



NORGE

(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **318936**

(13) **B1**

(51) Int Cl⁷

C 07 D 405/04, A 61 K 31/445

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	19993812	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	1998.01.20 PCT/US98/00979
(22)	Inng.dag	1999.08.06	(85)	Videreføringsdag	1999.08.06
(24)	Løpedag	1998.01.20	(30)	Prioritet	1997.02.07, US, 797107
(41)	Alm.tilgj	1999.10.05			
(45)	Meddelt	2005.05.30			
(73)	Innehaver	Aventis Pharmaceuticals Inc, P O Box 6800, NJ08807-0800 BRIDGEWATER, US			
(72)	Oppfinner	Joseph Thomas Strupczewski, Flemington, NJ, US Kenneth J. Bordeaux, Kintersville, PA, US Shelley L. Pavlek, Langhorne, PA, US			
(74)	Fullmektig	Tandbergs Patentkontor AS, Postboks 7085 Majorstua, 0306 OSLO, NO			
(54)	Benevnelse	(4-piperidinyI)-1H-2-benzopyranderivater som er anvendbare som antipsykotiske midler, farmasøytisk preparat inneholdende derivatene samt fremgangsmåte for fremstilling derav.			
(56)	Anførte publikasjoner	Ingen			
(57)	Sammendrag				

Foreliggende oppfinnelse omfatter (4-piperidinyI)-1H-2-benzopyranderivater som er anvendbare som antipsykotiske midler, deres mellomprodukter, farmasøytiske preparater og metoder for fremstilling av disse forbindelser. Disse forbindelser er anvendbare ved behandling av psykose.

Område av oppfinnelsen

Foreliggende oppfinnelse angår nye forbindelser, et farmasøytisk preparat derav for behandling av psykose ved administrering av de nye forbindelser, og en fremgangsmåte for fremstilling av disse forbindelser.

Bakgrunn for oppfinnelsen

Psykose er en sykdom som hovedsakelig interfererer med evnen til å møte vanlige livskrav. I første rekke er den et tap av egogrenser eller en vesentlig svekkelse i realitetstesting. Innbefattet under uttrykket psykose er sykdommene schizofreni, schizofreniform sykdom, schizoaffektiv sykdom, delusjonal sykdom, kort psykotisk sykdom, delt psykotisk sykdom, psykotisk sykdom på grunn av en generell medisinsk tilstand, substansfremkalt psykotisk sykdom og psykotisk sykdom som ellers ikke er spesifisert, som definert av DIAGNOSTIC AND STATISTICAL MANUAL OF MENTAL DISORDERS, 4. utg., publisert 1994 av American Psychiatric Association, Washington D.C., USA, inkorporert her ved referanse.

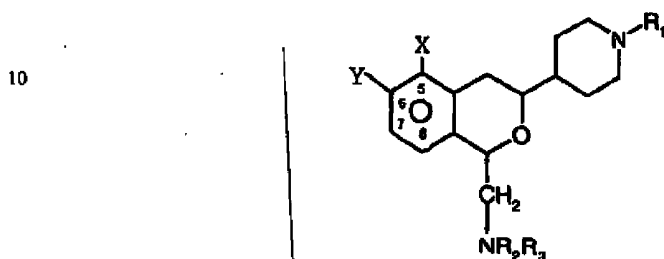
Schizofreni er en sykdom på sinnet som er karakterisert ved positive (vrangforestillinger, hallusinasjoner, markert bisarr atferd) og negative (flat affekt, talefattigdom, sosial isolasjon, anhedonia) symptomer. Utviklingen av schizofreni er antatt å skyldes et overskudd av dopaminerg transmisjon i hjernen. Denne teori er blitt foreslått basert på de observasjoner at typiske antipsykotiske legemidler blokkerer D₂-type dopaminreseptorer, og legemidler som øker nivået av dopamin, forårsaker en psykose som ligner den paranoide subtype av schizofreni. Losonczy, M.F. et al., "The Dopamine Hypothesis of Schizophrenia", H.Y. Meltzer, red., Psychopharmacology: The Third Generation of Progress. New York: Raven Press; 1987: 715-726.

Det finnes for tiden terapeutiske behandlinger tilgjengelige for behandling av psykose ved administrering til pasienten av neuroleptiske legemidler slik som klorpromazin, haloperidol og sulprid. Selvsagt har mange av disse legemidler uønskede bivirkninger (f.eks. ekstrapyramidale symptomer)

eller er ikke så effektive som ønsket av alle pasienter. Det foreligger derfor fremdeles behov for forskjellige legemiddel-
terapi.

5 Sammendrag av oppfinnelsen

Foreliggende oppfinnelse angår en forbindelse av for-
mel I



formel I

en stereoisomer, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav,
hvor

20 R_1 er H, C_{1-6} -alkyl, eventuelt substituert aralkyl, even-
tuelt substituert heteroaralkyl, alkylsulfonyl, eller
(CH_2) $_m$ Z - eventuelt substituert fenyl,

Z er O eller C=O;

aralkyl betyr fenyl- C_1 - C_6 -alkyl,

25 alkylsulfonyl betyr $S(O)_2$ - C_1 - C_6 -alkyl,

heteroaralkyl betyr benzisoksazol, tiofen eller
1,3-dihydrobenzimidazol-2-on forbundet til
resten av molekylet med en rettkjedet
eller forgrenet C_1 - C_6 -alkylenbro,

30 hvori eventuelt substituert betyr en gruppe som
er hensiktsmessig substituert med 1, 2
eller 3 substituenten hver uavhengig valgt
fra H, halogen, C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkoksy,
eller $C(=O)C_{1-6}$ -alkyl,

35 hver av R_2 og R_3 er uavhengig H, C_{1-6} -alkyl eller CHO;

X og Y er like og er valgt fra H, hydroksy, acetyl, acyl-
oksy, hvori acyloksy er $OC(O)C_1$ - C_6 -alkyl og C_{1-6} -
alkoksy, eller

X og Y danner sammen et sykloheksylidenketal;
og

m er et helt tall på 2 eller 3.

Foreliggende oppfinnelse omfatter også et farmasøytisk preparat omfattende forbindelsen av formel I og en farmasøytisk akseptabel bærer; og en fremgangsmåte for fremstilling av forbindelsen av formel I.

Målet med foreliggende oppfinnelse er å tilveiebringe en ny forbindelse som er anvendbar ved behandling av en psykotisk sykdom. Et annet mål med foreliggende oppfinnelse er anvendelse av denne forbindelse for behandling av en medisinsk sykdom, i særdeleshet psykose, og spesielt schizofreni.

Beskrivelse av foreliggende oppfinnelse

Visse uttrykk som anvendes her, vil ha spesifiserte definisjoner:

(1) "Aralkyl" betyr en fenylgruppe forbundet til resten av molekylet via en alkylenbro. Denne alkylenbro kan være rettkjedet eller forgrenet og har en lengde på 1, 2, 3, 4, 5 eller 6 karboner. "Aryl" betyr et aromatisk radikal med 6 atomer i et enkelt ringsystem, fenyl. Eksempler på foretrukne aralkylgrupper er benzyl, fenyletyl og propylfenyl.

(2) "Eventuelt substituert" betyr at den angjeldende gruppe er substituert som definert her med samme eller forskjellige substituenten, dvs. uavhengig valgt fra gruppen av hydrogen, halogen (fluor, klor, jod eller brom), C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkoksy eller C(=O)C₁₋₆-alkyl med 1, 2 eller 3 substituenten som er egnet i henhold til strukturen.

(3) "Heteroaralkyl" betyr et heteroaryl forbundet til resten av molekylet med en alkylenbro. Denne alkylenbro kan være rettkjedet eller forgrenet og har en lengde på 1, 2, 3, 4, 5 eller 6 karboner. "Heteroaryl"-delen refererer til en aromatisk gruppe på 5 ledd hvor 1 av leddene er et svovelatom. 5-leddede heteroaryler er tiofen. Heteroaryler kan også være et kondensert ringaromatisk system med 1 eller 2 ledd derav

som er et oksygen eller nitrogen eller en kombinasjon derav, som 1,3-dihydrobenzimidazol-2-on eller benzisoksazol. Heteroarylalkylgruppen kan være eventuelt substituert ved heteroaryldelen derav som her beskrevet.

5

(4) "Pasient" betyr et pattedyr slik som en hund, katt, marsvin, mus, rotte eller menneske.

(5) "Behandling" eller "å behandle" betyr å lindre symptomer, eliminere årsaken enten på en temporær eller permanent basis, eller å forhindre eller nedsette tilsynekomsten av symptomer på den angitte sykdom.

(6) "Psykotisk sykdom" eller "psykose" anvendes om hverandre og har den betydning som er definert i foreliggende beskrivelse.

(7) "C₁₋₆-alkyl", anvendt alene eller i kombinasjon med andre uttrykk, betyr en alkylgruppe (eller alkylene som hensiktsmessig) som er rettkjedet eller forgrenet, som har 1, 2, 3, 4, 5 eller 6 karboner eller områder derav, f.eks. C₁₋₂, C₁₋₃, C₁₋₄, C₂₋₃, C₂₋₄, etc. Enkelte eksempler er metyl, etyl, propyl, butyl, isopropyl, isobutyl, t-butyl, n-pentyl, 1-metylbutyl, 2,2-dimetylbutyl og lignende. Likeledes kan "C₁₋₆-alkoksy" ha 1, 2, 3, 4, 5 eller 6 rettkjedede eller forgrenede karboner eller områder derav slik som metoksy, etoksy, etc.

(8) "Stereoisomer" er et generelt uttrykk for alle isomerer av individuelle molekyler som avviker bare i orienteringen av deres atomer i rom. Det innbefatter speilbildeisomerer (enantiomerer), geometriske (cis/trans) isomerer og isomerer av forbindelser med mer enn ett kiralt senter som ikke er speilbilder av hverandre (diastereoisomerer).

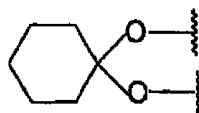
(9) "Farmasøytisk akseptabelt salt" betyr enten et syreaddisjonssalt eller et basisk addisjonssalt som er forenlig med behandling av pasienter for den beregnede bruk.

"Farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt" er et ikke-toksisk, organisk eller uorganisk syreaddisjonssalt av baseforbindelsene representert ved formel (I) eller ethvert av dets mellomprodukter. Enkelte eksempler på uorganiske syrer som danner egnede salter, innbefatter saltsyre, hydrobromsyre, svovelsyre og fosforsyre, og sure metallsalter slik som natriummonohydrogenortofosfat, og kaliumhydrogensulfat. Illustrative, organiske syrer som danner egnede salter, innbefatter mono-, di- og trikarboksylsyrene. Eksempler på slike syrer er eddiksyre, glykolsyre, melkesyre, pyruvsyre, malonsyre, ravsyre, glutarsyre, fumarsyre, eplesyre, vinsyre, sitronsyre, askorbinsyre, maleinsyre, hydroksymaleinsyre, benzosyre, hydroksybenzosyre, fenyleddiksyre, kanelisyre, salisylsyre, 2-fenoksybenzosyre, p-toluensulfonsyre, og sulfonsyrer slik som metansulfonsyre og 2-hydroksyetansulfonsyre. Slike salter kan eksistere i enten en hydratisert eller hovedsakelig vannfri form. Generelt er syreaddisjonssaltene hydrofile, organiske salter som sammenlignet med deres frie baseformer generelt utviser høyere smeltepunkter.

"Farmasøytisk akseptable basiske addisjonssalter" betyr ikke-toksiske, organiske eller uorganiske baseaddisjonssalter av forbindelsene av formel (I) eller ethvert av dens mellomprodukter. Eksempler er alkalimetall- eller jordalkalimetallhydroksider slik som natrium-, kalium-, kalsium-, magnesium- eller bariumhydroksider; ammoniakk, og alifatisk, alisykliske eller aromatiske, organiske aminer slik som metylamin, trimetylamin og pikolin.

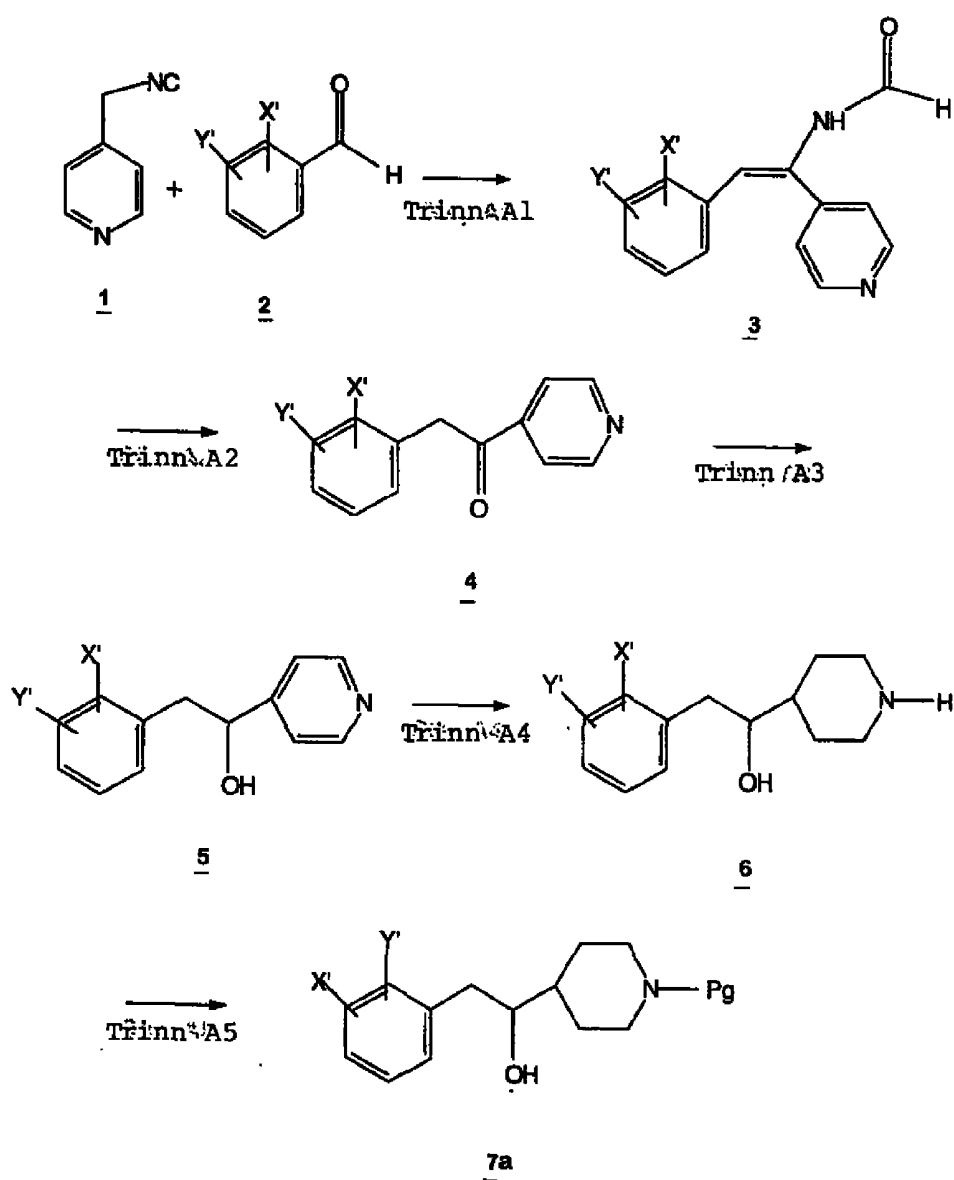
(10) "Terapeutisk effektiv mengde" betyr en mengde av forbindelsen som er effektiv ved behandling av den angitte sykdom.

Variablene X og Y i formel I kan danne et sykloheksylidenketal som er vist i det etterfølgende:



Denne gruppe, ikke innbefattende oksygenene, betraktes enkelte ganger som "katekolbeskyttende grupper". Deres syntese er beskrevet i Protective Groups in Organic Synthesis, 2. utg., av Greene, T. et al., publisert av John Wiley and Sons, Inc.,
5 begge inkorporert her ved referanse, og J. Med. Chem. 34:2561-2569 (1991). Det tas i betraktning at foreliggende oppfinnelse dekker disse og andre konvensjonelle beskyttende grupper kjent innen faget.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan fremstilles ved
10 de synteseruter som er beskrevet nedenfor i reaksjonsskjemaene eller andre metoder som er innlysende for fagmannen.

Reaksjonsskjema A

I reaksjonsskjema A betegner Y' og X' Y og X som tidligere definert, bortsett fra hydroksygruppen, og er fortrinnsvis C₁₋₆-alkoksy, eller danner sammen et sykloheksylidenketal, og er mer fordelaktig ved 5- og 6-stillingene av benzopyranet.

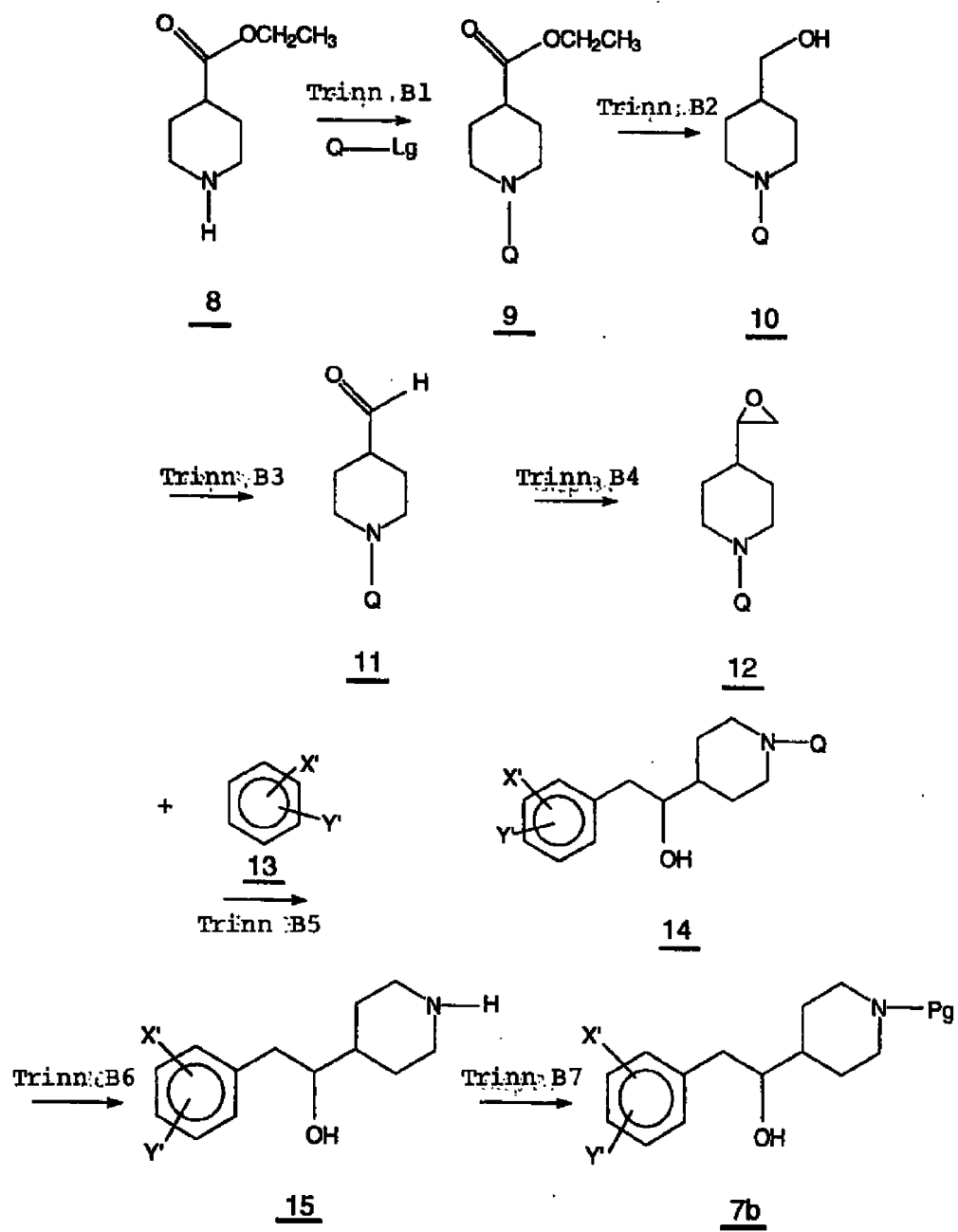
Trinn A1: Isocyanidet 1 kan fremstilles fra det kommersielt tilgjengelige (Aldrich) 4-(aminometyl)pyridin som omsettes med etylformiat for å danne 4-[(N-metyl)formamid]pyridin som dannes til et isocyanid 1. En metode for å oppnå det foregående er ved eliminering av vann med fosgen og et tertiært amin. Eksempelvis omsettes trifenyldfosfin og trietylamin med 4-[(N-metyl)formamidin]pyridin i nærvær av karbontetraklorid og diklormetan for å gi isocyanid 1. Isocyanid 1 kondenseres med benzaldehyd 2 for å gi formamid 3 som hydrolyseres i et surt medium til etanon 4 (se V. Schöllkopf et al., Liebig's Ann. Chem. 1976: s. 969-977). Kondensasjonen av isocyanid 1 med benzaldehyd 2 til et vinylformamid 3 kan utføres med et alkalimetallalkoksid slik som kalium-t-butoksid for å starte reaksjonen, i et eterisk løsningsmiddel, fortrinnsvis tetrahydrofuran. Reaksjonstemperaturen kan variere mellom 0 °C og kokepunktet for løsningsmidlet. Den foretrukne temperatur er mellom 0 °C og romtemperatur.

Trinn A2: Vinylformamid 3 omdannes til 4-acylpyridin 4. Reaksjonen kan utføres i et protisk løsningsmiddel slik som metanol under anvendelse av en mineralsyre, fortrinnsvis konsentrert saltsyre. Reaksjonstemperaturen kan variere mellom 0 °C og kokepunktet av løsningsmidlet, men 0 °C til 40 °C er foretrukket.

Trinn A3: 4-acylpyridin 4 reduseres til alkohol 5 ved anvendelse av ethvert egnet reduksjonsmiddel slik som litiumaluminiumhydrid, jordalkaliborhydrid og lignende, og hvor natriumborhydrid er det foretrukne reduksjonsmiddel. Reaksjonen utføres fortrinnsvis i et egnet løsningsmiddel slik som etanol, ved et temperaturområde fra 0 °C til kokepunktet for løsningsmidlet, og hvor romtemperatur, dvs. rundt 22 °C, er foretrukket.

- Trinn A4: Reduksjon av pyridinringen av alkohol 5 til en piperidinring for å gi piperidin 6 utføres ved hydrogenering av alkohol 5 i nærvær av en katalysator under sure betingelser. Eksempler på katalysatorer som kan anvendes, er de som inneholder rhodium, palladium eller platina, blant hvilke platinaoksid er foretrukket. Sure reaksjonsbetingelser kan erholdes ved utførelse av reaksjonen i en alkansyre som løsningsmiddel. Eksempler på alkansyrer som kan anvendes, er eddiksyre, propionsyre eller smørsyre. Eddiksyre er foretrukket.
- Under disse betingelser forløper hydrogeneringen ved en rimelig hastighet under et hydrogentrykk innen området på ca. atmosfæretrykk til 5 atmosfærers hydrogentrykk. Et hydrogeneringstrykk på én atmosfære er foretrukket.
- Trinn A5: Piperidin 6 omsettes med Lg-Pg hvori Lg er en egnet, forlatende gruppe slik som halogen, og Pg er en beskyttende gruppe slik som C₁₋₆-alkylsulfonyl, trifluoracetyl eller C(=O)C₁₋₆-alkyl. Mer fordelaktig er Pg trifluoracetyl, metylsulfonyl eller acetyl, og Lg er klorid eller anhydrid som kan dannes under standard syrekloriddannelsesteknikker.

Reaksjonsskjema B viser en alternativ metode for oppnåelse av mellomprodukt 7b som er anvendbart ved fremstilling av forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse.

Reaksjonsskjema B

Trinn B1: Etylisonipekotat 8 omsettes med Lg-Q og etanol, hvori Lg er en egnet, forlatende gruppe slik som et halogen, og Q er en gruppe slik som benzyl. Reaksjonen finner sted i nærvær av en uorganisk base slik som kaliumkarbonat, for-
 5 trinnsvise i nærvær av et løsningsmiddel slik som en alkohol slik som etylalkohol, for å gi ester 9.

Trinn B2: Ester 9 reduseres med et egnet reduksjonsmiddel slik som litiumaluminiumhydrid i THF for å gi alkohol 10.

10

Trinn B3: En oksidasjon av alkohol 10 gir aldehyd 11. Swern-oksidasjon er foretrukket.

Trinn B4: Epoksidering av aldehyd 11, fortrinnsvis i nærvær av
 15 et egnet løsningsmiddel, gir epoksid 12. Eksempelvis kan aldehyd 11 tilsettes til en løsning av $(\text{CH}_3)_3\text{SOI/KOt-Bu}$ i DMSO og ved rundt romtemperatur.

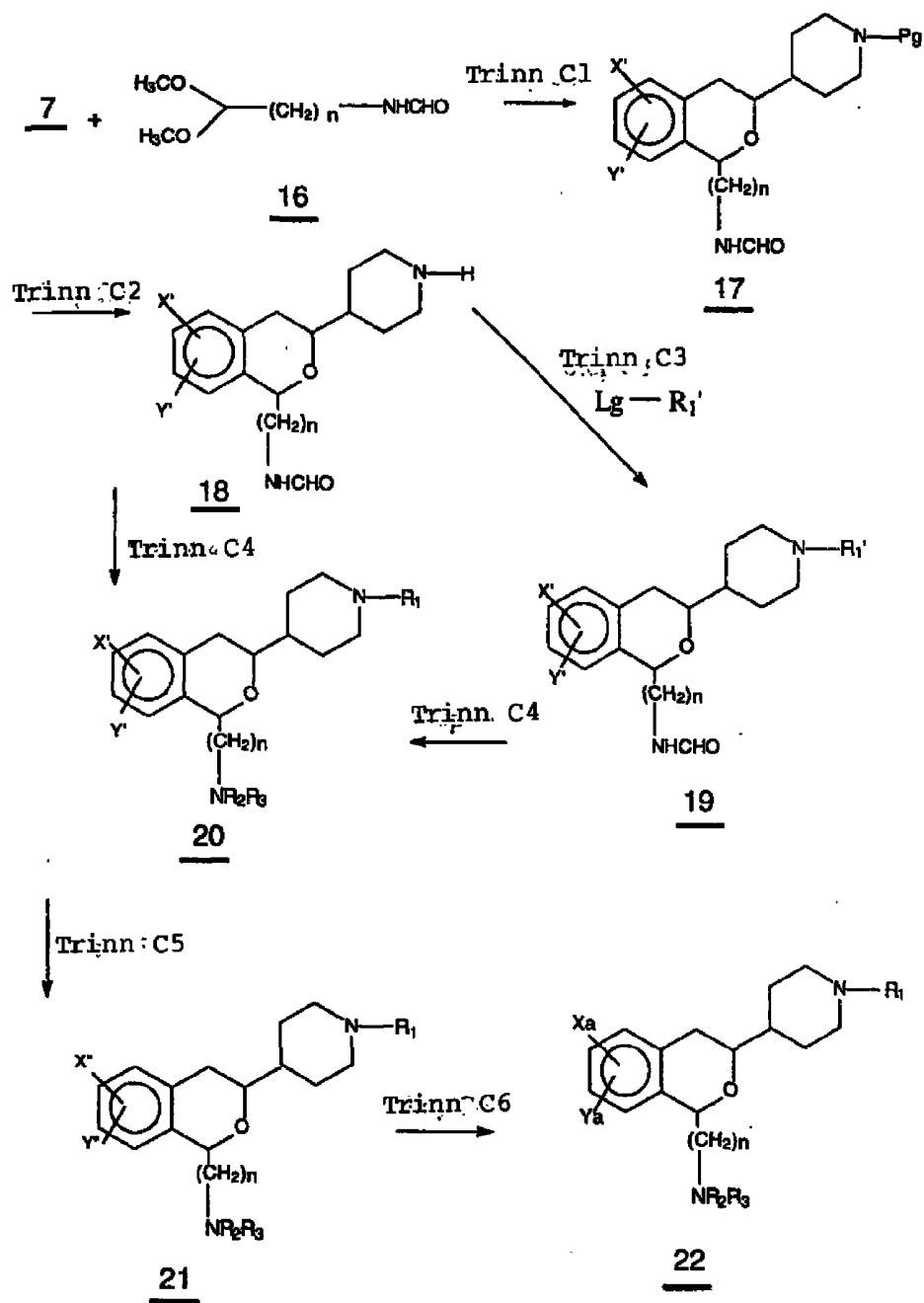
Trinn B5: Det substituerte fenyl 13 omsettes med epoksid 12
 20 for å gi mellomprodukt 14. Forskjellige løsningsmidler og betingelser kan anvendes når visse X'-, Y'- og Q-grupper anvendes, som vil være kjent for fagmannen. Når f.eks. X' og Y' danner et sykloheksylidenketal, kan en base slik som nBuLi i THF, anvendes.

25

Trinn B6: Mellomprodukt 14 avbeskyttes ved fjerning av Q-gruppen for å gi piperidin 15. Dette kan utføres ved anvendelse av en hydrogeneringskilde, fortrinnsvis i nærvær av en egnet katalysator og løsningsmiddel. Når f.eks. Q er benzyl, omset-
 30 tes sykloheksen og en palladiumkatalysator i nærvær av metanol med piperidin 15. Blandingen oppvarmes til tilbakeløpskokning i ca. 1-10 timer.

Trinn B7: Piperidin 15 beskyttes deretter selektivt ved til-
 35 setning av den beskyttende gruppe (Pg) ved nitrogenet. Enhver egnet, beskyttende gruppe kan anvendes som gir piperidinet 15 for sykliseringstrinnet. Én metode er å tilveiebringe som den beskyttende gruppe trifluoracetyl, C_{1-6} -alkyl-C(O)- eller C_{1-6} -sulfonyl, hvor trifluoracetyl er foretrukket. Piperidin 15 kan

omsettes med et egnet anhydrid slik som trifluoreddiksyreanhydrid i et egnet løsningsmiddel slik som diklormetan. En tilsetning av en syreutvasker slik som trietylamin, kan være anvendbar ved reaksjonen. Trifluoracetyl anbringes på både
5 nitrogenet og oksygenet av den førstnevnte hydroksygruppe ved dette punkt. Hydroksygruppen kan dannes igjen ved selektive avbeskyttelsesmetoder, fortrinnsvis ved basisk hydrolyse med en uorganisk base slik som kaliumkarbonat, i et egnet løsningsmiddel slik som metanol. Dette gir det beskyttede nitrogen-ubeskyttede hydroksymellomprodukt 7b som nå er klart for
10 sykliseringstrinnet vist i reaksjonsskjema C.

Reaksjonsskjema C

Trinn C1: Hydroksypiperidin 7 (som kan være enten 7a fra reaksjonsskjema A eller 7b fra reaksjonsskjema B) omsettes med amid 16 i et egnet, ikke-protisk, inert løsningsmiddel for å danne formamid 17. Eksempler på egnede, ikke-protiske, inerte
 5 løsningsmidler er medlemmer av halohydrokarbongruppen av løsningsmidler hvor diklormetan er foretrukket. Reaksjonsblandingen behandles deretter med en egnet Lewis-syre katalysator. Eksempler på egnede Lewis-syre katalysatorer er trimetylsilyl-triflat eller bortrifluorideterat hvor bortrifluorideterat er
 10 foretrukket. Sykliseringen kan utføres ved ca. 0 °C til ca. romtemperatur. Den foretrukne starttemperatur er 0 °C, hvorefter reaksjonsblandingen tillates å oppvarmes til romtemperatur for å gi benzopyran 17. Se M.P. DeNinno et al., Journal of Medicinal Chemistry, vol. 34, s. 256-2569 (1991), inkorporert
 15 her ved referanse.

Det dannede formamid 17 har en Pg-gruppe som betegner Pg fra reaksjonsskjema A eller Pg fra reaksjonsskjema B. X' og Y' betegner X og Y når både X og Y ikke er hydrokso, og er fortrinnsvis en beskyttet form av oksygen (acyloksy, C₁₋₆-alkoxy, benzyloksy, eller X og Y danner sammen difenylmetylenketal, sykloheksylidenketal, metylenacetal eller syklisk karbonatgruppe). Pg er fortrinnsvis C(O)CF₃, C(O)CH₃ eller S(O)₂CH₃.

Formamid 17 representerer nå enkelte av forbindelsene
 25 ifølge foreliggende oppfinnelse og tjener som en basis for å fremstille andre forbindelser av formel I. For å fremstille alle variabler av formel I kan visse ytterligere valgfrie trinn utføres som kan refereres til som avbeskyttelsestrinn, og hvor mange er eksemplifisert her. Se også Protective Groups
 30 in Organic Synthesis, 2. utg., Theodora W. Greene et al., John Wiley and Sons, Inc., inkorporert her ved referanse. "Valgfri" eller "eventuelt" betyr at disse trinn kan anvendes for å fremstille andre forbindelser som faller innen rammen for formel I.

35

Trinn C2: Hvis Pg ikke er den ønskede R₁-gruppe, kan Pg reduseres til hydrogen ved anvendelse av et egnet reduksjonsmiddel slik som natriumborhydrid, for å gi piperidin 18, eller hvis Pg er den riktige gruppe som ønskes ved R₁-stillingen, kan det

gjenværende amin avbeskyttes til den egnede R_2/R_3 -gruppe (trinn C4). Likeledes kan X' og Y' avbeskyttes (trinn C5).

Trinn C3: Hvis hydrogen er ønsket som R_1 -stillingen, kan ytterligere trinn ved R_2/R_3 og X/Y-stillingene finne sted. Hvis hydrogen ikke er den ønskede R_1 -stilling, kan forbindelse 18 omsettes med LgR_1 for å gi forbindelse 19.

Når f.eks. den substituent som skal tilsettes ved R_1 -stillingen er alkyl, eventuelt substituert aralkyl, eventuelt substituert heteroaralkyl eller $-(CH_2)_mC(=O)(CH_2)_t$ - eventuelt substituert fenyl, kan piperidinet oppvarmes i et inert løsningsmiddel med den valgte substituent som har en forlatende gruppe (Lg) slik som et halogenid, i nærvær av en base for å nøytralisere syren som frigis ved reaksjonen. En egnet, katalytisk mengde av et jordalkalijodid kan tilsettes for å akselerere reaksjonshastigheten når dette er hensiktsmessig.

Blant de inerte løsningsmidler som kan anvendes, er aromatiske hydrokarboner slik som benzen, toluen og lignende, så vel som mer polare løsningsmidler slik som acetonitril og dimetylformamid. Foretrukne løsningsmidler er toluen eller acetonitril.

Basen anvendt ved reaksjonen, kan velges fra gruppen av jordalkalikarbonater eller bikarbonater, hvor kaliumkarbonat er den foretrukne, uorganiske base. En foretrukket katalysator er kaliumjodid i en mengde på ca. 0,01 til ca. 0,10 mol ekvivalenter av det alkyleringsmiddel som anvendes. Reaksjonen kan utføres ved en egnet temperatur slik som innen området på 22 °C til kokepunktet for løsningsmidlet. Når toluen anvendes som et løsningsmiddel, er det fordelaktig å oppvarme blandingen. Reaksjonen utføres ved tilbakeløpstemperaturen, dvs. ved kokepunktet for løsningsmidlet.

De substituent-forlatende grupper (R_1 -Lg) som kan anvendes for å innføre den tilsvarende R_1 -gruppe ved piperidinnitrogenet, er velkjente innen faget, kommersielt tilgjengelige eller kan fremstilles av fagmannen. Den halogenidforlatende gruppe velges fra gruppen av klor, brom og jod. R_1 anvendes for å indikere gruppen omfattet av R_1 , men ikke innbefattende H.

Trinn C4: Hvis den ønskede R_2 -gruppe er H og den ønskede R_3 -gruppe er CHO, kan andre trinn med hensyn til X- og Y-stillingene nå finne sted. Hvis andre grupper ved R_2 - og R_3 -stillingene er ønsket, kan følgende trinn finne sted. Forbindelse 19
 5 kan eventuelt avbeskyttes ved fjerning av formylgruppen som vil tilveiebringe enten to hydrogen, eller et hydrogen og en C_{1-6} -alkylgruppe. Forbindelsen skal alkyleres før fjerning av formylgruppen. Etterfølgende mono- eller di-alkylering ved dette punkt kan tilveiebringe R_2/R_3 omfattende én eller to
 10 C_{1-6} -alkylgrupper.

Eksempelvis kan den nitrogenbeskyttende gruppe fjernes ved syrehydrolyse, fortrinnsvis ved oppvarming med saltsyre i etanol, fortrinnsvis oppvarming med 3,0 N saltsyre til tilbakeløpstemperaturen. Aminet dannet ved avbeskyttelsen, kan
 15 monoalkyleres ved innføring av den alkylforlatende gruppe. Denne prosedyre kan gjentas for å oppnå det dialkylerte amin. Alternativt kan et reduksjonsmiddel slik som LAH, tilsettes ved fra romtemperatur til tilbakeløpstemperaturen for løsningsmidlet, for å tilveiebringe et monoalkylert amin.

20

Trinn C5: De oksygenbeskyttende grupper som en del av X og Y (hvis tilstedeværende) representert ved X' og Y', kan spaltes ved metoder velkjente innen faget for å gi X" og Y" som hydroksy. Når f.eks. X' og/eller Y' er C_{1-6} -alkoksy, oppvarmes
 25 forbindelser 18 eller 19 med 48% hydrobromsyre ved anvendelse av aluminiumklorid, eller spaltes med borttribromid. Alkoksy-spaltingen med borttribromid kan utføres ved lavere temperaturer, innen området $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ til $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ i et inert løsningsmiddel slik som valgt fra halohydrokarbonene. Det foretrukne temperaturområde er fra $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ til $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ og i nærvær av et løsningsmiddel slik som diklormetan.
 30

Trinn C6: Hvis det ønskes at X og Y er acyloksy (X_a og Y_a), kan de tilstedeværende hydroksygrupper acyleres med $R-C(=O)-$
 35 halogen eller $(RCO)_2O$ hvor R er C_{1-6} -alkyl.

Forskjellige utgangsmaterialer er kommersielt tilgjengelige eller kan lett fremstilles av fagmannen. Eksempelvis omfatter kommersielt tilgjengelige utgangsmaterialer for

forbindelse 2 2,5-dimetylbenzaldehyd (Aldrich), 5-brom-2-etoksybenzaldehyd (Lancaster), 2-fluor-5-metoksybenzaldehyd (Lancaster), 2,5-dimetylbenzaldehyd (Aldrich), 2,5-difluorbenzaldehyd (Aldrich) og 5-brom-2-fluorbenzaldehyd (Lancaster). Benzyloksybenzaldehydet kan fremstilles ved omsetning av benzylbromid eller benzylklorid med 2,5-dihydroksybenzaldehyd (Aldrich), 3,4-dihydroksybenzaldehyd (Aldrich) eller 2,4-dihydroksybenzaldehyd (Aldrich). Andre kommersielt tilgjengelige utgangsmaterialer representert ved forbindelse 2, omfatter 3-fluor-p-anisaldehyd (også kjent som 3-fluor-4-metoksybenzaldehyd) (Aldrich), 3,4-dimetoksybenzaldehyd (Aldrich), 3-benzyloksy-4-metoksybenzaldehyd (Aldrich), 4-benzyloksy-3-metoksybenzaldehyd (Aldrich), 3-etoksy-4-metoksybenzaldehyd (Aldrich), 3-brom-4-metoksybenzaldehyd (Aldrich), 3-klor-4-metoksybenzaldehyd (Aldrich), 3,4-dietoksybenzaldehyd (Pflatz & Bauer), 4-etoksy-3-metoksybenzaldehyd (Lancaster), 3,4-dimetylbenzaldehyd (Lancaster), 3,4-diklorbenzaldehyd (Aldrich), 3,4-difluorbenzaldehyd (Aldrich), 3-klor-4-fluorbenzaldehyd (Aldrich), 4-klor-3-fluorbenzaldehyd (Lancaster), 4-benzyloksy-3-metoksybenzaldehyd (Aldrich), 3-benzyloksy-4-metoksybenzaldehyd (Aldrich), piperonal (Aldrich), difenylmetylenketalbenzaldehyd (Salor), 2,4-dimetoksybenzaldehyd (Aldrich), 2-fluor-4-metoksybenzaldehyd (Fluorochem), 4-fluor-2-metoksybenzaldehyd (Wychem), 2,4-dimetylbenzaldehyd (Aldrich), 2,4-diklorbenzaldehyd (Aldrich), 2,4-difluorbenzaldehyd (Aldrich), 4-brom-2-fluorbenzaldehyd (Lancaster).

For forbindelse 16 hvori $n=3$, kan aminobutyraldehyddimetyl (Airproducts) omsettes med formaldehyd; hvori $n=2$ kan 1,1-dimetoksy-3-nitropropan (E-Merck) være redusert til aminet og omsettes med formaldehyd, eller alternativt kan metoden ifølge J. Med. Chem. (1991), vol. 34, nr. 8, s. 2561-2569, anvendes ved å starte med $(H_3CO)_2CH(CH_2)_2Br$. For forbindelse 16 hvori $n=1$, kan aminoacetaldehyddimetylacetal (Aldrich) formyleres, f.eks. Chem. Pharm. Bull. 42(8), 1655-1657 (1994).

Når X og Y danner et syklisk karbonat, kan 2,3-(metylendioksy)benzaldehyd (Aldrich) anvendes som utgangsmateriale.

De foregående trinn kan kombineres eller forandres i

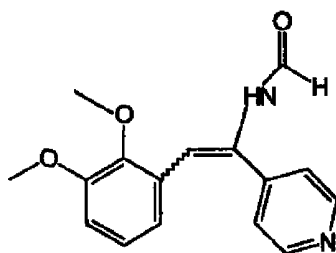
rekkefølge av fagmannen når dette betraktes som hensiktsmessig. Anvendelse av uttrykket "beskyttende gruppe" er ikke ment å uttrykke at en gruppe inneholdende en beskyttende gruppe, ikke har noen beregnet terapeutisk aktivitet.

Metodene rapportert i artikkelen av M.P. DeNinno et al., J. Med. Chem., 34: s. 2561-2569 (1991), inkorporert her ved referanse, kan anvendes for å fremstille forbindelser med forskjellige X- og Y-grupper og R₂- og R₃-grupper.

Enkelte spesifikke eksempler på forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse som kan fremstilles ved den foregående fremgangsmåte, er angitt i det etterfølgende. Det skal forstås at forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse ikke er begrenset til de etterfølgende eksempler, men at eksemplene bare illustrerer forskjellige forbindelser som kan fremstilles innen rammen for kravene. Likeledes kan sekvensene av trinn anvendt i de etterfølgende eksempler, forandres.

De anvendte forkortelser har følgende betydninger: THF betyr tetrahydrofuran, CH₂Cl₂ betyr metylendiklorid, TLC betyr tynnsjiktiskromatografi, EtOAc betyr etylacetat, Et₂NH betyr dietylamin, IR betyr infrarødt spektrum, NMR betyr kjernemagnetisk resonansspektrum, CHCl₃ betyr kloroform, CDCl₃ betyr deuterokloroform, MS betyr massespektrum, HCl betyr saltsyre, EtOH betyr etylalkohol, NaBH₄ betyr natriumborhydrid, NaOH betyr natriumhydroksid, smp. betyr smeltepunkt, C betyr grader celsius, MeOH betyr metylalkohol, BF₃O(Et)₂ betyr bortrifluorideterat, Na₂CO₃ betyr natriumkarbonat, t betyr timer, BBr₃ betyr borttribromid, og LAH betyr litiumaluminiumhydrid.

Eksempel 1A



Mellomprodukt: N-[2-(2,3-dimetoksyfenyl)-1-(4-pyridinyl)-vinyl]formamid

En løsning av 4-(aminometyl)pyridin (54,1 g, 0,5 mol) og 44,4 ml etylformiat ble kokt under tilbakeløpskjøling i 2 t og fikk deretter stå ved omgivende temperatur i 16 t. Reaksjonsblandingen ble destillert under dannelsen av 61,6 g N-(4-pyridylmetyl)formamid.

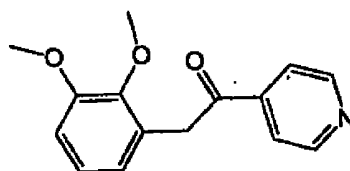
En løsning av N-(4-pyridylmetyl)formamid (27,7 g, 0,20 mol), karbontetraklorid (26 g, 0,17 mol), 16,8 g trietylamin, trifenylfosfin (52,3 g, 0,2 mol) og 170 ml diklormetan ble kokt under tilbakeløpskjøling i 3 t. Reaksjonsblandingen fikk avkjøles, ble filtrert, og filtratet ble konsentrert til et mørkt, fast materiale. Det faste materiale ble triturerert med 100 ml eter og fikk stå ved 25 °C over natten. Det ble igjen filtrert. Eteren ble fordampet under dannelsen av en oljeblanding som ble filtrert under dannelsen av N-(4-pyridylmetyl)isocyanid.

Til en omrørt løsning, under nitrogen, av kalium-t-butoksid (39,9 g, 0,36 mol) i 400 ml THF, avkjølt til 0 °C, ble det dråpevis tilsatt N-(4-pyridylmetyl)isocyanid (20,8 g, 0,17 mol) oppløst i 100 ml THF, etterfulgt av dråpevis tilsetning av 2,3-dimetoksybenzaldehyd (28,6 g, 0,17 mol) oppløst i 100 ml THF. Reaksjonsblandingen fikk anta romtemperatur, hvorpå 20,8 g HOAc ble dråpevis tilsatt. Reaksjonsblandingen ble helt over i vann, og den vandige blanding ble ekstrahert med CH₂Cl₂. Ekstraktet ble vasket (saltvann), tørket (magnesiumsulfat) og konsentrert under dannelsen av et gråhvitt, fast materiale som ble omkrystallisert to ganger fra metanol under dannelsen av 1,2 g av et hvitt, fast materiale, smp. 161-162 °C.

Analyse:

Beregnet for C ₁₆ H ₁₆ N ₂ O ₃ :	67,59%C	5,68%H	9,85%N
Funnet:	67,50%C	5,68%H	9,73%N

Eksempel 1B

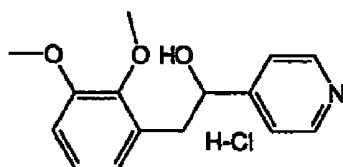


Mellomprodukt: 2-(2,3-dimetoksyfenyl)-1-(4-pyridinyl)etanon

Til en omrørt suspensjon av N-[2-(2,3-dimetoksyfenyl)-1-(4-pyridinyl)vinyl]formamid (45,2 g, 0,16 mol) i 400 ml metanol, avkjølt til 0 °C, ble det dråpevis tilsatt 120 ml konsentrert HCl. Etter endt tilsetning ble temperaturen hevet til mellom 35-40 °C i 2 t. Reaksjonsblandingen fikk stå ved omgivende temperatur i 1 t, og etter avkjøling i et isbad ble 50% vandig NaOH dråpevis tilsatt inntil blandingen var basisk. Vann ble tilsatt, og det resulterende hvite bunnfall ble oppsamlet under dannelsen av det ønskede keton som ble fjernet og omkrystallisert to ganger fra isopropanol under dannelsen av tittelforbindelsen som et hvitt, fast materiale, smp. 99-101 °C.

Analyse:

Beregnet for C ₁₅ H ₁₅ NO ₃ :	70,02%C	5,88%H	5,44%N
Funnet:	69,86%C	5,61%H	5,32%N

Eksempel 1CMellomprodukt: 4-[2-(2,3-dimetoksyfenyl)-1-hydroksyetyl]pyridinhydroklorid

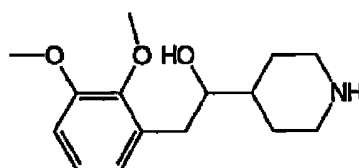
Til en omrørt løsning av 2-(2,3-dimetoksyfenyl)-1-(4-pyridinyl)etanon (2,4 g, 0,009 mol) i 25 ml EtOH ble det portionsvis tilsatt NaBH₄ (0,005 mol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved omgivende temperatur i 2 t og ble deretter helt over i vann. Den vandige løsning ble ekstrahert med EtOAc, og ekstraktet ble vasket (vann), tørket (magnesiumsulfat) og konsentrert under dannelsen av en olje. Oljen ble triturerert med Et₂O under dannelsen av 1,9 g av et hvitt, fast materiale. Det faste materiale ble oppløst i EtOH, og eterisk HCl ble tilsatt for å utfelle et hvitt hydrokloridsalt. Saltet ble omkrystallisert to ganger fra EtOH under dannelsen av alkoholen som et hvitt, fast materiale, smp. 204-206 °C.

Analyse:Beregnet for $C_{15}H_{18}ClNO_3$: 60,91%C 6,13%H 4,74%N

Funnet: 60,82%C 6,39%H 4,68%N

5 Eksempel 1D

10

Mellomprodukt: 4-[2-(2,3-dimetoksyfenyl)-1-hydroksyetyl]-piperidin

15

4-[2-(2,3-dimetoksyfenyl)-1-hydroksyetyl]pyridin (20,0 g, 0,077 mol) i 170 ml eddiksyre over 1,5 g PtO_2 ble hydrogenert i 45 minutter på en Parr-rister. Reaksjonsblandingen ble filtrert gjennom "Celite", og filtratet ble kombinert med et annet forløp på 21,0 g (0,08 mol). De kombinerte filtrater ble konsentrert i vakuum, og den resulterende olje ble fortynnet med vann. Den vandige løsning ble gjort basisk med 50% vandig NaOH, og den basiske blanding ble ekstrahert med EtOAc. Det organiske ekstrakt ble vasket med vann, tørket (magnesiumsulfat) og deretter konsentrert under dannelsen av

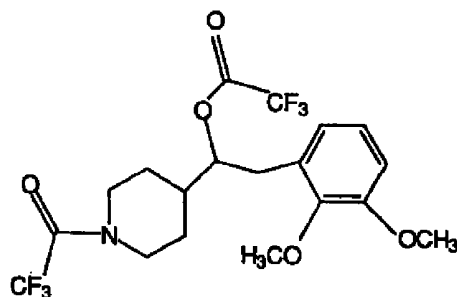
25 34,3 g av en olje som stivnet ved henstand. Det faste materialet ble fjernet og omkrystallisert to ganger fra isopropyleter ved 5 °C under dannelsen av piperidinet som et hvitt, fast materiale, smp. 82-84 °C.

Analyse:

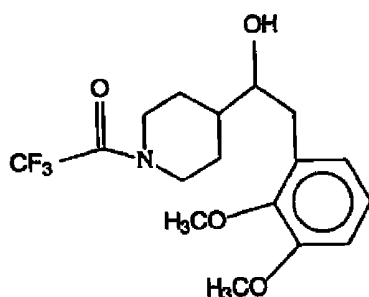
30

Beregnet for $C_{15}H_{23}NO_3$: 67,90%C 8,74%H 5,28%N

Funnet: 67,92%C 8,77%H 5,21%N

Eksempel 2AMellomprodukt: 4-[2-(2,3-dimetoksyfenyl)-1-(trifluoracetyl-
oksy)etyl]-4-piperidin-trifluoracetamid

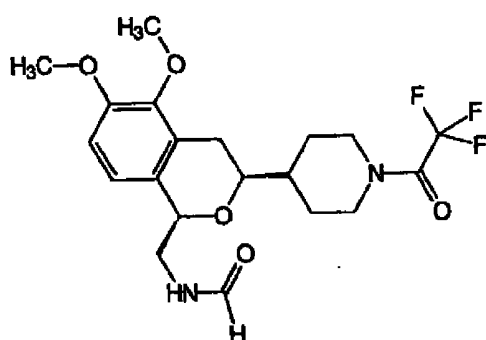
Til en omrørt løsning, under nitrogen, av piperidin-
 15 alkoholen fra eksempel 1D (1,8 g, 6,8 mmol) i 15 ml CH_2Cl_2 ble
 det tilsatt Et_3N (2,8 ml, 20,4 mmol). Reaksjonsblandingen ble
 avkjølt til ca. 5 °C (isbad), og trifluoreddiksyreanhydrid
 (3,1 g, 2,1 ml, 15 mmol) ble dråpevis tilsatt. Etter omsetning
 i 1,5 t ved omgivende temperatur ble reaksjonsblandingen kon-
 20 sentrert til en gul olje. Denne ble fortynnet med vann, og
 ekstraktiv opparbeidelse med Et_2O ga en gul olje.

Eksempel 2BMellomprodukt: 4-[2-(2,3-dimetoksyfenyl)-1-hydroksyetyl]-
piperidin-trifluoracetamid

En blanding av 4-[2-(2,3-dimetoksyfenyl)-1-(trifluor-
 35 acetyloksy)etyl]piperidin-trifluoracetamidforbindelse (2,3 g,
 6,0 mmol), K_2CO_3 (pulverformet, 1,0 g, 6,6 mmol) og 15 ml vann-
 fri metanol ble omrørt ved omgivende temperatur i 3 t. Reak-
 sjonsblandingen ble filtrert, og filtratet ble konsentrert til

2,3 g av en tykk, gul olje. Oljen ble triturerert med Et₂O (et hvitt, fast materiale ble dannet). Det faste materiale ble filtrert, og filtratet ble konsentrert under dannelsen av en tykk, gul olje.

Eksempel 2C



Når R₁ = trifluoracetyl; R₂ = H; R₃ = formyl; X og Y = metoksy i formel I.

cis-N-[3,4-dihydro-3-(1-trifluoracetyl-4-piperidinyl)-5,6-dimetoksy-1H-2-benzopyran-1-ylmetyl]formamid

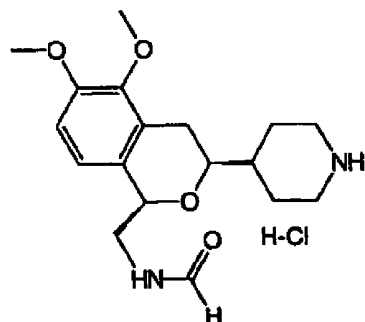
Til en omrørt løsning under nitrogen av 4-[2-(2,3-dimetoksyfenyl)-1-hydroksyetyl]-1-piperidin-trifluoracetamid (19,7 g, 54 mmol), N-formylaminoacetaldehyd-dimetylacetal (8,8 g, 66 mmol) i 150 ml CH₂Cl₂, avkjølt i et isbad, ble det dråpevis tilsatt BF₃·O(Et)₂ (39,4 ml, 320 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved omgivende temperatur i 5,5 t, hvorpå mettet Na₂CO₃ ble dråpevis tilsatt inntil skummingen stanset.

Det organiske lag ble oppsamlet, vasket med vann, tørket (K₂CO₃) og konsentrert under dannelsen av en gul olje. Oljen ble skrapet med en glasstav i nærvær av eter, og et gult, fast materiale ble oppsamlet. Omkrystallisering av prøven fra IPA-vann (to ganger) ga et blekt, gult, fast materiale, smp. 165-167 °C.

Analyse:

Beregnet for C₂₀H₂₅F₃N₂O₅: 55,81%C 5,85%H 6,51%N

Funnet: 55,86%C 5,77%H 6,51%N

Eksempel 2D

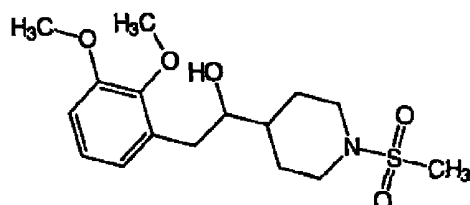
Når $R_1 = H$; $R_2 = H$; $R_3 = \text{formyl}$; X og Y = metoksy i formel I.

cis-N-[3,4-dihydro-5,6-dimetoksy-3-(4-piperidinyl)-1H-2-benzopyran-1-ylmetyl]hydroklorid

Til en omrørt blanding av cis-N-[3,4-dihydro-5,6-dimetoksy-3-(1-trifluoracetyl-4-piperidinyl)-1H-2-benzopyran-1-ylmetyl]formamid (17,3 g, 40 mmol) i EtOH-THF (100-100 ml) ble det langsomt tilsatt NaBH_4 (1,5 g, 40 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved omgivende temperatur, og etter ca. 0,5 t oppsto en løsning. Etter omsetning i 6 t indikerte TLC (EtOH- NH_4OH , 9:1) noe uomsatt utgangsmateriale, hvorfor en ytterligere mengde NaBH_4 (0,33 g, 8,7 mmol) ble tilsatt. Reaksjonen fikk forløpe i ytterligere 16 t ved omgivende temperatur, og blandingen ble deretter konsentrert i vakuum til et hvitt, klebrig, fast materiale. Det faste materiale ble fortynnet med vann, og standard ekstraktiv opparbeidelse med CH_2Cl_2 ga 15,7 g av et hvitt, voksaktig, fast materiale. Det faste materiale ble oppløst i 100 ml absolutt EtOH, og eterisk HCl ble tilsatt inntil løsningen var sur. 50 ml eter ble tilsatt, og hydrokloridsaltet ble oppsamlet og omkrystallisert fra EtOH-Et₂O og deretter fra DMF under dannelse av et fast materiale, smp. 219-221 °C.

Analyse:

Beregnet for $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_4$: 58,29%C 7,34%H 7,55%N
 Funnet: 57,94%C 7,35%H 7,76%N

Eksempel 3A

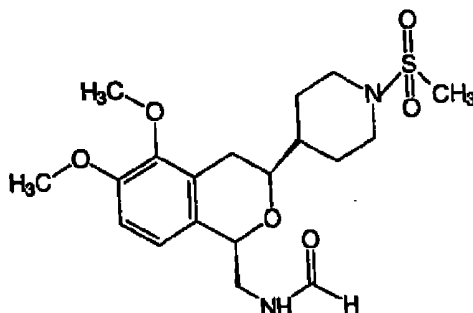
10 Mellomprodukt: 4-[2-(2,3-dimetoksyfenyl)-1-hydroksyetyl]-1-piperidinmetansulfonamid

En omrørt løsning av 4-[2-(2,3-dimetoksyfenyl)-1-hydroksyetyl]piperidin (10,0 g, 0,037 mol) og Et₃N (5,7 ml) i 75 ml CH₂Cl₂ ble avkjølt til 5 °C, og metansulfonylchlorid (3,6 g, 0,03 mol) ble dråpevis tilsatt slik at temperaturen ikke oversteg 10 °C. Reaksjonsblandingen fikk stå ved omgivende temperatur i 1 time, og reaksjonsblandingen ble konsentrert i vakuum. Residuet ble behandlet med vann resulterende i dannelse av et hvitt, fast materiale som ble oppsamlet under dannelse av 10 g av sulfonamidet. Det faste materiale ble omkrystallisert fra toluen under dannelse av tittelforbindelsen, og en ytterligere omkrystallisering av denne ga 0,8 g av det analytisk rene produkt som et hvitt, fast materiale, smp. 112-114 °C.

25 Analyse:

Beregnet for C₁₆H₂₅NO₅S: 55,96%C 7,34%H 4,08%N

Funnet: 56,05%C 7,47%H 4,27%N

Eksempel 3B

Når R_1 = metylsulfonyl; R_2 = H; R_3 = CHO; X og Y = metoksy i formel I.

cis-N-[3,4-dihydro-5,6-dimetoksy-3-[1-(metylsulfonyl)-4-
 5 piperidinyll]-1H-2-benzopyran-1-ylmetyl]formamid

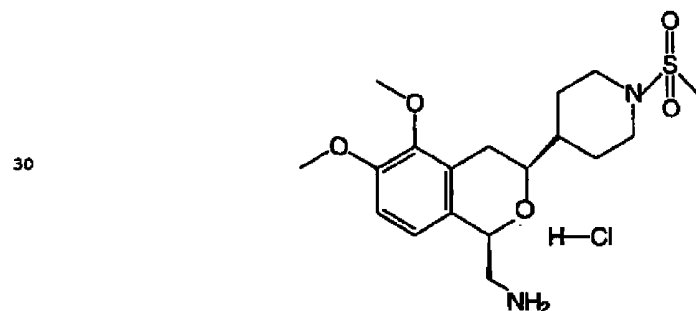
En omrørt løsning, under nitrogen, av 4-[2-(2,3-dimetoksyfenyl)-1-hydroksyetyl]-1-piperidinmetansulfonamid (6,3 g, 0,018 mol) og N-formylacetaldehyddimetylacetal (3,0 g, 0,022 mol) i 150 ml CH_2Cl_2 ble avkjølt i et isbad, og $\text{BF}_3 \cdot \text{O}(\text{Et})_2$ (13,1 ml, 0,11 mol) ble dråpevis tilsatt. Etter endt tilset-
 10 ning fikk reaksjonsblandingen stå ved omgivende temperatur i 16 t. Mettet Na_2CO_3 -løsning ble forsiktig tilsatt, og det organiske lag ble separert. Det organiske lag ble vasket med vann, tørket (K_2CO_3), og løsningsmidlet ble konsentrert under
 15 dannelsen av et klebrig, gult, fast materiale. Det faste materiale ble trituret med Et_2O , og 6,2 g av et svakt gult, fast materiale ble oppsamlet. Forbindelsen ble omkrystallisert fra isopropanol under dannelsen av 5,8 g (78%) av benzopyranet. En ytterligere omkrystallisering av en 1,5 g prøve ga tittel-
 20 forbindelsen som et hvitt, fast materiale, smp. 133-135 °C.

Analyse:

Beregnet for $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$: 55,32%C 6,84%H 6,79%N

Funnet: 55,05%C 6,61%H 6,60%N

25 Eksempel 3C



35

Når R_1 = metylsulfonyl; R_2 og R_3 = H; X og Y = metoksy i formel I.

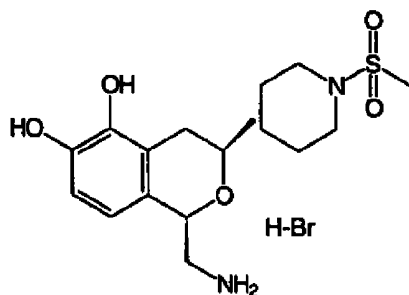
cis-1-(aminometyl)-3,4-dihydro-5,6-dimetoksy-3-[1-(metylsulfonyl)-4-piperidinyl]-1H-2-benzopyranhydroklorid

En blanding av cis-5,6-dimetoksy-3,4-dihydro-3-(1-metylsulfonyl-4-piperidinyl)-1H-2-benzopyran-1-ylmetyl)formamid (3,8 g, 0,009 mol) og 30 ml 6 N HCl ble omrørt og kokt under tilbakeløpskjøling i 2 t og fikk deretter stå ved omgivende temperatur i 16 t. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med vann, ble avkjølt i et isbad og gjort basisk med vandig NaOH. Et gråhvitt, fast materiale utfeltes fra løsningen, og dette ble oppsamlet under dannelsen av den ønskede forbindelse. Forbindelsen ble oppløst i EtOH, og eterisk HCl ble tilsatt for å danne et hvitt hydrokloridsalt. Omkrystallisering av saltet, først fra EtOH og deretter fra MeOH-Et₂O ga aminhydrokloridet som et hvitt, fast materiale, smp. 277-279 °C.

Analyse:

Beregnet for C ₁₈ H ₂₉ ClN ₂ O ₅ S:	51,36%C	6,94%H	6,65%N
Funnet:	51,28%C	6,72%H	6,55%N

Eksempel 3D



Når R₁ = metylsulfonyl; R₂ og R₃ = H; X og Y = hydroksy i formel I.

cis-1-(aminometyl)-3,4-dihydro-3-(1-metylsulfonyl-4-piperidinyl)-1H-2-benzopyran-5,6-diolhydrobromid

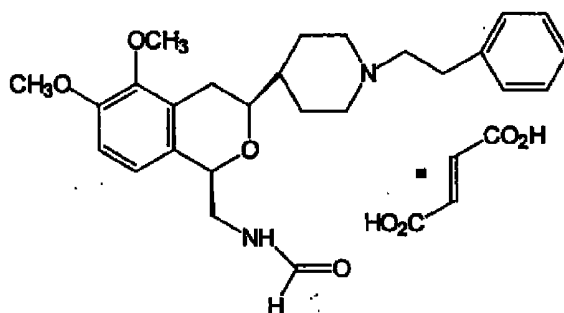
Dette er en demetyleringsprosedyre, og denne forbindelse fremstilles ved en lignende prosedyre som beskrevet i eksempel 15A, ved å starte med cis-1-aminometyl-3,4-dihydro-5,6-dimetoksy-3-(1-metylsulfonyl-4-piperidinyl)-1H-2-benzopyran, smp. 278-280 °C (dekomp.).

Analyse:Beregnet for $C_{16}H_{25}BrN_2O_5$: 43,94%C 5,76%H 6,41%N

Funnet: 43,74%C 5,92%H 6,19%N

5 Eksempel 4A

10



15

Når R_1 = fenetyl (aralkyl); R_2 = H; R_3 = formyl; X og Y = metoksy i formel I.

20

cis-N-[3,4-dihydro-5,6-dimetoksy-3-[1-(2-fenyletyl)-4-piperidinyl]-1H-2-benzopyran-1-ylmetyl]formamidfumarat

25

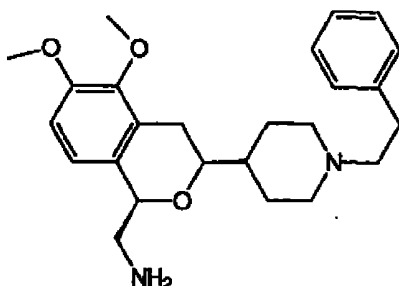
30

35

En blanding av cis-N-[3,4-dihydro-5,6-dimetoksy-3-(4-piperidinyl)-1H-2-benzopyran-1-ylmetyl]formamid (6,0 g, 0,018 mol), K_2CO_3 (3,0 g, 0,022 mol), (2-brometyl)benzen (3,9 g, 0,021 mol) og 125 ml CH_3CN ble omrørt under tilbake-løpskjøling under nitrogen i 1 t og deretter ved omgivende temperatur i 18 t. Reaksjonsblandingen ble filtrert, og filtratet ble konsentrert under dannelsen av 7,6 g av en lysegul olje. Forbindelsen ble renset ved preparativ HPLC (Water's Associates Prep LC/System 500) under anvendelse av to silikagelkolonner og 4% $Et_3NH-EtOAc$ som elueringsmiddel, under dannelsen av et hvitt skum som ble oppløst i 20 ml $EtOAc$, og løsningen ble omrørt under tilbakeløpskjøling. En løsning av fumarsyre (0,12 g, 1,0 mmol) i 4 ml varm 25% $MeOH-EtOAc$ ble tilsatt. Suspensjonen ble avkjølt og filtrert under dannelsen av fumaratsaltet. Omkrystallisering fra CH_3CN ga et hvitt, fast materiale, smp. 192-194 °C.

Analyse:Beregnet for $C_{30}H_{38}N_2O_8$: 64,97%C 6,91%H 5,05%N

Funnet: 64,98%C 7,07%H 5,00%N

Eksempel 4B

Når R_1 = fenetyl; R_2 og R_3 = H; X og Y = metoksy i formel I.

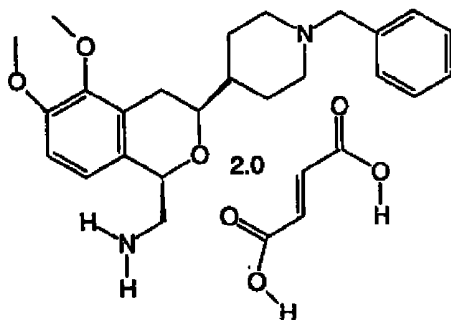
cis-1-(aminometyl)-3,4-dihydro-5,6-dimetoksy-3-[1-(2-fenyl-etyl)-4-piperidinyl]-1H-2-benzopyran

En blanding av cis-N-[3,4-dihydro-5,6-dimetoksy-3-[1-(2-fenyletyl)-4-piperidinyl]-1H-2-benzopyran-1-ylmetyl]formamidhydroklorid (4,7 g, 10 mmol) og dens frie base (2,1 g, 4,7 mmol) ble oppløst i 30 ml 3 N HCl - 30 ml EtOH og ble kokt under tilbakesløpskjøling i 2 t. Reaksjonsblandingen ble for-
tynnet med vann og ble deretter omrørt og avkjølt i et isbad mens 50% vandig NaOH ble dråpevis tilsatt. Et hvitt, fast materiale ble separert fra løsningen, og dette ble oppsamlet under dannelse av tittelforbindelsen. Forbindelsen ble omkrystallisert fra toluen under dannelse av aminet som et hvitt,
fast materiale, smp. 100-102 °C.

Analyse:

Beregnet for $C_{25}H_{34}N_2O_3$: 73,14%C 8,35%H 6,82%N

Funnet: 72,93%C 8,56%H 6,72%N

Eksempel 4C

Når R_1 = benzyl; R_2 og R_3 = H; X og Y = metoksy i formel I.

cis-1-(aminometyl)-3,4-dihydro-5,6-dimetoksy-3-(1-benzyl-4-piperidinyl)-1H-2-benzopyrandifumarat

5 Dette er benzylformen av eksempel 4B som er blitt omdannet til et difumaratsalt. Den fremstilles ved en lignende prosedyre som i eksempel 4A og 4B ved å starte fra cis-N-[3,4-dihydro-5,6-dimetoksy-3-(benzyl-4-piperidinyl)-1H-2-benzopyran-1-ylmetyl]formamid.

10 Forbindelsen ble oppløst i 200 ml varm EtOAc og filtrert. Det varme filtrat ble behandlet med en varm løsning av fumarsyre (2,05 g, 17,7 mmol) oppløst i 25 ml 50% MeOH-EtOAc, og saltet ble utfelt som et klebrig, fast materiale. Etter avkjøling til omgivende temperatur fremkalte skraping et
15 hvitt, fast materiale som ble omkrystallisert fra EtOH under dannelse av et hvitt, fast materiale. Omkrystallisering to ganger fra EtOH ga difumaratsaltet som et hvitt, fast materiale, smp. 145-147 °C.

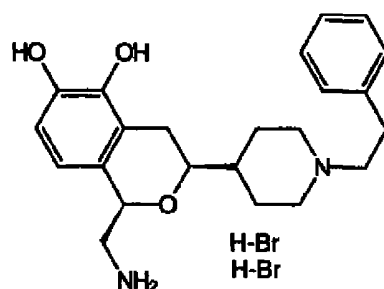
Analyse:

20 Beregnet for $C_{32}H_{40}N_2O_{11}$: 61,14%C 6,41%H 4,46%N
Funnet: 61,05%C 6,83%H 4,66%N

Eksempel 4D

25

30



Når R_1 = fenetyl; R_2 og R_3 = H; X og Y = OH i formel I.

35

cis-1-(aminometyl)-3,4-dihydro-3-[1-(2-fenyletyl)-4-piperidinyl]-1H-2-benzopyran-5,6-diol-dihydrobromid-seskvihydrat

Til en omrørt løsning av cis-1-(aminometyl)-3,4-dihydro-5,6-dimetoksy-3-[1-(2-fenetyl)-4-piperidinyl]-1H-2-

benzopyran (2,5 g, 1,1 mmol) i 30 ml CH_2Cl_2 , under nitrogen, avkjølt til -78°C , ble det dråpevis tilsatt 1 M BBr_3 i CH_2Cl_2 (31 ml, 31 mmol). Etter endt tilsetning ble reaksjonsblandingen omrørt ved -78°C i 3 t og deretter ved -10°C i 1 t. Reaksjonsblandingen ble igjen avkjølt til -78°C , og 30 ml metanol ble dråpevis tilsatt. Kjølebadet ble fjernet, og løsningsmidlet ble konsentrert under redusert trykk under dannelse av et hvitt, fast materiale. Dette faste materiale ble trituret med 30 ml metanol, og metanolen ble fjernet i vakuum. Denne operasjon ble gjentatt ytterligere én gang, og det resulterende, faste materiale ble trituret med EtOH og ble oppsamlet under dannelse av tittelforbindelsen som ble omkrystallisert to ganger fra MeOH-Et₂O og én gang fra metanol under dannelse av et hvitt, fast materiale. Dette faste materiale ble tørket ved 110°C og høyvakuum i 2,5 t og ga katekolen som et dihydrobromid-seskvihydrat, smp. $188-190^\circ\text{C}$.

Analyse:

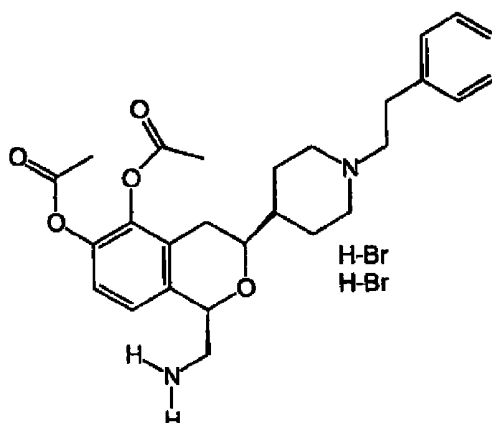
Beregnet for $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 2 \text{HBr} \cdot 1,5 \text{H}_2\text{O}$:

48,34%C 6,17%H 4,90%N

Funnet:

48,52%C 6,26%H 4,88%N

Eksempel 4E



Når R_1 = fenetyl; R_2 og R_3 = H, X og Y = acyloksy i formel I.

cis-1-(aminometyl)-5,6-diacetoksy-3,4-dihydro-3-[1-(2-fenyletyl)-4-piperidinyl]-1H-2-benzopyrandihydrobromid

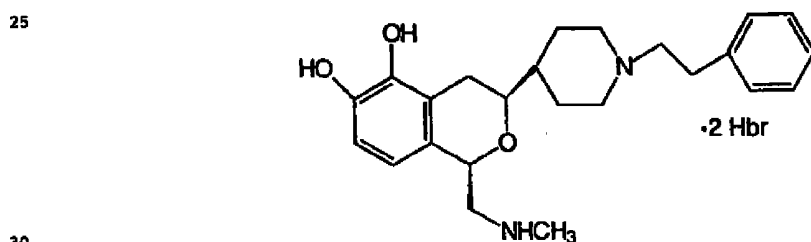
Til en omrørt løsning av cis-1-(aminometyl)-3,4-

dihydro-3-[1-(2-fenetyl)-4-piperidinyll]-1H-2-benzopyran-5,6-
 dioldihydrobromid (5,0 g, 9,2 mmol) i 40 ml $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, under
 nitrogen, ved omgivende temperatur, ble det dråpevis tilsatt
 acetylbroimid (1,5 ml, 20,3 mmol) i løpet av 10 minutter. Etter
 5 endt tilsetning ble reaksjonsblandingen omrørt ved omgivende
 temperatur i 90 minutter. 4 dråper vann ble tilsatt, og reak-
 sjonsblandingen ble konsentrert under dannelsen av 8,3 g av et
 gummiaktige, beige-farget residuum. Det urene produkt ble opp-
 løst i 25 ml varm IPA og ble filtrert. Filtratet ble omrørt
 10 under nitrogen inntil det var avkjølt, og 100 ml Et_2O ble til-
 satt for å utfelle et hvitt, fast materiale. Suspensjonen ble
 omrørt i 2 t under nitrogen, og det faste materiale ble opp-
 samlet under dannelsen av 7,0 g. Forbindelsen ble omkrystallis-
 ert to ganger fra $\text{MeOH-Et}_2\text{O}$ under dannelsen av et hvitt, fast
 15 materiale. Dette ble kombinert med to ytterligere prøver
 (8,3 g totalt), og omkrystallisering fra $\text{MeOH-Et}_2\text{O}$ ga forbin-
 delsen som ble tørket ved 110°C under høyvakuum i 3 t under
 dannelsen av et hvitt, fast materiale, smp. $190-193^\circ\text{C}$.

Analyse:

20 Beregnet for $\text{C}_{37}\text{H}_{36}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_5$: 51,61%C 5,77%H 4,46%N
 Funnet: 51,70%C 5,80%H 4,42%N

Eksempel 5



Når R_1 = fenetyl; R_2 = H; R_3 = CH_3 ; X og Y = hydroksey i formel
 I.

35 cis-1-(N-metylaminometyl)-3,4-dihydro-3-[1-(2-fenyleetyl)-4-
piperidinyll]-1H-2-benzopyran-5,6-dioldihydrobromid

Dette er den monoalkylerte form av eksempel 4D og kan
 fremstilles i henhold til en lignende prosedyre ved å starte
 fra cis-1-(N-metylaminometyl)-3,4-dihydro-5,6-dimetoksy-3-[1-

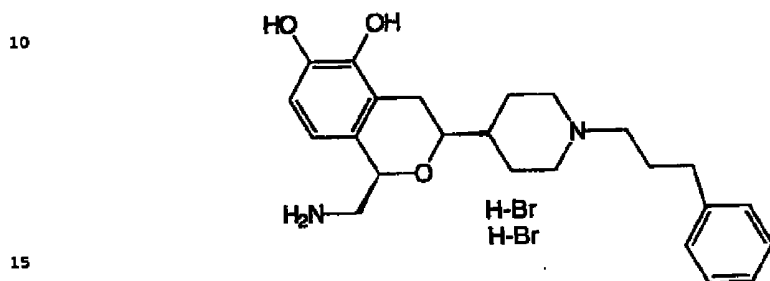
(2-fenyletyl)-4-piperidinyll]-1H-2-benzopyran (3,2 g, 7,5 mmol). Smp. 208-211 °C.

Analyse:

Beregnet for $C_{24}H_{36}Br_2N_2O_3$: 51,63%C 6,14%H 5,02%N

5 Funnet: 51,67%C 6,16%H 4,93%N

Eksempel 6



Når R_1 = fenylpropyl; R_2 og R_3 = H; X og Y = OH i formel I.

20 cis-1-(aminometyl)-3,4-dihydro-3-[1-(3-fenylpropyl)-4-piperidinyl]-1H-2-benzopyran-5,6-dioldihydrobromid-hemihydrat

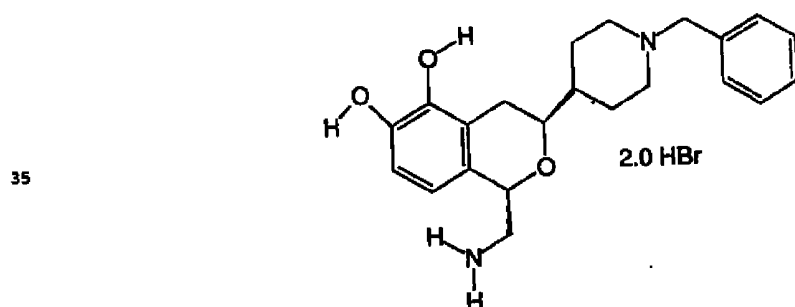
Dette er fenylpropylformen av eksempel 4D og fremstilles ved en lignende prosedyre ut fra cis-1-(aminometyl)-3,4-dihydro-5,6-dimetoksy-3-[1-(3-fenylpropyl)-4-piperidinyl]-1H-2-benzopyran (1,6 g, 37 mmol). Smp. 263-265 °C.

Analyse:

Beregnet for $C_{24}H_{34}Br_2N_2O_3 \cdot 0,5 H_2O$: 50,80%C 6,21%H 4,94%N

Funnet: 50,97%C 6,33%H 4,77%N

30 Eksempel 7



Når R_1 = benzyl; R_2 og R_3 = H; X og Y = hydroksy i formel I.

cis-1-(aminometyl)-3,4-dihydro-3-(1-benzyl-4-piperidinyl)-1H-2-benzopyran-5,6-dioldihydrobromin

- 5 Dette er benzylformen av eksempel 4D og fremstilles ved en lignende prosedyre ut fra cis-1-(aminometyl)-3,4-dihydro-5,6-dimetoksy-3-(1-benzyl-4-piperidinyl)-1H-2-benzopyran (2,2 g, 5,5 mmol). Smp. 210-213 °C.

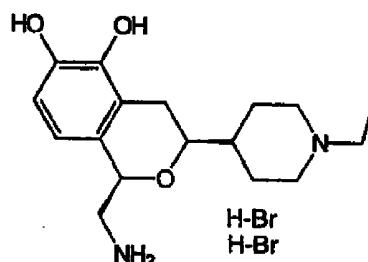
Analyse:

- 10 Beregnet for $C_{22}H_{30}Br_2N_2O_3$: 49,83%C 5,70%H 5,28%N
 Funnet: 49,86%C 5,58%H 5,15%N

Eksempel 8

15

20



Når R_1 = etyl; R_2 og R_3 = H; X og Y = OH i formel I.

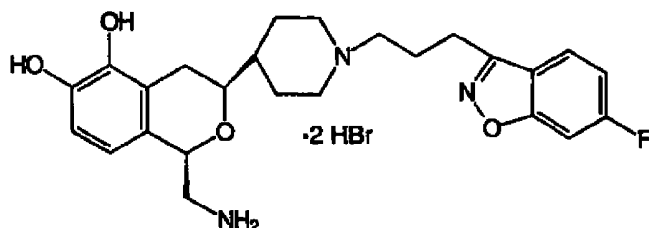
- 25 cis-1-(aminometyl)-3,4-dihydro-3-(1-etyl-4-piperidinyl)-1H-2-benzopyran-5,6-dioldihydrobromid

- 30 Dette er en demetyleringsprosedyre (ved stilling X og Y av formel I) som utføres på lignende måte som prosedyren beskrevet i eksempel 4D, ut fra cis-1-(aminometyl)-3,4-dihydro-3-(1-etyl-4-piperidinyl)-5,6-dimetoksy-1H-2-benzopyran (2,0 g, 5,8 mmol). Smp. 302-304 °C (gassutvikling).

Analyse:

- Beregnet for $C_{17}H_{28}Br_2N_2O_3$: 43,61%C 6,03%H 5,98%N
 Funnet: 43,67%C 6,17%H 5,93%N

35

Eksempel 9

- 10 Når R_1 = eventuelt substitueret heteroarylalkyl; R_2 og R_3 = H; X og Y = OH i formel I.

cis-1-(aminometyl)-3,4-dihydro-3-[1-[3-(6-fluor-1,2-benzisok-
sazol-3-yl)propyl]piperidin-4-yl]-1H-2-benzopyran-5,6-diol-
 15 dihydrobromid

- N-(4-pyridylmetyl)isocyanat ble fremstilt fra 4-aminometylpyridin (Aldrich) som ble omsatt med etylformiat for å danne N-(4-pyridylmetyl)formamid i henhold til metoden ifølge Liebigs Ann. Chem. 1976, 969-977. Trifenylfosfin og trietylamin ble omsatt med 4-[N-metylformamid]pyridin i nærvær av karbontetraklorid og diklormetan for å gi N-(4-pyridylmetyl)isocyanid.

- N-(4-pyridylmetyl)isocyanid ble kondensert med 2,3-dimetoksybenzaldehyd (Aldrich) for å danne N-[2-(2,3-dimetoksyfenyl)-1-(4-pyridinyl)vinyl]formamid i henhold til metoden ifølge eksempel 1A. 2-(2,3-dimetoksyfenyl)-1-(4-pyridinyl)-etanon ble fremstilt i henhold til metoden ifølge eksempel 1B. 4-[2-(2,3-dimetoksyfenyl)-1-hydroksyetyl]pyridin ble fremstilt i henhold til metoden ifølge eksempel 1C. 4-[2-(2,3-dimetoksyfenyl)-1-hydroksyetyl]piperidin ble fremstilt i henhold til metoden ifølge eksempel 1D. 4-[2-(2,3-dimetoksyfenyl)-1-(trifluoracetyloksy)etyl]-4-piperidin-trifluoracetamid ble fremstilt i henhold til metoden ifølge eksempel 2A. 4-[2-(2,3-dimetoksyfenyl)-1-hydroksyetyl]piperidin ble fremstilt i henhold til metoden ifølge eksempel 2B. cis-5,6-dimetoksy-3,4-dihydro-1-(N-formylaminometyl)-3-(1-trifluoracetyl-4-piperidinyl)-1H-2-benzopyran ble fremstilt i henhold til metoden ifølge eksempel 2C. Cis-1-(N-formylaminometyl)-3,4-dihydro-5,6-dimetoksy-3-(4-piperidinyl)-1H-2-benzopyran ble fremstilt

i henhold til metoden ifølge eksempel 2D.

Cis-1-(N-formylaminometyl)-3,4-dihydro-5,6-dimetoksy-3-(4-piperidiny)-1H-2-benzopyran (6,0 g, 0,018 mol), K_2CO_3 (3,0 g, 0,022 mol) og 1-klor-3-(6-fluorbenzo[d]isoksazol-3-yl)propan] (6,2 g, 0,029 mol) og 125 ml CH_3CN ble omrørt ved
 5 tilbakeløpstemperaturen under N_2 i 6,5 t og fikk stå ved romtemperatur i 3,5 dager, hvorpå tilbakeløpskokning ble foretatt i 4,0 t. Ytterligere 1,0 g K_2CO_3 ble tilsatt, og blandingen ble kokt under tilbakeløpskjøling i 18 t. Reaksjonsblandingen ble
 10 avkjølt og filtrert. Filtratet ble konsentrert under dannelsen av 12,1 g av en tykk, klar, brun olje og ble renset på silikagelkolonner og eluert med $Et_3NH-EtOAc$ til 200 ml/min, under dannelsen av cis-N-[3,4-dihydro-5,6-dimetoksy-3-[1-[3-(6-fluor-1,2-benzisoksazol-3-yl)propyl]-4-piperidiny]-1H-2-benzopyran-
 15 1-ylmetyl]formamid.

Den foregående forbindelse (5,5 g, 10,8 mmol), 30 ml 3 N HCl og 30 ml absolutt EtOH ble omrørt ved tilbakeløpstemperaturen i 4,5 t. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur, ble fortynnet med 50 ml vann og avkjølt i et isbad.
 20 10 ml 50% NaOH ble dråpevis tilsatt, og først ble et hvitt, fast materiale dannet ved pH 7-8, hvorpå ved ytterligere basegjøring, en olje utfeltes fra den vandige blanding. Oljen ble ekstrahert i 3 x 100 ml CH_2Cl_2 . CH_2Cl_2 -ekstraktet ble vasket med 50 ml vann, tørket med $MgSO_4$ og konsentrert under dannelsen
 25 av 5,7 g cis-1-aminometyl-3,4-dihydro-5,6-dimetoksy-3-[1-[3-(6-fluor-1,2-benzisoksazol-3-yl)propyl]-4-piperidiny]-1H-2-benzopyran.

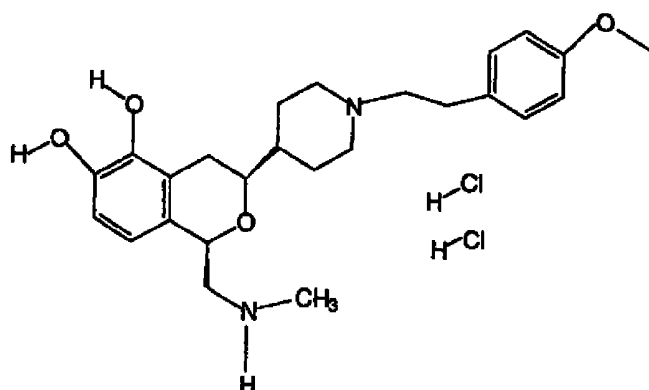
Til en omrørt løsning av cis-1-aminometyl-3,4-dihydro-5,6-dimetoksy-3-[1-[3-(6-fluor-1,2-benzisoksazol-3-yl)propyl]-4-piperidiny]-1H-2-benzopyran (2,4 g, 5,2 mmol) i
 30 32 ml CH_2Cl_2 , under nitrogen, og avkjølt til $-78^\circ C$, ble det dråpevis tilsatt BBr_3 (2,6 ml, 27,5 mmol) i 5 ml CH_2Cl_2 . Etter endt tilsetning ble reaksjonsblandingen omrørt ved $-78^\circ C$ i 3 t og deretter ved $-20^\circ C$ i 1 t. Reaksjonsblandingen ble avkjølt
 35 til $-78^\circ C$, og 32 ml vannfri metanol ble dråpevis tilsatt. Løsningen ble konsentrert under dannelsen av et fuktig, beigefarget, fast materiale. Det faste materiale ble triturerert med 40 ml vannfri metanol, og de flyktige bestanddeler ble fjernet i vakuum under dannelsen av et klebrig, beigefarget, fast

materiale. Denne prosess ble gjentatt én gang, og det resulterende, beige, faste materiale ble fortynnet med 30 ml absolutt etanol. Blandingen ble oppvarmet på et dampbad inntil oppløsning fant sted, og løsningen ble omrørt under nitrogen i 18 t. Det resulterende produkt ble oppsamlet som et hvitt, fast materiale. To omkrystalliseringer fra MeOH-Et₂O ga dihydrobromidsaltet. Denne forbindelse ble tørket under høyvakuum ved 111 °C i 3 t under dannelse av et hvitt, fast materiale som inneholdt ca. 1,5% vann. Smp. 188-190 °C.

10 Analyse:

Beregnet for C ₂₅ H ₃₂ Br ₂ FN ₃ O ₄ :	48,64%C	5,22%H	6,81%N
Funnet:	48,77%C	5,53%H	6,70%N

Eksempel 10



Når R₁ = arylalkyl substituert med metoksy; R₂ = H, R₃ = CH₃; X og Y = OH i formel I.

30 cis-3,4-dihydro-3-[1-[2-(4-(4-metoksyfenyl)etyl]-4-piperidinyl]-1-(N-metylaminometyl)-1H-2-benzopyran-5,6-dioldihydro-klorid

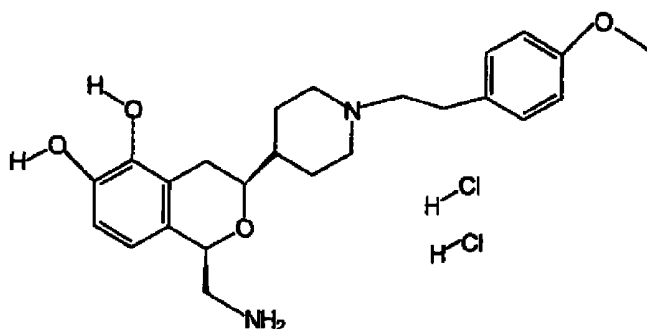
Litiumaluminiumhydrid (0,073 g, 1,9 mmol) ble tilsatt til en omrørt løsning av cis-N-[5,6-(sykloheksylidendioksy)-3,4-dihydro-3-[1-[2-(4-metoksyfenyl)etyl]-4-piperidinyl]-1H-2-benzopyran-1-ylmetyl]formamid (0,500 g, 0,96 mmol) i 10 ml tetrahydrofuran ved romtemperatur. Etter oppvarming under tilbakeskjøling i 1 t ble reaksjonen stanset med vann og mettet ammoniumkloridløsning, og blandingen ble fortynnet med

eter. Løsningsmidlet ble fjernet i vakuum under dannelse av en fargeløs olje. Dette produkt ble deretter tilsatt til en 5 M løsning av konsentrert HCl i etanol (8 ml) ved romtemperatur. Etter oppvarming under tilbakeskjøling i 1 t utfeltes et hvitt, fast materiale fra løsningen. Det faste materiale ble oppsamlet ved filtrering og tørket ved 80 °C i 5 t under dannelse av et fast materiale, smp. 230-232 °C.

Analyse:

Beregnet for $C_{25}H_{36}Cl_2N_2O_4$:	60,12%C	7,26%H	5,61%N
Funnet:	59,73%C	7,40%H	5,55%N

Eksempel 11



Når R_1 = arylalkyl substituert med metoksy; R_2 og R_3 = H; X og Y = OH i formel I.

cis-1-(aminometyl)-3,4-dihydro-3-[1-[2-(4-metoksyfenyl)etyl]-4-piperidinyl]-1H-2-benzopyran-5,6-dioldihydroklorid

15 ml av en 15% vandig NaOH-løsning ble tilsatt til cis-N-(5,6-sykloheksylidendioksy)-3,4-dihydro-3-[1-[2-(4-metoksyfenyl)etyl]-4-piperidinyl]-1H-2-benzopyran-1-ylmetyl)-formamid (1,20 g, 0,0023 mol) ved romtemperatur. Etter omrøring under tilbakeskjøling i 1 time ble blandingen fortynnet med vann og ekstrahert i etylacetat. Løsningsmidlet ble konsentrert i vakuum under dannelse av 1,08 g (95%) av en orange olje. Dette produkt ble deretter tilsatt til en 5 M løsning av konsentrert HCl i etanol (20 ml) ved romtemperatur. Etter om-

røring under tilbakeskjøling i 0,5 t utfeltes et blekt gult, fast materiale fra løsningen. Det faste materiale ble oppsamlet og tørket ved 80 °C, under vakuum, i 5 t, smp. 315-317 °C.

5 Analyse:

Beregnet for $C_{24}H_{24}Cl_2N_2O_4$: 59,38%C 7,06%H 5,77%N

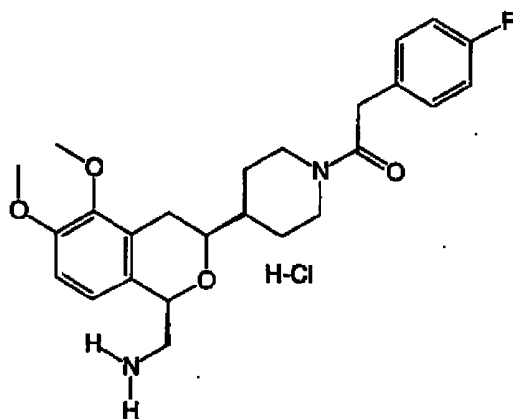
Funnet: 59,09%C 7,18%H 5,73%N

Eksempel 12

10

15

20



Når $R_1 = C(=O)CH_2$ -fenyl substituert med fluor; R_2 og $R_3 = H$; X og Y = H i formel I.

25 1-[2-(fluorfenyl)acetyl]-H-[3,4-dihydro-5,6-dimetoksy-1-(aminometyl)-1H-2-benzopyran-3-yl]piperidinhydroklorid

En løsning av cis-N-[3-[1-[2-(4-fluorfenyl)acetyl]-4-piperidinyl]-3,4-dihydro-5,6-dimetoksy-1H-2-benzopyran-1-yl-metyl]formamid (11,5 g, 0,024 mol), 60 ml 3,0 N HCl og 60 ml
 30 EtOH ble omrørt under tilbakeskjøling i 4,5 t. Reaksjonsblanding ble avkjølt til omgivende temperatur og fortynnet med 100 ml vann. Løsningen ble avkjølt til 5 °C, og 50% NaOH ble tilsatt for å gjøre denne basisk. Kolben ble lagret ved 4 °C i 18 t, og en brun olje utskiltes. Mesteparten av den
 35 vandige fase ble dekantert bort, og oljen ble ekstrahert i $CHCl_3$. $CHCl_3$ -ekstraktet ble vasket med vann, tørket med magnesiumsulfat og konsentrert under dannelsen av 10,5 g av en gråhvitt gummi. Produktet ble oppløst i 500 ml Et_2O , og noe fremmed materiale ble filtrert bort. Filtratet ble behandlet med 1,0 M

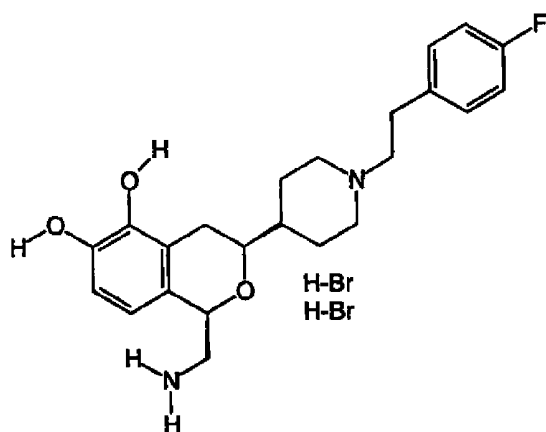
Et₂O-HCl for å bringe løsningen til pH=1. Den resulterende suspensjon ble omrørt i 30 minutter, og det faste materiale ble oppsamlet under dannelsen av 9,4 g av et hvitt, fast materiale. Det faste materiale ble triturerert med 40 ml kokende CH₃CN i ca. 10 minutter og fikk avkjøles til omgivende temperatur. Det faste materiale ble filtrert og tørket under dannelsen av 8,3 g. Omkrystallisering fra etanol ga 3,8 g av et hvitt, fast materiale. Filtratet ble konsentrert til ca. 1/3 av volumet og ble avkjølt til omgivende temperatur under dannelsen av ytterligere 3,1 g materiale. De to prøver ble kombinert og suspendert i 100 ml vann, og vandig NaOH ble tilsatt for å gjøre blandingen basisk. Denne ble ekstrahert med CH₂Cl₂, og CH₂Cl₂-ekstraktet ble vasket med vann, ble tørket med magnesiumsulfat og konsentrert under dannelsen av 6,2 g av et hvitt skum. Rensing via preparativ HPLC ("Waters Prep LC2000", under anvendelse av 2 silikagelkolonner og 0,5% NH₄OH-7% MeOH-CH₂Cl₂ som elueringsmiddel) ga et hvitt skum som ble oppløst i 25 ml Et₂O og ble filtrert. Filtratet ble behandlet med 1,0 M Et₂O-HCl for å utfelle et hvitt, fast materiale som ble oppsamlet. Omkrystallisering fra etanol ga et hydrokloridsalt som et hvitt, fast materiale, smp. 229-231 °C.

Analyse:

Beregnet for C₂₅H₃₂ClFN₂O₄: 62,69%C 6,73%H 5,85%N

Funnet: 62,49%C 6,67%H 5,77%N

Eksempel 13



Når R₁ = substituert fenetyl; R₂ og R₃ = H; X og Y = hydroksy i

formel I.

cis-1-(aminometyl)-3,4-dihydro-3-[1-[2-(4-fluorfenetyl)]-4-piperidinyl]-1H-2-benzopyran-5,6-dioldihydrobromid

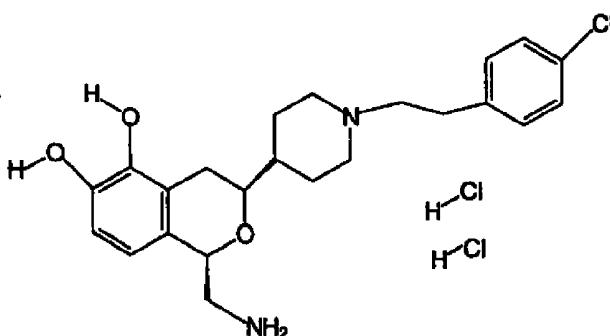
5 Dette er en demetyleringsprosedyre (ved stilling X og Y av formel I), og denne forbindelse kan fremstilles ved en lignende prosedyre som beskrevet i eksempel 4D ut fra cis-(aminometyl)-3,4-dihydro-5,6-dimetoksy-3-[1-[2-(4-fluorfenetyl)]-4-piperidinyl]-1H-2-benzopyran (2,0 g, 4,7 mmol). Smp.
10 182-185 °C.

Analyse:

Beregnet for $C_{23}H_{31}Br_2FN_2O_3$: 49,13%C 5,56%H 4,98%N

Funnet: 49,28%C 5,50%H 4,95%N

15 Eksempel 14



Når R_1 = arylalkyl substituert med Cl; R_2 og R_3 = H; X og Y = OH i formel I.

30 cis-1-(aminometyl)-3-[1-[2-(4-klorfenyl)etyl]-3,4-dihydro-4-piperidinyl]-1H-2-benzopyran-5,6-dioldihydroklorid

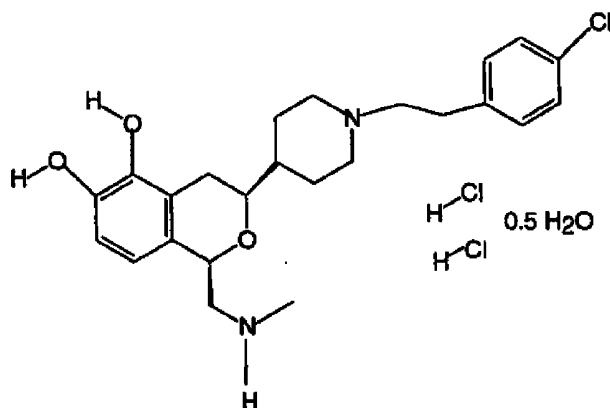
15 ml av en 15% vandig NaOH-løsning ble tilsatt til
- cis-N-(5,6-sykloheksylidendioksy-3-[1-[2-(4-klorfenyl)etyl]-4-piperidinyl]-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-1-ylmetyl)formamid
35 (1,30 g, 0,0025 mol) ved romtemperatur. Etter omrøring under tilbaketilbakekjøling i 1 t ble blandingen fortynnet med vann og ekstrahert i etylacetat. Løsningsmidlet ble konsentrert i vakuum under dannelse av en orange olje. Dette produkt ble deretter tilsatt til en 5 M løsning av konsentrert HCl i etan-

ol (20 ml) ved romtemperatur. Etter omrøring under tilbake-
løpskjøling i 0,5 t utfeltes et blekt gult, fast materiale fra
løsningen. Det faste materiale ble oppsamlet og tørket ved
80 °C i 5 t, smp. 325-326 °C.

5 Analyse:

Beregnet for $C_{23}H_{31}Cl_3N_2O_3$:	56,39%C	6,38%H	5,72%N
Funnet:	56,11%C	6,39%H	5,56%N

Eksempel 15



Når R_1 = arylalkyl substituert med Cl; R_2 = H; R_3 = CH_3 ; X og Y
= OH i formel I.

25 cis-3-[1-[2-(4-klorfenyl)etyl]-4-piperidinyl]-3,4-dihydro-1-
(N-metylaminometyl)-1H-2-benzopyran-5,6-dioldihydroklorid-
hemihydrat

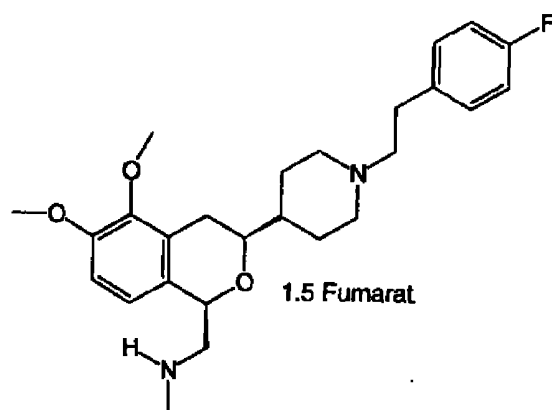
Litiumaluminiumhydrid (0,072 g, 0,0019 mol) ble til-
satt til en omrørt løsning av cis-N-(5,6-sykloheksylidendiok-
sy)-3-[1-[2-(4-klorfenyl)etyl]-4-piperidinyl]-3,4-dihydro-1H-
2-benzopyran-1-ylmetylformamid (0,500 g, 0,00095 mol) ved
romtemperatur. Etter oppvarming under tilbakeløpskjøling i 2 t
ble reaksjonen stanset med vann og mettet ammoniumkloridløs-
ning, og blandingen ble fortynnet med eter. Det organiske lag
35 ble fraskilt, og løsningsmidlet ble fjernet i vakuum under
dannelse av 0,390 g (80%) av en fargeløs olje. Dette produkt
ble deretter tilsatt til en 5 M løsning av konsentrert HCl i
etanol (8 ml) ved romtemperatur. Etter oppvarming under til-
bakeløpskjøling i 1 t utfeltes et hvitt, fast materiale fra

løsningen. Det faste materiale ble oppsamlet ved filtrering og tørket ved 80 °C i 5 t under dannelsen av et fast materiale, smp. 318-320 °C.

Analyse:

5	Beregnet for $C_{24}H_{33}Cl_3N_2O_3 \cdot 0,5 H_2O$:	56,20%C	6,68%H	5,46%N
	Funnet:	56,03%C	6,61%H	5,48%N

Eksempel 16



20 Når R_1 = substituert fenetyl; R_2 = H; R_3 = metyl; X og Y = metoksy i formel I.

cis-3,4-dihydro-5,6-dimetoksy-3-[1-[2-(4-fluorfenetyl)]-4-piperidinyll]-1-(N-metylaminometyl)-1H-2-benzopyran-seskvifumarat

Til en omrørt løsning av cis-N-[3-[1-[2-(4-fluorfenetyl)acetyl]-4-piperidinyll]-3,4-dihydro-5,6-dimetoksy-1H-2-benzopyran-1-ylmetyl]formamid (7,2 g, 0,015 mol) i 250 ml THF under nitrogen og avkjølt i et isbad, ble det dråpevis tilsatt LAH/THF (40,0 ml av en 1,0 M løsning) i løpet av 20 minutter. Etter endt tilsetning ble reaksjonsblandingen omrørt under tilbakeløpskjøling i 1,5 t. Reaksjonsblandingen ble avkjølt i et isbad, og 5 ml vann ble dråpevis tilsatt, etterfulgt av 2 ml 1,0 M NaOH. Blandingen ble filtrert, og filtratet ble konsentrert under dannelsen av 6,6 g av en brun olje. Oljen (6,4 g, 0,014 mol) ble oppløst i 80 ml etanol og filtrert. Filtratet ble omrørt og oppvarmet, og en varm oppslemming av fumarsyre (3,4 g, 0,029 mol) i 20 ml etanol ble tilsatt. Løs-

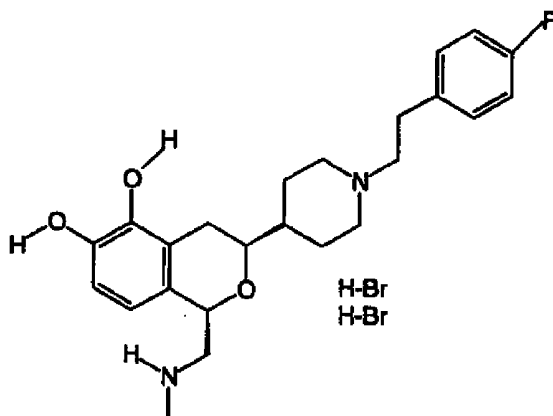
ningen ble kort kokt under tilbakeløpskjøling og ble deretter omrørt ved omgivende temperatur under nitrogen i 20 t. Det resulterende produkt ble oppsamlet under dannelsen av 8,0 g av en beige-farget, fast materiale. Omkrystallisering fra etanol ga et beige hvitt, fast materiale. En merkbar mengde av fast materiale ble ikke oppløst under denne prosess, og det ble derfor oppsamlet under dannelsen av ytterligere 2,1 g av et hvitt, fast materiale som viste seg å være av samme kvalitet som det omkrystalliserte materiale som var omkrystallisert fra etanol, under dannelsen av seskvifumaratsaltet som et hvitt, fast materiale, smp. 118-120 °C.

Analyse:

Beregnet for $C_{32}H_{41}FN_2O_9$: 62,31%C 6,71%H 4,54%N

Funnet: 62,71%C 6,95%H 4,76%N

Eksempel 17



Når R_1 = aralkyl substituert med F; R_2 = H; R_3 = CH_3 ; X og Y = OH i formel I.

cis-3,4-dihydro-3-[1-[2-(4-fluorfenetyl)]-4-piperidinyll]-1-(N-metylaminometyl)-1H-2-benzopyran-5,6-dioldihydrobromid

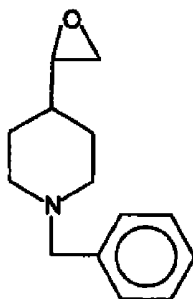
Dette er en demetyleringsprosedyre (ved stilling X og Y i formel I), og forbindelsen kan fremstilles ved en lignende prosedyre som beskrevet i eksempel 5 ut fra cis-1-(N-metylaminometyl)-3,4-dihydro-5,6-dimetoksy-3-[1-[2-(4-fluorfenetyl)]-4-piperidinyll]-1H-2-benzopyran. Smp. 216-218 °C.

Analyse:Beregnet for $C_{24}H_{33}Br_2FN_2O_3$: 50,02%C 5,77%H 4,86%N

Funnet: 50,15%C 5,74%H 4,69%N

5 Eksempel 18A

10

15 Mellomprodukt: 1-benzyl-4-oksiranylpiperidin

En oppslemming av 6,36 mol 4-piperidinyletylester, 10,98 mol K_2CO_3 og 7,63 mol benzylklorid i 5 l etanol ble omrørt ved romtemperatur og nitrogen i 48 t. Den bleke gule oppslemming ble filtrert gjennom "Celite". Filtratet ble konsentrert til en orange olje som ble omrørt med 3 l EtOAc og 1,5 l H_2O i 5 minutter. Det organiske lag ble isolert, ble vasket med 2 x 500 ml H_2O og 1 x 500 ml saltvann, ble tørket ($MgSO_4$) og filtrert. Filtratet ble konsentrert under dannelsen av etyl-N-benzylisonipekotat som en orange olje.

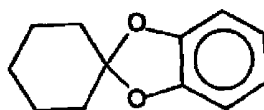
25 LAH (1 M løsning i THF, 4,37 mol) ble fortynnet med 4 l THF, løsningen ble avkjølt til 0 °C via IPA/tørrisbad, under nitrogen. En løsning av 2,95 mol etyl-N-benzylisonipekotat i 4 ml THF ble tilsatt i løpet av 2 t. Kjølebadet ble fjernet, og løsningen ble omrørt i 3 t før oppvarming til tilbakekjøling i 18 t. Varmemantelen ble fjernet, og løsningen ble omrørt ved romtemperatur i 18 t før reaksjonen ble stanset ved 0 °C ved dråpevis tilsetning av 110 ml EtOAc, 164 ml H_2O , 246 ml 10% vandig natriumhydroksid og 410 ml H_2O . Oppslemmingen ble omrørt ved romtemperatur i 18 t og filtrert, 30 under dannelsen av N-benzyl-4-hydroksymetylpiperidin.

En løsning av 7,78 mol DMSO i 3 l diklormetan ble dråpevis tilsatt til en løsning av 3,54 mol oksalyklorid (1,77 l av en 2 M løsning i CH_2Cl_2) ved -65 °C over en 1,75 t periode. Etter omrøring i 25 minutter ble en løsning av 1 l N-

benzyl-4-hydroksymetylpiperidin i CH_2Cl_2 tilsatt ved -65°C over en 1,5 times periode. Etter omrøring i 20 minutter ble 10,43 mol Et_3N tilsatt i løpet av 30 minutter. Det kalde bad ble fjernet, og den beigefargede oppslemming ble omrørt til romtemperatur i løpet av 18 t før tilsetning av 7,5 l vann. Denne blanding ble omrørt i 10 minutter. Det vandige lag ble isolert og ekstrahert med 2 x 4 l og deretter 1 x 2 l Et_2O . De organiske lag ble kombinert, vasket med 1 x 2 l vann og 2 x 2 l saltvann, ble tørket (MgSO_4) og filtrert. Det klare, orange filtrat ble konsentrert under dannelsen av en uren, brun olje som ble renset ved gravitasjonsfiltrering gjennom SiO_2 og eluering med heptan, etterfulgt av EtOAc . Fraksjoner ble oppsamlet og konsentrert under dannelsen av N-benzyl-4-piperidinyllkarboksaldehyd.

Ved romtemperatur og under nitrogen ble en løsning av KOT-Bu (95%, 2,24 mol) i 4 l DMSO tilsatt dråpevis til en løsning av $(\text{CH}_3)_3\text{SOI}$ (98%, 2,24 mol) i 4 l DMSO i løpet av 40 minutter. Den klare, gule løsning ble oppvarmet til 50°C i 3,5 t, og en løsning av 1,72 mol N-benzyl-4-piperidinyllkarbaldehyd i 1,5 l DMSO ble deretter tilsatt i løpet av 10 minutter. Oppvarming til 50°C ble fortsatt i 1 t, hvorpå løsningen ble omrørt ved romtemperatur i 18 t. Løsningen ble helt over i 9 l isvann og ekstrahert med 6 x 2 l heptan. Ekstraktene ble kombinert, ble vasket med 2 x 2 l vann, tørket (MgSO_4), filtrert og konsentrert ($40^\circ\text{C}/50$ torr) til en klar, orange olje. Oljen ble renset ved gravitasjonsfiltrering gjennom 5 l SiO_2 og eluering med 12 l EtOAc . Fraksjoner ble kombinert og konsentrert under dannelsen av tittelforbindelsen som en klar, gul olje.

Eksempel 18B



Mellomprodukt: spiro[(1,3-benzodioxol)-2,1-sykloheksan]

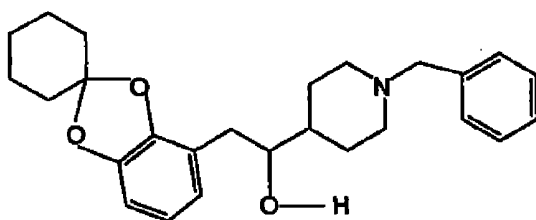
En blanding av 2,72 mol 1,2-dihydroksybenzen,

2,72 mol sykloheksanon, 2,3 l toluen og 0,55 g p-TsOH ble kokt under tilbakeløpskjøling under nitrogen i 18 t. Totalt 48 ml vann ble oppsamlet med en Dean-Stark-felle. Etter avkjøling ble blandingen nøytralisert med 5% NaOH, ble vasket med vann, tørket (MgSO₄) og filtrert. Filtratet ble konsentrert under dannelse av en uren, gullfarget olje som stivnet ved henstand. Det urene, faste materiale ble omkrystallisert fra petroleums-eter (400 ml, kokeområde 35-60 °C) under dannelse av spiroketalet.

10

Eksempel 19

15



Mellomprodukt: 2-(1-benzyl-4-piperidinyl)-1-spiro(1,3-benzodioxol-2,1'-sykloheksan)-2-ethanol

Til en omrørt løsning av spiro[(1,3-benzodioxol)-2,1'-sykloheksan] (5,5 g, 0,029 mol) i 40 ml THF under N₂ ved -3 °C ble det dråpevis tilsatt n-butyllitium (14 ml av en 2,5 M n-BuLi/heksanoløsning, 0,035 mol) i løpet av 10 minutter. Etter endt tilsetning ble reaksjonsblandingen omrørt ved omgivende temperatur i 4 t. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til -3 °C, og en løsning av 1-benzyl-4-oksiranylpiperidin (5,9 g, 0,027 mol) i 10 ml THF ble dråpevis tilsatt i løpet av 10 minutter. Etter endt tilsetning ble reaksjonsblandingen oppvarmet til omgivende temperatur og ble omrørt i 17 t. Reaksjonsblandingen ble helt over i ca. 70 ml mettet NH₄Cl, og den vandige løsning ble ekstrahert med 3 x 75 ml Et₂O. Et₂O-ekstraktet ble vasket med vandig NH₄Cl, vasket med mettet NaCl, tørket med MgSO₄ og konsentrert under dannelse av 12,0 g av en viskøs, rød olje. Tiltelforbindelsen ble isolert via preparativ HPLC ("Waters Prep LC 2000", under anvendelse av 2 silikagelkolonner og 5% MeOH-CH₂Cl₂ som elueringsmiddel) under dannelse av et beigefarget, fast materiale som ble omkrystallisert fra etanol under dan-

35

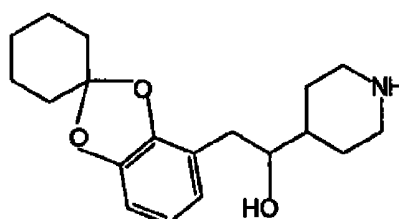
nelse av et hvitt, fast materiale som igjen ble omkrystallisert fra etanol under dannelse av et hvitt, fast materiale, smp. 120-122 °C.

Analyse:

5	Beregnet for $C_{26}H_{33}NO_3$:	76,62%C	8,16%H	3,44%N
	Funnet:	76,44%C	8,18%H	3,31%N

Eksempel 20A

10



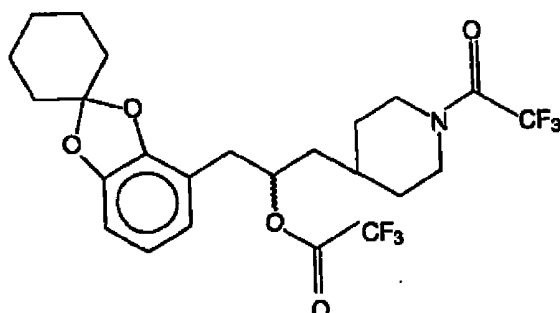
15

Mellomprodukt: 2-(4-piperidinyl-1H)-1-spiro(1,3-benzodioxol-2,1'-sykloheksan)-2-ethanol

En blanding av 2-(1-benzyl-4-piperidinyl)-1-spiro-
 20 (1,3-benzodioxol-2,1'-sykloheksan)-2-ethanol (3,4 g, 8,3 mmol), 0,5 g 10% Pd/C, sykloheksen (13,8 g, 168,0 mmol) og 72 ml metanol ble omrørt under tilbakeløpskjøling under N_2 i 4 t. Den avkjølte reaksjonsblanding ble filtrert gjennom et sjikt av "Celite", og filtratet ble konsentrert under dannelse
 25 av et hvitt, fast materiale som ble omkrystallisert fra etylacetat under dannelse av et hvitt, fast materiale, smp. 145-147 °C.

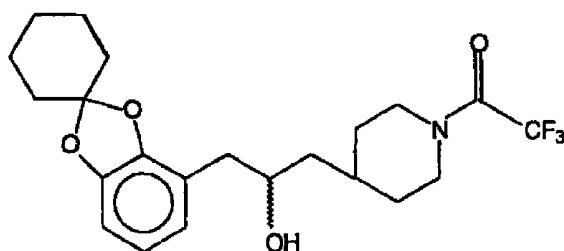
Analyse:

30	Beregnet for $C_{19}H_{27}N_1O_3$:	71,89%C	8,57%H	4,41%N
	Funnet:	71,68%C	8,67%H	4,34%N

Eksempel 20B

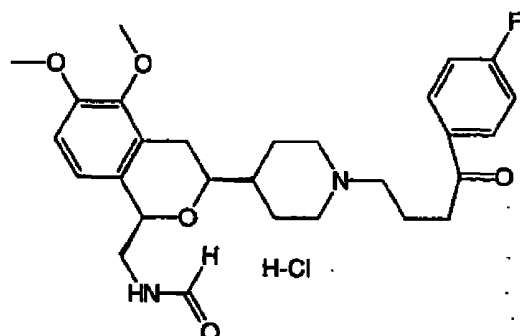
10

En blanding av 2-(4-piperidiny1-1H)-1-spiro(1,3-benzodioxol-2,1'-sykloheksan)-2-etanol (141,7 g, 0,45 mol), vannfritt CH_2Cl_2 og trietylamin (127,1 g, 1,26 mol) ble omrørt under N_2 . Løsningen ble avkjølt i is-salt i 2 t til ca. -2°C . Trifluoreddiksyreanhydrid (234,9 g til 1,12 mol) ble dråpevis tilsatt i løpet av 4,5 t, og løsningen ble omrørt ved omgivende temperatur i 17 t. Reaksjonsblandingen ble konsentrert til 500 g og fortynnet med 600 ml vann og ekstrahert med 400 ml CH_2Cl_2 . Ekstraktet ble vasket med vann, tørket med K_2CO_3 og konsentrert.

Eksempel 20C

30

Forbindelsen ifølge eksempel 20B ble oppløst i 3,75 l MeOH og ble omrørt under N_2 ved omgivende temperatur i 2 t. Reaksjonsblandingen ble filtrert, og konsentratet ble fortynnet med 250 ml vann og ekstrahert med Et_2O . Den vandige fase ble mettet med NaCl og ble ytterligere ekstrahert med 300 ml Et_2O (3 x 300 ml). Ekstraktet ble vasket med saltvann, ble tørket med MgSO_4 og konsentrert.

Eksempel 21

Når $R_1 = (\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})$ -fenyl substituert med fluor; $R_2 = \text{H}$, $R_3 =$ formyl; X og Y = metoksy i formel I.

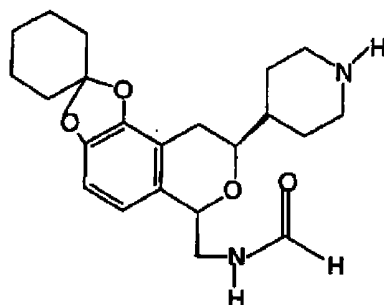
N-[3-[1-[4-(4-fluorfenyl)-4-oksobutyl]-4-piperidinyl]-3,4-dihydro-5,6-dimetoksy-1H-2-benzopyran-1-ylmetyl]formamidhydroklorid

En blanding av N-[3,4-dihydro-5,6-dimetoksy-3-(4-piperidinyl)-1H-2-benzopyran-1-ylmetyl]formamid (4,0 g, 12 mmol), 4 klor-1,4'-fluorbutyrofenon-4-fluorfenylbutyrofenon (3,6 g, 18,0 mmol), 2,5 g K_2CO_3 , 60 mg KI og 150 ml toluen ble omrørt og kokt under tilbakeløpskjøling i 48 t. Reaksjonsblandingen ble filtrert, og filtratet ble konsentrert til 8,2 g av en gul olje. Oljen ble kromatografert på HPLC på silikagel og eluert med 10% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$. Konsentrering av de egnede fraksjoner ga en glassaktig olje som ble oppløst i EtOH, og eterisk HCl ble tilsatt for å utfelle et hvitt hydrokloridsalt, smp. 168-170 °C.

Analyse:

Beregnet for $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{ClFN}_2\text{O}_5$: 62,85%C 6,78%H 5,24%N

Funnet: 62,77%C 6,79%H 4,98%N

Eksempel 22

Når $R_1 = H$; $R_2 = H$; $R_3 = (C=O)H$; X og Y danner sykloheksylidenketal i formel I.

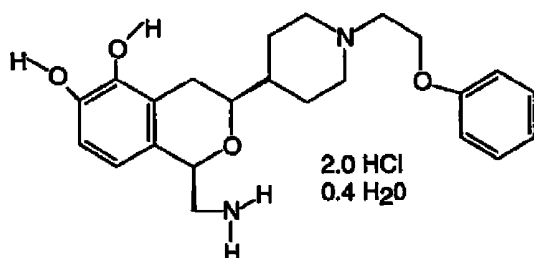
cis-N-[5,6-sykloheksylidendioksy]-3,4-dihydro-3-(4-piperidin-yl)-1H-2-benzopyran-1-ylmetyl]formamid

En løsning av N-[cis-5,6-(sykloheksylidendioksy)-3,4-dihydro-3-(1-trifluoracetyl-4-piperidinyl)-1H-2-benzopyran-1-ylmetyl]formamid (39,1 g, 0,081 mol) og 390 ml 50% EtOH-THF ble omrørt ved omgivende temperatur under nitrogen, og $NaBH_4$ (3,15 g, 0,083 mol) ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved omgivende temperatur i 1 t og konsentrert under dannelse av et hvitt, fast materiale. Produktet ble triturerert med H_2O , filtrert og tørket under dannelse av et hvitt, fast materiale. Flashkromatografi over silikagel under anvendelse av 10% NH_4OH -MeOH ga rent materiale som ble omkrystallisert to ganger fra toluen under dannelse av et hvitt pulver, smp. 205-207 °C.

Analyse:

Beregnet for $C_{22}H_{30}N_2O_4$:	68,37%C	7,82%H	7,25%N
Funnet:	68,64%C	7,69%H	7,01%N

Eksempel 23



Når $R_1 = (CH_2)_nZ(CH_2)_2$ fenyl; $Z = O$; $n = 1$; R_2 og $R_3 = H$; X og Y = OH i formel I.

cis-1-(aminometyl)-3,4-dihydro-3-[1-(2-fenoksyetyl)-4-piperidinyl]-1H-2-benzopyran-5,6-dioldihydroklorid 0,4 hydrat

En løsning av cis-1-(aminometyl)-5,6-(sykloheksylidendioksy)-3,4-dihydro-3-[1-(2-fenoksyetyl)-4-piperidinyl]-1H-2-benzopyran (1,1 g, 2,3 mmol) og en 5 M løsning av konsen-

trert HCl i etanol (20 ml) ble omrørt under tilbakeløpskjøling under N₂ i 1 t, og et hvitt, fast materiale utfeltes. Reaksjonsblandingen ble avkjølt i et isbad, og det resulterende produkt ble oppsamlet. Forbindelsen ble omkrystallisert fra metanol-eter og tørket ved 80 °C i 4 t under dannelsen av et hvitt, fast materiale, smp. 288-290 °C.

Analyse:

Beregnet for C₂₃H₃₂Cl₂N₂O₄·0,4 H₂O: 57,71%C 6,92%H 5,85%N

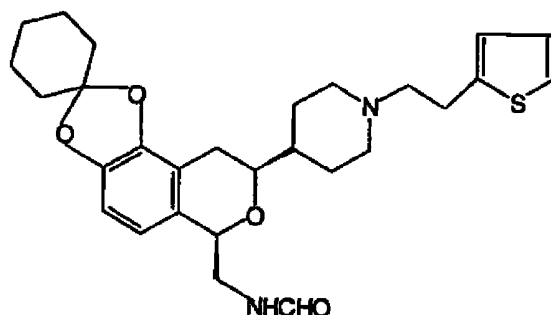
Funnet: 57,57%C 6,97%H 5,80%N

10

Eksempel 24

15

20



Når R₁ = heteroarylalkyl, R₂ er H, R₃ er formyl, X og Y danner sykloheksylidenketal i formel I.

25 cis-N-[5,6-(sykloheksylidendioksy)-3,4-dihydro-3-[1-(2-(tiofen-2-yl)etyl)-4-piperidiny]-1H-2-benzopyran-1-ylmetyl]formamid

En blanding av cis-[N-(5,6-sykloheksylidendioksy)-3,4-dihydro-3-(4-piperidiny-1H-2-benzopyran-1-ylmetyl)formamid (5,0 g, 12,9 mmol), metansulfonsyre-2-tiofen-2-yl-etyl-ester (2,9 g, 14,0 mmol), 1,2 g NaHCO₃ og 100 ml DMF ble omrørt ved 65 °C i 5 t. Reaksjonsblandingen ble helt over i H₂O, og etter ekstraktiv opparbeidelse med EtOAc var det tilbake en olje som stivnet til et hvitt, fast materiale. Omkrystallisering ga produktet, mens en analytisk prøve ble beholdt ved omkrystallisering fra EtOAc-heptan under dannelsen av formamidet som et hvitt, fast materiale, smp. 142-144 °C.

35

Analyse:

Beregnet for C₂₈H₃₆N₂O₄S: 67,71%C 7,31%H 5,64%N

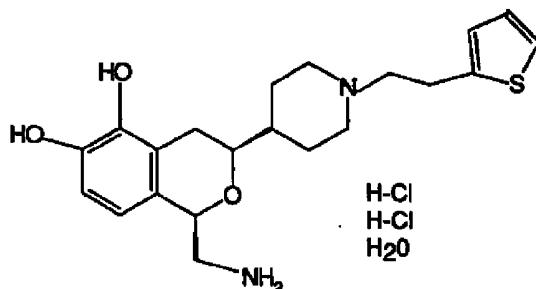
Funnet:

67,65%C 7,47%H 5,60%N

Eksempel 25

5

10



Når R_1 = heteroarylalkyl; R_2 og R_3 = H; X og Y = OH i formel I.

15

cis-1-aminometyl-3,4-dihydro-3-[1-(2-(tiofen-2-yl)etyl-4-piperidinyl]-1H-2-benzopyran-5,6-dioldihydrokloridhydrat

En løsning av cis-N-[5,6-(sykloheksylidendioksy)-3-[1-(2-tiofen-2-yl)etyl)piperidin-4-yl]-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-1-yl]metylformamid (1,4 g, 3,0 mmol) og 5 M konsentrert HCl i EtOH (20 ml) ble kokt under tilbakeløpskjøling i 2 t. Reaksjonsblandingen ble lagret ved 10 °C i 16 t, og et fast materiale ble oppsamlet. Denne prøve ble kombinert med en 0,2 g prøve fra en tidligere fremstilling, og den kombinerte prøve ble omkrystallisert fra EtOH under dannelselse av et hvitt, fast materiale, smp. 185-187 °C.

25

Analyse:

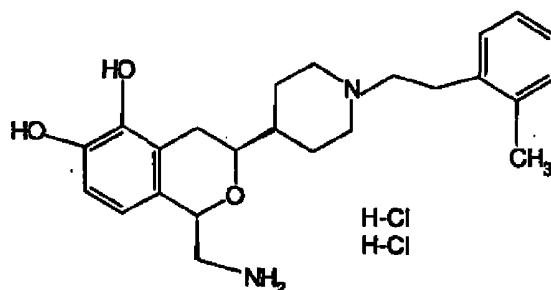
Beregnet for $C_{21}H_{28}N_2O_4 \cdot 2 HCl \cdot H_2O$: 52,61%C 6,73%H 5,84%N

Funnet: 52,69%C 6,76%H 5,55%N

30

Eksempel 26

35



Når R_1 = arylalkyl substituert med metyl; R_2 og R_3 = H; X og Y = OH i formel I.

cis-1-aminometyl-3,4-dihydro-3-[1-[2-(2-metylfenyl)etyl]-4-piperidinyll]-1H-2-benzopyran-5,6-dioldihydroklorid

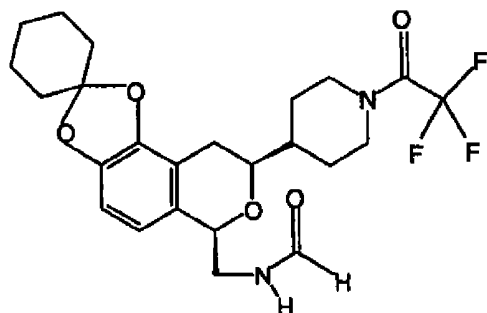
En løsning av cis-1-(aminometyl)-5,6-(sykloheksylidendioksi-3,4-dihydro-3-[1-[2-(2-metylfenyl)etyl]-4-piperidinyll]-1H-2-benzopyran (1,2 g, 2,5 mmol) og 5 M konsentrert HCl i EtOH (15 ml) ble kokt under tilbaketilbakekjøling i 2 t. Ettersom reaksjonen forløp utskiltes et hvitt, fast materiale fra løsningen. Reaksjonsblandingen fikk stå ved omgivende temperatur i 2 t, og det hvite, faste materiale ble oppsamlet. Det faste materiale ble tørket ved 80 °C under vakuum i 4 t under dannelse av produktet som et hvitt dihydrokloridsalt, smp. 312-314 °C.

Analyse:

Beregnet for $C_{24}H_{32}N_2O_3 \cdot 2 HCl$: 61,40%C 7,30%H 5,97%N

Funnet: 61,00%C 7,48%H 5,82%N

Eksempel 27



Når R_1 = trifluoracetyl; R_2 = H; R_3 = (C=O)H; X og Y danner sykloheksylidenketal i formel I.

cis-N-[5,6-(sykloheksylidendioksi)-3,4-dihydro-3-(1-trifluoracetyl-4-piperidinyll)-1H-2-benzopyran-1-ylmetyl]formamid

En løsning av 4-[1-hydroksyetyl-2-spiro(1,3-benzodioxol-2,1'-sykloheksan)]-1-piperidin (21,0 g, 0,051 mol), formylaminoacetaldehyddimetylacetal (8,1 g, 0,061 mol) og 200 ml vannfritt CH_2Cl_2 ble omrørt under N_2 og avkjølt til

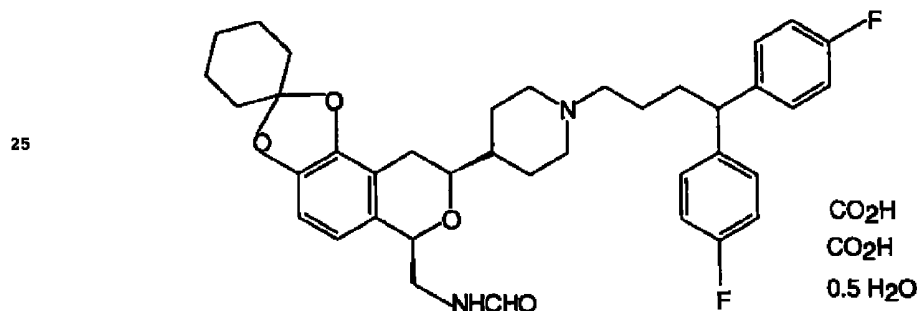
-3 °C. $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (37,6 ml, 0,306 mol) ble dråpevis tilsatt i løpet av 45 minutter idet temperaturen ble opprettholdt ved -3 °C. Etter endt tilsetning ble reaksjonsblandingen omrørt ved -3 °C i 30 minutter og deretter ved omgivende temperatur i 19 t. Mettet Na_2CO_3 ble dråpevis tilsatt inntil skummingen avtok. Den organiske fase ble vasket med mettet Na_2CO_3 , ble vasket med vann, tørket med K_2CO_3 og konsentrert under dannelsen av 22,9 g av en mørk olje. Oljen ble trituret med Et_2O for å gi et fast materiale som ble oppsamlet under dannelsen av et hvitt, fast materiale. Filtratet ble konsentrert under dannelsen av et beigefarget skum. De to prøver ble kombinert og kromatografert over 1,0 kg silikagel og eluert med EtOAc under dannelsen av et hvitt, fast materiale. En 400 mg prøve ble omkrystallisert fra IPA- H_2O under dannelsen av 270 mg av et fnokket, hvitt, fast materiale, smp. 72-174 °C.

Analyse:

Beregnet for $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5$: 59,74%C 6,06%H 5,81%N

Funnet: 59,52%C 6,04%H 5,80%N

Eksempel 28



Formel I hvori R_1 er difenyl- C_{1-6} -alkyl substituert med F; X og Y danner sykloheksylidenketal; R_2 er hydrogen, R_3 er formyl.

cis-N-[3-[1-[4,4-bis-(4-fluorfenyl)butyl]-4-piperidinyl]-5,6-(sykloheksylidendioksy)-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-1-yl-metyl]formamidoksalathemihydrat

En blanding av N-[5,6-(sykloheksylidendioksy)-3-(piperidin-4-yl)-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran]formamid (2,3 g, 5,9 mmol), metansulfonsyre-4,4-bis-(4-fluorfenyl)butylester

(2,2 g, 6,5 mmol), NaHCO_3 (1,0 g, 11,8 mmol) i 50 ml DMF ble omrørt og oppvarmet under N_2 i 2 t til 65 °C. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved omgivende temperatur i 16 t og ble deretter helt over i H_2O . Etter ekstraktiv opparbeidelse med EtOAc var det tilbake 3,5 g av en brun olje. Denne olje ble kombinert med en prøve fra en annen fremstilling, og den kombinerte prøve ble flashkromatografert på 200 g silika og eluert med CH_2Cl_2 -MeOH (4%). De ønskede fraksjoner ble kombinert og konsentrert under dannelsen av et hvitt, amorph, fast materiale.

Det faste materiale ble oppløst i Et_2O , og oksalsyre (0,58 g, 6,4 mmol) ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble kort oppvarmet på et dampbad, og et hvitt oksalatsalt ble oppsamlet. Saltet ble omkrystallisert fra IPA- Et_2O under dannelsen av oksalatsaltet av produktet som et hvitt, fast materiale, smp. 148-150 °C.

15 Analyse:

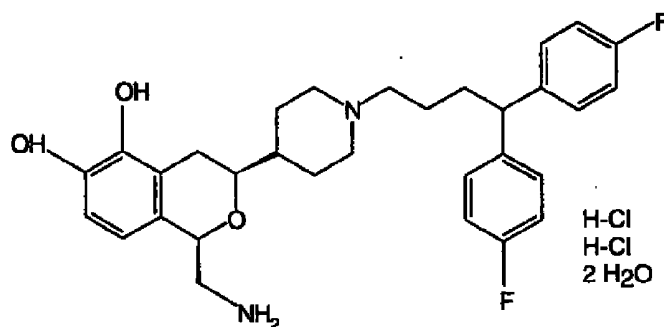
Beregnet for $\text{C}_{38}\text{H}_{44}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4 \cdot \text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4 \cdot 0,5 \text{ H}_2\text{O}$:

65,82%C 6,49%H 3,83%N

Funnet:

65,92%C 6,42%H 3,73%N

20 Eksempel 29



30

Når R_1 = difenyl- C_{1-6} -alkyl substituert med F; R_2 og R_3 = H, X og Y = OH i formel I.

35 cis-1-(aminometyl)-3-[1-[4,4-bis-(4-fluorfenyl)butyl]-4-piperidinyl]-1H-2-benzopyran-5,6-dioldihydrokloriddihydrat

En løsning av cis-1-(aminometyl)-5,6-(sykloheksylidendioksy)-3-[1-[4,4-bis(4-fluorfenyl)butyl]-4-piperidinyl]-1H-2-benzopyran (1,0 g, 1,6 mmol) og 20 ml 5 M HCl i EtOH ble kokt under tilbakekjøling i 1 t. Reaksjonsblandingen ble

konsentrert til en brun olje, og oljen ble oppløst i absolutt EtOH. Eter ble deretter tilsatt for å utfelle 0,8 g av et hvitt, fast materiale. Produktet ble kombinert med en 0,2 g prøve fra en annen fremstilling, og den kombinerte prøve ble omkrystallisert fra EtOH-Et₂O og deretter fra EtOH under dannelse av et gråhvitt, fast materiale. Forbindelsen ble tørket ved 80 °C under vakuum under dannelse av saltet som et dihydroklorid, dihydrat, smp. 185-187 °C.

Analyse:

Beregnet for C₃₁H₃₆F₂N₂O₃ · 2 HCl · 2 H₂O:

58,95%C 6,70%H 4,44%N

Funnet:

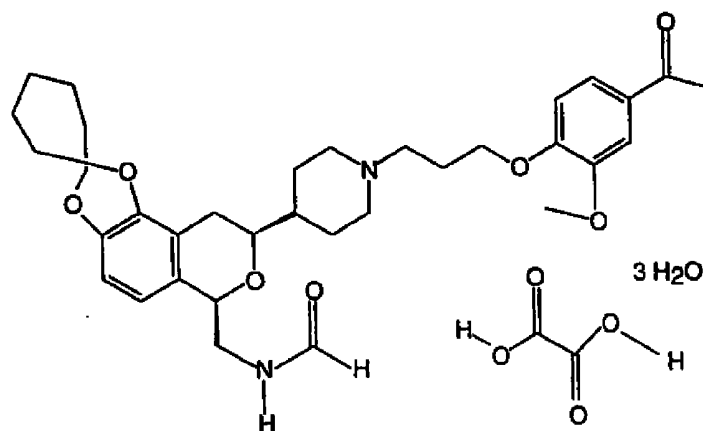
59,02%C 6,69%H 4,43%N

Eksempel 30

15

20

25



Når R₁ = (CH₂)_nZ(CH₂)_t substituert fenyl; X og Y danner sykloheksylidendioksy; R₂ = H og R₃ = CHO i formel I.

30

cis-N-[3-[1-[3-(4-acetyl-2-metoksyfenoksy)propyl]-4-piperidinyl]-5,6-(sykloheksylidendioksy)-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-1-ylmetyl]formamidoksalattrihydrat

1-[4-(3-klorpropoksy)-3-metoksyfenyl]etanon (0,14 g, 0,00057 mol), kaliumkarbonat (0,08 g, 0,00057 mol) og kaliumjodid (0,02 g, 0,00010 mol) ble tilsatt sekvensvis til en omrørt løsning av cis-N-[5,6-sykloheksylidendioksy)-3,4-dihydro-4-piperidinyl-1H-2-benzopyran-3-ylmetyl]formamid (0,200 g, 0,00052 mol) i 10 ml N,N-dimetylformamid ved romtemperatur.

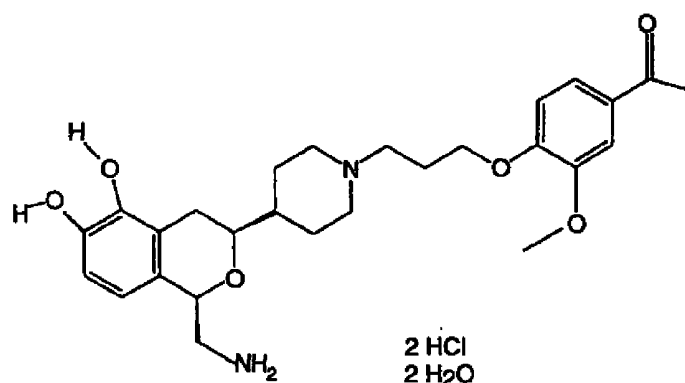
Etter omrøring over natten ved 65 °C ble blandingen fortynnet med vann og ekstrahert i etylacetat. Rensing via kromatotron (2 mm silikagelplate) og eluering med 5% MeOH/DCM ga 0,250 g av et hvitt skum. Dannelse av oksalatsaltet etterfulgt av omkrystallisering fra MeOH/eter ga et hvitt, fast materiale, smp. 100-103 °C.

Analyse:

Beregnet for $C_{36}H_{46}N_2O_{11} \cdot 3 H_2O$: 58,68%C 7,11%H 3,80%N

Funnet: 58,19%C 6,27%H 3,59%N

Eksempel 31



Når $R_1 = (CH_2)_m Z (CH_2)_t$ substituert fenyl; X og Y = OH; $R_2 R_3 = H$ i formel I.

cis-1-(3-[3-[4-[1-(aminometyl)-3,4-dihydro-5,6-dihydroksy-1H-2-benzopyran-3-yl]-1-piperidinyl]propoksy]-3-metoksyfenyl)-etanondihydrokloriddihydrat

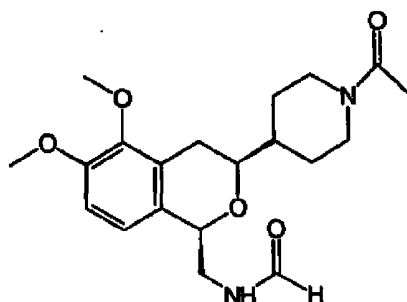
cis-1-[3-[3-[4-[1-(aminometyl)-5,6-(sykloheksyl-idendioksy)-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-3-yl]-1-piperidinyl]-propoksy]-3-metoksyfenyl]etanon (1,0 g, 0,0018 mol) ble til-satt til 20 ml av en 5 M løsning av konsentrert HCl i etanol. Etter oppvarming under tilbakesløpskjøling i 3 t ble løsnings-midlet konsentrert i vakuum til et brunt skum. Tilsetning av etanol stivnet materialet. Triturering av det faste materiale med varm etanol ga et gråhvitt, fast materiale, smp. 218-220 °C.

Analyse:Beregnet for $C_{27}H_{38}Cl_2N_2O_6 \cdot 2 H_2O$: 54,64%C 7,13%H 4,72%N

Funnet: 54,94%C 6,87%H 4,63%N

5 Eksempel 32

10



15

Når $R_1 = C(O)CH_3$; $R_2 = H$; $R_3 = CHO$; X og Y = metoksy i formel I.

cis-N-[3-(1-acetyl-4-piperidinyl)-3,4-dihydro-5,6-dimetoksy-1H-2-benzopyran-1-ylmetyl]formamid

20

En løsning av 4-(2-(2,3-dimetoksyfenyl)-1-hydroksyetyl)piperidin (3,8 g, 0,014 mol) i 20 ml eddiksyreanhydrid ble oppvarmet til mellom 60-65 °C i 5 minutter. Etter avkjøling til omgivende temperatur ble reaksjonsblandingen fortynnet med vann, ble avkjølt i et isbad, og 50% vandig NaOH ble tilsatt inntil reaksjonsblandingen var basisk. Ekstraktiv opparbeidelse med EtOAc ga en olje som etter rensing ved preparativ HPLC (3% MeOH/ CH_2Cl_2) ga 2,7 g 4-(2,3-dimetoksyfenyl-1-hydroksyetyl)piperidin-1-acetamid som en fargeløs olje.

25

30

35

Til en omrørt løsning av 4-(2,3-dimetoksyfenyl-1-hydroksyetyl)piperidin-1-acetamid (2,4 g, 0,0078 mol), N-formylaminoacetaldehyddimetylacetal (1,2 g, 0,0093 mol) i 40 ml CH_2Cl_2 , avkjølt til 5 °C, ble det dråpevis tilsatt $BF_3 \cdot O(Et)_2$ (7,9 g, 0,047 mol). Etter endt tilsetning ble kjølebadet fjernet, og reaksjonen fikk forløpe ved romtemperatur i 2 t, ved hvilket tidspunkt ytterligere 2,0 ekvivalenter $BF_3 \cdot O(Et)_2$ ble tilsatt. Reaksjonsblandingen fikk stå ved omgivende temperatur i 64 t og ble deretter helt over i vann. Det organiske lag ble oppsamlet, vasket med mettet Na_2CO_3 og saltvann, ble tørket (K_2CO_3) og konsentrert under dannelselse av en olje, som etter

triturerer med eter ga et hvitt, fast materiale. Dette faste materiale ble kombinert med et annet, og den kombinerte prøve ble omkrystallisert to ganger fra toluen under dannelse av forbindelsen som et hvitt, fast materiale, smp. 140-142 °C.

5 Analyse:

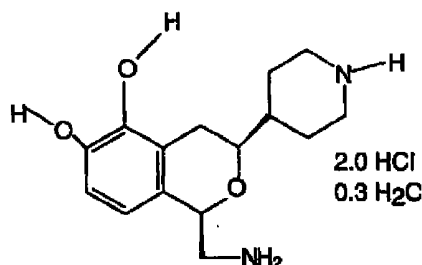
Beregnet for $C_{20}H_{28}N_2O_5$: 63,81%C 7,50%H 7,44%N

Funnet: 63,68%C 7,46%H 7,24%N

Eksempel 33

10

15



Når $R_1 = H$; R_1 og $R_3 = H$; X og Y = OH i formel I.

20

cis-1-(aminometyl)-3,4-dihydro-3-(4-piperidinyl)-1H-2-benzopyran-5,6-dioldihydroklorid 0,3 hydrat

En løsning av cis-N-[5,6-(sykloheksylidendioksy)-3,4-dihydro-3-(4-piperidinyl)-1H-2-benzopyran-1-ylmetyl]formamid (0,70 g, 1,8 mmol) og 15 ml 5 M HCl i etanol ble omrørt ved tilbaketilbakepumpstemperaturen under N_2 i 1 time, og et hvitt, fast materiale utfeltes. Reaksjonsblandingen ble avkjølt i et isbad, og det resulterende produkt ble oppsamlet under dannelse av tittelforbindelsen som ble omkrystallisert fra metanol-eter og tørket ved 80 °C i 4 t under dannelse av et hvitt, fast materiale, smp. 305-307 °C.

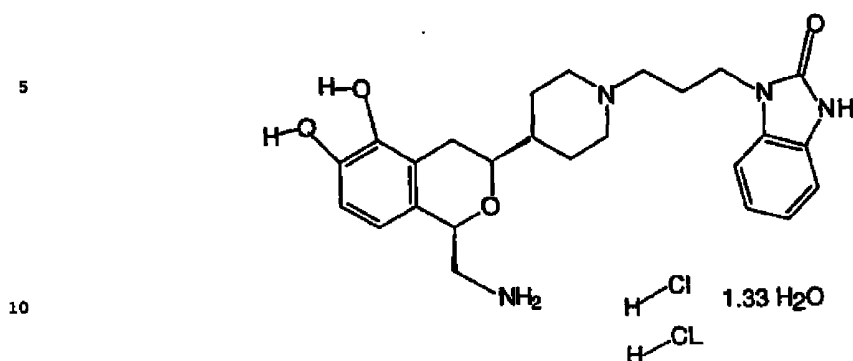
30

Analyse:

Beregnet for $C_{15}H_{24}Cl_2N_2O_3 \cdot 0,3 H_2O$: 50,50%C 6,97%H 7,86%N

Funnet: 50,65%C 6,93%H 7,81%N

35

Eksempel 34

Når X og Y = OH, R₁ = heteroarylalkyl, R₂ og R₃ = H i formel I.

15 cis-1-[3-[4-(1-aminometyl-3,4-dihydro-5,6-dihydroksy-1H-2-benzopyran-3-yl)-1-piperidinyllpropyl]-1,3-dihydrobenzimidazol-2-on-dihydroklorid 1,33 hydrat

Cis-N-[5,6-(sykloheksyliden)-3,4-dihydro-3-[1-[3-(2-okso-2,3-dihydrobenzimidazol-1-yl)propyl]-4-piperidinyll-1H-2-benzopyran-1-ylmetyl]formamid (0,750 g, 0,0013 mol) ble til-

20 satt til 15 ml av en 5 M løsning av konsentrert HCl i etanol ved romtemperatur. Etter oppvarming under tilbakeskjøling i 1 t utfeltes et hvitt, fast materiale fra løsningen. Etter avkjøling til romtemperatur ble det faste materiale oppsamlet

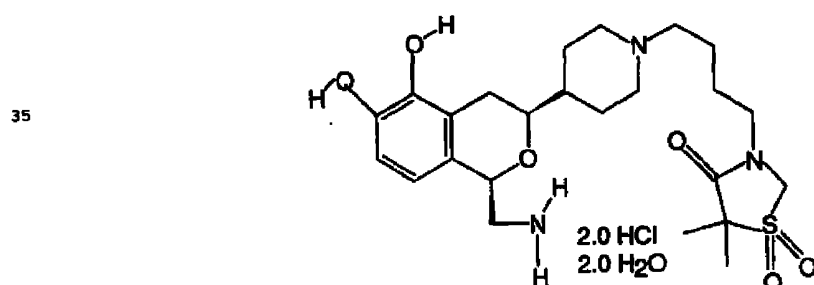
25 ved filtrering og tørket ved 80 °C i 5 t under dannelse av et fast materiale; smp. 219-221 °C.

Analyse:

Beregnet for C₂₅H₃₄Cl₂N₄O₄·1,33 H₂O: 54,65%C 6,73%H 10,20%N

Funnet: 54,29%C 6,69%H 10,06%N

30

Eksempel 35

Formel I hvori X og Y = OH, R₁ = heteroarylalkyl, R₂ og R₃ = H.

3-[4-[4-(cis-1-(aminometyl)-3,4-dihydro-5,6-dihydroksy-1H-2-benzopyran-3-yl)piperidin-1-yl]butyl]-5,5-dimetyl-1,1-diokso-4-tiazolidinondihydrokloriddihydrat

En løsning av 3-[4-[4-(cis-5,6-(sykloheksylidendioksy)-3,4-dihydro-1-(N-formylaminometyl)-1H-2-benzopyran-3-yl)piperidin-1-yl]butyl]-5,5-dimetyl-1,1-diokso-4-tiazolidinon (1,0 g, 1,7 mmol) og 15 ml 5 M HCl i etanol ble omrørt under tilbakeløpskjøling under N₂ i 3,5 timer. Den avkjølte reaksjonsblanding ble konsentrert under dannelsen av 1,2 g av en beige olje. Residuet ble triturerert med eter, og løsningsmidlet ble fordampet under dannelsen av et klebrig, fast materiale. Produktet ble krystallisert fra kokende metanol under dannelsen av et hvitt, fast materiale. Forbindelsen ble tørket ved 80 °C i 4 t under dannelsen av et hvitt, fast materiale, smp. 211-214 °C.

Analyse:

Beregnet for C₂₄H₃₉Cl₂N₃O₈S · 2,0 H₂O:

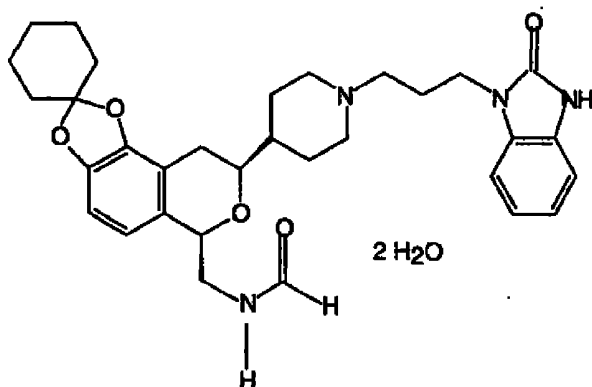
20	47,68%C	7,17%H	6,95%N
Funnet:	47,38%C	7,15%H	6,90%N

Eksempel 36

25

30

35



Formel I hvori X og Y danner sykloheksylidendioksy, R₁ = heteroarylalkyl, R₂ = H, R₃ = CHO.

cis-N-[5,6-(sykloheksylidendioksy)-3,4-dihydro-3-[1-[3-(2-ok-
so-2,3-dihydrobenzimidazol-1-yl)propyl]-4-piperidinyl]-1H-2-
benzopyran-1-ylmetyl)]formamiddihydrat

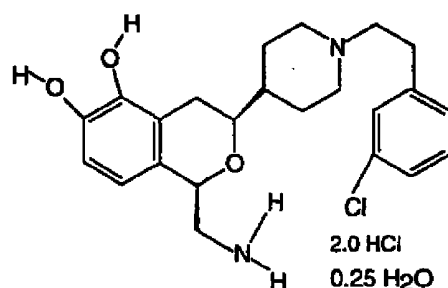
1-(3-klorpropyl)-1,3-dihydrobenzimidazol-2-on (3,0 g,
 5 0,0142 mol), kaliumkarbonat (1,97 g, 0,0142 mol) og kalium-
 jodid (0,43 g, 0,0026 mol) ble sekvensvis tilsatt til en om-
 rørt løsning av cis-N-[5,6-(sykloheksylidendioksy)-3,4-
 dihydro-4-piperidinyl-1H-2-benzopyran-3-ylmetyl]formamid
 (5,0 g, 0,0129 mol) i 250 ml N,N-dimetylformamid ved romtemp-
 10 eratur. Etter omrøring over natten ved 65 °C ble blandingen
 fortynnet med vann og ekstrahert i etylacetat. Rensing via
 flashkolonnekromatografi og eluering med 5% MeOH/DCM ga 2,53 g
 (35%) av et blekt, gult skum. Ytterligere rensing av 1,0 g av
 dette materiale via kromatotron (6 mm silikagelplate) og elu-
 15 ering med 5% MeOH/DCM ga 0,640 g av et hvitt skum. Tilsetning
 av metanol stivnet materialet til et hvitt, fast materiale.
 Omkrystallisering fra metanol ga et hvitt, fast materiale. Det
 faste materiale ble oppsamlet ved filtrering og ble tørket
 over natten ved 100 °C under dannelse av et hvitt, fast materi-
 20 ale, smp. 145-147 °C.

Analyse:

Beregnet for $C_{32}H_{40}N_4O_5 \cdot 2 H_2O$: 64,41%C 7,43%H 9,39%N

Funnet: 64,17%C 6,94%H 9,36%N

25 Eksempel 37



35

Formel I hvori R_1 er substituert aralkyl, R_2 og R_3 = H, X og Y
 = OH.

cis-1-(aminometyl)-3,4-dihydro-3-[1-[2-(3-klorfenyl)]-4-piperidinyl]-1H-2-benzopyran-5,6-dioldihydroklorid 0,25 hydrat

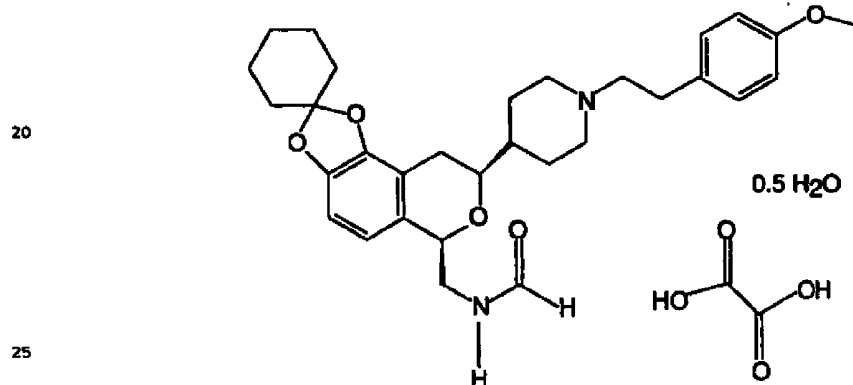
En løsning av cis-N-[5,6-(sykloheksylidendioksy)-3,4-dihydro-3-[1-(3-klorfenetyl)-4-piperidinyl]-1H-2-benzopyran-1-ylmetyl]formamid (900 mg, 1,7 mmol) og 12 ml 5 M løsning av konsentrert HCl i etanol ble omrørt under tilbakeskjøling under N₂ i 1 time, og et hvitt, fast materiale utfeltes. Reaksjonsblandingen ble avkjølt i et isbad, og det resulterende produkt ble oppsamlet. Forbindelsen ble tørket ved 80 °C i 4 t under dannelse av et hvitt, fast materiale, smp. 313-316 °C.

Analyse:

Beregnet for C₂₃H₃₁Cl₃N₂O₃·0,25 H₂O: 55,87%C 6,44%H 5,67%N

Funnet: 55,90%C 6,17%H 5,62%N

Eksempel 38



Formel I hvori R₁ = substituert arylalkyl, R₂ = H, R₃ = CHO, X og Y danner sykloheksylidendioksy.

cis-N-[5,6-(sykloheksylidendioksy)-3,4-dihydro-3-[1-[2-(4-metoksyfenyl)etyl]-4-piperidinyl]-1H-2-benzopyran-1-ylmetyl]-formamidoksalathemihydrat

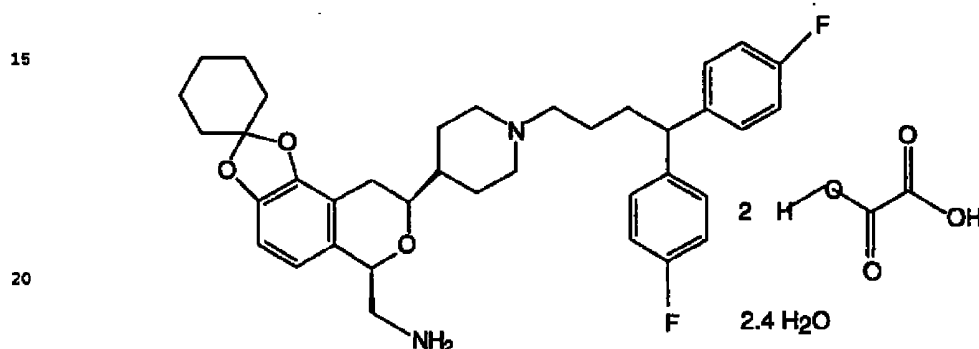
Metansulfonsyre-2-(4-metoksyfenyl)etylester (3,28 g, 0,0142 mol) og kaliumkarbonat (1,97 g, 0,0142 mol) ble sekvensvis tilsatt til en omrørt løsning av cis-N-[5,6-(sykloheksylidendioksy)-3,4-dihydro-4-piperidinyl-1H-2-benzopyran-3-ylmetyl]formamid (5,0 g, 0,0129 mol) i 250 ml N,N-dimetylformamid ved romtemperatur. Etter omrøring over natten ved 65 °C

ble blandingen fortynnet med vann og ekstrahert i etylacetat. Rensing via flashkolonnekromatografi og eluering med 5% MeOH/-DCM ga et gult skum. Ytterligere rensing av 0,800 g av dette materiale via kromatotron (4 mm silikagelplate) og eluering
 5 med 5% MeOH/DCM ga et hvitt skum. Dannelse av oksalatsaltet etterfulgt av omkrystallisering av metanol ga et hvitt, fast materiale, smp. 131-133 °C.

Analyse:

Beregnet for $C_{33}H_{42}N_2O_9 \cdot 0,5 H_2O$:	63,96%C	6,99%H	4,52%N
10 Funnet:	64,18%C	6,99%H	4,45%N

Eksempel 39



Formel I hvor R_1 = substituert arylalkyl, R_2 og R_3 = H, X og Y
 25 danner sykloheksylidendioksy.

cis-1-aminometyl-5,6-(sykloheksylidendioksy)-3,4-dihydro-3-[1-[4,4-bis(4-fluorfenyl)butyl]-4-piperidinyl]-1H-2-benzopyran-dioksalat 2,4 hydrat

30 En løsning av formamidet fra eksempel 28 (0,5 g, 0,8 mmol) i THF-MeOH (5 ml-5 ml) og 2,5 ml 15% NaOH ble omrørt ved 50 °C i 4 t. Mesteparten av løsningsmidlet ble fjernet i vakuum, og residuet ble fortynnet med H_2O under dannelse av en gul gummi. Den vandige suspensjon ble ekstrahert med EtOAc, og ekstraktet ble vasket (H_2O), ble tørket ($MgSO_4$) og konsentrert
 35 under dannelse av 0,6 g av et klebrig, fast materiale. Det faste materiale ble flashkromatografert på silikagel og eluert med en gradient av MeOH i CH_2Cl_2 (5, 8 & 10%). Konsentrering av de egnede fraksjoner ga 0,4 g av et gult skum. Skummet ble

oppløst i Et₂O, og oksalsyre (0,13 g, 1,4 mmol) ble tilsatt for å gi et gråhvitt oksalatsalt. Saltet ble omkrystallisert fra EtOH under dannelsen av forbindelsen som et hvitt, fast materiale, smp. 153-155 °C.

5 Analyse:

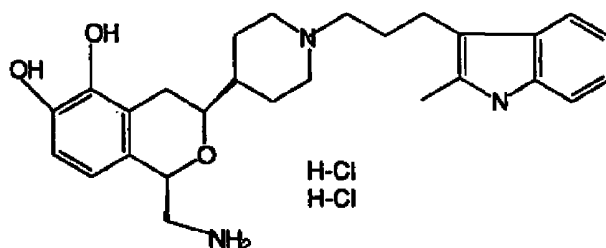
Beregnet for C₃₇H₄₄F₂N₂O₃ · 2 C₂H₂O₄ 2,4 H₂O:

59,54%C 6,39%H 3,37%N

Funnet:

59,80%C 5,97%H 3,29%N

10 Eksempel 40



20 Formel I hvori R₁ er substituert arylalkyl, X og Y = OH, R₂ og R₃ = H.

cis-1-(aminometyl)-3,4-dihydro-3-[1-[3-(2-metyl-1H-indol-3-yl)propyl]-4-piperidinyll]-1H-2-benzopyran-5,6-dioldihydro-

25 klorid

Cis-N-[5,6-[sykloheksylidendioksy)-3,4-dihydro-3-[1-[3-(2-metyl-1H-indol-3-yl)propyl]-4-piperidinyll]-1H-2-benzopyran-1-ylmetyl]formamid (0,750 g, 0,0013 mol) ble tilsatt til 15 ml av en 5 M løsning av konsentrert HCl i etanol ved romtemperatur. Etter omrøring under tilbakeløpskjøling i 1 t utfeltes et blått, fast materiale fra løsningen. Det faste materiale ble oppsamlet ved filtrering og tørket ved 80 °C i 5 t under dannelsen av et grått, fast materiale, smp. 265-267 °C.

30

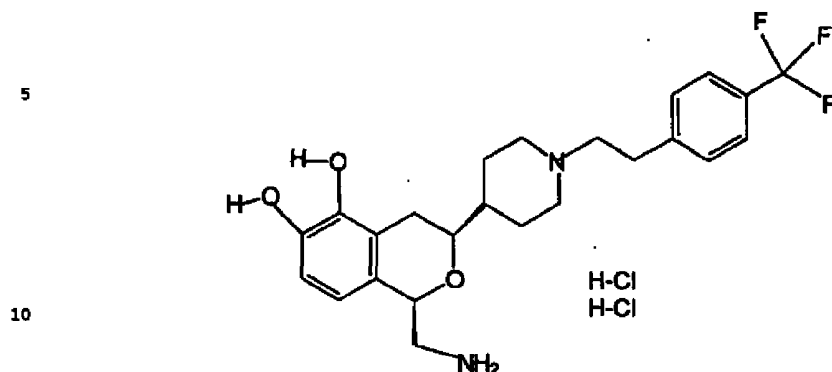
35 Analyse:

Beregnet for C₂₇H₃₇Cl₂N₃O₃:

62,06%C 7,14%H 8,04%N

Funnet:

61,98%C 7,42%H 7,49%N

Eksempel 41

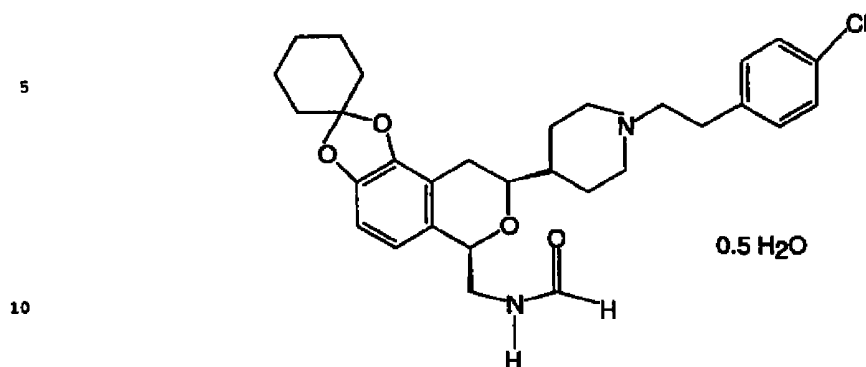
Formel I hvori R_1 = substituert arylalkyl, X og Y = OH, R_2 og
15 R_3 = H.

cis-1-(aminometyl)-3,4-dihydro-3-[1-[2-(4-trifluormetylfenyl)-
etyl]-4-piperidinyl]-1H-2-benzopyran-5,6-dioldihydroklorid

Cis-N-[5,6-(sykloheksylidendioksy)-3,4-dihydro-3-[1-
20 [2-(4-trifluormetylfenyl)etyl]-4-piperidinyl]-1H-2-benzopyran-
1-ylmetyl]formamid (0,500 g, 0,00089 mol) ble tilsatt til
10 ml av en 5 M løsning av konsentrert HCl i etanol ved rom-
temperatur. Etter omrøring under tilbakeløpskjøling i 1 t ut-
feltes et hvitt, fast materiale fra løsningen. Det faste
25 materiale ble oppsamlet ved filtrering og tørket ved 80 °C i
5 t under dannelse av et fast materiale, smp. 299-300 °C.

Analyse:

Beregnet for $C_{24}H_{31}Cl_2F_3N_2O_3$: 55,07%C 5,97%H 5,35%N
Funnet: 54,88%C 6,21%H 5,29%N

Eksempel 42

Formel I hvori R₁ = substituert arylalkyl, R₂ = H, R₃ = CHO, X
 15 og Y danner sykloheksylidendioksy.

cis-N-[3-[1-[2-(4-klorfenyl)etyl]-4-piperidinyll]-5,6-(syklo-
 heksylidendioksi)-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-1-ylmetyl]form-
 amidhemihydrat

20 Metansulfonsyre-2-(4-klorfenyl)etylester (3,34 g, 0,0142 mol) og kaliumkarbonat (1,97 g, 0,0142 mol) ble sekvensvis tilsatt til en omrørt løsning av cis-N-[5,6-(sykloheksylidendioksi)-3,4-dihydro-4-piperidinyll-1H-2-benzopyran-3-ylmetyl]formamid (5,0 g, 0,0129 mol) i 250 ml N,N-dimetylformamid ved romtemperatur. Etter omrøring over natten ved 65 °C
 25 ble blandingen fortynnet med vann og ekstrahert i etylacetat. Rensing via flashkolonnekromatografi og eluering med 5% MeOH/-DCM ga 3,14 g (46%) av et hvitt skum. Ytterligere rensing av 0,880 g av dette materiale via kromatotron (4 mm silikagel-plate) og eluering med 5% MeOH/DCM ga en fargeløs olje. Tilsetningen av metanol stivnet materialet til et hvitt, fast materiale. Omkrystallisering to ganger fra metanol ga et hvitt, fast materiale, smp. 90-92 °C.

Analyse:

35 Beregnet for C₃₀H₃₇ClN₂O₄·0,5 H₂O: 67,47%C 7,17%H 5,24%N
 Funnet: 67,52%C 7,43%H 5,27%N

En terapeutisk effektiv mengde av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse administreres til en pasient

med behov for slik behandling, dvs. en pasient som lider av psykose. Fortrinnsvis administreres forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse til mellom 0,01 milligram pr. kilogram pr. dag (mg/kg/dag) til 100 mg/kg/dag. Relevante faktorer slik som arten av pattedyr, størrelse, alder, pasientens generelle helse, strengheten av sykdommen, idiosynkratiske responser av pasienten, administreringsrute og lignende, kan variere den nødvendige dose.

Likeledes kan administreringsruten varieres avhengig av et utall av de foregående faktorer, og også innbefattende de biofarmasøytiske karakteristika av forbindelsen, hvilket kan fastslås av fagmannen. Eksempler på foretrukne administreringsruter innbefatter oral, bukkal, sublingual, intravenøs, intraperitoneal, inhalering, subkutan, rektal, topisk og transdermal administrering. Se f.eks. Remington's Pharmaceutical Sciences, 18. utg., Mack Publishing Co. (1990), inkorporert her ved referanse.

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan administreres alene eller i form av et farmasøytisk akseptabelt preparat som innbefatter farmasøytisk akseptable bærere hvis mengde og art bestemmes av karakteristikaene for forbindelsen ifølge oppfinnelsen, administreringsrute og standard farmasøytisk praksis. Forbindelsene kan være i form av deres farmasøytisk akseptable saltformer slik som syreaddisjonssalter eller baseaddisjonssalter derav.

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse antagoniserer effektene av dopamin ved D_2 -type dopaminreseptoren slik som kan vises ved standard bindingsdata eller den etterfølgende *in vivo*-test.

Human dopamin D_{2L} -reseptorbindingsutprøving

Affiniteten av en forbindelse for dopamin D_2 -reseptoren er proporsjonal med dens antipsykotiske styrke (Creese et al., 1978). Dopamin D_2 -reseptorgenet ble isolert fra et humant, striatalt (kaudat/putamen) cDNA-bibliotek; den lange spleisevariant (Dal Toso et al., 1989), D_{2L} , ble sekvensert og subklonet i en ekspresjonsvektor og stabilt transfisert i kinetiske hamsterovarieceller. En enkel, sterkt uttrykkende,

klonal cellelinje ble isolert, og membraner fra denne cellelinje ble anvendt for reseptorbindingsutprøvnings. Forbindelsesenes evne til å fortrenge bindingen av [3 H]N-metylspiroperidol (0,4 nM) til D_{2L} -reseptoren ble målt (Hall et al., 1990). Inkuberingsbufferen inneholdt: 50 mM Tris, 120 mM NaCl; 5 mM KCl; 2 mM $CaCl_2$; 1 mM $MgCl_2$; pH 7,7). For de fleste bestemmelser ble en 1 mM lagerløsning av testforbindelse i vann fremstilt og fortynnet i inkuberingsbuffer for å oppnå konsentrasjoner i et område egnet for bestemmelse av IC_{50} -verdien for forbindelsen.

Inkuberinger ble utført ved 37 °C i et ristende vannbad i 30 minutter, avsluttet ved hurtig filtrering gjennom Whatman GF/B-filtre (på forhånd utbløtt i 0,3% polyetylenimin) og ble tellt i en væskescintillasjonsteller. Ikke-spesifikk binding ble definert som den som var tilbake i nærvær av 3 μ M etikloprid. IC_{50} - og K_i - (Cheng & Prusoff, 1973) beregninger ble utført under anvendelse av ikke-lineær regresjonskonkurranseanalyse på stedet (GraphPad, Prism), med topp- og bunngrenser holdt konstant ved 0% og 100% inhibering. Den prosentvise inhibering ved hver legemiddelkonsentrasjon var middelverdien av duplikatbestemmelser. Ligand K_i anvendt i K_i -beregningen, ble bestemt under anvendelse av både metningsanalyse (Scatchard, 1949) så vel som kinetisk analyse (assosiasjons- og dissosiasjonsgrader). (Se Creese, I., Burt et al., Science 192:481-483 (1978); Dal Toso et al., EMBO J. 8:4025-4034 (1989); H. Hall et al., J. Neurochem. 55:2048-2057 (1990); Cheng, Y. et al., Biochem. Pharmacol. 22:3099-3108 (1973); og Scatchard, G., Ann. NY Acad. Sci. 51:660-672 (1949).

Museklatrebestemmelse (CMA)

Denne test kan anvendes for å identifisere forbindelser som er anvendbare ved behandling av psykose. Costall, B. et al., Eur. J. Pharm. 50:39-50 (1978); Protais, P. et al., Psychopharmacology 50:1-6 (1976). Apomorfin fremkaller klatring hos mus ved lave dosenivåer som ikke fremkaller oral stereotypi eller motorisk stimulering. Denne effekt av apomorfin antagoniseres av D_2 -reseptorantagonisten.

CD-1-hannmus (20-30 g) ble fordelt i grupper på 8 og ble individuelt anbrakt i nettingbur og fikk 1 time til å til-

passe seg det nye miljø. Apomorfin ble injisert til 1,5 mg/kg subkutant, hvilket er en dose som forårsaker klatring i alle dyr i løpet av 30 minutter. Testforbindelsene ble administrert intraperitonealt 30 minutter før apomorfinadministreringen til en dose på 20 mg/kg.

For evaluering av klatring ble tre avlesninger foretatt ved 10, 20 og 30 minutter etter apomorfinadministreringen i henhold til følgende skala:

Klatreatferd Bedømmelse

Mus med:

4 poter på bunnen (ingen klatring)	0
2 poter på veggen (reisning)	1
4 poter på veggen (full klatring)	2

15

Klatrebedømmelsene ble individuelt totalvurdert (maksimal bedømmelse: 6 pr. mus over tre avlesninger) og total bedømmelse av kontrollen (bærer, intraperitonealt (ip) og apomorfin subkutant) ble satt til 100%. ED₅₀-verdier med 95% sikkerhetsgrenser ble beregnet ved lineær regresjonsanalyse for enkelte av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse, så vel som et standard antipsykotisk middel (clozapin) og er angitt i tabell 1.

25

Tabell 1

30

X og Y	R ₁	R ₂	R ₃	Clozapin	ED50 (mg/kg/ip)
OH	CH ₂ CH ₂ Ph	H	H	8.1	8.1
OCH ₃	(CH ₃) ₂ -COPh-4-F	H	C(O)H	8.1	19.6
OH	CH ₂ CH ₂ Ph	H	CH ₃	8.1	6.9
OH	(CH ₃) ₂ -6-F-benzis.	H	H	8.1	16.0
acetyl	CH ₂ CH ₂ Ph	H	H	8.1	11.1

35

Ph = fenyl; benzis. = benzisoksazol; F = fluor; alle X- og Y-stillinger ved 5,6 og n = 1.

En [N-metyl-³H]spiroperidol [³H]NMSP-test på klonede,

humane dopamin D2 lange reseptorer ble anvendt for å demonstrere at forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse binder ved D2-reseptoren. [N-metyl-³H]spiroperidol ble valgt som en ligand for dens affinitet for D2-reseptoren (Hall, H. et al.,
5 J. Neurochem. 55:2048-2057 (1990) og Leysen, J.E. et al., Biochem. Pharmacol. 27:307-328 (1977)).

For de fleste utprøvnings ble en 100 mM lagerløsning av testforbindelse med løsningsmiddel og buffer fremstilt slik at konsentrasjoner på 10^{-5} til 10^{-8} M ble oppnådd. Cheng-Prisoff-
10 bestemmelser (Ki-verdier) ble utført under anvendelse av Prism-program.

Tabell 2

Binding til humane D2 lange reseptorer*

X og Y	R ₁	R ₂	R ₃	Ki (µM)
5,6-OH	SO ₂ CH ₃	H	H	4.2
5,6-OH	CH ₂ CH ₃	H	H	2.51
5,6-OH	CH ₂ CH ₂ Ph	H	H	1.09
5,6-OH	(CH ₃) ₅ -6-F-benzisoksazol	H	H	0.178
5,6-OAc	CH ₂ CH ₂ Ph	H	H	1.52
5,6-sykloheksyl-idindioksy	(CH ₃) ₅ -OPh, (2-OCH ₃ , 4-COCH ₃)	H	CH O	0.857
5,6-OH	(CH ₃) ₅ -OPh, (2-OCH ₃ , 4-COCH ₃)	H	H	1.1
5,6-sykloheksyl-idindioksy	CH ₂ CH ₂ -tiofen-2-yl	H	CH O	0.506
5,6-sykloheksyl-idindioksy	CH ₂ CH ₂ -CH-(Ph-4-F),	H	CH O	0.639
5,6-OH	CH ₂ CH ₂ Ph(4-OCH ₃)	H	H	1.2
5,6-OH	CH ₂ CH ₂ Ph(4-Cl)	H	H	0.505
5,6-OH	CH ₂ CH ₂ Ph(4-OCH ₃)	H	CH ₃	2.5
5,6-OH	CH ₂ CH ₂ -tiofen-2-yl	H	H	2.1
5,6-OH	(CH ₃) ₅ -CH-(Ph-4-F),	H	H	0.0918
5,6-OH	CH ₂ CH ₂ Ph(2-CH ₃)	H	H	0.684
5,6-OH	CH ₂ CH ₂ O-Ph	H	H	0.5
5,6-OH	H	H	H	3.9
5,6-OH	CH ₂ CH ₂ Ph(4-Cl)	H	CH ₃	0.413
5,6-OH	(CH ₃) ₅ -1,3-dihydro-benzimidazol-2-on	H	H	0.432
5,6-sykloheksyl-idindioksy	(CH ₃) ₅ -CH(Ph-4-F),	H	H	0.153
Referanselegemiddel Clozapin				0.33

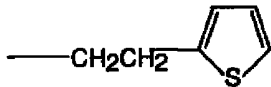
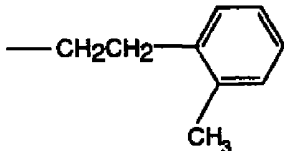
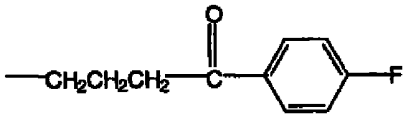
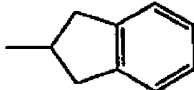
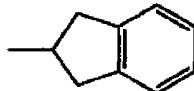
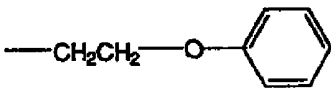
*Alle oppførte forbindelser fra formel I hvori n = 1; · Ph = fenyl; Ac = acetyl; Ph-4 = fenyl, parasubstituert; Ph-2 = fenyl, ortosubstituert.

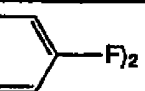
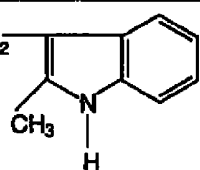
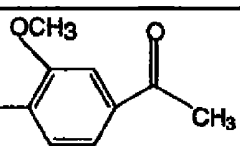
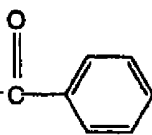
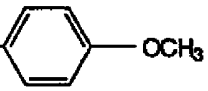
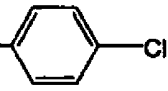
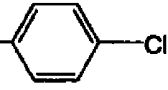
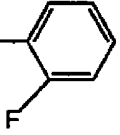
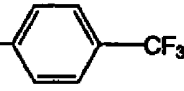
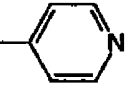
Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan vises å være effektive ved behandling av psykose i mennesker ved administrering av forbindelsen til en pasient som lider av psykose, og observering av pasientens atferd. Disse observa-
 5 sjoner kan fastslås ved standardtester slik som den forkortede Hamilton psykiatriske graderingsskala hvori visse graderinger er gitt for definert atferd.

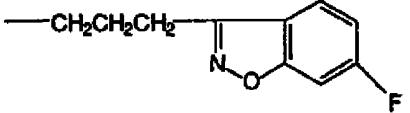
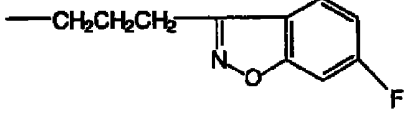
Andre forbindelser av formel 1, fortrinnsvis hvori $n = 1$ og X og Y er fortrinnsvis 5,6- C_{1-6} -alkoksy, hydroksy og mer
 10 fordelaktig metoksy ved stillingene 5 og 6; eller hvor X og Y sammen danner sykloheksylidenketal, er vist i tabell 3.

Tabell 3

15

R_1	R_2	R_3
	H	CH_3
	H	CH_3
	H	H
	H	H
	H	CH_3
	H	CH_3

$-(CH_2)_3CH-$ 	H	CH ₃
$-CH_2CH_2CH_2-$ 	H	CH ₃
$-(CH_2)_3O-$ 	H	H
$-CH_2-$ 	H	H
$-CH_2CH_2O-$ 	H	CH ₃
$-CH_2CH_2-$ 	H	CH ₃
$-CH_2CH_2-$ 	H	CH ₃
$-CH_2CH_2-$ 	H	CH ₃
$-CH_2CH_2-$ 	H	CH ₃
$-CH_2CH_2-$ 	H	CH ₃
$-CH_2CH_2-$ 	H	CH ₃

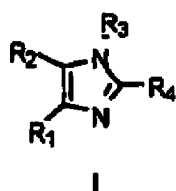
 <chem>CC(C)C1=CC=C(C=C1)C2=CC(=CC=C2)N3C(=O)N(C3)C4=CC=C(C=C4)F</chem>	H	CH ₃
 <chem>CC(C)C1=CC=C(C=C1)C2=CC(=CC=C2)N3C(=O)N(C3)C4=CC=C(C=C4)F</chem>	CH ₃	CH ₃

P a t e n t k r a v

1.

Forbindelse, k a r a k t e r i s e r t v e d å være av formel I

5



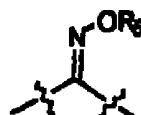
hvor:

R_1 er 4F-fenyl og R_2 er 4-pyridyl eller R_1 er 4-pyridyl og R_2 er 4F-fenyl,

10

R_3 er hydrogen, 2-(trimetylsilyl)etoksymetyl, fenyl- C_{1-5} alkyl, ftalimido- C_{1-5} alkyl,

R_4 er $-(A)-(CH_2)_q-X$ hvor:



15

A er vinylen, etynylen eller hvor

R_5 er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, fenyl- C_{1-5} alkyl og 4- NO_2 -fenyl- C_{1-5} alkyl;

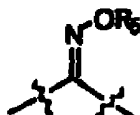
q er 0-9;

20

X er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, hydroksy, halogen, vinyl, C_{1-5} alkyl, substituert C_{1-5} alkyl (hvor alkylsubstituentene er valgt fra gruppen bestående av en eller flere hydroksy, fenyl), C_{3-7} -cykloalkyl, C_{1-5} alkoksy, fenyl, di- C_{1-5} alkylamino, nitril, ftalimido, suksinimido, C_{1-5} alkylkarbonyloksy, fenylkarbonyloksy, fenylaminokarbonyloksy, C_{1-5} alkyltio, C_{1-5} alkylsulfonyl;

25

med det forbehold:



at hvis A er , er q 0 og X er H, må R₃ ikke være
2-(trimetylsilyl)etoksymetyl;

5

og farmasøytisk akseptable salter herav.

2.

Forbindelsen ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at R₁ er

10 4F-fenyl og R₂ er 4-pyridinyl.

3.

Forbindelsen ifølge krav 2, k a r a k t e r i s e r t v e d at R₃ er
hydrogen eller fenylC₁₋₅alkyl.

15

4.

Forbindelsen ifølge krav 3, k a r a k t e r i s e r t v e d at A er
etynylen og q er 0-5.

20 5.

Forbindelsen ifølge krav 4, k a r a k t e r i s e r t v e d at X er
suksinimido, hydroksy, metyl, fenyl, C₁₋₅alkylsulfonyl, C₃₋₆cykloalkyl,
C₁₋₅alkylkarbonyloksy, C₁₋₅alkoksy, fenylkarbonyloksy, C₁₋₅alkylamino,
diC₁₋₅alkylamino eller nitril.

25

6.

Forbindelsen ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d å være
valgt blant gruppen bestående av 4-(4-fluorfenyl)-2-(4-hydroksybutyn-1-yl)-1-(3-
fenylpropyl)-5-(4-pyridinyl)imidazol, 4-(4-fluorfenyl)-2-(3-hydroksypropyn-1-yl)-1-(3-
30 fenylpropyl)-5-(4-pyridinyl)imidazol, 4-(4-fluorfenyl)-2-(5-hydroksypentyn-1-yl)-1-(3-

fenylpropyl)-5-(4-pyridinyl)imidazol og 4-(4-fluorfenyl)-2-(6-hydroksyheksyn-1-yl)-1-(3-fenylpropyl)-5-(4-pyridinyl)imidazol og farmasøytisk akseptable salter derav.

7.

- 5 Forbindelse ifølge krav 6, k a r a k t e r i s e r t v e d å være 4-(4-fluorfenyl)-2-(4-hydroksybutyn-1-yl)-1-(3-fenylpropyl)-5-(4-pyridinyl)imidazol og farmasøytisk akseptable salter herav.

8.

- 10 Forbindelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d å være valgt blant gruppen bestående av 4-(4-fluorfenyl)-2-(5-cyanopentyn-1-yl)-1-(3-fenylpropyl)-5-(4-pyridinyl)imidazol, 4-(4-fluorfenyl)-2-(4-dimetylaminobutyn-1-yl)-1-(3-fenylpropyl)-5-(4-pyridinyl)imidazol, 4-(4-fluorfenyl)-2-(4-(fenylkarbonyloksy)butyn-1-yl)-1-(3-fenylpropyl)-5-(4-pyridinyl)imidazol, 4-(4-fluorfenyl)-2-(4-(metylkarbonyloksy)butyn-1-yl)-1-(3-fenylpropyl)-5-(4-pyridinyl)imidazol, 4-(4-fluorfenyl)-2-(3-cyklopentylpropyn-1-yl)-1-(3-fenylpropyl)-5-(4-pyridinyl)imidazol og 4-(4-fluorfenyl)-2-(5-(butylsulfonyl)pentyn-1-yl)-1-(3-fenylpropyl)-5-(4-pyridinyl)imidazol og farmasøytisk akseptable salter herav.

20 9.

- Forbindelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d å være valgt blant gruppen bestående av 4-(4-fluorfenyl)-2-(oktyn-1-yl)-1-(3-fenylpropyl)-5-(4-pyridinyl)imidazol, 4-(4-fluorfenyl)-2-(5-butyliopentyn-1-yl)-1-(3-fenylpropyl)-5-(4-pyridinyl)imidazol, 4-(4-fluorfenyl)-2-(5-fenylpentyn-1-yl)-1-(3-fenylpropyl)-5-(4-pyridinyl)imidazol, 4-(4-fluorfenyl)-2-(5-klorpentyn-1-yl)-1-(3-fenylpropyl)-5-(4-pyridinyl)imidazol, 4-(4-fluorfenyl)-2-(5-hydroksypentyn-1-yl)-1-(3-fenylpropyl)-5-(4-pyridinyl)imidazol, 4-(4-fluorfenyl)-2-(5-(N-suksinimidopentyn-1-yl)-1-(3-fenylpropyl)-5-(4-pyridinyl)imidazol og 4-(4-fluorfenyl)-2-(5-N-suksinimidopentyn-1-yl)-1-(3-fenylpropyl)-5-(4-pyridinyl)imidazol og farmasøytisk akseptable salter herav.

30

10.

Farmasøytisk preparat, k a r a k t e r i s e r t v e d å omfatte en

forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1, 5, 6 eller 7 og et farmasøytisk godtagbart bærerstoff eller tilsetningsstoff.

11.

- 5 Preparatet ifølge krav 10, k a r a k t e r i s e r t v e d a t preparatet er for oral administrering.

12.

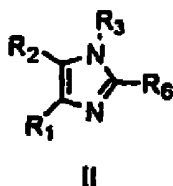
- Anvendelse av en forbindelse ifølge krav 1 for fremstilling av et farmasøytisk preparat
10 for behandlingen av cytokinmediert sykdom valgt fra revmatoid artritt, inflammasjons-
tarmsykdom, septisk sjokk, osteoporose og osteoartritt.

13.

- Anvendelse av en forbindelse ifølge krav 1 for fremstilling av en farmasøytisk preparat
15 for behandlingen av artritt.

14.

- Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse av formel I, k a r a k -
t e r i s e r t v e d å omfatte å bringe i kontakt en forbindelse av formel
20 II



hvor:

25

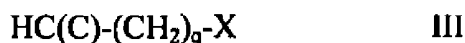
R₁ er 4F-fenyl og R₂ er 4-pyridyl eller R₁ er 4-pyridyl og R₂ er 4F-fenyl,

R₃ er hydrogen, 2-(trimetylsilyl)etoksymetyl, fenylC₁₋₅alkyl,
ftalimidoC₁₋₅alkyl,

R_6 er jod, klor eller brom;

med en forbindelse av formel III

5



hvor

q er 0-9

10

og

X er hydrogen, C_{1-5} alkyl, substituert C_{1-5} alkyl, hydroksy, fenyl, C_{1-5} alkylamino, nitril, vinyl, etynyl, suksinimido, ftalimidoksy og halogen.

i nærvær av et palladiumkoblingsmiddel, en organisk base og et egnet løsemiddel under
15 reaksjonsbetingelser som tillater fremstillingen av en forbindelse av formel I.

15.

Fremgangsmåten ifølge krav 14, k a r a k t e r i s e r t v e d a t
palladiumkoblingsmidlet er valgt blant gruppen bestående av bis(aceto)bis
20 (trifenylfosfin)palladium (II), bis(trifenylfosfin)palladiumdiklorid,
bis(acetonitril)klornitropalladium (II), bis(acetonitril)diklornitropalladium (II) og
bis(benzonitril)diklorpalladium (II).

16.

25 Fremgangsmåten ifølge krav 14, k a r a k t e r i s e r t v e d a t
den organiske basen er trietylamin.

17.

Fremgangsmåten ifølge krav 14, k a r a k t e r i s e r t v e d a t
30 forbindelsen av formel II er 4-(4-fluorfenyl)-2-jod-1-(3-fenylpropyl)-5-(4-
pyridinyl)imidazol og forbindelsen av formel III er 3-butyn-1-ol.

18.

Frengangsmåte ifølge krav 14, k a r a k t e r i s e r t v e d a t
det egnede løsemidlet er metylenklorid og reaksjonsbetingelser er tilbakecløp av
metylenklorid.