



FI000092587B

**(B) (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLAGGNINGSSKRIFT****92587**

C (43) Patentti myönnetty

Patentti julkaistu 12.10.1994

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

C 07D 473/00

SUOMI-FINLAND**(FI)****Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen**

(21) Patenttihakemus - Patentansökning	891003
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	02.03.89
(24) Alkuperäisyys - Löpdag	02.03.89
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	04.09.89
(44) Nähtävöksiannon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	31.08.94
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
03.03.88 US 163487 P	

(71) Hakija - Sökande

1. Ortho Pharmaceutical Corporation, U.S. Route #202, Raritan, N.J. 08869-0602, USA, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Hajos, Zoltan G., 65 Shady Brook Lane, Princeton, N.J. 08540, USA, (US)
2. Kanojia, Ramesh M., 18 Jeffrey Court, Somerville, N.J. 08876, USA, (US)
3. Press, Jeffrey B., 78 Princeton Avenue, Rocky Hill, N.J. 08553, USA, (US)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Kolster Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

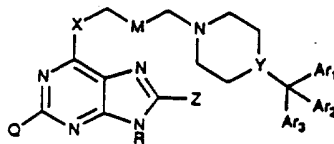
**Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten 6-substituoitujen
purinyylipiperatsiinijohdannaisten valmistamiseksi
Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara 6-substituerade
purinylpiperazinderivat**

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

FI C 86728 (C 07D 473/00)

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

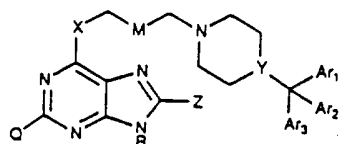
Keksintö koskee menetelmää 6 substituoitujen purinyylipiperatsiinijohdannaisten valmistamiseksi, jolla on kaava



jossa X on S, O, NH tai NR₁, jossa R₁ on C₁-C₄-alempi alkyyli; M on CH₂, CHOH, CHOCOR₂ tai CHOR₂, joissa R₂ on suoraketjuinen tai haarautunut C₁-C₈-alempi alkyyli, fenyyli tai substituoitu fenyyli, jossa substituentti on C₁-C₄-alempi alkyyli, NO₂ tai CN; Y on N, N(CH₂)_n, jossa n on 0 - 4, tai (C-); Ar₁, Ar₂ ja Ar₃ voi kukin erikseen olla vety, C₁-C₄-alempi alkyyli, fenyyli, substituoitu fenyyli, jonka substituentti on C₁-C₄-alempi alkyyli, C₁-C₄-alempi alkoksi, CF₃, perhalogeeni tai halogeeni, NO₂, CN; naftyyli, pyridyyli tai tienyyli; Z on H, CN, C₁-C₄-alempi alkyyli, halogeeni tai OH; R on H, C₁-C₄-alempi alkyyli, syklopropyyli, sykloheksyyli, bentsyyli, C₂-C₆-alempi alkenyyli, C₂-C₆-alempi alkynyyli, tetrahydropyranyyli tai tetrahydrofuranyyli; Q on halogeeni, amino, C₁-C₄-alempi alkyyli tai OH; ja sen optisesti aktiivisten isomeerien valmistamiseksi, edellyttäen, että vähintään yksi ryhmistä Ar₁, Ar₂ ja Ar₃ on aromaattinen ja silloin, kun Y on C-, niin ainoastaan Ar₁ ja Ar₂ ovat läsnä.

Keksinnön mukaiset yhdisteet ovat käyttökelpoisia kardiotonisina aineina ja antiarytmisinä aineina.

Uppfinningen avser ett förfarande för framställning av 6-substituerade pyrinylpiperazinderivat med formeln

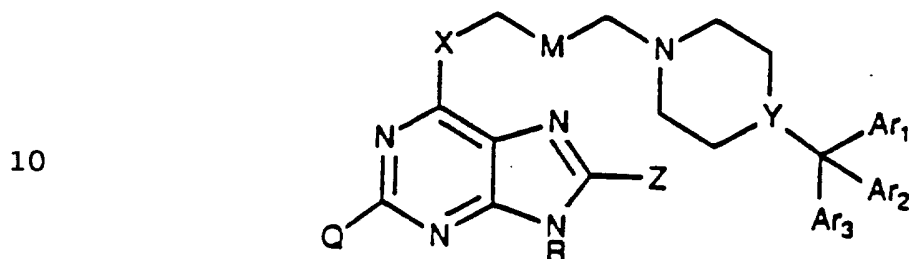


där X är S, O, NH eller NR_1 , där R_1 är C_1 - C_4 -lägre alkyl; M är CH_2 , $CHOH$, $CHOCOR_2$, eller $CHOR_2$, där R_2 är en rakkedjad eller förgrenad C_1 - C_8 -lägre alkyl, fenyl eller substituerad fenyl med C_1 - C_4 -lägre alkoxi, CF_3 , halogen eller C_1 - C_4 -lägre alkyl, NO_2 eller CN som substituent; Y är N, $N(CH_2)_n$, där n är 0-4, eller C=; Ar_1 , Ar_2 och Ar_3 är var för sig väte, C_1 - C_4 -lägre alkyl, fenyl, substituerad fenyl med C_1 - C_4 -lägre alkyl, C_1 - C_4 -lägre alkoxi, CF_3 , perhalogen eller halogen, NO_2 eller CN som substituent; naftyl, pyridyl eller tienyl; Z är H, CN, CO_2R_3 , där R_3 är H eller C_1 - C_4 -lägre alkyl; C_1 - C_4 -lägre alkyl, halogen eller OH; R är H, C_1 - C_4 -lägre alkyl, cyklopentyl, cyklohexyl, bensyl, C_2 - C_6 -lägre alkenyl, C_2 - C_6 -lägre alkynyl, tetrahydropyranyl eller tetrahydrofuranlyl; Q är halogen, amino, C_1 - C_4 -lägre alkyl eller OH; och de optiskt aktiva isomererna därav, under förutsättning, att åtminstone en av grupperna Ar_1 , Ar_2 och Ar_3 är aromatisk och då, när Y är C=, är endast Ar_1 och Ar_2 närvarande.

Föreningarna enligt uppfinningen är användbara som kardiotoniska och antiarytmiska ämnen.

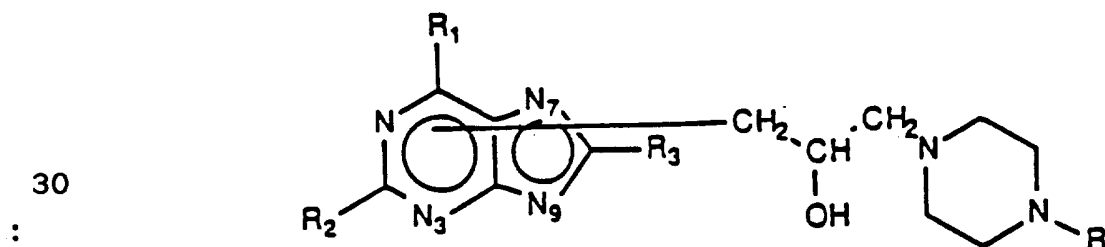
Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten 6-substituoitujen purinyylipiperatsiinijohdannaisten valmistamiseksi

Tämä hakemus koskee yhdisteiden valmistamista,
joilla on kaava



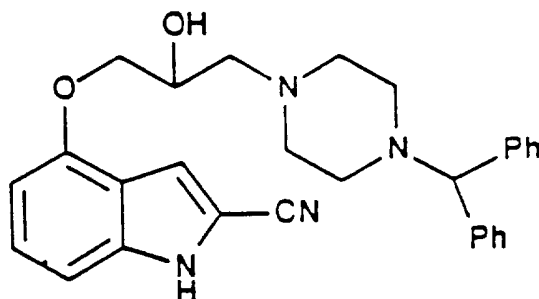
joka määritellään tarkemmin myöhemmin. Yhdisteet ovat hyödyllisiä kardiovaskulaarisina aineina. Niillä on positiivista inotrooppista vaikutusta ja ne ovat erityisen hyödyllisiä kardiotonisina aineina veren työntymisen tehostamiseksi sydäimestä valtimoon, erityisesti sydämen kroonisen vajaatoiminnan säätelyssä. Yhdisteet ovat hyödyllisiä myös antiarytmisinä aineina sydämen rytmihäiriöiden hoitamiseksi tai estämiseksi.

GB-patenttihakemus 2 186 573 ja DE-patenttihakemus 3 703 633 koskevat puriinijohdoksia, joilla on kardiotonista ja antiarytmistä vaikutusta ja joilla on seuraava kaava



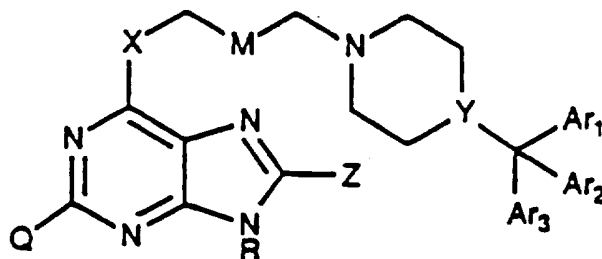
jossa R on mahdollisesti substituoitu difenyylialkyyli-ryhmä. Edellä esitetyssä kaavassa sivuketju on sitoutunut renkaan typpiin.

US-patenttijulkaisu 4 460 586 koskee 3-aminopropoksiaryylijohtannaisia, joilla on kaava



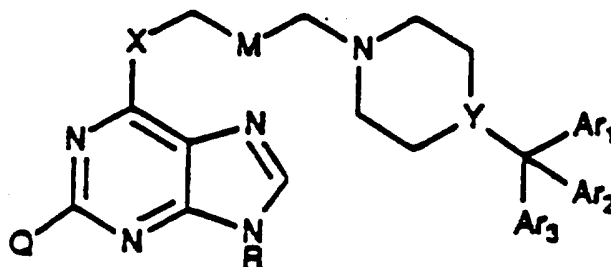
Yhdisteet ovat hyödyllisiä kardiotonisina, anti-arytmisinä ja adrenergisiä α - ja β -reseptoreita salpaavina aineina. US-patenttijulkaisu kuuluu niiden patenttien sarjaan, jotka on julkaistu koskien erilaisia 4-substituoituja indolijohdannaisia.

Tämä keksintö koskee 6-substituoitujen purinyyli-piperatsiiniyohdannaisten valmistamista, joilla on yleinen kaava



jossa menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisen 6-substituidun purinyylipiperatsiiniyhdisteen valmistamiseksi, jonka kaava on

5



10 jossa X on S, O, NH tai NR_1 , jossa R_1 on C_1 - C_4 -alempi alkyyli;

15 M on CH_2 , CHOH , CHOCOR_2 tai CHOR_2 , jossa R_2 on suora-
ketjuinen tai haarautunut C_1 - C_8 -alempi alkyyli, fenyyli tai
substituoitu fenyyli, jossa substituentti on C_1 - C_4 -alempi
alkoksi;

Y on N, tai $\text{C}=\text{}$;

Ar_1 ja Ar_2 voi kukin erikseen olla vety, fenyyli tai
substituoitu fenyyli, jonka substituentti on CF_3 tai halo-
geeni, ja Ar_3 on vety tai fenyyli;

20 R on H, C_1 - C_4 -alempi alkyyli tai tetrahydropyranyyli;

Q on vety, halogeeni, amino tai C_1 - C_4 -alkyyli;

ja sen optisesti aktiivisten isomeerien valmistami-
miseksi, edellyttäen, että vähintään yksi ryhmistä Ar_1 ,
25 Ar_2 ja Ar_3 on fenyyli ja silloin, kun Y on $\text{C}=\text{}$, niin ainoas-
taan Ar_1 ja Ar_2 ovat läsnä.

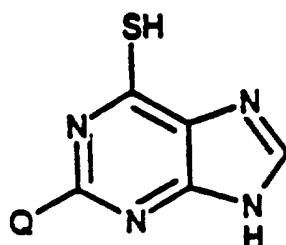
Mukaan kuuluvat myös 6-substituoitujen purinyyli-
piperatsiinijohdannaisten optisesti aktiiviset isomeerit.

30 Yleisen kaavan mukaiset yhdisteet ovat hyödyllisiä
kardiovaskulaarisina aineina ja erityisesti kardiotoni-
sina aineina, ja ne ovat erityisen hyödyllisiä antiaryt-
misinä aineina.

Keksinnölle on tunnusomaista, että

a) yhdiste, jonka kaava on

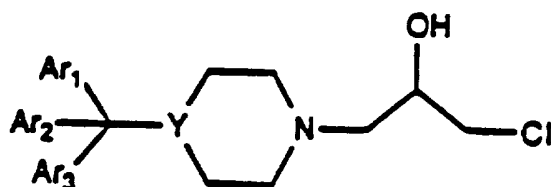
5



(1)

10 saatetaan emäksen läsnäollessa reagoimaan piperatsiiyhdisteen kanssa, jonka kaava on

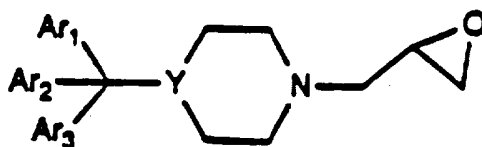
15



(2)

tai

20

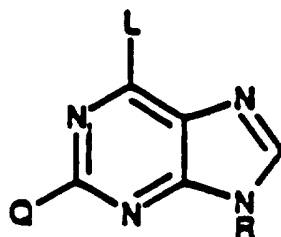


(3)

25 jossa X on S, ja Y, Ar₁, Ar₂ ja Ar₃ tarkoittavat samaa kuin edellä, tai

b) yhdiste, jonka kaava on

30
::

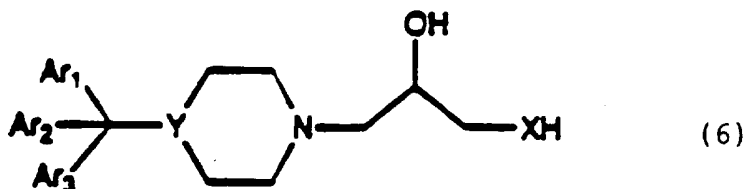


(5)

35 jossa L on sopiva lähtevä ryhmä, ja Q ja R tarkoittavat

samaa kuin edellä, saatetaan reagimaan substituoitun pipe-
ratsiiniyhdisteen kanssa, jonka kaava on

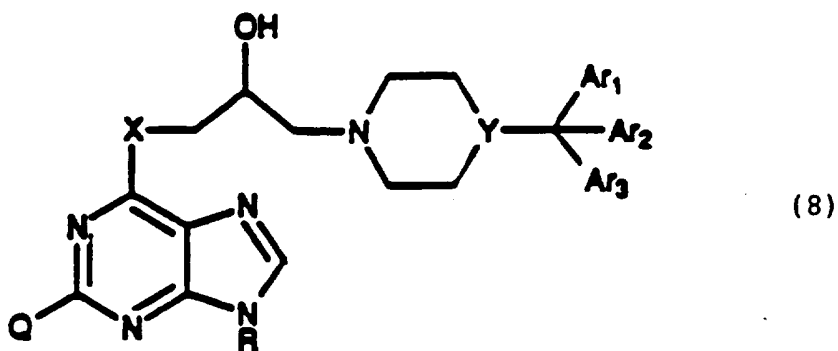
5



10 jossa X on NH, NR₁ tai O, ja Y, Ar₁, Ar₂ ja Ar₃ tarkoittavat
samaa kuin edellä, tai

c) kun M on CHOCOR₂, saatetaan yhdiste, jonka kaaava
on

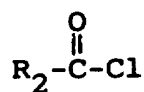
15



20

jossa X, Y, Q, R, Ar₁, Ar₂ ja Ar₃ tarkoittavat samaa kuin
edellä, emäksen läsnäollessa reagoimaan happokloridin
kanssa, jonka kaava on

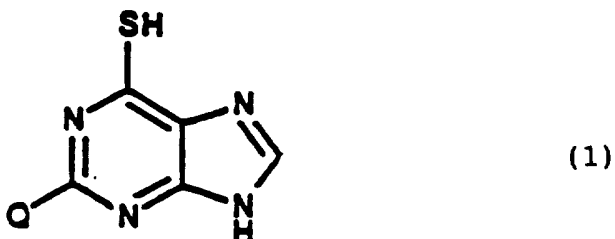
25



jossa R₂ on C₁-C₈-alempi alkyyl, fenyyli tai substituoitu
fenyyli, jossa substituentti on C₁-C₄-alkoksi; tai kun M on
30 CHOR₂, yhdisten kanssa, jonka kaava on R₂J, tai

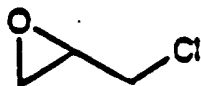
35

d) yhdiste, jonka kaava on

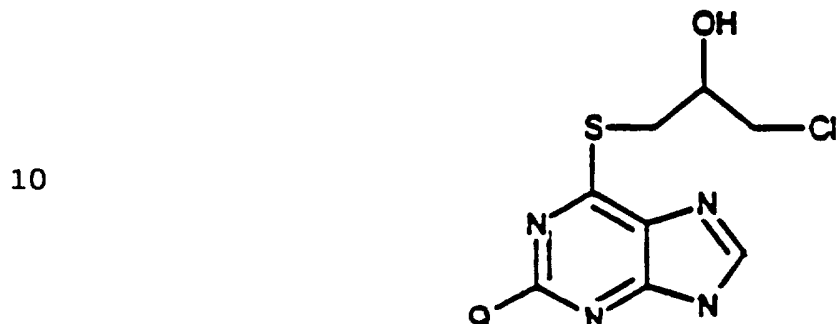


35

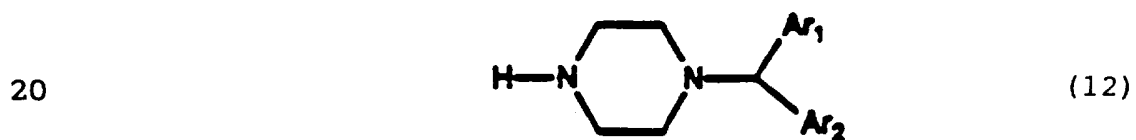
saatetaan reagoimaan kloorihydriinin kanssa, jonka kaava



5 jolloin muodostuu alkoholi, jonka kaava on



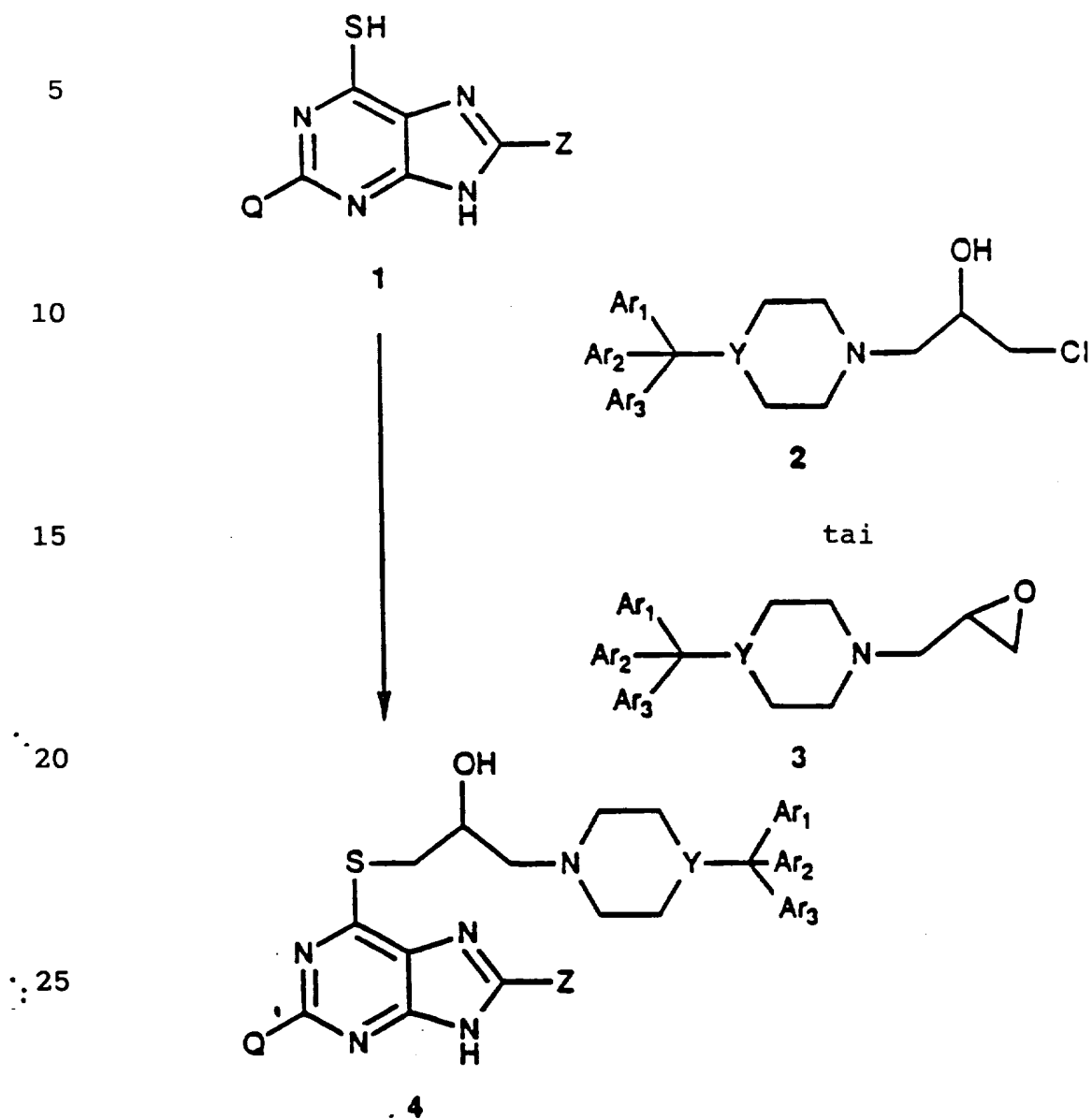
15 ja muodostunut tuote saatetaan reagoimaan bentshydryyllipi-peratsiinin kanssa, jonka kaava on



Ne tämän keksinnön mukaiset yhdisteet, joissa X on
rikki, voidaan valmistaa niin kuin on hahmoteltu kaaviossa
1.

25

Kaavio 1

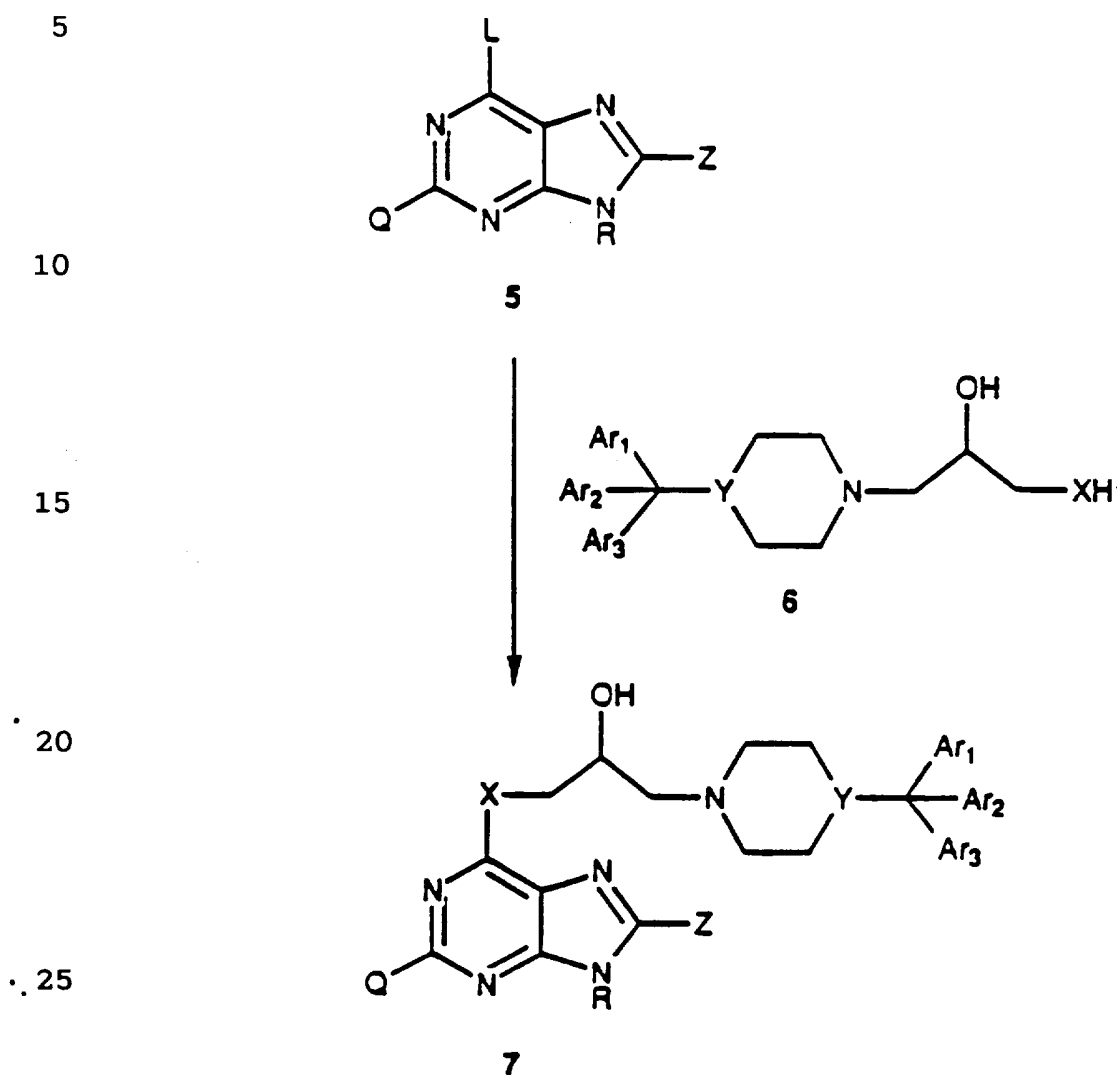


Tässä tapauksessa tarkoituksenmukaisesti substi-
 tuoitua 6-merkaptopuriini johdannaisista 1 käsitellään emäk-
 sellä, joita ovat esimerkiksi amiinit (esim. trietyyli-
 amiini), metallihydroksidit (esimerkiksi natrium- tai
 kaliumhydroksidi), metallihydridit (esimerkiksi natrium-
 hydridi), inertissä liuottimessa, kuten dimetyyliformami-

dissa (DMF) tai tetrahydrofuraanissa (THF). Näin muodostuneen anionin annetaan reagoida sopivasti substituotujen alkyloimisaineiden, kuten kloridin 2 tai epoksidin 3 kanssa, ja reagenssien annetaan reagoida noin 2 - 200 tuntia lämpötilassa noin 0 - 100 °C keksinnön mukaisten yhdisteiden 4 muodostamiseksi. Alkyloimisaineina käytetyt kloridit 2 ja epoksidit 3 ovat joko kaupallisesti saatavia tai ne voidaan valmistaa kemian kirjallisuudessa esitetyillä ja ammattimiesten käytettävissä olevilla menetelmillä.

Vaihtoehtoisesti tämän keksinnön mukaiset yhdisteet, joissa X on rikki (S), NH, NR₁ tai happi (O), voidaan valmistaa kaaviossa 2 hahmotellulla menetelmällä. Sopivasti substituoidun puriinin 5, jossa on sopiva poistuva ryhmä (L) kuusijäsenisen renkaan 6-asemassa, annetaan reagoida sopivasti substituoidun alkoholin 6 kanssa, jossa X on happi, amiinin kanssa, jossa X on NH tai NR₁, tai merkaptaanin kanssa, jossa X on rikki, sopivassa liuottimessa, kuten esimerkiksi bentseenissä, tolueenissa, DMF:ssä, DMSO:ssa tai THF:ssä. Poistuvana ryhmänä (L) voidaan käyttää klooria, bromia tai tosyyliryhmää. Puriinilähtöaine voi olla substituomaton tai substituoitu N-9-asemaan. Reaktio voidaan suorittaa emäksen ja/tai katalyysaattorin läsnäollessa. Sopivia emäksiä, joita voidaan käyttää, ovat alkalimetalli- ja maa-alkalimetallihydroksidit ja -hydridit, kuten natrium- tai kaliumhydroksidi ja natrium- tai kaliumhydridi, ja natrium- tai kaliummetalli. Reaktio voidaan suorittaa myös siten, että läsnä on faasinsiirto- tai kruunueetterikatalyysaattoria, kuten esimerkiksi 18-kruunu-6. Silloin kun N-9-asemassa oleva ryhmä on suojaryhmä, se voidaan poistaa hapolla (siinä tapauksessa, että R on tetrahydropyranyyli tai tetrahydrofuranyyli) tai hydrauksella (siinä tapauksessa, että R on bentsyyli).

Kaavio 2



Tämän keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa myös niin kuin on hahmoteltu kaaviossa 3. Sopivasti substituoidun alkoholin 8 annetaan reagoida happokloridin, kuten esimerkiksi asetyylikloridin tai propionyylikloridin kanssa tai vastaavan happoanhydridin kanssa siten,

että läsnä on emästä, kuten esimerkiksi trietyyliamiinia tai pyridiiniä sopivassa liuottimessa, kuten esimerkiksi THF:ssä tai dikloorimetaanissa, jotta muodostuu esterijohdannainen 9 (R_4 on COR_2 , jossa R_2 on kuten edellä on määritetty). Jos alkyloimisaineena käytetään alkyylijodidia, kuten esimerkiksi metyylijodidia, reaktio suoritetaan yleensä vahvan emäksen, kuten esimerkiksi natriumhydroksidin tai natriumhydridin läsnäollessa eetterijohdannaisten 10 muodostamiseksi ($R_4 = R_2$, jolloin R_2 on kuten edellä on määritetty). Niissä tapauksissa, joissa R on esimerkiksi tetrahydropyranyyli, suojaryhmä voidaan poistaa hydrolysoimalla miedolla hapolla, kuten laimealla vetykloridihapolla.

Tämän keksinnön mukaiset yhdisteet, joissa X on rikki, voidaan valmistaa myös niin kuin on hahmoteltu kaaviossa 4, jossa sopivasti substituoitua 6-merkaptopuriini johdannaista 1 käsitellään epikloorihydriinillä tai glysidyyliytosylaatilla joko sen raseemisessa tai optisesti aktiivisessa muodossa [(2R)-(-) tai 2S-(+)], sopivassa liuottimessa, kuten etanolissa, asetonitriilissä, DMF:ssä tai DMSO:ssa. Reaktio suoritetaan lämpötilassa noin 0 - 50 °C kloridijohdoksen 11 saamiseksi aika, joka on useista tunneista noin 10 päivään. Reaktio voidaan mahdollisesti suorittaa emäksen, kuten natriumvetykarbonaatin läsnäollessa. Käsiteltäessä kloridijohdannaista 11 sopivasti substituoidulla bentshydryylipiperatsiinilla 12 joko ilman liuotinta tai liuottimessa, lämpötilassa noin 15 - 50 °C useista tunneista useisiin viikkoihin, saadaan purinyylipiperatsiini johdannainen 13 raseemisena tai optisesti aktiivisena muotona. Sopivia reaktiossa käytettäviä liuottimia ovat metanoli, etanoli, DMF ja DMSO.

Kaavio 3

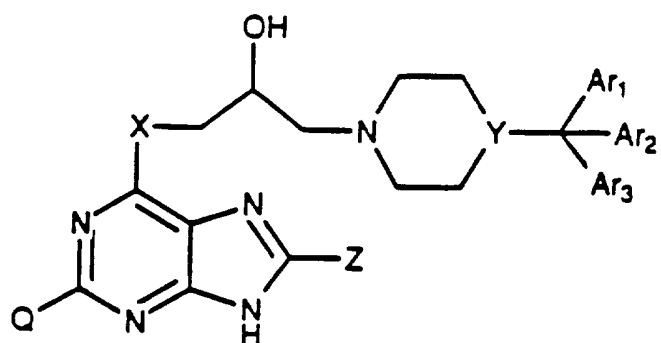
5

10

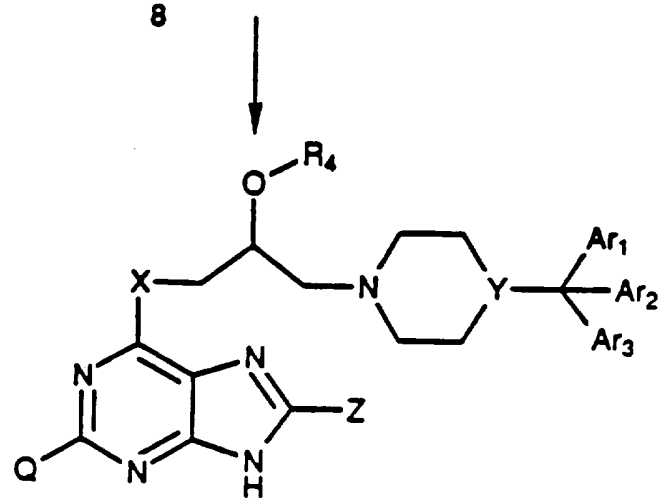
15

20

25



8

9, R₄ = COR₂10, R₄ = R₂

Kaavio 4

5

10

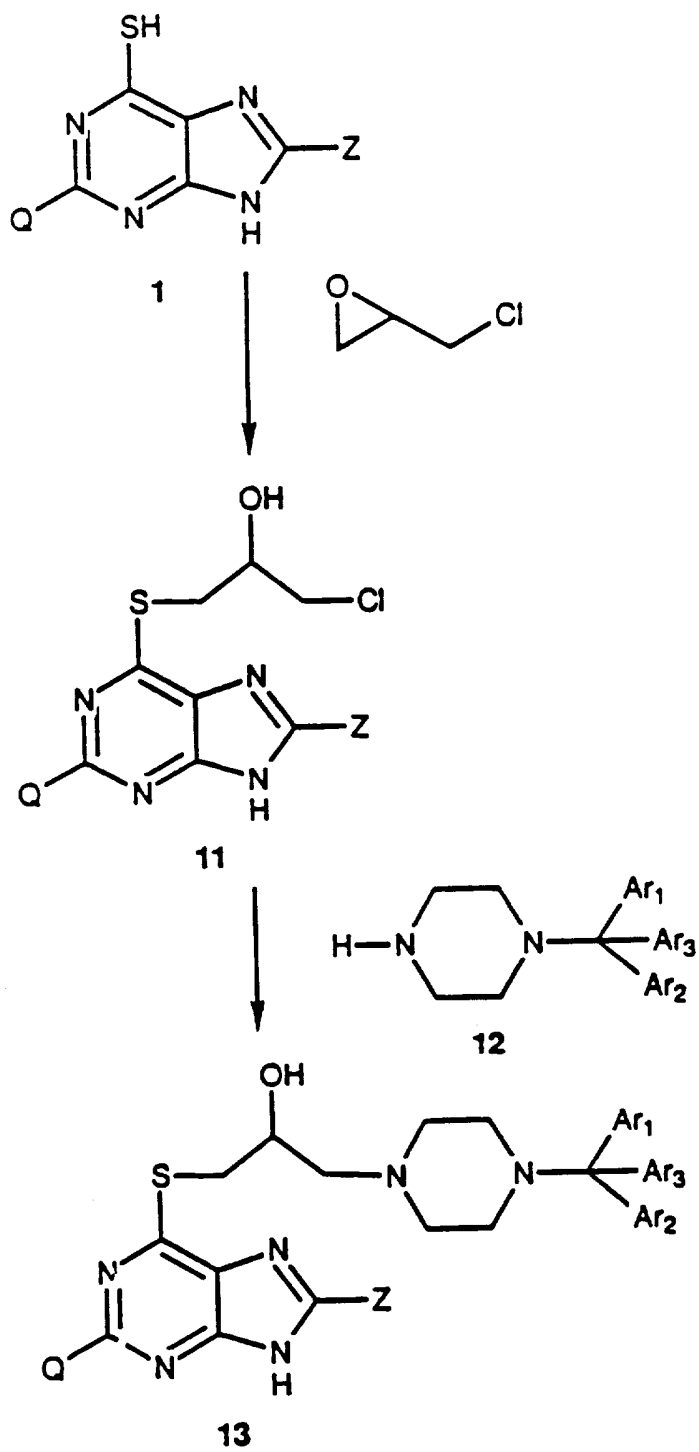
15

20

25

30

35



Bentshydryylipiperatsiiniyhdisteet 12 ovat kaupallisesti saatavia tai ne voidaan valmistaa kirjallisuuden mukaisilla menetelmillä, jotka ovat ammattimiesten tuntemia. Epäsymmetriset triaryyliyhdisteet voidaan valmistaa antamalla aromaattisen karboksyylihappojohdannaisen, kuten etyyli-2-naftaleenikarboksylaatin reagoida metalliorgaanisen reagenssin, kuten 2-pyridyylilitiumin kanssa säädellyissä olosuhteissa, jolloin saadaan 2-naftyyli-2-pyridyyliketonia. Sen annetaan vuorostaan reagoida metalliorgaanisen reagenssin, kuten 2-tienyylilitiumin kanssa, jolloin saadaan 1-(2-naftyyli)-1-(2-pyridyyli)-1-(2-tienyyli)metanolia. Tämän alkoholin voidaan antaa puolestaan reagoida halogenoimisaineiden, kuten tionyylikloridin kanssa samalla tavalla kuin on selitetty menetelmässä 12, vastaavan dikloorimetaanijohdannaisen saamiseksi. Reaktio piperatsiinin kanssa samalla tavalla kuin on selitetty menetelmässä 12, antaa vaaditun piperatsiini johdannaisen. Vaihtelemalla tässä menetelmässä aromaattista karboksyylihappojohdannaista ja metalliorgaanisten reagenssien valintaa voidaan valmistaa erilaisia epäsymmetrisiä tris- ja bis-bentshydryylipiperatsiini johdannaista.

Farmaseuttisia koostumuksia, jotka sisältävät vaikuttavana aineena tämän keksinnön mukaista yhdistettä perusteellisesti sekoitettuna kantajan kanssa, voidaan valmistaa tavanomaisten farmaseuttisten seostamismenetelmien mukaan. Kantaja voi olla erilaisissa muodoissa riippuen siitä, missä muodossa valmiste halutaan annostella, esimerkiksi laskimonsisäisesti, oraalisesti tai parenteraalisesti. Koostumus voidaan annostella myös aerosolina. Valmistettaessa koostumuksia oraalisessa annosmuodossa voidaan käyttää mitä tahansa farmaseuttista väliainetta, kuten esimerkiksi vettä, glykoleja, öljyjä, alkoholeja, makuaineita, säilöntäaineita, väriaineita ja muita sellaisia, kun kyseessä ovat nestemäiset oraaliset valmisteet (kuten esimerkiksi suspensiot, eliksiirit ja liuokset),

tai kantajia, kuten tärkkelyksiä, sokereita, laimentimia,
 rakeistusaineita, liukastinaineita, sideaineita, hajotus-
 aineita ja muita sellaisia, kun kyseessä ovat kiinteät
 5 oraaliset valmisteet (kuten esimerkiksi jauheet, kapselit
 ja tabletit). Tabletit ja kapselit edustavat edullisimpia
 oraalisia annosyksikkömuotoja, mikä johtuu niiden annoste-
 lun helppoudesta, jolloin luonnollisesti käytetään kiin-
 teitä farmaseuttisia kantajia. Jos halutaan, tabletit voi-
 daan päällystää sokerilla tai suolessa hajoavalla päällys-
 10 teellä käyttämällä tavanomaisia menetelmiä. Parenteraali-
 sissa valmisteissa kantaja koostuu tavallisesti steriilis-
 tä vedestä, joskin se voi sisältää muita aineosia esimer-
 kiksi liukenemisen edistämistä tai säilytystarkoituksia
 varten; voidaan valmistaa myös injisoitavia suspensioita,
 15 jolloin voidaan käyttää sopivia nestemäisiä kantajia, sus-
 pendoimisaineita ja muita sellaisia. Farmaseuttiset koos-
 tumukset sisältävät yleensä annosyksikössä, esim. table-
 tissa, kapselissa, jauheessa, injektiossa, teelusikalli-
 sessa ja muussa sellaisessa noin 0,01 - noin 50 mg/kg ja
 20 edullisesti noin 0,1 - noin 10 mg/kg vaikuttavaa aineosaa.

Seuraavat esimerkit selventävät keksintöä ja ne on
 tarkoitettu keksintöä kuvaaviksi, mutta ei rajoittaviksi.
 Jotkut esimerkkien yhdisteet saatiin hydraattina. Vesi
 voidaan poistaa hydraateista kuivaamalla yhdisteen sula-
 25 mispisteen alapuolella olevissa lämpötiloissa.

Esimerkki 1

6-[1-[1-[bis(4-fluorifenyyli)metyyli]piperatsin-4-
 yyli]-2-hydroksi-3-propanyylitio]puriinihemihydraatti

DMF:iin (7 ml) lisättiin annoksittain 6-merkaptopuriinia (5 mmol; 0,85 g), ja liuosta sekoitettiin huo-
 30 neen lämpötilassa N₂-kehässä 5 minuuttia. Lisättiin pisa-
 roittain Et₃N:ä (5 mmol; 0,69 ml). 5 minuutin kuluttua li-
 sätettiin 1-(1-kloori-2-hydroksi-3-propanyyli)-4-[bis(4-
 fluorifenyyli)metyyli]piperatsiinia (5 mmol; 1,9 g)
 35 DMF:ssa (5 ml) pisaroittain viiden minuutin aikana, huo-

neen lämpötilassa N₂-kehässä. 22 tunnin kuluttua liuos suodatettiin lasisintterisuppilon läpi ja suodos haihdutettiin (133 Pa; 50 °C; sekoitus). Raakatuotteen (2,34 g) flash-kromatografointi silikageelillä käyttäen 10-%:ista MeOHCH₂Cl₂:a antoi puhdasta tuotetta; 0,630 g (25,4 %);
 5 sp. 115 - 116 °C (hajoaa).

DCI/MS: (M+1) = 497.

400 MHz ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8,6 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,35 (m, 4H), 6,95 (m, 4H), 4,2 (s, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,45 ja
 10 3,6 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,6 (m, 4H), 2,4 (m, 4H).

Analyysi, C₂₅H₂₆F₂N₆OS·1/2H₂O:lle

laskettu: C 59,40; H 5,38; N 16,62

saatu: C 58,88; H 5,34; N 16,56.

Esimerkki 2

15 (2S)-(+)-6-[1-[1-[bis(4-fluorifenyyli)metyyli]piperatsin-4-yyli]-2-hydroksi-3-propanyylitio]puriini

NaH:iin (0,56 g; 11,6 mmol, 50-%:inen suspensio mineraaliöljyssä, jota oli pesty sitä ennen pentaanilla), joka oli DMF:ssä (12 ml) 0 °C:ssa, lisättiin annoksittain
 20 6-merkaptopuriinia (1,97 g; 11,6 mmol) 10 minuutin aikana. (2S)-(-)-(1,2-epoksipropyyli)-4-[bis(4-fluorifenyyli)metyyli]piperatsiinia (4,0 g; 11,6 mmol) lisättiin DMF:ssä (10 ml) pisaroittain 0 °C:ssa 5 minuutin aikana. Kun vielä 5 minuuttia kulunut, reaktioseoksen annettiin
 25 lämmitä huoneen lämpötilaan ja sitä sekoitettiin 72 tuntia. DMF poistettiin vakuumissa (133 Pa; 55 °C), ja jäännös liuotettiin CH₂Cl₂:een (100 ml). Liuos suodatettiin seiliitin läpi, väkevöitiin, ja jäännös puhdistettiin flash-kromatografisesti silikageelillä käyttäen 10-%:ista
 30 MeOHCH₂Cl₂:a, jolloin saatiin otsikon yhdistettä valkoisena kiinteänä aineena (1,37 g; 23 %); sp. 118 - 120 °C (hajoaa);

DCI/MS: (M+1) = 497.

400 MHz ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8,65 (s, 1H), 8,2 (s, 1H), 7,35 (m, 4H), 6,98 (m, 4H), 4,2 (s, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,65-
 35

3,45 (m, 2H), 2,7-2,4 (m, 10H);

$[\delta]_D^{22} = +7,3^\circ$ (5 % EtOH:ssa).

Analyysi, $C_{25}H_{26}F_2N_6OS$:lle

laskettu: C 60,46; H 5,28; N 16,92

5 saatu: C 60,12; H 5,43; N 16,94.

Esimerkki 3

(2R)-(-)-6-[1-[1-[bis(4-fluorifenyyli)metyyli]piperatsin-4-yyli]-2-hydroksi-3-propanyylitio]puriini

10 Samalla tavalla kuin esimerkissä 2, kun käytettiin (2R)-(+)-(1,2-epoksipropyyli)-4-[bis(4-fluorifenyyli)metyyli]piperatsiinia (2,18 g; 6,33 mmol), otsikon yhdiste eristettiin valkoisena, kiteisenä kiinteänä aineena (0,61 g, 20 %), sp. 118 - 120 °C (hajoaa);
DCI/MS: (M+1) = 497.

15 400 MHz 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 8,63 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,32 (m, 4H), 6,95 (m, 4H), 4,20 (s, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,55 (m, 2H), 2,7-2,4 (m, 10H);
 $[\delta]_D^{22} = -7,3^\circ$ (5 % EtOH:ssa).

Analyysi, $C_{25}H_{26}F_2N_6OS$:lle

20 laskettu: C 60,46; H 5,28; N 16,92

saatu: C 60,31; H 5,71; N 16,53.

Esimerkki 4

6-[-2-hydroksi-3-(1-(difenyylimetyyli)piperatsin-4-yyli)propan-1-yyli]tiopuriinihemihydraatti

25 DMF:ään (6 ml) lisättiin natriumhydroksidipellettejä (200 mg; 5 mmol) ja 6-merkaptopuriinimonohydraattia (0,85 g; 5 mmol). Reaktioseosta sekoitettiin ja se kuumennettiin 80 °C:seen 30 minuutiksi tyypikehässä. Melkein kirkas liuos jäädytettiin huoneen lämpötilaan ja lisättiin 1-(1-kloori-2-hydroksi-3-propanyyli)-4-(difenyylimetyyli)piperatsiinia (1,72 g, 5 mmol) DMF:ssa (10 ml) 5 minuutin aikana. Kun oli sekoitettu 72 tuntia tyypikehässä, seos suodatettiin lasisintterisuppilossa olevan seliitin läpi, ja suppiloa huuhdeltiin DMF:lla (2 x 5 ml).
35 Liuottimen haihduttaminen suodoksesta paineessa 133 Pa,

lämpötilassa 50 °C antoi jäännöksen, jota hierrettiin 10-%:isessa metanoli/dikloorimetaanissa. Suodattaminen poisti reagoimattoman 6-merkaptopuriinin (0,5 g). Liuos puhdistettiin käyttämällä flash-kromatografointia silika-
 5 geelillä käyttäen eluenttina 10-%:ista metanoli/dikloori- metaania. Tuote eristettiin väkevöimällä halutut fraktiot ja puhdistettiin hiertämällä n-pentaanissa, jolloin saa-
 tiin otsikon yhdiste (0,35 g, 15,0 %), sp. 105 - 110 °C (hajoaa).

10 DCI/MS: (M+1) = 461.

100 MHz ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8,6 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,2-7,4 (m, 10H), 4,21 (s, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,5 (m, 2H), 2,6 (m, 2H), 2,5-2,6 (m, 8H).

Analyysi, C₂₅H₂₈N₆OS·1/2H₂O:lle

15 laskettu: C 63,94; H 6,22; N 17,90

saatu: C 60,04; H 6,51; N 17,86.

Esimerkki 5

6-[1-[1-(bentsyyli)piperatsin-4-yyli]-2-hydroksi-3-propanyylitio]puriinimonomalaatti·5/2-hydraatti

20 DMF:iin (7 ml) lisättiin 6-merkaptopuriinia (0,85 g; 5 mmol) ja Et₃N:ä (0,7 ml; 5 mmol). 10 minuutin kuluttua lisättiin 1-(1-kloori-2-hydroksi-3-propanyyli)-
 4-bentsyylipiperatsiinia (1,27 g, 5 mmol) DMF:ssa (10 ml) pisaroittain 5 minuutin aikana typpikehässä. 96 tunnin
 25 kuluttua DMF poistettiin vakuumissa, jolloin saatiin raakatuotetta (1,99 g). Flash-kromatografointi käyttäen silika-
 kageeliä ja 10-%:ista MeOHCH₂Cl₂:a antoi puhdasta emästä (1,01 g; 52,6 %). Tähän valkoiseen kiinteään aineeseen (700 mg; 1,82 mmol), joka oli liuotettu MeOH:iin (5 ml),
 30 lisättiin malonihappoa (0,96 M; 1,82 mmol; 1,9 ml) pisaroittain 5 minuutin aikana typpikehässä. 5 tunnin kulut-
 35 tua MeOH poistettiin vakuumissa ja saatu kiinteä aine kuivatettiin vielä vakuumissa 40 °C:ssa, jolloin saatiin puhdasta otsikon yhdistettä (0,860 g; 92,76 %; kokonaissaanto 48,8 %), sp. 175 °C (hajoaa);

DCI/MS: (M+1) = 385.

400 MHz ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 8,7 (s, 1H), 8,4 (s, 1H), 7,35 (m, 5H), 4,1 (m, 1H), 3,7 (s, 2H), 3,4-3,6 (m, 2H), 2,95 (s, 2H), 2,5-2,9 (m, 10H).

5 Analyysi, $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{OS}\cdot\text{C}_3\text{H}_4\text{O}_4\cdot 5/2\text{H}_2\text{O}$:lle
laskettu: C 49,52; H 6,23; N 15,75
saatu: C 49,58; H 5,95; N 15,55.

Esimerkki 6

10 6-[3-[4-(1,3-bentsodioksol-5-yyli)metyyli]piperat-
sin-1-yyli]-2-hydroksi-1-propyylytio]puriiniseskvihyd-
raatti

6-merkaptopuriinia (0,850 g; 5 mmol) ja Et_3N :ä (0,7 ml; 5 mmol) lisättiin DMF:iin (7 ml). 10 minuutin ku-
luttua lisättiin 1-(1-kloori-2-hydroksi-3-propanyyli)-4-
15 piperonyylipiperatsiinia (1,56 g; 5 mmol) DMF:ssa (10 ml)
pisaroittain 5 minuutin aikana typpikehässä. 96 tunnin
kuluttua ja sen jälkeen, kun saostunut NaCl oli poistettu
suodattamalla, DMF poistettiin vakuumissa, jolloin saa-
tiin raakatuote (1,99 g). Flash-kromatografointi käyttäen
20 silikageeliä ja 10-%:ista $\text{MeOHCH}_2\text{Cl}_2$:a antoi puhdasta tuo-
tetta (1,01 g, 47,2 %) valkoisena kiinteänä aineena;
sp. 138 - 140 °C.

DCI/MS: (M+1) = 429.

25 400 MHz ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 8,65 (s, 1H), 8,45 (s, 1H),
6,85 & 6,75 (m, 3H), 6,0 (s, 2H), 3,95 (m, 1H), 3,70 (m,
2H), 3,35 (s, 1H), 3,30 (m, 2H), 2,3-2,6 (m, 8H).

Analyysi, $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}\cdot 3/4\text{H}_2\text{O}$:lle

laskettu: C 52,74; H 5,97; N 18,45

saatu: C 52,98; H 5,56; N 18,40.

30 Esimerkki 7

35 6-[1-[1-(4-klooribentshydriyli)]piperatsin-4-
yyli]-2-hydroksi-3-propanylytio]puriinimonohydraatti

6-merkaptopuriinia (0,850 g; 5 mmol) ja Et_3N :ä (0,7 ml; 5 mmol) lisättiin DMF:iin (7 ml). 10 minuutin ku-
luttua lisättiin 1-(1-kloori-2-hydroksi-3-propanyyli)-4-

(4-klooribentshydryyli)piperatsiinia (1,9 g; 5 mmol)
DMF:ssa (10 ml) pisaroittain 5 minuutin aikana huoneen
lämpötilassa tyypikehässä. 7 päivän kuluttua saatu liuos
suodatettiin ja DMF poistettiin vakuumissa, jolloin saa-
5 tiin raakatuote (2,5 g). Flash-kromatografointi silikagee-
lillä käyttäen 10-%:ista MeOHCH₂Cl₂:a antoi haluttua tuo-
tetta (1,0 g; 40,5 %) valkoisena kiinteänä aineena;
sp. 117 - 120 °C (hajoa).

DCI/MS: (M+1) = 495.

10 400 MHz ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8,6 (s, 1H), 8,2 (s, 1H), 7,35
(m, 4H), 7,2 (m, 4H), 4,25 (m, 1H), 4,2 (s, 1H), 3,4-3,6
(m, 2H), 2,8 (m, 6H), 2,4 (m, 4H).

Analyysi, C₂₅H₂₇ClN₆OS·H₂O:lle

laskettu: C 58,55; H 5,70; N 16,39

15 saatu: C 58,86; H 5,53; N 16,35.

Esimerkki 8

6-[1-[1-(trifenyyylimetyyli)piperatsin-4-yyli]-2-
hydroksi-3-propanyylitio]puriinimonohydraatti

1-(1-kloori-2-hydroksi-3-propoksi)-4-(trifenyyli-
20 metyyli)piperatsiinin (2,3 g; 5,5 mmol) annettiin reagoi-
da 6-merkaptopuriinin kanssa kuten edellä, jolloin saatiin
otsikon yhdistettä likaisen valkoisena kiinteänä aineena;
0,63 g (21,3 %); sp. 158 - 161 °C.

DCI/MS: (M+1) = 537.

25 400 MHz ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8,55 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,45
(m, 4H), 7,25 (m, 4H), 4,15 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,59
(dd, 1H, J = 4,85 Hz), 3,45 (dd, 1H, J = 7,27 Hz), 2,8-
2,4 (m, 10H).

Analyysi, C₃₁H₃₂N₆OS·H₂O:lle

30 laskettu: C 67,12; H 6,18; N 15,15

saatu: C 67,29; H 5,91; N 14,96.

Esimerkki 9

6-[1-[1-(etoksikarbonyyli)piperatsin-4-yyli]-2-
hydroksi-3-propanyylitio]puriini

35 1-(1-kloori-2-hydroksi-3-propoksi)-4-etoksikarbo-
nyylipiperatsiinin (1,24 g; 5,0 mmol) annettiin reagoi-

6-merkaptopuriinin kanssa kuten edellä, jolloin saatiin
otsikon yhdistettä kirkkaana öljynä; 120 mg (6,54 %).
DCI/MS: (M+1) = 367.

400 MHz ^1H -NMR (CDCl_3) δ : 8,7 (s, 1H), 8,2 (s, 1H), 4,15
5 (q, 2H, $J = 4,85$ Hz), 3,6 (m, 2H), 3,5 (m, 4H), 2,6 (m,
4H), 2,45 (m, 2H), 2,25 (t, 3H, $J = 4,85$ Hz).

Analyysi, $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$:lle

laskettu: C 49,17; H 6,05; N 22,93

saatu: C 49,35; H 6,24; N 22,09.

10 Esimerkki 10

6-[1-[1-(3,4'-[bis(trifenyyylimetyylifenyyli)metyy-
li])piperatsin-4-yyli]-2-hydroksi-3-propanyylitio]puriini

15 1-(1-kloori-2-hydroksi-3-propoksi)-4-[bis(3,4'-
trifluorimetyylifenyyli)metyyli]piperatsiinin (1,0 g;
2,1 mmol) annettiin reagoida 6-merkaptopuriinin kanssa
kuten edellä, jolloin saatiin otsikon yhdistettä likaisen
valkoisena kiinteänä aineena, 160 mg (12,8 %); sp. 108 -
110 °C.

DCI/MS: (M+1) = 597.

20 400 MHz ^1H -NMR (CDCl_3) δ : 8,65 (s, 1H), 8,3 (s, 1H), 7,65
(s, 1H), 7,59-7,4 (m, 7H), 4,39 (s, 1H), 4,15 (m, 1H),
3,65 (dd, 1H, $J = 4,86$ Hz), 3,5 (dd, 1H, $J = 7,29$ Hz),
2,7-2,4 (m, 10H).

Analyysi, $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{F}_6\text{N}_6\text{OS}$:lle

25 laskettu: C 54,37; H 4,39; N 13,99

saatu: C 54,42; H 4,21; N 14,09.

Esimerkki 11

6-[1-[1-[bis(4-fluorifenyyli)metyyli]piperatsin-4-
yyli]-2-asetoksi-3-propanyylitio]puriini-3/4-hydraatti

30 Liuokseen, jossa oli 6-[1-[1-[bis(4-fluorifenyy-
li)metyyli]piperatsin-4-yyli]-2-hydroksi-3-propanyyli-
tio]puriinia (1,0 g; 0,002 mol) CH_2Cl_2 :ssa (7 ml), lisät-
tiin etikkahappoanhydridiä (0,2 ml; 0,002 mol) Et_3N :ssä
(0,2 ml; 0,002 mol) pisaroittain 5 minuutin aikana, huo-
35 neen lämpötilassa tyypikehässä. 70 tunnin kuluttua lisät-

tiin CH_2Cl_2 :a (50 ml) ja liuosta uutettiin kyllästetyllä NaHCO_3 :lla (2 x 100 ml), H_2O :lla (1 x 100 ml) ja kylläistetyllä suolaliuoksella (1 x 100 ml); orgaaninen kerros kuivattiin Na_2SO_4 :llä. Poistamalla liuotin kuivatusta orgaanisesta kerroksesta saatiin kiinteä aine, joka kuivattiin vakuumissa 40 °C:ssa, jolloin saatiin puhdasta tuotetta (0,7 g, 64,8 %); sp. 105 - 109 °C (hajoaa).

DCI/MS: (M+1) = 539.

400 MHz ^1H -NMR (CDCl_3) δ : 8,7 (s, 1H), 8,2 (s, 1H), 7,3 (m, 4H), 6,95 (m, 4H), 5,3 (m, 1H), 4,2 (s, 1H), 3,4 ja 4,0 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,6 (m, 4H), 2,4 (m, 4H), 2,0 (s, 3H).

Analyysi, $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_2\text{S} \cdot 3/4\text{H}_2\text{O}$:lle

laskettu: C 58,74; H 5,38; N 15,22

saatu: C 58,69; H 5,37; N 15,02.

Esimerkki 12

6-[1-[1-[bis(4-fluorifenyyli)metyyli]piperatsin-4-yyli]-2-(2,2,2-trimetyyliasetoksi)propanyylitio]puriini

6-[1-[1-[bis(4-fluorifenyyli)metyyli]piperatsin-4-yyli]-2-hydroksi-3-propanyylitio]puriiniin (4,04 g; 8 mmol), joka oli CH_2Cl_2 :ssa (5 ml), lisättiin trimetyylietikkahappoanhydridiä (8 mmol; 1,62 ml) Et_3N :ssä (1,15 ml; 8 mmol) pisaroittain typpikehässä. 21 tunnin kuluttua lisättiin vielä ekvivalentti anhydridiä. 92 tunnin kuluttua ja sen jälkeen, kun liuotinta sisältämättömälle jäännökselle oli suoritettu flash-kromatografointi silikageelillä (10-%:inen $\text{MeOHCH}_2\text{Cl}_2$), saatiin raakatuote. Raakatuote liuotettiin CH_2Cl_2 :iin (10 ml), ja sekoitettiin kyllästetyn NaHCO_3 :n kanssa (10 ml) 16 tuntia. CH_2Cl_2 erotettiin, ja sitä uutettiin H_2O :lla (1 x) ja kyllästetyllä NaCl :llä (1 x), kuivattiin Na_2SO_4 :llä, ja CH_2Cl_2 poistettiin vakuumissa, jolloin saatiin puhdasta tuotetta (0,88 g; 37,5 %) valkoisena kiinteänä aineena; sp. 102 - 104 °C (hajoaa). DCI/MS: (M+1) = 581.

400 MHz ^1H -NMR (CDCl_3) δ : 8,7 (s, 1H), 8,2 (s, 1H), 6,95 (m, 4H), 7,35 (m, 4H), 5,4 (m, 1H), 4,2 (s, 1H), 3,5 & 4,0 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,4 & 2,6 (m, 8H), 1,15 (s, 9H).

Analyysi, $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$:lle

5 laskettu: C 62,05; H 5,90; N 14,47

saatu: C 61,85; H 5,98; N 14,04.

Esimerkki 13

6-[1-[1-[bis(4-fluorifenyyli)metyyli]piperatsin-4-
 10 yyli]-2-(3,4,5-trimetoksibentsoyylioksi)-3-propanyyli-
tio]puriini

Trimetoksibentsyylikloridia (0,92 g; 4 mmol) li-
 sätettiin Et_3N :ssä (0,4 ml; 4 mmol) ja CH_2Cl_2 :ssa (2 ml) pisa-
 roittain 0 °C:ssa 6-[1-[1-[bis(4-fluorifenyyli)metyyli]pi-
 15 peratsin-4-yyli]-2-hydroksi-3-propanyylitio]puriiniin
 (2 g; 4 mmol), joka oli CH_2Cl_2 :ssa (3 ml). 16 tunnin kulut-
 tua liuos suodatettiin ja suodos väkevöitiin vakuuissa ja
 sen jälkeen flash-kromatografoitiin silikageelillä
 (10-%:inen $\text{MeOHCH}_2\text{Cl}_2$), jolloin saatiin raakatuotetta
 (2,23 g). Raakatuote liuotettiin eetteriin (50 ml) ja pen-
 20 taaniin (10 ml), ja saatu saostuma eristettiin valkoisena
 kiinteänä aineena (0,83 g, 30,0 %); sp. 114 - 118 °C (ha-
 joaa).

DCI/MS: (M+1) = 691.

400 MHz ^1H -NMR (CDCl_3) δ : 8,55 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 6,95-
 . 25 7,3 (m, 8H), 7,2 (s, 2H), 5,78 (m, 1H), 4,2 (s, 1H), 3,9
 (s, 1H), 3,8 (s, 2H), 3,4 (m, 2H), 2,8 (m, 2H), 2,5-2,4
 (m, 8H).

Analyysi, $\text{C}_{35}\text{H}_{36}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_5\text{S}$:lle

laskettu: C 60,86; H 5,25; N 12,17

30 saatu: C 60,65; H 5,32; N 12,01.

:

Esimerkki 14

6-[1-[1-[bis(4-fluorifenyyli)metyyli]piperatsin-4-
yyli]-3-propanyylitio]puriini

Pentaania (10 ml) lisättiin natriumhydridiin
 35 (0,3 g; 6,3 mmol; 50-%:inen suspensio mineraaliöljyssä) ja

seosta sekoitettiin tyypikehässä. Pentaani dekantoitiin, lisättiin vedetöntä DMF:a (12 ml), ja suspensio jäähdytettiin 0 °C:seen. Lisättiin 6-merkaptopuriinimonohyd-
 5 raattia (0,93 g; 5,5 mmol) pieninä annoksina 15 minuutin aikana. Kun vaalean beigeä, hieman sameaa seosta oli pidetty vielä 10 minuuttia 0 °C:ssa, siihen lisättiin 1-(1-kloori-3-propanyyli)-4-[bis(4-fluorifenyyli)metyyli]pi-
 10 peratsiinia (2,0 g; 5,5 mmol) vedettömään DMF:iin (4 ml) liuotettuna 5 minuutin aikana. Kun lisäys oli suoritettu, seoksen annettiin lämmetä huoneen lämpötilaan ja sitä sekoitettiin tyypikehässä 4 päivää. DMF haihdutettiin va-
 15 kuumissa (133 Pa) 50 °C:ssa. Jäännöstä hierrettiin dikloorimetaanissa ja seos suodatettiin seliitin läpi. Suodosta pestiin vedellä (2 x 50 ml), se kuivattiin (natrium-sulfaatti), suodatettiin ja haihdutettiin vakuumissa, jol-
 20 loin saatiin raakatuote (2,79 g). Flash-kromatografointi silikageelillä käyttäen 10-%:ista metanoli/dikloorimetaania antoi haluttua tuotetta (1,18 g, 45 %); sp. 90 -
 93 °C. 300 MHz ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8,60 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,31 (m, 4H), 6,95 (m, 4H), 4,17 (s, 1H), 3,38 (m, 2H), 2,35-2,6 (m, 10H), 2,02 (m, 2H).
 DCI/MS: (M+1) = 481.
 Analyysi, C₂₅H₂₆F₂N₆S:lle
 laskettu: C 62,61; H 5,25; N 17,53
 • 25 saatu: C 62,38; H 5,46; N 17,62.

Esimerkki 15

6-[1-[4-[bis(4'-fluorifenyyli)metyleenil]-1-piperidinyyli]-2-hydroksi-3-propanyylitio]puriinihemihydraat-
 ti

30 Bentsyyli-4-[bis(4-fluorifenyyli)metyleenil]-1-pi-
 : peridiiniin (8,0 g; 21 mmol), joka oli liuotettu MeOH:iin (140 ml), lisättiin tyypikehässä 10-%:ista Pd/C:tä (4,0 g) MeOH:iin dispergoituna, ja sen jälkeen lisättiin ammonium-
 35 formiaattia (6,3 g; 100 mmol). Reaktioseosta sekoitettiin ja palautusjäähdytettiin. Saatu liuos suodatettiin selii-

tillä typpikehässä. Haihduttamalla vakuuissa saatiin öljyä, joka jähmettyi seisoessaan yön yli, jolloin saatiin debentsyloitu piperidiinijohdannainen (5,99 g; 100 %).

Edellä eristettyyn piperidiinijohdannaiseen (6,0 g; 21 mmol), joka oli liuotettu EtOH:iin (60 ml), jossa oli NaHCO_3 :a (1,8 g; 21 mmol), lisättiin epikloorihydriiniä (1,7 ml; 22 mmol) EtOH:ssa (20 ml) pisaroittain 0 °C:ssa, typpikehässä. 30 minuutin kuluttua reaktioseoksen annettiin lämmetä huoneen lämpötilaan. 24 tunnin kuluttua poistamalla EtOH vakuuissa saatiin raakatuote (7,86 g). Flash-kromatografointi silikageelillä käyttäen 10-%:ista $\text{MeOHCH}_2\text{Cl}_2$:a antoi puhtaan klooripropyyljohdoksen (4,0 g, 50 %).

NaH:iin (280 mg, 5,8 mmol, 50-%:inen suspensio mineraaliöljyssä, jota oli pesty pentaanilla, joka oli poistettu), joka oli DMF:ssa (12 ml) 0 °C:ssa, lisättiin annoksittain 6-merkaptopuriinia (850 mg; 5 mmol) 15 minuutin aikana typpikehässä. 1 tunnin kuluttua lisättiin edellä saatu kloridi (2,08 g; 5 mmol) DMF:ssa (14 ml) 15 minuutin aikana 0 °C:ssa typpikehässä. Reaktioseoksen annettiin lämmetä huoneen lämpötilaan kolmeksi päiväksi, ja sen jälkeen se kuumentettiin typpikehässä 70 °C:seen yhdeksi päiväksi. Poistamalla liuotin vakuuissa ja uuttamalla jäännöistä CH_2Cl_2 :lla saatiin raakatuotetta (2,4 g). Flash-kromatografointi silikageelillä käyttämällä 10-%:ista $\text{MeOHCH}_2\text{Cl}_2$:a antoi otsikon yhdisteen (1,28 g). Kun tätä tuotetta hierrettiin vielä pentaanissa (100 ml), saatiin puhdasta tuotetta (0,73 g, 29,2 %); sp. 107 - 110 °C (hajoaa).

DCI/MS: (M+1) = 494.

400 MHz ^1H -NMR (CDCl_3) δ : 8,65 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,16 (m, 4H), 6,9 (m, 4H), 4,2 (m, 1H), 3,55-3,65 (m, 2H), 2,4-2,7 (m, 2H).

Analyysi, $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_5\text{OS} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$:lle

laskettu: C 62,13; H 5,21; N 13,94

saatu: C 62,24; H 4,80; N 14,38.

Esimerkki 16

6-[1-[1-[bis(4-kloorifenyyli)metyyli]piperatsin-4-
yyli]-2-hydroksi-3-propanyylitio]puriini·5/4-hydraatti

6-merkaptopuriiniin (0,85 g; 5 mmol), joka oli
5 DMF:ssä (7 ml), lisättiin Et₃N:ä (0,7 ml; 5 mmol). 5 minuut-
tin kuluttua lisättiin 1-(1-kloori-2-hydroksi-3-propanyy-
li)-4-[bis(4-kloorifenyyli)metyylipiperatsiinia (2,07 g,
5 mmol) DMF:ssä (13 ml) pisaroittain 5 minuutin aikana
typpikehässä. 14 päivän kuluttua ja sen jälkeen, kun muo-
10 dostunut NaCl oli suodatettu, DMF poistettiin vakuumissa,
jolloin saatiin raakatuote. Flash-kromatografointi sili-
kageelillä käyttäen 10-%:ista MeOHCH₂Cl₂:a antoi haluttua
tuotetta (0,710 g), joka sisälsi jonkin verran DMF:a. Tuo-
te liuotettiin CH₂Cl₂:een (100 ml), ja uutettiin H₂O:lla
15 (2 x 25 ml) ja kylläistetyllä NaCl:llä (1 x 25 ml), kui-
vattiin Na₂SO₄:llä, ja CH₂Cl₂ poistettiin vakuumissa, jol-
loin saatiin puhdasta tuotetta (0,590 g, 22,3 %);
sp. 120 - 124 °C (hajoaa).

DCI/MS: (M+1) = 529.

20 400 MHz ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8,6 (s, 1H), 8,2 (s, 1H), 7,25
(m, 8H), 4,2 (s, 1H), 4,1 (m, 1H), 3,6 (m, 2H), 2,7 (m,
2H), 2,3-2,6 (m, 8H).

Analyysi, C₂₅H₂₆Cl₂N₆OS·5/4H₂O:lle

laskettu: C 54,39; H 5,20; N 15,22

25 saatu: C 54,03; H 4,76; N 14,91.

Esimerkki 17

6-kloori-[3-[4-[bis(4-fluorifenyyli)metyyli]piper-
atsin-1-yyli]-2-hydroksipropoksi]-9-(tetrahydropyran-2-
yyli)puriini

30 Sekoitettuun seokseen, jossa oli 6-kloori-9-(tet-
rahydro-2-pyranyyli)puriinia (2,387 g; 10 mmol) toluee-
nissa (40 ml), jauhemaista KOH:a (1,22 g; 21,4 mmol) ja
18-kruunu-6:tta (0,132 g; 0,5 mmol), lisättiin pisaroit-
tain 5 minuutin aikana liuosta, jossa oli 3-[4-[di(4-fluo-
35 rifenyyli)metyyli]-1-piperatsinyyli]-1,2-propaanidolia

(3,8 g; 10,25 mmol) tolueenissa (80 ml). Kun reaktioseosta oli sekoitettu 3 tuntia huoneen lämpötilassa, sitä käsiteltiin jääkylmällä vedellä (70 ml). Orgaaninen kerros erotettiin ja sitä pestiin jäävedellä (4 x 70 ml), se kuivattiin (Na_2SO_4), suodatettiin ja haihdutettiin vakuumissa, jolloin saatiin vaahtoa (noin 6 g), joka eluoitiin silikaageelikolonnin läpi keskipaineella käyttäen eluenttina MeOH:a CH_2Cl_2 :ssa siten, että MeOH-osuudet kasvoivat. Fraktiot jaettiin, jolloin saatiin useita pääkomponentteja. Nopeammin liikkuva fraktio (I) oli bis-purinyyliyhdiste (1,14 g). Keskifraktio oli otsikon yhdiste (1,26 g, väritön vaahto), joka pehmeni $115\text{ }^\circ\text{C}$:ssa ja sulii $120 - 125\text{ }^\circ\text{C}$:ssa.

IR(KBr) cm^{-1} : 3400, 1602, 1578, 1506, 1341, 1224;
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8,52 (s, 1H, 2- tai 8-H), 8,14 (s, 1H, 2- tai 8-H), 6,9-7,4 (m, 8H, Ar-H), 5,76 (d, 1H, N-CH-O-C), 4,63 (m, 2H, OCH_2), 4,21 [s, 1H, $\text{CH}(\text{O-F})_2$], 4,20 (m), 3,79 (m), 1,5-2,9 (m);
 MS: 565 (MH) $^+$.

20 Analyysi, $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_3 \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$:lle
 laskettu: C 63,31; H 6,11; N 14,77
 saatu: C 63,15; H 5,85; N 14,88.

Esimerkki 18

25 6-[3-[4-[bis(4-fluorifenyyli)metyyli])piperatsin-1-yyli]-2-hydroksi]propoksi-puriini

6-[3-[4-[bis(4-fluorifenyyli)metyyli])piperatsin-1-yyli]-2-hydroksi-propoksi]-9-(tetrahydro-2-pyranyyli)-puriinia (0,84 g; 1,488 mmol) liuotettiin jääetikkaan (50 ml) ja saatua liuosta laimennettiin vedellä (30 ml).
 30 Vesipitoista liuosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 18 tuntia, se haihdutettiin kuiviin ja jäännöstä käsiteltiin kylläisellä natriumvetykarbonaatin vesiliuoksella (100 ml). Saostunut kiinteä aine kerättiin suodattamalla ja sitä pestiin vedellä ja eetterillä. Eetteriin liuke-
 35 neva osa kiinteästä aineesta oli takaisin saatua lähtöai-

netta. Eetteriin liukenematonta osaa uutettiin uudelleen kiehuvalle eetterin ja CH_2Cl_2 :n seoksella (100 ml), ja liu-
kenematon kiinteä aine eristettiin, jolloin saatiin puh-
distettua otsikon yhdistettä (380 mg, 53 %); sp. 147 -

5 155 °C.

IR(KBr) cm^{-1} : 3327, 3365, 1605, 1506;

^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 8,45 (s, 1H, 2- tai 8-H), 8,37 (leveä, 1H, 2- tai 8-H), 7,05-7,50 (m, 8H, Ar-H), 4,54 (m, 1H, OCHH), 4,38 (m, 1H, OCHH);

10 MS(DCI): 481 (MH) $^+$.

Analyysi, $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_2$:lle

laskettu: C 62,49; H 5,45; N 17,49; F 7,91

saatu: C 62,43; H 5,27; N 17,64; F 7,76.

Esimerkki 19

15 6-[3-[4-difenyylimetyyli]piperatsin-1-yyli]-2-hydr-
oksipropoksi]-9-(tetrahydro-2-pyranyyli)puriini-1/4-hyd-
raatti

Liuokseen, jossa oli 6-kloori-9-(tetrahydro-2-py-
ranyyli)puriinia (2,387 g; 10 mmol) tolueenissa (50 ml),
20 lisättiin kaliumhydroksidia (1,22 g; 21,4 mmol), 18-kruu-
nu-6:tta (0,132 g; 0,05 mmol) ja 2-[(4-fenyylimetyyli)-1-
piperatsinyyli]-1,2-propaanidiolia (3,346 g; 10,25 mmol);
seosta sekoitettiin voimakkaasti 2 tuntia huoneen lämpöti-
lassa ja se kuumennettiin 90 °C:seen 14 tunniksi. Jäähdy-
25 tyksen jälkeen reaktioseosta pestiin vedellä (4 x 100 ml),
orgaaninen kerros kuivattiin (Na_2SO_4), suodatettiin ja
haihdutettiin kuiviin vakuumissa, jolloin saatiin vaahtoa
(4,48 g). Puhdistamalla silikageelikolonissa eluoimalla
MeOH:lla CH_2Cl_2 :ssa siten, että MeOH-osuudet kasvoivat,
30 saatiin useita fraktioita, jotka koostuivat useiden kom-
ponenttien seoksesta; yksi erä fraktioista sisälsi otsikon
yhdistettä, joka eristettiin vaahtona (0,63 g); sp. 90 °C
(pehmenemispiste); sulaa 100 - 110 °C:ssa.

IR(KBr) cm^{-1} : 3420, 1601, 1317;

35 ^1H -NMR (CDCl_3) δ : 8,58 (s, 1H, 2- tai 8-H), 8,41 (s, 1H,

2- tai 8-H), 7,1-7,45 (m, 10H, Ar-H), 5,74 (m, 1H, N-CH-O-C), 4,58 (m, 2H, O-CH₂), 4,22 [s, 1H, CH(O)₂], 4,13 ja 2,80 (kumpikin leveä s, 1H, OCH₂), 1,5-2,7 (leveä m, 16H, N-CH₂ ja OCH₂);

5 MS: 529 (MH)⁺.

Analyysi, C₃₀H₃₆N₆O₃·1/4H₂O:lle

laskettu: C 67,50; H 6,90; N 15,76

saatu: C 67,25; H 6,70; N 15,99.

Esimerkki 20

10 6-[3-[4-(difenyylimetyyli)piperatsin-1-yyli]-2-hydroksipropoksi]puriini

6-[3-[4-(difenyylimetyyli)piperatsin-1-yyli]-2-hydroksipropoksi]-9-(tetrahydro-2-pyranyyli)puriinia

(0,89 g; 1,68 mmol) liuotettiin jäätikkään (60 ml), ja
 15 saatua liuosta laimennettiin vedellä (40 ml). Vesipitoista liuosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 64 tuntia, ja reaktioseos haihdutettiin kuiviin vakuuissa. Jäännöstä käsiteltiin 5-%:isella natriumvetykarbonaatin vesiliuoksella (40 ml), ja saostunutta kiinteää ainetta uutettiin
 20 eetterin ja CH₂Cl₂:n seoksella (3:1) (100 ml). Orgaaninen kerros suodatettiin, sitä pestiin vedellä, se kuivattiin (Na₂SO₄) ja haihdutettiin, jolloin saatiin otsikon yhdistettä värittömänä vaahtona (0,59 g, 79 %); sp. 115 °C (pehmenemispiste), 120 - 130 °C (sulamispiste).

25 IR(KBr) cm⁻¹: 3369, 3220, 1604, 1338, 1319, 1113;

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8,45 (s, 1H, 2- tai 8-H), 8,36 (s, 1H, 2- tai 8-H), 7,1-7,5 (m, 10H, Ar-H), 4,56 (m, 1H, OCHH), 4,37 (m, 1H, OCHH), 4,23 [s, 1H, CH(O)₂];

MS: 446 (MH)⁺.

30 Analyysi, C₂₅H₂₈N₆O₂:lle

laskettu: C 67,55; H 6,35; N 18,91

saatu: C 67,34; H 6,42; N 18,99.

Esimerkki 214-[3-[4-[bis(4-fluorifenyyli)metyyli]piperatsin-1-yyli]-2-hydroksipropyliamino]puriini

Seosta, jossa oli 6-klooripuriinia (0,728 g;
5 4,7 mmol), 1-amino-3-[4-[bis(4-fluorifenyyli)metyyli]-1-piperatsinyyli]-2-propanolia (1,73 g; 4,77 mmol) ja trietyyliamiinia (1,36 ml; 9,5 mmol) MeOH:ssa (20 ml), kuumennettiin palautusjäähdyttään 7 päivää ja liuotin poistettiin vakuumissa. Jäännös liuotettiin CHCl_3 :iin ja sitä
10 uutettiin natriumvetykarbonaatin vesiliuoksella (2 x 100 ml); orgaaninen faasi kuivattiin natriumsulfaattilla ja haihdutettiin, jolloin saatiin kiinteää ainetta, joka puhdistettiin flash-kromatografisesti silikageelillä 5-%:isella MeOH:lla CHCl_3 :ssa. Tuote oli väritön kiinteä
15 aine, jota hierrettiin eetterissä (1,5 g; 70 %); sp. 140 - 170 °C;

IR (KBr): 3000 cm^{-1} ;

300 MHz ^1H -NMR (CDCl_3) δ : 8,17 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,5-7,0 (m, 8H), 4,90 (leveä s, 1H), 4,34 (s, 1H), 3,87 (leveä
20 s, 1H), 3,7-2,0 (m, 12H);

MS: 480 (MH^+).

Analyysi, $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{F}_2\text{N}_7\text{O}$:lle

laskettu: C 62,62; H 5,68; N 20,45

saatu: C 62,55; H 5,74; N 20,10.

25 Esimerkki 224-[3-[4-[bis(4-fluorifenyyli)metyyli]piperatsin-1-yyli]-2-asetoksipropyyliamino]puriini·1,75-hydraatti

Trietyyliamiinia (0,15 ml; 1,08 mmol) ja etikkahappoanhydridiä (0,08 ml; 0,85 mmol) lisättiin liuokseen,
30 jossa oli 4-[3-[4-[bis(4-fluorifenyyli)metyyli]piperatsin-1-yyli]-2-hydroksipropyliamino]puriinia (350 mg; 0,730 mmol) CH_2Cl_2 :ssa (5 ml), ja liuosta sekoitettiin 18 tuntia. Lisättiin vielä erä trietyyliamiinia (0,11 ml) ja etikkahappoanhydridiä (0,04 ml), ja seosta sekoitettiin
35 vielä 1 tunti. Seosta uutettiin natriumvetykarbonaatin

- vesiliuoksella (2 x 20 ml), kuivattiin natriumsulfaatilla ja väkevöitiin, jolloin saatiin lasimaista ainetta (0,45 g). Puhdistamalla silikageelillä käyttäen 2- β :ista MeOH:a CHCl_3 :ssa saatiin otsikon yhdiste värittömänä vaah-
5 tona (0,267 g, 66 %); sp. 110 - 155 °C;
IR (KBr): 1738 cm^{-1} ;
300 MHz ^1H -NMR (CDCl_3) δ : 8,42 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,5-
6,9 (m, 8H), 5,24 (leveä s, 1H), 4,23 (s, 1H), 3,87 (leveä
s, 1H), 3,7-2,0 (m, 12H), 2,03 (s, 3H);
10 MS: 522 (MH^+).
Analyysi, $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{F}_2\text{N}_7\text{O} \cdot 1\frac{3}{4}\text{H}_2\text{O}$:lle
laskettu: C 58,63; H 5,92; N 17,72
saatu: C 58,75; H 5,37; N 17,66.

Esimerkki 23

- 15 Aikuiset sekarotuiset koirat nukutettiin nat-
riumpentobarbitaalilla (45 mg/kg, i.p.) ja niiden hengi-
tyksestä huolehdittiin keinotekoisesti. Keskimääräinen
valtimopaine (MAP) rekisteröitiin katetrisoidusta reisi-
valtimosta, ja lääkkeet annettiin infuusiona katetrisoi-
20 tuun reisivaltimeen. Valtimopaineen pulssia käytettiin
antamaan sykäys sydämen pulssimittarille sydämen lyönti-
tiheyden (HR) määrittämiseksi. Vasemman kammion paine mi-
tattiin Millar-katetrilla ja dP/dt_{max} derivoitiin. Suoritet-
tiin rintaontelon avaus oikealta puolelta, ja mitattiin
25 sydänlihaksen supistusvoima (CF) Walton-Brodie jännityk-
senmittaimella, joka oli ommeltu oikeaan kammioon. Kammio-
lihasta venytettiin niin, että saatiin aikaan 100 g:n pe-
rusjännitys. Annettiin standariannos dopamiinia (10 - 15
 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 3 minuuttia) sydänlihaksen herkkyyden määrittä-
30 miseksi inotrooppiselle stimulaatiolle.

- Tutkittavat yhdisteet liuotettiin pieneen tilavuus-
teen DMF:a, joka oli laimennettu lopulliseen 10 %:n pi-
toisuuteen fysiologisessa suolaliuoksessa. Vaihtoehtoi-
sesti, silloin kun se oli mahdollista, valmistettiin liu-
35 koinen hydrokloridisuola lisäämällä fysiologisella suola-

- liuoksella laimennettua 0,1 M HCl:a. Väliaineita testattiin käyttäen sopivia tilavuuksia, ja niiden havaittiin aiheuttavan alle 5 %:n vaikutuksen supistusvoimaan. I.v.-tutkimuksia varten yhdisteet annosteltiin infuusiopumpulla (yhtä lääkettä eläintä kohti) nopeuksilla 0,58 - 2,2 ml/min 3 - 4 portaittain kasvavana annoksena. Kukin annos annettiin infuusiona 5 minuutin kuluessa välittömästi aikaisemman annoksen aiheuttaman vaikutuksen huipun jälkeen. MAP-, HR-, dP/dt_{max} - ja CF-vasteita seurattiin jatkuvasti Beckman- tai Gould-rekisteröintilaitteen avulla ja ne ilmaistiin prosentuaalisena muutoksena esilääkkeen kontrolliarvoista annostellun lääkkeen kumulatiivisen annoksen funktiona. Näissä tutkimuksissa n tarkoittaa käytettyä koe-eläinten lukumäärää.
- 15 Inotrooppisen tehon määrä saatiin laskemalla supistusvoiman (CF) ED_{50} . Tämä määriteltiin yhdisteen annoksena, joka sai aikaan sydänlihaksen supistusvoiman 50 %:n kasvun edellä esitetystä perusarvosta. Arvo saatiin 3 - 4 pisteen annos-vastekäyristä käyttämällä joko graafista arviointia ($n < 3$) tai lineaarista regressioanalyysiä ($n \geq 3$). Tästä arvioinnista saadut luvut on esitetty taulukossa 1. Suluissa olevat luvut ovat testattujen eläinten lukumääriä.

Taulukko 1

Keksinnön mukaisten yhdisteiden kardiovaskulaarisen vaikutus.

Esi-		(% kontrollista)				
5	merkki	Annos (mg/kg i.v.)	m	MAP	HR	dPdt CF
	1	1,875 (ED ₅₀ =0,16 (0,01-0,35))	5	-5	1	127 214
	2	1,875 (ED ₅₀ =0,07 (0,05-0,09))	3	-13	-6	168 212
10	3	1,875 (ED ₅₀ =0,35 (0,23-0,48))	3	-4	-8	91 151
	4	1,875	3	-12	-1	60 86
	5	1,875	1	-3	5	58 43
	6	1,875	1	4	15	80 79
15	7	1,875	1	1	0	75 97
	7	1,875	2	-2	-4	75 100
	10	1,875	1	5	0	47 71
	11	1,875 (ED ₅₀ 450 ug/kg)	2	-12	-4	62 145
20	14	1,875	4	-6	2	17 38
	15	1,875 (ED ₅₀ 725 ug/kg)	2	-14	-7	28 87
	16	1,875 (ED ₅₀ 608 ug/kg)	3	9	-4	99 151
25	17	1,875	1	-13	0	16 37
	18	1,875 (ED ₅₀ 825 ug/kg)	2	4	12	58 80
	19	1,875	1	2	3	19 43
	20	1,875	2	4	2	36 66

30

Menetelmä 1

3-[4-[bis(4-fluorifenyyli)metyyli]-1-piperatsi-
nyyli]-1,2-propaanidioli-0,25-hydraatti

Sekoitettuun ja lämmitettyyn liuokseen, jossa oli
35 4-fluoribentshydriylipiperatsiinia (6,343 g; 22 mmol)

MeOH:ssa (75 ml), lisättiin typpikehässä hitaasti liuosta, jossa oli glysidia (1,63 g; 22 mmol) MeOH:ssa (25 ml). Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 18 tuntia, palautusjäähdytettiin 2 tuntia ja se haihdutettiin kuiviin. Siirappimaiseen jäännökseen lisättiin CH_2Cl_2 :a (4 x 100 ml) ja seos haihdutettiin kuiviin. Siirappimainen jäännös puhdistettiin kromatografisesti silikageelikolonissa (keskipaine). Eluoimalla 2 - 5-%:isella MeOH/ CH_2Cl_2 :lla saatiin otsikon yhdistettä värittömänä siirappina, josta pitkän alipainekäsittelyn jälkeen muodostui hygroskooppista vaahtoa (5,84 g, 73 %); sp. 40 - 50 °C. IR(KBr) cm^{-1} : 3625, 3575; ^1H -NMR (CDCl_3) δ : 6,9-7,4 (m, 8H, Ar-H), 4,21 [s, 1H, $\text{CH}(\text{O})_2$], 3,80 (m, 1H, HCOH), 3,73 ja 3,49 (kumpikin m, kumpikin 1H, HOCH_2), 3,8-2,3 (m, 10H, N- CH_2); MS(DCI): 363 (MH) $^+$.
 Analyysi, $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$:lle
 laskettu: C 65,46; H 6,73; N 7,63
 saatu: C 65,09; H 6,66; N 7,49.

20 Menetelmä 2

3-[4-(difenyylimetyyli)-1-piperatsinyyli]-1,2-propaanidioli

Menetelmässä, joka on analoginen edellä esitetyn menetelmän 1 kanssa, 4-bentsyhydriylipiperatsiinin (12,61 g; 0,05 mol), joka oli MeOH:ssa (50 ml), annettiin reagoida glysidin (3,704 g; 0,05 mol) kanssa, joka oli MeOH:ssa (20 ml), ja puhdistettiin, jolloin saatiin otsikon yhdiste värittömänä kiteisenä kiinteänä aineena (13,20 g; 81 %); sp. 130 - 131 °C [M. Verderamen artikkelissa J. Med. Chem., 11 (1968) s. 1090 ilmoittama sp. on 125 - 126 °C].

Analyysi, $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$:lle

laskettu: C 73,59; H 8,03; N 8,58

saatu: C 73,32; H 8,21; N 8,48.

Menetelmä 31-(1-kloori-2-hydroksi-3-propanyyli)-4-[bis(4-fluorifenyyli)metyyli]piperatsiinimonohydraatti

Seokseen, jossa oli epikloorihydriiniä (3,5 ml;
5 0,05 mol) etanolissa (12 ml) 0 °C:ssa (jäähau-
töntä NaHCO_3 :a (4,2 g; 0,05 mol), lisättiin pisaroittain 45
minuutin aikana [bis(4-fluorifenyyli)metyyli]piperatsiinia
(14,4 g; 0,05 mol) etanolissa (200 ml) N_2 -kehässä. Jäähau-
de poistettiin ja seoksen annettiin lämmitä huoneen läm-
10 pötilaan. 18 tunnin kuluttua NaHCO_3 poistettiin suodatta-
malla lasisintterisuppilon läpi ja etanoli poistettiin
suodoksesta vakuuissa, jolloin saatiin raakatuote
(21,3 g). Flash-kromatografointi silikageelillä käyttäen
2,0-%:ista $\text{MeOHCH}_2\text{Cl}_2$:a antoi puhdasta tuotetta (10,05 g,
15 52,9 %) kullanruskeana öljynä.

DCI/MS: $(M+1) = 381$.

400 MHz ^1H -NMR (CDCl_3) δ : 7,3 (m, 4H), 6,95 (m, 4H), 4,2
(s, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,55 (m, 2H), 2,7 (m, 2H), 2,5 (m,
4H), 2,4 (m, 4H).

20 Analyysi, $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}\cdot\text{H}_2\text{O}$:lle

laskettu: C 60,22; H 6,32; N 7,02

saatu: C 60,29; H 6,21; N 6,83.

Menetelmä 4

25 1-(1-kloori-2-hydroksi-3-propanyyli)-4-(difenyylimet-
tyyli)piperatsiini

Seokseen, jossa oli epikloorihydriiniä (5,1 ml;
0,065 mol) etanolissa (13 ml) ja vedetöntä NaHCO_3 :a
(0,065 mol; 5,46 g) 0 °C:ssa, lisättiin pisaroittain di-
fenyylimetyylipiperatsiinia (16,4 g; 0,065 mol) etanolissa
30 (250 ml) 45 minuutin aikana huoneen lämpötilassa N_2 -kehäs-
sä. 17 tunnin kuluttua NaHCO_3 poistettiin suodattamalla
lasisintterisuppilon läpi ja etanoli poistettiin suodok-
sesta vakuuissa, jolloin saatiin vaalean kellertävä kiin-
teä aine (21,5 g). Tästä kiinteästä aineesta saatiin
35 Et_2O :ssa (300 ml) hiertämisen jälkeen saostuma, joka suoda-

tettiin ja kuivattiin vakuuissa, jolloin saatiin puhdasta tuotetta (5,11 g, 22,8 %); sp. 114 - 116 °C.

DCI/MS: (M+1) = 345.

400 MHz ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7,2-7,4 (m, 10H), 4,2 (s, 1H),
 5 3,9 (m, 1H), 3,55-3,7 (m, 2H), 2,7 (m, 2H), 2,45 (m, 8H).

Analyysi, C₂₀H₂₅ClN₂O:lle

laskettu: C 69,60; H 7,20; N 8,10

saatu: C 69,59; H 7,44; N 7,96.

Menetelmä 5

10 1-(1-kloori-2-hydroksi-3-propanyyli)-4-bentsyyli-
peratsiini

Seokseen, jossa oli epikloorihydriiniä (3,92 ml;
 50 mmol) EtOH:ssa (25 ml) ja vedetöntä NaHCO₃:a (4,2 g;
 50 mmol), lisättiin pisaroittain 30 minuutin aikana 1-ent-
 15 syylipiperatsiinia (8,66 ml; 50 mmol) EtOH:ssa (100 ml)
 0 °C:ssa typpikehässä. 16 tunnin kuluttua EtOH poistet-
 tiin vakuuissa, ja raakatuote eluoitiin silikageelin läpi
 (5-%:inen MeOHCH₂Cl₂), jolloin saatiin puhdasta tuotetta
 (10,12 g, 75,3 %) kullanruskeana öljynä.

20 DCI/MS: (M+1) = 269.

400 MHz ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7,3 (m, 5H), 4,95 (m, 1H), 4,5
 ja 4,6 (m, 2H), 3,95 (m, 1H), 3,6 (m, 2H), 3,5 (s, 2H),
 2,7 (m, 4H), 2,4 (m, 4H).

Analyysi, C₁₄H₂₁ClN₂O:lle

25 laskettu: C 62,50; H 7,87; N 10,40

saatu: C 62,41; H 7,83; N 10,35.

Menetelmä 6

1-(1-kloori-2-hydroksi-3-propanyyli)-4-piperonyyli-
piperatsiini

30 Seokseen, jossa oli epikloorihydriiniä (3,9 ml;
 50 mmol) EtOH:ssa (25 ml) ja vedetöntä NaHCO₃:a (4,2 g;
 50 mmol), lisättiin pisaroittain 45 minuutin aikana 1-pi-
 peronyylipiperatsiinia (11,0 g; 50 mmol) EtOH:ssa
 (125 ml) 0 °C:ssa typpikehässä. Kun 16 tuntia oli kulunut
 35 ja EtOH oli poistettu vakuuissa, raakatuote laskettiin

silikageelin läpi (vakuumi, 5-%:inen MeOHCH₂Cl₂), jolloin saatiin puhdasta tuotetta (3,85 g; 26,4 %) kullanruskeana öljynä.

DCI/MS: (M+1) = 313.

5 400 MHz ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7,25 (s, 1H), 6,7-6,8 (m, 2H), 5,9 (s, 2H), 4,6 (m, 1H), 3,9 (m, 1H), 3,5 (m, 2H), 3,4 (s, 2H), 2,4-2,7 (m, 10H).

Analyysi, C₁₅H₂₁N₂O₃Cl:lle

laskettu: C 57,59; H 6,77; N 8,95

10 saatu: C 57,24; H 6,84; N 8,73.

Menetelmä 7

1-(1-kloori-2-hydroksi-3-propanyyli)-4-(4-kloori-bentshydriyli)piperatsiinihemihydraatti

Seokseen, jossa oli epikloorihydriiniä (3,92 ml; 50 mmol) etanolissa (25 ml) ja NaHCO₃:a (4,2 g; 50 mmol), lisättiin pisaroittain 45 minuutin aikana 4-klooribentshydriylipiperatsiinia (14,34 g; 50 mmol) EtOH:ssa (150 ml) 0 °C:ssa tyypikehässä. 20 tunnin kuluttua EtOH poistettiin vakuumissa, ja jäännös eluoitiin silikageelin läpi käyttäen 50-%:ista MeOHCH₂Cl₂:a, jolloin saatiin puhdasta tuotetta (3,40 g, 18,3 %) valkoisena kiinteänä aineena; sp. 72 - 74 °C.

DCI/MS: (M+1) = 379.

25 400 MHz ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7,5-7,35 (m, 9H), 4,2 (s, 1H), 3,65 (m, 2H), 2,9 (m, 2H), 2,7-2,6 (m, 8H).

Analyysi, C₂₀H₂₄Cl₂N₂O·1/2H₂O:lle

laskettu: C 61,80; H 6,44; N 7,20

saatu: C 61,57; H 6,37; N 7,10.

Menetelmä 8

30 1-(1-kloori-2-hydroksi-3-propanyyli)-4-[bis(4-kloorifenyyli)metyyli]piperatsiini

4,4'-diklooribentshydriylipiperatsiinin (6,0 g; 18,7 mmol) annettiin reagoida epikloorihydriinin kanssa kuten edellä, jolloin saatiin otsikon yhdiste kullanruskeana öljynä (3,67 g, 49,8 %).

100 MHz ^1H -NMR (CDCl_3) δ : 7,3 (s, 8H), 4,2 (s, 1H), 3,9 (m, 1H), 3,6 (d, 2H, $J = 10$ Hz), 2,9 (m, 2H), 2,7-2,4 (m, 10H).

Menetelmä 9

5 1-(1-kloori-2-hydroksi-3-propoksi)-4-etoksikarbonylipiperatsiinihemi-hydraatti

Etoksikarbonylipiperatsiinin (7,28 ml; 50 mmol) annettiin reagoida epikloorihydriinin kanssa kuten edellä, jolloin saatiin otsikon yhdiste kirkkaana öljynä

10 (8,69 g, 69,3 %).

DCI/MS: ($M+1$) = 251;

400 MHz ^1H -NMR (CDCl_3) δ : 4,15 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz), 3,9 (m, 1H), 3,6 (m, 2H), 3,5 (m, 4H), 2,6-2,4 (m, 4H), 2,5 (d, 2H, $J = 6,5$ Hz), 1,25 (t, 3H, $J = 7,11$ Hz).

15 Analyysi, $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_3 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$:lle

laskettu: C 46,24; H 7,76; N 10,78

saatu: C 46,58; H 7,47; N 10,65.

Menetelmä 10

20 1-(1-kloori-2-hydroksi-3-propanyyli)-4-[bis(3,4'-trifluorimetyylifenyyli)metyyli]piperatsiini-5/4-hydraatti

3,4'-trifluorimetyylifenyyli-piperatsiinin (1,7 g; 4,4 mmol) annettiin reagoida epikloorihydriinin kanssa kuten edellä, jolloin saatiin otsikon yhdiste kullanruskeana öljynä (1,23 g, 72 %).

25 keana öljynä (1,23 g, 72 %).

DCI/MS: ($M+1$) = 481;

400 MHz ^1H -NMR (CDCl_3) δ : 7,68 (s, 1H), 7,6-7,4 (m, 7H), 4,39 (s, 1H), 3,9 (m, 1H), 3,55 (m, 2H), 2,7 (m, 2H), 2,55-2,4 (m, 8H).

30 Analyysi, $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{ClF}_6\text{N}_2\text{O} \cdot 5/4\text{H}_2\text{O}$:lle

laskettu: C 52,54; H 5,11; N 5,57

saatu: C 52,48; H 5,41; N 5,22.

Menetelmä 111-(1-kloori-2-hydroksi-3-propanyyli)-4-(trifenyyli-
limetyyli)piperatsiini·1/4-hydraatti

5 1-(trifenyyylimetyyli)piperatsiinin (5,25 g; 16 mmol)
annettiin reagoida epikloorihydriinin kanssa kuten edellä,
jolloin saatiin otsikon yhdiste valkoisena kiinteänä ai-
neena (2,79 g, 41,4 %); sp. 91 - 94 °C.

DCI/MS: (M+1) = 421;

400 MHz ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7,5-7,15 (m, 15H), 3,86 (m, 1H),
10 3,52 (d, 2H, J = 4,85 Hz), 2,9 (m, 2H), 2,8-2,4 (m, 10H).

Analyysi, C₂₆H₂₉ClN₂O·1/4H₂O:lle

laskettu: C 73,39; H 6,99; N 6,58

saatu: C 73,34; H 6,83; N 6,53.

Menetelmä 121-[bis(4-kloorifenyyli)metyyli]piperatsiini

15 4-klooribentshydroliin (12,66 g; 50 mmol), joka oli
CH₂Cl₂:ssa (200 ml) typpikehässä, lisättiin tionyyliklori-
dia (10 ml; 137 mmol) pisaroittain 15 minuutin aikana. 18
tunnin kuluttua ja sen jälkeen, kun liuotin oli poistettu
20 vakuuissa, raakatuote liuotettiin CH₂Cl₂:iin (100 ml) sitä
pestiin kyllästetyllä NaHCO₃:lla (3 x), se kuivattiin
Na₂SO₄:llä ja väkevöitiin vakuuissa ohueksi, kullanrus-
keaksi öljyksi (12,53 g). 1 tunnin seisomisen jälkeen huo-
neen lämpötilassa se kiteytyi, jolloin saatiin puhdasta
25 tuotetta (12,5 g, 88,4 %) valkoisena kiinteänä aineena;
sp. 61 - 64 °C.

DCI/MS: (M+1) = 235;

400 MHz ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7,35 (m, 8H), 6,05 (s, 1H).

Analyysi, C₁₃H₉Cl₃:lle

30 laskettu: C 57,49; H 3,34

saatu: C 57,69; H 3,46.

Tämä on tunnettu yhdiste [Chem. Abstract., (1957), 51,
9717a].

35 Piperatsiiniin (9,15 g; 106 mmol), joka oli ka-
liumjodidia (2,66 g; 16 mmol) sisältävässä CHCl₃:ssa

(200 ml) typpikehässä, lisättiin bis(4-kloorifenyyli)kloorimetaania (9,5 g; 35 mmol) CHCl_3 :ssa (100 ml) pisaroittain samalla sekoittaen 45 minuutin aikana. 6 päivän kulu-
 5 luttua reaktioseos suodatettiin ja väkevöitiin, ja raakatuote puhdistettiin flash-kromatografisesti käyttäen 10-%:ista MeOH:a CHCl_3 :ssa, jolloin saatiin otsikon yhdiste paksuna, kullanruskeana öljynä.
 400 MHz ^1H -NMR (CDCl_3) δ : 7,25 (m, 8H), 4,25 (s, 1H), 2,9 (m, 4H), 2,3 (m, 4H).

Menetelmä 13

(2S)-(-)-(1,2-epoksipropyyli)-4-[bis(4-fluorifenyyli)metyyli]piperatsiini·1/4-hydraatti

NaH:iin (0,9 g; 18,75 mmol, 50-%:inen suspensio mineraaliöljyssä), jota oli aikaisemmin pesty pentaanilla ja
 15 joka oli DMF:ssa (8 ml), lisättiin pisaroittain 15 minuutin aikana 4,4'-difluoribentshydriylipiperatsiinia (5,0 g; 17,4 mmol) DMF:ssa (15 ml) typpikehässä 0 °C:ssa ja seos lämmitettiin huoneen lämpötilaan. 2 tunnin kulu-
 20 tua seos jäähdytettiin 0 °C:seen, (2R)-(-)-glysidyyliitosylaattia (4,0 g, 17,5 mmol) lisättiin pisaroittain, ja seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa, typpikehässä 24 tuntia. Sen jälkeen, kun seos oli suodatettu seliitin läpi, se väkevöitiin vakuumissa (133 Pa; 55 °C), ja jäännös
 25 liuotettiin CH_2Cl_2 :iin. Suodattamalla liuos uudelleen, väkevöimällä ja flash-kromatografoimalla saatu öljy silika-geelin läpi käyttäen 10-%:ista MeOH CH_2Cl_2 :a saatiin otsikon yhdiste kullanruskeana öljynä (4,66 g; 82,6 %);

DCI/MS: (M+1) = 345;

400 MHz ^1H -NMR (CDCl_3) δ : 7,4 (m, 4H), 7,0 (m, 4H), 4,25 (s, 1H), 3,1 (m, 1H), 2,8 (m, 2H), 2,7-2,4 (m, 8H), 2,3 (m, 2H),

$[\delta]_D^{22} = -7,5^\circ$ (5 % EtOH:ssa).

Analyysi, $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_2\text{O} \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$:lle

laskettu: C 68,89; H 6,50; N 8,03.

35 saatu: C 69,17; H 6,53; N 8,02.

Menetelmä 14

(2R)-(+)-(1,2-epoksipropyyli)-4-[bis(4-fluorifenyyli)metyyli]piperatsiinihydraatti

Käyttämällä samanlaista menetelmää kuin edellä on selitetty, käytettiin (2S)-(+)-glysidyyliitosylaattia (2,0 g; 8,76 mmol) otsikon yhdisteen valmistamiseksi kulanruskeana öljynä (2,57 g, 77,8 %);

DCI/MS: (M+1) = 345;

400 MHz ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7,35 (m, 4H), 6,95 (m, 4H), 4,2 (s, 1H), 3,1 (m, 1H), 2,55 (m, 2H), 2,45-2,3 (m, 8H), 2,2 (m, 2H);

[δ]_D²² = +7,2° (5 % EtOH:ssa).

Analyysi, C₂₀H₂₂F₂N₂O·H₂O:lle

laskettu: C 66,68; H 6,67; N 7,73.

saatu: C 66,51; H 6,38; N 7,73.

Menetelmä 15

6-kloori-9-(tetrahydro-2-pyranyyli)puriini

Lämmitettyyn (60 °C) lietteeseen, jossa oli 6-klooripuriinia (20 g; 0,1294 mol) ja p-tolueenisulfonihappomonohydraattia (0,35 g), lisättiin dihydropyraania (13,4 ml; 0,172 mol) sekoittaen 30 minuutin aikana. Sen jälkeen kun oli kuumennettu vielä 30 minuuttia, seoksen annettiin jäähtyä huoneen lämpötilaan tunniksi. Lisättiin väkevää ammoniumhydroksidia (12 ml) ja sekoitusta jatkettiin 5 minuuttia. Liuosta pestiin vedellä (4 x 70 ml) ja orgaaninen kerros kuivattiin (Na₂SO₄), suodatettiin ja väkevöitiin vakuumissa, jolloin saatiin siirappia (noin 29 g), joka hitaasti kiteytyi seisossaan. Uuttamalla kiehuvalle heksaanilla saatiin tuote kiinteänä aineena;

24,36 g kahdessa erässä (78 %); sp. 70 - 71 °C.

Analyysi, C₁₀H₁₁ClN₄O:lle

laskettu: C 50,32; H 4,65; N 23,47

saatu: C 50,25; H 4,59; N 23,25.

Tämä on tunnettu yhdiste [R.K. Robins et al., J. Amer. Chem. Soc., 83 (1961) s. 2574].

Menetelmä 161-(1-kloori-3-propanyyli)-4-[bis(4-fluorifenyyli)-
metyyli]piperatsiini

- Pentaania (10 ml) lisättiin natriumhydridiin
 5 (0,50 g; 11 mmol; 50-%:inen suspensio mineraaliöljyssä) ja
 seosta sekoitettiin tyypikehässä. Pentaani dekantoitiin.
 Lisättiin vedetöntä DMF:a (12 ml) ja suspensio jäähdytet-
 tiin 0 °C:seen. Lisättiin [bis(4-fluorifenyyli)metyyli]pi-
 10 peratsiinia (2,9 g; 10 mmol) vedettömässä DMF:ssa (14 ml)
 0 °C:ssa 10 minuutin aikana. Reaktioseoksen annettiin läm-
 metä huoneen lämpötilaan. Tunnin kuluttua seos jäähdytet-
 tiin 0 °C:seen ja vaalean vihreään liuokseen lisättiin 1-
 kloori-3-bromipropaania (5 ml, 50 mmol) vedettömässä
 DMF:ssa (5 ml) 10 minuutin aikana. Seosta sekoitettiin
 15 tyypikehässä 72 tuntia. Liuottimet haihdutettiin vakuumis-
 sa (133 Pa) 50 °C:ssa. Jäännöstä hierrettiin dikloorime-
 taanissa ja seos suodatettiin seliitin läpi. Suodosta pes-
 tiin vedellä (2 x 100 ml), se kuivattiin (natriumsulfaat-
 ti), suodatettiin ja suodos haihdutettiin vakuumissa, jol-
 20 loin saatiin raakatuotteena kloori-propyyliyhdistettä
 (3,65 g). Lisättiin pentaania (50 ml) ja seuraavana päivä-
 nä pentaaniin liukenematon kiinteä aine poistettiin suo-
 dattamalla. Suodos haihdutettiin vakuumissa, jolloin saa-
 tiin otsikon yhdistettä (2,3 g; 75 %) kirkkaana, värittö-
 25 mänä öljynä.
 100 MHz ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7,32 (m, 4H), 6,95 (m, 4H), 4,2
 (s, 1H), 3,57 (m, 2H), 2,2-2,6 (m, 10H), 1,9 (m, 2H).
 DCI/MS: (M+1) = 361.
 Analyysi, C₂₀H₂₃ClF₂N₂:lle
 30 laskettu: C 65,83; H 6,35; N 7,68
 saatu: C 65,59; H 6,42; N 7,63.

Menetelmä 171-[1-(2,3-epoksi)propyyli]-4-[bis(4-fluorifenyyli)-
metyyli]piperatsiini

5 Liuos, jossa oli 4,4'-difluoribentshydryylipiperat-
siinia (28,83 g; 100 mmol) asetonitriilissä (250 ml), li-
sättiin jääkylmään seokseen, jossa oli epibromihydriiniä
(9,1 ml; 110 mmol) ja vedetöntä kaliumkarbonaattia
(15,2 g; 110 mmol) asetonitriilissä (150 ml) 40 minuutin
10 aikana. Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 100 tun-
tia, se suodatettiin ja kiinteitä aineita pestiin dikloori-
rimetaanilla. Yhdistetyt suodokset väkevöitiin kuiviin,
jolloin saatiin öljy, joka eluoitiin flash-kromatografi-
sesti silikageelikolonnin läpi käyttämällä 2 - 3-%:ista
metanoli/dikloorimetaania, jolloin saatiin otsikon yhdiste
15 lasimaisena aineena (23,98 g, 69,6 %);
300 MHz ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7,4-6,9 (m, 8H), 4,22 (s, 1H),
3,09 (leveä m, 1H), 2,8-2,25 (m, 12H);
MS: 345 (MH⁺).

Analyysi, C₂₀H₂₂F₂N₂O:lle

20 laskettu: C 69,75; H 6,44; N 8,13; F 11,50
saatu: C 69,73; H 6,49; N 8,19; F 11,66.

Menetelmä 181-amino-3-[4-[bis(4-fluorifenyyli)metyyli]-1-pipe-
ratsinyyli]-2-propanoli

25 Liuosta, jossa oli 1-[1-(2,3-epoksi)propyyli]-4-
[bis(4-fluorifenyyli)metyyli]piperatsiinia (8,9 g;
25,8 mmol) ja nestemäistä ammoniakkia (20 ml) EtOH:ssa
(40 ml) kuumennettiin teflonreaktorissa, pommissa
110 °C:ssa 28 tuntia. Sitten liuos haihdutettiin kuiviin,
30 jolloin saatiin noin 10 g lasimaista ainetta, joka puh-
distettiin käyttämällä flash-kromatografointia silikagee-
lillä ja käyttämällä kasvavia metanoli-osuuksia dikloori-
metaanissa, jolloin tuote saatiin öljynä, joka jähmettyi
kuivattaessa vakuumissa; (5,7 g, 61 %); sp. 45 - 47 °C.
35 IR (sellaisenaan): 3350 cm⁻¹;

300 MHz ^1H -NMR (CDCl_3) δ : 7,4-6,9 (m, 8H), 4,21 (s, 1H), 3,68 (leveä m, 1H), 2,8-2,2 (m, 12H);

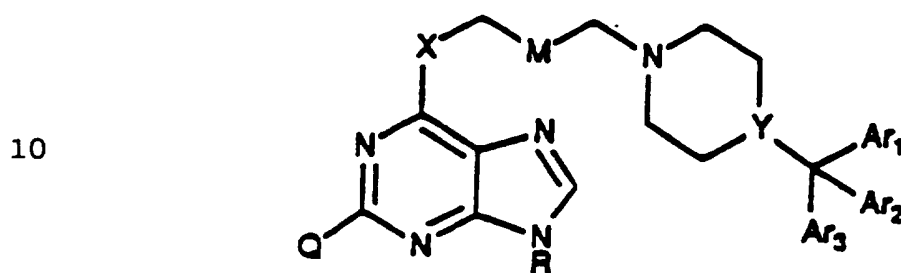
MS: 362 (MH^+).

Analyysi, $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}$:lle

5 laskettu: C 66,46; H 6,97; N 11,63
saatu: C 66,21; H 7,10; N 11,63.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisen 6-substituoidun purinyylipiperatsiiniyhdisteen valmistamiseksi, jonka kaava on



15 jossa X on S, O, NH tai NR₁, jossa R₁ on C₁-C₄-alempi alkyyli;

M on CH₂, CHOH, CHOCOR₂ tai CHOR₂, jossa R₂ on suora-
ketjuinen tai haarautunut C₁-C₈-alempi alkyyli, fenyyli tai
20 substituoitu fenyyli, jossa substituentti on C₁-C₄-alempi
alkoksi;

Y on N, tai C=;

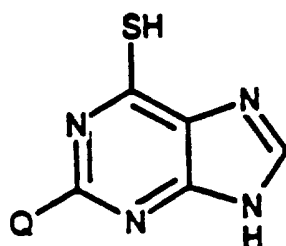
Ar₁ ja Ar₂ voi kukin erikseen olla vety, fenyyli tai
substituoitu fenyyli, jonka substituentti on CF₃ tai halo-
geeni, ja Ar₃ on vety tai fenyyli;

25 R on H, C₁-C₄-alempi alkyyli tai tetrahydropyranyyli;

Q on vety, halogeeni, amino tai C₁-C₄-alkyyli;

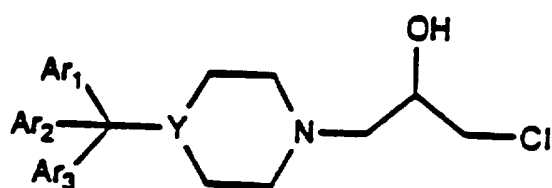
ja sen optisesti aktiivisten isomeerien valmistamiseksi, edellyttäen, että vähintään yksi ryhmistä Ar₁,
30 Ar₂ ja Ar₃ on fenyyli ja silloin, kun Y on C=, niin ainoastaan Ar₁ ja Ar₂ ovat läsnä, t u n n e t t u siitä, että

a) yhdiste, jonka kaava on



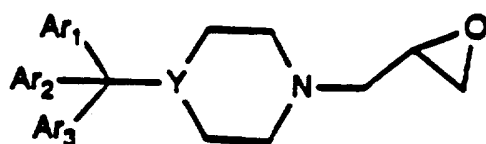
(1)

saatetaan emäksen läsnä ollessa reagoimaan piperatsiiyhdisteen kanssa, jonka kaava on



(2)

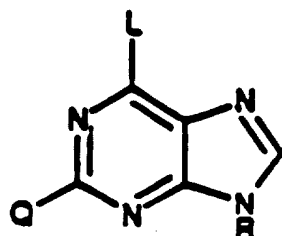
tai



(3)

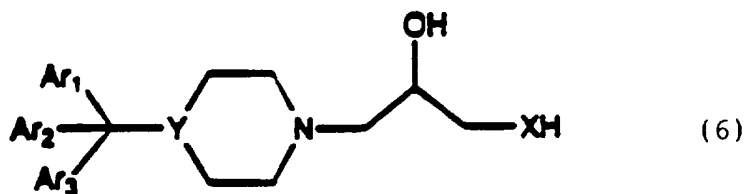
jossa X on S, ja Y, Ar₁, Ar₂ ja Ar₃ tarkoittavat samaa kuin edellä, tai

b) yhdiste, jonka kaava on



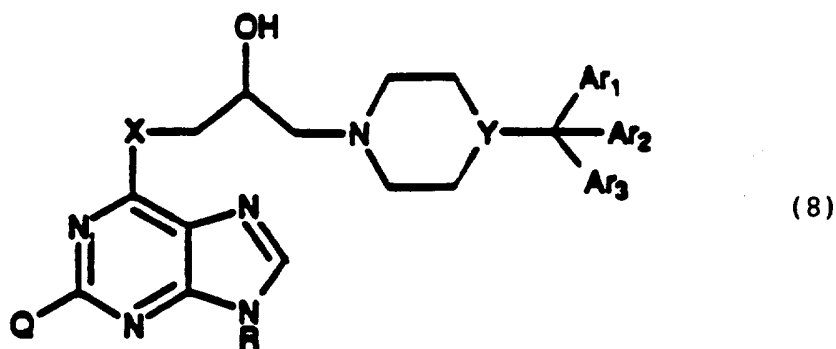
(5)

jossa L on sopiva lähtevä ryhmä, ja Q ja R tarkoittavat samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan substituoidun piperatsiiniyhdisteen kanssa, jonka kaava on

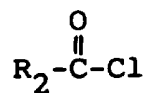


jossa X on NH, NR₁ tai O, ja Y, Ar₁, Ar₂ ja Ar₃ tarkoittavat samaa kuin edellä, tai

c) kun M on CHOCOR₂, saatetaan yhdiste, jonka kaava on

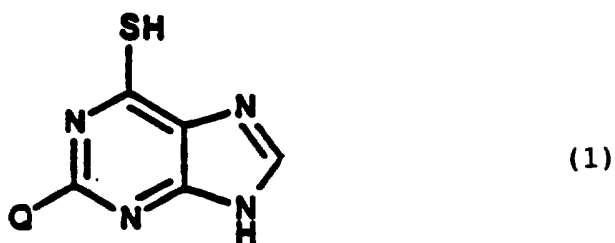


jossa X, Y, Q, R, Ar₁, Ar₂ ja Ar₃ tarkoittavat samaa kuin edellä, emäksen läsnä ollessa reagoimaan happokloridin kanssa, jonka kaava on

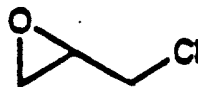


jossa R₂ on C₁-C₈-alempi alkyyli, fenyyli tai substituoitu fenyyli, jossa substituentti on C₁-C₄-alkoksi; tai kun M on CHOR₂, yhdisten kanssa, jonka kaava on R₂J, tai

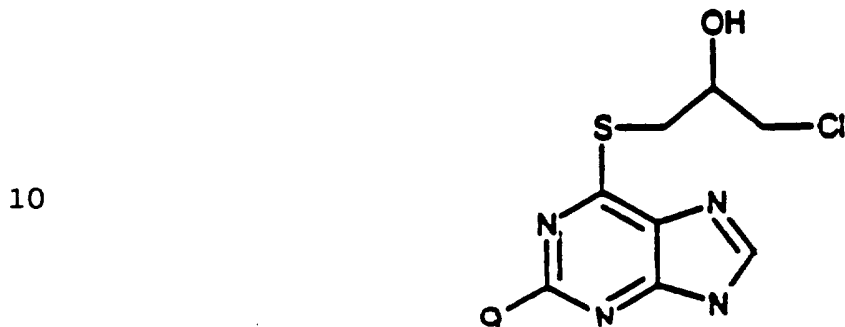
d) yhdiste, jonka kaava on



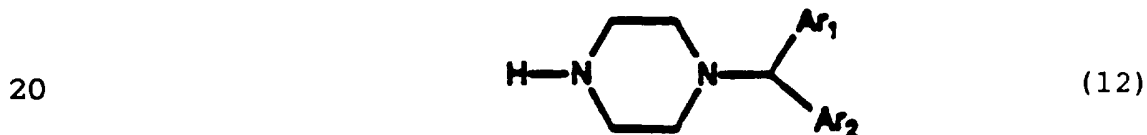
saatetaan reagoimaan kloorihydriinin kanssa, jonka kaava



5 jolloin muodostuu alkoholi, jonka kaava on



15 ja muodostunut tuote saatetaan reagoimaan bentshydryylipi-peratsiinin kanssa, jonka kaava on



(12)

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n-
n e t t u siitä, että X on S.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n-
n e t t u siitä, että X on O.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n-
n e t t u siitä, että X on NH tai NR_1 .

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n-
n e t t u siitä, että X on NH tai NR_1 , jossa R_1 on C_1 - C_4 -
alempi alkyyli, Y on N, M on CHOH, R on H ja Ar_1 ja Ar_2
kumpikin on fenyyli tai substituoitu fenyyli.

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n-
n e t t u siitä, että X on S, Y on N, M on CHOH, R on H,

Ar₁ ja Ar₂ kumpikin on fenyyli tai substituoitu fenyyli ja Ar₃ on H.

7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n-
n e t t u siitä, että X on O, Y on N, M on CHOH, R on H,
5 Ar₁ ja Ar₂ kumpikin on fenyyli tai substituoitu fenyyli ja
Ar₃ on H.

8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n-
n e t t u siitä, että valmistetaan yhdiste

6-[1-[1-[bis(4-fluorifenyyli)metyyli]piperatsin-4-
10 yyli]-2-hydroksi-3-propanyylitio]puriini;

(2S)-(+) -6-[1-[1-[bis(4-fluorifenyyli)metyyli]pi-
peratsin-4-yyli]-2-hydroksi-3-propanyylitio]puriini;

(2R)-(-) -6-[1-[1-[bis(4-fluorifenyyli)metyyli]pi-
peratsin-4-yyli]-2-hydroksi-3-propanyylitio]puriini;

15 6-[2-hydroksi-3-(1-(difenyylimetyyli)piperatsin-4-
yyli)propan-1-yyli]merkaptopuriini;

6-[1-[1-(bentsyyli)piperatsin-4-yyli]-2-hydroksi-
3-propanyylitio]puriinimonomalaatti;

6-[3-[4-(1,3-bentsodioksol-5-yyli)metyyli]piperat-
20 sin-4-yyli]-2-hydroksi-1-propyylitio]puriini;

6-[1-[1-(4-klooribentshydriyyli)]piperatsin-4-yyli]-
2-hydroksi-3-propanyylitio]puriini;

6-[1-[1-(trifenylimetyyli)piperatsin-4-yyli]-2-
hydroksi-3-propanyylitio]puriini;

25 6-[1-[1-[bis(4-fluorifenyyli)metyyli]piperatsin-4-
yyli]-2-(2,2,2-trimetyyliasetoksi)propanyylitio]puriini;

6-[1-[1-[bis(4-fluorifenyyli)metyyli]piperatsin-4-
yyli]-2-(3,4,5-trimetoksibentsoyylioksi)-3-propanyylitio]-
puriini;

30 6-[1-[1-[bis(4-fluorifenyyli)metyyli]piperatsin-4-
yyli]-3-propanyylitio]puriini;

6-[1-[4-[bis(4'-fluorifenyyli)metyleeni]-1-piperi-
dinyyli]-2-hydroksi-3-propanyylitio]puriini;

6-[1-[1-[bis(4-kloorifenyyli)metyyli]piperatsin-4-
35 yyli]-2-hydroksi-3-propanyylitio]puriini;

6-kloori-[3-[4-[bis(4-fluorifenyyli)metyyli]piperatsin-1-yyli]-2-hydroksipropoksi]-9-(tetrahydropyran-2-yyli)puriini;

5 6-[3-[4-bis(4-fluorifenyyli)metyyli]piperatsin-1-yyli]-2-hydroksipuriini;

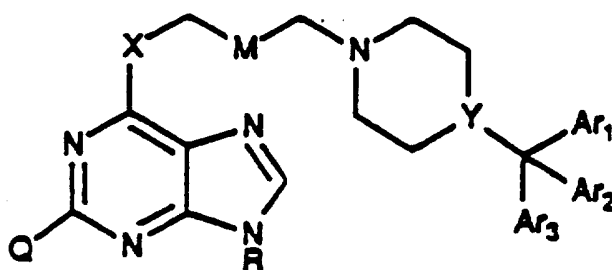
6-[3-[4-difenyylimetyyli]piperatsin-1-yyli]-2-hydroksipropoksi]-9-(tetrahydro-2-pyranyyli)puriini tai

6-[3-[4-difenyylimetyyli]piperatsin-1-yyli]-2-hydroksipropoksi]puriini.

10 9. Patenttivaatimuksen 1 kohdan a) tai b) mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että emäs on trietyyliamiini.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av en terapeutiskt användbar 6-substituerad purinylpiperazinförening med formeln



vari X är S, O, NH eller NR_1 , vari R_1 är C_1 - C_4 -lägre alkyl;
M är CH_2 , CHOH , CHOCOR_2 eller CHOR_2 , vari R_2 är en rakkedad eller förgrenad C_1 - C_8 -lägre alkyl, fenyl eller substituerad fenyl, vari substituenten är C_1 - C_4 -lägre alkoxi;

Y är N, eller C=;

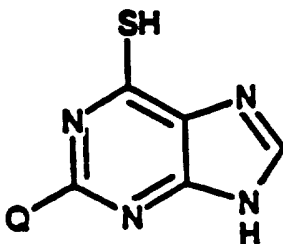
Ar_1 och Ar_2 kan båda självständigt beteckna väte, fenyl eller substituerad fenyl, varvid substituenten är CF_3 eller halogen, och Ar_3 är väte eller fenyl;

R är H, C_1 - C_4 -lägre alkyl eller tetrahydropyranyl;

Q är väte, halogen, amino eller C_1 - C_4 -alkyl;

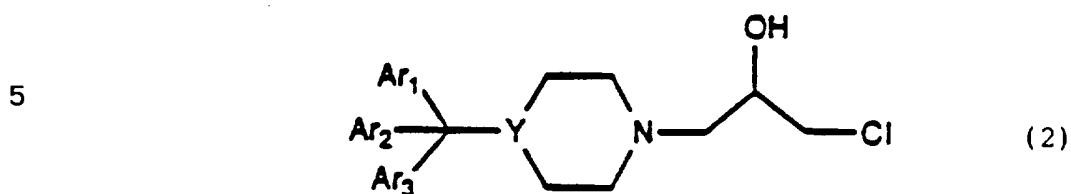
och för framställning av dess optiskt aktiva isomerer, förutsatt att åtminstone en av grupperna Ar_1 , Ar_2 och Ar_3 är fenyl och i det fall att Y är C=, så är endast Ar_1 och Ar_2 närvarande, k ä n n e t e c k n a t d ä r a v , a t t

a) en förening med formeln

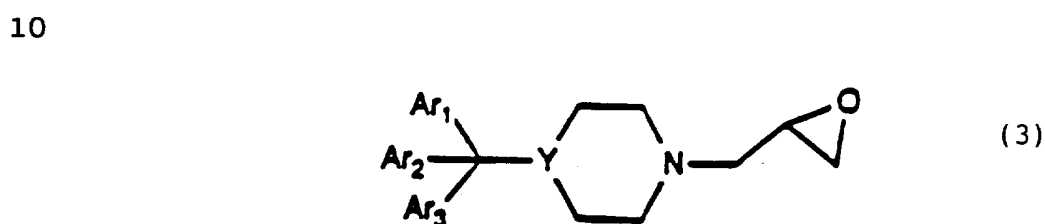


(1)

bringas i närvaro av en bas att reagera med en piperazinförening med formeln

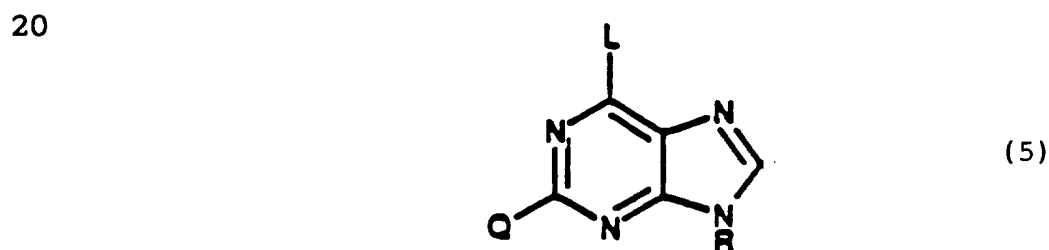


eller

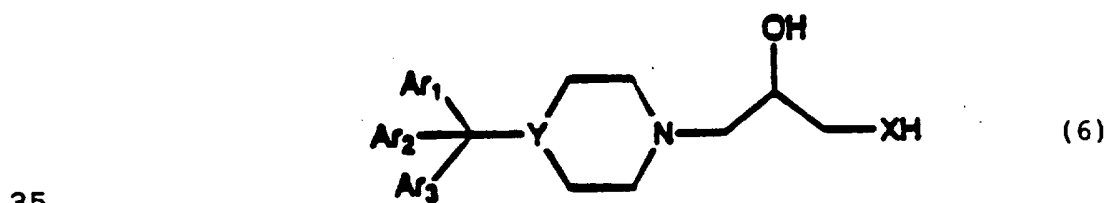


15
vari X är S, och Y, Ar₁, Ar₂ och Ar₃ betecknar samma som ovan, eller

b) en förening med formeln

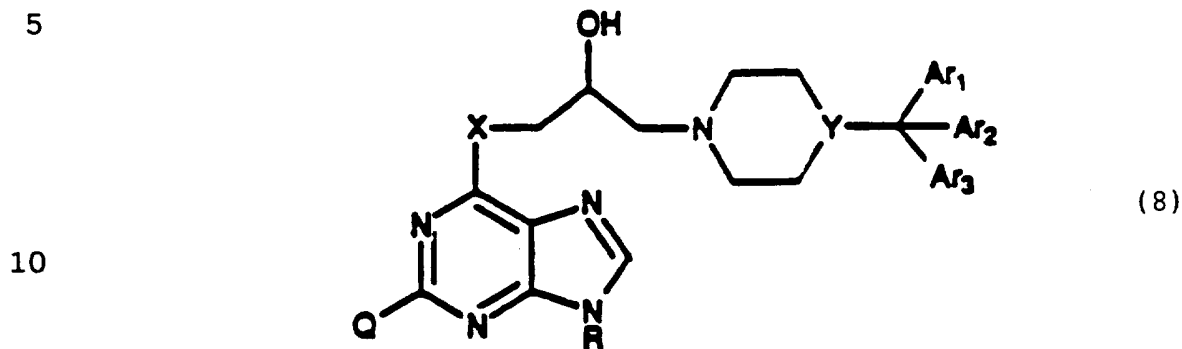


25
vari L är en lämplig avgående grupp, och Q och R betecknar samma som ovan, bringas att reagera med en substituerad piperazinförening med formeln

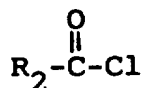


vari X är NH, NR₁ eller O, och Y, Ar₁, Ar₂ och Ar₃ betecknar samma som ovan, eller

c) då M är CHOCOR₂, bringas en förening med formeln

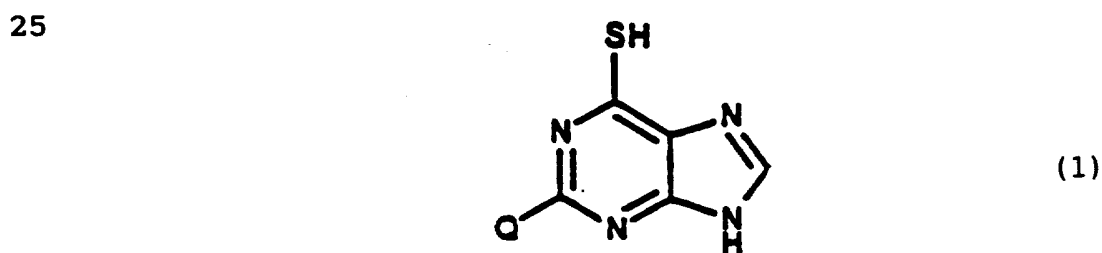


15 vari X, Y, Q, R, Ar₁, Ar₂ och Ar₃ betecknar samma som ovan, i närvaro av en bas att reagera med en syraklorid med formeln

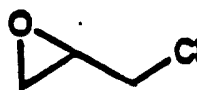


25 vari R₂ är C₁-C₈-lägre alkyl, fenyl eller **substituerad** fenyl, vari substituenten är C₁-C₄-alkoxi; eller då M är CHOR₂, med en förening med formeln R₂J, eller

d) en förening med formeln

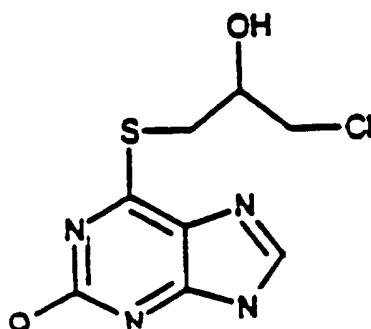


bringas att reagera med en klorhydrin med formeln



35 varvid bildas en alkohol med formeln

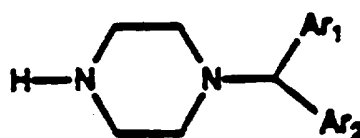
5



10

och den bildade produkten bringas att reagera med en bens-
hydrylpiperazin med formeln

15



(12)

2. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att X är S.

3. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att X är O.

4. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att X är NH eller NR₁.

5. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att X är NH eller NR₁, vari R₁ är C₁-
C₄-lägre alkyl, Y är N, M är CHOH, R är H, och Ar₁ och Ar₂
båda är fenyl eller substituerad fenyl.

6. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att X är S, Y är N, M är CHOH, R är
H, Ar₁ och Ar₂ båda är fenyl eller substituerad fenyl och
Ar₃ är H.

7. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att X är O, Y är N, M är CHOH, R är
H, Ar₁ och Ar₂ båda är fenyl eller substituerad fenyl och
Ar₃ är H.

8. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man framställer föreningen

6-[1-[1-[bis(4-fluorfenyl)metyl]piperazin-4-yl]-2-
hydroxi-3-propanyltio]purin;

5 (2S)-(+)-6-[1-[1-[bis(4-fluorfenyl)metyl]piperazin-
4-yl]-2-hydroxi-3-propanyltio]purin;

(2R)-(-)-6-[1-[1-[bis(4-fluorfenyl)metyl]piperazin-
4-yl]-2-hydroxi-3-propanyltio]purin;

6-[2-hydroxi-3-(1-(difenylmetyl)piperazin-4-yl)-
10 propan-1-yl]merkaptopurin;

6-[1-[1-(bensyl)piperazin-4-yl]-2-hydroxi-3-propan-
yltio]purinmonomalonat;

6-[3-[4-(1,3-bensodioxol-5-yl)metyl]piperazin-4-
yl]-2-hydroxi-1-propyltio]purin;

15 6-[1-[1-(4-klorbenshydryl)]piperazin-4-yl]-2-hyd-
roxi-3-propanyltio]purin;

6-[1-[1-(trifenylmetyl)piperazin-4-yl]-2-hydroxi-
3-propanyltio]purin;

6-[1-[1-[bis(4-fluorfenyl)metyl]piperazin-4-yl]-2-
20 (2,2,2-trimetylacetoxi)propanyltio]purin;

6-[1-[1-[bis(4-fluorfenyl)metyl]piperazin-4-yl]-2-
(3,4,5-trimetoxibensoyloxi)-3-propanyltio]purin;

6-[1-[1-[bis(4-fluorfenyl)metyl]piperazin-4-yl]-3-
propanyltio]purin;

25 6-[1-[4-[bis(4'-fluorfenyl)metylen]-1-piperidiny]-
2-hydroxi-3-propanyltio]purin;

6-[1-[1-[bis(4-klorfenyl)metyl]piperazin-4-yl]-2-
hydroxi-3-propanyltio]purin;

6-klor-[3-[4-[bis(4-fluorfenyl)metyl]piperazin-1-
30 yl]-2-hydroxi-propoxi]-9-(tetrahydropyran-2-yl)purin;

6-[3-[4-bis(4-fluorfenyl)metyl]piperazin-1-yl]-2-
hydroxi-purin;

6-[3-[4-difenylmetyl]piperazin-1-yl]-2-hydroxi-pro-
poxi]-9-(tetrahydro-2-pyranyl)purin eller

35 6-[3-[4-difenylmetyl]piperazin-1-yl]-2-hydroxi-pro-
poxi]purin.

9. Förfarande enligt patentkrav 1 punkt a) eller b)
k ä n n e t e c k n a t därav, att basen är trietylamin.