(19) SUOMI - FINLAND
(FI)

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

(10) **FI 951249 A7**

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

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 951249

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation - International patent classification
C07D333/54
C07D333/62

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **17.09.1993**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **16.03.1995**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **16.03.1995**

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

(86) Kansainvälinen hakemus - Internationell ansökan - International application **17.09.1993 PCT/US1993/008865**

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

17.09.1992 US 947007
15.06.1993 US 079692
15.09.1993 US 119791

(71) Hakija - Sökande - Applicant

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

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Bernotas, Ronald Charles, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
2 • Sprouse, Jeffrey Scott, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
3 • Cheng, Hsien Chang, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

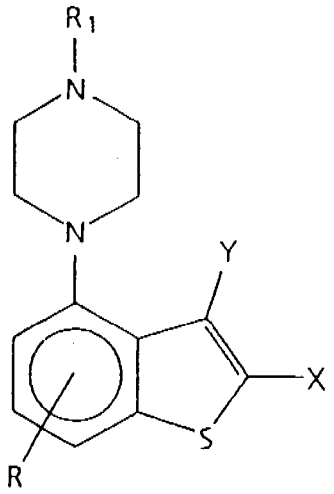
Serotoniinireseptoriaineita

Tämä on continuation-in-part-hakemus US sarjanro 08/079 692, jätetty kesäkuun 16. 1993, joka oli nyt hylätyn US sarjanron 07/947 007, jätetty syyskuun 17. 1992, continuation-in-part-hakemus.

Tämä keksintö suunnataan uuteen serotoniini $5HT_{1A}$ ja $5HT_{1D}$ reseptoriaineiden luokkaan, sekä agonisteihin että antagonisteihin, niiden käyttöön hoidettaessa ahdistusta, masennusta, migreeniä, halvausta, angina pectorista ja kohonnutta verenpainetta, samoin kuin niitä sisältäviin farmaseuttisiin ja diagnostisiin koostumuksiin.

EP-hakemusjulkaisu 189 612 opettaa heteroaryylipiperatsiinijohdannaisia, jotka ovat käyttökelpoisia psykotrooppisina aineina.

Tämän keksinnön mukaisesti on löydetty uusi luokka serotoniini $5HT_{1A}$ ja $5HT_{1D}$ reseptoriaineita, joita voidaan kuvata seuraavalla kaavalla:



Kaava I

jossa Y on vety tai C_{1-3}-alkyyli; R on substituentti, joka valitaan ryhmästä, joka koostuu vedystä, C_{1-4}-alkyylistä, C_{1-4}-alkoksista, halogeenista, $-CF_3$:sta, $-OCF_3$:sta ja -OH:sta; R_1 on vety, sykloalkyyli, C_{1-6}-alkyyli, fenyyli, joka on mahdollisesti substituoitu, fenyylialkyyli tai fenyyliamidoalkyyli; X on vety, $-(CH_2)_nX_1$, $-CH=CHX_1$ tai



Missing page/ pages

e) termi "fenyylialkyylisubstituentti" viittaa seuraavaan rakenteeseen, $-(CH_2)_b-C_6H_5$, jossa b on kokonaisluku 1 - 4. Tämä fenyylirengas voi olla substituoitu tavalla, joka on kuvattu juuri edellä.

f) termi "farmaseuttisesti hyväksyttävä suola" viittaa joko emäsadditiosuolaan tai happoadditiosuolaan.

g) termi "C_{1-3}-alkyyli" viittaa haarautuneeseen tai suoraketjuiseen alkyyliryhmään, joka sisältää 1 - 3 hiiliatomia, kuten metyyli, etyyli, n-propyyli tai isopropyyli.

h) termi "sykloalkyyli" viittaa sykloalkyylisubstituenttiin, joka sisältää 3 - 7 hiiliatomia, kuten syklopropyyli, syklobutyyli, syklopentyyli, sykloheksyyli tai sykloheptyyli.

i) termi "C_{1-6}-alkyyli" viittaa haarautuneeseen tai suoraketjuiseen alkyyliryhmään, joka sisältää 1 - 6 hiiliatomia, kuten metyyli, etyyli, n-propyyli, isopropyyli, n-butyyli, isobutyyli, n-pentyyli, n-heksyyli, jne.

j) termi "fenyyliamidoalkyyli" viittaa seuraavaan rakenteeseen $-(CH_2)_i-CONH-C_6H_5$, jossa i on kokonaisluku 1 - 6. Tämä fenyylirengas voi olla substituoitu tavalla, joka on kuvattu juuri edellä.

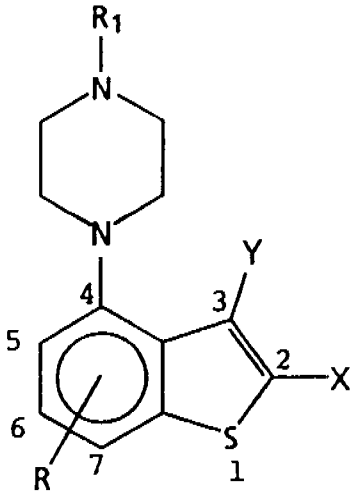
Ilmaisua "farmaseuttisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat" on tarkoitus soveltaa mihin tahansa kaavalla I esitettyjen perusyhdisteiden ei-toksiseen orgaaniseen tai epäorgaaniseen happoadditiosuolaan tai sen välituotteisiin. Havainnollistaviin epäorgaanisiin happoihin, jotka muodostavat sopivia suoloja, kuuluvat kloorivety-, bromivety-, rikki- ja ortofosforihappo ja happometallisuolat, kuten natriummonovetyortofosfaatti ja kaliumvetysulfaatti. Havainnollistaviin orgaanisiin happoihin, jotka voivat muodostaa sopivia suoloja, kuuluvat mono-, di- ja trikarboksyylihapot. Havainnollistavia tällaisia happoja ovat esimerkiksi etikka-, glykoli-, maito-, palorypäle-, malooni-, meripihka-, glutaari-, fumaari-, omena-, viini-, sitruuna-, askorbiini-, maleiini-, hydroksimaleiini-, bent-

soe-, hydroksibentsoe-, fenyylietikka-, kaneli-, salisyyli-, 2-fenoksibentsoe-, p-tolueenisulfonihappo ja sulfonihapot, kuten metaanisulfonihappo ja 2-hydroksietaanisulfonihappo. Tällaiset suolat voivat esiintyä joko hydratoituneessa tai oleellisesti vedettömässä muodossa. Yleensä näiden yhdisteiden happoadditiosuolat ovat liukenevia veteen ja erilaisiin hydrofiilisiin orgaanisiin liuottimiin, ja jotka verrattaessa niiden vapaisiin emäsmuotoihin, yleensä osoittavat korkeampia sulamispisteitä.

Ilmaisua "farmaseuttisesti hyväksyttävät emäsadditiosuolat" on tarkoitus soveltaa mihin tahansa kaavalla I esitettyjen yhdisteiden ei-toksisiin orgaanisiin tai epäorgaanisiin emäsadditiosuoloihin tai mihin tahansa sen välituotteisiin. Havainnollistaviin emäksiin, jotka muodostavat sopivia suoloja, kuuluvat alkalimetalli- tai maa-alkalimetallihydroksidit, kuten natrium-, kalium-, kalsium-, magnesium- tai bariumhydroksidit; ammoniakki, ja alifaattiset, alisykliset tai aromaattiset orgaaniset amiinit, kuten metyyliamiini, dimetyyliamiini, trimetyyliamiini ja pikoliini. Joko mono- tai diemäksisiä suoloja voidaan muodostaa niiden yhdisteiden kanssa.

Jotkut kaavan I mukaiset yhdisteet sisältävät asymmetrisen keskuksen, ja siksi ne esiintyvät enantiomeereinä. Kaikkia viittauksia tässä hakemuksessa yhteen kaavalla I esitetyistä yhdisteistä tai mihin tahansa niiden välituotteeseen tulisi pitää spesifisen optisen isomeerin tai raseemisen seoksen kattavina. Spesifiset optiset isomeerit voidaan erottaa ja ottaa talteen alalla tunnetuilla menetelmillä, kuten kromatografia kiraalisilla stationaarifaaseilla, resoluutio kiraalisen suolan muodostamisen kautta ja myöhempi erotus selektiivisellä kiteytyksellä, tai entsymaattinen hydrolyysi käyttäen stereoselektiivisiä esteraaseja, kuten alalla tunnetaan. Vaihtoehtoisesti voidaan käyttää kiraalisesti puhdasta lähtöainetta.

Kaikki kaavan I mukaiset yhdisteet sisältävät bentsotiofeenirenkaan, joka voi mahdollisesti olla substituoitu, kuten on mainittu R ja Y substituenteilla. Jotta tätä keksintöä havainnollistetaan edelleen, numerointisysteemi tälle rengassysteemille esitetään alla:



Kaava I

R:ä voidaan merkitä enintään 2 substituentilla. Nämä substituentit voivat olla samoja tai erilaisia, ja ne voivat sijaita bentsotiofeenirenkaan asemissa 5, 6 tai 7.

Esimerkkeihin kaavan I sisältämistä yhdisteistä kuuluvat:

a) 4-[4-(2-fenyylietyyli)-1-piperatsinyyli]bentso-[b]tiofeeni-2-metanoli monovetykloridi;

b) 4-[4-(2-fenyylietyyli)-1-piperatsinyyli]bentso-[b]tiofeeni-2-karboksamidi;

c) 4-[4-(2-fenyylietyyli)-1-piperatsinyyli]bentso-[b]tiofeeni-2-nitriili;

d) 4-[4-(3-fenyylipropyyli)-1-piperatsinyyli]bentso[b]tiofeeni-2-metanoli;

e) 4-[4-(3-fenyylipropyyli)-1-piperatsinyyli]bentso[b]tiofeeni-2-karboksamidi;

f) 4-[4-[2-(4-metoksifenyyli)etyyli]-1-piperatsinyyli]bentso[b]tiofeeni-2-metanoli;

g) 4-[4-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-1-piperatsinyyli]bentso[b]tiofeeni-2-karboksamidi;

h) 4-[4-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-1-piperatsinyyli]bentso[b]tiofeeni-2-metanoli;

i) 4-[4-[2-(4-metyylifenyyli)etyyli]-1-piperatsinyyli]bentso[b]tiofeeni-2-metanoli;

j) 4-[4-(2-fenyylietyyli)-1-piperatsinyyli]bentso[b]tiofeeni-2-(N-metyyli)-karboksamidi;

k) 4-[4-(2-fenyylietyyli)-1-piperatsinyyli]bentso[b]tiofeeni-2-(N,N-dimetyyli)-karboksamidi;

l) 4-[4-[2-(4-metyylifenyyli)etyyli]-1-piperatsinyyli]bentso[b]tiofeeni-2-karboksamidi;

m) 4-[4-[2-(4-fluorifenyyli)etyyli]-1-piperatsinyyli]bentso[b]tiofeeni-2-metanoli;

n) 4-[4-[2-(4-fluorifenyyli)etyyli]-1-piperatsinyyli]bentso[b]tiofeeni-2-karboksamidi;

o) Etyyli-4-[(4-propyyli)-1-piperatsinyyli]bentso[b]tiofeeni-2-karboksylaatti vetykloridi;

p) 4-[(4-propyyli)-1-piperatsinyyli]bentso[b]tiofeeni-2-metanoli vetykloridi;

q) 4-[4-(2-fenyylietyyli)-1-piperatsinyyli]bentso[b]tiofeeni-2-(N-etyyli)karboksamidi vetykloridi;

r) 4-[4-(2-fenyylietyyli)-1-piperatsinyyli]bentso[b]tiofeeni-2-(O-metyyli)metanoli vetykloridi;

s) 4-[4-propyyli-1-piperatsinyyli]bentso[b]tiofeeni-2-[N-metyyli]karboksamidi vetykloridi; 0,4 hydraatti;

t) 4-[4-metyyli-1-piperatsinyyli]bentso[b]tiofeeni-2-metanoli vetykloridi;

u) 4-[4-(2-fenyylietyyli)-1-piperatsinyyli]bentso[b]tiofeeni-2-(N-metyyli-N-metoksi)karboksamidivetykloridi;

v) 2-[4-[4-(2-fenyylietyyli)-1-piperatsinyyli]bentso[b]tiofeeni-2-]-(2-propanoli) vetykloridi; hemihydraatti;

w) 1-[4-(4-fenetyylipiperatsin-1-yyli)bentso[b]tiofen-2-yyli]etanoni vetykloridi;

x) 1-[4-(4-fenetyylipiperatsin-1-yyli)bentso[b]tiofen-2-yyli]etanoli vetykloridi;

y) 4-[4-fenyylimetyyli-1-piperatsinyyli]bentso[b]-tiofeeni-2-metoksimetyyli vetykloridi;

z) 4-(1-piperatsinyyli)bentso[b]tiofeeni-2-metoksimetyyli vetykloridi;

aa) 4-[4-(2-(4-fluorifenyyli)etyyli)-1-piperatsinyyli]bentso[b]tiofeeni-2-metoksimetyyli vetykloridi;

bb) 4-[4-(2-fenyylietyyli)-1-piperatsinyyli]bentso[b]tiofeeni-2-karboksaldehydi;

cc) 4-[4-(4-fenyylikarbamoyylibutyyli)piperatsin-1-yyli]bentso[b]tiofeeni-2-karboksyylihappoetyyliesteri vetykloridi;

dd) 4-(1-piperatsinyyli)bentso[b]tiofeeni-2-(N-metyyli)karboksamidi;

ee)4-[4-[2-(4-nitrofenyyli)etyyli]-1-piperatsinyyli]bentso[b]tiofeeni-2-metanoli vetykloridi divetykloridi;

ff) 4-(1-piperatsinyyli)bentso[b]tiofeeni-2-metanoli vetykloridi;

gg) Etyyli-4-[4-[2-(4-nitrofenyyli)etyyli]-1-piperatsinyyli]bentso[b]tiofeeni-2-karboksylaattivetykloridi;

hh) 5-[4-(2-hydroksimetyylibentso[b]tiofen-4-yyli)-piperatsin-1-yyli)pentaanihappofenyyliamidi vetykloridi;

ii) 2-[4-(4-fenetyylipiperatsin-1-yyli)bentso[b]-tiofen-2-yylimetyyli]isoindoli-1,3-dioni vetykloridi;

jj)4-[4-(2-fenyylietyyli)-1-piperatsinyyli]bentso-[b]tiofeeni-2-metanamiini divetykloridi;

kk) [4-(4-fenetyylipiperatsin-1-yyli)bentso[b]tiofen-2-yyli]piperidin-1-yylimetanoni vetykloridi;

ll) [4-(4-fenetyylipiperatsin-1-yyli)bentso[b]tiofen-2-yyli]pyrrolidin-1-yylimetanoni vetykloridi;

mm) 3-[4-(4-fenetyylipiperatsin-1-yyli)bentso[b]-tiofen-2-yyli]akryylihappoetyyliesteri vetykloridi;

nn) 3-[4-(4-fenetyylipiperatsin-1-yyli)bentso[b]-tiofen-2-yyli]-prop-2-en-1-oli vetykloridi;

oo) 3-[4-(4-fenetyylipiperatsin-1-yyli)bentso[b]-tiofen-2-yyli]akrylonitriili vetykloridi;

pp) 3-[4-(4-fenetyylipiperatsin-1-yyli)bentso[b]-tiofen-2-yyli]akryyliamidi vetykloridi;

qq) 3-[4-(4-fenetyylipiperatsin-1-yyli)bentso[b]-tiofen-2-yyli]propionihappoetyyliesteri vetykloridi;

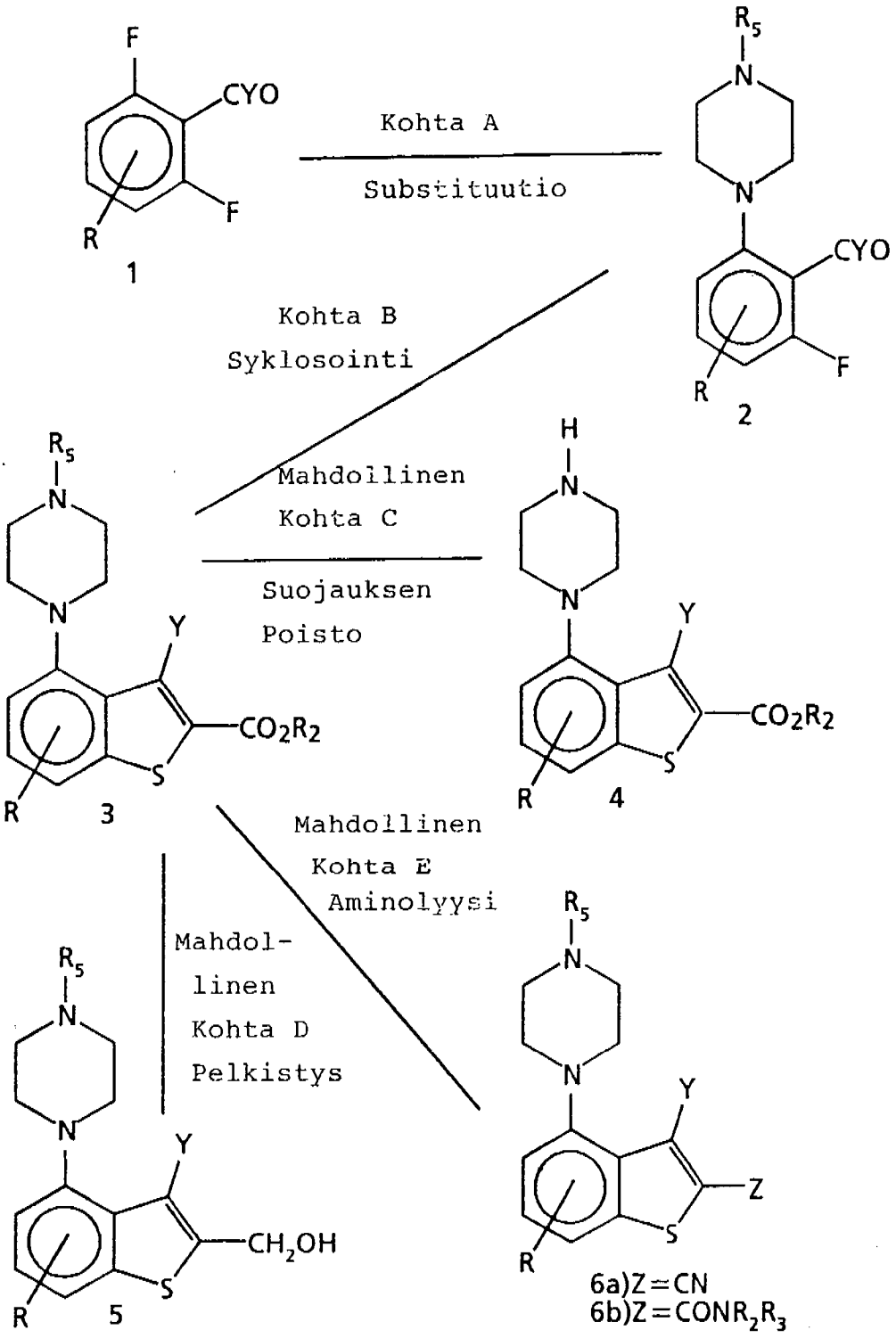
rr) 3-[4-(4-fenetyylipiperatsin-1-yyli)bentso[b]-tiofen-2-yyli]propan-1-oli vetykloridi;

ss) 3-[4-(4-fenetyylipiperatsin-1-yyli)bentso[b]-tiofen-2-yyli]propionitriili vetykloridi;

tt) 3-[4-(4-fenetyylipiperatsin-1-yyli)bentso[b]-tiofen-2-yyli]propionamidi vetykloridi.

Kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa käyttäen alalla tunnettuja menetelmiä. Yksi sopiva menetelmä esitetään alla reaktiokaaviossa I niiden yhdisteiden valmistamiseksi, joissa Y on $-(CH_2)_nX_1$, jossa n on 0. Kaikki substituentit, ellei toisin mainita, ovat aikaisemmin määriteltyjä. Reagenssit ja lähtöaineet tässä menetelmässä käytettäväksi ovat tavallisen alan ammattimiehen helposti saatavilla.

Kaavio I



R_5 = C_{1-4}-alkyyli, sykloalkyyli, fenyylialkyyli tai fenyyli, joka on mahdollisesti substituoitu

Kohdassa A substituutioreaktio suoritetaan seuraten yleisesti Nijhuis et al. Synthesis-Stuttgart 1987, 7, 641, menetelmää käsittelemällä sopivasti substituoitua 2,6-difluoribentsaldehydiä tai 2,6-difluoriasetofenonia, joka on kuvattu rakenteella (1) (so. R ja Y kuten halutaan lopputuotteessa), sopivasti substituoidulla piperatsiinilla lievästi emäksisissä olosuhteissa, jolloin saadaan substituutiotuote, joka on kuvattu rakenteella (2).

Esimerkiksi, kohdassa A, sopivasti substituoitu rakenteen (1) mukainen 2,6-difluoribentsaldehydi yhdistetään pienen ylimäärän kanssa sopivaa piperatsiinia, kuten 1-bentsyylipiperatsiinia, sopivassa orgaanisessa liuottimessa, kuten N,N-dimetyyliformamidissa. Pieni ylimäärä sopivaa heikkoa happoa, kuten kaliumkarbonaattia, lisätään ja reaktioseos kuumennetaan noin 80 °C:seen noin 4 tunniksi. Jäähdytyksen jälkeen rakenteella (2) kuvattu substituutiotuote eristetään sitten uuttamalla. Sitten se puhdistetaan flash-kromatografialla sopivan eluentin kanssa, kuten 30:70 etyyliasetaatti:heksaani-seoksen, ja uudelleenkiteytetään sopivasta liuottimesta, kuten kuumasta etyyliasetaatista.

Kohdassa B syklisointi suoritetaan seuraten yleisesti Scroweton et al. J. Chem. Soc. Perkin Trans. I 1976, 749, menetelmää käsittelemällä rakennetta (2) sopivasti substituoidulla alkyyli-2-merkaptoasetaatilla vahvasti emäksisissä olosuhteissa, jolloin saadaan kaavan I mukainen syklisoitu tuote, jossa X on esterijohdannainen, tämän jälkeen rakenne (3). Esimerkkejä sopivasti substituoiduista alkyylimerkaptaaneista ovat etyyli-2-merkaptoasetaatti, metyyli-2-merkaptoasetaatti ja niiden kaltaiset.

Esimerkiksi, kohdassa B, rakenteella (2) kuvattu substituutiotuote liuotetaan sopivaan vedettömään orgaaniseen liuottimeen, kuten N,N-dimetyyliformamidiin käyttäen sopivaa inerttiä atmosfääriä, kuten typpeä. Pieni ylimäärä sopivaa alkyyli-2-merkaptoasetaattia, kuten etyyli-2-mer-

kaptoasetaattia, lisätään, minkä jälkeen pieni ylimäärä sopivaa vahvaa emästä, kuten natriumhydridiä. Reaktioseoksen annetaan sekoittua huoneenlämpötilassa noin 6 tuntia. Rakenteen (3) mukainen syklisointituote eristetään sitten uuttamalla vapaana emäksenä. Se puhdistetaan sitten flash-kromatografialla sopivan eluentin kanssa, kuten 50:50 etyyliasetaatti:heksaani-seoksen, ja uudelleenkiteytetään sopivasta liuottimesta, kuten asetonitriilistä. Vapaa emäs muutetaan sitten rakenteen (3) mukaiseksi happoadditiosuolaksi käsittelemällä sopivalla hapolla, kuten kloorivetyhapolla, ja uudelleenkiteyttämällä sopivasta liuottimesta, kuten asetonitriilistä.

Riippuen halutusta kaavan I mukaisesta tuotteesta, voi olla tarpeen toteuttaa funktionalisointireaktiot, jotka on kuvattu mahdollisissa kohdissa C - E edellä. Erityinen substituentti, jota merkitään X:llä tai R_5:llä, kuvataan kussakin reaktiossa.

Kohdassa C suojauksen poisto suoritetaan seuraten yleisesti Senet et al., J. Org. Chem. 1984, 49, 2081, menetelmää käsittelemällä syklisointituotetta (3) 1-kloorietyyliklooriformaatilla, jolloin saadaan kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R_5 on H (tämän jälkeen rakenne 4).

Esimerkiksi, kohdassa C, syklisointituote (3) liuotetaan sopivaan orgaaniseen liuottimeen, kuten 1,2-dikloorietaaniin, käyttäen typpiatmosfääriä ja jäähdytetään noin 0 °C:seen. Yhdestä kolmeen mooliekvivalenttia 1-kloorietyyliklooriformaattia lisätään, ja reaktioseos lämmitetään huoneenlämpötilaan. Noin 30 minuutin sekoittamisen jälkeen reaktioseosta kuumennetaan palautusjäähdyttäen noin 4,5 tunnin ajan. Jäähdytyksen ja liuottimen poistamisen tyhjössä jälkeen lisätään alkuperäiseen orgaaniseen liuotintilavuuteen tilavuus etanoliekvivalenttia, ja reaktioseosta kuumennetaan palautusjäähdyttäen noin 1,5 tuntia. Sitten sitä sekoitetaan huoneenlämpötilassa noin 15 tuntia. Sitten liuotin poistetaan tyhjössä, ja rakenne 4

puhdistetaan happoadditiosuolana uudelleenkiteyttämällä sopivasta liuottimesta, kuten lämpimästä etanolista.

Kohdassa D mahdollinen pelkistys suoritetaan käsittelemällä syklisointituotetta (3) sopivalla pelkistysaineella, jolloin saadaan kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa X sisältää alkoholin, tämän jälkeen rakenne (5).

Esimerkiksi, kohdassa D, syklisointituote (3) liuotetaan sopivaan vedettömään orgaaniseen liuottimeen, kuten tetrahydrofuraaniin, käyttäen inertin kaasun atmosfääriä, kuten typpeä. Liuokseen lisätään 2 ekvivalenttia sopivaa pelkistysainetta, kuten litiumalumiinihydridiä, ja reaktioseoksen annetaan sekoittua huoneenlämpötilassa noin 1 - 4 tuntia. Reaktio vaimennetaan lisäämällä peräkkäin vettä, 10-%:ista natriumhydroksidia ja sitten vielä vettä tilavuussuhteessa 1,0:1,5:3,0, missä ensimmäinen veden lisäys on ekvivalentti painoltaan käytetyn litiumalumiinihydridin määrän kanssa. Esimerkiksi 1 g litiumalumiinihydridiä vaatii 1 ml:n vettä. Saatu rakenne 5 eristetään sitten uuttamalla vapaana emäksenä. Sitten se puhdistetaan flash-kromatografialla sopivan eluentin kanssa, kuten 40:60 - 100:0 etyyliasetaatti:heksaani-seoksen. Vapaa emäs muutetaan sitten rakenteen (5) mukaiseksi happoadditiosuolaksi käsittelemällä sopivalla hapolla, kuten kloorivetyhapolla, ja uudelleenkiteytetään sopivasta liuottimesta, kuten asetonitriili/etanolista.

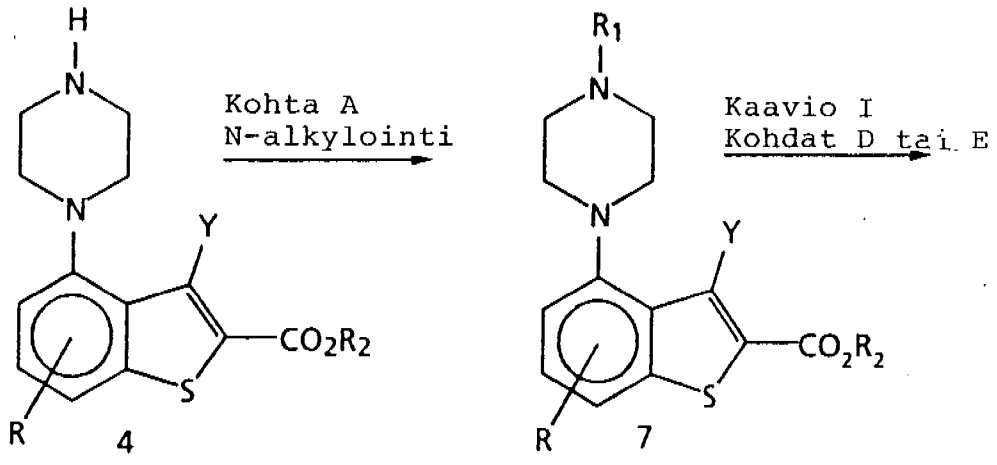
Kohdan E mahdollinen aminolyysi suoritetaan, jos X:ä on merkittävä nitriili- tai amidoryhmällä. Kohdassa E aminolyysi suoritetaan seuraten yleisesti Weinreb et al. Tetrahedron Lett. 1977, 4171 ja Syn. Comm. 1982, 12, 989 menetelmää. Rakenteella 3 kuvatun syklisointituotteen käsittelystä sopivalla amiinilähteellä trimetyylialumiinin ollessa läsnä saadaan amidi tai nitriili, joka on kuvattu edellä rakenteena 6a tai 6b. Esimerkkejä sopivista amiinilähteistä ovat ammoniumkloridi, aniliini, bentsyyliamiini,

metyyliamiini, dimetyyliamiini, etyyliamiini, syklopropyyliamiini, sykloheksyyliamiini ja niiden kaltaiset.

Esimerkiksi, kohdassa E, sopivaa amiinilähdettä, kuten ammoniumkloridia, käsitellään ekvivalentilla trimetyylialumiinia sopivassa vedettömässä orgaanisessa liuottimessa, kuten dikloorimetaanissa. Kun kaasun kehittyminen rauhoittuu (noin 5 - 30 minuuttia), 0,2 - 1,0 mooliekvivalenttia syklisointituotetta, joka on kuvattu (3):lla, lisätään ja reaktioseosta palautusjäähdytetään noin 10 - 20 tuntia. Jäähdytyksen jälkeen reaktio vaimennetaan varovasti vedellä. Nitriili ja amidi, jotka on kuvattu rakenteilla (6a) ja (6b), eristetään uuttamalla. Sitten ne erotetaan ja puhdistetaan vapaina emäksinä flash-kromatografialla sopivan eluentin kanssa, kuten 40:60 - 100:0 etyyliasetaatti:heksaani-seoksen. Sitten ne muutetaan rakenteen (6a) ja (6b) mukaisiksi happoadditiosuoloiksi käsittelemällä sopivalla hapolla, kuten kloorivetyhapolla, ja trituroidaan sopivalla liuottimella, kuten eetterillä.

Piperatsiinirenkaan 4-asemassa olevat substituentit voidaan helposti modifioida, kuten on kuvattu alla reaktiokaaviossa II.

Kaavio II



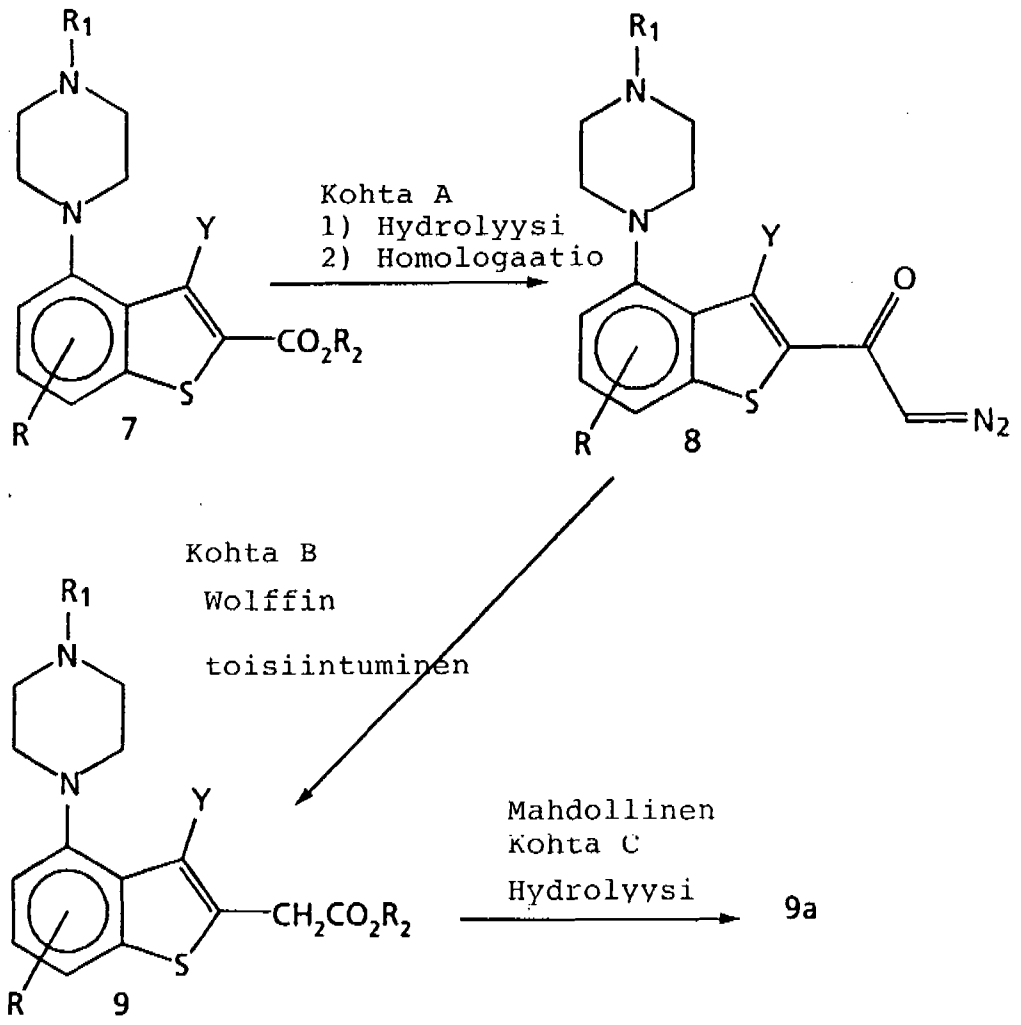
Kohdassa A kaaviossa I valmistettua rakenteella (4) kuvattua tuotetta, josta suojaus on poistettu, voidaan käsitellä sopivasti substituoidulla alkyylihalogenidilla käyttäen lievästi emäksisiä olosuhteita, jolloin saadaan N-alkyloitu kaavan I mukainen tuote, tämän jälkeen rakenne (7). Esimerkkejä sopivasti substituoiduista alkyylihalogenideista ovat 1-bromi-3-fenyylipropaani, (2-bromietyyli)bentseeni, 1-bromi-4-butyylibentseeni, 4-metoksifenetyylibromidi, 6-bromi-N-fenyyli-1-heksanamidi, 7-bromi-N-(4-metyylifenyyli)-1-heptanamidi ja niiden kaltaiset.

Esimerkiksi kohdassa A rakenteella (4) kuvatun tuotteen, josta suojaus on poistettu, happoadditiosuola liuotetaan sopivaan vedettömään orgaaniseen liuottimeen, kuten dimetyylisulfoksidiin tai dimetyyliformamidiin. Ekvivalentti sopivasti substituoitua alkyylihalogenidia, kuten 1-bromi-3-fenyylipropaania, lisätään, minkä jälkeen kaksi ekvivalenttia sopivaa lievää emästä, kuten natriumbikarbonaattia. Reaktioseosta kuumennetaan noin 80 °C:seen noin 15 - 20 tuntia. Jäähdytyksen jälkeen rakenteella (7) kuvattu N-alkyloitu tuote sitten eristetään uuttamalla vapaana emäksenä. Sitten se puhdistetaan flash-kromatografialla sopivan eluentin kanssa, kuten 20:80 - 100:0 etyyliasetaatti:heksaani-seoksen. Vapaa emäs muutetaan sitten rakenteen (7) mukaiseksi happoadditiosuolaksi käsittelemällä sopivalla hapolla, kuten kloorivetyhapolla, ja uudelleenkiteytetään sopivasta liuottimesta, kuten metanolista tai metanoli:asetonitriilistä.

Rakenteella (7) kuvattu N-alkyloitu tuote voidaan sitten muuttaa rakenteen (5) mukaiseksi alkoholiksi, rakenteen (6b) mukaiseksi amidiksi tai rakenteen (6a) mukaiseksi nitriiliksi seuraten kaavion I kohtia D tai E, jotka on kuvattu aikaisemmin ja joissa R_5 korvataan R_1:llä.

Seuraten menetelmää, joka on kuvattu kaaviossa III, voidaan valmistaa yhdisteet, joilla on kaava I, jossa n = 1 ja $X_1 = CO_2R_2$.

Kaavio III



Kohdassa A1 esteri rakenteessa (7) voidaan hydrolysoida karboksyylihapoksi alan ammattimiehen hyvin tuntemilla menetelmillä. Esimerkiksi esteriä (7) voidaan käsitellä 1 ekvivalentilla sopivaa emästä, kuten litiumhydroksidia, sopivassa veteen sekoittuvassa liuottimessa, kuten metanolissa tai tetrahydrofuraanissa. 12 - 48 tunnin kuluttua reaktioseosta käsitellään 1 ekvivalentilla sopivaa vesipitoista happoa, kuten kloorivetyhappoa, ja sitten väkevöidään tyhjössä. Jäännös voidaan puhdistaa kromatografialla sopivan eluentin kanssa, kuten 5:95 etikkahappo:asetonitriilin, jolloin saadaan rakenteen (7) mukainen karboksyylihappojohdannainen, jossa R_2 = H.

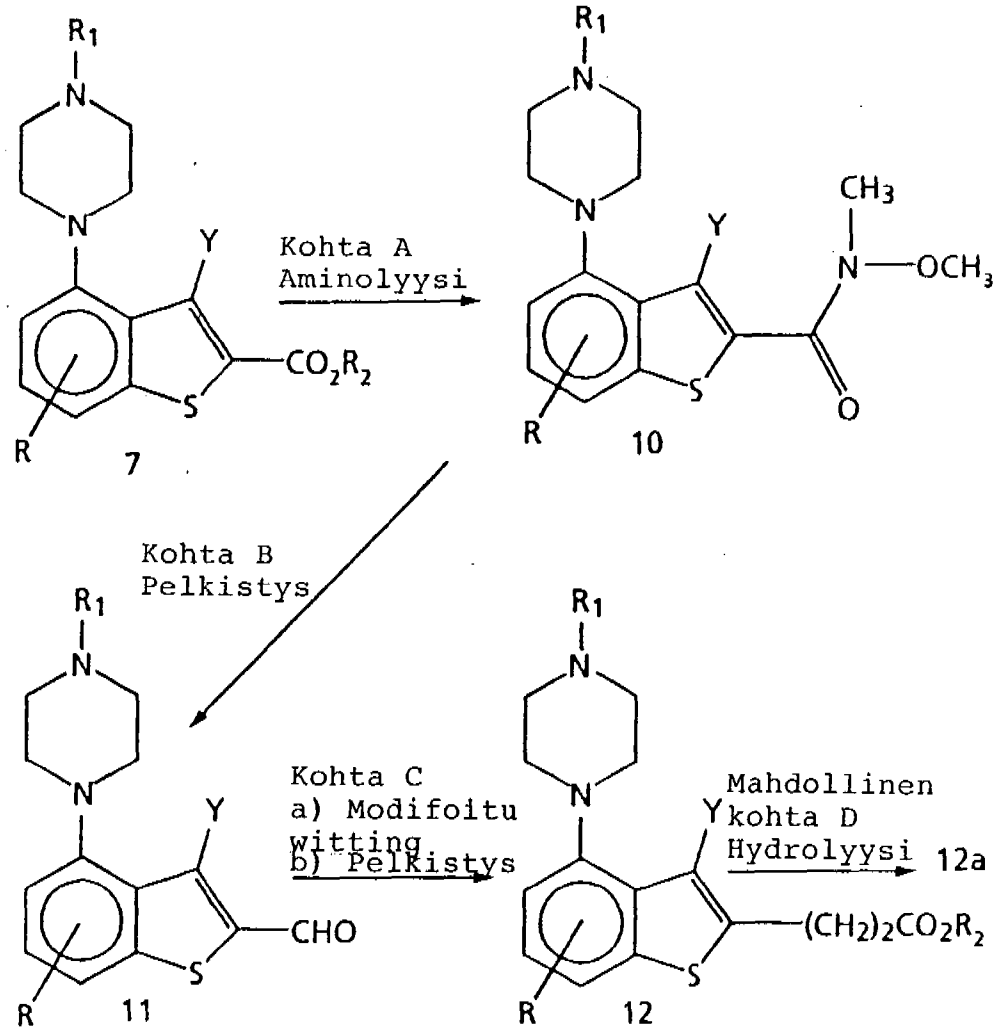
Kohdassa A2 hapon yhden hiilen homologaatio voidaan sitten suorittaa ensin liuottamalla rakenteen (7) mukainen karboksyylihappo sopivaan orgaaniseen liuottimeen, kuten dikloorimetaaniin, pitoisuudessa 0,2 - 1,0 M. Tätä liuosta voidaan sitten käsitellä yhdellä ekvivalentilla tionyylikloridia ja katalyyttisellä määrällä dimetyyliformamidia, jolloin saadaan happokloridi, jolla on rakenne (7), jossa R_2 = Cl. Orgaaninen liuotin poistetaan tyhjössä ja raaka happokloridi liuotetaan vedettömään eetteriin (0,1 - 1,0 M) ja käsitellään diatsometaanin liuoksella eetterissä kunnes diatsometaania ei enää absorboidu. Rakenteella (8) kuvattu alfa-diatsoketoni eristetään sitten alan ammattimiehen hyvin tuntemilla menetelmillä.

Kohdassa B alfa-diatsoketoni (8) voi käydä läpi Wolff-toisiintumisen käsittelemällä etanolilla ja hopeabentsoaatilla, kuten on kuvattu julkaisussa V. Lee ja M.S. Newman, Organic Syntheses 1970, 50, 77, jolloin saadaan yksi hiili -homologoitu esteri, joka kuvataan rakenteella (9).

Mahdollisessa kohdassa C rakenteella (9) kuvattu yksi hiili -homologoitu esteri voidaan muuttaa karboksyylihapoksi (9a), jossa R_2 = H, seuraten yleisesti menetelmää, joka on kuvattu aikaisemmin kaaviossa III, kohta A1.

Seuraten menetelmää, joka on kuvattu kaaviossa IV, voidaan valmistaa yhdisteet, joilla on kaava I, jossa n = 2 ja $X_1 = CO_2R_2$.

Kaavio IV



Kohdassa A rakenteen (7) mukaisesta aminolyysistä seuraten yleisesti menetelmää, joka on kuvattu aikaisemmin kaaviossa I, kohdassa E, jossa käytetty amiini on N-metyyli-O-metyylihydroksyyliamiini, saadaan rakenteen (10) mukainen amidi. Vaihtoehtoisesti happokloridivälituote, joka on kuvattu kaaviossa III, kohdassa A2, jossa R_2 = Cl, voidaan liuottaa sopivaan orgaaniseen liuottimeen, kuten tetrahydrofuraaniin, ja käsitellä N-metyyli-O-metyylihydroksyyliamiinilla, jolloin saadaan rakenteen (10) mukainen amidi.

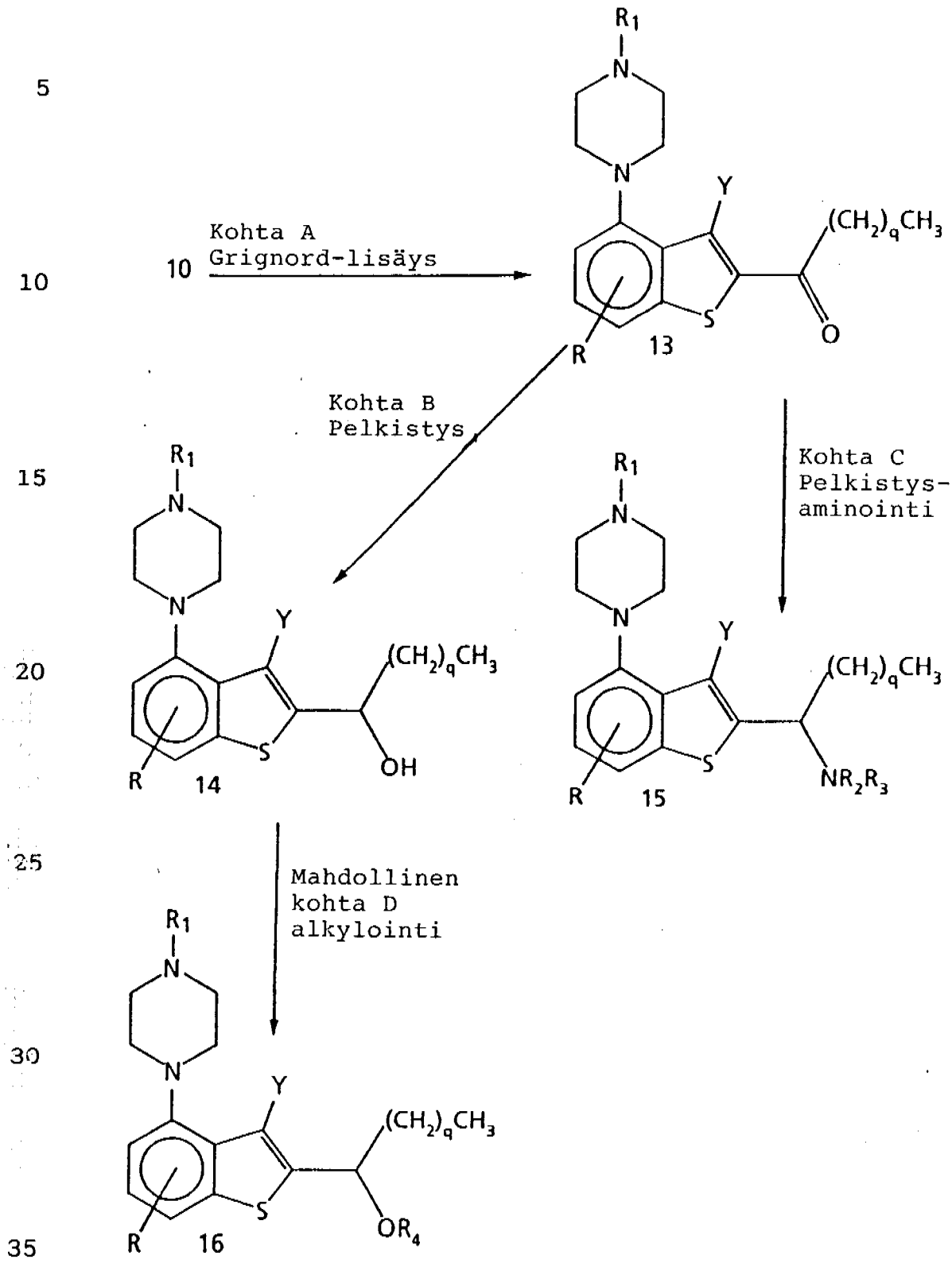
Kohdassa B rakenteen (10) mukainen amidi voidaan sitten pelkistää rakenteella (11) kuvatuksi aldehydiksi käsittelemällä 1 - 3 ekvivalentilla di-isobutyylialumiinihydridiä, kuten on kuvattu julkaisussa Tetrahedron Lett. 1984, 25(15), 1561, tai käsittelemällä 1 - 3 ekvivalentilla litiumalumiinihydridiä tetrahydrofuraanissa, kuten on kuvattu julkaisussa Tetrahedron Lett. 1989, 30(29), 3779.

Kohdassa C rakenteen (11) mukainen aldehydi voi läpikäydä kahden hiilen homologaation modifioidun Wittig-reaktion kautta, kuten on kuvattu julkaisussa W.S. Wadsworth, Organic Synthesis 1977, 25, 73, tai vaihtoehtoisesti A. Suzuki et al. Tetrahedron Lett. 1989, 30(38), 5153 menetelmällä. Aldehydin (11) käsittelystä sopivasti substituoidulla fosfonaattianionilla saadaan gamma,ß-tyydyttymätön esteri. Tämä voidaan pelkistää käsittelemällä sopivalla pelkistysaineella, kuten nikkelibooorihydridillä, kuten on kuvattu julkaisussa J. Chem. Soc., Perkin Transactions I 1982, 2405, jolloin saadaan tyydyttynyt esteri, joka on kuvattu rakenteella (12).

Mahdollisessa kohdassa D tyydyttynyt esteri (12) voidaan muuttaa tyydyttyneeksi karboksyylihapoksi (12a), jossa R_2 = H seuraten yleisesti menetelmää, joka on kuvattu aikaisemmin kaaviossa III, kohdassa A1.

Seuraten menetelmää, joka on kuvattu kaaviossa V, voidaan valmistaa yhdisteet, joilla on kaava I, jossa X = $CHX_2-(CH_2)_q-CH_3$.

Kaavio V


Kohta A
Grignord-lisäys
Kohta B
Pelkistys
Kohta C
Pelkistys-
aminointi
Mahdollinen
kohta D
alkylointi
13
14
15
16

Kohdassa A rakenteen (10) mukaista amidia voidaan käsitellä Grignard-reagenssilla, jolloin saadaan rakenteella (13) kuvattu ketoni. Esimerkiksi amidi (10) liuotetaan sopivaan orgaaniseen liuottimeen, kuten eetteriin tai tetrahydrofuraaniin, 0 °C:ssa ja käsitellään sopivasti substituoidulla Grignard-reagenssilla, jolla on kaava $CH_3(CH_2)_qMgX$, jossa X = Br tai Cl. Noin 1 - 4 tunnin kuluttua tuote eristetään käsittelemällä vedellä ja uuttamalla sopivaan orgaaniseen liuottimeen, kuten eetteriin. Tämä puhdistetaan sitten flash-kromatografialla käyttäen sopivaa eluenttia, kuten 50:50 etyyliasetaatti:heksaania, jolloin saadaan ketoni, jolla on rakenne (13).

Kohdassa B rakenteen (13) mukaista ketonia voidaan käsitellä pelkistysaineella, jolloin saadaan alkoholi, joka on kuvattu rakenteella (14). Esimerkiksi ketoni (13) liuotetaan sopivaan orgaaniseen liuottimeen, kuten etanoliin tai isopropanoliin, huoneenlämpötilassa. Reaktioseosta käsitellään sitten 1 - 2 ekvivalentilla sopivaa pelkistysainetta, kuten natriumboorihydridiä. 1 - 4 tunnin kuluttua reaktioseos laimennetaan vedellä ja uutetaan sopivalla orgaanisella liuottimella, kuten dikloorimetaanilla. Raaka materiaali voidaan puhdistaa, kuten aikaisemmin on kuvattu kohdassa A flash-kromatografialla, jolloin saadaan alkoholi, jolla on rakenne (14).

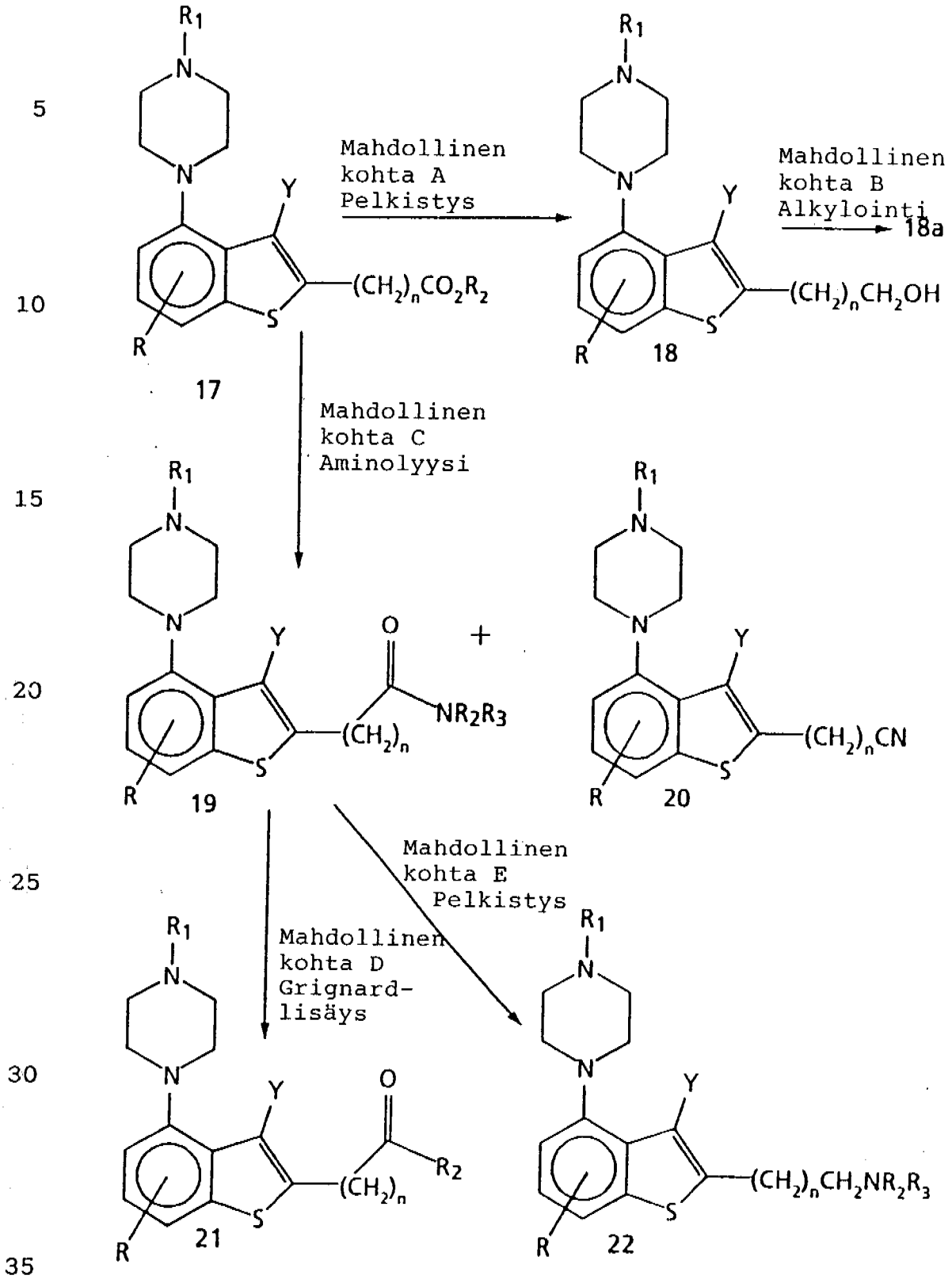
Kohdassa C rakenteen (13) mukainen ketoni voidaan myös pelkistävästi aminoida seuraten yleisesti menetelmää, joka on kuvattu julkaisussa Borch et al. J. Am. Chem. Soc. 1971, 93, 2897, jolloin saadaan rakenteella (15) kuvattu amiini. Esimerkiksi ketoni (13) liuotetaan sopivaan orgaaniseen liuottimeen, kuten metanoliin, pitoisuudessa 0,5 - 1,0 M. Reaktioseosta käsitellään sitten 5 - 10 ekvivalentilla sopivasti substituoitua amiinivetykloridia, jolla on kaava $NHR_2R_3 \cdot HCl$, huoneenlämpötilassa. Reaktioseosta käsitellään sitten 1 - 2 ekvivalentilla sopivaa pelkistysainetta, kuten natriumsyanoboorihydridiä, ja annetaan se-

koittua 12 - 72 tuntia. Reaktioseosta käsitellään sitten vesipitoisella natriumhydroksidilla, sekoitetaan 1 - 2 tuntia, laimennetaan vedellä ja uutetaan sopivalla orgaanisella liuottimella, kuten dikloorimetaanilla. Raaka tuote voidaan sitten puhdistaa flash-kromatografialla käyttäen sopivaa eluenttia, kuten trietyyliamiini:etanaoli:etyyliasetaattia, 5:10:90. Niissä tapauksissa, joissa käytetään sekundääristä amiinivetykloridia, reaktioseos voidaan kuumentaa 40 - 65 °C:seen tai reaktiota modifioida lisäämällä titaani-isopropoksidia, kuten on kuvattu julkaisussa J. Org. Chem. 1990, 55, 2552, jolloin saadaan amiini, jolla on rakenne (15).

Mahdollisessa kohdassa D alkoholi (14) voidaan alkyloida, jolloin saadaan eetteri, joka on kuvattu rakenteella (16). Esimerkiksi alkoholi (14) liuotetaan sopivaan polaariseen aproottiseen orgaaniseen liuottimeen, kuten dimetyyliformamidiin, ja käsitellään ekvivalentilla sopivaa vahvaa emästä, kuten natriumhydridiä, huoneenlämpötilassa. Kun kaasun kehittyminen rauhoittuu, reaktioseosta käsitellään yhdellä ekvivalentilla sopivaa alkylointiainetta, jolla on kaava R_2X, jossa X = Br, Cl tai I. Esimerkkejä sopivista alkylointiaineista ovat metyylijodidi, n-propyylibromidi, bentsyylibromidi ja niiden kaltaiset. 2 - 24 tunnin kuluttua reaktioseos laimennetaan vedellä ja uutetaan sopivalla orgaanisella liuottimella, kuten eetterillä. Raaka tuote puhdistetaan alan ammattimiehen hyvin tuntemilla menetelmillä, kuten flash-kromatografialla tai happoadditiosuolan uudelleenkiteyttämisellä, jolloin saadaan eetteri, jolla on rakenne (16).

Seuraten menetelmää kaaviossa VI voidaan valmistaa yhdisteet, joilla on kaava I, jossa X = $-(CH_2)_nX_1$.

Kaavio VI


Mahdollinen kohta A Pelkistys
Mahdollinen kohta B Alkylointi
18a
Mahdollinen kohta C Aminolyysi
Mahdollinen kohta D Grignard-lisäys
Mahdollinen kohta E Pelkistys
17
18
19
20
21
22

Mahdollisessa kohdassa A esteri, jolla on rakenne (17), jossa n = 0 - 2, ja joka voidaan valmistaa kuten on kuvattu kaavioissa I - III, voidaan pelkistää rakenteella (18) kuvatuksi alkoholiksi seuraten yleisesti menetelmää, joka on kuvattu kaaviossa I, kohta D.

Mahdollisessa kohdassa B alkoholi (18) voidaan alkyloida seuraten yleisesti menetelmää, joka on kuvattu kaaviossa V, kohdassa D, jolloin saadaan vastaava eetteri (18a).

Mahdollisessa kohdassa C rakenteella (17) kuvattu esteri voi läpikäydä aminolyysin seuraten yleisesti menetelmää, joka on kuvattu kaaviossa I, kohdassa E, jolloin saadaan rakenteen (19) mukainen amidi ja rakenteen (20) mukainen nitriili.

Mahdollisessa kohdassa D amidi (19), jossa R_2 = OCH_3 ja R_3 = CH_3, voi läpikäydä Grignard-lisäyksen seuraten yleisesti menetelmää, joka on kuvattu kaaviossa V, kohdassa A, jolloin saadaan ketoni, jolla on rakenne (21).

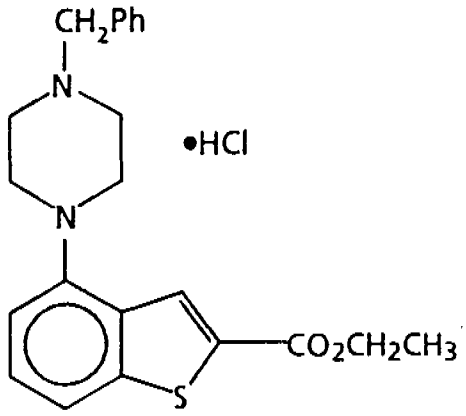
Mahdollisessa kohdassa E amidi (19) voidaan pelkistää amiiniksi, jolla on rakenne (22). Esimerkiksi amidi (19) liuotetaan sopivaan orgaaniseen liuottimeen, kuten tetrahydrofuraaniin, pitoisuudessa 0,2 - 1,0 M ja käsitellään 2 - 4 ekvivalentilla sopivaa pelkistysainetta. Esimerkkejä sopivista pelkistysaineista ovat litiumalumiinihydridi, di-isobutyylialumiinihydridi ja niiden kaltaiset. Reaktioseosta kuumennetaan käyttäen inerttiä atmosfääriä, kuten typpeä, 40 °C:ssa, jolloin palautusjäähdytetään 4 - 48 tuntia. Reaktio vaimennetaan ja raaka tuote eristetään seuraten yleisesti menetelmää, joka on kuvattu kaaviossa I, kohdassa D. Raaka tuote puhdistetaan flash-kromatografialla käyttäen sopivaa eluenttia, kuten dietyyliamiini: etanoli:etyyliasetaattia, 10:50:50, jolloin saadaan amiini, jolla on rakenne (22).

Kaavioissa I - VI käytettävät lähtöaineet ovat tavallisen alan ammattimiehen helposti saatavilla.

Seuraavat esimerkit esittävät tyypillisiä synteesejä, kuten on kuvattu kaavioilla I ja II. Nämä esimerkit tulee ymmärtää vain havainnollistavina, eikä niiden tarkoitus ole rajoittaa keksinnön piiriä millään tavalla. Kuten on käytetty seuraavissa esimerkeissä seuraavilla termeillä on mainitut merkitykset: "g" viittaa grammoihin, "mg" viittaa milligrammoihin, "mmol" viittaa millimooleihin, "ml" viittaa millilitroihin, " °C" viittaa Celsiusasteisiin, "TLC" viittaa ohutkerroskromatografiaan, "R_f" viittaa retentiotekijään, "µl" viittaa mikrolitroihin, "δ" viittaa miljoonasosiin laskettuna tetrametyylisilaanista ja "Ph" viittaa fenyylirenkaaseen, kun kuvataan rakenteessa.

Seuraavissa esimerkeissä raportoidaan yhdisteen sitomisaffiniteetti sekä $5HT_{1A}$-reseptorille että $5HT_{1D}$-reseptoreille. Yhdisteen affiniteetti $5HT_{1D}$-kohdalle määritettiin Peroutka et al. sitomismenetelmällä, kuten on raportoitu julkaisussa European Journal of Pharmacology, Vol. 163 sivuilla 133 - 166 (1989). Yhdisteen affiniteetti $5HT_{1A}$-reseptorille määritettiin Gozlan et al. menetelmällä, kuten on raportoitu julkaisussa Nature, Volume 305, sivuilla 140 - 142 (1983). Silloin kun on suoritettu moninkertaisia sitomisaffiniteetin määrityksiä, annetaan keskiarvo, minkä jälkeen määritysten lukumäärä suluissa. Lisäksi annetaan pA_2-arvo jalkavarren iholaskimopreparaatille, kuten on kuvattu tässä hakemuksessa, minkä jälkeen todellinen (agonisti) aktiivisuus suluissa, ilmaistuna prosentteina.

Esimerkki 1



Etyyli-4-[4-(fenyylimetyyli)-1-piperatsinyyli]bentso[b]tiofeeni-2-karboksylaatti monovetykloridin valmistus

Kaavio I, kohta A; Yhdistetään 2,6-difluoribentsaldehydi (5,00 g, 35,2 mmol), 1-bentsyylipiperatsiini (7,30 ml, 42,2 mmol) ja kaliumkarbonaatti (5,83 g, 42,2 mmol) kuivassa N,N-dimetyyliformamidissa (10 ml) käyttäen typpiatmosfääriä. Reaktioseos kuumennetaan 80 °C:seen 4 tunniksi. Reaktioseos jäähdytetään huoneenlämpötilaan (20 °C) ja sekoitetaan yön yli. Reaktio vaimennetaan vedellä (100 ml) ja uutetaan etyyliasetaatilla (3 x 100 ml). Orgaaniset uutteet yhdistetään, pestään kylläisellä ammoniumkloridilla (4 x 100 ml), kuivataan vedettömällä magnesiumsulfaatti/natriumsulfaatilla, suodatetaan ja väkevöidään tyhjössä, jolloin saadaan raaka tuote keltaisena öljynä. Raaka materiaali puhdistetaan flash-kromatografialla (etyyliasetaatti:heksaani, 30:70, TLC R_f = 0,40), minkä jälkeen uudelleenkiteytetään kuumasta etyyliasetaatista (50 ml). Kiteet otetaan talteen imusuodatuksella ja huuhdellaan heksaanilla, jolloin saadaan 5,16 g. Emäliuos väkevöidään ja kiinteä aine uudelleenkiteytetään etyyliasetaatista (15 ml). Kiteet eristetään kuten edellä, jolloin saadaan 1,71 g. Edellä oleva menetelmä toistetaan, jolloin saadaan vielä 0,95 g. Tästä saadaan 2-fluori-6-[4-bentsyy-

lipiperatsin-1-yyli]bentsaldehydi (7,82 g) keltaisina kiteinä, sp. 94 - 95 °C; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 10,26 (1H, s), 7,44 (1H, td, J = 8,1, 6,3 Hz), 7,34 (4H, m), 7,29 (1H, m), 6,84 (1H, d, J = 8,3 hz), 6,74 (1H, dd, J = 8,3, 8,0 Hz), 3,59 (2H, s), 3,12 (4H, m), 2,66 (4H, m); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ 187,63, 187,56, 165,73, 162,27, 155,82, 137,82, 135,62, 135,46, 129,20, 128,27, 127,18, 116,91, 116,82, 114,26, 114,22, 109,38, 109,09, 62,95, 53,51, 52,96; ^{19}F NMR ($CDCl_3$) δ -115,94 (m); IR (KBr) 2 825, 1 690, 1 607, 1 462, 1 005 cm^{-1}; EI/MS (70 eV) 298(80 %), 91(100 %).

Anal. lask. $C_{18}H_{19}FN_2O$:lle: C, 72,45; H, 6,43; N, 9,38.
Todettu: C, 72,31; H, 6,58; N, 9,27.

Kaavio I, kohta B; Liuotetaan 2-fluori-6-[4-bentsyylipiperatsin-1-yyli]bentsaldehydi (7,73 g, 25,9 mmol) kuivaan N,N-dimetyyliformamidiin (130 ml) käyttäen typpiatmosfääriä. Etyyli-2-merkaptoasetaatti (4,30 ml, 38,9 mmol) ja natriumhydridi (1,55 g 60-%:ista mineraaliöljydispersiota, 38,9 mmol) lisätään ja sekoitetaan huoneenlämpötilassa 6 tuntia. 10-%:inen natriumhydroksidi (60 ml) lisätään, ja reaktioseosta uutetaan eetterillä (4 x 100 ml). Orgaaniset uutteet yhdistetään, huuhdellaan vedellä (2 x 200 ml), suolaliuoksella (100 ml), kuivataan vedettömällä magnesiumsulfaatti/natriumsulfaatilla, suodatetaan ja väkevöidään tyhjössä, jolloin saadaan raaka tuote keltaisena öljynä. Raaka materiaali puhdistetaan flashkromatografialla (etyyliasetaatti:heksaani, 20:80, TLC R_f = 0,60) ja uudelleenkiteytetään asetonitriilistä (25 ml). Kiteet otetaan talteen imusuodatuksella, jolloin saadaan 8,12 g. Emäliuos väkevöidään ja jäännös uudelleenkiteytetään kuten edellä, jolloin saadaan vielä 0,60 g. Tästä saadaan otsikon yhdisteen vapaa emäs (8,72 g) oransseina kiteinä, sp. 81 - 83 °C; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8,11 (1H, s), 7,48 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,32 (6H, m), 6,88 (1H, d, J = 7,7 Hz), 4,40 (2H, q, J = 7,2 Hz), 3,63 (2H, s), 3,19 (4H, t, J = 4,75 Hz), 2,72 (4H, t, J = 4,75 Hz), 1,42 (3H, t,

J = 7,2 Hz); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ 162,93, 150,22, 143,77, 137,98, 133,37, 131,90, 129,27, 128,62, 128,29, 127,88, 128,17, 116,81, 112,68, 63,14, 61,52, 53,37, 52,38, 14,36; IR (KBr) 2 937, 1 709, 1 257, 1 243, 1 243, 1 230 cm^{-1}; EI/MS (70 Ev) 380(90 %), 91(100 %).

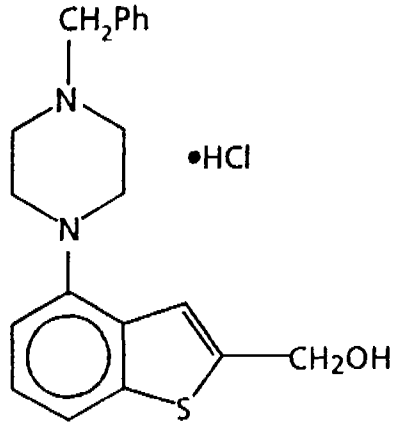
Anal. lask. $C_{22}H_{24}N_2O_2S$:lle: C, 69,45; H, 6,37; N, 7,36.
Todettu: C, 69,27; H, 6,47; N, 7,41.

Liuotetaan edellä olevan yhdisteen vapaa emäs (2,00 g, 5,3 mmol) etanoliin (50 ml) ja liuokseen lisätään 1,0 M kloorivetyhappoa (5,5 ml). Väkevöidään tyhjössä ja jäännös uudelleenkiteytetään asetonitriilin kanssa, jolloin saadaan otsikon yhdiste (1,89 g) valkoisena kiinteänä aineena, sp. 232 - 234 °C; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 11,42 (1H, leveä s), 8,09 (1H, s), 7,74 (3H, m), 7,49 (4H, m), 7,04 (1H, d, J = 7,7 Hz), 4,43 (2H, d, J = 4,94 Hz), 4,37 (2H, q, J = 7,1 Hz), 3,54 (2H, leveä d), 3,34 (4H, m), 2,51 (2H, m), 1,35 (3H, t, J = 7,1 Hz); ^{13}C-NMR (DMSO-d_6) δ 161,93, 148,33, 142,85, 132,64, 131,98, 131,60, 129,71, 129,54, 128,82, 128,40, 127,92, 118,05, 113,71, 61,58, 58,70, 50,86, 14,25; IR (KBr) 1 718, 1 246, 753 cm^{-1}; CI/MS (CH_4) 380 (100 %).

IC_{50} => 1000 nM ($5HT_{1A}$ sitomisaffiniteetti)
IC_{50} => 1000 nM ($5HT_{1D}$ sitomisaffiniteetti)

Anal. lask. $C_{22}H_{24}N_2O_2S \cdot HCl$:lle: C, 63,37; H, 6,06; N, 6,72.
Todettu: C, 63,23; H, 6,12; N, 6,57.

Esimerkki 2



4-[4-(fenyylimetyyli)-1-piperatsinyyli]bentso[b]-tiofeeni-2-metanoli monovetykloridin valmistus

Kaavio I, kohta D; Liuotetaan etyyli-4-[4-(fenyylimetyyli)-1-piperatsinyyli]bentso[b]tiofeeni-2-karboksylaatti (1,50 g, 3,94 mmol, valmistettu esimerkissä 1) kuivaan tetrahydrofuraaniin (40 ml). Lisätään litiumalumiinihydridi (0,30 g, 7,89 mmol), ja reaktioseosta sekoitetaan 20 °C:ssa käyttäen typpiatmosfääriä 26 tuntia. Reaktioseosta kuumennetaan palautusjäähdyttäen 3 tuntia. Huoneenlämpötilaan jäähdyttämisen jälkeen lisätään vettä (0,3 ml), 10-%:ista natriumhydroksidia (0,45 ml) ja vielä vettä (1,8 ml). Reaktioseos laimennetaan vedellä (50 ml) ja uutetaan eetterillä (3 x 50 ml). Orgaaniset uutteet yhdistetään, pestään suolaliuoksella (50 ml), kuivataan vedettömällä magnesiumsulfaatti/natriumsulfaatilla, suodatetaan ja väkevöidään tyhjössä. Raaka keltainen jäännös puhdistetaan flash-kromatografialla (etyyliasetaatti:heksaani, 40:60, TLC R_f = 0,30, sitten 100:0), jolloin saadaan vapaa emäs vaalean keltaisena kiinteänä aineena. Liuotetaan lämpimään etanoliin (50 ml), lisätään 1 M kloorivetyhappo (4 ml) ja väkevöidään tyhjössä. Jäännös uudelleenkiteytetään asetonitriilistä (15 ml) ja etanolista (20 ml), jolloin saadaan otsikon yhdiste (1,08 g) keltaisina kiteinä, sp. 229 - 231 °C; ^{1}H-NMR (CD_3OD) δ 7,60 (3H, m), 7,53 (3H, m), 7,34 (1H, s), 7,25 (1H, t, J = 7,9 Hz), 6,96 (1H, dd, J = 0,7, 7,7 Hz), 4,86 (2H, d, J = 0,9 Hz), 3,53

(6H, leveä m), 3,31 (2H, leveä m); ^{13}C-NMR (CD_3OD) δ 147,41, 146,92, 142,80, 135,35, 132,55, 131,39, 130,43, 130,18, 125,92, 119,38, 113,91, 61,63, 60,74, 53,35, 50,25; IR (KBr) 3 386, 1 456, 951 cm^{-1}; CI/MS (CH_4) 321(100 %), 339 (95 %).

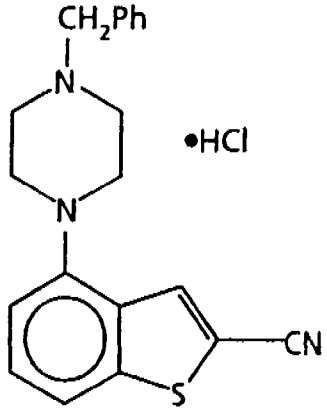
IC_{50} = 35 nM ($5HT_{1A}$ sitomisaffiniteetti)

IC_{50} = 760 nM ($5HT_{1D}$ sitomisaffiniteetti)

Anal. lask. $C_{20}H_{22}N_2OS \cdot HCl \cdot 0,05\ CH_3CH_2OH$:lle: C, 64,01; H, 6,24; N, 7,43.

Todettu: C, 64,06; H, 6,30; N, 7,03.

Esimerkki 3



4-[4-(fenyylimetyyli)-1-piperatsinyyli]bentso[b]-tiofeeni-2-nitriili monovetykloridin valmistus

Kaavio I, kohta E; Lisätään trimetyylialumiini (11,8 ml 2 M liuosta tolueenissa, 23,7 mmol) kuivaan ammoniumkloridiin (1,27 g, 23,7 mmol) vedettömässä dikloorimetaanissa (155 ml) huoneenlämpötilassa. 33 minuutin kuluttua lisätään etyyli-4-[4-(fenyylimetyyli)-1-piperatsinyyli]bentso[b]tiofeeni-2-karboksylaatti (3,00 g 27 ml:ssa dikloorimetaania, 7,89 mmol, valmistettu esimerkissä 1) ja kuumennetaan palautusjäähdyttäen käyttäen typpeä 21 tunnin ajan. Reaktioseos jäähdytetään, kaadetaan varovasti veteen (250 ml) ja uutetaan dikloorimetaanilla (3 x 100 ml). Orgaaniset uutteet yhdistetään ja pestään suolaliuoksella

(100 ml), kuivataan vedettömällä magnesiumsulfaatti/natriumsulfaatilla, suodatetaan ja väkevöidään tyhjössä. Vapaa emäs erotetaan saadusta seoksesta flash-kromatografialla (etyyliasetaatti:heksaani, 40:60, TLC R_f = 0,4, sitten 100:0), jolloin saadaan 0,62 g. Vapaa emäs liuotetaan etanoliin (25 ml), käsitellään 1 M kloorivetyhapolla (2 ml) ja väkevöidään tyhjössä. Kiinteä aine trituroidaan eetterillä (20 ml) ja kuumennetaan 150 °C:ssa 3 vuorokautta tyhjössä, jolloin saadaan otsikon yhdiste (0,68 g) kullanruskeana kiinteänä aineena, sp. 256 - 259 °C haj.; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 11,56 (1H, leveä s), 8,49 (1H, s), 7,80 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,71 (2H, leveä s), 7,57 - 7,49 (4H, m), 7,06 (1H, d, J = 7,6 Hz), 4,43 (2H, leveä s), 3,57 (2H, leveä m), 3,37 (6H, leveä m); ^{13}C-NMR (DMSO-d_6) δ 148,05, 142,50, 134,81, 131,60, 131,43, 131,33, 129,51, 129,26, 128,73, 117,49, 114,74, 113,85, 107,07, 58,51, 50,74, 48,27; IR (KBr) 1564, 1456, 953, 699 cm^{-1}; EI/MS (70 eV) 333(54 %), 91(100 %).

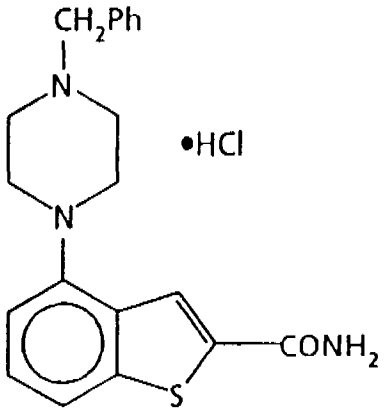
IC_{50} = 180 nM ($5HT_{1A}$ sitomisaffiniteetti)

IC_{50} = > 1 000 nM ($5HT_{1D}$ sitomisaffiniteetti)

Anal. lask. $C_{20}H_{19}N_3S \cdot HCl$:lle: C, 64,95; H, 5,46; N, 11,36.

Todettu: C, 65,06; H, 5,52; N, 11,11.

Esimerkki 4



4-[4-(fenyylimetyyli)-1-piperatsinyyli]bentso[b]-tiofeeni-2-karboksamidi monovetykloridin valmistus

Kaavio I, kohta E; Otsikon yhdisteen vapaa emäs valmistetaan myös reaktiosta esimerkissä 3, ja se erotetaan seoksesta flash-kromatografialla (etyyliasetaatti: heksaani, 40:60, TLC R_f = 0,1, sitten 100:0), jolloin saadaan 2,26 g. Vapaa emäs liuotetaan etanoliin (100 ml), käsitellään 1 M kloorivetyhapolla (6,5 ml) ja väkevöidään tyhjössä. Kiinteä aine trituroidaan eetterillä (40 ml), jolloin saadaan otsikon yhdiste (2,28 g) vaalean keltaisena jauheena, sp. 192 - 195 °C, ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 11,51 (1H, leveä s), 8,40 (1H, s), 8,15 (1H, s), 7,69 (4H, m), 7,49 (3H, m), 7,38 (1H, t, J = 7,9 Hz), 6,95 (1H, d, J = 7,6 Hz), 4,46 (2H, d, J = 5,1 Hz), 3,43 (8H, m); ^{13}C-NMR (DMSO-d_6) δ 163,20, 147,57, 141,97, 139,13, 133,04, 131,54, 129,58, 129,59, 128,77, 126,95, 123,06, 117,46, 112,69, 58,47, 55,98, 50,86, 48,14; IR (KBr) 1658, 1604, 1567, 1458, 1390, 953 cm^{-1}; CI/MS (CH_4) 352(100 %).

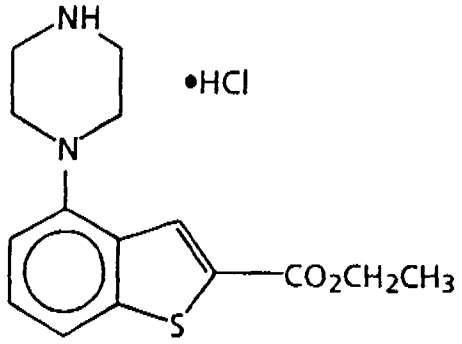
IC_{50} = 1,6 (2) nM ($5HT_{1A}$ sitomisaffiniteetti)

IC_{50} = 52 nM ($5HT_{1D}$ sitomisaffiniteetti)

Anal. lask. $C_{20}H_{21}N_3OS \cdot HCl \cdot 0,5\ CH_3CH_2OH$:lle: C, 61,38; H, 6,15; N, 10,22.

Todettu: C, 61,09; H, 6,09; N, 10,29.

Esimerkki 5



Etyyli-4-(1-piperatsinyyli)bentso[b]tiofeeni-2-karboksylaatti monovetykloridin valmistus

Kaavio I, kohta C; Etyyli-4-[4-(fenyylimetyyli)-1-piperatsinyyli]bentso[b]tiofeeni-2-karboksylaatti (2,00 g, 5,26 mmol, valmistettu esimerkissä 1) liuotetaan 1,2-dikloorietaaniin (40 ml) käyttäen typpiatmosfääriä, ja liuos jäähdytetään jäähauteella. 1-kloorietyylikloorifomaatti (1,40 ml, 13,1 mmol) lisätään ja reaktioseos lämmitetään huoneenlämpötilaan (20 °C). Sekoitetaan 30 minuuttia ja sitten kuumennetaan reaktioseosta palautusjäähdyttäen 4,5 tuntia. Jäähdytyksen jälkeen väkevöidään tyhjössä, jäännökseen lisätään etanoli (40 ml), palautusjäähdytetään 1,5 tuntia käyttäen typpeä ja sitten sekoitetaan huoneenlämpötilassa 15 tuntia. Väkevöidään tyhjössä ja jäännös uudelleenkiteytetään lämpimästä etanolista (50 ml). Tuote otetaan talteen imusuodatuksella ja pestään eetterillä, jolloin saadaan otsikon yhdiste (1,14 g) valkoisena kiinteänä aineena, sp. 238 - 240 °C; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 9,43 (2H, leveä s), 8,13 (1H, s), 7,75 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,49 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,06 (1H, d, J = 7,5 Hz), 4,37 (2H, q, J = 7,1 Hz), 3,34 (8H, leveä s), 1,35 (3H, t, J = 7,1 Hz); ^{13}C-NMR (DMSO-d_6) δ 161,90, 148,81, 142,84, 132,69, 131,91, 128,35, 128,01, 117,91, 113,64, 61,50, 48,88, 43,01, 14,17; IR (KBr) 1 711, 1 281, 1 246, 756 cm^{-1}; EI/MS (70eV) 290(55 %), 248(100 %).

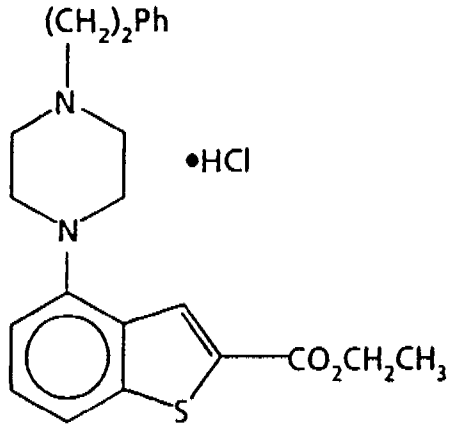
IC_{50} = 89 nM ($5HT_{1A}$ sitomisaffiniteetti)

IC_{50} = 47 nM ($5HT_{1D}$ sitomisaffiniteetti)

Anal. lask. $C_{15}H_{18}N_2O_2S \cdot HCl \cdot 0,75\ H_2O$:lle: C, 52,94; H, 6,08; N, 8,23.

Todettu: C, 53,00; H, 6,15; N, 8,01.

Esimerkki 6



Etyyli-4-[4-(2-fenyylietyyli)-1-piperatsinyyli]-bentso[b]tiofeeni-2-karboksylaattimonovetykloridin valmistus

Kaavio I, kohta A; 2,6-difluoribentsenaldehydi (7,48 g, 52,3 mmol) ja 1-(2-fenyylietyyli)piperatsiini (10,94 g, 57,5 mmol) yhdistetään [lämmön kehittyminen]. Kuiva dimetyyliformamidi (55 ml) ja kaliumkarbonaatti (7,95 g, 57,5 mmol) lisätään. Sekoittaen reaktioseosta kuumennetaan 75 - 85 °C:ssa 7 tuntia käyttäen typpeä. Jäävesi (200 ml) lisätään, ja reaktioseosta uutetaan eetterillä (250 ml). Orgaaninen uute pestään suolaliuoksella (2 x 50 ml), kuivataan vedettömällä magnesiumsulfaatilla, suodatetaan ja väkevöidään tyhjössä, jolloin saadaan ruskea öljy, joka kiinteytyy seistessään. Puhdistetaan flash-kromatografialla (etyyliasetaatti:heksaani, 50:50, TLC R_f = 0,3, sitten 100:0), jolloin saadaan 4-(2-fenyylietyyli)-1-(3-karboksi-2-fluorifenyyli)piperatsiini (10,24 g) keltaisena kiinteänä aineena, sp. 85,5 - 87,5 °C; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$)

δ 10,28 (1H, s), 7,45 (1H, dt, J = 6,4, 8,2 Hz), 7,33 - 7,21 (5H), 6,86 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,75 (1H, dd, J = 8,2, 10,4 Hz), 3,16 (4H, m), 2,85 (2H, m), 2,76 - 2,66 (6H); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ 187,48, 187,41, 165,96, 162,51, 155,62, 155,57, 140,10, 135,66, 135,50, 128,74, 128,67, 128,49, 128,41, 126,11, 116,98, 116,88, 114,28, 114,24, 109,45, 109,16, 77,20, 60,28, 53,53, 53,43, 53,06, 52,97, 33,57; ^{19}F NMR ($CDCl_3$) δ -115,980 (dd, J = 32, 51 Hz); IR ($CHCl_3$-liuos) 2 832, 1 688, 1 609, 1 472, 1 450, 1 236, 1 005, 754 cm^{-1}; CI/MS (CH_4) 313(100 %), 221(52 %).

Anal. lask. $C_{19}H_{21}FN_2O$:lle: C, 73,05; H, 6,78; N, 8,97.
Todettu: C, 72,76; H, 6,79; N, 8,74.

Kaavio I, kohta B; Etyylimerkaptoasetaatti (4,93 ml, 45,0 mmol) lisätään sekoitettuun 4-(2-fenyyli-etyyli)-1-(3-karboksi-2-fluorifenyyli)piperatsiinin (9,97 g, 30,0 mmol) liuokseen kuivassa dimetyyliformamidissa (100 ml) käyttäen typpeä. Reaktioseos jäähdytetään jäähauteella ja käsitellään natriumhydridillä (1,80 g 60-%:sta öljydispersiota, 45,0 mmol) 3 minuutin aikana (kaasun kehittyminen). Jäähdytyshaude poistetaan 20 minuutin kuluttua. Kuuden tunnin kuluttua lisätään vielä lisämäärä natriumhydridiä (0,18 g) ja etyylimerkaptoasetaattia (0,5 ml) keltaiseen sameaan reaktioseokseen. Sekoitetaan 24 tuntia ja kaadetaan veteen (300 ml). Uutetaan eetterillä (500 ml), uute pestään vedellä (100 ml), suolaliuoksella (100 ml), kuivataan vedettömällä magnesiumsulfaatilla, suodatetaan ja väkevöidään tyhjössä. Jäännös puhdistetaan flash-kromatografialla (etyyliasetaatti:heksaani, 50:50, TLC R_f = 0,6), jolloin saadaan otsikon yhdisteen vapaa emäs (10,15 g) keltaisena kiinteänä aineena, sp. 97,5 - 100,0 °C; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8,13 (1H, s), 7,49 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,38 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,34 - 7,31 (6H), 6,91 (1H, d, J = 7,5 Hz), 4,40 (2H, q, J = 7,1 Hz), 3,22 (4H, m), 2,89 - 2,72 (8H), 1,42 (3H, t, J = 7,1 Hz); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ 162,86, 150,09, 143,76, 140,21, 133,34, 131,95, 128,67,

128,53, 128,38, 127,84, 126,06, 116,86, 112,67, 61,47, 60,44, 53,42, 52,34, 33,62, 14,31; IR ($CHCl_3$-liuos) 2 824, 1 707, 1 456, 1 283, 1 258, 1 238 cm^{-1}; CI/MS (CH_4) 395 (100 %), 303 (70 %).

IC_{50} = 37 nM ($5HT_{1A}$ sitomisaffiniteetti)

IC_{50} = 108 nM ($5HT_{1D}$ sitomisaffiniteetti)

Anal. lask. $C_{23}H_{26}N_2O_2S$:lle: C, 70,02; H, 6,64; N, 7,10.

Todettu: C, 69,82; H, 6,73; N, 7,11.

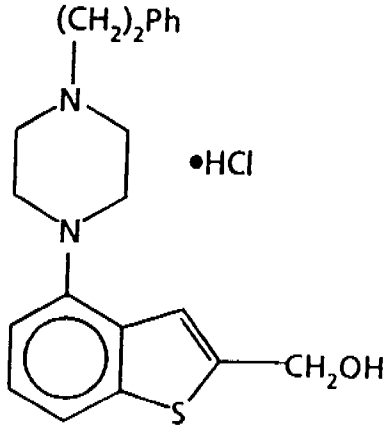
Vaihtoehtoinen menetelmä otsikon yhdisteen valmistamiseksi

Kaavio II, kohta A; Etyyli-4-(1-piperatsinyyli)-bentso[b]tiofeeni-2-karboksylaatti monovetykloridi (2,50 g, 8,61 mmol, valmistettu esimerkissä 5) liuotetaan dimetyylisulfoksidiin (45 ml), (2-bromietyyli)bentseeni (1,20 ml, 8,61 mmol) ja natriumbikarbonaatti (0,72 g, 8,6 mmol) lisätään. Reaktioseosta sekoitetaan yön yli huoneenlämpötilassa ja sitten 80 °C:ssa 4 tuntia. Jäähdytyksen jälkeen lisätään kylläinen natriumbikarbonaatti (50 ml), vesi (150 ml), ja uutetaan eetterillä (4 x 100 ml). Eetteriuutteet yhdistetään, pestään vedellä (100 ml), suolaliuoksella (100 ml), kuivataan vedettömällä magnesiumsulfaatti/natriumsulfaatilla, suodatetaan ja väkevöidään tyhjössä. Jäännös puhdistetaan flash-kromatografialla (etyyliasetaatti:heksaani, 20:80, TLC R_f = 0,5, sitten 40:60), jolloin saadaan vapaa emäs (2,20 g) oransseina kiteinä. Vapaa emäs (0,95 g) liuotetaan dikloorimetaaniin (2 ml) ja etanoliin (50 ml), 1 M kloorivetyhappo (2,5 ml) lisätään ja väkevöidään tyhjössä. Kiinteä aine trituroidaan eetterillä (20 ml), jolloin saadaan otsikon yhdiste (0,96 g) valkoisena kiinteänä aineena, sp. 237 - 240 °C; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 11,42 (1H, leveä s), 8,11 (1H, s), 7,77 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,47 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,33 (5H, m), 7,08 (1H, d, J = 7,6 Hz), 4,37 (2H, q, J = 7,2 Hz), 3,66 (2H, leveä d), 3,57 (2H, leveä d), 3,39 (6H, m), 3,16 (2H, m), 1,35 (3H, t, J = 7,0 Hz); ^{13}C-NMR (DMSO-d_6) δ

161,88, 148,25, 142,82, 137,08, 132,63, 131,98, 128,66, 128,34, 127,83, 126,79, 118,00, 113,70, 61,50, 56,22, 51,05, 48,83, 29,26, 14,18; IR (KBr) 1709, 1245, 755 cm^{-1}; CI/MS (CH_4) 395(100 %), 303(85 %).

Anal. lask. $C_{23}H_{26}N_2O_2S \cdot HCl$:lle: C, 64,10; H, 6,33; N, 6,50. Todettu: C, 64,08; H, 6,30; N, 6,72.

Esimerkki 7



4-[4-(2-fenyylietyyli)-1-piperatsinyyli]bentso[b]-tiofeeni-2-metanoli monovetykloridin valmistus

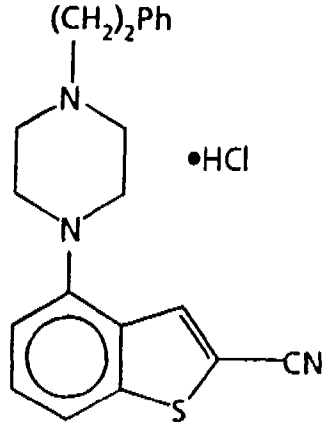
Kaavio I, kohta D; Analogisella tavalla esimerkin 2 kanssa valmistetaan otsikon yhdiste (1,05 g) kullanruskeana kiinteänä aineena etyyli-4-[4-(2-fenyylietyyli)-1-piperatsinyyli]bentso[b]tiofeeni-2-karboksylaatista (1,20 g, 3,04 mmol, valmistettu esimerkissä 7) ja litiumalumiinihydridistä (0,23 g, 6,08 mmol); sp. 230 - 232 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 11,31 (1H, leveä s), 7,62 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,32 (7H, m), 6,95 (1H, d, J = 7,3 Hz), 4,76 (2H, s), 3,69 (2H, leveä d), 3,55 (2H, leveä d), 3,40 (6H, m), 3,21 (2H, m); ^{13}C-NMR (DMSO-d_6) δ 146,68, 146,08, 140,27, 137,07, 133,24, 128,67, 126,80, 124,60, 117,73, 112,59, 58,91, 56,19, 51,21, 48,36, 29,30; IR (KBr) 3282, 2545, 1447, 959 cm^{-1}; CI/MS (CH_4) 335(100 %), 353(95 %).

IC_{50} = 0,6(2) nM ($5HT_{1A}$ sitomisaffiniteetti)

IC_{50} = 2,4(2) nM ($5HT_{1D}$ sitomisaffiniteetti)

Anal. lask. $C_{21}H_{24}N_2OS \cdot HCl$:lle: C, 64,85; H, 6,49; N, 7,20. Todettu: C, 64,59; H, 6,46; N, 7,23.

Esimerkki 8



4-[4-(2-fenyylietyyli)-1-piperatsinyyli]bentso[b]-tiofeeni-2-nitriili monovetykloridin valmistus

Kaavio I, kohta E; Analogisella tavalla esimerkin 3 kanssa valmistetaan otsikon yhdiste (0,60 g) valkoisena kiinteänä aineena, sp. 252 - 255 °C, etyyli-4-[4-(2-fenyylietyyli)-1-piperatsinyyli]bentso[b]tiofeeni-2-karboksylaatista (1,73 g, 4,39 mmol, valmistettu esimerkissä 6), kuivasta ammoniumkloridista (0,70 g, 13,2 mmol) ja 2 M trimetyylialumiinista tolueenissa (6,6 ml, 13,2 mmol). Vapaa emäs eristetään flash-kromatografialla (etyyliasetaatti:heksaani, 40:60, TLC R_f = 0,4, sitten etanoli:etyyliasetaatti, 50:50); ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 11,39 (1H, leveä s), 8,51 (1H, s), 7,82 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,57 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,34 (5H, m), 7,11 (1H, d, J = 7,6 Hz), 3,65 (4H, m), 3,38 (6H, m), 3,16 (2H, m); ^{13}C-NMR (DMSO-d_6) δ 148,03, 142,48, 137,05, 134,78, 131,42, 129,21, 128,65, 126,78, 117,53, 114,72, 113,99, 107,11, 56,09, 51,06, 48,49, 29,26; IR (KBr) 2 215, 1 564, 1 456, 960 cm^{-1}; CI/MS (CH_4) 348(88 %), 256(100 %).

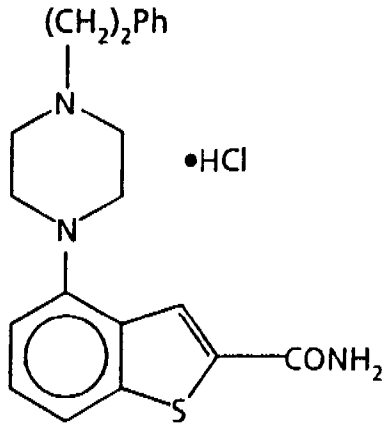
IC_{50} = 4 nM ($5HT_{1A}$ sitomisaffiniteetti)

IC_{50} = 18(2) nM ($5HT_{1D}$ sitomisaffiniteetti)

Anal. lask. $C_{21}H_{21}N_3S \cdot HCl$:lle: C, 65,70; H, 5,79; N, 10,94.

Todettu: C, 65,44; H, 5,80; N, 10,92.

Esimerkki 9



4-[4-(2-fenyylietyyli)-1-piperatsinyyli]bentso[b]-tiofeeni-2-karboksamidi monovetykloridin valmistus

Kaavio I, kohta E; Otsikon yhdisteen vapaa emäs eristetään erotusvaiheen aikana esimerkissä 8 flash-kromatografialla (etyyliasetaatti:heksaani, 40:60, R_f = 0,1, sitten etanoli:etyyliasetaatti, 50:50), jolloin saadaan 0,96 g. Vapaa emäs liuotetaan dikloorimetaaniin (10 ml) ja etanoliin (50 ml). 1 M kloorivetyhappo (3 ml) lisätään ja väkevöidään tyhjössä. Kiinteä aine trituroidaan eetterillä (50 ml) ja otetaan talteen imusuodatuksella, jolloin saadaan otsikon yhdiste (0,91 g), kun on kuivattu tyhjössä 120 °C:ssa 2 vuorokautta; sp. > 280 °C.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 11,44 (1H, leveä s), 8,42 (1H, s), 8,20 (1H, s), 7,67 (2H, t, J = 4,0 Hz), 7,34 (6H, m), 6,99 (1H, d, J = 7,6 Hz), 3,73 (2H, leveä d), 3,64 (2H, leveä d), 3,39 (6H, m), 3,17 (2H, m); ^{13}C-NMR (DMSO-d_6) δ 163,21, 147,59, 141,98, 139,15, 137,05, 133,13, 128,77, 128,66, 126,96, 126,79, 123,13, 117,50, 112,77, 56,07, 51,22,

48,33, 29,36; IR (KBr) 1653, 1598, 1455, 1394 cm^{-1}; CI/MS (CH_4) 366(100 %).

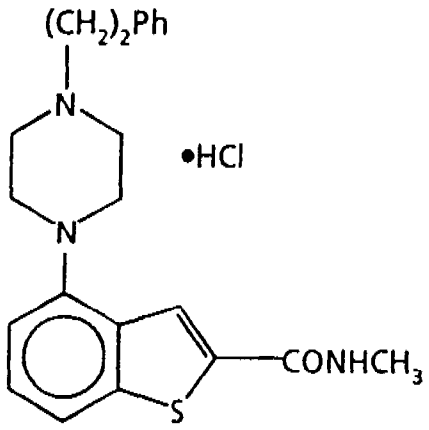
IC_{50} = 0,5 nM ($5HT_{1A}$ sitomisaffiniteetti)

IC_{50} = 1,6(2) nM ($5HT_{1D}$ sitomisaffiniteetti)

pA_2 = 7,99 (5-HT1-kaltaisen välittämän supistumisen estäminen koiran jalkavarren iholaskimossa)

Anal. lask. $C_{21}H_{23}N_3OS \cdot HCl$:lle: C, 62,75; H, 6,03; N, 10,45. Todettu: C, 62,47; H, 6,10; N, 10,26.

Esimerkki 10



4-[4-(2-fenyylietyyli)-1-piperatsinyyli]bentso[b]-tiofeeni-2-(N-metyyli)karboksamidimonovetykloridin valmistus

Kaavio I, kohta E; Metyyliamiinivetykloridin (0,42 g, 6,0 mmol) suspensioon kuivassa tolueenissa (10 ml) lisätään trimetyylialumiini (2 M liuos tolueenissa, 3,0 ml, 6,0 mmol) 5 minuutin aikana (voimakas kaasun kehittyminen). 10 minuutin kuluttua lisätään etyyli-4-[4-(2-fenyylietyyli)-1-piperatsinyyli]bentso[b]tiofeeni-2-karboksylaatti (1,24 g, 3,0 mmol, valmistettu esimerkissä 6). Reaktioseosta sekoitetaan 20 °C:ssa 18 tuntia ja sitten 60 °C:ssa 6 tuntia. Jäähdytyksen jälkeen lisätään vesi (30 ml) varovasti ja uutetaan dikloorimetaanilla (4 x 50 ml). Orgaaniset uutteet yhdistetään, kuivataan vedettömällä natriumsulfaatilla, suodatetaan ja väkevöidään tyhjös-

sä. Jäännös puhdistetaan flash-kromatografialla (etanoli: etyyliasetaatti, 0:100, TLC R_f = 0,4, sitten 20:80). Vapaa emäs liuotetaan kuumaan etanoliin (50 ml), 1 M kloorivetyhappo (3,0 ml) lisätään ja väkevöidään tyhjössä. Uudelleenkiteytetään kuumasta asetonitriilistä (50 ml) ja pienestä määrästä eetteriä, jolloin saadaan otsikon yhdiste (1,10 g) kullanruskeana kiinteänä aineena, sp. 256 - 258 °C; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 11,36 (1H, leveä s), 8,98 (1H, m), 8,20 (1H, s), 7,68 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,42 - 7,28 (7H), 7,00 (1H, d, J = 7,6 Hz), 3,75 (2H, m), 3,64 (2H, m), 3,40 (m), 3,18 (2H, m), 2,84 (3H, d, J = 4,5 Hz); ^{13}C-NMR (DMSO-d_6) δ 161,81, 147,52, 141,58, 138,89, 137,03, 133,10, 128,68, 128,66, 126,87, 126,80, 122,26, 117,52, 112,86, 56,10, 51,27, 48,36, 29,37, 26,01; IR (KBr) 3271, 1 651, 1 547, 1 456, 1 251, 970 cm^{-1}; CI/MS (CH_4) 380 (100 %), 288(60 %).

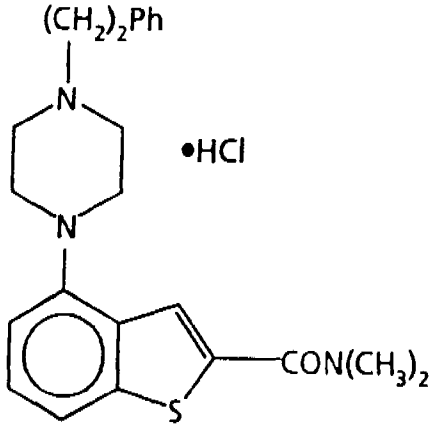
IC_{50} = 1 nM ($5HT_{1A}$ sitomisaffiniteetti)

IC_{50} = 1 nM ($5HT_{1D}$ sitomisaffiniteetti)

pA_2 = 10,6 (25 %) (5-HT1-kaltaisen välittämän supistumisen estäminen koiran jalkavarren iholaskimossa)

Anal. lask. $C_{22}H_{25}N_3OS \cdot HCl$:lle: C, 63,53; H, 6,31; N, 10,10.
Todettu: C, 63,45; H, 6,36; N, 10,40.

Esimerkki 11



4-[4-(2-fenyylietyyli)-1-piperatsinyyli]bentso[b]-tiofeeni-2-(N,N-dimetyyli)karboksamidimonovetyklo-ridin valmistus

Kaavio I, kohta E; Analogisella tavalla esimerkin 10 kanssa valmistetaan otsikon yhdiste (1,10 g) valkoisena kiinteänä aineena, sp. 253 - 255 °C, etyyli-4-[4-(2-fenyylietyyli)-1-piperatsinyyli]bentso[b]tiofeeni-2-karboksylaatista (1,24 g, 3,0 mmol, valmistettu esimerkissä 6), dimetyyliamiinivetykloridista (0,489 g, 6,0 mmol) ja trimetyylialumiinista (2 M liuos tolueenissa, 3,0 ml, 6,0 mmol). Reaktioaika on 1,5 tuntia 20 °C:ssa ja sitten 20 tuntia 60 °C:ssa; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 11,48 (1H, leveä s), 7,74 (1H, s), 7,70 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,43 - 7,28 (7H), 7,03 (1H, d, J = 7,6 Hz), 3,75 (2H, leveä d), 3,64 (2H, leveä d), 3,42 - 3,23 (m), 3,35 (6H, s), 3,23 - 3,03 (leveä multipletti); ^{13}C-NMR (DMSO-d_6) δ 163,36, 147,44, 140,75, 137,08, 136,67, 132,56, 128,65, 126,77, 126,73, 123,16, 117,41, 113,18, 56,15, 51,07, 48,54, 29,25; IR (KBr) 1 616, 1 454, 1 392, 752 cm^{-1}; CI/MS (CH_4) 394(100 %), 302(55 %).

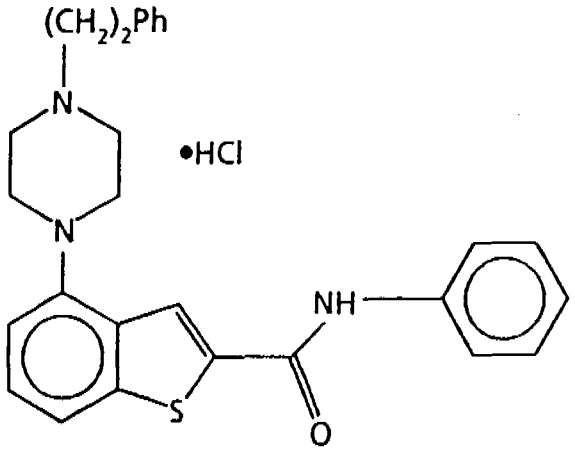
IC_{50} = 2,3 nM ($5HT_{1A}$ sitomisaffiniteetti)

IC_{50} = 3 nM ($5HT_{1D}$ sitomisaffiniteetti)

pA_2 = 9,01 (2 %) (5-HT1-kaltaisen välittämän supistumisen estäminen koiran jalkavarren iholaskimossa)

Anal. lask. $C_{23}H_{27}N_3OS \cdot HCl$:lle: C, 64,25; H, 6,56; N, 9,77. Todettu: C, 64,21; H, 6,60; N, 9,79.

Esimerkki 12



4-[4-(2-fenyylietyyli)-1-piperatsinyyli]bentso[b]-tiofeeni-2-(N-fenyyli)karboksamidimonovetykloridin valmistus

Kaavio I, kohta E; Aniliinin (0,41 ml, 4,5 mmol) liuokseen kuivassa dikloorimetaanissa (10 ml) käyttäen typpeä lisätään trimetyylialumiini (2 M liuos tolueenissa, 2,25 ml, 4,5 mmol) 5 minuutin aikana (hidas kaasun kehittyminen). 10 minuutin kuluttua lisätään etyyli-4-[4-(2-fenyylietyyli)-1-piperatsinyyli]bentso[b]tiofeeni-2-karboksylaatti (1,24 g, 3,0 mmol, valmistettu esimerkissä 6). Reaktioseosta sekoitetaan 20 tuntia 20 °C:ssa, sitten palautusjäähdytetään 8 tuntia ja sekoitetaan vielä 18 tuntia 20 °C:ssa. Reaktioseos kaadetaan veteen (100 ml), propanoli:dikloorimetaani (20:80, 50 ml) lisätään ja sekoitetaan 30 minuuttia. Orgaaninen faasi erotetaan ja uutetaan uudelleen vesipitoisella propanoli:dikloorimetaanilla (20:80, 50 ml). Orgaaniset uutteet yhdistetään, kuivataan vedettömällä magnesiumsulfaatilla, suodatetaan ja väkevöidään tyhjössä. Jäännös puhdistetaan flash-kromatografialla (etyyliasetaatti:heksaani, 40:60, TLC R_f = 0,3, sitten 50:

50, minkä jälkeen 100:0), jolloin saadaan otsikon yhdisteen vapaa emäs (1,26 g) keltaisena kiinteänä aineena. Vapaa emäs liuotetaan asetonitriiliin (50 ml), 1 M kloorivetyhappo (3,0 ml) lisätään ja väkevöidään tyhjössä. Jäännös trituroidaan eetterillä (30 ml), jolloin saadaan otsikon yhdiste (1,36 g) valkoisena kiinteänä aineena, sp. 160 - 166 °C; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 11,22 (1H, leveä s), 10,92 (1H, s), 8,62 (1H, s), 7,87 (2H, d, J = 7,5 Hz), 7,73 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,46 - 7,28 (8H), 7,16 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,04 (1H, d, J = 7,6 Hz), 3,76 - 3,66 (4H), 3,30 (2H, m), 3,19 - 3,13 (2H, m); ^{13}C-NMR (DMSO-d_6) δ 160,31, 147,88, 142,00, 138,87, 138,59, 136,99, 133,19, 128,67, 128,59, 127,28, 126,80, 123,93, 123,92, 120,74, 117,57, 113,09, 56,10, 51,33, 48,48, 29,35; IR (KBr) 3431, 1649, 1599, 1 539, 1 440, 1 319, 1 246, 754 cm^{-1}; CI/MS (CH_4) 442 (100 %), 350(40 %).

IC_{50} = 85 nM ($5HT_{1A}$ sitomisaffiniteetti)

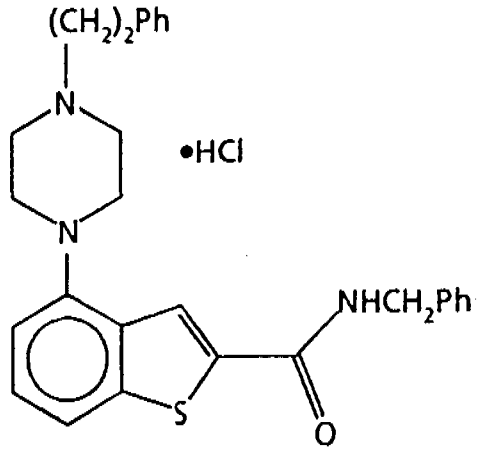
IC_{50} = 220 nM ($5HT_{1D}$ sitomisaffiniteetti)

pA_2 = 7,74 (0 %) (5-HT1-kaltaisen välittämän supistumisen estäminen koiran jalkavarren iholaskimossa)

Anal. lask. $C_{27}H_{27}N_3OS \cdot HCl \cdot 0,8\ H_2O$:lle: C, 65,85; H, 6,05; N, 8,53.

Todettu: C, 65,81; H, 6,06; N, 8,51.

Esimerkki 13



4-[4-(2-fenyylietyyli)-1-piperatsinyyli]bentso[b]-tiofeeni-2-(N-fenyylimetyyli)karboksamidimonovety-kloridin valmistus

Kaavio I, kohta E; Analogisella tavalla esimerkin 12 kanssa valmistetaan otsikon yhdiste (1,26 g) valkoisena kiinteänä aineena, sp. pehmenee hitaasti 190 - 220 °C nesteeksi 230 °C, etyyli-4-[4-(2-fenyylietyyli)-1-piperatsinyyli]bentso[b]tiofeeni-2-karboksylaatista (1,24 g, 3,0 mmol, valmistettu esimerkissä 6), bentsyyliamiinista (4,5 mmol) ja trimetyylialumiinista (2 M liuos tolueenissa, 2,25 ml, 4,5 mmol). Reaktioseosta kuumennetaan palautusjäähdyttäen 18 tuntia ja uutetaan dikloorimetaanilla. Vapaa emäs puhdistetaan flash-kromatografialla (etyyliasetaatti:heksaani, 50:50, TLC R_f = 0,2, sitten 100:0); ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 11,62 (1H, leveä s), 9,73 (1H, leveä t, J = 6,1 Hz), 8,38 (1H, s), 8,33 (2H, leveä s), 7,69 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,43 - 7,25 (12H), 7,00 (1H, d, J = 7,6), 4,53 (2H, d, J = 6,0 Hz), 3,73 - 3,62 (4H), 3,45 - 3,34 (6H), 3,20 - 3,15 (2H, m); ^{13}C-NMR (DMSO-d_6) δ 161,49, 147,65, 141,75, 139,37, 138,78, 137,07, 133,16, 128,66, 128,30, 127,31, 126,99, 126,83, 126,78, 122,73, 117,52, 112,90, 56,07, 51,22, 48,34, 42,51, 29,30; IR (KBr) 3429, 3317, 2 430, 1 643, 1 547, 1 446, 1 427, 1 271, 754 cm^{-1}; CI/MS (CH_4) 456(100 %), 364(35 %).

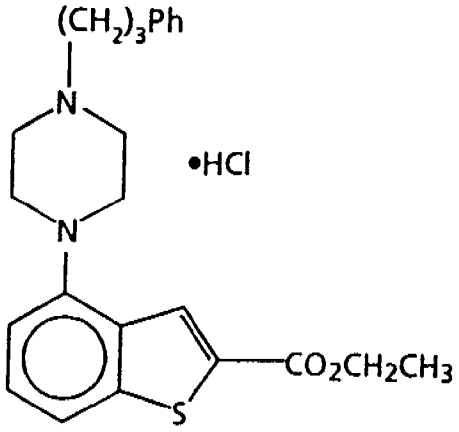
IC_{50} = 27 nM ($5HT_{1A}$ sitomisaffiniteetti)

IC_{50} = 31 nM ($5HT_{1D}$ sitomisaffiniteetti)

pA_2 = 8,76 (0 %) (5-HT1-kaltaisen välittämän supistumisen estäminen koiran jalkavarren iholaskimossa)

Anal. lask. $C_{28}H_{29}N_3OS \cdot 2HCl$:lle: C, 63,63; H, 5,91; N, 7,95. Todettu: C, 63,53; H, 5,99; N, 7,95.

Esimerkki 14



Etyyli-4-[4-(3-fenyylipropyyli)-1-piperatsinyyli]-bentso[b]tiofeeni-2-karboksylaattimonovetykloridin valmistus

Kaavio II, kohta A; Analogisella tavalla esimerkin 6 kanssa valmistetaan otsikon yhdiste (0,99 g) kullanruskeana kiinteänä aineena, sp. 210,5 - 213 °C, etyyli-4-(1-piperatsinyyli)bentso[b]tiofeeni-2-karboksylaattimonovetykloridista (2,40 g, 8,27 mmol, valmistettu esimerkissä 5), kuivasta dimetyylisulfoksidista (45 ml), 1-bromi-3-fenyylipropaanista (1,20 ml, 8,27 mmol) ja natriumbikarbonaatista (0,69 g, 8,27 mmol). Otsikon yhdiste uudelleenkiteytetään lämpimästä metanolista (10 ml); ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 11,05 (leveä s), 7,76 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,49 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,28 (5H, m), 7,06 (1H, d, J = 7,6 Hz), 4,37 (2H, q, J = 7,2 Hz), 3,62 (2H, leveä d), 3,53 (2H, leveä d), 3,32 (4H, m), 3,18 (2H, m), 2,69 (2H, m), 1,34 (3H, t, J = 7,1 Hz); ^{13}C-NMR (DMSO-d_6) δ 161,86, 148,25, 142,82,

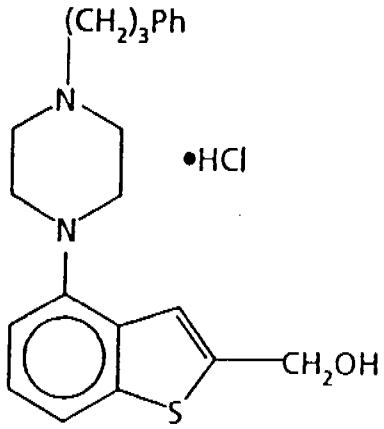
140,49, 132,62, 131,96, 128,41, 128,33, 128,23, 127,86, 126,11, 117,96, 113,65, 61,49, 55,24, 51,03, 48,76, 32,07, 24,71, 14,16; IR (KBr) 2 970, 1 709, 1 284, 1 258 cm^{-1}; CI/MS (CH_4) 409(100 %), 408(75 %).

IC_{50} = 239 nM ($5HT_{1A}$ sitomisaffiniteetti)

IC_{50} = 551 nM ($5HT_{1D}$ sitomisaffiniteetti)

Anal. lask. $C_{24}H_{28}N_2O_2S \cdot HCl$:lle: C, 64,78; H, 6,58; N, 6,29. Todettu: C, 64,71; H, 6,51; N, 6,02.

Esimerkki 15



4-[4-(3-fenyylipropyyli)-1-piperatsinyyli]bentso-[b]tiofeeni-2-metanoli monovetykloridin valmistus

Kaavio I, kohta D; Analogisella tavalla esimerkin 2 kanssa valmistetaan otsikon yhdiste (1,29 g) kullanruskeana kiinteänä aineena, sp. 166 - 169 °C, etyyli-4-[4-(3-fenyylipropyyli)-1-piperatsinyyli]bentso[b]tiofeeni-2-karboksylaatista (1,60 g, 9,92 mmol, valmistettu esimerkissä 14), kuivasta tetrahydrofuraanista (40 ml) ja litiumalumiinihydridistä (0,30 g, 7,83 mmol); ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 11,02 (1H, leveä s), 7,61 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,29 (7H, m), 6,93 (1H, d, J = 7,5 Hz), 5,62 (1H, leveä s), 4,75 (2H, s), 3,61 (2H, leveä d), 3,49 (2H, leveä d), 3,25 (4H, m), 2,68 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,10 (2H, m); ^{13}C-NMR (DMSO-d_6) δ 146,62, 146,06, 140,48, 140,24, 133,23, 128,40, 128,21, 126,09, 124,58, 117,73, 117,56, 112,52, 58,89,

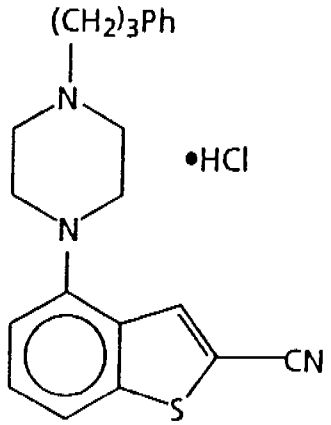
55,19, 51,19, 48,29, 32,05, 24,71; IR (KBr) 1 454, 1 014, 959, 699 cm^{-1}; CI/MS (CH_4) 349(100 %), 367(98 %).

IC_{50} = 1,8 nM ($5HT_{1A}$ sitomisaffiniteetti)

IC_{50} = 23(2) nM ($5HT_{1D}$ sitomisaffiniteetti)

Anal. lask. $C_{22}H_{26}N_2OS \cdot HCl$:lle: C, 65,57; H, 6,77; N, 6,95.
Todettu: C, 65,48; H, 6,84; N, 6,80.

Esimerkki 16



4-[4-(3-fenyylipropyyli)-1-piperatsinyyli]bentso-[b]tiofeeni-2-nitriili monovetykloridin valmistus

Kaavio I, kohta E; Kuiva dikloorimetaani (100 ml) lisätään kuivaan ammoniumkloridiin (0,820 g, 15,3 mmol) ja käsitellään trimetyylialumiinilla (7,8 ml 2 M liuosta tolueenissa, 15,3 mmol). 30 minuutin kuluttua reaktioseokseen lisätään etyyli-4-[4-(3-fenyylipropyyli)-1-piperatsinyyli]bentso[b]tiofeeni-2-karboksylaatin (2,09 g, 5,12 mmol, valmistettu esimerkissä 14) liuos kuivassa dikloorimetaanissa (19 ml) ja kuumennetaan palautusjäähdyttäen 19 tuntia. Jäähdytyksen jälkeen reaktioseos kaadetaan varovasti veteen (200 ml) ja uutetaan dikloorimetaanilla (4 x 100 ml). Orgaaniset uutteet yhdistetään ja pestään suolaliuoksella (100 ml), kuivataan vedettömällä magnesiumsulfaatti/natriumsulfaatilla, suodatetaan ja väkevöidään tyhjössä. Vapaa emäs erotetaan saadusta seoksesta flash-kro-

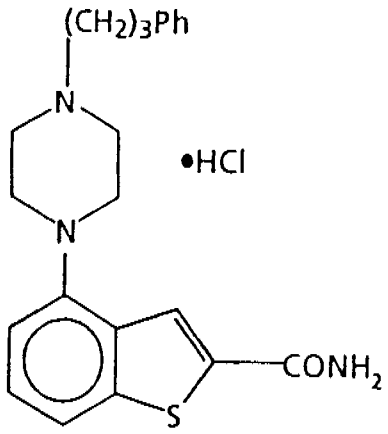
matografialla (etyyliasetaatti:heksaani, 40:60, TLC R_f = 0,4), jolloin saadaan 0,69 g. Vapaa emäs liuotetaan etanoliin (25 ml) ja käsitellään 1 M kloorivetyhapolla (2 ml) ja väkevöidään tyhjössä. Kiinteä aine trituroidaan eetterillä (30 ml) ja otetaan talteen imusuodatuksella, jolloin saadaan otsikon yhdiste (0,73 g) luonnonvalkoisena kiinteänä aineena, 241 - 245 °C haj; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 11,19 (1H, leveä s), 8,48 (1H, s), 7,81 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,55 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,28 (5H, m), 7,08 (1H, d, J = 7,6 Hz), 3,55 (4H, m), 3,21 (6H, m), 2,69 (2H, t, J = 7,8 Hz), 2,10 (2H, m); ^{13}C-NMR (DMSO-d_6) δ 148,07, 142,47, 140,53, 134,77, 131,46, 129,22, 128,40, 128,22, 126,09, 117,50, 114,73, 113,95, 107,08, 55,19, 51,06, 48,52, 32,06, 24,72; IR (KBr) 2 969, 2 231, 2 220, 1 461, 1 455 cm^{-1}; CI/MS (CH_4) 362(100 %).

IC_{50} = 21 nM ($5HT_{1A}$ sitomisaffiniteetti)

IC_{50} = 173 nM ($5HT_{1D}$ sitomisaffiniteetti)

Anal. lask. $C_{22}H_{23}N_3S \cdot HCl$:lle: C, 66,40; H, 6,09; N, 10,56.
Todettu: C, 66,35; H, 6,14; N, 10,60.

Esimerkki 17



4-[4-(3-fenyylipropyyli)-1-piperatsinyyli]bentso-[b]tiofeeni-2-karboksamidi monovetykloridin valmistus

Kaavio I, kohta E; Otsikon yhdisteen vapaa emäs valmistetaan myös esimerkin 16 reaktiosta, ja se erotetaan seoksesta flash-kromatografialla (etyyliasetaatti:heksaani, 40:60, TLC R_f = 0,1), jolloin saadaan 1,10 g. Vapaa emäs liuotetaan etanoliin (50 ml), käsitellään 1 M kloorivetyhapolla (3 ml) ja väkevöidään tyhjössä. Kiinteä aine trituroidaan eetterillä (50 ml) ja otetaan talteen imusuodatuksella, jolloin saadaan otsikon yhdiste (1,08 g) valkoisena kiinteänä aineena, 194 - 196 °C haj; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 11,12 (1H, leveä s), 8,37 (1H, s), 8,17 (1H, s), 7,67 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,31 (5H, m), 6,97 (1H, d, J = 7,6 Hz), 3,64 (2H, leveä d), 3,57 (2H, leveä d), 3,27 (6H, m), 2,69 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,12 (2H, m); ^{13}C-NMR (DMSO-d_6) δ 163,18, 147,58, 141,98, 140,49, 139,14, 133,15, 128,42, 128,23, 126,97, 126,12, 123,13, 117,50, 112,75, 55,16, 51,24, 48,32, 32,07, 24,79; IR (KBr) 1 658, 1 605, 1 390 cm^{-1}; CI/MS (CH_4) 380(100 %).

IC_{50} = 1 nM ($5HT_{1A}$ sitomisaffiniteetti)

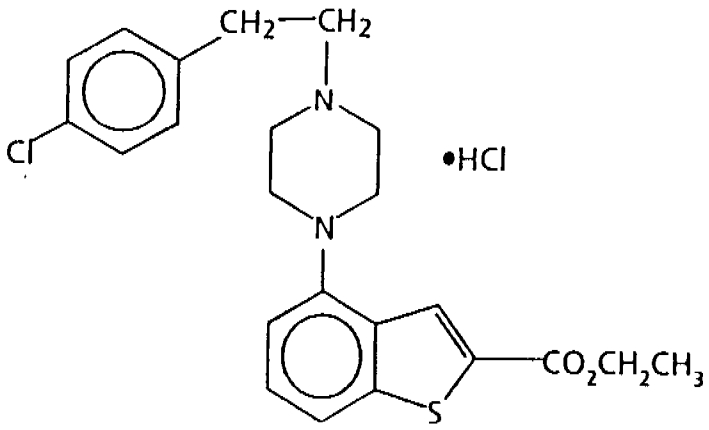
IC_{50} = 4,5(2) nM ($5HT_{1D}$ sitomisaffiniteetti)

pA_2 = 7,78 (5-HT1-kaltaisen välittämän supistumisen estäminen koiran jalkavarren iholaskimossa)

Anal. lask. $C_{22}H_{25}N_3OS \cdot HCl \cdot 0,25\ H_2O$:lle: C, 62,84; H, 6,37; N, 9,99.

Todettu: C, 62,62; H, 6,33; N, 9,95.

Esimerkki 18



Etyyli-4-[4-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-1-piperatsinyyli]bentso[b]tiofeeni-2-karboksylaatti monovetykloridin valmistus

Kaavio II, kohta A; Analogisella tavalla esimerkin 6 kanssa valmistetaan otsikon yhdiste (0,56 g) valkoisena kiinteänä aineena, sp. 263 - 266 °C haj., etyyli-4-(1-piperatsinyyli)bentso[b]tiofeeni-2-karboksylaattimonovetykloridista (4,63 g, 14,2 mmol, valmistettu esimerkissä 5), 4-kloorifenetyylibromidista (3,27 g, 14,9 mmol), natriumbikarbonaatista (2,44 g, 29,1 mmol) ja vedettömästä dimetyylisulfoksidista (75 ml). Otsikon yhdiste uudelleenkiteytetään metanolista (35 ml) ja asetonitriilistä (35 ml); ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 10,76 (1H, s), 8,10 (1H, s), 7,77 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,44 (5H, m), 7,08 (1H, d, J = 7,8 Hz), 4,37 (2H, q, J = 7,0 Hz), 3,64 (4H, m), 3,56 (8H, m), 3,13 (2H, m), 1,34 (3H, t, J = 7,1 Hz); ^{13}C-NMR (DMSO-d_6) δ 162,42, 151,71, 143,15, 132,82, 130,94, 128,95, 128,86,

128,63, 128,34, 117,59, 113,66, 113,59, 61,97, 52,66, 51,40, 31,20, 24,06, 14,47; IR (KBr) 1 714, 1 448, 1 282, 1 246, 754 cm^{-1}; CI/MS (CH_4) 429(100 %).

IC_{50} = 53 nM ($5HT_{1A}$ sitomisaffiniteetti)

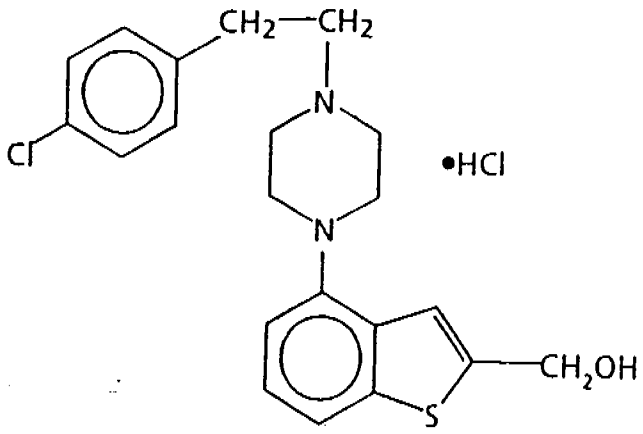
IC_{50} = 411 nM ($5HT_{1D}$ sitomisaffiniteetti)

pA_2 = 6,51 (5-HT1-kaltaisen välittämän supistumisen estäminen koiran jalkavarren iholaskimossa)

Anal. lask. $C_{23}H_{25}ClN_2O_2S \cdot HCl$:lle: C, 59,36; H, 5,64; N, 6,02.

Todettu: C, 59,02; H, 5,59; N, 5,96.

Esimerkki 19



4-[4-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-1-piperatsinyyli]-bentso[b]tiofeeni-2-metanoli monovetykloridin valmistus

Kaavio I, kohta D; Analogisella tavalla esimerkin 2 kanssa valmistetaan otsikon yhdiste (0,89 g) valkoisena kiinteänä aineena, sp. 248 - 249 °C haj., etyyli-4-[4-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-1-piperatsinyyli)bentso[b]tiofeeni-2-karboksylaatista (1,20 g, 2,80 mmol, valmistettu esimerkissä 18) ja litiumalumiinihydridistä (0,21 g, 5,6 mmol). Otsikon yhdiste uudelleenkiteytetään metanolista (25 ml) ja asetonitriilistä (10 ml); ^1H-NMR (CD_3OD) δ 7,58 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,37 (5H, m), 7,28 (1H, t, J = 7,9

Hz), 7,00 (1H, d, J = 7,8 Hz), 4,87 (2H, s), 4,07 (9H, m), 3,15 (3H, m); ^{13}C-NMR (CD_3OD) δ 147,91, 147,51, 143,38, 136,81, 135,92, 134,81, 132,01, 130,62, 126,45, 119,92, 119,85, 114,46, 61,25, 59,20, 54,33, 51,01, 31,17; IR (KBr) 3 319, 2 584, 1 462, 1 446, 958, 779 cm^{-1}; CI/MS (CH_4) 387(100 %).

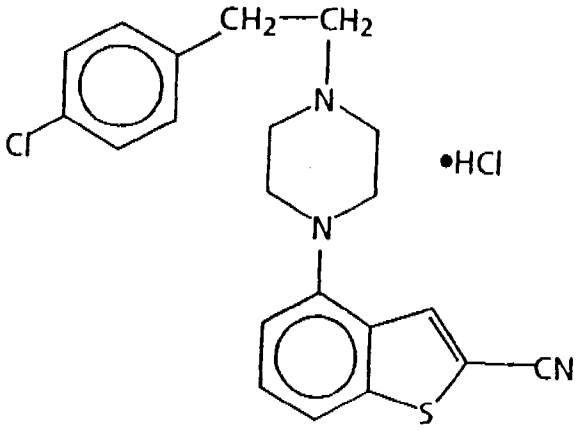
IC_{50} = 2 nM ($5HT_{1A}$ sitomisaffiniteetti)

IC_{50} = 10 nM ($5HT_{1D}$ sitomisaffiniteetti)

Anal. lask. $C_{21}H_{23}ClN_2OS \cdot HCl$:lle: C, 59,58; H, 5,73; N, 6,61.

Todettu: C, 59,59; H, 5,76; N, 6,58.

Esimerkki 20



4-[4-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-1-piperatsinyyli]-bentso[b]tiofeeni-2-nitriili monovetykloridin valmistus

Kaavio I, kohta E; Analogisella tavalla esimerkin 3 kanssa valmistetaan otsikon yhdiste (0,39 g) valkoisena kiinteänä aineena, sp. 267 - 269 °C, etyyli-4-[4-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-1-piperatsinyyli)bentso[b]tiofeeni-2-karboksylaatista (1,60 g, 3,73 mmol, valmistettu esimerkissä 18), kuivasta ammoniumkloridista (0,60 g, 11,2 mmol) ja 2 M trimetyylialumiinista tolueenissa (5,6 ml, 11,2 mmol). Otsikon yhdisteen vapaa emäs eristetään flash-kromatografialla (etyyliasetaatti:heksaani, 50:50, sitten

etyyliasetaatti, minkä jälkeen etanoli:etyyliasetaatti, 50:50, R_f = 0,4 etyyliasetaatti:heksaanissa, 40:60); ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 11,35 (1H, leveä s), 8,50 (1H, s), 7,82 (1H, t, J = 8,2 Hz), 7,57 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,45 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,36 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,10 (1H, d, J = 7,6 Hz), 3,63 (4H, m), 3,37 (6H, m), 3,17 (2H, m); ^{13}C-NMR (DMSO-d_6) δ 148,02, 142,47, 136,12, 134,77, 131,45, 131,41, 130,58, 129,21, 128,58, 117,53, 114,72, 113,99, 107,10, 55,75, 51,10, 48,53, 28,61; IR (KBr) 2 430, 2 218, 1 458, 958 cm^{-1}; CI/MS (CH_4) 382(100 %).

IC_{50} = 13 nM ($5HT_{1A}$ sitomisaffiniteetti)

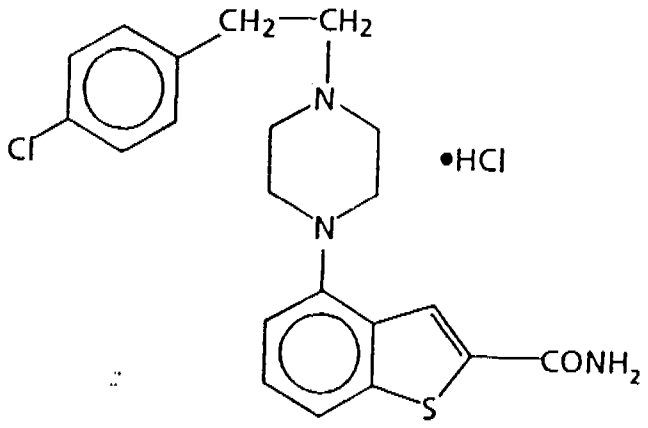
IC_{50} = 31 nM ($5HT_{1D}$ sitomisaffiniteetti)

pA_2 = 7,37 (34 %) (5-HT1-kaltaisen välittämän supistumisen estäminen koiran jalkavarren iholaskimossa)

Anal. lask. $C_{21}H_{20}ClN_3S \cdot HCl$:lle: C, 60,29; H, 5,07; N, 10,04.

Todettu: C, 60,14; H, 5,05; N, 9,80.

Esimerkki 21



4-[4-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-1-piperatsinyyli]-bentso[b]tiofeeni-2-karboksamidi monovetykloridi

Kaavio I, kohta E; Otsikon yhdisteen vapaa emäs eristetään erotusvaiheen aikana esimerkissä 20 flash-kromatografialla (etyyliasetaatti:heksaani, 40:60, TLC R_f =

0,1, sitten etanoli:etyyliasetaatti, 50:50), jolloin saadaan 0,86 g. Vapaa emäs liuotetaan dikloorimetaaniin (15 ml) ja etanoliin (50 ml). 1 M kloorivetyhappo (2,1 ml) lisätään ja väkevöidään tyhjössä. Kiinteä aine uudelleenkiteytetään lämpimästä asetonitriilistä (30 ml) ja metanolista (25 ml), jolloin saadaan otsikon yhdiste (0,84 g) kullanruskeana kiinteänä aineena, sp. 263,5 - 264,5 °C; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 11,36 (1H, leveä s), 8,39 (1H, leveä s), 8,19 (1H, s), 7,68 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,40 (5H, m), 6,99 (1H, d, J = 7,5 Hz), 3,65 (4H, m), 3,38 (6H, m), 3,17 (2H, m); ^{13}C-NMR (DMSO-d_6) δ 163,19, 147,56, 141,97, 139,13, 136,09, 133,11, 131,47, 130,58, 128,59, 126,95, 123,10, 117,51, 112,78, 55,72, 51,24, 48,30, 28,66; IR (KBr) 3 340, 1 655, 1 604, 1 462, 1 388 cm^{-1}; CI/MS (CH_4) 400(100 %).

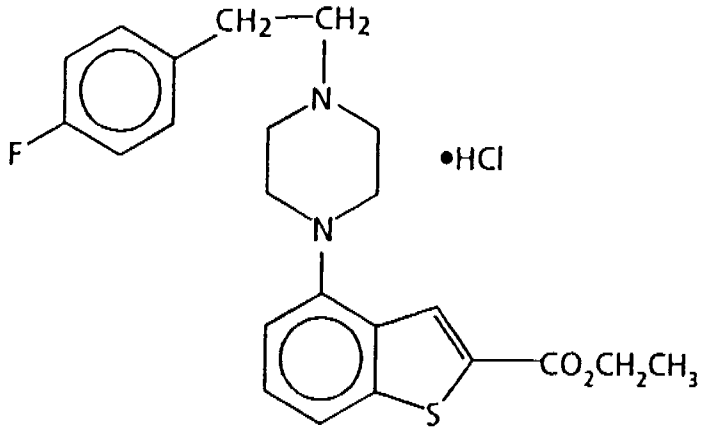
IC_{50} = 2 nM ($5HT_{1A}$ sitomisaffiniteetti)

IC_{50} = 14 nM ($5HT_{1D}$ sitomisaffiniteetti)

Anal. lask. $C_{21}H_{22}ClN_3OS \cdot HCl$:lle: C, 57,80; H, 5,32; N, 9,63.

Todettu: C, 57,64; H, 5,31; N, 9,58.

Esimerkki 22



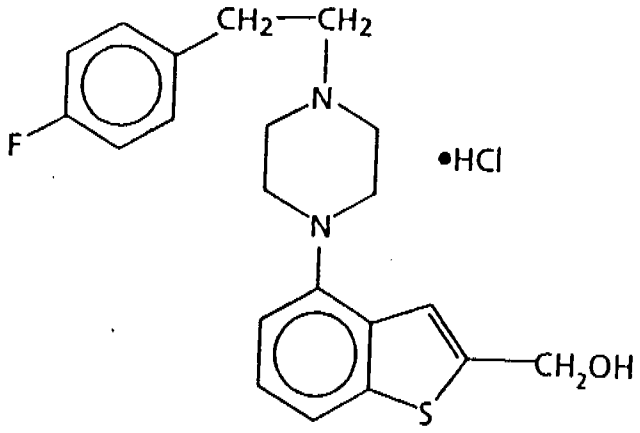
Etyyli-4-[4-[2-(4-fluorifenyyli)etyyli]-1-piperatsinyyli]bentso[b]tiofeeni-2-karboksylaatti monovetykloridin valmistus

Kaavio II, kohta A; Analogisella tavalla esimerkin 6 kanssa valmistetaan otsikon yhdiste (0,83 g, uudelleenkiteytetty 27 ml:sta metanolia ja 15 ml:sta asetonitriiliä) valkoisena kiinteänä aineena, sp. 265 - 270 haj., etyyli-4-(1-piperatsinyyli)bentso[b]tiofeeni-2-karboksylaatti monovetykloridista (5,5 g, 16,8 mmol, valmistettu esimerkissä 5), 4-fluorifenetyylibromidista (3,42 g, 16,8 mmol), natriumbikarbonaatista (2,83 g, 33,7 mmol) ja N,N-dimetyyliformamidista (85 ml); ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 11,33 (1H, leveä s), 8,10 (1H, s), 7,76 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,50 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,37 (2H, m), 7,20 (2H, m), 7,08 (1H, d, J = 7,6 Hz), 4,37 (2H, q, J = 7,1 Hz), 3,69 (2H, m), 3,58 (2H, m), 3,37 (6H, leveä m), 3,15 (2H, m), 1,34 (3H, t, J = 7,1 Hz); ^{13}C-NMR (DMSO-d_6) δ 162,77, 161,87, 148,21, 142,83, 132,63, 132,00, 130,59, 128,34, 127,83, 118,04, 115,56, 115,27, 113,73, 61,51, 56,16, 51,14, 48,82, 28,46, 14,17; ^{19}F NMR (DMSO-d_6) δ -115,65; IR (KBr) 1 716, 1 512, 1 446, 1 282, 1 246, 754 cm^{-1}; CI/MS (CH_4) 413(100 %).

IC_{50} = 7,4 nM ($5HT_{1A}$ sitomisaffiniteetti)

IC_{50} = 120 nM ($5HT_{1D}$ sitomisaffiniteetti)
pA_2 = 7,53 (0 %) (5-HT1-kaltaisen välittämän supistumisen estäminen koiran jalkavarren iholaskimossa)
Anal. lask. $C_{23}H_{25}FN_2O_2S \cdot HCl$:lle: C, 61,53; H, 5,85; N, 6,24.
Todettu: C, 61,40; H, 5,82; N, 6,18.

Esimerkki 23

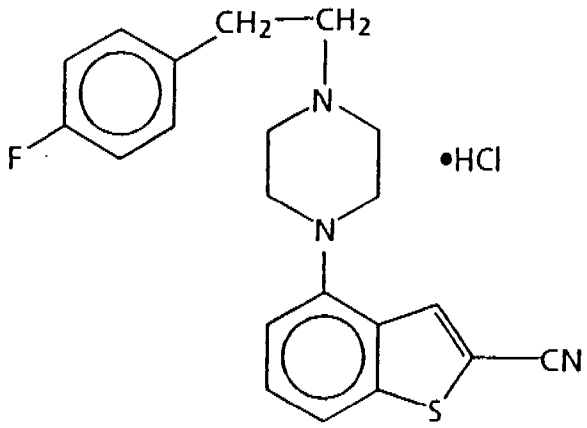


4-[4-[2-(4-fluorifenyyli)etyyli]-1-piperatsinyyli]-bentso[b]tiofeeni-2-metanoli monovetykloridin valmistus

Kaavio I, kohta; Analogisella tavalla esimerkin 2 kanssa valmistetaan otsikon yhdiste (1,67 g, uudelleenkiteytetty 20 ml:sta metanolia ja 8 ml:sta asetonitriiliä) valkoisena kiinteänä aineena, sp. 238 - 240 haj., etyyli-4-[4-[2-(4-fluorifenyyli)etyyli]-1-piperatsinyyli)bentso[b]tiofeeni-2-karboksylaatista (2,00 g, 4,85 mmol, valmistettu esimerkissä 22) ja litiumalumiinihydridistä (0,37 g, 9,7 mmol); ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 11,38 (1H, leveä s), 7,62 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,37 - 7,17 (2H, s), 3,66 (2H, leveä m), 3,51 (2H, leveä m), 3,34 (6H, leveä m), 3,16 (2H, leveä m); ^{13}C-NMR (DMSO-d_6) δ 162,76, 159,54, 146,67, 146,10, 140,28, 133,25, 130,59, 124,61, 117,67, 115,55, 115,27, 112,58, 58,92, 56,18, 51,24, 48,36, 28,48; ^{19}F NMR

(DMSO-d_6) δ -115,65; IR (KBr) 3 313, 1 510, 1 462, 1 219, 958 cm^{-1}; CI/MS (CH_4) 371(100 %), 353(96 %), 261(85 %).
IC_{50} = 3 (2) nM ($5HT_{1A}$ sitomisaffiniteetti)
IC_{50} = 3 nM ($5HT_{1D}$ sitomisaffiniteetti)
Anal. lask. $C_{21}H_{23}FN_2OS \cdot HCl$:lle: C, 61,98; H, 5,96; N, 6,88.
Todettu: C, 62,04; H, 6,02; N, 6,86.

Esimerkki 24



4-[4-[2-(4-fluorifenyyli)etyyli]-1-piperatsinyyli]-bentso[b]tiofeeni-2-nitriili monovetykloridin valmistus

Kaavio I, kohta E; Analogisella tavalla esimerkin 3 kanssa valmistetaan otsikon yhdiste (0,64 g, uudelleenkiteytetty 15 ml:sta metanolia ja 6 ml:sta asetonitriiliä) valkoisena kiinteänä aineena, sp. n. 265 °C haj., etyyli-4-[4-[2-(4-fluorifenyyli)etyyli]-1-piperatsinyyli)bentso[b]tiofeeni-2-karboksylaatista (3,00 g, 7,27 mmol, valmistettu esimerkissä 22), trimetyylialumiinista (11,0 ml 2 M liuosta tolueenissa, 21,8 mmol), ammoniumkloridista (1,17 g, 21,8 mmol) ja vedettömästä dikloorimetaanista (142 ml). Vapaa emäs eristetään flash-kromatografialla (etyyliasetaatti:heksaani, 40:60, TLC R_f = 0,4); ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 11,54 (1H, leveä s), 8,51 (1H, s), 7,82 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,57 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,37 (2H, m), 7,21 (2H, m), 7,10 (1H, d, J = 7,6 Hz), 3,64 (4H, leveä m),

3,67 (6H, leveä m), 3,16 (2H, leveä m); ^{13}C-NMR (DMSO-d_6) δ 162,73, 159,51, 148,03, 142,46, 134,77, 133,24, 131,41, 130,55, 129,20, 117,51, 115,52, 115,23, 114,72, 113,96, 107,09, 56,02, 51,04, 48,45, 28,40; ^{19}F NMR (DMSO-d_6) δ -115,65; IR (KBr) 2 551, 1 510, 1 454, 1 446 cm^{-1}; CI/MS (CH_4) 366(100 %).

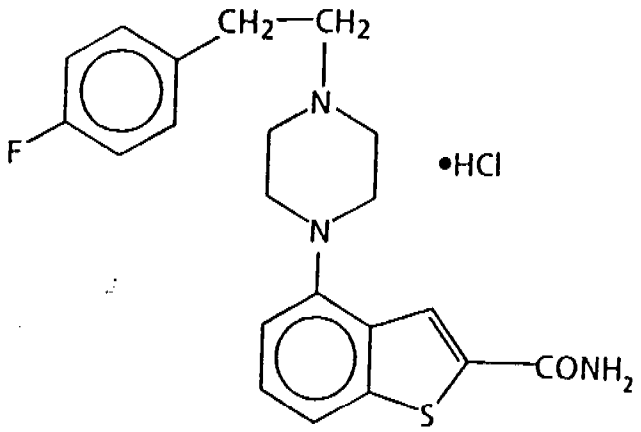
IC_{50} = 10 nM ($5HT_{1A}$ sitomisaffiniteetti)

IC_{50} = 21 nM ($5HT_{1D}$ sitomisaffiniteetti)

pA_2 = 8,17 (9 %) (5-HT1-kaltaisen välittämän supistumisen estäminen koiran jalkavarren iholaskimossa)

Anal. lask. $C_{21}H_{20}FN_3S \cdot HCl$:lle: C, 62,76; H, 5,28; N, 10,45.
Todettu: C, 62,61; H, 5,38; N, 10,39.

Esimerkki 25



4-[4-[2-(4-fluorifenyyli)etyyli]-1-piperatsinyyli]-bentso[b]tiofeeni-2-karboksamidi monovetykloridin valmistus

Kaavio I, kohta E; Otsikon yhdisteen vapaa emäs eristetään erotusvaiheen aikana esimerkissä 24 flash-kromatografialla (etyyliasetaatti:heksaani, 40:60, TLC R_f = 0,1), jolloin saadaan 1,90 g. Vapaa emäs liuotetaan etanoliin (50 ml), käsitellään 1 M kloorivetyhapolla (5 ml) ja väkevöidään tyhjössä. Kiinteä aine uudelleenkiteytetään metanolista (35 ml) ja asetonitriilistä (20 ml), jolloin

saadaan otsikon yhdiste (1,83 g) valkoisena kiinteänä aineena, sp. 286 - 292 °C haj.; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 11,43 (1H, leveä s), 8,42 (1H, s), 8,20 (1H, s), 7,68 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,42 - 7,34 (3H, m), 7,24 - 7,18 (2H, m), 6,99 (1H, d, J = 7,6 Hz), 3,67 (4H, leveä m), 3,38 (6H, leveä m), 3,17 (2H, leveä m); ^{13}C-NMR (DMSO-d_6) δ 163,21, 162,77, 159,54, 147,59, 141,99, 139,15, 133,19, 130,59, 126,97, 123,15, 117,53, 115,56, 115,27, 112,79, 55,98, 51,24, 48,33, 28,53; ^{19}F NMR (DMSO-d_6) δ -115,61; IR (KBr) 3 331, 1 653, 1 601, 1 510, 1 458, 1 392, 1 222 cm^{-1}; CI/MS (CH_4) 384(100 %).

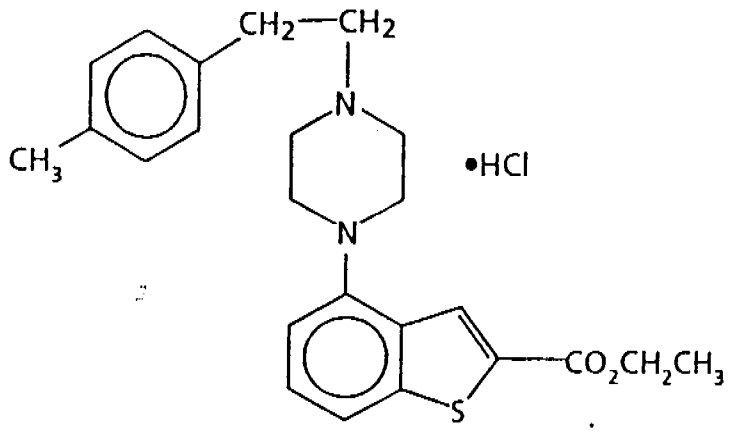
IC_{50} = 0,8 (2) nM ($5HT_{1A}$ sitomisaffiniteetti)

IC_{50} = 6 nM ($5HT_{1D}$ sitomisaffiniteetti)

Anal. lask. $C_{21}H_{23}FN_3OS \cdot HCl$:lle: C, 60,07; H, 5,53; N, 10,00.

Todettu: C, 60,18; H, 5,58; N, 10,01.

Esimerkki 26



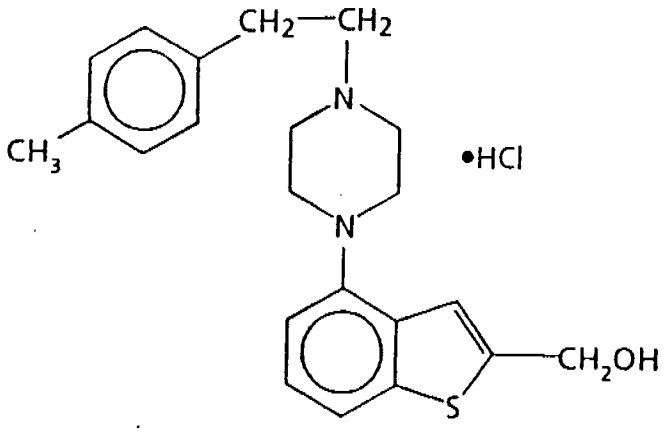
Etyyli-4-[4-[2-(4-metyylifenyyli)etyyli]-1-piperatsinyyli]bentso[b]tiofeeni-2-karboksylaatti monovetykloridin valmistus

Kaavio II, kohta A; Analogisella tavalla esimerkin 6 kanssa valmistetaan otsikon yhdiste (0,97 g), sp. 267 - 270 °C haj., etyyli-4-(1-piperatsinyyli)bentso[b]tiofeeni-

2-karboksylaatti monovetykloridista (4,63 g, 14,2 mmol, valmistettu esimerkissä 5), 4-metyylifenetyylibromidista (0,77 g, 3,9 mmol) ja natriumbikarbonaatista (0,65 g, 7,7 mmol). Otsikon yhdiste uudelleenkiteytettiin asetonitriili:metanolista; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 10,70 (1H, leveä s), 8,10 (1H, s), 7,76 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,50 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,19 (4H, m), 7,08 (1H, d, J = 7,8 Hz), 4,18 (2H, q, J = 7,0 Hz), 3,69 - 3,56 (4H, leveä m), 3,07 (2H, leveä m), 2,29 (3H, s), 1,34 (3H, t, J = 7,0 Hz); ^{13}C-NMR (DMSO-d_6) δ 161,89, 148,20, 142,83, 135,89, 133,80, 132,62, 132,00, 129,20, 128,54, 128,34, 127,84, 118,06, 113,73, 61,50, 56,33, 51,19, 48,92, 28,93, 20,61, 14,18; IR (KBr) 1 711, 1 282, 1 246, 754 cm^{-1}; CI/MS (CH_4) 409(100 %).

Anal. lask. $C_{24}H_{28}N_2O_2S \cdot HCl$:lle: C, 64,78; H, 6,58; N, 6,29.
Todettu: C, 64,68; H, 6,66; N, 6,20.

Esimerkki 27



4-[4-[2-(4-metyylifenyyli)etyyli]-1-piperatsinyyli]bentso[b]tiofeeni-2-metanoli monovetykloridin valmistus

Kaavio I, kohta D; Analogisella tavalla esimerkin 2 kanssa valmistetaan otsikon yhdiste (1,02 g) valkoisina neulasina, sp. 243 - 245 °C haj., etyyli-4-[4-[2-(4-metyylifenyyli)etyyli]-1-piperatsinyyli)bentso[b]tiofeeni-2-karboksylaatista (1,20 g, 2,80 mmol, valmistettu esimer-

kissä 26) ja litiumalumiinihydridistä (0,24 g, 6,4 mmol). Otsikon yhdiste uudelleenkiteytetään metanolista (25 ml) ja asetonitriilistä (5 ml); ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 10,76 (1H, leveä s), 7,62 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,23 (6H, m), 6,95 (1H, d, J = 7,8 Hz), 5,66 (1H, leveä s), 4,76 (2H, d, J = 4,5 Hz), 3,69 (2H, m), 3,54 (2H, m), 3,37 (4H, m), 3,21 (2H, m), 3,07 (2H, m), 2,29 (3H, s); ^{13}C-NMR (DMSO-d_6) δ 146,64, 146,04, 140,23, 135,87, 133,23, 129,18, 128,53, 124,59, 117,71, 117,61, 117,63, 112,58, 58,90, 56,30, 51,26, 48,42, 28,95, 20,59; IR (KBr) 2 578, 1 462, 959, 777 cm^{-1}; CI/MS (CH_4) 367(100 %), 349(83 %).

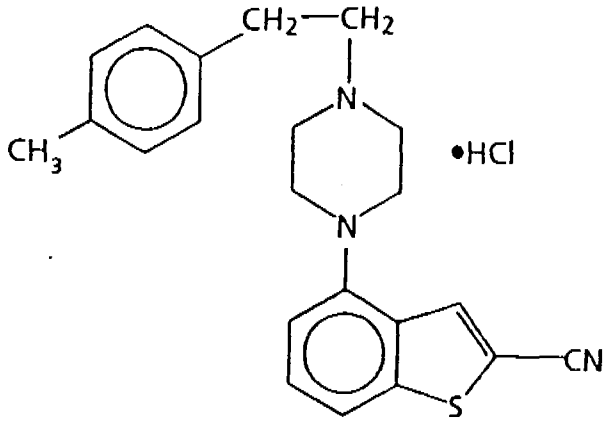
IC_{50} = 3 nM ($5HT_{1A}$ sitomisaffiniteetti)

IC_{50} = 1 nM ($5HT_{1D}$ sitomisaffiniteetti)

Anal. lask. $C_{22}H_{26}N_2OS \cdot HCl$:lle: C, 65,57; H, 6,77; N, 6,95.

Todettu: C, 65,31; H, 6,72; N, 7,03.

Esimerkki 28



4-[4-[2-(4-metyylifenyyli)etyyli]-1-piperatsinyyli]bentso[b]tiofeeni-2-nitriili monovetykloridin valmistus

Kaavio I, kohta E; Analogisella tavalla esimerkin 3 kanssa valmistetaan otsikon yhdiste (0,28 g) valkoisena kiinteänä aineena, sp. 260,5 - 264,0 °C haj., etyyli-4-[4-[2-(4-metyylifenyyli)etyyli]-1-piperatsinyyli)bentso[b]-tiofeeni-2-karboksylaatista (1,30 g, 3,18 mmol, valmistet-

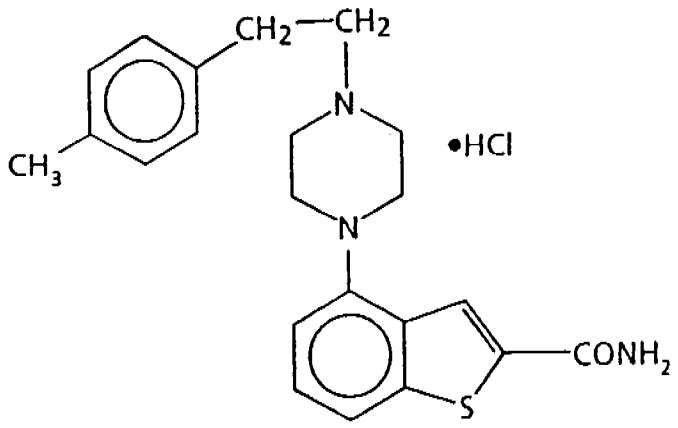
tu esimerkissä 26), kuivasta ammoniumkloridista (0,51 g, 9,6 mmol) ja trimetyylialumiinista (4,8 ml 2 M liuosta tolueenissa, 9,6 mmol). Otsikon yhdisteen vapaa emäs eristetään flash-kromatografialla (etyyliasetaatti:heksaani, 40:60, TLC R_f = 0,4); ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 11,48 (1H, leveä s), 8,51 (1H, s), 7,82 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,56 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,19 (4H, m), 7,10 (1H, d, J = 7,6 Hz), 3,65 (4H, m), 3,45 (6H, m), 3,11 (2H, m), 2,29 (3H, s); ^{13}C-NMR (DMSO-d_6) δ 148,03, 142,47, 135,82, 134,78, 133,93, 131,41, 129,17, 128,52, 117,51, 114,72, 113,96, 107,09, 56,20, 51,03, 48,47, 28,83, 20,59; IR (KBr) 2 539, 2 448, 1 564, 1 458, 959 cm^{-1}; CI/MS (CH_4) 362(100 %).

IC_{50} = 4 nM ($5HT_{1A}$ sitomisaffiniteetti)

IC_{50} = 56 nM ($5HT_{1D}$ sitomisaffiniteetti)

Anal. lask. $C_{22}H_{23}N_3S\cdot HCl$:lle: C, 66,40; H, 6,09; N, 10,56.
Todettu: C, 66,15; H, 6,06; N, 10,58.

Esimerkki 29



4-[4-[2-(4-metyylifenyyli)etyyli]-1-piperatsinyyli]bentso[b]tiofeeni-2-karboksamidi monovetykloridin valmistus

Kaavio I, kohta E; Otsikon yhdisteen vapaa emäs eristetään erotusvaiheen aikana esimerkissä 28 flash-kromatografialla (etyyliasetaatti:heksaani, 40:60, TLC R_f =

0,4), jolloin saadaan 0,63 g. Vapaa emäs liuotetaan dikloorimetaaniin (10 ml) ja etanoliin (50 ml), käsitellään 1 M kloorivetyhapolla (1,1 ml) ja väkevöidään tyhjössä. Kiinteä aine trituroidaan eetterillä, jolloin saadaan otsikon yhdiste (0,77 g) kullanruskeana kiinteänä aineena, sp. >260 °C haj.; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 11,32 (1H, leveä s), 8,40 (1H, leveä s), 8,19 (1H, s), 7,67 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,39 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,19 (4H, m), 6,99 (1H, d, J = 7,5 Hz), 3,67 (4H, m), 3,37 (6H, m), 3,11 (2H, m), 2,29 (3H, s); ^{13}C-NMR (DMSO-d_6) δ 163,18, 147,56, 141,96, 139,13, 135,85, 133,86, 133,11, 129,19, 128,52, 126,95, 123,10, 117,49, 112,76, 56,17, 51,20, 48,32, 28,93, 20,59; IR (KBr) 3 162, 1 661, 1 605, 1 395 cm^{-1}; CI/MS (CH_4) 380 (100 %).

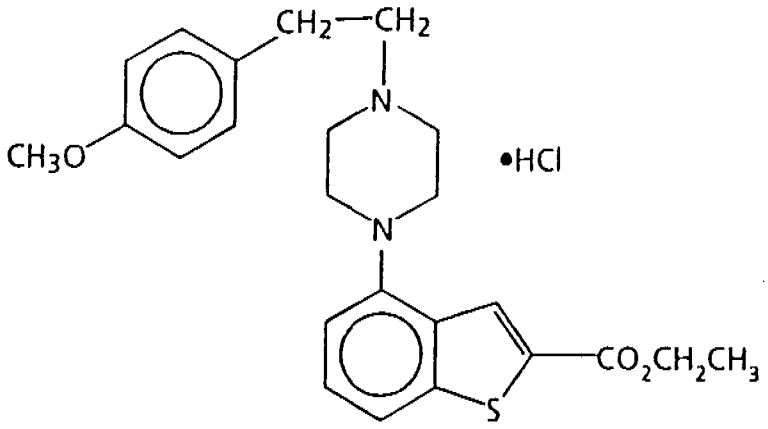
IC_{50} = 1 nM ($5HT_{1A}$ sitomisaffiniteetti)

IC_{50} = 3 nM ($5HT_{1D}$ sitomisaffiniteetti)

Anal. lask. $C_{22}H_{25}N_3OS \cdot HCl \cdot 0,32\ CH_3OH \cdot 0,57\ H_2O$:lle: C, 61,42; H, 6,56; N, 9,63.

Todettu: C, 61,72; H, 6,53; N, 9,72.

Esimerkki 30



Etyyli-4-[4-[2-(4-metoksifenyyli)etyyli]-1-piperatsinyyli]bentso[b]tiofeeni-2-karboksylaatti monovetykloridin valmistus

Kaavio II, kohta A; Analogisella tavalla esimerkin 6 kanssa valmistetaan otsikon yhdiste (0,56 g, uudelleenkiteytetty 10 ml:sta metanolia ja 50 ml:sta asetonitriiliä) valkoisena kiinteänä aineena, sp. 249 - 251 °C, etyyli-4-(1-piperatsinyyli)bentso[b]tiofeeni-2-karboksylaatti monovetykloridista (5,04 g, 15,4 mmol, valmistettu esimerkissä 5), 4-metoksifenetyylibromidista (3,45 g, 16,2 mmol) ja natriumbikarbonaatista (2,59 g, 30,8 mmol); ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 11,26 (1H, leveä s), 8,11 (1H, s), 7,76 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,50 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,23 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,08 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,93 (1H, d, J = 8,7 Hz), 4,37 (2H, q, J = 7,1 Hz), 3,75 (3H, s), 3,62 (4H, m), 3,36 (6H, m), 3,09 (2H, m), 1,35 (3H, t, J = 7,1 Hz); ^{13}C-NMR (DMSO-d_6) δ 161,86, 158,11, 148,24, 142,80, 132,59, 131,95, 129,67, 128,76, 128,32, 127,80, 117,96, 114,06, 113,66, 61,47, 56,48, 55,02, 51,05, 48,79, 28,41, 14,14; IR (KBr) 1 709, 1 515, 1 449, 1 284, 1 246 cm^{-1}; CI/MS (CH_4) 425(100 %).

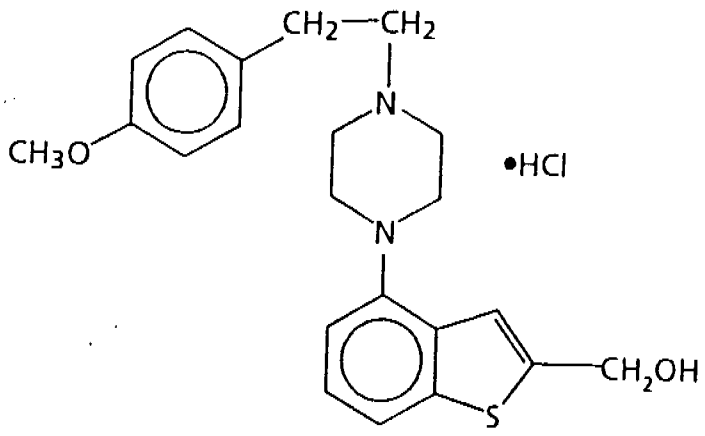
IC_{50} = 74 nM ($5HT_{1A}$ sitomisaffiniteetti)

IC_{50} = 73 nM ($5HT_{1D}$ sitomisaffiniteetti)

Anal. lask. $C_{24}H_{28}N_2O_3S \cdot HCl \cdot 0,25\ H_2O$:lle: C, 61,92; H, 6,40; N, 6,02.

Todettu: C, 62,07; H, 6,37; N, 6,15.

Esimerkki 31



4-[4-[2-(4-metoksifenyyli)etyyli]-1-piperatsinyyli]bentso[b]tiofeeni-2-metanoli monovetykloridin valmistus

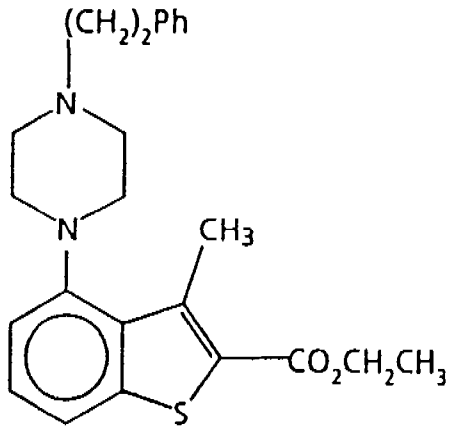
Kaavio I, kohta D; Analogisella tavalla esimerkin 2 kanssa valmistetaan otsikon yhdiste (0,69 g, uudelleenkiteytetty 25 ml:sta metanolia ja 5 ml:sta asetonitriiliä) heikosti sinivihreinä kiteinä, sp. 236,5 - 238 °C, etyyli-4-[4-[2-(4-metoksifenyyli)etyyli]-1-piperatsinyyli]bentso[b]tiofeeni-2-karboksylaatista (1,30 g, 3,06 mmol, valmistettu esimerkissä 30) ja litiumalumiinihydridistä (0,23 g, 6,12 mmol); ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 11,01 (1H, leveä s), 7,62 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,27 (4H, m), 6,90 (3H, m), 5,67 (1H, m), 4,76 (2H, s), 3,75 (3H, s), 3,68 (2H, m), 3,58 (2H, m), 3,31 (6H, m), 3,07 (2H, m); ^{13}C-NMR (DMSO-d_6) δ 158,14, 146,66, 146,09, 140,26, 133,24, 129,71, 124,60, 117,12, 117,61, 114,09, 112,58, 58,91, 56,49, 55,06, 51,28, 48,38, 28,49; IR (KBr) 1 514, 1 463, 1 258, 1 250, 1033 cm^{-1}; CI/MS (CH_4) 383(95 %), 365(100 %).

IC_{50} = 1 nM ($5HT_{1A}$ sitomisaffiniteetti)

IC_{50} = 2 nM ($5HT_{1D}$ sitomisaffiniteetti)

Anal. lask. $C_{22}H_{26}N_2O_2S \cdot HCl$:lle: C, 63,07; H, 6,51; N, 6,68.
Todettu: C, 62,84; H, 6,52; N, 6,79.

Esimerkki 32



Etyyli-4-[4-(2-fenyylietyyli)-1-piperatsinyyli]-bentso[b]tiofeeni-3-metyyli-2-karboksylaatin valmistus

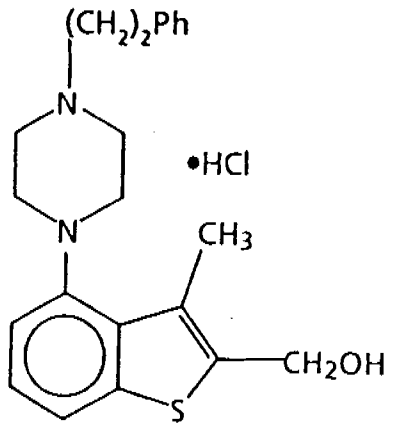
Kaavio I, kohta D; Analogisella tavalla esimerkin 1 kohdan A kanssa valmistetaan 4-(2-fenyylietyyli)-1-(3-fluori-2-asetyyli-1-fenyyli)piperatsiini (4,60 g) keltaisina kiteinä, sp. 89 - 90 °C, 2,6-difluoriasetofenonista (6,91 g, 32,0 mmol), 1-bentsyylipiperatsiinista (6,63 ml, 38,4 mmol), kaliumkarbonaatista (5,3 g, 38,4 mmol) ja N,N-dimetyyliformamidista (9 ml); ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,34 - 7,19 (6H, m), 6,87 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,78 (1H, t, J = 8,0 Hz), 3,04 (4H, m), 2,86 - 2,80 (2H, m), 2,68 - 2,62 (6H, m), 2,58 (3H, s); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ 201,31, 160,43, 157,14, 151,67, 151,58, 140,12, 131,11, 130,97, 128,66, 128,40, 126,10, 114,97, 114,92, 110,63, 110,33, 60,32, 53,36, 52,89, 33,59, 31,53; ^{19}F NMR ($CDCl_3$) δ -117,139 (leveä t, J = 37 Hz); IR (KBr) 2 812, 1 690, 1 607, 1 455, 1 257, 1133, 992, 795, 758, 708 cm^{-1}; CI/MS (CH_4) 327(100 %), 235(67 %).

Anal. lask. $C_{20}H_{23}FN_2O$:lle: C, 73,59; H, 7,10; N, 8,58.
Todettu: C, 73,46; H, 7,19; N, 8,61.

Kaavio I, kohta B; Analogisella tavalla esimerkin 1 kohdan B kanssa valmistetaan otsikon yhdiste (1,01 g) keltaisina kiinteänä aineena, sp. 92,5 - 94,5 °C, 4-(2-fenyylietyyli)-1-(3-fluori-2-asetyyli-1-fenyyli)piperatsiinista (4,83 g, 14,8 mmol), kuivasta N,N-dimetyyliformamidista (50 ml), etyyli-2-merkaptoasetaatista (2,76 ml, 23,0 mmol) ja natriumhydridistä (0,92 g 60-%:ista öljydispersiota, 23 mmol); ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,52 (1H, dd, J = 1,0, 7,9 Hz), 7,38 - 7,19 (6H), 7,08 (1H, dd, J = 0,7, 7,7 Hz), 4,38 (2H, q, J = 7,1 Hz), 3,15 (2H, m), 3,12 (3H, s), 3,02 (4H, m), 2,51 (2H, m), 1,41 (3H, t, J = 7,1 Hz); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ 163,59, 152,29, 142,66, 142,61, 140,25, 134,09, 128,78, 128,76, 128,71, 128,42, 127,43, 126,09, 125,94, 118,36, 115,07, 60,97, 60,53, 53,69, 53,11, 33,71, 15,99, 14,34; CI/MS (CH_4) 409(100 %), 317(62 %).

Anal. lask. $C_{24}H_{28}N_2O_2S_2$:lle: C, 70,56; H, 6,91; N, 6,86.
Todettu: C, 70,75; H, 7,18; N, 6,56.

Esimerkki 33



4-[4-(2-fenyylietyyli)-1-piperatsinyyli]bentso[b]-tiofeeni-3-metyyli-2-metanoli monovetykloridi 0,5 hydraatin valmistus

Kaavio I, kohta D; Analogisella tavalla esimerkin 2 kanssa valmistetaan otsikon yhdiste (0,75 g) valkoisena kiinteänä aineena, sp. 254 - 256 °C, etyyli-4-[4-(2-fenyy-

lietyyli)-1-piperatsinyyli]bentso[b]tiofeeni-3-metyyli-2-karboksylaatista (950 mg, 2,33 mmol, valmistettu esimerkissä 32) ja litiumalumiinihydridistä (177 mg, 4,6 mmol); ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 11,42 (1H, leveä s), 7,67 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,39 - 7,23 (6H), 7,09 (1H, d, J = 7,5 Hz), 5,62 (1H, leveä s), 4,73 (2H, s), 3,65 (2H, m), 3,43 - 3,20 (10H), 3,18 - 3,12 (2H, m), 2,61 (3H, s); ^{13}C-NMR (DMSO-d_6) δ 148,03, 140,85, 139,89, 137,14, 134,30, 128,62, 126,74, 126,12, 124,04, 119,27, 115,03, 57,13, 56,35, 51,02, 29,29, 13,72; IR (KBr) 3376, 1456, 1153, 957, 746, 702 cm^{-1}; CI/MS (CH_4) 367(85 %), 349(100 %), 275(60 %).

IC_{50} = 9 nM ($5HT_{1A}$ sitomisaffiniteetti)

IC_{50} = 31 nM ($5HT_{1D}$ sitomisaffiniteetti)

Anal. lask. $C_{22}H_{26}N_2OS \cdot HCl \cdot 0,5\ H_2O$:lle: C, 64,15; H, 6,87; N, 6,80.

Todettu: C, 63,81; H, 6,85; N, 6,68.

Esimerkki 34

Etyyli-4-[(4-propyyli)-1-piperatsinyyli]bentso[b]-tiofeeni-2-karboksylaatti vetykloridi

Sekoitettuun etyyli-4-(1-piperatsinyyli)bentso[b]-tiofeeni-2-karboksylaatti vetykloridin (3,27 g, 10,0 mmol) liuokseen kuivassa dimetyyliformamidissa käyttäen typpiatmosfääriä lisätään natriumbikarbonaatti (1,68 g, 20,0 mmol) ja 1-bromipropaani (1,36 ml, 15 mmol). 24 tunnin kuluttua 20 °C:ssa reaktioseosta kuumennetaan 60 °C:ssa 4 tuntia, sitten jäähdytetään, käsitellään vedellä (75 ml) ja uutetaan eetterillä (2 x 100 ml). Yhdistetyt uutteet pestään vedellä (50 ml), sitten suolaliuoksella (50 ml), kuivataan magnesiumsulfaatti/natriumsulfaatilla ja väkevöidään tyhjössä. Kromatografiasta saadaan komponentti, jolla on R_f = 0,2, keltaoranssina öljynä, joka kiinteytyy seistessään (2,85 g). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 8,12 (1H, d, J = 0,7 Hz), 7,48 (1H, dd, J = 0,8, 8,1 Hz), 7,36 (1H, ilm. t, J = 7,9 Hz), 6,89 (1H, dd, J = 0,7, 7,5 Hz), 4,41 (2H, q, J =

7,1 Hz), 3,20 (4H, m), 2,71 (4H, m), 2,45 - 2,40 (2H, m), 1,62 - 1,54 (2H, m), 1,42 (3H, t, J = 7,1 Hz), 0,95 (3H, t, J = 7,1 Hz) ppm. ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 162,91, 150,20, 143,75, 133,33, 131,87, 128,61, 127,87, 116,79, 112,64, 61,48, 60,71, 53,47, 52,37, 20,05, 14,33, 11,97 ppm. IR (KBr): 2 959, 1 713, 1 252, 1 235, 1 180, 1 155, 1 070, 754 cm^{-1}; CIMS (metaani): 333(100 %), 332(71 %).

Anal. lask. $C_{18}H_{24}N_2O_2S$:lle: C, 65,03; H, 7,28; N, 8,43.
Todettu: C, 65,28; H, 7,23; N, 8,56.

Sulamispiste: 57 - 61 °C.

Osa (0,50 g, 1,5 mmol) liuotetaan etanoliin (20 ml) ja käsitellään 1,0 M vesipitoisella kloorivetyhapolla (0,55 ml) ja väkevöidään tyhjössä vaalean keltaiseksi kiinteäksi aineeksi. Tämä trituroidaan asetonitriilillä ja kuivataan tyhjössä, jolloin saadaan otsikon yhdiste (0,43 g). ^{1}H-NMR (d_6-DMSO): 11,14 (1H, leveä s), 8,10 (1H, s), 7,76 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,50 (1H, ilm. t, J = 8,0 Hz), 7,06 (1H, d, J = 7,5 Hz), 4,37 (2H, q, J = 7,0 Hz), 3,61 - 3,51 (4H), 3,34 (8H, m), 3,10 (2H, m), 1,79 (2H, m), 1,35 (3H, t, J = 7,1 Hz), 0,95 (3H, t, J = 7,3 Hz) ppm. ^{13}C-NMR (d_6-DMSO): 161,88, 148,27, 142,81, 132,60, 131,95, 128,34, 127,85, 117,97, 113,63, 61,50, 57,01, 50,94, 48,71, 16,58, 14,17, 10,97 ppm. IR (KBr): 3 428, 2 969, 2 582, 2 515, 1 717, 1 462, 1 251, 754 cm^{-1}. CIMS (metaani): 333 (100 %), 332 (71 %). IC_{50} = 104 nM (5-HT_{1A} sitomisaffiniteetti).

IC_{50} = 416 nM (5-HT_{1D} sitomisaffiniteetti)

pA_2 = 6,78 (12 %) (5-HT_1-kaltaisen välittämän supistumisen estäminen koiran jalkavarren iholaskimossa)

Anal. lask. $C_{18}H_{24}N_2O_2S \cdot HCl$:lle: C, 58,60; H, 6,83; N, 7,59.
Todettu: C, 58,56; H, 6,94; N, 7,47.

Sulamispiste: 242 - 244 °C (hajoaa).

Esimerkki 35

4-[(4-propyyli)-1-piperatsinyyli]bentso[b]tiofeeni-2-metanoli vetykloridi

Magneettisesti sekoitettuun etyyli-4-[(4-propyyli)-1-piperatsinyyli]bentso[b]tiofeeni-2-karboksylaatin (1,10 g, 3,30 mmol, esimerkki 34) liuokseen vedettömässä tetrahydrofuraanissa (33 ml) käyttäen typpeä lisätään litiumalumiinihydridi (0,150 g, 3,96 mmol). Kolmen tunnin kuluttua 20 °C:ssa reaktioseosta käsitellään varovasti ja peräkkäin vedellä (0,15 ml), 10-%:isella vesipitoisella natriumhydroksidilla (0,22 ml) ja vedellä (0,45 ml). Karkean suodatinpaperin läpi suodattamisen jälkeen suodosta käsitellään vedellä (50 ml) ja uutetaan 20:80 2-propanoli:dikloorimetaani-seoksella (3 x 50 ml). Uutteet kuivataan (natriumsulfaatti) ja väkevöidään tyhjössä märäksi kiinteäksi aineeksi, joka trituroitiin asetonitriilillä, jolloin saatiin luonnonvalkoinen kiinteä aine (0,72 g). Tämä kiinteä aine liuotettiin etanoliin (20 ml), käsiteltiin 1,0 M vesipitoisella kloorivetyhapolla, väkevöitiin tyhjössä, väkevöitiin uudelleen etanolista (20 ml), sitten 4:1 asetonitriili:etanolista (20 ml), ja saatu kiinteä aine trituroitiin asetonitriilillä, jolloin saatiin otsikon yhdiste valkoisena kiinteänä aineena (0,73 g). ^{1}H-NMR (d_6-DMSO): 11,12 (1H, leveä s), 7,62 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,31 (1H, s), 7,27 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,93 (1H, d, J = 7,6 Hz), 5,70 (1H, leveä s), 4,75 (2H, s), 3,59 (2H, leveä d, J = 8,6 Hz), 3,50 (2H, leveä d, J = 8,6 Hz), 3,27 (4H, m), 3,11 (2H, m), 1,79 (2H, m), 0,96 (3H, t, J = 7,2 Hz) ppm. ^{13}C-NMR (d_6-DMSO): 146,63, 146,10, 140,27, 133,23, 124,61, 117,77, 117,60, 112,52, 58,84, 56,94, 51,08, 48,27, 16,60, 10,98 ppm. IR (KBr): 3 250, 1 570, 1 462, 1418, 1012, 964, 777 cm^{-1}. CIMS (metaani): 291 (83 %), 290 (100 %), 273 (100 %), 261 (60 %).

IC_{50} = 34 nM (5-HT_{1A} sitomisaffiniteetti).

IC_{50} = 66 nM (5-HT_{1D} sitomisaffiniteetti)

Anal. lask. $C_{16}H_{22}N_2OS \cdot HCl$:lle: C, 58,79; H, 7,09; N, 8,57.
Todettu: C, 58,85; H, 7,14; N, 8,56.

Sulamispiste: 221 - 223 °C.

Esimerkki 36

4-[4-(2-fenyylietyyli)-1-piperatsinyyli]bentso[b]-tiofeeni-2-(N-etyyli)karboksamidi vetykloridi

Otsikon yhdiste tehtiin seuraten esimerkin 10 menetelmää ja mittakaavaa paitsi, että käytettiin etyyliamiinivetykloridia amiinina. Kromatografiasta käyttäen etyyliasetaattia saatiin komponentti, jolla on R_f = 0,4 (juova), joka eristettiin hieman kellertävänä aineena (1,17 g). Tämä muutettiin vetykloridisuolaksi liuottamalla etanoliin (50 ml), käsittelemällä 1,0 M vesipitoisella kloorivetyhapolla, väkevöimällä tyhjössä, sitten väkevöimällä uudelleen asetonitriilistä (3 x 50 ml), mikä aiheutti otsikon tuotteen saostumisen. Tuotetta kuivattiin tyhjössä 60 °C:ssa 8 tuntia (1,21 g). ^{1}H-NMR (d_6-DMSO): 11,32 (1H, leveä s), 9,03 (1H, m), 8,19 (1H, s), 7,68 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,42 - 7,26 (6H), 7,00 (1H, d, J = 7,6 Hz), 3,73 (2H, m), 3,63 (2H, leveä d), 3,47 - 3,31 (9H), 3,17 (2H, m), 1,17 (3H, t, J = 7,2 Hz) ppm. ^{13}C-NMR (d_6-DMSO): 161,13, 147,54, 141,61, 139,18, 137,02, 133,16, 128,67, 126,85, 126,82, 122,15, 117,56, 112,92, 56,08, 51,27, 48,39, 34,01, 29,38, 14,92 ppm. IR (KBr): 3 432, 3 271, 2 378, 1 647, 1 458, 1 439, 1 283, 959, 752 cm^{-1}. CIMS (metaani): 394 (100 %), 302 (45 %).

Anal. lask. $C_{23}H_{27}N_3OS \cdot HCl$:lle: C, 64,25; H, 6,56; N; 9,77.
Todettu: C, 64,05; H, 6,70; N, 9,63.

Esimerkki 37

4-[4-(2-fenyylietyyli)-1-piperatsinyyli]bentso[b]-tiofeeni-2-(O-metyyli)metanoli vetykloridi

Sekoitettuun4-[4-(2-fenyylietyyli)-1-piperatsinyyli]bentso[b]tiofeeni-2-metanolin (725 mg, 2,06 mmol) sus-

pensioon vedettömässä dimetyyliformamidissa (10 ml) käyttäen typpeä lisätään natriumhydridi (60-%:inen öljydispersiossa, pesemätön, 124 mg, 3,1 mmol). 10 minuutin kuluttua lisätään metyylijodidi (0,145 ml, 2,3 mmol). 30 minuuttia myöhemmin reaktio vaimennetaan lisäämällä veteen (80 ml) ja uutetaan eetterillä (1,0 ml). Uute pestään vedellä (50 ml), sitten suolaliuoksella (50 ml), sitten kuivataan magnesiumsulfaatti/natriumsulfaatilla ja väkevöidään tyhjössä kiinteäksi aineeksi. Kromatografiasta (50:50 etyyliasetaatti:heksaani) saadaan komponentti, jolla on R_f = 0,5, joka eristetään hieman lasimaisena kiinteänä aineena (630 mg). Tämä muutetaan vetykloridisuolaksi väkevöimällä liuos, jonka muodostaa 600 mg tätä tuotetta etanolissa (20 ml) ja 1,0 M kloorivetyhapossa (1,9 ml), tyhjössä. Uudelleenkiteytyksestä asetonitriilistä saadaan otsikon yhdiste vaalean keltaisena kiinteänä aineena (455 mg). ^{1}H-NMR (d_6-DMSO): 11,44 (1H, leveä s), 7,62 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,43 (1H, d, J = 0,6 Hz), 7,40 - 7,28 (7H), 6,97 (1H, d, J = 7,2 Hz), 4,71 (2H, d, J = 0,6 Hz), 3,70 (2H, leveä d), 3,55 (2H, leveä d), 3,43 - 3,27 (9H), 3,17 (2H, m) ppm. ^{13}C-NMR (d_6-DMSO): 146,35, 141,33, 140,74, 137,06, 132,93, 128,67, 128,65, 126,80, 125,14, 120,49, 117,60, 112,74, 68,85, 57,41, 56,12, 51,13, 48,36, 29,28 ppm. IR (KBr): 3 437, 2 434, 1 464, 1 370, 1 132, 1 092, 963, 702 cm^{-1}. CIMS (metaani): 367 (100 %), 366 (74 %), 335 (86 %), 275 (86 %).

IC_{50} = 5 nM (5-HT_{1A} sitomisaffiniteetti).

IC_{50} = 9 nM (5-HT_{1D} sitomisaffiniteetti)

pA_2 = 8,03 (0 %) (5-HT_1-kaltaisen välittämän supistumisen estäminen koiran jalkavarren iholaskimossa)

Anal. lask. $C_{22}H_{26}N_2OS \cdot HCl$:lle: C, 65,57; H, 6,75; N, 6,95.

Todettu: C, 65,84; H, 6,73; N, 7,07.

Sulamispiste: 235 - 237 °C.

Esimerkki 38

4-[4-propyyli-1-piperatsinyyli]bentso[b]tiofeeni-2-[N-metyyli]karboksamidi vetykloridi 0,4 hydraatti

Otsikon yhdiste valmistetaan seuraten esimerkin 10 menetelmää ja mittakaavaa (3,3 ml esteriä) paitsi, että käytetään metyyliamiinivetykloridia amiinina ja etyyli-4-[4-propyyli-1-piperatsinyyli]bentso[b]tiofeeni-2-karboksylaattia lähtöaine-esterinä. Uuttokäsittely suoritetaan käyttäen 20:80 2-propanoli:dikloorimetaania. Kromatografiasta käyttäen 20:80 etanoli:etyyliasetaattia saadaan komponentti, jolla on R_f = 0,2 (juova), joka eristetään hieman kellertävänä kiinteänä aineena (0,96 g). Tämä muutetaan vetykloridisuolaksi liuottamalla etanoliin (50 ml), käsittelemällä 1,1 ekvivalentilla 1,0 M vesipitoista kloorivetyhappoa, väkevöimällä tyhjössä, sitten väkevöimällä uudelleen asetonitriilistä (3 x 50 ml). Uudelleenkiteytyksestä etanoli/asetonitriilistä asetonitriilillä trituroimisen ja tyhjökuivauksen kanssa 70 °C:ssa 8 tuntia saadaan otsikon tuote valkoisina kiteinä (1,03 g). ^{1}H-NMR (d_6-DMSO): 10,96 (1H, leveä), 8,98 (1H, m), 8,19 (1H, m), 7,67 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,39 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,98 (1H, d, J = 7,7 Hz), 3,61 (4H, ilm. t, J = 12 Hz), 3,37 - 3,24 (4H), 3,14 (2H, m), 2,83 (3H, m), 1,80 (2H, m), 0,96 (3H, t, J = 7,4 Hz) ppm. ^{13}C-NMR (d_6-DMSO): 161,77, 161,69, 147,50, 141,55, 138,87, 138,81, 133,09, 126,85, 122,27, 117,50, 112,80, 56,92, 51,20, 26,20, 16,67, 10,97 ppm. IR (KBr): 3 441, 3 270, 1 640, 1 626, 1 551, 972 cm^{-1}. CIMS (metaani): 318 (100 %), 317 (40 %).

Anal. lask. $C_{17}H_{23}N_3OS \cdot HCl$ 0,4 H_2O:lle: C, 56,54; H, 6,92; N, 11,64.

Todettu: C, 56,71; H, 7,05; N, 11,55.

Esimerkki 39

4-[4-metyyli-1-piperatsinyyli]bentso[b]tiofeeni-2-metanoli vetykloridi

Sekoitettua 4-[4-metyyli-1-piperatsinyyli]bentso-[b]tiofeeni-2-karboksylaatin (1,04 g, 3,20 mmol) liuosta kuivassa tetrahydrofuraanissa (32 ml) käyttäen typpeä käsitellään litiumalumiinihydridillä (242 mg, 6,4 mmol). Yhden tunnin kuluttua lisätään vesi (30 ml), natriumkloridi ja 20:80 2-propanoli:dikloorimetaani (60 ml), ja reaktioseosta sekoitetaan 1 tunti. Reaktioseosta uutetaan vielä 2 erällä 2-propanoli:dikloorimetaania, kuivataan natriumsulfaatilla ja väkevöidään. Kromatografiasta 0:50:50, sitten 5:50:50 dietyyliamiini:etanoli:etyyliasetaatilla saadaan öljy, joka kiinteytyy yön yli (0,75 g). Uudelleenväkevöinnistä etanolista useita kertoja, minkä jälkeen liuottamisesta etanoliin (30 ml), käsittelystä 1,0 M kloorivetyhapolla (3 ml) ja väkevöinnistä tyhjössä saadaan otsikon yhdiste. Uudelleenkiteytyksestä asetonitriili:metanolista saadaan valkoinen kiinteä aine (0,66 g). ^{1}H-NMR (d_6-DMSO): 11,19 (1H, leveä s), 7,62 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,31 (1H, d, J = 0,9 Hz), 7,26 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,94 (1H, dd, J = 0,7, 7,6 Hz), 5,70 (1H, leveä m), 4,75 (3H, s), 3,54 - 3,15 (8H), 2,85 (3H, s) ppm. ^{13}C-NMR (d_6-DMSO): 146,60, 146,08, 140,25, 133,25, 124,59, 117,75, 117,59, 112,60, 58,85, 52,69, 48,37, 42,02 ppm. IR (KBr): 3327, 2444, 1570, 1456, 1248, 1014, 781 cm^{-1}. CIMS (metaani): 263 (62 %), 262 (70 %), 245 (100 %).

IC_{50} = 16 nM (5-HT_{1D} sitomisaffiniteetti)

Anal. lask. $C_{14}H_{18}N_2OS \cdot HCl$:lle: C, 56,27; H, 6,41; N, 9,37.
Todettu: C, 56,15; H, 6,43; N, 9,34.

Sulamispiste: 204 - 205 °C.

Esimerkki 40

4-[4-(2-fenyylietyyli)-1-piperatsinyyli]bentso[b]-tiofeeni-2-(N-metyyli-N-metoksi)karboksamidi vetykloridi

Otsikon yhdiste valmistetaan seuraten esimerkin 10 menetelmää ja mittakaavaa paitsi, että käytetään 5 ekvivalenttia N,O-dimetyylihydroksyyliamiinivetykloridia amiinina 5 ekvivalentin kanssa trimetyylialumiinia ja käyttäen tetrahydrofuraania liuottimena. Reaktioseosta sekoitetaan 22 tuntia n. 20 °C:ssa. Kromatografiasta käyttäen 50:50, sitten 0:100 heksaani:etyyliasetaattia saadaan komponentti, jolla on R_f = 0,4 (etyyliasetaatti), joka eristettiin hieman kellertävänä kiinteänä aineena (0,88 g). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 8,33 (1H, d, J = 0,7 Hz), 7,51 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,37 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,35 - 7,20 (5H), 6,91 (1H, dd, J = 0,7, 7,7 Hz), 3,84 (3H, s), 3,44 (3H, s), 3,26 (4H, m), 2,92 - 2,71 (8H) ppm. ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 162,61, 149,83, 144,30, 132,35, 131,07, 129,70, 128,68, 128,38, 127,52, 126,04, 116,34, 112,32, 61,85, 60,48, 53,43, 52,27, 33,60, 33,13 ppm. IR (KBr): 3 009, 2 940, 2 824, 1 620, 1 454, 1 383 cm^{-1}. CIMS (metaani): 410 (100 %), 318 (48 %).

Anal. lask. $C_{23}H_{27}N_3O_2S$:lle: C, 67,45; H, 6,65; N, 10,26.
Todettu: C, 67,05; H, 6,62; N, 10,12.

Sulamispiste: 130 - 131 °C.

Tämä muutettiin vetykloridisuolaksi liuottamalla etanoliin, käsittelemällä 1,0 M vesipitoisella vetykloridisuolalla, väkevöimällä tyhjössä, sitten uudelleenväkevöimällä kuumasta etanolista hitaalla väkevöinnillä käyttäen typpivirtausta, jolloin saadaan valkoinen kiinteä aine (0,83 g). ^{1}H-NMR (d_6-DMSO): 11,45 (1H, leveä s), 8,13 (1H, leveä s), 7,73 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,46 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,41 - 7,26 (5H), 7,05 (1H, d, J = 7,5 Hz), 3,84 (3H, s), 3,72 (2H, leveä d, J = 11,1 Hz), 3,59 (2H, leveä d, J = 11,2 Hz), 3,47 - 3,28 (9H), 3,17 (2H, m) ppm.

^{13}C-NMR (d_6-DMSO): 161,09, 147,81, 143,24, 137,10, 132,24, 131,75, 128,66, 127,91, 127,75, 126,79, 117,49, 113,18, 61,81, 56,23, 51,06, 48,77, 32,85, 29,27 ppm. IR (KBr): 3 437, 2 934, 2 425, 1 632, 1 458, 1 379, 966 cm^{-1}. CIMS (metaani): 410 (100 %), 380 (40 %), 18 (40 %).

IC_{50} = 2,4 nM (5-HT_{1A} sitomisaffiniteetti).

IC_{50} = 16 nM (5-HT_{1D} sitomisaffiniteetti)

pA_2 = 8,50 (3 %) (5-HT_1-kaltaisen välittämän supistumisen estäminen koiran jalkavarren iholaskimossa)

Anal. lask. $C_{23}H_{27}N_3O_2S \cdot HCl$:lle: C, 61,94; H, 6,33; N, 9,42. Todettu: C, 62,03; H, 6,41; N, 9,43.

Sulamispiste: 250 - 252 °C (haj.).

Esimerkki 41

2-[4-[4-(2-fenyylietyyli)-1-piperatsinyyli]bentso-[b]tiofeeni-2-]-(2-propanoli) vetykloridi hemihydraatti

Sekoitettuun etyyli-4-[4-(2-fenyylietyyli)-1-piperatsinyyli]bentso[b]tiofeeni-2-karboksylaatin (1,24 g, 3,14 mmol) liuokseen vedettömässä tetrahydrofuraanissa (15 ml) 0 °C:ssa käyttäen typpeä lisätään 3 M metyylimagnesiumkloridi tetrahydrofuraanissa (2,2 ml). Viiden minuutin kuluttua reaktioseoksen annetaan lämmetä n. 20 °C:seen. Kuuden tunnin kuluttua lisätään vesi (100 ml), ja reaktioseosta uutetaan dikloorimetaanilla (2 x 100 ml). Uutteet kuivataan natriumsulfaatilla, väkevöidään tyhjössä öljyksi ja kromatografoidaan 50:50 etyyliasetaatti:heksaaneilla. Vetykloridisuola muodostetaan liuottamalla asetonitriiliin (50 ml) ja käsittelemällä 1,1 ekvivalentilla 1,0 M kloorivetyhappoa, mikä aiheuttaa vetykloridin saostumisen valkoisena kiinteänä aineena (0,865 g). ^{1}H-NMR (d_6-DMSO): 11,37 (1H, leveä s), 7,58 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,40 - 7,19 (7H), 6,95 (1H, d, J = 7,7 Hz), 5,65 (1H, s), 3,69 (2H, leveä m), 3,54 - 3,12 (10H), 1,59 (s, 6H) ppm. ^{13}C-NMR (d_6-DMSO): 156,56, 146,01, 139,69, 137,11, 133,63,

128,68, 128,65, 126,77, 124,33, 117,49, 115,13, 112,50, 70,46, 56,22, 51,22, 48,41, 39,51, 32,17 ppm. IR (KBr): 3 389, 2 972, 2 558, 1 570, 1 456, 959 cm^{-1}. CIMS (metaani): 381 (100 %), 363 (100 %), 289 (75 %).

IC_{50} = 4 nM (5-HT_{1A} sitomisaffiniteetti).

IC_{50} = 16 nM (5-HT_{1D} sitomisaffiniteetti)

pA_2 = 7,44 (16 %) (5-HT_1-kaltaisen välittämän supistumisen estäminen koiran jalkavarren iholaskimossa)

Anal. lask. $C_{23}H_{28}N_2OS \cdot HCl \cdot 0,5\ H_2O$:lle: C, 64,72; H, 7,08; N, 6,56.

Todettu: C, 64,84; H, 7,05; N, 6,50.

Sulamispiste: 193 - 195 °C.

Esimerkki 42

1-[4-(4-fenetyyli-1-piperatsin-1-yyli)bentso[b]tiofen-2-yyli]etanoni vetykloridi

4-[4-(2-fenyylietyyli)-1-piperatsinyyli]bentso[b]-tiofeeni-2-(N-metyyli-N-metoksi)karboksamidin (esimerkki 40, 2,15 g, 5,25 mmol) liuokseen kuivassa tetrahydrofuraanissa (25 ml) 0 °C:ssa käyttäen typpeä lisätään 3,0 M metyylimagnesiumkloridi tetrahydrofuraanissa (3,5 ml). Kullanruskea sakka muodostuu. 0,5 tunnin kuluttua poistetaan kylmä haude. Yhteensä 3 tunnin kuluttua reaktioseos tehdään happamaksi 1,0 M vesipitoisella kloorivetyhapolla, sekoitetaan 0,33 tuntia, tehdään emäksiseksi kylläisellä vesipitoisella natriumbikarbonaatilla, ja uutetaan dikloorimetaanilla (2 x 100 ml). Natriumsulfaatilla kuivauksen ja tyhjössä väkevöinnin jälkeen keltainen tuote kromatografoidaan 50:50, sitten 100:0 etyyliasetaatti:heksaaneilla eristäen komponentti, jolla on R_f 0,3 ensimmäisessä systeemissä. Tämä keltainen kiinteä aine on otsikon yhdisteen vapaa amiini (1,90 g). CIMS (metaani): 365 (100 %), 273 (43 %).

Anal. lask. $C_{22}H_{24}N_2OS$:lle: C, 72,49; H, 6,64; N, 7,69.

Todettu: C, 72,22; H, 6,70; N, 7,58.

Sulamispiste: 131 - 132 °C.

Edellä saadun 0,94 g:n erä liuotetaan etanoliin (50 ml), käsitellään 1,0 M kloorivetyhapolla (2,3 ml), väkevöidään tyhjössä, uudelleenväkevöidään asetonitriilistä (2 x 50 ml) ja kuivataan tyhjössä 70 °C:ssa 9 tunnin ajan, jolloin saadaan otsikon yhdiste (0,98 g). ^{1}H-NMR (d_6-DMSO): 11,19 (1H, leveä s), 8,22 (1H, s), 7,74 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,49 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,41 - 7,26 (5H), 7,07 (1H, d, J = 7,5 Hz), 3,74 - 3,62 (4H), 3,51 - 3,27 (6H), 3,17 (2H, m), 2,71 (3H, s) ppm. ^{13}C-NMR (d_6-DMSO): 192,45, 148,69, 143,19, 142,49, 137,01, 133,12, 128,69, 128,34, 126,83, 117,99, 113,53, 56,14, 51,12, 48,67, 29,34, 26,66 ppm. IR (MBr): 3 435, 2 922, 2 668, 1 460, 1 277, 962 cm^{-1}. CIMS (metaani): 365 (100 %), 273 (32 %).

IC_{50} = 22 nM (5-HT_{1D} sitomisaffiniteetti)

pA_2 = 7,87 (1 %) (5-HT_1-kaltaisen välittämän supistumisen estäminen koiran jalkavarren iholaskimossa)

Anal. lask. $C_{22}H_{24}N_2OS \cdot HCl$:lle: C, 65,90; H, 6,28; N, 6,99. Todettu: C, 65,79; H, 6,31; N, 7,34.

Sulamispiste: 269 - 272 °C (haj.).

Esimerkki 43

1-[4-(4-fenetyyli-1-piperatsin-1-yyli)bentso[b]tiofen-2-yyli]etanoli vetykloridi

Osittain liuenneeseen 1-[4-(4-fenetyyli-1-piperatsin-1-yyli)bentso[b]tiofen-2-yyli]etanoni vetykloridiin (0,92 g, 2,5 mmol, tuote esimerkistä 42) etanolissa (70 ml) lisätään natriumboorihydridi (0,19 g, 5,0 mmol). 0,33 tunnin kuluttua reaktioseos on kirkas ja homogeeninen. Reaktioseosta käsitellään 2 tunnin kuluttua kaatamalla veteen (10 ml), uuttamalla dikloorimetaanilla (3 x 75 ml) ja väkevöimällä natriumsulfaatilla kuivatut uutteet tyhjössä. Tuote (R_f 0,3 etyyliasetaatissa) liuotetaan asetonitriiliin (50 ml), käsitellään 1,0 M kloorivetyhapolla (2,5 ml), väkevöidään tyhjössä, sitten uudelleenväkevöi-

dään asetonitriili:metanolista, jolloin saadaan valkoinen kiinteä aine. Yhdeksän tunnin tyhjökuivauksen jälkeen 70 °C:ssa otsikon yhdiste eristetään valkoisena kiinteänä aineena (0,865 g). ^{1}H-NMR (d_6-DMSO): 11,48 (1H, leveä s), 7,61 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,40 - 7,23 (7H), 6,95 (1H, d, J = 7,6 Hz), 5,76 (1H, leveä s), 5,07 (1H, q, J = 6,2 Hz), 3,69 (2H, leveä d, J = 10,6 Hz), 3,53 (2H, m), 3,45 - 3,25 (6H), 3,17 (2H, m), 1,50 (3H, d, J = 6,4 Hz) ppm. ^{13}C-NMR (d_6-DMSO): 152,13, 146,05, 139,74, 137,10, 133,35, 128,67, 126,79, 124,47, 117,62, 116,20, 112,54, 64,86, 56,19, 51,18, 48,45, 48,24, 29,29, 25,68 ppm. IR (KBr): 3 351, 2 575, 2 554, 2 446, 1 570 cm^{-1}. CIMS (metaani): 367 (92 %), 349 (100 %), 275 (82 %).

IC_{50} = 0,5 nM (5-HT_{1A} sitomisaffiniteetti)

IC_{50} = 3 nM (5-HT_{1D} sitomisaffiniteetti)

Anal. lask. $C_{22}H_{26}N_2OS \cdot HCl$:lle: C, 65,57; H, 6,75; N, 6,95.
Todettu: C, 65,33; H, 6,81; N, 6,87.

Sulamispiste: 165 - 167 °C.

Esimerkki 44

4-[4-fenyylimetyyli-1-piperatsinyyli]bentso[b]tiofeeni-2-metoksimetyyli vetykloridi

4-[4-fenyylimetyyli-1-piperatsinyyli]bentso[b]tiofeeni-2-metanolin (2,33 g, 6,88 mmol) (esimerkistä 2) liuokseen kuivassa dimetyylisulfoksidissa (30 ml) käyttäen typpeä lisätään 60-%:inen natriumhydridi öljydispersiossa (0,413 g, 10,3 mmol). 0,16 tunnin kuluttua lisätään metyylijodidi (0,57 ml, 8,3 mmol). Yhden tunnin kuluttua lisätään vesi (100 ml), ja reaktioseosta uutetaan eetterillä (2 x 100 ml). Eetteriuutteet yhdistetään, pestään vedellä, sitten suolaliuoksella (50 ml kukin), sitten kuivataan magnesiumsulfaatilla ja väkevöidään tyhjössä viskoosiksi öljyksi. Kromatografiasta (50:50 etyyliasetaatti:heksaanit) saatiin komponentti, jolla on R_f 0,6, öljynä (1,84 g). Öljy liuotettiin asetonitriiliin (50 ml), käsiteltiin 1,0

M kloorivetyhapolla (2,5 ml) ja väkevöitiin tyhjössä, sitten uudelleenväkevöitiin asetonitriilistä (50 ml), jolloin saatiin otsikon yhdiste luonnonvalkoisena kiinteänä aineena (0,94 g). ^{1}H-NMR (d_6-DMSO): 11,57 (1H, leveä s), 7,74 - 7,71 (2H), 7,63 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,51 - 7,46 (3H), 7,42 (1H, s), 7,28 (1H, t, J = 7,9 Hz), 6,93 (1H, d, J = 7,7 Hz), 4,70 (2H, s), 4,42 (2H, leveä d, J = 5,3 Hz), 3,52 (2H, leveä d, J = 9,6 Hz), 3,43 - 3,24 (6H), 3,30 (3H, s) ppm. ^{13}C-NMR (d_6-DMSO): 146,37, 141,26, 140,74, 132,87, 131,58, 129,60, 129,46, 128,73, 125,11, 120,57, 117,54, 112,65, 68,83, 58,53, 57,38, 50,84, 48,15 ppm. IR (KBr): 3 432, 2 924, 2 532, 2 452, 1 126, 954 cm^{-1}. CIMS (metaani): 353 (100 %), 352 (99 %), 321 (87 %).

Anal. lask. $C_{21}H_{24}N_2OS \cdot HCl$:lle: C, 64,85; H, 6,48; N, 7,20.
Todettu: C, 65,05; H, 6,51; N, 7,36.

Sulamispiste: 216 - 218 °C.

Esimerkki 45

4-(1-piperatsinyyli)bentso[b]tiofeeni-2-metoksimetyyli vetykloridi hemihydraatti

Reaktio suoritetaan N-debentsyloinnilla kuten esimerkissä 5 käyttäen lähtöaineena 1,0 g 4-[4-fenyylimetyyli-1-piperatsinyyli]bentso[b]tiofeeni-2-metanolia, joka on valmistettu esimerkissä 44. Raaka tuote trituroidaan 35:65 etyyliasetaatti:heksaanilla, sitten kuumennetaan palautusjäähdyttäen 1:1 asetonitriili:metanolin seoksella (30 ml) ja suodatetaan liukenemattoman aineen poistamiseksi. Jäähdytyksestä, väkevöinnistä noin 10 ml:aan käyttäen typpivirtausta ja lisäämällä asetonitriiliä (20 ml) saatiin kullanruskea kiinteä aine. Neljän tunnin tyhjökuivauksen jälkeen 70 °C:ssa jäi jäljelle luonnonvalkoinen kiinteä aine (0,77 g). ^{1}H-NMR (d_6-DMSO): 9,55 (2H, leveä s), 7,63 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,48 (1H, d, J = 0,7 Hz), 7,29 (1H, t, J = 7,9 Hz), 6,94 (1H, dd, 0,7, 8,0 Hz), 5,49 (1H, leveä s), 4,71 (2H, leveä s), 3,33 (3H, s), 3,29 (8H, leveä

s) ppm. ^{13}C-NMR (d_6-DMSO): 146,92, 141,29, 140,77, 133,04, 125,14, 120,75, 117,53, 112,65, 68,85, 57,40, 48,46, 43,07 ppm. IR (KBr): 3434, 2930, 2818, 2795, 2712, 1454, 1375, 1253, 1136, 959 cm^{-1}. CIMS (metaani): 263 (96 %), 262 (70 %), 231 (100 %).

IC_{50} = 4 nM (5-HT_{1D} sitomisaffiniteetti)

Anal. lask. $C_{14}H_{18}N_2OS \cdot HCl \cdot 0,5\ H_2O$:lle: C, 54,62; H, 6,55; N, 9,10.

Todettu: C, 54,50; H, 6,29; N, 9,06.

Sulamispiste: 246 - 254 °C, tummenee >230 °C.

Esimerkki 46

4-[4-(2-(4-fluorifenyyli)etyyli)-1-piperatsinyyli]-bentso[b]tiofeeni-2-metoksimetyyli vetykloridi 0,2 hydraatti

Yhdiste valmistetaan kuten esimerkissä 44 paitsi, että 4-[4-[2-(4-fluorifenyyli)etyyli]-1-piperatsinyyli]-bentso[b]tiofeeni-2-metanolia (1,48 g, 4 mmol) käytetään lähtöainealkoholina. Raaka tuote kromatografoidaan 50:50 etyyliasetaatti:heksaaneissa (R_f 0,6), jolloin saadaan keltainen kiinteä aine (1,10 g), josta osa (1,02 g) liuotetaan asetonitriiliin (50 ml), käsitellään 1,0 M kloorivetyhapolla (2,9 ml), väkevöidään tyhjössä ja kuivataan tyhjössä (70 °C, 9 tuntia) valkoiseksi kiinteäksi aineeksi (1,08 g). ^{1}H-NMR (d_6-DMSO): 11,56 (1H, leveä s), 7,65 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,44 (1H, s), 7,39 - 7,32 (2H), 7,30 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,20 (2H, t, J = 8,8 Hz), 6,97 (1H, d, J = 7,7 Hz), 4,71 (2H, s), 4,11 (1H, leveä s), 3,68 (2H, leveä d, J = 11,2 Hz), 3,55 (2H, leveä d, J = 10,7 Hz), 3,44 - 3,25 (6H), 3,33 (3H, s), 3,17 (2H, m) ppm. ^{13}C-NMR (d_6-DMSO): 162,75, 159,53, 146,37, 141,33, 140,75, 133,29, 133,25, 132,93, 130,63, 130,52, 125,14, 120,49, 117,60, 115,54, 115,27, 112,74, 68,86, 57,41, 56,10, 51,15, 48,33, 28,43 ppm (sisältää ylimääräisiä piikkejä johtuen fluorikytkennästä). ^{19}F NMR (d_6-DMSO): -115,66 ppm. IR (KBr):

3 434, 2 928, 2 542, 2 442, 1 510, 1 462, 1 223, 1 086, 959 cm^{-1}. CIMS (metaani): 385 (100 %), 384 (52 %), 353 (90 %), 275 (50 %).

IC_{50} = 4 nM (5-HT_{1A} sitomisaffiniteetti)

IC_{50} = 17 nM (5-HT_{1D} sitomisaffiniteetti)

pA_2 = 7,98 (5 %) (5-HT_1-kaltaisen välittämän supistumisen estäminen koiran jalkavarren iholaskimossa)

Anal. lask. $C_{22}H_{25}N_2OS \cdot HCl \cdot 0,2\ H_2O$:lle: C, 62,24; H, 6,27; N, 6,60.

Todettu: C, 62,23; H, 6,18; N, 6,63.

Sulamispiste: 211 - 213 °C.

Esimerkki 47

4-[4-(2-fenyylietyyli)-1-piperatsinyyli]bentso[b]-tiofeeni-2-karboksaldehydi

Sekoitettuun4-[4-(2-fenyylietyyli)-1-piperatsinyyli]bentso[b]tiofeeni-2-(N-metyyli-N-metoksi)karboksamidin (1,81 g, 4,42 mmol), esimerkistä 40, liuokseen kuivassa tetrahydrofuraanissa (15 ml), joka on jäähdytetty jäähauteessa, käyttäen typpeä lisätään litiumalumiinihydridi (0,338 g, 8,9 mmol). 2,5 tunnin kuluttua reaktioseosta käsitellään varovasti vesipitoisella 1,0 M kaliumvetysulfaatilla (20 ml), sitten vedellä (20 ml) ja kylläisellä natriumbikarbonaatilla (kunnes emäksinen, >30 ml). Tuotetta uutetaan eetterillä (2 x 50 ml), yhdistetyt eetterikerrokset pestään suolaliuoksella (20 ml), kuivataan magnesiumsulfaatilla ja väkevöidään tyhjössä. Kromatografiasta (40:60, sitten 60:40, sitten 100:0 etyyliasetaatti:heksaanit) saadaan kirkas keltaoranssi yhdiste, jolla on R_f 0,35, toisessa liuotin systeemissä (1,01 g). Tämä uudelleenkiteytetään heksaanista pienen määrän dikloorimetaanin kanssa hitaalla haihdutuksella, jolloin saadaan oranssi kiinteä aine (0,67 g). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 10,10 (1H, s), 8,11 (1H, d, J = 0,8 Hz), 7,54 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,43 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,35 - 7,20 (5H), 6,94 (1H, dd, J = 0,8, 7,6 Hz),

3,26 (4H, m), 2,92 - 2,71 (8H) ppm. ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 184,48, 150,87, 144,43, 141,68, 140,17, 133,33, 132,76, 129,30, 128,70, 128,45, 126,14, 117,38, 113,08, 60,48, 53,43, 52,47, 33,66 ppm. IR ($CHCl_3$-liuos): 28,24, 1674, 1564, 1456, 1136 cm^{-1}. CIMS (metaani): 351 (100 %), 259 (34 %).
Anal. lask. $C_{21}H_{22}N_2OS$:lle: C, 71,97; H, 6,33; N, 7,99.
Todettu: C, 71,80; H, 6,27; N, 8,26.
Sulamispiste: 99 - 100 °C.

Esimerkki 48

4-[4-(4-fenyylikarbamoyylibutyyli)piperatsin-1-yyli]bentso[b]tiofeeni-2-karboksyylihappoetyyliesteri vetykloridi

Etyyli-4-(1-piperatsinyyli)bentso[b]tiofeeni-2-karboksylaatti monovetykloridin, valmistettu esimerkissä 5, (2,00 g, 6,12 mmol) liuokseen kuivassa N,N-dimetyyliformamidissa (31 ml) lisättiin natriumbikarbonaatti (1,03 g, 12,2 mmol) ja 5-jodi-N-fenyylipentanamidi (1,86 g, 6,12 mmol). Seosta kuumennettiin 80 °C:ssa käyttäen typpeä 24 tuntia, jäähdytettiin 20 °C:seen, käsiteltiin kylläisellä vesipitoisella natriumbikarbonaatilla (50 ml) ja vedellä (100 ml), ja uutettiin 2:1 eetteri:dikloorimetaanilla (4 x 75 ml). Yhdistetyt uutteet laimennettiin etanolilla (50 ml), pestiin vedellä (50 ml), suolaliuoksella (50 ml), kuivattiin magnesiumsulfaatti/natriumsulfaatilla, suodatettiin ja väkevöitiin tyhjössä. Raaka tuote kromatografoitiin käyttäen 20:80 etanoli:etyyliasetaattia, jolloin eristettiin komponentti, jolla on R_f n. 0,5 (2,20 g). Tuotteen (0,20 g) liuosta 5:2 etanoli:dikloorimetaanissa käsiteltiin 1,0 M kloorivetyhapon ekvivalentilla ja väkevöitiin tyhjössä. Uudelleenkiteytyksestä 3:2 metanoli:asetonitriilistä (10 ml) saatiin otsikon yhdiste valkoisena kiinteänä aineena (0,19 g).
Anal. lask. $C_{26}H_{31}N_3O_3S \cdot HCl$:lle: C, 62,20; H, 6,44; N, 8,37.
Todettu: C, 62,22; H, 6,32; N, 8,31.

IR (KBr): 1709, 1678, 1443, 1254 cm^{-1}. CIMS (metaani): 466 (100 %).

Sulamispiste: 246 - 248 °C (hajoaminen).

Esimerkki 49

4-(1-piperatsinyyli)bentso[b]tiofeeni-2-(N-metyyli)karboksamidi divetykloridi hydraatti

4-[4-(2,2-dimetyylietyylikarboksylaatti)-1-piperatsinyyli]bentso[b]tiofeeni-2-(N-metyyli)karboksamidin(0,81 g, 2,2 mmol) liuosta vedettömässä 1,4-dioksaanissa (20 ml) käsiteltiin 4 N kloorivetyhappo/1,4-dioksaanilla ja annettiin sekoittua 30 minuuttia. Reaktioseos laimennettiin asetonitriilillä ja väkevöitiin tyhjössä kiinteäksi aineeksi. Kiinteä aine uudelleenkiteytettiin metanolista (10 ml) ja asetonitriilistä (5 ml) eetterillä. Höytäleinen kiinteä aine imusuodatettiin, jolloin saatiin tuote (0,2380 g). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 9,61 (1H, leveä s), 9,53 (1H, leveä s), 9,07 (1H, leveä d, J = 3,8 Hz), 8,27 (1H, s), 7,67 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,37 (1H, t, J = 7,6 Hz), 6,98 (1H, d, J = 7,6 Hz), 5,02 (2H, leveä s), 3,34 (8H, leveä s), 2,84 - 2,83 (3H) ppm. ^{13}C-NMR (DMSO-d_6): 161,82, 148,14, 141,58, 139,05, 133,43, 126,89, 122,33, 117,52, 112,84, 48,56, 43,18, 25,96 ppm. IR (KBr): 3 451, 3 422, 1 632, 1 553 cm^{-1}. CIMS (metaani): 276 (100 %). Sulamispiste: 291 - 294 °C (hajoaminen).

IC_{50} = 8,4 nM (5-HT_{1D} sitomisaffiniteetti)

Anal. lask. $C_{14}H_{17}N_3OS \cdot 2HCl \cdot 0,5H_2O$:lle: C, 47,19; H, 5,66; N, 11,79.

Todettu: C, 47,48; H; 5,74; N, 11,75.

Esimerkki 50

4-[4-[2-(4-nitrofenyyli)etyyli]-1-piperatsinyyli]-bentso[b]tiofeeni-2-metanoli vetykloridi

Esimerkin 52 esterituotteen (1,10 g, 2,50 mmol) liuokseen vedettömässä tetrahydrofuraanissa (25 ml) lisättiin litiumalumiinihydridi (0,095 g, 2,50 mmol). Reaktio-

seokseen, jota sekoitettiin huoneenlämpötilassa käyttäen typpeä 0,5 tuntia, lisättiin vielä tetrahydrofuraania (25 ml) ja sekoitusta jatkettiin 2 tuntia. Reaktioseosta käsiteltiin vedellä (0,95 ml), sitten 10-%:isella vesipitoisella natriumhydroksidilla (1,5 ml), sitten vielä vedellä (3 ml), laimennettiin vedellä (0,95 ml), sitten 10-%:isella vesipitoisella natriumhydroksidilla (1,5 ml), sitten vielä vedellä (3 ml), laimennettiin vedellä (50 ml) ja uutettiin dikloorimetaanilla (3 x 50 ml). Yhdistetyt uutteet pestiin suolaliuoksella (50 ml), kuivattiin magnesiumsulfaatti/natriumsulfaatilla, suodatettiin ja väkevöitiin tyhjössä. Raaka tuote kromatografoitiin käyttäen 50:50 etyyliasetaatti:heksaania, sitten etyyliasetaattia. Eristettiin komponentti, jolla on R_f 0,8 etyyliasetaatissa. Tuotteen (0,43 g, 1,08 mmol) liuosta etanolin (50 ml) ja dikloorimetaanin (20 ml) seoksessa käsiteltiin 1,0 M vesipitoisella kloorivetyhapolla (1,3 ml) ja väkevöitiin tyhjössä. Saatu kiinteä aine uudelleenkiteytettiin metanolin (8 ml) ja asetonitriilin (15 ml) seoksesta, jolloin saatiin keltaisia kiteitä (0,42 g). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 11,69 (1H, leveä s), 8,26 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,63 (3H, m), 7,32 (1H, s), 7,27 (1H, t, J = 7,9 Hz), 6,96 (1H, d, J = 7,6 Hz), 5,69 (1H, leveä s), 4,76 (2H, s), 3,70 (2H, leveä m), 3,53 (4H, leveä m), 3,32 (6H, leveä m) ppm. ^{13}C-NMR (DMSO-d_6): 146,56, 145,99, 145,20, 140,24, 133,22, 130,08, 124,56, 123,70, 119,27, 117,61, 112,62, 58,82, 55,19, 51,28, 48,33, 29,08 ppm. IR (KBr): 3 266, 2 373, 1 516, 1343 cm^{-1}. CIMS (metaani): 397 (30 %), 380 (55 %), 261 (100 %).

IC_{50} = 1 nM (5-HT_{1D} sitomisaffiniteetti)

IC_{50} = 6 nM (5-HT_{1D} sitomisaffiniteetti)

Anal. lask. $C_{21}H_{23}N_3O_3S \cdot HCl$:lle: C, 58,13; H, 5,59; N, 9,68.
Todettu: C, 58,20; H; 5,59; N, 9,57.

Sulamispiste: 237 - 240 °C (hajoaminen).

Esimerkki 51

4-(1-piperatsinyyli)bentso[b]tiofeeni-2-metanoli vetykloridi

4-[4-(2,2-dimetyylietyylikarboksylaatti)-1-piperatsinyyli]bentso[b]tiofeeni-2-metanoliin (2,48 g, 7,12 mmol) lisättiin 4 N kloorivetyhappo 1,4-dioksaanissa (20 ml) käyttäen typpeä ja annettiin sekoittua 3 tuntia. Reaktioseos väkevöitiin tyhjössä. Useista uudelleenkiteytysyrityksistä ei saatu analyyttisesti puhdasta ainetta. Lopullinen tuote oli väriltään vaalean keltainen (0,64 g). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 9,54 (1H, leveä d), 7,61 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,35 (1H, s), 7,25 (1H, t, J = 8,0 Hz), 6,93 (1H, d, J = 8,0 Hz), 4,76 (2H, s), 4,14 (2H, leveä s), 3,29 (8H, s) ppm. ^{13}C-NMR (DMSO-d_6): 146,62, 140,29, 133,36, 124,61, 117,97, 117,54, 112,50, 58,59, 48,42, 43,07 ppm. IR (KBr): 2 940, 2 826, 2 797, 2 716, 1 456 cm^{-1}. CIMS (metaani): 249 (65 %), 231 (100 %). Sulamispiste: >300 °C (hajoaminen).

Esimerkki 52

Etyyli-4-[4-[2-(4-nitrofenyyli)etyyli]-1-piperatsinyyli]bentso[b]tiofeeni-2-karboksylaattivetykloridi

4-(1-piperatsinyyli)bentso[b]tiofeeni-2-karboksylaatin (esimerkki 5) (6,00 g, 18,4 mmol) liuokseen vedettömässä N,N-dimetyyliformamidissa (90 ml) lisättiin natriumbikarbonaatti (3,08 g, 36,7 mmol) ja 2-(4-nitrofenyyli)-etyylibromidi (4,22 g, 18,4 mmol), ja kuumennettiin 80 °C:ssa käyttäen typpeä 24,5 tunnin ajan. Reaktioseoksen annettiin sekoittua huoneenlämpötilassa 64 tuntia. Lisää 2-(4-nitrofenyyli)etyylibromidia (4,22 g, 18,4 mmol) lisättiin reaktioseokseen ja kuumennettiin 80 °C:ssa 8 tunnin ajan. Reaktioseos jäähdytettiin huoneenlämpötilaan, käsiteltiin kylläisellä vesipitoisella natriumbikarbonaatilla (400 ml), laimennettiin vedellä (800 ml) ja uutettiin eetterillä (5 x 200 ml). Yhdistetyt uutteet pestiin vedellä (200 ml), suolaliuoksella (200 ml), kuivattiin

magnesiumsulfaatti/natriumsulfaatilla, suodatettiin ja väkevöitiin tyhjössä. Raaka tuote kromatografoitiin käyttäen etyyliasetaattia. Eristettiin komponentti (4,57 g), jolla on R_f n. 0,9 20:80 etanoli:etyyliasetaatissa. Tuotteen (0,10 g, 0,23 mmol) liuokseen etanolin (10 ml) ja dikloorimetaanin (10 ml) seoksessa käsiteltiin 1 M vesipitoisella kloorivetyhapolla (0,25 ml) ja väkevöitiin tyhjössä. Saatu kiinteä aine uudelleenkiteytettiin metanolin (5 ml) ja asetonitriilin (3 ml) seoksesta, jolloin saadaan kullanruskea kiinteä aine (98 mg). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 11,5 (1H, leveä d), 8,26 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,10 (1H, s), 7,77 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,64 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,50 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,09 (1H, d, J = 7,7 Hz), 4,37 (2H, q, J = 7,2 Hz), 3,71 (2H, leveä m), 3,59 (2H, leveä m), 3,55 - 3,20 (8H), 1,35 (3H, t, J = 7,2 Hz) ppm. ^{13}C-NMR (DMSO-d_6): 161,86, 148,22, 146,49, 145,33, 142,81, 132,60, 131,96, 130,08, 128,33, 127,81, 123,75, 117,99, 113,69, 61,48, 55,28, 51,11, 48,77, 29,05, 14,15 ppm. IR (KBr): 1 711, 1 522, 1 348, 1 256, 1 246 cm^{-1}. CIMS (eE=70eV): 303 (100 %).

Anal. lask. $C_{23}H_{25}N_3O_4S \cdot HCl$:lle: C, 58,04; H, 5,52; N, 8,83. Todettu: C, 57,99; H, 5,43; N, 8,70.

Sulamispiste: 252 - 254 °C (hajoaminen).

Esimerkki 53

5-[4-(2-hydroksimetyylibentso[b]tiofen-4-yyli)piperatsin-1-yyli]pentaanihappofenyyliamidivetykloridi

4-[4-(4-fenyylikarbamoyylibutyyli)-piperatsin-1-yyli]bentso[b]tiofeeni-2-karboksyylihappoetyyliesterin (1,20 g, 2,58 mmol esimerkistä 48) suspensiota kuivassa tetrahydrofuraanissa käsiteltiin mooliekvivalentilla litiumalumiinihydridiä käyttäen typpeä huoneenlämpötilassa 18 tunnin ajan, sitten käsiteltiin peräkkäin vedellä (0,10 ml), 10-%:isella vesipitoisella natriumhydroksidilla (0,15 ml) ja vedellä (0,3 ml). Reaktioseos suodatettiin,

väkevöitiin tyhjössä ja kromatografoitiin käyttäen 0:100, sitten 20:80 etanoli:etyyliasetaattia, eristäen komponentti, jolla on R_f n. 0,4 jälkimmäisessä systeemissä, jolloin saatiin 0,93 g (2,20 mmol). Tämä liuotettiin 5:2 etanoli: dikloorimetaaniin (70 ml), käsiteltiin 1,0 M kloorivetyhapolla (2,3 ml), väkevöitiin tyhjössä ja uudelleenkiteytettiin metanoli:asetonitriilistä, jolloin saatiin otsikon yhdiste tumman kullanruskeana kiinteänä aineena (0,86 g). Anal. lask. $C_{24}H_{29}N_3O_2S \cdot HCl \cdot 0,4H_2O$:lle: C, 61,70; H, 6,64; N, 8,99.

Todettu: C, 61,91; H, 6,64; N, 9,00.

IR (KBr): 3408, 1599, 1541, 1443 cm^{-1}. CIMS (metaani): 424 (100 %). Sulamispiste: 118 - 121 °C (hajoaminen).

Esimerkki 54

2-[4-(4-fenetyylipiperatsin-1-yyli)bentso[b]tiofen-2-yylimetyyli]isoindoli-1,3-dioni vetykloridi

Vedetön tetrahydrofuraani (30 ml) lisättiin kolviin, joka sisälsi 4-[4-(2-fenyylietyyli)-1-piperatsinyyli]bentso[b]tiofeeni-2-metanolia (3,20 g, 9,08 mmol), trifenyylifosfiinia (2,50 g, 9,53 mmol) ja ftalimidiä (1,40 g, 9,53 mmol). Reaktioseos jäähdytettiin 0 °C:seen jäähauteessa, ja dietyyliatsodikarboksylaatti (1,5 ml, 9,53 mmol) lisättiin 3 minuutin aikana. Haude poistettiin 20 minuutin sekoittamisen käyttäen typpeä jälkeen ja annettiin sekoittua huoneenlämpötilassa 15,5 tuntia. Reaktioseos väkevöitiin tyhjössä, ja raaka tuote kromatografoitiin käyttäen 40:60 etyyliasetaatti:heksaania. Eristettiin komponentti, jolla oli R_f n. 0,4. Yhdiste kromatografoitiin uudelleen, jolloin poistettiin sivutuote käyttäen 95:5 dikloorimetaani:asetonia, sitten käyttäen 5:95 etikkahappo:etyyliasetaattia. Eristettiin komponentti (3,26 g), jolla on R_f n. 0,3 yhdessä etikkahapon kanssa. Yhdiste liuotettiin dikloorimetaaniin (75 ml), pestiin kylläisellä vesipitoisella natriumbikarbonaatilla (50 ml),

kuivattiin magnesiumsulfaatti/natriumsulfaatilla, suodatettiin ja väkevöitiin tyhjössä (2,80 g). Tuotteen (1,00 g, 2,08 mmol) liuosta etanolin (50 ml) ja dikloorimetaanin (50 ml) seoksessa käsiteltiin 1,0 M vesipitoisella kloorivetyhapolla (2,10 ml) ja väkevöitiin tyhjössä. Saatu kiinteä aine uudelleenkiteytettiin metanolin (50 ml), dikloorimetaanin (80 ml) ja veden (8 tippaa) seoksesta, jolloin saatiin otsikon yhdiste (0,87 g). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6 + CD_3OD + D_2O): 7,85 (4H, m), 7,54 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,45 (1H, s), 7,31 (6H, m), 6,96 (1H, d, J = 7,8 Hz), 5,04 (2H, s), 3,60 - 3,10 (10H), 3,01 (2H, m) ppm. ^{13}C-NMR (DMSO-d_6 + CD_3OD + D_2O): 168,56, 147,08, 141,37, 139,90, 135,89, 133,75, 131,94, 129,64, 127,93, 126,53, 124,35, 122,11, 118,74, 114,07, 57,78, 52,51, 49,74, 37,49, 30,53 ppm. IR (KBr): 2 456, 2 434, 1 769, 1 719, 1 427, 1 393, 1356 cm^{-1}. CIMS (metaani): 482 (100 %).

Anal. lask. $C_{29}H_{27}N_3O_2S \cdot HCl$:lle: C, 67,24; H, 5,46; N, 8,11.
Todettu: C, 67,01; H, 5,48; N, 7,93.

Sulamispiste: 297 - 300 °C (hajoaminen).

Esimerkki 55

4-[4-(2-fenyylietyyli)-1-piperatsinyyli]bentso[b]-tiofeeni-2-metanamiini divetykloridi

2-[4-(4-fenetyylipiperatsin-1-yyli)bentso[b]tiofen-2-yylimetyyli]isoindoli-1,3-dionin (esimerkki 54) (1,80 g, 3,74 mmol) suspensioon etanolissa (16 ml) lisättiin hydratsiinimonohydraatti (0,58 ml, 12 mmol). Reaktioseosta kuumennettiin palautusjäähdyttäen 30 minuuttia käyttäen typpeä. Lisää etanolia (16 ml) lisättiin ja palautusjäähdytystä jatkettiin 45 minuuttia. Reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 15 tuntia, sitten palautusjäähdytystä jatkettiin 6 tuntia. Reaktioseos jäähdytettiin huoneenlämpötilaan, laimennettiin eetterillä (100 ml) ja imusuodatettiin eetteripesuliuosten kanssa. Suodos väkevöitiin tyhjössä, ja raaka tuote kromatografoitiin käyttäen

etyyliasetaattia, sitten 20:80 etanoli:etyyliasetaattia, sitten 50:50 etanoli:etyyliasetaattia. Eristettiin komponentti, jolla oli R_f n. 0,14 ensimmäisessä liuotinsysteemissä. Tuotteen (1,23 g, 3,50 mmol) liuosta etanolin (50 ml) ja dikloorimetaanin (50 ml) seoksessa käsiteltiin 1,0 M vesipitoisella kloorivetyhapolla (7,0 ml) ja väkevöitiin tyhjössä. Saatu öljymäinen kiinteä aine väkevöitiin uudelleen asetonitriilistä ja tyhjökuivattiin lämmittäen, jolloin saatiin kullanruskea kiinteä aine (1,12 g). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 11,66 (1H, leveä s), 8,88 (2H, leveä s), 7,78 (1H, s), 7,68 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,62 (6H, m), 6,98 (1H, d, J = 8,0 Hz), 4,33 (2H, s), 3,64 (4H, leveä m), 3,50 - 3,20 (7H), 3,17 (2H, m) ppm. ^{13}C-NMR (DMSO-d_6): 146,44, 140,87, 137,11, 135,17, 132,73, 128,64, 126,76, 125,63, 123,52, 117,39, 112,71, 56,01, 51,22, 48,24, 37,39, 29,35 ppm. IR (KBr): 3 426, 2 930, 2 899, 2 874, 2839, 1456 cm^{-1}. CIMS (metaani): 352 (76 %), 260 (100 %).
IC_{50} = 3 nM (5-HT_{1A} sitomisaffiniteetti)
IC_{50} = 12 nM (5-HT_{1D} sitomisaffiniteetti)
Anal. lask. $C_{21}H_{25}N_3S \cdot HCl \cdot 0,7\ H_2O$:lle: C, 57,72; H, 6,55; N, 9,61.
Todettu: C, 57,61; H, 6,38; N, 9,54.
Sulamispiste: 189 - 193 °C (hajoaminen).

Esimerkki 56

[4-(4-fenetyylipiperatsin-1-yyli)bentso[b]tiofen-2-yyli]piperidin-1-yylimetanoni vetykloridi

Piperidiinin (1,13 ml, 1,41 mmol) liuokseen vedettömässä tolueenissa (40 ml) lisättiin 2,0 M trimetyylialumiini tolueenissa (6,0 ml, 11,41 mmol). Reaktioseoksen annettiin sekoittua 5 minuuttia, sitten lisättiin etyyli-4-[4-(2-fenyylietyyli)-1-piperatsinyyli]bentso[b]tiofeeni-2-karboksylaatti, esimerkistä 6, (1,50 g, 3,80 mmol) ja kuumennettiin 60 °C:ssa käyttäen typpeä 23 tunnin ajan. Reaktioseos jäähdytettiin huoneenlämpötilaan, kaadettiin

veteen (150 ml) ja uutettiin dikloorimetaanilla (4 x 100 ml). Yhdistetyt uutteet pestiin suolaliuoksella (100 ml), kuivattiin magnesiumsulfaatti/natriumsulfaatilla, suodatettiin ja väkevöitiin tyhjössä. Raaka tuote kromatografoitiin käyttäen etyyliasetaattia. Eristettiin komponentti, jolla oli R_f n. 0,5. Tuotteen (1,57 g, 3,62 mmol) liuosta etanolin (50 ml) ja dikloorimetaanin (10 ml) seoksessa käsiteltiin 1,0 M vesipitoisella kloorivetyhapolla (3,65 ml) ja väkevöitiin tyhjössä. Saatu kiinteä aine uudelleenkiteytettiin metanolin (15 ml) ja asetonitriilin (10 ml) seoksesta, jolloin saatiin luonnonvalkoinen kiinteä aine (1,47 g). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 11,24 (H, leveä s), 7,72 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,63 (1H, s), 7,36 (6H, m), 7,04 (1H, d, J = 7,9 Hz), 3,62 (8H, m), 3,50 - 3,20 (6H), 3,15 (2H, m), 1,65 (2H, m), 1,57 (4H, m) ppm. ^{13}C-NMR (DMSO-d_6): 162,34, 147,28, 140,54, 137,04, 136,05, 132,36, 128,74, 128,67, 126,80, 126,59, 122,26, 117,53, 113,24, 56,13, 51,12, 48,57, 29,29, 25,72, 25,63, 23,96 ppm. IR (KBr): 1 618, 1 452, 1 433, 1 267, 1 258 cm^{-1}. CIMS (metaani): 434 (100 %).

IC_{50} = 135 nM (5-HT_{1D} sitomisaffiniteetti)

pA_2 = 6,95 (2 %) (5-HT_1-kaltaisen välittämän supistumisen estäminen koiran jalkavarren iholaskimossa)

Anal. lask. $C_{26}H_{31}N_3OS \cdot HCl$:lle: C, 66,43; H, 6,88; N, 8,94.
Todettu: C, 66,48; H, 6,73; N, 8,92.

Sulamispiste: 248 - 252 °C (hajoaminen).

Esimerkki 57

[4-(4-fenetyylipiperatsin-1-yyli)bentso[b]tiofen-2-yyli]pyrrolidin-1-yylimetanoni vetykloridi

Pyrrolidiinin (1,0 ml, 11,4 mmol) liuokseen vedettömässä tolueenissa (40 ml) lisättiin 2,0 M trimetyylialumiini tolueenissa (6,0 ml, 12,0 mmol) käyttäen typpeä ja sen annettiin sekoittua huoneenlämpötilassa 15 minuuttia. Tähän liuokseen lisättiin etyyli-4-[4-(2-fenyylietyyli)-1-

piperatsinyyli]bentso[b]tiofeeni-2-karboksylaatti, esimerkistä 6, (1,5 g, 3,8 mmol). Reaktioseosta kuumennettiin 60 °C:ssa 26,5 tuntia. Reaktioseos jäähdytettiin huoneenlämpötilaan, kaadettiin veteen (150 ml) ja uutettiin dikloorimetaanilla (4 x 100 ml). Yhdistetyt uutteet pestiin suolaliuoksella (100 ml), kuivattiin magnesiumsulfaatti/natriumsulfaatilla ja väkevöitiin tyhjössä. Raaka tuote kromatografoitiin käyttäen etyyliasetaattia. Eristettiin komponentti, jolla oli R_f n. 0,5. Tuotteen (1,52 g, 3,62 mmol) liuosta etanolin (50 ml) ja dikloorimetaanin (10 ml) seoksessa käsiteltiin 1,0 M vesipitoisella kloorivetyhapolla (3,65 ml) ja väkevöitiin tyhjössä. Saatu kiinteä aine uudelleenkiteytettiin metanolin (20 ml) ja asetonitriilin (20 ml) seoksesta, jolloin saatiin luonnonvalkoisia kiteitä (1,56 g). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 10,71 (1H, leveä s), 7,82 (1H, s), 7,71 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,35 (6H, m), 7,04 (1H, d, J = 8,5 Hz), 3,84 (2H, t, J = 5,8 Hz), 3,64 (6H, m), 3,50 - 3,05 (8H), 2,48 (4H, m) ppm. ^{13}C-NMR (DMSO-d_6): 160,95, 147,57, 141,04, 136,94, 132,92, 128,68, 127,00, 126,85, 123,25, 117,51, 113,19, 56,18, 51,23, 48,71, 47,18, 29,23, 26,23, 23,64 ppm. IR (KBr): 1 603, 1 522, 1 452, 1 418 cm^{-1}. CIMS (metaani): 420 (100 %).
IC_{50} = 25 nM (5-HT_{1D} sitomisaffiniteetti)
pA_2 = 8,37 (0 %) (5-HT_1-kaltaisen välittämän supistumisen estäminen koiran jalkavarren iholaskimossa)
Anal. lask. $C_{25}H_{29}N_3OS \cdot HCl$:lle: C, 65,84; H, 6,65; N, 9,21.
Todettu: C, 65,82; H, 6,87; N, 9,36.
Sulamispiste: 269 - 275 °C (hajoaminen).

Esimerkki 58

3-[4-(4-fenetyylipiperatsin-1-yyli)bentso[b]tiofen-2-yyli]akryylihappoetyyliesteri vetykloridi

Trietyylifosfonoasetaatti (0,57 ml, 2,85 mmol) lisättiin natriumhydridin (0,11 g, 2,85 mmol) suspensioon vedettömässä tetrahydrofuraanissa (4,0 ml) käyttäen typpeä huoneenlämpötilassa. 30 minuutin sekoittamisen jälkeen

lisättiin 4-[4-(2-fenyylietyyli)-1-piperatsinyyli]bentso-[b]tiofeeni-2-karboksaldehydi (esimerkki 47) (1,00 g, 2,85 mmol). Lisää tetrahydrofuraania (4,0 ml) lisättiin ja reaktioseosta kuumennettiin palautusjäähdyttäen 17 tuntia, sitten kaadettiin veteen (100 ml) ja uutettiin eetterillä (3 x 100 ml). Yhdistetyt uutteet pestiin suolaliuoksella (100 ml), kuivattiin magnesiumsulfaatti/natriumsulfaatilla, suodatettiin ja väkevöitiin tyhjössä. Raaka tuote kromatografoitiin käyttäen 30:70 etyyliasetaatti:heksaania. Eristettiin komponentti (0,71 g), jolla oli R_f n. (40:60 etyyliasetaatti:heksaani). Tuotteen (0,71 g, 1,69 mmol) liuosta etanolissa (50 ml) ja dikloorimetaanissa (10 ml) käsiteltiin 1,0 M vesipitoisella kloorivetyhapolla (1,75 ml) ja väkevöitiin tyhjössä. Saatu kiinteä aine uudelleenkiteytettiin metanolin ja dikloorimetaanin seoksesta, jolloin saatiin otsikon yhdiste keltaisena kiinteänä aineena (0,55 g). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 11,30 (1H, leveä s), 8,02 (1H, s), 7,97 (1H, d, J = 15,6 Hz), 7,66 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,42 - 7,26 (6H), 6,99 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,33 (1H, d, J = 15,6 Hz), 4,21 (2H, q, J = 7,2 Hz), 3,77 - 3,56 (4H), 3,52 - 3,21 (6H), 3,21 - 3,10 (2H), 1,27 (3H, t, J = 7,2 Hz) ppm. ^{13}C-NMR (DMSO-d_6): 165,63, 147,26, 141,16, 137,69, 137,52, 137,06, 133,05, 128,69, 127,98, 127,45, 126,81, 118,58, 117,43, 113,17, 60,23, 56,11, 51,16, 48,35, 29,34, 14,16 ppm. IR (KBr): 1 079, 1 624, 1 458, 1 262, 1 165 cm^{-1}. CIMS (metaani): 421 (100 %).
Anal. lask. $C_{25}H_{28}N_2O_2S \cdot HCl$:lle: C, 65,70; H, 6,41; N, 6,31.
Todettu: C, 65,42; H, 6,53; N, 6,14.

Esimerkki 59

3-[4-(4-fenetyylipiperatsin-1-yyli)bentso[b]tiofen-2-yyli]prop-2-en-1-oli vetykloridi

3-[4-(4-fenyylietyyli-piperatsin-1-yyli)bentso[b]-tiofen-2-yyli]akryylihappoetyyliesteri (esimerkki 58) (1,25 g, 2,97 mmol) lisättiin di-isobutyylialumiinihydri-

din (15 ml 1,0 M tolueenissa, 15,0 mmol) liuokseen dikloorimetaanissa, joka oli jäähdytetty 78 °C:seen (30 ml). Reaktioseosta sekoitettiin 1,75 tuntia, vaimennettiin metanolilla (30 ml) ja lämmitettiin huoneenlämpötilaan. Reaktioseos laimennettiin eetterillä, suodatettiin Celiten läpi, ja suodos väkevöitiin tyhjössä. Raaka tuote kromatografoitiin käyttäen 40:60 etyyliasetaatti:heksaania, sitten etyyliasetaattia. Eristettiin komponentti, jolla oli R_f n. 0,1 (40:60 etyyliasetaatti:heksaani). Tuotteen (0,87 g, 2,30 mmol) liuosta etanolissa (50 ml) ja dikloorimetaanissa (1,0 ml) käsiteltiin 1,0 M vesipitoisella kloorivetyhapolla (2,40 ml) ja väkevöitiin tyhjössä. Saatu kiinteä aine uudelleenkiteytettiin metanolista, jolloin saatiin kiinteä aine (0,86 g). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 10,90 (1H, leveä s), 7,59 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,43 - 7,25 (7H), 6,91 (2H, m), 6,25 (1H, dt, J = 15,8, 4,8 Hz), 5,02 (1H, leveä s), 4,15 (2H, leveä s), 3,75 - 3,51 (4H), 3,51 - 3,27 (4H), 3,27 - 3,08 (4H) ppm. ^{13}C-NMR (DMSO-d_6): 146,23, 141,14, 139,26, 137,10, 133,61, 133,50, 128,65, 128,63, 126,76, 125,43, 122,23, 120,27, 117,32, 112,90, 60,85, 56,19, 51,18, 48,31, 29,32 ppm. IR (KBr): 3 395, 2 581, 1 568, 1 458, 959 cm^{-1}. CIMS (metaani): 379 (100 %), 361 (75 %), 287 (92 %). Sulamispiste: 201 - 204 °C (hajoaminen). pA_2 = 9,26 (0 %) (5-HT_1-kaltaisen välittämän supistumisen estäminen koiran jalkavarren iholaskimossa)

Anal. lask. $C_{23}H_{26}N_2OS \cdot HCl$:lle: C, 66,57; H, 6,57; N, 6,75. Todettu: C, 66,42; H, 6,51; N, 6,70.

Esimerkki 60

A) 3-[4-(4-fenetyylipiperatsin-1-yyli)bentso[b]tiofen-2-yyli]akrylonitriili vetykloridi

B) 3-[4-(4-fenetyylipiperatsin-1-yyli)bentso[b]tiofen-2-yyli]akryyliamidi vetykloridi hydraatti

Ammoniumkloridiin (0,61 g, 11,41 mmol) lisättiin vedetön dikloorimetaani (95 ml) ja 2,0 M trimetyylialumii-

ni tolueenissa (5,7 ml, 11,4 mmol). 15 minuutin sekoittamisen jälkeen lisättiin 3-[4-(4-fenetyyli-piperatsin-1-yyli)bentso[b]tiofen-2-yyli]akryylihappoetyyliesteri (esimerkki 58) (1,60 g, 3,80 mmol). Reaktioseosta kuumennettiin palautusjäähdyttäen käyttäen typpeä 21,5 tuntia. Reaktioseos jäähdytettiin huoneenlämpötilaan, kaadettiin veteen (200 ml) ja uutettiin dikloorimetaanilla (4 x 100 ml). Yhdistetyt uutteet pestiin suolaliuoksella (100 ml), kuivattiin magnesiumsulfaatti/natriumsulfaatilla, suodatettiin ja väkevöitiin tyhjössä. Raaka tuote kromatografoitiin käyttäen 60:40 etyyliasetaatti:heksaania, sitten etyyliasetaattia, sitten 20:80 etanoli:etyyliasetaattia. Eristettiin kaksi komponenttia: A (R_f n. 0,4 40:60 etyyliasetaatti:heksaanissa) ja B (R_f n. 0,1 40:60 etyyliasetaatti:heksaanissa).

Komponentin A (0,14 g, 0,37 mmol) liuosta etanolissa (50 ml) ja dikloorimetaanissa (10 ml) käsiteltiin 1,0 M vesipitoisella kloorivetyhapolla (0,40 ml) ja väkevöitiin tyhjössä. Saatu kiinteä aine uudelleenkiteytettiin metanolista ja dikloorimetaanista, jolloin saatiin otsikon yhdiste A keltaisina kiteinä (0,13 g). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 11,30 (1H, leveä s), 7,92 (2H, d, J = 16,7 Hz), 7,69 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,44 - 7,25 (6H), 7,01 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,24 (1H, d, J = 16,5 Hz), 3,78 - 3,65 (2H), 3,65 - 3,52 (2H), 3,51 - 3,21 (6H), 3,21 - 3,09 (2H) ppm. ^{13}C-NMR (DMSO-d_6): 147,50, 143,51, 141,24, 137,09, 132,89, 128,68, 127,77, 127,56, 126,81, 118,37, 117,58, 113,44, 97,19, 56,14, 51,14, 48,46, 29,38 ppm. IR (KBr): 2212, 1607, 1456, 959 cm^{-1}. CIMS (metaani): 374 (100 %). Sulamispiste: 285 - 289 °C (hajoaminen).

Anal. lask. $C_{23}H_{23}N_3S \cdot HCl$:lle: C, 67,37; H, 5,91; N, 10,25.
Todettu: C, 67,27; H, 5,96; N, 10,31.

Komponentin B (1,12 g, 2,86 mmol) liuosta etanolissa (50 ml) ja dikloorimetaanissa (25 ml) käsiteltiin 1,0 M

vesipitoisella kloorivetyhapolla (3,0 ml) ja väkevöitiin tyhjössä. Saatu kiinteä aine uudelleenkiteytettiin metanolista ja dikloorimetaanista, jolloin saatiin otsikon yhdiste B keltaisena kiintenä aineena (0,85 g). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 11,18 (1H, leveä s), 7,82 (1H, s), 7,74 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,6 (1H, s), 7,64 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,40 - 7,27 (6H), 7,17 (1H, s), 6,98 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,44 (1H, d, J = 15,4 Hz), 3,75 - 3,65 (2H), 3,65 - 3,55 (H), 3,49 - 3,21 (9H), 3,19 - 3,10 (3H) ppm. ^{13}C-NMR (DMSO-d_6): 165,91, 146,91, 140,31, 138,76, 137,04, 133,26, 132,82, 128,68, 126,86, 126,80, 126,23, 126,42, 117,4, 113,12, 56,13, 51,18, 48,37, 29,35 ppm. IR (KBr): 1 667, 1 622, 1 601, 1 458, 1 381 cm^{-1}. CIMS (metaani): 392 (100 %). Sulamispiste: 165 - 170 °C (hajoaminen).

Anal. lask. $C_{23}H_{25}N_3OS \cdot HCl \cdot H_2O$:lle: C, 61,94; H, 6,34; N, 9,42.

Todettu: C, 62,18; H, 6,29; N, 9,35.

Esimerkki 61

3-[4-(4-fenetyylipiperatsin-1-yyli)bentso[b]tiofen-2-yyli]propionihappoetyyliesteri vetykloridi

Sinkkipöly (5,72 g, 87,51 mmol) lisättiin 3-[4-(4-fenetyyli-piperatsin-1-yyli)bentso[b]tiofen-2-yyli]akryylihappoetyyliesterin (esimerkki 58) (4,60 g, 10,94 mmol) ja nikkeli(II)kloridiheksahydraatin (5,20 g, 21,88 mmol) suspensioon etanolissa (100 ml). Reaktioseosta kuumennettiin palautusjäähdyttäen 21 tuntia käyttäen typpeä. Reaktioseos jäähdytettiin huoneenlämpötilaan, suodatettiin Celiten läpi eetteripesuliuosten kanssa, ja suodos väkevöitiin tyhjössä. Raaka tuote kromatografoitiin käyttäen 40:60 asetaatti:heksaania, sitten etyyliasetaattia. Eristettiin komponentti, jolla on R_f n. 0,5 40:60 etyyliasetaatti:heksaanissa, jolloin saatiin otsikon yhdisteen vapaa amiini (3,39 g). Tuotteen (0,89 g, 2,11 mmol) liuosta etanolissa (50 ml) käsiteltiin 1,0 M vesipitoisella kloorivetyhapolla (2,2 ml) ja väkevöitiin tyhjössä. Saatu

kiinteä aine uudelleenkiteytettiin metanolista ja eetteristä, jolloin saatiin valkoinen kiinteä aine (0,68 g). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 11,38 (1H, leveä s), 7,59 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,41 - 7,22 (7H), 6,94 (1H, d, J = 7,6 Hz), 4,09 (2H, q, J = 7,1 Hz), 3,75 - 3,64 (2H), 3,58 - 3,48 (2H), 3,47 - 3,23 (10H), 3,23 - 3,10 (2H), 2,76 (2H, t, J = 7,3 Hz), 1,18 (3H, t, J = 7,1 Hz) ppm. ^{13}C-NMR (DMSO-d_6): 171,71, 145,80, 143,30, 139,97, 137,09, 133,44, 128,67, 126,80, 124,52, 119,14, 117,38, 112,65, 60,04, 56,17, 51,20, 48,28, 34,82, 29,32, 25,43, 14,07 ppm. IR (KBr): 1 732, 1 456, 1 250, 1 202, 1 118 cm^{-1}. CIMS (metaani): 423 (100 %), 331 (70 %). Sulamispiste: 175 - 178 °C (hajoaminen).

Anal. lask. $C_{25}H_{30}N_2O_2S \cdot HCl$:lle: C, 65,41; H, 6,82; N, 6,10.
Todettu: C, 65,51; H, 6,91; N, 6,12.

Esimerkki 62

3-[4-(4-fenetyylipiperatsin-1-yyli)bentso[b]tiofen-2-yyli]propan-1-oli vetykloridi

Litiumalumiinihydridi (0,22 g, 5,68 mmol) lisättiin 3-[4-(4-fenetyyli-piperatsin-1-yyli)bentso[b]tiofen-2-yyli]propionihappoetyyliesterin (esimerkistä 61) (1,20 g, 2,84 mmol) liuokseen vedettömässä tetrahydrofuraanissa (28 ml). Reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 1,5 tuntia käyttäen typpeä. Reaktioseosta käsiteltiin H_2O:lla (0,22 ml), 10-%:isella vesipitoisella natriumhydroksidilla (0,33 ml), vielä H_2O:lla (0,66 ml), sitten laimennettiin H_2O:lla (50 ml) ja uutettiin eetterillä (3 x 100 ml). Yhdistetyt uutteet pestiin suolaliuoksella (100 ml), kuivattiin magnesiumsulfaatti/natriumsulfaatilla, suodatettiin ja väkevöitiin tyhjössä. Raaka tuote kromatografoitiin käyttäen 60:40 etyyliasetaatti:heksaania. Eristettiin komponentti, jolla on R_f n. 0,1 40:60 etyyliasetaatti:heksaanissa. Tuotteen (1,03 g, 2,71 mmol) liuosta etanolissa (50 ml) ja dikloorimetaanissa (10 ml) käsiteltiin 1,0 M vesipitoisella kloorivetyhapolla (2,75 ml)

ja väkevöitiin tyhjössä. Saatu kiinteä aine uudelleenkiteytettiin metanolista ja eetteristä, jolloin saatiin valkoisia kiteitä (0,95 g). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 11,35 (1H, leveä s), 7,58 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,39 - 7,19 (7H), 6,93 (1H, d, J = 7,6 Hz), 4,60 (1H, leveä s), 3,75 - 3,60 (2H), 3,59 - 3,09 (12H), 2,95 (2H, t, J = 7,5 Hz), 1,84 (2H, m) ppm. ^{13}C-NMR (DMSO-d_6): 145,69, 145,33, 139,87, 137,09, 133,64, 128,68, 126,80, 124,29, 118,58, 117,41, 112,64, 59,75, 56,20, 51,22, 48,34, 34,11, 29,30, 26,76 ppm. IR (KBr): 3 364, 2 924, 2 581, 1 462, 1 420, 959 cm^{-1}. CIMS (metaani): 381 (100 %). Sulamispiste: 227 - 229 °C (hajoaminen).

Anal. lask. $C_{23}H_{28}N_2OS \cdot HCl$:lle: C, 66,25; H, 7,02; N, 6,72.
Todettu: C, 66,44; H, 7,12; N, 6,76.

Esimerkki 63

A) 3-[4-(4-fenetyylipiperatsin-1-yyli)bentso[b]tiofen-2-yyli]propionitriili vetykloridi

B)3-[4-(4-fenetyylipiperatsin-1-yyli)bentso[b]tiofen-2-yyli]propionamidi vetykloridi

Ammoniumkloridiin (0,49 g, 9,23 mmol) lisättiin dikloorimetaani (75 ml) ja 2,0 M trimetyylialumiini tolueenissa (4,6 ml, 9,23 mmol). 15 minuutin sekoittamisen jälkeen käyttäen typpeä lisättiin 3-[4-(4-fenetyyli-piperatsin-1-yyli)bentso[b]tiofen-2-yyli]propionihappoetyyliesteri (esimerkistä 61) (1,30 g, 3,08 mmol), ja reaktioseosta kuumennettiin palautusjäähdyttäen 21 tuntia. Reaktioseos jäähdytettiin huoneenlämpötilaan, kaadettiin eetteriin (200 ml) ja uutettiin dikloorimetaanilla (4 x 100 ml). Yhdistetyt uutteet pestiin suolaliuoksella (100 ml), kuivattiin magnesium/natriumsulfaatilla, suodatettiin ja väkevöitiin tyhjössä. Raaka tuote kromatografoitiin käyttäen 40:60 etyyliasetaatti:heksaania, sitten etyyliasetaattia, sitten 20:80 etanoli:etyyliasetaattia. Eristettiin kaksi komponenttia: A (R_f n. 0,4 40:60 etyyliasetaatti:heksaanis-

sa) ja B (R_f n. 0,1). Komponentti B kromatografoitiin uudelleen käyttäen 5:95 etanoli:etyyliasetaattia.

Komponentin A (0,33 g, 0,88 mmol) liuosta etanolissa (50 ml) ja dikloorimetaanissa (10 ml) käsiteltiin 1,0 M vesipitoisella kloorivetyhapolla (0,9 ml) ja väkevöitiin tyhjössä. Saatu kiinteä aine uudelleenkiteytettiin metanolista ja asetonitriilistä, jolloin saatiin ensimmäinen otsikon yhdiste kullanruskeana kiinteänä aineena (0,31 g). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 11,40 (1H, leveä s), 7,63 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,40 - 7,26 (7H), 6,97 (1H, d, J = 7,5 Hz), 3,75 - 3,64 (2H), 3,61 - 3,50 (2H), 3,48 - 3,09 (10H), 2,98 (2H, t, J = 7,1 Hz) ppm. ^{13}C-NMR (DMSO-d_6): 145,99, 141,28, 140,21, 137,10, 133,29, 128,67, 126,80, 124,85, 120,16, 119,88, 117,54, 112,76, 56,16, 51,17, 48,29, 29,33, 25,93, 18,37 ppm. IR (KBr): 3 434, 2 415, 1 454, 1 248, 957, 779 cm^{-1}. CIMS (metaani): 376 (100 %). Sulamispiste: 196 - 198 °C (hajoaminen).

Anal. lask. $C_{23}H_{25}N_3S \cdot HCl$:lle: C, 67,07; H, 6,38; N, 10,20.
Todettu: C, 67,25; H, 6,38; N, 9,96.

Uudelleenkromatografoidun B:n (0,71 g, 1,8 mmol) liuosta etanolissa (50 ml) ja dikloorimetaanissa (40 ml) käsiteltiin 1,0 M vesipitoisella kloorivetyhapolla (1,85 ml) ja väkevöitiin tyhjössä. Saatu kiinteä aine uudelleenkiteytettiin metanolista ja asetonitriilistä, jolloin saatiin toinen otsikon yhdiste luonnonvalkoisena kiinteänä aineena (0,56 g). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 11,32 (1H, leveä s), 7,58 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,43 - 7,22 (8H), 6,94 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,87 (1H, leveä s), 3,75 - 3,64 (2H), 3,59 - 3,48 (2H), 3,47 - 3,20 (8H), 3,20 - 3,07 (4H), 2,53 - 2,48 (2H) ppm. ^{13}C-NMR (DMSO-d_6): 172,74, 145,72, 144,44, 140,00, 137,08, 133,49, 128,69, 126,81, 124,38, 118,81, 117,38, 112,61, 56,20, 51,22, 48,32, 36,28, 29,32, 25,99, ppm. IR (KBr): 3416, 1670, 1456, 1422, 1404 cm^{-1}. CIMS (metaani): 394 (100 %). Sulamispiste: 211 - 213 °C (hajoaminen).

Kaavan I mukaiset yhdisteet ovat serotoniini $5HT_{1A}$-reseptoriaineita ja ne ovat siksi käyttökelpoisia hoidettaessa ahdistusta, kohonnutta verenpainetta ja masennusta. Yhdisteiden affiniteetti $5HT_{1A}$-reseptoria kohtaan voidaan osoittaa reseptorin sitomisanalyysimenetelmillä, kuten on kuvattu julkaisussa Gozlan et al. Nature, Volume 305, sivuilla 140 - 142 (1983). Sleight et al. menetelmää, kuten on raportoitu julkaisussa European Journal of Pharmacology, Volume 154, sivut 255 - 261 (1988), voidaan käyttää osoittamaan, että tästä affiniteetista saadaan agonistinen vaikutus reseptoriin.

Yhdisteet hidastavat neuronien laukeamista selkäsaumaytimessä, joka sisältää yhden suurimmista $5HT_{1A}$-reseptorien tiheyksistä keskushermostossa. Solun laukeamisen inhibitiosta saadaan aikaan serotoniinin, joka vapautuu aivoalueissa, jotka saavat syötön selkäsaumasta, määrän väheneminen, sillä tavalla muuttaen serotoniinin luonnetta systeemissä. Laukeamisnopeuden hidastaminen voidaan osoittaa käyttämällä yhdisteitä jyrsijän aivoviipaleisiin, jotka sisältävät selkäsauman, ja mittaamalla yksittäisten neuronien aktiivisuus. Tämä menetelmä on kuvattu julkaisussa Sprouse et al., European Journal of Pharmacology, Vol. 167, ss. 375 - 383 (1989). Muut $5HT_{1A}$-agonistit, kuten buspironi, ovat osoittaneet inhiboivansa saumasolun laukeamista, vaikutus, joka on ilmeisen yleinen kaikille tämän farmakologisen luokan jäsenille (Vandermaelen et al., European Journal of Pharmacology, Vol. 129, ss. 123 - 130 (1986)).

On raportoitu, että $5HT_{1A}$-reseptoriaineet ovat tehokkaita hoidettaessa masennusta. $5HT_{1A}$-agonistin, 8-hydroksi-2-(di-N-propyyliamino)tetraliinin (8-OH DPAT), osoitettiin olevan tehokas jyrsijämalleissa masennusta varten. European Journal of Pharmacology, Vol 144, sivut 223 - 229 (1987), Ceroo et al. European Journal of Pharmacology, Vol. 158, sivut 53 - 59 (1988), Ceroo et al. Schweizer et

al. raportoivat, että buspironi, osittainen $5HT_{1A}$-agonisti, oli käyttökelpoinen hoidettaessa masennusta. Pharmacology Bulletin, Vol. 22, nro 1 (1986). Koska tämän keksinnön yhdisteet ovat $5HT_{1A}$-reseptoriaineita, ne ovat käyttökelpoisia hoidettaessa masennusta.

Masennuksen vastaisen vaikutuksen osoittamiseksi on tarpeen, että yhdisteet annetaan potilaalle vaikuttavassa määrässä. Annosalue, jossa nämä yhdisteet osoittavat tämän masennuksen vastaisen vaikutuksen, voi vaihdella laajasti riippuen potilaan masennuksen vakavuudesta, tietystä annettavasta yhdisteestä, antamisreitistä, muiden terapeuttisten aineiden rinnakkaisesta antamisesta ja muiden piilevien sairaustilojen läsnäolosta. Tyypillisesti yhdisteet annetaan annosalueella 0,5 - noin 100 mg/kg/vrk. Toistuva päivittäinen antaminen voi olla toivottavaa ja se vaihtelee edellä kuvattujen olosuhteiden mukaan. Yhdisteet annetaan kuitenkin tyypillisesti 1 - 4 kertaa vuorokaudessa.

Kaavan I mukaiset yhdisteet kohottavat potilaan mielialaa, jos he kärsivät masennuksesta, ja joko helpottavat tai lievittävät fyysisiä vaivoja, joita potilas kokee.

Kuten edellä on mainittu, kaavan I mukaiset yhdisteet ovat serotoniini $5HT_{1A}$-agonisteja. Yhdisteiden, jotka tuottavat tämän vaikutuksen $5HT_{1A}$-reseptorissa, on havaittu myös osoittavan anksiolyyttisiä ominaisuuksia. European Journal of Pharmacology, Vol. 88, sivut 137 - 138 (1983) Gloser et al. ja Drugs of the Future Vol. 13 sivut 429 - 439 (1988) Glaseat. $5HT_{1A}$ osittaista agonistia, joka tunnetaan buspironina, markkinoidaan nykyään anksiolyyttisenä aineena. Koska tämän keksinnön yhdisteet ovat $5HT_{1A}$-agonisteja, ne ovat käyttökelpoisia hoidettaessa ahdistusta.

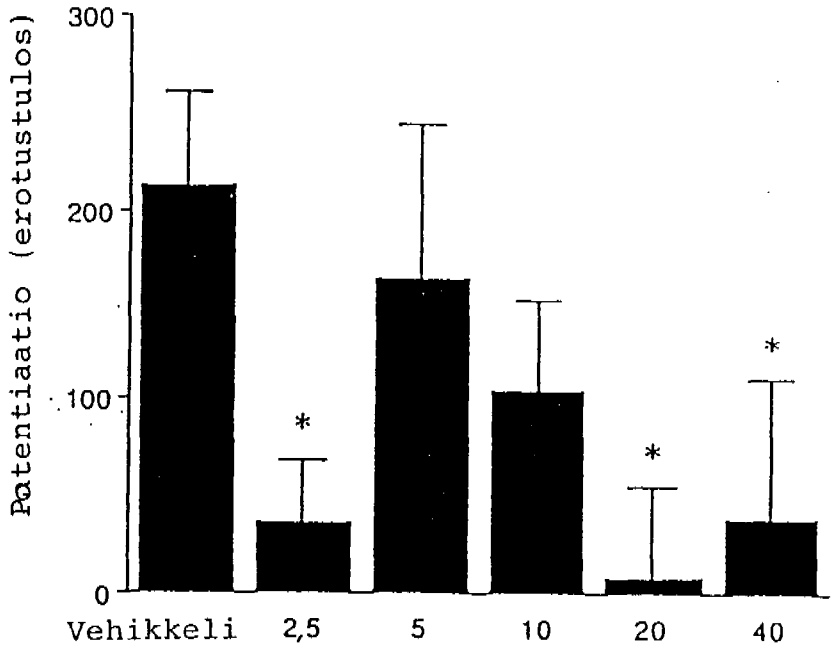
On myös mahdollista osoittaa näiden yhdisteiden anksiolyyttinen aktiivisuus niiden kyvyllä estää tuskaäänteley rotanpennuissa. Tämä koe perustuu siihen ilmiöön, että kun rotanpentu poistetaan poikueestaan, se lähettää

ultraääniääntelyä. Havaittiin, että anksiolyyttiset aineet estävät näitä ääntelyjä. Koemenetelmä on kuvattu julkaisuissa Gardner, C.R., Distress vocalization in rat pups: a simple screening method for anxiolytic drugs., J. Pharmacol. Methods 14:181 - 1879 (1985), ja Insel et al., Rat pup ultrasonic isolation calls: Possible mediation by the benzodiazepine receptor complex, Pharmacol. Biochem. Behav., 24: 1263 - 1267 (1986).

Vaihtoehtoisesti voidaan käyttää seuraavaa metodologiaa osoittamaan niiden käyttökelpoisuutta. Eläimet totutettiin ja niistä testattiin kyynelten aiheuttaa okkia menetelmien modifikaatiossa, jonka ovat raportoineet Hitchcock ja Davis (1991). Lyhyesti, rotille annettiin ensin yhdenmukainen jakso, joka koostui 30 okkiärsykkeestä. Tätä tietoa käytettiin sovittamaan rotat ryhmiin, joilla on samanlaiset perustaso okkiamplitudit. Totutusjakso tapahtui 1 - 2 päivää myöhemmin, siinä rotille annettiin 10 parikoetta, jotka koostuivat visuaalikonditioidusta ärsykkeestä (valo), jota seuraa heti konditioimaton ärsyke (jalka okki). Koejakso tapahtui kaksi päivää myöhemmin. Esimerkin nro 15 tuotetta annettiin s.c. kylkeen, ja 15 minuuttia myöhemmin rotille annettiin okkiärsyke konditioidun ärsykkeen ollessa poissa (perustaso okin mittaus; melu yksin -kokeet) tai konditioidun ärsykkeen ollessa läsnä (pelon aiheuttaman okin mittaus; valo-melu-kokeet). Pelon aiheuttama okki määritettiin suurempana okkina konditioidun pelkoärsykkeen ollessa läsnä kuin sen ollessa poissa.

Tilastollinen analyysi tehtiin keski okkiamplitudeilla melu-yksin- ja valo-melu-kokeilla, ja tulosten erotusten keskiarvolla (valo-melu miinus melu-yksin keskiarvot). Varianssin yksisuuntainen analyysi suoritettiin erotustuloksilla ja melu-yksin-tuloksilla. Moninkertaista vertailukoetta (Fisher PLSD) käytettiin vertaamaan kutakin

annosryhmää vehikkelin kontrolliryhmään. Saatiin seuraavat tulokset:



Kuvio 1. Yhdisteen vaikutus pelon aiheuttamaan okkiin. Piirros osoittaa keskipotentiaation (erotus valomelu ja melu-yksin keski okkiamplitudien välillä) vehikkelillä tai erilaisilla annoksilla yhdistettä s.c. käsittelyn jälkeen

* Merkittävästi erilainen ($p < 0,05$) vehikkeliryhmästä Fisher PLSD:llä.

Tämä yhdiste osoitti merkittävää anksiolyyttistä aktiivisuutta pelon aiheuttamassa okkikokeessa. Tämä on konditioidun pelon mittaus, jossa rotat osoittavat lisääntynyttä akustista okkirefleksiä sellaisessa mielialassa, joka on aikaisemmin liittynyt okkiin. Pelon aiheuttama okkikoe on herkkä sekä 5-HT_{1A} osittaisagonistien ja bentsodiatsepiiniagonistien anksiolyyttisille ominaisuuksille. Tämä yhdiste vähensi pelon aiheuttamaa okkia tilastollisesti merkittävillä seuraksilla annoksissa 2,5, 20,0 ja 40,0 mg/kg s.c. Yhdiste ei pienentänyt perustaso ok-

kirefleksiä, mikä osoittaa, että sillä ei ole lihasrelaksanttiaktiivisuutta.

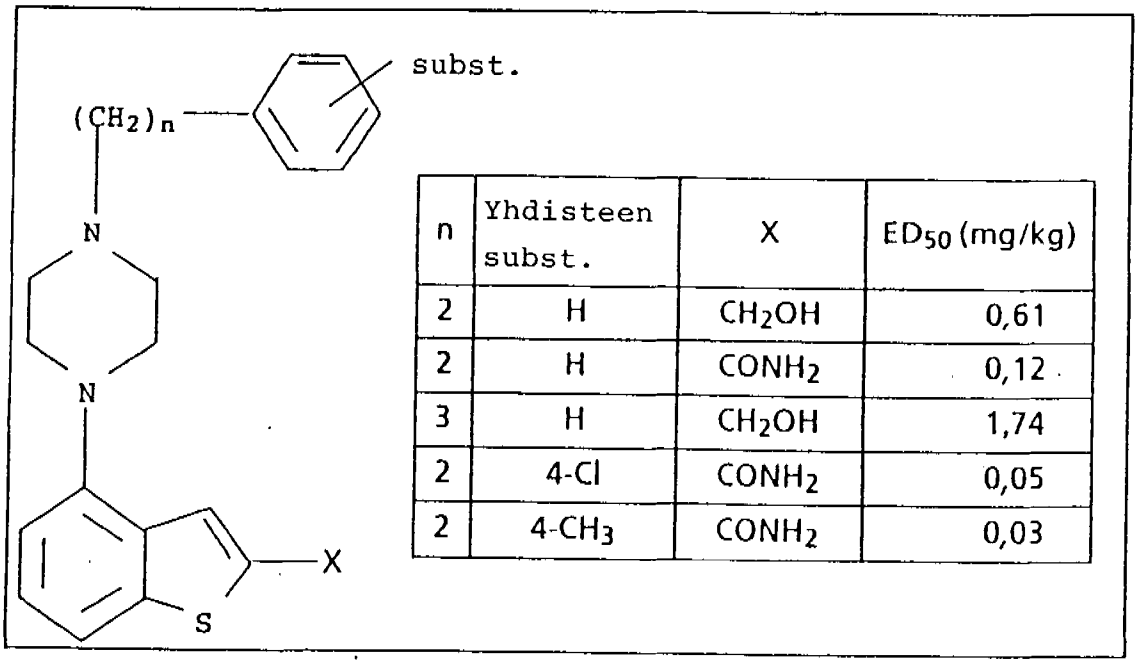
Tämän anksiolyyttisen vaikutuksen osoittamiseksi on tarpeen, että yhdisteet annetaan potilaalle vaikuttavassa määrässä. Annosalue, jossa nämä yhdisteet osoittavat tämän anksiolyyttisen vaikutuksen, voi vaihdella laajasti riippuen potilaan ahdistuksen vakavuudesta, tietystä annettavasta yhdisteestä, antamisreitistä, muiden terapeuttisten aineiden rinnakkaisesta antamisesta ja muista piilevistä sairaustiloista. Tyypillisesti yhdisteet annetaan annosalueella noin 0,5 - 100 mg/kg/vrk. Toistuva päivittäinen antaminen voi olla toivottavaa ja se vaihtelee edellä kuvattujen olosuhteiden mukaan. Yhdisteet annetaan kuitenkin tyypillisesti 1 - 4 kertaa vuorokaudessa.

Kaavan I mukaiset yhdisteet osoittavat verenpainetta alentavaa vaikutusta ja ne ovat siten käyttökelpoisia kohonneen verenpaineen hoidossa. Muiden $5HT_{1A}$-agonistien, kuten 8-OH-DPATin ja flesinoksaanin, on osoitettu olevan tehokkaita kohonneen verenpaineen hoitamiseksi jyrsijämalleissa, European Journal of Pharmacology, Vol. 180, sivut 339 - 349 (1990) ja European Journal of Pharmacology, Vol. 182, sivut 63 - 72 (1990). On myös mahdollista osoittaa näiden yhdisteiden kohonneen verenpaineen vastaisia vaikutuksia käyttäen jyrsijämalleja, kuten spontaanisti kohonneen verenpaineen rotta. Tässä mallissa vehikkeli annetaan rotalle oraalisesti tai laskimonsisäisesti ja saadaan aikaan perustason verenpaine. Koeyhdiste annetaan sitten samaa reittiä, ja havaitaan aleneminen verenpaineessa. Kaavan I mukaiset yhdisteet tuottavat verenpainetta alentavan vaikutuksen.

Kohonneen verenpaineen vastaisen vaikutuksen tuottamiseksi on tarpeen, että yhdisteet annetaan potilaalle vaikuttavassa määrässä. Annosalue, jossa nämä yhdisteet osoittavat tämän verenpainetta alentavan vaikutuksen, voi vaihdella laajasti riippuen potilaan kohonneen verenpai-

neen vakavuudesta, tietystä annettavasta yhdisteestä, antamisreitistä, muiden terapeuttisten aineiden rinnakkaisesta antamisesta ja muista piilevistä sairaustiloista. Tyypillisesti yhdisteet annetaan annosalueella noin 0,5 - 100 mg/kg/vrk. Toistuva päivittäinen antaminen voi olla toivottavaa ja se vaihtelee edellä kuvattujen olosuhteiden mukaan. Yhdisteet annetaan kuitenkin tyypillisesti 1 - 4 kertaa vuorokaudessa.

Serotoniini $5HT_{1A}$-agonistien, kuten 8-OH DPAT, on myös osoitettu olevan tehokkaita analgeettisina aineina. Eide, Neuropharm. 31, 541 (1992). Aikaisemman kirjallisuuden lisäksi tälle vaikutukselle, kaavan I mukaiset yhdisteet osoittavat analgeettisen vaikutuksen in vivo alalla tunnetuissa malleissa. Yksi tällainen malli on etikkahappo kiemurtelukoe. Tässä kokeessa ryhmälle, joka käsittää 5 - 10 hiirtä, annetaan koeyhdiste ihonalaisesti. 30 minuuttia koeyhdisteen antamisen jälkeen hiirille annetaan etikkahappo vatsakalvonsisäisesti (0,25 % tilavuus/tilavuus, 0,4 ml). Hiirien havaitaan sitten vääntelehtivän ja kiemurtelevan. Analgeettiset aineet estävät tämän vääntelehtimisen ja kiemurtelemisen. Saatiin seuraavat tulokset:



n	Yhdisteen subst.	X	ED_{50} (mg/kg)
2	H	CH_2OH	0,61
2	H	$CONH_2$	0,12
3	H	CH_2OH	1,74
2	4-Cl	$CONH_2$	0,05
2	4-CH_3	$CONH_2$	0,03

Yhdisteet osoittavat tämän analgeettisen vaikutuksen samoissa annoksissa kuin on kuvattu edellä ahdistukselle.

On myös havaittu, että tämän keksinnön yhdisteet ovat käyttökelpoisia hoidettaessa angina pectorista. 5-HT:n kohonnut pitoisuus on todettu potilaiden, joilla on monimutkaisia sepelvaltimovammoja, sepelpoukamassa. Epästabiilissa angina pectoriksessa sepelvaltimon veren virtauksen lyhytaikainen väheneminen aiheuttaa toistuvia iskemiatapauksia. Tämän veren virtauksen vähenemisen aiheuttaa jaksottainen verihiutaleiden kasautuminen, veritulpan muodostuminen tai sekä epäkeskisesti muodostuneen sepelvaltimoahtauman että endoteelisen toimintahäiriön kohdissa. Verihiutaleen kasautuminen vapauttaa 5-HT:tä, joka edelleen kiihdyttää kasautumista ja verisuonien supistumista. On raportoitu, että sekä 5-HT_1- (5-HT_{1D}) että 5-HT_2-reseptorit välittävät verisuonien supistumista ihmisen sepelvaltimossa. 5-HT stimuloi myös endoteeli-riippuvaista suonien laajenemista normaalissa sepelvaltimossa 5-HT_{1D}-reseptorin kautta. Endoteelivahingoittuneessa sepelvaltimossa 5-HT:llä on kuitenkin vastustamaton verisuonia supistava vaikutus. Siksi yhdisteet, jotka omaavat 5-HT_{1D}-(katso Saxena P.R. ja Villalon, C.M.: 5-Hydroxytryptamine: a chameleon in the heart, Trends in Pharmacological Sciences 12:223 - 227, 1991) ja 5-HT_2-reseptoriantagonistiaktiivisuuden, voivat olla edullisia angina pectoriksen hoitamista varten. Koska spesifisiä 5-HT_2-reseptoriantagonisteja on jo saatavilla, tämä tutkimus keskittyy vain 5-HT_{1D}-reseptoriantagonisteihin.

Olemme käyttäneet koiran jalkavarren iholaskimoa 5-HT_{1D}-reseptorien tutkimiseksi, joka on samanlainen, vaikka ei täysin identtinen, kuin ihmisen sepelvaltimon 5-HT_{1D}-reseptorit (katso Humphrey, P.P.A., Feniuk, W., Perren, M.J., Connor, H.E., Oxford, A.W., Coates, I.H. ja Butina, D.: GR43175, a selective agonist for the 5-HT_1-like recep-

tor in dog isolated saphenous vein, Br. J. Pharmacol. 94: 1 123 - 1 132, 1988; Kaumann, A.J.: Human heart 5-HT receptors, Second International symposium on serotonin, from cell biology to pharmacology and therapeutics, Houston, syyskuu 15. - 18., 1992).

Menetelmät

Mongrel-koirat, jotka painoivat 12 - 18 kg, tapettiin natriumpentobarbitolin yliannoksen laskimonsisäisellä injektiolla. Jalkavarren iholaskimo eristettiin, poistettiin, puhdistettiin ympäröivästä sidekudoksesta, ja leikattiin kierresuikaleiksi astiassa, joka sisälsi KrebsHenseleit-liuosta, jolla on seuraava koostumus mM:na: NaCl, 110,0; KCl, 4,8; $CaCl_2$, 2,5; KH_2PO_4, 1,2; EDTA(NaEDTA), 0,027; ja kuplitettiin jatkuvasti 95-%:isella O_2:lla - 5-%:isella CO_2:lla. Ellei toisin määritellä, kaulavaltimon endoteeli poistettiin hieromalla metallisauvalla. Funktionaalisen endoteelin koskemattomuus tai poissaolo tarkistettiin asetykoliinin (10^{-5} M) relaksanttivaikutuksen läsnä- tai poissaololla fenyyliefedriinin supistamissa kudoksissa (katso Furchgott, R.F. ja Zawadzki, J.V.: The obligatory role of endothelial cells in the relaxtion of arterial smooth muscle by acetycholine, Nature 288: 373 - 376, 1980). Kukin lihassuikale (3 x 30 mm) asetettiin kudoskylpyyn 37 °C:ssa ja kuormitettiin 2 gramman jännityksellä. Kudosten supistuvuus mitattiin isometrisesti Grass FT03 voimankorvausanturilla ja tallennettiin Strip-graafisella piirtolaitteella. Kudosten annettiin stabilisoitua 2 tuntia ennen kuin koe aloitettiin, jona aikana ne pestiin toistuvasti. Kudokset supistettiin $3{,}162 \times 10^{-6}$ M fenyyliefedriinillä ja 40 mM KCl:lla, mikä aiheutti 60 - 70 % niiden maksimi supistumiskykyisestä vasteesta, kudoksen säätämiseksi. Suoritettiin 5-HT-annosvastekoe. Koeyhdisteitä inkuboitiin sitten kudoksen kanssa ennen kuin toinen 5-HT-annosvastekoe suoritettiin. Tiedot ilmaistaan pA_2-arvona, antagonistin moolipitoisuuden nega-

tiivinen logaritmi, joka antagonisti tuotti kaksinkertaisen siirtymän 5-HT-annosvastekäyrien ED_{50}-arvoissa (katso Van Rossum, J.M.: Cumulative dose-response curve: Technique for the making of dose-response curves in isolated organs and the evaluation of drug parameters, Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 143: 299 - 330, 1963).

Tämän keksinnön yhdisteet voidaan antaa erilaisia reittejä pitkin. Ne ovat tehokkaita, jos ne annetaan oraalisesti. Yhdisteet voidaan antaa myös parenteraalisesti (so. ihonalaisesti, laskimonsisäisesti, lihaksensisäisesti tai vatsakalvonsisäisesti).

Kuten tässä hakemuksessa on käytetty:

a) termi "potilas" viittaa lämminverisiin eläimiin, kuten esimerkiksi marsuihin, hiiriin, rottiin, kissoihin, kaneihin, koiriin, apinoihin, simpansseihin ja ihmisiin;

b) termi "hoitaa" viittaa yhdisteiden kykyyn joko helpottaa, lievittää tai hidastaa potilaan sairauden edistymistä.

c) termi "ahdistus" viittaa epämiellyttävään tunnetilaan, joka koostuu psykofysiologisista vasteista epätodellisen tai kuvitellun vaaran odotukselle, joka näennäisesti johtuu tunnistamattomasta psyyken sisäisestä konfliktista. Fysiologisiin seuralaisilmiöihin kuuluvat kohonnut sydämen lyöntitiheys, muuttunut hengitysnopeus, hikoilu, tärinä, heikkous ja väsymys; psykologisiin seuralaisilmiöihin kuuluvat uhkaavan vaaran tuntemukset, voimattomuus, pelko ja jännitys.

d) termiä "masennus" tulisi pitää ne olotilat sisältävänä, joihin lääkärikunta on viitannut suurena masennuksena, endogeenisenä masennuksena, psykoottisena masennuksena, surkastuvana masennuksena, surkastuvana melankoliana, jne. Näillä olotiloilla on tapana kuvata olotilaa, jossa potilas tyypillisesti kokee voimakkaan surullisuuden ja epätoivon, henkisen hidastumisen, keskittymiskyvyn häviämisen, pessimistisen huolestumisen, epätoivon ja levot-

tomuuden. Potilaat kokevat usein fyysisiä vaivoja, kuten unettomuutta, anoreksiaa, vähentynyttä energiaa, vähentynyttä viettiä, jne.

Serotoniini $5HT_{1A}$-agonistien on myös osoitettu olevan käyttökelpoisia hoidettaessa halvausta. On havaittu, että nämä yhdisteet osoittavat neurosuojaavaa vaikutusta ja ne joko helpottavat tai inhiboivat keskushermoston vauriota, joka tyypillisesti seuraa halvausta. Tämän neurosuojaavan vaikutuksen uskotaan johtuvan serotoniinin inhiboivasta vaikutuksesta kiihottavaan neuroläpäisyyn. Esimerkiksi Bielenberg et al. osoitti, että $5HT_{1A}$-agonistit 8-OH-DPAT, buspironi, gepironi, ipsapironi ja Bay R 1531 inhiboivat tai vähentävät neuronaalista tuhoa halvauksen jyrsijämalleissa. Stroke Supplement IV, Volume 21, nro 12 (joulukuu 1990). Koska kaavan I mukaiset yhdisteet ovat serotoniini $5HT_{1A}$-agonisteja, ne ovat käyttökelpoisia hoidettaessa halvausta.

Neurosuojaavan vaikutuksen osoittamiseksi on tarpeen, että yhdisteet annetaan potilaalle vaikuttavassa määrässä. Annosalue, jossa nämä yhdisteet osoittavat tämän vaikutuksen, voi vaihdella laajasti riippuen potilaan tilan vakavuudesta, tietystä annettavasta yhdisteestä, antamisreitistä, muiden terapeuttisten aineiden rinnakkaisesta antamisesta ja muista piilevistä sairaustiloista. Tyypillisesti yhdisteet annetaan annosalueella noin 0,01 - 100 mg/kg/vrk. Toistuva päivittäinen antaminen voi olla toivottavaa ja se vaihtelee edellä kuvattujen olosuhteiden mukaan. Yhdisteet annetaan kuitenkin tyypillisesti 1 - 4 kertaa vuorokaudessa tai jatkuvana laskimonsisäisenä infuusiona.

Halvaus on olotila, josta on tuloksena vamma aivoihin johtuen joko iskeemisistä tai verenvuotovammoista. Siihen viitataan myös yleensä aivoverisuonitapaturmana. Kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää hoitamaan mitä tahansa näistä olotiloista. Kuten tässä on käytetty,

fraasi "hoitaa halvausta" viittaa yhdisteiden kykyyn joko inhiboida tai pienentää keskushermostovauriota, joka tyypillisesti seuraa halvausta.

Kuten alan ammattimiehelle on ilmeistä, kaavan I mukaiset yhdisteet eivät korjaa mitään keskushermostovauriota, joka on jo tapahtunut aivoverisuonitapaturman seurauksena. Yhdisteitä tulisi antaa aivoverisuonitapaturman alussa, tai pian sen jälkeen, ennen laajan keskushermostovaurion tapahtumista.

Kaavan I mukaiset yhdisteet ovat myös serotoniini $5HT_{1D}$-reseptoriaineita. Yhdisteiden affiniteetti $5HT_{1D}$-paikkaa kohtaan voidaan osoittaa sitomismenetelmissä, kuten niissä, jotka on kuvattu julkaisussa Peroutka et al., European Journal of Pharmacology, Vol. 163 sivuilla 133 - 166 (1989).

On raportoitu, että $5HT_{1D}$-agonistit ovat tehokkaita migreenin hoidossa. $5HT_{1D}$-agonistin, sumatripaanin, osoitettiin tuottavan antimigreenin kaltaisia vaikutuksia eläinmalleissa ja lopettavan akuutit migreenikohtaukset aikaisissa kliinisissä kokeissa. Peroutka et al., id.; Saxena et al., TIPS- Vol. 10, sivu 200, toukokuu 1989; ja Hamel et al., Br. J. Pharmacol. (1991) 102, 227 - 223. Koska kaavan I mukaiset yhdisteet ovat serotoniini $5HT_{1D}$-agonisteja, niitä voidaan käyttää lopettamaan migreenikohtaukset.

Migreenikohtaukset liittyvät laajaan aivojen ulkopuolisten kalloverisuonien laajenemiseen. Koska serotoniini $5HT_{1D}$-agonistit supistavat näitä suonia, nykyään uskotaan, että tämä on se mekanismi, jolla ne lopettavat migreenikohtaukset. Saxena et al., id. Kaavan I mukaisten yhdisteiden kyky tuottaa näiden aivojen ulkopuolisten suonien supistumista voidaan osoittaa käyttäen Boer et al. menetelmää, Br. J. Pharmacol. (1991), 102, 323 - 330.

Akuuttien migreenikohtausten lopettamisen lisäksi yhdisteitä voidaan antaa suojaavalla pohjalla ehkäisemään

migreenien ilmenemistä. Näiden migreenin vastaisten vaikutusten tuottamiseksi on tarpeen, että yhdisteet annetaan potilaalle tehokkaassa määrässä. Annosalue, jossa nämä yhdisteet osoittavat näitä migreenin vastaisia vaikutuksia, voi vaihdella laajalti riippuen potilaan migreenin vakavuudesta, tietystä annettavasta tietystä yhdisteestä, antamisreitistä, muiden terapeuttisten aineiden rinnakkaisesta antamisesta ja piilevien sairaustilojen läsnäolosta. Tyypillisesti yhdisteet annetaan annosalueella noin 0,5 - 100 mg/kg/vrk. Toistuva päivittäinen antaminen voi olla toivottavaa ja vaihtelee edellä kuvattujen olotilojen mukaan. Yhdisteet annetaan kuitenkin tyypillisesti 1 - 4 kertaa vuorokaudessa.

Farmaseuttisia koostumuksia voidaan valmistaa käyttäen alalla tunnettuja menetelmiä. Tyypillisesti masennuksen vastainen, anksiolyyttinen, kohonneen verenpaineen vastainen, halvauksen vastainen tai migreenin vastainen määrä yhdistettä seostetaan farmaseuttisesti hyväksyttävän kantajan kanssa.

Oraalista antamista varten yhdisteet voidaan formuloida kiinteiksi tai nestevalmisteiksi, kuten kapseleiksi, pillereiksi, tableteiksi, pastilleiksi, sulatteiksi, jauheiksi, suspensioiksi tai emulsioiksi. Kiinteät annosyksikkömuodot voivat olla tavallisia gelatiinityyppisiä kapseleita, jotka sisältävät esimerkiksi pinta-aktiivisia aineita, voiteluaineita ja inerttejä täyteaineita, kuten laktoosia, sakkaroosia ja maissitärkkelystä, tai ne voivat olla viivyttyneen vapautumisen valmisteita. Toisessa toteutusmuodossa kaavan I mukaiset yhdisteet voidaan tabletoida tavanomaisten tablettipohjien kanssa, kuten laktoosin, sakkaroosin ja maissitärkkelyksen, yhdistelmässä sideaineiden, kuten akaasian, maissitärkkelyksen tai gelatiinin, hajotusaineiden, kuten perunatärkkelyksen tai algiinihapon, ja voiteluaineen, kuten steariinihapon tai magnesiumstearaatin kanssa. Nestevalmisteet valmistetaan

liuottamalla aktiivinen ainesosa vesipitoiseen tai ei-vesipitoiseen farmaseuttisesti hyväksyttävään liuottimeen, joka voi myös sisältää alalla tunnettuja suspendointiaineita, makeutusaineita, makuaineita ja säilöntäaineita.

Parenteraalista antamista varten yhdisteet voidaan liuottaa fysiologisesti hyväksyttävään farmaseuttiseen kantajaan ja antaa joko liuoksena tai suspensiona. Havainnollistavia esimerkkejä sopivista farmaseuttisista kantajista ovat vesi, suolaliuos, dekstroosiliuokset, fruktoosiliuokset, etanoli, tai eläin-, kasvi- tai synteettistä alkuperää olevat öljyt. Farmaseuttinen kantaja voi sisältää myös alalla tunnettuja säilöntäaineita, puskureita, jne.

Tämän keksinnön yhdisteet voidaan antaa myös paikallisesti. Tämä voidaan toteuttaa yksinkertaisesti valmistamalla annettavan yhdisteen liuos, edullisesti käyttäen liuotinta, jonka tiedetään lisäävän ihon läpi imeytymistä, kuten etanolia tai dimetyylisulfoksidia (DMSO), muiden täyteaineiden kanssa tai ilman. Edullisesti paikallinen antaminen toteutetaan käyttäen laastaria, jossa on joko säiliö ja huokoinen membraanityyppi, tai kiinteän matriisin moninaisuuden laastaria.

Joitakin sopivia ihon läpi vaikuttavia apuvälineitä on kuvattu US-patentissa nrot 3 742 951, 3 797 494, 3 996 934 ja 4 031 894. Nämä apuvälineet sisältävät yleensä taustaosan, joka määrittää yhden sen päällipuolista, aktiivisen aineen läpäisevän adhesiivisen kerroksen, joka määrittää toisen päällipuolista, ja vähintään yhden säiliön, joka sisältää aktiivisen aineen asetettuna päällipuolien väliin. Vaihtoehtoisesti aktiivinen aine voidaan sisällyttää suureen määrään mikrokapseleita, jotka levitetään läpäisevän ahdesiivisen kerroksen kautta. Kummassakin tapauksessa aktiivinen aine toimitetaan jatkuvasti säiliöstä tai mikrokapseleista membraanin läpi aktiivisen aineen läpäisevään sideaineeseen, joka on kosketuksissa vas-

taanottajan ihon tai limakalvon kanssa. Jos aktiivinen aine imeytyy ihon kautta, aktiivisen aineen kontrolloitu ja edeltä määritelty virtaus annetaan vastaanottajalle. Mikrokapselien tapauksessa kapselointiaine voi toimia myös membraanina.

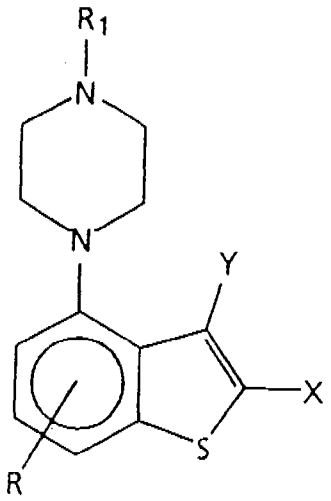
Toisessa apuvälineessä yhdisteiden ihon läpi vaikuttavaa antamista varten tämän keksinnön mukaisesti farmaseuttisesti aktiivinen yhdiste sisällytetään matriisiin, josta se toimitetaan halutulla asteittaisella, jatkuvalla ja kontrolloidulla nopeudella. Matriisi on läpäisevä yhdisteen vapautumiselle diffuusion tai mikrohuokoisen virtauksen kautta. Vapautuminen on nopeuskontrolloivaa. Sellainen systeemi, joka ei vaadi membraania, kuvataan US-patentissa nro 3 921 636. Ainakin kahden tyyppinen vapautuminen on mahdollista näissä systeemeissä. Vapautuminen diffuusiolla tapahtuu, kun matriisi on ei-huokoinen. Farmaseuttisesti vaikuttava yhdiste liukenee ja diffusoituu matriisin läpi itsekseen. Vapautuminen mikrohuokoisella virtauksella tapahtuu, kun farmaseuttisesti vaikuttava yhdiste kuljetetaan nestefaasin läpi matriisin huokosissa.

Vaikka keksintö on kuvattu sen spesifisten toteutusmuotojen yhteydessä, on ymmärrettävä, että sitä pystytään modifioimaan lisää, ja tämän sovelluksen on tarkoitus kattaa seuraavan keksinnön kaikki muunnelmat, käytöt tai muokkaukset, yleensä, keksinnön periaatteet ja mukaan lukien sellaiset poikkeamiset tästä selityksestä, jotka kuuluvat tunnettuun ja tavanomaiseen käytäntöön keksinnön alalla.

Kaavan I mukaiset yhdisteet voidaan myös seostaa minkä tahansa inertin kantajan kanssa ja käyttää laboratorioanalyyseissä yhdisteiden pitoisuuden määrittämiseksi potilaan seerumissa, virtsassa, jne., kuten alalla tiedetään.

Patenttivaatimukset

1. Yhdisteet, joilla on kaava:



Kaava I

jossa Y on vety tai C_{1-3}-alkyyli; R on substituentti, joka valitaan ryhmästä, joka koostuu vedystä, C_{1-4}-alkyylistä, C_{1-4}-alkoksista, halogeenista, $-CF_3$:sta, $-OCF_3$:sta ja -OH:sta; R_1 on vety, sykloalkyyli, C_{1-6}-alkyyli, fenyyli, joka on mahdollisesti substituoitu, fenyylialkyyli tai fenyyliamidoalkyyli; X on $(CH_2)_nX_1$, $-CH=CHX_1$ tai $-CHX_2-(CH_2)_q-CH_3$; n on kokonaisluku 0 - 2; q on joko kokonaisluku 0 tai 1; X_1 on -OH, $-OR_2$, $-NR_2R_3$, $-CO_2R_2$, $-CONR_2R_3$, -CN tai $-COR_2$; R_2 ja R_3 ovat kumpikin toisistaan riippumatta vety, C_{1-4}-alkyyli, fenyyli, joka on mahdollisesti substituoitu, fenyylialkyyli, tai R_2 ja R_3 yhdessä muodostavat $(CH_2)_m$-sykloalkyylin, jossa m = 2 - 6; X_2 on $-OR_4$ tai $-NR_4R_5$, jossa R_4 ja R_5 merkitsevät kumpikin toisistaan riippumatta vetyä tai C_{1-4}-alkyyliä; ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät additiosuolat; sillä ehdolla, että kun n on 0 tai X on $-CH=CHX_1$, niin X_1 ei ole OH, OR_2 tai NR_2R_3.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, jossa R_1 on fenyylialkyyli.

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen yhdiste, jossa Y on vety.

4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen yhdiste, jossa X on CH_2OH.

5. Patenttivaatimuksen 2 mukainen yhdiste, jossa X on $CONR_2R_3$, jossa R_2 ja R_3 ovat kumpikin toisistaan riippumatta vety tai C_{1-4}-alkyyli.

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste käytettäväksi aktiivisena farmaseuttisena aineena.

7. Patenttivaatimuksen 1 mukaisen yhdisteen käyttö farmaseuttisen koostumuksen valmistamiseksi masennuksen hoitoa varten.

8. Patenttivaatimuksen 1 mukaisen yhdisteen käyttö farmaseuttisen koostumuksen valmistamiseksi ahdistuksen hoitoa varten.

9. Patenttivaatimuksen 1 mukaisen yhdisteen käyttö farmaseuttisen koostumuksen valmistamiseksi agonistivaikutuksen tuottamista varten $5HT_{1A}$- tai $5HT_{1D}$-reseptorissa.

10. Patenttivaatimuksen 1 mukaisen yhdisteen käyttö farmaseuttisen koostumuksen valmistamiseksi kohonneen verenpaineen hoitoa varten.

11. Patenttivaatimuksen 1 mukaisen yhdisteen käyttö farmaseuttisen koostumuksen valmistamiseksi migreenin hoitoa varten.

12. Patenttivaatimuksen 1 mukaisen yhdisteen käyttö farmaseuttisen koostumuksen valmistamiseksi analgeettisen vaikutuksen tuottamista varten.

13. Patenttivaatimuksen 1 mukaisen yhdisteen käyttö farmaseuttisen koostumuksen valmistamiseksi halvauksen hoitoa varten.

14. Patenttivaatimuksen 1 mukaisen yhdisteen käyttö farmaseuttisen koostumuksen valmistamiseksi angina pectoriksen hoitoa varten.

Hak.n:o 95249

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. saksal. Offenlegungsschrift) numeron eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

Käännä Vänd

EP 158380 A
189612 B1

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

Allekirjoitus