



F1000092201B



SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen(B) (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLAGGNINGSSKRIFT

92201

(17) Patentti ja annettu
Patent publicat 10 10 1994

(51) Kv.1k.5 - Int.cl.5

C 07D 471/04 // C 07D 261/04
(C 07D 471/04, 221:00, 239:00)

(21) Patenttihakemus - Patentansökning	895261
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	06.11.89
(24) Alkuperä - Löpdag	06.11.89
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	08.05.90
(44) Nähtäväsipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	30.06.94
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
07.11.88 US 267857 P	

(71) Hakija - Sökande

1. Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, Belgium, (BE)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Janssen, Cornelius Gerardus Maria, Koolhof 7, 2350 Vosselaar, Belgium, (BE)
 2. Knaeps, Alfonsus Guilielmus, Hofkwartier 4, 2410 Herentals, Belgium, (BE)
 3. Kennis, Ludo Edmond Josephine, Guido Gezellestraat 50, 2300 Turnhout, Belgium, (BE)
 4. Vandenberk, Jan, Kempenlaan 15, 2340 Beerse, Belgium, (BE)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Kolster Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

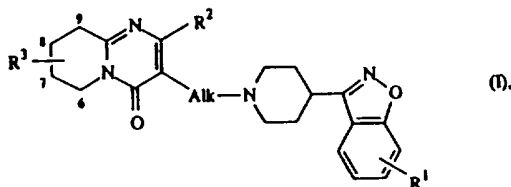
Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten (1,2-bentsisoksatsol-3-yyli)-1-piperidinyylialkyyli-
 6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido/1,2-a/pyrimidinonijohdannaisten valmistamiseksi
 Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara (1,2-bensioxazol-3-yl)-1-piperidinyalkyl-
 6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido/1,2-a/pyrimidinderivat

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

FI C 81800 (C 07D 471/04)

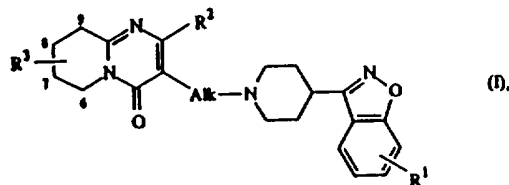
(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksintö koskee uusien kaavan I mukais-
 ten 3-piperidinyyli-1,2-bentsisoksatsol-
 lijohdannaisten ja niiden stereokemial-
 listen isomeerien ja farmaseuttisesti
 hyväksyttävien happoadditiosuolojen val-
 mistusta



jossa kaavassa Alk on C₁₋₄-alkaanidiyyli,
 R¹ on vety, C₁₋₄-alkyyli tai halogeeni,
 R² on C₁₋₄-alkyyli ja R³ on hydroksi tai
 R⁴-C(=O)O-, jossa R⁴ on C₁₋₁₉-alkyyli.
 Näillä yhdisteillä on antipsykoottinen
 vaikutus.

Uppfinningen avser framställningen av
 nya 3-piperidinyli-1,2-bentsisoxazoler
 med formeln I



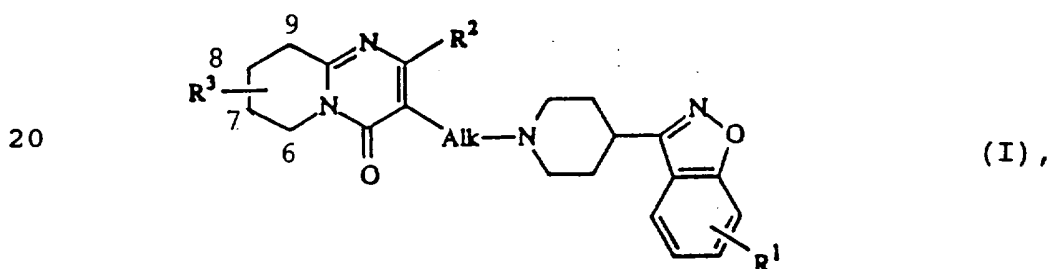
och av deras stereokemiska isomerer
 samt farmaceutiskt godtagbara syraaddi-
 tionssalt, varvid Alk C₁₋₄-alkandiyl,
 R¹ är väte, C₁₋₄-alkyl eller halogen,
 R² är C₁₋₄-alkyl och R³ är hydroxi
 eller R⁴-C(=O)O-, vari R⁴ är C₁₋₁₉-
 alkyl. Dessa föreningar har antipsyko-
 tisk aktivitet.

Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten (1,2-bentsisoksatsol-3-yyli)-1-piperidinyylialkyyli-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidinonijohdannaisten valmistamiseksi

5 Julkaisussa EP-A-0 196 132 kuvataan muutamia 3-piperidinyyli-1,2-bentsisoksatsoleja, joilla on antipsykootinen vaikutus.

Tämän keksinnön mukaisesti valmistetut yhdisteet eroavat niistä piperidinyyliryhmän 1-asemassa olevan (2-C₁₋₃-alkyyli-6,7,8,9-tetrahydro-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-yyli)alkyyli-10 substituentissa olevan spesifisen substituentin johdosta.

Tämä keksintö koskee menetelmää seuraavan kaavan I mukaisten uusien (1,2-bentsisoksatsol-3-yyli)-1-piperidinyylialkyyli-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-onijohdannaisten 15



ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen ja stereoisomeeristen muotojen valmistamiseksi, 25 jossa kaavassa

Alk on C₁₋₃-alkyleeni,
 R¹ on halogeeni,
 R² on C₁₋₃-alkyyli ja
 30 R³ on hydroksi tai R⁴-C(=O)-O-, jossa R⁴ on C₁₋₁₅-alkyyli.

Edellä olevissa määritelmissä C₁₋₃-alkyleeni tarkoittaa alkyleeniradikaaleja, joissa on 1 - 3 hiiliatomia, kuten esimerkiksi metyleeniä, 1,2-etyleneä, 1,3-propyleeniä; C₁₋₃-alkyyli tarkoittaa suoraketjuisia ja haarautuneita 35

tyydyttyneitä hiilivetyryhmiä, joissa on 1 - 3 hiiliatomia, so. metyyliä, etyyliä, propyyliä ja 1-metyylietyyliä; C₁₋₁₅-alkyyli tarkoittaa edellä määritellyn mukaisia C₁₋₃-alkyyli-ryhmiä ja niiden korkeampia homologeja, joissa on 4 -
5 15 hiiliatomia, kuten esimerkiksi pentyyliä, heksyyliä, heptyyliä, oktyyliä, nonyyliä, dekyyliä, undekyyliä, do-dekyyliä, tridekyyliä, tetradekyyliä, pentadekyyliä ja vastaavia jäännöksiä; halogeeni tarkoittaa fluoria, klooria, bromia ja jodia. Edellä määritellyn mukainen R³ voi
10 olla substituenttina missä tahansa 6,7,8,9-tetrahydro-2-C-₁₋₃-alkyyli-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-oniryhmän asemista 6, 7, 8 ja 9.

Edullisia ovat sellaiset kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa R³ on substituenttina 6,7,8,9-tetrahydro-2-C-
15 ₁₋₄-alkyyli-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-oniryhmän asemassa 9.

Aivan erityisiä yhdisteitä ovat sellaiset kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa Alk on etyleeni; ja/tai R¹ on halogeeni, erityisesti fluori ja aivan erityisesti 6-
20 fluori; ja/tai R² on metyyli.

Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden yllä määritellyissä ryhmissä ovat erityisen kiinnostavia sellaiset yhdisteet, joissa R⁴ on C₇₋₁₃-alkyyli, erikoisesti heptyyli, nonyyli, undekyyli tai tridekyyli.

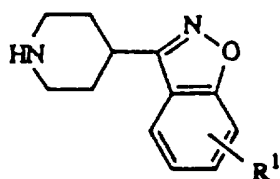
25 Kiinnostavimpia keksinnön mukaisesti valmistettuja yhdisteitä ovat 3-[2-[4-(6-fluori-1,2-bentsisoksatsol-3-yyli)-1-piperidinyyli]etyyli]-6,7,8,9-tetrahydro-9-hydroksi-2-metyyli-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-oni sekä sen farmaseuttisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat ja enantiomeeriset muodot.
30

Kaavasta (I) käy ilmi, että tämän keksinnön mukaisesti valmistetuilla yhdisteillä on rakenteessaan vähintään yksi asymmetrinen hiiliatomi, nimittäin hiiliatomi, johon on liittynyt R³-substituentti. Tämän keskuksen absoluuttinen konfiguraatio voidaan osoittaa stereokemiallis-
35

ten merkkien R ja S avulla, jolloin tämä merkintätapa R ja S vastaa sääntöjä, jotka on kuvattu julkaisussa Pure Appl. Chem. 1976, 45, 11 - 30. Ellei toisin ole mainittu tai osoitettu, tarkoittaa yhdisteiden kemiallinen nimitys
 5 kaikkien mahdollisten stereoisomeeristen muotojen seosta, jolloin mainitut seokset sisältävät perusmolekyyli-
 raken- teen kaikkia diastereomeerejä ja enantiomeereja. Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden stereoisomeeristen muotojen val-
 mistuksen tarkoitetaan luonnollisesti sisältyvän keksinnön
 10 piiriin.

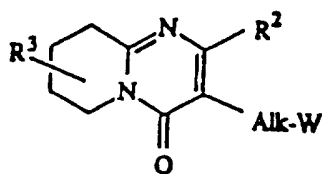
Kaavan (I) mukaisia yhdisteitä valmistetaan keksin-
 nön mukaisesti siten, että

a) N-alkyloidaan 3-piperidinyyli-1,2-bentsisoksat-
 soli, jolla on kaava (II)



(II)

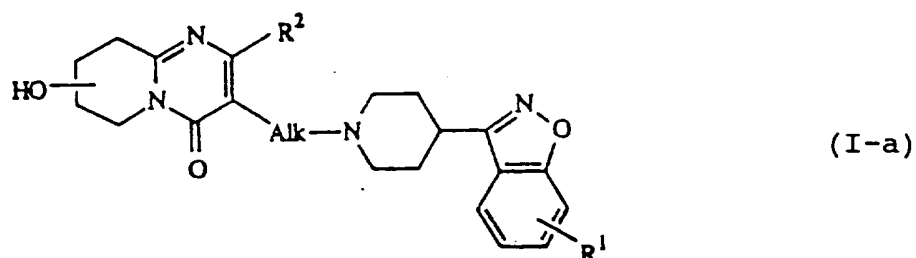
jossa R¹ on kaavan (I) yhteydessä määritelty, alkylointi-
 reagenssilla, jolla on kaava (III)



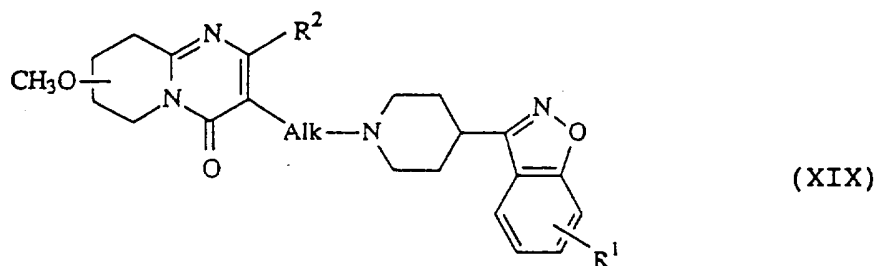
(III)

jossa R², R³ ja Alk ovat kaavan (I) yhteydessä määritellyt
 ja W on poistuva ryhmä, kuten halogeeni, reaktion suhteen
 inertissä liuottimessa korotetussa lämpötilassa, tai

b) kaavan (I-a)



10 mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R^1 , R^2 ja Alk ovat kaavan (I) yhteydessä määritellyt, saatetaan yhdiste, jolla on kaava (XIX)



20 jossa R^1 , R^2 ja Alk ovat kaavan (I) yhteydessä määritellyt, reagoimaan Lewis-hapon, kuten joditrimetyylisilaanin kanssa, ja haluttaessa

25 i) kaavan (I) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R^3 on ryhmä $R^4-C(=O)-O-$, O-asyloidaan menetelmällä a) tai b) saatu kaavan (I-a) mukainen yhdiste karboksyylihapolla, jolla on kaava (VI)



jossa R^4 on kaavan (I) yhteydessä määriteltä, tai sen funktionaalisella johdannaisella reaktion suhteen inertissä liuotuksessa,

35 ii) valmistetaan kaavan (I-a) mukaisen yhdisteen enantiomeeriset muodot muuttamalla kaavan (I-a) mukaisen

yhdisteen raseeminen seos isomeerien erotusreagenssin avulla diastereomeeristen suolojen tai yhdisteiden seokseksi, erottamalla fysikaalisesti sanottu diastereomeeristen suolojen tai yhdisteiden seos ja muuttamalla erotetut
5 diastereomeeriset suolat tai yhdisteet vastaaviksi kaavan (I-a) mukaisen yhdisteen enantiomeerisiksi muodoiksi, ja/tai

iii) muutetaan kaavan (I) mukainen yhdiste terapeuttisesti aktiiviseksi ei-toksiseksi happoadditiosuolaksi
10 happokäsittelyn avulla tai happosuola vapaaksi emäkseksi emäksen avulla.

Menetelmävaihtoehdossa a) käytetyn lähtöaineen kaavassa (III) edustaa W sopivaa reaktiivista poistuvaa ryhmää kuten halogeeni, esim. klooria, bromia tai jodia. Mainittu N-alkylointireaktio voidaan sopivasti suorittaa sekoittamalla reagoivat aineet reaktion suhteen inertissä liuottimessa, joka voi olla esimerkiksi vesi; aromaattinen liuotin, esim. bentseeni, metyylibentseeni, dimetyylibentseeni, klooribentseeni, metoksibentseeni ja vastaavat; C₁₋₆-
15 alkanoli, esim. metanoli, etanoli, 1-butanoli ja vastaavat; ketoni, esim. 2-propanoni, 4-metyyli-2-pentanoni ja vastaavat; esterit, esim. etyyliasetaatti, γ -butyrolaktoni ja vastaavat; eetterit, esim. 1,1'-oksibisetaani, tetrahydrofuraani, 1,4-dioksaani ja vastaavat; dipolaarinen ap-
: 25 roottinen liuotin, esim. N,N-dimetyyliformamidi, N,N-dimetyyliasetamidi, dimetyylisulfoksidi, pyridiini, 1,3-dimetyyli-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinoni, 1,3-dimetyyli-2-imidatsolidinoni, 1,1,3,3-tetrametyyliurea, 1-metyyli-2-pyrrolidinoni, nitrobentseeni, asetonitriili ja vastaavat; tai sellaisten liuotinten seokset. Voidaan mahdollisesti lisätä sopivaa emästä, kuten esimerkiksi alkalimetalli- tai maa-alkalimetallikarbonaattia, -vetykarbonaattia, -hydroksidia, -oksidia, -karboksylaattia, -alkoksidia, -hydridiä tai -amidia, esim. natriumkarbonaattia,
30 natriumvetykarbonaattia, kaliumkarbonaattia, natriumhyd-

:

roksidia, kalsiumoksidia, natriumasetaattia, natriummetoksidia, natriumhydridiä, natriumamidia ja vastaavia, tai orgaanista emästä, kuten esimerkiksi tertiääristä amiinia, esim. N,N-dietyylietanamiinia, N-(1-metyylietyyli)-2-propanamiinia, 4-etyylimorfoliinia, 1,4-diatsabisyklo[2.2.2]-oktaania, pyridiiniä ja vastaavia, sitomaan happo, jota muodostuu reaktion aikana. Joissakin tapauksissa voi olla sopivaa lisätä jodidisuolaa, mieluummin alkalimetallijodidia, tai kruunueetteriä, esim. 1,4,7,10,13,16-heksaoksasyklo-oktadekaania ja vastaavia. Sekoittaminen ja jonkin verran kohotetut lämpötilat voivat suurentaa reaktionopeutta; aivan erityisesti reaktio voidaan suorittaa reaktioseoksen palautustislauslämpötilassa. Lisäksi voi olla edullista suorittaa mainittu N-alkylointi inertissä suoja-
15 kaasussa, kuten esimerkiksi hapettomassa argon- tai typpi-
kaasussa. Vaihtoehtoisesti mainittu N-alkylointi voidaan suorittaa käyttäen alalla tunnettuja faasinsiirtokatalyysireaktioiden olosuhteita. Mainitut olosuhteet käsittävät reagoivien aineiden sekoittamisen sopivan emäksen läsnä ollessa ja, mahdollisesti yllä määritellyn mukaisessa inertissä suojakaasussa, sopivan faasinsiirtokatalyytin läsnä ollessa, esimerkiksi trialkyyli-fenyyli-metyyliammonium-, tetraalkyyliammonium-, tetra-alkyyli-fosfonium-, tetra-aryyli-fosfonium-halogenidin, -hydroksidin, -vetysulfaatin tai vastaavan katalyytin läsnä ollessa. Jonkin verran kohotetut lämpötilat voivat olla sopivia reaktionopeuden suurentamiseksi.

Tässä ja muissakin menetelmävaihtoehdoissa voidaan reaktiotuotteet eristää väliaineesta ja mikäli tarpeellista lisäksi puhdistaa käyttäen alalla yleisesti tunnettuja menetelmiä, kuten esimerkiksi uuttamista, kiteyttämistä, hienoksi hiertämistä ja kromatografiaa.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa R^3 on R^4 -
(C=O)-O-, voidaan saada myös suorittamalla O-asylointi-
35 reaktio menetelmällä a tai b saadulle kaavan (I-a) mukai-

selle yhdisteelle, jossa R^3 on hydroksi, kaavan (VI) mukaisella karboksyylihapolla tai sen sopivalla reaktiivisella funktionaalisella johdannaisella, kuten esimerkiksi asyylihalogenidilla, symmetrisellä tai seka-anhydridillä, esterillä tai amidilla, asyyliatsidilla ja vastaavilla johdannaisilla. Mainittuja funktionaalisia johdannaissia voidaan valmistaa noudattaen alalla tunnettuja menetelmiä, esimerkiksi antamalla kaavan (VI) mukaisen karboksyylihapon reagoida halogenoivan reagenssin kanssa, esimerkiksi tionyylikloridi, fosforitrikloridi, fosforyylikloridi, oksalyylikloridin tai vastaavien kanssa, tai antamalla mainitun karboksyylihapon (VI) reagoida asyylihalogenidin esimerkiksi asetyylikloridin tai vastaavien kanssa. Mainitut johdannaiset voidaan aikaansaada in situ tai haluttaessa eristää ja lisäksi puhdistaa ennen kuin niiden annetaan reagoida kaavan (I-a) mukaisen yhdisteen kanssa.

Kaavan (I-a) mukainen yhdiste ja kaavan (VI) mukainen karboksyylihappo voidaan myös esteröidä sopivan esteereitä muodostamaan kykenevän reagenssin läsnä ollessa, esimerkiksi dehydratoivan reagenssin, esim. disykloheksyylikarbodiimidin, 2-kloori-1-metyylipyridiniumjodidin, fosforipentoksidin, 1,1'-karbonyylibis[1H-imidatsolin] 1,1'-sulfonyylibis-[1H-imidatsolin] tai vastaavien reagenssien läsnä ollessa.

Mainitut O-asylointireaktiot voidaan sopivasti suorittaa sekoittamalla reagoivat aineet valinnaisesti sopivassa reaktion suhteen inertissä liuottimessa, joita ovat esimerkiksi halogenoitu hiilivety, esim. dikloorimetaani, trikloorimetaani ja vastaavat; aromaattinen hiilivety, esim. bentseeni, metyylibentseeni ja vastaavat; eetteri, esim. 1,1'-oksibisetaani, tetrahydrofuraani ja vastaavat; tai dipolaarinen aproottinen liuotin, esim. N,N-dimetyyli-formamidi, N,N-dimetyyliasetamidi tai pyridiini ja vastaavat. Joissakin tapauksissa voi olla tarkoituksen mukaista käyttää liuottimena jonkin reagenssin ylimäärää. Vesi,

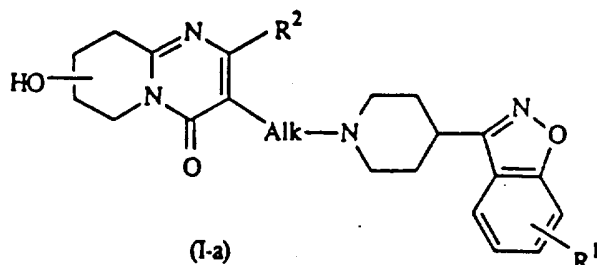
happo, alkoholi tai amiini, joka vapautuu reaktion aikana, voidaan poistaa reaktioseoksesta käyttämällä alalla tunnettuja menetelyjä, kuten esimerkiksi atseotrooppista tislausta, kompleksin muodostusta, suolan muodostusta ja
5 vastaavia menetelmiä. Joissakin tapauksissa voi erityisesti olla tarkoituksenmukaista lisätä sopivaa emästä, kuten esimerkiksi tertiääristä amiinia, esim. N,N-dietyylietamiinia, 4-etyylimorfoliinia, pyridiiniä tai N,N-dimetyyli-4-aminopyridiiniä. Lisäksi reaktionopeuden suurentamiseksi
10 mainittu asylointireaktio voidaan edullisesti suorittaa jonkin verran kohotetussa lämpötilassa ja erityisissä tapauksissa reaktioseoksen palautustislauksilämpötilassa.

Kaavan (I) mukaisilla yhdisteillä on emäksisiä ominaisuuksia ja ne voidaan siten muuttaa niiden terapeuttisesti aktiivisiksi ei-myrkyllisiksi happoadditiosuoloiksen
15 muodoiksi käsittelemällä sopivilla hapoilla, esimerkiksi epäorgaanisilla hapoilla kuten halogeenivetyhapolla, esim. kloorivety- tai bromivetyhapolla tai vastaavilla, rikkihapolla, typpihapolla, fosforihapolla tai vastaavilla; tai
20 orgaanisilla hapoilla, kuin esimerkiksi etikka-, propaani-, hydroksietikka-, 2-hydroksipropaani-, 2-oksopropaani-, -etaanidi-, propaanidi-, butaanidi-, (Z)-2-buteenidi-, (E)-2-buteenidi-, 2-hydroksibutaanidi-, 2,3-dihydroksibutaanidihappo, 2-hydroksi-1,2,3-propaanitrikarboksyyli-,
25 metaanisulfony-, etaanisulfony-, bentseenisulfony-, 4-metyylibentseenisulfony-, sykloheksaanisulfamidi-, 2-hydroksibentsoe-, 4-amino-2-hydroksibentsoehapolla tai vastaavanlaisilla hapoilla. Päinvastoin voidaan suolamuoto muuttaa vapaaksi emäsmuodoksi käsittelemällä alkalilla.

Ilmaus happoadditiosuola käsittää yllä käytettynä
30 myös solvaatit, joita kaavan (I) mukaiset yhdisteet kykenevät muodostamaan, ja mainittujen solvaattien valmistuksen tarkoitetaan sisältyvän tämän keksinnön piiriin. Esimerkkejä sellaisista solvaateista ovat esim. hydraatit,
35 alkoholaatit ja vastaavat.

Kaavan (I-a) mukaisten yhdisteiden enantiomeerisia muotoja

5



voidaan saada muuttamalla kaavan (I-a) mukaisten yhdisteiden raseemiset seokset sopivan erotusreagenssin, kuten kiraalisen hapon, esim. viini-, omena- tai mantelihapon, kamferisulfonihapon, 4,5-dihydro-1H-2-bentsopyraani-2-karboksyylihapon tai vastaavanlaisten happojen tai niiden reaktiivisten funktionaalisten johdannaisten, esim. asyylihalogenidien, avulla diastereomeeristen suolojen tai yhdisteiden, erityisesti estereiden, seokseksi; erottamalla fysikaalisesti mainitut diastereomeeristen suolojen tai yhdisteiden seokset käyttäen esimerkiksi selektiivistä kiteyttämistä tai kromatografiatekniikkoja, esim. nestekromatografiaa ja vastaavanlaisia menetelmiä: ja muuttamalla lopuksi mainitut erotetut diastereomeeriset suolat tai yhdisteet kaavan (I-a) mukaisten yhdisteiden vastaviksi enantiomeerisiksi muodoiksi suorittamalla hydrolyysi happamassa tai emäksisessä vesiliuoksessa, mahdollisesti kohotetussa lämpötilassa.

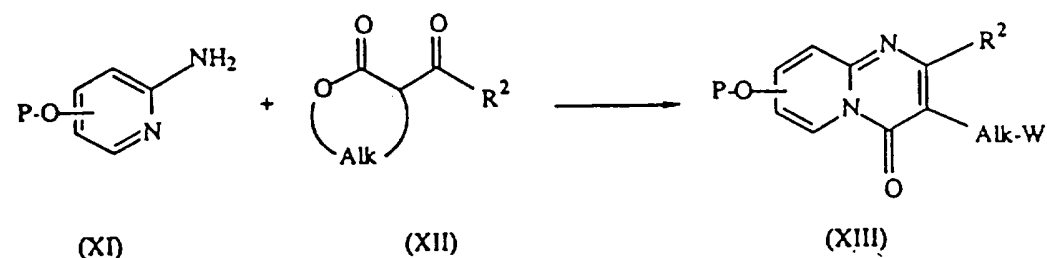
Jotkut edellä kuvatuissa menetelmissä käytettävät välituotteet ja lähtöaineet ovat tunnettuja yhdisteitä, kun taas toiset ovat uusia. Kaavan (II) mukaiset välituotteet ja menetelmiä niiden valmistamiseksi tunnetaan julkaisusta EPA-0 196 132. Kaavan (III) mukaiset alkylointi-reagenssit ovat uusia ja ne voidaan valmistaa käyttäen menetelmiä, jotka ovat alalla tunnettuja samankaltaisten yhdisteiden valmistamiseksi ja joita niitä kuvataan seuraavassa yksityiskohtaisemmin.

Kondensoimalla mahdollisesti suojattu 2-aminopyriidiinjohdannainen (XI) α -asyylilaktonin (XII) kanssa akti-

voivan reagenssin läsnä ollessa sopivassa reaktion suhteen

inertissä liuottimessa voidaan saada kaavan (XIII)

5



10

Kaavoissa (XI), (XIII) ja missä tahansa jäljempänä esiintyessään P merkitsee vetyä tai suojaryhmää, joka voi-

15

daan helposti poistaa, kuten esimerkiksi hydrogenolyysin avulla poistettavaa ryhmää, esim. fenyylimettyyliä ja vastaavanlaisia ryhmiä; hydrolysoitavaa ryhmää, esim. metyyliä ja vastaavanlaisia ryhmiä. Sopivia akti-

20

voivia reagensseja mainittua kondensaatioreaktiota varten ovat tyypillisesti sellaiset halogenointireagenssit kuin esimerkiksi fosforyylikloridi, fosforyylibromidi, fosforitrikloridi, tionyylikloridi ja vastaavanlaiset reagenssit.

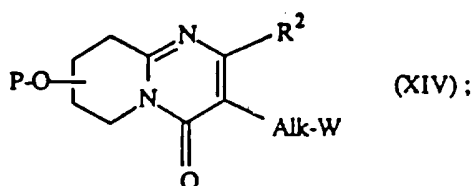
25

Suorittamalla välituotteelle (XIII) sen jälkeen katalyyttinen hydraus sopivassa reaktion suhteen inertissä

30

liuottimessa vedyn läsnäollessa, mahdollisesti kohotetussa lämpötilassa ja/tai paineessa, käyttäen katalyyttinä kuin esimerkiksi palladium-hiilikatalyyttiä tai vastaavanlaisia katalyyttejä, voidaan saada suojattu välituote (XIV) siinä tapauksessa että P on alkyyli-

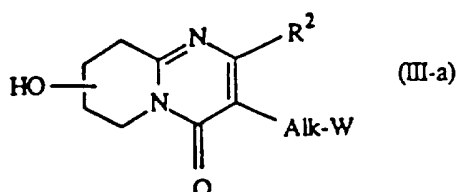
ryhmä, kuten esimerkiksi me-



35

tai toisaalta, kun P on vety tai hydrogenolyysin avulla poistettava ryhmä, kuten esimerkiksi fenyyylimetyyli, voidaan saada suoraan kaavan (III-a) mukainen alkylointireagenssi, jossa R^3 on hydroksi.

5



10 Sopivia liuottimia mainittua katalyyttistä hydrausreaktiota varten ovat vesi; C_{1-4} -alkanolit, esim. metanoli, etanoli, 2-propanoli ja vastaavat; eetterit, esim. 1,1'-oksi-

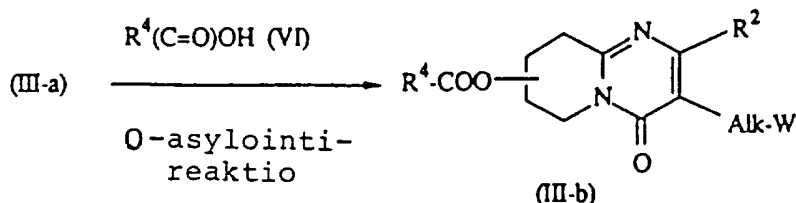
15 bisetaani, 1,4-dioksaani, tetrahydrofuraani, 2-metoksietanoli ja vastaavanlaiset; halogenoidut hiilivedyt, esim. trikloorimetaani ja vastaavanlaiset; dipolaariset aprot-

20 tiset liuottimet, esim. N,N-dimetyyliformamidi ja vastaavanlaiset; esterit, esim. etyyliasetaatti, butyyli-asettaatti ja vastaavanlaiset; tai sellaisten liuotinten seokset.

20 Välituotteesta (XIV), jossa P on alkyyliryhmä, voidaan poistaa suojaus, jolloin saadaan kaavan (III-a) mukainen reagenssi, kuumentamalla ensiksi mainittua väkevän bromivety- tai jodivetyhapon kanssa tai suorittamalla reaktio Lewis-happojen kanssa, joita ovat esimerkiksi boor-

25 ritrihalogenidit, esim. booritrifluoridi, booritrikloridi ja erityisesti booritribromidi; joditrimetyylisilaani; tai alumiinikloridi ja vastaavanlaiset Lewishapot.

30 Kaavan (III-a) mukainen välituote voidaan O-asyloida kaavan (VI) mukaisen karboksyylihapon tai sen edellä määritellyn mukaisen funktionaalisen johdannaisen avulla kaavan (III-b) mukaiseksi alkylointireagenssiksi, jossa R^3 on $R^4-C(=O)-O-$, noudattaen samoja menetelmiä kuin on kuvattu edellä kaavan (I-a) mukaisten yhdisteiden O-asylointia varten.



Kaavan (I) mukaiset yhdisteet ja jotkut edellä mainituista välituotteista sisältävät vähintään yhden asymmetrisen hiiliatomin. Mainittujen yhdisteiden ja mainittujen välituotteiden puhtaita stereoisomeerisiä muotoja voidaan saada käyttämällä alalla tunnettuja menettelyjä. Esimerkiksi voidaan erottaa diastereoisomeereja sellaisten fysikaalisten menetelmien avulla kuin selektiivinen kiteyttäminen tai kromatografiatekniikat, esim. vastavirtadistribuuutio, nestekromatografia ja vastaavanlaiset menetelmät. Enantiomereejä voidaan saada raseemisista seoksista muuttamalla ensin mainitut raseemiset seokset sopivien erotusaineiden, kuten esimerkiksi kiraalisten happojen, avulla diastereomeeristen suolojen tai yhdisteiden seoksiksi; erottamalla sitten fysikaalisesti mainitut diastereomeeristen suolojen tai yhdisteiden seokset käyttäen esimerkiksi selektiivistä kiteyttämistä tai kromatografiatekniikkoja, esim. nestekromatografiaa ja vastaavanlaisia menetelmiä; ja muuttamalla lopuksi mainitut erotetut diastereomeeriset suolat tai yhdisteet vastaaviksi enantiomeereiksi.

Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden puhtaita stereoisomeerisiä muotoja voidaan myös saada sopivien välituotteiden ja lähtöaineiden puhtaista stereoisomeerisistä muodoista, edellyttäen, että välissä olevat reaktiot tapahtuvat stereospesifisesti. Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden puhtaiden ja seoksena olevien stereoisomeeristen muotojen valmistuksen tarkoitetaan sisältyvän tämän keksinnön piiriin.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet, niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat ja stereoisomeeriset muodot ovat neurotransmitteri-aineiden ja erityisesti välittäjäaineiden serotoniini ja dopamiini tehokkaita antagonisteja. Mainittujen välittäjäaineiden vastustaminen tukahduttaa tai helpottaa monia erilaisia oireita, jotka liittyvät näiden välittäjäaineiden vapautumiseen, erityisesti liiallisen vapautumisen, aiheuttamiin ilmiöihin. Indikaatiot kysymyksessä olevien yhdisteiden käyttämiseksi ovat pääasiallisesti keskushermoston alueella, mahasuoli- ja sydän-verisuonialueella ja niihin liittyvillä alueilla. Kaavan (I) mukaiset yhdisteet ovat erityisen hyödyllisiä psykoosinvastaisina aineina. Serotoniinin antagonistien on selostettu olevan tehokkaita psykooseja, aggressiivista käyttäytymistä, tuskaa, masennusta ja migreeniä vastaan. Dopamiinin reseptorin antagonisteilla tiedetään olevan jännitystä laukaisevia ominaisuuksia. Serotoniinin ja dopamiinin yhteiset antagonistit ovat erityisen kiinnostavia, koska ne näyttävät lievittävän sekä skitsofrenian positiivisia että negatiivisia oireita. Lisäksi nyt kysymyksessä olevat yhdisteet näyttävät myös olevan hyödyllisiä terapeuttisia aineita autismia vastaan. Terapeuttiset käyttömahdollisuudet maha-suolialueella käsittävät niiden käytön esimerkiksi ripulilääkkeinä, maha-ruokatorvi-tauksien estäjinä ja erityisesti oksennuksen vastalääkkeinä, esim. syöpäpotilailla, jotka saavat kemoterapiaa ja sädehoitoa. Lisäksi serotoniini on tehokas keuhkoputkien ja verisuonien supistaja ja nyt kysymyksessä olevia antagonisteja voidaan siten käyttää kohonnutta verenpainetta ja verisuonisairauksia vastaan. Lisäksi serotoniinin antagonistit on liitetty muutamisiin muihin ominaisuuksiin, kuten esimerkiksi ruokahalun hillitsemiseen ja painon menetyksen edistämiseen, jotka voivat osoittautua tehokkaiksi liikalihavuutta vastaan; ja myös luopumisoireiden helpottamiseen nautintoaineiden orjilla, jotka yrittävät lopettaa juomis- ja tupakoimistottumuksia.

Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden lisäetuna on, että ne poistuvat melko hitaasti kehosta ja ovat siten pitkään vaikuttavia. Tämä voidaan osoittaa esimerkiksi mittaamalla tasojä plasmassa sen jälkeen, kun yhdisteitä on annettu koirille suun kautta, ja sen pitkään vaikuttavan oksennusk-senvastaisen vaikutuksen avulla, joka näillä yhdisteillä on koiriin, joita on ärsytetty dopamiinin agonistilla, apomorfinilla. Erityisesti sellaisilla kaavan (I) mukaisilla yhdisteillä, joissa R³ on korkeampi alkyylikarboneyliloksiryhmä, kestää vaikutus kauan. Kaavan (I) mukaisia yhdisteitä tarvitsee siten antaa vain suhteellisen pitkän väliajoin, esim. usean päivän tai viikon välein, jolloin varsinainen antamisaika riippuu käytettävän kaavan (I) mukaisen yhdisteen luonteesta ja hoidettavan henkilön tilasta. Nämä yhdisteet mahdollistavat siten tehokkaamman hoidon: hitaan poistumisen ansiosta on helpompaa ylläpitää stabiili myrkyttömän, tehokkaan suuruinen konsentraatio plasmassa ja antamiskertojen lukumäärän vähentämisestä voidaan odottaa seuraavan hoidettavan henkilön paremman mukautumisen määrättyyn lääkitykseen.

Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden antipsykoottinen aktiivisuus ilmenee koetuloksista, jotka on saatu vähintään yhdessä kahdesta erilaisesta koemenetelmästä, nimittäin yhdistetystä apomorfiini (APO), tryptamiini (TRY) ja norepinefriini (NOR) -kokeesta rotilla ja apomorfiinikokeesta koirilla. Mainittu yhdistetty apomorfiini-, tryptamiini- ja norepinefriinikoe on kuvattu julkaisussa Ach. int. Pharmacodyn., 227, 238 - 253 (1977) ja sen avulla saadaan empiirinen arvio suhteellisesta spesifisyydestä, jolla lääkkeet voivat vaikuttaa määrättyihin neurotransmitterijärjestelmiin sentraalisesti (keskushermosto) samoin kuin myös perifeerisesti. Erityisesti koe osoittaa kaavan (I) mukaisten testattavien yhdisteiden antagonistisen aktiivisuuden dopamiinia kohtaan (ehkäisemällä oireet, joita tuo esiin dopamiinin agonisti apomorfiini),

erotoniinia kohtaan [ehkäisemällä sentraaliset ja perieriset oireet (kouristuksia; verentungos), joita tuo esiin serotoniini tai tryptamiini] ja norepinefriiniä kohtaan 8ehkäisemällä kuoleman tai viivyttämällä sitä, kun on an-
5 nettu α_2 -agonistia norepinefriini). Mainittu koirilla suoritettava apomorfiinikoe on kuvattu julkaisussa Arzneim.-Forsch. (Drug Res.), 9, 765 - 767 (1959) ja sen avulla voidaan mitata testattavien yhdisteiden vaikutuksen kes-
10 toa. Kokeet suoritetaan noudattaen menetelmiä, jotka on kuvattu julkaisussa EP-A-O 196 132, ja koetuloksista on yhteenveto taulukossa 1.

Taulukko

Yhdis- te nro	Yhdistetty koe rotilla; ED ₅₀ ilmaistuna mg/kg				Koirien (APO)-koe ilmaistuna mg/kg		
	(APO)	(TRY)-kou- ristukset	(TRY)-ve- rentungos	(NOR)	1 tun- ti	4 tun- tia	16 tun- tia
1	0,25	0,31	0,002	0,08	0,015	0,015	0,015
2	0,31	0,08	0,00031	1,25	0,015	0,03	0,06
3	0,31	0,31	0,00063	0,63	0,008	0,007	0,015
4	0,31	0,08	0,00031	0,31	0,015	*	*
5	0,31	0,31	0,00125	0,16	0,008	*	*

Keksinnön mukaisesti valmistettujen yhdisteiden hyödyllisten farmakologisten ominaisuuksien vuoksi niitä voidaan sekoittaa erilaisiksi farmaseuttisiksi antomuodoiksi antamistarkoituksia varten. Farmaseuttisten valmisteiden valmistamiseksi tehokas määrä aktiivisena aineosana olevan yhdistettä happoadditiosuola- tai emässmuodossa yhdistetään seokseksi farmaseuttisesti hyväksyttävän kantajan kanssa, jonka muotoa riippuu halutusta valmistemuodosta. Edullisesti nämä farmaseuttiset valmisteet ovat yksiköannostusmuodossa, joka mieluummin sopii annettavaksi suun kautta, peräsuolen kautta, ihon kautta tai ruoansulatuskanavan ulkopuolisesti ruiskeena. Näitä valmisteita valmistetaan alalla yleisesti tunnetuilla menetelmillä käyttäen kuhunkin tarkoitukseen sopivia tavanomaisia kantajia. Koska kaavan (I) mukaisten yhdisteiden happoadditiosuolojen vesiliukoisuus on parempi kuin vastaavan emäsmuodon, ne ovat sopivampia valmistettaessa vesipitoisia valmisteita.

Kysymyksessä olevat yhdisteet ovat käyttökelpoisia neurotransmitteri-aineiden vapautumiseen liittyvien sairauksien hoidossa, minkä vuoksi niitä voidaan käyttää erityisesti mielisairauksien hoidossa, jolloin potilaalle annetaan koko elimistöön vaikuttava antipsykoottinen määrä kaavan (I) mukaista yhdistettä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää happoadditiosuolaa, joka määrä on tehokas neurotransmitteri-aineiden vapautumiseen liittyvien sairauksien, erityisesti mielisairauksien, hoitamiseen. Selllaisten sairauksien hoidon asiantuntijat kykenisivät helposti pääättelemään tehokkaan määrän edellä esitettyjen koetulosten perusteella. Yleisesti oletetaan, että tehokas antipsykoottinen määrä olisi noin 0,01 mg/kg - noin 4 mg/kg ruumiinpainoa, vielä mieluummin noin 0,04 mg/kg - noin 2 mg/kg ruumiinpainoa.

Seuraavat esimerkit on tarkoitettu valaisemaan keksintöä. Ellei toisin ole ilmoitettu, ovat niissä mainitut osat paino-osia.

A. Välituotteiden valmistusEsimerkki 1

3-(2-kloorietyyli)-6,7,8,9-tetrahydro-9-hydroksi-2-metyyli-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-oni

5 a) Sekoitettuun seokseen, jossa oli 84 osaa fosfori-
kloridia ja 540 osaa metyylibentseeniä, lisättiin 20
osaa 3-(fenyyli-2-pyridiini-amiiniä). Seosta sekoitettiin 50 °C:ssa ja lisättiin 22 osaa 3-asetyyli-4,5-dihydro-2(3H)-furanonia. Reaktioseosta sekoitettiin 5 tunnin
10 ajan 90 °C:ssa. Lisättiin toinen 22 osan annos 3-asetyyli-
4,5-dihydro-2(3H)-furanonia ja sekoittamista jatkettiin 30
minuutin ajan 90 °C:ssa. Liuosta seisotettiin yön ajan
90 °C:ssa. Seos kaadettiin murskatun jään joukkoon ja siihen
sekoitettiin 25 % ammoniumhydroksidiliuosta. Tuote
15 uutettiin trikloorimetaanilla. Uute kuivattiin, suodatettiin
ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografian
avulla käyttäen silikageeliä ja eluenttina trikloorimetaanin
ja metanolin seosta (98:2 tilavuuden mukaan). Koottiin
puhtaat fraktiot ja eluentti haihdutettiin. Jäännöstä sekoitettiin
20 2-propanolissa. Tuote suodatettiin erilleen, pestiin 2-propanolin
ja 1,1'-oksibiseetanin seoksella ja kuivattiin 50 °C:ssa, jolloin
saatiin 20,5 osaa (62,3 %) 3-(2-kloorietyyli)-2-metyyli-9-(fenyyli-
2-pyridiini-amiini)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-onia, s.p. 141,1 °C
25 (välituote 1).

b) Seosta, jossa oli 3,3 osaa 3-(2-kloorietyyli)-2-metyyli-9-(fenyyli-2-pyridiini-amiini)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-onia ja 120 osaa metanolia, hydrattiin normaalipaineessa
ja huoneen lämpötilassa käyttäen 2,0 osaa 10-%:ista palladium-
30 hiilikatalyyttiä. Sen jälkeen kun laskettu määrä vettä oli
kulunut, katalyytti suodatettiin pois ja suodos haihdutettiin
kuiviin, jolloin saatiin 2,4 osaa (99 %) 3-(2-kloorietyyli)-6,7,8,9-
tetrahydro-9-hydroksi-2-metyyli-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-onia
öljymäisenä jäännöksenä
35 (välituote 2).

Esimerkki 2

3-[2-[4-(6-fluori-1,2-bentsisoksatsol-3-yyli)-1-piperidinyyli]etyyli]-6,7,8,9-tetrahydro-7-metoksi-2-metyyli-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-oni

5 a) Seosta, jossa oli 17 osaa 5-metoksi-2-pyridiiniamiinia, 61 osaa fosforyylikloridia ja 348 osaa metyylibentseeniä, sekoitettiin 2 tunnin ajan 60 °C:ssa. Lisättiin 18 osaa 3-asetyyli-4,5-dihydro-2(3H)-furanonia ja reaktioseosta sekoitettiin yön ajan 90 °C:ssa. Seos kaadettiin murskatun jään joukkoon ja käsiteltiin ammoniumhydroksidilla. Tuote uutettiin trikloorimetaanilla. Uute -
10 kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin. Jäännöstä sekoitettiin heksaanin ja etyyliasetaatin seoksessa (50:50 tilavuuden mukaan). Saostunut tuote suodatettiin erilleen ja kuivattiin, jolloin saatiin 10 osaa (30,4 %) 3-(2kloorietyyli)-7-metoksi-2-metyyli-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-
15 onia; s.p. 150 °C, (välituote 3).

b) Seosta, jossa oli 10 osaa 3-(2-kloorietyyli)-7-metoksi-2-metyyli-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-onia, 40
20 osaa 2-propanolia, joka oli kyllästetty kloorivedyllä, ja 160 osaa metanolia, hydrattiin normaalipaineessa ja huoneen lämpötilassa käyttäen 2,0 osaa 10-%:ista palladiumhiilikatalyyttiä. Sen jälkeen kun laskettu määrä vetyä oli kulunut, katalyytti suodatettiin pois piimaan avulla ja
25 suodos haihdutettiin. Öljymäinen jäännös otettiin 80 osaan 2-propanolia ja 2,2'-oksibispropania. Sen jälkeen kun oli sekoitettu yön ajan huoneen lämpötilassa, saostunut tuote suodatettiin erilleen, pestiin 2-propanolin ja 2,2'-oksibispropanin seoksella ja kuivattiin tyhjässä 50 °C:ssa,
30 jolloin saatiin 7,5 osaa (64,0 %) 3-(2-kloorietyyli)-6,7,8,9-tetrahydro-7-metoksi-2-metyyli-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-onimonohydrokloridia; s.p. 170 °C, (välituote 4).

c) Seosta, jossa oli 6 osaa 3-(2-kloorietyyli)-
35 6,7,8,9-tetrahydro-7-metoksi-2-metyyli-4H-pyrido[1,2-a]-

:

pyrimidin-4-onia, 4,8 osaa 6-fluori-3-(4-piperidinyyli)-
1,2-bentsisoksatsolimonohydrokloridia, 6,1 osaa -N-(1-metyylietyyli)-2-propaaniamiinia ja 16 osaa metanolia, sekoitettiin yön ajan palautustislauslämpötilassa. Reaktio-
seos haihdutettiin ja jäännös otettiin veteen. Tuote uutettiin trikloorimetaanilla. Uute kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografian avulla käyttäen silikageeliä ja eluenttina trikloorimetaanin ja metanolin seosta (95:5 tilavuuden mukaan).
Koottiin puhtaat fraktiot ja eluentti haihdutettiin, jolloin saatiin 8,5 osaa (100 %) 3-[2-[4-(6-fluori-1,2-bentsisoksatsol-3-yyli)-1-piperidinyyli]etyyli]-6,7,8,9-tetrahydro-7-metoksi-2-metyyli-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-onia öljymäisenä jäännöksenä (välituote 5).

B. Lopputuotteiden valmistus

Esimerkki 3

3-[2-4-(6-fluori-1,2-bentsisoksatsol-3-yyli)-1-piperidinyyli/etyyli]-6,7,8,9-tetrahydro-9-hydroksi-2-metyyli-4H-pyrido-[1,2-a]pyrimidin-4-oni
Seosta, jossa oli 12,5 osaa 3-(2-kloorietyyli)-6,7,8,9-tetrahydro-9-hydroksi-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-onia, 10,0 osaa 6-fluori-3-(4-piperidinyyli)-1,2-bentsisoksatsolimonohydrokloridia, 10 osaa -N-(1-metyylietyyli)-2-propaaniamiinia ja 120 osaa metanolia, sekoitettiin yön ajan 60 °C:ssa. Reaktioseos haihdutettiin ja öljymäinen jäännös otettiin trikloorimetaaniin ja pestiin vedellä. Orgaaninen kerros kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin kaksi kertaa pylväskromatografian avulla käyttäen silikageeliä ja eluentteina ensin trikloorimetaanin ja metanolin seosta (95:5 tilavuuden mukaan) ja sitten ammoniakilla kyllästettyä trikloorimetaanin ja metanolin seosta (95:5 tilavuuden mukaan). Koottiin puhtaat fraktiot ja eluentti haihdutettiin. Jäännös kiteytettiin 2-propanonista. Jäähdyttämisen jälkeen suodatettiin saostunut tuote erilleen, se pestiin 2-propa-

nolin ja 2,2'-oksibispropanin seoksella ja uudelleenki-
teytettiin 2-propanolista. Tuote suodatettiin erilleen ja
kuivattiin, jolloin saatiin 3,6 osaa (21,1 %) 3-[2-4-(6-
fluori-1,2-bentsisoksatsol-3-yyli)-1-piperidinyyli]etyy-
5 li]-6,7,8,9-tetrahydro-9-hydroksi-2-metyyli-4H-pyrido-
[1,2-a]pyrimidin-4-onia; s.p. 179,8 °C. (Yhdiste 1).

Esimerkki 4

(+)- ja (-)-3-[2-[4-(6-fluori-1,2-bentsisoksatsol-1-
3-yyli)1-piperidinyyli]etyyli]-6,7,8,9-tetrahydro-9-hyd-
10 roksi-2-metyyli-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-oni

Sekoitettuun liuokseen, jossa oli 5,4 osaa 3-
[2-[4-(6-fluori-1,2-bentsisoksatsol-3-yyli)-1-piperidi-
nyyli]etyyli]-6,7,8,9-tetrahydro-9-hydroksi-2-metyyli-
4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-onia ja 1,6 osaa N,N-dimetyy-
15 li-4-pyridiiniamiinia 39 osassa dikloorimetaania, lisät-
tiin tipoittain liuos, jossa oli 5,4 osaa (+)-3,4-dihydro-
1H-2-bentsopyraani-2-karbonyylikloridia 39 osassa dikloo-
rimetaania. Kun lisääminen oli suoritettu loppuun, jätet-
tiin sekoittamista 4 tunnin ajan huoneen lämpötilassa.
20 Reaktioseosta pestiin peräkkäin vedellä, 1 N natriumhy-
droksidiliuoksella ja vedellä, ja se kuivattiin, suodatet-
tiin ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin pylväskroma-
tografian avulla käyttäen silikageeliä ja eluenttina am-
moniakilla kyllästettyä asetonitriilin ja veden seosta
25 (50:50 tilavuuden mukaan). Koottiin kaksi puhdasta frak-
tiota ja eluentti haihdutettiin. Kumpikin jäännös erotet-
tiin liuoksesta natriumkloridilla ja saatiin kaksi diaste-
reoisomeeristä esterä. Ensimmäinen isomeeri yhdistettiin
16 osaan metanolia, 1 osaan N-(1-metyylietyyli)-2-pro-
30 paaniamiinia ja 1 osaan kanssa vettä ja seosta sekoitet-
tiin 160 minuutin ajan 60 °C:ssa. Seos haihdutettiin ja
jäännös puhdistettiin pylväskromatografian avulla käyttäen
silikageeliä ja eluenttina trikloorimetaanin ja metanolin
seosta (90:10 tilavuuden mukaan). Koottiin puhtaat frak-
35 tiot ja eluentti haihdutettiin. Jäännös kiteytettiin 2-

propanolista. Tuote suodatettiin erilleen ja kuivattiin, jolloin saatiin 0,2 osaa (36 %) (+)-3-[2-[4-(6-fluori-1,2-bentsisoksatsol-3-yyli)-1-piperidinyyli]-etyyli]-6,7,8,9-tetrahydro-9-hydroksi-2-metyyli-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-onia; s.p. 160,7 °C, $\alpha^D = +15,42^\circ$ (c = 0,5 % etanolissa). (Yhdiste 2) Toinen isomeeri yhdistettiin 16 osaan metanolia, 1 osaan N-(1-metyylietyyli)-2-propaaniamiinia ja 1 osaan vettä ja seosta sekoitettiin 160 minuutin ajan 60 °C:ssa. Seos haihdutettiin ja jäännös puhdistettiin pylväskromatografian avulla käyttäen silikageeliä ja eluenttina trikloorimetaanin ja metanolin seosta (90:10 tilavuuden mukaan). Koottiin puhtaat fraktiot ja eluentti haihdutettiin. Jäännös kiteytettiin 2-propanolista. Tuote suodatettiin erilleen ja kuivattiin, jolloin saatiin 0,2 osaa (3,6 %) (-)-3-[2-[4-(6-fluori-1,2-bentsisoksatsol-1-3-yyli)-1-piperidinyyli]-etyyli]-6,7,8,9-tetrahydro-9-hydroksi-2-metyyli-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-onia; s.p. 156,9 °C $\alpha^D = -22,81^\circ$ (c = 0,5 % etanolissa). (Yhdiste 3)

Esimerkki 5

3-[2-[4-(6-fluori-1,2-bentsisoksatsol-3-yyli)-1-piperidinyyli]-etyyli]-6,7,8,9-tetrahydro-2-metyyli-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-9-olin asetaattiesteria ja butanaattiesteriä.

Seosta, jossa oli 4,3 osaa 3-[2-[4-(6-fluori-1,2-bentsisoksatsol-3-yyli)-1-piperidinyyli]-etyyli]-6,7,8,9-tetrahydro-9-hydroksi-2-metyyli-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-onia ja 30 osaa etikkahappoanhydridiä, sekoitettiin 4 tunnin ajan 50 °C:ssa. Jäähdyttämisen jälkeen reaktioseos kaadettiin veteen ja käsiteltiin ammoniumhydroksidiliuoksella. Tuote uutettiin 4-metyyli-2-pentanonilla. Uute kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografian avulla käyttäen silikageeliä ja eluenttina trikloorimetaanin ja metanolin seosta (95,5 tilavuuden mukaan). Koottiin puhtaat fraktiot ja eluentti haihdutettiin tyhjöissä. Jäännös kiteytettiin 2,2'-oksibis-

propaanista. Tuote suodatettiin erilleen ja kuivattiin, jolloin saatiin 3,0 osaa (64,0 %) 3-[2-[4-(6-fluori-1,2-bentsisoksatsol-3-yyli)-1-piperidinyyli]etyyli]-6,7,8,9-tetrahydro-2-metyyli-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-9-
5 olin asetaattiesteri); s.p. 143,6 °C (Yhdiste 4)

Samalla tavoin ja käyttäen asylointireagenssina butaanihappoanhydridiä valmistettiin myös [3-[2-[4-(6-fluori-1,2-bentsisoksatsol-3-yyli)-1-piperidinyyli]-etyyli]-6,7,8,9-tetrahydro-2-metyyli-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]-
10 pyrimidin-9-yyli]butanoaatti, s.p. 112,9 °C. (Yhdiste 5)

Esimerkki 6

[3-[2-[4-(6-fluori-1,2-bentsisoksatsol-3-yyli)-1-piperidinyyli]etyyli]-6,7,8,9-tetrahydro-2-metyyli-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-9-yyli]dekanoaattidihydroklori-
15 di

Sekoitettuun liuokseen, jossa oli 1,2 osaa 3-[2-[4-(6-fluori-1,2-bentsisoksatsol-3-yyli)-1-piperidinyyli]etyyli]-6,7,8,9-tetrahydro-9-hydroksi-2-metyyli-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-onia 21 osassa dikloorimetaania ja
20 5 osassa vettä, lisättiin samanaikaisesti tipoittain liuos jossa oli 1,1 osaa dekanoyylikloridia 13 osassa dikloorimetaania, ja liuos, jossa oli 1 osa natriumhydroksidia 6 osassa vettä. Kun lisääminen oli suoritettu loppuun, jatkettiin sekoittamista 2 tunnin ajan huoneen lämpötilassa.
25 Lisättiin toinen 1,1 osan annos dekanoyylikloridia ja sekoittamista jatkettiin yön ajan huoneen lämpötilassa. Tuote uutettiin dikloorimetaanilla. Uute pestiin vedellä, kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografian avulla käyttäen silikageeliä
30 ja eluenttina trikloorimetaanin ja metanolin seosta (95:5 tilavuuden mukaan). Koottiin puhtaat fraktiot ja eluentti haihdutettiin. Jäännös muutettiin hydrokloridisuolaksi 2-propanolissa. Tuote suodatettiin erilleen ja kuivattiin, jolloin saatiin 0,9 osaa (45,9 %) [3-[2-[4-(6-fluori-1,2-bentsisoksatsol-3-yyli)-1-piperidinyyli]etyyli]-6,7,8,9-
35

tetrahydro-2-metyyli-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-9-yyli]dekanoaattidihydrokloridia; s.p. 221,,4 °C.

(Yhdiste 6)

Esimerkki 7

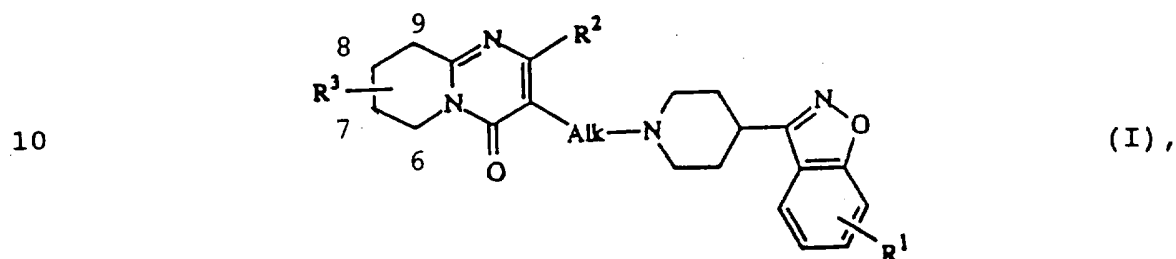
5 3-[2-[4-(6-fluori-1,2-bentsisoksatsol-3-yyli)-1-piperidinyyli]etyyli]-6,7,8,9-tetrahydro-7-hydroksi-2-metyyli-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-oni ja sen dekanoaattiesteri

10 Seosta, jossa oli 8,5 osaa 3-[2-[4-(6-fluori-1,2-bentsisoksatsol-3-yyli)-1-piperidinyyli]etyyli]-6,7,8,9-tetrahydro-7-metoksi-2-metyyli-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-onia, 14 osaa joditrimetyylisilaania ja 40 osaa asetonitriiliä, sekoitettiin yön ajan 70 °C:ssa. Lisättiin toinen 2,8 osan annos joditrimetyylisilaania ja reaktioseosta
15 sekoitettiin hetken aikaa 90 °C:ssa ja sitten yön ajan palautustislauslämpötilassa. Jäähdyttämisen jälkeen seos haihdutettiin. Jäännös otettiin etanoliin ja seos haihdutettiin jälleen. Jäännös otettiin veteen ja käsiteltiin natriumhydroksidiliuoksella. Tuote uutettiin trikloorime-
20 taanilla. Uute kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografian avulla käyttäen silikageeliä ja eluenttina trikloorimetaanin ja metanolin seosta (95:5 tilavuuden mukaan). Koottiin haluttu fraktio ja eluentti haihdutettiin. Jäännöksestä muodostettiin
25 kiinteä aine etanolissa. Tuote suodatettiin erilleen ja kuivattiin, jolloin saatiin 0,3 osaa (3,7 %) 3-[2-[4-(6-fluori-1,2-bentsisoksatsol-3-yyli)-1-piperidinyyli]etyyli]-6,7,8,9-tetrahydro-7-hydroksi-2-metyyli-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-onia; s.p. 156,2 °C (Yhdiste 7).

30 Noudattaen esimerkin 6 menetelmää muutettiin yhdiste 7 [3-[2-[4-(6-fluori-1,2-bentsisoksatsol-3-yyli)-1-piperidinyyli]etyyli]-6,7,8,9-tetrahydro-2-metyyli-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-7-yyli]dekanoaatiksi.
(Yhdiste 8).

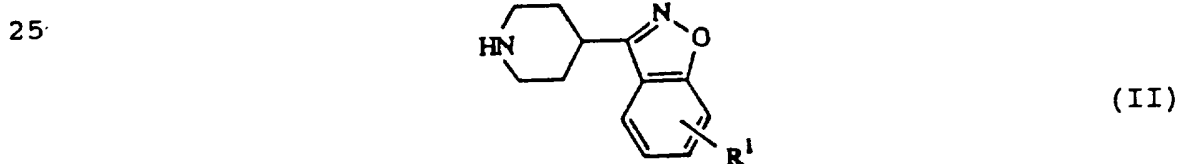
Patenttivaatimukset

1. Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisen (1,2-bentsisoksatsol-3-yyli)-1-piperidinyylialkyyli-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-onin valmistamiseksi, jolla on kaava (I)

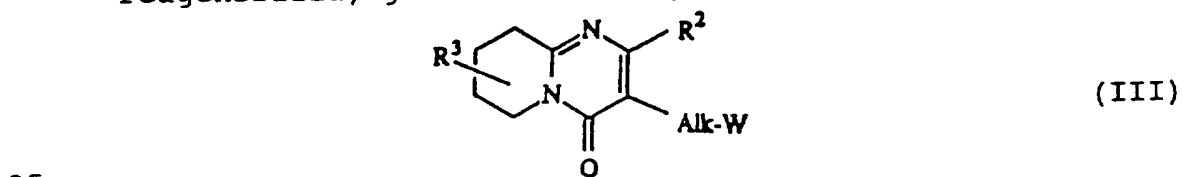


- 15 tai sen farmaseuttisesti hyväskytävän happoadditiosuolan tai niiden stereoisomeerisen muodon valmistamiseksi, jossa kaavassa

- Alk on C₁₋₃-alkyleeni,
 R¹ on halogeeni,
 R² on C₁₋₃-alkyyli ja
 20 R³ on hydroksi tai R⁴-C(=O)-O-, jossa R⁴ on C₁₋₁₅-alkyyli, t u n n e t t u siitä, että
 a) N-alkyloidaan 3-piperidinyyli-1,2-bentsisoksatsoli, jolla on kaava (II)



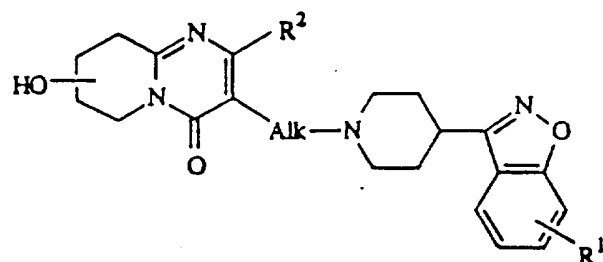
- 30 jossa R¹ on kaavan (I) yhteydessä määritelty, alkylointi-reagenssilla; jolla on kaava (III)



jossa R^2 , R^3 ja Alk ovat kaavan (I) yhteydessä määritellyt ja W on poistuva ryhmä, kuten halogeeni, reaktion suhteen inertissä liuottimessa korotetussa lämpötilassa, tai

b) kaavan (I-a)

5

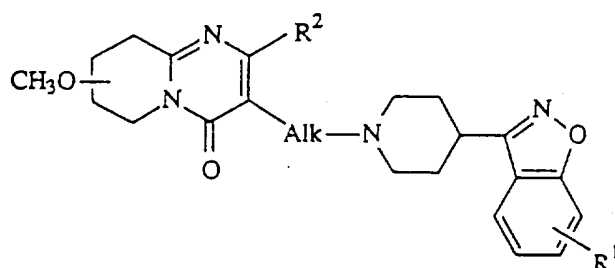


(I-a)

10

mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R^1 , R^2 ja Alk ovat kaavan (I) yhteydessä määritellyt, saatetaan yhdiste, jolla on kaava (XIX)

15



(XIX)

20

jossa R^1 , R^2 ja Alk ovat kaavan (I) yhteydessä määritellyt, reagoimaan Lewis-hapon, kuten joditrimetyylisilaanin kanssa, ja haluttaessa

25

i) kaavan (I) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R^3 on ryhmä $R^4-C(=O)-O-$, O-asyloidaan menetelmällä a) tai b) saatu kaavan (I-a) mukainen yhdiste karboksyylihapolla, jolla on kaava (VI)

30

 R^4-COOH

(VI)

jossa R^4 on kaavan (I) yhteydessä määritelty, tai sen funktionaalisisella johdannaisella reaktion suhteen inertissä liuottimeissa,

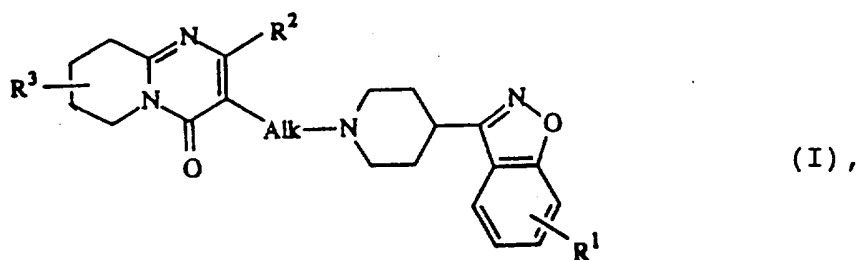
5 ii) valmistetaan kaavan (I-a) mukaisen yhdisteen enantiomeeriset muodot muuttamalla kaavan (I-a) mukaisen yhdisteen raseeminen seos isomeerien erotusreagenssin avulla diastereomeeristen suolojen tai yhdisteiden seokseksi, erottamalla fysikaalisesti sanottu diastereomeeristen suolojen tai yhdisteiden seos ja muuttamalla erotetut
10 diastereomeeriset suolat tai yhdisteet vastaaviksi kaavan (I-a) mukaisen yhdisteen enantiomeerisiksi muodoiksi, ja/tai

 iii) muutetaan kaavan (I) mukainen yhdiste terapeuttisesti aktiiviseksi ei-toksiseksi happoadditiosuolaksi
15 happokäsittelyn avulla tai happosuola vapaaksi emäkseksi emäksen avulla.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 3-[2-[4-(6-fluori-1,2-bentsisoksatsol-3-yyli)-1-piperidinyyli]etyyli]-
20 6,7,8,9-tetrahydro-9-hydroksi-2-metyyli-4H-pyrido[1,2-a]-pyrimidin-4-oni, sen farmaseuttisesti hyväksyttävä happoadditiosuola tai niiden enantiomeerinen muoto.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av en terapeutiskt användbar (1,2-bensisoxazol-3-yl)-1-piperidinyllalkyl-
 5 6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on med formeln (I)



eller ett farmaceutiskt godtagbart salt därav eller en stereoisomer form därav, i vilken formel

Alk är C₁₋₃-alkylen,

R¹ är halogen,

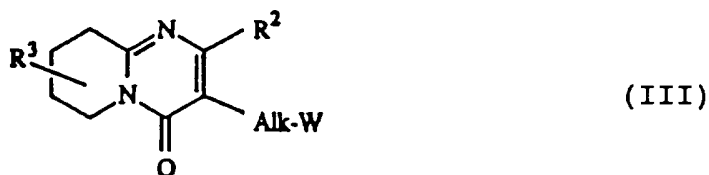
R² är C₁₋₃-alkyl, och

R³ är hydroxi eller R⁴-C(=O)-O-, vari R⁴ är C₁₋₁₅-alkyl, k ä n n e t e c k n a t därav, att

a) en 3-piperidinyll-1,2-bensisoxazol med formeln (II)

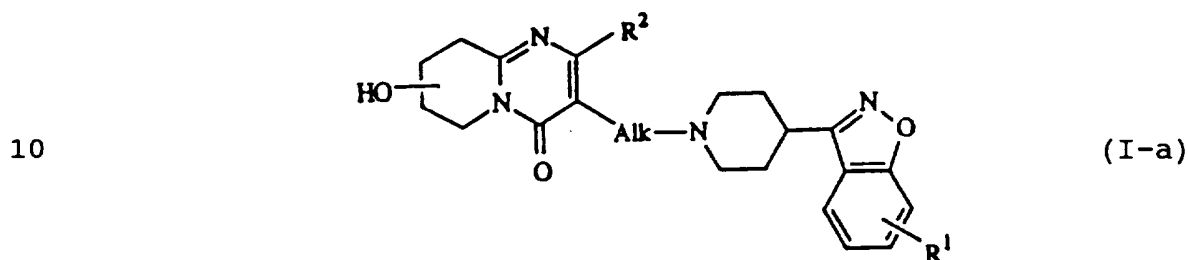


vari R¹ är som definierats i samband med formeln (I), N-alkyleras med en alkyleringsreagens med formeln (III)

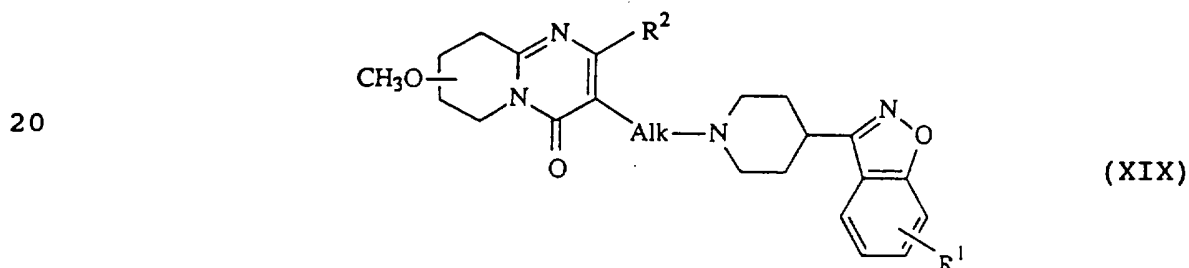


vari R^2 , R^3 och Alk är som definierats i samband med formeln (I) och W är en avgående grupp såsom halogen, i ett reaktionsinert lösningsmedel vid en förhöjd temperatur, eller

- 5 b) för framställning av en förening med formeln (I-a)



15 vari R^1 , R^2 och Alk är som definierats i samband med formeln (I), omsätts en förening med formeln (XIX)



25 vari R^1 , R^2 och Alk är som definierats i samband med formeln (I), med en Lewis-syra, såsom jodtrimetylsilan, och om så önskas

- i) för framställning av en förening med formeln (I), vari R^3 är en grupp $R^4-C(=O)-O-$, O-acyleras en genom
30 förfarande a) eller b) erhållen förening med formeln (I-a) med en karboxylsyra med formeln (VI)



35 vari R^4 är som definierats i samband med formeln (I), eller

ett funktionellt derivat därav i ett reaktionsinert lösningsmedel,

5 ii) framställs enantiomera former av föreningar med formeln (I-a) genom att omvandla en racemisk blandning av en förening med formeln (I-a) med hjälp av en isomersepareringsreagens till en blandning av diastereomera salter eller föreningar, genom att fysikaliskt separera nämnda blandning av diastereomera salter eller föreningar och genom att omvandla de separerade diastereomera salterna 10 eller föreningarna till motsvarande enantiomera former av föreningen med formeln (I-a), och/eller

 iii) omvandlas en förening med formeln (I) till ett terapeutiskt aktivt ogiftigt salt medelst syrabehandling eller ett syrasalt till en fri bas med hjälp av en bas.

15 2. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e - t e c k n a t därav, att man framställer 3-[2-[4-(6-fluor-1,2-bensisoaxazol-3-yl)-1-piperidinyl]etyl]-6,7,8,9-tetrahydro-9-hydroxi-2-metyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on, ett farmaceutiskt godtagbart salt därav eller en stereo- 20 isomer form därav.

:

: