

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 820060 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 820060

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **08.01.1982**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **08.01.1982**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **11.07.1982**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

(32) (33) (31) Etu oikeus - Prioritet - Priority

10.01.1981 DE P_3100535.7

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Dr. Karl Thomae Gesellschaft mit, 7950 Biberach 1, BRD, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Grell, Wolfgang, BRD, SAKSA, (DE)

2 • Griss, G., BRD, SAKSA, (DE)

3 • Sauter, Robert, BRD, SAKSA, (DE)

4 • Hurnaus, Rudolf, BRD, SAKSA, (DE)

5 • Rupprecht, Eckhard, Aulendorf-Tannhausen, SAKSA, (DE)

6 • Kaubisch, Nikolaus, TOWN UNKNOWN, SAKSA, (DE)

7 • Kähling, Joachim, BRD, SAKSA, (DE)

8 • Eisele, Bernhard, BRD, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Leitzinger Oy, High Tech Center, Tammasaarenkatu 1, 00180 Helsinki

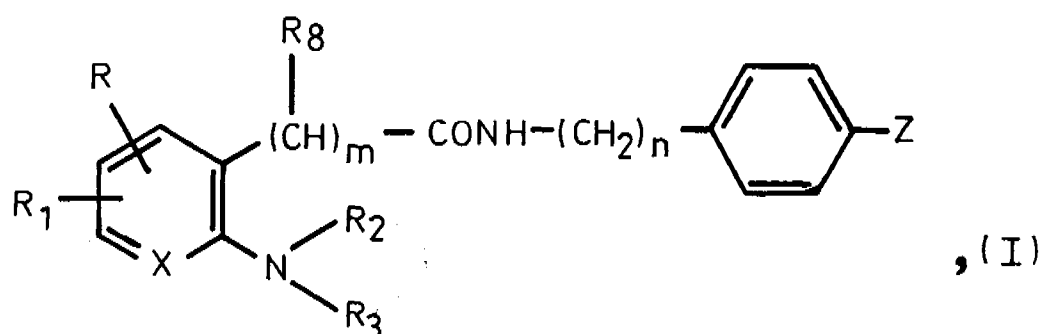
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Uudet karboksyylihapo-johdannaiset, niiden valmistus ja niiden käyttö lääkeaineina.

Nya karboxylsyra-derivat, deras framställning och deras användning såsom läkemedel.

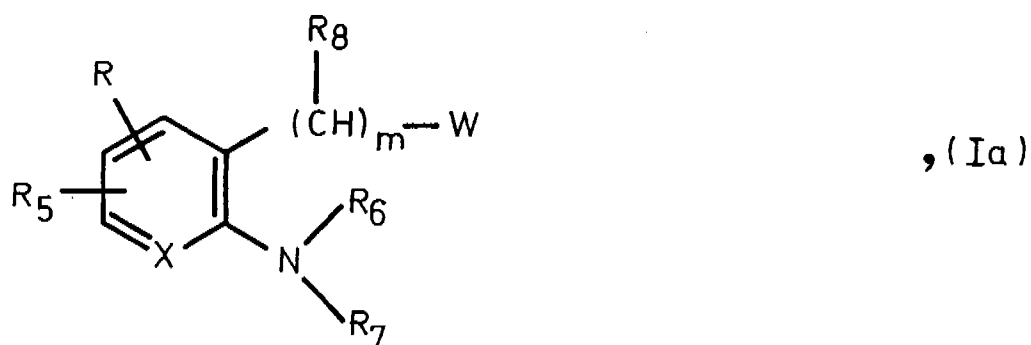
Uudet karboksyylihapojohdokset, niiden valmistus ja niiden käyttö lääkeaineina. - Nya karboxylsydraderivat, deras framställning och deras användning såsom läkemedel.

Oheisen keksinnön kohteena ovat uudet yleiskaavan I mukaiset karboksyylihapojohdokset



niiden happoadditiosuolat, erityisesti niiden fysiologisesti sopivat suolat epäorgaanisten tai orgaanisten happojen kanssa ja myös emästen kanssa, kun Z tarkoittaa karboksiryhmää, ja näiden valmistusmenetelmät sekä uusia karboksyylihapojohdoksia sisältävät lääkeaineet.

Oheisen keksinnön kohteena ovat edelleen uudet yleiskaavan Ia mukaiset 2-amino-karboksyylihapojohdokset



niiden additiosuolat, erityisesti niiden suolat epäorgaanisten tai orgaanisten happojen kanssa ja myös emästen kanssa, kun W on karboksiryhmä, ja näiden valmistusmenetelmä sekä

uusien 2-amino-karboksyylihappojohdosten käyttö lääkeaineina ja/tai välituotteina valmistettaessa uusia yleiskaavan I mukaisia yhdisteitä.

Uusilla yleiskaavojen I ja Ia mukaisilla yhdisteillä ja niiden optisesti aktiivisilla antipodeilla, mikäli niillä on asymmetrinen hiiliatomi, on arvokkaita farmakologisia ominaisuuksia, so. intermediääriaineenvaihtoon kohdistuva vaikutus. Yleiskaavan I mukaisilla yhdisteillä on siten erityisesti verensokeria alentava ja/tai lipidien määrää alentava vaikutus ja yleiskaavan Ia mukaisilla yhdisteillä on lipidimäärää alentava vaikutus.

Edellä olevissa yleiskaavoissa I ja Ia

m on luku 0 tai 1,

n on luku 1 tai 2,

R on vety tai 1-3-hiiliatominen alkyyliryhmä,

R_1 on vety-, fluori-, kloori-, bromi- tai jodiatomi, kulloinkin 1-4-hiiliatominen alkyyli- tai alkoksiryhmä, syano-, hydroksi- tai trifluorimetyyliryhmä tai mahdollisesti 1-3-hiiliatomisella alkyyliryhmällä, fluori-, kloori- tai bromiatomilla substituoitu fenyyli-ryhmä,

R_2 ja R_3 ovat yhdessä niiden välissä sijaitsevan typpi-atomin kanssa piperidino-, 3,5-dimetyyli-piperidino-, oktahydro-1H-atsonino-, dekahydro-atsekino-, 1,3-dihydro-isoindolo-, heksahydro-isoindolo- tai oktahydro-isoindoloryhmä, 5-10-hiiliatomisella alkyyliryhmällä substituoitu piperidinoryhmä, atsabisykloalkyyliryhmä, jossa on 7 - 12 hiiliatomia bisykloalkaanirenkaassa ja joka voi olla substituoitu yhdellä tai useammalla kulloinkin 1-3-hiiliatomisella alkyyliryhmällä, tai halogeeniatomilla, alkoksiryhmällä, jossa on 1 - 3 hiiliatomia, tai aminoryhmällä substituoitu 1,3-dihydro-iso-

indoloryhmä tai myös, kun m on luku 1, pyrrolidino-, heksametyyleeni-imino- tai heptametyyleeni-iminoryhmä,

X on CH-ryhmä tai typpiatomi,

Z ja W ovat kulloinkin mahdollisesti esteröity karboksiryhmä,

R₅ on vety- tai halogeeniatomi, amino-, syano-, hydroksi-, karboksi- tai asetaminoryhmä, alkyyli- tai alkoksiryhmä, jossa on kulloinkin 1 - 4 hiiliatomia,

R₆ ja R₇ ovat yhdessä niiden välissä sijaitsevan typpiatomin kanssa 5-10-hiiliatomisella alkyyliryhmällä substituoitu piperidinoryhmä, atsabisykloalkyyliryhmä, jossa on 7 - 12 hiiliatomia bisykloalkaanirenkaassa ja joka voi olla substituoitu yhdellä tai useammalla 1-3-hiiliatomisella alkyyliryhmällä, oktahydro-1H-atsonino-, 1,3-dihydro-isoindolo-, heksahydro-isoindolo- tai oktahydroisoindoloryhmä tai halogeeniatomilla, alkoksiryhmällä, jossa on 1 - 3 hiiliatomia, tai aminoryhmällä substituoitu 1,3-dihydro-isoindoloryhmä, ja

R₈ on vetyatomi, 1-3-hiiliatominen alkyyliryhmä tai aryyli-ryhmä.

Ryhmiä R, R₁ - R₈ ja Z tai W määritelmien yhteydessä jo mainittuina merkityksinä tulevat kysymykseen esimerkiksi seuraavat:

R on vetyatomi, metyyli-, etyyli-, propyyli- tai isopropyyli-ryhmä,

R₁ on vety-, fluori-, kloori-, bromi- tai jodiatomi, metyyli-, etyyli-, propyyli-, isopropyyli-, butyyli-, isobutyyli-, tert.butyyli-, hydroksi-, metoksi-, etoksi-, propoksi-, isopropoksi-, butoksi-, isobutoksi-, syani-, trifluorimetyyli-, fenyyli-, metyylifenyyli-, etyylifenyyli-, isopropyylifenyyli-,

fluorifenyyli-, kloorifenyyli- tai bromifenyyli-ryhmä,

R_2 ja R_3 ovat yhdessä niiden välissä sijaitsevan typpi-atomin kanssa pyrrolidino-, piperidino-, 3,5-dimetyylipiperidino-, pentyyli-(3)-piperidino-, nonyyli-(5)-piperidino-, heksametyleenimino-, oktahydro-1H-atsonino-, 1,3-dihydro-isoindolo-, heksahydro-isoindolo-, oktahydro-isoindolo-, kloori-1,3-dihydro-isoindolo-, bromi-1,3-dihydroisoindolo-, metoksi-1,3-dihydro-isoindolo-, etoksi-1,3-dihydro-isoindolo-, isopropoksi-1,3-dihydro-isoindolo-, amino-1,3-dihydro-isoindolo- tai 2-atsabisyklo-nonan-2-yyli-ryhmä,

Z ja W ovat kulloinkin karboksi-, metoksikarbonyyli-, etoksikarbonyyli-, propoksikarbonyyli-, isopropoksikarbonyyli-, butoksikarbonyyli-, isobutoksikarbonyyli-, tert.butoksikarbonyyli-, pentoksikarbonyyli-, heksoksikarbonyyli-, heptoksikarbonyyli-, alyylioksikarbonyyli-, fenoksikarbonyyli-, bentsyylioksikarbonyyli-, fenyylietoksikarbonyyli-, syklopropoksikarbonyyli-, syklopentoksikarbonyyli-, sykloheksyylioksikarbonyyli- tai sykloheptoksikarbonyyli-ryhmä,

R_5 on vety-, fluori-, kloori-, bromi- tai jodiatomi, metyyli-, etyyli-, syano-, hydroksi-, metoksi-, karboksi-, amino- tai asetaminoryhmä,

R_6 ja R_7 ovat yhdessä niiden välissä sijaitsevan typpi-atomin kanssa pentyyli-(3)-piperidino-, nonyyli-(5)-piperidino-, 2-atsabisyklo-nonan-2-yyli-, 1,3-dihydro-isoindolo-, kloori-1,3-dihydro-isoindolo-, bromi-1,3-dihydro-isoindolo-, metoksi-1,3-dihydro-isoindolo-, etoksi-1,3-dihydro-isoindolo-, isopropoksi-1,3-dihydro-isoindolo-, amino-1,3-dihydro-isoindolo-, heksahydro-isonindolo- tai oktahydroisonindoloryhmä ja

R_8 on vetyatomi, metyyli-, etyyli-, propyyli-, isopropyyli- tai fenyyli-ryhmä.

Parhaina pidetään sellaisia edellisten yleiskaavojen I ja Ia mukaisia yhdisteitä, joissa

m on luku 1,

n on luku 1 tai 2,

X on CH-ryhmä tai typpi-atomi,

R on vety-atomi tai metyyli-ryhmä,

R_1 on vety-, fluori-, kloori-, bromi- tai jodi-atomi, syano-, trifluorimetyyli-, hydroksi-, metoksi-, metyyli-, metyyli-fenyyli-, kloorifenyyli- tai bromifenyyli-ryhmä,

R_2 ja R_3 ovat yhdessä niiden välissä sijaitsevan typpi-atomin kanssa 4-asemassa 5-9-hiiliatomisella alkyyliryhmällä substituoitu piperidinoryhmä, mahdollisesti metoksi- tai aminoryhmällä, kloori- tai bromiatomilla substituoitu 1,3-dihydro-isoindoloryhmä, heksahydro-isoindolo- tai 2-atsa-bisyyklo-nonan-2-yyli-ryhmä tai

oktahydro-1H-atsoninoryhmä, kun

m on luku 1 tai

m on luku 0,

R_1 on vety-, fluori- tai jodi-atomi tai metyyli-ryhmä ja

X on CH-ryhmä tai

m on luku 0,

X on typpi-atomi ja

R_1 ei tarkoita vetyatomia, tai

dehydro-1H-atsekinoryhmä, kun

m on luku 1 tai

m on luku 0,

R_1 on metyyli-ryhmä, vety-, fluori-, bromi- tai jodi-atomi

ja

X on CH-ryhmä tai

m on luku 0,

A...

X on typpiatomi ja

R_1 ei tarkoita vetyatomia, tai

piperidinoryhmä, kun

m on luku 1 tai

m on luku 0,

X on typpiatomi ja

R_1 ei ole vetyatomi tai

m on luku 0,

X on CH-ryhmä ja

R_1 on vetyatomi, tai

oktahydro-isoindoloryhmä, kun

m on luku 1 tai

m on luku 0,

R_1 on vetyatomi-, fluori-, bromi- tai jodiatomi, metyyli-,
hydroksi-, metoksi- tai syanoryhmä ja

X on CH-ryhmä tai

m on luku 0 ja

X tarkoittaa typpiatomia, tai

3,5-dimetyyli-piperidinoryhmä, kun

m on luku 1 tai

m on luku 0,

R_1 on vety-, kloori- tai bromiatomi,

R on metyyli-ryhmä ja

X on typpiatomi tai

m on luku 0,

R_1 on metyyli-, hydroksi- tai syanoryhmä, fluori- tai jodiatomi
ja

X ei ole CH-ryhmä, tai

myös pyrrolidino-, heksametyleen- imino- tai heptametyleen-
iminoryhmä, kun

m on luku 1,

R_g on vetyatomi, metyyli- tai fenyyli-ryhmä,

Z ja W ovat joko karboksi- tai alkoksikarbonyli-ryhmä,

jossa on 2 - 4 hiiliatomia,

R_5 on vety-, fluori-, kloori-, bromi- tai jodiatomi, alkyyliryhmä, jossa on 1 - 4 hiiliatomia, hydroksi-, metoksi-, amino-, syano-, karboksi- tai asetaminoryhmä,

R_6 ja R_7 ovat yhdessä niiden välissä sijaitsevan typpiatomin kanssa 4-asemassa 5-9-hiiliatomisella alkyyliryhmällä substituoitu piperidinoryhmä, mahdollisesti kloori- tai bromiatomilla, metoksi- tai aminoryhmällä substituoitu 1,3-dihydroisoindoloryhmä, heksahydro-isoindolo- tai 2-atsa-bispyklonan-2-yyli-ryhmä tai myös oktahydro-isoindoloryhmä, kun m on luku 1, tai

X on typpiatomi tai
 m on luku 0,

R_5 on vety-, fluori-, bromi- tai jodiatomi, alkyyliryhmä, jossa on 1 - 4 hiiliatomia, hydroksi-, metoksi-, syano-, karboksi- tai asetaminoryhmä ja
 X on CH-ryhmä, ja, mikäli ne sisältävät asymmetrisen hiiliatomin, niiden optisesti aktiiviset antipodit ja niiden suolat.

Erityisen hyvinä pidetään kuitenkin sellaisia edellisten yleiskaavojen I ja Ia mukaisia yhdisteitä, joissa
 m on luku 0 tai 1,
 n on luku 2,
 X on CH-ryhmä,
 Z on karboksi- tai alkoksikarbonyyliryhmä, jossa on yhteensä 2 - 4 hiiliatomia,
 W on karboksiryhmä,

R on vetyatomi,

R_1 on 5-asemassa fluori-, kloori-, bromi- tai jodiatomi tai metyyli-ryhmä tai myös vetyatomi, kun R_2 ja R_3 yhdessä niiden välissä sijaitsevan typpiatomin kanssa tarkoittavat oktahydro-1H-atoninoryhmää,
 R_5 on 5-asemassa vety-, kloori- tai bromiatomi,
 R_2 ja R_3 tai R_6 ja R_7 ovat yhdessä niiden välissä sijaitsevan typpiatomin kanssa 4-asemassa 5-9-hiiliatomisella alkyyli-

ryhmällä substituoitu piperidinoryhmä, mahdollisesti kloori- tai bromiatomilla substituoitu 1,3-dihydro-isoindoloryhmä, 2-atsa-bisyklo-nonan-3-yyli- tai heksahydro-isoindoloryhmä tai

R_2 ja R_3 yhdessä niiden välissä sijaitsevan typpiatomin kanssa tarkoittavat oktahydro-1H-atsoninoryhmää, kun

m on luku 1 tai

m on luku 0 ja

R_1 on metyyli-ryhmä, vety-, fluori- tai jodiatomi, tai

R_6 ja R_7 yhdessä niiden välissä sijaitsevan typpiatomin kanssa tarkoittavat oktahydro-isoindoloryhmää, kun

m on luku 1 tai

m on luku 0 ja

R_5 on bromiatomi, tai

R_2 ja R_3 yhdessä niiden välissä sijaitsevan typpiatomin kanssa tarkoittavat pyrrolidino-, piperidino-, heksamety-leeni-imino- tai heptametyleeni-iminoryhmää, kun

m on luku 1, ja

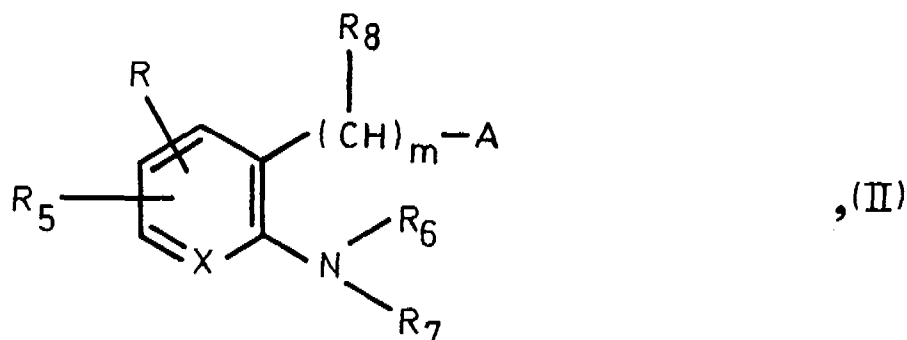
R_8 on vetyatomi, metyyli- tai fenyyli-ryhmä ja, mikäli niissä on asymmetrinen hiiliatomi, niiden optisesti aktiiviset antipodit ja niiden fysiologisesti sopivat additiosuolat epäorgaanisten tai orgaanisten happojen kanssa tai myös emästen kanssa, kun Z tai W on karboksiryhmä.

Keksinnön mukaisesti saadaan uudet yhdisteet seuraavilla menetelmillä:

1. Yleiskaavan Ia mukaisen 2-amino-karboksyylihappo-johdoksen valmistus:

a) Yleiskaavan Ia mukaisten yhdisteiden, joissa W on karboksi-ryhmä, valmistamiseksi:

Hydrolysoidaan yleiskaavan II mukainen yhdiste



jossa

R, R₅ - R₈, m ja X tarkoittavat samaa kuin edellä ja A on ryhmä, joka hydrolysoimalla voidaan muuntaa karboksiryhmäksi.

Tällaisina hydrolysoitavina ryhminä tulevat kysymykseen esimerkiksi nitriiliryhmä, karboksiryhmän funktionaaliset johdokset, kuten niiden substituoimattomat tai substituoitut amidit, esterit, tioesterit, ortoesterit, iminoeetterit, amidiinit tai anhydridit, maloniester-(1)-yyli-ryhmä, tetratsolyyli-ryhmä, mahdollisesti substituoitu 1,3-oksatsol-(2)-yyli- tai dihydro-1,3-oksatsol-(2)-yyli-ryhmä.

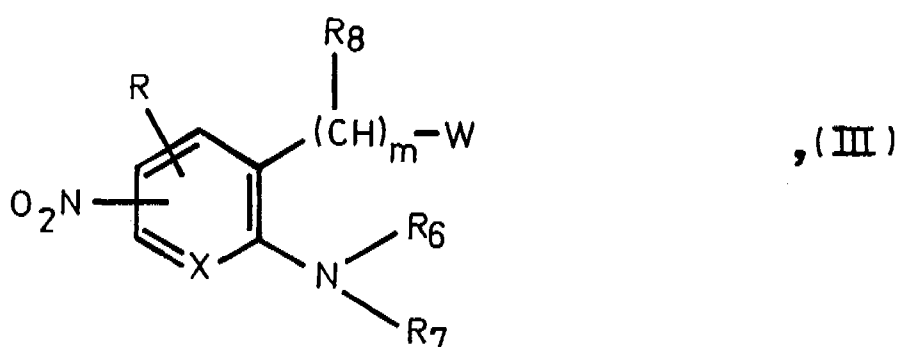
Hydrolyysi suoritetaan tarkoituksenmukaisesti joko hapon, kuten suolahapon, rikkihapon, fosforihapon tai trikloorietikkahapon läsnäollessa tai emäksen, kuten natriumhydroksidin tai kaliumhydroksidin läsnäollessa sopivassa liuottimessa, kuten vedessä, etanolissa, vesi/etanolissa, vesi/isopropanolissa tai vesi/dioksaanissa lämpötiloissa välillä -10 ja 120°C, esimerkiksi huoneen lämpötilan ja reaktioseoksen kiehumislämpötilan välisissä lämpötiloissa.

Jos yleiskaavan II mukaisessa yhdisteessä B tarkoittaa syanoryhmää, niin reaktio suoritetaan tarkoituksenmukaisesti etanoli/kloorivedyn läsnäollessa, jolloin reaktioseoksessa muodostuu vastaava imino- ja ortoesteri tai vesilisäyksen

jälkeen vastaava esteri, joka hydrolysoidaan veden lisäyksen jälkeen.

b) Yleiskaavan Ia mukaisten yhdisteiden, joissa R_5 on amino-ryhmä, valmistamiseksi:

Pelkistetään yleiskaavan III mukainen nitroyhdiste



jossa

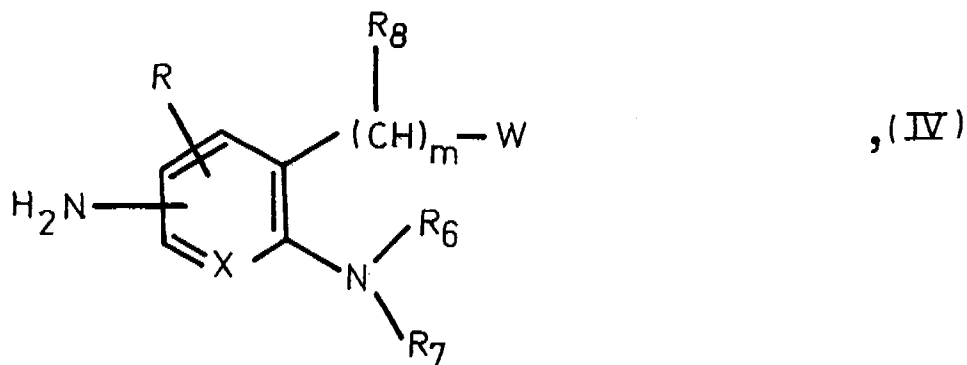
R , R_6 - R_8 , m , W ja X tarkoittavat samaa kuin edellä.

Pelkistäminen suoritetaan tarkoituksenmukaisesti liuottimessa, kuten metanolissa, etanolissa, vedessä, vesi/etanolissa, dioksaanissa, metanoli/dioksaanissa, etyyliasetaatissa, dimetyyliformamidissa tai dioksaani/dimetyyliformamidissa katalyyttisesti aktivoitulla vedyllä, esimerkiksi vedyllä hydrauskatalyytin, kuten palladium/hiilen, platinan tai Raney-nikkelin läsnäollessa 1 - 10 barin vetypaineessa, hydratsiinilla Raney-nikkelin läsnäollessa, kehittyvällä vedyllä, esimerkiksi sinkki/etikkahapolla, tina/suolahapolla tai rauta/suolahapolla tai metallisuolalla, esimerkiksi tina-(II)-kloridi/suolahapolla tai rauta-(II)-sulfaatti/riikkihapolla, lämpötiloissa välillä 0 ja 50°C, parhaiten kuitenkin huoneen lämpötilassa.

c) Yleiskaavan Ia mukaisten yhdisteiden, jossa R_5 on hydrosiryhmä, syanoryhmä, vety-, fluori-, kloori- tai bromiatomi,

valmistamiseksi:

Yleiskaavan IV mukainen yhdiste



jossa

R , $R_6 - R_8$, m , W ja X tarkoittavat samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan nitriitin kanssa ja sen jälkeen lämmittämällä näin saatua diatsoniumsuolaa mahdollisesti kuparin tai vastaavan kupari-(I)-suolan läsnäollessa.

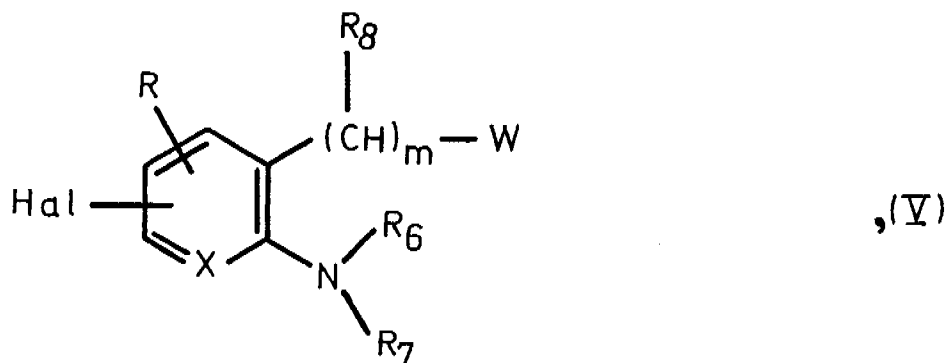
Reaktio suoritetaan tarkoituksenmukaisesti siten, että yleiskaavan IV mukainen yhdiste muunnetaan sopivassa liuotimessa, esimerkiksi vesi/suolahapossa, metanoli/suolahapossa tai dioksaani/suolahapossa nitriitin, esimerkiksi natriumnitriitin tai typpihapokkeen esterin avulla diatsoniumsuolaksi alhaisissa lämpötiloissa, esimerkiksi lämpötiloissa välillä -10 ja $+5^{\circ}\text{C}$.

Näin saatu vastaava diatsoniumsuola muunnetaan tämän jälkeen vastaavaksi yhdisteeksi, esimerkiksi fluoriboraattina, hydrosulfaattina rikkihapossa, hydrokloridina kuparin läsnäollessa tai vastaava kupari-(I)-suola, kuten kupari-(I)-kloridi/suolahapon, kupari-(I)-bromidi/bromivetyhapon tai trinatrium-kupari-(I)-tetrasyanidin läsnäollessa pH-arvossa 7, lämmittämällä, esimerkiksi lämpötiloissa välillä 15 ja 90°C .

d) Yleiskaavan Ia mukaisten yhdisteiden, joissa R_5 on vety-

atomi, valmistamiseksi:

Poistetaan halogeeniatomi yleiskaavan V mukaisesta yhdisteestä



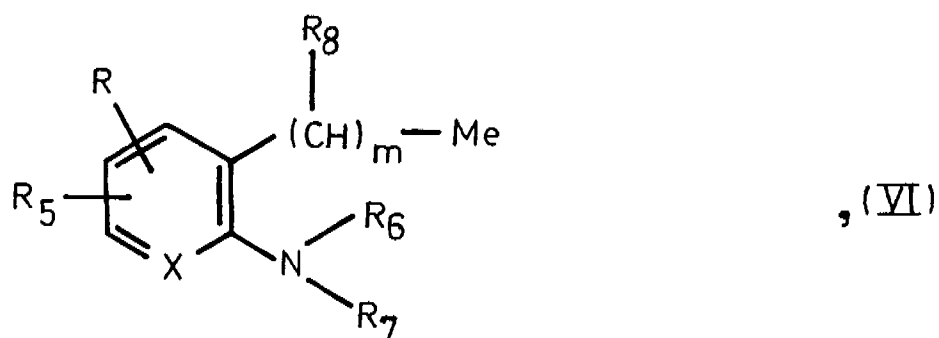
jossa

R, R₆ - R₈, m, X ja W tarkoittavat samaa kuin edellä ja Hal on halogeeniatomi, esimerkiksi kloori-, bromi- tai jodiatomi.

Halogeeniatomin poisto suoritetaan parhaiten liuottimessa, kuten metanolissa, etanolissa, etikkahappoetyyliesterissä tai jääetikassa katalyyttisesti aktivoitdulla vedyllä, esimerkiksi vedyllä platinan, palladium/hiilen tai Raney-nikkelin läsnäollessa, lämpötiloissa välillä 0 ja 75°C, parhaiten kuitenkin huoneen lämpötilassa, ja 1 - 5 barin vetypaineessa.

e) Yleiskaavan Ia mukaisten yhdisteiden, joissa W on karboksiryhmä, valmistamiseksi:

Yleiskaavan VI mukainen metallo-orgaaninen yhdiste



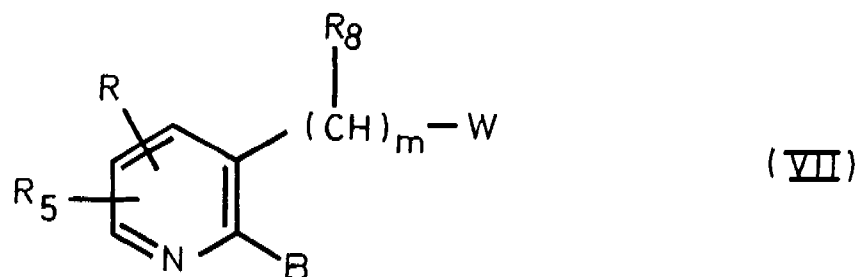
jossa

R, R₅ - R₈, m ja X tarkoittavat samaa kuin edellä ja Me on alkaliatomi, parhaiten litiumatomi, tai maa-alkalihalogenidiryhmä, parhaiten magnesiumkloridi- tai magnesiumbromidiryhmä, saatetaan reagoimaan hiilidioksidin kanssa.

Reaktio suoritetaan parhaiten siten, että yleiskaavan VI mukainen yhdiste, joka mahdollisesti on liuotettu inerttiin liuottimeen, kuten dietyylieetteriin tai tetrahydrofuraaniin, lisätään kiinteään hiilidioksidiin.

f) Yleiskaavan Ia mukaisten yhdisteiden, jossa X on typpi-atomi, valmistamiseksi:

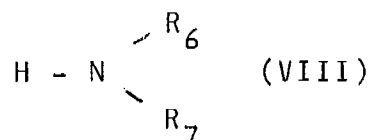
Yleiskaavan VII mukainen yhdiste



jossa

R, R₅, R₈, W ja m tarkoittavat samaa kuin edellä ja B on vaihdettavissa oleva ryhmä, kuten halogeeniatomi tai alkyyl-

lisulfonyyliryhmä, esimerkiksi kloori- tai bromiatomi, metyyli- tai etyyლისulfonyyliryhmä, saatetaan reagoimaan yleiskaavan VIII mukaisen amiinin kanssa

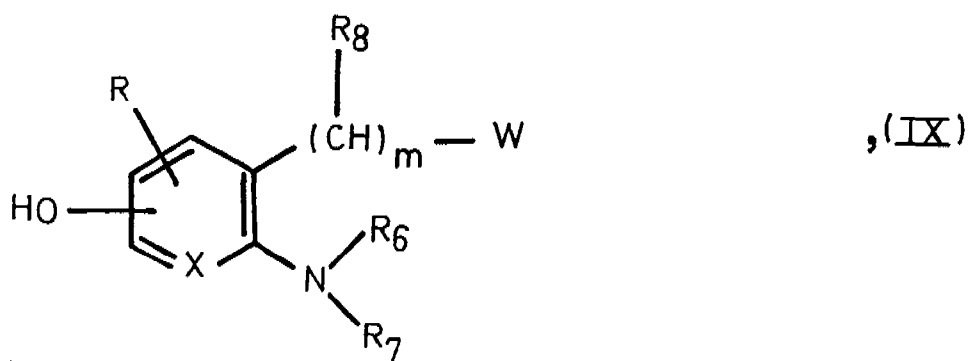


jossa R_6 ja R_7 tarkoittavat samaa kuin edellä.

Reaktio suoritetaan tarkoituksenmukaisesti liuottimessa, kuten vedessä, vesi/metanolissa, vesi/etanolissa, vesi/iso-propanolissa, dimetyyliformamidissa tai käytetyn yleiskaavan VIII mukaisen amiinin ylimäärässä, mahdollisesti epäorgaanisen tai orgaanisen emäksen läsnäollessa, mahdollisesti reaktiota jouduttavan aineen, kuten kuparin läsnäollessa, ja mahdollisesti paineastiassa lämpötiloissa välillä 20 ja 150°C, parhaiten kuitenkin reaktioseoksen kiehumislämpötilassa, esimerkiksi lämpötiloissa välillä 80 ja 100°C. Reaktio voidaan kuitenkin suorittaa myös ilman liuotinta.

g) Yleiskaavan Ia mukaisten yhdisteiden, joissa R_5 tarkoittaa 1-4-hiiliatomista alkoksiryhmää, valmistamiseksi:

Alkyloidaan yleiskaavan IX mukainen hydroksiyhdiste

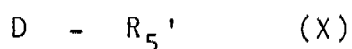


jossa

R , R_6 - R_8 , W , X ja m tarkoittavat samaa kuin edellä, yleis-

as

kaavan X mukaisella yhdisteellä



jossa

R_5' on 1-4-hiiliatominen alkyyliryhmä ja D on nukleofiilinen poistuva ryhmä tai yhdessä ryhmän R_5' vieressä sijaitsevan H-atomin kanssa diatsoryhmä, ja tarvittaessa tämän jälkeen hydrolysoidaan.

Poistuvina ryhminä tulevat kysymykseen esimerkiksi kloori-, bromi- tai jodiatomi tai sulfonyylioksiryhmä, kuten metaani-sulfonyylioksi-, p-tolueenisulfonyylioksi- tai metoksisulfonyylioksiryhmä.

Reaktio suoritetaan tarkoituksenmukaisesti liuottimessa, kuten eetterissä, tetrahydrofuraanissa, etanolissa, asetonissa, dimetyyliformamidissa tai dimetyylisulfoksidissa emäksen, kuten natriumkarbonaatin, kaliumkarbonaatin, bariumhydroksidin, natriumetylaatin tai kalium-tert.butylaatin läsnäollessa alkylointiaineella, kuten diatsometaanilla, diatsoetaanilla, metyylijodidilla, etyylijodidilla, isopropyylibromidilla, butyylibromidilla, dimetyylisulfaattilla, dietyylisulfaattilla tai p-tolueenisulfonihappometyyliesterillä lämpötiloissa välillä 0 ja 100°C, parhaiten kuitenkin lämpötiloissa välillä 15 ja 70°C.

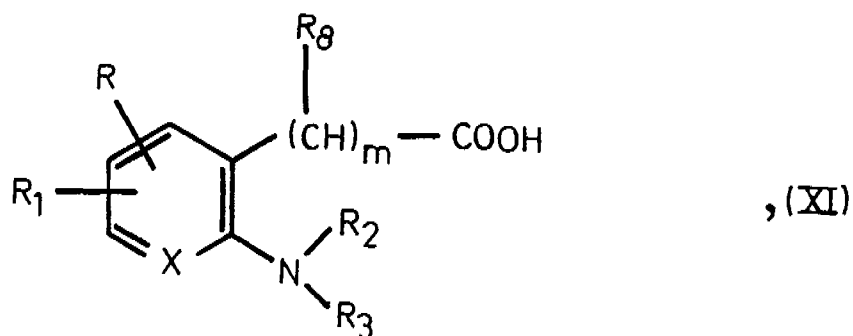
Jos tällöin W tarkoittaa karboksiryhmää, niin tämä samanaikaisesti esteröityy alkyloitaessa diatsoalkaanilla tai alkyloitaessa vahvan emäksen läsnäollessa. Näin saatu esteri muutetaan tämän jälkeen haluttaessa vastaavaksi karboksyylihapoksi hydrolysoimalla hapon tai emäksen läsnäollessa.

Keksinnön mukaisesti saatu yleiskaavan Ia mukainen yhdiste, jossa W tarkoittaa alkoksikarbonyyliryhmää, voidaan tämän jälkeen muuntaa hydrolysoimalla vastaavaksi yleiskaavan Ia mukaiseksi yhdisteeksi, jossa W on karboksiryhmä.

Jälkikäteen tapahtuva hydrolyysi suoritetaan parhaiten veteen sekoittuvassa liuottimessa, kuten metanolissa, etanolissa, dioksaanissa, vesi/etanolissa tai vesi/tetrahydrofuraanissa hapon, kuten suolahapon tai rikkihapon läsnäollessa tai emäksen, kuten natrium- tai kaliumhydroksidin läsnäollessa korotetuissa lämpötiloissa, esimerkiksi reaktioseoksen kiehumislämpötilassa.

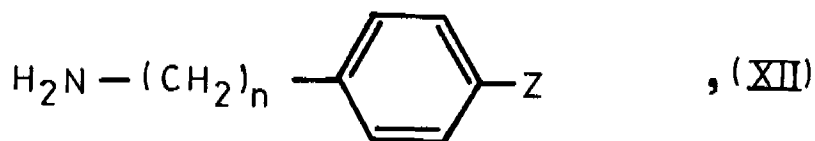
2. Yleiskaavan I mukaisen karboksyylihappojohdoksen valmistus:

a) Yleiskaavan XI mukainen karboksyylihappo



jossa

R, R_1, R_2, R_3, R_8, X jam tarkoittavat samaa kuin edellä, tai sen mahdollisesti reaktioseoksessa valmistettu reaktio-kykyinen johdos saatetaan reagoimaan yleiskaavan XII mukaisen amiinin kanssa



2. 8. 80
1000 1. 80

jossa

Z ja n tarkoittavat samaa kuin edellä, tai mahdollisesti reaktioseoksessa muodostetun, yleiskaavan XII mukaisen N-aktivoituneen amiinin kanssa, kun käytetään yleiskaavan XI mukaista karboksyylihappoa ja kun Z yleiskaavan XII mukaisessa N-aktivoituneessa amiinissa ei tarkoita α karboksiryhmää.

Menetelmä koskee siten yleiskaavan XII mukaisen amiinin asylointia yleiskaavan XI mukaisella karboksyylihapolla happoa aktivoivan tai vettä poistavan aineen läsnäollessa tai sen funktionaalisilla johdoksilla tai yleiskaavan XI mukaisen karboksyylihapon reaktiota yleiskaavan XII mukaisen amiinin kanssa, jossa amiinissa Z ei tarkoita karboksiryhmää, aminoryhmää aktivoivan aineen läsnäollessa tai tämän reaktio-kykyisten johdosten kanssa.

Mahdollisesti reaktioseoksessa valmistettuina yleiskaavan XI mukaisen karboksyylihapon funktionaalisina johdoksina tulevat kysymykseen esimerkiksi sen alkyyli-, aryyli- tai aralkyyliesteri tai -tioesteri, kuten metyyli-, etyyli-, fenyyli-, bentsyyliesteri, sen imidatsolidi, sen happohalogenidi, kuten happokloridi tai -bromidi, sen anhydridi, sen seka-anhydridi alifaattisten tai aromaattisten karboksyyli-, sulfeeni-, sulfiini- tai sulfonihappojen kanssa tai hiilihappoesteri, esimerkiksi etikkahapon, propionihapon, p-tolueenisulfonihapon tai O-etyylihiilihapon esterit, sen O-trifenyylifosfonium- tai kupari-kompleksi, sen N-asyylioksi-imidi, sen atsidi tai nitrili tai vastaava amino-tio-karboksyylihapo-johdos, ja mahdollisesti reaktioseoksessa valmistettuina reaktiokykyisinä johdoksina yleiskaavan XII mukainen amiini, kun Z ei tarkoita karboksiryhmää, sen fosfatsojohdos.

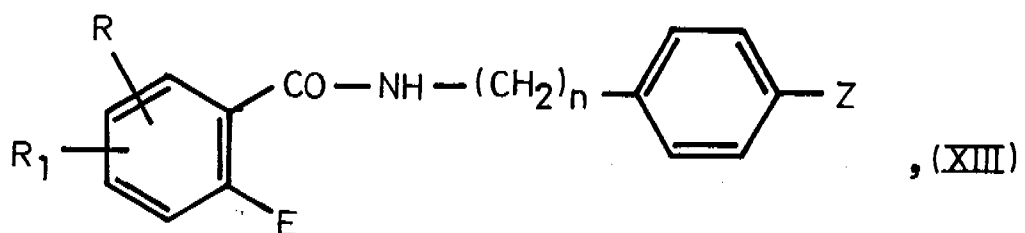
Happoa aktivoivina ja/tai vettä poistavina aineina tulevat kysymykseen esimerkiksi kloorimuuraishaippoesteri, kuten kloorimuuraishaippoetyyliesteri, tionyylikloridi, fosforitrikloridi, fosforipentoksidi, N,N'-disykloheksyylikarbodi-

imidi, N,N'-karbonyylidi-imidatsoli, N,N'-tionyyliidi-imidatsoli, booritrifluoridieteraatti tai trifenyylifosfiini/hiilitetrakloridi.

Reaktio suoritetaan tarkoituksenmukaisesti liuottimessa, kuten metyleenikloridissa, kloroformissa, hiilitetrakloridissa, eetterissä, tetrahydrofuraanissa, dioksaanissa, bentseenissä, tolueenissa, asetonitriilissä tai dimetyyliformamidissa, mahdollisesti epäorgaanisen emäksen, kuten natriumkarbonaatin tai tertiäärisen orgaanisen emäksen, kuten trietyyliamiinin tai pyridiinin läsnäollessa, joka samanaikaisesti voi toimia myös liuottimena, ja mahdollisesti happoa aktivoivan aineen läsnäollessa lämpötilissa välillä -25 ja 250°C , parhaiten kuitenkin lämpötiloissa välillä -10°C ja käytetyn liuottimen kiehumislämpötila. Mahdollisesti reaktioseoksessa muodostuvaa yleiskaavan XI tai XII mukaisen yhdisteen funktionaalista johdosta ei tällöin tarvitse eristää ja reaktio voidaan suorittaa myös ilman liuotinta. Lisäksi voidaan reaktion aikana muodostuva vesi erottaa tislaamalla azeotrooppisesti, esimerkiksi kuumentamalla tolueenin kanssa vedenerotuksessa, tai lisäämällä kuivausainetta, kuten magnesiumsulfaattia tai molekyylliseulaa.

b) Yleiskaavan I mukaisten yhdisteiden, joissa X on CH-ryhmä ja m on luku 0, valmistamiseksi:

Yleiskaavan XIII mukainen yhdiste



jossa

R, R₁, Z ja n tarkoittavat samaa kuin edellä ja E on vaihdettavissa oleva ryhmä, kuten halogeeniatomi, saatetaan reagoimaan yleiskaavan XIV mukaisen amiinin kanssa



jossa

R₂ ja R₃ tarkoittavat samaa kuin edellä.

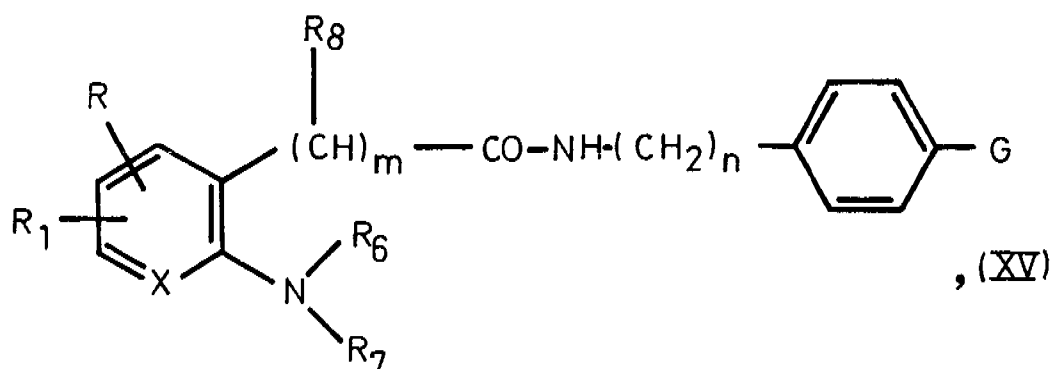
Esimerkki:

Vaihdettavissa olevan ryhmän E määritelmän yhteydessä käytettyllä käsitteellä "halogeeniatomi" tarkoitetaan erityisesti kloori- tai bromiatomia.

Reaktio suoritetaan tarkoituksenmukaisesti liuottimessa, kuten vedessä, vesi/metanolissa, vesi/etanolissa, vesi/iso-propanolissa, dimetyyliformamidissa tai käytetyn yleiskaavan XIV mukaisen amiinin ylimäärässä, mahdollisesti epäorgaanisen tai tertiäärisen orgaanisen emäksen läsnäollessa, mahdollisesti reaktiota jouduttavan aineen, kuten kuparin läsnäollessa ja mahdollisesti paineastiassa lämpötiloissa välillä 20 ja 150°C, parhaiten kuitenkin reaktioseoksen kiehumislämpötilassa, esimerkiksi 100°C:ssa. Reaktio voidaan kuitenkin suorittaa myös ilman liuotinta.

c) Yleiskaavan I mukaisten yhdisteiden, joissa Z on karboksiryhmä, valmistamiseksi:

Hapetetaan yleiskaavan XV mukainen yhdiste



jossa

$R, R_1 - R_3, R_8, X, m$ ja n tarkoittavat samaa kuin edellä
ja

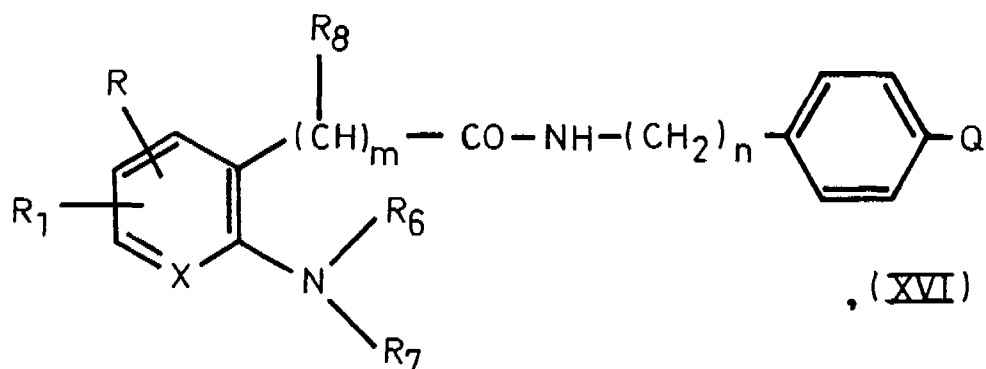
G on ryhmä, joka voidaan hapettamalla muuntaa karboksiryhmäksi.

Tällaisina hapetettavina ryhminä tulevat kysymykseen esimerkiksi formyyli-ryhmä ja sen asetaali, hydroksimetyyli-ryhmä ja sen eetteri, substituoimaton tai substituoitu asyyli-ryhmä, kuten asetyyli-, klooriasetyyli-, propionyyli- tai malonihappo-(1)-yyli-ryhmä tai maloniesteri-(1)-yyli-ryhmä.

Reaktio suoritetaan hapettimella sopivassa liuottimessa, kuten vedessä, jääetikassa, pyridiinissä tai hiilitetrakloridissa lämpötiloissa välillä 0 ja 100°C , parhaiten kuitenkin lämpötiloissa välillä 20 ja 50°C . Reaktio suoritetaan kuitenkin parhaiten hopeaoksidi/natriumhydroksidilla, mangaanidioksidi/asetonilla tai metyleenikloridilla, vetyperoksidi/natriumhydroksidilla, bromi tai kloori/natrium- tai kaliumhydroksidilla tai kromitrioksidi/pyridiinillä.

d) Yleiskaavan I mukaisten yhdisteiden, joissa Z on karboksiryhmä, valmistamiseksi:

Hydrolysoidaan yleiskaavan XVI mukainen yhdiste



jossa

R, R₁ - R₃, R₈, X, m ja n tarkoittavat samaa kuin edellä ja

Q on hydrolysoimalla karboksiryhmäksi muunnettavissa oleva ryhmä.

Tällaisina hydrolysoitavina ryhminä tulevat kysymykseen esimerkiksi nitriiliryhmä, karboksiryhmän funktionaalinen johdos, kuten sen substituoimaton tai substituoitu amidi, esteri, tioesteri, ortoesteri, iminoeetteri, amidiini tai anhydridi, maloniesteri-(1)-yyli-ryhmä, tetratsolyyliryhmä, mahdollisesti substituoitu 1,3-oksatsol-(2)-yyli- tai dihydro-1,3-oksatsol-(2)-yyli-ryhmä.

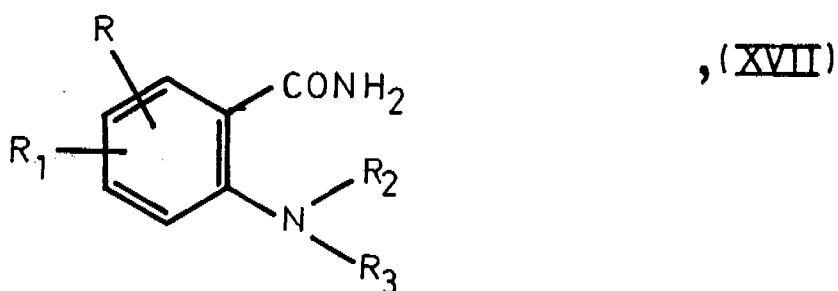
Hydrolyysi suoritetaan tarkoituksenmukaisesti joko hapon, kuten suolahapon, rikkihapon, fosforihapon tai trikloorietikkahapon läsnäollessa tai emäksen, kuten natriumhydroksidin tai kaliumhydroksidin läsnäollessa sopivassa liuottimessa, kuten vedessä, etanolissa, vesi/etanolissa, vesi/isopropanolissa tai vesi/dioksaanissa lämpötiloissa välillä -10 ja 120°C, esimerkiksi huoneen lämpötilan ja reaktioseoksen kiehumislämpötilan välisissä lämpötiloissa.

Jos yleiskaavan XVI mukaisessa yhdisteessä Q tarkoittaa

syanoryhmää, niin reaktio suoritetaan tarkoituksenmukaisesti etanoli/kloorivedyn läsnäollessa, jolloin reaktioseoksessa muodostuu vastaava imino- ja ortoesteri tai vesilisäyksen jälkeen vastaava esteri, joka vesilisäyksen jälkeen hydrolysoidaan.

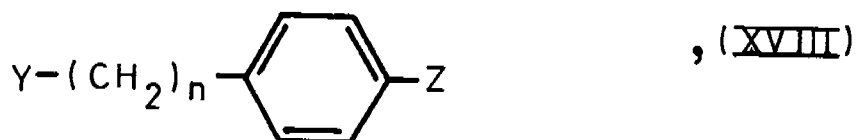
e) Yleiskaavan I mukaisten yhdisteiden, jossa X on CH-ryhmä ja m on luku 0, valmistamiseksi:

Yleiskaavan XVII mukainen amidi



jossa

R ja $R_1 - R_3$ tarkoittavat samaa kuin edellä, tai sen alkali-suola saatetaan reagoimaan yleiskaavan XVIII mukaisen yhdisteen kanssa



jossa

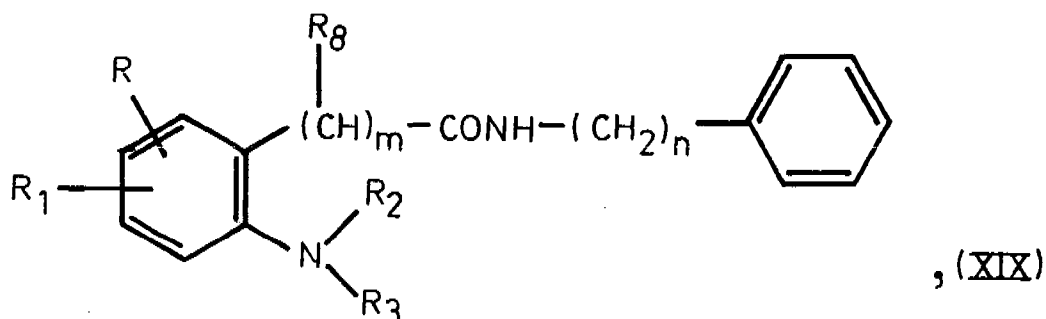
Z ja n tarkoittavat samaa kuin edellä ja

Y on nukleofiilinen poistuva ryhmä, kuten halogeeniatomi tai sulfonyylioksi-ryhmä.

Reaktio suoritetaan tarkoituksenmukaisesti liuottimessa, kuten tetrahydrofuraanissa, dioksaanissa, tolueenissa, dimetyyliformamidissa, dimetyylisulfoksidissa tai heksametyylifosforihappotriamidissa mahdollisesti emäksen, kuten natriumhydridin tai kalium-tert.butylaatin läsnäollessa lämpötiloissa välillä 20 ja 180°C, parhaiten kuitenkin lämpötiloissa välillä 50 ja 150°C.

f) Yleiskaavan I mukaisten yhdisteiden, joissa X on CH-ryhmä ja Z on karboksiryhmä, valmistamiseksi:

Asyloidaan yleiskaavan XIX mukainen yhdiste



jossa

R, R₁ - R₃, R₈, m ja n tarkoittavat samaa kuin edellä, oksalyylihalogenidilla tai fosgeenilla Lewis-hapon läsnäollessa.

Friedel-Crafts-asylointi suoritetaan tarkoituksenmukaisesti liuottimessa, kuten nitrobenseenissä tai rikkihiilessä Lewis-hapon, kuten alumiinikloridin läsnäollessa lämpötiloissa välillä 0 ja 80°C, parhaiten kuitenkin lämpötiloissa välillä

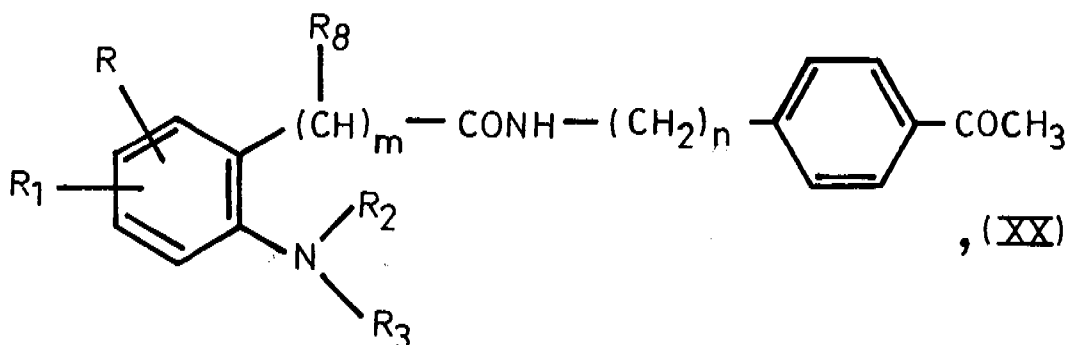
20 ja 60°C.

g) Yleiskaavan I mukaisten yhdisteiden, joissa

X on CH-ryhmä ja

Z on karboksiryhmä, valmistamiseksi:

Yleiskaavan XX mukainen yhdiste



j o s s a

R, R₁ - R₃, R₈, m ja n tarkoittavat samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan mahdollisesti reaktioseoksessa valmistetun hypohalogeniitin kanssa.

Reaktio suoritetaan tarkoituksenmukaisesti liuottimessa, kuten vesi/tetrahydrofuraanissa tai vesi/dioksaanissa lämpötiloissa välillä 0 ja 80°C, parhaiten kuitenkin lämpötiloissa välillä 25 ja 50°C.

Jos keksinnön mukaisesti saadaan yleiskaavan I mukainen karboksyylihapoamidi, jossa Z on karboksiryhmä, niin tämä voidaan haluttaessa muuntaa esteröimällä vastaavaksi yleiskaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, jossa Z on esteröity karboksiryhmä.

Jälkikäteen tapahtuva esteröinti suoritetaan tarkoituksenmukaisesti sopivassa liuottimessa, esimerkiksi vastaavassa alkoholissa, pyridiinissä, tolueenissa tai dioksaanissa, happoa aktivoivan ja/tai vettä poistavan aineen, kuten tionyylikloridin, kloorimuuraishaishappoetyyliesterin, N,N'-

disykloheksyylikarbodi-imidin tai karbonyylidi-imidatsolin läsnäollessa tai vaihtoesteröimällä, esimerkiksi vastaavan hiilihappodiesterin kanssa, lämpötiloissa välillä 0 ja 50°C, parhaiten kuitenkin huoneen lämpötilassa.

Saadut yleiskaavojen I ja Ia mukaiset yhdisteet voidaan lisäksi muuntaa fysiologisesti sopiviksi suoloikseen epä-organisten tai orgaanisten happojen kanssa tai myös emästen kanssa, kun W tai Z tarkoittaa karboksiryhmää. Happoina tulevat tällöin kysymykseen esimerkiksi suolahappo, bromivetyhappo, rikkihappo, fosforihappo, maitohappo, sitruunahappo, viinihappo, meripihkahappo, maleiinihappo tai fumaarihappo ja emäksinä natriumhydroksidi, kaliumhydroksidi tai sykloheksyyliamiini.

Lähtöaineina käytetyt yleiskaavojen II - XX mukaiset yhdisteet tunnetaan kirjallisuudesta tai ne saadaan sinänsä tunnetuilla menetelmillä. Siten esimerkiksi yleiskaavan II mukainen yhdiste saadaan pelkistämällä vastaava nitroyhdiste ja mahdollisesti sen jälkeen suorittamalla Sandmeyer'in reaktio ja mahdollisesti tämän jälkeen alkyloimalla.

Yleiskaavan III mukainen yhdiste saadaan esimerkiksi nitraamalla vastaava yhdiste, saattamalla vastaava metallo-orgaaninen yhdiste reagoimaan hiilidioksidin kanssa tai saattamalla vastaava bentsyylihalogenidi reagoimaan kaliumsyanidin kanssa ja mahdollisesti sen jälkeen hydrolysoimalla ja/tai esteröimällä.

Yleiskaavan IV tai XI mukainen yhdiste saadaan esimerkiksi saattamalla vastaava 2-kloori- tai 2-bromi-nitro-karboksyylihappo tai sen johdos reagoimaan vastaavan amiinin kanssa, tämän jälkeen pelkistämällä nitroryhmä näin saadussa 2-amino-yhdisteessä katalyyttisesti aktivoituneen vedyn avulla, kehittyvän vedyn avulla, metallien tai metallisuolojen avulla ja muuntamalla näin saatu aminoryhmä vastaavaksi diatsoniumsuolaksi vastaavassa yleiskaavan IV tai XI mukaisessa yhdisteessä. Sellaisen yleiskaavan XI mukaisen lähtöyhdisteen valmistami-

seksi, jossa R_1 on alkoksiryhmä, alkyloidaan tämän jälkeen näin valmistettu hydroksi-karboksyylihappo ja tarvittaessa tämän jälkeen hydrolysoidaan.

Yleiskaavan V mukainen yhdiste saadaan esimerkiksi suorittamalla Sandmeyer'in reaktio vastaavalle aminoyhdisteelle.

Yleiskaavan VI mukainen yhdiste saadaan metalloimalla vastaava halogeeniyhdiste. Yleiskaavan VII mukainen yhdiste saadaan halogenoimalla vastaava pyridiiniyhdiste ja yleiskaavan

XI mukainen yhdiste saadaan kiehauttamalla vastaavaa diatsonium-suolaa.

Yleiskaavan XI mukainen yhdiste, jossa R_1 on alkyyli- tai trifluorimetyyliryhmä, saadaan esimerkiksi pelkistämällä vastaava nitrobentseenijohdos, suorittamalla Sandmeyer'in reaktio saadulle aminoyhdisteelle kupari(I)-bromidin avulla, metalloimalla saatu bromiyhdiste butyyllilitiumilla ja sen jälkeen saattamalla reagoimaan hiilidioksidin kanssa.

Yleiskaavan XII mukainen yhdiste saadaan esimerkiksi saattamalla vastaava 4-bromimetyyli-bentseenijohdos reagoimaan natriumsyanidin kanssa ja sen jälkeen hydraamalla katalyyttisesti näin saatu syanoyhdiste.

Lähtöaineena käytetty yleiskaavojen XIII, XV - XVII, XIX ja XX mukainen yhdiste saadaan saattamalla vastaava karboksyylihappo reagoimaan vastaavan amiinin kanssa happoaktivoivan tai vettä sitovan aineen läsnäollessa.

Lähtöaineena käytetty yleiskaavan XVIII mukainen yhdiste saadaan halogenoimalla vastaava alkoholi tai saattamalla sulfonihappohalogenidi reagoimaan vastaavan alkoholin kanssa emäksen läsnäollessa.

Kuten jo mainittiin, on uusilla yleiskaavojen I ja Ia mukaisilla yhdisteillä arvokkaita farmakologisia ominaisuuksia, so. intermediääriaineenvaihtoon kohdistuva vaikutus. Siten yleiskaavan I mukaisilla yhdisteillä on erityisesti veren-

sokeria alentava ja/tai lipidien määrää alentava vaikutus ja yleiskaavan Ia mukaisilla yhdisteillä lipidien määrää alentava vaikutus. Lisäksi yleiskaavan Ia mukaiset yhdisteet ovat arvokkaita välituotteita valmistettaessa uusia yleiskaavan I mukaisia yhdisteitä.

Jäljempänä esitetyllä tavalla verrattiin yhdisteiden A, B, C ja D verensokeria alentavia ominaisuuksia yhdisteen E kanssa ja yhdisteiden F, G, H ja I lipidien määrää alentavia ominaisuuksia:

- A = 4-/2-/2-(2-atsabisyklo/3.3.1/nona-2-yyli)-5-kloori-bentsoyylIAMINO/-etyyli/bentsoehappo,
- B = 4-/2-/5-fluori-2-(oktahydro-1H-atsonino)-bentsoyylIAMINO/-etyyli/bentsoehappo,
- C = 4-/2-/5-kloori-2-(cis-3,5-dimetyylipiperidino)-nikotiinoyylIAMINO/-etyyli/bentsoehappo
- D = 4-/2-/5-metyyli-2-(oktahydro-1H-atsonino)-bentsoyylIAMINO/-etyyli/bentsoehappo
- E = 4-/2-(2-etyylIAMINO-5-kloori-bentsoyylIAMINO)-etyyli/bentsoehappo (kts. esimerkkiä 5, BE-PS 837 311)
- F = 5-kloori-2-/4-(3-pentyyli)-piperidino/bentsoehappo,
- G = 5-bromi-2-(oktahydro-isoindol-2-yyli)-bentsoehappo,
- H = 5-kloori-2-(2,3,3a,4,7,7a-heksahydro-1H-isoindol-2-yyli)-bentsoehappo ja
- I = 5-kloori-2-(oktahydro-isoindol-2-yyli)-nikotiinihappo

1. Verensokeria alentava vaikutus:

Tutkittavien aineiden verensokeria alentava vaikutus tutkittiin itsekasvatetuilla naarasrotilla, joiden paino oli 180 - 220 g ja joita oli paastotettu 24 tuntia ennen kokeen alkua. Tutkittavat aineet suspendoitiin välittömästi ennen kokeen alkua 1,5-prosenttiseen metyyliiselluloosaan ja applikoitiin mahaletkun kautta. Verta otettiin välittömästi ennen yhdisteiden antamista ja tämän jälkeen 1, 2, 3 ja 4 tunnin kuluttua retro-orbitaalista laskimopunoksesta. 50 μ l määrästä poistettiin valkuaisaine 0,5 ml:lla 0,33 N perkloorihappoa ja sentrifugoitiin. Pääteliuoksesta määritettiin analyyisifotometrin avulla glukoosi heksokinaasimenetelmällä. Tilastollinen arviointi suoritettiin t-testillä (Student) merkittävyysrajalla $p = 0,05$.

Saadut arvot on esitetty seuraavassa taulukossa prosentteina vertailusta:

Taulukko 1

Aine	25 mg/kg				5 mg/kg			
	1	2	3	4	1	2	3	4
	tuntia				tuntia			
A					-42	-43	-36	-32
B					-31	-36	-34	-34
C					-37	-39	-40	-38
D					-30	-34	-35	-26
E	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.				

n.s. $\hat{=}$ tilastollisesti ei merkittävä

2. Lipidien määrää alentava vaikutus:

Kirjallisuus P. E. Schurr et al. in Atherosclerosis Drug
1971: 14

Discovery (1976), Herausgeber: C. E. Day;
Plenum, New York, sivu 215.

Nuoret urosrotat, joiden keskimääräinen paino oli 100 g, tehtiin hyperlipeemisiksi antamalla neljä kertaa päivässä ravintoa (sisälsi 10 % kookosrasvaa, 1,5 % kolesteriiniä, 0,5 % koolihappoa, 0,2 % koliinikloridia ja 15 % sakkaroosia). Samalla kun dieettiä pidettiin yllä, annettiin kahtena peräkkäisenä päivänä tutkittavia aineita mahaletkun kautta metyyliiselluloosasuspensiossa. Tämän jälkeen eläimiä paastotettiin yön yli ja 4 ja 24 tunnin kuluttua viimeisestä yhdisteen antamisesta otettiin verta seerumin talteenottoa varten.

Seerumista määritettiin entsymaattisesti kokonaiskolesteriini (Boehringer Mannheim Testkombination 187.313) ja triglyseridi (Boehringer Mannheim Testkombination 126.039). β -lipoproteiini määritettiin autoanalysaattorilla nefelometrisesti sen jälkeen, kun oli saostettu Ca^{++} :lla ja hepariinilla.

Prosentuaaliset alenemat laskettiin vertailuryhmästä.

Saadut arvot on esitetty seuraavassa taulukossa:

Aine	Annos /mg/kg/	Muutosprosentti kotnrolliin verrattuna kahden applikoinnin jälkeen			
		Seeurimin kokonais- kolesteriini		Seerumin β -lipopro- teiini	
		4 tuntia	24 tuntia	4 tuntia	24 tuntia
F	5	- 18	--	--	- 39
	20	- 49	- 54	- 54	- 69
	50	- 54	- 43	- 61	- 57
G	5	-	- 28	-	- 42
	20	- 37	- 51	- 57	- 66
	50	- 40	- 47	- 47	- 42
H	5	--	- 34	--	- 36
	20	- 43	- 61	- 41	- 62
	50	- 50	- 65	- 54	- 72
I	5	- 43	- 45	-	- 47
	20	- 48	- 50	- 45	- 62
	50	- 53	- 48	- 60	- 67

Muutokset ovat tilastollisesti merkittäviä, kun $p = 0,05$.

3. Akuutti toksisuus:

Itsekasvatetuilla naaras- ja uroshiirillä, joiden paino oli 20 - 26 g, tutkittiin yhdisteiden toksinen vaikutus sen jälkeen, kun niitä oli annettu oraalisesti (suspensio 1-prosenttisessa metyyliiselluloosassa) yhtenä annoksena. Tarkkailuaika oli vähintään 7 päivää. Saadut arvot on esitetty seuraavassa taulukossa:

Aine	Suuntaa-antava toksisuus
C	>1 000 mg/kg (10 eläimestä kuoli 0)
F	>1 000 mg/kg (10 eläimestä kuoli 0)

Farmakologisten ominaisuuksiensa vuoksi sopivasti keksinnön mukaisesti valmistetut yleiskaavan I mukaiset yhdisteet ja niiden fysiologisesti sopivat suolat diabetes mellitus'n hoitoon. Tätä varten ne voidaan työstää, mahdollisesti yhdistelmänä muiden tehohaineiden kanssa, tavanomaisiksi galeenisiksi antomuodoiksi, kuten tableteiksi, lääkerakeiksi, kapseleiksi, jauheiksi tai suspensioiksi. Aikuisilla yksittäis-annos on tällöin 1 - 50 mg, parhaiten kuitenkin 2,5 - 20 mg, 1 tai 2 kertaa päivässä.

Keksinnön mukaisesti valmistetut yleiskaavan Ia mukaiset yhdisteet sopivat lisäksi farmakologisten ominaisuuksiensa vuoksi hyperlipedimioiden, erityisesti tyyppien IIa, IIb ja IV, hoitoon ja niiden aiheuttamien verenkierojärjestelmän ateroskleroottisten muutosten hoitoon. Farmaseuttista käyttöä varten ne voidaan työstää, mahdollisesti yhdistelmänä muiden tehoaineiden kanssa, tavanomaisiksi farmaseuttisiksi valmisteiksi, kuten lääkerakeiksi, tableteiksi, kapseleiksi, lääkepuikoiksi, suspensioiksi tai liuoksiksi. Yksittäisannos on tällöin 5 - 200 mg, parhaiten kuitenkin 5 - 50 mg, ja päiväannos on 10 - 500 mg, parhaiten 15 - 150 mg.

Seuraavat esimerkit selventävät keksintöä lähemmin:

Esimerkki A

2-(2-atsabisyklo/3.3.1/nonan-2-yyli)-5-nitro-bentsoehappo

40 g (320 millimoolia) 2-atsabisyklo/3.3.1/nonania, 64,5 g (320 millimoolia) 2-kloori-5-nitro-bentsoehappoa ja 74,3 g natriumkarbonaattia 600 ml:ssa etanolia kuumennetaan 4

päivää refluksointilämpötilassa. Etanolin tislauksen jälkeen haihdutusjäännös liuotetaan 800 ml:aan vettä, säädetään pH-arvoon 4 2 N suolahapolla ja sen jälkeen ravistellaan kloroformin kanssa. Kloroformifaasi kuivataan natriumsulfatilla ja haihdutusjäännös puhdistetaan kromatograafisesti piihappogeelipylväässä käyttämällä ajokaasina tolueni/etikkahappoetyyliesteriä (6:4).

Saanto: 11,6 g (12,5 % teoreettisesta),

Sulamispiste: 167°C

Lask.: C 62,05 H 6,25 N 9,65

Saatu: 61,72 5,98 9,83

Esimerkki B

5-nitro-2-/4-(3-pentyyli)-piperidino/bentsoehappo

Valmistetaan esimerkin A mukaisesti 2-kloori-5-nitro-bentsoehaposta ja 4-(3-pentyyli)-piperidiinistä.

Saanto: 60 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 146°C

Lask.: C 63,73 H 7,55 N 8,74

Saatu: 63,65 7,60 8,82

Esimerkki C

5-nitro-2-/4-(5-nonyyli)-piperidino/bentsoehappo

Valmistetaan esimerkin A mukaisesti 2-kloori-5-nitro-bentsoehaposta ja 4-(5-nonyyli)-piperidiinistä.

Saanto: 73 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 150 - 152°C

Lask.: C 66,99 H 8,57 N 7,44

Saatu: 66,87 8,43 7,23

Esimerkki D5-nitro-2-(oktahydro-isoindol-2-yyli)-bentsoehappo

Valmistetaan esimerkin A mukaisesti 2-kloori-5-nitro-bentsoehaposta ja oktahydro-isoindolista.

Saanto: 77,5 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 188 - 190°C

Lask.: C 62,05 H 6,25 N 9,64

Saatu: 62,20 6,19 9,63

Esimerkki E3-bromi-4-(oktahydro-1H-atsonino)-tolueeni

12,0 g (52 millimoolia) 5-metyyli-2-(oktahydro-1H-atsonino)-aniliinia (valmistettu pelkistämällä 3-nitro-4-(oktahydro-1H-atsonino)-tolueeni) liuotetaan 200 ml:aan 48-prosenttista vesipitoista bromivetyhappoa ja diatsotoidaan 5°C:ssa lisäämällä tipottain liuos, joka sisältää 3,8 g (55 millimoolia) natriumnitriittiä 10 ml:ssa vettä. Näin saatu diatsoniumsuolaliuos lisätään tämän jälkeen nopeasti tipottain suspensioon, joka sisältää 10,75 g (75 millimoolia) kupari-I-bromidia ja 4,0 g kuparijauhetta 100 ml:ssa 48-prosenttista vesipitoista bromivetyhappoa. Sekoitetaan vielä yksi tunti 40°C:ssa, säädetään sen jälkeen alkaliseksi, uutetaan metyleenikloridilla, kuivataan uute natriumsulfaatilla, suodatetaan ja haihdutetaan.

Saanto: 10,1 g (66 % teoreettisesta),

Sulamispiste: < 20°C.

Esimerkki F3-bromi-4-(oktahydro-isoindol-2-yyli)-tolueeni

Valmistetaan Sandmeyer-reaktiolla esimerkin E mukaisesti lähtöaineena 3-amino-4-(oktahydro-isoindol-2-yyli)-tolueeni.

Saanto: 20 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 116⁰C

Lask.: C 61,23 H 6,84 N 4,75 Br 27,15

Saatu: 61,17 7,00 4,81 26,75

Esimerkki G

(5-nitro-2-piperidino-fenyyli)etikkahappo

55 g (260 millimoolia) (2-kloori-5-nitrofenyyli)etikkahappoa /valmistettu nitraamalla (2-kloorifenyyli)-etikkahappo nitraushapolla, sulamispiste: 127⁰C/ ja 230 ml piperidiiniä kuumennetaan 48 tuntia refluksointilämpötilassa. Lisätään 400 ml vettä ja sen jälkeen säädetään suolahapolla pH-arvoon 5,5. Tällöin saostuu reaktiotuote, joka imulla suodattamisen jälkeen pestään asetonilla ja eetterillä.

Saanto: 64 g (93 % teoreettisesta).

Sulamispiste: 119⁰C

Lask.: C 59,08 H 6,10 N 10,60

Saatu: 58,90 6,15 10,46

Esimerkki H

(2-oktahydro-1H-atsoninoni-5-nitro-fenyyli)etikkahappo

50 g (240 millimoolia) (2-kloori-5-nitro-fenyyli)etikkahappoa ja 260 ml oktahydro-1H-atsoniinia kuumennetaan 24 tuntia 110 - 120⁰C:ssa. Kuiviin haihduttamisen jälkeen säädetään pH-arvoon 2 - 3 suolahapolla ja ravistellaan kloroformin kanssa. Yhdistetyt kloroformifaasit ravistellaan laimean natriumhydroksidin kanssa ja sen jälkeen vesifaasi tehdään uudelleen happameksi ja uutetaan kloroformilla. Kuivaamisen ja kloroformin tislauksen jälkeen pestään saatu kidepuuro petrolieetteri/eetterillä =5:1.

Saanto: 31 g (42 % teoreettisesta),

Sulamispiste: 100 - 103⁰C

Lask.: C 62,72 H 7,24 N 9,04
 Saatu: 62,59 7,44 9,15

Esimerkki I

2-(oktahydro-isoindol-2-yyli)-5-nitro-fenyyli/-etikkahappo

Valmistetaan esimerkin H mukaisesti (2-kloori-5-nitro-fenyyli)-etikkahaposta ja oktahydro-isoindolista.

Saanto: 53 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 228°C

Lask.: C 63,14 H 6,62 N 9,20

Saatu: 62,99 6,51 9,13

Esimerkki K

2-(2,3,3a,4,7,7a-heksahydro-1H-isoindol-2-yyli)-5-nitro-bentsoehappo

Valmistetaan esimerkin A mukaisesti 2-kloori-5-nitro-bentsoehaposta ja 2,3,3a,4,7,7a-heksahydro-1H-isoindolista.

Saanto: 85 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 231°C

Lask.: C 62,49 H 5,59 N 9,71

Saatu: 62,50 5,67 9,61

Esimerkki L

2-(1,3-dihydro-isoindol-2-yyli)-5-nitro-bentsoehappo

Valmistetaan esimerkin A mukaisesti 2-kloori-5-nitro-bentsoehaposta ja 1,3-dihydroisoindolista.

Saanto: 52 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 185 - 186°C

Lask.: C 63,37 H 4,25 N 9,85

Saatu: 63,53 4,30 9,90

Esimerkki MDL-2-(2-kloori-5-nitro-fenyyli)propionihappo

2,9 g:aan (157 millimoolia) DL-2-(2-kloorifenyyli)propionihappoa, joka on liuotettu 70 ml:aan väkevää rikkihappoa, lisätään 15⁰C:ssa hitaasti 23,5 ml nitraushappoa (7,5 ml savuavaa typpihappoa, tiheys 1,5 ja 16 ml väkevää rikkihappoa) että lämpötila ei nouse yli 0⁰C. Lisäyksen jälkeen sekoitetaan vielä 1 tunti huoneen lämpötilassa ja sen jälkeen kaadetaan jääveteen. Saostunut happo erotetaan imulla, liuotetaan kloroformiin ja pestään vedellä. Kloroformiuutteet kuivataan ja haihdutusjäännös kiteytetään petrolieetteri/eetterillä.

Saanto: 95 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 129 - 131⁰C

Lask.: C 47,07 H 3,51 N 6,10 Cl 15,43

Saatu: 46,82 3,77 6,15 14,88

Vastaavasti valmistettiin seuraavat yhdisteet:

DL-2-/2-(oktahydro-isoindol-2-yyli)-5-nitro-fenyyli/propionihappo

DL-2-(2-oktahydro-1H-atsonino-5-nitro-fenyyli)-propionihappo

DL-2-(5-nitro-2-piperidino-fenyyli)-propionihappo

Esimerkki N2-(5-kloori-1,3-dihydro-isoindol-2-yyli)-5-nitro-bentsoehappo

Valmistetaan esimerkin A mukaisesti 2-kloori-5-nitro-bentsoehaosta ja 5-kloori-1,3-dihydro-isoindolistista.

Saanto: 27 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 163⁰C

Lask.: C 56,52 H 3,48 N 8,79

Saatu: 56,83 3,57 8,85

Esimerkki O2-(1,3-dihydro-5-metoksi-isoindol-2-yyli)-5-nitro-bentsoehappo

Valmistetaan esimerkin A mukaisesti 2-kloori-5-nitro-bentsoehaposta ja 5-metoksi-1,3-dihydro-isoindolista.

Saanto: 57 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 152^oC

Lask.: C 61,40 H 4,48 N 8,91

Saatu: 61,24 4,32 9,05

Esimerkki P(5-nitro-2-pyrrolidino-fenyyli)etikkahappo

Valmistetaan esimerkin G mukaisesti (2-kloori-5-nitro-fenyyli)-etikka-haposta ja pyrrolidiinista.

Saanto: 90 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 208^oC

Lask.: C 57,59 H 5,64 N 11,20

Saatu: 57,24 5,50 11,29

Esimerkki Q(2-heksametyyleeni-imino-5-nitro-fenyyli)etikkahappo

Valmistetaan esimerkin H mukaisesti (2-kloori-5-nitro-fenyyli)-etikka-haposta ja heksametyyleeni-imiinistä.

Saanto: 96 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 144^oC

Lask.: C 60,42 H 6,52 N 10,07

Saatu: 60,48 6,82 10,17

Esimerkki R(2-heptametyyleeni-imino-5-nitro-fenyyli)etikkahappo

Valmistetaan esimerkin H mukaisesti (2-kloori-5-nitro-fenyyli)-

etikka-haposta ja heptametyyleeni-imiinistä,
 Saanto: 95 % teoreettisesta,
 Sulamispiste: 136⁰C
 Lask.: Moolipiikki m/e = 292
 Saatu: Moolipiikki m/e = 292

Esimerkki S

2,5-dikloori-nikotiinihappo

a) 2,5-dikloori-nikotiinihappokloridi

Seosta, joka sisältää 52,1 g (0,3 moolia) 5-kloori-2-hydroksi-nikotiinihappoa ja 68,7 g (0,33 moolia) fosforipentakloridia, sekoitetaan 30 minuuttia 140⁰C:ssa. Tämän jälkeen lisätään 500 ml tolueenia, liukenematon aines erotetaan imulla ja suodos haihdutetaan tyhjiössä. Jäännös tilsataan suurtyhjiössä.
 Saanto: 40,1 g (63,5 % teoreettisesta),
 Kiehumispiste: 72 - 74⁰C/0,05 mbar.

b) 2,5-dikloori-nikotiinihappo

72,2 g (0,343 moolia) 2,5-dikloori-nikotiinihappokloridia lisätään tipottain samalla jäähdyttäen ja voimakkaasti sekoittaen vesipitoiseen natriumhydroksidiin (13,7 g (0,343 moolia) natriumhydroksidia ja 200 ml vettä). 1,5 tunnin kuluttua sakka erotetaan imulla ja pestään vedellä. Saadut kiteet hierretään asetonitriiliin kanssa ja erotetaan imulla.
 Saanto: 62,7 g (95,2 % teoreettisesta),
 Sulamispiste: 153 - 155⁰C
 Lask.: C 37,53 H 1,57 N 7,30 Cl 36,93
 Saatu: 37,76 1,67 7,31 36,30

Esimerkki T

/2-piperidino-pyridyyli-(3)/asetonitriili

a) /2-kloori-pyridyyli-(3)/asetonitriili

Liuosta, joka sisältää 35,8 g (0,267 moolia) 3-syanometyyli-pyridiini-N-oksidia 360 ml:ssa fosforioksykloridia, kuumentetaan hitaasti refluksoiden samalla sekoittaen. 2 tunnin kuluttua haihdutetaan tyhjiössä, otetaan jääveteen ja säädetään pH-arvoon 3 natriumhydroksidilla. Uutetaan kloroformilla, minkä jälkeen puhdistetaan pylväskromatograafisesti piihappogeelillä käyttämällä ajoaineena tolueeni/etikkahappoetyyliesteriä = 10:1.

Saanto: 8,5 g (21 % teoreettisesta),

Sulamispiste: 82 - 84°C

b) /2-piperidino-pyridyyli-(3)/asetonitriili

Valmistetaan esimerkin H mukaisesti /2-kloori-pyridyyli-(3)/asetonitriilistä ja piperidiinistä.

Saanto: 57 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 20°C

Lask.: C 71,61 H 7,52 N 20,88

Saatu: 71,69 7,79 20,86

Lask.: Moolipiikki: m/e = 201

Saatu: Moolipiikki: m/e = 201

Esimerkki 14-/2-/2-(2-atsabisyklo/3.3.1/nonan-2-yyli)-5-kloori-bentsoyyli-amino/etyyli/bentsoehappo-etyyliesteri

Liuokseen, joka sisältää 3,7 g (13 millimoolia) 2-(2-atsabisyklo/3.3.1/nonan-2-yyli)-5-kloori-bentsoehappoa 20 ml:ssa absoluuttista pyridiiniä, lisätään 2,3 g (13 millimoolia) N,N'-karbonyyli-di-imidatsolia. Kuumentetaan 5 tuntia 80°C:ssa, minkä jälkeen imidatsolidi on muodostunut kvantitatiivisesti. Tämän jälkeen lisätään 3,1 g (16 millimoolia) 4-(2-amino-etyyli)-bentsoehappo-etyyliesteriä liuotettuna 50 ml:aan pyridiiniä ja kuumentetaan 16 tuntia 90°C:ssa samalla sekoit-

taen. Pyridiini tislataan pois pyöröhaihduttimessa ja sen jälkeen esteri puhdistetaan kromatograafisesti piihappo-geelipylväässä käyttämällä ajoaineena tolueeni/etikkahappo-etyyliesterä (9:1).

Saanto: 1,8 g (30 % teoreettisesta),

Sulamispiste: 20°C

Lask.: C 68,63 H 6,87 N 6,16

Saatu: 68,63 6,83 6,05

Esimerkki 2

4-/2-/5-kloori-2-(4-(3-pentyyli)-piperidino)-bentsoyyliamino/-etyyli/bentsoehappo-etyyliesteri

Valmistetaan esimerkin 1 mukaisesti 5-kloori-2-(4-3-pentyyli)-piperidino)-bentsoehaposta ja 4-(2-amino-etyyli)-bentsoehappo-etyyliesteristä.

Saanto: 62 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 95 - 96°C

Lask.: C 69,33 H 7,69 N 5,78

Saatu: 69,10 7,57 5,52

Esimerkki 3

4-/2-/5-kloori-2-(4-(5-nonyyli)-piperidino)-bentsoyyliamino/-etyyli/bentsoehappo-etyyliesteri

Valmistetaan esimerkin 1 mukaisesti 5-kloori-2-(5-nonyyli)-piperidino)-bentsoehaposta ja 4-(2-amino-etyyli)-bentsoehappo-etyyliesteristä.

Saanto: 79 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 49 - 50°C

Lask.: C 71,02 H 8,38 N 5,18

Saatu: 71,00 8,39 5,26

Esimerkki 4

4-/2-/5-bromi-2-(oktahydro-isoindol-2-yyli)-bentsoyyliamino/-
etyyli/bentsoehappo-etyyliesteri

Valmistetaan esimerkin 1 mukaisesti 5-bromi-2-oktahydro-isoindol-2-yyli)-bentsoehaposta ja 4-(2-amino-etyyli)-bentsoehappo-etyyliesteristä.

Saanto: 67,7 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 178 - 179⁰C

Lask.: C 62,52 H 6,25 N 5,60

Saatu: 62,55 6,49 5,66

Esimerkki 5

4-/2-/2-(2-atsabisyklo/3.3.1/nonan-2-yyli)-5-kloori-bentsoyyli-
amino/etyyli/bentsoehappo

1,3 g (2,9 millimoolia) 4-/2-/2-(2-atsabisyklo/3.3.1/nonan-2-yyli)-5-kloori-bentosyyliamino/etyyli/bentsoehappo-etyyliesteriä liuotetaan 40 ml:aan metanolin ja dioksaanin (1:1) seosta. Lisätään 0,65 g (12 millimoolia) kaliumhydroksidia liuotettuna 5 ml:aan vettä ja tämän jälkeen lisätään niin hitaasti tipottain huoneen lämpötilassa 100 ml vettä, että esterä ei saostu. Muutaman tunnin kuluttua orgaaninen liuotin tislataan pyöröhaihduttimessa, vesifaasi ravistellaan kloroformin kanssa ja vesifaasi säädetään pH-arvoon 5,5 2 N suolahapolla. Uutetaan kloroformilla, kuivataan natriumsulfaatilla, kloroformi tislataan pois ja hierretään petroli-eetterin kanssa, jolloin saadaan haluttu happo.

Saanto: 1 q (80 % teoreettisesta).

Sulamispiste: 217⁰C

Lask.: C 67,51 H 6,38 N 6,56

Saatu: 67,55 6,51 6,57

1998, 1999, 2000, 2001, 2002, 2003, 2004, 2005, 2006, 2007, 2008, 2009, 2010, 2011, 2012, 2013, 2014, 2015, 2016, 2017, 2018, 2019, 2020, 2021, 2022, 2023, 2024, 2025, 2026, 2027, 2028, 2029, 2030, 2031, 2032, 2033, 2034, 2035, 2036, 2037, 2038, 2039, 2040, 2041, 2042, 2043, 2044, 2045, 2046, 2047, 2048, 2049, 2050, 2051, 2052, 2053, 2054, 2055, 2056, 2057, 2058, 2059, 2060, 2061, 2062, 2063, 2064, 2065, 2066, 2067, 2068, 2069, 2070, 2071, 2072, 2073, 2074, 2075, 2076, 2077, 2078, 2079, 2080, 2081, 2082, 2083, 2084, 2085, 2086, 2087, 2088, 2089, 2090, 2091, 2092, 2093, 2094, 2095, 2096, 2097, 2098, 2099, 2100, 2101, 2102, 2103, 2104, 2105, 2106, 2107, 2108, 2109, 2110, 2111, 2112, 2113, 2114, 2115, 2116, 2117, 2118, 2119, 2120, 2121, 2122, 2123, 2124, 2125, 2126, 2127, 2128, 2129, 2130, 2131, 2132, 2133, 2134, 2135, 2136, 2137, 2138, 2139, 2140, 2141, 2142, 2143, 2144, 2145, 2146, 2147, 2148, 2149, 2150, 2151, 2152, 2153, 2154, 2155, 2156, 2157, 2158, 2159, 2160, 2161, 2162, 2163, 2164, 2165, 2166, 2167, 2168, 2169, 2170, 2171, 2172, 2173, 2174, 2175, 2176, 2177, 2178, 2179, 2180, 2181, 2182, 2183, 2184, 2185, 2186, 2187, 2188, 2189, 2190, 2191, 2192, 2193, 2194, 2195, 2196, 2197, 2198, 2199, 2200, 2201, 2202, 2203, 2204, 2205, 2206, 2207, 2208, 2209, 2210, 2211, 2212, 2213, 2214, 2215, 2216, 2217, 2218, 2219, 2220, 2221, 2222, 2223, 2224, 2225, 2226, 2227, 2228, 2229, 2230, 2231, 2232, 2233, 2234, 2235, 2236, 2237, 2238, 2239, 2240, 2241, 2242, 2243, 2244, 2245, 2246, 2247, 2248, 2249, 2250, 2251, 2252, 2253, 2254, 2255, 2256, 2257, 2258, 2259, 2260, 2261, 2262, 2263, 2264, 2265, 2266, 2267, 2268, 2269, 2270, 2271, 2272, 2273, 2274, 2275, 2276, 2277, 2278, 2279, 2280, 2281, 2282, 2283, 2284, 2285, 2286, 2287, 2288, 2289, 2290, 2291, 2292, 2293, 2294, 2295, 2296, 2297, 2298, 2299, 2300, 2301, 2302, 2303, 2304, 2305, 2306, 2307, 2308, 2309, 2310, 2311, 2312, 2313, 2314, 2315, 2316, 2317, 2318, 2319, 2320, 2321, 2322, 2323, 2324, 2325, 2326, 2327, 2328, 2329, 2330, 2331, 2332, 2333, 2334, 2335, 2336, 2337, 2338, 2339, 2340, 2341, 2342, 2343, 2344, 2345, 2346, 2347, 2348, 2349, 2350, 2351, 2352, 2353, 2354, 2355, 2356, 2357, 2358, 2359, 2360, 2361, 2362, 2363, 2364, 2365, 2366, 2367, 2368, 2369, 2370, 2371, 2372, 2373, 2374, 2375, 2376, 2377, 2378, 2379, 2380, 2381, 2382, 2383, 2384, 2385, 2386, 2387, 2388, 2389, 2390, 2391, 2392, 2393, 2394, 2395, 2396, 2397, 2398, 2399, 2400, 2401, 2402, 2403, 2404, 2405, 2406, 2407, 2408, 2409, 2410, 2411, 2412, 2413, 2414, 2415, 2416, 2417, 2418, 2419, 2420, 2421, 2422, 2423, 2424, 2425, 2426, 2427, 2428, 2429, 2430, 2431, 2432, 2433, 2434, 2435, 2436, 2437, 2438, 2439, 2440, 2441, 2442, 2443, 2444, 2445, 2446, 2447, 2448, 2449, 2450, 2451, 2452, 2453, 2454, 2455, 2456, 2457, 2458, 2459, 2460, 2461, 2462, 2463, 2464, 2465, 2466, 2467, 2468, 2469, 2470, 2471, 2472, 2473, 2474, 2475, 2476, 2477, 2478, 2479, 2480, 2481, 2482, 2483, 2484, 2485, 2486, 2487, 2488, 2489, 2490, 2491, 2492, 2493, 2494, 2495, 2496, 2497, 2498, 2499, 2500, 2501, 2502, 2503, 2504, 2505, 2506, 2507, 2508, 2509, 2510, 2511, 2512, 2513, 2514, 2515, 2516, 2517, 2518, 2519, 2520, 2521, 2522, 2523, 2524, 2525, 2526, 2527, 2528, 2529, 2530, 2531, 2532, 2533, 2534, 2535, 2536, 2537, 2538, 2539, 2540, 2541, 2542, 2543, 2544, 2545, 2546, 2547, 2548, 2549, 2550, 2551, 2552, 2553, 2554, 2555, 2556, 2557, 2558, 2559, 2560, 2561, 2562, 2563, 2564, 2565, 2566, 2567, 2568, 2569, 2570, 2571, 2572, 2573, 2574, 2575, 2576, 2577, 2578, 2579, 2580, 2581, 2582, 2583, 2584, 2585, 2586, 2587, 2588, 2589, 2590, 2591, 2592, 2593, 2594, 2595, 2596, 2597, 2598, 2599, 2600, 2601, 2602, 2603, 2604, 2605, 2606, 2607, 2608, 2609, 2610, 2611, 2612, 2613, 2614, 2615, 2616, 2617, 2618, 2619, 2620, 2621, 2622, 2623, 2624, 2625, 2626, 2627, 2628, 2629, 2630, 2631, 2632, 2633, 2634, 2635, 2636, 2637, 2638, 2639, 2640, 2641, 2642, 2643, 2644, 2645, 2646, 2647, 2648, 2649, 2650, 2651, 2652, 2653, 2654, 2655, 2656, 2657, 2658, 2659, 2660, 2661, 2662, 2663, 2664, 2665, 2666, 2667, 2668, 2669, 2670, 2671, 2672, 2673, 2674, 2675, 2676, 2677, 2678, 2679, 26

Esimerkki 6

4-/2-/5-kloori-2-(4-(3-pentyyli)-piperidino)-bentsoyyliamino/-
etyyli/bentsoehappo

Valmistetaan esimerkin 5 mukaisesti 4-/2-/5-kloori-2-(4-(3-pentyyli)piperidino)-bentsoyyliamino/etyyli/bentsoehappo-etyyliesteristä.

Saanto: 20 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 130 - 132°C

Lask.: C 68,33 H 7,28 N 6,13

Saatu: 68,40 7,05 6,12

Esimerkki 7

4-/2-/5-kloori-2-(4-(5-nonyyli)-piperidino)-bentsoyyliamino/-
etyyli/bentsoehappo

Valmistetaan esimerkin 5 mukaisesti alkalihydrolyysillä 4-/2-/5-kloori-2-(4-(5-nonyyli)-piperidino)-bentsoyyliamino/etyyli/bentsoehappo-etyyliesteristä.

Saanto: 68 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 129 - 130°C

Lask.: C 70,22 H 8,05 N 5,46

Saatu: 70,20 8,07 5,46

Esimerkki 8

4-/2-/5-bromi-2-(oktahydro-isoindol-2-yyli)-bentsoyyliamino/-
etyyli/bentsoehappo

Valmistetaan esimerkin 5 mukaisesti alkalihydrolyysillä 4-/2-/5-bromi-2-(oktahydro-isoindol-2-yyli)-bentsoyyliamino/etyyli/bentsoehappo-etyyliesteristä.

Saanto: 86,3 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 235°C

Lask.: C 61,15 H 5,77 N 5,94
 Saatu: 61,24 5,83 5,79

Esimerkki 9

4-/2-(5-jodi-2-(oktahydro-1H-atsonino)-bentsoyyliamino)- etyyli/-bentsoehappo-etyyliesteri

2,9 g (7,8 millimoolia) 5-jodi-2-(oktahydro-1H-atsonino)-bentsoehappoa liuotetaan 20 ml:aan absoluuttista pyridiiniä ja muunnetaan kvantitatiivisesti imidatsolidiksi 3 tunnin aikana 50°C:ssa käyttämällä 1,5 g (8,5 millimoolia) N,N'-karbonyyli-di-imidatsolia. Lisätään 1,75 g (9 millimoolia) 4-(2-amino-etyyli)-bentsoehappo-etyyliesteriä ja sen jälkeen reaktioseosta lämmitetään 8 tuntia 90°C:ssa ja pyridiini tislataan tämän jälkeen pois pyöröhaihduttimessa. Esteri puhdistetaan kromatograafisesti piihappogeelipylväässä käyttämällä ajoaineena tolueeni/etikkahappoetyyliesteriä (9:1).

Saanto: 1,3 g (30 % teoreettisesta),

Sulamispiste: < 20°C

Lask.: C 56,93 H 6,06 N 5,11

Saatu: 57,10 6,22 5,22

Esimerkki 10

4-/2-(5-fluori-2-(oktahydro-1H-atsonino)-bentsoyyliamino)- etyyli/bentsoehappo-etyyliesteri

Valmistetaan esimerkin 9 mukaisesti 5-fluori-2-(oktahydro-1H-atsonino)-bentsoehaposta ja 4-(2-amino-etyyli)-bentsoehappo-etyyliesteristä.

Saanto: 60 % teoreettisesta,

Sulamispiste: < 20°C

Lask.: C 70,88 H 7,55 N 6,36

Saatu: 71,01 7,68 6,25

Esimerkki 11

4-/2-(5-metyyli-2-(oktahydro-1H-atsonino)-bentsoyyli-
amino)etyyli/bentsoehappo-etyyliesteri

Valmistetaan esimerkin 9 mukaisesti 5-metyyli-2-oktahydro-1H-atsonino)-bentsoehaposta ja 4-(2-amino-etyyli)-bentsoehappo-etyyliesteristä.

Saanto: 90 % teoreettisesta,

Sulamispiste: < 20°C

Lask.: C 74,28 H 8,31 N 6,42

Saatu: 74,25 8,33 6,33

Esimerkki 12

4-/2-/5-(2-tolyyli)-2-(oktahydro-1H-atsonino)-bentsoyyli-
amino/-etyyli/bentsoehappo-etyyliesteri

Valmistetaan esimerkin 9 mukaisesti 5-(2-tolyyli)-2-oktahydro-1H-atsonino)-bentsoehaposta ja 4-(2-amino-etyyli)-bentsoehappo-etyyliesteristä.

Saanto: 11 % teoreettisesta,

Sulamispiste: < 20°C

Lask.: C 77,31 H 7,86 N 5,47

Saatu: 77,25 8,16 5,17

Esimerkki 13

4-/2-/5-(4-kloorifenyyli)-2-piperidino-bentsoyyliamino/-
etyyli/-bentsoehappo-etyyliesteri

Valmistetaan esimerkin 9 mukaisesti 5-(4-kloorifenyyli)-2-piperidino-bentsoehaposta ja 4-(2-amino-etyyli)-bentsoehappo-etyyliesteristä.

Saanto: 24 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 129 - 130°C

Lask.: C 70,93 H 6,36 N 5,71 Cl 7,22
 Saatu: 71,28 6,28 5,66 7,42

Esimerkki 14

4-/2-/5-trifluorimetyyli-2-(oktahydro-1H-atsonino)-bentsoyyli- amino/etyyli/bentsoehappo-etyyliesteri

Valmistetaan esimerkinn 9 mukaisesti 5-trifluorimetyyli-2-(oktahydro-1H-atsonino)-bentsoehaposta ja 4-(2-amino-etyyli)-bentsoehappo-etyyliesteristä.

Saanto: 80 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 20°C

Lask.: C 66,10 H 6,78 N 5,71

Saatu: 65,80 6,88 5,62

Edellä olevien esimerkkien 9 - 14 mukaisesti valmistettiin seuraavat yhdisteet:

4-/2-(5-isopropyli-2-(oktahydro-1H-atsonino)-bentsoyyli-
 amino)etyyli/bentsoehappo-etyyliesteri

4-/2-/5-tert.butyyli-2-(oktahydro-1H-atsonino)-bentsoyyli-
 amino/etyyli/bentsoehappo-etyyliesteri

4-/2-/5-butyyli-2-(oktahydro-1H-atsonino)-bentsoyyliamino/-
 etyyli/bentsoehappo-etyyliesteri

4-/2-/5-fluori-2-(oktahydro-atsekino)-bentsoyyliamino/-etyyli/-
 bentsoehappo-etyyliesteri

4-/2-/5-bromi-2-(dekahydroatsekino)-bentsoyyliamino/etyyli/-
 bentsoehappo-etyyliesteri

4-/2-/5-jodi-2-(dekydro-atsekino)-bentsoyyliamino/-
 etyyli/bentsoehappo-etyyliesteri

4-/2-/5-syano-2-(dekahydro-atsekino)-bentsoyyliamino/-
etyyli/bentsoehappo-etyyliesteri

4-/2-/5-metyyli-2-(dekahydro-atsekino)-bentsoyyliamino/-
etyyli/bentsoehappo-etyyliesteri

4-/2-/5-metoksi-2-(dekahydro-atsekino)-bentsoyyliamino/-
etyyli/bentsoehappo-etyyliesteri

Esimerkki 15

4-/2-/5-jodi-2-(oktahydro-1H-atsonino)-bentsoyyliamino/-
etyyli/bentsoehappo

1 g (1,8 millimoolia) 4-/2-/5-jodi-2-(oktahydro-1H-atsonino)-
bentsoyyliamino/etyyli/bentsoehappo-etyyliesteriä saippuoidaan
20 ml:ssa dioksaani/metanolia (1:1) huoneen lämpötilassa
0,4 g:lla (7,2 millimoolia) kaliumhydroksidia, joka on
liuotettu 50 ml:aan vettä. Orgaanisen liuottimen tislauksen
jälkeen ravistellaan kloroformin kanssa, vesifaasi säädetään
pH-arvoon 4,5 2 N suolahapolla ja ravistellaan kloroformin
kanssa. Kloroformiuutteen kuivausjäännös hierretään petroli-
eetterin kanssa, jolloin tuote kiteytyy.

Saanto: 0,45 g (48 % teoreettisesta),

Sulamispiste: Sintrautuu 73⁰C:sta lähtien

Lask.: C 55,39 H 5,62 N 5,38

Saatu: 55,30 5,61 5,26

Esimerkki 16

4-/2-/5-fluori-2-(oktahydro-1H-atsonino)-bentsoyyliamino/-
etyyli/bentsoehappo

Valmistetaan esimerkin 15 mukaisesti alkalihydrolyysillä
4-/2-(5-fluori-2-(oktahydro-1H-atsonino)-bentsoyyliamino)-
etyyli/bentsoehappo-etyyliesteristä.

Saanto: 85 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 166 - 168⁰C

Lask.: C 69,88 H 7,09 N 6,79
 Saatu: 69,49 7,09 6,64

Esimerkki 17

4-/2-/5-metyyli-2-(oktahydro-1H-atsonino)-bentsoyyli- amino/etyyli/bentsoehappo

Valmistetaan esimerkin 15 mukaisesti alkalihydrolyysillä
 4-/2-(5-metyyli-2-(oktahydro-1H-atsonino)-bentsoyyliamino)-
 etyyli/bentsoehappo-etyyliesteristä.

Saanto: 81 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 145 - 147°C

Lask.: C 73,50 H 7,89 N 6,86

Saatu: 73,22 8,19 6,59

Esimerkki 18

4-/2-/5-(4-kloorifenyyli)-2-piperidino-bentsoyyliamino/- etyyli/bentsoehappo

Valmistetaan esimerkin 15 mukaisesti alkalihydrolyysillä
 4-/2-/5-(4-kloorifenyyli)-2-piperidino-bentsoyyliamino/-
 etyyli/bentsoehappo-etyyliesteristä.

Saanto: 73 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 249 - 252°C

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

Saatu: 68,89 5,43 7,53 5,98

Esimerkki 19

4-/2-/5-trifluorimetyyli-2-(oktahydro-1H-atsonino)-bent- soyyliamino/etyyli/bentsoehappo

Valmistetaan esimesrkin 15 mukaisesti 4-/2-(5-trifluorime-
 tyyli-2-(oktahydro-1H-atsonino)-bentsoyyliamino/etyyli/-

bentsoehappo-etyyliesteristä.

Saanto: 48 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 149 - 150°C

Lask.: C 64,92 H 6,32 N 6,06

Saatu: 65,20 6,34 6,00

Esimerkkien 15 - 19 mukaisesti valmistettiin seuraavat yhdisteet:

4-/2-/5-isopropyli-2-(oktahydro-1H-atsonino)-bentsoyyliamino/etyyli/bentsoehappo

4-/2-/5-tert.butyyli-2-(oktahydro-1H-atsonino)-bentsoyyliamino/etyyli/bentsoehappo

4-/2-/5-butyyli-2-(oktahydro-1H-atsonino)-bentsoyyliamino/-etyyli/bentsoehappo

4-/2-/5-(2-tolyli)-2-piperidino-bentsoyyliamino/etyyli/-bentsoehappo

4-/2-/5-fluori-2-(dekahydro-atsekino)-bentsoyyliamino/etyyli/-bentsoehappo

4-/2-/5-bromi-2-(dekahydro-atsekino)-bentsoyyliamino/etyyli/-bentsoehappo

4-/2-/5-jodi-2-(dekahydro-atsekino)-bentsoyyliamino/-etyyli/-bentsoehappo

4-/2-/5-syano-2-(dekahydro-atsekino)-bentsoyyliamino/-etyyli/bentsoehappo

4-/2-(5-metyyli-2-(dekahydro-atsekino)-bentsoyyliamino/-etyyli/bentsoehappo

4-/2-/5-metoksi-2-(dekahydro-atsekino)-bentsoyyliamino/-etyyli/bentsoehappo

Esimerkki 204-/2-(5-kloori-6-metyyli-2-piperidino-nikotinoyyliamino)-
etyyli/bentsoehappo-metyyliesteri

2,5 g (13,7 millimoolia) 5-kloori-6-metyyli-2-piperidino-nikotiinihappoa, 3,0 g (13,7 millimoolia) 4-(2-amino-etyyli)-bentsoehappo-metyyliesteri-hydrokloridia ja 5,0 g (19,25 millimoolia) trifenyylifosfiinia sekoitetaan 150 ml:ssa absoluuttista asetonitriiliä ja seokseen lisätään peräkkäin 1,4 ml (14 millimoolia) hiilitetrakloridia ja 8,3 ml (60 millimoolia) trietyyliamiinia. Näin saatua suspensiota sekoitetaan huoneen lämpötilassa 2 päivää, sen jälkeen haihdutetaan, lisätään vettä ja uutetaan useita kertoja kloroformilla. Kloroformiuutteet kuivataan natriumsulfaattilla ja haihdutetaan ja puhdistetaan pylväskromatograafisesti piihappogeelillä käyttämällä ajoaineena tolueeni/etikkahappo-etyyliesteriä (2:1).

Saanto: 3,35 g (58,8 % teoreettisesta),

Sulamispiste: 88 - 90°C

Lask.: C 63,53 H 6,30 Cl 8,52 N 10,10

Saatu: 63,60 6,42 8,57 10,21

Esimerkki 214-/2-(6-metyyli-2-piperidino-nikotinoyyliamino)-etyyli/-
bentsoehappo-metyyliesteri

Valmistetaan esimerkin 20 mukaisesti 6-metyyli-2-piperidino-nikotiinihaposta ja 4-(2-amino-etyyli)-bentsoehappo-metyyliesteri-hydrokloridista.

Saanto: 72,4 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 92 - 94°C

Lask.: C 69,27 H 7,13 N 11,01

Saatu: 69,50 7,20 11,22

18.3.97

Esimerkki 224-/2-(5-kloori-2-(oktahydro-1H-atsonino)-nikotinoyyli-amino)etyyli/bentsoehappo-etyyliesteri

Valmistetaan esimerkin 20 mukaisesti 5-kloori-2-(oktahydro-1H-atsonino)-nikotiinihaposta ja 4-(2-amino-etyyli)-bentsoehappo-etyyliesteri-hydrokloridista.

Saanto: 31 % teoreettisesta,

Sulamispiste: $< 20^{\circ}\text{C}$

Lask.: C 65,56 H 7,04 Cl 7,74 N 9,18

Saatu: 65,40 6,99 7,53 9,02

Esimerkki 234-/2-(5-bromi-2-piperidino-nikotinoyyliamino)-etyyli/-bentsoehappo-etyyliesteri

Valmistetaan esimerkin 20 mukaisesti 5-bromi-2-piperidino-nikotiinihaposta ja 4-(2-amino-etyyli)-bentsoehappo-etyyliesteri-hydrokloridista.

Saanto: 41,8 % teoreettisesta,

Sulamispiste: $93 - 95^{\circ}\text{C}$

Lask.: C 57,40 H 5,69 Br 17,36 N 9,13

Saatu: 57,62 5,53 17,25 9,01

Esimerkki 244-/2-/5-kloori-2-(cis-3,5-dimetyyli-piperidino)-nikotinoyyliamino/etyyli/bentsoehappo-etyyliesteri

Valmistetaan esimerkin 20 mukaisesti 5-kloori-2-(cis-3,5-dimetyylipiperidino)-nikotiinihaposta ja 4-(2-amino-etyyli)-bentsoehappo-etyyliesteri-hydrokloridista.

Saanto: 42,4 % teoreettisesta,

Sulamispiste: $94 - 96^{\circ}\text{C}$

Lask.: C 64,92 H 6,81 Cl 7,99 N 9,47
 Saatu: 65,12 6,92 7,73 9,12

Esimerkki 25

4-/2-(5-kloori-2-piperidino-nikotinoyyliamino)etyyli/- bentsoehappo-metyyliesteri

Valmistetaan esimerkin 20 mukaisesti 5-kloori-2-piperidino-nikotiinihaposta ja 4-(2-amino-etyyli)-bentsoehappo-metyyliesteri-hydrokloridista.

Saanto: 49 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 113 - 115°C

Lask.: C 62,76 H 6,02 Cl 8,82 N 10,46

Saatu: 62,95 6,13 8,54 10,23

Esimerkki 26

4-/2-(5-bromi-6-metyyli-2-piperidino-nikotinoyyliamino)- etyyli/bentsoehappo-etyyliesteri

Valmistetaan esimerkin 20 mukaisesti 4-(2-amino-etyyli)-bentsoehappo-etyyliesteri-hydrokloridista ja 5-bromi-6-metyyli-2-piperidino-nikotiinihaposta.

Saanto: 54,6 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 20°C

Lask.: C 58,23 H 5,95 Br 16,84 N 8,86

Saatu: 58,51 6,01 16,73 8,53

Esimerkki 27

4-/2-/5-kloori-2-(3,5-cis-dimetyyli-piperidino)-6-metyyli- nikotinoyyliamino/etyyli/bentsoehappo-etyyliesteri

Valmistetaan esimerkin 20 mukaisesti 5-kloori-2-(3,5-cis-dimetyylinpiperidino)-6-metyyli-nikotiinihaposta ja 4-(2-amino-etyyli)-bentsoehappo-etyyliesteri-hydrokloridista.

Saanto: 51 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 20°C

Lask.: C 65,56 H 7,04 Cl 7,74 N 9,17

Saatu: 65,73 7,21 7,51 9,02

Esimerkki 28

4-/2-/5-bromi-2-(3,5-cis-dimetyyli-piperidino)-6-metyyli-nikotinoyyliamino/etyyli/bentsoehappo-etyyliesteri

Valmistetaan esimerkin 20 mukaisesti 5-bromi-2-(3,5-cis-dimetyylipiperidino)-6-metyyli-nikotiinihaposta ja 4-(2-amino-etyyli)-bentsoehappo-etyyliesteri-hydrokloridista.

Saanto: 43 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 20°C

Lask.: C 59,76 H 6,42 Br 15,90 N 8,37

Saatu: 59,91 6,62 15,75 8,21

Esimerkki 29

4-/2-(5-kloori-6-metyyli-2-piperidino-nikotinoyyliamino)etyyli/bentsoehappo

1,65 g (3,97 millimoolia) 4-/2-(5-kloori-6-metyyli-2-piperidino-nikotinoyyliamino)etyyli/bentsoehappo-metyyliesteriä liuotetaan 100 ml:aan metanolia, lisätään 25 ml 1 N natriumhydroksidia ja sekoitetaan sen jälkeen 12 tuntia 40°C:ssa.

Tämän jälkeen haihdutetaan tyhjiössä. Haihdutusjäännös liuotetaan veteen, suodatetaan ja suodokseen lisätään 25 ml 1 N suolahappoa. Muodostunut sakka erotetaan imulla, kiteytetään uudelleen asetonitriilistä.

Saanto: 1,1 g (58,75 % teoreettisesta),

Sulamispiste: 185 - 187°C

Lask.: C 62,76 H 6,02 Cl 8,82 N 10,46

Saatu: 62,57 5,80 8,81 10,59

Esimerkki 304-/2-(6-metyyli-2-piperidino-nikotinoyyliamino)etyyli/-
bentsoehappo

Valmistetaan esimerkin 29 mukaisesti saippuoimalla alkalisesti 4-/2-(6-metyyli-2-piperidino-nikotinoyyliamino)etyyli/bentsoehappo-metyyliesteri.

Saanto: 92 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 152 - 154°C

Lask.: C 68,64 H 6,86 N 11,44

Saatu: 68,47 6,80 11,57

Esimerkki 314-/2-(5-kloori-2-(oktahydro-1H-atsonino)-nikotinoyyli-
amino)etyyli/-bentsoehappo

Valmistetaan esimerkin 29 mukaisesti saippuoimalla alkalisesti 4-/2-(5-kloori-2-(oktahydro-1H-atsonino)-nikotinoyyliamino)-etyyli/bentsoehappo-etyyliesteri.

Saanto: 83,3 % teoreettisesta.

Sulamispiste: 169 - 170°C

Lask.: C 64,25 H 6,56 Cl 8,24 N 9,77

Saatu: 64,45 6,69 8,13 9,66

Esimerkki 324-/2-(5-bromi-2-piperidino-nikotinoyyliamino)etyyli/bentsoe-
happo

Valmistetaan esimerkin 29 mukaisesti 4-/2-(5-bromi-2-piperidino-nikotinoyyliamino)etyyli/bentsoehappo-etyyliesteri.

Saanto: 93,5 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 175 - 177°C

Lask.: C 55,56 H 5,13 Br 18,48 N 9,72

Saatu: 55,30 5,16 18,60 9,59

Esimerkki 334-/2-/5-kloori-2-(cis-3,5-dimetyyli-piperidino)-nikotinoyyliamino/etyyli/bentsoehappo

Valmistetaan esimerkin 29 mukaisesti saippuoimalla alkalisesti 4-/2-/5-kloori-2-(cis-3,5-dimetyyli-piperidino)-nikotinoyyliamino/etyyli/bentsoehappo-etyyliesteri.

Saanto: 76 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 191 - 193°C

Lask.: C 63,53 H 6,30 Cl 8,52 N 10,10

Saatu: 63,28 6,27 8,57 10,07

Esimerkki 344-/2-(5-kloori-2-piperidino-nikotinoyyliamino)etyyli/-bentsoehappo

Valmistetaan esimerkin 29 mukaisesti saippuoimalla alkalisesti 4-/2-(5-kloori-2-piperidino-nikotinoyyliamino)etyyli/bentsoehappo-metyyliesteri.

Saanto: 82 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 164 - 166°C

Lask.: C 61,93 H 5,72 Cl 9,14 N 10,83

Saatu: 62,00 5,92 9,02 10,99

Esimerkki 354-/2-(5-bromi-6-metyyli-2-piperidino-nikotinoyyliamino)-etyyli/bentsoehappo

Valmistetaan esimerkin 29 mukaisesti saippuoimalla alkalisesti 4-/2-(5-bromi-6-metyyli-2-piperidino-nikotinoyyliamino)etyyli/bentsoehappo-etyyliesteri.

Saanto: 85,5 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 199 - 201°C,

Lask.: C 56,51 H 5,42 Br 17,90 N 9,41

Saatu: 56,78 5,46 17,80 9,46

Esimerkki 364-/2-/5-kloori-2-(3,5-cis-dimetyyli-piperidino)-6-metyyli-nikotinoyyliamino/etyyli/bentsoehappo

Valmistetaan esimerkin 29 mukaisesti saippuoimalla alkalisesti 4-/2-/5-kloori-2-(3,5-cis-dimetyyli-piperidino)-6-metyyli-nikotinoyyliamino/etyyli/bentsoehappo-etyyliesteri.

Saanto: 71 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 192 - 193⁰C

Lask.: C 64,25 H 6,56 Cl 8,24 N 9,77

Saatu: 64,60 6,47 8,31 9,86

Esimerkki 374-/2-/5-bromi-2-(3,5-cis-dimetyyli-piperidino)-6-metyyli-nikotinoyyliamino/etyyli/bentsoehappo

Valmistetaan esimerkin 29 mukaisesti saippuoimalla alkalisesti 4-/2-/5-bromi-2-(3,5-cis-dimetyyli-piperidino)-6-metyyli-nikotinoyyliamino/etyyli/bentsoehappo-etyyliesteri.

Saanto: 99 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 203 - 204⁰C

Lask.: C 58,23 H 5,95 Br 16,84 N 8,86

Saatu: 58,30 5,98 16,95 9,20

Esimerkki 384-/2-/((2-piperidino-pyridyyli-3-) asetyyliamino/etyyli-bentsoehappo-etyyliesteri

Valmistetaan esimerkin 20 mukaisesti /2-piperidino-pyridyyli-(3)/-etikahaposta ja 4-(2-amino-etyyli)bentsoehappo-etyyli esteristä. Saanto: 84 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 103 - 104⁰C

Lask.: C 69,85 H 7,39 N 10,63

Saatu: 69,82 7,18 10,89

Esimerkki 394-/(2-piperidino-pyridyyli-3)asetyyliamino-metyyli/bentsoehappo-etyyliesteri

Valmistetaan esimerkin 20 mukaisesti /2-piperidino-pyridyyli-(3)/-etikkahaposta ja 4-amino-metyyli-bentsoehappo-etyyliesteristä.

Saanto: 86 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 68 - 71^oC

Lask.: C 69,27 H 7,14 N 11,02

Saatu: 69,65 6,86 11,32

Esimerkki 404-/2-/(5-kloori-2-piperidino-pyridyyli-3)asetyyliamino/etyyli/-bentsoehappo-etyyliesteri

Valmistetaan esimerkin 20 mukaisesti /5-kloori-2-piperidino-pyridyyli-(3)/-etikkahaposta ja 4-(2-aminoetyyli)-bentsoehappo-etyyliesteristä.

Saanto: 86 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 115 - 117^oC

Lask.: C 64,25 H 6,56 N 9,77 Cl 8,25

Saatu: 64,48 6,74 9,88 8,12

Esimerkki 414-/1-/(2-piperidino-pyridyyli-3)asetyyliamino/etyyli/-bentsoehappo

Valmistetaan esimerkin 29 mukaisesti saippuoimalla alkalisesti 4-/2-/(2-piperidino-pyridyyli-3)asetyyliamino/etyyli/bentsoehappo-etyyliesteri.

Saanto: 60 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 153 - 155^oC

Lask.: C 68,64 H 6,86 N 11,44

Saatu: 68,85 6,71 11,57

Esimerkki 424-/(2-piperidino-pyridyyli-3)asetyyliaminometyyli/bentsoehappo-
happo

Valmistetaan esimerkin 29 mukaisesti saippuoimalla alkalisesti 4-/(2-piperidino-pyridyyli-3)asetyyliaminometyyli/bentsoehappo-etyyliesteri.

Saanto: 74 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 180 - 182°C

Lask.: C 67,97 H 6,56 N 11,89

Saatu: 68,20 6,60 12,15

Esimerkki 434-/2-/(5-kloori-2-piperidino-pyridyyli-3)asetyyliamino/-
etyyli/bentsoehappo

Valmistetaan esimerkin 29 mukaisesti saippuoimalla alkalisesti 4-/2-/(5-kloori-2-piperidino-pyridyyli-3)asetyyliamino/-etyyli/bentsoehappo-etyyliesteri.

Saanto: 85 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 182 - 184°C

Lask.: C 62,76 H 6,02 N 10,46 Cl 8,82

Saatu: 62,56 5,88 10,21 8,75

Esimerkki 444-/(5-kloori-2-piperidino-fenyyli)-asetyyliamino-metyyli/-
bentsoehappo-etyyliesteri

Valmistetaan esimerkin 1 mukaisesti (5-kloori-2-piperidino-fenyyli)-etikkahaposta ja 4-aminometyyli-bentsoehappo-etyyliesteristä.

Saanto: 64 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 112°C

Lask.: C 67,20 H 6,81 N 6,53

Saatu: 67,40 6,90 6,50

Esimerkki 45

4-/2-/(5-kloori-2-piperidino-fenyyli)-asetyyliamino/-etyyli/-bentsoehappo-etyyliesteri

Valmistetaan esimerkin 1 mukaisesti (5-kloori-2-piperidino-fenyyli)-etikkahaposta ja 4-(2-amino-etyyli)-bentsoehappo-etyyliesteristä.

Saanto: 74 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 187 - 189°C

Lask.: C 69,53 H 8,75 N 10,14

Saatu: 69,45 8,74 10,40

Esimerkki 46

4-/(5-kloori-2-oktahydro-1H-atsonino-fenyyli)-asetyyliamino-metyyli/bentsoehappo-etyyliesteri

Valmistetaan esimerkin 1 mukaisesti (5-kloori-2-oktahydro-1H-atsonino-fenyyli)-etikkahaposta ja 4-amino-metyyli-bentsoehappo-etyyliesteristä.

Saanto: 85 % teoreettisesta,

Sulamispiste: < 20°C

Lask.: C 68,33 H 7,28 N 6,13 m/e = 456/8

Saatu: 68,15 7,04 5,99 m/e = 456/8

Esimerkki 47

4-/2-/(5-kloori-2-oktahydro-1H-atsonino-fenyyli)-asetyyliamino/etyyli/bentsoehappo-etyyliesteri

Valmistetaan esimerkin 1 mukaisesti (5-kloori-2-oktahydro-1H-atsonino-fenyyli)-etikkahaposta ja 4-(2-amino-etyyli)-bentsoehappo-etyyliesteristä.

Saanto: 59 % teoreettisesta,
 Sulamispiste: $< 20^{\circ}\text{C}$
 Lask.: Moolipiikki: $m/e = 470/2$
 Saatu: Moolipiikki: $m/e = 470/2$
 Lask.: C 68,84 H 7,49 N 5,95
 Saatu: 68,17 7,14 5,75

Esimerkki 48

4-/(5-kloori-2-(oktahydro-isoindol-2-yyli)-fenyyli)-asetyyliamino-metyyli/bentsoehappo-etyyliesteri

Valmistetaan esimerkin 1 mukaisesti /5-kloori-2-(oktahydro-isoindol-2-yyli)-fenyyli/-etikkahaposta ja 4-amino-metyyli-bentsoehappo-etyyliesteristä.

Saanto: 45 % teoreettisesta,
 Sulamispiste: 172°C
 Lask.: C 68,63 H 6,86 N 6,15
 Saatu: 68,63 6,84 5,97

Esimerkki 49

4-/2-/(5-kloori-2-(oktahydro-isoindol-2-yyli)-fenyyli)-asetyyliamino/etyyli/bentsoehappo-etyyliesteri

Valmistetaan esimerkin 1 mukaisesti /5-kloori-2-(oktahydro-isoindol-2-yyli)-fenyyli/-etikkahaposta ja 4-(2-aminoetyyli)bentsoehappo-etyyliesteristä.

Saanto: 12,5 % teoreettisesta,
 Sulamispiste: 102°C
 Lask.: Moolipiikki: $m/4 = 468/2$
 Saatu: Moolipiikki: $m/e = 468/2$

Esimerkki 50

DL-4-/(2-(5-kloori-2-piperidino-fenyyli)propionyyliamino)metyyli/bentsoehappo-etyyliesteri

DL-4-/(2-(5-kloori-2-piperidino-fenyyli)propionyyliamino)metyyli/bentsoehappo-etyyliesteri

Valmistetaan esimerkin 20 mukaisesti 2-(5-kloori-2-piperidino-fenyyli)propionihaposta ja 4-aminometyyli-bentsoehappo-etyyliesteristä.

Saanto: 46 % teoreettisesta,

Sulamispiste: $< 20^{\circ}\text{C}$

Lask.: Moolipiikki: $m/e = 428/30$

Saatu: Moolipiikki: $m/e = 428/30$

Lask.: C 67,20 H 6,81 N 6,53 Cl 8,26

Saatu: 67,30 6,92 6,60 8,67

Esimerkki 51

DL-4-/2-/2-(5-kloori-2-piperidino-fenyyli)propionyyli-amino/etyyli/bentsoehappo-etyyliesteri

Valmistetaan esimerkin 20 mukaisesti 2-(5-kloori-2-piperidino-fenyyli)propionihaposta ja 4-(2-amino-etyyli)-bentsoehappo-etyyliesteristä.

Saanto: 52 % teoreettisesta,

Sulamispiste: $< 20^{\circ}\text{C}$

Lask.: Moolipiikki: $m/e = 442/44$

Saatu: Moolipiikki: $m/e = 442/44$

Lask.: C 67,78 H 7,05 N 6,32

Saatu: 67,82 7,15 6,46

Esimerkki 52

DL-4-/2-/2-(5-kloori-2-oktahydro-1H-atsonino-fenyyli)-propionyyliamino/etyyli/bentsoehappo-etyyliesteri

Valmistetaan esimerkin 1 mukaisesti 2-(2-oktahydro-1H-atsonino-5-kloori-fenyyli)propionihaposta ja 4-(2-aminoetyyli)bentsoehappo-etyyliesteristä.

Saanto: 43 % teoreettisesta,

Sulamispiste: $< 20^{\circ}\text{C}$

Lask.: C 69,33 H 7,68 N 5,77 $m/e = 484/86$

Saatu: 69,53 7,77 5,82 $m/e = 484/86$

Esimerkki 53DL-4-/2-/(2-piperidino-difenyyli)-asetyyliamino/etyyli/-
bentsoehappo-etyyliesteri

Valmistetaan esimerkin 20 mukaisesti (2-piperidino-difenyyli)-
etikkahaposta ja 4-(2-aminoetyyli)bentsoehappo-etyylieste-
ristä.

Saanto: 36 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 84 - 85°C,

Lask.: C 76,56 H 7,28 N 5,95

Saatu: 76,57 7,38 6,01

Esimerkki 54DL-4-/2-/(2-piperidino-difenyyli)-asetyyliamino-metyyli/-
bentsoehappo-etyyliesteri

Valmistetaan esimerkin 20 mukaisesti (2-piperidino-difenyyli)-
etikkahaposta ja 4-aminometyyl-bentsoehappo-etyyliesteristä.

Saanto: 43 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 137 - 139°C

Lask.: C 76,28 H 7,06 N 6,14

Saatu: 76,50 7,02 5,97

Esimerkki 554-/2-/(5-kloori-2-pyrrolidino-fenyyli)-asetyyliamino/-
etyyli/bentsoehappo-etyyliesteri

Valmistetaan esimerkin 1 mukaisesti (5-kloori-2-pyrrolidino-
fenyyli)etikkahaposta ja 4-(2-aminoetyyli)bentsoehappo-
etyyliesteristä.

Saanto: 75 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 126 - 127°C

Lask.: C 66,578 H 6,56 N 6,75

Saatu: 66,77 6,60 6,73

Esimerkki 56

4-/2-/(5-kloori-2-heksametyleeni-imino-fenyyli)-asetyyli-
amino/etyyli/bentsoehappo-etyyliesteri

Valmistetaan esimerkin 1 mukaisesti (5-kloori-2-heksametyleeni-iminofenyyli)-etikkahaposta ja 4-(2-amino-etyyli)bentsoehappo-etyyliesteristä.

Saanto: 51 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 102 - 104°C

Lask.: C 67,78 H 7,05 N 6,33

Saatu: 67,90 7,15 6,35

Esimerkki 57

4-/2-/(5-kloori-2-heptametyleeni-imino-fenyyli)-asetyyli-
amino/etyyli/bentsoehappo-etyyliesteri

Valmistetaan esimerkin 1 mukaisesti (5-kloori-2-heptametyleeni-iminofenyyli)-etikkahaposta ja 4-(2-amino-etyyli)bentsoehappo-etyyliesteristä.

Saanto: 57 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 95 - 96°C

Lask.: C 68,33 H 7,27 N 6,12

Saatu: 68,50 7,28 6,09

Esimerkki 58

4-/2-(2-oktahydro-1H-atsonino-bentsoeyliamino)etyyli/-
bentsoehappo-etyyliesteri

Valmistetaan esimerkin 1 mukaisesti 2-oktahydro-1H-atsonino-bentsoehaposta ja 4-(2-amino-etyyli)bentsoehappo-etyyliesteristä.

Saanto: 53 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 20°C

Lask.: Moolipiikki: m/e = 422

Saatu: Moolipiikki: m/e = 422

Lask.: C 73,90 H 8,11 N 6,62

Saatu: 73,80 8,05 6,52

Esimerkki 59

4-/2-(5-kloori-2-(2,3,3a,4,7,7a-heksahydro-1H-iso-indol-2-yyli)bentsoyyliamino)etyyli/bentsoehappo-etyyliesteri

Valmistetaan esimerkin 1 mukaisesti 5-kloori-2-(2,3,3a,4,7,7a-heksahydro-1H-isoindol-2-yyli)-bentsoehaposta ja 4-(2-amino-etyyli)bentsoehappo-etyyliesteristä.

Saanto: 57 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 172°C

Lask.: C 68,94 H 6,45 N 6,18

Saatu: 68,87 6,44 6,13

Esimerkki 60

4-/2-(5-kloori-2-(1,3-dihydro-isoindol-2-yyli)-bentsoyyli-amino)etyyli/bentsoehappo-etyyliesteri

Valmistetaan esimerkin 1 mukaisesti 5-kloori-2-(1,3-dihydro-isoindol-2-yyli)-bentsoehaposta ja 4-(2-amino-etyyli)bentsoehappo-etyyliesteristä.

Saanto: 40 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 158°C

Lask.: C 69,56 H 5,61 N 6,23 Cl 7,89

Saatu: 69,94 5,58 6,05 7,78

Esimerkki 61

4-/((5-kloori-2-piperidino-fenyyli)-asetyyliamino-metyyli/bentsoehappo

Valmistetaan esimerkin 5 mukaisesti hydrolysoimalla alkalisesti

4-/(5-kloori-2-piperidino-fenyyli)-asetyyliaminometyyli/bentsoehappo-etyyliesteri.

Saanto: 92 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 187 - 189⁰C

Lask.: C 65,19 H 5,99 N 7,24

Saatu: 64,87 6,11 7,35

Esimerkki 62

4-/2-piperidino-fenyyli)-asetyyliamino/metyyli/-
bentsoehappo

1 g (2,6 millimoolia) 4-/(5-kloori-2-piperidino-fenyyli)-asetyyliaminometyyli/bentsoehappoa liuotetaan 100 ml:aan metanolia ja hydrataan 5 barin vetypaineessa huoneen lämpötilassa. Katalyyttinä käytetään 10-prosenttista palladium/hiiltä. Vedyn kulutuksen lakattua katalyytti erotetaan, liuotin tislataan pois pyöröhaihduttimessa ja haihdutusjäännös liuotetaan veteen. Uutetaan pH-arvossa 6 kloroformilla ja kuivaamisen jälkeen käsitellään kloroformi-haihdutusjäännös petrolieetterillä.

Saanto: 0,5 g (55 % teoreettisesta),

Sulamispiste: 180⁰C

Lask.: C 71,57 H 6,86 N 7,95

Saatu: 71,25 6,80 7,87

Esimerkki 63

4-/2-/(5-kloori-2-piperidino-fenyyli)-asetyyliamino/
etyyli/bentsoehappo

Valmistetaan esimerkin 5 mukaisesti alkalihydrolysoimalla 4-/2-/(5-kloori-2-piperidino-fenyyli)-asetyyliamino/etyyli/-bentsoehappo-etyyliesteri.

Saanto: 95 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 169 - 170⁰C

Lask.: C 65,91 H 6,29 N 6,99

Saatu: 65,50 6,22 6,99

Esimerkki 644-/2-/(2-piperidino-fenyyli)-asetyyliamino/etyyli/-
bentsoehappo

Valmistetaan esimerkin 62 mukaisesti poistamalla katalyyttisesti halogeeniryhmä 4-/2-/(5-kloori-2-piperidino-fenyyli)-asetyyliamino/etyyli/bentsoehaposta.

Saanto: 55 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 154⁰C

Lask.: C 73,50 H 7,90 N 6,86

Saatu: 73,97 7,95 6,84

Esimerkki 654-/(5-kloori-2-oktahydro-1H-atsonino-fenyyli)-asetyyli-
aminometyyli/bentsoehappo

Valmistetaan esimerkinn 5 mukaisesti alkalihydrolysoimalla 4-/(5-kloori-2-oktahydro-1H-atsonino-fenyyli)-asetyyliaminometyyli/bentsoehappo-etyyliesteri.

Saanto: 91 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 191⁰C

Lask.: C 67,19 H 6,81 N 6,53

Saatu: 67,08 6,64 6,32

Esimerkki 664-/(2-oktahydro-1H-atsonino-fenyyli)-asetyyliaminometyyli/-
bentsoehappo

Valmsitetaan esimerkin 62 mukaisesti poistamalla katalyyttisesti halogeeniryhmä 4-/(5-kloori-2-oktahydro-1H-atsonino-fenyyli)-asetyyliaminometyyli/bentsoehaposta.

Saanto, 55 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 150⁰C

Lask.: C 73,06 H 7,67 N 7,10

Saatu: 72,79 7,34 7,19

Esimerkki 67

4-/2-/(5-kloori-2-oktahydro-1H-atsonino-fenyyli)-
asetyyliamino/etyyli/bentsoehappo

Valmistetaan esimerkin 5 mukaisesti hydrolysoimalla alkalisesti 4-/2-/(5-kloori-2-oktahydro-1H-atsonino-fenyyli)-asetyyliamino/etyyli/bentsoehappo-etyyliesteri.

Saanto: 88 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 179⁰C

Lask.: C 67,78 H 7,05 N 6,33

Saatu: 67,36 7,12 6,18

Esimerkki 68

4-/2-/(2-oktahydro-1H-atsonino-fenyyli)-asetyyliamino/-
etyyli/bentsoehappo

Valmistetaan esimerkin 62 mukaisesti poistamalla katalyyttisesti halogeeniryhmä 4-/2-/(5-kloori-2-oktahydro-1H-atsonino-fenyyli)-asetyyliamino/etyyli/bentsoehaposta.

Saanto: 55 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 154⁰C

Lask.: C 73,50 H 7,90 N 6,86

Saatu: 73,97 7,95 6,84

Esimerkki 69

4-/(5-kloori-2-(oktahydro-isoindol-2-yyli)-fenyyli)-
asetyyliaminometyyli/bentsoehappo

Valmistetaan esimerkin 5 mukaisesti hydrolysoimalla alkalisesti

4-/(5-kloori-2-(oktahydro-isoindol-2-yyli)-fenyyli)-asetyyli-aminometyyli/bentsoehappo-etyyliesteri.

Saanto: 78 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 200°C

Lask.: C 67,51 H 6,37 N 6,56

Saatu: 67,87 6,53 6,56

Esimerkki 70

DL-4-/(2-(5-kloori-2-piperidino-fenyyli)propionyyliamino)-metyyli/bentsoehappo

Valmistetaan esimerkin 5 mukaisesti hydrolysoimalla alkalisesti 4-/(2-(4-kloori-2-piperidino-fenyyli)-propionyyliamino)-metyyli/bentsoehappo-etyyliesteri.

Saanto: 65 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 170°C

Lask.: C 65,91 H 6,28 N 6,98 Cl 8,84

Saatu: 66,03 6,24 6,90 9,10

Esimerkki 71

DL-4-/(2-(2-piperidino-fenyyli)propionyyliamino)metyyli/-bentsoehappo

Valmistetaan esimerkin 62 mukaisesti hydraamalla katalyyttisesti 4-/(2-(5-kloori-2-piperidino-fenyyli)propionyyliamino)-metyyli/bentsoehappo.

Saanto: 60 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 125°C

Lask.: C 72,10 H 7,15 N 7,64

Saatu: 72,35 7,14 7,46

Esimerkki 72

DL-4-/2-/2-(5-kloori-2-piperidino-fenyyli)propionyyliamino/-
etyyli/bentsoehappo

Valmistetaan esimerkin 5 mukaisesti hydrolysoimalla alkalisesti DL-4-/2-/2-(5-kloori-2-piperidino)-fenyyli)propionyyliamino/-etyyli/bentsoehappo-etyyliesteri.

Saanto: 73 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 174⁰C

Lask.: C 66,57 H 6,55 N 6,75

Saatu: 66,31 6,92 6,79

Esimerkki 73

DL-4-/2-/2-(2-piperidino-fenyyli)propionyyliamino/etyyli/-
bentsoehappo

Valmistetaan esimerkin 62 mukaisesti poistamalla katalyyttisesti halogeeniryhmä DL-4-/2-/2-(5-kloori-2-piperidino-fenyyli)propionyyliamino/etyyli/bentsoehaposta.

Saanto: 70 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 151⁰C

Lask.: C 72,60 H 7,41 N 7,36

Saatu: 72,48 7,38 7,28

Esimerkki 74

DL-4-/2-/2-(5-kloori-2-oktahydro-1H-atsonino-fenyyli)-
propionyyliamino/etyyli/bentsoehappo

Valmistetaan esimerkin 5 mukaisesti hydrolysoimalla alkalisesti DL-4-/2-/2-(5-kloori-2-oktahydro-1H-atsonino-fenyyli)-propionyyliamino/etyyli/bentsoehappo-etyyliesteri.

Saanto: 65 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 168 - 170⁰C

Lask.: C 68,33 H 7,27 N 6,13 Cl 7,75
 Saatu: 68,00 7,16 6,30 7,74

Esimerkki 75

DL-4-/2-/2-(2-oktahydro-1H-atsonino-fenyyli)propionyyli-
 amino/etyyli/bentsoehappo

Valmistetaan esimerkin 62 mukaisesti poistamalla katalyytti-
 sesti halogeeniryhmä DL-4-/2-/2-(5-kloori-2-oktahydro-1H-
 atsonino-fenyyli)propionyyliamino/etyyli/bentsoehaposta.

Saanto: 64 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 152 - 154°C

Lask.: C 73,90 H 8,81 N 6,62

Saatu: 73,70 8,18 6,82

Esimerkki 76

DL-4-/2-/2-(2-piperidino-difenyyli)-asetyyliamino/etyyli/-
 bentsoehappo

Valmistetaan esimerkin 29 mukaisesti saippuoimalla alkalisesti
 4-/2-/2-(2-piperidinodifenyyli)-asetyyliamino/etyyli/bentsoe-
 happo-etyyliesteri.

Saanto: 64 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 166 - 168°C

Lask.: C 75,99 H 6,83 N 6,33

Saatu: 75,54 6,87 6,21

Esimerkki 77

DL-4-(2-piperidino-difenyyli)-asetyyliaminometyyli)-bentsoe-
 happo

Valmistetaan esimerkin 29 mukaisesti saippuoimalla alkalisesti
 4-(2-piperidino-difenyyli)-asetyyliaminometyyli)bentsoehappo-

etyyliesteri.

Saanto: 75 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 220 - 222^oC

Lask.: C 75,67 H 6,58 N 6,54

Saatu: 75,71 6,63 6,54

Esimerkki 78

4-/2-/(5-kloori-2-heksametyleenimino-fenyyli)-asetyyliamino/etyyli/bentsoehappo

Valmistetaan esimerkin 5 mukaisesti hydrolysoimalla alkalisesti 4-/2-/(5-kloori-2-heksametyleenimino-fenyyli)-asetyyliamino/etyyli/bentsoehappo-etyyliesteri.

Saanto: 42 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 168^oC

Lask.: C 66,57 H 6,56 N 6,75

Saatu: 66,71 6,73 6,53

Esimerkki 79

4-/2-/(2-heksametyleenimino-fenyyli)-asetyyliamino/etyyli/bentsoehappo

Valmistetaan esimerkin 62 mukaisesti poistamalla katalyyttisesti halogeeniryhmä 4-/2-/(5-kloori-2-heksametyleenimino-fenyyli)-asetyyliamino/etyyli/bentsoehaposta.

Saanto: 70 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 144^oC

Lask.: C 72,60 H 7,42 N 7,36

Saatu: 72,64 7,48 7,38

Esimerkki 80

4-/2-/(5-kloori-2-pyrrolidino-fenyyli)-asetyyliamino/etyyli/bentsoehappo

Valmistetaan esimerkin 5 mukaisesti hydrolysoimalla alkalisesti 4-/2-/(5-kloori-2-pyrrolidino-fenyyli)-asetyyliamino/etyyli/-bentsoehappo-etyyliesteri.

Saanto: 86 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 174 - 176⁰C

Lask.: C 65,15 H 5,99 N 7,24

Saatu: 65,28 6,18 7,20

Esimerkki 81

4-/2-/(2-pyrrolidino-fenyyli)-asetyyliamino/etyyli/bentsoehappo

Valmistetaan esimerkin 62 mukaisesti poistamalla katalyyttisesti halogeeniryhmä 4-/2-/(5-kloori-2-pyrrolidino-fenyyli)-asetyyliamino/etyyli/bentsoehaposta.

Saanto: 37 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 150 - 152⁰C

Lask.: C 71,57 H 6,86 N 7,95

Saatu: 71,65 6,93 7,68

Esimerkki 82

4-/2-/(5-kloori-2-heptametyyleeni-imino-fenyyli)-asetyyliamino/etyyli/bentsoehappo

Valmistetaan esimerkin 5 mukaisesti hydrolysoimalla alkalisesti 4-/2-/(5-kloori-2-heptametyyleeni-imino-fenyyli)-asetyyliamino/etyyli/bentsoehappo-etyyliesteri.

Saanto: 43 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 188⁰C

Lask.: C 67,20 H 6,81 N 6,52

Saatu: 66,92 6,71 6,45

Esimerkki 834-/2-/(2-heptametyleeni-imino-fenyyli)-asetyyliamino/etyyli/-
bentsoehappo

Valmistetaan esimerkin 62 mukaisesti poistamalla katalyyttisesti halogeeniryhmä 4-/2-/(5-kloori-2-heptametyleeni-imino-fenyyli)-asetyyliamino/etyyli/bentsoehaposta.

Saanto: 73 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 152 - 154°C

Lask.: C 73,06 H 7,66 N 7,10

Saatu: 73,16 7,80 7,15

Esimerkki 84DL-4-/2-/2-(2-pyrrolidino-fenyyli)propionyyliamino/etyyli/-
bentsoehappo-etyyliesteri

Valmistetaan esimerkin 1 mukaisesti DL-2-(2-pyrrolidino-fenyyli)propionihaposta ja 4-(2-aminoetyyli)bentsoehappo-etyyliesteristä.

Saanto: 64 % teoreettisesta,

Sulamispiste: < 20°C

Lask.: Moolipiikki: m/e = 394

Saatu: Moolipiikki: m/e = 394

Lask.: C 73,07 H 7,66 N 7,10

Saatu: 73,30 7,81 6,95

Esimerkki 85DL-4-//2-(2-pyrrolidino-fenyyli)propionyyliamino/metyyli/-
bentsoehappo-etyyliesteri

Valmistetaan esimerkin 1 mukaisesti DL-2-(2-pyrrolidino-fenyyli)propionihaposta ja 4-amino-metyyli-bentsoehappo-etyyliesteristä.

Saanto: 58 % teoreettisesta,

Sulamispiste: < 20°C

Lask.: Moolipiikki: $m/e = 380$
 Saatu: Moolipiikki: $m/e = 380$
 Lask.: C 72,60 H 7,41 N 7,36
 Saatu: 72,52 7,55 7,40

Esimerkki 86

DL-4-/2-/2-(2-heksametyyleeni-imino-fenyyli)propionyyliamino/-
 etyyli/bentsoehappo-etyyliesteri

Valmistetaan esimerkin 1 mukaisesti DL-2-2-heksametyyleeni-imino-fenyyli)propionihaposta ja 4-(2-amino-etyyli)bentsoehappo-etyyliesteristä.

Saanto: 72 % teoreettisesta,

Sulamispiste: $< 20^{\circ}\text{C}$

Lask.: Moolipiikki: $m/e = 422$
 Saatu: Moolipiikki: $m/e = 422$
 Lask.: C 73,90 H 8,11 N 6,63
 Saatu: 73,80 8,05 6,75

Esimerkki 87

DL-4-//2-(2-heksametyyleeni-imino-fenyyli)propionyyliamino/-
 metyyli/bentsoehappo-etyyliesteri

Valmistetaan esimerkin 1 mukaisesti DL-2-(2-heksametyyleeni-imino-fenyyli)propionihaposta ja 4-(aminometyyli)bentsoehappo-etyyliesteristä.

Saanto: 69 % teoreettisesta,

Sulamispiste: $< 20^{\circ}\text{C}$

Lask.: Moolipiikki: $m/e = 408$
 Saatu: Moolipiikki: $m/e = 408$
 Lask.: C 73,49 H 7,89 N 6,85
 Saatu: 73,62 7,92 6,78

Esimerkki 88DL-4-/2-/(2-pyrrolidino-difenyyli)-asetyyliamino/etyyli/-
bentsoehappo-etyyliesteri

Valmistetaan esimerkin 20 mukaisesti (2-pyrrolidino-difenyyli)-etikkahaposta ja 4-(2-aminoetyyli)bentsoehappo-etyyliesteristä.

Saanto: 51 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 82 - 92°C

Lask.: C 76,28 H 7,06 N 6,14

Saatu: 76,01 6,85 6,17

Esimerkki 89DL-4-/2-/(2-heksametyyleeni-imino-difenyyli)-asetyyliamino/-
etyyli/bentsoehappo-etyyliesteri

Valmistetaan esimerkin 20 mukaisesti (2-heksametyyleeni-imino-difenyyli)-etikkahaposta ja 4-(2-aminoetyyli)-bentsoehappo-etyyliesteristä.

Saanto: 49 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 80 - 83°C

Lask.: C 76,82 H 7,48 N 5,78

Saatu: 77,01 7,61 5,54

Esimerkki 904-/2-(2-oktahydro-1H-atsonino-bentsoyyliamino)etyyli/-
bentsoehappo

Valmistetaan esimerkin 5 mukaisesti alkalihydrolyysillä 4-/2-(2-oktahydro-1H-atsonino-bentsoyyliamino)etyyli/-bentsoehappo-etyyliesteristä.

Saanto: 71 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 154 - 156°C

Lask.: C 73,06 H 7,66 N 7,10
 Saatu: 73,27 7,76 6,92

Esimerkki 91

4-/2-(5-kloori-2-(2,3,3a,4,7,7a-heksahydro-1H-isoindol-2-yyli)bentsoyyliamino)etyyli/bentsoehappo-semihydraatti

Valmistetaan esimerkin 5 mukaisesti alkalihydrolyysillä
 4-/2-(5-kloori-2-(2,3,3a,4,7,7a-heksahydro-1H-isoindol-2-yyli)bentsoyyliamino)etyyli/bentsoehappo-etyyliesteristä.

Saanto: 86 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 90°C:sta hajoaa

Lask.: C 66,43 H 6,03 N 6,45

Saatu: 66,07 5,78 6,14

Esimerkki 92

4-/2-(5-kloori-2-(1,3-dihydro-isoindol-2-yyli)-bentsoyyliamino)etyyli/bentsoehappo

Valmistetaan esimerkin 5 mukaisesti alkalihydrolyysillä
 4-/2-(5-kloori-2-(1,3-dihydro-isoindol-2-yyli)-bentsoyyliamino)etyyli/bentsoehappo-etyyliesteristä.

Saanto: 74 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 224 - 226°C

Lask.: C 68,48 H 5,02 N 6,65

Saatu: 68,22 4,98 6,43

Esimerkki 93

5-amino-2-(2-atsabisyklo/3.3.1/nonan-2-yyli)-bentsoehappo

11 g 2-(2-atsabisyklo/3.3.1/nonan-2-yyli)-5-nitro-bentsoehappoa liuotetaan 100 ml:aan dimetyyliformamidia ja hydrataan 5 barin vetypaineessa huoneen lämpötilassa käyttämällä katalyyttinä 10-prosenttista palladiumhiiltä. Vedyn kulutuksen lakattua katalyytti erotetaan suodattamalla, liuotin tislataan

pois tyhjiössä ja jäännös kiteytetään etanoli/petrolieetterilä.

Saanto: 7,5 g (76 % teoreettisesta),

Sulamispiste: 215 - 217°C

Lask.: C 69,20 H 7,74 N 10,76

Saatu: 69,09 7,44 10,96

Esimerkki 94

5-amino-2-/4-(3-pentyyli)-piperidino/bentsoehappo

Valmistetaan esimerkin 93 mukaisesti katalyyttisellä hydrauksella 5-nitro-2-/4-(3-pentyyli)-piperidino/bentsoehaposta.

Saanto: 94,1 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 218°C

Lask.: C 70,31 H 9,02 N 9,65

Saatu: 70,42 8,87 9,53

Esimerkki 95

5-amino-2-/4-(5-nonyyli)piperidino/bentsoehappo

Valmistetaan esimerkin 93 mukaisesti katalyyttisellä hydrauksella 5-nitro-2-/4-(5-nonyyli)-piperidino/bentsoehaposta.

Saanto: 85 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 130°C

Lask.: C 7,279 H 9,89 N 8,24

Saatu: 72,63 10,19 8,35

Esimerkki 96

5-amino-2-(oktahydro-isoindol-2-yyli)-bentsoehappo

Valmistetaan esimerkin 93 mukaisesti katalyyttisellä hydrauksella 5-nitro-2-(oktahydro-isoindol-2-yyli)-bentsoehaposta.

Saanto: 78,7 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 244 - 245°C

Lask.: C 69,20 H 7,74 N 10,75
 Saatu: 69,20 7,86 10,82

Esimerkki 97

5-amino-2-(1,3-dihydro-isoindol-2-yyli)-bentsoehappo

Valmistetetaan esimerkin 93 mukaisesti 2-(1,3-dihydro-isoindol-2-yyli)-5-nitro-bentsoehaposta.

Saanto: 54 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 260°C

Lask.: C 70,85 H 5,55 N 11,01

Saatu: 70,95 5,59 11,08

Esimerkki 98

5-amino-2-(2,3,3a,4,7,7a-heksahydro-1H-isoindol-2-yyli)-bentsoehappo

3,4 g (11,8 millimoolia) 2-(2,3,3a,4,7,7a-heksahydro-1H-isoindol-2-yyli)-5-nitro-bentsoehappoa suspendoidaan 32 ml:aan väkevän suolahapon ja metanolin 1:1 seosta ja pelkistetään 0°C:ssa annoksittain 15,6 g:lla (69 millimoolia) tina-II-kloridi-dihydraattia. Lisäyksen jälkeen sekoitetaan vielä muutama tunti huoneen lämpötilassa, laimennetaan 300 ml:lla vettä, pH säädetään arvoon 4 natriumhydroksidilla ja uutetaan kloroformilla. Kloroformiuutteet kuivataan, kloroformi tislataan pois tyhjiössä ja sen jälkeen jäännös kiteytetään asetoni/eetteristä.

Saanto: 2,3 g (75 % teoreettisesta),

Sulamispiste: 287°C

Lask.: Moolipiikki: m/e = 258

Saatu: Moolipiikki: m/e = 258

Lask.: C 69,74 H 7,02 N 10,84

Saatu: 69,20 7,01 11,07

Esimerkki 99(5-amino-2-pyrrolidino-fenyyli)etikkahappo

Valmistetaan esimerkin 93 mukaisesti hydraamalla katalyyttisesti (5-nitro-2-pyrrolidino-fenyyli)etikkahappo.

Saanto: 72 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 158°C

Lask.: C 65,43 H 7,32 N 12,72

Saatu: 65,70 7,33 12,72

Esimerkki 100(5-amino-2-heptametyleeni-imino-fenyyli)etikkahappo

Valmistetaan esimerkin 93 mukaisesti hydraamalla katalyyttisesti (5-nitro-2-heptametyleeni-imino-fenyyli)etikkahappo.

Saanto: 42 % teoreettisesta,

Sulamipiste: 152 - 154°C

Lask.: C 68,67 H 8,45 N 10,67

Saatu: 68,50 8,25 10,64

Esimerkki 101/5-amino-2-(oktahydro-isoindol-2-yyli)-fenyyli/-etikka-
happo

Valmistetaan esimerkin 93 mukaisesti katalyyttisellä hydrauksella /2-(oktahydro-isoindol-2-yyli)-5-nitro-fenyyli/-etikkahaposta.

Saanto: 92 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 202 - 203°C

Lask.: C 70,04 H 8,08 N 10,20

Saatu: 69,90 7,93 10,46

200 4 9

200 4 88

Esimerkki 102/5-amino-2-(oktahydro-1H-atsonino)-fenyyli/-etikkahappo

Valmistetaan esimerkin 93 mukaisesti katalyyttisellä hyd-
rauksella /2-(oktahydro-1H-atsonino)-5-nitro-fenyyli/-
etikkahaposta.

Saanto: 74 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 187 - 189⁰C

Lask.: C 69,53 H 8,75 N 10,14

Saatu: 69,45 8,74 10,40

Esimerkki 103(5-amino-2-heksametyleeni-imino-fenyyli)-etikkahappo

Valmistetaan esimerkin 93 mukaisesti hydraamalla katalyyt-
tisesti (2-heksametyleeni-imino-5-nitrofenyyli)-etikkahappo.

Saanto: 48% teoreettisesta,

Sulamispiste: 156⁰C

Lask.: C 67,71 H 8,12 N 11,28

Saatu: 67,55 8,10 11,51

Esimerkki 104(5-amino-2-piperidino-fenyyli)-etikkahappo

Valmistetaan esimerkin 93 mukaisesti hydraamalla katalyyt-
tisesti (5-nitro-2-piperidino-fenyyli)-etikkahappo.

Saanto: 65 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 179 - 181⁰C

Lask.: C 66,64 H 7,74 N 11,96

Saatu: 66,95 7,51 12,21

Esimerkki 105DL-2-(5-amino-2-piperidino-fenyyli)-propionihappo

Valmistetaan esimerkin 93 mukaisesti hydraamalla katalyyttisesti DL-2-(5-nitro-2-piperidino-fenyyli)-propionihappo.

Saanto: 40 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 207°C

Lask.: C 67,71 H 8,11 N 11,28

Saatu: 67,66 8,41 11,35

Esimerkki 106DL-2-(5-amino-2-oktahydro-1H-atsonino-fenyyli)-propionihappo

Valmistetaan esimerkin 93 mukaisesti DL-2-(5-nitro-2-oktahydro-1H-atsonino-fenyyli)-propionihaposta katalyyttisellä hydruksella.

Saanto: 19 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 218°C

Lask.: C 70,31 H 9,02 N 9,64

Saatu: 70,51 9,14 9,78

Esimerkki 107DL-2-/5-amino-2-(oktahydro-isoindol-2-yyli)-fenyyli/-propionihappo

Valmistetaan esimerkin 93 mukaisesti katalyyttisellä hydruksella DL-2-/5-nitro-2-(oktahydro-isonindol-2-yyli)-fenyyli/-propionihaposta.

Saanto: 21 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 243°C

Lask.: C 70,80 H 8,38 N 9,71
 Saatu: 71,20 8,47 9,88

Esimerkki 108

5-kloori-2-(2-atsabisyklo/3.3.1/nonan-2-yyli)-bentsoehappo

6,5 g (25 millimoolia) 5-amino-2-(2-atsabisyklo/3.3.1/nonan-2-yyli)-bentsoehappoa liuotetaan 90 ml:aan puoliväkevää suolahappoa ja diatsotoidaan 0°C:ssa liuoksella, joka sisältää 1,5 g (27 millimoolia) natriumnitriittiä 18 ml:ssa vettä. Diatsoniumliuos lisätään tipottain samalla sekoittaen liuokseen, joka sisältää 3 g (30 millimoolia) kupari-I-kloridia 45 ml:ssa väkevää suolahappoa. Typen kehityksen loputtua sekoitetaan vielä 2 - 3 tuntia. Klooriyhdiste ravistellaan kloroformin kanssa ja puhdistetaan pihappogeelipylväässä käyttämällä ajoaineena etikkahappoetyyliesteriä.

Saanto, 5,2 g (75 % teoreettisesta),

Sulamispiste: 85 - 87°C

Lask.: C 64,39 H 6,48 N 5,01

Saatu: 64,60 6,12 5,04

Esimerkki 109

5-kloori-2-/4-(3-pentyyli)-piperidino/-bentsoehappo

Valmistetaan esimerkin 108 mukaisesti Sandmeyer-reaktiolla lähtöaineena 5-amino-2-/4-(3-pentyyli)-piperidino/bentsoehappo.

Saanto: 60,6 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 150°C

Lask.: C 65,90 H 7,80 N 4,52

Saatu: 65,80 7,67 4,62

Esimerkki 1105-kloori-2-/4-(5-nonyyli)-piperidino/bentsoehappo

Valmistetaan esimerkin 108 mukaisesti Sandmeyer-reaktiolla
lähtöaineena 5-amino-2-/4-(5-nonyyli)-piperidino/bentsoehappo.

Saanto: 58 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 148 - 150°C

Lask.: C 68,92 H 8,82 N 3,83

Saatu: 68,70 8,76 3,78

Esimerkki 1115-bromi-2-(oktahydro-isoindol-2-yyli)-bentsoehappo

Valmistetaan esimerkin 108 mukaisesti Sandmeyer-reaktiolla
lähtöaineena 5-amino-2-(oktahydro-isoindol-2-yyli)-bentsoehappo

Saanto: 21 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 176°C

Lask.: C 55,56 H 5,59 N 4,31

Saatu: 55,70 5,70 4,53

Esimerkki 1125-jodi-2-(oktahydro-isoindol-2-yyli)-bentsoehappo

Valmistetaan esimerkin 108 mukaisesti Sandmeyer-reaktiolla
5-amino-2-(oktahydro-isoindol-2-yyli)-bentsoehaposta.

Saanto: 19 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 174°C

Lask.: H 48,53 H 4,88 N 3,77 J 34,18

Saatu: 48,56 4,69 3,76 33,80

Esimerkki 1135-syani-2-(oktahydro-isoindol-2-yyli)-bentsoehappo

Valmistetaan esimerkin 108 mukaisesti Sandmayer-reaktiolla
5-amino-2-(oktahydro-isoindol-2-yyli)-bentsoehaposta.

Saanto: 33 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 190°C

Lask.: C 71,08 H 6,71 N 10,36

Saatu: 70,80 6,47 10,02

Esimerkki 114

5-fluori-2-(oktahydro-isoindol-2-yyli)-bentsoehappo

Valmistetaan 5-amino-2-(oktahydro-isoindol-2-yyli)-
bentsoehaposta /5-diatsonium-2-(oktahydro-isoindol-2-
yyli)bentsoehappo/tetrafluoriboraatin kautta /saanto 73
%, sulamispiste: 173°C (hajoaa)/ ja sen jälkeen hajottamalla
termisesti.

Saanto: 2 % teoreettisesta,

Lask.: Moolipiikki m/e = 263

Saatu: Moolipiikki m/e = 263

Esimerkki 115

5-hydroksi-2-(oktahydro-isoindol-2-yyli)-bentsoehappo

Valmistetaan 5-amino-2-(oktahydro-isoindol-2-yyli)-
bentsoehaposta diatsotoimalla, minkä jälkeen diatsoniumsuolaa
kuumennetaan 50-prosenttisessa rikkihapossa 80 - 90°C:ssa.

Saanto: 61 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 222 - 223°C

Lask.: C 68,94 H 7,37 N 5,35

Saatu: 68,70 7,36 5,30

Esimerkki 116

5-metoksi-2-(oktahydro-isoindol-2-yyli)-bentsoehappo- metyyliesteri

1 g (3,8 millimoolia) 5-hydroksi-2-(oktahydro-isoindol-2-yyli)-bentsoehappoa 10 ml:ssa absoluuttista dimetyyliformamidia muunnetaan dinatriumsuolaksi käyttämällä 0,19 g (8 millimoolia) 50-prosenttista natriumhydridi-dispersiota ja sen jälkeen alkyloimalla 1,66 g:lla (11,7 millimoolia) metyylijodidia.

Saanto: 0,9 g (82 % teoreettisesta),

Sulamispiste: 66 - 68^oC

Lask.: C 70,56 H 8,01 N 4,83

Saatu: 70,63 8,03 4,89

Esimerkki 117

5-metoksi-2-(oktahydro-isoindol-2-yyli)-bentsoehappo

Valmistetaan esimerkin 5 mukaisesti hydrolysoimalla alkalisesti 5-metoksi-2-(oktahydro-isoindol-2-yyli)-bentsoehappo-metyyli-esteri.

Saanto: 91 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 132 - 134^oC

Lask.: C 69,79 H 7,68 N 5,08

Saatu: 69,30 7,60 5,03

Esimerkki 118

5-metyyli-2-(oktahydro-isoindol-2-yyli)-bentsoehappo

Valmistetaan esimerkin 135 mukaisesti 3-bromi-4-(oktahydro-isoindol-2-yyli)-tolueenista (sulamispiste: 110 - 112^oC) butyyllitiumilla ja sen jälkeen karboksyloimalla.

Saanto: 46 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 157 - 159^oC

Lask.: C 74,10 H 8,15 N 5,39

Saatu: 74,40 8,29 5,42

Esimerkki 1195-kloori-2-(2,3,3a,4,7,7a-heksahydro-1H-isoindol-2-yyli)-bentsoehappo

Valmistetaan esimerkin 108 mukaisesti Sandmeyer-reaktiolla lähtöaineena 5-amino-2-(2,3,3a,4,7,7a-heksahydro-1H-isoindol-2-yyli)-bentsoehappo.

Saanto: 12 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 201°C

Lask.: C 67,34 H 6,71 N 14,72

Saatu: 67,25 6,74 14,70

Esimerkki 1202-(2,3,3a,4,7,7a-heksahydro-1H-isoindol-2-yyli)-bentsoehappo

Valmistetaan 5-amino-2-(2,3,3a,4,7,7a-heksahydro-1H-isoindol-2-yyli)-bentsoehaposta diatsotoimalla natrium-nitriitillä ja sen jälkeen pelkistämällä kupari/suolahapolla.

Saanto: 5 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 156°C

Lask.: C 74,05 H 7,04 N 5,75

Saatu: 74,24 7,08 6,00

Esimerkki 1215-asetamino-2-(2,3,3a,4,7,7a-heksahydro-1H-isoindol-2-yyli)-bentsoehappo

Valmistetaan 5-amino-2-(2,3,3a,4,7,7a-heksahydro-1H-isoindol-2-yyli)bentsoehaposta asyloimalla asetyylikloridilla pyridiinissä.

Saanto: 76 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 226 - 227°C

Lask.: C 68,00 H 6,71 N 9,32
 Saatu: 67,90 6,71 9,38

Esimerkki 122

5-kloori-2-(1,3-dihydro-isoindol-2-yyli)-bentsoehappo

Valmistetaan esimerkin 108 mukaisesti Sandmeyer-reaktiolla
 5-amino-2-(1,3-dihydro-isoindol-2-yyli)-bentsoehaposta.

Saanto: 37 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 162°C

Lask.: C 65,82 H 4,41 N 5,11 Cl 12,95
 Saatu: 65,73 4,64 5,05 12,86

Esimerkki 123

5-bromi-2-(1,3-dihydro-isoindol-2-yyli)-bentsoehappo

Valmistetaan esimerkin 108 mukaisesti Sandmeyer-reaktiolla
 5-amino-2-(1,3-dihydro-isoindol-2-yyli)-bentsoehaposta.

Saanto: 63 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 178°C

Lask.: C 56,62 H 3,80 N 4,40
 Saatu: 56,90 3,82 4,43

Esimerkki 124

2-(1,3-dihydro-isoindol-2-yyli)-bentsoehappo

Valmistetaan esimerkin 62 mukaisesti poistamalla katalyytti-
 sesti halogeeniryhmä 5-kloori-2-(1,3-dihydro-isoindol-
 2-yyli)-bentsoehaposta.

Saanto: 68 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 146 - 148°C

Lask.: C 75,29 H 5,47 N 5,85
 Saatu: 75,02 5,26 5,75

Esimerkki 1255-amino-2-(1,3-dihydro-5-kloori-isoindol-2-yyli)-bentsoehappo

Valmistetaan esimerkin 93 mukaisesti pelkistämällä 2-(1,3-dihydro-5-kloori-isoindol-2-yyli)-5-nitro-bentsoehappo tina-II-kloridilla.

Saanto: 23 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 235⁰C

Lask.: C 62,39 H 4,54 N 9,70

Saatu: 62,47 4,67 9,90

Esimerkki 1265-kloori-2-(1,3-dihydro-5-kloori-isoindol-2-yyli)-bentsoehappo

Valmistetaan esimerkin 108 mukaisesti Sandmeyer-reaktiolla 5-amino-2-(1,3-dihydro-5-kloori-isoindol-2-yyli)-bentsoehaposta.

Saanto: 18 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 157⁰C

Lask.: C 58,46 H 3,60 N 4,55

Saatu: 58,64 3,82 4,70

Esimerkki 1275-amino-2-(1,3-dihydro-5-metoksi-isoindol-2-yyli)-bentsoehappo

Valmistetaan esimerkin 93 mukaisesti hydraamalla katalyyttisesti 2-(1,3-dihydro-5-metoksi-isoindol-2-yyli)-5-nitro-bentsoehappo.

Saanto: 75 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 202⁰C

Lask.: C 67,59 H 5,67 N 9,85

Saatu: 67,65 5,75 9,98

Esimerkki 128

5-kloori-2-(1,3-dihydro-5-metoksi-isoindol-2-yyli)-bentsoehappo

Valmistetaan esimerkin 108 mukaisesti Sandmeyer-reaktiolla 5-amino-2-(1,3-dihydro-5-metoksi-isoindol-2-yyli)-bentsoehaposta.

Saanto: 34 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 148⁰C

Lask.: C 63,27 H 4,64 N 4,60

Saatu: 63,34 4,53 4,71

Esimerkki 129

2-(1,3-dihydro-5-metoksi-isoindol-2-yyli)-bentsoehappo

Valmistetaan esimerkin 62 mukaisesti poistamalla katalyyttisesti halogeeniryhmä 5-kloori-2-(1,3-dihydro-5-metoksi-isoindol-2-yyli)-bentsoehaposta.

Saanto: 64 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 140⁰C

Lask.: C 71,36 H 5,61 N 5,19

Saatu: 71,56 5,82 5,34

Esimerkki 130

2-/4-(3-pentyyli)-piperidino/bentsoehappo

Valmistetaan esimerkin 62 mukaisesti poistamalla katalyyttisesti halogeeniryhmä 5-kloori-2-/4-(3-pentyyli)-piperidino/-bentsoehaposta.

Saanto: 31 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 134 - 136⁰C

Lask.: C 74,14 H 9,15 N 5,08
 Saatu: 73,80 9,26 5,24

Esimerkki 131

5-bromi-2-/4-(3-pentyyli)-piperidino/bentsoehappo

Valmistetaan esimerkin 108 mukaisesti Sandmeyer-reaktiolla lähtemällä 5-amino-2-/4-(3-pentyyli)-piperidino/bentsoehaposta.

Saanto: 21 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 157 - 158°C

Lask.: C 57,63 H 6,82 N 3,95 Br 21,40

Saatu: 57,50 6,76 3,91 21,55

Esimerkki 132

5-syani-2-/4-(3-pentyyli)-piperidino/-bentsoehappo

Valmistetaan esimerkin 108 mukaisesti Sandmeyer-reaktiolla lähtemällä 5-amino-2-/4-(3-pentyyli)-piperidino/bentsoehaposta.

Saanto: 19 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 171°C

Lask.: C 71,97 H 8,04 N 9,32

Saatu: 72,42 8,09 9,36

Esimerkki 133

4-/4-(3-pentyyli)-piperidino /-isofthaalihappo

Valmistetaan esimerkin 5 mukaisesti saippuoimalla alkalisesti 5-syani-2-/4-(3-pentyyli)-piperidino/-bentsoehappo.

Saanto: 27 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 265°C

Lask.: C 67,68 H 7,88 N 4,38

Saatu: 67,25 7,69 4,41

Esimerkki 1345-asetamino-2-/4-(3-pentyyli)-piperidino/-bentsoehappo

Valmistetaan 5-amino-2-/4-(3-pentyyli)-piperidino/-bentsoehaposta asetyloimalla etikkahappoanhydridillä.

Saanto: 23 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 260 - 263°C

Lask.: C 69,02 H 8,71 N 8,42

Saatu: 68,64 8,48 8,44

Esimerkki 1355-metyyli-2-(oktahydro-1H-atsonino)-bentsoehappo

3,1 g (10,5 millimoolia 3-bromi-4-(oktahydro-1H-atsonino)-tolueenia liuotetaan 100 ml:aan absoluuttista eetteriä.

Typen alla lisätään tipottain -50°C:ssa 20 ml 15-prosenttista butyyllilitiumliuosta heksaanissa. Annetaan lämmetä huoneen lämpötilaan. Sen jälkeen reaktioseos lisätään tipottain nopeasti suspensioon, joka sisältää kiinteää hiilidioksidia absoluuttisessa eetterissä, ja sekoitetaan yön yli. Tämän jälkeen hajotetaan vedellä ja säädetään laimealla suolahapolla pH-arvoon 4 - 5. Uutetaan kloroformilla ja sen jälkeen puhdistetaan pylväskromatograafisesti piihappogeeelillä (ajoaine: tolueeni/etikkahappoetyyliesteri = 1:1).

Saanto: 1,35 g (49,3 % teoreettisesta),

Sulamispiste: 87°C

Lask.: C 73,53 H 8,87 N 5,36

Saatu: 73,71 8,95 5,12

Esimerkki 136DL-2-(5-kloori-2-piperidino-fenyyli)-propionihappo

Valmistetaan esimerkin 108 mukaisesti Sandmeyer-reaktiolla DL-2-(5-amino-2-piperidino-fenyyli)-propionihaposta.

Saanto: 45 % teoreettisesta,

Sulamsipiste: 134 - 135⁰C

Lask.: C 62,80 H 6,77 N 5,23 Cl 13,23

Saatu: 63,03 6,53 5,27 12,93

Esimerkki 137

DL-2-(5-kloori-2-oktahydro-1H-atsonino-fenyyli)-propioni- happo

Valmistetaan esimerkin 108 mukaisesti Sandmeyer-reaktiolla lähtemällä DL-2-(5-amino-2-oktahydro-1H-atsonino-fenyyli)-propionihaposta.

Saanto: 17 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 139 - 140⁰C

Lask.: C 65,90 H 7,80 N 4,52 Cl 11,44

Saatu: 65,35 7,64 4,44 11,40

Esimerkki 138

DL-2-/5-kloori-2-(oktahydro-isoindol-2-yyli)-fenyyli/propioni- happo

Valmistetaan esimerkin 108 mukaisesti Sandmeyer-reaktiolla lähtemällä DL-2-/5-amino-2-(oktahydro-isoindol-2-yyli)-fenyyli/propionihaposta.

Saanto: 27 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 151 - 152⁰C

Lask.: C 66,33 H 7,20 N 4,55

Saatu: 66,59 7,19 4,70

Esimerkki 139

(5-kloori-2-oktahydro-1H-atsonino-fenyyli)-etikkahappo

Valmistetaan esimerkin 108 mukaisesti Sandmeyer-reaktiolla

lähtemällä (5-amino-2-oktahydro-1H-atsonino-fenyyli)-etikka-
haposta.

Saanto: 58 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 63 - 65 °C

Lask.: C 64,96 H 7,50 N 4,74

Saatu: 64,88 7,41 4,53

Esimerkki 140

(5-kloori-2-heptametyyleeni-imino-fenyyli)-etikkahappo

Valmistetaan esimerkin 108 mukaisesti Sandmeyer-reaktiolla
lähtemällä (5-amino-2-heptametyyleeni-imino-fenyyli)-etikka-
haposta.

Saanto: 43 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 78 °C

Lask.: Moolipiikki m/e = 280/2

Saatu: Moolipiikki m/e = 280/2

Lask.: C 63,94 H 7,15 N 4,96

Saatu: 64,30 7,13 4,84

Esimerkki 141

(5-kloori-2-heksametyyleeni-imino-fenyyli)-etikkahappo

Valmistetaan esimerkin 108 mukaisesti Sandmeyer-reaktiolla
lähtemällä (5-amino-2-heksametyyleeni-imino-fenyyli)-etikka-
haposta.

Saanto: 77 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 20 °C

Lask.: C 62,80 H 6,77 N 5,23

Saatu: 62,85 6,58 5,40

Esimerkki 142(5-kloori-2-piperidino-fenyyli)-etikkahappo

Valmistetaan esimerkin 108 mukaisesti Sandmeyer-reaktiolla lähtemällä (5-amino-2-piperidino-fenyyli)-etikkahaposta.

Saanto: 63 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 105 °C

Lask.: C 61,53 H 6,36 N 5,52

Saatu: 61,81 6,58 5,56

Esimerkki 143(5-kloori-2-pyrrolidino-fenyyli)-etikkahappo

Valmistetaan esimerkin 108 mukaisesti Sandmeyer-reaktiolla lähtemällä (5-amino-2-pyrrolidino-fenyyli)-etikkahaposta.

Saanto: 54 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 105 - 107 °C

Lask.: C 60,13 H 5,89 N 5,84

Saatu: 60,11 5,81 5,76

Esimerkki 144/5-kloori-2-(oktahydro-isoindol-2-yyli)-fenyyli/-etikkahappo

Valmistetaan esimerkin 108 mukaisesti Sandmeyer-reaktiolla /5-amino-2-(oktahydro-isoindol-2-yyli)-fenyyli/-etikkahaposta.

Saanto: 40 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 156 - 157 °C

Lask.: C 65,41 H 6,86 N 4,76

Saatu: 65,54 6,63 4,70

Esimerkki 145/2-(oktahydro-isoindol-2-yyli)-fenyyli/-etikkahappo

Valmistetaan esimerkin 10 mukaisesti /5-amino-2-(okta-hydro-isoindol-2-yyli)-fenyyli/-etikkahaposta.

Saanto: 15 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 135 - 136°C

Lask.: C 74,10 H 8,15 N 5,39

Saatu: 74,29 8,31 5,30

Esimerkki 146

/5-kloori-2-(4-(3-pentyyli)-piperidino)-fenyyli/-etikkahappo

Valmistetaan esimerkin 108 mukaisesti Sandmeyer-reaktiolla lähtemällä /5-amino-2-(4-(3-pentyyli)-piperidino)-fenyyli/-etikkahaposta.

Saanto: 17 % teoreettisesta,

Sulamispiste: < 20°C

Lask.: C 66,76 H 8,09 N 4,33 Cl 10,95

Saatu: 66,80 8,24 4,21 11,23

Esimerkki 147

(2-piperidino-difenyyli)etikkahappo-hydrokloridi

a) (2-piperidino-difenyyli)asetonitriili

Seokseen, jossa on 17,0 g (52,8 millimoolia) 2-piperidino-bents-hydryyli-kloridi-hydrokloridia (valmistettu 2-piperidino-bentshydryyläalkoholista käsittelemällä tionyylikloridilla) 200 ml:ssa dimetyylisulfoksidia, lisätään 8,5 g (0,17 moolia) natriumsyanidia ja sekoitetaan vielä 2 tuntia 60 - 70°C:ssa. Tämän jälkeen lisätään kylmään laimeaan natriumhydroksidiin ja uutetaan metyleenikloridilla. Yhdistetyt uutteet, joihin on lisätty hieman aktiivihiiiltä, uutetaan kuumana petrolieetterillä (90 - 110°C). Petrolieetteriuutteiden haihduttamisen jälkeen jäljelle jää kellertävää öljyä.

* Saanto: 12,7 g (87 % teoreettisesta), Öljy.

b) (2-piperidino-difenyyli)-etikkahappo-hydrokloridi

1,5 g (5,4 millimoolia) (2-piperidino-difenyyli)-asetonitriiliä ja 50 ml väkevää suolahappoa keitetään 3 tuntia refluksoiden. Tämän jälkeen haihdutetaan kuiviin ja kiteytetään uudelleen 2N suolahaposta.

Saanto: 1,2 g (75,2 % teoreettisesta),

Sulamispiste: 195 - 200°C (hajoaminen)

Lask.: C 68,77 H 6,68 N 4,22 Cl 10,68

Saatu: 69,05 6,84 4,50 10,50

Esimerkki 148

2-(oktahydro-isoindol-2-yyli)-nikotiinihappo

3,15 g (20 millimoolia) 2-kloori-nikotiinihappoa ja 2,5 g (20 millimoolia) oktahydro-isoindolia 50 ml:ssa etanolia ja 5,2 g (40 millimoolia) N-etyylidi-isopropyyliamiinia kuumennetaan keskenään 18 tuntia refluksoiden. Tämän jälkeen haihdutetaan, otetaan veteen ja lisätään 20 millimoolia jääetikkaa. Tämän jälkeen uutetaan kloroformilla. Kuivatut kloroformiuutteet haihdutetaan ja saatu kiteinen jäännös kiteytetään uudelleen asetonitriilistä.

Saanto: 1,8 g (37 % teoreettisesta),

Sulamispiste: 217 - 218°C

Lask.: C 68,27 H 7,37 N 11,38

Saatu: 68,75 7,33 11,14

Esimerkki 149

5-kloori-2-(oktahydro-isoindol-2-yyli)-nikotiinihappo

Vamistetaan esimerkin 148 mukaisesti 2,5-dikloori-nikotiinihaposta ja oktahydro-isoindolista.

Saanto: 36 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 233 - 235°C

Lask.: C 59,89 H 6,11 N 9,98
 Saatu: 59,89 6,05 10,32

Esimerkki 150

6-metyyli-2-piperidino-nikotiinihappo

Valmistetaan esimerkin 148 mukaisesti 2-kloori-6-metyyli-nikotiinihaposta ja piperidiinistä.

Saanto: 68 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 120 - 122°C

Lask.: C 65,43 H 7,32 N 12,72

Saatu: 65,31 7,27 12,41

Esimerkki 151

5-kloori-6-metyyli-2-piepridinonikotiinihappo

Valmistetaan esimerkin 148 mukaisesti 2,5-dikloori-6-metyyli-nikotiinihaposta ja piperidiinistä.

Saanto: 56 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 130 - 132°C

Lask.: C 56,58 H 5,93 N 11,00 Cl 13,92

Saatu: 56,32 5,67 10,98 13,71

Esimerkki 152

5-kloori-2-oktahydro-1H-atsonino-nikotiinihappo

Valmistetaan esimerkin 148 mukaisesti 2,5-dikloori-nikotiinihaposta ja oktahydro-1H-atsoniinista.

Saanto: 57 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 154 - 156°C

Lask.: C 59,47 H 6,77 N 9,91 Cl 12,54

Saatu: 59,66 6,54 10,08 12,45

Esimerkki 1535-kloori-2-(cis-3,5-dimetyyli-piperidino)-nikotiinihappo

Valmistetaan esimerkin 148 mukaisesti 2,5-dikloorini-
kotiinihaposta ja cis-3,5-dimetyylipiperidiinistä.

Saanto: 40 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 78 - 80°C

Lask.: C 58,10 H 6,37 N 10,43 Cl 13,19

Saatu: 58,32 6,49 10,21 13,02

Esimerkki 1545-kloori-2-piperidino-nikotiinihappo

Valmistetaan esimerkin 148 mukaisesti 2,5-dikloori-ni-
kotiinihaposta ja piperidiinistä.

Saanto: 63 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 149 - 152°C

Lask.: C 54,89 H 5,44 N 11,64 Cl 14,73

Saatu: 54,91 5,56 11,47 14,51

Esimerkki 1555-bromi-6-metyyli-2-piperidino-nikotiinihappo

Valmistetaan esimerkin 148 mukaisesti 5-bromi-2-kloori-6-
metyyli-nikotiinihaposta ja piperidiinistä.

Saanto: 35 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 108 - 111°C

Lask.: C 48,18 H 5,05 N 9,31 Br 26,70

Saatu: 48,31 5,16 9,07 26,43

Esimerkki 1565-bromi-2-piperidino-nikotiinihappo

Valmistetaan esimerkin 148 mukaisesti 5-bromi-2-kloori-ni-

kotiinihaposta ja piperidiinistä.

Saanto: 43 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 172 - 174°C

Lask.: C 46,33 H 4,59 N 9,82 Br 28,02

Saatu: 46,45 4,81 9,55 27,80

Esimerkki 157

/2-piperidino-pyridyyli-(3)/etikkahappo

Valmistetaan esimerkin 5 mukaisesti saippuoimalla alkalisesti /2-piperidino-pyridyyli-(3)/etikkahappo-etyyliesteri, sulamispiste < 20°C (saatu /2-piperidino-pyridyyli-(3)/-asetonitriilistä keittämällä etanolipitoisen suolahapon kanssa).

Saanto: 81 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 112 - 115°C

Lask.: C 65,43 H 7,32 N 12,72

Saatu: 64,98 7,71 12,56

Esimerkki 158

/5-kloori-2-piperidino-pyridyyli-(3)/etikkahappo

Valmistetaan esimerkin 5 mukaisesti saippuoimalla alkalisesti /5-kloori-2-piperidino-pyridyyli-(3)/etikkahappo-etyyliesteri, sulamispiste < 20°C (saatu /5-kloori-2-piperidino-pyridyyli-(3)/asetonitriilistä keittämällä etanolipitoisen suolahapon kanssa).

Saanto: 89 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 124 - 126°C

Lask.: C 56,58 H 5,93 N 11,06 Cl 13,92

Saatu: 56,41 5,98 10,57 13,51

Esimerkki 159

5-kloori-6-metyyli-2-(cis-3,5-dimetyyli-piperidino)nikotiinihappo

Valmistetaan esimerkin 148 mukaisesti 2,5-dikloori-6-metyyli-nikotiinihaposta ja cis-3,5-dimetyyli-piperidiinistä.

Saanto: 18 % teoreettisesta,

Sulamispiste: 20°C

Lask.: C 59,46 H 6,77 N 9,91 Cl 12,54

Saatu: 59,31 6,68 9,75 12,31

Esimerkki 160

5-bromi-6-metyyli-2-(cis-3,5-dimetyyli-piperidino)nikotiinihapo

Valmistetaan esimerkin 148 mukaisesti 5-bromi-2-kloori-6-metyyli-nikotiinihaposta ja cis-3,5-dimetyyli-piperidiinistä.

Saanto: 28 % teoreettisesta,

Sulamispiste: $< 20^{\circ}\text{C}$

Lask.: C 51,39 H 5,85 N 8,56 Br 24,42

Saatu: 51,12 5,76 8,47 24,31

Esimerkki 161

3-metyyli-2-piperidino-bentsoehappo

Valmistetaan esimerkin 135 mukaisesti saattamalla 3-bromi-2-piperidino-tolueeni reagoimaan butyyli-litiumin kanssa ja sen jälkeen karboksyloimalla hiilidioksidin kanssa.

Saanto: 64 % teoreettisesta,

Sulamispiste: $126 - 128^{\circ}\text{C}$

Lask.: Moolipiikki: $m/e = 219$

Saatu: Moolipiikki: $m/e = 219$

Lask.: C 71,20 H 7,81 N 6,39

Saatu: 71,35 7,74 6,27

Esimerkki 162

3-kloori-2-piperidino-bentsoehappo

Valmistetaan esimerkin 108 mukaisesti Sandmeyer-reaktiolla

3-amino-2-piperidino-bentsoehaposta.

Saanto: 54 % teoreettisesta,

Lask.: Moolipiikki: $m/e = 239/241$ (1 Cl)

Saatu: Moolipiikki: $m/e = 239/241$ (1 Cl)

Lask.: C 60,13 H 5,89 Cl 14,79 N 5,84

Saatu: 59,91 5,78 14,93 5,81

Esimerkki 163

3-metyyli-2-(oktahydro-isoindol-2-yyli)-bentsoehappo

Valmistetaan esimerkin 135 mukaisesti saattamalla 3-bromi-2-oktahydro-isoindol-2-yyli)-tolueeni reagoimaan butyyllitiumin kanssa ja sen jälkeen karboksyloimalla hiilidioksidin kanssa.

Saanto: 53 % teoreettisesta,

Lask.: C 74,10 H 8,16 N 5,40

Saatu: 74,27 8,29 5,53

Lask.: Moolipiikki $m/e = 259$

Saatu: Moolipiikki $m/e = 259$

Esimerkki 164

3-kloori-2-(oktahydro-isoindol-2-yyli)-bentsoehappo

Valmistetaan esimerkin 108 mukaisesti Sandmeyer-reaktiolla lähtemällä 3-amino-2-(oktahydro-isoindol-2-yyli)-bentsoehaposta.

Saanto: 59 % teoreettisesta,

Lask.: C 64,40 H 6,48 Cl 12,67 N 5,00

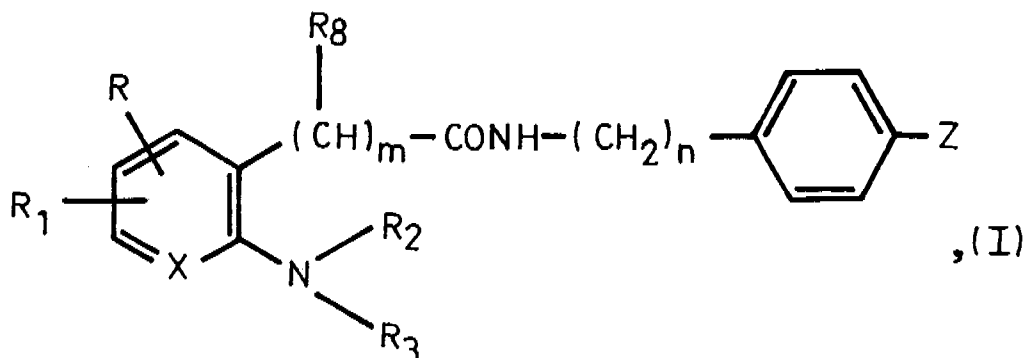
Saatu: 64,27 6,40 12,49 5,12

Lask.: Moolipiikki $m/e = 279/281$ (1 Cl)

Saatu: Moolipiikki $m/e = 279/281$ (1 Cl).

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä valmistaa uusia yleiskaavan (I) mukaisia karboksyylihapoamideja



jossa

m on luku 0 tai 1,

n on luku 1 tai 2,

R on vetyatomi tai 1-3-hiiliatominen alkyyliryhmä,

R₁ on vety-, fluori-, kloori-, bromi- tai jodiatomi, kulloinkin 1-4-hiiliatominen alkyyli- tai alkoksiryhmä, syano-, hydroksi- tai trifluorimetyyliryhmä tai mahdollisesti 1-3-hiiliatomisella alkyyliryhmällä, fluori-, kloori- tai bromiatomilla substituoitu fenyyli-ryhmä,

R₂ ja R₃ ovat yhdessä niiden välissä sijaitsevan typpi-atomin kanssa piperidino-, 3,5-dimetyyli-piperidino-, oktahydro-1H-atsonino-, dekahydro-atsekino-, 1,3-dihydro-isoindolo-, heksahydro-isoindolo- tai oktahydro-isoindolo-ryhmä, 5-10-hiiliatomisella alkyyliryhmällä substituoitu piperidinoryhmä, atsabisykloalkyyliryhmä, jossa on 7 - 12 hiiliatomia bisykloalkaanirenkaassa ja joka voi olla substituoitu yhdellä tai useammalla alkyyliryhmällä, jossa kulloinkin on 1 - 3 hiiliatomia, tai mahdollisesti halogeeniatomilla, alkoksiryhmällä, jossa on 1 - 3 hiiliatomia, tai aminoryhmällä substituoitu 1,3-dihydro-isoindoloryhmä tai myös, kun m on luku 1, pyrrolidino-, heksametyyleeni-imino- tai heptametyyleeni-iminoryhmä,

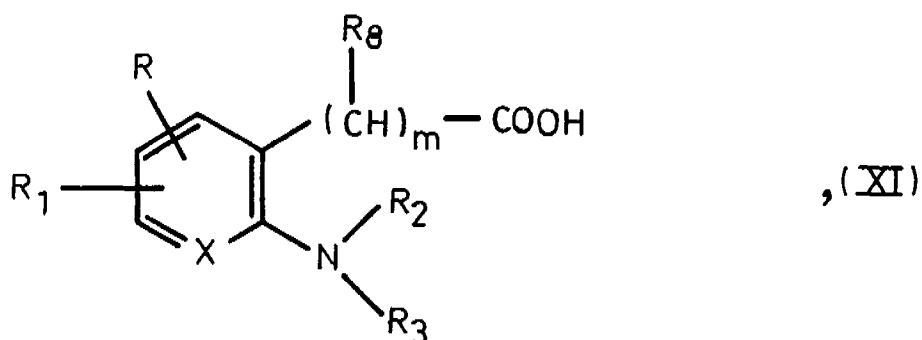
X on CH-ryhmä tai typpi-atomi,

R_8 on vetyatomi, alkyyliryhmä, jossa on 1 - 3 hiiliatomia, tai aryyli-ryhmä ja

Z on mahdollisesti esteröity karboksiryhmä,

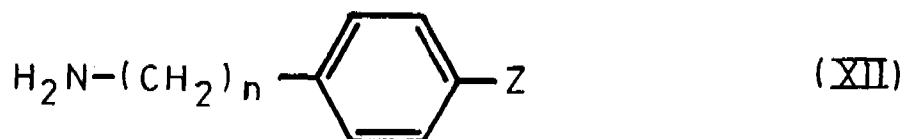
sekä niiden optisesti aktiivisia antipodeja, mikäli niissä on asymmetrinen hiiliatomi, ja niiden additiosuoloja, erityisesti niiden fysiologisesti sopivia suoloja epäorgaanisten tai orgaanisten happojen kanssa tai myös emästen kanssa, kun Z on karboksiryhmä, t u n n e t t u siitä, että

a) yleiskaavan (XI) mukainen karboksyylihappo



jossa

R , R_1 , R_2 , R_3 , R_8 , X ja m tarkoittavat samaa kuin edellä, tai sen mahdollisesti reaktioseoksessa valmistettu reaktio-kykyinen johdos saatetaan reagoimaan yleiskaavan (XII) mukaisen amiinin kanssa

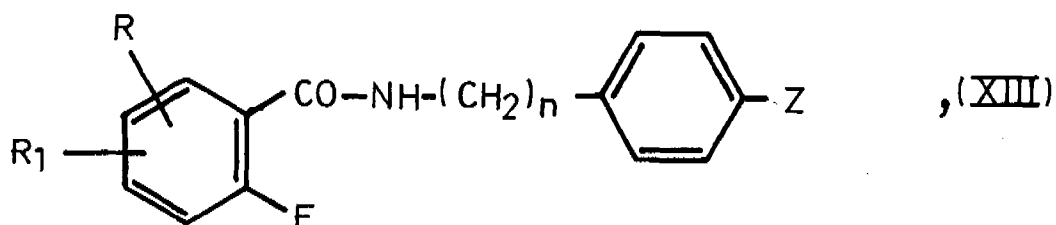


jossa

Z ja n tarkoittavat samaa kuin edellä, tai mahdollisesti reaktioseoksessa muodostetun yleiskaavan (XII) mukaisen

N-aktivoidun amiinin kanssa, kun käytetään yleiskaavan (XI) mukaista karboksyylihappoa ja kun Z yleiskaavan (XII) mukaisessa N-aktivoidussa amiinissa ei ole karboksiryhmä, tai

b) yleiskaavan (I) mukaisten yhdisteiden, joissa X on CH-ryhmä ja m on luku 0, valmistamiseksi, saatetaan yleiskaavan (XIII) mukainen yhdiste



jossa

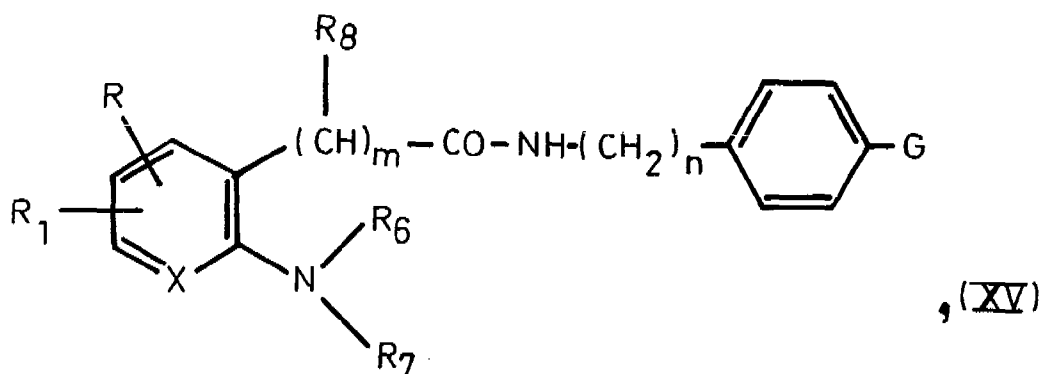
R, R₁, Z ja n tarkoittavat samaa kuin edellä ja E on vaihdettavissa oleva ryhmä, kuten halogeeniatomi, reagoimaan yleiskaavan (XIV) mukaisen amiinin kanssa



jossa

R₂ ja R₃ tarkoittavat samaa kuin edellä, tai

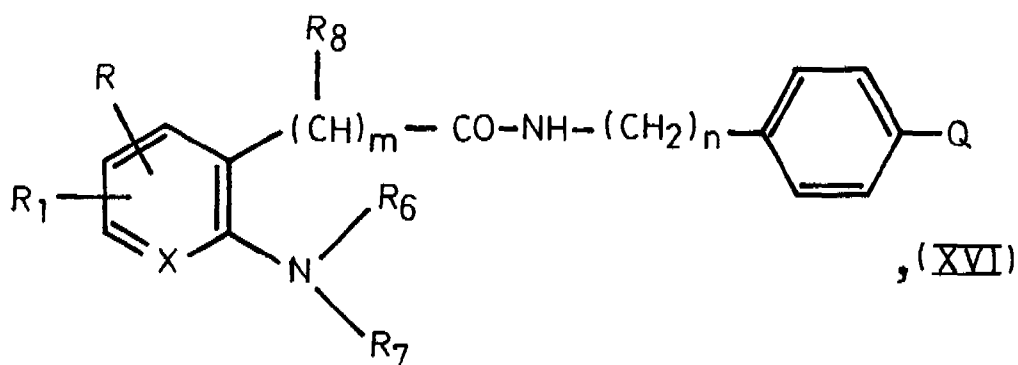
c) yleiskaavan (I) mukaisten yhdisteiden, joissa Z on karboksiryhmä, valmistamiseksi hapetetaan yleiskaavan (XV) mukainen yhdiste



jossa

R, R₁ - R₃, R₈, X, m ja n tarkoittavat samaa kuin edellä ja G on ryhmä, joka hapettamalla voidaan muuntaa karboksiryhmäksi tai

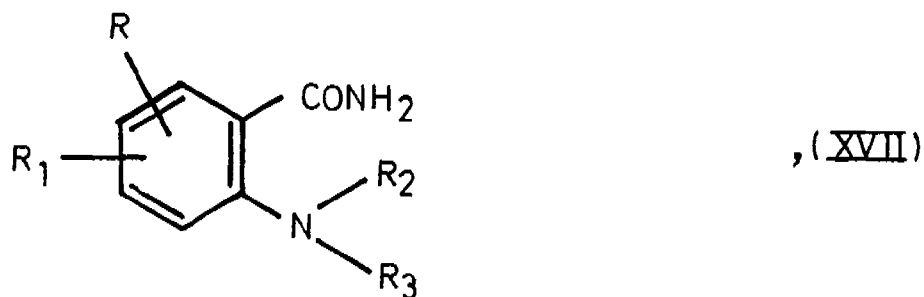
d) yleiskaavan I mukaisten yhdisteiden, joissa Z on karboksiryhmä, valmistamiseksi hydrolysoidaan yleiskaavan (XVI) mukainen yhdiste



jossa

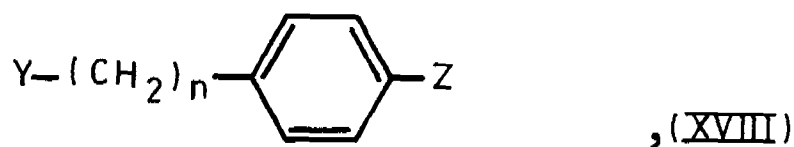
R, R₁ - R₃, R₈, X, m ja n tarkoittavat samaa kuin edellä ja Q on ryhmä, joka voidaan hydrolysoimalla muuntaa karboksiryhmäksi, tai

e) yleiskaavan (I) mukaisten yhdisteiden, joissa X on CH-ryhmä ja m on luku 0, valmistamiseksi saatetaan yleiskaavan (XVII) mukainen amidi



jossa

R ja $R_1 - R_3$ tarkoittavat samaa kuin edellä, tai sen alkalisuola reagoimaan yleiskaavan (XVIII) mukaisen yhdisteen kanssa



jossa

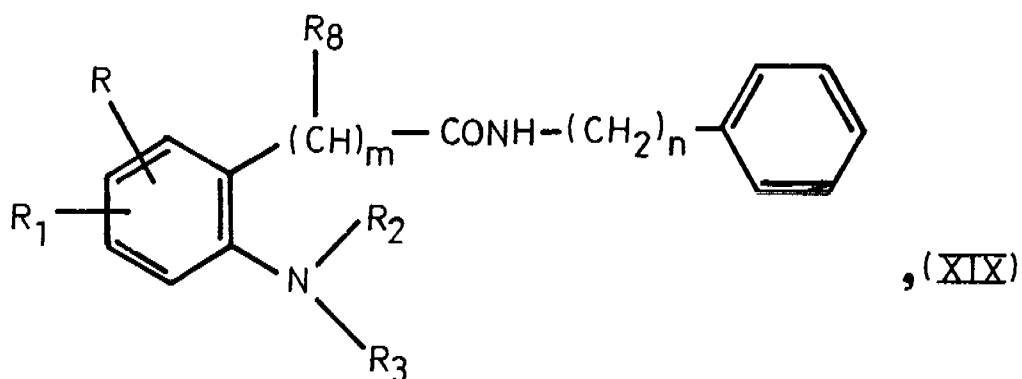
Z ja n tarkoittavat samaa kuin edellä, ja

Y on nukleofiilinen poistuva ryhmä, kuten halogeeniatomi tai sulfonyylioksiryhmä tai

f) yleiskaavan (I) mukaisten yhdisteiden, joissa

X on CH-ryhmä ja

Z on karboksiryhmä, yleiskaavan ((XIX) mukainen yhdiste



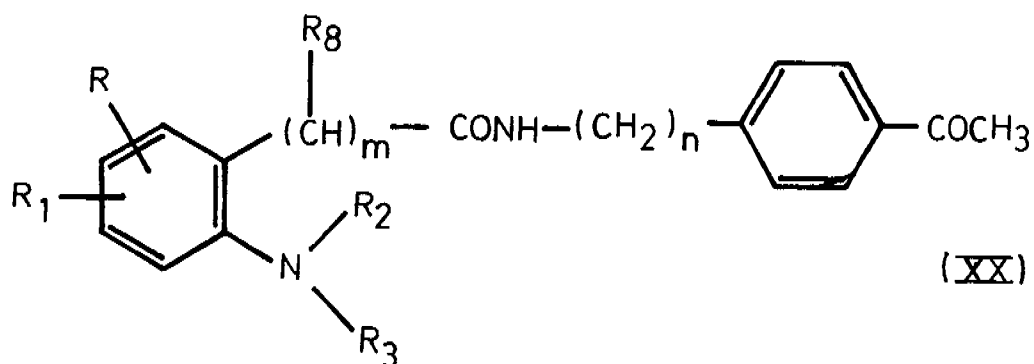
jossa

R, R₁ - R₃, R₈, m ja n tarkoittavat samaa kuin edellä, asyloidaan oksalyylihalogenidilla tai fosgeenilla Lewis-hapon läsnäollessa tai

g) yleiskaavan (I) mukaisten yhdisteiden, joissa

X on CH-ryhmä ja

Z on karboksyyli-ryhmä, valmistamiseksi saatetaan yleiskaavan (XX) mukainen yhdiste



jossa

R, R₁ - R₃, R₈, m ja n tarkoittavat samaa kuin edellä, reagoimaan mahdollisesti reaktioseoksessa valmistetun hypo-halogeniitin kanssa

ja tämän jälkeen näin saatu yleiskaavan (I) mukainen yhdiste,

jossa Z on karboksiryhmä, haluttaessa muunnetaan esteröimällä vastaavaksi yleiskaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi, jossa Z on esteröity karboksiryhmä, ja/tai saatu yleiskaavan (I) mukainen yhdiste muunnetaan additiosuolakseen, erityisesti fysiologisesti sopivaksi suolakseen epäorgaanisten tai orgaanisten happojen kanssa tai myös emästen kanssa, kun Z on karboksiryhmä.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että tuotteet ovat uusia yleiskaavan (I) mukaisia karboksyylihappojohdoksia, jossa kaavassa m on luku 0 tai 1, n on luku 2, X on CH-ryhmä, Z on karboksi- tai alkoksikarbonyyliryhmä, jossa on yhteensä 2 - 4 hiiliatomia, R on vetyatomi, R₁ on 5-asemassa metyyliiryhmä, fluori- tai klooriatomi, R₂ ja R₃ yhdessä niiden välissä sijaitsevan typpiatomin kanssa ovat 2-atsa-bisyklo/3.3.1/nonan-2-yyli- tai oktahydro-1H-atsoninoryhmä, R₈ on vetyatomi, metyyli- tai fenyyliiryhmä, niiden optisesti aktiivisia antipodeja, mikäli ne sisältävät asymmetrisen hiiliatomin, ja niiden fysiologisesti sopivia additiosuoloja epäorgaanisten tai orgaanisten happojen kanssa tai myös emästen kanssa, kun Z tarkoittaa karboksiryhmää.

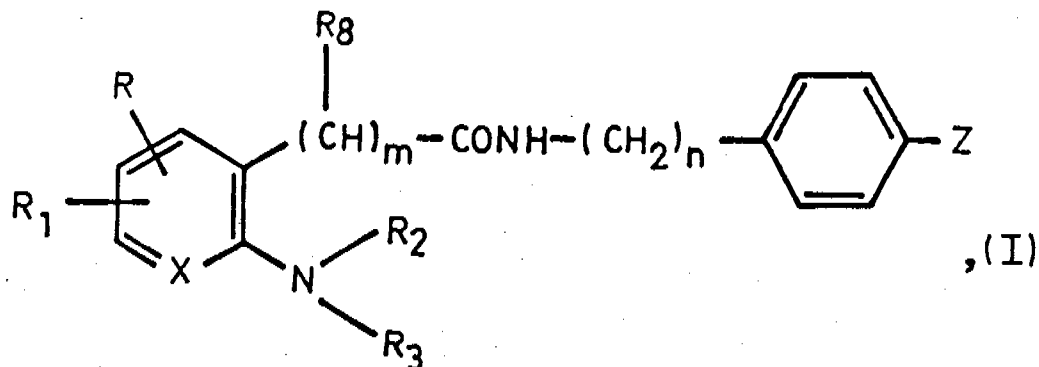
3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että tuote on 4-/2-/2-(2-atsabisyklo/3.3.31/nonan-2-yyli)-5-kloori-bentsoyylIAMINO/-etyyli/-bentsoehappo, sen alkyylilesteri, jossa on 1 - 3 hiiliatomia, tai niiden happoadditiosuola.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että tuote on 4-/2-/5-fluori-2-(okthydro-1H-atsonino)-bentsoyylIAMINO/etyyli/bentsoehappo, sen 1-3-hiiliatominen alkyylilesteri tai sen happoadditiosuola.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että tuote on 4-/2-/5-metyyli-
2-(oktahydro-1H-atsonino)-bentsoyyliamino/etyyli/bentsoe-
happo, sen 1-3-hiiliatominen alkyyliesteri tai sen happo-
additiosuola.
6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että tuote on 5-kloori-2-
/4-(3-pentyyli)-piperidino/-bentsoehappo tai sen additiosuola.
7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että tuote on 5-kloori-2-
(okthydro-isoindol-2-yyli)-nikotiinihappo tai sen additiosuola.
8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että tuote on 5-bromi-2-
(oktahydro-isoindolo-2-yyli)-bentsoehappo tai sen additiosuola.
9. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että tuote on 5-kloori-2-
(2,3,3a,4,7,7a-heksahydro-1H-isoindolo-2-yyli)-
bentsoehappo tai sen additiosuola.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av nya karboxylsyraamider enligt formel (I),



där m är talet 0 eller 1,

n är talet 1 eller 2,

R är en väteatom eller en 1-3-kolatomsalkylgrupp,

R₁ är en väte-, fluor-, klor-, brom- eller jodatomb, en 1-4-kolatomsalkyl- eller alkoxigrupp, cyano-, hydroxi- eller trifluor-metylgrupp eller eventuellt en med 1-3-kolatomsalkylgrupp, fluor-, klor- eller bromatom substituerad fenylgrupp,

R₂ och R₃ är tillsammans med den mellanliggande kväveatomen en piperidino-, oktahydro-1H-azonino-, dekahydro-azekino-, 1,3-dihydro-isoindolo-, hexahydro-isoindolo- eller oktahydro-isoindolo-grupp, en med 5-10-kolatomsalkylgrupp substituerad piperidinogrupp, en azabicykloalkylgrupp med 7-12 kolatomer i alkanringen, vilken grupp kan vara substituerad med en eller flera alkylgrupper, i respektive fall med 1-3 kolatomer, eller eventuellt med en halogenatom, alkoxigrupp med 1-3 kolatomer, eller med en aminogrupp substituerad 1,3-dihydro-isoindologrupp eller även, då m är talet 1, en pyrrolidino-, hexametylen-imino- eller heptametylen-iminogrupp,

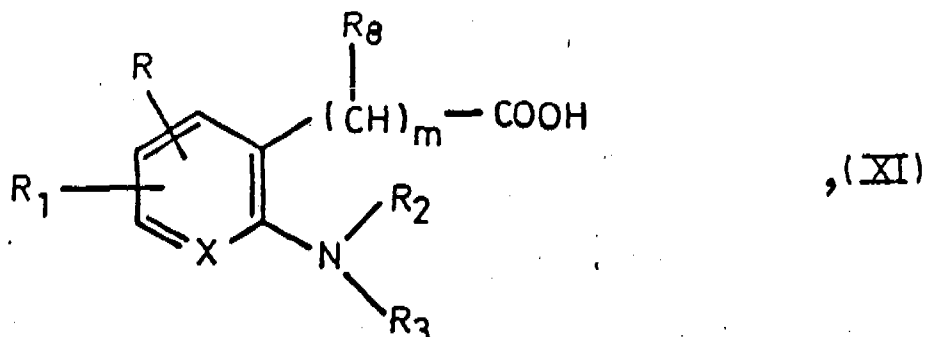
X är en CH-grupp eller en kväveatom,

R₈ är en väteatom, alkylgrupp med 1-3 kolatomer, eller en arylgrupp och

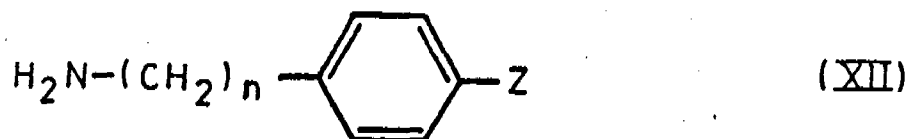
Z är eventuellt en förestrad karboxigrupp,

samt deras optiskt aktiva antipoder, såvida dessa har en asymmetrisk kolatom, och deras additionssalter, speciellt deras fysiologiskt lämpliga salter med oorganiska eller organiska syror eller även med baser, då Z är en karboxigrupp, k ä n n e t e c k n a t därav, att

a) karboxylsyra enligt den allmänna formeln (XI)



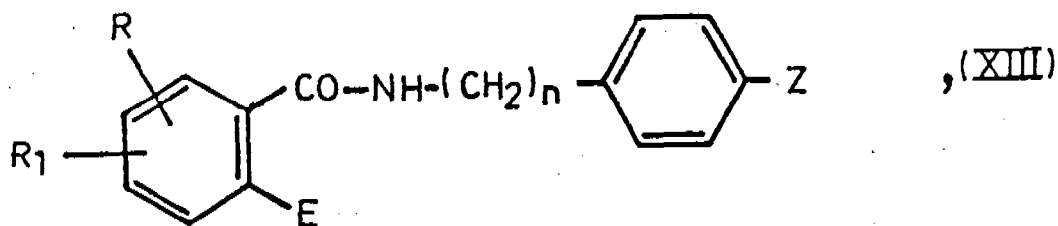
där R, R₁, R₂, R₃, R₈, X och m avser samma som ovan, eller dess eventuellt i reaktionsblandningen framställda reaktiva derivat bringas att reagera med en amin enligt den allmänna formeln (XII),



där

Z och n avser samma som ovan, eller eventuellt med en i reaktionsblandning bildad N-aktiverad amin enligt den allmänna formeln (XII), vid användning av en karboxylsyra enligt den allmänna formeln (XI) och då Z i den N-aktiverade aminen enligt den allmänna formeln (XII) icke är en karboxigrupp, eller

b) för framställning av föreningar enligt den allmänna formeln (I), där X är en CH-grupp och m är talet 0, bringas en förening enligt den allmänna formeln (XIII),



där

R, R₁, Z och n avser samma som ovan och

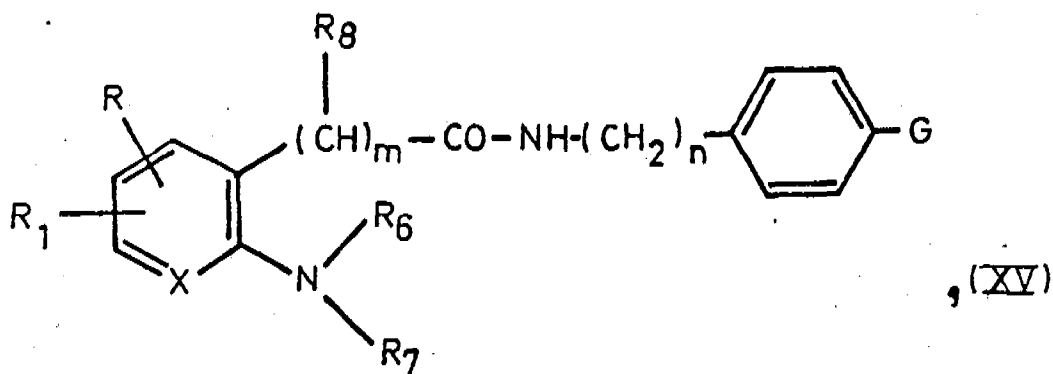
E är en utbyttbar grupp, såsom en halogenatom, att reagera med amin enligt den allmänna formeln (XIV),



där

R_2 och R_3 avser samma som ovan eller

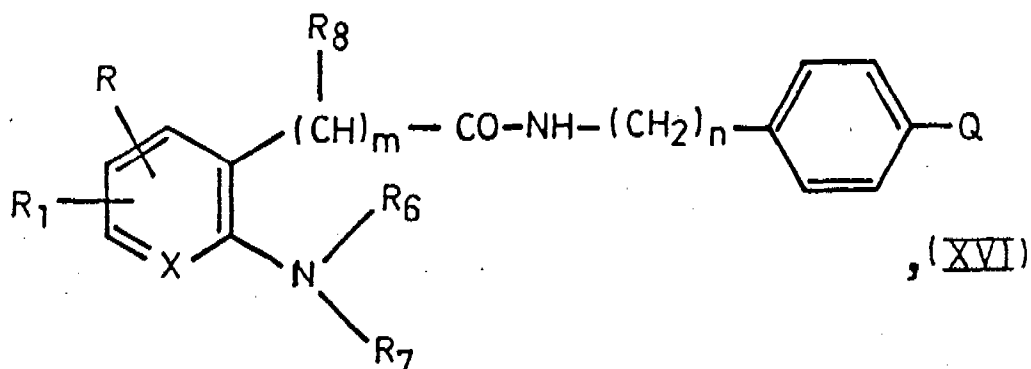
c) för framställning av föreningar enligt den allmänna formeln (I), där Z är en karboxigrupp, oxideras en förening enligt den allmänna formeln (XV),



där

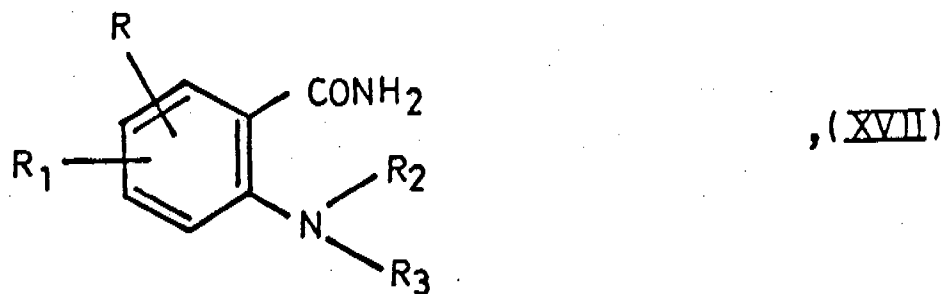
R , R_1 - R_3 , R_8 , X , m och n avser samma som ovan och G är en grupp, som genom oxidation kan omvandlas till en karboxigrupp eller

d) för framställning av föreningar enligt den allmänna formeln (I), där Z är en karboxigrupp, hydratiseras en förening enligt den allmänna formeln (XVI),



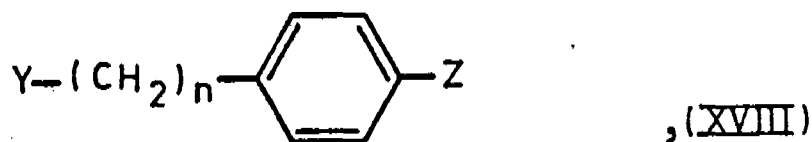
där

R, R₁ - R₃, R₈, X, m och n avser samma som ovan och Q är en grupp, som genom hydrolisering kan omvandlas till en karboxigrupp, eller e) för framställning av föreningar enligt den allmänna formeln (I), där X är en CH-grupp och m är talet 0, bringas en amid enligt den allmänna formeln (XVII),



där

R och R₁ - R₃ avser samma som ovan, eller dess alkalisalt att reagera med en förening enligt den allmänna formeln (XVIII),



där

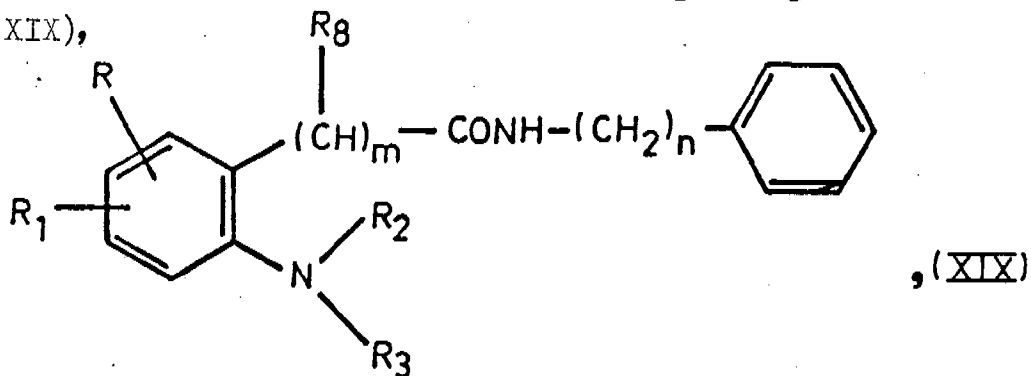
Z och n avser samma som ovan, och

Y är en nukleofil avgående grupp, såsom en halogenatom eller en sulfonyloxigrupp eller

f) föreningar enligt den allmänna formeln (I), där

X är en CH-grupp och

Z är en karboxigrupp, acyleras en förening enligt den allmänna formeln (XIX),



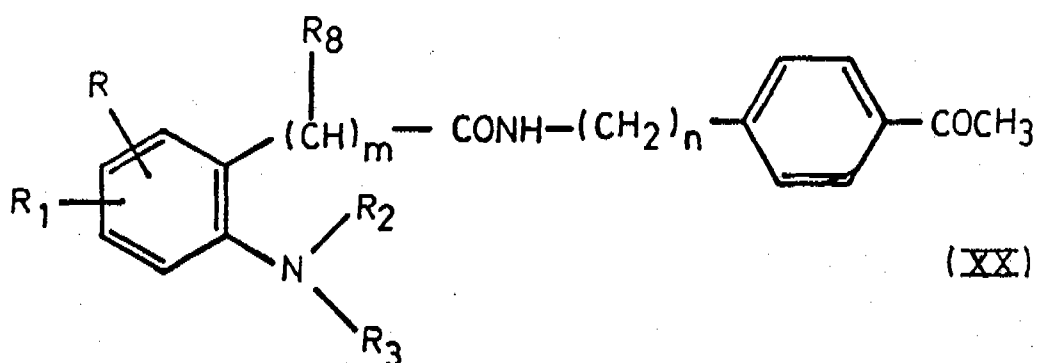
där

R , $R_1 - R_3$, R_8 , m och n avser samma som ovan, med oxalylhalogenid eller fosgen i närvaro av Lewis-syra eller

g) för framställning av föreningar enligt den allmänna formeln (I), i vilka

X är en CH -grupp och

Z är en karboxylgrupp, bringas en förening enligt den allmänna formeln (XX)



där

R , $R_1 - R_3$, R_8 , m och n avser samma som ovan, att reagera med en hypohalogenit, eventuellt framställd i reaktionsblandningen och därefter omvandlas vid behov den sålunda erhållna föreningen enligt den allmänna formeln (I), där Z är en karboxigrupp, genom förestring till en motsvarande förening enligt den allmänna formeln (I), där Z är en förestrad karboxigrupp, och/eller

den erhållna föreningen enligt den allmänna formeln (I) omvandlas till sitt additionssalt, speciellt till ett fysiologiskt lämpligt salt med oorganiska eller organiska syror eller även med baser, då Z är en karboxigrupp.

2. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att produkterna är nya karboxylsyraderivat enligt den allmänna formeln (I), i vilken formel

m är talet 0 eller 1,

n är talet 2,

X är en CH -grupp,

Z är en karboxi- eller alkoxikarbonylgrupp med sammanlagt 2-4 kolatomer,

R är en väteatom,

R_1 är en metylgrupp i 5-ställning, en fluor- eller kloratom,

R_2 och R_3 är tillsammans med den mellanliggande kväveatomen en

2-aza-bicyklo/3.3.1/nonan-2-yl- eller okta-hydro-1H-azoninogrupp, R_8 är en väteatom, metyl- eller fenylgrupp, deras optiskt aktiva antipoder, såvida de innehåller en asymmetrisk kolatom, och deras fysiologiskt lämpliga additionssalter med oorganiska eller organiska syror eller även med baser, då Z avser en karboxigrupp.

3. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att produkten är 4-/2/2-(2-azabicyklo/3.3.31/nonan-2-yl)-5-klor-benzoylamino/-etyl/-benzoesyra, dess alkylester med 1-3 kolatomer eller deras syraadditionssalt.

4. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att produkten är 4-/2-/5-fluor-2-(oktahydro-1H-azonino)-benzoylamino/etyl/benzoesyra, dess 1-3-kolatomsalkylester eller dess syraadditionssalt.

5. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att produkten är 4-/2-/5-metyl-2-(oktahydro-1H-azonino)-benzoylamino/etyl/benzoesyra, dess 1-3-kolatomsalkylester eller dess syraadditionssalt.

6. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att produkten är 5-klor-2-/4-(3-pentyl)-piperidino/-benzoesyra eller dess additionssalt.

7. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att produkten är 5-klor-2-(oktahydro-isoindolo-2-yl)-nikotinsyra eller dess additionssalt.

8. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att produkten är 5-brom-2-(oktahydro-isoindolo-2-yl)-benzoesyra eller dess additionssalt.

9. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att produkten är 5-klor-2-(2, 3, 3a, 4, 7, 7a-hexahydro-1H-isoindolo-2-yl)-benzoesyra eller dess additionssalt.

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 _____

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

EP H 23 569 (C070 295/14)

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

Eija Partio

Allekirjoitus