa on 1-3 hiiliatomia alkylideeniosassa,

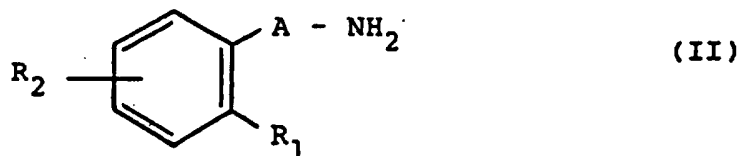
R₁ on haarautumaton alkyleeni-iminoryhmä, jossa on 4-8 hiiliatomia, tai alkyyliryhmällä, joissa kulloinkin on 1-3 hiiliatomia, mono- tai disubstituoitu piperidinoryhmä,

R₂ on vety-, fluori-, kloori- tai bromiatomi, nitro-, alkyylitai alkoksiryhmä, jossa kulloinkin on 1-3 hiiliatomia, tai myös, kun R₄ ja R₅ tarkoittavat samaa kuin edellä ja R₃ on 1-3 hiiliatomisella alkoksiryhmällä tai fenyyliryhmällä substituoitu alkyyliryhmä, jossa on 1-3 hiiliatomia, n-propyyli-, 4-6 hiiliatominen alkyyliryhmä, 3-5 hiiliatominen alkenyyli-, nitriili- tai aminokarbonyyliryhmä, jodiatomi, hydroksi- tai aminoryhmä,

W on metyyli-, hydroksimetyyli-, formyyl-, syano-, karboksi-, karboksi-metyyli-, 2-karboksi-etyyli- tai 2-karboksi-etenyyli-, alkoksikarbonyyliryhmä, jossa on yhteensä 2-5 hiiliatomia ja jossa alkyyliosa β-hiiliatomista lähtien voi olla substituoitu yhdellä tai kahdella hydroksiryhmällä, yhdellä 1-3 hiiliatomisella alkoksiryhmällä tai yhdellä pyridiinikarbonyylioksiryhmällä, alkoksikarbonyyli-metyyli-, 2-alkoksikarbonyyli-etyyli- tai 2-alkoksikarbonyyli-etenyyli-ryhmä, jolloin alkoksiryhmä voi kulloinkin sisältää 1-3 hiiliatomia.

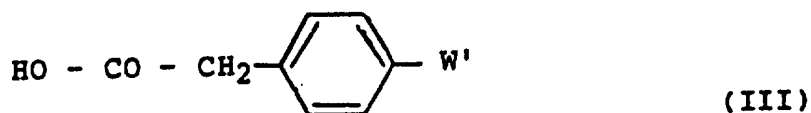
Keksinnön mukaan saadaan kaavan I mukaiset uudet yhdisteet seuraavilla menetelmillä:

a) yleiskaavan II mukainen amiini



jossa

A, R₁ ja R₂ tarkoittavat samaa kuin edellä tai, kun A tarkoittaa jo mainittua vinyylideeniryhmää, sen tautomeeri, sen litium- tai magnesiumhalogenidi-kompleksi, saatetaan reagoimaan yleiskaavan III mukaisen karboksyylihapon



jossa

W' tarkoittaa samaa kuin edellä tai suojaryhmällä suojattua karboksyyli-ryhmää, tai sen mahdollisesti reaktioseoksessa valmistettujen reaktiokykyisten johdosten kanssa ja tarvittaessa käytetty suojaryhmä lohkaistaan pois.

Yleiskaavan III mukaisen yhdisteen reaktiokykyisenä johdoksena tulevat kysymykseen esimerkiksi sen esterit kuten metyyli-, etyyli- tai bentsyyliesteri, sen tioesterit kuten metyyllitio- tai etyyllitioesterit, sen halogenidit kuten happokloridi, sen anhydridit tai imidatsolit.

Reaktio suoritetaan tarkoituksenmukaisesti liuottimessa kuten metyleenikloridissa, kloroformissa, hiilitetrakloridissa, eetterissä, tetrahydrofuraanissa, dioksaanissa, bentseenissä, tolueenissa, asetonitriilissä tai dimetyyliformamidissa, mahdollisesti kun mukana on happoa aktivoivaa ainetta tai vettä poistavaa ainetta, esim. kun mukana on kloorimuurahaishappo-etyyliesteriä, tionyylikloridia, fosforitrikloridia, fosfori-

bentoksidia, N,N'-disykloheksyylikarbodi-imidiä, N,N'-disykloheksyylikarbodi-imidi/-N-hydroksi-sukkinimidiä, N,N'-karbo-nyylidi-imidatsolia tai N,N'-tionyyliidi-imidatsolia tai tri-fenyylifosfiini/hiilitetrakloridia, tai aminoryhmää aktivoivaa ainetta, esim. fosforitrikloridia, mahdollisesti kun mukana on epäorgaanista emästä kuten natriumkarbonaattia tai tertiääristä orgaanista emästä kuten trietyyliamiinia tai pyridiiniä, jotka samanaikaisesti voivat toimia liuottimina, lämpötiloissa välillä -25 ja 250°C, parhaiten kuitenkin lämpötiloissa välillä -100°C ja käytetyn liuottimen kiehumislämpötila. Reaktio voidaan suorittaa myös ilman liuotinta ja lisäksi voidaan reaktion aikana muodostunut vesi poistaa tislamalla atseotrooppisesti, esim. kuumentamalla tolueenin kanssa veden erottimessa, tai lisäämällä kuivausainetta kuten magnesiumsulfaattia tai molekyyliseulaa.

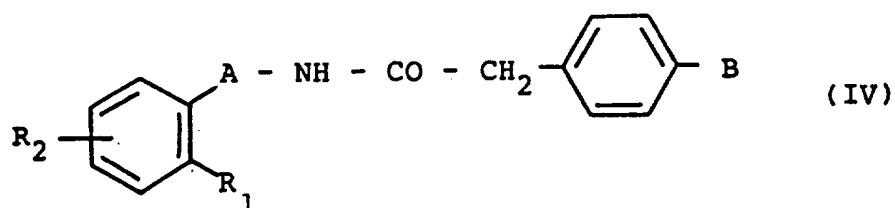
Jälkikäteen tapahtuva suojaryhmän lohkaiseminen voidaan tarvittaessa suorittaa parhaiten hydrolyyttisesti, tarkoituksenmukaisesti joko hapon kuten suolahapon, rikkihapon, fosforihapon tai trikloorietikkahapon läsnäollessa, tai emäksen kuten natriumhydroksidin tai kaliumhydroksidin läsnäollessa sopivassa liuottimessa kuten vedessä, metanolissa, etanolissa, etanoli/-vedessä, vesi/isopropanolissa tai vesi/dioksaanissa, lämpötiloissa välillä -100°C ja 120°C, esim. lämpötiloissa välillä huoneenlämpötila ja reaktioseoksen kiehumislämpötila.

Suojaryhmänä käytetty tert. butyyliiryhmä voidaan lohkaista myös lämmön avulla mahdollisesti inertissä liuottimessa kuten metyleenikloridissa, kloroformissa, bentseenissä, tolueenissa, tetrahydrofuraanissa tai dioksaanissa ja parhaiten kun mukana on katalyyttinen määrä happoa kuten p-tolueenisulfonihappoa, rikkihappoa, fosforihappoa tai polyfosforihappoa.

Sitä paitsi voidaan suojaryhmänä käytetty bentsyyliiryhmä lohkaista pois myös hydrogenolyttisesti kun läsnä on hydraus-

katalyyttiä kuten palladium/hiiltä sopivassa liuottimessa kuten metanolissa, etanolissa, etanoli/vedessä, jääetikassa, etikka-happoetyyliesterissä, dioksaanissa tai dimetyyliformamidissa.

b) yleiskaavan I mukaisen yhdisteen, jossa W on karboksi-, karboksimetyyli-, 2-karboksietyyli- tai 2-karboksietenyyli-ryhmä, valmistamiseksi yleiskaavan IV mukainen yhdiste



jossa

R_1 , R_2 ja A tarkoittavat samaa kuin edellä ja B on ryhmä, joka voidaan muuntaa karboksi-, karboksimetyyli-, 2-karboksietyyli- tai 2-karboksietenyyli-ryhmäksi, muunnetaan vastaavaksi karboksiihyhdisteeksi hydrolysoimalla, termolysoimalla tai hydrogenolysoimalla.

Hydrolysoituvina ryhminä tulevat kysymykseen esimerkiksi karboksi-, karboksimetyyli-, 2-karboksietyyli- tai 2-karboksietenyyli-ryhmän funktionaaliset johdokset kuten niiden substituomattomat tai substituoidut amiinit, niiden nitrilit, esterit, tioliesterit, ortoesterit, iminoetterit, amidiinit tai anhydridit, maloniesteri -(1)-yyli-ryhmä, tetratsolyyli-ryhmä, mahdollisesti substituoitu 1,3-oksatsol-2-yyli- tai 1,3-oksatsolin-2-yyli-ryhmä, ja

termolyyttisesti lohkaistavina ryhminä esim. esterit tertiääristen alkoholien kanssa, esim. tert.butyyliesteri, ja

hydrogenolyyttisesti lohkaistavina ryhminä esim. esterit aralkanolien kanssa, esim. bentsyyliesterit.

Hydrolyysi suoritetaan tarkoituksenmukaisesti joko hapon kuten

suolahapon, rikkihapon, fosforihapon tai trikloorietikkahapon tai emäksen kuten natriumhydroksidin tai kaliumhydroksidin läsnäollessa sopivassa liuottimessa kuten vedessä, vesi/-metanolissa, etanolissa, vesi/isopropanolissa tai vesi/dioksaanissa lämpötiloissa välillä -10°C ja 120°C, esim. lämpötiloissa välillä huoneenlämpötila ja reaktioseoksen kiehumislämpötila.

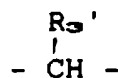
Jos B yleiskaavan IV mukaisessa yhdisteessä tarkoittaa syano- tai aminokarbonyyliryhmää, niin nämä ryhmät voidaan muuntaa karboksiryhmiksi välillä 0 ja 50°C myös nitriitillä, esim. natriumnitriitillä kun läsnä on happoa kuten rikkihappoa, jolloin tätä tarkoituksenmukaisesti käytetään samanaikaisesti myös liuottimena.

Jos B yleiskaavan IV mukaisessa yhdisteessä tarkoittaa esim. tert. butyylioksikarbonyyliryhmää, niin tert. butyyli ryhmä voidaan lohkaista pois myös termisesti, mahdollisesti inertissä liuottimessa kuten metyleenikloridissa, kloroformissa, bentseenissä, toluenissa, tetrahydrofuraanissa tai dioksaanissa ja parhaiten, kun mukana on katalyyttinen määrä happoa kuten p-tolueenisulfonihappoa, rikkihappoa, fosforihappoa tai polyfosforihappoa, parhaiten käytetyn liuottimen kiehumislämpötilassa, esim. lämpötiloissa välillä 40°C ja 100°C.

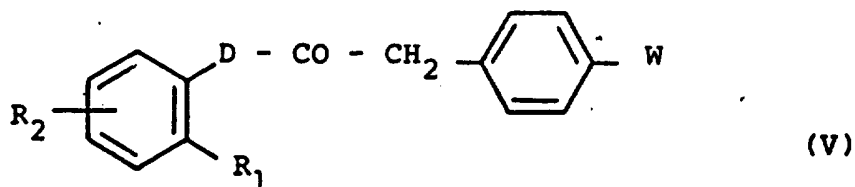
Jos B tarkoittaa yleiskaavan IV mukaisessa yhdisteessä esim. bentsyylioksikarbonyyliryhmää, niin bentsyyli ryhmä voidaan lohkaista pois myös hydrogenolyttisesti, kun läsnä on hydraus-katalyyttiä kuten palladium/hiiltä, sopivassa liuottimessa kuten metanolissa, etanolissa, etanoli/vedessä, jääetikassa, etikkahappoetyyliesterissä, dioksaanissa tai dimetyyliformamidissa, parhaiten lämpötiloissa välillä 0°C ja 50°C, esim. huoneenlämpötilassa, ja vetypaineessa 1-5 baaria. Hydrogenolyysissä voivat samanaikaisesti pelkistyä mukana myös muut ryhmät, esim. nitroryhmä aminoryhmäksi, bentsyylioksiryhmä hydroksiryhmäksi, vinyylideeniryhmä vastaavaksi alkyylideeni-

ryhmäksi tai kanelihapporyhmä vastaavaksi fenyyliipropionihapporyhmäksi, tai korvautua vetyatomeilla, esim. halogeeniatomi vetyatomilla.

c) yleiskaavan I mukaisen yhdisteen, jossa A on ryhmä, jonka kaava on

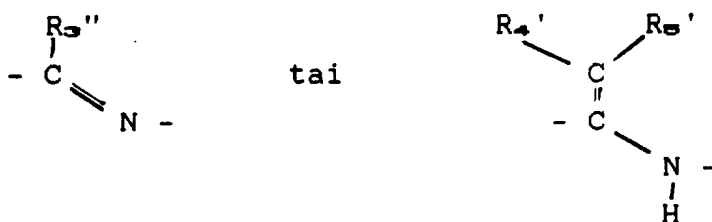


jolloin R_3' tarkoittaa samaa kuin R_3 edellä lukuunottamatta alkenyyliiryhmää tai syanoryhmää, valmistamiseksi yleiskaavan V mukainen yhdiste



jossa

R_1 , R_2 ja W tarkoittavat samaa kuin edellä ja D on ryhmä, jonka kaava on

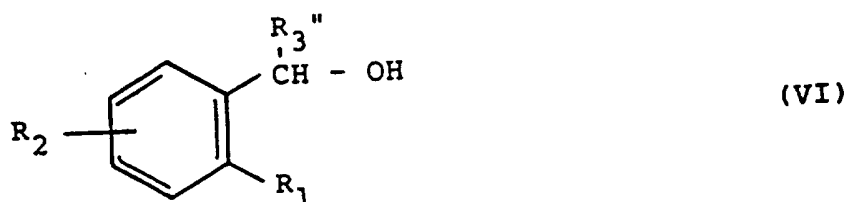


jolloin R_3'' tarkoittaa samaa kuin R_3 edellä lukuunottamatta syanoryhmää ja R_4' ja R_5' yhdessä niiden välissä sijaitsevan hiiliatomin kanssa tarkoittavat propylideeniryhmää, 4 - 6 hiiliatomista alkylideeniryhmää tai fenyylialkylideeniryhmää, jossa on 1 - 3 hiiliatomia alkylideeniosassa, pelkistetään vedyllä hydrauskatalyytin läsnäollessa.

Pelkistäminen suoritetaan parhaiten vedyllä hydrauskatalyytin

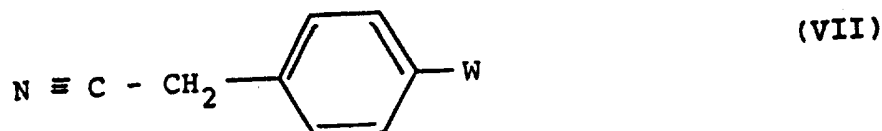
kuten palladium/hiilen tai raney-nikkelin läsnäollessa sopivassa liuottimessa kuten metanolissa, etanolissa, isopropanolissa, etanoli/vedessä jääetikassa, etikkahappoetyyliesterissä, dioksaanissa, tetrahydrofuraanissa, dimetyyliformamidissa, bentseenissä tai bentseeni/etanolissa, lämpötiloissa välillä 0°C ja 100°C parhaiten kuitenkin lämpötiloissa välillä 20°C ja 50°C, ja 1-5 baarin vetypaineessa. Käytettäessä sopivaa kiraalista hydrauskatalyyttiä kuten metalliligandikompleksia, esim. μ, μ' -dikloori-bis/1,5-syklo-oktadieeni-rodium/- yhdisteen ja (+)- tai (-) O,O-isopropylideeni -2,3-dihydroksi-1,4-bis(difenyylifosfino)-butaani (=DIOP) kompleksia, tapahtuu vedyn liittyminen enantioselektiivisesti. Lisäksi katalyyttisessä hydrauksessa voivat muut ryhmät pelkistyä mukana, esim. nitroryhmä aminoryhmäksi, bentsyylioksi-ryhmä hydroksi-ryhmäksi tai kanelihapporyhmä fenyyli-*propionihapporyhmäksi*, tai korvautua vetyatomeilla, esim. halogeeniatomi vetyatomilla.

d) yleiskaavan I mukaisten yhdisteiden, joissa R_3'' tarkoittaa samaa kuin R_3 edellä lukuunottamatta syanoryhmää, valmistamiseksi yleiskaavan VI mukainen yhdiste



jossa

R_1 , R_2 ja R_3'' tarkoittavat samaa kuin edellä saatetaan reagoimaan yleiskaavan VII mukaisen yhdisteen kanssa

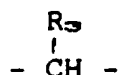


jossa

W tarkoittaa samaa kuin edellä.

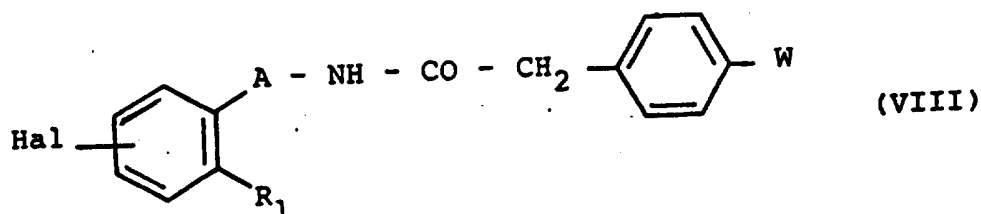
Reaktio suoritetaan vahvan hapon, joka samanaikaisesti voi toimia liuottimena, läsnäollessa, parhaiten väkevässä rikkihapossa, lämpötiloissa välillä 0°C ja 150°C, parhaiten kuitenkin lämpötiloissa välillä 20°C ja 100°C.

e) yleiskaavan I mukaisten yhdisteiden, joissa R_2 on vetyatomi ja A on ryhmä, jonka kaavan on



jossa

R_2 on sama kuin edellä, valmistamiseksi poistetaan halogeeniatomi yleiskaavan VIII mukaisesta yhdisteestä



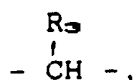
jossa

R_1 , A ja W tarkoittavat samaa kuin edellä ja Hal on fluori-, kloori-, bromi- tai jodiatomi.

Halogeeniatomin poistaminen suoritetaan tarkoituksenmukaisesti liuottimessa kuten metanolissa, etanolissa, etikkahappoesterissä, jääetikassa tai dimetyyliformamidissa, katalyyttisesti aktivoidun vedyn avulla, esim. vedyllä platinan tai palladium/-hiilen läsnäollessa, lämpötiloissa välillä 0°C ja 100°C, parhaiten kuitenkin huoneenlämpötilassa, ja 1-5 baarin vetypaineessa. Halogeeniatomin poistamisen yhteydessä voivat samanaikaisesti muut ryhmät pelkistyä mukana, esim. bentsyylioksi-ryhmä hydroksiryhmäksi, vinylideeniryhmä vastaavaksi alkyylideeniryhmäksi tai kanelihapporyhmä vastaavaksi fenyyli-propionihapporyhmäksi, tai korvautua vetyatomeilla, esim. halogeeniatomi vetyatomilla.

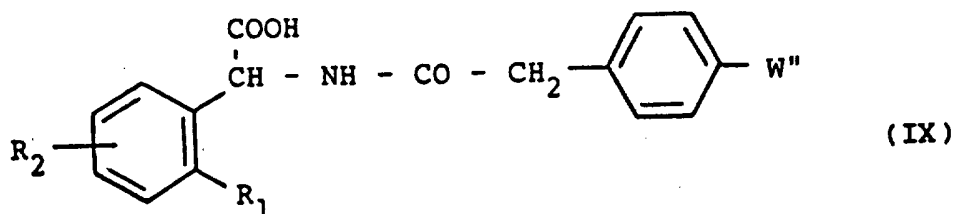
f) yleiskaavan I mukaisten yhdisteiden, joissa A on ryhmä,

jonka kaava on



jossa

R_3 on alkyleeni-iminokarbonyyliryhmä, jossa on 4 - 6 hiili-atomia alkyleenirenkaassa, tai mahdollisesti alkyyli- tai fenyylialkyyliryhmillä, joissa kulloinkin on 1 - 3 hiiliatomia alkyylisosassa, mono- tai disubstituoitu aminokarbonyyliryhmä, valmistamiseksi hapetetaan yleiskaavan XI mukainen yhdiste



jossa

R_1 ja R_2 tarkoittavat samaa kuin edellä ja W'' tarkoittaa samaa kuin W edellä lukuunottamatta karboksi-, karboksi-metyyli-, 2-karboksietyyli-, 2-karboksi-etenyyli- tai 2,2-bis-(karboksi)-etyyliryhmää, saatetaan reagoimaan yleiskaavan X mukaisen amiinin kanssa



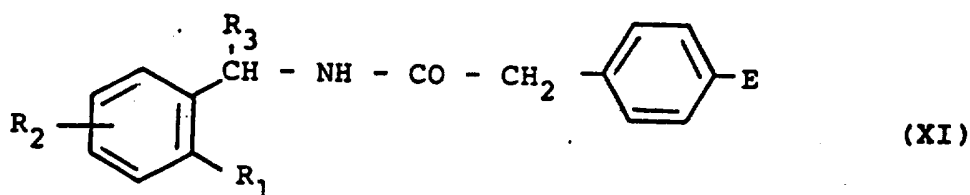
jossa

R_4 on 4 - 6 hiiliatominen alkyleeni-iminoryhmä tai mahdollisesti alkyyli- tai fenyylialkyyliryhmiä, jossa kulloinkin on 1 - 3 hiiliatomia alkyylisosassa, mono- tai disubstituoitu aminoryhmä.

Amidointi suoritetaan tarkoituksenmukaisesti liuottimessa kuten metyleenikloridissa, kloroformissa, hiilitetrakloridissa, eetterissä, tetrahydrofuraanissa, dioksaanissa, bentseenissä, tolueenissa, asetonitriilissä tai dimetyyliformamidissa, parhaiten hapon aktivoivan aineen läsnäollessa tai vettä poistavan aineen läsnäollessa, esim. kun mukana on kloorimuuraishaap-etyyliesteriä, tionyylikloridia, fosforitrikloridia, fosforipentoksidia, N,N'-disykloheksyylikarbodi-imidiä, N,N'-disyklo-

heksyylikarbodi-imidi/ N-hydroksisukkinimidiä, N,N'-karbonyyli-di-imidatsolia, N,N'-tionyyli-di-imidatsolia tai trifenyylifosfiini/hiilitetrakloridia, tai kun mukana on aminoryhmän aktivoivaa ainetta, esim. fosforitrikloridia, ja mahdollisesti epäorgaanisen emäksen kuten natriumkarbonaatin tai tertiäärisen orgaanisen emäksen kuten trietyyliamiinin tai pyridiinin, jotka voivat samanaikaisesti toimia liuottimina, läsnäollessa, lämpötiloissa välillä -25°C ja 250°C , parhaiten kuitenkin lämpötiloissa välillä -10°C ja käytetyn liuottimen kiehumislämpötila.

g) yleiskaavan I mukaisten yhdisteiden, jossa W on karboksiryhmä valmistamiseksi hapetetaan yleiskaavan XI mukainen yhdiste



jossa

R_1 , R_2 ja R_3 tarkoittavat samaa kuin edellä ja

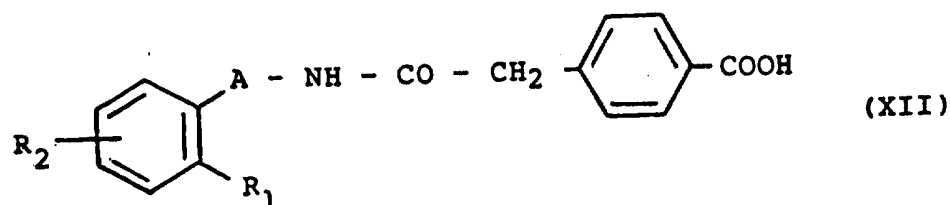
E on ryhmä, joka voidaan hapettamalla muuntaa karboksiryhmäksi.

Tällaisena hapettuvana ryhmänä tulevat kysymykseen esimerkiksi formyyliryhmä ja sen asetaalit, hydroksimetyyliryhmä ja sen eetterit, substituoimaton tai substituoitu asyyliiryhmä kuten asetyyli-, klooriasetyyli-, propionyyli-, maloonihappo-(1)-yyli-ryhmä tai malooniesteri-(1)-yyli-ryhmä.

Reaktio suoritetaan hapettimella sopivassa liuottimessa kuten vedessä, jääetikassa, metyleenikloridissa, dioksaanissa tai glykolidimetyylieetterissä, lämpötiloissa välillä 0°C ja 200°C , parhaiten kuitenkin lämpötiloissa välillä 20°C ja 50°C . Reaktio suoritetaan kuitenkin parhaiten hopeaoksidi/natriumhydroksidilla, mangaanidioksidi/asetonilla tai metyleenikloridilla, vety-

peroksidi/natriumhydroksidilla, bromi tai kloori/natrium- tai kaliumhydroksidilla, kromitioksidi/pyridiinillä tai pyridinium-kloorikromaatilla.

h) yleiskaavan I mukaisten yhdisteiden, joissa W on alkoksikarbonyyliryhmä, jossa on yhteensä 2 - 5 hiiliatomia ja jossa alkyyliosa voi β -hiiliatomista lähtien olla substituoitu yhdellä tai kahdella hydroksiryhmällä tai yhdellä 1 - 3 hiiliatomisella alkoksiryhmällä, valmistamiseksi yleiskaavan XII mukainen karboksyylihapo



jossa

R_1 , R_2 ja A tarkoittavat samaa kuin edellä, tai sen mahdollisesti reaktioseoksessa valmistettu johdos esteröidään yleiskaavan XIII mukaisen alkoholin kanssa



jossa

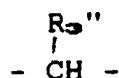
R_7 on 1 - 4 hiiliatominen alkyyliryhmä, joka β -hiiliatomista lähtien voi olla substituoitu yhdellä tai kahdella hydroksiryhmällä tai yhdellä 1 - 3 hiiliatomisella alkoksiryhmällä.

Yleiskaavan XII mukaisen yhdisteen reaktiokykyisinä johdoksina tulevat kysymykseen esimerkiksi sen halogenidit kuten happokloridi, sen anhydridi tai imidatsoli.

Reaktio suoritetaan tarkoituksenmukaisesti käyttämällä liuottimena vastaavaa alkoholia tai sopivassa liuottimessa kuten metyleenikloridissa, kloroformissa, eetterissä, tetrahydrofuraanissa, dioksaanissa, bentseenissä tai tolueenissa, mahdollisesti hapon aktivoivan aineen tai vettä poistavan aineen läsnäollessa, esim. kun mukana on kloorivetyä, rikkihappoa,

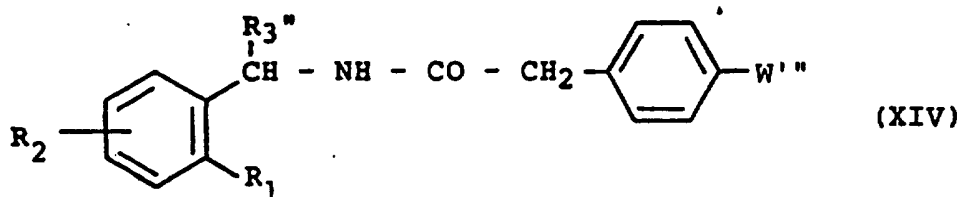
kloorimuurahaishappoetyyliesteriä, tionyylikloridia, hiili-tetrakloridi/trifenyylifosfiinia, karbonyylidi-imidatsolia tai N,N'-disykloheksyylikarbodi-imidiä tai sen isoureaeettereitä, mahdollisesti kun mukana on reaktioita jouduttavaa ainetta, kuten kuparikloridia, ja mahdollisesti kun mukana on orgaanista emästä kuten natriumkarbonaattia tai tertiääristä orgaanista emästä kuten trietyyliamiinia tai pyridiiniä, tai vaihtoes-teröimällä, esim. vastaavan hiilihappodiesterin kanssa, lämpö-tiloissa välillä -20°C ja 100°C , parhaiten kuitenkin lämpö-tiloissa välillä -10°C ja käytetyn liuottimen kiehumislämpö-tila.

i) yleiskaavan I mukaisen yhdisteen, jossa W on alkoksikarbo-nyyli-, alkoksikarbonyylimetyyli-, 2-alkoksikarbonyyli-etyyli- tai 2-alkoksikarbonyyli-etenyyli-ryhmä ja A on ryhmä, jonka kaava on



jossa

R_3'' tarkoittaa samaa kuin R_3 edellä lukuunottamatta syano-ryhmää, valmistamiseksi yleiskaavan XIV mukainen yhdiste



jossa

R_1 , R_2 ja R_3'' tarkoittavat samaa kuin edellä ja W''' on syano-, syanometyyli-, 2-syanoetyyli- tai 2-syanoetenyyli-ryhmä, muunne-taan alkoholyysilla vastaavaksi esteriksi.

Alkoholyysi suoritetaan tarkoituksenmukaisesti liuottimena käy-tetyssä vastaavassa alkoholissa kuten metanolissa, etanolissa tai propanolissa, parhaiten hapon kuten kloorivedyn tai rikki-hapon läsnäollessa, lämpötiloissa välillä 20°C ja käytetyn

liuottimen kiehumislämpötila, parhaiten lämpötiloissa välillä 50°C ja 100°C.

Jos keksinnön mukaisesti saadaan yleiskaavan I mukainen yhdiste, jossa W on karboksi- tai alkoksikarbonyyliryhmä, niin tämä voidaan pelkistämällä muuntaa vastaavaksi yleiskaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, jossa W on formyyl- tai hydroksimetyyliryhmä, ja/tai

yleiskaavan I mukainen yhdiste, jossa W on karboksiryhmä, niin tämä voidaan muuntaa vastaavaksi yleiskaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, jossa W on formyyliryhmä, muuntamalla ensin sulfonihappohydratsidiksi ja sen jälkeen disproportionoimalla, ja/tai

yleiskaavan I mukainen yhdiste, jossa W on formyyliryhmä, niin tämä voidaan kondensoimalla ja mahdollisesti sen jälkeen hydrolysoimalla ja/tai dekarboksyloimalla muuntaa vastaavaksi yleiskaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, jossa W on 2-alkoksikarbonyyli-etenyyli- tai 2-karboksi-etenyyli-ryhmä, ja/tai

yleiskaavan I mukainen yhdiste, jossa W on 2-karboksi-etenyyli- tai 2-alkoksikarbonyyli-etenyyli-ryhmä, niin tämä voidaan katalyyttisesti hydraamalla muuntaa vastaavaksi yleiskaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, jossa W on 2-karboksi-etyyli- tai 2-alkoksikarbonyyli-etyyli-ryhmä, ja/tai

yleiskaavan I mukainen yhdiste, jossa W on alkoksikarbonyyli-ryhmä, joka β -hiiliatomista lähtien voi olla substituoitu hydroksiryhmällä, niin tämä voidaan asyloimalla pyridiini-karboksyylihapon avulla muuntaa vastaavaksi (pyridiinikarbonyylioksi-alkoksi)-karbonyyliyhdisteeksi, ja/tai

yleiskaavan I mukainen yhdiste, jossa W on hydroksimetyyli-ryhmä, niin tämä voidaan muuntaa vastaavaksi yleiskaavan I

mukaiseksi yhdisteeksi, jossa W on kahdella alkoksikarbonyyli-ryhmällä substituoitu etyyli-ryhmä, sen jälkeen kun ensin on muunnettu vastaavaksi halogeenimetyyliyhdisteeksi, saattamalla reagoimaan maloonihappo diesterin kanssa, ja/tai

yleiskaavan I mukainen yhdiste, jossa W on kahdella alkoksikarbonyyli-ryhmällä substituoitu etyyli-ryhmä, niin tämä voidaan hydrolysoimalla muuntaa vastaavaksi yleiskaavan I mukaiseksi yhdisteeksi jossa W on kahdella karboksiryhmällä substituoitu etyyli-ryhmä, ja/ tai

yleiskaavan I mukainen yhdiste, jossa W on kahdella alkoksikarbonyyli-ryhmällä substituoitu etyyli-ryhmä, niin tämä voidaan muuntaa hydrolysoimalla ja dekarboksyloimalla vastaavaksi yleiskaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, jossa W on 2-karboksi-etyyli-ryhmä, ja/tai

yleiskaavan I mukainen yhdiste, jossa R_2 on nitro-ryhmä, niin tämä voidaan pelkistämällä muuntaa vastaavaksi yleiskaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, jossa R_2 on aminoryhmä, ja/tai

yleiskaavan I mukainen yhdiste, jossa R_2 on aminoryhmä, niin tämä voidaan vastaavan diatsoniumsuolan kautta muuntaa vastaavaksi yleiskaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, jossa R_2 on vety-, fluori-, kloori- tai bromiatomi, hydroksi-, alkoksi- tai alkyylisulfenyyli-ryhmä, ja/tai

yleiskaavan I mukainen yhdiste, jossa R_2 on bentsyylioksi-ryhmä ja/tai R_3 on bentsyylioksiryhmällä substituoitu aryyli-ryhmä, niin tämä voidaan debentsyloimalla muuntaa vastaavaksi yleiskaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, jossa R_2 on hydroksiryhmä ja/tai R_3 on hydroksiryhmällä substituoitu aryyli-ryhmä, ja/tai

yleiskaavan I mukainen yhdiste, jossa R_3 on aminokarbonyli-ryhmä, niin tämä voidaan dehydratisoimalla muuntaa vastaavaksi

yleiskaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, jossa R_3 on syanoryhmä.

Jälkikäteen tapahtuva pelkistäminen suoritetaan parhaiten metallihydridillä, esim. kompleksisella metallihydridillä kuten litiumalumiinihydridillä, sopivassa liuottimessa kuten dietyylieetterissä, tetrahydrofuraanissa tai dioksaanissa, lämpötiloissa välillä 0°C ja 100°C , parhaiten kuitenkin lämpötiloissa välillä 20°C ja 60°C .

Jälkikäteen tapahtuva sulfonihappohydratsidin, joka saadaan saattamalla vastaava hydratiini reagoimaan vastaavan reaktio-kykyisen karboksyylihappojohdoksen kanssa, disproportionointi suoritetaan emäksen kuten natriumkarbonaatin läsnäollessa liuottimessa kuten etyleeniglykolissa, lämpötiloissa välillä 100°C ja 200°C , parhaiten kuitenkin 160°C - 170°C :ssa.

Jälkikäteen tapahtuva formyyliyhdisteen kondensointi suoritetaan tarkoituksenmukaisesti liuottimessa kuten pyridiinissä tai tetrahydrofuraanissa malonihapolla, malonihappoesterillä, dialkyylifosfono-etikkahappoesterillä tai alkoksikarbonyyli-metyleni-trifenyyli-fosforaanilla, mahdollisesti kondensointi-aineena toimivan emäksen läsnäollessa, esim. piperidiinin, kalium-tert.butylaatin tai natriumhydridin läsnäollessa, lämpötiloissa välillä 0°C ja 100°C ; haluttu yhdiste saadaan tekemällä tämän jälkeen happameksi, esim. suolahapolla tai rikkihapolla, tai suorittamalla tämän jälkeen alkalinen hydrolyysi.

Jälkikäteen tapahtuva katalyyttinen hydraus suoritetaan tarkoituksenmukaisesti liuottimessa kuten metanolissa, etanolissa, etikkahappoetyyliesterissä, jääetikassa tai dimetyyliformamidissa vedyllä hydrauskatalyytin kuten platinan tai palladium/hiilen läsnäollessa, lämpötiloissa välillä 0°C ja 75°C , parhaiten kuitenkin huoneenlämpötilassa, ja 1-5 baarin vety-paineessa.

Jälkikäteen tapahtuva O-asylointi suoritetaan tarkoituksenmukaisesti liuottimessa kuten metyleenikloridissa, kloroformissa, hiilitetrakloridissa, eetterissä, tetrahydrofuraanissa, dioksaanissa, bentseenissä, tolueenissa, asetonitrilissä tai dimetyyliformamidissa, parhaiten hapon reaktiivisella johdoksella, esim. halogenidilla kuten happokloridilla, anhydridillä tai imidatsolidilla ja mahdollisesti epäorgaanisen emäksen, kuten natriumkarbonaatin tai tertiäärisen orgaanisen emäksen kuten trietyyliamiinin tai pyridiinin, jotka samanaikaisesti voivat toimia liuottimena, läsnäollessa, lämpötiloissa välillä -25°C ja 250°C , parhaiten kuitenkin lämpötiloissa välillä -10°C ja käytetyn liuottimen kiehumislämpötila.

Jälkikäteen tapahtuva hydroksimetyyliryhmän muuntaminen halogeenimetyyliryhmäksi suoritetaan halogenointiaineella kuten tionyylikloridilla, fosforitrikloridilla, fosforitribromidilla tai fosforipentakloridilla, liuottimessa, kuten metyleenikloridissa, hiilitetrakloridissa, bentseenissä tai nitrobenseenissä, ja sen seuraava reaktio malonihappoesterin, esim. malonihappodietyyliesterin alkalisuolan kanssa, suoritetaan lämpötiloissa välillä 0°C ja 100°C , parhaiten kuitenkin lämpötiloissa välillä 50°C ja 80°C .

Jälkikäteen tapahtuva hydrolyysi tai hydrolyysi ja dekarboksylointi suoritetaan tarkoituksenmukaisesti hapon, kuten suolahapon, rikkihapon, fosforihapon, polyfosforihapon tai trifluorietikkahapon läsnäollessa, sopivassa liuottimessa kuten vedessä, etanolissa, vesi/etanolissa, vesi/isopropanolissa tai vesi/dioksaanissa, korotetuissa lämpötiloissa, esim. reaktioseoksen kiehumislämpötilassa.

Jälkikäteen tapahtuva nitroyhdisteen pelkistäminen suoritetaan parhaiten liuottimessa kuten vedessä, vesi/etanolissa, metanolissa, jääetikassa, etikkahappodietyyliesterissä tai dimetyyliformamidissa, tarkoituksenmukaisesti vedyllä hydrauskatalyytin

kuten raneynikkelin, platinan tai palladium/hiilen läsnäollessa, metalleilla kuten raudalla, tinalla tai sinkillä hapon läsnäollessa, suoloilla kuten rauta(II) sulfaattilla, tina(II) kloridilla tai natriumditioniitilla tai hydratsiinilla raneynikkelin läsnäollessa, lämpötiloissa välillä 0°C ja 50°C, parhaiten kuitenkin huoneenlämpötilassa.

Jälkikäteen tapahtuva diatsoniumsuolan, esim. fluoriboraatin, fluoridin 40 %:ssa fluorivetyhapossa, hydrosulfaatin rikkihapossa tai hydrokloridin, tarvittaessa kuparin tai vastaavan kupari-(I)-suola kuten kupari-(I)-kloridi/suolahapon tai kupari-(I)-bromidi/bromivetyhapon, reaktio suoritetaan hieman korotetuissa lämpötiloissa, esim. lämpötiloissa välillä 15°C ja 100°C; jälkikäteen tapahtuva reaktio alifosforihapokkeen kanssa suoritetaan parhaiten -5°C-0°C:ssa. Tarvittava diatsoniumsuola valmistetaan tarkoituksenmukaisesti sopivassa liuottimessa, esim. vesi/suolahapossa, metanoli/suolahapossa, etanoli/suolahapossa tai dioksaani/suolahapossa, diatsotoimalla vastaava aminoyhdiste nitriitin, esim. natriumnitriitin tai typpihapokkeen esterin kanssa, alhaisissa lämpötiloissa esim. lämpötiloissa välillä -10°C ja 5°C.

Jälkikäteen tapahtuva bentsyyli-ryhmän poistaminen suoritetaan tarkoituksenmukaisesti liuottimessa kuten metanolissa, etanolissa, etikkahappoesterissä, jäätetikassa tai dimetyyliformamidissa katalyyttisesti aktivoituneen vedyn avulla, esim. vedyllä platinan tai palladium/hiilen läsnäollessa, lämpötiloissa välillä 0°C ja 75°C, parhaiten kuitenkin huoneenlämpötilassa, ja 1-5 baarin vetypaineessa.

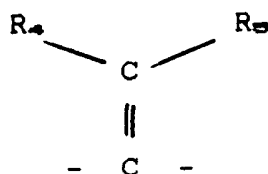
Jälkikäteen tapahtuva dehydratisointi suoritetaan vettä poistavalla aineella kuten fosforipentoksidilla, rikkihapolla tai p-tolueenisulfonihappokloridilla, mahdollisesti liuottimessa kuten metyleenikloridissa tai pyridiinissä, lämpötiloissa välillä 0°C ja 100°C, parhaiten lämpötiloissa välillä 20°C ja 80°C.

Saadut yleiskaavan I mukaiset yhdisteet, mikäli ne sisältävät kiraalisuuskeskuksen, voidaan lisäksi erottaa tavanomaisilla menetelmillä enantiomeereikseen. Tämä erottaminen tapahtuu pylväskromatografisesti kiraalisessa faasissa.

Saadut yleiskaavan I mukaiset yhdisteet voidaan lisäksi muuntaa happoadditiosuoloikseen, erityisesti fysiologisesti sopiviksi suoloikseen epäorgaanisten tai orgaanisten happojen kanssa tai myös emästen kanssa. Happoina tulevat tällöin kysymykseen esim. suolahappo, bromivetyhappo, rikkihappo, fosforihappo, maitohappo, sitruunahappo, viinihappo, meripihkahappo, maleiinihappo tai fumaarihappo, ja emäksinä natriumhydroksidi, kaliumhydroksidi, sykloheksyyliamiini, etanoliamiini, dietanoliamiini, trietanoliamiini tai etyleenidiamiini.

Lähtöaineina käytetyt yleiskaavojen II-XIV mukaiset yhdisteet saadaan kirjallisuudessa tunnetuilla menetelmillä tai ne tunnetaan kirjallisuudesta.

Siten esim. yleiskaavan II mukainen yhdiste, jossa A tarkoittaa ryhmää, jonka kaava on



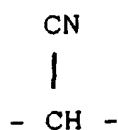
tai sen tautomeerinen ketimiini saadaan saattamalla vastaava nitriili reagoimaan vastaavan grignard- tai litium-yhdisteen kanssa ja sen jälkeen hydrolysoimalla tai saattamalla vastaava ketoni reagoimaan ammoniakin kanssa titaanitettrakloridin läsnäollessa. Jatkoreaktio on yleiskaavan III mukaisen yhdisteen tai sen reaktiokykyisen johdoksen kanssa, erityisesti sen happokloridin kanssa, voidaan käyttää myös organometallista ketiiniinikompleksia.

Yleiskaavan II mukainen yhdiste, jossa A on ryhmä, jonka kaava on



R_2 tarkoittaa samaa kuin jo edellä on määritelty lukuunottamatta syano- ja aminokarbonyyliryhmää, saadaan esim. saattamalla vastaava nitriili reagoimaan vastaavan grignard- tai litium-yhdisteen kanssa, ja mahdollisesti sen jälkeen pelkistämällä litiumalumiinihydridillä tai sen jälkeen hydrolysoimalla ketimiiniksi, joka tämän jälkeen pelkistetään katalyyttisesti aktivoitulla vedyllä, kompleksisella metallihydridillä tai kehittyvällä vedyllä, hydrolysoimalla tai hydratsinolysoimalla vastaava thalimidoyhdiste, saattamalla vastaava ketoni reagoimaan ammoniumformiaatin kanssa ja sen jälkeen hydrolysoimalla tai ammoniumsuolan kanssa natriumsyanobooriyhdisteen läsnäollessa, pelkistämällä vastaava oksiimi litiumalumiinihydridillä tai katalyyttisesti aktivoitulla tai kehittyvällä vedyllä, pelkistämällä vastaava N-bentsyyli- tai N(1-fenyylietyyli)-ketimiini, esim. katalyyttisesti aktivoitulla vedyllä tai kompleksisella metallihydridillä eetterissä tai tetrahydrofuraanissa lämpötiloissa välillä -78°C ja käytetyn liuottimen kiehumislämpötila ja sen jälkeen lohkaisemalla pois bentsyyli- tai 1-fenyylietyyliryhmä katalyyttisen hydrauksen avulla, suorittamalla vastaavalle alkoholille ritter-reaktio kaliumsyanidilla rikkihapossa tai suorittamalla vastaavalle yhdisteelle Hofmannin, urtiuksen, Lossenin tai Schmidthin hajotusreaktio.

Yleiskaavan II mukainen yhdiste, jossa A on ryhmä



saadaan saattamalla vastaava aldehydi reagoimaan ammonium-

syamidin kanssa tai saattamalla vastaava syani-hydriini reagoimaan ammoniumin kanssa.

Näin saatu yleiskaavan II mukainen amiini, jossa on kiraalisuuskeskus ja jossa A on ryhmä, jonka kaava on



R_a tarkoittaa samaa kuin edellä on jo määritelty lukuunottamatta syanoryhmää, voidaan erottaa enantiomeereiksi rasemaattilohkaisemalla, esim. fraktiokiteyttämällä diastereomeeriset suolat optisesti aktiivisten happojen kanssa sen jälkeen hajottamalla suolat tai pylväskromatografoimalla kiraalisessa faasissa tai muodostamalla diastereomeeriset yhdisteet, erottamalla ne ja sen jälkeen lohkaisemalla.

Edelleen voidaan yleiskaavan II mukainen optisesti aktiivinen amiini valmistaa myös pelkistämällä enantio-selektiivisesti vastaava ketimiini kompleksisilla boori- tai alumiinihydrideillä, joissa hydridivetyatomeista osa on korvattu optisesti aktiivisilla alkoholaattiryhmillä, tai vedyn avulla sopivan kiraalisen hydrauskatalyytin läsnäollessa tai analogisesti lähtemällä vastaavasta N-bentsyyli- tai N-(1-fenetyyli)-ketimiinistä tai vastaavasta N-asyyliketimiinistä tai enamidista ja sen jälkeen lohkaisemalla pois bentsyyli-, 1-fenyylietyyli- tai asyyli-ryhmä.

Edelleen voidaan yleiskaavan II mukainen optisesti aktiivinen amiini valmistaa myös pelkistämällä diastereo-selektiivisesti vastaava typpiatomissa kiraalisesti substituoitu ketimiini tai hydratsoni kompleksisilla tai myös ei-kompleksisilla boori- tai alumiinihydrideillä, joissa mahdollisesti osa hydridivetyatomeista on korvattu vastaavilla alkoholaatti-, fenolaatti- tai myös alkyyliryhmillä, tai vedyn avulla sopivan hydraus-

katalyytin läsnäollessa ja sen jälkeen mahdollisesti lohkaismalla pois kiraalinen apuryhmä katalyyttisen hydrogenolysoinnin tai hydrolyysin avulla.

Edelleen voidaan yleiskaavan II mukainen optisesti aktiivinen amiini valmistaa myös additioimalla vastaava metalliorganinen yhdiste, parhaiten grignard- tai litiumyhdiste, diastereoselektiivisesti vastaavaan typpiatomissa kiraalisesti substituotuun aldimiiniin, sen jälkeen hydrolysoimalla ja mahdollisesti sen jälkeen lohkaismalla pois kiraalinen apuryhmä hydrolysoimalla katalyyttisesti tai hydrolysoimalla.

Lähtöaineina käytetyt yleiskaavojen IV, VIII, IX, XI, XII ja XIV mukaiset yhdisteet saadaan korvaamalla vastaava amiini yleiskaavan III mukaisella vastaavalla yhdisteellä tai sen reaktiivisella johdoksella ja mahdollisesti sen jälkeen hydrolysoimalla.

Lähtöaineina käytetty yleiskaavan V mukainen yhdiste saadaan parhaiten asyloimalla vastaava ketimiini tai sen metalliorganinen kompleksi vastaavalla karboksyylihapolla tai sen reaktiivisella johdoksella.

Kuten jo mainittiin on uusilla yleiskaavan I mukaisilla yhdisteillä arvokkaita farmakologisia ominaisuuksia, nimittäin intermediääriaineenvaihtoon kohdistuva vaikutus, erityisesti kuitenkin verensokeria alentava vaikutus, osittain myös vaikutus sydän-verenkierto-järjestelmään.

Esimerkiksi jäljempänä esitetyllä tavalla tutkittiin seuraavien yhdisteiden ominaisuudet:

A = (Z)-4-/(1-(2-piperidiino-fenyyli)-1-buten-1-yyli)-amino-karbonyylimetyyli/-bentsoehappo,

B = (Z)-4-/(1-(2-piperidiino-fenyyli)-1-buten-1-yyli)amino-karbonyylimetyyli/-bentsoehappo-etyyliesteri,

C = (E)-4-/(1-(2-piperidiino-fenyyli)-1-buten-1-yyli)-amino-karbonyylimetyyli/-bentsoehappo,

D = 4-/(2-metyyli-1-(2-piperidiino-fenyyli)-1-propen-1-yyli)-aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappo,

E = (Z)-4-/(1-(2-piperidiino-fenyyli)-1-heksen-1-yyli)-amino-karbonyylimetyyli/-bentsoehappo-etyyliesteri,

F = (Z)-4-/(3-fenyyli-1-(2-piperidiino-fenyyli)-1-propen-1-yyli)-aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappo,

G = (Z)-4-/(1-(2-(3,3-dimetyyli-piperidiino)-fenyyli)-1-buten-1-yyli)-aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappo,

H = 4-/(1-(2-pyrrolidiino-fenyyli)-1-butyli)-aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappo,

J = (±)-4-/(1-(2-piperidiino-fenyyli)-1-butyli)-aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappo,

K = (+)-4-/(-(2-piperidiino-fenyyli)-1-butyli)-aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappo,

L = (+)-4-/(1-(2-piperidiino-fenyyli)-1-butyli)-aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappo-etyyliesteri,

M = 4-/(1-(2-heksahydroatsepiino-fenyyli)-1-butyli)-aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappo,

N = 4-/(1-(2-piperidiino-fenyyli)-1-heksyyli)-aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappo,

O = 4-/(3-fenyyli-1-(2-piperidiino-fenyyli)-1-propyyli)-amino-karbynyylimettyyli/-bentsoehappo,

P = 4-/(2-metoksi-1-(2-piperidiino-fenyyli)-1-etyyli)-amino-karbynyylimettyyli/-bentsoehappo,

Q = 4-/(α -syano-2-piperidiino-bentsyyli)-aminokarbynyylimettyyli/-bentsoehappo,

R = 4-/(1-(2-piperidiino-fenyyli)-1-butyli)-aminokarbynyylimettyyli/-bentsyylialkoholi,

S = 4-/(1-(2-piperidiino-fenyyli)-1-butyli)-aminokarbynyylimettyyli/-fenyylietikkahappo,

T = 4-/(1-(2-piperidiino-fenyyli)-1-butyli)-aminokarbynyylimettyyli/-kanelihappo,

U = 4-/(1-(2-piperidiino-fenyyli)-1-butyli)aminokarbynyylimettyyli/-bentsoehappo-(2,3-dihydroksi-propyyli)esteri,

V = 4-/(1-(4-fluori-2-piperidiino-fenyyli)-1-butyli)-amino-karbynyylimettyyli/-bentsoehappo,

W = 4-/(1-(4-metoksi-2-piperidiino-fenyyli)-1-butyli)-amino-karbynyylimettyyli/-bentsoehappo,

X = 4-/(α -(4-mettyyli-fenyyli)-2-piperidiino-bentsyyli)-amino-karbynyylimettyyli/-bentsoehappo,

Y = 4-/(α -(3-mettyyli-fenyyli)-2-piperidiino-bentsyyli)-amino-karbynyylimettyyli/-bentsoehappo,

Z = 4-/(α -(4-fluori-fenyyli)-2-piperidiino-bentsyyli)-amino-karbynyylimettyyli/-bentsoehappo,

AA= 4-/(α -(2-fluori-fenyyli)-2-piperidiino-bentsyyli)-amino-karbonyylimetyyli/-bentsoehappo,

AB= 4-/(α -(4-kloori-fenyyli)-2-piperidiino-bentsyyli)-amino-karbonyylimetyyli/-bentsoehappo,

AC= 4-/(α -(3-kloori-fenyyli)-2-piperidiino-bentsyyli)-amino-karbonyylimetyyli/-bentsoehappo,

AD= 4-/(2-piperidiino- α -(2-pyridyyli)-bentsyyli)-aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappo,

AE= 4-/(2-piperidiino- α -(4-pyridyyli)-bentsyyli)-aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappo,

AF= 4-/(6-kloori- α -fenyyli-2-piperidiino-bentsyyli)-aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappo,

AG= 4-/(α -fenyyli-2-piperidiino-bentsyyli)-aminokarbonyylimetyyli/-kanelihappo,

AH= 4-/(4-kloori- α -fenyyli-2-piperidiino-bentsyyli)-aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappo,

AJ= 4-/(6-metyyli- α -fenyyli-2-piperidiino-bentsyyli)-amino-karbonyylimetyyli/-bentsoehappo,

AK= 4-/(4-metyyli- α -fenyyli-2-piperidiino-bentsyyli)-amino-karbonyylimetyyli/-bentsoehappo,

AL= 4-/(α -fenyyli-2-piperidiino-bentsyyli)-aminokarbonyylimetyyli/-bentsaldehydi,

AM= 4-/(2-(2-metyyli-piperidiino)- α -fenyyli-bentsyyli)-amino-karbonyylimetyyli/-bentsoehappo,

AN= 4-/(2-(3-metyyli-piperidiino)- α -fenyyli-bentsyyli)-amino-karbonyylimetyyli/-bentsoehappo, ja

AO= 4-/(3-kloori- α -fenyyli-2-piperidiino-bentsyyli)-aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappo.

1. Verensokeria alentava vaikutus

Tutkittavien aineiden verensokeria alentava vaikutus määritettiin itse kasvatetuilla naarasrotilla, joiden paino oli 180-220 g ja joita oli pidetty eineettä 24 tuntia ennen kokeen aloittamista. Tutkittavat yhdisteet applikoitiin välittömästi ennen kokeen aloittamista 1,5 %:ssa metyyliiselluloosassa suspendoituna ja mahaletkun kautta.

Verta otettiin välittömästi ennen yhdisteen applikointia sekä sen jälkeen 1, 2, 3 ja 4 tunnin kuluttua, kulloinkin retro-orbitaalisisesta veenenpleksuksesta. Kulloinkin 50 mikrolitrasta poistettiin proteiinit 0,5 litralla 0,33 N perkloorihappoa ja sentrifukoitiin. Supernatantista määritettiin glukoosi heksokinaasimenetelmällä analyysifotometrin avulla. Tilastollinen arviointi suoritettiin t-testillä (nach student) merkitsevyydellä $p = 0,05$.

Seuraavassa taulukossa on esitetty saadut arvot prosentteina kontrolliin verrattuna:

Yhdiste	5 mg/kg				1 mg/kg			
	1	2	3	4	1	2	3	4
A					-43	-40	-33	-35
B	-44	-39	-26	-35	-39	-19	-26	-30
C					-43	-43	-37	-38
D					-36	-32	-27	-25
E	-46	-40	-38	-26	-23	-23	-12	-18
F	-43	-42	-39	-32				

Yhdiste	5 mg/kg				1 mg/kg			
	1	2	3	4	1	2	3	4
G					-44	-42	-37	-31
H	-50	-46	-44	-45				
J	-44	-37	-42	-42	-38	-32	-34	-29
K					-41	-43	-38	-31
L	-42	-45	-31	-22	-14	-18	-14	n.s.
M	-46	-43	-40	-36	-33	-30	-21	n.s.
N	-42	-42	-37	-33				
O	-38 ⁺	-31 ⁺	n.s. ⁺	n.s. ⁺				
P	-49	-43	-34	-22	-37	-19	n.s.	n.s.
Q	-28	-13	n.s.	n.s.				
R	-38	-40	-35	-29	-39	-34	-29	-24
S	-49	-42	-30	-17	-29	-20	-10	n.s.
T	-48	-46	-42	-40	-42	-42	-40	-32
U	-43	-43	-49	-45	-39	-35	-29	-24
V	-45	-41	-46	-40	-37	-23	-30	-18
W	-46	-45	-39	-37	-36	-25	-16	n.s.
X	-30	-33	-14	n.s.	-15	-15	-13	n.s.
Y	-43	-38	-36	-27	-26	-15	n.s.	n.s.
Z	-36	-37	-36	-33				
AA	-28	-32	-27	-28	-16	-20	-17	-14
AB	-30	-28	-39	-36	-21	-20	-22	n.s.
AC	-43	-39	-30	-26	-17	-19	n.s.	n.s.
AD	-49 ⁺	-50 ⁺	-36 ⁺	-31 ⁺	-18	n.s.	n.s.	n.s.
AE	-41	-37	-20	n.s.	-26	-14	n.s.	n.s.
AF	-44	-40	-39	-40	-35	-34	-28	-20
AG	-48 ⁺	-47 ⁺	-40 ⁺	-45 ⁺	-32	-19	-10	-17
AH	-34	-35	-32	-29	-11	-13	n.s.	n.s.
AJ	-39	-35	-27	-26	-27	-24	n.s.	n.s.
AK	-37	-34	-32	-31	-21	-17	-15	-11
AL					-26	-28	-22	-17
AM	-32	-31	-24	-19	-16	-11	n.s.	n.s.
AN	-35	-30	-29	-31	-13	-9	n.s.	n.s.
AO	-45	-44	-42	-32	-21	-13	n.s.	n.s.

+ = annos 10 mg/kg

n.s. = tilastollisesti ei merkitsevä

2. Akuutti toksisuus:

Itse kasvatetuilla naaras- ja koirashiirillä, joiden paino oli 20-26 g, tutkittiin toksinen vaikutus 14 päivän tarkkailuajalla sen jälkeen kun oli annettu (suspensiona 1 %:ssa metyyliiselloosassa) yksi annos:

Yhdiste	Suuntaa antava akuutti toksisuus
A	> 1000 mg/kg p.o. (6 eläimestä kuoli 0)
C	> 2000 " " (")
D	> 500 " " (")
J	> 2000 " " (10 eläimestä kuoli 0)
X	> 1000 " " (")
Y	> 1000 " " (")
Z	> 1000 " " (")
AA	> 1000 " " (")
AB	> 1000 " " (")
AD	> 1000 " " (")

Farmakologisten ominaisuuksiensa perusteella sopivat keksinnön mukaisesti valmistetut yleiskaavan I mukaiset yhdisteet ja niiden fysiologisesti sopivat suolat diabetes mellitus taudin hoitoon. Tätä varten voidaan, mahdollisesti yhdistelmänä muiden tehoaineiden kanssa, työstää tavanomaisiksi kaleenisiksi valmistemuodoiksi kuten tableteiksi, lääkerakeiksi, kapseleiksi, jauheiksi tai suspensioiksi. Aikuisilla on yksittäisannos tällöin 1-50 mg, parhaiten kuitenkin 2,5-20 mg, 1 tai 2 kertaa päivässä.

Seuraavat esimerkit selventävät lähemmin keksintöä:

Esimerkki 1

4-/N-/α-(4-metyyli-fenyyli)-2-piperidiino-bentsyyli/-amino-karbonyylimetyyli/-bentsoehappo-etyyliesteri

Seokseen, joka sisältää 4,2 g (15 millimoolia) α-(4-metyyli-fenyyli)-2-piperidiino-bentsyyliamiinia ja 3,4 g (16,5 millimoolia) 4-etoksikarbonyyli-fenyylietikkahappoa liuotettuna 40 ml:aan asetonitriiliä, lisätään peräkkäin 4,7 g (18 millimoolia) trifenyylifosfiinia, 3 g (30 millimoolia) trietyyliamiinia ja 1,5 ml (15 millimoolia) hiilitetrakloridia. Reaktioseosta sekoitetaan 2 tuntia 50°C:ssa, minkä jälkeen haihdutetaan, tehdään happameksi 6N suolahapolla ja uutetaan etikkahappo-etyyliesterillä. Hapan vesipitoinen faasi uutetaan tämän jälkeen useita kertoja metyleenikloridilla. Metyleenikloridiuutteet pestään natriumbikarbonaattiliuoksella, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan. Haihdutusjäännös hierretään etanolin kanssa ja erotetaan imulla.

Saanto: 4,55 g (65 % teoreettisesta),

Sulamispiste: 177-178°C

Laskettu: C 76,57 H 7,28 N 5,95

Saatu: 76,19 7,16 5,82

Analogisesti esimerkin 1 kanssa valmistettiin :

(a) 4-/N-/α-(3-metyyli-fenyyli)-2-piperidiino-bentsyyli/-amino-karbonyyli-metyyli/-bentsoehappo-etyyliesteri

Saanto: 48 % teoreettisesta

Sulamispiste: 159-160°C

Laskettu: C 76,57 H 7,28 N 5,95

Saatu: 76,80 7,35 5,76

(b) 4-/N-/α-(2-metyyli-fenyyli)-2-piperidiino-bentsyyli/-amino-karbonyylimetyyli/-bentsoehappo-etyyliesteri

Saanto: 35,4 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 196-198°C

Laskettu: C 76,57 H 7,28 N 5,95

Saatu: 76,65 7,35 5,90

(c) 4-/n-/α-(4-metoksi-fenyyli)-2-piperidiino-bentsyyli/-amino-karbonyylimetyyli/-bentsoehappo-etyyliesteri

Saanto: 45 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 167-168°C

Laskettu: C 74,05 H 7,04 N 5,76

Saatu: 73,72 6,99 5,62

(d) 4-/N-/α-(4-bentsyylioksi-fenyyli)-2-piperidiino-bentsyyli/-aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappo-etyyliesteri

Saanto: 96 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 154-155°C

Laskettu: C 76,84 6,81 N 4,98

Saatu: 76,82 6,68 5,03

(e) 4-/N-/α-(4-fluori-fenyyli)-2-piperidiino-bentsyyli/-amino-karbonyylimetyyli/-bentsoehappo-etyyliesteri

Saanto: 58 % teoreettisesta

Sulamispiste: 174-176°C

Laskettu: C 73,40 H 6,58 N 5,90

Saatu: 73,55 6,72 5,91

(f) 4-/N-/α-(2-fluori-fenyyli)-2-piperidiino-bentsyyli/-amino-karbonyylimetyyli/-bentsoehappo-etyyliesteri

Saanto: 83 % teoreettisesta

Sulamispiste: 173-175°C

Laskettu: C 73,40 H 6,58 N 5,90

Saatu: 73,61 6,62 5,85

(g) 4-/N-/α-(4-kloori-fenyyli)-2-piperidiino-bentsyyli/-amino-karbonyylimetyyli/-bentsoehappo-etyyliesteri

Saanto: 57 % teoreettisesta

Sulamispiste: 178-181°C

Laskettu: C 70,94 H 6,36 N 5,71 Cl 7,22

Saatu: 71,10 6,56 5,26 7,11

(h) 4-(N-/α-(3-kloori-fenyyli)-2-piperidiino-bentsyyli/-amino-karbonyylimetyyli/-bentsoehappo-etyyliesteri

Saanto: 71 % teoreettisesta

Sulamispiste: 153-156°C

Laskettu: C 70,94 H 6,36 N 5,71 Cl 7,22

Saatu: 70,86 6,26 5,65 7,25

(i) 4-/N-/α-(2-kloori-fenyyli)-2-piperidiino-bentsyyli/-amino-karbonyylimetyyli/-bentsoehappo-etyyliesteri

Saanto: 66 % teoreettisesta

Sulamispiste: 196-198°C

Laskettu: C 70,94 H 6,36 N 5,71 Cl 7,22

Saatu: 70,90 6,30 5,61 7,10

(k) 4-/N-/α-(4-metyylimerkapto-fenyyli)-2-piperidiino-bentsyyli/aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappo-etyyliesteri

Saanto: 84 % teoreettisesta

Sulamispiste: 173-175°C

Laskettu: C 71,68 H 6,82 N 5,57 S 6,38

Saatu: 71,92 6,97 5,45 6,21

(l) 4-/N-/5-kloori-α-(2-kloori-fenyyli)-2-piperidiino-bentsyyli/aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappo-etyyliesteri

Saanto: 92 % teoreettisesta

Sulamispiste: 213-215°C

Laskettu: C 66,28 H 5,75 N 5,33 Cl 13,49

Saatu: 66,45 5,86 5,25 13,51

(m) 4-/N-/2-piperidiino-α-(2-pyridyyli)-bentsyyli/-aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappo-etyyliesteri

Saanto: 51 % teoreettisesta

Sulamispiste: 158-159°C

Laskettu: C 73,50 H 6,83 N 9,18

Saatu: 73,40 6,95 9,10

(n) 4-/N-/2-piperidiino- α -(3-pyridyyli)-bentsyyli/-aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappo-etyyliesteri

Saanto: 85 % teoreettisesti

Sulamispiste: 172°C

Laskettu: C 73,50 H 6,83 N 9,18

Saatu: 73,42 6,76 9,25

(o) 4-/N-/2-piperidiino- α -(4-pyridyyli)-bentsyyli/-aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappo-etyyliesteri

Saanto: 20 % teoreettisesta

Sulamispiste: 150-152°C

Laskettu: C 73,50 H 6,83 N 9,18

Saatu: 73,61 6,91 9,15

(p) 4-/N-(6-kloori- α -fenyyli-2-piperidiino-bentsyyli)-aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappo-etyyliesteri

Saanto: 12 % teoreettisesta

Sulamispiste: öljy

Laskettu: moolipiikki m/e=490/492

Saatu: moolipiikki m/e=490/492

(q) 4-/n-(4-kloori- α -fenyyli-2-piperidiino-bentsyyli)-aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappo-etyyliesteri

Saanto: 37 % teoreettisesta

Sulamispiste: 148-150°C

Laskettu: C 70,94 H 6,36 N 5,71 Cl 7,22

Saatu: 70,81 6,25 5,61 7,12

(r) 4-/N-(3-kloori- α -fenyyli-2-piperidiino-bentsyyli)-aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappo-etyyliesteri

Saanto: 74 % teoreettisesta

Sulamispiste: 176-178°C

Laskettu: C 70,94 H 6,36 N 5,71 Cl 7,22

Saatu: 70,59 6,25 5,68 7,16

(s) 4-/N-(6-metyyli- α -fenyyli-2-piperidiino-bentsyyli)-amino-karbonyylimetyyli/-bentsoehappo-etyyliesteri

Saanto: 65 % teoreettisesta

Sulamispiste: öljy

Laskettu: moolipiikki m/e = 470

Saatu: moolipiikki m/e = 470

(t) 4-/N-(4-metyyli- α -fenyyli-2-piperidiino-bentsyyli)-amino-karbonyylimetyyli/-bentsoehappo-etyyliesteri

Saanto: 76 % teoreettisesti

Sulamispiste: 133-135°C

Laskettu: C 76,57 H 7,28 N 5,95

Saatu: 76,51 7,16 5,83

(u) 4-/N-(5-kloori-2-(2-metyyli-piperidiino)- α -fenyyli-bentsyyli/-aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappo-etyyliesteri

Saanto: 36,5 % teoreettisesta

Sulamispiste: 171-173°C

Laskettu: C 71,24 H 6,58 N 5,54 Cl 7,01

Saatu: 71,45 6,68 5,59 7,20

Esimerkki 2

4-/N-/ α -(4-kloori-fenyyli)-2-piperidiino-bentsyyli/-amino-karbonyylimetyyli/-bentsoehappo-etyyliesteri

Liukokseen, joka sisältää 6,02 g (20 millimoolia) -(4-kloori-fenyyli)-2-piperidiino-bentsyyliamiinia ja 3,5 ml (25 millimoolia) trietyyliamiinia 50 ml:ssa kloroformia, lisätään tipotain ja jäissä jäähdyttäen liuos, joka sisältää 5 g (22,1 millimoolia) 4-etoksikarbonyyli-fenyyliasetyylikloridia 20

ml:ssa kloroformia. Sekoitetaan kaksi tuntia huoneenlämpötilassa, lisätään sen jälkeen veteen ja uutetaan kloroformilla. Uutteet kuivataan ja haihdutetaan. Haihdutusjäännös kromatografoidaan piihappogeelillä käyttämällä ajoaineena tolueeni/-etikkahappo-etyyliesteriä 5:1.

Saanto: 5,6 g, 57 % teoreettisesta

Sulamispiste: 178-181°C

Laskettu: C 70,94 6,36 N 5,71 Cl 7,22

Saatu: 71,09 6,47 5,61 7,10

Analogisesti esimerkin 2 kanssa valmistettiin:

(a) 4-/N-/5-kloori-2-(3-metyyli-piperidiino)- α -fenyyli-bentsyyli/aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappo-etyyliesteri

Saanto: 54 % teoreettisesta

Sulamispiste: 178-180°C

Laskettu: C 71,24 H 6,58 N 5,54 Cl 7,01

Saatu: 70,91 6,64 5,75 7,01

Esimerkki 3

4-/N-/ α -(4-metyyli-fenyyli)-2-piperidiino-bentsyyli/-aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappo

4,4 g (9,35 millimoolia) 4-/N/--(4-metyyli-fenyyli)-2-piperidiino-bentsyyli/-aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappo-etyyliesteriä liuotetaan lämmittäen 150 ml:aan etanolia. Tämän jälkeen lisätään 20 ml 1N natriumhydroksidia ja sekoitetaan 3 tuntia 50°C:ssa. Sen jälkeen reaktioseokseen lisätään 20 ml 1N suolahappoa ja ylimääräinen etanoli poistetaan haihduttamalla pyöröhaihduttimessa. Jäljelle jäänyt vesisuspensio suodatetaan ja sakka pestään hyvin vedellä. Tämän jälkeen kiteytetään uudelleen asetonitriilistä.

Saanto: 2,45 g (59,3 % teoreettisesta).

Sulamispiste: 226-228°C

Laskettu: C 75,99 H 6,83 N 6,33

Saatu: 75,60 6,75 6,29

Analogisesti esimerkin 3 kanssa valmistettiin:

(a) 4-/N-/ α -(3-metyyli-fenyyli)-2-piperidiino-bentsyyli/-aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappo

Saanto: 72 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 202-203°C

Laskettu: C 75,99 H 6,83 N 6,33

Saatu: 75,64 6,91 6,37

(b) 4-/N-/ α -(2-metyyli-fenyyli)-2-piperidiino-bentsyyli/-aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappo

Saanto: 42,6 % teoreettisesta

Sulamispiste: 285-290°C

Laskettu: C 75,99 H 6,83 N 6,33

Saatu: 76,05 6,98 6,25

(c) 4-/N-/ α -(4-metoksi-fenyyli)-2-piperidiino-bentsyyli/-aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappo

Saanto: 72,4 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 228-230°C

Laskettu: C 73,34 H 6,59 N 6,11

Saatu: 73,22 6,61 6,13

(d) 4-/N-/ α -bentsyylioksi-fenyyli)-2-piperidiino-bentsyyli/-aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappo

Saanto: 57 % teoreettisesti

Sulamispiste: 219-221°C

Laskettu: C 76,38 H 6,41 N 5,24

Saatu: 76,05 6,44 5,24

e) 4-/N-/ α -(4-fluori-fenyyli)-2-piperidiino-bentsyyli/-aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappo

Saanto: 75 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 238-240°C

Laskettu: C 72,63 H 6,09 N 6,27

Saatu: 72,98 6,29 6,32

(f) 4-(N-/α-(2-fluori-fenyyli)-2-piperidiino-bentsyyli/-aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappo

Saanto: 87 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 280-283°C

Laskettu: C 72,63 H 6,09 N 6,27

Saatu: 72,70 6,10 6,37

(g) 4n/N-/α-(4-kloori-fenyyli)-2-piperidiino-bentsyyli/-aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappo

Saanto: 89 % teoreettisesta

Sulamispiste: 241-242°C

Laskettu: C 70,05 H 5,88 N 6,05 Cl 7,66

Saatu: 69,74 6,05 6,01 7,64

(h) 4-/N-/α-(3-kloori-fenyyli)-2-piperidiino-bentsyyli/-aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappo

Saanto: 53 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 223-225°C

Laskettu: C 70,05 H 5,88 N 6,05 Cl 7,66

Saatu: 70,28 5,98 5,78 7,84

(i) 4-/N-/α-(2-kloori-fenyyli)-2-piperidiino-bentsyyli/-aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappo

Saanto: 98 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 303-305°C

Laskettu: C 70,05 H 5,88 N 6,05 Cl 7,66

Saatu: 69,88 6,05 5,87 7,74

(k) 4-/N-/α-(4-metyylimerkapto-fenyyli)-2-piperidiino-bentsyyli/aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappo

Saanto: 84,6 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 225-227°C

Laskettu: C 70,86 H 6,37 N 5,90 S 6,75

Saatu: 70,34 6,37 5,68 6,82

(l) 4-/N-/5-kloori- α -(2-kloori-fenyyli)-2-piperidiino-bentsyyli/aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappo

Saanto : 90 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 317-320°C

Laskettu: C 65,19 H 5,27 N 5,63 Cl 14,25

Saatu: 64,87 5,34 5,69 14,22

(m) 4-/2-piperidiino- α -(2-pyridyyli)-bentsyyli/-aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappo

Saanto: 91 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 160-161°C

Laskettu: C 71,71 H 6,34 N 9,78

Saatu: 72,43 6,39 10,00

(n) 4-/N-/2-piperidiino- α -(3-pyridyyli)-bentsyyli/-aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappo

Saanto: 72 % teoreettisesta

Sulamispiste: 252-253°C

Laskettu: C 72,71 H 6,34 N 9,78

Saatu: 72,56 6,53 9,60

(o) 4-/N-/2-piperidiino- α -(4-pyridyyli)-bentsyyli/-aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappo

Saanto: 68,5 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 260°C (hajoaa),

Laskettu: C 72,71 H 6,34 N 9,78

Saatu: 72,31 6,29 9,63

(p) 4-/N-(6-kloori- α -fenyyli-2-piperidiino-bentsyyli)-aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappo

Saanto: 82 % teoreettisesta.

Sulamispiste: 91,94°C

Laskettu: C 70,04 H 5,88 N 6,05 Cl 7,66

Saatu: 69,61 5,77 5,96 7,78

(q) 4-/N-(4-kloori- α -fenyyli-2-piperidiino-bentsyyli)-
aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappo

Saanto: 61 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 221-223°C

Laskettu: C 70,05 H 5,88 N 6,05 Cl 7,66

Saatu: 69,73 5,89 5,87 7,52

(r) 4-/N-(3-kloori- α -fenyyli-2-piperidiino-bentsyyli)-
aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappo

Saanto: 83 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 210-213°C

Laskettu: C 70,05 H 5,88 N 6,05 Cl 7,66

Saatu: 70,31 6,03 5,90 7,79

(s) 4-/N-(6-metyyli- α -fenyyli-2-piperidiino-bentsyyli)-
aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappo

Saanto: 64 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 165-170°C

Laskettu: C 75,99 H 6,83 N 6,33

Saatu: 75,73 6,96 6,14

(t) 4-/N-(4-metyyli- α -fenyyli-2-piperidiino-bentsyyli)-
aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappo

Saanto: 96 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 202-203°C

Laskettu: C 75,99 H 6,83 N 6,33

Saatu: 76,04 6,78 6,23

(u) 4-/N-/5-kloori-2-(2-metyyli-piperidiino)- α -fenyyli-
bentsyyli/-aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappo

Saanto: 52 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 280-282°C

Laskettu: C 70,50 H 6,13 N 5,87 Cl 7,43

Saatu: 70,14 6,10 5,75 7,45

(v) 4-/N-/5-kloori-2-(3-metyyli-piperidiino)- α -fenyyli-bentsyyli/-aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappo

Saanto: 66 % teoreettisesta

Sulamispiste: 246-248°C

Laskettu: C 70,50 H 6,13 N 5,87 Cl 7,43

Saatu: 70,16 6,07 5,87 7,30

Esimerkki 4

4-/N-/ α -(4-Hydroksi-fenyyli)-2-piperidiino-bentsyyli/-aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappo

1,1 g (2 millimoolia) 4-/N-/ α -(4-bentsyylioksi-fenyyli)-2-piperidiinobentsyyli/-aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappoa suspendoidaan 200 ml:aan etanolia ja bentsyyli-ryhmä poistetaan katalyyttisesti 50°C:ssa ja 5 baarin vetypaineessa, kun läsnä on 0,4 g 10%:sta palladium/hiiltä. Tämän jälkeen katalyytti erotetaan suodattamalla, haihdutetaan ja kiteytetään uudelleen asetonitriilistä.

Saanto: 720 mg (66,7 % teoreettisesta)

Sulamispiste: 202-204°C

Laskettu: C 72,95 H 6,35 N 6,30

Saatu: 72,65 6,17 6,20

Esimerkki 5

4-/N-/ α -(4-Metyyli-fenyyli)-2-piperidiino-bentsyyli/-aminokarbonyylimetyyli/-bentsyylialkoholi

2,5 g (5,3 millimoolia) 4-/N-/ α -(4-metyyli-fenyyli)-2-

piperidiinobentsyyli/-aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappo-etyyliesteriä lisätään annoksittain suspensioon, joka sisältää 0,5 g (13,2 millimoolia) litiumalumiinihydridiä 50 ml:ssa absoluuttista tetrahydrofuraania. Sekoitetaan vielä 30 minuuttia huoneenlämpötilassa, hajotetaan lisäämällä tipottain 4 N natriumhydroksidia ja muodostunut natriumaluminaatti erotetaan suodattamalla. Suodos haihdutetaan ja jäännös kiteytetään uudelleen pienestä määrästä tolueenia.

Saanto: 0,98 g (43 % teoreettisesta),

Sulamispiste: 144-146°C

Laskettu: C 78,47 H 7,53 N 6,54

Saatu: 78,20 7,39 6,58

Esimerkki 6

4-/N-/α-(4-Metyyli-fenyyli)-2-piperidiino-bentsyyli/-amino-karbonyyli-metyyli/-bentsaldehydi

8,85 g (20 millimoolia) 4-/N-/α-(4-metyyli-fenyyli)-2-piperidiinobentsyyli/-aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappoa ja 3,25 g (20 millimoolia) N,N'-karbonyylidi-imidatsolia 100 ml:ssa absoluuttista tetrahydrofuraania kuumennetaan 2 tuntia refluksoiden. Tämän jälkeen haihdutetaan, lisätään 50 ml pyridiiniä ja 3,7 g (20 millimoolia) 4-tolueenisulfonihappo-hydratsidia ja sen jälkeen keitetään vielä 2 tuntia refluksoiden. Tämän jälkeen kaadetaan jääveteen, erotetaan imulla ja sakka kuivataan. Käytetyn karboksyylihapon näin saatuun puhdistamattomaan tolueenisulfonihappohydratsidiin lisätään 20 g vedetöntä natriumkarbonaattia ja kuumennetaan 50 ml:ssa etyleeniglykolia 2 tuntia 170°C:ssa. Tämän jälkeen lisätään veteen ja uutetaan kloroformilla. Yhdistetyt uutteet puhdistetaan pylväskromatografisesti piihappogeelillä käyttämällä ajoaineena tolueeni/-etikkahappo-etyyliesteriä 5:1.

Saanto: 1,73 g (21 % teoreettisesta)

Sulamispiste: 144-146°C

Laskettu: C 78,84 H 7,09 N 6,57
Saatu: 78,95 7,19 6,50

Esimerkin 6 mukaisesti valmistettiin:

(a) 4-/N-/α-fenyyli-2-piperidiino-bentsyyli)-aminokarbonyyli-
metyyli/-bentsaldehydi

Saanto: 29 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 168-170°C

Laskettu: C 78,61 H 6,84 N 6,79

Saatu: 78,60 7,00 6,72

Esimerkki 7

4-/N-/α-(4-Metyyli-fenyyli)-2-piperidiino-bentsyyli/-amino-
karbonyylimetyyli/-bentsaldehydi

0,5 g (1,2 millimoolia) 4-/N-/α-(4-Metyyli-fenyyli)-2-piperi-
diino-bentsyyli/-aminokarbonyylimetyyli/-bentsyylialkoholia
lisätään suspensioon, joka sisältää 0,4 g (1,5 millimoolia)
pyridiniumkloorikromaattia 2 ml:ssa kloroformia. Pidetään 12
tuntia huoneenlämpötilassa ja sen jälkeen lisätään eetteriä,
suodatetaan ja haihdutettu suodos puhdistetaan pylväskromato-
grafisesti piihappogeeelillä (ajoaine:tolueeni/etikkahappo-
etyyliesteri = 5:1).

Saanto 0,3 g (60 % teoreettisesta),

Sulamispiste: 145-146°C

Laskettu: C 78,84 H 7,09 N 6,57

Saatu: 78,97 7,12 6,57

Esimerkin 7 mukaisesti valmistettiin:

(a) 4-/N-(α-fenyyli-2-piperidiino-bentsyyli)-aminokarbonyyli-
metyyli/-bentsaldehydi

Saanto: 40 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 170°C

Laskettu: C 78,61 H 6,84 N 6,79

Saatu: 78,59 6,87 6,61

Esimerkki 8

4-/N-/α-(4-Metyyli-fenyyli)-2-piperidiini-bentsyyli/-amino-karbonyylimetyyli/-kanelihappo-etyyliesteri

427 mg (1 millimooli) 4-/N-/α-(4-Metyyli-fenyyli)-2-piperidiinobentsyyli/-aminokarbonyylimetyyli/-bentsaldehydiä lisätään eetteripitoiseen liuokseen, joka sisältää 450 mg (2 millimoolia) dietyylifosfonoetikkahappo-etyyliesteriä ja 100 mg (2 millimoolia) 50 %:sta natriumhydridiä. Sekoitetaan yön yli ja lisätään vettä. Tämän jälkeen uutetaan kloroformilla ja puhdistetaan pylväskromatografisesti piihappogeeelillä käyttäen ajokasvina tolueeni/etikkahappo-etyyliesteriä 5:1.

Saanto: 0,18 g (36 % teoreettisesta)

Sulamispiste: 176-180°C

Laskettu: C 77,39 H 7,31 N 5,64

Saatu: 77,64 7,25 5,71

Esimerkin 8 mukaisesti valmistettiin:

(a) 4-/N-(α-fenyyli-2-piperidiino-bentsyyli)-aminokarbonyylimetyyli/-kanelihappo-etyyliesteri

Saanto: 28,6 % teoreettisesta

Sulamispiste: 159-161°C

Laskettu: C 77,14 H 7,10 N 5,80

Saatu: 77,28 7,21 5,65

Esimerkki 9

4-/N-/α-(4-Metyyli-fenyyli)-2-piperidiino-bentsyyli/-aminokarbonyylimetyyli/-kanelihappo

Valmistetaan esimerkin 3 mukaisesti saippuoimalla alkalisesti 4-/N-/ α -(4-Metyyli-fenyyli)-2-piperidiino-bentsyyli/-amino-karbonyylimetyyli/-kanelihappo-etyyliesteri.

Saanto: 84 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 173-176°C

Laskettu: C 76,90 H 6,88 N 5,98

Saatu: 77,24 7,01 5,64

Esimerkin 9 mukaisesti valmistettiin:

(a) 4-/N-(α -Fenyyli-2-piperidiino-bentsyyli)-aminokarbonyylimetyyli/-kanelihappo

Saanto: 75 % teoreettisesta

Sulamispiste: 177-180°C

Laskettu: C 76,62 H 6,65 N 6,16

Saatu: 76,75 6,57 6,07

Esimerkki 10

4-/N-/ α -(3-Metyyli-fenyyli)-2-piperidiino-bentsyyli/-amino-karbonyylimetyyli/-bentsoehappo-etyyliesteri

Seokseen, jossa on 1,5 ml o-diklooribentseeniä ja 1,5 ml väkevää rikkihappoa, lisätään tipottain huoneenlämpötilassa seos, joka sisältää 0,22 g (0,8 millimoolia) α -(3-metyyli-fenyyli)-2-piperidiino-bentsyylialkoholia ja 0,15 g (0,8 millimoolia) 4-syanometyylibentsoehappo-etyyliesteriä 2 ml:ssa o-diklooribentseeniä. Sekoitetaan 2 tuntia ja lisätään sen jälkeen jääteteen, uutetaan kerran eetterillä, säädetään alkaliseksi laimealla natriumhydroksidilla ja uutetaan kloroformilla. Kloroformiuutteet haihdutetaan ja jäännös kiteytetään uudelleen etanolista.

Saanto: 0,22 g (60 % teoreettisesta),

Sulamispiste: 158-159°C

Laskettu: C 76,57 H 7,28 N 5,95
Saatu: 76,41 7,39 5,76

Esimerkki 11

4-/N-/α-(4-Metyyli-fenyyli)-2-piperidiino-bentsyyli/-amino-
karbonyylimetyyli/-bentsohappo

240 mg (5 millimoolia) 4-/N-/5-kloori-α-(4-metyyli-fenyyli)-2-piperidiino-bentsyyli/-aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehaposta poistetaan katalyyttisesti halogeeni 80 ml:ssa etanolin ja dioksaanin 1/1 seosta, kun läsnä on 0,1 g palladium/hiiltä (10 %), 50°C:ssa ja 5 baarin vetypaineessa. Jäähdyttämisen jälkeen katalyytti erotetaan suodattamalla. Suodos haihdutetaan ja jäännös kiteytetään uudelleen etanolista.

Saanto: 0,16 g (71 % teoreettisesta)

Sulamispiste: 226-228°C

Laskettu: C 75,99 H 6,83 N 6,33
Saatu: 75,81 6,73 6,10

Analogisesti esimerkin 11 kanssa valmistettiin:

(a) 4-/N-/2-Metyyli-piperidiino)-α-fenyyli-bentsyyli/-amino-
karbonyylimetyyli/-bentsoehappo

4-/N-/5-kloori-2-(2-metyyli-piperidiino)-α-fenyylibentsyyli/-
aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehaposta

Saanto: 68 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 246-248°C

Laskettu: C 75,99 H 6,83 N 6,33
Saatu: 75,57 7,10 6,44

(b) 4-/N-/2-(3-Metyyli-piperidiino)-α-fenyyli-bentsyyli/-amino-
karbonyylimetyyli/-bentsoehappo

4-/N-/5-kloori-2-(3-metyyli-piperidiino)-α-fenyyli-bentsyyli/-
aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehaposta

Saanto: 43 % teoreettisesta

Sulamispiste: 228-230°C

Laskettu: C 75,99 H 6,83 N 6,33

Saatu: 75,91 6,82 6,33

Esimerkki 12

4-/N-/α-(4-Metyyli-fenyyli)-2-piperidiino-bentsyyli/-amino-karbonyylimetyyli/-bentsoehappo-etyyliesteri

Liuokseen, joka sisältää 2,78 g (10 millimoolia) juuri valmistettua (4-metyyli-fenyyli)-(2-piperidiino-fenyyli)-ketimiiniä 50 ml:ssa metyleenikloridia, lisätään 1,5 ml (11 millimoolia) trietyyliamiinia ja sen jälkeen jäissä jäähdyttäen tipottain liuos, jossa on 2,5 g (11 millimoolia) 4-etoksi-karbonyyli-fenyylietikkahappokloridia 20 ml:ssa metyleenikloridia. Pidetään 1 tunti huoneenlämpötilassa ja sen jälkeen lisätään jääveteen ja uutetaan metyleenikloridilla. Uutteet kuivataan ja haihdutetaan ja haihdutusjäännös puhdistetaan pylväskromatografisesti piihappogeelillä (ajoaine: tolueeni/etikkahappo-etyyliesteri 10:1). Puhdistamaton asyyliamiini liuotetaan dimetyyliformamidiin, lisätään 0,5 g palladium (10 % hiilellä) ja hydrataan 5 baarin vetypaineessa huoneenlämpötilassa. Kun laskettu määrä vetyä on kulunut erotetaan katalyytti suodattamalla, haihdutetaan ja jäännös kiteytetään uudelleen pienestä määrästä alkoholia.

Saanto: 2,8 g (60 % teoreettisesta)

Sulamispiste: 175-177°C

Laskettu: C 76,57 H 7,28 N 5,95

Saatu: 76,41 7,19 5,76

Esimerkki 13

4-/N-/α-(4-Metyyli-fenyyli)-2-piperidiino-bentsyyli/-amino-karbonyylimetyyli/-bentsoenitriili

Valmistetaan esimerkin 1 mukaisesti α -(4-Metyyli-fenyyli)-2-piperidiino-bentsyyliamiinista ja 4-syano-fenyylietikkahaposta.

Saanto: 64 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 144-146°C

Laskettu: C 79,40 H 6,90 N 9,92

Saatu: 79,10 6,90 9,78

Esimerkki 14

4-/N-/ α -(4-Metyyli-fenyyli)-2-piperidiino-bentsyyli/-amino-karbonyylimetyyli/-bentsoehappo-etyyliesteri

4,2 g (10 millimoolia) 4-/N-/ α -(4-Metyyli-fenyyli)-2-piperidiinobentsyyli/-aminokarbonyylimetyyli/-bentsonitriiliä ja 50 ml etanolipitoista suolahappoa keitetään 24 tuntia refluksoiden. Tämän jälkeen haihdutetaan, haihdutusjäännökseen lisätään vesipitoista natriumbikarbonaattiliuosta ja uutetaan kloroformilla. Kloroformiute haihdutetaan ja jäännös hierretään etanolin kanssa ja erotetaan imulla.

Saanto: 2,9 g (61,6 % teoreettisesta)

Sulamispiste: 177-179°C

Laskettu: C 76,57 H 7,28 N 5,95

Saatu: 76,41 7,35 5,76

Esimerkki 15

4-/N-/5-Kloori- α -(2-kloori-fenyyli)-2-piperidiino-bentsyyli/-aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappo-etyyliesteri

10 millimoolia 4-/N-/ α -(2-Kloori-fenyyli)-5-nitro-2-piperidiinobentsyyli/-aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappo-etyyliesteriä liuotetaan 50 ml:aan dimetyyliformamidia, lisätään 1 g Raney-nikkeliä ja hydrataan 60°C:ssa ja 6 baarin vetypaineessa. Tämän jälkeen katalyytti erotetaan suodattamalla, suodos haihdutetaan ja jäännös, joka muodostuu 4-/N-/5-Amino- α -(2-kloori-

fenyyli)-2-piperidiino-bentsyyli/-aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappo-etyyliesteristä, liuotetaan 100 ml:aan väkevää suolahappoa. Tämän jälkeen tiputetaan jäissä jäähdyttäen liuos, jossa on 1,0 g (14 millimoolia) natriumnitriittiä 10 ml:ssa vettä, ja sekoitetaan vielä 1 tunti 0-5°C:ssa. Reaktioseos tiputetaan tämän jälkeen liuokseen, joka sisältää 3 g kupari-1-kloridia 25 ml:ssa väkevää suolahappoa. Sekoitetaan vielä 1 tunti, minkä jälkeen säädetään alkaliseksi natriumhydroksidilla ja uutetaan kloroformilla. Haihdutetut kloroformiuutteet puhdistetaan pylväskromatografisesti piihappogeelillä käyttämällä ajoaineena tolueeni/etikkahappo-etyyliesteriä 5:1.

Saanto 1,5 g (28,6 % teoreettisesta),

Sulamispiste: 213-215°C

Laskettu: C 66,28 H 5,75 N 5,33 Cl 13,49

Saatu: 66,40 5,91 5,41 13,40

Esimerkki 16

3-/4-/N-(α -(4-Metyyli-fenyyli)-2-piperidiino-bentsyyli)-aminokarbonyylimetyyli/-fenyyli/-propionihappo

0,91 g (2 millimoolia) 4-/N-(α -(4-Metyyli-fenyyli)-2-piperidiinobentsyyli)-aminokarbonyylimetyyli/-kanelihappoa liuotetaan 50 ml:aan metanolia, lisätään 0,5 g palladiumia (10 % hiilellä) huoneenlämpötilassa ja hydrataan katalyyttisesti 3 baarin vetypaineessa. Vedyn kulutuksen lakattua katalyytti erotetaan suodattamalla ja kiteytetään uudelleen pienestä määrästä asetonitriiliä.

Saanto: 0,68 g (74 % teoreettisesta)

Sulamispiste: 146-148°C

Laskettu: C 76,57 H 7,28 N 5,95

Saatu: 76,41 7,19 5,61

Esimerkki 17

4-/N-(α -(4-Metyyli-fenyyli)-2-piperidiino-bentsyyli)-amino-karbonyylimetyyli/-bentsoehappo-natriumsuola

442 mg (1 millimoolia) 4/N-(α -(4-Metyyli-fenyyli)-2-piperidiinobentsyyli)-aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappoa liuotetaan 25 ml:aan etanolia ja lisätään 1 ml 1N natriumhydroksidia. Tämän jälkeen haihdutetaan tyhjöissä, lisätään 20 ml asetonia, saostunut sakka erotetaan imulla ja pestään etikkahappo-etyyli-esterillä.

Saanto: 410 mg (85 % teoreettisesta),

Sulamispiste: 295-300°C

Laskettu: C 72,40 H 6,29 N 6,03

Saatu: 72,15 6,46 5,93

Esimerkin 17 kanssa analogisesti valmistettiin:

(a) 4-/N-(α -(4-Metyyli-fenyyli)-2-piperidiino-bentsyyli)-amino-karbonyylimetyyli/-bentsoehappo-etanoliamiinisuola

Saanto: 75 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 188-191°C

Laskettu: C 71,55 H 7,41 N 8,34

Saatu: 71,16 7,48 8,52

(b) 4-/N-(α -(4-Metyyli-fenyyli)-2-piperidiino-bentsyyli)-amino-karbonyylimetyyli/-bentsoehappo-dietanoliamiinisuola

Saanto: 81 % teoreettisesta

Sulamispiste: 178-180°C

Laskettu: C 70,70 H 6,86 N 7,73

Saatu: 70,25 6,75 7,58

(c) 4-/N-(α -(4-Metyyli-fenyyli)-2-piperidiino-bentsyyli)-amino-karbonyylimetyyli/-bentsoehappo-trietanoliamiinisuola

Saanto: 76 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 160-165°C

Laskettu: C 69,01 H 7,67 N 7,10

Saatu: 68,91 7,64 7,45

(d) 4-/N-(α -(4-Metyyli-fenyyli)-2-piperidiino-bentsyyli)-amino-karbonyylimetyyli/-bentsoehappo-etyleenidiamiinisuala

Saanto: 65 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 160-163°C

Laskettu: C 71,69 H 7,62 N 11,15

Saatu: 72,04 7,80 10,96

Esimerkki 18

4-/(2-Metoksi-1-(2-piperidiino-fenyyli)-etyyli/-aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappo-etyyliesteri

Liukokseen, joka sisältää 0,55 g (2,34 millimoolia) 2-Metoksi-1-(2-piperidiino-fenyyli)-etyyliamiinia 5 ml:ssa asetonitriiliä, lisätään peräkkäin 0,49 g (2,34 millimoolia) 4-etoksikarbonylifenyylitietikkahappoa, 0,73 g (2,78 millimoolia) trifenyylifosfiinia, 0,50 ml (3,66 millimoolia) trietyyliamiinia ja 0,23 ml (2,34 millimoolia) hiilitetrakloridia ja sen jälkeen sekoitetaan 20 tuntia huoneenlämpötilassa. Tämän jälkeen haihdutetaan tyhjöissä ja jaetaan etyyliasetaatin ja veden kesken. Orgaaninen uute kuivataan ja suodatetaan ja haihdutetaan tyhjöissä. Haihdutusjäännös puhdistetaan pylväskromatografisesti piihappogeelillä (tolueeni/asetoni =10/2).

Saanto: 0,45 g (45 % teoreettisesta),

Sulamispiste: 122-123°C

Laskettu: C 70,73 H 7,60 N 6,60

Saatu: 71,04 7,48 6,39

Analogisesti esimerkin 19 kanssa valmistettiin seuraavat yhdisteet:

(a) 4-/(1-(3-Kloori-2-piperidiino-fenyyli)-1-butylyli)-amino-karbonyylimetyyli/-bentsoehappo-etyyliesteri

Saanto: 55 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 141-143°C

Laskettu: C 68,33 H 7,28 Cl 7,76 N 6,13

Saatu: 68,30 7,16 8,03 6,20

(b) 4-/(1-(6-Kloori-2-piperidiino-fenyyli)-1-butylyli)-amino-karbonyylimetyyli/-bentsoehappo-etyyliesteri

Saanto: 73,9 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 79-83°C

Laskettu: C 68,33 H 7,28 Cl 7,76 N 6,13

Saatu: 68,45 7,24 7,80 6,09

(c) 4-/(1-(4-Bromi-2-piperidiino-fenyyli)-1-butylyli)-amino-karbonyylimetyyli/-bentsoehappo-etyyliesteri

Saanto: 62,1 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 116-118°C

Laskettu: C 62,27 H 6,63 Br 15,93 N 5,58

Saatu: 62,53 6,48 15,98 5,66

(d) 4-/(1-(4-Nitro-2-piperidiino-fenyyli)-1-butylyli)-amino-karbonyylimetyyli/-bentsoehappo-etyyliesteri

Saanto: 74,6 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 127-130°C

Laskettu: C 66,79 H 7,11 N 8,99

Saatu: 66,88 7,08 9,15

(e) 4-/(1-(3-Metyyli-2-piperidiino-fenyyli)-1-butylyli)-amino-karbonyylimetyyli/-bentsoehappo-etyyliesteri

Saanto: 68 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 145-147°C

Laskettu: C 74,28 H 8,31 N 6,42

Saatu: 74,40 8,30 6,41

(f) 4-/(1-(4-Metyyli-2-piperidiino-fenyyli)-1-butyli)-amino-karbonyylimetyyli/-bentsoehappo-etyyliesteri

Saanto: 54,7 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 113-114°C

Laskettu: C 74,28 H 8,31 N 6,42

Saatu: 74,23 8,30 6,55

(g) 4-/(1-(5-Metyyli-2-piperidiino-fenyyli)-1-butyli)-amino-karbonyylimetyyli/-bentsoehappo-etyyliesteri

Saanto: 67,9 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 149-150°C

Laskettu: C 74,28 H 8,31 N 6,42

Saatu: 74,38 8,21 6,49

(h) 4-/(1-(6-Metyyli-2-piperidiino-fenyyli)-1-butyli)-amino-karbonyylimetyyli/-bentsoehappo-etyyliesteri

Saanto: 47 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 92,93°C

Laskettu: C 74,28 H 8,31 N 6,42

Saatu: 74,50 8,46 6,48

(i) 4-/(1-(2-Pyrrolidiino-fenyyli)-1-butyli)-aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappo-etyyliesteri

Saanto: 57,3 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 122-125°C

Laskettu: C 73,50 H 7,90 N 6,86

Saatu: 73,63 8,07 7,01

(k) 4-/(1-(2-Piperidiino-fenyyli)-1-butyli)-aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappo-etyyliesteri

Saanto: 71,5 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 127-128°C

Laskettu: C 73,90 H 8,11 N 6,63

Saatu: 73,90 8,06 6,72

(1) 4-/(1-(2-(4-Metyyli-piperidiino)-fenyyli)-1-butylyli)-amino-karbonyylimetyyli/-bentsoehappo-etyyliesteri

Saanto: 51,1 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 153-155°C

Laskettu: C 74,28 H 8,31 N 6,42

Saatu: 74,55 8,33 6,45

(m) 4-/(1-(2-Heksahydroatsepiino-fenyyli)-1-butylyli)-amino-karbonyylimetyyli/-bentsoehappo-etyyliesteri

Saanto: 42,7 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 145-147°C

Laskettu: C 74,28 H 8,31 N 6,42

Saatu: 73,98 8,26 6,58

(n) 4-/(1-(5-Fluori-2-piperidiino-fenyyli)-1-butylyli)-amino-karbonyylimetyyli/-bentsoehappo-etyyliesteri

Saanto: 55 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 128-130°C,

Laskettu: C 70,88 H 7,55 N 6,36

Saatu: 71,14 7,57 6,49

(o) 4-/(1-(2-Piperidiino-fenyyli)-1-butylyli)-aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappo-metyyliesteri

Saanto: 63,2 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 147-148°C

Laskettu: C 73,50 H 7,90 N 6,86

Saatu: 73,66 7,88 6,80

(p) 4-/(1-(2-Piperidiino-fenyyli)-1-butylyli)-aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappo-n-butylyliesteri

Saanto: 50,9 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 117-119°C (eetteri)

Laskettu: C 74,63 H 8,50 N 6,22

Saatu: 74,49 8,46 6,14

(q) 4-/(1-(2-Piperidiino-fenyyli)-4-penten-1-yyli)-aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappo-etyyliesteri

Saanto: 18,9 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 103-105°C

Laskettu: C 74,62 H 7,89 N 6,45

Saatu: 75,01 8,10 6,26

Esimerkki 19

4-/(1-(5-Nitro-2-piperidiino-fenyyli)-1-butylyli)-aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappo-etyyliesteri

Sekoitettuun liuokseen, joka sisältää 15,1 g (54,4 millimoolia) 1-(5-Nitro-2-piperidiino-fenyyli)-1-butylyliamiinia ja 8,46 ml (61,4 millimoolia) trietylyliamiinia 55 ml:ssa kuivaa metyleenikloridia, lisätään tipottain liuos, joka sisältää 14,6 g (64,6 millimoolia) 4-etoksikarbonyyli-fenyylietikkahappokloridia 20 ml:ssa metyleenikloridia, 30 minuutin sisällä siten, että lämpötila ei ylitä 30°C. Sekoitetaan kaksi tuntia huoneenlämpötilassa, lisätään 300 ml metyleenikloridia ja ravistellaan kaksi kertaa 50 ml:n kanssa vettä. Orgaaniset faasit kuivataan natriumsulfaatilla, suodatetaan ja haihdutetaan tyhjössä. Punaruskea öljymäinen haihdutusjäännös puhdistetaan pylväs-kromatografisesti piihappogeelillä (tolueeni/asetoni = 10/1). Saanto: 17,7 g (69,7 % teoreettisesta),

Sulamispiste: 135-137°C (eetteri)

Laskettu: C 66,79 H 7,11 N 8,99

Saatu: 66,73 6,99 9,09

Esimerkin 19 kanssa analogisesti valmistettiin seuraavat yhdisteet:

(a) 4-/(1-(2-Piperidiino-fenyyli)-1-butylyli)-aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappo-etyyliesteri

Saanto: 80,2 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 127-129°C

Laskettu: C 73,90 H 8,11 N 6,63

Saatu: 73,98 8,26 6,89

(b) 4-/(1-(4-Hydroksi-2-piperidiino-fenyyli)-1-butylyli)-amino-karbonyylimetyyli/-bentsoehappo-etyyliesteri

Saanto: 13,5 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 178-180°C

Laskettu: C 71,21 H 7,81 N 6,39

Saatu: 71,27 7,82 6,40

(c) 4-/(1-(5-Hydroksi-2-piperidiino-fenyyli)-1-butylyli)-amino-karbonyylimetyyli/-bentsoehappo-etyyliesteri

Saanto: 37,4 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 188-190°C

Laskettu: C 71,21 H 7,81 N 6,39

Saatu: 71,34 7,89 6,38

Esimerkki 20

4-/(1-(2-Piperidiino-fenyyli)-1-butylyli)-aminokarbonyylimetyyli/-fenyylietikkahappo

Kuumennetaan yhdessä 3,0 g (15,45 millimoolia) p-fenyleeni-dietikkahappoa ja 10 ml tionyylikloridia 90 minuuttia refluksoiden ja sen jälkeen haihdutetaan tyhjöissä. Puhdistamaton dihapokloridi liuotetaan 100 ml:aan metyleenikloridia. Tähän liuokseen lisätään hitaasti tipottaen samalla sekoittaen 10-15°C:een sisälämpötilassa liuos, joka sisältää 3,6 g (15,45 millimoolia) 1-(2-Piperidiinofenyyli)-1-butyylimiinia. Pidetään 2 tuntia huoneenlämpötilassa minkä jälkeen haihdutetaan tyhjöissä ja haihdutusjäännös jaetaan jääkylmän 5 %:sen natriumhydroksidin (100 ml) ja etyyliasetaatin kesken. Suodatetaan piimaa läpi ja orgaaninen faasi erotetaan. Alkalinen vesifaasi säädetään pH-arvoon 5,5 puoliväkevällä suolahapolla ja uutetaan

etyyliasetaatilla. Kuivataan natriumsulfaatilla, suodatetaan ja suodos haihdutetaan tyhjössä. Haihdutusjäännös puhdistetaan pylväskromatografisesti piihappogeelillä (kloroformi/ metanoli = 20/1).

Saanto: 0,10 g (1,6 % teoreettisesta),

Sulamispiste: 136-140°C (asetonitriili/eetteri)

Laskettu: C 73,50 H 7,90 N 6,86

Saatu: 73,17 8,10 6,85

Esimerkki 21

4-/(2-Metyyli-1-(2-piperidiino-fenyyli)-1-propen-1-yyli)-amino-karbonyylimetyyli/-bentsoehappo-etyyliesteri

Liuokseen, joka sisältää 6,17 g (26,8 millimoolia) juuri valmistettua isopropyli-(2-piperidiino-fenyyli)-ketimiiniä 62 ml:ssa asetonitriiliä, lisätään peräkkäin 5,58 g (26,8 millimoolia) 4-etoksikarbonyylifenyylietikkahappoa, 8,43 g (32,2 millimoolia) trifenyylifosfiinia, 11,2 ml (80,4 millimoolia) trietyyliamiinia ja 2,6 ml (0,0268 moolia) hiilitetrakloridia ja sekoitetaan 20 tuntia huoneenlämpötilassa. Tämän jälkeen haihdutetaan tyhjössä ja jaetaan etyyliasetaatin ja veden kesken. Kuivattu ja suodatettu etyyliasetatti-uute haihdutetaan tyhjössä. Haihdutusjäännös puhdistetaan pylväskromatografisesti piihappogeelillä (tolueeni/ etyyliasetatti =5/1).
Saanto: 3,0 g (26,6 % teoreettisesta),

Sulamispiste: 82-84°C (eetteri),

Laskettu: C 74,26 H 7,67 N 6,66

Saatu: 74,20 7,49 6,56

Analogisesti esimerkin 21 kanssa saatiin seuraavat yhdisteet:

(a) 4-/(1-(2-Piperidiino-fenyyli)-1-penten-1-yyli)-aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappo-etyyliesteri

Saanto: 16 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 94-97°C (etanoli)

Laskettu: C 74,62 H 7,89 N 6,45

Saatu: 74,75 7,71 6,24

(b) 4-/(1-(2-Piperidiino-fenyyli)-1-heksen-1-yyli)aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappo-etyyliesteri

Saanto: 27,4 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 83-85°C (etanoli),

Laskettu: C 74,97 H 8,09 N 6,24

Saatu: 75,42 7,95 6,00

(c) 4-/(1-(2-Piperidiino-fenyyli)-1-buten-1-yyli)-aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappo-etyyliesteri

Saanto: (lipofiilinen isomeeri; todennäköisesti E-muoto) 4,1 % teoreettisesta,

Sulamispiste: < 20°C

Laskettu: m/e = 420

Saatu: m/e = 420

Saanto: (vähemmän lipofiilinen isomeeri; todennäköisesti Z-muoto) 51,9 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 115-117°C (etanoli)

Laskettu: C 74,26 H 7,67 N 6,66

Saatu: 73,85 7,59 6,44

(d) 4-/(2-Fenyyli-1-(2-piperidiino-fenyyli)-eten-1-yyli)-aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappo-etyyliesteri

Saanto: (lipofiilinen isomeeri; todennäköisesti E-muoto): 4 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 74,77°C (eetteri/petrolieetteri)

Laskettu: C 76,90 H 6,88 N 5,98

Saatu: 77,31 7,20 5,93

Saanto: (vähemmän lipofiilinen isomeeri; todennäköisesti Z-muoto): 42,7 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 157-160°C (etanoli)

Saatu: C 77,19 H 6,95 N 6,02

(e) 4-/(3-Fenyyli-1-(2-piperidiino-fenyyli)-1-propen-1-yyli)-aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappo-etyyliesteri

Saanto: 62,6 % teoreettisesta,

Sulamispiste: < 20°C

Laskettu: m/e = 482

Saatu: m/e = 482

(f) 4-/(1-(2-(3,3-Dimetyyli-piperidiino)-fenyyli)-1-buten-1-yyli)aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappo-etyyliesteri

Saanto: 33 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 113-116°C

Laskettu: C 74,97 H 8,09 N 6,24

Saatu: 75,37 7,93 6,03

(g) 4-/(1-(6-Metyyli-2-piperidiino-fenyyli)-1-buten-1-yyli)-aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappo-etyyliesteri

Saanto: 60,4 % teoreettisesta (todennäköisesti Z-muoto),

Sulamispiste: 95-96°C

Laskettu: C 74,62 H 7,89 N 6,45 m/e = 434

Saatu: 74,44 8,00 6,59 m/e = 434

Esimerkki 22

4-/(1-(2-Piperidiino-fenyyli)-1-buten-1-yyli)-aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappo-etyyliesteri

Sekoitettu liuos, joka sisältää 19,0 g (82,46 millimoolia) juuri valmistettua (2-Piperidiino-fenyyli)-propyyli-ketimiiniä ja 11,5 ml (82,46 millimoolia) trietyyliamiinia 190 ml:ssa vedetöntä tolueenia, 85°C:een sisälämpötilaan, minkä jälkeen lisätään 10 minuutin sisällä tipottain liuos, joka sisältää 18,7 g (82,46 millimoolia) 4-etoksikarbonyyli-fenyylietikkahappokloridia 95 ml:ssa vedetöntä tolueenia, ja sekoitetaan 30 minuuttia 95°C:een sisälämpötilassa. Jäähdytetään 20°C:een ja ravistellaan kaksi kertaa veden kanssa. Orgaaninen faasi

kuivataan natriumsulfaatilla, suodatetaan ja haihdutetaan tyhjiössä. Haihdutusjäännös puhdistetaan käsittelemällä useaan kertaan pylväskromatografisesti (tolueeni/asetoni = 20:1 ja 50:1).

Saanto: (lipofiilinen isomeeri; todennäköisesti E-muoto), 11,2 g (23,6 % teoreettisesta),

Sulamispiste: < 20°C (hunajankeltainen, sitkeä öljy)

Laskettu: C 74,26 H 7,67 N 6,66

Saatu: 73,90 7,92 6,91

Saanto: (vähemmän lipofiilinen isomeeri; todennäköisesti Z-muoto), 15,9 g (33,5 % teoreettisesta),

Sulamispiste: 114-116°C

Saatu: C 74,02 H 7,69 N 6,85

Esimerkki 23

(E)- ja (Z)-4-/(1-(2-Piperidiino-fenyyli)-1-buten-1-yyli)-aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappo-etyyliesteri

1,0 g Z-esteriä (kts. esimerkki 21c) kuumennetaan 30 minuuttia esikuumennetussa öljyhauteessa, jonka lämpötila on 230°C. Jäähdyttämisen jälkeen puhdistetaan saatu tuote pylväskromatografisesti piihappogeelillä (tolueeni/asetoni = 20/1).

Saanto: (E-esteri): 0,365 g (36,5 % teoreettisesta),

Sulamispiste: 115-117°C

Kun (E)-esteriä kuumennetaan 3,5 tuntia yhdessä katalyyttisen määrän kanssa jodia bentseenissä saadaan ohutlevykromatografisen tutkimuksen perusteella (tolueeni/asetoni = 10/1) (E)- ja (Z)-esterien 1/1-seos.

Esimerkin 23 mukaisesti saatiin seuraavat yhdisteet:

(a) (E)- ja (Z)-4-/(1-(6-Metyyli-2-piperidiino-fenyyli)-1-buten-1-yyli)-aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappo-etyyliesteri

(Z)-esteristä (kts. esimerkki 21g) saadaan ohutlevykromatogrammin perusteella (E)- ja (Z)-esterien 1/1-seos.

Ylempi täplä (E): Laskettu: m/e = 434

Saatu: m/e = 434

Alempi täplä (Z): Saatu: m/e = 434

Esimerkki 24

4-/((1-(2-Piperidiino-fenyyli)-1-butyli)-aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappo-etyyliesteri

2,9 g (6,90 millimoolia) 4-/((1-(2-Piperidiino-fenyyli)-1-buten-1-yyli)-aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappo-etyyliesteriä 100 ml:ssa etanolia hydrataan 50°C:ssa ja 1 baarin vetypaineessa 0,77 g:lla palladium/hiili (10 %) katalyyttiä. Kahden tunnin kuluttua suodatetaan katalyytti piimaan läpi ja haihdutetaan tyhjössä. Haihdutusjäännös kiteytetään etanolista.

Saanto: 1,5 g (51,5 % teoreettisesta),

Sulamispiste: 126-128°C

Laskettu: C 73,90 H 8,11 N 6,63

Saatu: 73,97 8,22 6,57

Esimerkin 24 mukaisesti saatiin seuraavat yhdisteet:

(a) 4-/((1-(2-piperidiino-fenyyli)-1-pentyli)-aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappo-etyyliesteri

Saanto: 45 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 117-120°C (eetteri)

Laskettu: C 74,28 H 8,31 N 6,42

Saatu: 74,60 8,13 6,27

(b) 4-/((1-(2-piperidiino-fenyyli)-1-heksyyli)-aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappo-etyyliesteri

Saanto: 50 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 108-110°C (eetteri)

Laskettu: C 74,63 H 8,50 N 6,22
 Saatu: 74,85 8,33 6,01

(c) 4-/(2-Fenyyli-1-(2-piperidiino-fenyyli)-1-etyyli)-amino-
 karbonyylimetyyli/-bentsoehappo-etyyliesteri

Saanto: 87,6 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 161-162°C (etanoli)

Laskettu: C 76,57 H 7,28 N 5,95

Saatu: 76,71 7,19 5,99

(d) 4-/-/(3-Fenyyli-1-(2-piperidiino-fenyyli)-1-propyyli)-
 aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappo-etyyliesteri

Saanto: 57,6 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 118-119°C (etanoli)

Laskettu: C 76,83 H 7,49 N 5,78

Saatu: 76,70 7,49 5,90

(e) 4-/(1-(2-(3,3-Dimetyyli-piperidiino)-fenyyli)-1-butyli)-
 aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappo-etyyliesteri

Saanto: 36,5 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 140-141°C (etanoli)

Laskettu: C 74,63 H 8,50 N 6,22

Saatu: 74,30 8,23 6,12

Esimerkki 25

4-/(1-(2-Piperidiino-fenyyli)-1-butyli)-aminokarbonylime-
 tyyli/-bentsoehappo

Seosta, joka sisältää 1,2 g (2,84 millimoolia) 4-/(1-(2-Piperi-
 diino-fenyyli)-1-butyli)-aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappo-
 etyyliesteriä ja 4,26 ml 1N natriumhydroksidia 12 ml:ssa eta-
 nolia, sekoitetaan yksi tunti 60°C:ssa, minkä jälkeen neutra-
 loidaan 4,26 ml:lla 1 N suolahappoa ja haihdutetaan tyhjössä
 etanoli pois. Jaetaan etyyliasetaatin ja veden kesken; orgaa-

niset uutteen kuivataan ja suodatetaan ja haihdutetaan tyhjössä. Haihdutusjäännös kiteytetään etanolista.

Saanto: 0,50 g(44,6 % teoreettisesta),

Sulamispiste: 213-215°C

Laskettu: C 73,07 H 7,66 N 7,10

Saatu: 73,18 7,51 7,10

Esimerkin 25 mukaisesti saatiin seuraavat yhdisteet:

(a) 4-/(1-(2-Piperidiino-fenyyli)-1-pentyyli)-aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappo

Saanto: 70,2 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 213-215°C (asetoni)

Laskettu: C 73,50 H 7,90 N 6,86

Saatu: 73,71 7,70 6,90

(b) 4-/(1-(2-Piperidiino-fenyyli)-1-heksyyli)-aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappo

Saanto: 72,6 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 197-200°C (asetoni)

Laskettu: C 73,90 H 8,11 N 6,63

Saatu: 73,83 7,93 6,77

(c) 4-/(2-Fenyyli-1-(2-piperidiino-fenyyli)-1-etyyli)-aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappo

Saanto: 68,7 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 214-215°C

Laskettu: C 75,99 H 6,83 N 6,33

Saatu: 75,70 6,60 6,32

(d) 4-/(3-Fenyyli-1-(2-piperidiino-fenyyli)-1-propyyli)-aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappo

Saanto: 67,7 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 167-170°C (etyyliasetatti)

Laskettu: C 76,29 H 7,06 N 6,14
Saatu: 76,56 7,06 6,23

(e) 4-/2-Metoksi-1-(2-piperidiino-fenyyli)-1-etyyli)-amino-karbonyylimetyyli/-bentsoehappo

Saanto: 60,8 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 196-198°C (eetteri)

Laskettu: C 69,68 H 7,12 N 7,07

Saatu: 69,72 6,52 6,71

(f) 4-/(1-(2-Piperidiino-fenyyli)-4-penten-1-yyli)-aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappo x 0,67 H₂O

Saanto: 30,7 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 193-197°C (eetteri/petrolieetteri)

Laskettu: C 71,74 H 7,38 N 6,69

Saatu: 71,63 7,21 6,34

(g) 4-/(1-(2-(3,3-Dimetyyli-piperidiino)-fenyyli)-1-butyli)-aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappo

Saanto: 48,2 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 168-170°C (petrolieetteri)

Laskettu: C 73,91 H 8,11 N 6,63

Saatu: 73,51 7,89 6,32

(h) 4-/(1-(3-Metyyli-2-piperidiino-fenyyli)-1-butyli)-aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappo

Saanto: 53 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 179-182°C

Laskettu: C 73,50 H 7,90 N 6,86

Saatu: 73,50 7,82 7,01

(i) 4-/(1-(4-Metyyli-2-piperidiino-fenyyli)-1-butyli)-aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappo

Saanto: 85,6 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 170-172°C

Laskettu: C 73,50 H 7,90 N 6,86
Saatu: 73,25 7,64 6,89

(k) 4-/(1-(4-Metyyli-2-piperidiino-fenyyli)-1-butyli)-amino-karbonyylimetyyli/-bentsoehappo

Saanto: 62,1 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 219-221°C

Laskettu : C 73,50 H 7,90 N 6,86
Saatu: 73,20 7,74 6,89

(l) 4-/(1-(6-Metyyli-2-piperidiino-fenyyli)-1-butyli)-amino-karbonyylimetyyli/-bentsoehappo x 0,3 H₂O

Saanto: 89 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 158-160°C

Laskettu: C 72,53 H 7,93 N 6,77
Saatu: 72,40 7,91 6,92

(m) 4-/(1-(3-Kloori-2-piperidiino-fenyyli)-1-butyli)-amino-karbonyylimetyyli/-bentsoehappo

Saanto: 70 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 189-191°C

Laskettu: C 67,20 H 6,81 Cl 8,27 N 6,53
Saatu: 67,30 6,85 8,36 6,58

(n) 4-/(1-(4-Kloori-2-piperidiino-fenyyli)-1-butyli)-amino-karbonyylimetyyli/-bentsoehappo

Saanto: 57,8 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 188-189°C

Laskettu: C 67,20 H 6,81 Cl 8,27 N 6,53
Saatu: 66,90 7,00 8,22 6,53

(o) 4-/(1-(5-Kloori-2-piperidiino-fenyyli)-2-butyli)-amino-karbonyylimetyyli/-bentsoehappo

Saanto: 81,6 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 226-229°C

Laskettu: C 67,20 H 6,81 Cl 8,27 N 6,53
Saatu: 67,17 6,59 8,51 6,60

(p) 4-/(1-(6-Kloori-2-piperidiino-fenyyli)-1-butylyli)-amino-
karbonyylimetyyli/-bentsoehappo

Saanto: 69,4 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 150-153°C

Laskettu: C 67,20 H 6,81 Cl 8,27 N 6,53
Saatu: 67,18 6,91 8,42 6,77

(q) 4-/(4-Bromi-2-piperidiino-fenyyli)-1-butylyli)-1-butylyli)-
aminokarbonyylimetyyli)-bentsoehappo

Saanto: 84,4 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 198-201°C

Laskettu: C 60,89 H 6,17 Br 16,88 N 5,92
Saatu: 60,88 5,98 17,20 5,98

(r) 4-/(1-(5-Bromi-2-piperidiino-fenyyli)-1-butylyli)-amino-
karbonyylimetyyli/-bentsoehappo

Saanto: 90,7 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 232-235°C

Laskettu: C 60,89 H 6,17 Br 16,88 N 5,92
Saatu: 60,96 6,13 16,85 5,90

(s) 4-/(1-(4-Nitro-2-piperidiino-fenyyli)-1-butylyli)-amino-
karbonyylimetyyli/-bentsoehappo

Saanto: 70,9 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 188-190°C

Laskettu: C 65,59 H 6,65 N 9,56
Saatu: 65,30 6,44 9,53

(t) 4-/(1-(5-Nitro-2-piperidiino-fenyyli)-1-butylyli)-amino-
karbonyylimetyyli/-bentsoehappo

Saanto: 90,7 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 225-227°C

Laskettu: C 65,59 H 6,65 N 9,56
Saatu: 65,80 6,61 9,72

(u) 4-/(1-(4-Hydroksi-2-piperidiino-fenyyli)-1-butylyli)-amino-
karbonyylimetyyli/-bentsoehappo x 0,5 H₂O

Saanto: 85,7 % teoreettisesta,

Sulamispiste: pehmenee 70°C:sta lähtien (vaahto),

Laskettu: (x 0,5 H₂O) C 68,71 H 7,45 N 6,68

Saatu: 68,63 7,55 6,26

(v) 4-/(1-(5-Hydroksi-2-piperidiino-fenyyli)-1-butylyli)-amino-
karbonyylimetyyli/-bentsoehappo

Saanto: 89,3 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 186-190°C

Laskettu: C 70,22 H 7,37 N 6,82

Saatu: 70,31 7,58 6,51

(w) 4-/(1-(4-Metoksi-2-piperidiino-fenyyli)-1-butylyli)-amino-
karbonyylimetyyli/-bentsoehappo

Saanto: 78,6 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 185-187°C

Laskettu: C 70,73 H 7,60 H 6,60

Saatu: 70,46 7,77 6,56

(x) 4-/(1-(5-Metoksi-2-piperidiino-fenyyli)-1-butylyli)-amino-
karbonyylimetyyli/-bentsoehappo

Saanto: 75 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 182-185°C (hajooa)

Laskettu: C 70,73 H 7,60 N 6,60

Saatu: 70,52 7,50 6,70

(y) 4-/(1-(2-Pyrrolidiino-fenyyli)-1-butylyli)-aminokarbonyli-
metyyli/-bentsoehappo

Saanto: 64,5 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 200-203°C

Laskettu: C 72,61 H 7,42 N 7,36
Saatu: 72,64 7,50 7,38

(z) 4-/(1-(2-(4-Metyyli-piperidiino)-fenyyli)-1-butyli)-amino-
karbonyylimetyyli/-bentsoehappo

Saanto: 81,4 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 197-201°C

Laskettu: C 73,50 H 7,90 N 6,86
Saatu: 73,90 8,06 7,00

(aa) 4-/(1-(2-Heksahydroatsepiino-fenyyli)-1-butyli)-amino-
karbonyylimetyyli/-bentsoehappo

Saanto: 65,6 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 199-202°C

Laskettu: C 73,50 H 7,90 N 6,86
Saatu: 73,50 7,90 6,76

(ab) 4-/(1-(4-Fluori-2-piperidiino-fenyyli)-1-butyli)-amino-
karbonyylimetyyli/-bentsoehappo

Saanto: 87,1 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 204-207°C

Laskettu: C 69,88 H 7,09 N 6,79
Saatu: 70,25 7,02 7,12

(ac) 4-/(1-(5-Fluori-2-piperidiino-fenyyli)-1-butyli)-amino-
karbonyylimetyyli/-bentsoehappo

Saanto: 53,9 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 200-202°C

Laskettu: C 69,88 H 7,09 N 6,79
Saatu: 69,67 7,24 6,90

Esimerkki 26

4-/(2-Metyyli-2-(2-piperidiino-fenyyli)-1-propen-1-yyli)-amino-
karbonyylimetyyli/-bentsoehappo

Seosta, joka sisältää 3,5 g (8,3 millimoolia) 4-/(2-Metyyli-1-(2-piperidiino-fenyyli)-1-propen-1-yyli)-aminokarbonyylimetyyli/bentsoehappo/etyyliesteriä ja 12,5 ml 1N natriumhydroksidia 35 ml:ssa etanolia, sekoitetaan 2 tuntia 60°C:ssa. Neutraloidaan 12,4 ml:lla 1N suolahappoa, haihdutetaan tyhjöissä ja jaetaan etyyliasetaatin ja veden kesken. Kuivattu suodatettu orgaaninen uute haihdutetaan tyhjöissä. Haihdutusjäännös kiteytetään etanolista.

Saanto: 2,4 g (73,6 % teoreettisesta),

Sulamispiste: 188-191°C

Laskettu: C 73,44 H 7,19 N 7,14

Saatu: 73,60 7,19 7,02

Analogisesti esimerkin 26 kanssa saatiin seuraavat yhdisteet:

(a) (E)-4-/(1-(2-Piperidiino-fenyyli)-1-buten-1-yyli)-aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappo

Saanto: 71,5 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 188-190°C

Laskettu: C 73,44 H 7,19 N 7,14

Saatu: 73,15 7,13 7,10

Olefiininen protoni: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 6,42 ppm

(b) (Z)-4-/(1-(2-Piperidiino-fenyyli)-1-buten-1-yyli)-aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappo

Saanto: 57,8 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 174-175°C (etanoli)

Laskettu: C 73,44 H 7,19 N 7,14

Saatu: 73,54 6,97 7,17

Olefiininen protoni: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 5,60 ppm

(c) (E)-4-/(2-Fenyyli-1-(2-piperidiino-fenyyli)-eten-1-yyli)-aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappo x 0,4 H_2O

Saanto: 33,2 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 165-167°C (eetteri/petrolieetteri)

Laskettu: (x 0,4 H₂O): C 75,11 H 6,48 N 6,26

Saatu: 75,22 6,39 6,26

Olefiininen protoni: ¹H-NMR (CDCl₃): δ > 6,9 ppm

(d) (Z)-4-/(2-Fenyyli-1-(2-piperidiino-fenyyli)-eten-1-yyli)-aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappo x 1 H₂O

Saanto: 72 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 182-185°C (metanoli)

Laskettu: (x 1 H₂O): C 73,34 H 6,60 N 6,11

Saatu: 73,55 6,45 6,00

Olefiininen protoni: ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6,50 ppm

(e) 4-/(3-Fenyyli-1-(2-piperidiino-fenyyli)-1-propen-1-yyli)-aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappo

Saanto: 48,3 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 162-164°C (eetteri); todennäköisesti (Z)-muoto

Laskettu: C 76,63 H 6,65 N 6,16

Saatu: 76,30 6,47 6,31

Olefiininen protoni: ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5,80 ppm

(f) 4-/(1-(2-(3,3-Dimetyyli-piperidiino)-fenyyli)-1-buten-1-yyli)aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappo

Saanto: 64,1 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 152-153°C (etyyliasetatti); todennäköisesti (Z)-muoto

Laskettu: C 74,26 H 7,67 N 6,67

Saatu: 73,93 7,57 6,50

Olefiininen protoni: ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5,55 ppm

(g) (Z)-4-/(1-(6-Metyyli-2-piperidiino-fenyyli)-1-buten-1-yyli)aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappo

Saanto: 53,3 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 142-145°C

Laskettu: C 73,66 H 7,44 N 6,89

Saatu: 73,56 7,73 7,15

Olefiininen protoni: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 5,38$ ppm

Esimerkki 27

4-/(1-(2-Piperidiino-fenyyli)-1-butylyli)-aminokarbonyylimetyyli/bentsoehappo

200 mg (0,51 millimoolia) 4-/(1-(2-Piperidiino-fenyyli)-1-buten-1-yyli)-aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappoa hydrataan 10 ml:ssa absoluuttista etanolia 50°C :ssa ja 1 baarin vety-paineessa ravistellen. Katalyyttinä oli 100 mg palladium/hiiltä (10 %). 1,5 tunnin kuluttua suodatetaan ja haihdutetaan tyhjössä.

Saanto: 68 % teoreettisesta,

Sulamispiste: $213-214^\circ\text{C}$

Laskettu: C 73,07 H 7,66 N 7,10

Saatu: 73,21 7,82 7,02

Saanto on 56 % teoreettisesta, kun hydrataan 50°C :ssa ja 1 baarin vetypaineessa käyttämällä Raney-nikkeliä.

Esimerkki 28

4-/(1-(2-Piperidiino-fenyyli)-1-butylyli)-aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappo-natriumsuola x 0,5 H_2O

10,0 g (25,35 millimoolia) 4-/(1-(2-Piperidiino-fenyyli)-1-butylyli)-aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappoa liuotetaan 50°C :ssa 200 ml etanolia ja lisätään 25,35 ml 1 N natriumhydroksidia. Haihdutetaan tyhjössä kuiviin ja haihdutusjäännös liuotetaan kuumentamalla höyryhauteella mahdollisimman pieneen määrään etanolia. Jäähdytetään jäähäuteessa, suodatetaan saostuneet kiteet pois, pestään eetterillä ja kuivataan $140^\circ\text{C}/15$ Torr in paineessa.

Saanto: 9 g (85,3 % teoreettisesta),

Sulamispiste: 280-285°C (hajoaa); pehmenee 255°C:sta alkaen

Laskettu: (x 0,5 H₂O): C 67,74 H 6,87 N 6,58

Saatu: 67,86 7,13 6,49

Esimerkki 29

(+)-4-/(1-(2-Piperidiino-fenyyli)-1-butylyli)-aminokarbonyyli-metyyli/-bentsoehappo-etyyliesteri

Sekoitettuun liuokseen, joka sisältää 2,58 g (11,1 millimoolia) (+)-1-(2-Piperidiino-fenyyli)-1-butylyliamiinia /Kp 0,03: 87°C; ee = 86 (HPLC, (+)-1-Fenetyyli-isosyanaatti-derivatisoinnin jälkeen)/ 26 ml:ssa asetonitriiliä, lisätään 20°C:ssa peräkkäin 2,31 g (11,1 millimoolia) 4-etoksikarbonyyli-fenyylietikkahappoa, 3,50 g (13,3 millimoolia) trifenyylifosfiinia, 4,60 ml (33,9 millimoolia) trietyyliamiinia ja 1,03 ml (11,1 millimoolia) hiilitetrakloridia. Pidetään 14 tuntia 20°C:ssa ja 1,5 tuntia 40°C:ssa, minkä jälkeen haihdutetaan tyhjiössä ja jätetään veden ja eetterin kesken. Orgaaniset faasit kuivataan natriumsulfaatilla, suodatetaan ja haihdutetaan tyhjiössä. Haihdutusjäännös puhdistetaan pylväskromatografisesti piihappogeelillä (tolueeni/asetoni = 6:1).

Saanto: 2,63 g (56 % teoreettisesta),

Sulamispiste: 118-120°C

Laskettu: C 73,90 H 8,11 N 6,63

Saatu: 74,02 7,97 6,51

$\alpha/\beta^{20} = 9,2^\circ$ (c = 1; metanoli)

Analogisesti esimerkin 29 kanssa saatiin seuraava yhdiste:

(a) (-)-4-(1-(2-Piperidiino-fenyyli)-1-butylyli)-aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappo-etyyliesteri

Valmistuksen lähtöaineena (-)-1-(2-Piperidiino-fenyyli)-1-butylyliamiini x 1,4 HCl $\alpha/\beta^{20} = -20,0^\circ$ (c = 1, metanoli),

Sulamisalue: 90-100°C; ee = 80 (HPLC, sen jälkeen kun emäs derivatisoitu (+)-1-Fenetyyli-isosyanaatilla)/

Saanto: 52,6 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 115-120°C

Laskettu: C 73,90 H 8,11 N 6,63

Saatu: 73,83 8,01 6,47

$[\alpha]_D^{20}$ -9,0° (c = 1, metanoli).

Esimerkki 30

(+)-4-/(1-(2-Piperidiino-fenyyli)-1-butyli)-aminokarbonyyli-
tyyli/-bentsoehappo-etyyliesteri

1,0 g (3,27 millimoolia) (+)-1-(2-Piperidiino-fenyyli)-1-butyli-
liamiini-dihydrokloridia $[\alpha]_D^{20}$ = + 18,7° (c = 1, metanoli);

Sulamispiste: hajoaa 115°C:sta lähtien; ee = 91,6 (HPLC, sen
jälkeen kun emäs derivatisoitu (+)-1-Fenetyyli-isosyanaatin
kanssa)/ suspendoidaan 6 ml:aan metyleenikloridia, lisätään
sekoittaen 1,4 ml (10 millimoolia) trietyyliamiinia ja lisätään
tipottain liuos, joka sisältää 0,82 g (3,64 millimoolia) 4-
etoksikarbonyyli-etikkahappokloridia 2,4 ml:ssa metyleeniklori-
dia, jolloin reaktiolämpötila nousee 22°C:sta 38°C:een. Sekoi-
tetaan 6 tuntia huoneenlämpötilassa ja ravistellaan peräkkäin
seuraavien kanssa:

kaksi kertaa 10 ml vettä,

kerran 10 ml 2 N suolahappoa ja

kerran 10 ml vettä.

Orgaaninen faasi kuivataan natriumsulfaatilla, suodatetaan ja
haihdutetaan tyhjiössä. Haihdutusjäännös puhdistetaan pylväs-
kromatografisesti piihappogeeelillä (tolueeni/asetoni = 6/1).

Saanto: 0,53 g (38,2 % teoreettisesta),

Sulamispiste: 120-122°C

Laskettu: C 73,90 H 8,11 N 6,63

Saatu: 73,96 7,98 6,61

$[\alpha]_D^{20} + 9,0^\circ$ ($c = 1$, metanoli).

Esimerkki 31

(+)-4-/(1-(2-Piperidiino-fenyyli)-1-butylyli)-aminokarbonyyli-
metyyli/-bentsoehappo

Sekoitetaan 2,0 g (4,73 millimoolia) (+)-4-/(1-(2-Piperidiino-fenyyli)-1-butylyli)-aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappo-etyyliesteriä $[\alpha]_D^{20} = + 9,2^\circ$ ($c = 1$, metanoli)/ 20 ml:ssa etanolia ja 7,0 ml 1 N natriumhydroksidia 2,5 tuntia 65° :ssa hauteessa, jäädytetään ja lisätään 7,0 ml 1 N suolahappoa. Hietaasti erottuvat kiteet erotetaan suodattamalla, pestään vedellä ja kuivataan $100^\circ\text{C}/ 5$ Torrin paineessa.

Saanto: 1,65 g (88,2 % teoreettisesta),

Sulamispiste: $185-187^\circ\text{C}$

Laskettu: C 73,07 H 7,66 N 7,10

Saatu: 72,90 7,80 7,17

$[\alpha]_D^{20} = + 7,9^\circ$ ($c = 1$, metanoli)

Esimerkin 31 kanssa analogisesti saatiin seuraava yhdiste:

(a) (-)-4-/(1-(2-Piperidiino-fenyyli)-1-butylyli)-aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappo

Saanto: 80 % teoreettisesta,

Sulamispiste: $187-190^\circ\text{C}$

Laskettu: C 73,07 H 7,66 N 7,10

Saatu: 72,98 7,44 7,22

$[\alpha]_D^{20} = -7,9^\circ$ ($c = 1$, metanoli).

Esimerkki 32

4-/(1-(2-Piperidiino-fenyyli)-1-butylyli)-aminokarbonyylimetyyli/-bentsonitriili

Valmistetaan esimerkin 19 mukaisesti 1-(2-Piperidiino-fenyyli)-1-butyylimiininista ja 4-syano-fenyylietikkahaposta.

Saanto: 57,3 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 147-148°C

Laskettu: C 76,76 H 7,78 N 11,19

Saatu: 76,46 7,81 11,10

Esimerkin 32 kanssa analogisesti saatiin seuraava yhdiste:

(a) 4-/(1-(2-Piperidiino-fenyyli)-1-butyli)-aminokarbonyyli-metyyli/-tolueeni

Valmistetaan käyttämällä 4-tolyyli-etikkahappoa.

Saanto: 60,4 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 150-153°C

Laskettu: C 79,08 H 8,85 N 7,68

Saatu: 78,97 8,58 7,77

Esimerkki 33

4-/(1-(2-Piperidiino-fenyyli)-1-butyli)-aminokarbonyylimetyyli/bentsoehappo-etyyliesteri

Valmistetaan esimerkin 14 mukaisesti 4-/(1-(2-Piperidiino-fenyyli)-1-butyli)-aminokarbonyylimetyyli/-bentsonitriilistä käyttämällä etanolipitoista suolahappoa.

Saanto: 58 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 127-128°C

Laskettu: C 73,90 H 8,11 N 6,63

Saatu: 74,07 8,23 6,87

Esimerkki 34

4-/(1-(2-Piperidiino-fenyyli)-1-butyli)-aminokarbonyylimetyyli/bentsoehappo-etyyliesteri

Valmistetaan esimerkin 10 mukaisesti 1-(2-Piperidiino-fenyyli)-1-butanolista ja 4-syanometyyli-bentsoehappo-etyyliesteristä käyttämällä väkevää rikkihappoa O-diklooribentseenissä huoneenlämpötilassa.

Saanto: 21 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 126-128°C

Laskettu: C 73,90 H 8,11 N 6,63

Saatu: 74,12 8,20 6,45

Esimerkin 35 kanssa analogisesti saatiin seuraava yhdiste:

(a) 4-/(1-(2-Piperidiino-fenyyli)-1-butyli)-aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappo

Valmistetaan 1-(2-Piperidiino-fenyyli)-1-butanolista ja 4-syanometyyli-bentsoehaposta. Uutto pH-arvossa 5,5.

Saanto: 29 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 215-217°C

Laskettu: C 73,07 H 7,66 N 7,10

Saatu: 72,82 7,69 6,95

Esimerkki 35

4-/(1-(4-Amino-2-piperidiino-fenyyli)-1-butyli)-aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappo x 0,5 H₂O

Hydrataan 0,60 g (1,365 millimoolia) 4-/(1-(4-Nitro-2-piperidiinofenyyli)-1-butyli)-aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappoa 10 ml:ssa dimetyyliformamidia 3 tunnin aikana 25°C:ssa ja 1 baarin vetypaineessa. Katalyyttinä on 0,1 g palladium/hiiltä (10 %). Katalyytti erotetaan suodattamalla piimaan läpi ja haihdutetaan tyhjössä. Haihdutusjäännös kiteytetään eetteristä.

Saanto: 0,41 g (73,2 % teoreettisesta),

Sulamispiste: 118-120°C

Laskettu: (x 0,5 H₂O): C 68,87 H 7,71 N 10,04
 Saatu: 68,62 7,64 10,08

Esimerkin 35 mukaisesti saatiin seuraavat yhdisteet:

(a) 4-/(1-(4-Amino-2-piperidiino-fenyyli)-1-butyyl)-amino-karbonyylimetyyli/-bentsoehappo-etyyliesteri

Saanto: 81,7 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 145-146°C (eetteri/petrolieetteri)

Laskettu: C 71,37 H 8,06 N 9,60

Saatu: 71,50 8,08 9,68

(b) 4-/(1-(5-Amino-2-piperidiino-fenyyli)-1-butyyl)-amino-karbonyylimetyyli/-bentsoehappo

Saanto: 64 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 227-230°C

Laskettu: C 70,39 H 7,63 N 10,26

Saatu: 70,54 7,54 10,36

(c) 4-/(1-(5-Amino-2-piperidiino-fenyyli)-1-butyyl)-amino-karbonyylimetyyli/-bentsoehappo-etyyliesteri

Saanto: 84,3 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 162-165°C

Laskettu: C 71,37 H 8,06 N 9,60

Saatu: 71,58 7,83 9,65

Esimerkki 36

4-/(1-(5-Kloori-2-piperidiino-fenyyli)-1-butyyl)-aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappo-etyyliesteri

Valmistetaan 0°C kylmä diatsoniumsuolaliuos seoksesta, joka sisältää 2,0 g (4,57 millimoolia) 4-/(1-(5-Amino-2-piperidiino-fenyyli)-1-butyyl)-aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappo-etyyliesteriä 4,8 ml:ssa puoliväkevää suolahappoa ja 0,315 g (4,57

millimoolia) natriumnitriittiä 1,66 ml:ssa vettä. Tämä lisätään tipottain 0-5°C:ssa sekoitettuun seokseen, joka sisältää 0,59 g (5,94 millimoolia) kupari(I)-kloridia ja 2,4 ml väkevää suolahappoa, lämmitetään sen jälkeen 50°C:ssa hauteessa. Kaasun kehittymisen lakattua (noin 15 minuuttia) jäähdytetään, reaktioseos kaadetaan jään ja väkevän ammoniakkin seokseen ja uutetaan neljä kertaa 100 ml:lla etyyliasetaattia. Yhdistetyt orgaaniset uutteet ravistellaan veden kanssa, kuivataan ja suodatetaan ja haihdutetaan tyhjiössä. Haihdutusjäännös puhdistetaan pylväskromatografisesti piihappogeelillä (tolueeni/ etyyliasetatti = 10/).

Saanto: 0,80 g(40 % teoreettisesta),

Sulamispiste: 137-140°C (eetteri)

Laskettu: C 68,32 H 7,27 Cl 7,75 N 6,13

Saatu: 68,42 7,09 8,06 6,05

Analogisesti esimerkin 36 kanssa saatiin seuraavat yhdisteet:

(a) 4-/(1-(4-Kloori-2-piperidiino-fenyyli)-1-butylyli)-amino-karbonyylimetyyli/-bentsoehappo-etyyliesteri

Saanto: 21,9 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 123-125°C

Laskettu: C 68,32 H 7,27 Cl 7,75 N 6,13

Saatu: 68,70 7,18 7,77 6,08

(b) 4-/(1-(5-Bromi-2-piperidiino-fenyyli)-1-butylyli)-amino-karbonyylimetyyli/-bentsoehappo-etyyliesteri

Saanto: 53,8 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 140-142°C

Laskettu: C 62,27 H 6,63 Br 15,93 N 5,58

Saatu: 62,39 6,78 15,85 5,59

(c) 4-/(1-(4-Fluori-2-piperidiino-fenyyli)-1-butylyli)-amino-karbonyylimetyyli/-bentsoehappo-etyyliesteri

Saanto: 21,6 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 110-112°C

Laskettu: C 70,88 H 7,55 N 6,36

Saatu: 71,01 7,53 6,21

Sen lisäksi eristetään vielä 40 % 4-/(1-(4-Hydroksi-2-piperidiinofenyyli)-1-butyyl)-aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappo-etyyliesteriä (kiinteä vaahto).

(d) 4-/(1-(5-Fluori-2-piperidiino-fenyyli)-1-butyyl)-aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappo-etyyliesteri

Saanto: 2 % teoreettisesta

Sulamispiste: 127-129°C

Laskettu: m/e = 440

Saatu: m/e = 440

(e) 4-/(1-(4-Fluori-2-piperidiino-fenyyli)-etyyli)-aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappo

Saanto: 16,9 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 172-175°C

Laskettu: C 68,73 H 6,55 N 7,29

Saatu: 68,78 6,62 7,31

Esimerkki 37

4-/(1-(2-Piperidiino-fenyyli)-1-butyyl)-aminokarbohyylimetyyli/-bentsoehappo

Hydrataan 1,0 g (2,33 millimoolia) 4-/(1-(5-Kloori-2-piperidiinofenyyli)-1-butyyl)-aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappoa 40 ml:ssa absoluuttista etanolia 50°C:ssa ja 5 baarin vety-paineessa käyttämällä katalyyttinä 0,5 g palladium/hiiltä (10 %). 2 tunnin kuluttua katalyytti erotetaan suodattamalla piimaan läpi ja haihdutetaan tyhjössä. Haihdutusjäännös jaetaan pH-arvossa 6 veden ja etyyliasetaatin kesken. Orgaaninen uute pestään vedellä, kuivataan ja suodatetaan ja haihdutetaan

tyhjössä.

Saanto: 0,61 g (66 % teoreettisesta),

Sulamispiste: 213-215°C

Laskettu: C 73,07 H 7,66 N 7,10

Saatu: 73,18 7,42 7,27

Samaan yhdisteeseen päästään myös vastaavista 4-Kloori-, 3-Kloori- tai 6-Kloori-substituoiduista lähtötuotteista.

Esimerkki 38

4-/(1-(4-Metoksi-2-piperidiino-fenyyli)-1-butylyli)-aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappo-etyyliesteri

Seokseen, joka sisältää 548 mg (11,4 millimoolia) natriumhydridiä (50 % öljyssä) 10 ml:ssa absoluuttista dimetyyliformamidia, lisätään tipottain ja samalla sekoittaen huoneenlämpötilassa liuos, joka sisältää 5,0 g (11,4 millimoolia) 4-/(1-(4-Hydroksi-2-piperidiino-fenyyli)-1-butylyli)-aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappoetyyliesteriä 45 ml:ssa absoluuttista dimetyyli-formamidia. Sekoitetaan vielä 15 minuuttia ja sen jälkeen lisätään tipottain mukaan liuos, joka sisältää 0,71 ml (11,4 millimoolia) metyylijodidia 8 ml:ssa absoluuttista dimetyyli-formamidia. Sekoitetaan vielä 2,5 tuntia huoneenlämpötilassa, haihdutetaan tyhjössä ja jaetaan veden ja eetterin kesken. Eetterifaasi kuivataan ja suodatetaan ja haihdutetaan tyhjössä. Haihdutusjäännös puhdistetaan pylväskromatografisesti piihappogeelillä (tolueeni/asetoni = 20/1).

Saanto: 1,8 g (34,9 % teoreettisesta),

Sulamispiste: 115-117°C

Laskettu: C 71,65 H 8,02 N 6,19

Saatu: 71,47 7,86 6,19

Esimerkin 38 mukaisesti saatiin seuraava yhdiste:

(a) 4-/(1-(5-Metoksi-2-piperidiino-fenyyli)-1-butylyli)-amino-karbonyylimetyyli/-bentsoehappo-etyyliesteri

Saanto: 68,4 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 142-145°C

Laskettu: C 71,65 H 8,02 N 6,19

Saatu: 71,87 8,06 6,38

Esimerkki 39

4-/(1-(2-Piperidiino-fenyyli)-1-butylyli)-aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappo-(2,3-dihydroksi-propyyli)esteri

Liuosta, joka sisältää 2,0 g (5,07 millimoolia) 4-/(1-(2-piperidiino-fenyyli)-1-butylyli)-aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappoa ja 0,85 g (5,27 millimoolia) N,N'-karbonyylidiimidatsolia 20 ml:ssa absoluuttista tetrahydrofuraania, kuumennetaan 1 tunti refluksoiden, lisätään 3,7 ml (50,7 millimoolia) glyseriiniä ja kuumennetaan edelleen 15 tuntia refluksoiden. Haihdutetaan tyhjöissä, jaetaan veden ja etyyliasetaatin kesken, kuivataan ja suodatetaan orgaaninen liuos ja haihdutetaan tyhjöissä. Haihdutusjäännös puhdistetaan pylväskromatograafisesti piihappogeelillä (tolueeni/asetoni = 1/1).

Saanto: 1,1 g (46,2 % teoreettisesta),

Sulamispiste: 120-122°C

Laskettu: C 68,21 H 7,74 N 5,98

Saatu: 69,23 7,78 5,93

Analogisesti esimerkin 39 kanssa saatiin seuraavat yhdisteet:

(a) 4-/(1-(2-Piperidiino-fenyyli)-1-butylyli)-aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappo-(2-hydroksi-etyyli)esteri

Saanto: 40 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 125-127°C

Laskettu: C 71,21 H 7,81 N 6,39
 Saatu: 71,35 7,54 6,33

(b) 4-/(1-(2-Piperidiino-fenyyli)-1-butylyli)-aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappo-(2-metoksi-etyyli)esteri

Saanto: 55,9 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 120-123°C

Laskettu: C 71,65 H 8,02 N 6,19
 Saatu: 72,03 8,03 6,24

Esimerkki 40

4-/(1-(2-Piperidiino-fenyyli)-1-butylyli)-aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappo-(2-nikotinoyylioksi-etyyli)esteri

Sekoitettuun liuokseen, joka sisältää 2,0 g (4,56 millimoolia) 4-/(1-(2-Piperidiino-fenyyli)-1-butylyli)-aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappo-(2-hydroksi-etyyli)esteriä 40 ml:ssa metyleenikloridia ja 0,7 ml (4,81 millimoolia) trietyyliamiinia, lisätään tipottain nopeasti liuos, joka sisältää 0,7 g (4,68 millimoolia) nikotiinihappokloridia 20 ml:ssa metyleenikloridia.

Sekoitetaan 2,5 tuntia 20°C:ssa, ravistellaan veden kanssa, kuivataan ja orgaaninen faasi suodatetaan ja haihdutetaan. Haihdutusjäännös puhdistetaan pylväskromatografisesti piihappogeelillä (tolueeni/asetoni = 5/1).

Saanto: 1,1 g (44 % teoreettisesta),

Sulamispiste: 132-135°C

Laskettu: C 70,70 H 6,86 N 7,73
 Saatu: 70,82 6,82 7,91

Esimerkki 41

4-/(1-(2-Piperidiino-fenyyli)-1-butylyli)-aminokarbonyylimetyyli/-bentsyylialkoholi

Sekoitettuun suspensioon, joka sisältää 0,68 g (17,95 millimoolia) litiumalumiinihydridiä 25 ml:ssa absoluuttista tetrahydrofuraania tiputetaan 0°C:een sisälämpötilassa liuos, joka sisältää 5,0 g (11,83 millimoolia) 4-/(1-(2-Piperidiino-fenyyli)-1-butyyl)-aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappo-etyyli-esteriä 75 ml:ssa absoluuttista tetrahydrofuraania. Sekoitetaan 20 tuntia huoneenlämpötilassa, jäädytetään 0°C:een ja lisätään tipottain hitaasti niin paljon 4 N natriumhydroksidia, että muodostuu suodatettavissa oleva sakka. Suodatetaan ja sakka kiehautetaan useita kertoja eetterin kanssa. Yhdistetyt orgaaniset liuokset haihdutetaan tyhjössä. Haihdutusjäännös jaetaan veden ja eetterin kesken. Eetterifaasi kuivataan ja suodatetaan ja haihdutetaan tyhjössä. Haihdutusjäännös puhdistetaan pylväskromatografisesti piihappogeelillä (tolueeni/asetoni = 5/1).

Saanto: 1,0 g (22 % teoreettisesta),

Sulamispiste: 152-154°C

Laskettu: C 75,75 H 8,48 N 7,36

Saatu: 75,90 8,45 7,28

Esimerkki 42

4-/(1-(2-Piperidiino-fenyyli)-1-butyyl)-aminokarbonyylimetyyli/-bentsaldehydi

6,6 g (62 millimoolia) natriumkarbonaattia ja 62 ml etyleeniglykolia kuumennetaan 170°C:ssa hauteessa ja lisätään voimakkaasti sekoittaen 1 minuutin sisällä 6,2 g (11 millimoolia) N¹-/4-/(1-(2-Piperidiino-fenyyli)-1-butyyl)-aminokarbonyylimetyyli/-bentsoyyli/-N²-tosyyli-hydratsiiniä, sulamispiste 195°C (hajoaa), jolloin havaitaan kiivasta kaasun kehittymistä.

Tämän jälkeen kuumennetaan vielä 2,5 minuuttia 170°C ja kaadetaan tämän jälkeen heti jälle. Uutetaan eetterillä, kuivataan, suodatetaan ja eetteriliuos haihdutetaan tyhjössä. Haihdutusjäännös puhdistetaan pylväskromatografisesti piihappogeelillä (kloroformi/asetoni = 20/1).

Saanto: 2.2 g (52,9 % teoreettisesta),

Sulamispiste: 142-145°C

Laskettu: C 76,16 H 7,99 N 7,40

Saatu: 76,26 7,96 7,37

Esimerkki 43

4-/(1-(2-Piperidiino-fenyyli)-1-butyli)-aminokarbonyylimetyyli/-kanelihappo-etyyliesteri

Seokseen, jossa on 0,60 g (12,5 millimoolia) natriumhydridiä (50% öljyssä) 15 ml:ssa absoluuttista dimetyyliformamidia, tiputetaan huoneenlämpötilassa liuos, joka sisältää 2,80 g (12,5 millimoolia) dietyylifosfono-etikkahappo-etyyliesteriä 10 ml:ssa absoluuttista dimetyyliformamidia. Sekoitetaan 15 minuuttia (kunnes kaasun kehitys loppuu) ja sen jälkeen lisätään tipotain mukaan liuos, joka sisältää 2,4 g (6,34 millimoolia) 4-/(1-(2-Piperidiino-fenyyli)-1-butyli)-aminokarbonyylimetyyli/-bentsaldehydiä 10 ml:ssa absoluuttista dimetyyliformamidia. Sekoitetaan 2 tuntia huoneenlämpötilassa, haihdutetaan tyhjöissä ja jaetaan veden ja eetterin kesken. Eetterifaasi kuivataan ja suodatetaan ja haihdutetaan tyhjöissä. Haihdutusjäännös puhdistetaan pylväskromatografisesti piihappogeelillä (tolueeni/-asetoni =10/1).

Saanto: 0,85 g (29,9 % teoreettisesta),

Sulamispiste: 135-137°C (eetteri/petrolieetteri)

Laskettu: C 74,97 H 8,09 N 6,24

Saatu: 74,91 7,89 6,29

Esimerkki 44

4-/(1-(2-Piperidiino-fenyyli)-1-butyli)-aminokarbonyylimetyyli/-kanelihappo

Valmistetaan saippuoimalla alkalisesti esimerkin 25 mukaisesti

4-/(1-(2-Piperidiino-fenyyli)-1-butylyli)-aminokarbonyylimetyyli/kanelihappo-etyyliesteri.

Saanto: 64 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 180-183°C,

Laskettu: C 74,26 H 7,67 N 6,66

Saatu: 74,03 7,47 6,80

Esimerkki 45

3-/(4-/(1-(2-Piperidiino-fenyyli)-1-butylyli)-aminokarbonyylimetyyli/-fenyyli/-propionihappo-etyyliesteri

0,60 g (1,34 millimoolia) 4-/(1-(2-Piperidiino-fenyyli)-1-butylyli)aminokarbonyylimetyyli/-kanelihappo-etyyliesteriä 10 ml:ssa etanolia hydrataan huoneenlämpötilassa ja 5 baarin vetypaineessa käyttämällä 0,20 g palladium/hiiltä (10 %). Suodatetaan ja haihdutetaan tyhjiössä.

Saanto: 0,53 g (88 % teoreettisesta),

Sulamispiste: 98-99°C (petrolieetteri)

Laskettu: C 74,63 H 8,50 N 6,22

Saatu: 74,64 8,58 6,23

Analogisesti esimerkin 45 kanssa saatiin seuraava yhdiste:

(a) 3-/4-/(1-(2-Piperidiino-fenyyli)-1-butylyli)-aminokarbonyylimetyyli/-fenyyli/-propionihappo

Saanto: 63 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 131-133°C

Laskettu: C 73,90 H 8,11 N 6,63

Saatu: 73,96 8,30 6,56

Esimerkki 46

3-/4-/(1-(2-Piperidiino-fenyyli)-1-butylyli)-aminokarbonyylimetyyli/fenyyli/-propionihappo

Valmistetaan esimerkin 25 mukaisesti saippuoimalla alkalisesti 3/4-/(1-(2-Piperidiino-fenyyli)-1-butyli)-aminokarbonyyli-metyyli/fenyyli/-propionihappo-etyyliesteri.

Saanto : 50 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 131-133°C

Laskettu: C 73,90 H 8,11 N 6,63

Saatu: 73,82 8,07 6,41

Esimerkki 47

4-/(α -Aminokarbonyyli-2-piperidiino-bentsyyli)-aminokarbonyyli-metyyli/-bentsoehappo-etyyliesteri

Sekoitettuun liuokseen, joka sisältää 2,0 g (4,7 millimoolia) 4-/(α -Karboksi-2-piperidiino-bentsyyli)-aminokarbonyylimetyyli/bentsoehappo-etyyliesteri x 0,167 H₂O:ta sulamispiste 156-159°C, 20 ml:ssa vedetöntä tetrahydrofuraania, lisätään 20°C:ssa 0,90 g (5,5 millimoolia) N,N'-karbonyylidi-imidatsolia ja kuumennetaan sen jälkeen puoli tuntia 80°C:ssa hauteessa. Tämän jälkeen jäädytetään 60°C:een ja johdetaan tässä lämpötilassa puolen tunnin ajan voimakas virta kuivaa ammoniakkia. Tämän jälkeen haihdutetaan tyhjiössä, jaetaan veden ja kloroformin kesken, ravistellaan yhdistetyt kloroformiuutteet pienen määrän kanssa vettä, kuivataan, suodatetaan ja haihdutetaan tyhjiössä. Haihdutusjäännös puhdistetaan pylväskromatografisesti piihappogeelillä (kloroformi/metanoli = 5/1).

Saanto: 1,0 g (50,2 % teoreettisesta),

Sulamispiste: 160-162°C (asetoni)

Laskettu: C 68,07 H 6,90 N 9,92

Saatu: 68,40 6,92 9,84

Esimerkki 48

4-/(α -Syano-2-piperidiino-bentsyyli)-aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappo-etyyliesteri

Seokseen, joka sisältää 520 mg (1,22 millimoolia) 4-/(α -Aminokarbonyyli-2-piperidiino-bentsyyli)-aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappo-etyyliesteriä 0,22 ml:ssa pyridiiniä, lisätään kahdessa erässä 234 mg (1,22 millimoolia) 4-tolueenisulfo-kloridia ja lämmitetään 50°C:een. Kahden tunnin kuluttua ja vielä yhden lisätunnin kuluttua lisätään vielä yhtä suuret määrät pyridiiniä ja 4-tolueenisulfokloridia ja lämmitetään vielä yksi tunti 50°C:ssa. Annetaan seistä 2 päivää 20°C:ssa ja sen jälkeen lisätään 2 N-ammoniakkia ja uutetaan kloroformilla. Kloroformiliuos ravistellaan kaksi kertaa veden kanssa. Kuivaimisen ja suodattamisen jälkeen haihdutetaan tyhjöissä. Haihdutusjäännös puhdistetaan pylväskromatografisesti piihappogee-lillä (kloroformi/metanoli = 10/1).

Saanto: 325 mg (65,7 % teoreettisesta),

Sulamispiste: 114-117°C (eetteri/petrolieetteri)

Laskettu: C 71,09 H 6,71 N 10,36

Saatu: 70,79 6,56 10,10

Esimerkki 49

4-/(α -Syano-2-piperidiino-bentsyyli)-aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappo

1,5 g (3,7 millimoolia) 4-/(α -Syano-2-piperidiino-bentsyyli)-aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappo-etyyliesteriä 15 ml:ssa dioksaania ja 3,7 ml 1 N natriumhydroksidia sekoitetaan keskenään 45 minuuttia 60°C:ssa hauteessa ja vielä 45 minuuttia 80°C:ssa hauteessa. Jäillä jäähdyttämisen jälkeen lisätään 3,7 ml 1 N suolahappoa, dioksaani haihdutetaan pois tyhjöissä ja jaetaan veden ja kloroformin kesken. Orgaaninen liuos ravistellaan pienen vesimäärän kanssa, kuivataan ja suodatetaan ja haihdutetaan tyhjöissä. Haihdutusjäännös puhdistetaan pylväskromatografisesti piihappogeeelillä (kloroformi/etanoli = 5 /1).
Saanto: 0,50 g (35,7 % teoreettisesta),
Sulamispiste: 176-180°C (hajoaa)

Laskettu:	C 70,01	H 6,14	N 11,13
Saatu:	70,02	6,19	11,05

Esimerkki 50

4-/(1-(2-Piperidiino-fenyyli)-1-butylyli)-aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappo x H₂SO₄

Liuokseen, joka sisältää 1,0 g (2,53 millimoolia) (4-/(1-(Piperidiino-fenyyli)-1-butylyli)-aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappoa 50 ml:ssa etanolia, lisätään 5 ml (2,50 millimoolia) 1 N rikkihappoa, haihdutetaan tyhjössä kuiviin ja hierretään asetonin kanssa.

Saanto: 0,80 g (65 % teoreettisesta),

Sulamispiste: 192-197°C (hajoaa)

Laskettu:	C 58,53	H 6,55	N 5,69	S 6,49
Saatu:	58,05	6,54	5,49	6,35

Esimerkin 50 mukaisesti saatiin seuraavat additiosuolat:

(a) 4-/(1-(2-Piperidiino-fenyyli)-1-butylyli)-aminokarbonyylimetyyli/-bentsoehappo x 0,5 H₂SO₄ x 1,5 H₂O

Valmistetaan esimerkin 50 mukaisesti käyttämällä puolet rikkihapon määrästä.

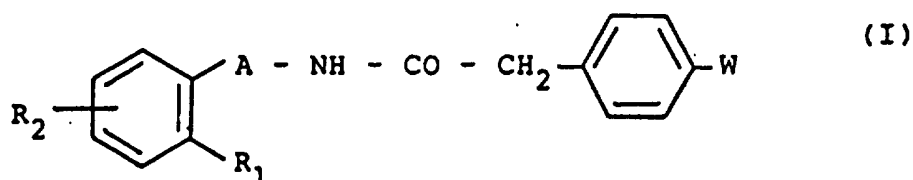
Saanto: 59,3 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 180-185°C; hajoaa 207-210°C:ssa.

Laskettu:	C 61,26	H 7,28	N 5,95	S 3,40
Saatu:	61,28	6,99	6,10	3,23

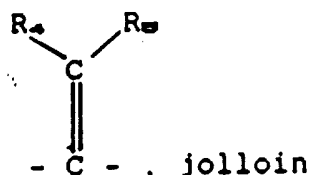
Patenttivaatimus

Menetelmä valmistaa farmakologisesti käyttökelpoisia fenyylie-
tikkahappo-johdoksia, joiden kaava I on



jossa

A on ryhmä, jonka kaava on



R₃ on 1 - 3 hiiliatomisella alkoksiryhmällä tai fenyyliryhmällä substituoitu alkyyliryhmä, jossa on 1 - 3 hiiliatomia, n-propyyliryhmä 4 - 7 hiiliatominen alkyyliryhmä, 3 - 5 hiiliatominen alkenyyliryhmä, syano- tai alkyleeni-iminokarbonyyliryhmä, jossa on 4 - 6 hiiliatomia, mahdollisesti alkyyl- tai fenyylialkyyliryhmällä, joissa alkyyliryhmissä on 1 - 3 hiiliatomia, mono- tai disubstituoitu aminokarbonyyliryhmä, halogeeniatomeilla, alkyyl-, hydroksi-, alkoksi-, fenyylialkoksi-, alkyylisulfenyyl-, alkyylisulfinyyli- ja/tai alkyylisulfonyyliryhmillä mono- tai disubstituoitu fenyyliryhmä, jolloin substituentit voivat olla samanlaisia tai erilaisia ja sisältää alkyylilosassa kulloinkin 1 - 3 hiiliatomia, naftyyli- tai pyridyyli-ryhmä,

ja R₃ voi olla myös metyyli-ryhmä,

kun R₁ on piperidiiniryhmä ja R₂ on 4-asemassa fluori-atomia ja W on karboksi- tai alkoksikarbonyyliryhmä, jossa alkyylilosassa sisältää 1 - 3 hiiliatomia, tai R₃ voi olla myös fenyyliryhmä, kun R₁ on 2 - 3 asemassa metyyli-ryhmällä substituoitu piperidiiniryhmä, R₂ on vety-atomia ja W on karboksi- tai alkoksikarbo-

nyyliryhmä, jossa alkyyliosa sisältä 1 - 3 hiiliatomia tai kun R_1 on piperidiinoryhmä, R_2 on 3-, 4- tai 6-asemassa oleva klooriatomi tai 4 tai 6-asemassa oleva metyyliiryhmä ja W on karboksi- tai alkoksikarbonyyliiryhmä, jossa alkyyliosassa on 1 - 3 hiiliatomia, tai

kun R_1 on piperidiinoryhmä, R_2 on vetyatomi ja W on formyyliryhmä, 2-karboksietenyli- tai 2-alkoksikarbonyylietenyyli-ryhmä, jonka alkyyliosassa on 1 - 3 hiiliatomia,

R_4 ja R_5 yhdessä niiden välissä sijaitsevan hiiliatomin kanssa on alkylideeniryhmä, jossa on 3 - 9 hiiliatomia tai fenyyli-alkylideeniryhmä, jossa alkylideeniosassa on 1 - 3 hiiliatomia,

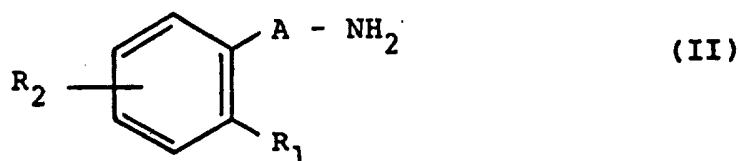
R_1 on mahdollisesti 1 - 3 hiiliatomisilla alkyyliryhmillä mono- tai disubstituoitu haarautumaton alkyleeni-iminoryhmä, jossa on 4 - 9 hiiliatomia,

R_2 on vety-, fluori-, kloori- tai bromiatomi, hydroksi-, tri-fluorimetyyli-, nitro-, amino-, piperidino-, alkyyli tai alkoksiryhmä, jolloin alkyyliosa sisältää kulloinkin 1 - 3 hiiliatomia, ja

W on karboksiryhmä tai alkoksikarbonyyliiryhmä, jossa on yhteensä 2 - 5 hiiliatomia ja jossa alkyyliosa voi olla substituoitu fenyyli-ryhmällä ja β -hiiliatomista lähtien yhdellä tai kahdella hydroksifenyyli-ryhmällä, yhdellä alkoksi-, alkanoyylioksi-, dialkyyliamino-, alkyleeni-imino- tai pyridiini-alkoxylioksi-ryhmällä, jolloin jokainen alkyyliosa kulloinkin sisältää 1 - 3 hiiliatomia ja alkyleeni-iminoryhmä 4 - 6 hiiliatomia, alkenyylisikarbonyyliiryhmä, jossa on yhteensä 4 - 6 hiiliatomia, 1 - 3 hiiliatominen alkyyliryhmä, hydroksimetyyli-, formyyl-, syano-, aminokarbonyyli-, karboksimetyyli-, 2-karboksietenyli-, 2-karboksi-etenyyli-, 2,2-bis-(karboksi)-etyyli-, alkoksikarbonyyli-metyyli-, 2-alkoksikarbonyyli-etyyli-, 2-alkoksikarbonyyli-etenyyli- tai 2,2-bis-(alkoksikarbo-

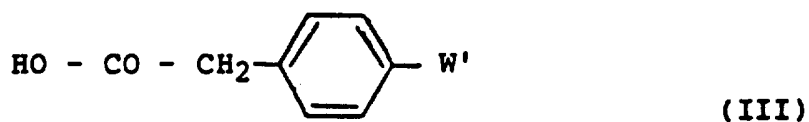
nyyli)etyyliryhmä, jolloin alkoksiryhmä kulloinkin sisältää 1 - 3 hiiliatomia, sekä niiden optisesti aktiivisia antipodeja ja niiden suoloja, erityisesti niiden fysiologisesti sopivia happoadditiosuoloja epäorgaanisten tai orgaanisten happojen tai emästen kanssa, t u n n e t t u siitä, että

a) yleiskaavan II mukainen amiini



jossa

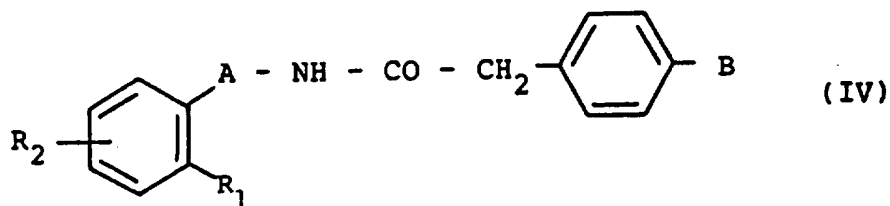
A, R₁ ja R₂ tarkoittavat samaa kuin edellä tai, kun A tarkoittaa jo mainittua vinyylideeniryhmää, sen tautomeeri, sen litium- tai magnesiumhalogenidi-kompleksi, saatetaan reagoimaan yleiskaavan III mukaisen karboksyylihapon



jossa

W' tarkoittaa samaa kuin edellä tai suojaryhmällä suojattua karboksyyliiryhmää, tai sen mahdollisesti reaktioseoksessa valmistettujen reaktiokykyisten johdosten kanssa ja tarvittaessa käytetty suojaryhmä lohkaistaan pois, tai

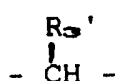
b) yleiskaavan I mukaisen yhdisteen, jossa W on karboksi-, karboksimetyyli-, 2-karboksietyyli- tai 2-karboksietenyyli-ryhmä, valmistamiseksi yleiskaavan IV mukainen yhdiste



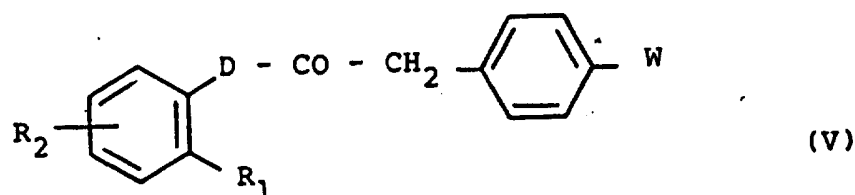
jossa

R_1 , R_2 ja A tarkoittavat samaa kuin edellä ja B on ryhmä, joka voidaan muuntaa karboksi-, karboksimeytyyli-, 2-karboksietyyli- tai 2-karboksietenyyliryhmäksi, muunnetaan vastaavaksi karboksiihdisteeksi hydrolysoimalla, termolysoimalla tai hydrogenolysoimalla, tai

c) yleiskaavan I mukaisen yhdisteen, jossa A on ryhmä, jonka kaava on

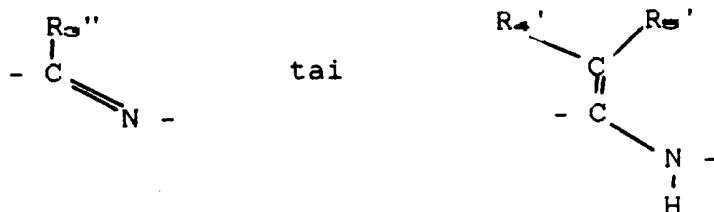


jolloin R_3' tarkoittaa samaa kuin R_3 edellä lukuunottamatta alkenyyliiryhmää tai syanoryhmää, valmistamiseksi yleiskaavan V mukainen yhdiste



jossa

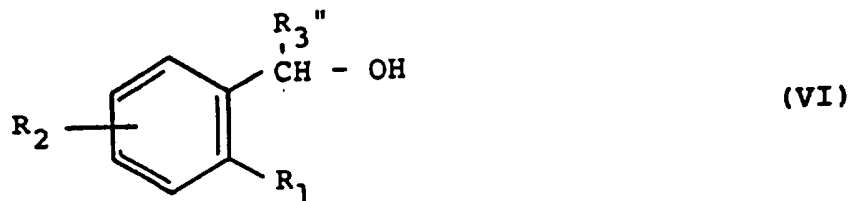
R_1 , R_2 ja W tarkoittavat samaa kuin edellä ja D on ryhmä, jonka kaava on



jolloin R_3'' tarkoittaa samaa kuin R_3 edellä lukuunottamatta syanoryhmää ja R_4' ja R_5' yhdessä niiden välissä sijaitsevan hiiliatomin kanssa tarkoittavat propyyliideeniryhmää, 4 - 6 hiiliatomista alkylideeniryhmää tai fenyylialkylideeniryhmää, jossa on 1 - 3 hiiliatomia alkylideeniosassa, pelkistetään

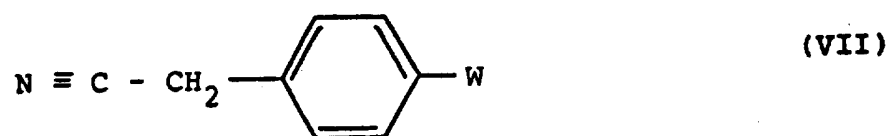
vedyllä hydrauskatalyytin läsnäollessa, tai

d) yleiskaavan I mukaisten yhdisteiden, joissa R_3'' tarkoittaa samaa kuin R_3 edellä lukuunottamatta syanoryhmää, valmistamiseksi yleiskaavan VI mukainen yhdiste



jossa

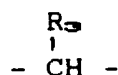
R_1 , R_2 ja R_3'' tarkoittavat samaa kuin edellä saatetaan reagoimaan yleiskaavan VII mukaisen yhdisteen kanssa



jossa

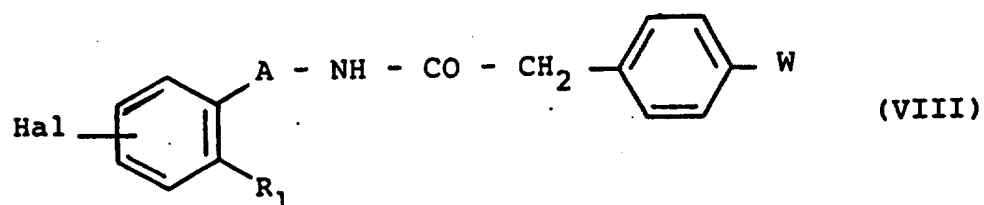
W tarkoittaa samaa kuin edellä, tai

e) yleiskaavan I mukaisten yhdisteiden, joissa R_2 on vetyatomi ja A on ryhmä, jonka kaavan on



jossa

R_3 on sama kuin edellä, valmistamiseksi poistetaan halogeeniatomi yleiskaavan VIII mukaisesta yhdisteestä

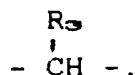


jossa

R_1 , A ja W tarkoittavat samaa kuin edellä ja Hal on fluori-,

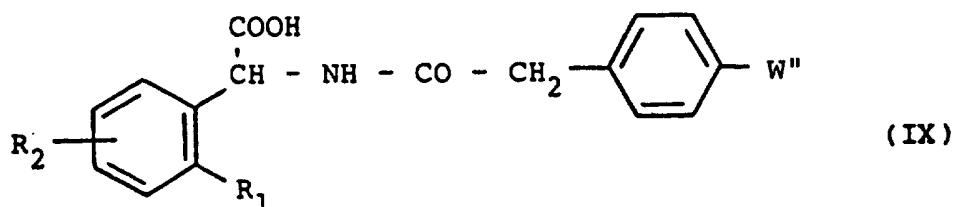
kloori-, bromi- tai jodiatomi, tai

f) yleiskaavan I mukaisten yhdisteiden, joissa A on ryhmä, jonka kaava on



jossa

R_3 on alkyleeni-iminokarbonyyliryhmä, jossa on 4 - 6 hiiliatomia alkyleenirenkaassa, tai mahdollisesti alkyyli- tai fenyylialkyyli-ryhmillä, joissa kulloinkin on 1 - 3 hiiliatomia alkyylisosassa, mono- tai disubstituoitu aminokarbonyyliryhmä, valmistamiseksi hapetetaan yleiskaavan XI mukainen yhdiste



jossa

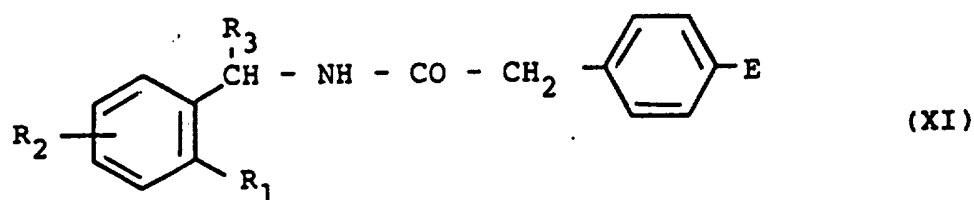
R_1 ja R_2 tarkoittavat samaa kuin edellä ja W'' tarkoittaa samaa kuin W edellä lukuunottamatta karboksi-, karboksi-metyyli-, 2-karboksietyyli-, 2-karboksi-etenyyli- tai 2,2-bis-(karboksi)-etyyliryhmää, saatetaan reagoimaan yleiskaavan X mukaisen amiinin kanssa



jossa

R_4 on 4 - 6 hiiliatominen alkyleeni-iminoryhmä tai mahdollisesti alkyyli- tai fenyylialkyyli-ryhmiä, jossa kulloinkin on 1 - 3 hiiliatomia alkyylisosassa, mono- tai disubstituoitu aminoryhmä, tai

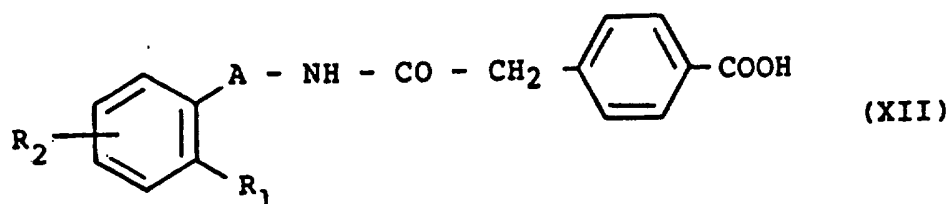
g) yleiskaavan I mukaisten yhdisteiden, jossa W on karboksi-ryhmä valmistamiseksi hapetetaan yleiskaavan XI mukainen yhdiste



jossa

R_1 , R_2 ja R_3 tarkoittavat samaa kuin edellä ja E on ryhmä, joka voidaan hapettamalla muuntaa karboksiryhmäksi, tai

h) yleiskaavan I mukaisten yhdisteiden, joissa W on alkoksikarbonyyliryhmä, jossa on yhteensä 2 - 5 hiiliatomia ja jossa alkyyliosa voi β -hiiliatomista lähtien olla substituoitu yhdellä tai kahdella hydroksiryhmällä tai yhdellä 1 - 3 hiiliatomisella alkoksiryhmällä, valmistamiseksi yleiskaavan XII mukainen karboksyylihapo



jossa

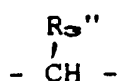
R_1 , R_2 ja A tarkoittavat samaa kuin edellä, tai sen mahdollisesti reaktioseoksessa valmistettu johdos esteröidään yleiskaavan XIII mukaisen alkoholin kanssa



jossa

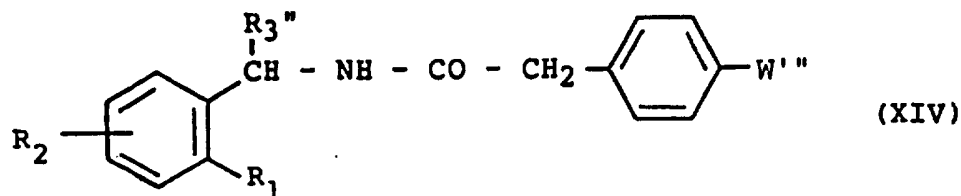
R_7 on 1 - 4 hiiliatominen alkyyliryhmä, joka β -hiiliatomista lähtien voi olla substituoitu yhdellä tai kahdella hydroksiryhmällä tai yhdellä 1 - 3 hiiliatomisella alkoksiryhmällä, tai

i) yleiskaavan I mukaisen yhdisteen, jossa W on alkoksikarbonyyli-, alkoksikarbonyylimetyyli-, 2-alkoksikarbonyyli-etyyli- tai 2-alkoksikarbonyyli-etenyyli-ryhmä ja A on ryhmä, jonka kaava on



jossa

R_3'' tarkoittaa samaa kuin R_3 edellä lukuunottamatta syano-ryhmää, valmistamiseksi yleiskaavan XIV mukainen yhdiste



jossa

R_1 , R_2 ja R_3'' tarkoittavat samaa kuin edellä ja W'' on syano-, syanometyyli-, 2-syanoetyyli- tai 2-syanoetenyyli-ryhmä, muunnetaan alkoholyysillä vastaavaksi esteriksi,

ja tämän jälkeen haluttaessa

keksinnön mukaisesti saatu yleiskaavan I mukainen yhdiste, jossa W on karboksi- tai alkoksikarbonyyli-ryhmä, muunnetaan pelkistämällä vastaavaksi yleiskaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, jossa W on formyyli- tai hydroksimetyyli-ryhmä, ja/tai

keksinnön mukaisesti saatu yleiskaavan I mukainen yhdiste, jossa W on karboksiryhmä, muunnetaan ensin sulfonihappo-hydratiiniksi ja sen jälkeen disproportionoimalla vastaavaksi yleiskaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, jossa W on formyyli-ryhmä, ja/tai

keksinnön mukaisesti saatu yleiskaavan I mukainen yhdiste, jossa W on formyyli-ryhmä, muunnetaan kondensoimalla ja mahdollisesti sen jälkeen hydrolysoimalla ja/tai dekarboksyloimalla vastaavaksi yleiskaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, jossa W on 2-alkoksikarbonyyli-etenyyli- tai 2-karboksi-etenyyli-ryhmä, ja/tai

keksinnön mukaisesti saatu yleiskaavan I mukainen yhdiste, jossa W on 2-karboksi-etenyyli- tai 2-alkoksikarbonyyli-etenyyli-ryhmä, muunnetaan katalyyttisesti hydraamalla vastaa-

vaksi yleiskaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, jossa W on 2-karboksi-etyyli- tai 2-alkoksi-karbonyyli-etyyliryhmä, ja/tai

keksinnön mukaisesti saatu yleiskaavan I mukainen yhdiste, jossa W on alkoksikarbonyliryhmä, joka β -hiiliatomista lähtien on substituoitu hydroksiryhmällä, muunnetaan asyloimalla pyridiinkarboksyylihapolla vastaavaksi yleiskaavan I mukaiseksi (pyridiinkarboksyylioksi-alkoksi)-karbonyyliyhdisteeksi, ja/tai

keksinnön mukaisesti saatu yleiskaavan I mukainen yhdiste, jossa W on hydroksimetyyliryhmä, muunnetaan ensin vastaavaksi halogeenimetyyliyhdisteeksi ja sen jälkeen saatetaan reagoimaan malonihappodiesterin kanssa vastaavaksi yleiskaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, jossa W on kahdella alkoksikarbonyliryhmällä substituoitu etyyliryhmä, ja/tai

keksinnön mukaisesti saatu yleiskaavan I mukainen yhdiste, jossa W on kahdella alkoksikarbonyliryhmällä substituoitu etyyliryhmä, muunnetaan hydrolysoimalla vastaavaksi yleiskaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, jossa W on kahdella karboksiryhmällä substituoitu etyyliryhmä, ja/tai

keksinnön mukaisesti saatu yleiskaavan I mukainen yhdiste, jossa W on kahdella alkoksikarbonyliryhmällä substituoitu etyyliryhmä, muunnetaan hydrolysoimalla ja dekarboksyloimalla vastaavaksi yleiskaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, jossa W on 2-karboksi-etyyliryhmä, ja/tai

keksinnön mukaisesti saatu yleiskaavan I mukainen yhdiste, jossa R2 on aminoryhmä, muunnetaan vastaavan diatsoniumsuolan kautta vastaavaksi yleiskaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, jossa R2 on vety-, fluori-, kloori- tai bromiatomi, hydroksi-, alkoksi- tai alkyylisulfenyyli-ryhmä, ja/tai

keksinnön mukaisesti saatu yleiskaavan I mukainen yhdiste,

jossa R2 on bentsyylioksiryhmä ja/tai R3 on bentsyylioksi-ryhmällä substituoitu aryyliiryhmä, muunnetaan poistamalla bentsyyliiryhmä vastaavaksi yleiskaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, jossa R2 on hydroksiryhmä ja/tai R3 on hydroksiryhmällä substituoitu aryyliiryhmä, ja/tai

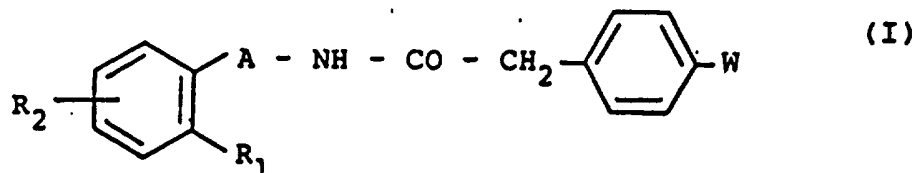
keksinnön mukaisesti saatu yleiskaavan I mukainen yhdiste, jossa R3 on aminokarbonyyliiryhmä, muunnetaan dehydratisoimalla vastaavaksi yleiskaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, jossa R3 on syanoryhmä, ja/tai

keksinnön mukaisesti saatu yleiskaavan I mukainen yhdiste, mikäli se sisältää kiraalikeskuksen, erotetaan kromatografian avulla kiraalisessa faasissa enantiomeereikseen, ja/tai

keksinnön mukaisesti saatu yleiskaavan I mukainen yhdiste, muunnetaan suoloikseen, erityisesti fysiologisesti sopiviksi suoloikseen epäorgaanisten tai orgaanisten happojen tai emästen kanssa.

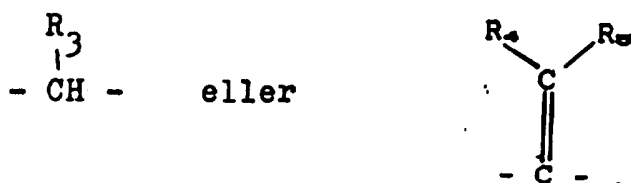
Patentkrav

1. Förfarande för framställning av farmakologiskt användningsdugliga fenylättiksyra-derivater med formeln



där

A är en grupp med formeln



varvid

R_3 är en med en 1 - 3 kolatoms alkoxygrupp eller en fenylgrupp substituerad alkylgrupp med 1 - 3 kolatomer; en n-propylgrupp; en 4 - 7 kolatoms alkylgrupp; en 3 - 5 kolatoms alkenylgrupp; en cyano- eller alkyleniminokarbonylgrupp med 4 - 6 kolatomer; en eventuellt med en alkyl- eller fenylalkylgrupp, vilka alkylgrupper har 1 - 3 kolatomer, mono- eller disubstituerad aminokarbonylgrupp, en med halogenatomer, alkyl-, hydroxi-, alkoxi-, fenylalkoxi-, alkylsulfenyl-, alkylsulfinyl- och/eller alkylsulfonylgrupper mono- eller disubstituerad fenylgrupp, varvid substituenterna kan vara likadana eller olika och i alkyldelen i respektive fall innehålla 1 - 3 kolatomer, en naftylgrupp eller en pyridylgrupp, eller R_3 kan även vara en metylgrupp, då R_1 är en piperidingrupp och R_2 är en fluoratom i 4-ställning och W är en karboxi- eller alkokikarbonylgrupp, i vilken alkyldelen innehåller 1 - 3 kolatomer, eller R_3 även kan vara en fenylgrupp, då R är en i 2 - 3-ställning med en metylgrupp substituerad piperidinogrupp, är R_2 en väteatom och W är en karboxi- eller alkokikarbonylgrupp, i vilken alkyldelen innehåller 1 - 3

kolatomer eller då R_1 är en piperidinogrupp, är R_2 en i 3-, 4- eller 6-ställning belägen metylgrupp och W är en karboxi- eller alkoxikarbonylgrupp med 1 - 3 kolatomer i alkyliden, eller

då R_1 är en piperidinogrupp, är R_2 en väteatom och W en formylgrupp, en 2-karboxietenyl- eller 2-alkoxikarbonyletenylgrupp med 1 - 3 kolatomer i alkyliden,

R_4 och R_5 med den mellanliggande kolatomen är en alkylidengrupp med 3 - 9 kolatomer eller en fenylalkylidengrupp med 1 - 3 kolatomer,

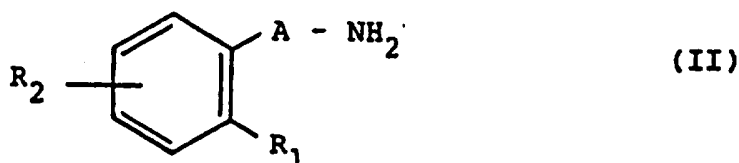
R_1 är en eventuellt med 1 - 3 kolatoms alkylgrupper mono- eller disubstituerad oförgrenad alkyleniminogrupp med 4 - 9 kolatomer,

R_2 är en väte-, fluor-, klor- eller bromatom, en hydroxi-, tri-fluormetyl-, nitro-, amino-, piperidino-, alkyl- eller alkoxigrupp, varvid alkyliden i respektive fall innehåller 1 - 3 kolatomer, och

W är en karboxigrupp eller en alkoxikarbonylgrupp med sammanlagt 2 - 5 kolatomer och som i alkyliden kan vara substituerad med en fenylgrupp och från och med α -atomen med en eller två hydroxi-fenylgrupper, en alkoxi-, alkanoyloxi-, dialkylamino-, alkylenimino- eller pyridinkarbonyloxigrupp, varvid varje alkylid i respektive fall innehåller 1 - 3 kolatomer och alkylenimino-gruppen 4 - 6 kolatomer, en alkenyloxikarbonylgrupp med sammanlagt 4 - 6 kolatomer, en 1 - 3 kolatoms alkylgrupp, en hydroxi-metyl-, formyl-, cyano-, aminokarbonyl-, karboximetyl-, 2-karboxietyl-, 2-karboxi-etenyl-, 2,2-bis-(karbox)etyl-, alkoxikarbonyl-metyl-, 2-alkoxikarbonyl-etyl-, 2-alkoxikarbonyl-etenyl- eller 2,2-bis-(alkoxikarbonyl)etylgrupp, varvid alkoxigruppen i respektive fall innehåller 1 - 3 kolatomer, samt deras optiskt aktiva antipoder och salter av dessa, speciellt deras

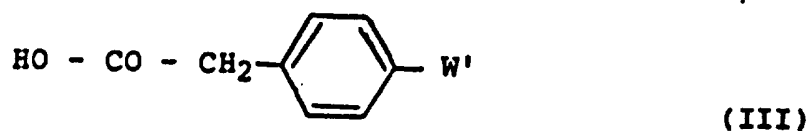
fysiologiskt lämpliga syraadditionssalter med oorganiska eller organiska syror eller baser, k ä n n e t e c k n a t därav, att

a) amin med den allmänna formeln II



där

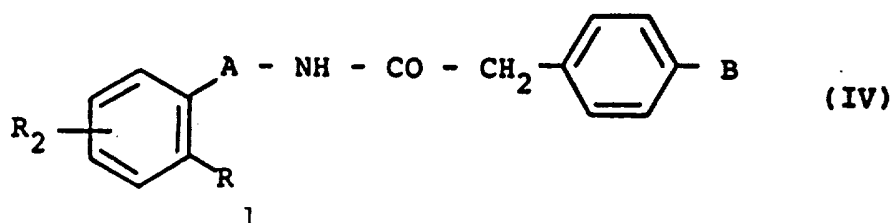
A, R och R avser samma som ovan eller, då A avser den redan nämnda vinylidengruppen, dess tautomer, dess litium- eller magnesiumhalogenid-komplex, bringas att reagera med en karboxylsyra med den allmänna formeln III



där

W' avser samma som ovan eller en med en skyddsgrupp skyddad karboxylgrupp, eller med dess eventuellt i reaktionsblandningen framställda reaktionsdugliga derivat och vid behov avspjälkes den använda skyddsgruppen, eller

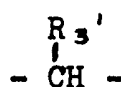
b) för framställning av en förening med den allmänna formeln I, där W är en karboxi-, karboximetyl-, 2-karboxietyl- eller 2-karboxietenylgrupp, omvandlas en förening med den allmänna formeln IV



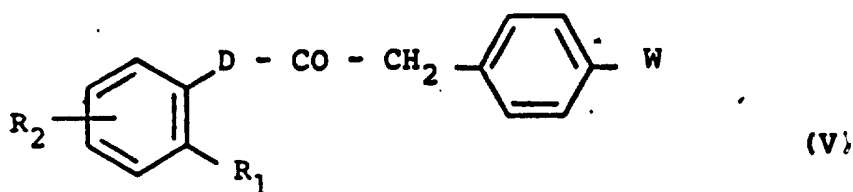
där

R_1 , R_2 och A avser samma som ovan och B är en grupp, som kan överföras till en karboxi-, karboximetyl-, 2-karboxietyl- eller 2-karboxietenylgrupp, till en motsvarande karboxiförening genom hydrolys, termolys eller hydrogenolys, eller

c) för framställning av en förening med den allmänna formeln I, där A är en grupp med formeln

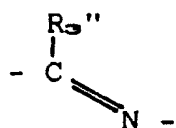


varvid R_3' avser samma som R ovan frånsett alkenylgruppen eller cyanogruppen, reduceras en förening med den allmänna formeln V

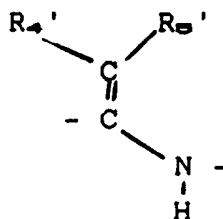


där

R_1 , R_2 och W avser samma som ovan och D är en grupp med formeln



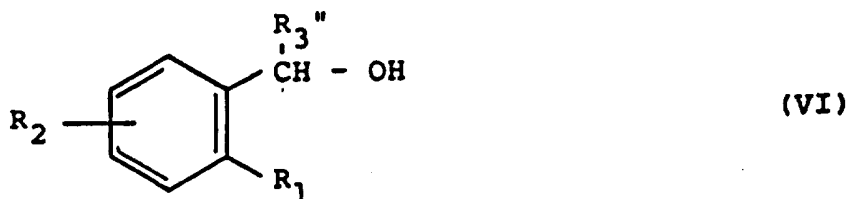
tai



varvid R_3'' avser samma som R_3 ovan frånsett cyanogruppen och R_4' och R_5' tillsammans med den mellanliggande kolatomen avser en propyldengrupp, en 4 - 6 kolatoms alkylidengrupp eller en fenylalkylidengrupp med 1 - 3 kolatomer, med väte i närvaro av en

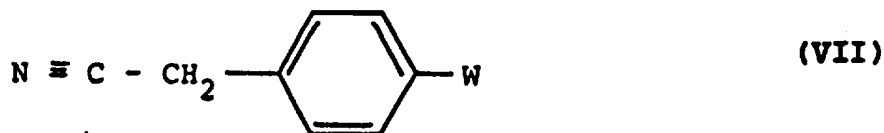
hydreringskatalysator, eller

d) för framställning av föreningar med den allmänna formeln I, där R_3'' avser samma som R_3 ovan frånsett cyanogruppen, bringas en förening med den allmänna formeln VI



där

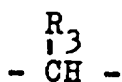
R_1 , R_2 och R_3'' avser samma som ovan, att reagera med en förening med den allmänna formeln VII



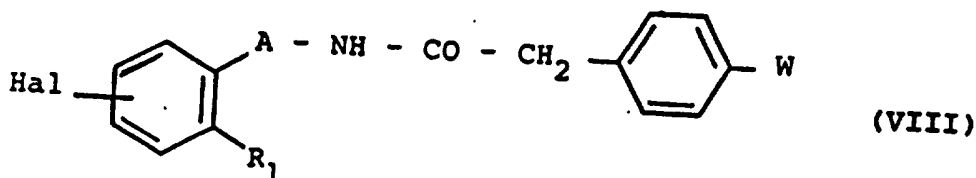
där

W avser samma som ovan, eller

e) för framställning av föreningar med den allmänna formeln I, där R är en väteatom och A är en grupp med formeln



där R_3 är samma som ovan, halogenatomen från en förening med den allmänna formeln VIII

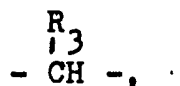


där

R_1 , A och W avser samma som ovan och Hal är en fluor-, klor-,

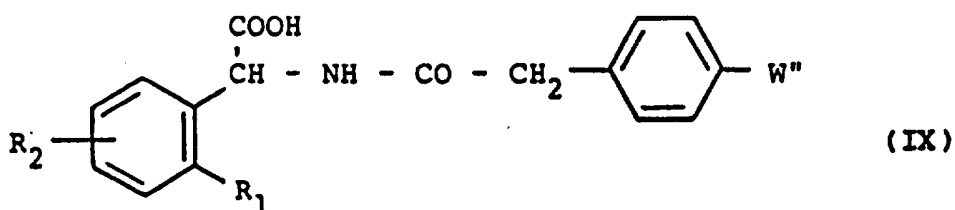
brom- eller jodatomb, eller

f) för framställning av föreningar med den allmänna formeln I,



där

R_3 är en alkyleniminokarbonylgrupp med 4 - 6 kolatomer i alkylenringen, eller en eventuellt med alkyl- eller fenylalkylgrupper med 1 - 3 kolatomer mono- eller disubstituerad aminokarbonylgrupp oxideras en förening med den allmänna formeln IX



där

R_1 och R_2 avser samma som ovan och W'' avser samma som W ovan frånsett karboxi-, karboxi-metyl-, 2-karboxietyl-, 2-karboxi-etenyl- eller 2,2-bis-(karboxi)etylgruppen, bringas att reagera med amin med den allmänna formeln X

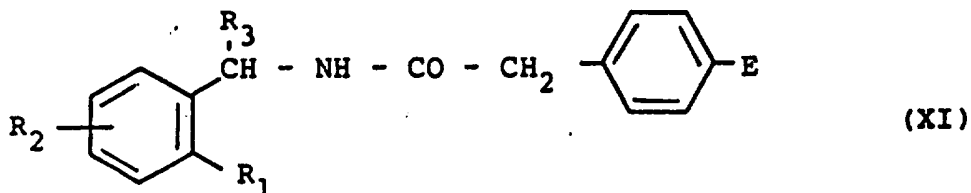


där

R_6 är en 4 - 6 kolatoms alkyleniminogrupp eller eventuellt alkyl- eller fenylalkylgrupper med i respektive fall 1 - 3 kolatomer, en mono- eller disubstituerad aminogrupp, eller

g) för framställning av föreningar med den allmänna formeln I,

där W är en karboxigrupp, oxideras en förening med den allmänna formeln XI



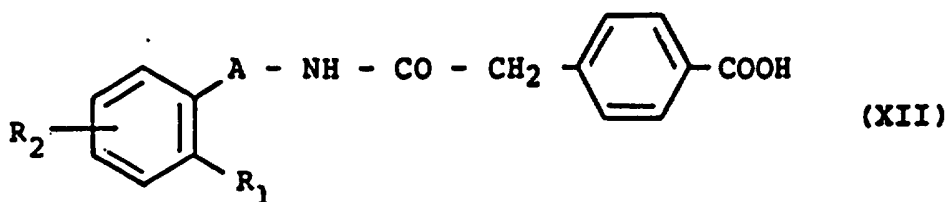
där

R_1 , R_2 och R_3 avser samma som ovan och

E är en grupp, som genom oxidation kan överföras till en karboxigrupp,

eller

h) för framställning av föreningar med den allmänna formeln I, där W är en alkoxikarbonylgrupp med sammanlagt 2 - 5 kolatomer och i vilken alkylidenen utgående från β -kolatomen kan vara substituerad med en eller två hydroxigrupper eller med en 1 - 3 kolatoms alkoxigrupp, förestras en karboxylsyra med den allmänna formeln XII



där

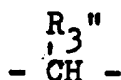
R_1 , R_2 och A avser samma som ovan, eller dess eventuellt i reaktionsblandningen framställda derivat med en alkohol med den allmänna formeln XIII



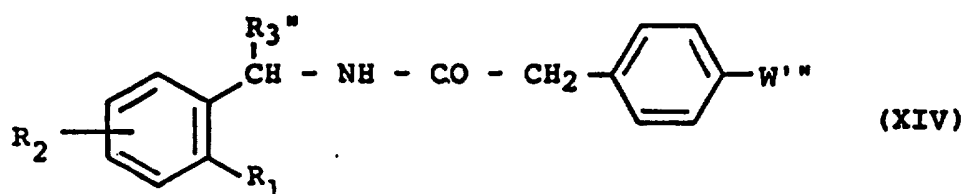
där

R_7 är en 1 - 4 kolatoms alkylgrupp, som utgående från β -kolatomen kan vara substituerad med en eller två hydroxigrupper eller med en 1 - 3 kolatoms alkoxigrupp, eller

i) för framställning av en förening med den allmänna formeln I, där W är en alkoxikarbonyl-, alkoxikarbonylmetyl-, 2-alkoxikarbonyl-etyl- eller 2-alkoxikarbonyl-etenylgrupp och A är en grupp med formeln



där R_3'' avser samma som R ovan fränsett cyanogruppen, omvandlas en förening med den allmänna formeln XIV



där

R_1 , R_2 och R_3'' avser samma som ovan och W'' är en cyano-, cyanometyl-, 2-cyanoetyl- eller 2-cyanoetenylgrupp, genom alkoholys till en motsvarande ester,

och efter detta vid behov

omvandlas den enligt uppfinningen erhållna föreningen med den allmänna formeln I, där W är en karboxi- eller alkoxikarbonylgrupp, genom reduktion till en motsvarande förening med den allmänna formeln I, där W är en formyl- eller hydroximetylgrupp, och/eller

den enligt uppfinningen erhållna föreningen med den allmänna formeln I, där W är en karboxigrupp, överföres först till sulfonsyra-hydrazin och därefter genom disproportion till en motsvarande förening med den allmänna formeln I, där W är en formylgrupp, och/eller

den enligt uppfinningen erhållna föreningen med den allmänna formeln I, där W är en formylgrupp, överföres genom kondensation och eventuellt därefter genom hydrolysering och/eller dekarboxylering till en motsvarande förening med den allmänna formeln I, där W är en 2-alkoxikarbonyl-etenyl- eller 2-karboxi-etenylgrupp, och/eller

den enligt uppfinningen erhållna föreningen med den allmänna formeln I, där W är en 2-karboxi-etenyl- eller 2-alkoxikarbonyl-etenylgrupp, omvandlas genom katalytisk hydrering till en mot-

svarande förening med den allmänna formeln I, där W är en 2-karboxi-etyl- eller 2-alkoxi-karbonyl-etylgrupp, och/eller

den enligt uppfinningen erhållna föreningen med den allmänna formeln I, där W är en alkoxikarbonylgrupp, som utgående från β -kolatomen substituerats med en hydroxigrupp, överföres genom acylering med en pyridinkarboxylsyra till en motsvarande (pyridinkarboxyloxialkoxi)-karbonylförening med den allmänna formeln I, och/eller

den enligt uppfinningen erhållna föreningen med den allmänna formeln I, där W är en hydroximetylgrupp, överföres först till en motsvarande halogenmetylförening och därefter bringas att reagera med en malonsyradierster till en motsvarande förening med den allmänna formeln I, där W är en med en alkoxikarbonylgrupp substituerad etylgrupp, och/eller

den enligt uppfinningen erhållna föreningen med den allmänna formeln I, där W är en med två alkoxikarbonylgrupper substituerad etylgrupp, överföres genom hydrolys till en motsvarande förening med den allmänna formeln I, där W är en med två karboxigrupper substituerad etylgrupp, och/eller

den enligt uppfinningen erhållna föreningen med den allmänna formeln I, där W är en med två alkoxikarbonylgrupper substituerad etylgrupp, överföres genom hydrolys och dekarboxylering till en motsvarande förening med den allmänna formeln I, där W är en 2-karboxi-etylgrupp, och/eller

den enligt uppfinningen erhållna föreningen med den allmänna formeln I, där R_2 är en aminogrupp, överföres genom ett motsvarande diazoniumsalt till en förening med den allmänna formeln I, där R_2 är en väte-, fluor-, klor- eller bromatom, en hydroxi-, alkoxi- eller alkylsulfenylgrupp, och/eller

den enligt uppfinningen erhållna föreningen med den allmänna

formeln I, där R_2 är en benzyloxigrupp och/eller R_3 är en med en benzyloxigrupp substituerad arylgrupp, överföres genom att avlägsna benzygruppen till en motsvarande förening med den allmänna formeln I, där R_2 är en hydroxigrupp och/eller R_3 är en med en hydroxigrupp substituerad arylgrupp, och/eller

den enligt uppfinningen erhållna föreningen med den allmänna formeln I, där R_3 är en aminokarbonylgrupp, överföres genom dehydration till en motsvarande förening med den allmänna formeln I, där R_3 är en cyanogrupp, och/eller

den enligt uppfinningen erhållna föreningen med den allmänna formeln I, såvida den innehåller ett kiralitetscentrum, isoleras kromatografiskt i kiral fas till sina enantiomerer, och/eller

den enligt uppfinningen erhållna föreningen omvandlas till sina salter, speciellt till sina fysiologiskt lämpliga salter med oorganiska eller organiska syror eller baser.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia:-Offentliga finska patentansökningar: 820061 (C 07 D 295/04).

Hakemusjulkaisuja:-Ansökningspublikationer: Saksan liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE) 2 500 157 (C 07 C 103/76).

Kuulutusjulkaisuja:-Utläggningsskrifter: Norja-Norge(NO) 152 005 (C 07 C 103/76).

Patenttijulkaisuja:-Patentskrifter: Ranska-Frankrike(FR) 2 370 723 (C 07 C 103/82).