(19) SUOMI - FINLAND
(FI)

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

(10) **FI 943727 A7**

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

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 943727

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation - International patent classification (IPC^5)
C07D409/06
C07D409/14
C07D417/06
C07D417/14

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **15.01.1993**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **12.08.1994**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **12.08.1994**

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

(86) Kansainvälinen hakemus - Internationell ansökan - International application **15.01.1993 PCT/US1993/000448**

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

13.02.1992 US 835658

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • **Merrell Dow Pharmaceuticals Inc.,** 2110 East Galbraith Road, Cincinnati, OH 45215-6300, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • **Carr, Albert Anthony,** USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
2 • **Kane, John Michael,** USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
3 • **Maynard, George David,** USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
4 • **Cheng, Hsien Chang,** USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
5 • **Dudley, Mark William,** Somerville, OH 45064, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention
Piperidinyylitiasyklisiä johdannaisia
Piperidinyltiacykliska derivat

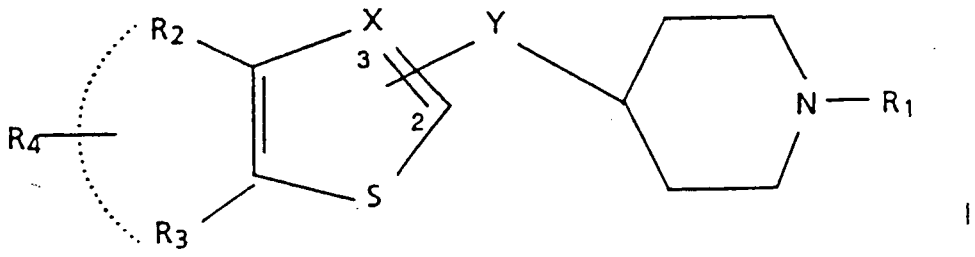
Piperidinyylitiasyklisiä johdannaisia

Keksinnön alue

Esillä olevan keksinnön kohteena ovat yhdisteet, farmaseuttiset koostumukset ja menetelmät niitä käyttäen. Esillä olevan keksinnön mukaiset yhdisteet ovat piperidinyylitiasyklisiä johdannaisia, joita voidaan käyttää allergisten sairauksien ja sellaisten sairauksien hoitamiseen, joihin serotoniini $5HT_2$-antagonistit vaikuttavat.

Keksinnön yhteenveto

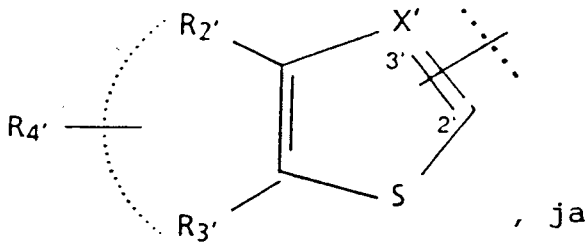
Esillä oleva keksintö koskee yhdisteitä, joiden kaava on I



I

jossa

Y on -C(=O)-, -C(=CH_2)-, -C(H)(OH)-, -C(OH)fenyyli- tai -C(B)(OH), jossa B on



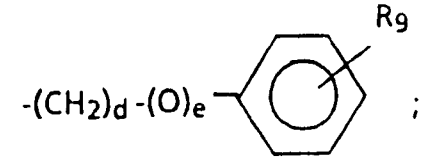
, ja

Y on liittynyt heterosyklin asemaan 2 tai 3, tai Y on liittynyt myös asemiin 2' tai 3', kun B on läsnä;

X ja X' ovat samoja tai erilaisia ja tarkoittavat C-atomia, CH-ryhmää tai N-atomia, sillä edellytyksellä, että kun Y on liittynyt 3- tai 3'-asemaan, niin X ja X' ovat molemmat C-atomeja, ja kun Y on liittynyt 2- tai 2'-ase-

maan, niin X ja X' ovat samoja tai erilaisia ja tarkoittavat CH-ryhmää tai N-atomia;

R_1 on $-(CH_2)_n-Z-(CH_2)_mCOR_5$, $-C(O)R_8$ tai



;

R_2, R_3, R_2' ja R_3' ovat samoja tai erilaisia ja tarkoittavat vetyä tai C_{1-4}-alkyyliä, tai kun R_2 ja R_3 yhdessä ja vastaavasti R_2' ja R_3' yhdessä liittyvät atomeihin, joihin R_2 ja R_3 ja vastaavasti R_2' ja R_3' ovat liittyneet, niin kumpikin muodostaa fenyyliryhmän, jossa on vastaavasti substituenttina R_4 tai R_4';

Z on sidos, O tai S; R_4 tai R_4' ovat samoja tai erilaisia ja tarkoittavat vetyä, klooria, fluoria, C_{1-4}-alkyyliä tai C_{1-4}-alkoksia;

R_5 on OH, C_{1-4}-alkoksi tai $-NR_6R_7$;

R_6 ja R_7 ovat samoja tai erilaisia ja tarkoittavat H-atomia tai C_{1-4}-alkyyliä;

R_8 on C_{1-4}-alkyyli tai C_{1-4}-alkoksi;

R_9 on H, C_{1-4}-alkyyli, C_{1-4}-alkoksi, OH, kloori, bromi, fluori, $-CF_3$, $-NHC(O)R_{10}$ tai CO_2R_{11};

R_{10} on C_{1-4}-alkyyli tai C_{1-4}-alkoksi;

R_{11} on vety tai C_{1-4}-alkyyli;

n on kokonaisluku 0 - 3 sillä edellytyksellä, että kun Z ei ole sidos, niin n on kokonaisluku 2 - 3;

m on kokonaisluku 1 - 3;

d on kokonaisluku 1 - 5; ja

e on nolla tai 1, sillä edellytyksellä, että kun e on 1, niin d on kokonaisluku 2 - 5; ja

X on N tai R_2 ja R_3 muodostavat fenyyliryhmän atomien kanssa, joihin R_2 ja R_3 liittyvät; tai X on N ja R_2 ja R_3 muodostavat fenyyliryhmän atomien kanssa, joihin R_2 ja R_3 liittyvät;

ja niiden optisia isomeereja tai farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja.

Esillä oleva keksintö koskee lisäksi näiden yhdisteiden käyttöä farmaseuttisessa koostumuksessa. Nämä yhdisteet ovat käyttökelpoisia sellaisten kohteiden hoitamisessa, joilla on allerginen sairaus tai sairaus, johon voidaan vaikuttaa $5HT_2$-antagonistilla.

Esillä olevan keksinnön yksityiskohtainen kuvaus

Tässä käytetyillä ilmaisuilla on seuraavat merkitykset: "C_{1-4}-alkyyli" on suora- tai haaraketjuinen alkyyli, jossa on 1, 2, 3 tai 4 hiiliatomia, kuten metyyli, etyyli, n-propyyli, isopropyyli, n-butyyli, isobutyyli jne.; "C_{1-4}-alkoksi" on suora- tai haaraketjuinen alkoksi, jossa on 1, 2, 3 tai 4 hiiliatomia, kuten metoksi, etoksi, n-propoksi, isopropoksi, n-butoksi, isobutoksi jne.; ja "farmaseuttisesti hyväksyttävä suola" on joko happoadditiosuola tai emäsadditiosuola.

Kaavan I mukainen yhdiste sisältää mahdollisesti substituoidun heterosyklin, joka liittyy mahdollisesti substituoituun piperidinyyliin Y-ryhmän välityksellä. Y-ryhmä on karbonyyliryhmä (-C(=O)-), etenyleeniryhmä (-C(=CH_2)-), hydroksimetyleeniryhmä (-C(H)(OH)-), metiiniryhmä, joka on substituoitu hydroksi- tai fenyyliryhmällä (-C(OH)(fenyyli)-) tai metiiniryhmä, joka on substituoitu hydroksiryhmällä ja mahdollisesti substituoidulla heterosyklillä, jota edustaa "B" (-C(B)(OH)-). Edullisimmin Y on karbonyyliryhmä.

Kuten kaavasta I nähdään, Y voi olla liittyneenä yhteen heterosykliin tai kahteen tyypiltään samanlaiseen tai erilaiseen heterosykliin (joista toinen heterosykli on B). Esillä olevan keksinnön heterosyklit valitaan seuraavista: tienyyli (tunnetaan myös nimellä tiofenyyli), kuten esimerkissä 1, tiatsolyyli, kuten esimerkissä 3, bentsotiofenyyli, kuten esimerkissä 5, ja bentsotiatsolyyli, kuten esimerkissä 8. Edullinen heterosykli on bentsotiatso-

lyyli, ja kun heterosyklejä on kaksi, ne ovat edullisesti molemmat samanaikaisesti tiofenyyliryhmiä.

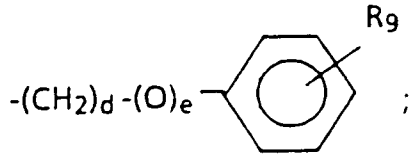
Kuten kaavasta I nähdään, B:n suora pisteviiva osoittaa, että B liittyy kaavan I mukaisen yhdisteen jäljellä olevaan osaan pisteviivan leikkavan viivan välityksellä, joka leikkaava viiva on heterosyklin asemien 2' ja 3' välissä. Kaarevat pisteviivat R_2:n ja R_3:n välissä ja R_2':n ja R_3':n välissä edustavat molemmat mahdollista renkaanmuodostusta näiden väliin, kuten seuraavassa lähemmin kuvataan.

Heterosyklit liittyvät Y:hyn heterosyklin (katso kaava I) asemassa 2 tai 3 käytettävissä olevan hiiliatomin välityksellä tai "B:ksi" nimitetyn heterosyklin asemassa 2' tai 3' olevan hiiliatomin välityksellä, jota liitosta edustaa näiden asemien välissä oleva viiva, sillä edellytyksellä, että kun Y on liittynyeenä 3- tai 3'-asemaan, niin X ja X', ovat kumpikin hiiliatomeja, ja kun Y on liittyneenä 2- tai 2'-asemaan, niin X ja X' ovat kumnpikin toisistaan riippumatta CH tai N. Toisin sanoen, kun heterosykli tai heterosyklit eivät renkaassa sisällä typpeä, niin Y voi olla liittyneenä renkaan 2- tai 3-asemaan (2'- tai 3'-asema B:ssä), mutta kun heterosyklin 3-asemassa on typpiatomi, niin Y voi olla liittyneenä ainoastaan 2-asemaan (tai B:n 2'-asemaan).

Y:hyn liittyvä(t) heterosykli(t) kaavassa I on (ovat) mahdollisesti substituoitu(ja). Kun heterosykli sisältää yhden renkaan, so. tiofenyyli- tai tiatsolyylirenkaan, substituentteja edustavat R_2 ja R_3, tai kun siinä on läsnä B:n edustama toinen heterostykli, niin substituentteja edustavat myös R_2' ja R_3'. Kun heterosykli sisältää (tai heterosyklit sisältävät) kaksi rengasta, so. bentsotiofenyyli- tai bentsotiatsolyylirenkaan, niin heterosyklien substiuentit R_4 tai R_4' voivat olla fenyylirenkaan missä tahansa semassa paitsi hiiliatomeissa, jotka ovat yhteiset viisijäsenisten renkaiden kanssa. R_4 tai R_4'

voivat olla samoja tai eri ryhmiä. Jokainen substituenteista R_2, R_2', R_3 tai R_3' voi olla vety tai C_{1-4}-alkyyli. Edullisesti R_2, R_2', R_3 tai R_3' ovat vetyjä. Kumpikin substitueteista R_4 tai R_4' voi olla vety, kloori, fluori, C_{1-4}-alkyyli tai C_{1-4}-alkoksi, edullisesti R_4 ja R_4' ovat vetyjä.

R_1 liittyy piperidinyyliryhmän typpiatomiin ja se voi olla $-(CH_2)_n-Z-(CH_2)_mCOR_5$, $-C(O)R_8$ tai



;

Z on sidos, happiatomi (O) tai rikkiatomi (S). Kun Z on sidos, alaindeksi n on kokonaisluku 0, 1, 2 tai 3. Kun Z on muu kuin sidos, niin n on kokonaisluku 2 tai 3. Alaindeksi m on kokonaisluku 1, 2 tai 3. R_5 on -OH, C_{1-4}-alkoksi tai $-NR_6R_7$. R_6 ja R_7 ovat kumpikin toisistaan riippumatta vetyjä tai C_{1-4}-alkyyliryhmiä. Alaindeksi d on jokin kokonaisluvuista 1, 2, 3, 4 tai 5, edullisesti 1, 2 tai 3. Alaindeksi e on kokonaisluku 0 tai 1, edullisesti 1, sillä edellytyksellä, että d ja e eivät samanaikaisesti voi olla 1. Kun e on 1, niin d on suurempi kuin 1 so. 2, 3, 4, tai 5.

Myös kun e on 1:

(1) d on kokonaisluku 2 - 5; ja

(2) (a) X on N, tai R_2 ja R_3 muodostavat fenyyliryhmän yhdessä atomien kanssa, joihin R_2 ja R_3 liittyvät; tai

(b) X on N, ja R_2 ja R_3 muodostavat fenyyliryhmän yhdessä atomien kanssa, joihin R_2 ja R_3 liittyvät.

Toisin sanoen, kun e on 1, niin d on aina kokonaisluku 2 - 5. Lisäksi, kun e on 1, niin kaavassa I esitetty Y:hyn liittyvä heterosyklinen (ei "B"-heterosykli) ryhmä ei ole tiofeeniradikaali, ts. joko viisijäseniseen renkaaseen sisältyy N ja/tai viisijäseniseen renkaaseen on fuusioitunut fenyyliryhmä.

R_8 on C_{1-4}-alkyyli tai C_{1-4}-alkoksi. R_9 on H, C_{1-4}-alkyyli, C_{1-4}-alkoksi, OH, kloori, bromi, fluori, $-CF_3$, $-NHC(O)R_{10}$ tai CO_2R_{11}. R_9 voi olla fenyyliryhmän substituenttina orto-, meta- tai para-asemassa, joista para-asema on edullisin. R_{10} on C_{1-4}-alkyyli tai C_{1-4}-alkoksi ja R_{11} on C_{1-4}-alkyyli. R_9 on edullisesti esteri tai happo.

"Farmaseuttisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat" koskee kaavan I mukaisten perusyhdisteiden tai niiden välituotteiden mitä tahansa myrkyttömiä orgaanisia tai epäorgaanisia happoadditiosuoloja. Valaisevia esimerkkejä epäorgaanisista hapoista, jotka muodostavat sopivia suoloja, ovát kloorivetyhappo, bromivetyhappo, rikkihappo ja fosforihappo ja happamet metallisuolat, kuten natriummonovetyortofosfaatti ja kaliumvetysulfaatti. Valaisevia esimerkkejä orgaanisista hapoista, jotka muodostavat sopivia suoloja, ovat mono-, di- ja trikarboksyylihapot. Tällaisista hapoista esimerkkejä ovat etikkahappo, glykolihappo, maitohappo, palorypälehappo, meripihkahappo, glutaarihappo, fumaarihappo, omenahappo, viinihappo, sitruunahappo, askorbinohappo, maleiinihappo, hydroksimaleiinihappo, bentsoehappo, hydroksibentsoehappo, fenyylietikkahappo, kanelihappo, salisyylihappo, 2-fenoksibentsoehappo, p-tolueenisulfonihappo ja sulfonihapot, kuten metaanisulfonihappo ja 2-hydroksietaanisulfonihappo. Voidaan muodostaa joko mono- tai di-happosuoloja, ja tällaiset suolat vopivat esiintyä joko hydratoidussa tai olennaisesti vedettömässä muodossa. Yleensä näiden yhdisteiden happoadditiosuolojen liukoisuus veteen ja erilaisiin hydrofiilisiin orgaanisiin liuottimiin on parempi ja yleensä niiden sulamispiste on korkeammalla kuin niiden vapaalla emäsmuodolla.

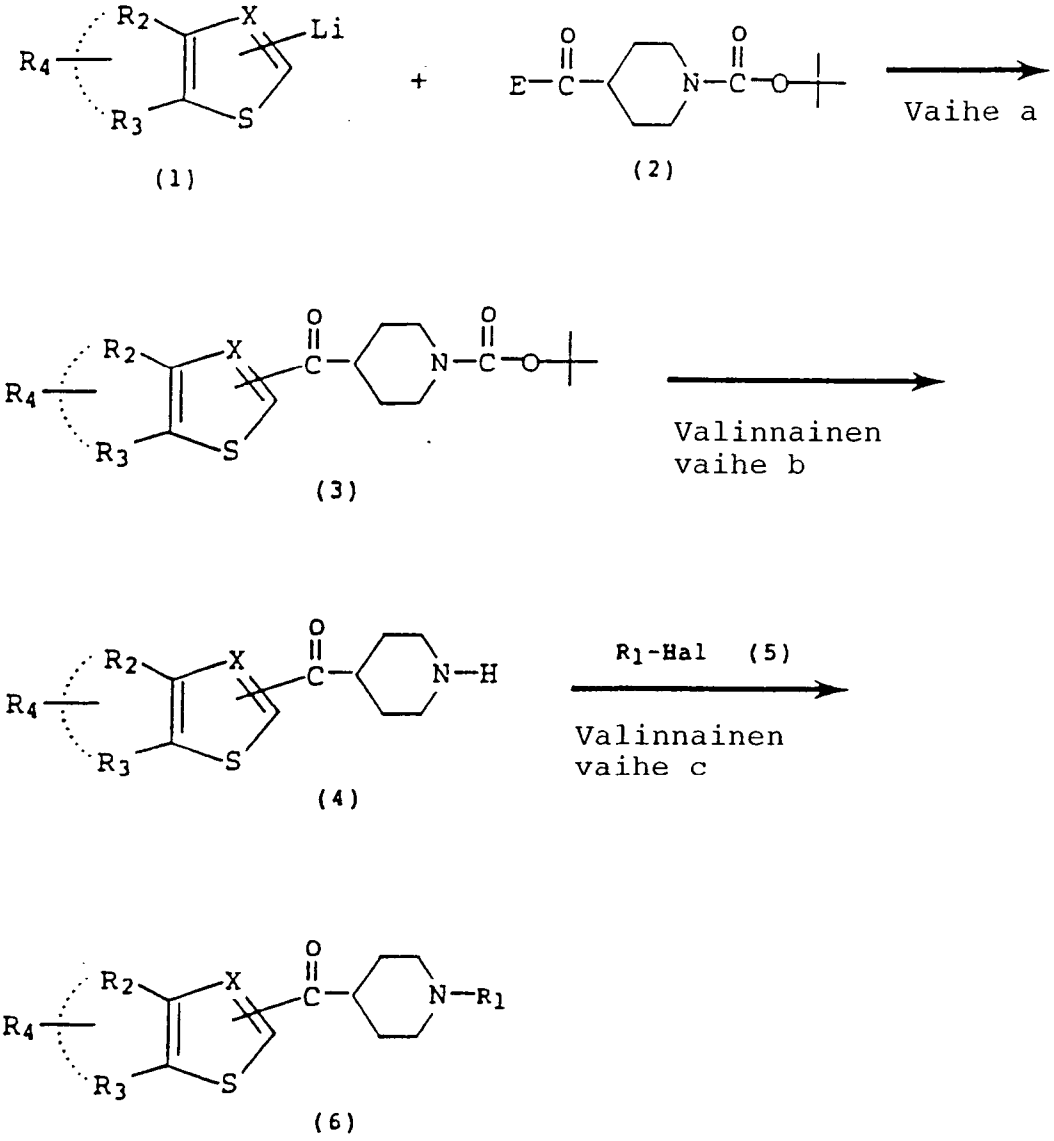
Jotkut kaavan I mukaisista yhdisteistä sisältävät asymmetriakeskuksia. Kun tässä patenttihakemuksessa, mukaan lukien patenttivaatimukset, viitataan yhteen tai useampaan kaavan I mukaiseen yhdisteeseen, niin viittaus

käsittää joko spesifisen optisen isomeerin tai enantiomeerien tai diastereomeerien seoksen. Spesifiset optiset isomeerit voidaan erottaa ja ottaa talteen alalla tunnetuin menetelmin, kuten kromatografoimalla kiraalisesti stationaarisilla faaseilla tai resolvoimalla kiraalisella suolanmuodostuksella ja sen jälkeen erottamalla selektiivisesti kiteyttämällä.

Kaavan I mukaisia tiasyklisiä piperidinyylijohdannaisia voidaan valmistaa käyttäen alalla hyvin tunnettuja ja arvostettuja tavanomaisia menetelmiä ja tekniikoita. Reaktiokaavioissa on esitetty yhdisteitä, joissa on yhdysviiva lävistää heterosyklin asemien 2 ja 3 välissä (asemat 2 ja 3 määritellään samoin kuin kaavassa I). Tämän on tarkoitettu osoittavan liittymistä heterosykliin joko asemaan 2 tai 3 sillä poikkeuksella, että kun X on N, niin heterosykli liittyy aina 2-asemaan.

Eräs yleinen synteesimenetelmä sellaisten kaavan I mukaisten valmistamiseksi, joissa Y on -C(=O)-, esitetään reaktiokaaviossa A. Reaktiokaaviossa A kaikki substituentit merkitsevät aikaisemmin määriteltyä, jollei muuta osoiteta.

Reaktiokaavio A



E = C_{1-4}-alkoksi tai $N(OCH_3)CH_3$

Hal = Cl, Br tai I

Reaktiokaavio A esittää erään yleisen synteesimenetelmän sellaisten kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa Y on -C(=O)-.

Vaiheessa a kaavan (1) mukainen sopiva litiotiasyklinen johdannainen asyloidaan kaavan (2) mukaisella pipe-

ridinyylijohdannaisella, jolloin saadaan vastaava kaavan (3) mukainen piperidinyylitiasyklinen johdannainen.

Esimerkiksi kaavan (1) mukaisen sopivan litiotiasyklisen johdannaisen liuos saatetaan kosketuksiin kaavan (2) mukaisen piperidinyylijohdannaisen kanssa lämpötila-alueella noin -90 °C - noin -50 °C ja edullisemmin noin -78 °C:ssa. Reaktio suoritetaan tyypillisesti vedettömissä olosuhteissa sopivassa aproottisessa orgaanisessa liuottimessa, kuten tetrahydrofuraanissa. Piperidinyylijohdannaista ja litiotiasyklistä johdannaista on edullisesti läsnä reaktiovyöhykkeessä noin ekvimolaarisina määrinä. Jommankumman reaktantin vähäinen ylimäärä ei haittaa reaktiota. Reaktion annetaan jatkua aikana noin 20 minuutista noin 5 tuntiin, edullisemmin noin 30 minuuttia. Reaktio keskeytetään sitten lisäämällä protonilähdettä, kuten esimerkiksi kyllästettyä NH_4Cl-vesiliuosta tai metanolia. Saatu reaktioseos uutetaan sopivalla liuottimella, kuten etyyliasetaatilla, uute pestään vedellä, kuivataan joko Na_2SO_4:lla tai $MgSO_4$:lla, suodatetaan ja liuotin haihdutetaan vakuumissa.

Sopivia kaavan (1) mukaisia litiotiasyklisiä johdannaisia on kaupallisina tuotteina tai voidaan valmistaa alalla hyvin tunnetuin menetelmin. Esimerkiksi lähtöaineena käytetyn sopivan tiasyklisen johdannaisen liuos saatetaan kosketuksiin organolitiumyhdisteen kanssa, kuten n-butyylilitiumin tai tert-butyylilitiumin, edullisemmin tert-butyylilitiumin kanssa aikana noin 5 minuutista noin 30 minuuttiin, edullisesti noin 15 minuuttia, lämpötila-alueella noin -90 °C:sta noin -50 °C:seen, edullisesti noin -78 °C:ssa. Organolitiumyhdistettä käytetään noin 1,0 - noin 1,1 ekvivalenttia jokaista käytetyn tiasyklisen johdannaisen moolia kohti, ja edullisemmin sitä ja litiotiasyklistä johdannaista käytetään suunnilleen ekvimolaarisina määrinä. Reaktio suoritetaan tyypillisesti vedettö-

missä olosuhteissa sopivassa aproottisessa liuottimessa, kuten tetrahydrofuraanissa.

Tyypillisesti, kun Y on tarkoitus liittää kaavan (1) mukaisen litiotiasyklisen johdannaisen 3-asemaan, niin sopiva lähtöaineena käytettävä tiasyklinen johdannainen on sellainen, jonka 3-asema on substituoitu bromilla tai jodilla. Kun Y on tarkoitus liittää kaavan (1) mukaisen litiotiasyklisen johdannaisen 2-asemaan, niin sopiva lähtöaine on tiasyklinen johdannainen, jonka 2-asema on substituoitu vedyllä, bromilla tai jodilla. Esimerkkejä sopivista lähtöaineina käytettävistä heterosyklisistä johdannaisista ovat 3-bromibentso[b]tiofeeni, bentso[b]tiofeeni, bentsotiatsoli, 2-bromibentsotiatsoli, tiatsoli ja 3-bromitiofeeni.

Kaavan (3) mukainen piperidinyyliheterosyklinen johdannainen voidaan puhdistaa alalla tunnetuin menetelmin. Esimerkiksi eräässä sopivassa menetelmässä edellä saatu konsentraatti kromatografoidaan silikageelillä käyttäen eluointiaineen sopivaa orgaanista liuotinta, kuten etyyliasetaattia. Eluentti voidaan haihduttaa ja saatu tuote voidaan kiteyttää uudelleen sopivasta liuottimesta, kuten esimerkiksi sykloheksaanista. Muut sopivat liuotinsysteemit ovat alan asiantuntijalle ilmeisiä.

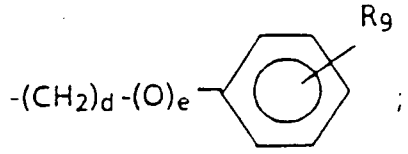
Valinnaisessa vaiheessa b kaavan (3) mukaisen sopivan piperidinyylitiasyklisen johdannaisen piperidiinifunktiosta poistetaan suojaryhmä happamissa olosuhteissa, jolloin saadaan kaavan (4) mukainen piperidinyylitiasyklinen johdannainen käyttäen alalla hyvin tunnettuja menetelmiä. Esimerkiksi tert-butyylioksikarbonyyliryhmä (t-BOC) voidaan lohkaista trifluorietikkahapolla.

Valinnaisessa vaiheessa c kaavan (4) mukainen sopiva piperidinyyli tiasyklinen johdannainen N-alkyloidaan alkalisissa olosuhteissa sopivalla kaavan (5) mukaisella alkyylihalogenidilla, jolloin saadaan kaavan (6) mukainen piperidinyylitiasyklinen johdannainen.

Esimerkiksi kaavan (4) mukainen piperidinyylitiasyklinen johdannainen saatetaan reagoimaan sopivan kaavan (5) mukaisen alkyylihalogenidin kanssa emäksen, kuten K_2CO_3:n, $KHCO_3$:n Na_2CO_3:n, $NaHCO_3$:n, trietyyliamiinin, pyridiinin läsnä ollessa liuottimessa, kuten dimetyyliformamidissa, dimetyylisulfoksidissa, vesipitoisessa tetrahydrofuraanissa tai etanolissa. Tyypillisesti reaktantteja sekoitetaan yhdessä aikana noin 30 minuutista 48 tuntiin lämpötila-alueella noin 0 °C - noin 100 °C. Aklkyylihalogenidissa olevat reagoimattomat substitiuentit (R_1) vastaavat tuotteessa olevia substituentteja. Kaavan (6) mukainen piperidinyylitiasyklinen johdannainen voidaan ottaa talteen reaktiovyöhykkeestä käsittelemällä vedellä ja uuttamalla orgaanisella liuottimella alalla tunnetulla menetelmällä. Tuote voidaan puhdistaa alalla tunnetuin menetelmin, kuten kiteyttämällä tai kromatografoimalla, kuten aikaisemmin kuvattiin. Tyypillisesti kaavan (4) mukainen piperidinyylitiasyklinen johdannainen, joka on trifluorietikkahapposuolana, muuttuu in situ vapaaksi emäkseksi alkyloinnin aikana ja voidaan mahdollisesti muuttaa muiksi happoadditiosuoloiksi alalla tunnetulla tavalla.

Vaihtoehtoisesti kaavan (4) mukaisen sopivan piperidinyylitiasyklisen johdannaisen piperidiinifunktio voidaan N-alkyloida sopivalla kaavan (5) mukaisella alkyylihalogenidilla faasisiirtokatalyysiolosuhteissa alalla tunnetulla tavalla.

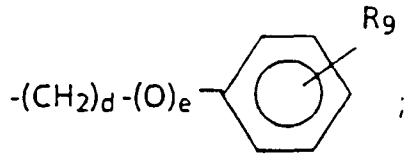
Vaihtoehtoisesti kaavan (6) mukaisia piperidinyylitiasyklisiä johdannaisia, joissa R_1 on $-(CH_2)_n-Z-(CH_2)_mCOR_5$, jossa R_5 on OH tai



;

jossa R_9 on CO_2R_{11} ja R_{11} on H, voidaan valmistaa sopivista kaavan (6) mukaisista piperidinyylitiasyklisistä johdan-

naisista, joissa R_1 on $-(CH_2)_n-Z-(CH_2)_mCOR_5$, jossa R_5 on C_{1-4}-alkoksi, tai



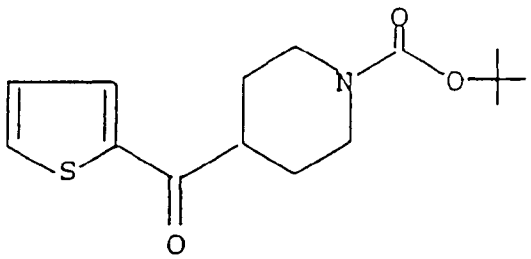
jossa R_9 on CO_2R_{11} ja R_{11} on C_{1-4}-alkyyli, alalla tunnetulla esterien hydrolyysireaktiolla.

Kaavioissa A käytettäviä lähtöaineita voi alan ammattihenkilö helposti saada. Esimerkiksi karbometoksimetoksietyylikloridi on kuvattu julkaisussa J. Org. Chem. 26, 4325 - 4327, 1961.

Seuraavat esimerkit edustavat kaaviossa A kuvattuja tyypillisiä synteesejä. On ymmärrettävä, että nämä esimerkit ovat vain valaisevia eikä niitä tule pitää millään tavoin esillä olevan keksinnön suojapiiriä rajoittavina. Tässä käytettynä seuraavilla termeillä on osoitetut merkitykset: "g" tarkoittaa grammoja; "mmol" tarkoittaa millimooleja; "ml" tarkoittaa millilitroja; "kp." tarkoittaa kiehumispistettä; "sp." tarkoittaa sulamispistettä; "°C" tarkoittaa lämpötilaa celsiusasteina; "mm Hg" tarkoittaa painetta elohopea-millimetreinä"; "µl" tarkoittaa mikrolitroja; "µg" tarkoittaa mikrogrammoja; ja "µM" tarkoittaa mikromolaarista.

Esimerkki 1

4-[(tiofen-2-yyli)karbonyyli]-1-piperidiinikarboksyylihappo, 1,1-dimetyylietyyliesteri



Sekoitetaan yhteen 4-piperidiinikarboksyylihappo (107,5 g, 832 mmol), 1 N natriumhydroksidiliuos (40 g 900

ml:ssa vettä) ja tert-butanoli (1 800 ml). Siihen lisätään annoksittain di-tert-butyylidikarbonaattia (200 g, 916 mmol). Sekoitetaan yön yli, liuotin haihdutetaan vakuumissa ja vesifaasi tehdään happameksi HCl-vesiliuoksella. Hapan vesifaasi uutetaan etyylieetterillä (3 x), orgaaniset faasit yhdistetään ja pestään vedellä ja kyllästetyllä NaCl-vesiliuoksella. Orgaaninen liuos kuivataan ($MgSO_4$), liuotin haihdutetaan vakuumissa ja jäännös kiteytetään (etyyliasetaatti/heksaani), jolloin saadaan 1,4-piperidiinikarboksyylihappo-1-(1,1-dimetyylietyyli)esteri valkeina neulasina, sp. 147 - 149 °C.

1,4-piperidiinikarboksyylihappo-1-(1,1-dimetyylietyyli)esteri (50,0 g, 218 mmol) liuotetaan vedettömään metyleenikloridiin (500 ml). Liuokseen lisätään annoksittain typpikehässä 1,1'-karbonyylidi-imidatsolia (38,9 g, 240 (mmol) ja sitä sekoitetaan tunnin ajan. Sitten lisätään yhtenä annoksena N,O-dimetyylihydroksyyliamiini-hydrokloridia (23,4 g, 240 mmol) ja sekoitetaan yön yli. Liuos pestään 1 N kloorivetyhapolla (2 x), kyllästetyllä $NaHCO_3$-liuoksella ja kyllästetyllä NaCl-liuoksella. Liuos kuivataan ($MgSO_4$), liuotin haihdutetaan vakuumissa ja jäännös puhdistetaan tislaamalla, jolloin saadaan 4-[[(N-metoksi-N-metyyli)amino]karbonyyli]-1-piperidiinikarboksyylihappo-(1,1-dimetyylietyyliesteri kirkkaana öljynä, kp. 120 - 140 °C/0,8 mm Hg.

4-[[(N-metoksi-N-metyyli)amino]karbonyyli]-1-piperidiinikarboksyylihappo-1,1-dimetyylietyyliesteri (3,0 g, 11,02 mmol) ja vedetön tetrahydrofuraani (10 ml) sekoitetaan yhteen, seos jäähdytetään -78 °C:seen. Seokseen lisätään argonkehässä 2-litiotiofeenia (12,1 ml 1 M tetrahydrofuraaniliuosta, 12,1 mmol). Saatua ruskeaa liuosta sekoitetaan -78 °C:ssa tunnin ajan, se poistetaan jäähdytyshauteesta ja sen annetaan lämmetä 15 minuutin ajan. Sitten lisätään kyllästettyä NH_4Cl-liuosta (10 ml) ja sekoitetaan 30 minuuttia. Seos jaetaan etyyliasetaattiin ja veteen

liukeneviin osiin, orgaaninen faasi erotetaan ja vesifaasi pestään uudella erällä etyyliasetaattia. Yhdistetyt orgaaniset faasit pestään kyllästetyllä NaCl-liuoksella, kuivataan ($MgSO_4$) ja liuotin haihdutetaan vakuumissa. Jäännös puhdistetaan silikageelikromatografialla (20-%:inen etyyliasetaatti/heksaani) ja kiteyttämällä (etyyliasetaatti/heksaani), jolloin saadaan otsikon yhdiste vaaleankeltaisena kiteisenä aineena, sp. 154 - 156 °C.

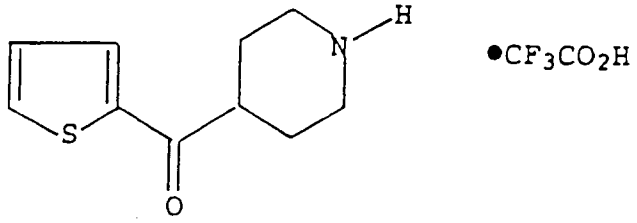
Analyysi, laskettu kaavalle $C_{15}H_{21}NO_3S$:

C 60,99, H 7,17, N 4,74.

Saatu: C 60,89, H 7,26, N 4,74.

Esimerkki 2

(Tiofen-2-yyli)(4-piperidinyyli)metanoni·CF_3CO_2H



Sekoitetaan yhteen 4-[(tiofen-2-yyli)karbonyyli]-1-piperidiinikarboksyylihappo-1,1-dimetyylietyyliesteri (12,9 g, 43,67 mmol) ja trifluorietikkahappo (80 ml) ja sekoitetaan 2 tuntia huoneenlämpötilassa. Seos jäähdytetään jäävesihauteessa ja laimennetaan etyylieetterillä. Muodostunut sakka kootaan suodattamalla, pestään etyyliasetaatilla ja kiteytetään (metanoli/etyylieetteri), jolloin saadaan otsikon yhdiste lähes valkeana kiinteänä aineena, sp. 186 - 187 °C.

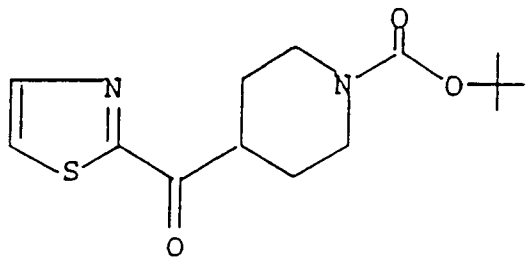
Analyysi, laskettu kaavalle $C_{10}H_{13}NOS·CF_3CO_2H$:

C 46,60, H 4,56, N 4,50.

Saatu: C 46,35, H 4,56, N 4,49.

Esimerkki 3

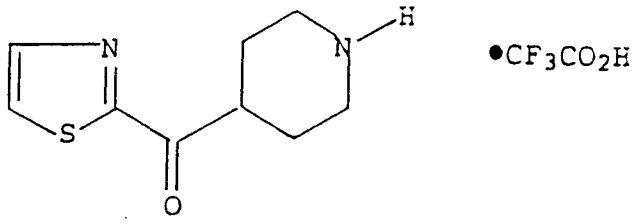
4-[(2-tiatsolyyli)karbonyyli]-1-piperidiinikarboksyylihappo, 1,1-dimetyylietyyliesteri



Valmistetaan esimerkissä 1 kuvatulla menetelmällä käyttäen 2-litiotiatsolia.

Esimerkki 4

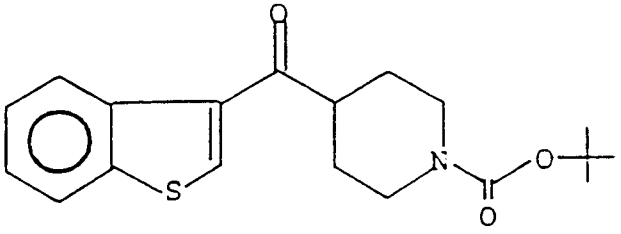
(2-tiatsolyyli)(4-piperididinyyli)metanoni·CF_3CO_2H



Valmistetaan esimerkissä 2 kuvatulla menetelmällä käyttäen 4-[(2-tiatsolyyli)karbonyyli]-1-piperidiinikarboksyylihappo-1,1-dimetyylietyyliesteriä.

Esimerkki 5

4-[(bentso[b]tiofen-3-yyli)karbonyyli]-1-piperidiinikarboksyylihappo-1,1-dimetyylietyyliesteri



Bentso[b]tiofeeni (23 g, 0,170 mmol) liuotetaan hiilitetrakloridiin (80 ml). Liuokseen lisätään tipoittain bromin (26,85 g, 0,168 mmol) liuos hiilitetrakloridissa (30 ml) ja sitten sekoitetaan huoneenlämpötilassa 2 päi-

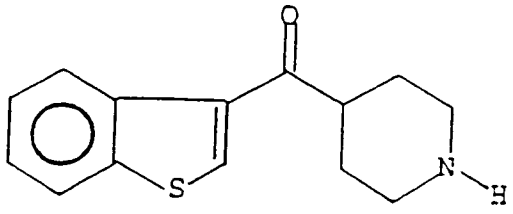
vää. Seokseen lisätään 1 M natriumtiosulfaattiliuosta ja orgaaninen faasi erotetaan. Vesifaasi uutetaan hiilitetrakloridilla, orgaaniset faasit yhdistetään ja kuivataan ($MgSO_4$). Liuotin haihdutetaan vakuumissa ja jäännös puhdistetaan tislaamalla, jolloin saadaan 3-bromibentso[b]tiofeeni vaaleankeltaisena nesteenä (17,33 g, 48 %), kp. 64 - 72 °C/0,02 mm Hg.

Vastatislattu 3-bromibentso[b]tiofeeni (2,47 g, 11,59 mmol) liuotetaan vedettömään etyylieetteriin (50 ml), liuos jäähdytetään argonkehässä -78 °C:seen. Siihen lisätään tipoittain tert-butyylilitiumia (13,6 ml 1,7 M pentaaniliuosta, 23,1 mmol) ja seosta sekoitetaan -78 °C:ssa 20 minuuttia. Seokseen lisätään tipoittain 4-[[(N-metoksi-N-metyyli)amino]]karbonyyli]-1-piperidiinikarboksyylihappo-1,1-dimetyylietyyliesterin (3,16 g, 11,59 mmol) liuos vedettömässä tetrahydrofuraanissa (15 ml). Tunnin sekoittamisen jälkeen -78 °C:ssa seokseen lisätään kyllästettyä NH_4Cl-liuosta ja seos jaetaan veteen ja etyyliasetaattiin liukeneviin osiin. Orgaaninen faasi erotetaan ja vesifaasi uutetaan etyyliasetaatilla. Yhdistetyt orgaaniset faasit pestään kyllästetyllä NaCl-liuoksella ja kuivataan (Na_2SO_4). Haihduttamalla liuotin vakuumissa ja puhdistamalla jäännös kromaotografisesti (20-%:inen etyyliasetaatti/heksaani) saadaan otsikon yhdiste värittömänä vaahtona.

Massaspektri: EI/70EV m/e 345 ($M^{+\cdot}$).

Esimerkki 6

(Bentso[b]tiofen-3-yyli)-(4-piperidinyyli)metanoni·CF_3CO_2H



4-[(bentso[b]tiofen-3-yyli)karbonyyli]-1-piperidiinikarboksyylihappo-1,1-dimetyylietyyliesteri (3,75 g, 10,8 mmol) liuotetaan trifluorietikkahappoon (30 ml). Liuosta sekoitetaan huoneenlämpötilassa tunnin ajan. Liuos jäähdytetään jäähauteessa ja laimennetaan etyyliasetaatilla (200 ml). 1 - 2 tunnin seisottamisen jälkeen 0 °C:ssa kiinteä aine otetaan talteen suodattamalla ja kiteytetään (metanoli/etyylieetteri), jolloin saadaan otsikon yhdiste pieninä värittöminä laattoina, sp. 195 - 196 °C.

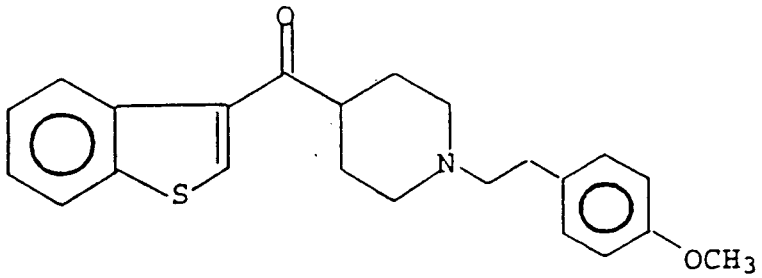
Analyysi, laskettu kaavalle $C_{14}H_{15}NOS \cdot CF_3CO_2H$:

C 53,48, H 4,49, N 3,90.

Saatu C 53,14, H 4,50, N 3,90.

Esimerkki 7

[Bentso[b]tiofen-3-yyli]-[1-[2-(4-metoksifenyyli)-etyyli]-4-piperidinyyli]metanoni



Sekoitetaan yhteen (bentso[b]tiofen-3-yyli)-(4-piperidinyyli)metanoni·CF_3CO_2H (2,0 g, 5,56 mmol), 2-(4-metoksifenyyli)etyylibromidi (1,27 g, 5,93 mmol), kaliumkarbonaatti (1,95 g, 1,41 mmol) ja vedetön dimetyyliformamidi (20 ml). Seosta kuumennetaan noin 90 °C:ssa yön yli. Seoksen annetaan jäähtyä huoneenlämpötilaan ja se jaetaan etyyliasetaatti/tolueeniseokseen (2:1) ja veteen liukeneviin osiin. Vesifaasi erotetaan ja orgaaninen faasi pestään vedellä ja kyllästetyllä NaCl-liuoksella. Orgaaninen faasi kuivataan (Na_2SO_4) ja liuotin haihdutetaan vakuumissa. Puhdistamalla kromatografisesti (40-%:inen etyyliasetaatti/heksaani) ja kiteyttämällä (sykloheksaani) saadaan otsikon yhdiste vaaleankeltaisina laattoina, sp. 114 - 116 °C.

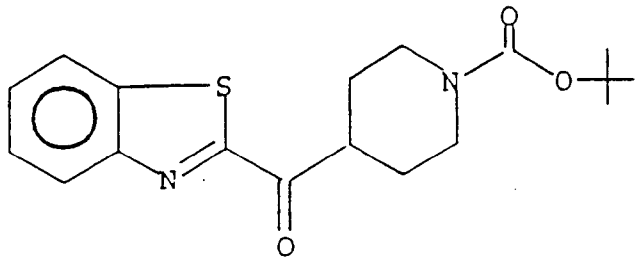
Analyysi, laskettu kaavalle $C_{23}H_{25}NO_2S$:

C 72,79, H 6,64, N 3,69.

Saatu: C 72,58, H 6,63, N 3,66.

Esimerkki 8

4-[(2-bentsotiatsolyyli)karbonyyli]-1-piperidiinikarboksyylihappo-1,1-dimetyylietyyliesteri



Bentsotiatsoli (2 g, 14,79 mmol) liuotetaan vedettömään hiilitetrakloridiin (50 ml) ja liuos jäähdytetään argonkehässä -78 °C:seen. Liuokseen lisätään tipoittain n-butyylilitiumia (6,5 ml 2,5 M heksaaniliuosta, 16,27 mmol) ja sitten sekoitetaan -78 °C:ssa 30 minuuttia. Seokseen lisätään tipoittain 4-[[(N-metoksi-N-metyyli)amino]]karbonyyli]-1-piperidiinikarboksyylihappo-1,1-dimetyylietyyliesterin (4,03 g, 14,79 mmol) liuos vedettömässä tetrahydrofuraanissa (50 ml). 1,5 tunnin sekoittamisen jälkeen -78 °C:ssa jäähdytyshaude poistetaan, seoksen annetaan lämmetä 10 minuuttia ja siihen lisätään kyllästettyä NH_4Cl-liuosta (100 ml) ja sitä sekoitetaan vielä tunnin ajan. Orgaaninen faasi erotetaan ja vesifaasi uutetaan etyyliasetaatilla. Yhdistetyt orgaaniset faasit kuivataan (Na_2SO_4) ja liuotin haihdutetaan vakuumissa. Jäännös puhdistetaan kromatografisesti (10-%:inen etyyliasetaatti/heksaani), jolloin saadaan otsikon yhdiste vaaleankeltaisina kiteinä, sp. 94 - 95 °C.

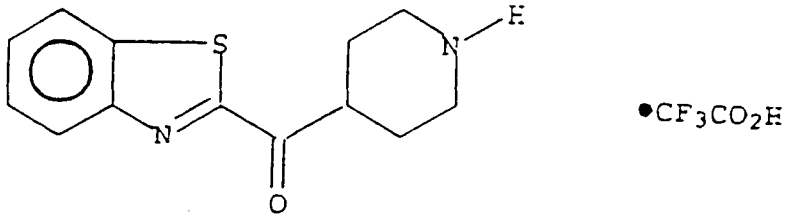
Analyysi, laskettu kaavalle $C_{18}H_{22}N_2O_3S$:

C 62,40, H 6,40, N 8,09.

Saatu: C 62,20, H 6,46, N 7,94.

Esimerkki 9

(2-bentsotiatsolyyli)(4-piperidinyyli)metanoni·CF_3CO_2H



Sekoitetaan yhteen 4-[(2-bentsotiatsolyyli)karbonyyli]-1-piperidiinikarboksyylihappo-1,1-dimetyylietyyliesteri (10,5 g, 30,31 mmol) ja trifluorietikkahappo (75 ml) ja seosta sekoitetaan huoneenlämpötilassa 2 tuntia. Seos jäähdytetään jää/vesihauteessa ja siihen lisätään etyylieetteriä, kunnes alkaa muodostua kiinteätä sakkaa. Sekoitetaan 0 °C:ssa 30 minuuttia, sakka kootaan suodattamalla, pestään etyylieetterillä ja kiteytetään uudelleen (metanoli/etyylieetteri), jolloin saadaan otsikon yhdiste valkeana jauheena, sp. 195 - 197 °C.

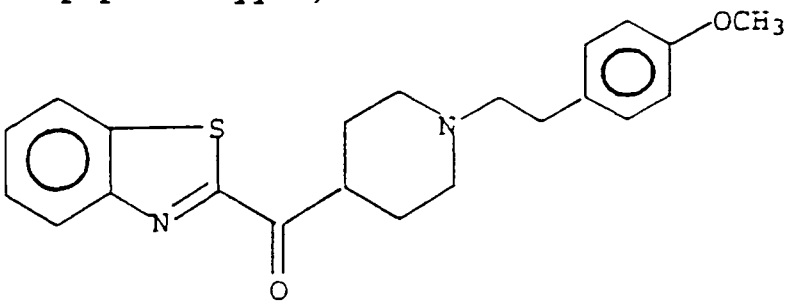
Analyysi, laskettu kaavalle $C_{13}H_{14}N_2OS \cdot CF_3CO_2H$:

C 50,00, H 4,20, N 7,77.

Saatu: C 50,12, H 4,17, N 7,79.

Esimerkki 10

[2-bentsotiatsolyyli][1-[2-(4-metoksifenyyli)etyyli]-4-piperidinyyli)metanoni



Sekoitetaan yhteen (2-bentsotiatsolyyli)(4-piperidinyyli)metanoni·CF_3CO_2H (3,31 g, 9,19 mmol), 2-(4-metoksifenyyli)etyylibromidi (2,07 g, 9,64 mmol), kaliumkarbonaatti (3,33 g, 24,1 mmol) ja dimetyyliformamidi (35 ml)

ja seosta kuumennetaan 90 °C:ssa yön yli. Seos jäähdytetään huoneenlämpötilaan ja jaetaan etyyliasetaatti/tolueeniseokseen (2:1) ja veteen liukeneviin osiin. Vesifaasi erotetaan ja orgaaninen faasi pestään vedellä ja kyllästetyllä NaCl-liuoksella, kuivataan ($MgSO_4$) ja liuotin haihdutetaan vakuumissa. Jäännös puhdistetaan kromatografoimalla (30-%:inen etyyliasetaatti/heksaani) ja kiteyttämällä (sykloheksaani), jolloin saadaan otsikon yhdiste nahanruskeana jauheena, sp. 119 - 120 °C.

Analyysi, laskettu kaavalle $C_{22}H_{24}N_2O_2S$:

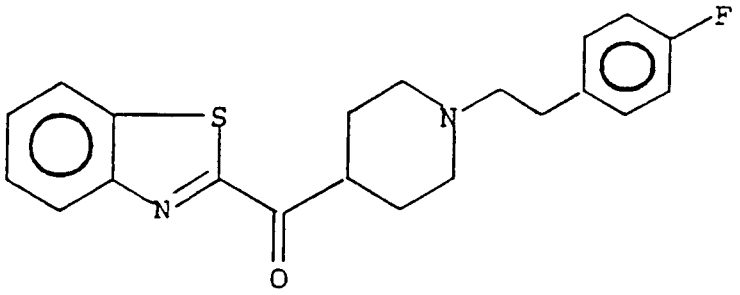
C 69,44, H 6,36, N 7,36.

Saatu: C 69,48, H 6,52, N 7,06.

Esimerkissä 44 on vaihtoehtonen menetelmä tämän yhdisteen valmistamiseksi.

Esimerkki 11

[2-bentsotiatsolyyli][1-[2-(4-fluorifenyyli)etyyli]-4-piperidinyyli)metanoni



Sekoitetaan yhteen (2-bentsotiatsolyyli)(4-piperidinyyli)metanoni·CF_3CO_2H (1,95 g, 5,43 mmol), 2-(4-fluorifenyyli)etyylibromidi (1,70 g, 8,35 mmol), bentsyylitrietyyliammoniumbromidi (149 mg, 0,54 mmol), natriumhydroksidi (5 g), vesi (25 ml) ja metyleenikloridi (25 ml). Seosta sekoitetaan huoneenlämpötilassa argonkehässä yön yli ja kuumennetaan sitten palautusjäähdyttäen yön yli. Reaktioseos jäähdytetään huoneenlämpötilaan, orgaaninen faasi erotetaan ja vesifaasi uutetaan metyleenikloridilla (50 ml). Orgaaniset faasit yhdistetään, kuivataan (Na_2SO_4) ja liuotin haihdutetaan vakuumissa. Puhdistamalla kromatografisesti (etyyliasetaatti/heksaani/trietyyliamiiniseos

20:78:2) ja kiteyttämällä (heksaani) saadaan otsikon yhdiste vaaleankeltaisina neulasina, sp. 97 - 98 °C.

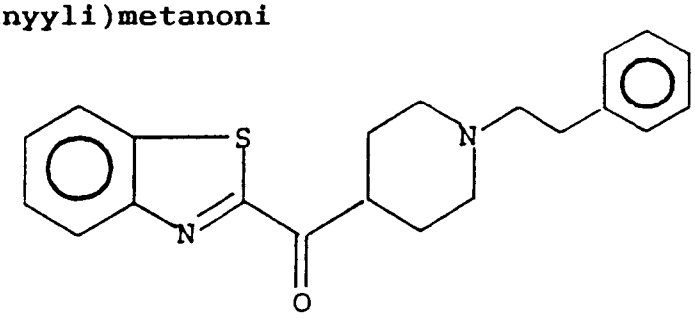
Analyysi, lasketty kaavalle $C_{21}H_{21}FN_2OS$:

C 68,45, H 5,74, N 7,60.

Saatu: C 68,26, H 5,58, N 7,29.

Esimerkki 12

[2-bentsotiatsolyyli][1-(2-fenyylietyyli)-4-piperidinyyli)metanoni



Sekoitetaan yhteen (2-bentsotiatsolyyli)(4-piperidinyyli)metanoni·CF_3CO_2H (2,56 g, 7,13 mmol), 2-fenyylietyylibromidi (1,45 g, 7,84 mmol), 18-kruunu-6 (188 mg, 0,71 mmol), kaliumkarbonaatti (9,85g, 71,3 mmol) ja metyleenikloridi (100 ml). Seosta sekoitetaan huoneenlämpötilassa argonkehässä 2 tuntia, sitten lisätään kaliumjodidia (200 mg) ja sekoitetaan huoneenlämpötilassa vielä 2 tuntia, sitten kuumennetaan palautusjäähdyttäen yön yli. Seokseen lisätään vielä 2-fenyylietyylibromidia (1,45 g, 7,84 mmol) ja sitä kuumennetaan palautusjäähdyttäen yön yli. Seokseen lisätään vielä 2-fenyylietyylibromidia (1,45 g, 7,84 mmol) ja sitä kuumennetaan palautusjäähdyttäen yön yli. Reaktioseos jäähdytetään huoneenlämpötilaan ja kaadetaan veteen (150 ml). Orgaaninen faasi erotetaan, pestään vedellä (100 ml) ja kuivataan (Na_2SO_4). Liuotin haihdutetaan vakuumissa ja jäännös puhdistetaan kromatografoimalla (etyyliasetaatti/heksaani/trietyyliamiiniseos 20:78:2), jolloin saadaan otsikon yhdiste keltaisena kiinteänä aineena, sp. 108,5 - 109,5 °C.

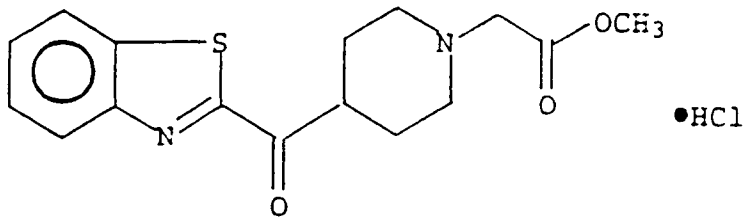
Analyysi, laskettu kaavalle $C_{21}H_{22}N_2OS$:

C 71,97, H 6,33, N 8,00.

Saatu: C 71,94, H 6,22, N 7,74.

Esimerkki 13

4-[(2-bentsotiatsolyyli)karbonyyli]-1-piperidiini-etikkahappo, metyyliesteri·HCl



Sekoitetaan yhteen (2-bentsotiatsolyyli)(4-piperidinyyli)metanoni·CF_3CO_2H (3,0 g, 8,33 mmol), metyylibromiasetaatti (1,34 g, 8,74 mmol), natriumvetykarbonaatti (1,75 g, 20,83 mmol), tetrahydrofuraani (120 ml) ja vesi (30 ml). Seosta kuumennetaan palautusjäähdyttäen 4 tuntia, seos jäähdytetään huoneenlämpötilaan ja jaetaan etyyliasetaattiin ja veteen liukeneviin osiin. Orgaaninen faasi erotetaan ja vesifaasi uutetaan etyylliasetaatilla. Orgaaniset faasit yhdistetään, pestään vedellä ja kuivataan ($MgSO_4$). Liuotin haihdutetaan vakuumissa, jolloin saadaan keltainen öljy. Öljy liuotetaan etanoli/etyylieetteriseokseen ja liuosta käsitellään HCl-eetteriliuoksella. Yön yli jäähdyttämisen jälkeen saostunut kiinteä aine otetaan talteen suodattamalla, pestään etyylieetterillä ja kuivataan, jolloin saadaan otsikon yhdiste valkeana kiteisenä kiinteänä aineena, sp. 177 - 178 °C.

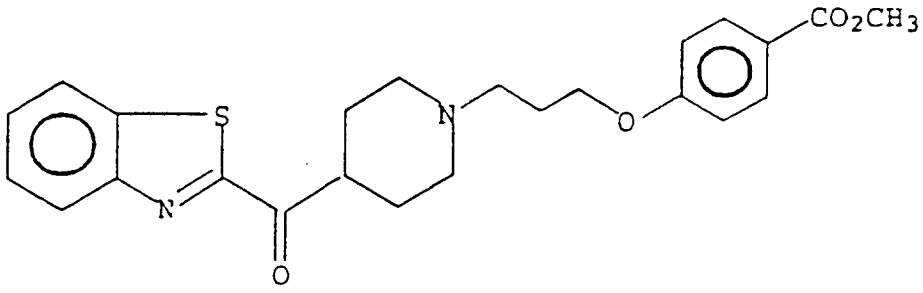
Abnalyysi, laskettu kaavalle $C_{16}H_{18}N_2O_3S·HCl$:

C 54,16, H 5,40, N 7,89.

Saatu: C 53,87, H 5,41, N 8,06.

Esimerkki 14

4-[3-[4-[(2-bentsotiatsolyyli)karbonyyli]-1-piperidinyyli]propoksi]bentsoehappo-metyyliesteri



4-(3-klooripropoksi)bentsoehappo-metyyliesteri (6,97 g, 30,5 mmol) liuotetaan vedettömään asetoniin (100 ml) ja liuokseen lisätään natriumjodidijauhetta (16,0 g, 107 mmol). Seosta kuumennetaan palautusjäähdyttäen argonkehässä 38 tuntia. Sitten laimennetaan etyylieetterillä (100 ml) ja suodatetaan käyttäen Celite^{R}-suodatusapua. Suodos pestään vedellä ja kyllästetyllä NaCl-liuoksella ja kuivataan ($MgSO_4$). Haihduttamalla liuoti vakuumissa saadaan 4-(3-jodipropoksi)bentsoehappo-metyyliesteri keltaisena öljynä.

Sekoitetaan yhteen (2-bentsotiatsolyyli)(4-piperidinyyli)metanoni·CF_3CO_2H (7,08 g, 19,7 mmol), 4-(3-jodipropoksi)bentsoehappo-metyyliesteri (6,50 g, 20,3 mmol), natriumvetykarbonaatti (3,41 g, 40,6 mmol), tetrahydrofuraani (100 ml) ja vesi (20 ml). Seosta kuumennetaan palautusjäähdyttäen argonkehässä yön yli. Seos jäähdytetään huoneenlämpötilaan, laimennetaan etyyliasetaatilla (150 ml), pestään 10-%:isella natrimvetykarbonattiliuoksella (50 ml), vedellä (2 x 50 ml) ja kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella (50 ml), kuivataan ($MgSO_4$) ja liuotin haihdutetaan vakuumissa. Jäännöstä hierretään heksaanissa, kiinteä aine otetaan talteen suodattamalla ja kiteytetään uudelleen (metanoli), jolloin saadaan otsikon yhdiste vaaleankeltaisena kiinteänä aineena, sp. 108 - 109,5 °C.

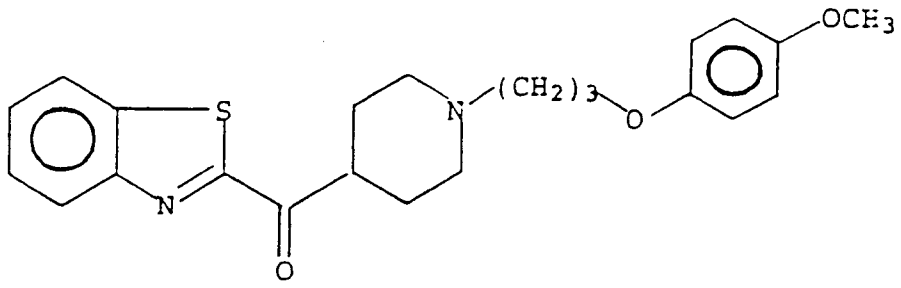
Analyysi, laskettu kaavalle $C_{24}H_{26}N_2O_4S$:

C 65,73, H 5,98, N 6,39.

Saatu: C 65,44, H 6,06, N 6,34.

Esimerkki 15

[2-bentsotiatsolyyli][1-[3-(4-metoksifenyyli)propoksi]-4-piperidinyyli]metanoni



Sekoitetaan yhteen (2-bentsotiatsolyyli)(4-piperidinyyli)metanoni·CF_3CO_2H (7,0 g, 19,5 mmol), 1-(3-kloori-propoksi)-4-metoksibentseeni (4,01 g, 20,0 mmol), natrium-vetykarbonaatti (3,36 g, 40,0 mmol), natriumjodidi (3,04 g, 20,3 mmol), tetrahydrofuraani (100 ml) ja vesi (20 ml). Seosta kuumennetaan palautusjäähdyttäen argonkehässä 24 tuntia. Seos laimennetaan etyyliasetaatilla (100 ml), pestään vedellä (50 ml) ja kyllästetyllä NaCl-liuoksella (50 ml), kuivataan ($MgSO_4$) ja liuotin haihdutetaan vakuumissa, jolloin saadaan keltainen kiinteä aine. Puhdistamalla kromatografoimalla (etyyliasetaatti) ja kiteyttämällä (etanoli) saadaan otsikon yhdiste vaaleankeltaisena kiinteänä aineena, sp. 114 - 115 °C.

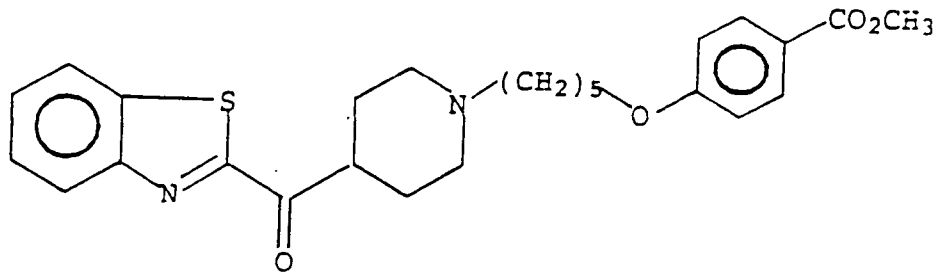
Analyysi, laskettu kaavalle: $C_{23}H_{26}N_2O_3S$:

C 67,29, H 6,38, N 6,82.

Saatu: C 67,12, H 6,44, N 6,67.

Esimerkki 16

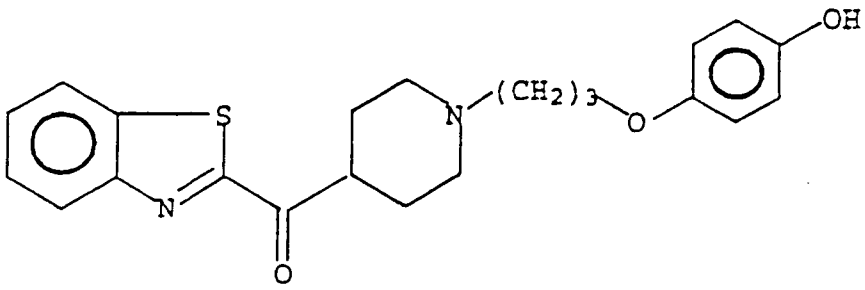
4-[5-[4-[(2-bentsotiatsolyyli]karbonyyli]-1-piperidinyyli]pentoksi]bentsoehappo-metyyliesteri



Valmistetaan esimerkissä 15 kuvatulla menetelmällä käyttäen 4-(5-klooripentoksi)bentsoehappo-metyyliesteriä. 4-klooripentoksi)bentsoehappo-metyyliesteri voidaan valmistaa metyyli-4-hydroksibentsoaatista ja 1,3-dibromipropaanista julkaisussa J. Am. Chem. Soc. 44, 2645, 1922, kuvatulla tavalla.

Esimerkki 17

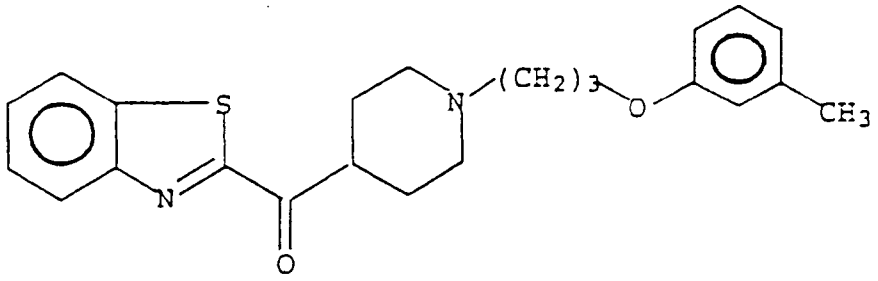
[2-bentsotiatsolyyli]-[1-[3-(4-hydroksifenyyli)propoksi]-4-piperidinyyli]metanoni



Valmistetaan esimerkissä 15 kuvatulla menetelmällä käyttäen 1-(3-klooripropoksi)-4-hydroksibentseeniä. 1-(3-klooripropoksi)-4-hydroksibentseeni voidaan valmistaa käsittelemällä 1-(3-klooripropoksi)-4-metoksibentseeniä trimetyylisilyylijodidilla julkaisussa J. Org. Chem. 42, 3761, 1977, kuvatulla tavalla.

Esimerkki 18

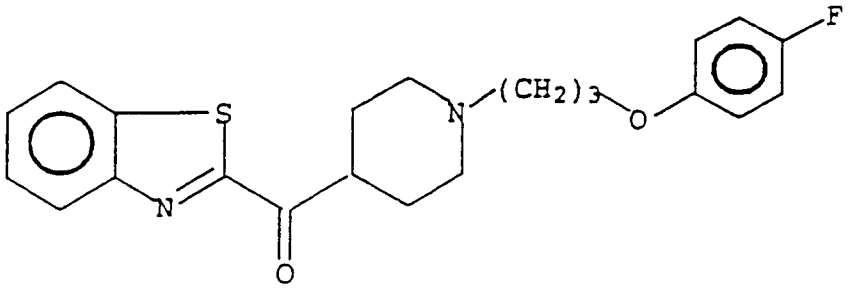
[2-bentsotiatsolyyli]-[1-[3-(3-metyylifenyyli)propoksi]-4-piperidinyyli]metanoni



Valmistetaan esimerkissä 15 kuvatulla menetelmällä käyttäen 1-(3-klooripropoksi)-3-metyylibentseeniä. 1-(3-klooripropoksi)-3-metyylibentseeni voidaan valmistaa m-kresolista ja 1,3-dibromipropaanista julkaisussa J. Am. Chem. Soc. 44, 2645, 1922, kuvatulla tavalla.

Esimerkki 19

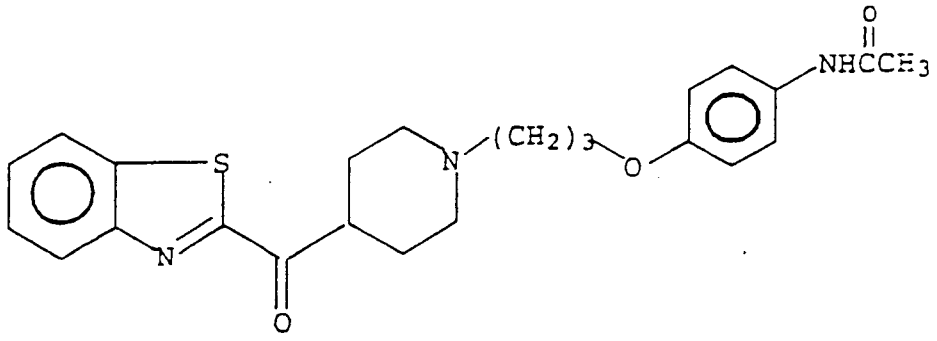
[2-bentsotiatsolyyli]-[1-[3-(4-fluorifenyyli)propoksi]-4-piperidinyyli]metanoni



Valmistetaan esimerkissä 15 kuvatulla menetelmällä käyttäen 1-(3-klooripropoksi)-4-fluoribentseeniä.

Esimerkki 20

[2-bentsotiatsolyyli]-[1-[3-(4-asetamidofenyyli)-propoksi]-4-piperidinyyli]metanoni



Sekoitetaan yhteen (2-bentsotiatsolyyli)(4-piperidinyyli)metanoni·CF_3CO_2H (3,45 g, 9,6 mmol), 1-(3-kloori-propoksi)-4-asetamidobentseeni (2,20 g, 9,66 mmol), natriumvetykarbonaatti (1,68 g, 20,0 mmol), natriumjodidi (1,50 g, 10,0 mmol), tetrahydrofuraani (100 ml) ja vesi (20 ml). Seosta kuumennetaan palautusjäähdyttäen argonkehässä 24 tuntia. Seos laimennetaan etyyliasetaatilla (100 ml), pestään vedellä (50 ml) ja kyllästetyllä NaCl-liuoksella (50 ml), kuivataan ($MgSO_4$) ja liuotin haihdutetaan vakuumissa, jolloin saadaan vaaleankeltainen kiinteä aine. Se puhdistetaan kiteyttämällä uudelleen (etanoli), sp. 171 - 172 °C.

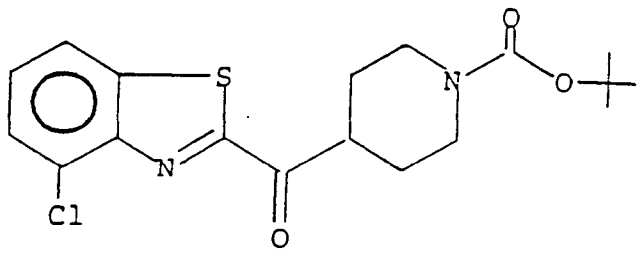
Analyysi, laskettu kaavalle $C_{24}H_{27}N_3O_3S$:

C 65,88, H 6,22, N 9,60.

Saatu: C 65,62, H 6,22, N 9,60.

Esimerkki 21

[[2-(4-klooribentsotiatsolyyli)]karbonyyli]-1-piperidiinikarboksyylihappo-1,1-dimetyylietyyliesteri



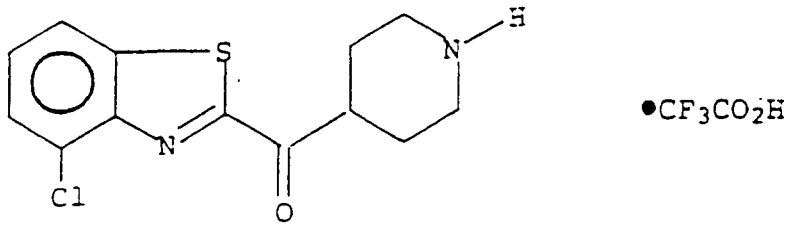
2-amino-4-klooribentsotiatsoli (0,255 mol) dispergoidaan veteen (325 ml), kuumennetaan palautusjäähdytyslämpötilaan ja seokseen lisätään 48-%:ista bromivetyhappoa (130 ml). Kuumentamista palautusjäähdyttäen jatketaan 20 minuuttia, seos jäähdytetään 0 °C:seen ja siihen lisätään natriumnitriitin (17,65 g, 0,255 mol) liuos vedessä (90 ml) pitäen lämpötila 0 °C:ssa. Sekoitetaan 0 °C:ssa 15 minuuttia ja seokseen lisätään tipoittain (seos pidetään kylmänä) samalla voimakkaasti sekoittaen kupari(I)bromidia (42,03 g, 0,293 mol) 48-%:isen bromivetyhapon (86 ml) ja

veden (225 ml) seoksessa. Seosta sekoitetaan huoneenlämpötilassa 20 minuuttia ja sitten kuumennetaan vielä 20 minuuttia höyryhauteessa. Seos saa seistä yön yli, uutetaan metyleenikloridilla ja uute kuivataan ($MgSO_4$). Liuotin haihdutetaan vakuumissa ja jäännös puhdistetaan kromatografisesti, jolloin saadaan 2-bromi-4-klooribentsotiatsoli.

2-bromi-4-klooribentsotiatsoli (14,79 mmol) liuotetaan vedettömään tetrahydrofuraaniin (50 ml), liuos jäähdytetään argonkehässä -78 °C:seen. Siihen lisätään tipoittain n-butyylililtiumia (6,5 ml 2,5 M heksaaniliuosta, 16,27 mmol) ja seosta sekoitetaan -78 °C:ssa 30 minuuttia. Seokseen lisätään tipoittain 4-[[(N-metoksi-N-metyyli)amino]karbonyyli]-1-piperidiinikarboksyylihappo-1,1-dimetyylietyyliesteriä (4,03 g, 14,79 mmol) vedettömässä tetrahydrofuraanissa (50 ml). Seosta sekoitetaan -78 °C:ssa 1,5 tuntia, jäähdytyshaude poistetaan ja seoksen annetaan lämmetä 10 minuuttia, siihen lisätään kyllästettyä ammoniumkloridiliuosta (100 ml) ja sitä sekoitetaan vielä tunnin ajan. Orgaaninen faasi erotetaan ja vesifaasi uutetaan etyyliasetaatilla. Orgaaniset faasit yhdistetään, kuivataan ($MgSO_4$) ja liuotin haihdutetaan vakuumissa. Puhdistamalla kromatografisesti saadaan otsikon yhdiste.

Esimerkki 22

[2-(4-klooribentsotiatsolyyli)(4-piperidinyyli)metanoni·CF_3CO_2H

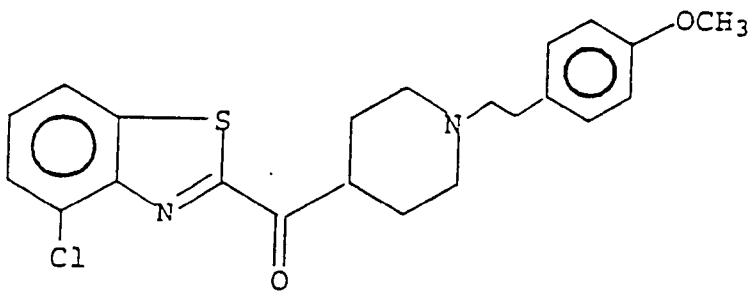


Sekoitetaan yhteen 4-[(2-(4-klooribentsotiatsolyyli))karbonyyli]-1-piperidiinikarboksyylihappo-1,1-dimetyylietyyliesteri (30,31 mmol) ja trifluorietikkahappo (75

ml) ja seosta sekoitetaan huoneenlämpötilassa 2 tuntia. Seos jäähdytetään jää/vesihauteessa ja siihen lisätään etyylieetteriä, kunnes alkaa muodostua kiinteätä sakkaa. Sekoitetaan 0 °C:ssa 30 minuuttia, sakka kootaan suodattamalla, pestään etyylieetterillä, jolloin saadaan otsikon yhdiste.

Esimerkki 23

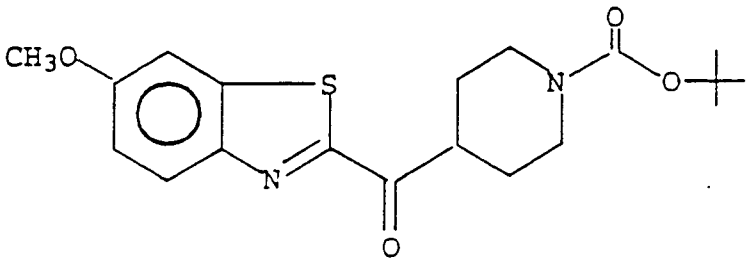
[2-(4-klooribentsotiatsolyyli]-[1-[2-(4-metoksifenyyli)etyyli]-4-piperidinyyli]metanoni



Sekoitetaan yhteen [2-(4-klooribentsotiatsolyyli)]-(4-piperidinyyli)metanoni·CF_3CO_2H (9,19 mmol), 2-(4-metoksifenyyli)etyylibromidi (2,07 g, 9,64 mmol), kaliumkarbonaatti (3,33 g, 24,1 mmol) ja dimetyyliformamidi (35 ml) ja seosta kuumennetaan 90 °C:ssa yön yli. Seos jäähdytetään huoneenlämpötilaan ja jaetaan etyyliasetaatti/tolueeniseokseen (2:1) ja veteen liukeneviin osiin. Vesifaasi erotetaan ja orgaaninen faasi pestään vedellä ja kyllästetyllä NaCl-liuoksella, kuivataan ($MgSO_4$) ja liuotin haihdutetaan vakuumissa. Puhdistamalla kromatografisesti saadaan otsikon yhdiste.

Esimerkki 24

[(2-(6-metoksibentsotiatsolyyli))karbonyyli]-1-piperidiinikarboksyylihappo-1,1-dimetyylietyyliesteri

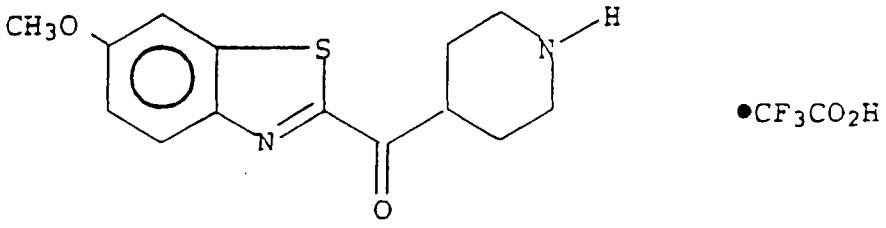


2-amino-6-metoksibentsotiatsoli (0,255 mol) dispergoidaan veteen (325 ml), kuumennetaan palautusjäähdytyslämpötilaan ja seokseen lisätään 48-%:ista bromivetyhappoa (130 ml). Kuumentamista palautusjäähdyttäen jatketaan 20 minuuttia, seos jäähdytetään 0 °C:seen ja siihen lisätään natriumnitriitin (17,56 g, 0,255 mol) liuos vedessä (90 ml) pitäen lämpötila 0 °C:ssa. Sekoitetaan 0 °C:ssa 15 minuuttia ja seokseen lisätään tipoittain (seos pidetään kylmänä) samalla voimakkaasti sekoittaen kupari(I)bromidia (42,03 g, 0,293 mol) 48-%:isen bromivetyhapon (86 ml) ja veden (225 ml) seoksessa. Seosta sekoitetaan huoneenlämpötilassa 20 minuuttia. Seos saa seistä yön yli, uutetaan metyleenikloridilla ja uute kuivataan ($MgSO_4$). Liuotin haihdutetaan vakuumissa ja jäännös puhdistetaan kromatografisesti, jolloin saadaan 2-bromi-6-metoksibentsotiatsoli.

2-bromi-6-metoksibentsotiatsoli (14,79 mmol) liuotetaan vedettömään tetrahydrofuraaniin (50 ml), liuos jäähdytetään argonkehässä -78 °C:seen. Siihen lisätään tipoittain n-butyyliltiumia (6,5 ml 2,5 M heksaaniliuosta, 16,27 mmol) ja seosta sekoitetaan -78 °C:ssa 30 minuuttia. Seokseen lisätään tipoittain 4-[[(N-metoksi-N-metyyli)-amino]karbonyyli]-1-piperidiinikarboksyylihappo-1,1-dimetyylietyyliesteriä (4,03 g, 14,79 mmol) vedettömässä tetrahydrofuraanissa (50 ml). Seosta sekoitetaan -78 °C:ssa 1,5 tuntia, jäähdytyshaude poistetaan ja seoksen annetaan lämmetä 10 minuuttia, siihen lisätään kyllästettyä ammoniumkloridiliuosta (100 ml) ja sitä sekoitetaan vielä tunnin ajan. Orgaaninen faasi erotetaan ja vesifaasi uutetaan etyyliasetaatilla. Orgaaniset faasit yhdistetään, kuivataan ($MgSO_4$) ja liuotin haihdutetaan vakuumissa. Puhdistamalla kromatografisesti saadaan otsikon yhdiste.

Esimerkki 25

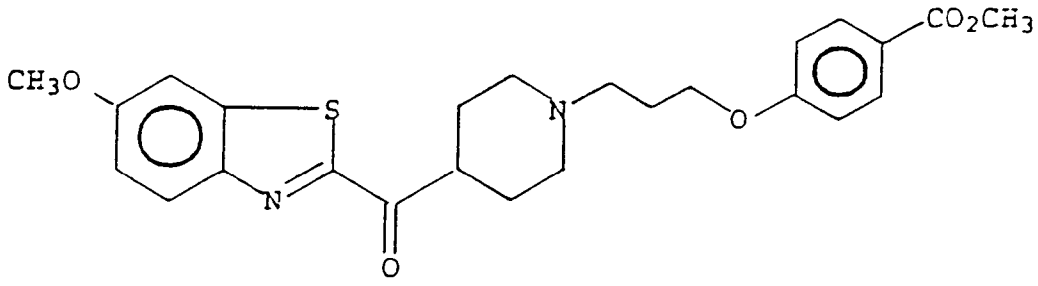
[2-(6-metoksibentsotiatsolyyli)](4-piperidinyyli)-metanoni·CF_3CO_2H



Sekoitetaan yhteen 4-[(2-(6-metoksibentsotiatsolyyli))karbonyyli]-1-piperidiinikarboksyylihappo-1,1-dimetyylietyyliesteri (30,31 mmol) ja trifluorietikkahappo (75 ml) ja seosta sekoitetaan huoneenlämpötilassa 2 tuntia. Seos jäähdytetään jää/vesihauteessa ja siihen lisätään etyylieetteriä, kunnes alkaa muodostua kiinteätä sakkaa. Sekoitetaan 0 °C:ssa 30 minuuttia, sakka kootaan suodattamalla, pestään etyylieetterillä, jolloin saadaan otsikon yhdiste.

Esimerkki 26

4-[3-[4-[[2-(6-metoksibentsotiatsolyyli)]karbonyyli]-1-piperidinyyli]propoksi]bentsoehappo-metyyliesteri

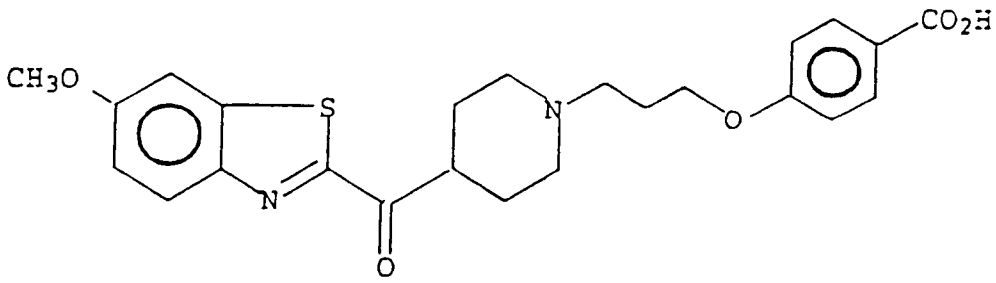


Sekoitetaan yhteen [2-(6-metoksibentsotiatsolyyli)](4-piperidinyyli)metanoni·CF_3CO_2H (9,19 mmol), 3-(4-metoksifenyyli)propyylibromidi (9,64 mmol), kaliumkarbonaatti (3,33 g, 24,1 mmol) ja dimetyyliformamidi (35 ml) ja seosta kuumennetaan 90 °C:ssa yön yli. Seos jäähdytetään huoneenlämpötilaan ja jaetaan etyyliasetaatti/tolu-

eeniseokseen (2:1) ja veteen liukeneviin osiin. Vesifaasi erotetaan ja orgaaninen faasi pestään vedellä ja kyllästetyllä NaCl-liuoksella, kuivataan ($MgSO_4$) ja liuotin haihdutetaan vakuumissa. Puhdistamalla kromatografisesti saadaan otsikon yhdiste.

Esimerkki 27

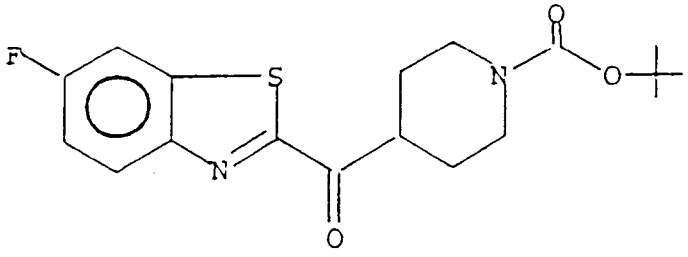
4-[3-[4-[[2-(6-metoksibentsotiatsolyyli)]karbonyyli]-1-piperidinyyli]propoksi]bentsoehappo



4-[3-[4-[[2-(6-metoksibentsotiatsolyyli)]karbonyyli]-1-piperidinyyli]propoksi]bentsoehappo-metyyliesteri (0,233 mmol) liuotetaan etanoliin (4 ml) ja liuosta käsitellään litiumhydroksidilla (42 mg, 10 mmol) ja vedellä (1 ml). Seosta sekoitetaan typpikehässä, kunnes hydrolyysi on täydellinen, liuotin haihdutetaan, jäännös tehdään happameksi kloorivetyhapolla ja vesifaasi uutetaan etyyliasetaatilla (2 x). Yhdistetyt orgaaniset faasit pestään vedellä, sitten kyllästetyllä NaCl-liuoksella ja kuivataan ($MgSO_4$). Liuotin haihdutetaan vakuumissa ja jäännös puhdistetaan kromatografoimalla silikageelillä, jolloin saadaan otsikon yhdiste.

Esimerkki 28

[[2-(6-fluoribentsotiatsolyyli)]karbonyyli]-1-piperidiinikarboksyylihappo-1,1-dimetyylietyyliesteri

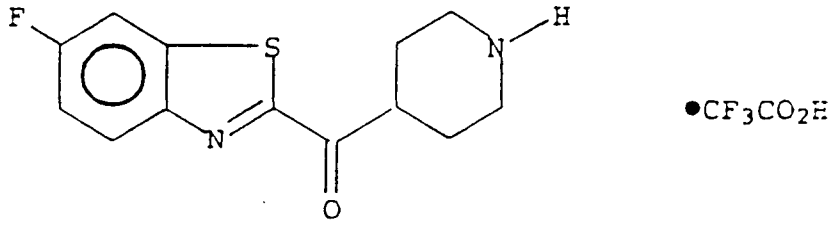


2-amino-6-fluoribentsotiatsoli (0,255 mol) dispergoidaan veteen (325 ml), kuumennetaan palautusjäähdytyslämpötilaan ja seokseen lisätään 48-%:ista bromivetyhappoa (130 ml). Kuumentamista palautusjäähdyttäen jatketaan 20 minuuttia, seos jäähdytetään 0 °C:seen ja siihen lisätään natriumnitriitin (17,56 g, 0,255 mol) liuos vedessä (90 ml) pitäen lämpötila 0 °C:ssa. Sekoitetaan 0 °C:ssa 15 minuuttia ja seokseen lisätään tipoittain (seos pidetään kylmänä) samalla voimakkaasti sekoittaen kupari(I)bromidia (42,03 g, 0,293 mol) 48-%:isen bromivetyhapon (86 ml) ja veden (225 ml) seoksessa. Seosta sekoitetaan huoneenlämpötilassa 20 minuuttia ja sitten kuumennetaan vielä 20 minuuttia höyryhauteessa. Seos saa seistä yön yli, uutetaan metyleenikloridilla ja uute kuivataan ($MgSO_4$). Liuotin haihdutetaan vakuumissa ja jäännös puhdistetaan kromatografisesti, jolloin saadaan 2-bromi-6-fluoribentsotiatsoli.

2-bromi-6-fluoribentsotiatsoli (14,79 mmol) liuotetaan vedettömään tetrahydrofuraaniin (50 ml), liuos jäähdytetään argonkehässä -78 °C:seen. Siihen lisätään tipoittain n-butyyliltiumia (6,5 ml 2,5 M heksaaniliuosta, 16,27 mmol) ja seosta sekoitetaan -78 °C:ssa 30 minuuttia. Seoksen lisätään tipoittain 4-[[(N-metoksi-N-metyyli)amino]-karbonyyli]-1-piperidiinikarboksyylihappo-1,1-dimetyylietyyliesteriä (4,03 g, 14,79 mmol) vedettömässä tetrahydrofuraanissa (50 ml). Seosta sekoitetaan -78 °C:ssa 1,5 tuntia, jäähdytyshaude poistetaan ja seoksen annetaan lämmetä 10 minuuttia, siihen lisätään kyllästettyä ammoniumkloridiliuosta (100 ml) ja sitä sekoitetaan vielä tunnin ajan. Orgaaninen faasi erotetaan ja vesifaasi uutetaan etyyliasetaatilla. Orgaaniset faasit yhdistetään, kuivataan ($MgSO_4$) ja liuotin haihdutetaan vakuumissa. Puhdistamalla kromatografisesti saadaan otsikon yhdiste.

Esimerkki 29

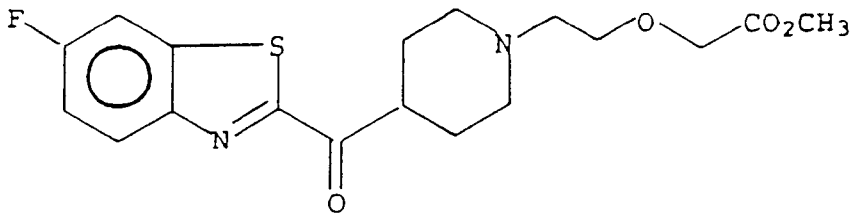
[2-(6-fluoribentsotiatsolyyli)](4-piperidinyyli)-metanoni·CF_3CO_2H



Sekoitetaan yhteen 4-[(2-(6-fluoribentsotiatsolyyli))karbonyyli]-1-piperidiinikarboksyylihappo-1,1-dimetyylietyyliesteri (30,31 mmol) ja trifluorietikkahappo (75 ml) ja seosta sekoitetaan huoneenlämpötilassa 2 tuntia. Seos jäähdytetään jää/vesihauteessa ja siihen lisätään etyylieetteriä, kunnes alkaa muodostua kiinteätä sakkaa. Sekoitetaan 0 °C:ssa 30 minuuttia, sakka kootaan suodattamalla, pestään etyylieetterillä, jolloin saadaan otsikon yhdiste.

Esimerkki 30

2-[4-[[2-(6-fluoribentsotiatsolyyli)]karbonyyli]-1-piperidinyyli]etoksi]etikkahappo-metyyliesteri

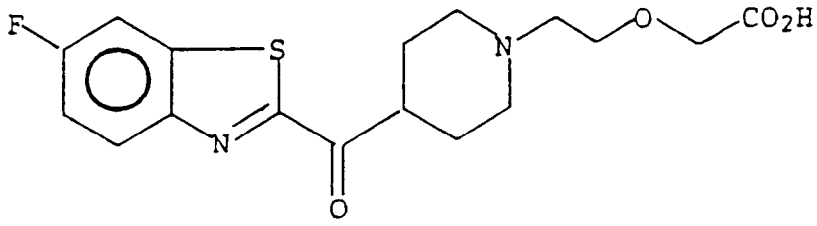


Sekoitetaan yhteen [2-(6-fluoribentsotiatsolyyli)]-(4-piperidinyyli)metanoni·CF_3CO_2H (9,19 mmol), karbometoksimetoksietyylikloridi (9,64 mmol), kaliumkarbonaatti (3,33 g, 24,1 mmol) ja dimetyyliformamidi (35 ml) ja seosta kuumennetaan 90 °C:ssa yön yli. Seos jäähdytetään huoneenlämpötilaan ja jaetaan etyyliasetaatti/tolueeniseokseen (2:1) ja veteen liukeneviin osiin. Vesifaasi erotetaan ja orgaaninen faasi pestään vedellä ja kyllästetyllä

NaCl-liuoksella, kuivataan ($MgSO_4$) ja liuotin haihdutetaan vakuumissa. Puhdistamalla kromatografisesti saadaan otsikon yhdiste.

Esimerkki 31

2-[4-[[2-(6-fluoribentsotiatsolyyli)]karbonyyli]-1-piperidinyyli]etoksi]etikkahappo



2-[4-[[2-(6-fluoribentsotiatsolyyli)]karbonyyli]-1-piperidinyyli]etoksi]etikkahappo-metyyliesteri (0,233 mmol) liuotetaan etanoliin (4 ml) ja liuosta käsitellään litiumhydroksidilla (42 mg, 10 mmol) ja vedellä (1 ml). Seosta sekoitetaan typpikehässä, kunnes hydrolyysi on täydellinen, liuotin haihdutetaan, jäännös tehdään happameksi laimealla kloorivetyhapolla ja vesifaasi uutetaan etyyliasetaatilla (2 x). Yhdistetyt orgaaniset faasit pestään vedellä, sitten kyllästetyllä NaCl-liuoksella ja kuivataan ($MgSO_4$). Liuotin haihdutetaan vakuumissa ja jäännös puhdistetaan kromatografoimalla silikageelillä, jolloin saadaan otsikon yhdiste.

Seuraavat yhdisteet voidaan valmistaa edellä esimerkeissä 1 - 31 kuvatuilla menetelmillä:

2-[4-[[2-(4-klooribentsotiatsolyyli)]karbonyyli]-1-piperidinyylietoksi]etikkahappo-metyyliesteri;

2-[4-[[2-(4-klooribentsotiatsolyyli)]karbonyyli]-1-piperidinyyli]etoksietikkahappo;

[2-(4-klooribentsotiatsolyyli)]-[1-[2-(4-metoksifenyyli)-etyyli]-4-piperidinyyli]metanoni;

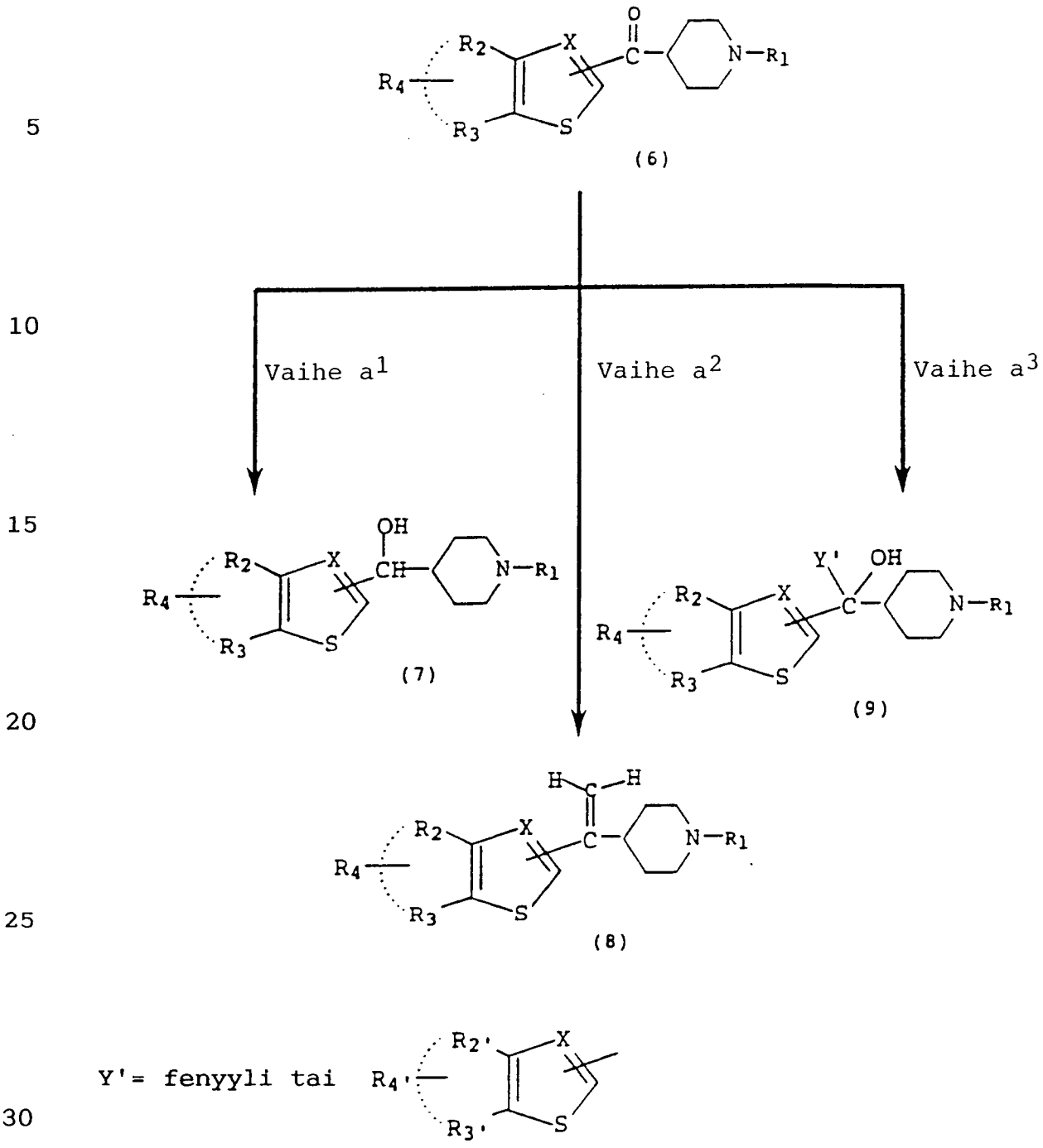
4-[3-[4-[[2-(4-klooribentsotiatsolyyli)]karbonyyli]-1-piperidinyylipropoksi]bentsoehappo-metyyliesteri;

4-[3-[4-[[2-(4-klooribentsotiatsolyyli)]karbonyyli]-1-piperidinyyli]propoksi]bentsoehappo;
2-[4-[[2-(4-metoksibentsotiatsolyyli)]karbonyyli]-1-piperidinyyli]etoksietikkahappo-metyyliesteri;
2-[4-[[2-(4-metoksibentsotiatsolyyli)]karbonyyli]-1-piperidinyyli]etoksietikkahappo;
[2-(4-metoksibentsotiatsolyyli)][1-[2-(4-metoksifenyyli)-etyyli]-4-piperidinyyli]metanoni;
4-[3-[4-[[2-(4-metoksibentsotiatsolyyli)]karbonyyli]-1-piperidinyyli]propoksi]bentsoehappo-metyyliesteri;
4-[3-[4-[[2-(4-metoksibentsotiatsolyyli)]karbonyyli]-1-piperidinyyli]propoksi]bentsoehappo;
2-[4-[[2-(6-metoksibentsotiatsolyyli)]karbonyyli]-1-piperidinyyli]etoksietikkahappo-metyyliesteri;
2-[4-[[2-(6-metoksibentsotiatsolyyli)]karbonyyli]-1-piperidinyyli]etoksietikkahappo;
[2-(6-metoksibentsotiatsolyyli)][1-[2-(4-metoksifenyyli)-etyyli]-4-piperidinyyli]metanoni;
4-[3-[4-[[2-(6-metoksibentsotiatsolyyli)]karbonyyli]-1-piperidinyyli]propoksi]bentsoehappo-metyyliesteri;
4-[3-[4-[[2-(6-metoksibentsotiatsolyyli)]karbonyyli]-1-piperidinyyli]propoksi]bentsoehappo;
2-[4-[[2-(4-metyylibentsotiatsolyyli)]karbonyyli]-1-piperidinyyli]etoksietikkahappo-metyyliesteri;
2-[4-[[2-(4-metyylibentsotiatsolyyli)]karbonyyli]-1-piperidinyyli]etoksietikkahappo;
[2-(4-metyylibentsotiatsolyyli)]-[1-[2-(4-metoksifenyyli)-etyyli]-4-piperidinyyli]metanoni;
4-[3-[4-[[2-(4-metyylibentsotiatsolyyli)]karbonyyli]-1-piperidinyyli]propoksi]bentsoehappo-metyyliesteri;
4-[3-[4-[[2-(4-metyylibentsotiatsolyyli)]karbonyyli]-1-piperidinyyli]propoksi]bentsoehappo;
2-[4-[[2-(6-metyylibentsotiatsolyyli)]karbonyyli]-1-piperidinyyli]etoksietikkahappo-metyyliesteri;

2-[4-[[2-(6-metyylibentsotiatsolyyli)]karbonyyli]-1-piperidinyyli]etoksietikkahappo;
[2-(6-metyylibentsotiatsolyyli)]-[1-[2-(4-metoksifenyyli)-etyyli]-4-piperidinyyli]metanoni;
4-[3-[4-[[2-(6-metyylibentsotiatsolyyli)]karbonyyli]-1-piperidinyyli]propoksi]bentsoehappo-metyyliesteri;
4-[3-[4-[[2-(6-metyylibentsotiatsolyyli)]karbonyyli]-1-piperidinyyli]propoksi]bentsoehappo;
2-[4-[[2-(6-fluoribentsotiatsolyyli)]karbonyyli]-1-piperidinyyli]etoksietikkahappo-metyyliesteri;
2-[4-[[2-(6-fluoribentsotiatsolyyli)]karbonyyli]-1-piperidinyyli]etoksietikkahappo;
[2-(6-fluoribentsotiatsolyyli)][1-[2-(4-metoksifenyyli)-etyyli]-4-piperidinyyli]metanoni;
4-[3-[4-[[2-(6-fluoribentsotiatsolyyli)]karbonyyli]-1-piperidinyyli]propoksi]bentsoehappo-metyyliesteri;
4-[3-[4-[[2-(6-fluoribentsotiatsolyyli)]karbonyyli]-1-piperidinyyli]propoksi]bentsoehappo;
2-[4-[[2-(6-klooribentsotiatsolyyli)]karbonyyli]-1-piperidinyyli]etoksietikkahappo-metyyliesteri;
2-[4-[[2-(6-klooribentsotiatsolyyli)]karbonyyli]-1-piperidinyyli]etoksietikkahappo;
[2-(6-klooribentsotiatsolyyli)]-[1-[2-(4-metoksifenyyli)-etyyli]-4-piperidinyyli]metanoni;
4-[3-[4-[[2-(6-klooribentsotiatsolyyli)]karbonyyli]-1-piperidinyyli]propoksi]bentsoehappo-metyyliesteri;
4-[3-[4-[[2-(6-klooribentsotiatsolyyli)]karbonyyli]-1-piperidinyyli]propoksi]bentsoehappo.

Yleinen synteesimenetelmä sellaisten kaavan I mukaisten valmistamiseksi, joissa Y on $-C(=CH_2)-$, $-C(H)(OH)-$, $-C(OH)(fenyyli)-$ tai $-C(B)(OH)-$, esitetään reaktiokaaviossa B. Reaktiokaaviossa B kaikki substituentit merkitsevät aikaisemmin määriteltyä, jollei muuta osoiteta.

Reaktiokaavio B



Y'= fenyyli tai

Reaktiokaavio B esittää yleisen synteesimenetelmän sellaisten kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa Y on $-C(=CH_2)-$, $-C(H)(OH)-$, $-C(OH)(fenyyli)-$ tai $-C(B)(OH)-$.

Vaiheessa a^1 kaavan (6) mukaisen sopivan piperidinyylitiasyklisen johdannaisen karbonyylifunktio pelkistetään vastaavaksi hydroksimetyleeniryhmäksi alalla hyvin tunnetuin menetelmin.

Esimerkiksi eräässä sopivassa menetelmässä kaavan (6) mukainen sopiva piperidinyylitiasyklinen johdannainen saatetaan reagoimaan pelkistävän aineen, kuten natriumboorihydridin, kanssa sopivassa liuottimessa, kuten etanolissa. Kaavan (6) mukaista piperidinyylitiasyklistä johdannaista ja pelkistysainetta on edullisesti läsnä reaktiovyöhykkeessä noin ekvimolaarisina määrinä. Jommankumman lievä ylimäärä ei ole reaktiossa haitallinen. Reaktion annetaan jatkua aikana noin 20 minuutista noin 5 tuntiin, edullisemmin noin 1,5 tuntia. Liuotin poistetaan vakuumissa ja kaavan (7) mukainen piperidinyylitiasyklinen johdannainen voidaan ottaa talteen reaktiovyöhykkeestä käsittelemällä vedellä ja uuttamalla orgaanisella liuottimella alalla tunnetulla tavalla. Kaavan (7) mukainen piperidinyylitiasyklinen johdannainen voidaan puhdistaa alalla tunnetuin menetelmin kuten kiteyttämällä tai kromatografoimalla siten kuin aikaisemmin reaktiokaavion A vaiheessa a kuvattiin.

Vaiheessa a^2 kaavan (6) mukaisen sopivan piperidinyylitiasyklisen johdannaisen karbonyylifunktio muutetaan vastaavaksi etenyleeniryhmäksi alalla hyvin tunnetuin menetelmin.

Esimerkiksi eräässä sopivassa menetelmässä kaavan (6) mukainen piperidinyylitiasyklinen johdannainen saatetaan reagoimaan sopivan ylidin kanssa, kuten trifenyylifosfoniummetylidin kanssa, sopivassa liuottimessa, kuten tetrahydrofuraanissa. Kaavan (6) mukaista piperidinyylitiasyklistä johdannaista ja trifenyylifosfoniummetylidiä on edullisesti läsnä reaktiovyöhykkeessä noin ekvimolaarisina määrinä. Jommankumman lievä ylimäärä ei ole reaktiossa haitallinen. Reaktion annetaan jatkua aikana noin 20

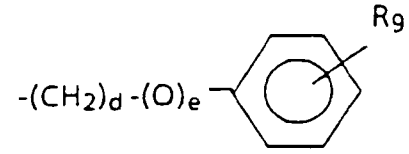
minuutista noin 5 tuntiin, edullisemmin noin 2 tuntia, lämpötila-alueella noin -40 °C:sta huoneenlämpötilaan ja edullisemmin noin -10 °C:ssa. Reaktioseokseen lisätään sitten protonilähdettä, esimerkiksi vettä tai kyllästettyä NH_4Cl-vesiliuosta. Saatu reaktioseos uutetaan sopivalla liuottimella, kuten etyylieetterillä, kuivataan (Na_2SO_4 tai $MgSO_4$), suodatetaan ja liuotin haihdutetaan vakuumissa. Kaavan (8) mukainen piperidinyylitiasyklinen johdannainen voidaan puhdistaa alalla tunnetuin menetelmin kuten kiteyttämällä tai kromatografoimalla siten kuin aikaisemmin reaktiokaavion A vaiheessa a kuvattiin.

Vaiheessa a^3 kaavan (6) mukaisen sopivan piperidinyylitiasyklisen johdannaisen karbonyylifunktio muutetaan vastaavaksi fenyyli-tert-alkoholi- tai tiasykliseksi tert-alkoholiryhmäksi alalla hyvin tunnetuin menetelmin.

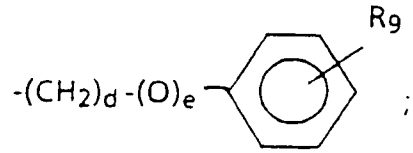
Esimerkiksi eräässä sopivassa menetelmässä kaavan (6) mukainen piperidinyylitiasyklinen johdannainen saatetaan reagoimaan sopivan kaavan (1) mukaisen litio-tiasyklisen johdannaisen kanssa tai fenyylilitiumin kanssa sopivassa liuottimessa, kuten tetrahydrofuraanissa. Kaavan (6) mukaista piperidinyylitiasyklistä johdannaista ja sopivaa kaavan (1) mukaista litio-tiasyklistä johdannaista tai fenyylilitiumia on edullisesti läsnä reaktiovyöhykkeessä noin ekvimolaarisina määrinä. Jommankumman lievä ylimäärä ei ole reaktiossa haitallinen. Reaktion annetaan jatkua aikana noin 5 minuutista noin 5 tuntiin, edullisemmin noin 30 minuuttia, lämpötila-alueella noin -90 °C:sta noin -40 °C:seen ja edullisemmin noin -78 °C:ssa. Reaktioseokseen lisätään sitten protonilähdettä, esimerkiksi kyllästettyä NH_4Cl-vesiliuosta tai metanolia. Saatu reaktioseos uutetaan sopivalla liuottimella, kuten etyylieetterillä, kuivataan (Na_2SO_4 tai $MgSO_4$), suodatetaan ja liuotin haihdutetaan vakuumissa. Kaavan (9) mukainen piperidinyylitiasyklinen johdannainen voidaan puhdistaa alalla tunnetuin menetelmin kuten kiteyttämällä tai kromatografoimalla si-

ten kuin aikaisemmin reaktiokaavion A vaiheessa a kuvattiin.

Vaihtoehtoisesti sellaisia kaavan (7) mukaisia piperidinyylitiasyklisiä johdannaisia, kaavan (8) mukaisia piperidinyylitiasyklisiä johdannaisia ja kaavan (9) mukaisia piperidinyylitiasyklisiä johdannaisia, joissa R_1 on $-(CH_2)_n-Z-(CH_2)_mCOR_5$, jossa R_5 on OH tai



jossa R_9 on CO_2R_{11} ja R_{11} on H, voidaan valmistaa sopivista kaavan (7) mukaisista piperidinyylitiasyklisistä johdannaisista, kaavan (8) mukaisista piperidinyylitiasyklisistä johdannaisista ja kaavan (9) mukaisista piperidinyylitiasyklisistä johdannaisista, joissa R_1 on $-(CH_2)_n-Z-(CH_2)_mCOR_5$, jossa R_5 on C_{1-4}-alkoksi tai



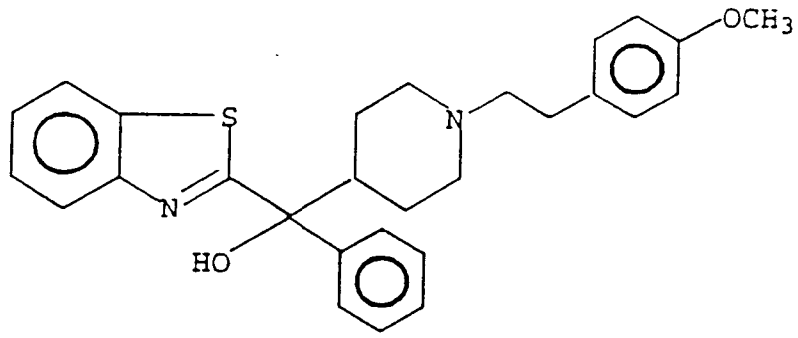
jossa R_9 on CO_2R_{11} ja R_{11} on C_{1-4}-alkyyli, alalla tunnetuilla esterin hydrolyysireaktioilla.

Reaktiokaaviossa B käytettäviä lähtöaineita voi alan asiantuntija helposti saada.

Seuraavat esimerkit edustavat reaktiokaaviossa B kuvattuja tyypillisiä synteesejä. On ymmärrettävä, että nämä esimerkit ovat vain valaisevia eikä niitä tule pitää millään tavoin esillä olevan keksinnön suojapiiriä rajoittavina.

Esimerkki 32

α-[1-[2-(4-metoksifenyyli)etyyli]-4-piperidinyyli]-α-fenyyli-2-bentsotiatsolimetanoli



[2-bentsotiatsolyyli][1-[2-(4-metoksifenyyli)etyyli]-4-piperidinyyli]metanoni (2,0 g, 5,26 mmol) liuotetaan vedettömään tetrahydrofuraaniin (50 ml), liuos jäähdytetään argonkehässä -78 °C:seen. Liuokseen lisätään tipoittain fenyylilitiumia (3,16 ml 2,0 M liuosta sykloheksaani/etyylieetteriseoksessa, 6,31 mmol). 30 minuutin sekoittamisen jälkeen -78 °C:ssa lisätään kyllästettyä ammoniumkloridiliuosta (100 ml), orgaaninen faasi erotetaan ja vesifaasi uutetaan etyyliasetaatilla. Orgaaniset faasit yhdistetään, kuivataan ($MgSO_4$) ja liuotin haihdutetaan vakuumissa. Puhdistamalla kromatografisesti (75-%:inen etyyliasetaatti/heksaaniseos) saadaan keltainen öljy. Öljy liuotetaan metyleenikloridiin, liuosta käsitellään aktiivihiilellä. Aktiivihiili suodatetaan ja liuotin haihdutetaan vakuumissa, jolloin saadaan otsikon yhdiste valkeana elektrostaattisena jauheena, sp. 67 - 70 °C.

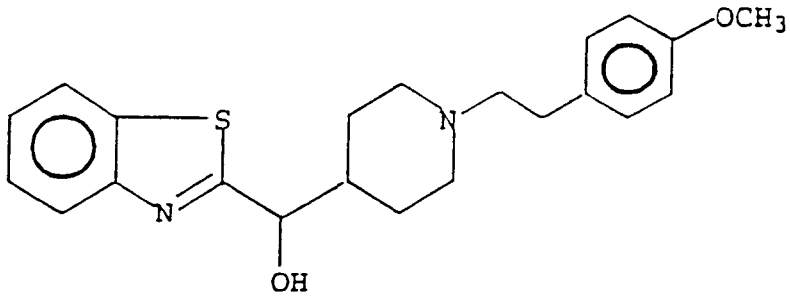
Analyysi, laskettu kaavalle $C_{28}H_{30}N_2O_2S$:

C 73,33, H 6,59, N 6,11.

Saatu: C 72,73, H 6,64, N 5,90.

Esimerkki 33

α-[1-[2-(4-metoksifenyyli)etyyli]-4-piperidinyyli]-2-bentsotiatsolimetanoli



[2-bentsotiatsolyyli][1-[2-(4-metoksifenyyli)etyyli]-4-piperidinyyli]metanoni (3,0 g, 7,88 mmol) liuotetaan metanoliin (150 ml) ja liuos jäähdytetään 0 °C:seen. Lisätään natriumboorihydridiä (597 mg, 15,77 mmol) ja sekoitetaan 1,5 tuntia, jolloin 30 minuutin kuluttua lisätään vielä natriumboorihydridiä. Liuotin haihdutetaan vakuumissa ja jäännös jaetaan veteen ja metyleenikloridiin liukeneviin osiin. Orgaaninen faasi erotetaan, pestään kyllästetyllä NaCl-liuoksella, kuivataan ($MgSO_4$) ja liuotin haihdutetaan vakuumissa. Jäännös puhdistetaan kiteyttämällä (etyyliasetaatti), jolloin saadaan otsikon yhdiste valkeina höytymäisinä kiteinä, sp. 127 - 129 °C.

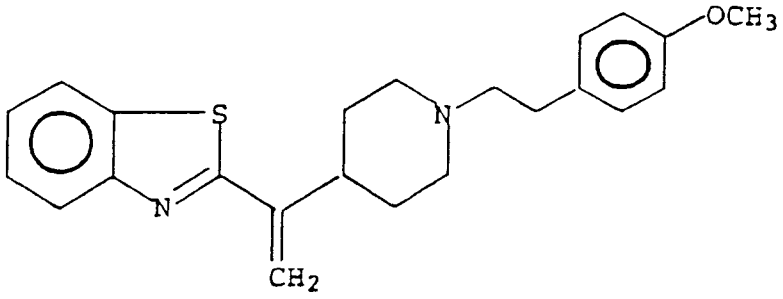
Analyysi, laskettu kaavalle $C_{22}H_{26}N_2O_2S \cdot 0,25H_2O$:

C 68,27, H 6,90, N 7,24.

Saatu: C 68,30, H 6,89, N 7,25.

Esimerkki 34

2-[1-[1-[2-(4-metoksifenyyli)etyyli]-4-piperidinyyli]etenyyli]bentsotiatsoli



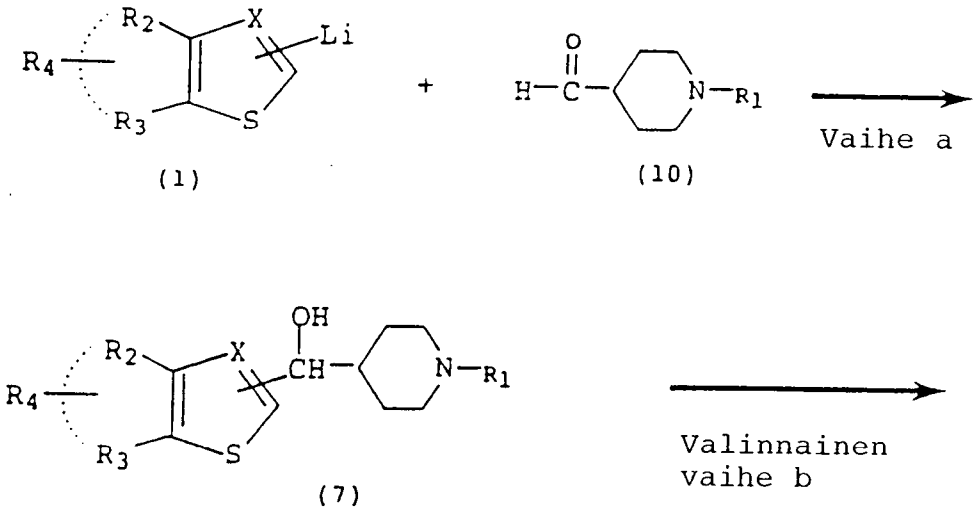
Metyylitrifenyylifosfoniumbromidi (2,50 g, 6,99 mmol) liuotetaan vedettömään tetrahydrofuraaniin (50 ml). Liuokseen lisätään n-butyylilitiumia (2,8 ml 2,5 M heksaaniliuosta, 6,99 mmol) ja seos jäähdytetään -10 °C:seen. Sitten lisätään tipoittain [2-bentsotiatsolyyli][1-[2-(4-metoksifenyyli)etyyli]-4-piperidinyyli]metanonin (2,66 g, 6,99 mmol) liuos vedettömässä tetrahydrofuraanissa (50 ml). 2 tunnin sekoittamisen jälkeen seokseen lisätään vettä. Orgaaninen faasi erotetaan ja vesifaasi uutetaan etyylieetterillä. Orgaaniset faasit yhdistetään, kuivataan ($MgSO_4$) ja liuotin haihdutetaan vakuumissa. Puhdistamalla kromatografisesti (50-%:inen etyylieetteri/heksaaniseos) saadaan otsikon yhdiste valkeana jauheena, sp. 84 - 85 °C. Analyysi, laskettu kaavalle $C_{23}H_{26}N_2OS$:

C 72,98, H 6,92, N 7,40.

Saatu: C 72,92, H 7,01, N 7,28.

Edelleen eräs yleinen synteesimenetelmä sellaisten kaavan I mukaisten valmistamiseksi, joissa Y on -C(=O) tai -C(H)(OH)-, esitetään reaktiokaaviossa C. Reaktiokaaviossa C kaikki substituentit merkitsevät aikaisemmin määriteltyä, jollei muuta osoiteta.

Reaktiokaavio C



Vaiheessa a sopiva kaavan (1) mukainen litiotiasyklinen johdannainen saatetaan reagoimaan kaavan (10) mukaisen piperidinyylijohdannaisen kanssa, jolloin saadaan vastaava kaavan (7) mukainen piperidinyylitiasyklinen johdannainen.

Esimerkiksi sopivan kaavan (1) mukaisen litiotiasyklisen johdannaisen liuos saatetaan kosketuksiin kaavan (10 mukaisen piperidinyylijohdannaisen kanssa lämpötila-alueella noin -90 °C - noin -50 °C ja edullisemmin noin -78 °C:ssa. Reaktio suoritetaan tyypillisesti vedettömissä olosuhteissa sopivassa aproottisessa liuottimessa, kuten tetrahydrofuraanissa. Vähäinen ylimäärä jompaakumpaa reaktanttia ei ole reaktion kannalta haitallinen. Piperidinyylijohdannaista ja bentsimidatsolijohdannaista on edullisesti reaktiovyöhykkeessä läsnä suunnilleen ekvimolaarisi-

na määrinä. Reaktion annetaan jatkua aikana noin 20 minuutista noin 5 tuntiin, edullisemmin noin 2 tuntia. Reaktioseokseen lisätään sitten protonilähdettä, kuten esimerkiksi kyllästettyä NH_4Cl-vesiliuosta tai metanolia. Saatu reaktioseos laimennetaan vedellä ja uutetaan sopivalla liuottimella, kuten etyyliasetaatilla, kuivataan (Na_2SO_4 tai $MgSO_4$), suodatetaan ja liuotin haihdutetaan vakuumissa. Kaavan (7) mukainen piperidinyylitiasyklinen johdannainen voidaan puhdistaa alalla tunnetuin menetelmin kuten kiteyttämällä tai kromatografoimalla siten kuin aikaisemmin reaktiokaavion A vaiheessa a kuvattiin.

Valinnaisessa vaiheessa b sopivan kaavan (7) mukaisen piperidinyylitiasyklisen johdannaisen hydroksimetyleenifunktio hapetetaan vastaavaksi kaavan (6) mukaiseksi piperidinyylitiasykliseksi johdannaiseksi alalla hyvin tunnetuin menetelmin, kuten Swern-hapetuksella käyttäen dimetyylisulfoksidia, oksalyylikloridia ja trietyyliamiinia.

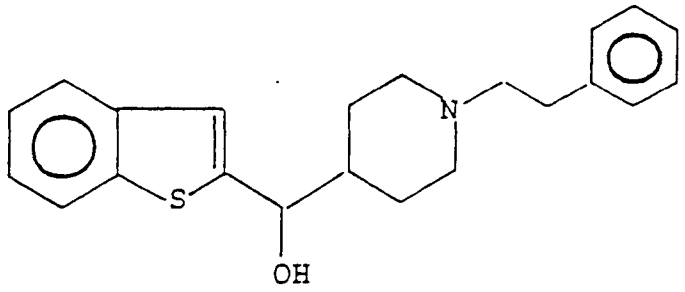
Kaavan (6) mukaiset piperidinyylitiasykliset johdannaiset voidaan muuttaa vastaaviksi kaavojen (7), (8) ja (9) mukaisiksi piperidinyylitiasyklisiksi johdannaisiksi siten kuin aikaisemmin kuvattiin reaktiokaaviossa B.

Reaktiokaaviossa C käytettäviä lähtöaineita voi alan asiantuntija helposti saada. Esimerkiksi 1-(2-fenyylietyyli)-4-piperidiinikarboksaldehydi on esitetty US-patenttijulkaisussa 5 021 428, joka liitetään tähän viitteenä.

Seuraavat esimerkit edustavat reaktiokaaviossa C kuvattuja tyypillisiä synteesejä. On ymmärrettävä, että nämä esimerkit ovat vain valaisevia eikä niitä tule pitää millään tavoin esillä olevan keksinnön suojapiiriä rajoittavina.

Esimerkki 35

α-[1-(2-fenyylietyyli)-4-piperidinyyli]-2-bentso-[b]tiofeenimetanoli



Bentso[b]tiofeeni (2,21 g, 16,38 mmol) liuotetaan vedettömään tetrahydrofuraaniin (70 ml), liuos jäähdytetään argonkehässä -78 °C:seen. Liuokseen lisätään tipoittain n-butyylilitiumia (7,21 ml 2,5 M heksaaniliuosta, 18,02 mmol) ja sitä sekoitetaan 30 minuuttia -78 °C:ssa. Sitten lisätään tipoittain 1-(2-fenyylietyyli)-4-piperidiinikarboksaldehydin (3,56 g, 16,38 mmol) liuos vedettömässä tetrahydrofuraanissa (25 ml). Seosta sekoitetaan -78 °C:ssa 2 tuntia, jäähdytyshaude poistetaan ja seoksen annetaan lämmetä tunnin ajan. Seokseen lisätään metanolia (10 ml) ja se kaadetaan kyllästettyyn NH_4Cl-vesiliuokseen (100 ml). Orgaaninen faasi erotetaan ja vesifaasi uutetaan etyyliasetaatilla. Orgaaniset faasit yhdistetään, kuivataan ($MgSO_4$) ja liuotin haihdutetaan vakuumissa. Jäännös puhdistetaan kiteyttämällä (etyyliesetaatti/heksaani), jolloin saadaan otsikon yhdiste valkeana kiteisenä kiinteänä aineena, sp. 178 °C.

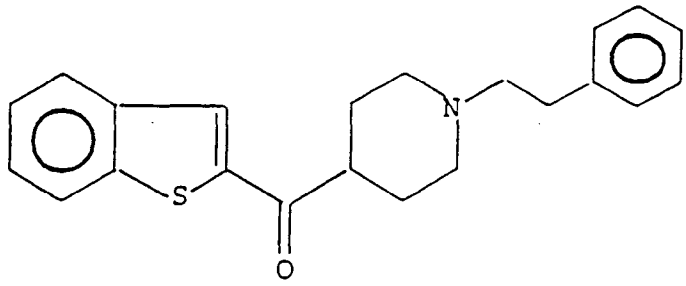
Analyysi, laskettu kaavalle $C_{22}H_{25}NOS$:

C 75,17, H 7,17, N 3,98.

Saatu: C 75,08, H 7,32, N 4,23.

Esimerkki 36

[Bentso[b]tiofen-2-yyli][1-(2-fenyylietyyli)-4-piperidinyyli]metanoni



Oksalyylikloridi (4,22 g, 33,28 mmol) liuotetaan metyleenikloridiin (200 ml), liuos jäähdytetään argonkehässä -78 °C:seen. Siihen lisätään tipoittain dimetyylisulfoksidia (5,42 g, 69,33 mmol) ja sitä sekoitetaan -78 °C:ssa 15 minuuttia. Sitten lisätään tipoittain α-[1-(2-fenyylietyyli)-4-piperidinyyli]-2-bentso[b]tiofeenimetanolin (9,75 g, 27,73 mmol) liuos dimetyylisulfoksidissa (150 ml). 30 minuutin sekoittamisen jälkeen -78 °C:ssa lisätään trietyyliamiinia (15,18 g, 0,150 mmol) ja sekoitetaan -78 °C:ssa tunnin ajan. Jäähdytyshaude poistetaan ja sekoittamista jatketaan 1,5 tuntia. Liuotin haihdutetaan vakuumissa, jäännös kiteytetään (isopropanoli), jolloin saadaan otsikon yhdiste höytymäisinä valkeina kiteinä, sp. 129 - 130 °C.

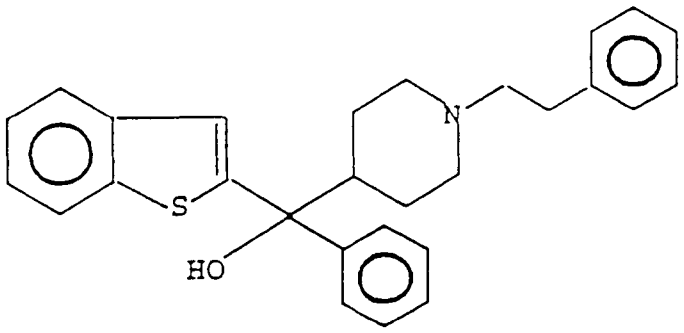
Analyysi, laskettu kaavalle $C_{22}H_{23}NOS$:

C 75,61, H 6,63, N 4,01.

Saatu: C 75,46, HH 6,63, N 3,87.

Esimerkki 37

α-[1-(2-fenyylietyyli)-4-piperidinyyli]-α-2-bentso-[b]tiofeenimetanoli



[Bentso[b]tiofen-2-yyli][1-(2-fenyylietyyli)-4-piperidinyyli]metanoni (3,5 g, 10,01 mmol) liuotetaan vedettömään tetrahydrofuraaniin (100 ml) ja liuos jäähdytetään argonkehässä -78 °C:seen. Siihen lisätään tipoittain fenyylilitiumia (6 ml 2,0 M liuosta sykloheksaani/etyylieetteriseoksessa, 12,0 mmol) ja sitä sekoitetaan -78 °C:ssa 5 tuntia. Jäähdytyshaude poistetaan ja seoksen annetaan lämmetä huoneenlämpötilaan. Seokseen lisätään kyllästettyä NH_4Cl-liuosta (100 ml) ja sitä sekoitetaan 20 minuuttia. Orgaaninen faasi erotetaan ja vesifaasi uutetaan etyyliasetaatilla. Orgaaniset faasit yhdistetään, pestään vedellä, kuivataan ($MgSO_4$) ja haihdutetaan vakuumissa. Jäännös puhdistetaan kromatografoimalla (50-%:inen etyyliasetaatti/heksaani) ja kiteyttämällä (isopropanoli), jolloin saadaan otsikon yhdiste valkeana kiinteänä aineena, sp. 144 - 146 °C.

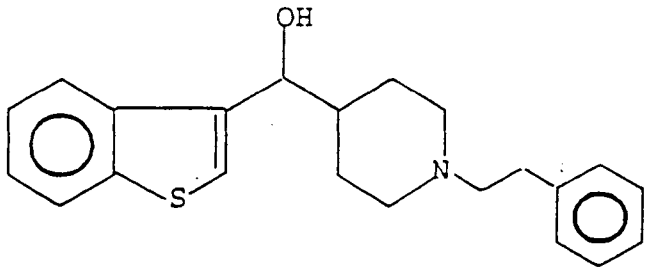
Analyysi, laskettu kaavalle $C_{28}H_{29}NOS$:

C 78,65, H 6,84, N 3,28.

Saatu: C 78,55, H 6,94, N 3,20.

Esimerkki 38

α-[1-(2-fenyylietyyli)-4-piperidinyyli]-3-bentso-[b]tiofeenimetanoli



n-Butyylilitium (9,4 ml 2,5 M heksaaniliuosta, 23,46 mmol) liuotetaan vedettömään etyylieetteriin (100 ml) ja liuos jäähdytetään argonkehässä -78 °C:seen. Siihen lisätään tipoittain 3-bromibentso[b]tiofeenin (5,0 g, 23,46 mmol) liuos vedettömässä eetterissä (50 ml). 30 minuutin sekoittamisen jälkeen lisätään tipoittain 1-(2-fenyylietyyli)-4-piperidiinikarboksaldehydin (5,10 g, 23,46 mmol) liuos vedettömässä etyylieetterissä (50 ml). Seosta sekoitetaan 5 tuntia -78 °C:ssa, jäähdytyshaude poistetaan ja sekoittamista jatketaan tunnin ajan. Seokseen lisätään kyllästettyä NH_4Cl-liuosta (150 ml) ja sitä sekoitetaan yön yli. Orgaaninen faasi erotetaan ja vesifaasi uutetaan etyylieetterillä ja metyleenikloridilla. Orgaaniset faasit yhdistetään, kuivataan ($MgSO_4$) ja liuotin haihdutetaan vakuumissa. Puhdistamalla kiteyttämällä (isopropanoli) saadaan otsikon yhdiste lähes valkeana kiinteänä aineena.

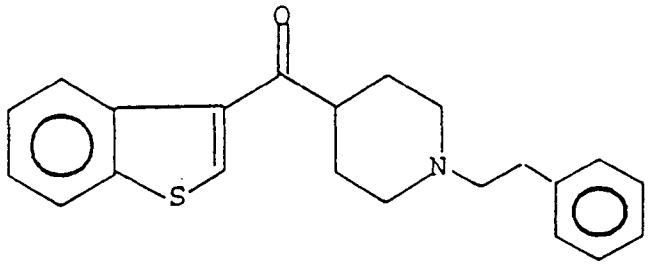
Analyysi, laskettu jaavalle $C_{22}H_{25}NOS$:

C 75,17, H 7,17, N 3,98.

Saatu: C 75,10, H 7,22, N 4,16.

Esimerkki 39

[Bentso[b]tiofen-3-yyli][1-(2-fenyylietyyli)-4-piperidinyyli]metanoni



Oksalyylikloridi (4,22 g, 33,28 mmol) liuotetaan metyleenikloridiin (200 ml), liuos jäähdytetään argonkehässä -78 °C:seen. Siihen lisätään tipoittain dimetyylisulfoksidia (5,42 g, 69,33 mmol) ja sitä sekoitetaan -78 °C:ssa 15 minuuttia. Sitten lisätään tipoittain α-[1-(2-fenyylietyyli)-4-piperidinyyli]-3-bentso[b]tiofeenimetanolin (9,75 g, 27,73 mmol) liuos dimetyylisulfoksidissa (150 ml). 30 minuutin sekoittamisen jälkeen -78 °C:ssa lisätään trietyyliamiinia (15,18 g, 0,150 mol) ja sekoitetaan -78 °C:ssa tunnin ajan. Jäähdytyshaude poistetaan ja sekoittamista jatketaan 1,5 tuntia. Liuotin haihdutetaan vakuumissa, jäännös kiteytetään (isopropanoli), jolloin saadaan otsikon yhdiste nahanruskeana jauheena, sp. 110 - 112 °C.

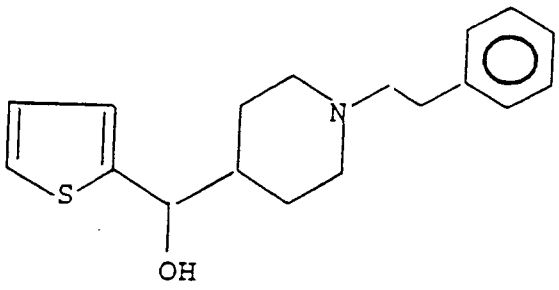
Analyysi, laskettu kaavalle $C_{22}H_{23}NOS$:

C 75,61, H 6,63, N 4,01.

Saatu: C 75,66, H 6,74, N 3,98.

Esimerkki 40

α-[1-(2-fenyylietyyli)-4-piperidinyyli]-2-tiofeenimetanoli



1-(2-fenyylietyyli)-4-piperidiinikarboksaldehydi (10,0 g, 46,02 mmol) liuotetaan vedettömään tetrahydrofuraaniin (300 ml) ja liuos jäähdytetään argonkehässä -78 °C:seen. Siihen lisätään tipoittain 2-litiotiofeenin (46,02 ml 1 M tetrahydrofuraaniliuosta, 46,02 mmol) liuos. Seokseen kaadetaan kyllästettyä NH_4Cl-liuosta, orgaaninen faasi erotetaan ja vesifaasi uutetaan etyyliasetaatilla. Orgaaniset faasit yhdistetään, kuivataan ($MgSO_4$) ja liuotin haihdutetaan vakuumissa. Puhdistamalla kromatografoimalla (etyyliasetaatti) ja kiteyttämällä (sykloheksaani) saadaan otsikon yhdiste valkeana kiinteänä aineena, sp. 123 - 125 °C.

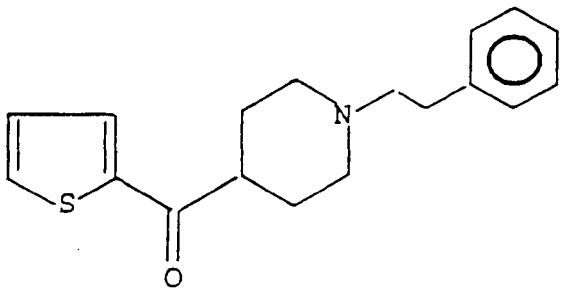
Analyysi, laskettu kaavalle $C_{18}H_{23}NOS$:

C 71,72, H 7,69, N 4,65.

Saatu: C 71,76, H 7,88, N 4,57.

Esimerkki 41

[Tiofen-2-yyli][1-(2-fenyylietyyli)-4-piperidinyyli]metanoni



Oksalyylikloridi (1,23 g, 9,67 mmol) liuotetaan metyleenikloridiin (100 ml), liuos jäähdytetään argonkehässä -78 °C:seen. Siihen lisätään tipoittain dimetyylisulfoksidia (1,43 ml) ja sitä sekoitetaan 15 minuuttia. Sitten lisätään tipoittain α-[1-(2-fenyylietyyli)-4-piperidinyyli]-2-tiofeenimetanolin (2,43 g, 8,06 mmol) liuos metyleenikloridissa (100 ml). 30 minuutin sekoittamisen jälkeen -78 °C:ssa lisätään trietyyliamiinia (6,07 ml) ja sekoitetaan -78 °C:ssa 30 minuuttia, jäähdytyshaude poistetaan ja seoksen annetaan lämmetä huoneenlämpötilaan.

Liuotin haihdutetaan vakuumissa ja jäännös jaetaan metyleenikloridiin ja veteen liukeneviin osiin. Orgaaninen faasi erotetaan ja vesifaasi uutetaan metyleenikloridilla. Yhdistetyt orgaaniset faasit pestään vedellä ja kuivataan ($MgSO_4$). Liuotin haihdutetaan vakuumissa ja kiteytetään (isopropanoli), jolloin saadaan otsikon yhdiste valkeana kiinteänä aineena, sp. 77 - 79 °C.

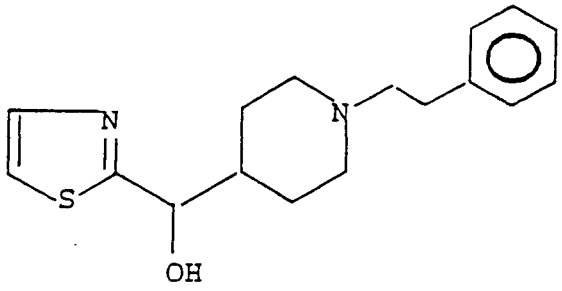
Analyysi, laskettu kaavalle $C_{18}H_{21}NOS$:

C 72,20, H 7,07, N 4,68.

Saatu: C 72,13, H 7,18, N 4,61.

Esimerkki 42

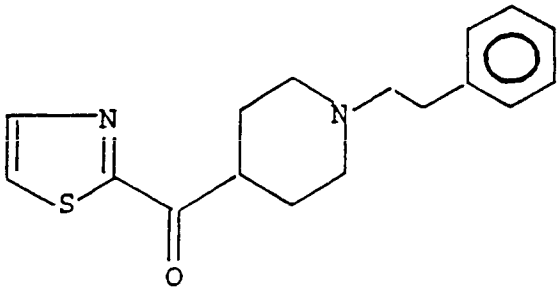
α-[1-(2-fenyylietyyli)-4-piperidinyyli]-2-tiatsolimetanoli



Valmistetaan esimerkissä 29 kuvatulla menetelmällä käyttäen 2-litiotiatsolia.

Esimerkki 43

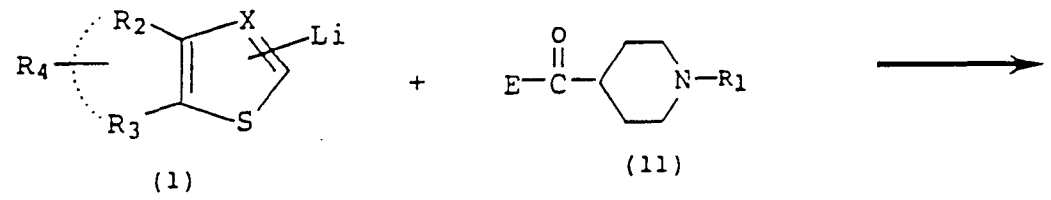
[2-Tiatsolyyli][1-(2-fenyylietyyli)-4-piperidinyyli]metanoni



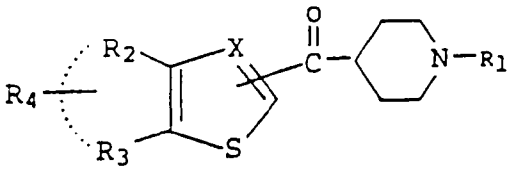
Valmistetaan esimerkissä 30 kuvatulla menetelmällä käyttäen α-[1-(2-fenyylietyyli)-4-piperidinyyli]-2-tiatsolimetanolia.

Vielä eräs yleinen synteesimenetelmä sellaisten kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa Y on -C(=O), esitetään reaktiokaaviossa D. Reaktiokaaviossa D kaikki substituentit merkitsevät aikaisemmin määriteltyä, jollei muuta osoiteta.

Reaktiokaavio D



(1) (11)



(6)

E = C_{1-4}-alkoksi tai $N(OCH_3)CH_3$

Reaktiokaavion D mukaisella synteesimenetelmällä voidaan valmmistaa kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa Y on -C(=O)-.

Esimerkiksi sopivan kaavan (1) mukaisen litiotiasyklisen johdannaisen liuos saatetaan kosketuksiin kaavan (11) mukaisen piperidinyylijohdannaisen kanssa lämpötila-alueella noin -90 °C - noin -50 °C, edullisemmin noin -78 °C. Reaktio suoritetaan tyypillisesti vedettömissä olosuhteissa sopivassa aproottisessa orgaanisessa liuottimessa, kuten tetrahydrofuraanissa. Vähäinen ylimäärä jompaakumpaa reaktanttia ei ole reaktion kannalta haitallinen. Piperidinyylijohdannaista ja bentsimidatsolijohdannaista on edullisesti reaktiovyöhykkeessä läsnä suunnilleen ekvimolaarisina määrinä. Reaktion annetaan jatkua aikana noin 20 minuutista noin 5 tuntiin, edullisemmin noin tunnin ajan. Reaktioseokseen lisätään sitten protoni-

lähdettä, kuten esimerkiksi kyllästettyä NH_4Cl-vesiliuosta tai metanolia. Saatu reaktioseos uutetaan sopivalla liuottimella, kuten etyyliasetaatilla, uute pestään vedellä, kuivataan (Na_2SO_4 tai $MgSO_4$), suodatetaan ja liuotin haihdutetaan vakuumissa. Kaavan (6) mukainen piperidinyylitiasyklinen johdannainen voidaan puhdistaa alalla tunnetuin menetelmin kuten kiteyttämällä tai kromatografoimalla siten kuin aikaisemmin reaktiokaavion A vaiheessa a kuvattiin.

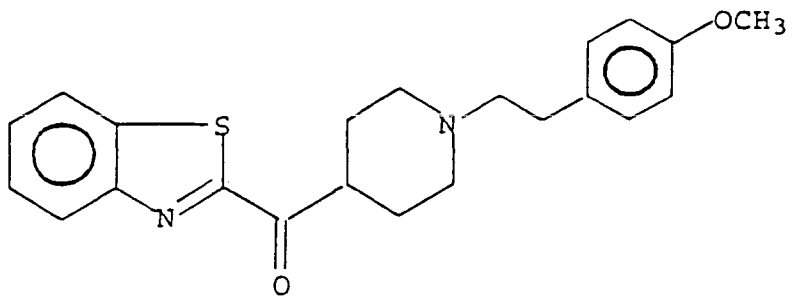
Kaavan (6) mukainen piperidinyylitiasyklinen johdannainen voidaan muuttaa vastaaviksi kaavojen (7), (8) ja (9) mukaisiksi piperidinyylitiasyklisiksi johdannaisiksi siten kuin aikaisemmin kuvattiin kaaviossa B.

Reaktiokaaviossa D käytettäviä lähtöaineita voi alan asiantuntija helposti saada. Esimerkiksi 1-[2-(4-metoksifenyyli)etyyli]-4-piperidiinikarboksyylihappo-metyyliesteri on kuvattu julkaisussa J. Org. Chem., 55, 1399, 1990.

Seuraavat esimerkit edustavat kaaviossa D kuvattuja tyypillisiä synteesejä. On ymmärrettävä, että nämä esimerkit ovat vain valaisevia eikä niitä tule pitää millään tavoin esillä olevan keksinnön suojapiiriä rajoittavina.

Esimerkki 44

[2-bentsotiatsolyyli][1-[2-(4-metoksifenyyli)etyyli]-4-piperidinyyli]metanoni



Vastatislattu bentsotiatsoli (3,41 g, 25,24 mmol) liuotetaan vedettömään tetrahydrofuraaniin (60 ml), liuos jäähdytetään argonkehässä -78 °C:seen. Siihen lisätään

tipoittain n-butyylilitiumia (15,14 ml 2,5 M heksaaniliuosta, 37,86 mmol) ja sitä sekoitetaan lyhyesti -78 °C:ssa. Sitten lisätään tipoittain 1-[2-(4-metoksifenyyli)etyyli]-4-piperidiinikarboksyylihappo-metyyliesterin (7,0 g, 25,24 mmol) liuos vedettömässä tetrahydrofuraanissa (40 ml). 1 tunnin sekoittamisen jälkeen -78 °C:ssa seokseen lisätään metanolia (5 ml) ja se kaadetaan kyllästettyyn NH_4Cl-liuokseen (100 ml). Reaktioseos suodatetaan, orgaaninen faasi erotetaan ja vesifaasi uutetaan etyyliasetaatilla. Yhdistetyt orgaaniset faasit pestään vedellä ja kyllästetyllä NaCl-liuoksella ja kuivataan ($MgSO_4$) ja liuotin haihdutetaan vakuumissa. Jäännös puhdistetaan kromatografisesti (etyyliasetaatti) ja kiteyttämällä (sykloheksaani), jolloin saadaan otsikon yhdiste vaaleankeltaisena jauheena, sp. 118 - 120 °C.

Analyysi, laskettu kaavalle $C_{22}H_{24}N_2O_2S$:

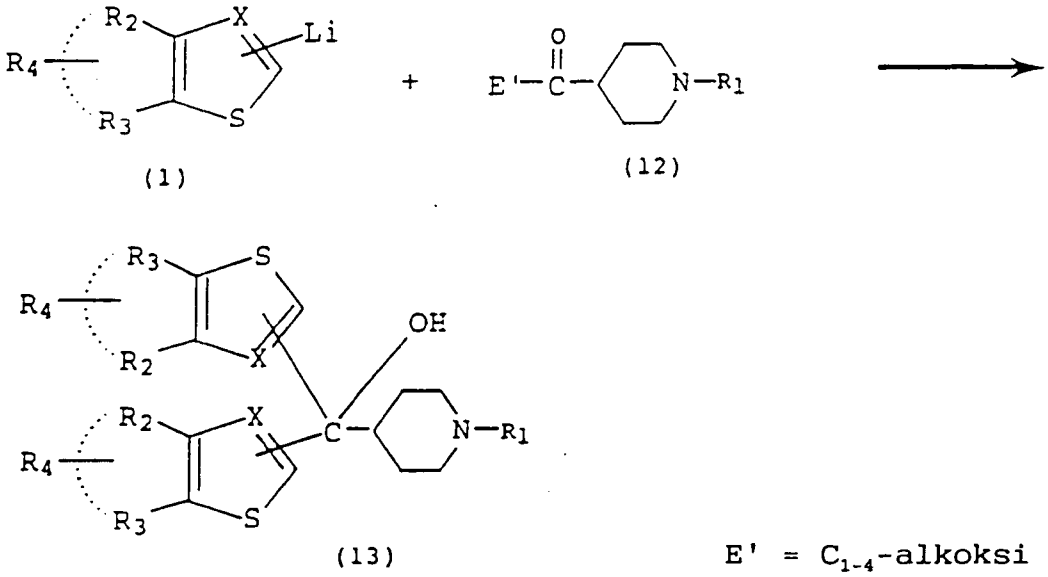
C 69,44, H 6,36, N 7,36.

Saatu: C 69,65, H 6,51, N 7,21.

Esimerkissä 10 on esitetty vaihtoehtoinen menetelmä tämän yhdisteen valmistamiseksi.

Yleinen synteesimenetelmä sellaisten kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa Y on -C(B)(OH)-, jossa kaavan I mukaisen yhdisteen B ja tiasyklinen osa ovat identtiset, esitetään reaktiokaaviossa E. Reaktiokaaviossa E kaikki substituentit merkitsevät aikaisemmin määriteltyä, jollei muuta osoiteta.

Reaktiokaavio E



(1) (12) (13)

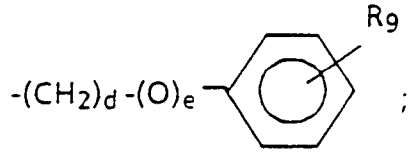
E' = C_{1-4}-alkoksi

Sopiva kaavan (1) mukainen litiotiasyklinen johdannainen saatetaan reagoimaan kaavan (12) mukaisen piperidinyylijohdannaisen kanssa, jolloin saadaan vastaava kaavan (13) mukainen bis(tiasyklinen)-tert-alkoholijohdannainen.

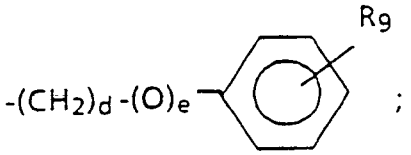
Esimerkiksi sopivan kaavan (1) mukaisen litiotiasyklisen johdannaisen liuos saatetaan kosketuksiin kaavan (12) mukaisen piperidinyylijohdannaisen kanssa lämpötila-alueella noin -90 °C - noin -50 °C, edullisemmin noin -78 °C. Reaktio suoritetaan tyypillisesti vedettömissä olosuhteissa sopivassa aproottisessa orgaanisessa liuottimessa, kuten tetrahydrofuraanissa. Piperidinyylijohdannaista ja litiotiasyklistä johdannaista on edullisesti reaktiovyöhykkeessä läsnä suunnilleen suhteessa 1:2. Reaktion annetaan jatkua aikana noin 20 minuutista noin 5 tuntiin, edullisemmin noin 2 tuntia. Reaktioseokseen lisätään sitten protonilähdettä, kuten esimerkiksi kyllästettyä NH_4Cl-vesiliuosta tai metanolia. Saatu reaktioseos uutetaan sopivalla liuottimella, kuten etyyliasetaatilla, uute pestään vedellä, kuivataan (Na_2SO_4 tai $MgSO_4$), suodatetaan ja liuotin haihdutetaan vakuumissa. Kaavan (13) mukainen bis-

(tiasyklinen)-tert-alkoholijohdannainen voidaan puhdistaa alalla tunnetuin menetelmin kuten kiteyttämällä tai kromatografoimalla siten kuin aikaisemmin reaktiokaavion A vaiheessa a kuvattiin.

Vaihtoehtoisesti sellaisia kaavan (13) mukaisia bis(tiasyklisiä)-tert-alkoholijohdannaisia, joissa R_1 on $-(CH_2)_n-Z-(CH_2)_mCOR_5$, jossa R_5 on OH tai



jossa R_9 on CO_2R_{11} ja R_{11} on H, voidaan valmistaa sopivista kaavan (13) mukaisista bis(tiasyklisistä)-tert-alkoholijohdannaisista, joissa R_1 on $-(CH_2)_n-Z-(CH_2)_mCOR_5$, jossa R_5 on C_{1-4}-alkoksi tai



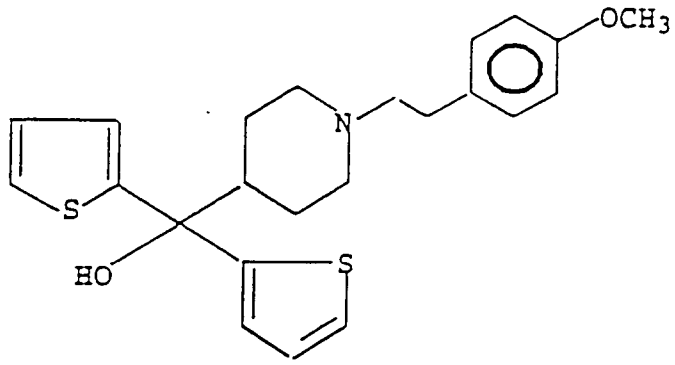
jossa R_9 on CO_2R_{11} ja R_{11} on C_{1-4}-alkyyli, alalla tunnetulla esterin hydrolyysireaktiolla.

Reaktiokaaviossa E käytettäviä lähtöaineita voi alan asiantuntija helposti saada.

Seuraavat esimerkit edustavat kaaviossa E kuvattuja tyypillisiä synteesejä. On ymmärrettävä, että nämä esimerkit ovat vain valaisevia eikä niitä tule pitää millään tavoin esillä olevan keksinnön suojapiiriä rajoittavina.

Esimerkki 45

α-[1-[2-(4-metoksifenyyli)etyyli]-4-piperidinyyli]-α-(tiofen-2-yyli)-2-tiofeenimetanoli



1-[2-(4-metoksifenyyli)etyyli]-4-piperidiinikarboksyylihappo-metyyliesteri (4,0 g, 14,42 mmol) liuotetaan vedettömään tetrahydrofuraaniin (100 ml), liuos jäähdytetään argonkehässä -78 °C:seen. Siihen lisätään tipoittain 2-litiotiofeenia (14,42 ml 1 M tetrahydrofuraaniliuosta, 14,42 mmol) ja sitä sekoitetaan -78 °C:ssa 3 tuntia. Lisätään uusi erä 2-litiotiofeenia (14,42 ml 1 M tetrahydrofuraaniliuosta, 14,42 mmol) ja sekoitetaan -78 °C:ssa 2 tuntia. Jäähdytyshaude poistetaan ja seoksen annetaan lämmetä huoneenlämpötilaan. Seokseen kaadetaan kyllästettyä NH_4Cl-liuosta (100 ml), orgaaninen faasi erotetaan ja vesifaasi uutetaan etyyliasetaatilla. Orgaaniset faasit yhdistetään, kuivataan ($MgSO_4$) ja liuotin haihdutetaan vakuumissa. Puhdistamalla kromatografoimalla (etyyliasetaatti) ja kiteyttämällä (etyyliasetaatti) saadaan otsikon yhdiste höytymäisinä valkeina kiteinä, sp. 153 - 155 °C.

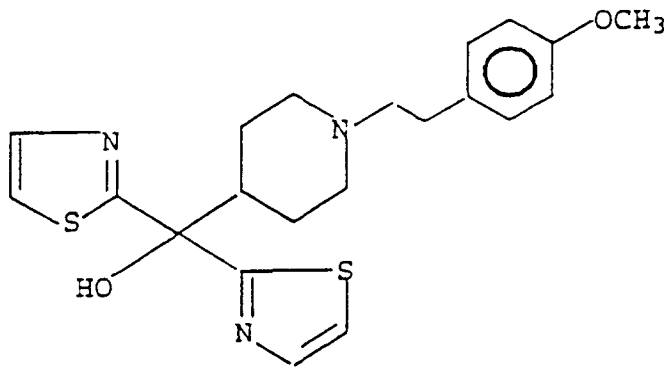
Analyysi, laskettu kaavalle $C_{23}H_{27}NO_2S_2$:

C 66,79, H 6,58, N 3,39.

Saatu: C 66,68, H 6,40, N 3,49.

Esimerkki 46

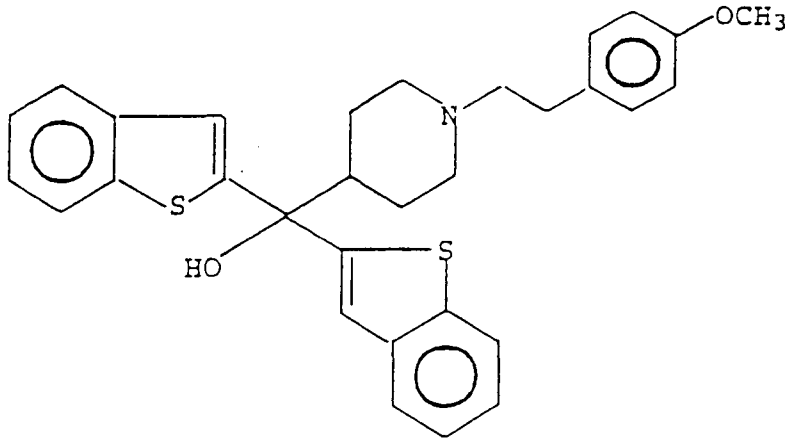
α-[1-[2-(4-metoksifenyyli)etyyli]-4-piperidinyyli]-α-(2-tiatsolyyli)-2-tiatsolimetanoli



Yhdiste valmistetaan esimerkissä 34 kuvatulla tavalla käyttäen 2-litiotiatsolia.

Esimerkki 47

α-[1-[2-(4-metoksifenyyli)etyyli]-4-piperidinyyli]-α-(bentso[b]tiofen-2-yyli)-2-bentso[b]tiofeenimetanoli



Bentso[b]tiofeeni (10,0 g, 74,5 mmol) liuotetaan vedettömään tetrahydrofuraaniin (100 ml), liuos jäähdytetään argonkehässä -78 °C:seen. Siihen lisätään tipoittain n-butyylilitiumia (32,79 ml, 81,79 ml) ja sitä sekoitetaan vähän aikaa. Sitten lisätään tipoittain 1-[2-(4-metoksifenyyli)etyyli]-4-piperidiinikarboksyylihappo-metyyliesterin (20,67 g, 74,52 mmol) liuos vedettömässä tetrahydrofuraa-

nissa (200 ml) ja sekoitetaan -78 °C:ssa 1,5 tuntia. Seokseen lisätään kyllästettyä NH_4Cl-liuosta (100 ml), orgaaninen faasi erotetaan ja vesifaasi uutetaan etyyliasetaatilla. Orgaaniset faasit yhdistetään, kuivataan ($MgSO_4$) ja liuotin haihdutetaan vakuumissa. Puhdistamalla kromatografoimalla (50-%:inen etyyliasetaatti/heksaani) ja kiteyttämällä (isopropanoli) saadaan otsikon yhdiste valkeana kiinteänä aineena, sp. 168 - 179 °C.

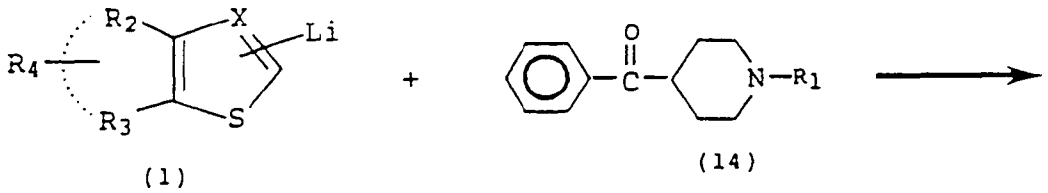
Analyysi, laskettu kaavalle $C_{23}H_{25}NO_2S$:

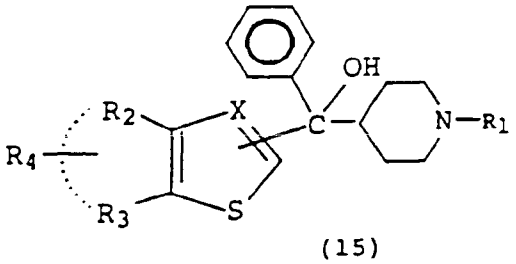
C 72,79, H 6,64, N 3,69.

Saatu: C 72,34, H 6,15, N 2,63.

Vielä eräs yleinen synteesimenetelmä sellaisten kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa Y on -C(OH)(fenyyli)-, esitetään reaktiokaaviossa F. Reaktiokaaviossa F kaikki substituentit merkitsevät aikaisemmin määriteltyä, jollei muuta osoiteta.

Reaktiokaavio F

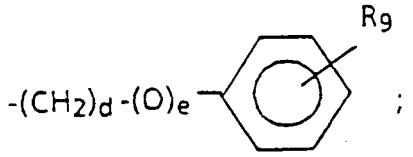




Esimerkiksi sopivan kaavan (1) mukaisen litiotiasyklisen johdannaisen liuos saatetaan kosketuksiin kaavan (14) mukaisen piperidinyylijohdannaisen kanssa lämpötila-alueella noin -90 °C - noin -50 °C, edullisemmin noin

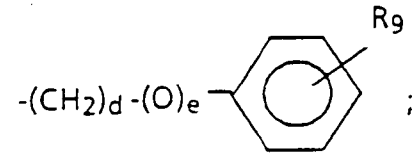
-78 °C. Reaktio suoritetaan tyypillisesti vedettömissä olosuhteissa sopivassa aproottisessa orgaanisessa liuottimessa, kuten tetrahydrofuraanissa. Piperidinyylijohdannaista ja litiotiasyklistä johdannaista on edullisesti reaktiovyöhykkeessä läsnä suunnilleen ekvimolaarisina määrinä. Jommankumman reaktantin vähäinen ylimäärä ei ole reaktion kannalta haitallinen. Reaktion annetaan jatkua aikana noin 20 minuutista noin 5 tuntiin, edullisemmin noin 2 tuntia. Reaktioseokseen lisätään sitten protoniläh-dettä, kuten esimerkiksi kyllästettyä NH_4Cl-vesiliuosta tai metanolia. Saatu reaktioseos uutetaan sopivalla liuottimella, kuten etyyliasetaatilla, uute pestään vedellä, kuivataan (Na_2SO_4 tai $MgSO_4$), suodatetaan ja liuotin haihdutetaan vakuumissa. Kaavan (15) mukainen piperidinyylitiasyklinen-johdannainen voidaan puhdistaa alalla tunnetuin menetelmin kuten kiteyttämällä tai kromatografoimalla siten kuin aikaisemmin reaktiokaavion A vaiheessa a kuvattiin.

Vaihtoehtoisesti sellaisia kaavan (15) mukaisia piperidinyylitiasyklisiä-johdannaisia, joissa R_1 on $-(CH_2)_n-Z-(CH_2)_mCOR_5$, jossa R_5 on OH tai



;

jossa R_9 on CO_2R_{11} ja R_{11} on H, voidaan valmistaa sopivista kaavan (13) mukaisista tiasyklisistä johdannaisista, joissa R_1 on $-(CH_2)_n-Z-(CH_2)_mCOR_5$, jossa R_5 on C_{1-4}-alkoksi tai



;

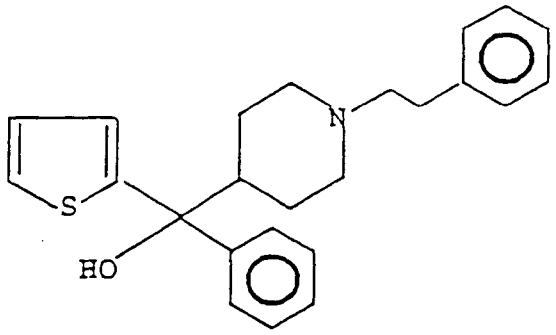
jossa R_9 on CO_2R_{11} ja R_{11} on C_{1-4}-alkyyli, alalla tunnetulla esterin hydrolyysireaktiolla.

Reaktiokaaviossa E käytettäviä lähtöaineita voi alan asiantuntija helposti saada. Esimerkiksi fenyyli-[1-(2-fenyylietyyli)-4-piperidinyyli]metanoni·HCl ja α-[1-(2-fenyylietyyli)-4-piperidinyyli]fenyylimetanoli·HCl on esitetty US-patenttijulkaisussa 5 021 428, joka liitetään tähän viitteenä.

Seuraavat esimerkit edustavat kaaviossa F kuvattuja tyypillisiä synteesejä. On ymmärrettävä, että nämä esimerkit ovat vain valaisevia eikä niitä tule pitää millään tavoin esillä olevan keksinnön suojapiiriä rajoittavina.

Esimerkki 48

α-[1-(2-fenyylietyyli]-4-piperidinyyli]-α-fenyyli-2-tiofeenimetanoli



Sekoitetaan yhteen fenyyli-[1-(2-fenyylietyyli)-4-piperidinyyli]metanoni·HCl (5,0 g, 15,16 mmol), 1 N NaOH-liuos (100 ml) ja metyleenikloridi (250 ml) ja seosta sekoitetaan yön yli huoneenlämpötilassa. Orgaaninen faasi erotetaan ja vesifaasi uutetaan metyleenikloridilla. Orgaaniset faasit yhdistetään, kuivataan ($MgSO_4$) ja liuotin haihdutetaan vakuumissa, jolloin saadaan fenyyli-[1-(2-fenyylietyyli]-4-piperidinyyli]metanoni.

Fenyyli-[1-(2-fenyylietyyli]-4-piperidinyyli]metanoni (4,45 g, 15,16 mmol) liuotetaan vedettömään tetrahydrofuraaniin (40 ml), liuos jäähdytetään argonkehässä -78 °C:seen. Siihen lisätään tipoittain 2-litiotiofeenia (15,16 ml 1 M tetrahydrofuraaniliuosta, 15,16 mmol) ja sitä sekoitetaan -78 °C:ssa 1,5 tuntia. Seokseen lisätään

kyllästettyä NH_4Cl-liuosta, orgaaninen faasi erotetaan ja vesifaasi uutetaan etyylieetterillä. Orgaaniset faasit yhdistetään, kuivataan ($MgSO_4$) ja liuotin haihdutetaan vakuumissa. Puhdistamalla kromatografoimalla (50-%:inen etyyliasetaatti/heksaani) ja kiteyttämällä (sykloheksaani) saadaan otsikon yhdiste valkeana kiteisenä aineena, sp. 143 - 144 °C.

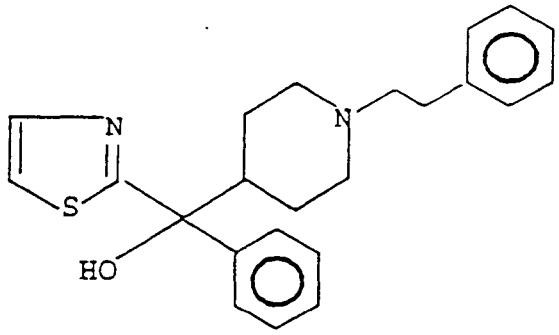
Analyysi, laskettu kaavalle $C_{24}H_{27}NOS$:

C 76,35, H 7,21, N 3,71.

Saatu: C 76,34, H 7,32, N 3,59.

Esimerkki 49

α-[1-(2-fenyylietyyli]-4-piperidinyyli]-α-fenyyli-2-tiatsolimetanoli



Valmistetaan esimerkissä 37 kuvatulla menetelmällä käyttäen 2-litiotiatsolia.

Esillä olevan keksinnön yhdisteet ovat käyttökelpoisia ei-nukuttavina H_1-antihistamiineina ja välittäjäaineen vapautumista estävinä aineina ja niitä voidaan siten käyttää erilaisten allergisten sairauksien hoitamiseen, kuten allergisen nuhan, vuodenaikanuhan, allergisten ihotautien, kuten akuutin nokkosrokon, atooppisen ihotulehduksen, kosketusihottuman, ruuansulatuselinten allergioiden, jotka voivat aiheutua joko ruuan tai lääkkeiden nauttimisesta, allergisten keuhkosairauksien, silmäallergioiden, hyönteisten puremien ja yliherkkyyden hoitamiseen sekä myös keuhkoputkikouristusten estämiseen. Näitä tauti-

tiloja ja sairauksia voidaan helpottaa antamalla hoitoa tarvitsevalle potilaalle kaavan I mukaista yhdistettä sellaisena määränä, joka on riittävä sairauden tai tautitilan hoitamiseen, kuten allergisen sairauden vastaisena määränä.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden ollessa myös serotoniini-$5HT_2$-antagonisteja niitä voidaan käyttää erilaisten tautitilojen ja sairauksien hoitamiseen, kuten ahdistuksen, vaihtelevien kipujen, anorexia nervosan, Raynaudin ilmiön, katkokävelyn ja sepelvaltimon tai ääreisverisuonien kouristusten hoitamiseen. Näitä yhdisteitä voidaan käyttää myös myöhäisen uudelleenahtautumisen hoitamiseen ja valtimonkovetustaudin kehittymisen estämiseen. Yhdisteet ehkäisevät verisuonien sileiden lihasten soluliikakasvua. Niitä tulisi antaa ennaltaehkäisevänä lääkkeenä tämän tautitilan kehittymistä estämään. Näitä tautitiloja ja sairauksia voidaan lievittää antamalla hoidon tarpeessa olevalle potilaalle kaavan I mukaista yhdistettä sairauden tai tautilan hoitamiseen riittävä määrä, kuten ahdistuksen tai tuskaisuuden vastainen määrä tai antianoreksinen määrä. Tämä voidaan määritellä myös sellaisen potilaan sairauden hoitamiseen riittäväksi määräksi, jonka sairauteen $5HT_2$-reseptori-antagonisti vaikuttaa. Tämä määrä on annosalueella, jolla yhdisteellä on serotoniini-$5HT_2$-antagonistisia ominaisuuksia.

Eräs menetelmä kaavan I mukaisten yhdisteiden käyttökelpoisuuden osoittamiseksi antiallergisina aineina esitetään seuraavassa testikuvauksessa. Yhdelle 10 marsun ryhmälle annetaan suun kautta noin 0,1 - noin 100 mg/kg koeyhdistettä. Kontrolliryhmän 10 marsua saavat suun kautta saman tilavuusmäärän kuljetinta (0,5 % metyyliselluloosaa ja 1 % etanolia sisältävä liuos). Molempien ryhmien eläimet nukutetaan ja eläinten selkäalueen karvat ajetaan. Tuntia myöhemmin molemmille ryhmille annetaan suonensisäisenä injektiona 1-%:ista Evans Blue Dye -liuosta (1 ml)

kaulalaskimoon. Välittömästi väriaineinjektion jälkeen kummallekin ryhmälle annetaan intradermaalisina injektioina selkäalueelle histamiini-difosfaattia (1 µg/0,1 ml) histamiininäppylöiden tuottamiseksi. 20 minuuttia histamiini-injektion jälkeen eläimet tapetaan ja näppylän pinta-ala lasketaan näkyviin tulleen näppylän halkaisijasta. Yhdisteellä katsotaan olevan antihistamiinista aktiivisuutta, jos lääkkeellä käsitellyn ryhmän näppyläpinta-ala on tilastollisesti pienempi kuin kontrolliryhmän näppyläpinta-ala.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden antiallergisen vaikutuksen testaamiseen voidaan käyttää mitä tahansa muuta menetelmää. Katso esimerkiksi: Van Rossum, J. M., Arch. Int. Pharmacodyn. 143: 299 (1963); Chang, R. S. L. et al., Histamine H_1 Receptors in Brain Labeled with [^{3}H] Mepyramine., Eur. J. Pharmacol. 48: 463 - 464 (1978). Välittäjäaineen vapautumisen estäminen voidaan testata joidenkin julkaistujen menetelmien mukaisesti, joista eräs on: Yanagihara, Y., Abe, T., Kuroda, T. ja Shida, T., Immunopoharmacological actions of the new antiallergic drug bytyl-3'-(1H-tetrazol-5-yl)oxamilate. Arzneim.-Forsch. 38: 80-83 (1988).

Samoin kaavan I mukaisten yhdisteiden $5HT_2$-antagonismi voidaan testata millä tahansa sopivalla menetelmällä. Yhdisteiden kyky ehkäistä serotoniinin vaikutuksia $5HT_2$-reseptorissa voidaan osoittaa Peroutkan et al. julkaisussa Mol. Pharmacol., vol. 16, sivut 687 - 699 (1979), kuvaamalla spiroperidoli-sidontakokeella. Tässä kokeessa $5HT_2$-reseptorit altistetaan sekä [^{3}H]-spiroperidolille (aine, jolla tiedetään olevan spesifistä affiniteettia reseptorin suhteen) että koeyhdisteelle. [^{3}H]-spiroperidolin reseptoriin sitoutumisasteen vähenemisen määrä osoittaa koeyhdisteen affiniteettia $5HT_2$-reseptorin suhteen.

Yhdisteiden kyky ehkäistä $5HT_2$-reseptoreja aivoissa in vivo voidaan osoittaa Friedmanin et al. julkaisussa

Commun. Psychopharmacol., vol. 3, sivut 89 - 92, kuvaamalla 5-DMT-päännykimistestillä. Hiirille annettu 5-metoksi-N,N-dimetyylitryptamiini (DMT) aiheuttaa tyypillisesti hiirille karakteristisia päännykimisiä. Tässä kokeessa hiirille annetaan 5-DMT:a ja koeyhdistettä. Hiirien päännykimisten poisjäämisen katsotaan ennustavan koeyhdisteen kykyä ehkäistä $5HT_2$-reseptoria in vivo.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden allergisissa sairauksissa käytetty määrä riippuu hoidettavasta taudista, taudin vakavuudesta, potilaan tilasta, lääkkeen annostustavasta ja monista muista alalla hyvin tunnetuista olosuhteista. Tyypillisesti kaavan I mukaisten yhdisteiden antiallerginen määrä on noin 0,01 mg/kg - noin 120 mg/kg päivässä. Tämä annos voidaan jakaa päivän mittaan annetuiksi useammiksi osa-annoksiksi halutusta tuloksesta riippuen. Tämä on myös annos, jota käytetään erikseen antihistamiinina ja annos, jota käytetään erikseen välitysaineen vapautumisen estoaineena.

Samoin annosalue, jolla nämä yhdisteet osoittavat kykyä salvata serotoniinin vaikutuksia $5HT_2$-reseptorissa, voi vaihdella riippuen kulloinkin annostetusta yhdisteestä, hoidettavasta sairaudesta tai tautilasta tai sen vakavuudesta, potilaasta, potilaan kärsimistä muista piilevistä tautitiloista ja potilaan mahdollisesti samanaikaisesti saamasta muusta lääkityksestä. Yleensä nämä yhdisteet osoittavat serotoniini-$5HT_2$-antagonistisia ominaisuuksia annosalueella noin 0,001 - noin 4 mg potilaan paino-kg:aa kohti päivässä. Yhdisteitä voidaan näiden tulosten saamiseksi antaa suun kautta tai ruuansulatuskanavan ulkopuolisesti.

"Hoitaminen" tarkoittaa yhdisteen kykyä vähentää tautiin liittyviä vakavia oireita tai lievittää niitä tai yhdisteiden käyttöä ennaltaehkäisevästi.

Keksinnön mukaisia yhdisteitä annetaan tällaista terapiaa tarvitsevalle potilaalle. "Potilas" tarkoittaa

nisäkästä, kuten marsua tai muuta jyrsijää, koiraa, kissaa tai ihmistä. Lääke voidaan annostella millä tahansa alalla tunnetulla sopivalla tavalla kuten suun kautta, poskessa tai kielen alla pitäen, ruuansulatuskanavan ulkopuolisesti, paikallisesti, silmiin lisättynä tai hengitettynä.

Farmaseuttiset koostumukset voidaan valmistaa käyttäen alalla tunnettuja menetelmiä. Tyypillisesti tietyn sairauden hoitamimseen tarvittava tehokas määrä yhdistettä annetaan seoksena farmaseuttisesti hyväksyttävän kantaja-aineen kanssa.

Suun kautta otettaviksi yhdisteet voidaan formuloida kiinteiksi tai nestemäisiksi valmisteiksi kuten kapseleiksi, tabelteiksi, pastilleiksi, jauheiksi, suspensioiksi tai emulsioiksi. Kiinteät yksikköannosmuodot voivat olla tavallisia gelatiinityyppisiä kapseleita, jotka sisältävät esimerkiksi pinta-aktiivisia aineita, luistoaineita ja inerttejä täyteaineita, kuten laktoosia, sakkaroosia ja maissitärkkelystä, tai ne voivat olla hidastetusti vaikuttavaa ainetta vapauttavia valmisteita. Toisena toteutusmuotona kaavan I mukaiset yhdisteet voidaan tabletoida käyttäen tavanomaisia tablettiperusaineita, kuten laktoosia, sakkaroosia ja maissitärkkelystä ja yhdessä sideaineiden, kuten akaasiakumin, maissitärkkelyksen tai gelatiinin, hajoamista edistävien aineiden, kuten perunatärkkelyksen tai algiinihapon, ja voiteluaineiden, kuten stеariinihapon tai magnesiumstearaatin kanssa. Nestemäiset preparaatit valmistetaan liuottamalla aktiviinen aineosa vesipitoiseen tai vettä sisältämättömään farmaseuttisesti hyväksyttävään liuottimeen, joka voi myös sisältää alalla tunnettuja suspendointiaineita, makeutusaineita, makuaineita ja säilytysaineita.

Ruuansulatuskanavan ulkopuoliseen annostukseen yhdisteet voidaan liuottaa fysiologisesti hyväksyttävään kantaja-aineeseen ja annostella joko liuoksena tai suspensiona. Esimerkkejä sopivista farmaseuttisista kantaja-ai-

neista ovat vesi, suolaliuos, dekstroosiliuokset, fruktoosiliuokset, etanoli tai eläin- tai kasviöljyt tai alkuperältään synteettiset öljyt. Farmaseuttinen kantaja-aine voi myös sisältää alalla tunnettuja säilytysaineita, puskureita jne.

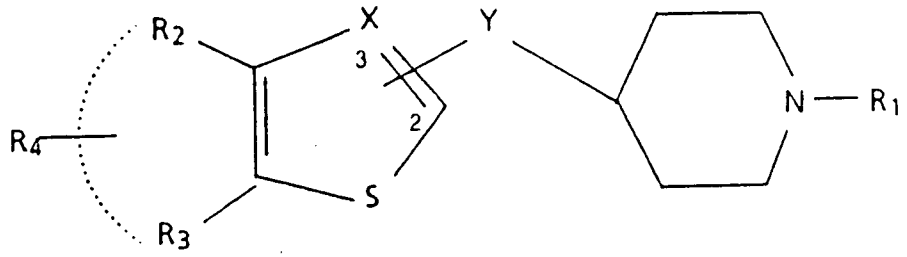
Nenän kautta annostettaviksi yhdisteet voidaan liuottaa fysiologisesti hyväksyttävään farmaseuttiseen kantaja-aineeseen ja annostaa liuoksena. Esimerkkejä sopivista kantaja-aineista ovat vesi, suolaliuos ja vesipitoiset alkoholiliuokset. Farmaseuttinen kantaja-aine voi myös sisältää alalla tunnettuja säilytysaineita, puskureita jne.

Paikalliseen käyttöön yhdisteet voidaan sisällyttää alalla tunnetulla tekniikalla sopivaan paikallisesti käytettävään kantaja-aineeseen. Esimerkkejä sopivista paikallisista kantaja-aineista ovat öljypitoiset perusaineet, kuten valkovaseliini, absorptioperusaineet, kuten hydrofiilinen vaseliini, emulsioperusaineet, kuten lanoliini ja vesiliukoiset perusaineet, kuten polyetyleeniglykolivoide.

Inhalaatioterapiassa käytettäviksi yhdisteet voidaan sisällyttää vesipitoiseen alkoholiliuokseen, joka sisältää ponneaineena fluorihiilivetyä ja on pakattu sopivaan annostuslaitteeseen, kuten alalla tunnetaan.

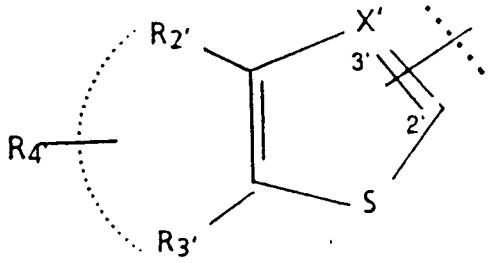
Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten piperidinyylitiasyklisen yhdisteen ja sen optisten isomeerien tai farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen valmistamiseksi, jonka kaava on



jossa

Y on $-C(=O)-$, $-C(=CH_2)-$, $-C(H)(OH)-$, $-C(OH)$fenyyli- tai $-C(B)(OH)$, jossa B on

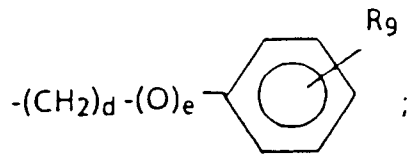


, ja

Y on liittynyt heterosyklin asemaan 2 tai 3, ja kun Y on $-C(B)(OH)$, niin B on liittynyt asemiin 2' tai 3';

X ja X' ovat samoja tai erilaisia ja tarkoittavat C-atomia, CH-ryhmää tai N-atomia, sillä edellytyksellä, että kun Y on liittynyt 3- tai 3'-asemaan, niin X ja X' ovat molemmat C-atomeja, ja kun Y on liittynyt 2- tai 2'-asemaan, niin X ja X' ovat samoja tai erilaisia ja tarkoittavat CH-ryhmää tai N-atomia;

R_1 on $-(CH_2)_n-Z-(CH_2)_mCOR_5$, $-C(O)R_8$ tai



;

R_2, R_3, R_2' ja R_3' ovat samoja tai erilaisia ja tarkoittavat vetyä tai C_{1-4}-alkyyliä, tai kun R_2 ja R_3 yhdessä ja vastaavasti R_2' ja R_3' yhdessä liittyvät atomeihin, joihin R_2 ja R_3 ja vastaavasti R_2' ja R_3' ovat liittyneet, niin kumpikin muodostaa fenyyliryhmän, jossa on vastaavasti substituenttina R_4 tai R_4';

Z on sidos, O tai S;

R_4 tai R_4' ovat samoja tai erilaisia ja tarkoittavat vetyä, klooria, fluoria, C_{1-4}-alkyyliä tai C_{1-4}-alkoksia;

R_5 on OH, C_{1-4}-alkoksi tai $-NR_6R_7$;

R_6 ja R_7 ovat samoja tai erilaisia ja tarkoittavat H-atomia tai C_{1-4}-alkyyliä;

R_8 on C_{1-4}-alkyyli tai C_{1-4}-alkoksi;

R_9 on H, C_{1-4}-alkyyli, C_{1-4}-alkoksi, OH, kloori, bromi, fluori, $-CF_3$-, $-NHC(O)R_{10}$ tai CO_2R_{11};

R_{10} on C_{1-4}-alkyyli tai C_{1-4}-alkoksi;

R_{11} on vety tai C_{1-4}-alkyyli;

n on kokonaisluku 0 - 3 sillä edellytyksellä, että kun Z ei ole sidos, niin n on kokonaisluku 2 - 3;

m on kokonaisluku 1 - 3;

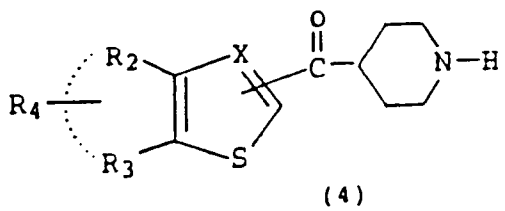
d on kokonaisluku 1 - 5; ja

e on nolla tai 1, sillä edellytyksellä, että kun e on 1: d on kokonaisluku 2 - 5; ja

X on N tai R_2 ja R_3 muodostavat fenyyliryhmän atomien kanssa, joihin R_2 ja R_3 liittyvät; tai X on N ja R_2 ja R_3 muodostavat fenyyliryhmän atomien kanssa, joihin R_2 ja R_3 liittyvät,

t u n n e t t u siitä, että

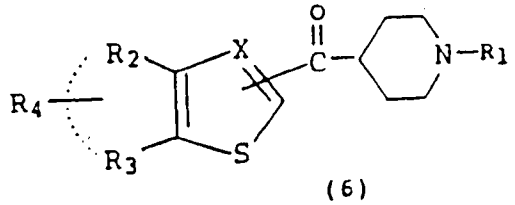
(a) kaavan (3) mukaisesta yhdisteestä poistetaan suojaryhmä, jolloin saadaan yhdiste, jonka kaava on (4)



(4)

jossa symbolit merkitsevät edellä määriteltyä;

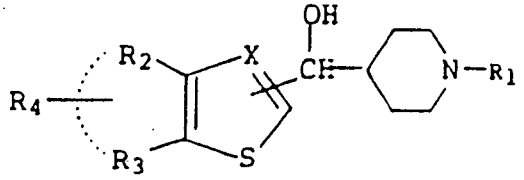
(b) valinnaisesti kaavan (4) mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan yhdisteen R_1'-Hal kanssa sopivan emäksen läsnä ollessa, jolloin saadaan yhdiste, jonka kaava on (6)



(6)

jossa symbolit merkitsevät edellä määriteltyä ja jossa Hal on Cl, Br tai I;

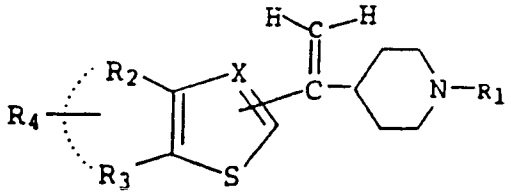
(c) valinnaisesti kaavan (4) mukaisen yhdisteen karbonyylifunktio pelkistetään pelkistysaineella, jolloin saadaan yhdiste, jonka kaava on (7)



(7)

jossa symbolit merkitsevät edellä määriteltyä;

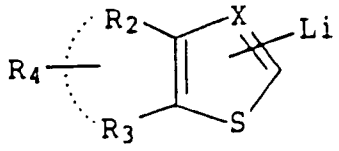
(d) valinnaisesti kaavan (4) mukaisen yhdisteen karbonyylifunktio muutetaan etenyleeniryhmäksi saattamalla kaavan (7) mukainen yhdiste reagoimaan sopivan ylidin kanssa, jolloin saadaan yhdiste, jonka kaava on (8)



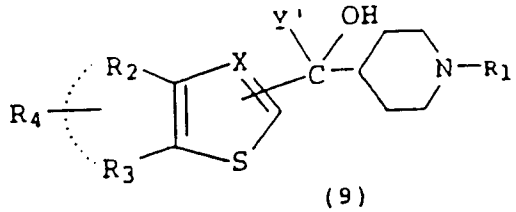
(8)

jossa symbolit merkitsevät edellä määriteltyä;

(e) valinnaisesti kaavan (6) mukaisen yhdisteen karbonyylifunktio muutetaan fenyyli-tert-alkoholiksi tai tiasykliseksi-tert-alkoholiksi reaktiossa fenyylilitiumin kanssa tai yhdisteen kanssa, jonka kaava on

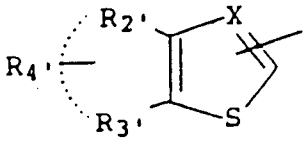


jolloin saadaan yhdiste, jonka kaava on (9)



(9)

jossa symbolit merkitsevät edellä määriteltyä ja Y' on fenyyli tai ryhmä, jonka kaava on



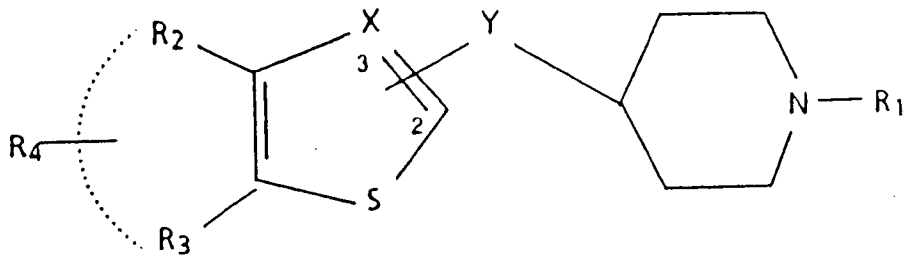
jossa symbolit merkitsevät edellä määriteltyä; tai

(f) valinnaisesti valmistetaan kaavan I mukaisen yhdisteen farmaseuttisesti hyväksyttävä additiosuola.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaann [2-bentsotiatsolyyli][1-[2-(4-metoksifenyyli)etyyli]-4-piperidinyyli]-metanoni tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä additiosuola.

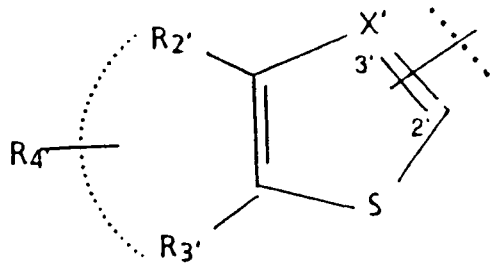
Patentkrav:

1. Förfarande för framställning av en terapeutiskt användbar piperidinyltiacyklisk förening och dess optiska isomerer eller farmaceutiskt godtagbara syraadditionssalter, vilken har formeln



vari

Y är -C(=O)-, -C(=CH_2)-, -C(H)(OH)-, -C(OH)fenyl- eller -C(B)(OH), vari B är

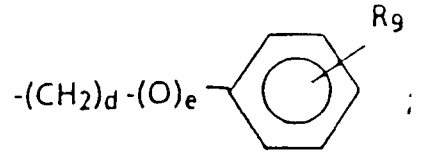


, och

Y är fäst vid positionen 2 eller 3 i heterocykeln, och när Y är -C(B) (OH), är B fäst vid positionerna 2' eller 3' i heterocykeln;

X och X' är identiska eller olika och är en C-atom, en CH-grupp eller en N-atom, under förutsättning, att när Y är fäst vid 3- eller 3'-positionen, är X och X' vardera C-atomer, och när Y är fäst vid 2- eller 2'-positionen, är X och X' identiska eller olika och är en CH-grupp eller en N-atom;

R_1 är $-(CH_2)_n-Z-(CH_2)_mCOR_5$, $-C(O)R_8$ eller



;

R_2, R_3, R_2' och R_3' är identiska eller olika och är väte eller C_{1-4}-alkyl, eller när R_2 och R_3, och R_2' och R_3', respektive, tages tillsammans med atomerna, vid vilka R_2 och R_3 och R_2' och R_3' respektive är fästa, bildar envar en fenyldel, vilken i vart och ett fall substituerats med R_4 eller R_4';

Z är en bindning, O eller S;

R_4 eller R_4' är identiska eller olika och är väte, klor, fluor, C_{1-4}-alkyl eller C_{1-4}-alkoxi;

R_5 är OH, C_{1-4}-alkoxi eller $-NR_6R_7$;

R_6 och R_7 är identiska eller olika och är H eller C_{1-4}-alkyl;

R_8 är C_{1-4}-alkyl eller C_{1-4}-alkoxi;

R_9 är H, C_{1-4}-alkyl, C_{1-4}-alkoxi, OH, klor, brom, fluor, $-CF_3-$, $-NHC(O)R_{10}$ eller CO_2R_{11};

R_{10} är C_{1-4}-alkyl eller C_{1-4}-alkoxi;

R_{11} är väte eller C_{1-4}-alkyl;

n är ett heltal 0 - 3 under förutsättning, att när Z icke är en bindning, är n ett heltal 2 - 7;

m är et: heltal 1 - 3;

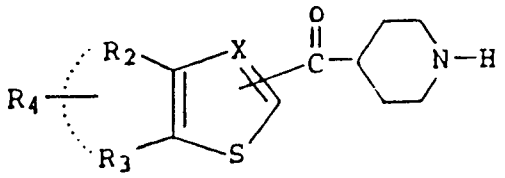
d är ett heltal 1 - 5; och

e är noll eller 1, under förutsättning, att när e är 1: är d ett heltal 2 - 5; och

X är N, eller R_2 och R_3 bildar med atomerna, vid vilka R_2 och R_3 är fästa, en fenyldel; eller X är N, och R_2 och R_3, bildar med atomerna, vid vilka R_2 och R_3 är fästa, en fenyldel,

k ä n n e t e c k n a t av, att man

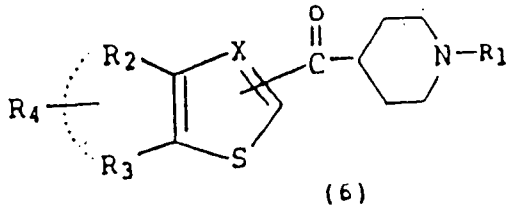
(a) avlägsnar skyddet från föreningen med formeln (3) för framställande av en förening med formeln (4):



(4)

vari symbolerna är såsom tidigare definierats;

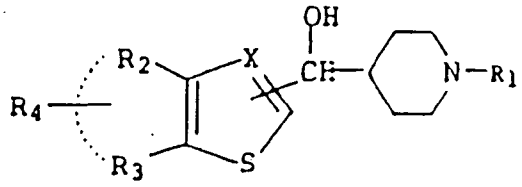
(b) valfritt omsätter en förening med formeln (4) med en förening R_1'-Hal i närvaro av en lämplig bas, för bildande av en förening med formeln (6):



(6)

vari symbolerna är såsom tidigare definierats och vari Hal är Cl, Br eller I;

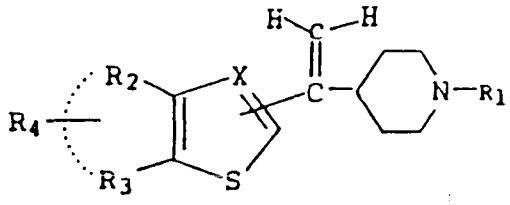
(c) valfritt reducerar karbonylfunktionaliteten i föreningen med formeln (4) med ett reduceringsmedel för bildande av en förening med formeln (7);



(7)

vari symbolerna är såsom tidigare definierats;

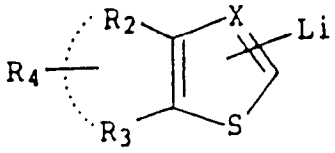
(d) valfritt omvandlar karbonylfunktionaliteten i föreningen med formeln (4) till en etylengrupp genom omsättning av föreningen med formeln (7) med en lämplig ylid för bildande av en förening med formeln (8):



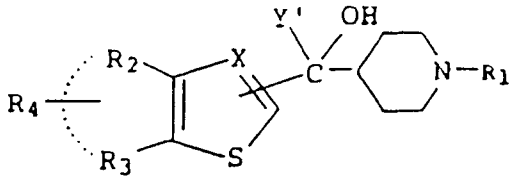
(8)

vari symbolerna är såsom tidigare definierats;

(e) valfritt omvandlar karbonylfunktionaliteten i föreningen med formeln (6) till en fenyl-tert-alkohol eller en tiacyklisk tert-alkohol genom omsättning med fenyllitium eller en förening med formeln

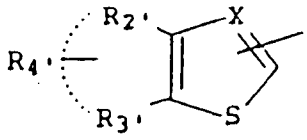


för bildande av en förening med formeln (9)



(9)

vari symbolerna ar såsom tidigare definierats och Y' är fenyl eller en grupp med formeln



vari symbolerna är såsom tidigare definierats; eller

(f) valfritt framställer ett farmaceutiskt godtagbart additionssalt med formeln I.

2. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t av, att man framställer [2-bensotiazolyl]-[1-[2-(4-metoxifenyl)etyl]-4-piperidinyl]metanon eller något farmaceutiskt godtagbart additionssslt därav.

Hak.n:o 943727

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer, utläggnings- och patentskrifter:

FI

CH

DE

DK

FR

GB

NO

SE

US 4283405

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

Käännä Vänd

EP

WO

CA 92:198261

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

15.7.04

Allekirjoitus