

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 973416 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **973416**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 211/58 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 409/06 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **01.02.1996**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **20.08.1997**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **20.08.1997**

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

(86) Kansainvälinen hakemus - **01.02.1996 PCT/US1996/000824**
Internationell ansökan - International
application

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

21.02.1995 US 391901 06.06.1995 US 472067

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Bristol-Myers Squibb Company, Lawrenceville-Princeton Road, Princeton, NJ 08543-4000, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

- 1 •Wetterau, II, John R., USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
- 2 •Sharp, Daru Young, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
- 3 •Gregg, Richard E., USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
- 4 •Biller, Scott A., USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
- 5 •Dickson, John A., USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
- 6 •Lawrence, R. Michael, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
- 7 •Magnin, David R., USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
- 8 •Poss, Michael A., Lawrenceville, NJ 08648, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
- 9 •Robl, Jeffrey A., Newtown, PA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
- 10 •Sulsky, Richard B., USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
- 11 •Tino, Joseph A., USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
- 12 •Lawson, John E., USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
- 13 •Holava, Henry M., USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
- 14 •Partyka, Richard A., USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Mikrosomaalisen triglyseridin siirtäjäproteiinin inhibiittoreita ja me netelmä

Inhibitorer av mikrosomal triglycerid transferasprotein och förfarande

Mikrosomaalisen triglyseridin siirtäjäproteiinin inhibiittoreita ja menetelmä

Tämä keksintö koskee uusia yhdisteitä, jotka inhiboivat mikrosomaalista triglyseridin siirtäjäproteiinia, ja sellaisia yhdisteitä käyttäviä menetelmiä seerumin lipiditasojen laskemiseksi ja ateroskleroosin hoitamiseksi.

Mikrosomaalinen triglyseridin siirtäjäproteiini (MTP) katalysoi triglyseridin (TG), kolesteryyliesterin (CE) ja fosfatidyylikoliinin (PC) siirtoa pienten yksikerosisten vesikkeleiden (SUV) välillä. Wetterau & Zilvermit, Chem. Phys. Lipids 38, 205-22 (1985). Kun siirtonopeudet ilmaistaan sen donorilipidin prosenttiosuutena, joka siirretään tiettyssä ajassa, käy ilmi että MTP siirtää selvästi etusijassa neutraaleja lipidejä (TG ja CE) fosfolipideihin verrattuna. Naudan maksasta peräisin oleva proteiini on eristetty ja karakterisoitu. Wetterau & Zilvermit, Chem. Phys. Lipids 38, 205-22 (1985). Puhdistetun proteiinin polyakryyliamidigeelielektroforeesi (PAGE) -analyysi viittaa siihen, että siirtäjäproteiini on kahden sellaisen alayksikön kompleksi, joiden näennäiset molekyylipainot ovat 58 000 ja 88 000, koska läsnä oli yksittäinen juova, kun puhdistettua MTP:tä ajettiin elektroforeesissa ei-denaturoivissa oloissa, kun taas kaksi juovaa, näennäiset molekyylipainot 58 000 ja 88 000, tunnistettiin silloin kun elektroforeesi suoritettiin natriumdodekyyli-sulfaatin (SDS) läsnä ollessa. Näihin kahteen polypeptidiin viitataan tästedes nimillä 58 kDa ja vastaavasti 88 kDa, tai MTP:n 58 kDa:n ja vastaavasti 88 kDa:n komponentti, tai MTP:n molekyylipainoltaan pieni alayksikkö ja vastaavasti molekyylipainoltaan suuri alayksikkö.

Naudan MTP:n molekyylipainoltaan 58 000:n komponentin karakterisointi viittaa siihen, että se on aikaisemmin karakterisoitu monitoimintainen proteiini, proteiinidisulfidi-isomeraasi (PDI). Wetterau ym., J. Biol. Chem.

265, 9800-7 (1990). PDI:n läsnäoloa siirtäjäproteiinissa
 tukevat todisteet, jotka osoittavat että 1) naudan MTP:n
 58 000 kDa:n komponentin aminoterminaaliset 25 aminohappoa
 ovat identtiset naudan PDI:n aminoterminaalisten 25 amino-
 5 hapon kanssa, ja 2) naudan MTP:ssä ilmeni disulfidi-isome-
 raasiaktiivisuutta sen jälkeen kun 58 kDa - 88 kDa -prote-
 iinikompleksi oli dissosioitunut. Lisäksi ne vasta-aineet,
 jotka oli tuotettu naudan PDI:tä vastaan, jolla proteiini-
 nilla ei itsessään ole TG:n siirtäjä-aktiivisuutta, kyke-
 10 nivät immunopresipitoimaan naudan TG:n siirtäjä-aktiivi-
 suuden liuoksesta, joka sisälsi puhdistettua naudan
 MTP:tä.

PDI:llä on normaalisti rooli vasta tuotettujen di-
 sulfididisidoksellisten proteiinien laskostumisessa ja koko-
 15 amisessa endoplasmisen retikulumin lumenissa. Bulleid &
 Freedman, Nature 335, 649-51 (1988). Se katalysoi kysteiini-
 tähteiden asianmukaisen pariutumisen disulfididisidoksik-
 si, ja näin katalysoi disulfididisidoksellisten proteiinien
 asianmukaista laskostumista. Lisäksi PDI:n on raportoitu
 20 olevan identtinen ihmisen prolyyli-4-hydroksylaasin beeta-
 alayksikön kanssa. Koivu ym. J. Biol. Chem. 262, 6447-9
 (1987). PDI:n rooli naudan siirtäjäproteiinissa ei ole
 selvä. Se vaikuttaa olevan todellakin oleellinen siirtäjä-
 proteiinin komponentti, koska PDI:n dissosioituminen nau-
 25 dan MTP:n 88 kDa:n komponentista joko alhaisilla denatu-
 roivan aineen konsentraatioilla (guanidiini-HCl), kao-
 trooppisella aineella (natriumperkloraatti) tai ei-denatu-
 roivalla detergentillä (oktyyyliglukosidi) johtaa siirtäjä-
 aktiivisuuden katoamiseen. Wetterau ym., Biochemistry 30,
 30 9728-35 (1991). Eristetyllä naudan PDI:llä ei ole ilmeistä
 lipidin siirtäjä-aktiivisuutta, mikä viittaa siihen että
 joko 88 kDa:n polypeptidi on siirtäjäproteiini tai että se
 antaa siirtäjä-aktiivisuuden proteiinikompleksille.

MTP-aktiivisuuden jakautumista kudoksissa ja solun-
 35 sisäisesti on tutkittu rotissa. Wetterau & Zilversmit,

Biochem. Biophys. Acta 875, 610-7 (1986). Lipidinsiirtäjä-aktiivisuutta havaittiin maksassa ja suolistossa. Plasmas-
sa, aivoissa, sydämessä tai munuaisissa havaittiin vähän
tai ei lainkaan siirtäjä-aktiivisuutta. Maksan sisällä MTP
5 oli liukoinen proteiini, joka sijaitsi mikrosomifraktion
lumenissa. Sileissä ja karkeissa mikrosomeissa havaittiin
arviolta yhtä suuret konsentraatiot.

Abetalipoproteinemia on autosomaalinen resessiivinen tauti, jolle on luonteenomaista sellaisten plasman
10 lipoproteiinien poissaolo käytännössä, jotka sisältävät
apolipoproteiini B:tä (apoB). Kane ja Havel teoksessa The
Metabolic Basis of Inherited Disease, 6. laitos, 1139-64
(1989). Plasman TG-tasot voivat olla niinkin alhaisia kuin
joitakin milligrammoja/dl, ja ne eivät nouse rasvan naut-
15 timisen jälkeen. Plasman kolesterolitasot ovat usein vain
20 - 45 mg/dl. Nämä epänormaaliudet johtuvat geenivirhees-
tä "very low density" -lipoproteiinien (VLDL) kokoamisessa
ja/tai erittymisessä maksassa ja suoliston kylomikroneis-
sa. Tämän virheen molekyylitason perustaa ei ole aikaisem-
20 min määritetty. Tutkituissa kohteissa triglyseridi-, fos-
folipidi- ja kolesterolisynteesi vaikuttaa normaalilta.
Ruumiinavauksessa kohteilla ei ole ateroskleroosia. Schae-
fer ym., Clin. Chem. 34, B9-12 (1988). KytKentä apoB-gee-
nin ja abetalipoproteinemian välillä on suljettu pois
25 useissa perheissä. Talmud ym., J. Clin. Invest. 82, 1803-
6 (1988) ja Huang ym., Am. J. Hum. Genet. 46, 1141-8
(1990).

Henkilöitä, joilla on abetalipoproteinemia, vaivaa-
vat moninaiset sairaudet. Kane ja Havel, edellä. Henki-
30 löillä on rasvan imeytymishäiriö ja TG:n kasautumista en-
terosyyteissään ja hepatosyyteissään. TG-pitoisten plasman
lipoproteiinien poissaolon vuoksi rasvaliukoisten vitamiinien,
kuten E-vitamiinin, siirtymisessä on vikaa. Tämä
johtaa erytrosyyttien akantosytoosiin, selkädin- ja pik-
35 kuaivoataksiaan jossa selkäytimen takajuosteen laitaosa ja

gracilis-lihas ("gracilis") degeneroituvat, perifeeraaliseen neuropatiaan, degeneroivaan pigmentaariseen retinopatiaan, ja keroidiseen myopatiaan. Sellaisten henkilöiden hoito, joilla on abetalipoproteinemia, käsittää rasvan nauttimisen rajoittamisen ruokavaliolla ja ruokavalion täydentämisen A-, E- ja K-vitamiineilla.

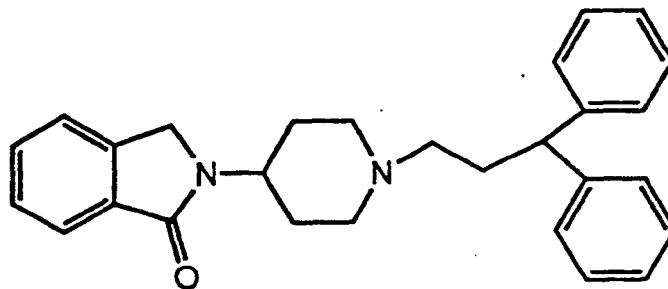
In vitro MTP katalysoi lipidimolekyylien siirtämisen fosfolipidimembraanien välillä. Sillä on oletettavasti samanlainen rooli in vivo ja täten sillä on jokin rooli lipidimetaboliassa. MTP:n solunsisäinen (mikrosomifraktion lumen) ja kudusjakautuminen (maks ja suolisto) on johtanut spekulatioon, että sillä on rooli plasman lipoproteiinien kokoamisessa, koska nämä ovat plasman lipoproteiinien kokoamispaikkoja. Wetterau & Zilversmit, Biochem. Biophys. Acta 875, 610-7 (1986). MTP:n kyky katalysoida TG:n siirtymistä membraanien välillä sopii yhteen tämän hypoteesin kanssa, ja viittaa siihen että MTP mahdollisesti katalysoi TG:n siirtymistä sen tuotantokohdasta, endoplasmisen retikulumin (ER) membraanista, ER:n lumenissa syntyviin lipoproteiinipartikkeleihin.

Olofsson ja kollegat ovat tutkineet lipoproteiinin kokoamista HepG2-soluissa. Bostrom ym., J. Biol. Chem. 263, 4434-42 (1988). Heidän tuloksensa viittaavat siihen, että pienet esiastelipoproteiinit muuttuvat ajan mittaan isommiksi. Tämä olisi yhteensopivaa sen kanssa, että lipidimolekyylit lisätään tai siirretään syntyviin lipoproteiineihin samalla kun niitä kootaan. MTP:llä voi olla rooli tässä prosessissa. Tätä hypoteesia tuki se, että Howell ja Palade, J. Cell Biol. 92, 833-45 (1982), eristivät syntyviä lipoproteiineja rotan maksan Golgi-fraktiosta. Läsne oli kirjo erikokoisia partikkeleita, joiden lipidi- ja proteiinikoostumukset vaihtelivat. Havaittiin partikkeleita, jotka olivat tiheydeltään "high density" -lipoproteiineja (HDL), ja silti sisälsivät apoB:tä. Higgins ja Hutson, J. Lipid Res. 25, 1295-1305 (1984) raportoivat

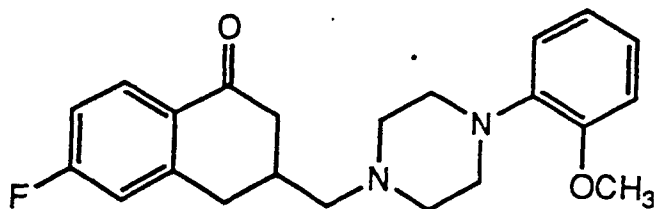
että Golgista eristetyt lipoproteiinit olivat jatkuvasti isompia kuin endoplasmisesta retikulumista eristetyt, mikä viittasi jälleen siihen että lipoproteiinien kokoaminen on progressiivinen tapahtuma.

Hiljattaiset raportit (Science, Vol. 258, sivu 999, 1992; D. Sharp ym., Nature, Vol. 365, sivu 65, 1993) osoittavat, että abetalipoproteinemian aiheuttava vika on MTP-geenissä ja tämän johdosta MTP-proteiinissa. Yksilöillä, joilla on abetalipoproteinemia, ei ole MTP-aktiivisuutta, mikä johtuu mutaatioista MTP-geenissä, joista jokin on karakterisoitu. Nämä tulokset viittaavat siihen, että MTP vaaditaan sellaisten apoB:tä sisältävien lipoproteiinien synteysiin, kuten VLDL, LDL:n esiastemuoto. Täten seuraa se, että MTP:n inhibiittorit inhiboisivat VLDL:n ja LDL:n synteysiä, täten laskien VLDL-tasoja, LDL-tasoja, kolesterolitasoja ja triglyseriditasoja eläimissä ja ihmisessä.

CA-patenttihakemus nro 2 091 102, julkaistu 2. maaliskuuta 1994 (vastaa US-patenttihakemusta nro 117 362, pantu vireille 3. huhtikuuta 1993 (tiedosto DC21b)) raportoi MTP-inhibiittoreita, jotka estävät myös apoB:tä sisältävien lipoproteiinien tuotannon ihmisen maksasolulinjassa (HepG2-solut). Tämä tarjoaa jatkotukea ehdotukselle, että MTP-inhibiittori alentaisi apoB:tä sisältävän lipoproteiinin ja lipidin tasoja in vivo. Tämä CA-patenttihakemus esittää menetelmän, jolla voidaan tunnistaa MTP-inhibiittoreita

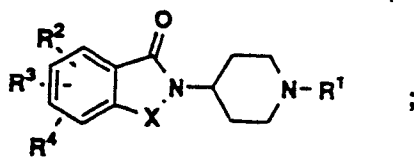


jolla on nimi 2-[1-(3,3-difenyylipropyyli)-4-piperidinyyli]-2,3-dihydro-3-okso-1H-isoindolihydrokloridi ja



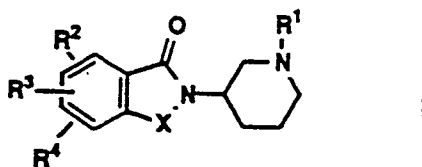
jolla on nimi 1-[3-(6-fluori-1-tetralanyyli)metyyli]-4-O-metoksifenyyli-piperatsiini

Tämän keksinnön mukaisesti tarjotaan uusia yhdisteitä, jotka ovat MTP:n inhibiittoreita ja joilla on kaava



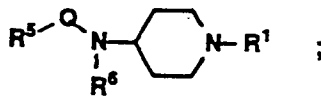
tai

Ii



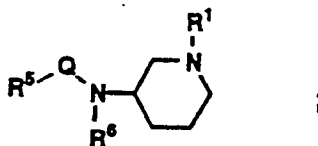
tai

II



tai

IIIi



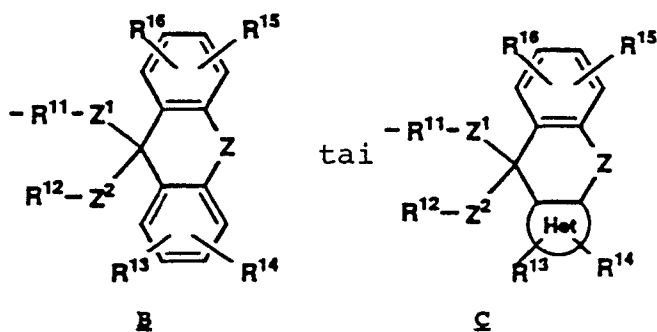
jossa Q on $-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-$ tai $-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{S}}}-$;

5 X on: CHR^8 , $-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-$, $-\underset{\text{R}^9}{\text{CH}}-\underset{\text{R}^{10}}{\text{CH}}-$ tai $-\underset{\text{R}^9}{\text{C}}=\underset{\text{R}^{10}}{\text{C}}-$;

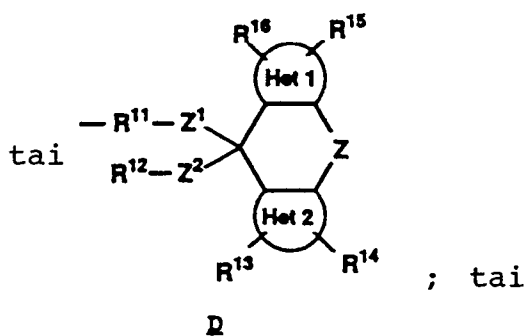
R^8 , R^9 ja R^{10} ovat toisistaan riippumatta vety, al-
kyyli, alkenyyli, alkynyyli, aryyli, aryylialkyyli, hete-
10 roaryyli, heteroaryylialkyyli, sykloalkyyli tai sykloalk-
yylialkyyli,

R^1 on fluorenyylityyppinen ryhmä, jolla on kaava

15



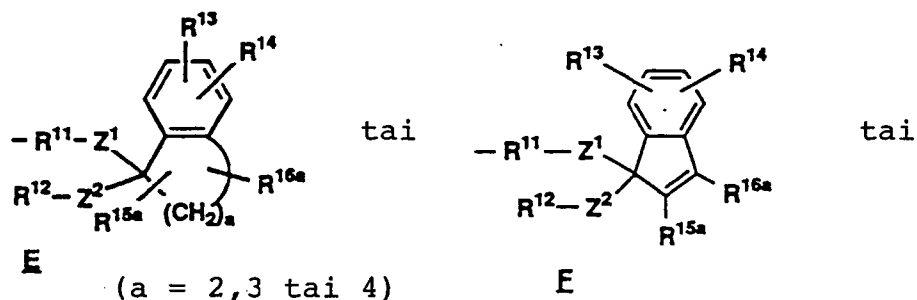
20



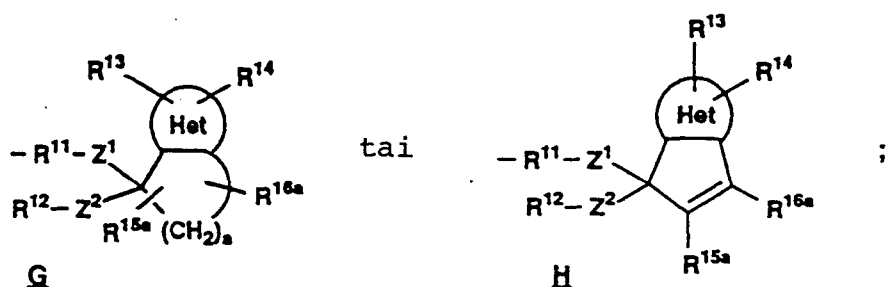
25

R^1 on indenyyliityyppinen ryhmä, jolla on rakenne

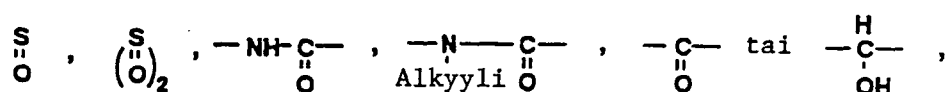
30



35



10 Z^1 ja Z^2 ovat samoja tai erilaisia ja ovat toisis-
taan riippumatta sidos, O, S,

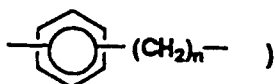


sillä varauksella että mitä tulee B:hen, ainakin
yksi Z^1 :stä ja Z^2 :sta on muu kuin sidos,

15 R^{11} on sidos, alkyleeni, alkenyleeni tai alkynyleeni
jossa on jopa 10 hiiliatomia, aryleeni (esimerkiksi

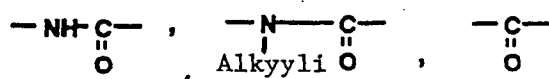


20 tai seka-aryleeni-alkyleeni (esimerkiksi



jossa n on 1 - 6,

25 R^{12} on vety, alkyyli, alkenyyli, aryyli, halogeeni-
alkyyli, trihalogeenialkyyli, trihalogeenialkyylialkyyli,
heteroaryyli, heteroaryylialkyyli, aryylialkyyli, aryyli-
alkenyyli, sykloalkyyli, aryylioksi, alkoksi, aryylialkok-
si tai sykloalkyylialkyyli, sillä varauksella että 1) kun
30 R^{12} on H, aryylioksi, alkoksi tai aryylialkoksi, niin Z^2 on



35 ja 2) kun Z^2 on sidos, R^{12} ei voi olla heteroaryyli
tai heteroaryylialkyyli,

Z on sidos, O, S, N-alkyyli, N-aryyli tai alkyleeni tai alkenyleeni jossa on 1 - 5 hiiliatomia,

R¹³, R¹⁴, R¹⁵ ja R¹⁶ ovat toisistaan riippumatta ve-
ty, alkyyli, halogeeni, halogeenialkyyli, aryyli, sykloal-
kyyli, sykloheteroalkyyli, alkenyyli, alkynyyli, hydroksi,
alkoksi, nitro, amino, tio, alkyylisulfonyyli, aryyli-
sulfonyyli, alkyylitio, aryylitio, aminokarbonyyli, alkyyli-
karbonyylioksi, aryylikarbonyyliamino, alkyyliekarbonyyli-
amino, aryylialkyyli, heteroaryyli, heteroaryylialkyyli
tai aryylioksi,

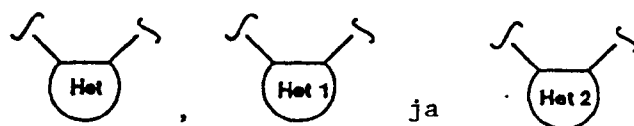
R^{15a} ja R^{16a} ovat toisistaan riippumatta mikä tahansa R¹⁵- tai R¹⁶-ryhmistä paitsi hydroksi, nitro, amino tai tio,

R^2 , R^3 , R^4 ovat toisistaan riippumatta vety, halo-
geeni, alkyyli, alkenyyli, alkoksi, aryylioksi, aryyli,
aryylialkyyli, alkyylimerkapto, aryyliimerkapto, sykloal-
kyyli, sykloalkyylialkyyli, heteroaryyli, heteroaryylial-
kyyli, hydroksi tai haloqeenialkyyli,

R⁵ on alkyyli, alkenyyli, alkynyyli, aryyli, alkoksi, aryylioksi, aryylialkoksi, heteroaryyli, aryylialkyyli, heteroaryylialkyyli, sykloalkyyli, sykloheteroalkyyli, heteroaryylioksi, sykloalkyylialkyyli, polysykloalkyyli, polysykloalkyylialkyyli, sykloalkenyyli, sykloalkenyylialkyyli, polysykloalkenyyli, polysykloalkenyylialkyyli, heteroaryylikarbonyyli, amino, alkyyliamino, aryyliamino, heteroaryyliamino, sykloalkyylioksi, sykloalkyyliamino, kaikki R⁵-substituentit ja R⁶-substituentit (jotka esitetään tässä jäljempänä) jotka ovat mahdollisesti substituoituja saatavilla olevien hiiliatomien kautta 1:llä, 2:lla, 3:lla tai 4:llä ryhmällä, jotka voivat olla vety, halogeeni, alkyyli, halogeenialkyyli, alkoksi, halogeenialkoksi, alkenyyli, alkynyyli, sykloalkyyli, sykloalkyylialkyyli, sykloheteroalkyyli, sykloheteroalkyylialkyyli, aryyli, heteroaryyli, aryylialkyyli, aryyliisykloalkyyli, aryylialkenyyli, aryylialkynyyli, aryylioksi, aryylioksi-

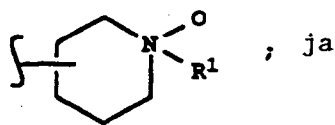
alkyyli, aryylialkoksi, aryyliatso, heteroaryyliokso, heteroaryylialkyyli, heteroaryylialkenyyli, heteroaryylioksi, hydroksi, nitro, syaani, amino, substituoitu amino (jossa amino käsittää 1 tai 2 substituenttia jotka ovat
 5 alkyyli, aryyli tai heteroaryyli, tai mitkä tahansa määrittelyissä mainitut muut aryyliyhdisteet), tioli, alkyylitio, aryylitio, heteroaryylitio, aryylitioalkyyli, alkyylikarbonyyli, aryylikarbonyyli, aryyliaminokarbonyyli, alkoksikarbonyyli, aminokarbonyyli, alkynyyliaaminokarbonyyli,
 10 alkyyliaaminokarbonyyli, alkenyyliaminokarbonyyli, alkyylikarbonyylioksi, aryylikarbonyylioksi, alkyylikarbonyyliamino, aryylikarbonyyliamino, aryylisulfinyyli, aryylisulfinyylialkyyli, aryylisulfonyyli, alkyylisulfonyyli, aryylisulfonyyliamino, heteroaryylisulfonyyliamino, heteroaryylisulfinyyli, heteroaryylitio, heteroaryylisulfonyyli tai alkyylisulfinyyli. Siellä missä R^5 on fenyyli, aryyli, heteroaryyli tai sykloalkyyli; tämä ryhmä sisältää edullisesti hydrofobisen ortoasemassa olevan substituentin kuten alkyyli, halogeenialkyyli (jossa on jopa 5 halogeeniryhmää), alkoksi, halogeenialkoksi (jossa on jopa 5 halogeeniryhmää), aryyli, aryylioksi tai aryylialkyyli;

R^6 on vety tai C_{1-4} -alkyyli tai C_{1-4} -alkenyyli;



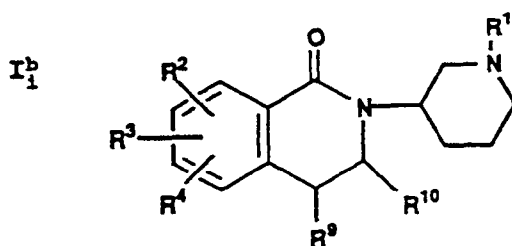
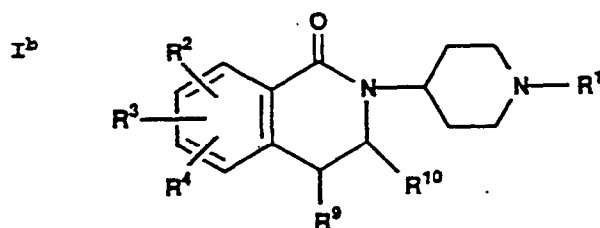
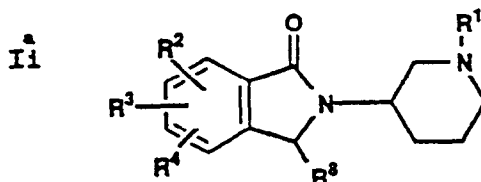
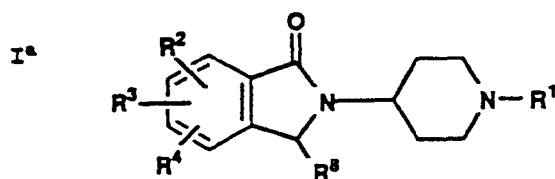
ovat samat tai erilaisia ja ne ovat toisistaan riippumatta heteroaryyli joka sisältää 5- tai 6-renkaisia jäseniä, ja

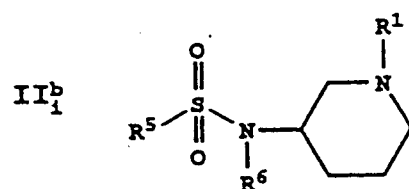
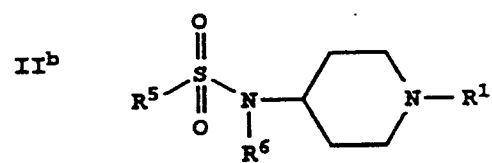
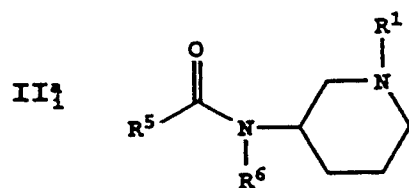
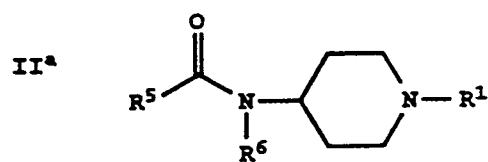
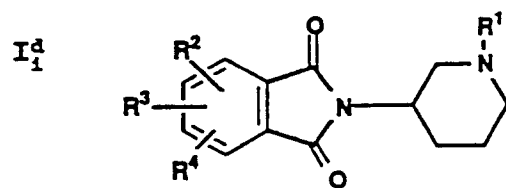
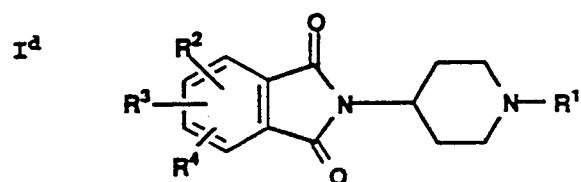
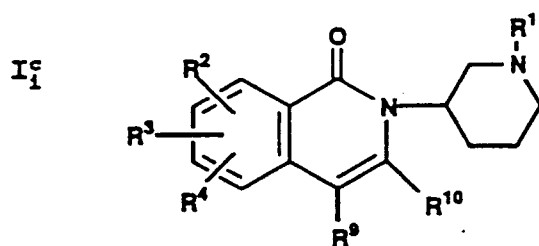
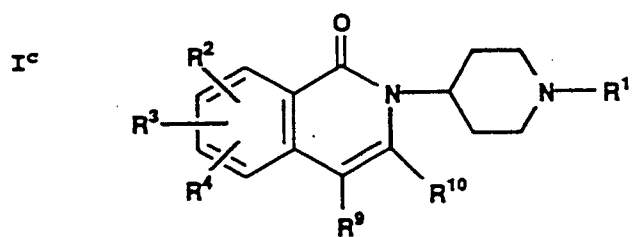
30 sisältäen yhdisteiden, joilla on kaavat I, Ii, II ja IIi, N-oksidit, se on:



mukaan lukien näiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat, kuten alkalimetallisuolat, kuten litium-, natrium- tai kaliumsuolat, maa-alkalimetallisuolat kuten kalsium- tai magnesiumsuolat, samoin kuin sinkki tai alumiini ja muut kationit kuten ammonium, koliini, dietanoliamiini, etyleenidiamiini, t-butyylimiamiini, t-oktyylimiamiini, dehydroabietyylimiamiini, samoin kuin farmaseuttisesti hyväksyttävät anionit kuten kloridi, bromidi, jodidi, tartraatti, asetaatti, metaanisulfonaatti, maleaatti, sukkinaatti, glutaraatti, ja sellaisten luonnossa esiintyvien aminohap-
 5 pojen suolat kuten arginiini, lyysiini, alaniini ja vastaavat, ja näiden esilääke-esterit.

Niinpä keksinnön mukaiset yhdisteet, joilla on kaava I ja II, käsittävät yhdisteet joilla on kaava





Lisäksi, tämän keksinnön mukaisesti, tarjotaan sellainen menetelmä jolla voidaan estää, inhiboida tai hoitaa ateroskleroosia, haimatulehdusta tai liikalihavuutta, jolle on tunnusmerkillistä että yhdiste, jolla on kaava I, Ii, II tai Iii, joka on tässä edellä määritelty, annetaan määränä joka vähentää mikrosomaalisen triglyseridin siirtäjäproteiinin aktiivisuutta.

Lisäksi, tämän keksinnön mukaisesti, tarjotaan menetelmä seerumin lipiditasojen, kolesterolin ja/tai triglyseridien alentamiseksi, tai hyperlipemian, hyperlipidemian, hyperlipoproteinemian, hyperkolesterolemian ja/tai hypertriglyseridemian hoitamiseksi, jolle on tunnusmerkillistä että yhdiste, jolla on kaava I, Ii, II tai Iii, joka on tässä edellä määritelty, annetaan määränä joka vähentää mikrosomaalisen triglyseridin siirtäjäproteiinin aktiivisuutta.

Seuraavia määritelmiä käytetään termeistä joita käytetään kautta koko tämän patenttihakemuksen, ellei toisin rajoiteta tietyissä tapauksissa.

Termi "MTP" viittaa polypeptidi- tai proteiinikompleksiin joka 1) jos se on hankittu eliöstä (esim. naudoista, ihmisistä jne.) voidaan eristää homogenisoidun kudoksen mikrosomifraktiosta, ja 2) stimuloi triglyseridien, kolesteroliesterien tai fosfolipidien siirtymistä synteettisistä fosfolipidivesikkeleistä, membraaneista tai lipoproteiineista synteettisiin vesikkeleihin, membraaneihin tai lipoproteiineihin, ja joka on eri kuin kolesteroliesterin siirtäjäproteiini (Drayna ym., Nature 327, 632-634 (1987)) jolla on mahdollisesti vastaavia katalyyttisiä ominaisuuksia, Tämän keksinnön mukaisten MTP-molekyylien ei kuitenkaan tarvitse olla katalyyttisesti aktiivisia. Esimerkiksi katalyyttisesti inaktiivinen MTP tai sen fragmentit ovat mahdollisesti hyödyllisiä tuotettaessa proteiiniin kohdistuvia vasta-aineita.

Ilmaus ateroskleroosin "stabilointi" tässä patenttihakemuksessa käytettynä viittaa siihen että hidastetaan uusien ateroskleroottisten leesioiden kehittymistä ja/tai inhiboidaan niiden muodostumista.

5 Ilmaus ateroskleroosin "regression aiheuttaminen" tässä patenttihakemuksessa käytettynä viittaa ateroskleroottisten leesioiden pienentämiseen ja/tai eliminoimiseen.

10 Ellei toisin ilmaista, termi "alempi alkyyli", "alkyyli" tai "alk" tässä käytettynä yksinään tai osana toista ryhmää käsittää sekä suoraketjuiset että haarautuneet hiilivedyt, jotka sisältävät 1 - 40 hiiltä, edullisesti 1 - 20 hiiltä, edullisemmin 1 - 12 hiiltä, normaalissa ketjussa, kuten metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, 15 butyyli, t-butyyli, isobutyyli, pentyyli, heksyyli, isohexsyyli, heptyyli, 4,4-dimetyylipentyyli, oktyyli, 2,2,4-trimetyylipentyyli, nonyyli, dekyyli, undekyyli, dodekyyli, näiden erilaiset haarautuneet ketjuisomeerit, ja vastaavat, samoin kuin sellaiset ryhmät jotka sisältävät 1 - 20 4 substituenttia kuten halogeeni, esimerkiksi F, Br, Cl tai I tai CF₃, alkoksi, aryyli, aryylioksi, aryyli(aryyli) tai diaryyli, aryylialkyyli, aryylialkyylioksi, alkenyyli, sykloalkyyli, sykloalkyylialkyyli, sykloalkyylialkyylioksi, amino, hydroksi, asyyli, heteroaryyli, heteroaryylioksi, 25 heteroaryylialkyyli, heteroaryylialkoksi, aryylioksi-alkyyli, aryylioksiaryyli, alkyyliamido, alkanoyyliamino, aryylikarbonyyliamino, nitro, syaani, tioli, halogeenialkyyli, trihalogeenialkyyli ja/tai alkyyliitio, samoin kuin mikä tahansa muista substituentteista jotka on määritelty R⁵ 30 tai R⁶:lle.

35 Ellei toisin ilmaista, termi "sykloalkyyli" tässä käytettynä yksinään tai osana toista ryhmää käsittää tyydyttyneet tai osittain tyydyttymättömät (sisältäen 1 tai 2 kaksoissidosta) sykliset hiilivetyryhmät, jotka sisältävät 1 - 3 rengasta, mukaan lukien monosyklinen alkyyli,

bisyklinen alkyylili ja trisyklinen alkyylili, jotka sisältävät kaikkiaan 3 - 20 hiiltä jotka muodostavat renkaat, edullisesti 4 - 12 hiiltä, jotka muodostavat renkaan, ja jotka voivat olla fuusioituneita 1 - 2 aromaattiseen renkaaseen kuten on kuvattu aryyllille, jotka käsittävät syklopropyylin, syklobutyylin, syklopentyylin, sykloheksyylin, sykloheptyyliin, syklo-oktyyliin, syklodekyylin ja syklo-dodekyylin, sykloheksenyylin,



joista ryhmistä mitkä tahansa voivat olla mahdollisesti substituoituja 1 - 4 substituentilla kuten halogeeni, alkyylili, alkoksi, hydroksi, aryyli, aryylioksi, aryylialkyyli, sykloalkyyli, alkyylimido, alkanoyylimino, okso, asyyli, aryylikarboonyylimino, amino, nitro, syaani, tioli ja/tai alkyylitio, samoin kuin mikä tahansa muista substituen-teista jotka on kuvattu R^5 :lle ja R^6 :lle.

Termi "sykloalkenyyli" tässä käytettynä yksinään tai osana toista ryhmää viittaa syklisiin hiilivetyihin, jotka sisältävät 5 - 20 hiiltä, edullisesti 6 - 12 hiiltä, ja 1 tai 2 kaksoissidosta. Esimerkin omaisiin sykloalkenyyli-ryhmiin kuuluvat syklopentenyyli, sykloheksenyyli, sykloheptenyyli, syklo-oktenyyli, sykloheksadienyyli ja sykloheptadienyyli, jotka voivat olla mahdollisesti substituoituja kuten sykloalkyyllille on määritetty.

Termi "polysykloalkyyli" tässä määriteltynä yksin tai osana toista ryhmää viittaa silloitettuun multisykliiseen ryhmään, joka sisältää 5 - 20 hiiltä ja sisältää 0 - 3 siltaa, edullisesti 6 - 12 hiiltä ja 1 tai 2 siltaa. Esimerkinomaisiin polysykloalkyyli-ryhmiin kuuluvat [3.3.0]-bisyklo-oktanyyli, adamantanyyli, [2.2.1]-bisyklo-

heptanyyli, [2.2.2]-bisyklo-oktanyyli ja vastaavat, ja ne voivat olla mahdollisesti substituoituja kuten sykloalkyyllille on määritelty.

Termi "polysykloalkenyyli" tässä määriteltynä yksin
 5 tai osana toista ryhmää viittaa silloitettuun multisykli-
 seen ryhmään, joka sisältää 5 - 20 hiiltä ja sisältää 0 -
 3 siltaa ja sisältää 1 tai 2 kaksoissidosta, edullisesti
 6 - 12 hiiltä ja 1 tai 2 siltaa. Esimerkinomaisiin poly-
 sykloalkyyliiryhmiin kuuluvat [3.3.0]-bisyklo-oktenyyli,
 10 [2.2.1]-bisykloheptenyyli, [2.2.2]-bisyklo-oktenyyli ja
 vastaavat, ja ne voivat olla mahdollisesti substituoituja
 kuten sykloalkyyllille on määritelty.

Termi "aryyli" tai "Ar" tässä määriteltynä yksin
 tai osana toista ryhmää viittaa monosyklisiin ja bisykli-
 15 siin aromaattisiin ryhmiin, jotka sisältävät 6 - 10 hiiltä
 rengasosassa (kuten fenyyli tai naftyyli) ja ne voivat
 mahdollisesti sisältää 1 - 3 muuta rengasta, jotka on fuu-
 sioitu Ar:iin (kuten aryyli-, sykloalkyyli-, heteroaryyli-
 tai sykloheteroaryylirenkaita) ja ne voivat olla mahdolli-
 20 sesti substituoituja saatavilla olevien hiiliatomien väli-
 tyksellä 1, 2, 3 tai 4 ryhmällä jotka voivat olla vety,
 halogeeni, halogeenialkyyli, alkyyli, halogeenialkyyli,
 alkoksi, halogeenialkoksi, alkenyyli, trifluorimetyyli,
 trifluorimetoksi, alkynyyli, sykloalkyylialkyyli, syklo-
 25 heteroalkyyli, sykloheteroalkyylialkyyli, aryyli, hetero-
 aryyli, aryylialkyyli, aryylioksi, aryylioksialkyyli, ar-
 yylialkoksi, aryyli-
 tio, aryyliatso, heteroaryylialkyyli,
 heteroaryylialkenyyli, heteroaryyliheteroaryyli, heteroar-
 yylioksi, hydroksi, nitro, syaani, amino, substituoitu
 30 amino jossa amino sisältää 1 tai 2 substituenttia (jotka
 ovat alkyyli, aryyli tai mikä tahansa muu määritelmässä
 mainituista aryyliyhdisteistä), tioli, alkyyli-
 tio, heteroaryylitio, aryyli-
 tioalkyyli, alkoksiaryylitio,
 alkyylikarbonyyli, aryylikarbonyyli, alkyyliaminokarbonyy-
 35 li, aryyliaminokarbonyyli, alkoksikarbonyyli, aminokarbo-

nyyli, alkyylikarbonyylioksi, aryylikarbonyylioksi, alkyyl-
likarbonyyliamino, aryylikarbonyyliamino, aryylisulfinyy-
li, aryylisulfinyylialkyyli, aryylisulfonyyliamino tai
5 aryylisulfonaminokarbonyyli, tai mikä tahansa substituen-
teista jotka on määriteltä edellä esitetyille R^5 - tai R^6 -
ryhmille.

Termi "aralkyyli", "aryyli-alkyyli" tai "alempi
aryylialkyyli" tässä käytettynä yksinään tai osana toista
ryhmää viittaa edellä pohdittuihin alkyyliryhmiin, joissa
10 on aryyli substituentti, kuten bentsyyli tai fenetyyli, tai
naftyylipropyyli, tai edellä määritellyn mukainen aryyli.

Termi "alempi alkoksi", "alkoksi", "aryylioksi" tai
"aralkoksi" tässä käytettynä yksinään tai osana toista
ryhmää sisältää minkä tahansa edellä mainitun alkyyli-,
15 aralkyyli- tai aryyli ryhmän, joka on liitetty happiato-
miin.

Termi "amino" tässä käytettynä yksinään tai osana
toista ryhmää voi olla mahdollisesti substituoitu yhdellä
tai kahdella substituentilla, kuten alkyylillä ja/tai ar-
20 yyllillä.

Termi "alempi alkyylitio", "alkyylitio", "aryyli-
tio" tai "aralkyylitio" tässä käytettynä yksinään tai osa-
na toista ryhmää sisältää minkä tahansa edellä mainitun
alkyyli-, aralkyyli- tai aryyli ryhmän, joka on kytketty
25 rikkiatomiin.

Termi "alempi alkyyliamino", "alkyyliamino", "aryy-
liamino" tai "aryylialkyyliamino" tässä käytettynä yksi-
nään tai osana toista ryhmää sisältää minkä tahansa edellä
olevan alkyyli-, aryyli- tai aryylialkyyli ryhmän, joka on
30 liitetty typpiin.

Termi "asyyli" tässä käytettynä, itsessään tai osa-
na toista tässä määriteltä ryhmää, viittaa orgaaniseen

radikaaliin joka on liitetty karbonyyliryhmään ($\overset{\text{O}}{\text{C}}$), esi-
35 merkkeihin asyyli ryhmistä kuuluvat alkanoyyli, alkenoyyli,

aroyyli, aralkanoyyli, heteroaroyyli, sykloalkanoyyli ja vastaavat.

Termi "alkanoyyli" tässä käytettynä yksinään tai osana toista ryhmää viittaa alkyyliin joka on liitetty karbonyyliryhmään.

Ellei toisin ilmaista, termi "alempi alkenyyli" tai "alkenyyli" tässä käytettynä, itsessään tai osana toista ryhmää, viittaa suoraketjuisiin tai haarautuneisiin radikaaleihin joissa on 2 - 20 hiiltä, edullisesti 3 - 12 hiiltä, ja edullisemmin 1 - 8 hiiltä normaalissa ketjussa, jotka sisältävät 1 - 6 kaksoissidosta normaalissa ketjussa, kuten vinyyli, 2-propenyli, 3-butenyyli, 2-butenyyli, 4-pentenyyli, 3-pentenyyli, 2-heksenyyli, 3-heksenyyli, 2-heptenyyli, 3-heptenyyli, 4-heptenyyli, 3-oktenyyli, 3-nonenyyli, 4-dekenyyli, 3-undekenyyli, 4-dodekenyyli, 4,8,12-tetradekatrienyyli ja vastaavat, ja jotka voivat olla mahdollisesti substituoituja 1 - 4 substituentilla, nimittäin halogeenilla, halogeenialkyyllillä, alkyylillä, alkoksilla, alkenyyllillä, alkynyyllillä, aryyllillä, aryylialkyyllillä, sykloalkyyllillä, aminolla, hydroksilla, heteroaryyllillä, sykloheteroalkyyllillä, alkanoyyliaminolla, alkyyliamidolla, aryylikarbonyyliaminolla, nitrolla, syaanilla, tiolilla ja/tai alkyylitiolla, samoin kuin millä tahansa muulla substituentilla joka on määritelty R^5 :lle tai R^6 :lle.

Ellei toisin ilmaista, termi "alempi alkynyyli" tai "alkynyyli" tässä käytettynä, itsessään tai osana toista ryhmää, viittaa suoraketjuisiin tai haarautuneisiin radikaaleihin joissa on 2 - 20 hiiltä, edullisesti 2 - 12 hiiltä, ja edullisemmin 2 - 8 hiiltä normaalissa ketjussa, jotka sisältävät yhden kolmoissidoksen normaalissa ketjussa, kuten 2-propynyyli, 3-butyynyyli, 2-butyynyyli, 4-pentyynyyli, 3-pentyynyyli, 2-heksyynyyli, 3-heksyynyyli, 2-heptynyyli, 3-heptynyyli, 4-heptynyyli, 3-oktynyyli, 3-nonynyyli, 4-desyynyli, 3-undekynyli, 4-dodekynyli, ja vastaa-

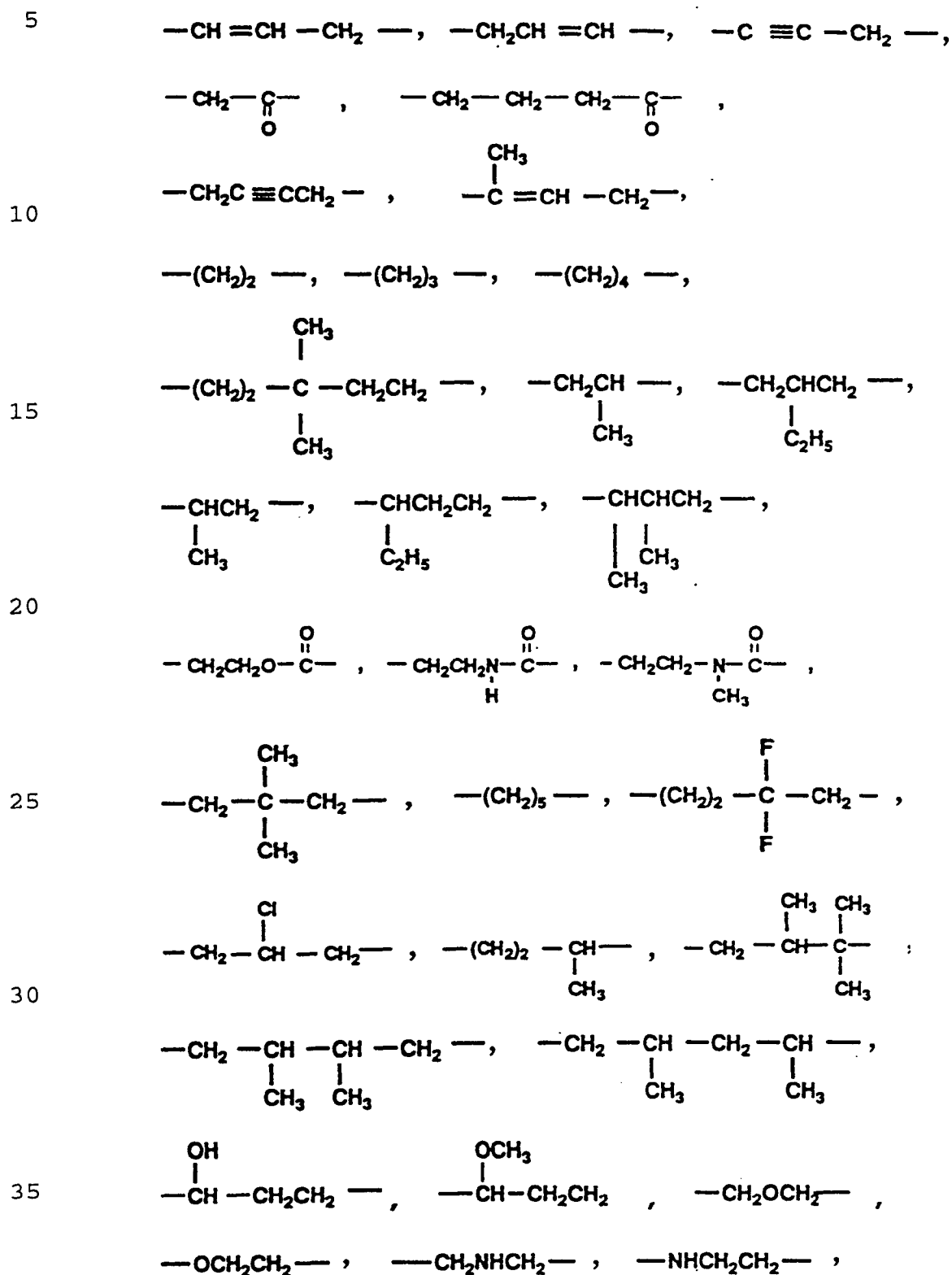
vat, ja jotka voivat olla mahdollisesti substituoituja 1 -
4 substituentilla, nimittäin halogeenilla, halogeenialkyy-
lillä, alkyylillä, alkoksilla, alkenyyllillä, alkynyyllillä,
aryyllillä, aryylialkyyllillä, sykloalkyyllillä, aminolla,
5 heteroaryyllillä, sykloheteroalkyyllillä, hydroksilla, alka-
noyyliaminolla, alkyylimidolla, aryylikarbonyyliaminolla,
nitrolla, syaanilla, tiolilla ja/tai alkyylitiolla, samoin
kuin millä tahansa muulla substituentilla joka on määri-
telty R^5 :lle tai R^6 :lle.

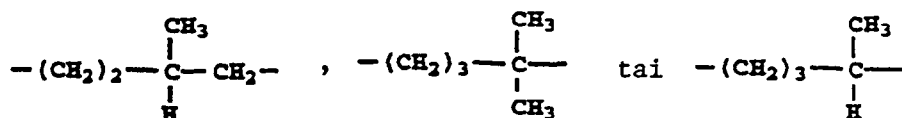
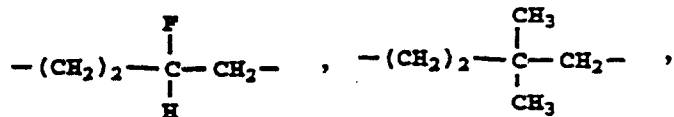
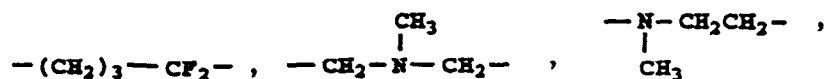
10 Termi "alkyleeni" tässä käytettynä yksinään tai
osana toista ryhmää (joka käsittää myös "alkyylin" osana
toista ryhmää kuten aryylialkyyli tai heteroaryylialkyyli)
viittaa edellä määriteltuihin alkyyliryhmiin, joissa on
yksöissidoksia muihin ryhmiin kiinnittymistä varten kahden
15 eri hiiliatomin kohdalla, ja ne voivat olla mahdollisesti
substituoituja kuten edellä määriteltiin "alkyyllille".
Alkyleenin määritelmä soveltuu alkyyliryhmään, joka kytkee
yhden funktionaalisen ryhmän toiseen, kuten aryylialkyyli-
substituenttiin.

20 Termit "alkenyleeni" ja "alkynyleeni" tässä käytet-
tynä yksinään tai osana toista ryhmää (joka käsittää myös
"alkenyylin" tai "alkynyylin" osana toista ryhmää kuten
aryylialkenyyli tai aryylialkynyyli), viittaavat edellä
määriteltuihin alkenyyli- ja alkynyyli-ryhmiin ja vastaavasti edellä mää-
25 riteltuihin alkenyyli- ja alkynyyli-ryhmiin, joissa on yksöissidoksia
kiinnittymistä varten kahden eri hiiliatomin kohdalla.

Sovelliaat tässä olevan määritelmän mukaiset alky-
leeni-, alkenyleeni- tai alkynyleeniryhmät tai $(CH_2)_n$ tai
 $(CH_2)_p$ (jotka voivat sisältää alkyleeni-, alkenyleeni- tai
30 alkynyleeniryhmiä) voivat mahdollisesti sisältää 1, 2 tai
3 alkyli-, alkoksi-, aryyli-, heteroaryyli-, syklohetero-
alkyyli-, alkenyyli-, alkynyyli-, okso-, aryylioksi-, hyd-
roksi-, halogeenisubstituentteja samoin kuin myös mitä
tahansa substituentteja jotka on määritetty R^5 :lle ja
35 R^6 :lle, ja lisäksi niillä voi olla ketjussa yksi hiiliatomi

korvattuna happiatomilla, N-H:lla, N-alkyyllillä tai N-aryyllillä. Esimerkkeihin alkyleeni-, alkenyleeni-, alkynyleeni-, $(\text{CH}_2)_n$ - ja $(\text{CH}_2)_p$ -ryhmistä kuuluvat

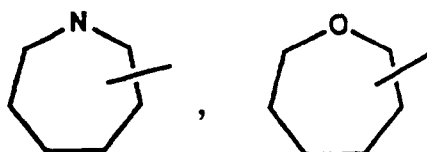
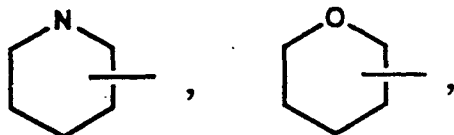
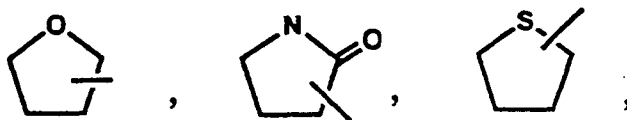




Termi "halogeeni" tässä käytettynä yksinään tai osana toista ryhmää viittaa klooriin, bromiin, fluoriin ja jodiin, samoin kuin CF_3 :een, niin että kloori tai fluori ovat edullisia.

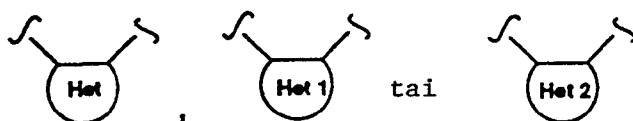
Termi "metalli-ioni" viittaa alkalimetalli-ioneihin, kuten natrium, kalium tai litium, ja maa-alkalimetalli-ioneihin kuten magnesium ja kalsium, samoin kuin sinkki ja aluminium.

Termi "sykloheteroalkyyli" tässä käytettynä yksinään tai osana toista ryhmää viittaa 5-, 6- tai 7-jäseniseen tyydyttyneeseen tai osittain tyydyttymättömään renkaaseen joka sisältää 1 tai 2 heteroatomia, kuten typpi, happi ja/tai rikki, jotka on liitetty hiiliatomin tai heteroatomin välityksellä, siellä missä mahdollista, mahdollisesti kytkentäryhmän $(\text{CH}_2)_p$ välityksellä (joka on määritelty edellä), kuten

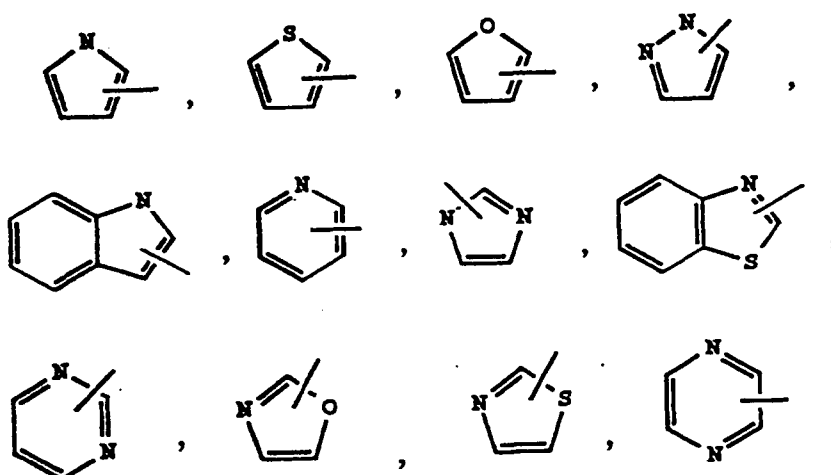


ja vastaavat. Edellä olevat ryhmät voivat sisältää 1 - 3 substituenttia, kuten minkä tahansa edellä määritellyn R^1 -, R^5 - tai R^6 -ryhmän. Lisäksi mikä tahansa edellä määritellyistä renkaista voidaan fuusoida 1 - 2 sykloalkyyli-, aryyli-, heteroaryyli- tai sykloheteroalkyylirenkaaseen.

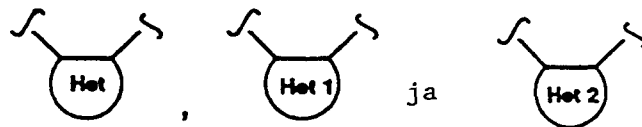
Termi "heteroaryyli" tai



(joihin myös viitataan nimellä heteroaryyli) tässä käytettynä yksinään tai osana toista ryhmää viittaa 5- tai 6-jäseniseen aromaattiseen renkaaseen, joka käsittää 1, 2, 3 tai 4 heteroatomia, kuten typpi, happi tai rikki, ja sellaiset renkaat fuusioituina aryyli-, sykloalkyyli-, heteroaryyli- tai sykloheteroalkyylirenkaaseen (esim. bentsotiofenyyli, indolyyli), jotka on liitetty hiiliatomin tai heteroatomin välityksellä, siellä missä mahdollista, mahdollisesti kytkentäryhmän $(CH_2)_p$ välityksellä (joka on määritelty edellä), kuten



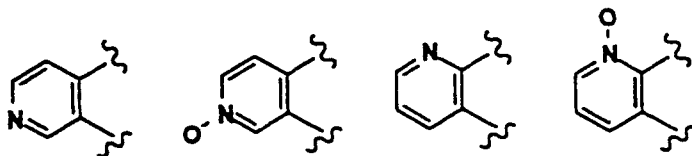
ja vastaavat, ja sisältää kaikki mahdolliset N-oksidi johdannaiset.



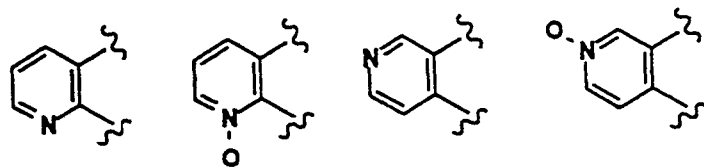
5

ovat samoja tai erilaisia kuin edellä on määritelty ja ne kiinnitetään indenyyl- tai fluorenyylityyppisen ryhmän keskirenkaiseen vierekkäisissä asemissa (se on: orto- tai 1,2-asemissa). Esimerkkeihin sellaisista ryhmistä kuuluvat

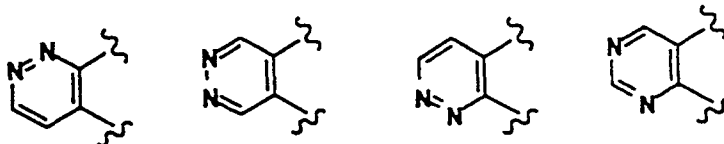
10



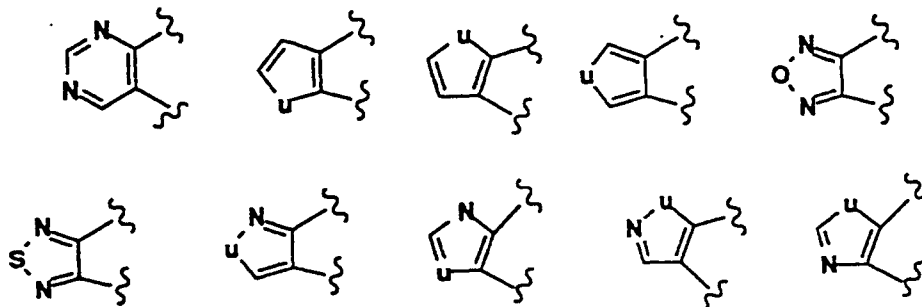
15



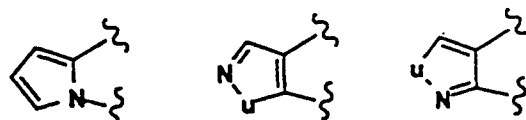
20



25

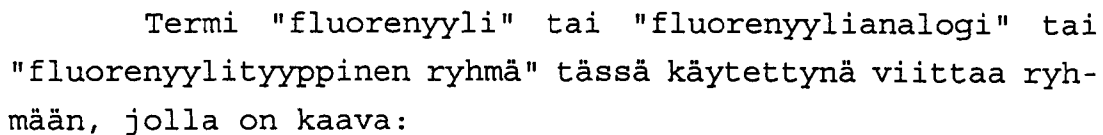


30

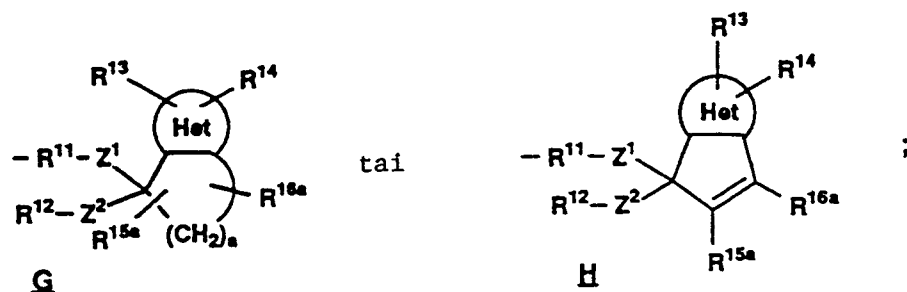
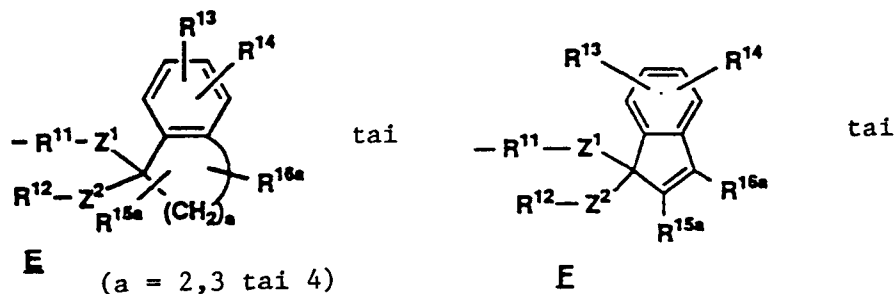


35

jossa u voi olla O, S tai NR^{7a} ; R^{7a} on H, alempi alkyyli, aryyli, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{7b}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{7b}$; R^{7b} on alkyyli tai

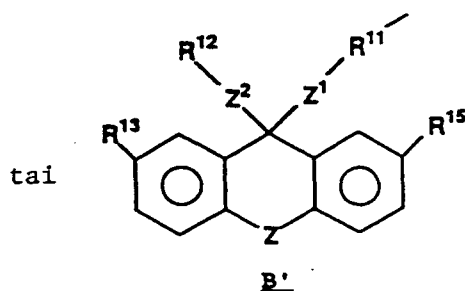


Termi "indenyylityyppinen ryhmä" tässä käytettynä viittaa ryhmään, jolla on kaava

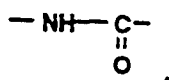


20 Z, Z¹, Z², R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R^{15a} ja R^{16a} kuten niitä käytetään edellä olevissa ryhmissä A - H, ovat tässä edellä olevan määritelmän mukaisia.

Edullisia ovat kaavojen I ja II mukaiset yhdisteet, joille on tunnusmerkillistä että R¹ on



30 (mukaan lukien se missä Z¹ on sidos ja R¹¹ on alky-
leeni tai alkenyleeni ja Z² on



$\overset{\text{S}}{\text{O}}, (\overset{\text{S}}{\text{O}})_2$ tai $\overset{\text{C}}{\text{O}}$, ja R^{12} on C_{1-3} -alkyyli tai 1,1,1-trifluori-
 etyyli, R^{13} on H tai F ja R^{15} on H tai F, ja Z on sidos tai
 O; ja siellä missä R^{11} on alkyleeni tai alkenyleeni tai
 5 alkyleeni joka on substituoitu oksolla, R^{12} on alkyyli,
 alkenyyli, aralkyyli, aralkenyyli, Z on O, S tai sidos).

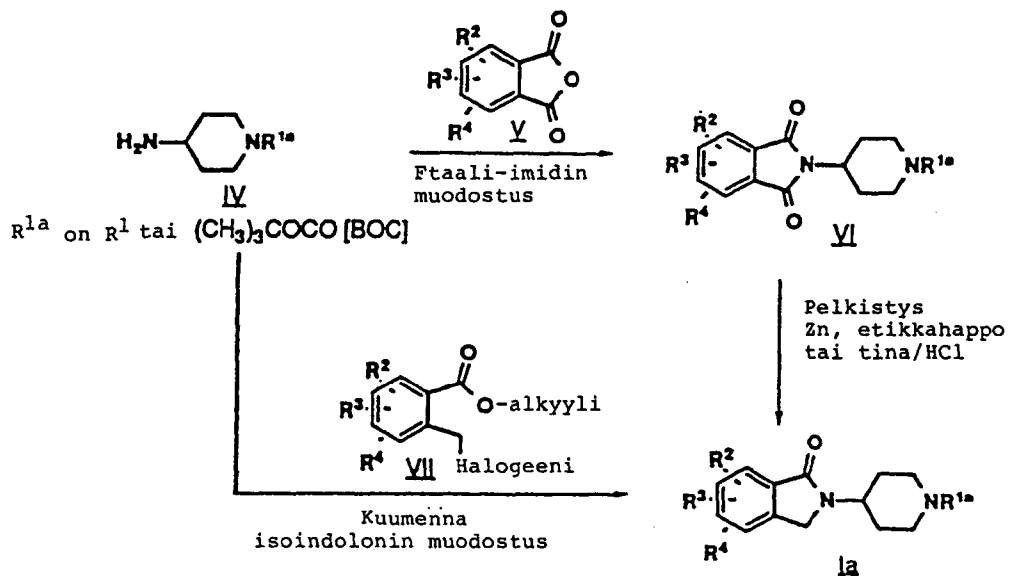
Kaavassa I on edullista, että R^2 , R^3 ja R^4 ovat ku-
 kin H, ja X on CH_2 , CH_2CH_2 tai $\text{CH}=\text{CH}$.

10 Kaavassa II on edullista, että R^6 on H tai CH_3 ja
 R^5 on sykloalkyyli, fenyyli, aryyli tai heteroaryyli, tai
 sykloalkyyli, fenyyli, aryyli heteroaryyli jossa on orto-
 asemassa hydrofobinen substituentti joka on alkyyli, al-
 koksi, halogeenialkyyli (joka sisältää jopa viisi halogee-
 niryhmää), trifluorimetyyli, aryyli, aryylioksi, aryyli-
 15 kyyli, aryylialkoksi, halogeenialkoksi (joka sisältää jopa
 viisi halogeeniryhmää).

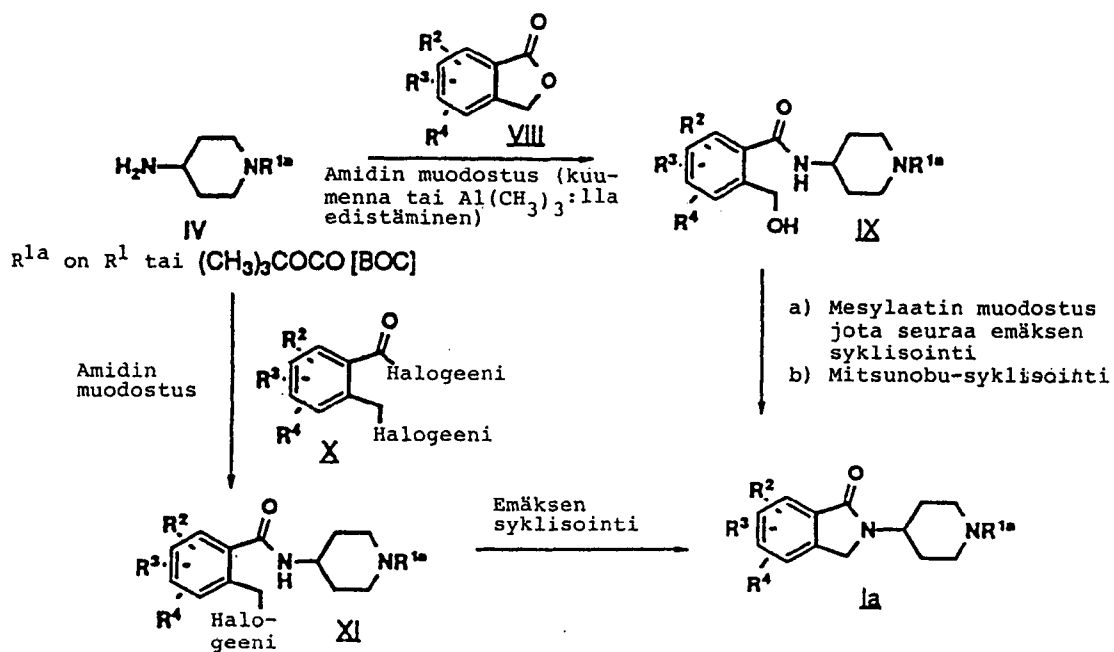
On ymmärrettävä, että sellaiset substituenttiyhdis-
 telmät, jotka johtavat kemiallisesti epästabiileihin mole-
 kyyleihin, eivät sisälly tämän keksinnön suojapiiriin:
 20 esimerkiksi keksinnön mukaiset yhdisteet eivät sisällä -O-
 O-, -O-C-OH, N-C-OH ja -S-C-OH -sidoksia.

Kaavojen I, II, II ja III mukaiset yhdisteet voi-
 daan valmistaa esimerkinomaisilla menetelmillä, jotka ku-
 vataan seuraavissa reaktiokaavioissa. Esimerkinomaiset
 25 reagenssit ja menetelmät näitä reaktioita varten ilmenevät
 tästedes ja valmistusesimerkeissä.

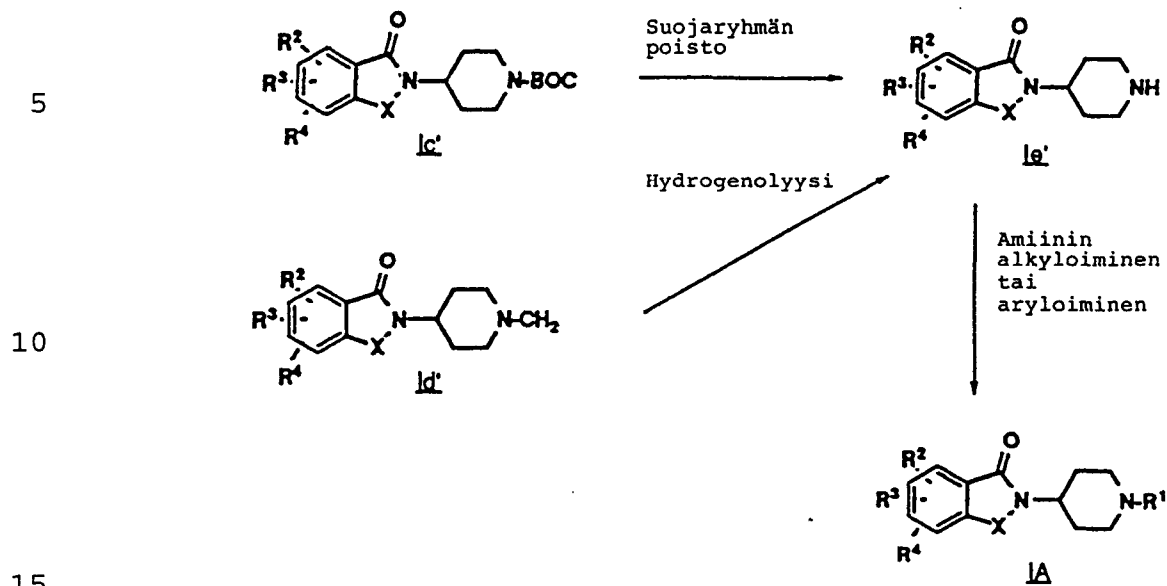
Kaavio I. Reitit isoindolinonipiperidiineihin I



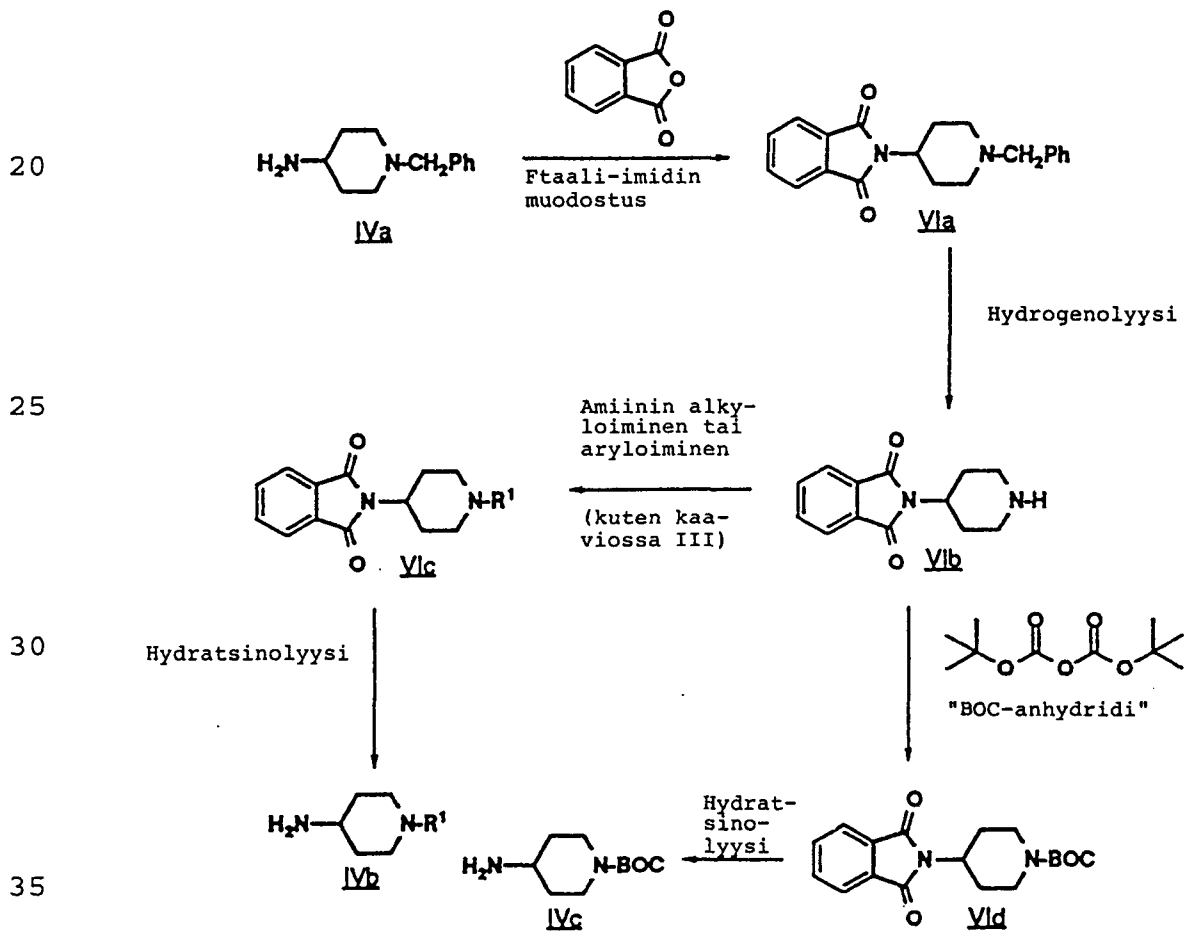
Kaavio II. Muita reittejä isoindolinonipiperidiineihin I



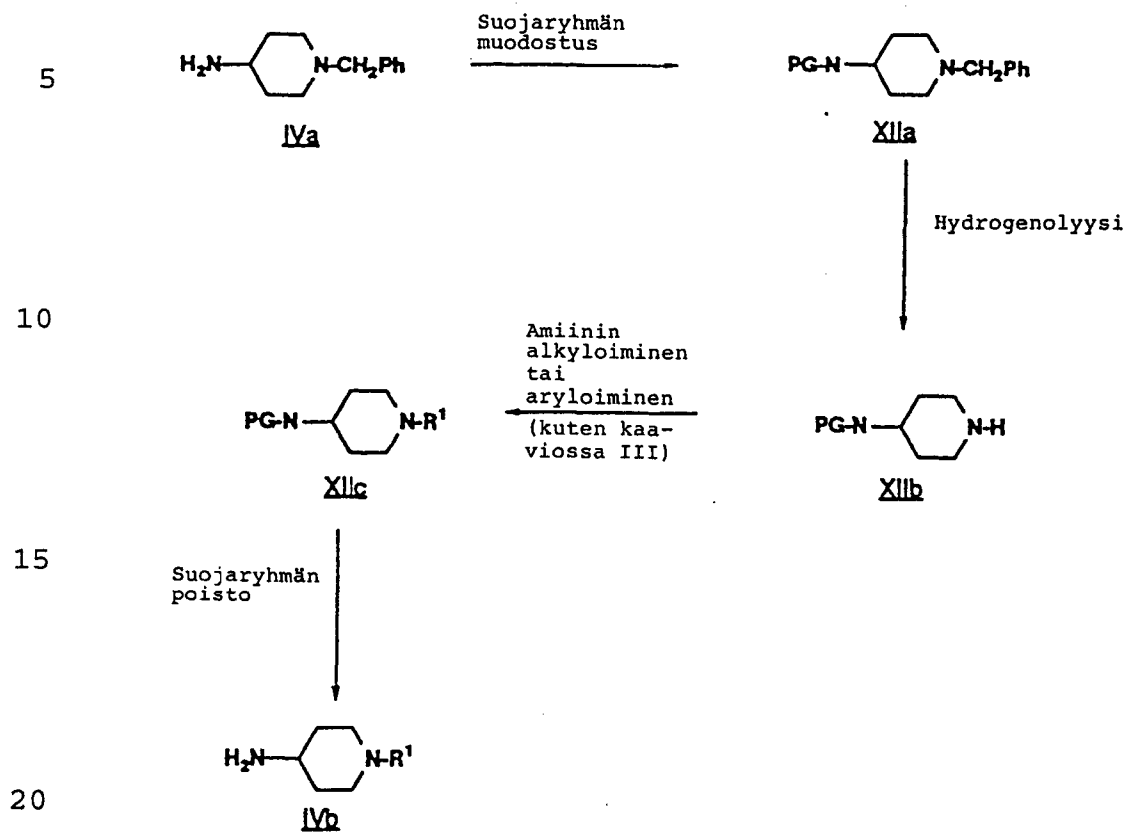
Kaavio III. R':n tuominen alkylaatiolla tai arylaatiolla



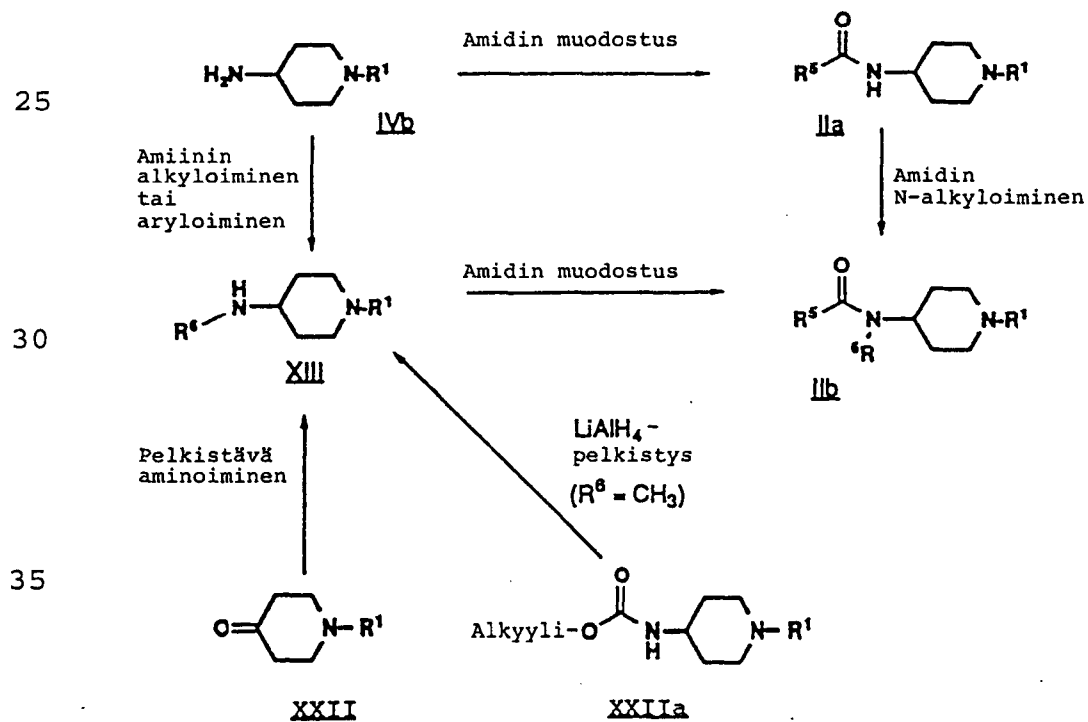
Kaavio IV. Reitit lähtömateriaaleihin IVb' ja IVc

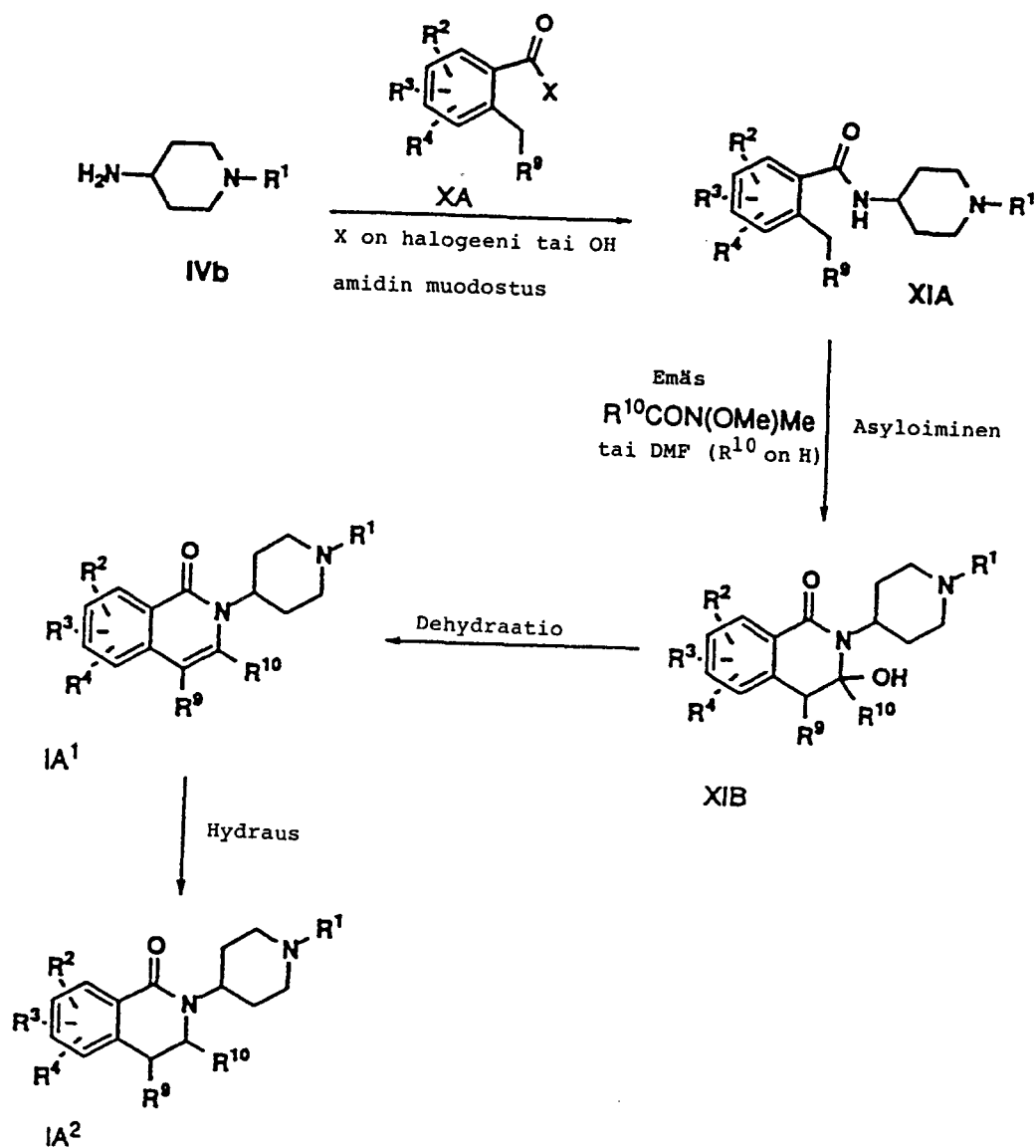


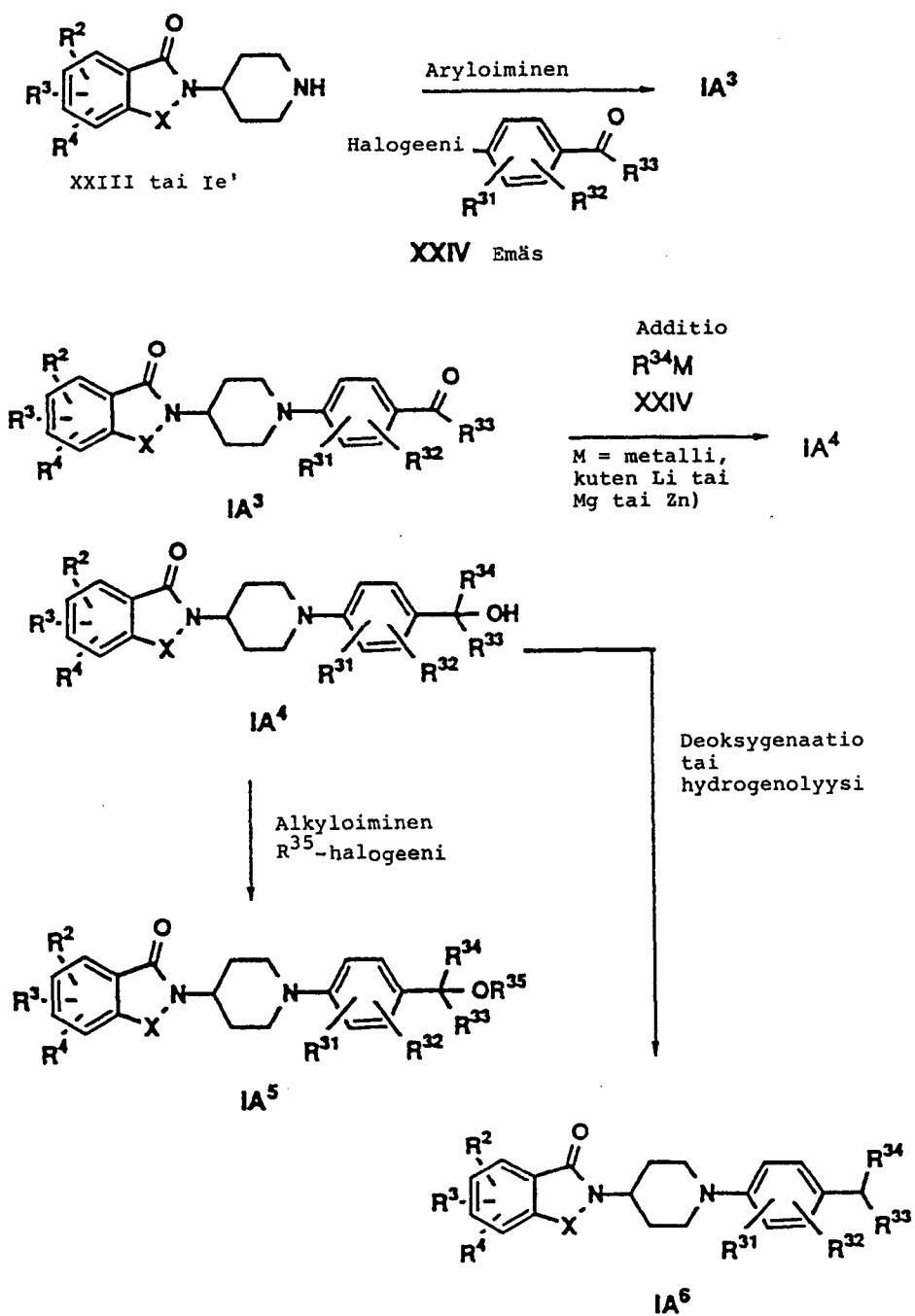
Kaavio V. Yleiset reitit lähtömateriaaleihin IVb



Kaaviot VI ja VII. Yleiset reitit II:een



Kaavio VIII. Yhdisteiden IA^1 , IA^2 valmistus

Kaavio IX. Yhdisteiden IA^3 - IA^6 valmistus

R^{31} ja R^{32} ovat toisistaan riippumatta mikä tahansa R^2 -, R^3 - tai R^4 -radikaali,

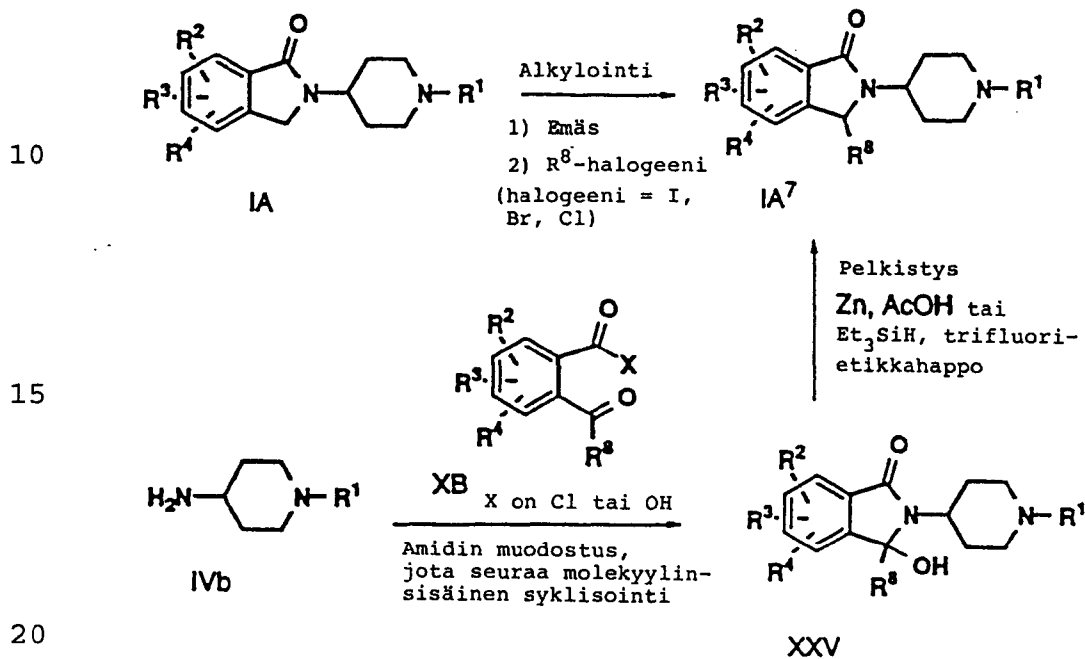
R^{33} ja R^{34} ovat toisistaan riippumatta mikä tahansa R^1 -radikaali samoin kuin aryylioksi, alkoksi, aryylialkok-

si, heteroaryylialkoksi ja heteroaryylioksi, niin että ainakin yksi R^{33} ja R^{34} on R^1 -radikaali,

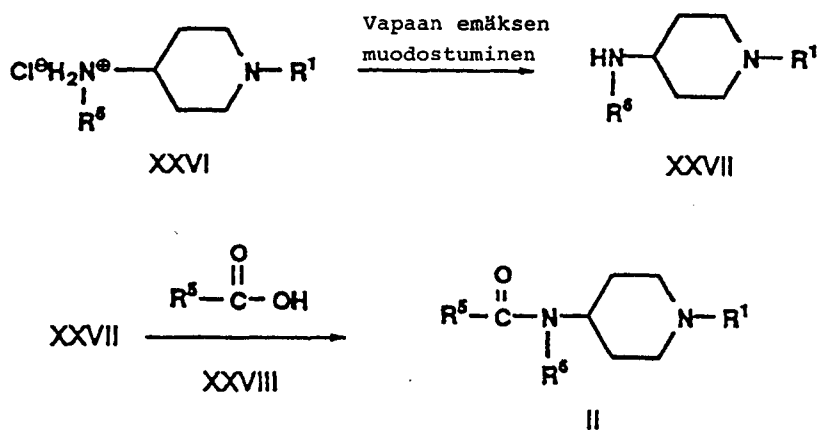
R^{35} voi olla mikä tahansa R^1 -radikaaleista.

5

Kaaviot X ja XI. Yhdisteen IA^7 -valmistus



Kaavio XII. Yhdisteen II valmistus
(amidin liittäminen robotin avulla)



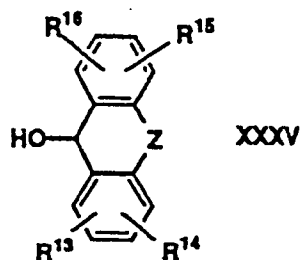
Seuraavissa kaavioissa XII ym., fluorenyylirenkais-
sa tai fluorenyyllianalogeissa, fuusioituneet aryyli-ryhmät:



5 voidaan kukin mahdollisesti korvata tässä määritellyllä 5- tai 6-jäsenisellä heteroaryylirenkaalla.

Kaavio XIII. Sellaisten välituotteiden valmistus, missä Z^2 on S, SO tai SO_2

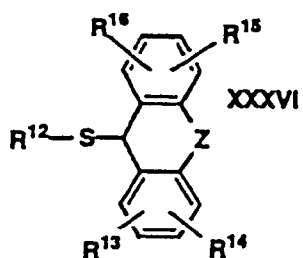
10



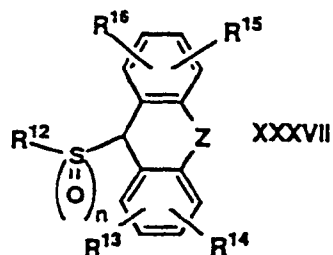
15

Happokäsittely
 $R^{12}SH$

20



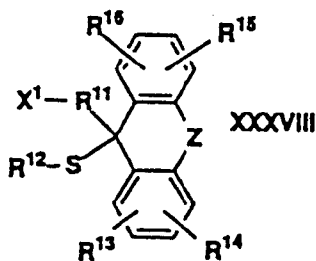
Rikin hapetus



25

Alkyloiminen

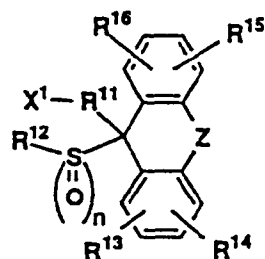
1) Vahva emäs
2) $X^1-R^{11}-Y^1$



Rikin hapetus

1) Vahva emäs
2) $X^1-R^{11}-Y^1$

Alkyloiminen

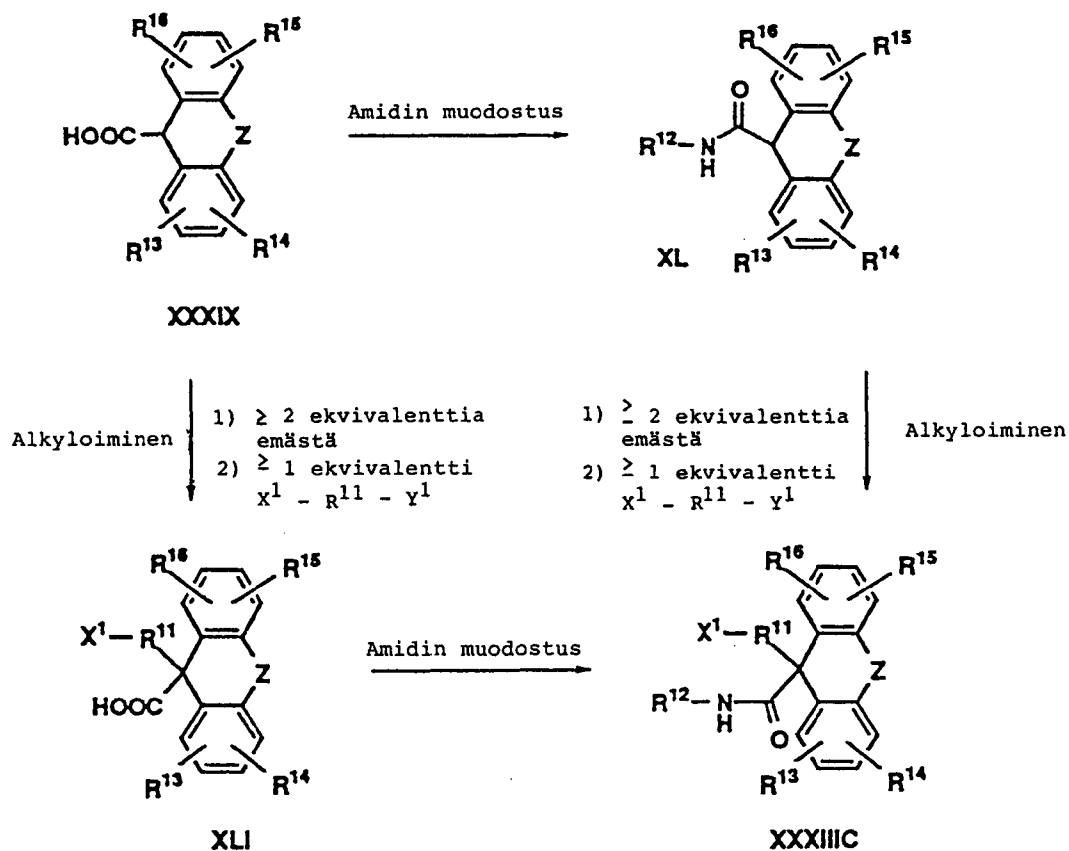


30

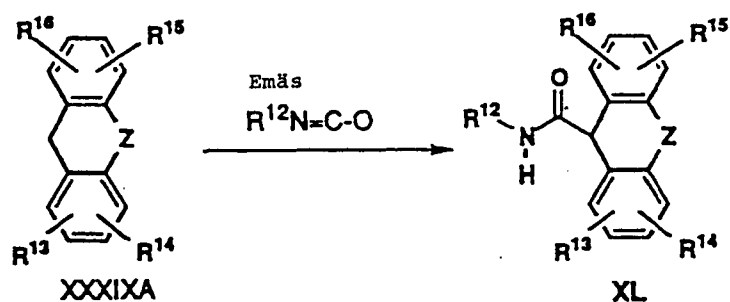
35

X^1, Y^1 ovat samat tai erilaiset halogeeni tai
O-sulfonaatti
 $n = 1$ tai 2

Kaavio XIV. A:n valmistus (välituotteet, missä Z^2 on $NHCO$)



Kaavio XIVA. Vaihtoehtoinen menetelmä välituotteen XL valmistamiseksi (esitetty kaaviossa XIV)

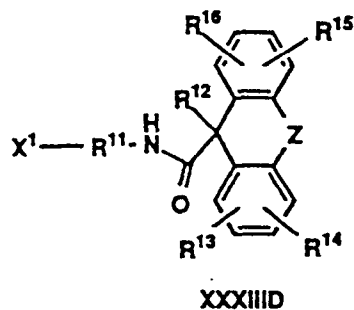
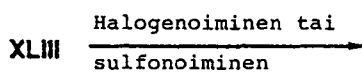
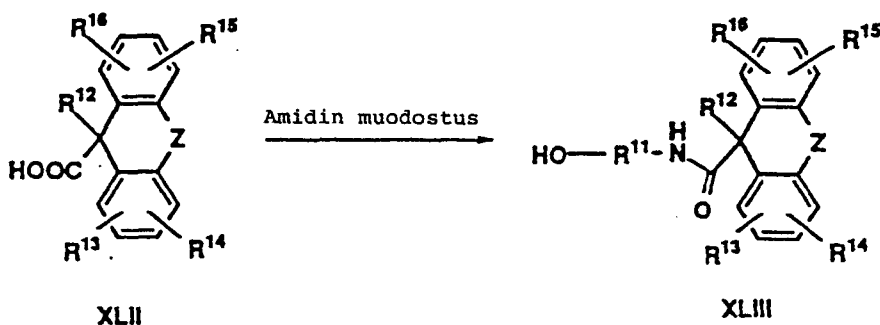
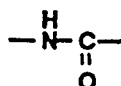


Edellä esitetyn reaktion suorittamiseksi voidaan käyttää sellaisia emäksiä kuten n-butyylilitium, litiumbis(trimetyylisilyyli)amidi ja natriumbis(trimetyylisilyyli)-

li)amidi, aproottisessa liuottimessa kuten THF, lämpötilassa välillä -78°C - 35°C .

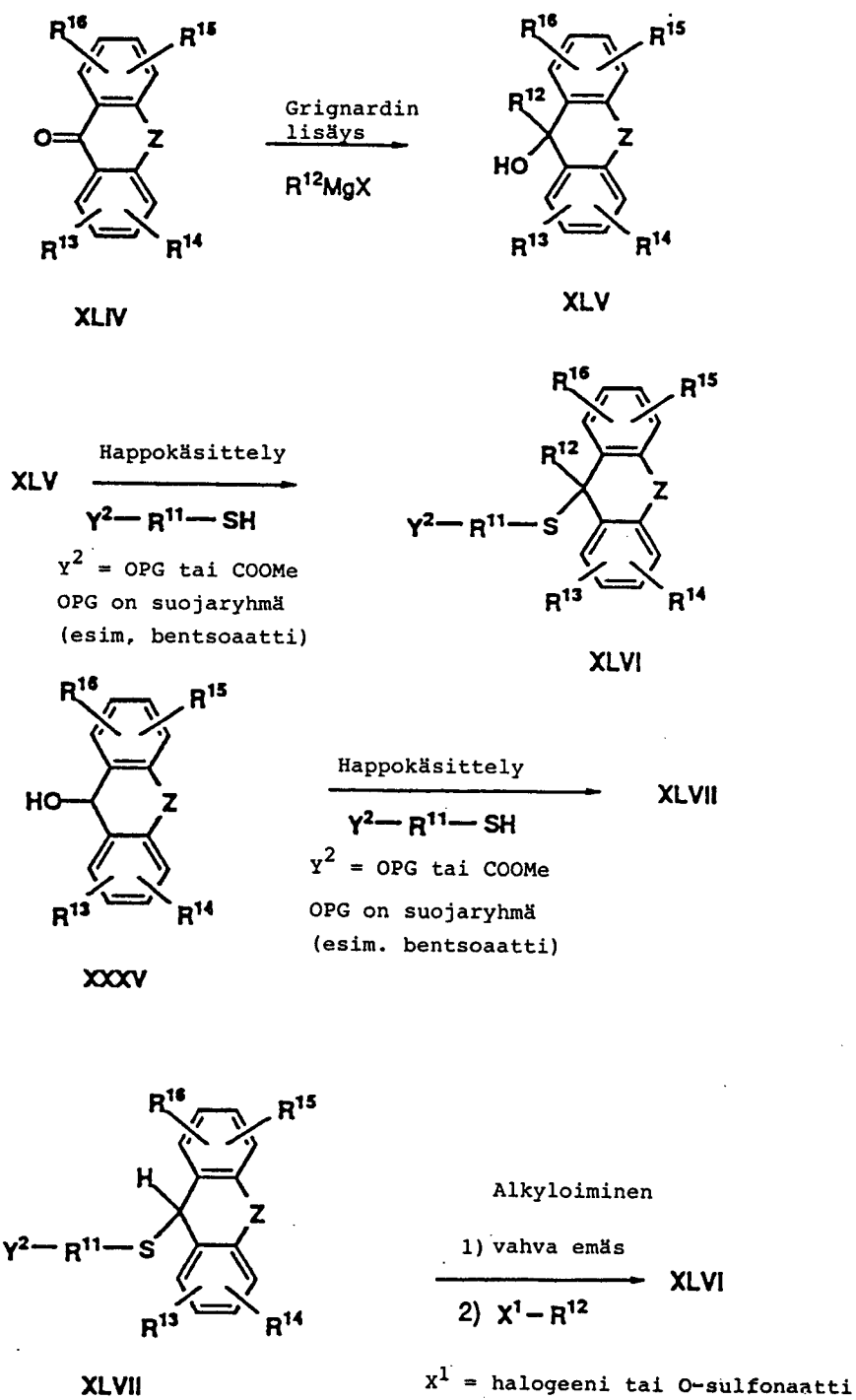
On edullista että lähtömateriaali ja isosyanaatti ($\text{R}^{12}\text{N}=\text{C}=\text{O}$) ovat yhdessä liuottimessa ja sitten emäs lisätään, ja mahdollisesti lisätään myöhemmin ylimäärin isosyanaattia.

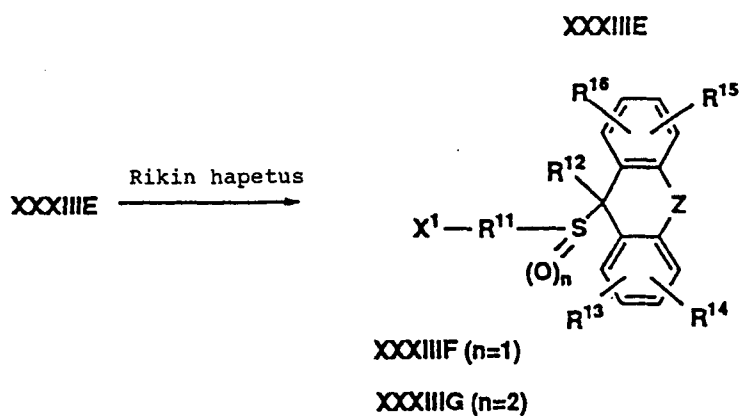
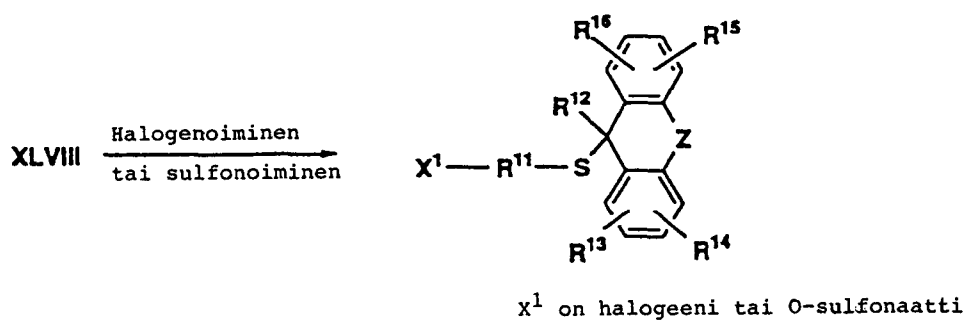
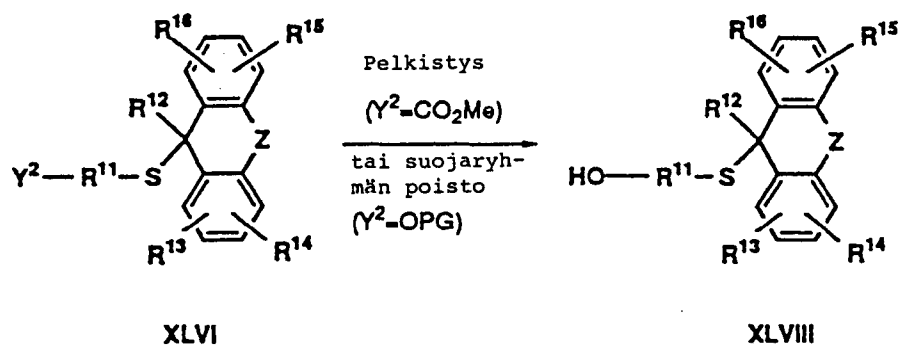
Kaavio XV. Sellaisten väli-
tuotteiden muodostus, joissa Z' on



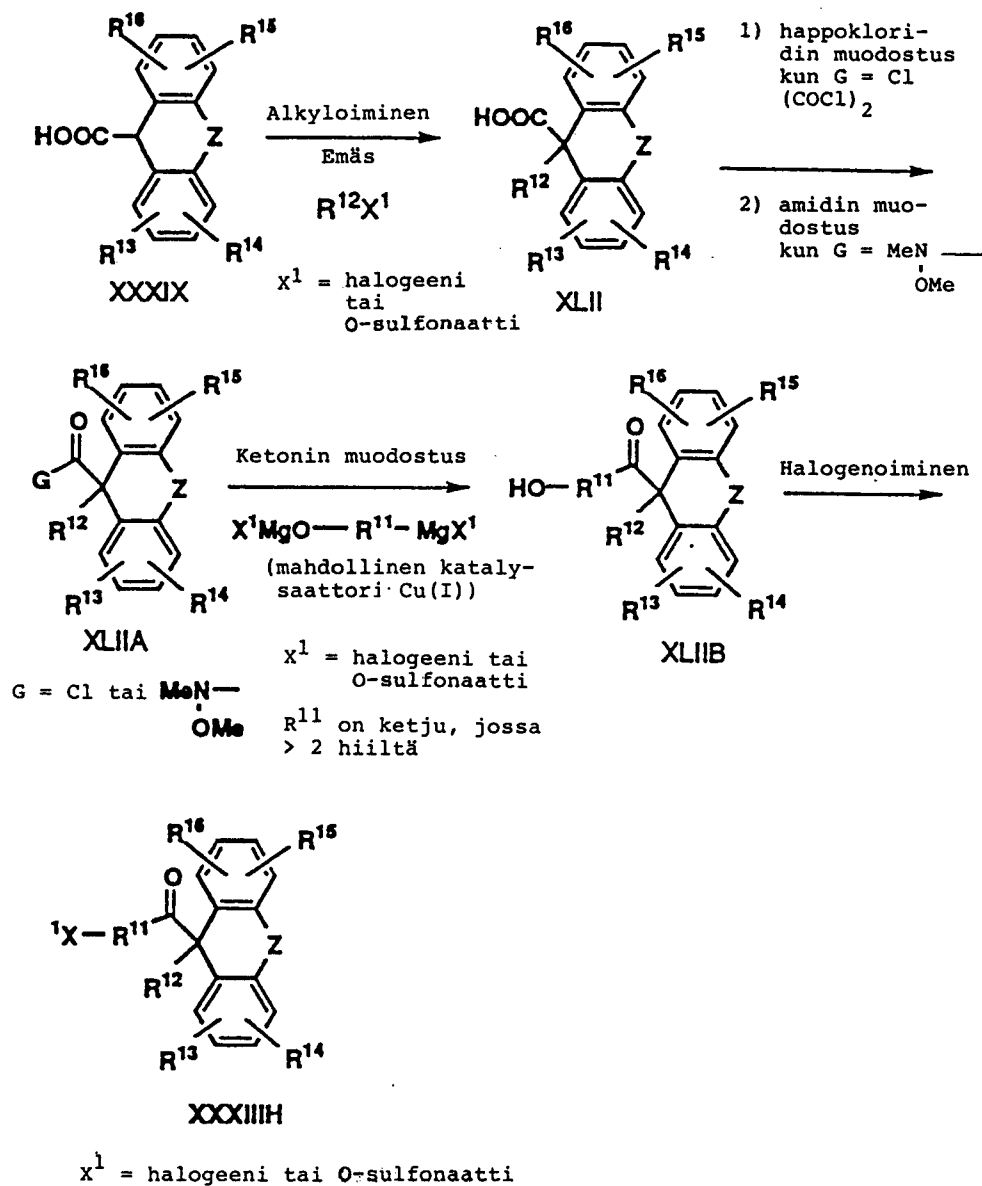
X^1 on halogeeni tai O-sulfonaatti

Kaavio XVI

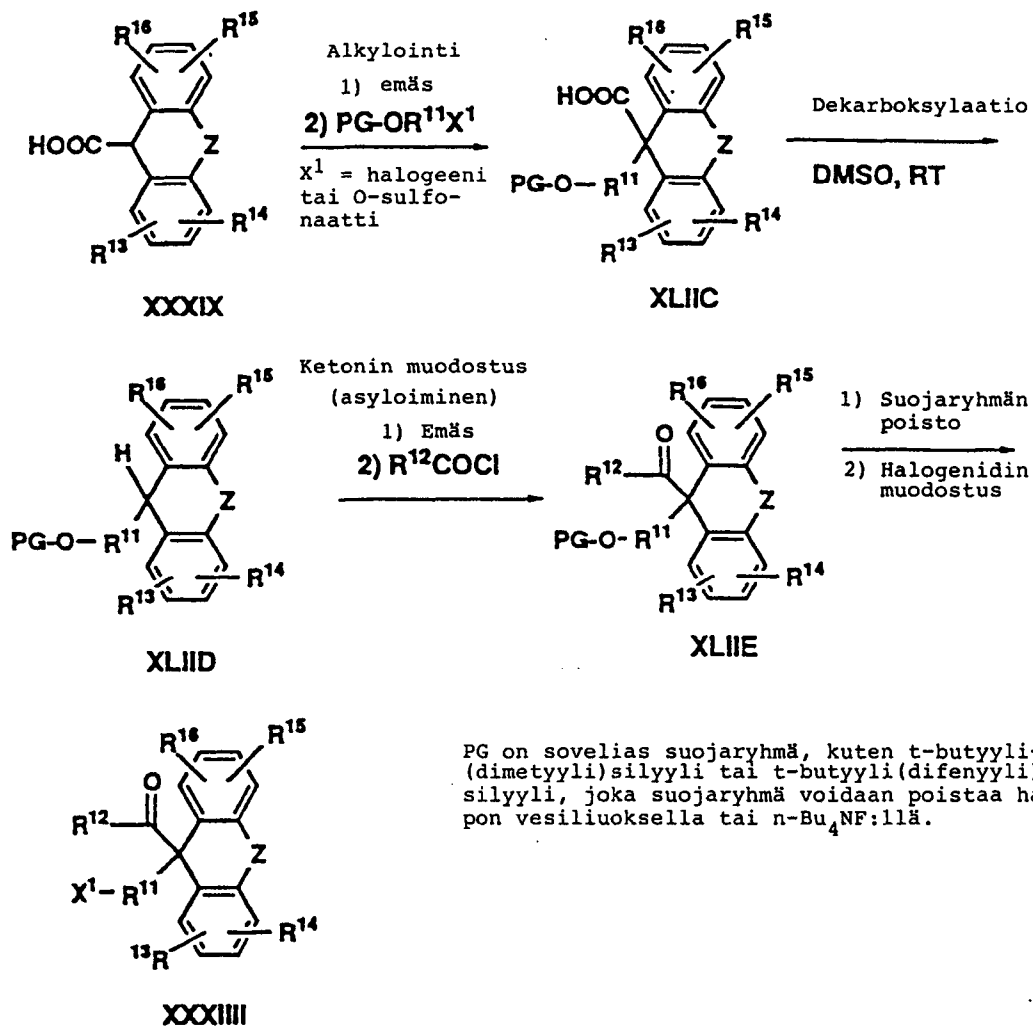




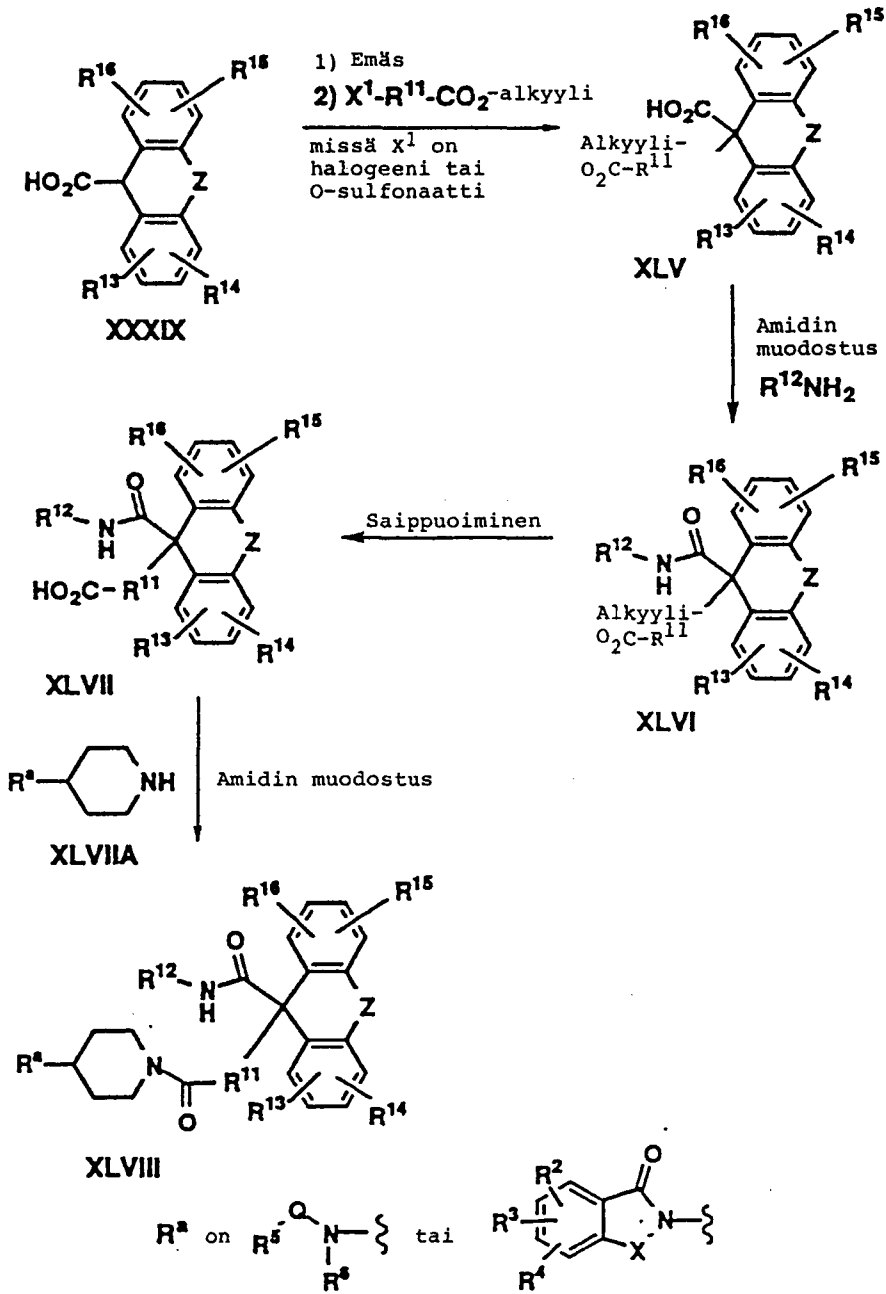
Kaavio XVIIA. Ketonien valmistus



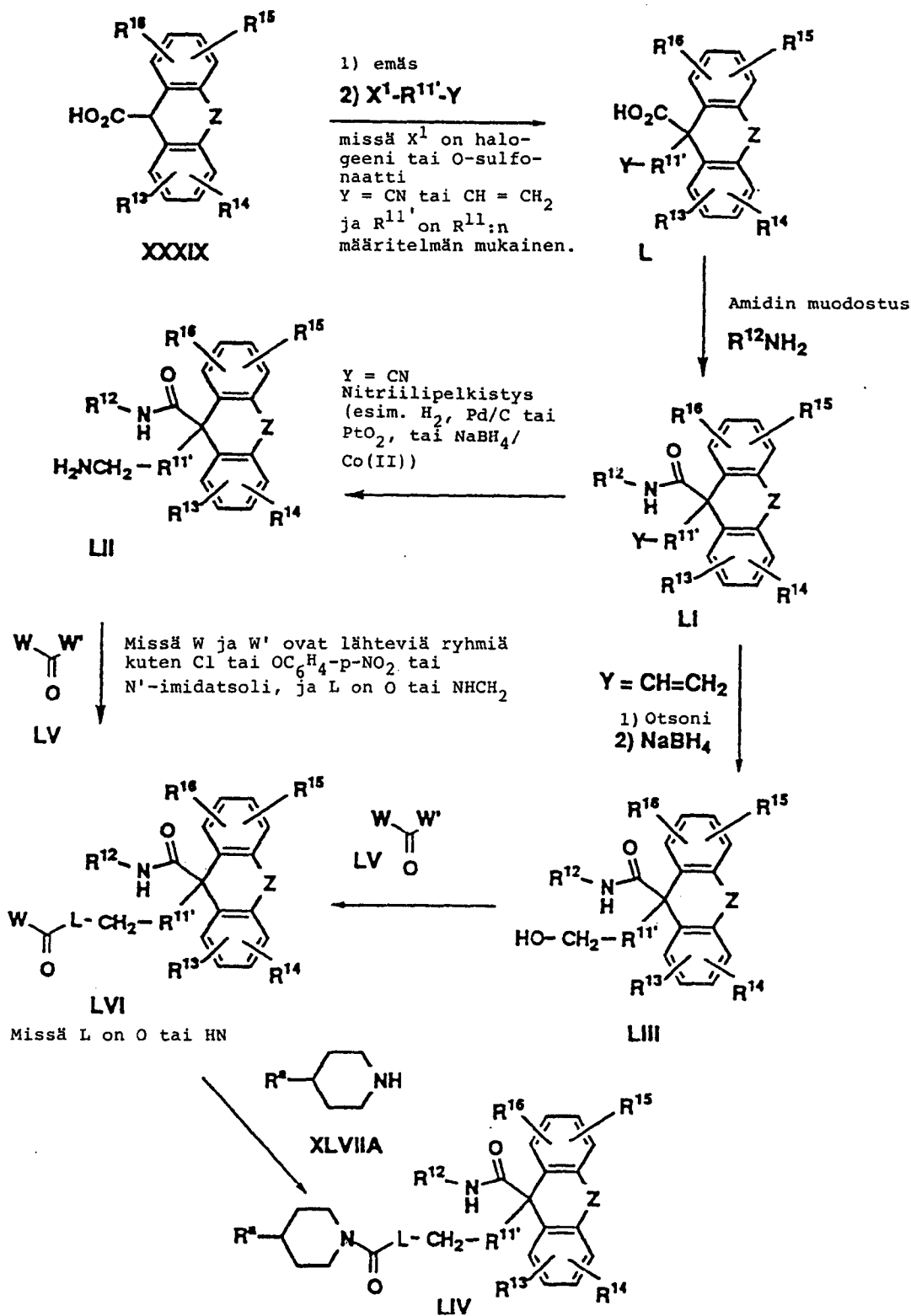
Kaavio XVIB. Ketonien valmistus (edullinen reitti)



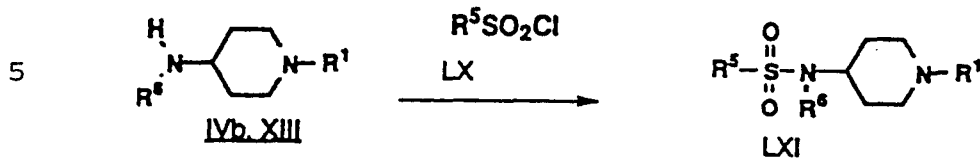
Kaavio XVIIIA. Amidisidoksellisten yhdisteiden valmistus



Kaava XVIIB. Karbamaatti- ja ureasidoksellisten yhdisteiden valmistus



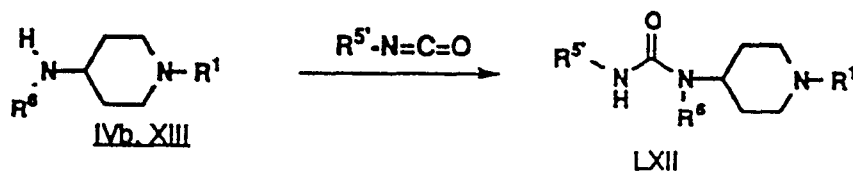
Kaavio XVIII A. Sulfonamidien muodostus



(reaktio monissa eri liuottimissa (CH_2 , Cl_2 , THF, pyridiini), mahdollisesti tertiäärisen amiiniemäksen, kuten pyridiinin tai trietyyliamiinin, läsnäollessa).

10

Kaavio XVIII B. Ureayhdisteiden muodostus (R^5 on amino)

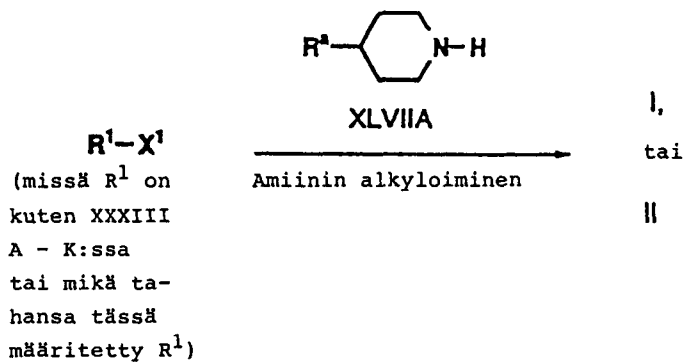


(1 - 10 ekvivalenttia $\text{R} - \text{C} = \text{N} = \text{O}$:ta, aproottisessa liuottimessa, kuten tolueni, $0^\circ - 150^\circ \text{C}$:n lämpötilassa).

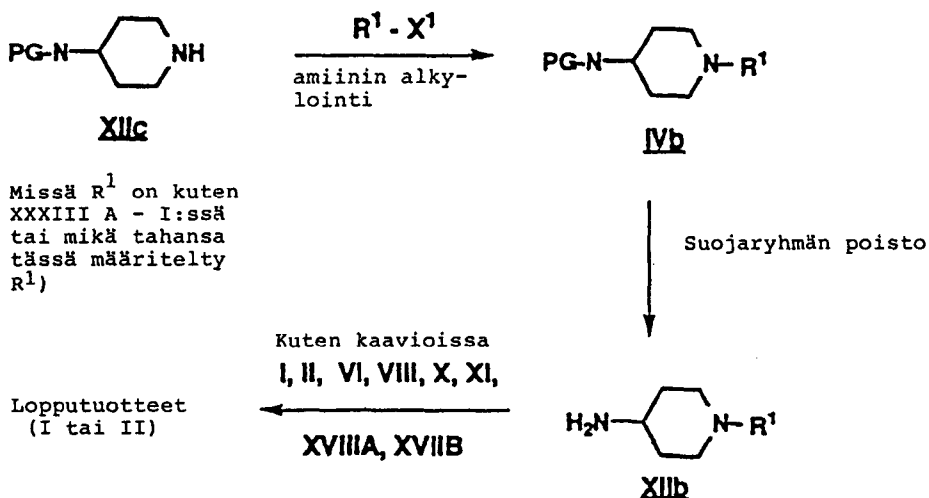
(R^5 on alkyyli, aryyli, heteroaryyli tai aryylialkyyli).

20

Kaavio XIX A. Yleinen reitti lopputuotteeseen

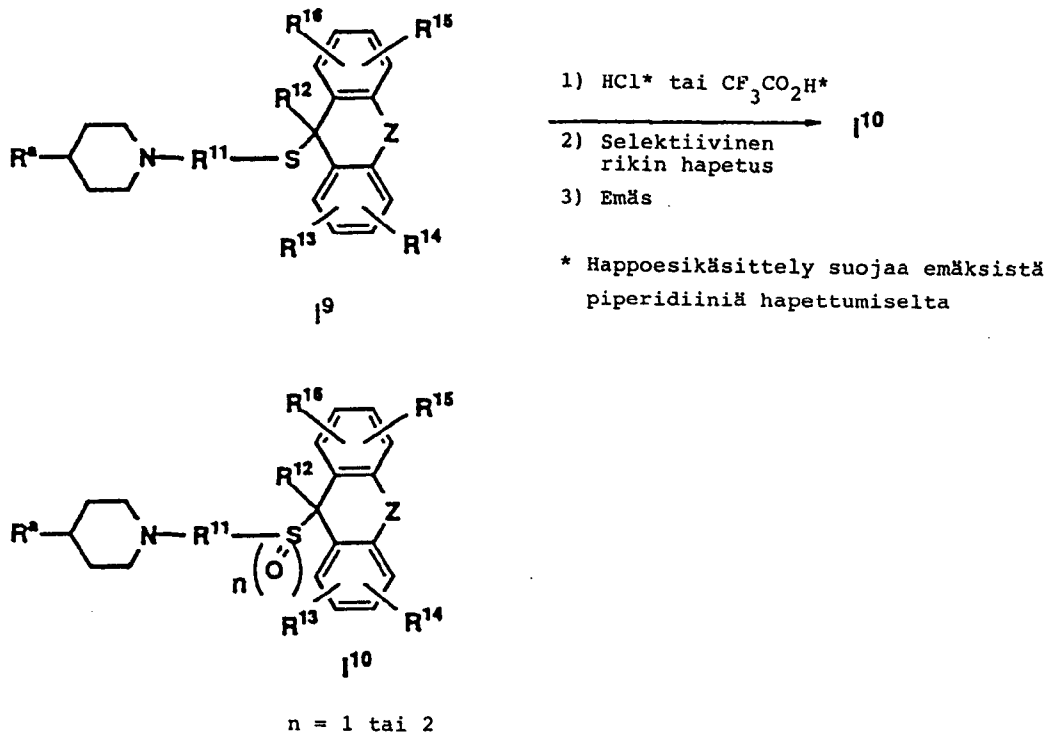


Kaavio XIXB. Yleinen reitti lopputuotteisiin (I tai II)



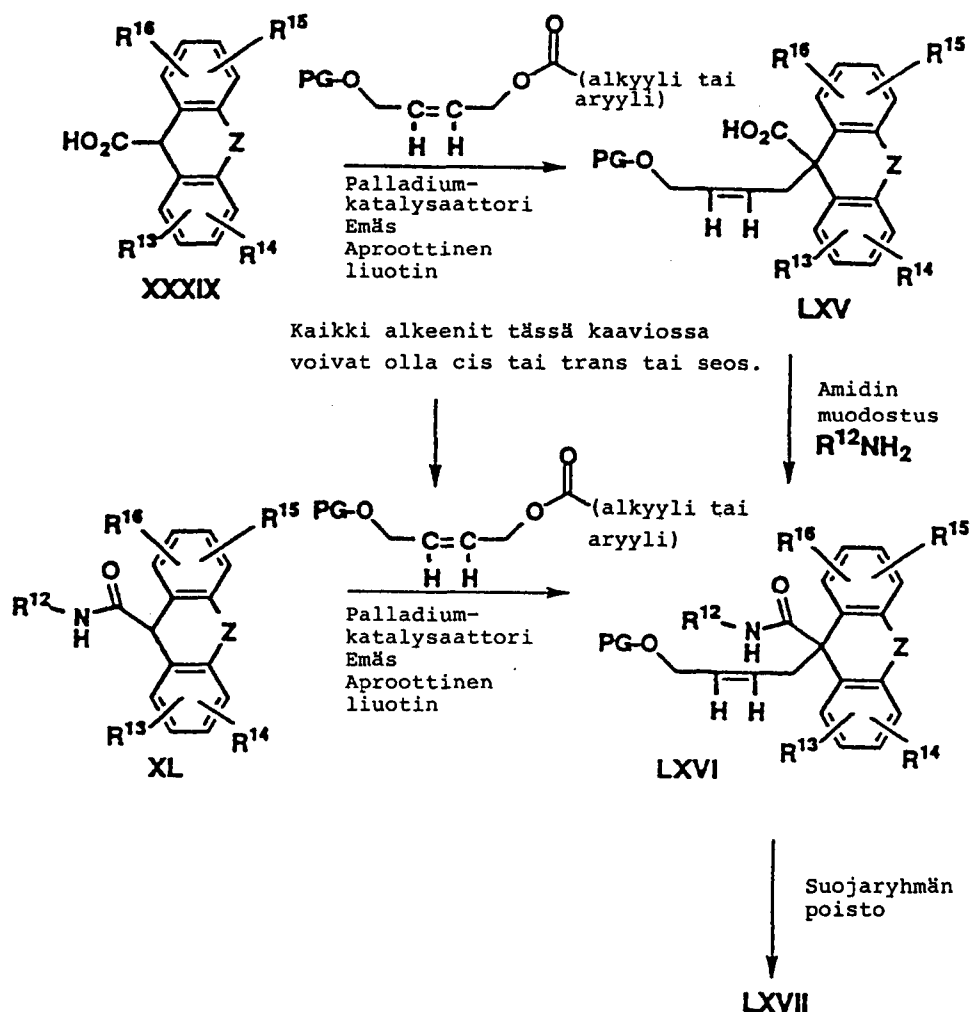
15 (Esimerkki suojatusta tyydestä (PG - N) on t - BuOC = ONH (BOC-amino) ryhmä, jonka suojaryhmä voidaan poistaa hellävaraisissa olosuhteissa, kuten vedetön HCL dioksaanissa tai puhdas trikloorietikkahappo).

Kaavio XX. Rikin hapetus reaktiosarjan lopussa

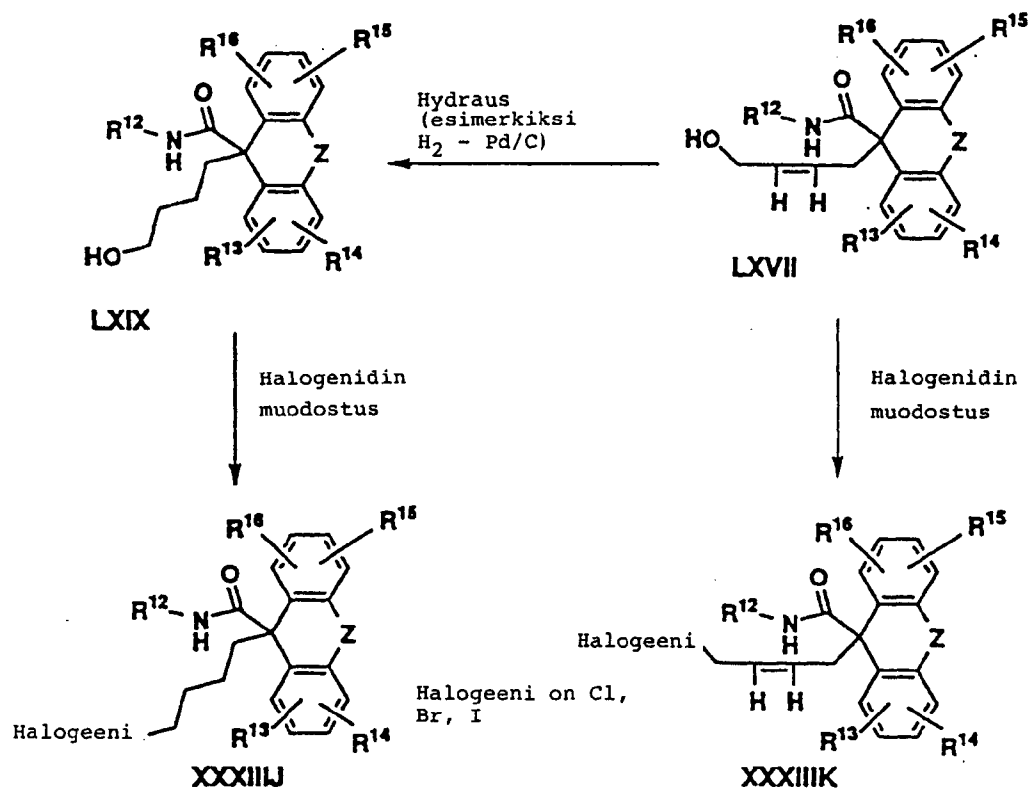


(R^a on kaaviossa XVIIA olevan määritelmän mukainen)

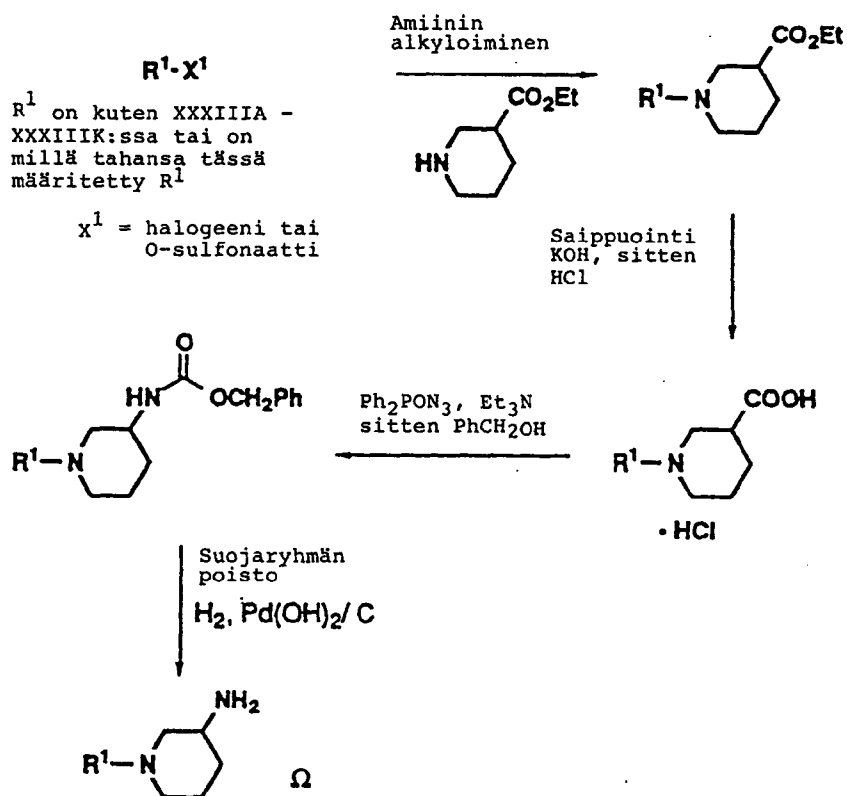
Kaavio XXI. Halogenidivälituotteiden valmistus



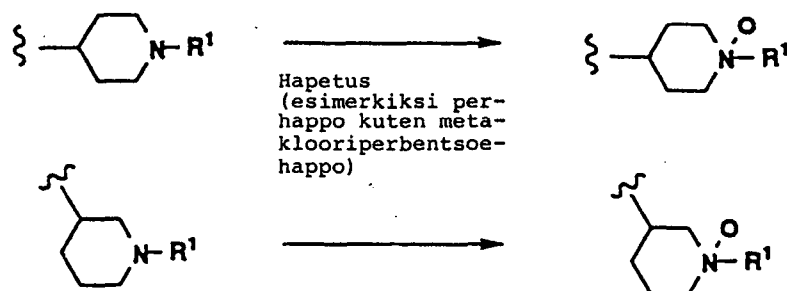
Esimerkiksi: Palladiumkatalysaattori voi olla $Pd-(Ph_3P)_4$, emäs voi olla NaH tai bis(trimetyylisilyyli)asetamidi, aprottinen liuotin voi olla THF tai DMF tai seokset. PG- voi olla organosilyyli, kuten $t-Bu(Ph)_2Si-$, ja suojaryhmän poisto-olosuhteet voivat olla $n-Bu_4NF$, THF.



Kaavio XXII. 3-substituoitujen piperidiinilähtömateriaalien valmistus



Välituote Ω voidaan hyödyntää lähtömateriaalina valmistettaessa 3-substituoidut isomeerit Ii ja Iii samoilla menetelmillä kuin tässä olevissa kaavioissa on hahmoteltu, erityisesti kaavioissa I, II, IV, V, VI, VII, VIII, X, XI, XII, XVIIIA, XVIIIIB, XIXB, XX, XXIII.



15 On ymmärrettävä, että kaavioissa I - VI, VIII - XII, XVIIIA, XVIIIIB, XVIIIIA, XVIIIIB, XIXA, XIXB, XX ja XXI (jotka koskevat keksinnön kaavan I tai II mukaisten yhdisteiden valmistusta), lähtömateriaalit jotka kuvataan 4-substituoiduiksi piperidiini-isomeereiksi, voidaan korvata vastaavilla 3-substituoiduilla piperidiini-isomeereilla, jolloin saadaan keksinnön mukaiset vastaavat yhdisteet Ii tai Iii, jotka sisältävät 3-substituoidun piperidiini-isomeerin.

25 Edellä mainituissa reaktiokaavioissa XII - XXI, lähtömateriaalina olevat fluorenyylityyppinen happo-XXVIII, alkoholi- XXXV, happo- XXXIX ja XLII, ketoni- XLIV, hydridi- XXXIXA ja amidi- XL -ryhmät voidaan korvata vastaavalla hapolla, alkoholilla, ketonilla, hydridillä ja amidilla, jotka sisältävät fluorenyylityyppisiä ryhmiä, kuten on esitetty B:ssä, C:ssä ja D:ssä, tai indenyyli-tyyppisiä ryhmiä kuten on kuvattu E:ssä, F:ssä, G:ssä ja/ tai H:ssa, jolloin saadaan välituoteyhdiste käytettäväksi valmistettaessa keksinnön mukainen yhdiste jolla on kaava I, I', II tai II', kuten reaktiokaavioissa I - XXIII.

Ftaali-imidin muodostus (reaktiokaaviot I, IV) voidaan suorittaa kuumentamalla noin 80 - 150 °C:n lämpötilaan öljyhauteella, mahdollisesti inertissä liuottimessa, tai monilla muilla alalla tunnetuilla menetelmillä.

5 Pelkistys (reaktiokaavio I) voidaan suorittaa käsittelemällä sellaisilla pelkistävillä aineilla kuten sinkki etikkahapon läsnä ollessa tai tina suolahapon läsnä ollessa inertissä ilmakehässä (esim. argon).

10 Isoindolonin muodostus (reaktiokaavio I) voidaan suorittaa kuumentamalla noin 50 - 150 °C:n lämpötila-alueella orgaanisessa liuottimessa (esim. tolueeni, etanoli, dimetyyliformamidi) mahdollisesti suolan (esim. kaliumkarbonaatin) tai tertiäärisen amiiniemäksen (esim. 2,6-di-6-t-butyyliipyridiinin tai trietyyliamiinin) läsnä ollessa.

15 Amidin muodostus (reaktiokaaviot II, VI, VII, VIII, X, XI, XII, XIV, XIVA, XV, XVI, XVI, XVIIA, XVIIB), XXI voidaan suorittaa monilla alalla tunnetuilla menetelmillä. Esimerkiksi amiinisubstraatti voidaan käsitellä 1) happohalogenidilla $R^5C(O)halogeeni$ tai yhdisteellä X tai XA
20 aproottisessa liuottimessa, mahdollisesti tertiäärisen amiiniemäksen (esim. trietyyliamiinin) läsnä ollessa, 2) happohalogenidilla emäksen vesiluoksen läsnä ollessa Schottenin-Baumannin olosuhteissa, 3) vapaalla karboksyylihapolla (R^5CO_2H) liittäjäaineen kuten disykloheksyyli-
25 karbodi-imidin (DCC), di-isopropyylikarbodi-imidin (DIC) tai 1-(3-dimetyyliamino-propyyli)-3-etyylikarbodi-imidi-hydrokloridin (WSC) läsnä ollessa, mahdollisesti 1-hydroksibentsotriatsolin (HOBT) läsnä ollessa; 4) vapaalla hapolla N,N-karbonyylidi-imidatsolin läsnä ollessa aproottisessa orgaanisessa liuottimessa jota seuraa amiinisubst-
30 raatti; 5) trialkyyli-aluminiumilla (esim. $Al(CH_3)_3$) aproottisessa liuottimessa, jota seuraa esteri (esim. R^5CO_2 -alkyyli tai yhdiste VIII), tai 6) seka-anhydridin muodostuksella, saattamalla happo reagoimaan happokloridin kanssa
35 (esim. isobutyyliklooriformiaatti tai bis(2-okso-3-oksat-

solidinyyli)-fosfiinikloridi (Bop-Cl)) tertiäärisen amiinimäksen läsnä ollessa (esim. trietyyliamiini), mitä seuraava käsittely amiinisubstraatilla.

5 Mesylaatin muodostus (reaktiokaavio II) voidaan suorittaa käsittelemällä amiinialkoholisubstraatti metaanisulfonyylikloridilla ja trietyyliamiinilla tai pyridiinillä tai aproottisessa liuottimessa, kuten dikloorimetani.

10 Emäksen syklisointi (reaktiokaaviot II, VIII) voidaan suorittaa käsittelemällä emäksellä (esim. kalium-t-butoksidi tai natriumhydridi) inertissä liuottimessa (esim. dimetyyliformamidi, tetrahydrofuraani, dimetoksimetaani tai tolueeni). Mitsunobun syklisointi (reaktiokaavio II) voidaan suorittaa sinänsä tunnetulla tavalla. Katso
15 esim. R. K. Olsen, J. Org. Chem., 49, 3527 (1984); M. J. Genin ym., J. Org. Chem. 58, 2334-7 (1993).

Vaihtoehtoisesti yhdisteiden IV ja VIII seos voidaan muuttaa yhdisteeksi Ia yhdessä astiassa kuumentamalla seos proottisessa liuottimessa (esim. vesi, metanoli, eteenyyli tai isopropanoli tai näiden seokset) 100 - 200 °C:n
20 lämpötilassa. Katso esim. EP-patenttihakemus 81/26 749, FR 2, 548 666 (1983).

Suojaryhmän lisäys ja poisto (reaktiokaaviot III, IV, V, XVI, XVIB, XIXB, XXI) voidaan suorittaa sinänsä
25 tunnetulla tavalla. Katso esimerkiksi T. W. Greene, Protecting Groups in Organic Synthesis, toinen laitos, 1991. PG kaaviossa V tarkoittaa typen suojaryhmää. Yksi erityisen hyödyllinen ryhmä on tert-butoksikarbonyyli (BOC), joka voidaan johtaa siihen liittyneestä anhydridistä kaaviossa IV esitetyllä tavalla. BOC-suojatuista amiineista suojaryhmä voidaan tyypillisesti poistaa happokäsittelyllä
30 (esim. trifluorietikkahappo tai suolahappo) sinänsä tunnetulla tavalla.

Hydrogenolyysi (reaktiokaaviot III, IV, V) voidaan
35 suorittaa H₂:lla ilmapallolaitetta käyttämällä tai Parr-

ravistelijalla katalysaattorin läsnä ollessa (esim. palla-
doitu hiili).

Amiinin alkyloiminen ja aryloiminen (reaktiokaaviot
III, IV, V, IX, XII, XIXA, XIXB) voidaan suorittaa sinänsä
5 tunnetulla tavalla. Soveliaita menetelmiä kuvataan L. Cor-
tizon artikkelissa J. Med Chem. 34, 2242-2247 (1991). Al-
kyloiminen tai aryloiminen voidaan suorittaa esimerkiksi
käsittelemällä amiinisubstraatti halogenidilla (esim. R^1 -
halogeenilla) tai oksitosylaattilla (esim. R^1 -O-tosylaatti)
10 aproottisessa liuottimessa (esim. dimetyyliformamidi),
mahdollisesti tertiäärisen amiinin (esim. trietyyliamiini)
tai epäorgaanisen emäksen (esim. kaliumkarbonaatti) läsnä
ollessa.

Pelkistävää aminointia voidaan käyttää vaihtoehtona
15 edellä mainitun amiinin alkyloimis- ja aryloimismenetel-
mille, kun R^1 , R^6 tai R^7 on $R^9R^{10}CH$ - ja R^9 ja R^{10} ovat kum-
pikin toisistaan riippumatta vety, alkyyli, alkenyyli,
aryyli, heteroaryyli, aroyylialkyyli, heteroaryylialkyyli,
sykloalkyyli tai sykloalkyylialkyyli, tai R^9 ja R^{10} ovat
20 yhdessä alkyleeni (esim. $R^9R^{10}CH$ - muodostaa sykloalkyyli-
ryhmän). Sellainen pelkistävä aminointi voidaan suorittaa
käsittelemällä amiini a) ketonilla tai aldehydillä (R^9 -
 $C(O)-R^{10}$), b) $NaBH_4$:llä, $NaBH_3CN$:llä tai $NaB(asetoksi)-$
 $_3H$:lla, c) proottisella liuottimella (esim. metanoli) tai
25 dipolaarisella aproottisella liuottimella (esim. aseton-
triili) ja mahdollisesti d) hapolla (esim. etikkahappo,
trifluorietikkahappo, suolahappo tai titaniumisopropoksi-
di). Kun R^1 on aroyyli tai heteroaryyli, siirtymämetalleja
(esim. palladium tai kuparisuolat tai -kompleksit) voidaan
30 käyttää aryloimisreaktion edistämiseksi.

Isoindolonin alkyloiminen (reaktiokaavio X) voidaan
suorittaa käsittelemällä isoindoloni vahvalla emäksellä
(se on: natriumbis(trimetyylisilyyli)amidilla tai litium-
di-isopropyliamidilla), jota seuraa alkyylihalogenidi
35 (esim. R^8 -halogeeni) tai alkyylisulfonaatti (esim. R^8 -tosy-

laatti) inertissä liuottimessa (esim. tetrahydrofuraani tai dimetoksietaani). Vaihtoehtoisesti, kuten kaavioista X ja XI käy ilmi, amiini IVb voidaan käsitellä amidinmuodostusolosuhteissa kaavan XB mukaisella ketonilla, jolloin
 5 saadaan hydroksilaktaami XXV, joka voitaisiin alistaa pelkistäviin olosuhteisiin sellaisilla pelkistävillä agenseilla kuten sinkki etikkahapossa tai trietyylisilaani trifluorietikkahapossa, jolloin saadaan IA⁷.

10 Ftaali-imidien hydratsinolyysi voidaan suorittaa sinänsä tunnetulla tavalla. Katso esim. T. W. Greene, Protecting Groups in Organic Synthesis, toinen laitos, 1991.

Amidin N-alkyloiminen (reaktiokaavio VI) voidaan suorittaa emäskäsittelyllä (esim. NaH, KH, KN[Si(CH₃)₃]₂, K₂CO₃, P4-fosfatseeniemäs, tai butyyllilitium) aproottisessa
 15 orgaanisessa liuottimessa, jota seuraa käsittely R⁶-halogeenilla tai R⁶-O-tosylaatilla. 6-fosfatseeniemäksen käyttö kuvataan T. Pietzonkan ja D. Seebachin artikkelissa Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 31, 1481, 1992.

20 Dehydraatio (kaavio VIII) voidaan suorittaa käyttämällä vahvaa happoa kuten suolahappoa, rikkihappoa tai trifluorietikkahappoa.

Hydraus (kaavio VIII) voidaan suorittaa tavanomaisen katalysaattorin läsnä ollessa, kuten Pd/C tai Pt tai Rh, H₂-ilmakehässä.

25 Kaaviossa IX esitetty additioreaktio voidaan suorittaa käsittelemällä IA³ metallo-orgaanisella reagenssilla XXIV, kuten organolitium tai orgaanisella magnesiumyhdisteellä, missä orgaaninen osa on alkyyli tai aryyli.

30 Deoksygenaatio- tai hydrausreaktio (kaavio IX) suoritetaan vahvan hapon, kuten trifluorietikkahapon tai booritrifluoriditeräatin läsnä ollessa, hydridilähteen kuten trietyylisilaanin tai tris(trimetyylisilyyli)silaanin läsnä ollessa.

35 Alkyloiminen kaavioissa XIII, XIV, XVI, XVII, XVIII suoritetaan sellaisen emäksen kuten butyyllilitiumin tai

natriumbis(trimetyylisilyyli)amidin läsnä ollessa. Ymmärretään, että $R^{12}R^{12}Q$:ssa voi olla mikä tahansa tässä edellä määriteltä R^{12} -ryhmä.

5 Edellä mainituissa kaavioissa alkyloiminen voidaan vaihtoehtoisesti suorittaa, siellä missä kumpi tahansa tai molemmat Z^1 :stä tai Z^2 :sta on sidos, käyttämällä palladiumilla katalysoitua allyylialkyloimismenetelmää. Tässä reaktiossa fluorenyylityyppiset tai indenyyliityyppiset esiastemuodot (yhdisteet XXVIII, XXXVI, XXXVII, XXXIX, XL, 10 XLVII) saatetaan reagoimaan emäksen kanssa (natriumhydridi, natriumbis(trimetyylisilyyli)amidi tai bis(trimetyylisilyyli)asetamidi, palladiumkatalysaattorin kanssa (esimerkiksi $Pd(Ph_3)_4$) ja allyyliasetatiin

15 tai kanssa inertissä liuottimessa (esimerkiksi THF). Tämän reaktion tarkoitus on tuoda joko $-R^{12}$ (kaavio XII) tai $-R^{11}-X^1$ (kaaviot XIII, XIV, XVI, XVIIA) tai $-R^{11}-OPG$ (kaavio XVIB, kaavio XXI). Tämän reaktion tuote sisältää joko $-R^{12}$ -ryhmän tai $-R^{11}-X^1$ -ryhmän (tai $-R^{11}-OPG$ -ryhmän) joka alkaa 20 . Alkeenin tyydyttäminen R^{11} :ssä tai R^{12} :ssa voidaan saada aikaan standardinomaisilla katalyyttisillä hydrausolosuhteilla.

25 Rikin hapetus kaavioissa XIII, XVI ja XVIII suoritetaan seuraavasti.

Kaavojen XXXVI, XXXVIII, XXXIIIE ja I⁹ mukaiset sulfidit voidaan hapettaa selektiivisesti sulfoksideiksi 1 molaarisella ekvivalentilla alalla tunnettuja reagensseja, kuten 30 % H_2O_2 , $NaIO_4$ ja perhapot (esim. meta-klooriperbentsoehappo). Tuloksena olevat sulfoksidit voidaan muuttaa edelleen vastaaviksi sulfoneiksi toisella molaarisella ekvivalentilla tai ylimäärällä 30 % H_2O_2 :ta, $KMnO_4$:ää, $KHSO_5$:tä tai perhappoja (esim. metaklooriperbentsoehappo). Sulfonit voidaan vaihtoehtoisesti valmistaa suoraan sulfi-

deista 2 tai useammalla molaarisella ekvivalentilla hapettavia aineita, kuten 30 % H₂O₂ ja perhapot (esim. meta-klooriperbentsoehappo). Niissä tapauksissa, missä amiini (kuten piperidiini I⁹:ssä) on läsnä oksidaation aikana, emäksinen tyyppi voidaan suojata esikäsittelemällä hapolla, kuten HCl tai CF₃CO₂H (katso kaavio XIX).

Sellaisen esimerkkien valmistamiseksi, joissa Z¹ tai Z² on -CHOH, yhdisteet I, Ii, II ja Iii, joissa Z¹ tai Z² on C=O, voidaan pelkistää hydridireagenssilla, esimerkiksi NaBH₄:llä.

Keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää estämään, stabiloimaan tai saamaan aikaan regressio nisäkäslajin ateroskleroosissa, siten että annetaan terapeuttisesti tehokas määrä yhdistettä MTP-aktiivisuuden vähentämiseksi.

Keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan testata MTP:tä inhiboivaa aktiivisuutta silmälläpitäen käyttämällä menetelmiä, jotka on esitetty US-patenttihakemuksessa nro 117 362, pantu vireille 3. syyskuuta 1993, siten että käytetään MTP:tä joka on eristetty yhdestä seuraavista lähteistä:

- 1) naudan maksan mikrosomit,
- 2) HepG₂-solut (ihmisen hepatoomasolut) tai
- 3) bakuloviruksessa ekspressoitu rekombinanttinen ihmisen MTP.

Keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan myös käyttää alennettaessa seerumin lipiditasoja, kuten kolesterolitai triglyseridi (TG) -tasoja nisäkäslajissa, siten että annetaan terapeuttisesti tehokas määrä yhdistettä MTP:n aktiivisuuden vähentämiseksi.

Keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää hoidettaessa monia muita tiloja tai tauteja, käyttämällä aineita jotka vähentävät MTP:n aktiivisuutta. Esimerkiksi keksinnön mukaiset yhdisteet vähentävät MTP:n määrää tai aktiivisuutta ja täten vähentävät seerumin kolesterolitai TG-tasoja, ja TG:n, rasvahappojen ja kolesterolin imeyty-

mistä, ja täten ne ovat hyödyllisiä hoidettaessa hyperkolesterolemiaa, hypertriglyseridemiaa, hyperlipidemiaa, haimatulehdusta, hyperglykemiaa ja liikalihavuutta.

5 Tämän keksinnön mukaiset yhdisteet ovat aineita, jotka laskevat MTP:n aktiivisuutta ja ne voidaan antaa monille eri nisäkäslajeille, kuten apinoille, koirille, kissoille, rotille, ihmisille jne., jotka tarvitsevat sellaista hoitoa. Nämä agenssit voidaan antaa systeemisesti, kuten suun kautta tai parenteraalisesti.

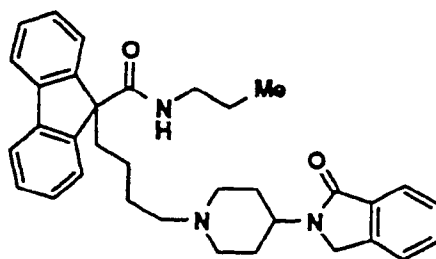
10 Agenssit, jotka vähentävät MTP:n aktiivisuutta tai määrää, voidaan sisällyttää tavanomaiseen systeemiseen annosmuotoon, kuten tablettiin, kapseliin, eliksiiriin tai injektoitavaan formulaatioon. Edellä mainitut annosmuodot sisältävät myös välttämättömän fysiologisesti hyväksyttävän kantajamateriaalin, apuaineen, liukuaineen, puskurin, bakteerien kasvua estävän aineen, täyteaineen (kuten man-
15 nitoli), antioksidanteja (askorbiinihappo tai natriumbisulfiitti) tai vastaavat. Suun kautta annettavat annosmuodot ovat edullisia, vaikka parenteraaliset muodot ovat
20 myös täysin tyydyttäviä.

Annettava annos pitää säätää huolellisesti potilaan iän, painon ja tilan mukaisesti, samoin kuin antoreitin, annosmuodon ja antotavan ja halutun tuloksen mukaisesti. Yleensä edellä kuvatut annosmuodot voidaan antaa määrinä,
25 jotka ovat noin 5 - noin 500 mg/päivä, yksittäisinä tai jaettuina annoksina 1 - 4 kertaa päivässä.

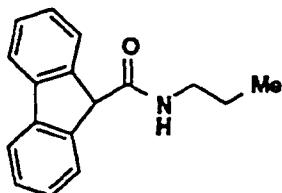
Seuraavat esimerkit edustavat keksinnön edullisia suoritusmuotoja. Kaikki lämpötilat ovat °C asteita ellei toisin osoiteta.

Esimerkki 1

9-[3-[4-(2,3-dihydro-1-okso-1H-isoindol-2-yyli)-1-piperidinyyli]propyyli]-N-propyyli-9H-fluoreeni-9-karboksamidi



A.

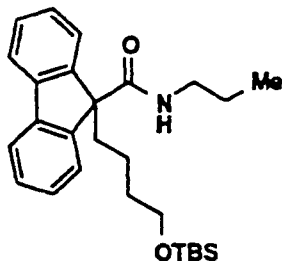


Suspensioon, jossa oli 10 g (47,57 mmol) 9-fluoreenikarboksyylimahppoa (Aldrich) 80 ml:ssa CH_2Cl_2 :ta, argonin alla 0 °C:n lämpötilassa, lisättiin katalyyttinen määrä DMF:ää (0,5 ml), mitä seurasi oksalyylikloridin (2 M CH_2Cl_2 :ssa) tipoittainen lisäys (36 ml, 71,35 mmol). Reaktioseos lämmitettiin huoneenlämpötilaan ja sitä sekoitettiin 45 minuuttia (reaktio muuttuu kirkkaankeltaiseksi liuokseksi), missä vaiheessa se haihdutettiin kuivaksi ja pidettiin imussa voimakkaassa alipaineessa 0,5 tuntia. Keltainen jäännös liuotettiin 50 ml:ssa CH_2Cl_2 :ta, jäähdytettiin 0 °C:n lämpötilassa, ja käsiteltiin tipoittain 7,8 ml:lla (95,14 mmol) propyyliamiinia (hyvin eksotermisen), mitä seurasi 7 ml pyridiiniä ylimääräisen HCl:n imeyttämiseksi. Reaktio kiinteytyi ja se käsiteltiin CH_2Cl_2 :n ja veden 1:1 seoksella (200 ml), ja annettiin sekoittua, kunnes kaikki oli liuennut. Orgaaniset aineet pestiin vedellä (2 x), kuivattiin (NaSO_4) ja haihdutettiin, jolloin saatiin

keltainen kiinteä aine. Puhdistus kiteyttämällä kuumasta metanolista tuotti 4,0 g (33 %) otsikon mukaista yhdistettä vaaleankeltaisena kiinteänä aineena.

sp. 198 - 200 °C.

B.

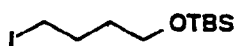


B(1).



Liuokseen, jossa oli 49 ml (0,55 mol) 1,4-butaanidiolia 25 ml:ssa DMF:ää, argonin alla 0 °C:n lämpötilassa, lisättiin 10,5 g (0,15 mol) imidatsolia, mitä seurasi 20,7 g (0,14 mol) t-butyylidimetyylisilylikloridia. Reaktioseos lämmitettiin hitaasti huoneenlämpötilaan ja sekoitettiin 18 tunnin ajan, minkä kuluttua reaktioseos laimennettiin eetterillä ja pestiin NH_4Cl :llä, vedellä, Na_2CO_3 :lla, suolavedellä ja kuivattiin (MgSO_4). Tuloksena oleva väritön otsikon mukainen yhdiste nesteen muodossa, 50 g, sisälsi noin 15 % disilyloitua yhdistettä.

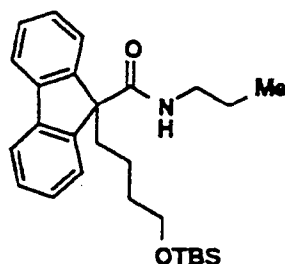
B(2).



Liuokseen, jossa oli 8,5 g (42 mmol) osan B(1) yhdistettä 50 ml:ssa THF:ää, argonin alla 0 °C:n lämpötilassa, lisättiin 7,3 g (108 mmol) imidatsolia ja 16,7 g (64 mmol) trifenyylifosfiinia. Tätä seosta sekoitettiin 45 minuuttia (liuos muuttui homogeeniseksi), minkä kuluttua lisättiin tipoitain 16,2 g (64 mmol) jodia 50 ml:ssa THF:ää 20 minuutin ajan. Reaktioseosta sekoitettiin 1 tun-

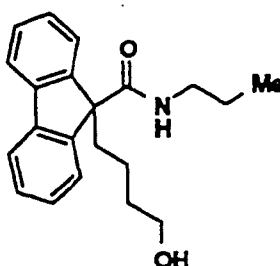
nin ajan, laimennettiin heksaanilla ja pestiin 1 M natriumbisulfiitilla, Na_2CO_3 :lla, suolavedellä ja kuivattiin (Na_2SO_4). Tuloksena oleva jäännös trituroitiin eetterillä (3 kertaa), suodatettiin (trifenyylifosfiinioksidin poistamiseksi) ja haihdutettiin, jolloin saatiin 10 g (61 %) otsikon mukaista yhdistettä vaaleankeltaisena öljynä.

B(3).



Seokseen, jossa oli 300 mg (1,20 mmol) osan A yhdistettä 10 ml:ssa THF:ää, argonin alla 0 °C:n lämpötilassa, lisättiin tipoitain 960 ml (2,40 mmol) n-BuLi:a (2,5 M heksaanissa). Tuloksena olevaa oranssia dianionia sekoitettiin 0 °C:n lämpötilassa 0,5 tuntia, minkä kuluttua 452 mg (1,44 mmol) osan B(2) yhdistettä lisättiin tipoitain. Reaktioseos lämmitettiin huoneenlämpötilaan ja sitä sekoitettiin 18 tuntia, missä vaiheessa se käsiteltiin etyyliasetaatin ja veden 1:1 seoksella. Orgaaniset aineet kuivattiin (Na_2SO_4), haihdutettiin ja ajettiin flash-kromatografiassa piidioksidigeelissä (50 g), ajoliuoksena 4:1 heksaani/etyyliasetaatti, jolloin saatiin 460 mg (87 %) otsikon mukaista yhdistettä vaaleankeltaisena kiinteänä aineena.

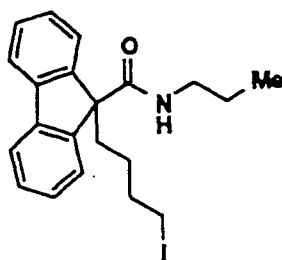
C.



5,6 g:aan (12,80 mmol) osan B yhdistettä lisättiin 14,1 ml (14,10 mmol) 1 M tetrabutyyliammoniumfluoridia THF:ssä. Reaktioseosta sekoitettiin argonin alla huoneen-
lämpötilassa 18 tuntia, minkä kuluttua se laimennettiin
5 eetterillä ja sammutettiin NH_4Cl :llä. Orgaaniset aineet
pestiin vedellä, suolavedellä, kuivattiin (Na_2SO_4) ja haih-
dutettiin. Flash-kromatografia suoritettiin 250 g:ssa pii-
dioksidigeeliä, ajoliuoksena 95:5 dikloorimetaani/isopro-
panoli, jolloin saatiin 4,09 g (99 %) otsikon mukaista
10 yhdistettä valkoisena kiinteänä aineena.

sp. 73 - 75 °C.

D.



15
20 Liuokseen, jossa oli 1 g (3,10 mmol) osan C yhdis-
tettä 20 ml:ssa THF:ää, argonin alla 0 °C:n lämpötilassa,
lisättiin 463 mg (6,81 mmol) imidatsolia, jota seurasi
1,0 g (4,03 mmol) trifenyylifosfiinia. Seos muuttui homo-
geeniseksi 15 minuutin kuluttua, minkä jälkeen 1,0 g (4,03
25 mmol) jodia 20 ml:ssa THF:ää lisättiin tipoittain 20 mi-
nuutin ajan. Reaktioseos lämmitettiin huoneenlämpötilaan
ja sitä sekoitettiin 1 tunnin ajan, minkä kuluttua se lai-
mennettiin heksaaneilla ja orgaaniset aineet pestiin nat-
riumbisulfiitilla, NaHCO_3 :lla, suolavedellä ja kuivattiin
30 (Na_2SO_4). Flash-kromatografia suoritettiin 100 g:lla pii-
dioksidigeeliä, ajoliuoksena 1:1 heksaani/etyyliasetatti,
jolloin saatiin 1,1 g (85 %) otsikon mukaista yhdistettä
värittömänä öljynä.

E. 2-[1-(fenyyylimetyyli)-4-piperidinyyli]-1H-isoindol-1,3(2H)-dioni

Seos, jossa oli ftaali-anhydridi (15,0 g, 101 mmol) ja 4-amino-1-bentsyyli-piperidiini (19,3 g, 101 mmol) kuumennettiin sekoittaen öljyhauteessa, kunnes seos sulii (noin 125 °C). Reaktioseosta pidettiin tässä lämpötilassa kunnes seos kiinteytyi uudelleen (noin 30 minuuttia). Reaktio jäähdytettiin huoneenlämpötilaan. Puhdistus suoritettiin flash-kromatografialla 1 kg piidioksidigeelissä, ladattiin ja eluoitiin 30 % etyyliasetaatin heksaaniliuoksella. Puhtaat fraktiot yhdistettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin yhdiste A (25 g, 77 %) valkoisena kiinteänä aineena, sulamispiste 151 - 154 °C.

F. 2,3-dihydro-2-[1-(fenyyylimetyyli)-4-piperidinyyli]-1H-isoindol-1-oni

Yhdisteen E liuokseen (20,0 g, 62,5 mmol) etikkahapossa (248 ml) lisättiin sinkkipölyä (28,6 g, 438 mmol) argonissa. Reaktioseosta palautusjäähdytettiin yli yön mekaanisesti sekoittaen. Reaktioseos suodatettiin Celiten^R läpi, sitten se haihdutettiin kuivaksi. Dikloorimetaani (500 ml) lisättiin ja orgaaninen kerros pestiin kyllästetyllä natriumbikarbonaatilla (2 x 100 ml), suolavedellä (100 ml) ja kuivattiin MgSO₄:llä. Haihdutus antoi epäpuhtaan öljyn. Tuloksena oleva jäännös tehtiin atseotrooppiseksi tolueenilla (2 x 30 ml), jolloin saatiin valkoinen kiinteä aine. Tuote jälleenkiteytettiin isopropanolista, jolloin saatiin yhdiste B (16 g, 80 %) valkoisena kiinteänä aineena (sulamispiste 130 - 133 °C).

G. 2-(4-piperidinyyli)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-oni

Liuokseen, jossa oli osan F yhdiste (8,5 g, 26,4 mmol) etanolissa (65 ml), lisättiin etikkahappo (3,5 ml, 52,8 mmol), mitä seurasi 10 % palladoitu hiili (0,7 g) argonissa. Liete puhdistettiin typellä ja ravisteltiin 45 psi:n (309,96 kPa) vetykaasun paineessa 48 tunnin ajan.

Reaktioseos suodatettiin Celiten^R läpi ja pestiin etanolilla. Suodos haihdutettiin kuivaksi. Tuloksena oleva jäännös liuotettiin kloroformiin (100 ml) ja pestiin 1 N KOH:lla, joka oli kyllästetty natriumkloridilla (2 x 30 ml), ja kuivattiin MgSO₄:llä. Tuloksena oleva kirkas liuos haihdutettiin kuivaksi ja tehtiin atseotrooppiseksi tolueenilla (2 x 30 ml), jolloin saatiin yhdiste G (5,0 g, 77 %) valkoisena kiinteänä aineena, sulamispiste 137 - 140 °C.

H. 9-[3-[4-(2,3-dihydro-1-okso-1H-isoindol-2-yyli)-1-piperidinyyli]propyyli]-N-propyyli-9H-fluoreeni-9-karboksamidi

Liuokseen, jossa oli 330 mg (0,76 mmol) osan D yhdistettä 5 ml:ssa DMF:ää, argonin alla huoneenlämpötilassa, lisättiin 210 mg (1,52 mmol) K₂CO₃:a, mitä seurasi 198 mg (0,76 mmol) osan G yhdistettä. Seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 72 tuntia, minkä jälkeen reaktio laimennettiin eetterillä ja pestiin vedellä, suolavedellä, kuivattiin (Na₂SO₄) ja haihdutettiin.

Jälleenkiteytys suoritettiin kuumasta heksaanista, jolloin saatiin 270 mg (68 %) otsikon mukaista yhdistettä valkoisena kiinteänä aineena.

sp. 136 - 138 °C.

Analyysi C₃₄H₃₉N₃O₂:lle:

Laskettu: C, 78,28; H, 7,53; N, 8,05

Havaittu: C, 78,11; H, 7,62; N, 8,09.

Esimerkki 1A

Esimerkin 310 hydrokloridisuolan vaihtoehtoinen synteesi

Esimerkin 5 vapaan amiinin liuokseen (12 g, 23,1 mmol) absoluuttisessa EtOH:ssa (400 ml) lisättiin 10 % palladoitu hiili (1,2 g). Seosta hydrattiin Parrin laitteessa 40 psi:n paineessa (275,52 kPa) 2 tunnin ajan, sitten suodatettiin Celiten läpi. Suodos konsentroitiin in vacuo, jolloin saatiin väritön öljy. Tuote liuotettiin MeOH:iin (100 ml) ja 1,0 M HCl Et₂O:ssa (20 ml, 20 mmol)

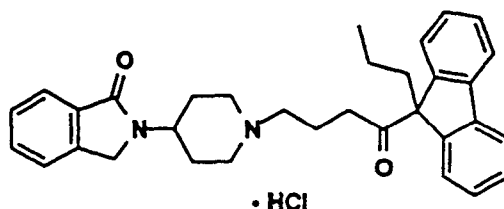
lisättiin tipoittain. Reaktioseosta sekoitettiin 10 minuutin ajan, sitten konsentroitiin in vacuo. Jäännös otettiin CH_3CN :ään (2 ml) ja vesi (25 ml) lisättiin. Hieman samaa liuos lyofilisoitiin yli yön, jolloin saatiin otsikon mukainen yhdiste (11,1 g, 86 %) valkoisena lyofilisaattina. Analyysi $\text{C}_{34}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 1,3 \text{ HCl} \cdot 1,6 \text{ H}_2\text{O}$:lle:

Laskettu: C, 68,24; H, 7,33; N, 7,02; Cl, 7,76

Havaittu: C, 68,27; H, 7,31; N, 6,99; Cl, 7,77.

Esimerkki 2

2,3-dihydro-2-[1-[4-okso-4-(9-propyyli-9H-fluoren-9-yyli)butyyli]-4-piperidinyyli]-1H-isoindol-1-onin monohydrokloridi

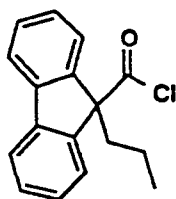


A.

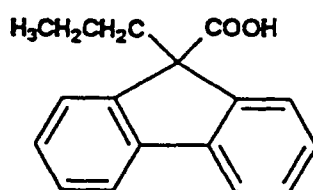


Sekoitettuun liuokseen, jossa oli 28,55 g (301,9 mmol) 3-kloori-1-propaania (Aldrich) 300 ml:ssa THF:ää $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$:n lämpötilassa argonin alla, lisättiin 101 ml (303 mmol) 3,0 M metyylimagnesiumkloridia THF:ssä tipoittain 20 minuutin ajan. 0,5 tunnin kuluttua $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$:n lämpötilassa reaktioseoksen annettiin lämmetä huoneenlämpötilaan ja 11,0 g (452,8 mmol) magnesiumlastuja lisättiin ja reaktio kuumennettiin palautusjäähdytyksessä. Palautusjäähdytyksen alussa 0,60 ml (6,94 mmol) 1,2-dibromietaania lisättiin ja 1 tunnin kuluttua palautusjäähdytyksessä lisättiin vielä 0,60 ml. 2 tunnin kuluttua palautusjäähdytyksessä reaktioseoksen annettiin jäähtyä huoneenlämpötilaan.

B.



B(1). 9-propyyli-9H-fluoreeni-9-karboksyylihapo

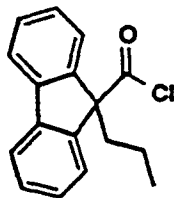


Liuos, jossa oli 9-fluoreenikarboksyylihapo (12 g, 57 mmol) 250 ml:ssa THF:ää, jäähdytettiin 0 °C:n lämpötilaan argonilmakehässä ja 2 ekvivalenttia (71,25 ml) 1,6 M n-butyylilitiumliuosta heksaanissa lisättiin, mitä seurasi n-propyylijodidin lisäys (7,5 ml, 13,1 g, 77 mmol). Reaktioseosta sekoitettiin 0 °C:n lämpötilassa 6 tunnin ajan. Lisättiin vielä 1 ml n-propyylijodidia ja reaktioseosta sekoitettiin 4 tuntia 0 °C:n lämpötilassa. Reaktio sammutettiin lisäämällä 75 ml vettä ja pH säädettiin arvoon pH 1 3 N HCl:llä. Reaktioseos uutettiin heksaanilla (3 x 200 ml) ja heksaanuutos pestiin vedellä, suolavedellä ja kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla. Liuottimet haihdutettiin, jolloin saatiin epäpuhdas tuote keltaisena öljynä, joka liuotettiin noin 250 ml:aan etanolia ja kuumennettiin palautusjäähdetyksessä Darco G-60:lla, suodattettiin Celiten läpi ja konsentroitiin noin puoleen alkuperäisestä tilavuudesta. Vettä lisättiin hitaasti, kunnes seos muuttui sameaksi. Seos kuumennettiin uudestaan ja sen annettiin jäähtyä hitaasti huoneenlämpötilaan, jolloin saatiin 10,5 grammaa (73 %) otsikon mukaista yhdistettä värittöminä kiteinä.

sp. 120 - 122 °C.

(B(2)).

5



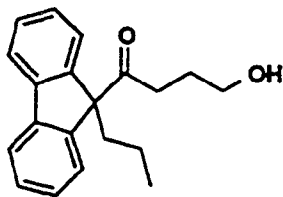
10

Oksalyylikloridiliuos (4,5 ml, 8,93 mmol) lisättiin 5 minuutin aikana liuokseen, jossa oli osan B(1) yhdiste CH_2Cl_2 :ssa (10 ml), joka sisälsi 2 tippaa DMF:ää. Reaktio-
seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 2 tuntia, konsent-
roitiin sitten in vacuo, jolloin saatiin 1,6 g epäpuhdasta
happokloridia tummankeltaisena kiinteänä aineena.

15

C.

20



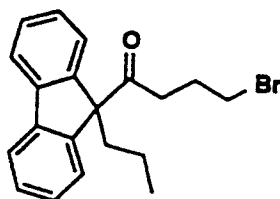
25

Liuos, jossa oli osan B yhdiste (1,07 g, 3,97 mmol) THF:ssä (10 ml) argonin alla, jäähdytettiin 0 °C:n lämpö-
tilaan. Kupari (I) jodidi (38 mg, 0,20 mmol) jäähdytet-
tiin, mitä seurasi osan A yhdisteen tipoittainen lisäys
(14,5 ml, 0,3 M THF:ssä, 4,37 mmol) 10 minuutin ajan. Li-
sättäessä syvänpunainen väri ilmaantui, mutta haihtui no-
peasti sekoitettaessa. Samaan keltaista reaktioseosta se-
koitettiin 0 °C:n lämpötilassa 45 minuuttia, sitten sammu-
tettiin lisäämällä kyllästettyä NH_4Cl :ää (10 ml). Reaktio
laimennettiin vedellä (10 ml) ja uutettiin EtOAc:llä (3 x
30 ml). Yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestiin kylläste-
tyllä NH_4Cl :llä, vedellä ja suolavedellä (10 ml kukin),
sitten kuivattiin MgSO_4 :llä. Haihdutus tuotti 1,3 g kel-
taista öljyä, joka puhdistettiin flash-kromatografiolla

35

piidioksidigeelissä (150 g), lataus 50 % EtOAc/heksaanissa, ja ajoliuoksena 25 % EtOAc/heksaani, jolloin saatiin otsikon mukainen yhdiste (885 mg, 76 %) värittömänä öljynä.

5 D.



10

N-bromisukkinimidi (431 mg, 2,42 mmol) lisättiin liuokseen, jossa oli osan C yhdiste (647 mg, 2,20 mmol) ja trifenyylifosfiini (634 mg, 2,42 mmol) CH_2Cl_2 :ssa (7 ml) 15 0 °C:n lämpötilassa argonilmakehässä. Reaktioseosta sekoitettiin 0 °C:n lämpötilassa 1 tunnin ajan, laimennettiin CH_2Cl_2 :lla (20 ml), ja pestiin 10 % kaliumsulfiitin vesiliuoksella (5 ml), vedellä (5 ml) ja suolavedellä (5 ml), sitten kuivatettiin MgSO_4 :llä. Seos suodatettiin ja suodokseen 20 lisättiin piidioksidigeeli (3 g). Haihdutus tuotti vihreän jauheen, joka puhdistettiin flash-kromatografialla piidioksidigeelissä (50 g), ajoliuoksena 30 % CH_2Cl_2 /heksaani, jolloin saatiin otsikon mukainen yhdiste (733 mg, 93 %) värittömänä öljynä.

25 **E. 2,3-dihydro-2-[1-[4-okso-4-(9-propyyli-9H-fluoren-9-yyli)butyyli]-4-piperidinyyli]-1H-isoindol-1-onin monohydrokloridi**

Liuosta, jossa oli osan D yhdiste (336 mg, 0,941 mmol) ja esimerkin 1 osan G yhdiste (225 mg, 1,04 mmol) absoluuttisessa etanolissa (3 ml), palautusjäähdytettiin 30 argonin alla yli yön (20 h) ja jäähdytettiin huoneenlämpötilaan, missä vaiheessa valkoinen kiinteä aine saostui. Seos konsentroitiin in vacuo ja tuloksena oleva jäännös partitioitiin EtOAc:n (20 ml) ja kyllästetyn NaHCO_3 :n 35 (10 ml) välillä. Orgaaninen kerros pestiin vedellä (5 ml)

ja suolavedellä (5 ml), kuivattiin sitten Na_2SO_4 :llä. Haihdutus tuotti 415 mg väritöntä öljyä, joka puhdistettiin flash-kromatografiolla piidioksidigeelissä (50 g), ajoliuoksena 25 % asetoni/ CH_2Cl_2 , jolloin saatiin 205 mg haluttua vapaata amiinia värittömänä öljynä.

Edellä valmistetun amiinin liuokseen Et_2O :ssa (3 ml) lisättiin 1 N $\text{HCl}/\text{Et}_2\text{O}$ (3 ml, 3 mmol). Kumimaisen kiinteän aineen sisältävä seos konsentroitiin in vacuo, jolloin saatiin kumimainen lasi. Tuote liuotettiin isopropanolissa (2 ml) ja heksaani (15 ml) lisättiin tuotteen saostamiseksi. Seos konsentroitiin in vacuo, jolloin saatiin vaahtoava kiinteä aine, joka kuivattiin 60 °C:n lämpötilassa yli yön voimakkaassa alipaineessa, jolloin saatiin otsikon mukainen yhdiste (206 mg, 41 %) valkoisena vaahtona.

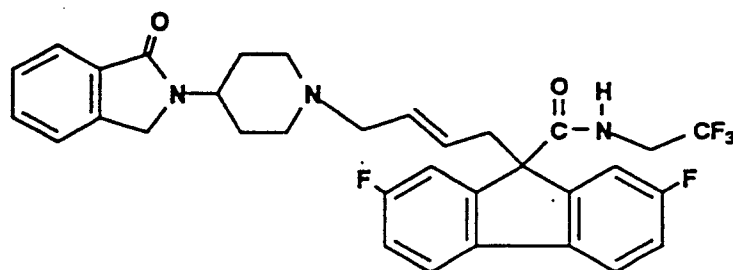
Analyysi $\text{C}_{33}\text{H}_{37}\text{ClN}_2\text{O}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$:lle:

Laskettu: C, 72,27; H, 7,19; N, 5,11; Cl, 6,46

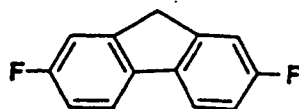
Havaittu: C, 72,36; H, 7,21; N, 5,02; Cl, 6,59.

Esimerkki 3

(E)-9-[4-[4-(1,3-dihydro-1-okso-2H-isoindol-2-yyli)-1-piperidinyyli]-2-butenyyli]-2,7-difluori-N-(2,2,2-trifluorietyyli)-9H-fluoreeni-9-karboksamidi



A.

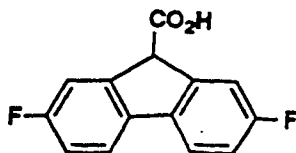


2,7-diaminofluoreenin (Aldric) (7,17 g, 0,036 mol) suspensioon THF:ssä (25 ml) -10 °C:n lämpötilassa argonin

alla lisättiin HBF_4 :n vesiliuos (71 ml, 1,13 mol, 48 - 50 %). Lähellä addition loppua sekoitus muuttui vaikeaksi kiinteään aineen muodostuksen takia, vaikkakin suurin osa kiinteästä aineesta liukeni kun hapon lisäys oli viety loppuun. Natriumnitriitin kyllästetty vesiliuos (7,1 g 11 ml:ssa, 0,103 mol) lisättiin ja 1,5 tunnin kuluttua seos suodatettiin, pestiin 5-prosenttisella HBF_4 -vesiliuoksella, MeOH:lla, sitten eetterillä, ja kerättyä kiinteää ainetta kuivatettiin lyhyen aikaa suodatinkolvin päällä. Tuloksena oleva ruskea kiinteä aine (9,7 g) käytettiin seuraavassa reaktiossa.

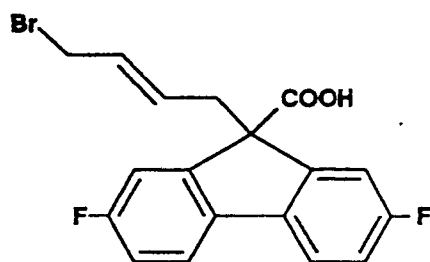
Edellä mainittu kiinteä aine suspensoitiin ksyleeniin (100 ml) ja kuumennettiin $110\text{ }^\circ\text{C}$:n lämpötilaan 2 tunniksi, jolloin havaittiin kaasun muodostusta, sitten palautusjäähdytettiin vielä 2 tunnin ajan. Liuos dekantoitiin mustasta tervasta reaktiokolvissa ja haihtuvat aineet poistettiin voimakkaassa alipaineessa, jolloin saatiin tumman kellanruskea kiinteä aine (7,5 g). Kiinteä aine kiteytettiin kuumasta EtOH:sta, jolloin saatiin otsikon mukainen yhdiste (1,4 g) värittömänä kiinteänä aineena. Mustan tervan eetteripesuneste yhdistettiin emäliuokseen ja konsentroidtiin in vacuo. Öljyinen kiinteä jäännös (4,3 g) puhdistettiin flash-pylväskromatografialla (SiO_2 , 9 x 16 cm), ajoliuoksena heksaani, sitten 2,5 % EtOAc:heksaani, jolloin saatiin otsikon mukainen yhdiste (2,44 g, kaikkiaan 3,84 g, 52 %) värittömänä kiinteänä aineena.

B.



Osan A yhdisteen (1,38 g, 6,82 mmol) THF-liuokseen (15 ml) $-5\text{ }^\circ\text{C}$:n lämpötilassa (jää/suolavesi-haude) argonin alla lisättiin tipoittain n-BuLi (3,4 ml, 8,50 mmol, 2,5 M

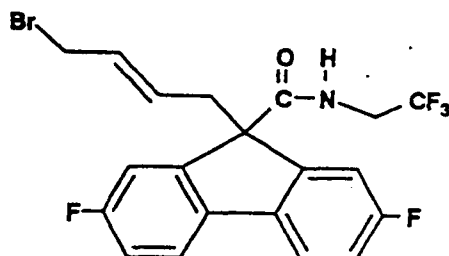
heksaanissa). 1,15 h kuluttua lisättiin murskattua kiinteää CO_2 :ta (ylimäärin), jota seurasi Et_2O (noin 5 ml) ja reaktioseoksen annettiin sekoittua huoneenlämpötilassa 19 tunnin ajan. Ruskean värinen reaktioseos jäähdytettiin 0 °C:n lämpötilaan, sammutettiin 2 N HCl:llä, ja vesikerros uutettiin kahdesti EtOAc:llä. Yhdistetyt orgaaniset aineet kuivattiin Na_2SO_4 :llä ja haihdutettiin in vacuo, jolloin saatiin epäpuhtas otsikon mukainen yhdiste (1,64 g) värittömänä kiinteänä aineena, joka oli sovelias seuraavaa reaktiota varten. Triturointi heksaanilla voi poistaa reagoimattoman lähtömateriaalin, osan A yhdisteen. C.



Liuos, jossa oli osan B yhdiste (2,7-difluorifluoreeni-9-karboksylihappo) (500 mg, 2,05 mmol) 5 ml:ssa THF:ää, jäähdytettiin -30 °C:n lämpötilaan argonilmakehässä ja lisättiin 2 ekvivalenttia 2,5 M n-butyylilitiumliuosta heksaanissa (1,64 ml, 4,1 mmol). Seosta sekoitettiin 5 minuuttia -30 °C:n lämpötilassa ja sitten se lisättiin kylmään (-30 °C) liuokseen, jossa oli 1,4-dibromi-2-buteeni (2,14 g, 10 mmol) 4 ml:ssa THF:ää. Reaktioseosta sekoitettiin -30 °C:n lämpötilassa 30 minuuttia ja sitten se sammutettiin 1 N HCl:llä ja uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 10 ml). Etyyliasetaattiuutos pestiin vedellä, suolavedellä ja kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla. Epäpuhtas materiaali puhdistettiin Merck EM -piidioksidipylväässä, ajoliuoksena 5 % isopropanoli/dikloorimetaani,

jolloin saatiin 480 mg (62 %) otsikon mukaista yhdistettä värittömänä kiinteänä aineena, sp. 142 - 146 °C.

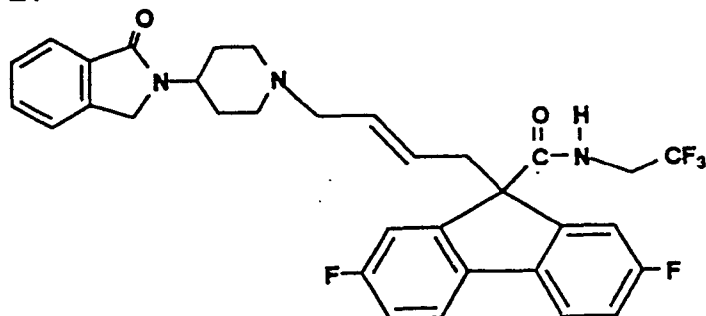
D.



Osan C karboksyylihappo (465 mg, 1,23 mmol) liuotettiin 10 ml:aan dikloorimetaania, ja DMF (50 ml) lisättiin. Seos jäädytettiin 0 °C:n lämpötilaan argonilmakehässä ja oksalyylikloridi (165 mg, 1,3 mmol) lisättiin ja seoksen annettiin lämmetä huoneenlämpötilaan ja sekoittua 2,5 tuntia. Seos haihdutettiin useita kertoja dikloorimeetaanista, jolloin saatiin epäpuhtas happokloridi vaaleankeltaisena kiinteänä aineena.

Happokloridi liuotettiin 5 ml:aan THF:ää ja jäädytettiin 0 °C:n lämpötilaan argonilmakehässä. Trietyyliamiini (142 mg, 1,4 mmol) lisättiin, mitä seurasi 2,2,2-trifluorietyyliamiinin (139 mg, 1,4 mmol) lisäys. Reaktioseoksen annettiin lämmetä huoneenlämpötilaan ja sekoittua yli yön. Reaktio sammutettiin lisäämällä kyllästetty natriumbikarbonaatti ja uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 20 ml). Epäpuhtas tuote puhdistettiin Merck EM -piidioksidipylväällä, ajoliuoksena 10 % etyyliasetaatti/heksaani, jolloin saatiin 230 mg (38 %) otsikon mukaista yhdistettä vaaleankeltaisena kiinteänä aineena.

E.



Liuosta, jossa oli osan D yhdiste (184 mg, 0,4 mmol) dimetyyliformamidissa (3 ml) sekoitettiin argonilma-
kehässä ja kaliumkarbonaatti (55 mg, 0,4 mmol) lisättiin,
mitä seurasi esimerkin 1 osan G yhdisteen lisäys (95 mg,
0,44 mmol) ja tuloksena olevaa seosta sekoitettiin yli yön
huoneenlämpötilassa. Reaktio laimennettiin etyyliasetaa-
tilla ja pestiin vedellä, suolavedellä ja kuivattiin ve-
dettömällä natriumsulfaatilla. Liuottimet haihdutettiin ja
epäpuhdas jäännös puhdistettiin Merck EM -piidioksidipyl-
väässä, ajoliuoksena 5 % isopropanoli/dikloorimetaani,
jolloin saatiin 230 mg (96 %) otsikon mukaista yhdistettä
värittömänä kiinteänä aineena.

Analyysi $C_{33}H_{30}N_3F_5O_2 + 1,7 H_2O$:lle:

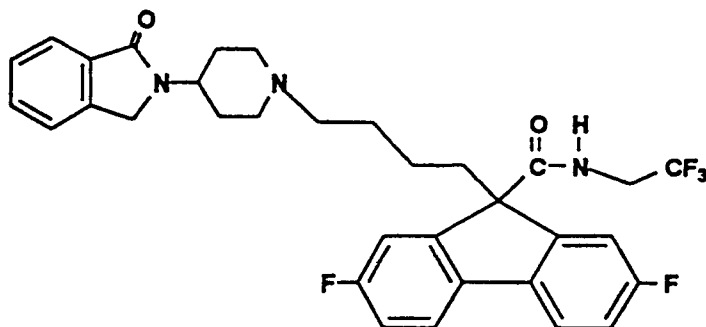
Laskettu: C, 63,36; H, 5,37; N, 6,72; F, 15,18

Havaittu: C, 63,24; H, 5,34; N, 6,45; F, 15,14.

sp. 168 - 170 °C.

Esimerkki 4

9-[4-[4-(1,3-dihydro-1-okso-2H-isoindol-2-yyli)-1-piperidinyyli]butyyli]-2,7-difluori-N-(2,2,2-trifluorietyyli)-9H-fluoreeni-9-karboksamidi



Liuosta, jossa oli esimerkin 3 yhdiste (100 mg, 0,17 mmol) 2 ml:ssa DMF:ää ja 2 ml:ssa metanolia, ja joka sisälsi 30 mg 10-prosenttista palladoitua hiiltä, sekoitettiin vetyilmakehässä (ilmapallo) 18 tuntia. Reaktio suodatettiin 0,2 mm nailonsuodattimen läpi katalysaattorin poistamiseksi ja liuotin haihdutettiin, jolloin saatiin epäpuhtas tuote värittömänä öljynä. Tuote puhdistettiin Merckin EM-piidioksidipylväässä, ajoliuoksena 5 % IPA/di-kloorimetaani, jolloin saatiin 91 mg (90 %) otsikon mukaista yhdistettä värittömänä kiinteänä aineena.

sp. 150 - 152 °C.

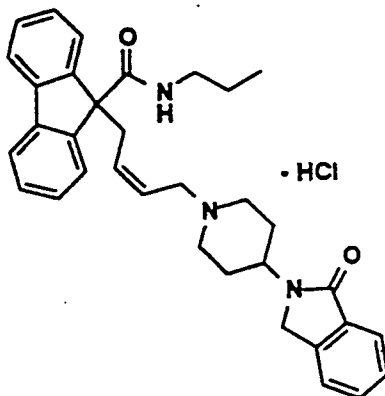
Analyysi $C_{33}H_{32}N_3F_5O_4 + 1,75 H_2O$:lle:

Laskettu: C, 63,01; H, 5,69; N, 6,68; F, 15,10

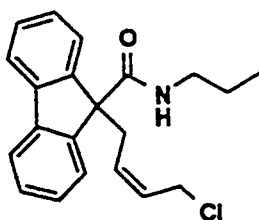
Havaittu: C, 63,05; H, 5,50; N, 6,48; F, 14,99.

Esimerkki 5

(Z)-9-[4-[4-(2,3-dihydro-1-okso-1H-isoindol-2-yyli)-1-piperidinyyli]-2-butenyyli]-N-propyyli-9H-fluoreeni-9-karboksamidin monohydrokloridi



A.



Butyyllitium (8,4 ml, 2,5 M heksaanissa, 21 mmol) lisättiin tipoittain 10 minuutin aikana liuokseen, jossa oli fluoreenikarboksyylihappo (Aldrich Chemical Co.) (2,10 g, 10 mmol) THF:ssä (50 ml) 0 °C:n lämpötilassa argonin alla. Sinä aikana kun ensimmäinen BuLi-ekvivalentti lisättiin, reaktiossa saostui valkoista sakkaa, joka muuttui keltaiseksi ja kirkastui toisen ekvivalentin lisäyksen jälkeen. Reaktioseosta sekoitettiin 0 °C:n lämpötilassa 20 minuutin ajan, sitten *cis*-1,4-dikloori-2-buteeni (1,2 ml, 11 mmol) lisättiin tipoittain 5 minuutin aikana. Reaktioseoksen väri vaaleni lisäyksen aikana ja sitä sekoitettiin 0 °C:n lämpötilassa 3 tuntia, sitten kaadettiin 1 N HCl:ään (50 ml) ja uutettiin CH₂Cl₂:lla (3 x 50 ml). Yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestiin suolavedellä (30 ml),

kuivattiin sitten MgSO_4 :llä. Haihdutus tuotti 3,5 g keltaista öljyä, joka sisälsi kiteisen kiinteän aineen. Epäpuhtas jäännös trituroitiin heksaanin kanssa (20 ml). Supernatantti dekantoiitiin ja jäännös pidettiin imussa korkeassa alipaineessa, jolloin saatiin 2,93 g kellanruskeaa kiinteää ainetta.

Suspensioon, jossa oli edellä valmistettu epäpuhtas happo (1,42 g, 4,77 mmol) ja N,N-dimetyyliformamidi (5 tippaa) CH_2Cl_2 :ssa (15 ml) huoneenlämpötilassa argonin alla, lisättiin oksalyylikloridi (3,6 ml, 2,0 M CH_2Cl_2 :ssa, 7,16 mmol). Reaktio kupli 10 minuutin ajan, sitten reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 1,5 tuntia, missä vaiheessa kaikki kiinteät aineet olivat lienneet. Reaktio konsentroitiin in vacuo, jolloin saatiin oranssi öljy. Epäpuhtas happokloridi liuotettiin CH_2Cl_2 :een (15 ml) ja jäähdytettiin 0 °C:n lämpötilaan. Propyyliamiini (1,2 ml, 14,3 mmol) lisättiin tipoitain 1 minuutin ajan, ja reaktioseosta sekoitettiin 0 °C:n lämpötilassa 10 minuutin ajan. Reaktio partitioitiin EtOAc:n (50 ml) ja veden (20 ml) välillä. Orgaaninen kerros pestiin 1 N HCl:llä (2 x 20 ml) ja suolavedellä (20 ml), kuivattiin sitten MgSO_4 :llä. Haihdutus tuotti 1,7 g oranssia öljyä, joka puhdistettiin flash-kromatografialla piidioksidigeelissä (150 g), ajoliuksena CH_2Cl_2 , jolloin saatiin otsikon mukainen yhdiste (1,38 g, 84 %) vaaleankeltaisena öljynä.

B. 9-[4-[4-(2,3-dihydro-1-okso-1H-isoindol-2-yyli)-1-piperidinyyli]-2-butenyyli]-N-propyyli-9H-fluoreeni-9-karboksamidin monohydrokloridi

Seos, jossa oli osan A yhdiste (440 mg, 1,30 mmol) ja esimerkin 1 osan G yhdiste (337 mg, 1,56 mmol) DMF:ssä (3 ml) argonin alla, kuumennettiin 50 °C:n lämpötilaan yli yön, jäähdytettiin huoneenlämpötilaan, sitten liuotin tislattiin pois voimakkaassa alipaineessa huoneenlämpötilassa. Jäännös partitioitiin CH_2Cl_2 :n (20 ml) ja kyllästetyn NaHCO_3 :n (7 ml) välillä. Orgaaninen kerros pestiin suola-

vedellä (5 ml) ja kuivattiin Na_2SO_4 :llä. Haihdutus tuotti 900 mg vaaleankeltaista öljyä, joka puhdistettiin flash-kromatografialla piidioksidigeelissä (75 g), ajoliuoksena 3-prosenttinen $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, jolloin saatiin 467 mg vapaata emästä valkoisena vaahtona.

Edellä valmistettu vapaa amiini liuotettiin MeOH :iin (3 ml) ja käsiteltiin 1 N $\text{HCl}/\text{Et}_2\text{O}$:lla (3 ml), sitten konsentroitiin in vacuo. Tuloksena oleva vaahto kuumennettiin $50\text{ }^\circ\text{C}$:n lämpötilaan voimakkaassa alipaineessa yli yön, sitten vielä 6 tunnin ajan $60\text{ }^\circ\text{C}$:n lämpötilassa, jolloin saatiin otsikon mukainen yhdiste (420 mg, 58 %) valkoisena vaahtoavana kiinteänä aineena.

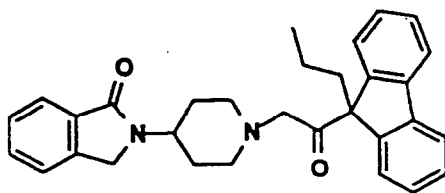
Analyysi $\text{C}_{34}\text{H}_{38}\text{ClN}_3\text{O}_2 \cdot 0,7\text{ H}_2\text{O}$:lle:

Laskettu: C, 71,81; H, 6,98; N, 7,39; Cl, 6,23.

Havaittu: C, 71,86; H, 7,34; N, 7,34; Cl, 6,16.

Seuraavat lisäyhdisteet valmistettiin noudattamalla esimerkkien 1 - 5 mukaista menetelmää.

6. 2,3-dihydro-2-[1-[2-okso-2-(9-propyyli-9H-fluoreeni-9-yyli)etyyli]-4-piperidinyyli]-1H-isoindol-1-onin monohydrokloridi



MS (ES) 465 (M+H)

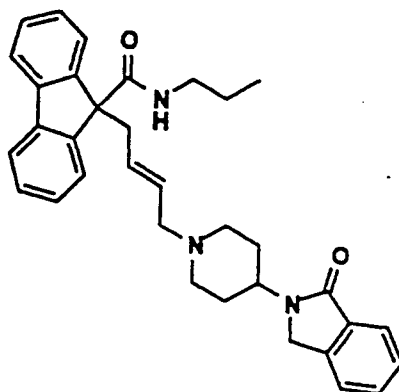
sp. 146 - 149 $^\circ\text{C}$

Laskettu analyysi $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{ClN}_2\text{O}_2 \cdot 0,95\text{ H}_2\text{O}$:lle:

Laskettu: C, 71,85; H, 6,79; N, 5,41

Havaittu: C, 72,29; H, 7,22; N, 5,37.

7. (E)-9-[4-[4-(2,3-dihydro-1-okso-1H-isoindol-2-yyli)-1-piperidinyyli]-2-butenyyli]-N-propyyli-9H-fluoreeni-9-karboksamidin monohydrokloridi



MS (Cl) 520 (M + H)

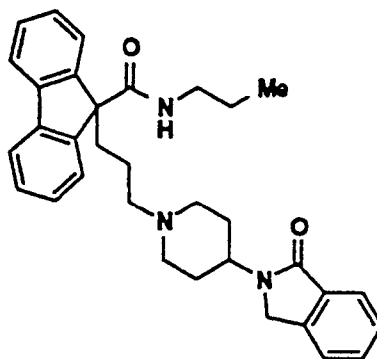
sp. 115 - 116,5 °C

Laskettu analyysi $C_{34}H_{37}N_3O_2$:lle:

Laskettu: C, 78,58; H, 7,18; N, 8,09

Havaittu: C, 78,49; H, 7,26; N, 8,06.

8.9-[3-[4-(2,3-dihydro-1-okso-1H-isoindol-2-yyli)-1-piperidinyyli]propyyli]-N-propyyli-9H-fluoreeni-9-karboksamidi



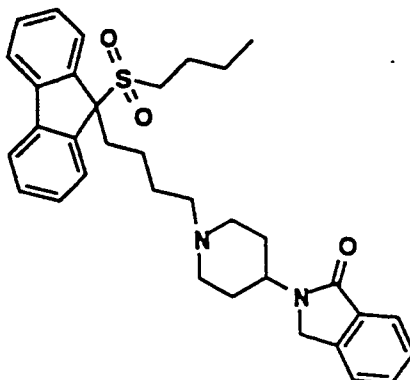
MS (ES, positiiviset ionit) m/e 508 (M + H)

sp. 172 - 175 °C

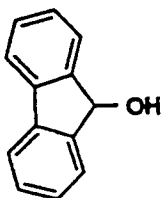
Laskettu: C, 78,07; H, 7,34; N, 8,28

Havaittu: C, 77,80; H, 7,50; N, 8,10.

Esimerkki 9

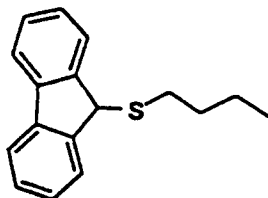


A.



Otsikon mukainen yhdiste ostettiin Aldrich Chemical Co. -yhtiöltä.

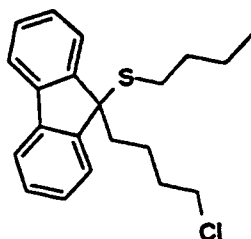
B.



Liuos, jossa oli osan A alkoholi (1,58 g, 10,0 mmol) ja butaanitioli (0,72 g, 8,00 mmol) 10 ml:ssa dikloorimetaania -20 °C:n lämpötilassa, käsiteltiin booritrifluoridieteraattilla (1,28 g, 9,00 mmol). Reaktioseosta sekoitettiin 1 tunti -20 °C:n lämpötilassa ja lämmitettiin huoneenlämpötilaan. Sen jälkeen kun oli sekoitettu 18 tunnin ajan, reaktio konsentroitiin in vacuo, ja epäpuhtas tuote puhdistettiin pylväskromatografialla piidioksidigeelissä (100 g) heksaanilla, jota seurasi 1:9 dikloorimetaa-

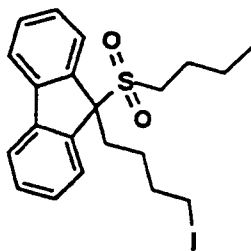
ni/heksaani, jolloin saatiin 1,54 g (75 %) otsikon mukais-
ta yhdistettä värittömänä öljynä.

C.



Liuos, jossa oli osan B yhdiste (1,0 g, 3,93 mmol)
10 l:ssa THF:ää -78 °C:n lämpötilassa, käsiteltiin n-but-
tylilitiumilla heksaanissa (1,75 ml, 4,40 mmol), jota seu-
15 rasi 1-kloori-4-bromibutaani (0,81 g, 4,70 mmol). Reaktio-
seosta sekoitettiin 0,5 tuntia ja lämmitettiin huoneenläm-
pötilaan 18 tunniksi. Reaktio laimennettiin 30 ml:lla
NH₄Cl:n vesiliuosta ja 30 ml:lla etyyliasetaattia. Orgaani-
nen fraktio kuivattiin (Na₂SO₄) ja konsentroitiin. Epäpuh-
20 das tuote puhdistettiin piidioksidipylväskromatografialla
(50 g) 2:98 asetoni:dikloorimetaanilla (500 ml), jota seu-
rasi 15:85 dikloorimetaani/heksaani, jolloin saatiin 1,00
(73 %) otsikon mukaista yhdistettä värittömänä öljynä.

D.

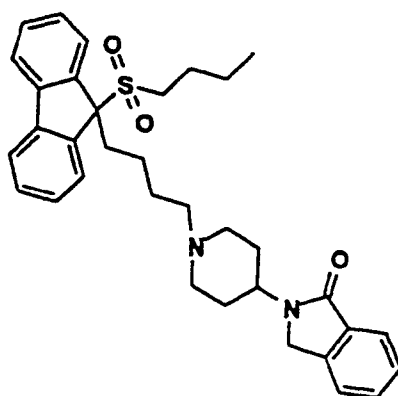


Liuokseen, jossa oli osan C sulfidi (0,30 g, 0,86
mmol) dikloorimetaanissa (5 ml) 0 °C:n lämpötilassa, li-
sättiin 3-klooriperoksibentsoehappo (0,37 g, 80 painopro-
35 senttia noin 0,1,72 mmol) yhdessä osassa. Seosta sekoitet-

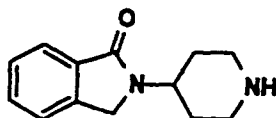
tiin 1 tunti, sitten partitioitiin 0,1 M K_2CO_3 :n (20 ml) ja
 eetterin (30 ml) välillä. Orgaaninen fraktio kuivattiin
 (Na_2SO_4) ja konsentroitiin. Epäpuhdas tuote puhdistettiin
 pylväskromatografialla piidioksidigeelissä (50 g) 15:85
 5 etyyliasetaatti/heksaanilla, jolloin saatiin 0,24 g sulfo-
 nia värittömänä öljynä.

Sulfonikloridin (0,24 g, 0,64 mmol) liuokseen 2-
 butanonissa (10 ml) huoneenlämpötilassa lisättiin natrium-
 jodidi (1,00 g, 6,66 mmol) yhtenä annoksena. Seosta palau-
 10 tusjäähdytettiin 30 tuntia kun se laimennettiin vedellä
 (20 ml) ja eetterillä (30 ml). Orgaaninen fraktio kuivat-
 tiin (Na_2SO_4) ja konsentroitiin. Epäpuhdas tuote puhdistet-
 tiin piidioksidipylväskromatografialla (50 g) 15:85 etyy-
 liasetaatti/heksaanilla, jolloin saatiin 0,24 g (81 %)
 15 otsikon mukaista yhdistettä värittömänä öljynä.

E.



Sekoitettavaan liuokseen, jossa oli 0,70 g (1,49
 mmol) osan D yhdistettä 6 ml:ssa DMF:ää huoneenlämpötilas-
 30 sa, lisättiin 0,38 g (1,80 mmol)



(valmistettu esimerkissä 1, osassa G kuvatulla tavalla).
 Reaktioseos lämmitettiin 55 °C:n lämpötilaan ja annettiin
 sekoittua 24 tuntia. Seos laimennettiin NaHCO₃-liuoksella
 (50 ml) ja etyyliasetaatilla (50 ml). Kerrokset erotet-
 tiin, orgaaniset aineet kuivattiin (Na₂SO₄) ja konsentroi-
 tiin. Jäljelle jäänyt osuus puhdistettiin flash-pylväskro-
 matografiolla piidioksidigeelissä (100 g), ajoliuoksena
 5:95 metanoli/dikloorimetaani (700 ml), jota seurasi 5:
 95:0,5 metanoli/dikloorimetaani/NH₃ (1 l). Puhtaat fraktiot
 yhdistettiin ja konsentroititiin, jolloin saatiin 0,70 g
 (85 %) otsikon mukaista yhdistettä paksuna öljynä, joka
 kiinteytyi seisottuaan.

sp. 128 - 131 °C.

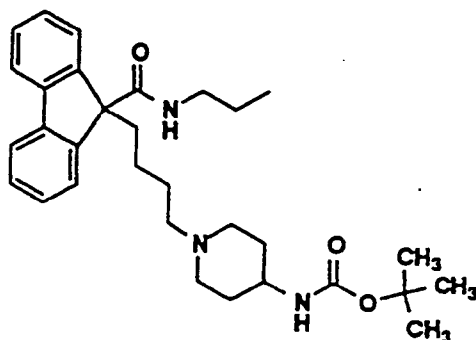
Analyysi C₃₄H₄₀N₂O₃S . 0,45 H₂O:lle:

Laskettu: C, 72,29; H, 7,30; N, 4,96; S, 5,76

Havaittu: C, 72,25; H, 7,15; N, 5,00; S, 5,69

Esimerkki 10

9-[4-[4-(1,1-dimetyylietoksi)karbonyyli]amino]-1-
 piperidinyyli]butyyli]-N-propyyli-9H-fluoreeni-9-
 karboksamidi



A. [1-(fenyylimetyyli)-4-piperidinyyli]karbamiini- hapon 1,1-dimetyylietyyliesteri

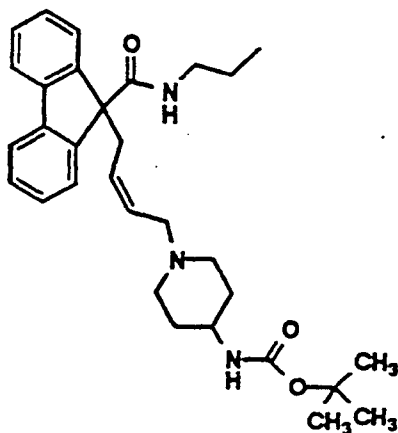
Liuokseen, jossa oli 4-amino-1-bentsyyli-piperidiini
 (20,0 g, 105 mmol) dikloorimetaanissa (150 ml) lisättiin
 tipoitain di-tert-butyylidikarbonaatin (25,2 g, 116 mmol)

liuos dikloorimetaanissa (50 ml) 0 °C:n lämpötilassa. Lisäyksen jälkeen reaktio lämmitettiin huoneenlämpötilaan. Reaktio pidettiin tässä lämpötilassa 2 tunnin ajan. Reaktio haihdutettiin kuivaksi. Tuloksena oleva jäännös jälleenkiteytettiin etyylietteristä, jolloin saatiin yhdiste A (23,5 g, 76 %) valkoisena kiinteänä aineena (sulamispiste 119 - 121 °C).

B. 4-piperidinyylikarbamiinihapon 1,1-dimetyyli-etyyliesteri

Suspensio, jossa oli 64,94 g (0,224 mol) yhdistettä A ja 25,6 ml (0,447 mol) etikkahappoa 500 ml:ssa absoluuttista etanolia, lämmitettiin kaikkien kiinteiden aineiden liuottamiseksi. Jäähdytyksen jälkeen 6,5 g (1 painoprosentti) 10-prosenttista palladoitua hiiltä lisättiin ja seosta ravisteltiin Parrin laitteessa, vedyn alkupaine 40 psi (275,52 kPa), 23 tunnin ajan. Katalysaattori poistettiin suodattamalla ja liuos konsentroitiin kirkkaaksi öljyksi, joka liuotettiin 1,5 litraan kloroformia. Orgaaniset aineet pestiin 3 N KOH-liuoksella kyllästetty NaCl:lla (2 x 75 ml). Vesikerros takaisinuuutettiin kloroformilla (5 x 200 ml). Yhdistetyt orgaaniset aineet kuivatettiin (natriumsulfaatti) ja konsentroitiin, jolloin saatiin 65 g valkoista kiinteää ainetta, joka liuotettiin uudelleen 1,5 litraan kloroformia ja pestiin suolavedellä (2 x 200 ml) jäännösasetaatin poistamiseksi. Yhdistetyt vesikerrokset takaisinuuutettiin ja yhdistetyt orgaaniset aineet kuivatettiin (natriumsulfaatti) ja konsentroitiin, jolloin saatiin 40,15 g (90 %) yhdistettä B valkoisena kiinteänä aineena (sulamispiste 156 - 159 °C).

C.



Esimerkin 5 osan A yhdisteen (6,0 g, 17,6 mmol) ja osan B yhdisteen (2,88 g, 16,0 mmol) liuosta DMF:ssä (3 ml) sekoitettiin yli yön 50 °C:n lämpötilassa. Etyyli-asetaatti (150 ml) lisättiin ja orgaaninen kerros pestiin kyllästetyllä natriumbikarbonaattiliuoksella (2 x 30 ml), vedellä (2 x 50 ml), suolavedellä (2 x 50 ml) ja kuivat-
tiin MgSO_4 :llä. Puhdistus suoritettiin flash-kromatografi-
alla piidioksidigeelissä (300 g), ladattiin ja eluoitiin
2,5 % metanolin dikloorimetaaniliuoksella. Puhtaat frakti-
ot yhdistettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin otsikon
mukainen yhdiste (3,0 g, 34 %) värittömänä öljynä.

**D. 9-[4-[4-[(1,1-dimetyylietoksi)karbonyyli]-ami-
no]-1-piperidinyyli]butyyli]-N-propyyli-9H-fluoree-
ni-9-karboksamidi**

Liuokseen, jossa oli osan C yhdiste (3,0 g, 5,89 mmol) metanolissa (10 ml) huoneenlämpötilassa, lisättiin palladoitu hiili (10 %, 300 mg). Reaktio hydrattiin (ilma-
pallo) huoneenlämpötilassa 18 tunnin ajan. Reaktio suoda-
tettiin ja suodos haihdutettiin, jolloin saatiin valkoinen
kiinteä aine. Tuloksena oleva kiinteä aine jälleenkitey-
tettiin etyyliasetaatti/heksaanista, jolloin saatiin otsi-
kon mukainen yhdiste (2,90 g, 97 %) valkoisena kiinteänä
aineena.

sp. 118 - 120 °C

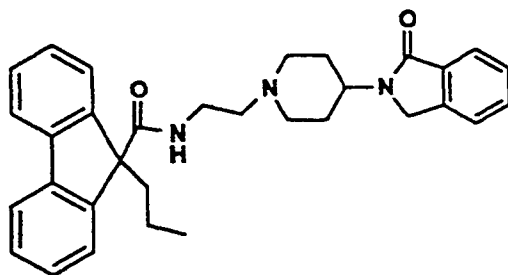
Analyysi $C_{31}H_{43}N_3O_3 \cdot 2,4 H_2O$:lle:

Laskettu: C, 67,83; H, 8,78; N, 7,65

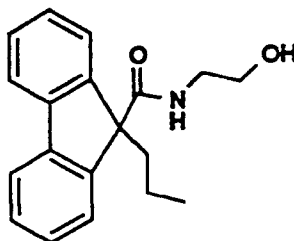
Havaittu: C, 67,45; H, 8,33; N, 7,52

Esimerkki 11

N-[2-[4-(1,3-dihydro-1-okso-2H-isoindol-2-yyli)-1-piperidinyyli]etyyli]-9-propyyli-9H-fluoreeni-9-karboksamidi



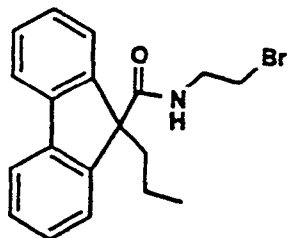
A.



Esimerkin 2 osan B(1) yhdisteen (2 g, 7,93 mmol) CH_2Cl_2 -liuokseen (30 ml) typen alla lisättiin 1,1'-karbo-
nyylidi-imidatsoli (1,35 g, 8,32 mmol). 1 tunnin kuluttua etanoliamiini (0,486 g, 7,95 mmol) lisättiin, jota seurasi DMF (1,5 ml) amiinin liukoisuuden edistämiseksi, ja reaktioseoksen annettiin sekoittua huoneenlämpötilassa yli yön. 24 tunnin kuluttua reaktioseos laimennettiin kyllästetyllä $NaHCO_3$:lla ja vesikerros uutettiin kahdesti CH_2Cl_2 :lla. Yhdistetyt orgaaniset aineet pestiin H_2O :lla, kuivattiin Na_2SO_4 :llä ja haihdutettiin in vacuo, jolloin saatiin öljyinen tähde (2,55 g). Jäännös puhdistettiin flash-pylväskromatografialla (SiO_2 , 350 ml), ajoliuoksena

30 % EtOAc:CH₂Cl₂, jolloin saatiin otsikon mukainen yhdiste (1,73 g, 74 % saanto) värittömänä kiinteänä aineena.

B.



Osan A yhdisteen (1,4 g, 4,74 mmol) CH₂Cl₂-liuokseen (30 ml) 0 °C:n lämpötilassa argonin alla lisättiin trifenyylifosfiini (1,39 g, 5,30 mmol) ja N-bromisukkinimidi (0,930 g, 5,22 mmol) ja reaktioseoksen annettiin sekoittua 2 tuntia. Reaktioseos laimennettiin CH₂Cl₂:lla ja kaadettiin 10-prosenttiseen natriumbisulfiitin vesiliuokseen. Vesikerros uutettiin neljä kertaa CH₂Cl₂:lla, yhdistetyt orgaaniset aineet kuivattiin Na₂SO₄:llä ja haihdutettiin in vacuo, jolloin saatiin öljymäinen ruskeanvärinen jäännös (3,4 g). Jäännös puhdistettiin flash-pylväskromatografialla (SiO₂, 5 x 18,5 cm), ajoliuoksena 4:1 CH₂Cl₂:heksaani, jolloin saatiin otsikon mukainen yhdiste (1,52 g, saanto 89,5 %) värittömänä kiinteänä aineena.

C. N-[2-[4-(1,3-dihydro-1-okso-2H-isoindol-2-yyli)-1-piperidinyyli]etyyli]-9-propyyli-9H-fluoreeni-9-karboksamidi

Osan B yhdisteen (520 mg, 1,45 mmol) ja esimerkin 1 osan G yhdisteen (315 mg, 1,45 mmol) DMF-liuosta (1,5 ml) sekoitettiin argonin alla 1 tunnin ajan, mitä seurasi K₂CO₃:n (200 mg, 1,45 mmol) ja DMF:n (0,5 ml) lisäys. 24 tunnin kuluttua reaktio partitioidiin kyllästetyn NaHCO₃:n ja EtOAc:n välillä. Vesikerros uutettiin EtOAc:lla, CHCl₃:lla ja kahdesti CH₂Cl₂:lla. Yhdistetyt orgaaniset aineet kuivattiin Na₂SO₄:llä ja haihtuvat aineet poistettiin in vacuo, jolloin saatiin öljyinen kiinteä jäännös

(720 mg). Jäännös puhdistettiin flash-pylväskromatografi-
 alla (SiO_2), 5 x 8 cm), ajoliuoksena 1 % $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$, sit-
 ten 5 % $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$, jolloin saatiin otsikon mukainen yh-
 diste (184 mg, 25 % saanto) värittömänä kiinteänä aineena.
 sp. 219 - 221 °C.

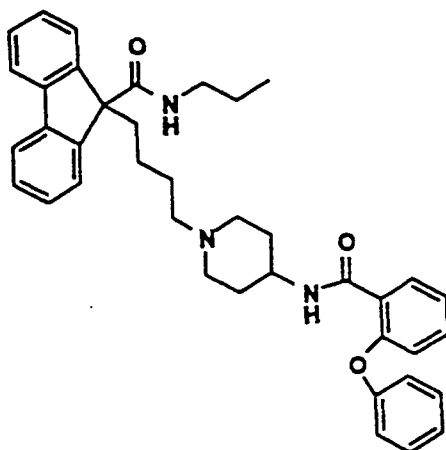
Analyysi $\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 0,32 \text{ H}_2\text{O}$:lle:

Laskettu: C, 76,97; H, 7,19; N, 8,42

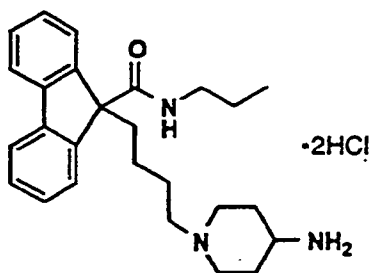
Havaittu: C, 76,88; H, 7,16; N, 8,51.

Esimerkki 12

9-[4-[4-[[2-(fenoksifenyyli)karbonyyli]amino]-1-
 piperidinyyli]butyyli]-N-propyyli-9H-fluoreeni-9-
 karboksamidi



A.



Esimerkin 10 osan A yhdisteen (2,65 g, 5,20 mmol)
 dioksaaniliuokseen (10 ml) huoneenlämpötilassa lisättiin

suolahappoliuos dioksaanissa (4 N, 10 ml, 40 mmol). Reaktio-
 tioseosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 3,5 tuntia.
 Reaktio haihdutettiin, jolloin saatiin valkoinen kiinteä
 aine. Tuloksena oleva kiinteä aine jälleenkiteytettiin
 5 metanoli/vedestä, jolloin saatiin otsikon mukainen yhdiste
 (2,4 g, 97 %) valkoisena kiinteänä aineena.

sp. 156 - 160 °C.

Analyysi $C_{26}H_{37}Cl_2N_3O \cdot 1,1 H_2O$:lle:

Laskettu: C, 62,67; H, 7,93; N, 8,43

10 Havaittu: C, 62,63; H, 7,87, N, 8,46.

**B. 9-[4-[4-[[2-(fenoksifenyyli)karbonyyli]amino]-
 1-piperidinyyli]butyyli]-N-propyyli-9H-fluoreeni-
 9-karboksamidi**

2-fenoksibentsoehapon (ostettu Aldrichilta) (500
 15 mg, 2,33 mmol) ja DMF:n (1 tippa) liuokseen dikloorimetaa-
 nissa (10 ml) huoneenlämpötilassa lisättiin tipoittain
 oksalyylikloridin dikloorimetaaniliuos (2,0 M, 1,28 ml,
 2,56 mmol). Poistuvien kaasujen kuplinta jatkui 10 minuut-
 tin ajan lisäyksen jälkeen. Reaktioseosta sekoitettiin
 20 huoneenlämpötilassa 60 minuutin ajan, sitten konsentroi-
 tiin in vacuo, jolloin saatiin epäpuhtas öljy. Epäpuhtaan
 happokloridin ja trietyyliamiinin (1,14 ml, 8,16 mmol)
 liuokseen dikloorimetaanissa (10 ml) 0 °C:n lämpötilassa
 argonin alla lisättiin tipoittain liuos, jossa oli osan A
 25 yhdiste (1,12 g, 2,33 mmol) dikloorimetaanissa (2 ml).
 Reaktioseosta sekoitettiin 0 °C:n lämpötilassa 30 minuut-
 tia. Etyyliasetatti (100 ml) lisättiin reaktioseoksen
 laimentamiseksi ja tuloksena oleva liuos pestiin H_2O :lla
 (2 x 30 ml), suolavedellä (2 x 30 ml) ja kuivattiin
 30 $MgSO_4$:llä. Haihdutus tuotti epäpuhtaan kumin. Puhdistus
 suoritettiin flash-kromatografialla piidioksidigeelissä
 (100 g), ladattiin ja eluoitiin 2,5-prosenttisella metano-
 lilla dikloorimetaanissa. Puhtaat fraktiot yhdistettiin ja
 haihdutettiin, jolloin saatiin epäpuhtas kumi. Tuloksena
 35 oleva tuote trituroitiin etyylietterillä, jolloin saatiin

otsikon mukainen yhdiste (720 mg, 51 %) valkoisena kiinteänä aineena.

sp. 149 - 152 °C.

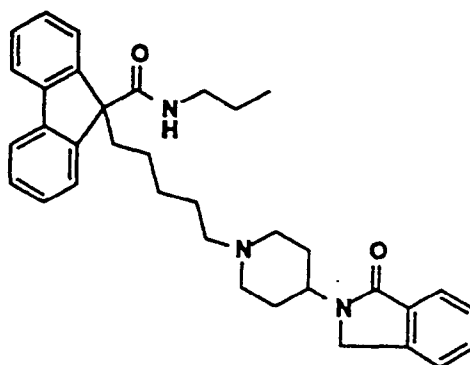
Analyysi $C_{39}H_{43}N_3O_3 \cdot 0,2 H_2O$:lle:

5 Laskettu: C, 77,38; H, 7,23; N, 6,94

Havaittu: C, 77,37; H, 7,39; N, 6,89.

Esimerkit 13 - 20

10 Seuraavat keksinnön mukaiset yhdisteet valmistettiin noudattamalla esimerkeissä 1 - 12 esitettyjä menetelmiä.



9-[5-[4-(1,3-dihydro-1-okso-2H-isoindol-2-yyli)-1-piperidinyyli]pentyyli]-N-propyyli-9H-fluoreeni-9-karboksamidi

sp. 146 - 148 °C

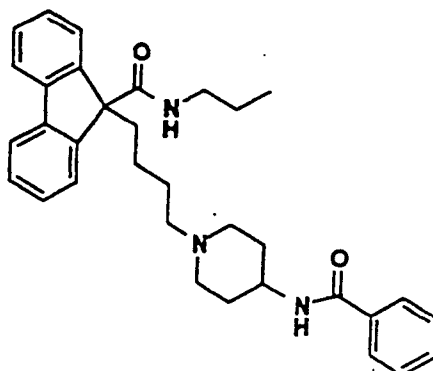
MS (ES, + ioni): 536 (M + H)

25 Analyysi $C_{35}H_{42}ClN_3O_2 \cdot 1,8 H_2O$:lle:

Laskettu: C, 69,76; H, 7,29; N, 6,97; Cl, 5,88

Havaittu: C, 69,70; H, 7,39; N, 7,00; Cl, 5,74.

14.



9-[4-[4-(bentsoyyliamino)-1-piperidinyyli]butyyli]-
N-propyyli-9H-fluoreeni-9-karboksamidi

sp. 157 - 160 °C

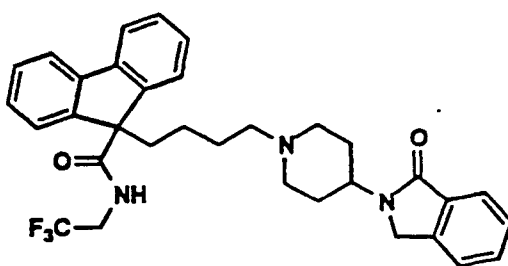
MS (Cl, + ioni) (M + H) 510

5 Analyysi $C_{33}H_{39}ClN_3O_2 \cdot 0,5 H_2O$:lle:

Laskettu: C, 76,41; H, 7,77; N, 8,10

Havaittu: C, 76,37; H, 7,70; N, 8,02.

15.



9-[4-[4-(2,3-dihydro-1-okso-1H-isoindol-2-yyli)-1-
piperidinyyli]butyyli]-N-(2,2,2-trifluorietyyli)-
9H-fluoreeni-9-karboksamidi

sp. 143 - 146 °C

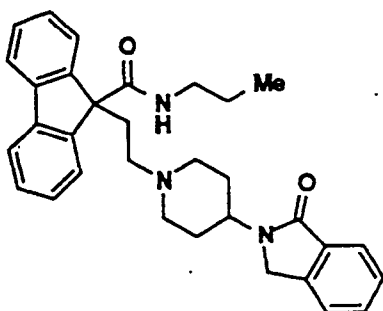
MS (ES, + ioni) m/z 562 (M + H)

20 Analyysi $C_{33}H_{34}ClN_3F_3O_2$:

Laskettu: C, 70,57; H, 6,10; N, 7,48; F, 10,15

Havaittu: C, 70,04; H, 6,18; N, 7,34; F, 9,87.

25 16.

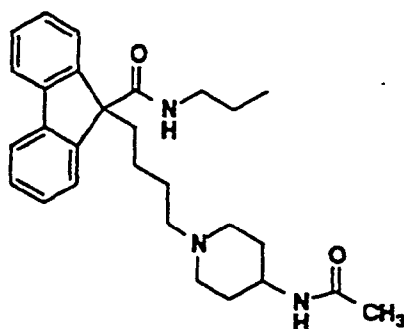


9-[2-[4-(2,3-dihydro-1-okso-1H-isoindol-2-yyli)-1-piperidinyyli]etyyli]-N-propyyli-9H-fluoreeni-9-karboksamidin monohydrokloridi

17.

5

10



9-[4-[4-(asetyyliamino)-1-piperidinyyli]butyyli]-N-propyyli-9H-fluoreeni-9-karboksamidi

15

sp. 133 - 135 °C

MS (Cl, + ioni) (M + H) 448

Analyysi $C_{28}H_{37}N_3O_2 \cdot 1,0 H_2O$:lle:

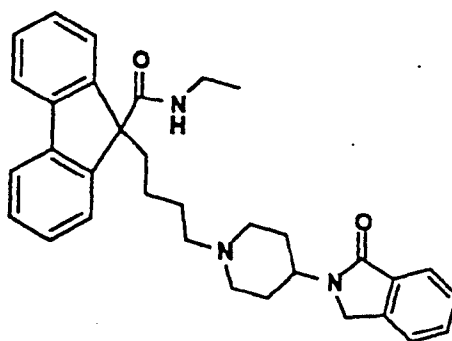
Laskettu: C, 72,23; H, 8,44; N, 9,02

20

Havaittu: C, 71,94; H, 7,90; N, 8,88

18.

25



30

N-etyyli-9-[4-[4-(2,3-dihydro-1-okso-1H-isoindol-2-yyli)-1-piperidinyyli]butyyli]-9H-fluoreeni-9-karboksamidi

sp. 137 - 140 °C

MS (Cl, M + H⁺) m/z 508⁺

35

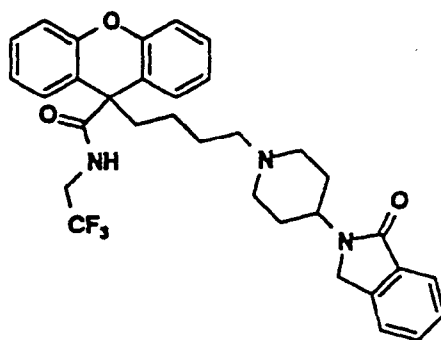
Analyysi $C_{33}H_{37}N_3O_2 \cdot 0,29 H_2O$:lle:

Laskettu: C, 77,27; H, 7,39; N, 8,19

Havaittu: C, 77,05; H, 7,38; N, 8,41.

19.

5



10

9-[4-[4-(2,3-dihydro-1-okso-1H-isoindol-2-yyli)-1-piperidinyyli]butyyli]-N-2,2,2-trifluorietyyli-9H-ksanteeni-9-karboksamidi

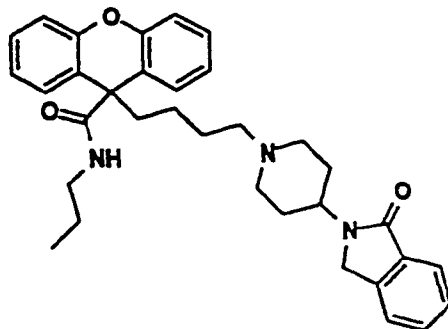
15

sp. 164 - 166 °C (haj.)

MS (FAB) m/z 578 (M + H)

20.

20



25

9-[4-[4-(2,3-dihydro-1-okso-1H-isoindol-2-yyli)-1-piperidinyyli]butyyli]-N-propyyli-9H-ksanteeni-9-karboksamidi

30

sp. 62 - 65 °C

Analyysi $C_{34}H_{39}O_3N_3 + 0,5 H_2O$:lle:

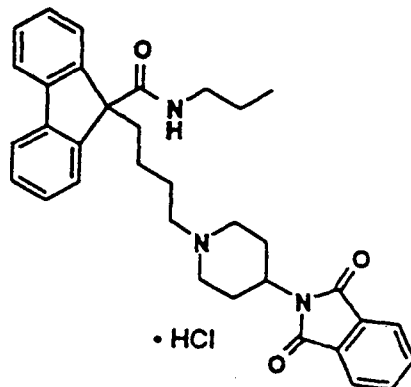
Laskettu: C, 74,70; H, 7,37; N, 7,69

Havaittu: C, 74,45; H, 7,32; N, 7,56.

35

Esimerkki 21

9-[4-[4-(2,3-dihydro-1,3-diokso-1H-isoindol-2-yyli)-1-piperidinyyli]butyyli]-N-propyyli-9H-fluoreeni-9-karboksamidin monohydrokloridi



Liuosta, jossa oli esimerkin 12 osan A yhdiste (500 mg, 1,05 mmol), di-isopropyylietyyliamiini (0,4 ml, 2,31 mmol) ja ftaalianhydridi (170 mg, 1,15 mmol) tolueenissa (3 ml) palautusjäähdytettiin 5 tuntia, sitten jäähdytettiin huoneenlämpötilaan. Dikloorimetaani (80 ml) lisättiin ja liuos pestiin vedellä (2 x 30 ml), suolavedellä (2 x 30 ml) ja kuivattiin MgSO_4 :llä. Puhdistus suoritettiin flash-kromatografiolla piidioksidigeelissä (50 g), ladattiin ja eluoitiin 2,5-prosenttisella metanolin dikloorimeetaaniliuoksella. Puhtaat fraktiot yhdistettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin valkoinen kiinteä aine. Tuloksena oleva tuote liuotettiin etyylietteriin (5 ml) ja lisättiin suolahappoliuos etyylietterissä (0,77 M, 2,0 ml). Reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 10 minuutin ajan, sitten haihdutettiin kuivaksi. Tuote kuivattiin eksikaattorissa (50 °C, 18 h), jolloin saatiin otsikon mukainen yhdiste (440 mg, 73 %) valkoisena kiinteänä aineena.

sp. 125 - 130 °C.

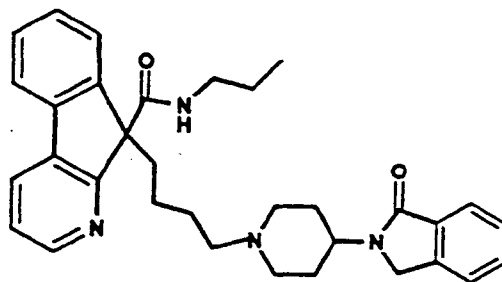
Analyysi $\text{C}_{34}\text{H}_{38}\text{ClN}_3\text{O}_3 \cdot 1,3 \text{ H}_2\text{O}$:lle:

Laskettu: C, 68,57; H, 6,87; N, 7,06; Cl, 5,95

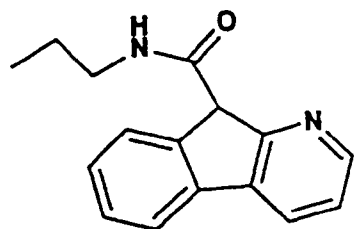
Havaittu: C, 68,71; H, 6,66; N, 7,01; Cl, 5,82.

Esimerkki 22

9-[4-[4-(2,3-dihydro-1-okso-1H-isoindol-2-yyli)-1-piperidinyyli]butyyli]-N-propyyli-9H-indeno[2,1-b]-pyridiini-9-karboksamidi



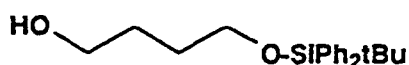
A.



1-atsa-fluoreenin (233 mg, 1,39 mmol; valmistettu bentso(f)kinoliinista standardimenetelmillä, Kloc, K. Journal f. prakt. Chemie, 319, 959-967 (1977) ja Kloc, K. Heterocycles, 9, 849-852 (1978)) ja n-propyyli-isosyanaatin (0,13 ml, 1,39 mmol) THF-liuoksesta (5 ml) poistettiin kaasut kolme kertaa jäähdyttämällä -78 °C:n lämpötilaan, imemällä alipaine ja antamalla lämmetä huoneenlämpötilaan, ja lopulta kuplittamalla argonilla. Liuokseen, josta kaasut oli poistettu, -10 °C:n lämpötilassa lisättiin tiipottain natriumbis(trimetyyllisilyyli)amidi (1,4 ml, 1 M THF-liuos). 5 minuutin kuluttua toinen annos n-propyyli-isosyanaattia (0,13 ml, 1,39 mmol) lisättiin punaiseen liuokseen. Nyt vihreän värinen reaktioseos sammutettiin vielä 15 minuutin kuluttua kyllästetyllä NH_4Cl :llä. Vesikerros uutettiin EtOAc:lla, orgaaniset pestiin suolavedellä, kui-

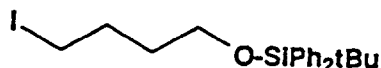
vattiin Na_2SO_4 :llä ja haihdutettiin in vacuo, jolloin saatiin punavärinen öljyinen-kiinteä jäännös (535 mg). Jäännös puhdistettiin flash-pylväskromatografialla (SilicAR" puskuroitu piidioksidigeeli, 5 x 7 cm) ajoliuoksena 20 % EtOAc: CH_2Cl_2 , ja huuhtomalla 5 % MeOH: CH_2Cl_2 :lla, jolloin saatiin otsikon mukainen yhdiste (202 mg, 58 % saanto) oranssina kiinteänä aineena. sp. 131 - 133 °C.

B.



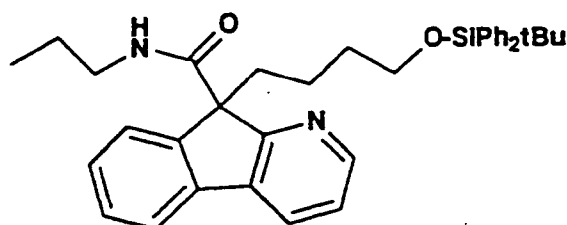
Natriumhydridin (4 g, 60 % öljydispersio, 0,10 mol) THF-suspensioon (100 ml) 18 °C:n lämpötilassa (viileä vesihaude) argonin alla lisätään 1,4-butaanidioli. Sen jälkeen kun oli sekoitettu huoneenlämpötilassa 14 tunnin ajan, t-butyylidikloridifenyyilisilaani (26 ml, 0,1 mol) lisättiin nopeina tippoina. Reaktio sammutettiin 30 minuutin kuluttua H_2O :lla ja vesikerros uutettiin heksaanilla. Orgaaninen kerros kuivattiin Na_2SO_4 :llä ja haihdutettiin öljyksi (33 g). Jäännös puhdistettiin flash-pylväskromatografialla (piidioksidigeeli, 10 x 26 cm), ajoliuoksena CH_2Cl_2 , 5, 75, ja sitten 10 % EtOAc: CH_2Cl_2 :lla, jolloin saatiin otsikon mukainen yhdiste (24,5 g, 74 %) värittömänä öljynä.

C.



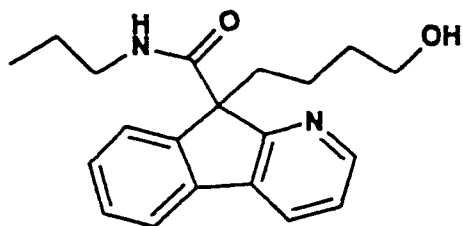
Osan B yhdisteen (5,48 g, 0,0167 mol), trifenyylifosfiinin (4,3 g, 0,0164 mol) ja imidatsolin (2,49 g, 0,0366 mol) THF-liuokseen (70 ml) 0 °C:n lämpötilassa lisättiin jodin (4,23 g, 0,0167 mol) THF-liuos (15 ml) 10 minuutin aikana. 1 tunnin kuluttua huoneenlämpötilassa reaktio jäähdytettiin 0 °C:n lämpötilaan ja sammutettiin 5-prosenttisella natriumbisulfiitin vesiliuoksella. Seos

laimennettiin H_2O :lla ja heksaanilla, orgaaninen kerros pestiin H_2O :lla, kyllästetyllä NaHCO_3 :lla ja suolavedellä. Orgaaninen kerros kuivattiin Na_2SO_4 :llä ja haihdutettiin öljyiseksi kiinteäksi aineeksi. Jäännös trituroitiin heksaanilla, jäädytettiin $0\text{ }^\circ\text{C}$:n lämpötilaan, suodatettiin ja haihtuvat aineet poistettiin in vacuo, jolloin saatiin öljy (7,35 g). Tämä jäännös puhdistettiin flash-pylväskromatografialla (SilicAR" puskuroitu piidioksidigeeli, $5 \times 10\text{ cm}$), ajoliuoksena $30\text{ }\%$ CH_2Cl_2 :heksaani, jolloin saatiin otsikon mukainen yhdiste (6,2 g, $84\text{ }\%$) värittömänä öljynä.



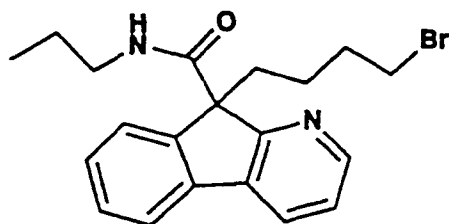
Osan A yhdisteen (400 mg, 1,58 mmol) THF-liuoksesta (9 ml) kaasut poistettiin kolme kertaa jäädyttämällä $-78\text{ }^\circ\text{C}$:n lämpötilaan, imemällä alipaine ja antamalla lämmetä huoneenlämpötilaan, ja kuplittamalla lopuksi argonilla. Liuokseen, josta kaasut oli poistettu, $0\text{ }^\circ\text{C}$:n lämpötilassa lisättiin tipoittain $n\text{-BuLi}$ (1,3 ml, 2,5 M heksaanissa). Useiden minuuttien kuluttua osan C yhdiste (0,63 ml, 1,82 mmol) lisättiin punaiseen liuokseen. Nyt ruskeanvärinen reaktioseos sammutettiin, kun oli kulunut vielä 1 tunti, kyllästetyllä NH_4Cl :llä. Vesikerros uutettiin kahdesti EtOAc :llä, orgaaniset aineet kuivattiin Na_2SO_4 :llä, ja haihdutettiin in vacuo, jolloin saatiin oranssinvärinen öljy (1,07 g). Jäännös puhdistettiin flash-pylväskromatografialla (SilicAR" puskuroitu piidioksidigeeli, $5 \times 8,5\text{ cm}$), ajoliuoksena $8\text{ }\%$ $\text{EtOAc}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$, jolloin saatiin otsikon mukainen yhdiste (817 mg, $92\text{ }\%$) värittömänä öljynä.

E.



Osan D yhdisteen (800 mg, 1,42 mmol) THF-liuokseen (3,5 ml) argonin alla lisättiin tipoittain tetrabutyyliammoniumfluoridi (1,5 ml, 1 M THF:ssä). 2 tunnin kuluttua toinen annos tetrabutyyliammoniumfluoridia (0,15 ml, 1 M THF:ssä) lisättiin ja reaktioseoksen annettiin seistä vielä 1 tunnin ajan. Reaktioseos partitioitiin H₂O:n ja EtOAc:n välillä. Vesikerros uutettiin 3 kertaa EtOAc:llä ja orgaaniset aineet pestiin suolavedellä. Ensimmäinen orgaaninen kerros sisälsi vähemmän ammoniumsuoloja ja se kuivattiin Na₂SO₄:llä ja haihdutettiin in vacuo, jolloin saatiin öljy (885 mg). Jäännös puhdistettiin flash-pylväskromatografialla (SilicAr" puskuroitu piidioksidigeeli, 90 g), ajoliuoksena 4,5 % MeOH:CH₂Cl₂, jolloin saatiin ot-sikon mukainen yhdiste (437 mg, 95 %) värittömänä öljynä.

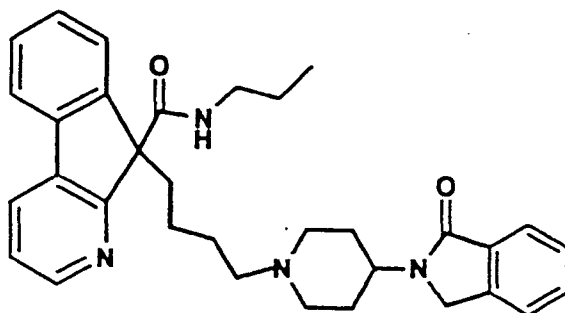
F.



Osan E yhdisteen (231 mg, 0,712 mmol) ja trifenyylifosfiinin (285 mg, 1,09 mmol) CH₂Cl₂-liuokseen (5 ml) 0 °C:n lämpötilassa argonin alla lisättiin N-bromisukkinimidia (153 mg, 0,860 mmol). 2,15 tunnin kuluttua toinen annos N-bromisukkinimidia (18 mg, 0,101 mmol) lisättiin ja reaktioseosta sekoitettiin 45 minuuttia 0 °C:n lämpötilassa ja 15 minuuttia huoneenlämpötilassa. Reaktioseos sammu-

tettiin sitten 10 % natriumbisulfiitilla ja vesikerros
 uutettiin kahdesti CH_2Cl_2 :lla. Yhdistetyt orgaaniset aineet
 pestiin suolavedellä, kuivattiin Na_2SO_4 :llä ja haihdutet-
 tiin in vacuo, jolloin saatiin öljymäinen kiinteä jäännös
 5 (653 mg). Jäännös puhdistettiin flash-pylväskromatografi-
 alla (SilicAR" puskuroitu piidioksidigeeli, 68 g), ajoliu-
 oksena 10,5 % $\text{EtOAc}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$, jolloin saatiin epästabiili
 otsikon mukainen yhdiste (217 mg, 78 %) värittömänä öljy-
 nä.

10 G.



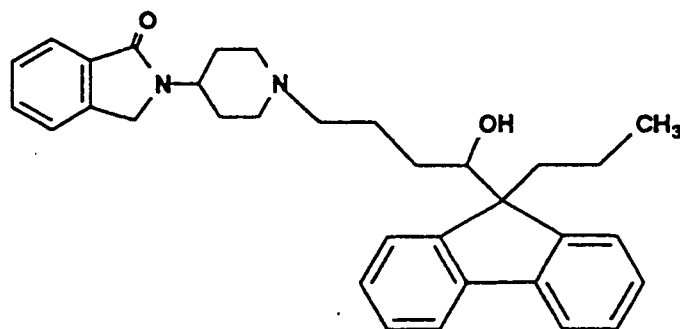
20 Osan F yhdisteen (180 mg, 0,465 mmol) ja esimerkin
 1 osan G yhdisteen (135 mg, 0,624 mmol) DMF-liuokseen
 (1,6 ml) argonin alla lisättiin K_2CO_3 (65 mg, 0,47 mmol).
 18,15 tunnin kuluttua purppuranvärinen reaktioseos parti-
 tioitiin laimean NaHCO_3 :n ja EtOAc :n välillä. Vesikerros
 25 uutettiin kahdesti EtOAc :lla, yhdistetyt orgaaniset aineet
 pestiin H_2O :lla, suolavedellä, kuivattiin Na_2SO_4 :llä ja
 haihtuvat aineet poistettiin in vacuo, jolloin saatiin
 purppuranvärinen öljy (230 mg). Jäännös puhdistettiin
 flash-pylväskromatografialla (SilicAR" puskuroitu piidiok-
 30 sidigeeli, 26,5 g), ajoliuoksena 5, sitten 6 % $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$,
 jolloin saatiin otsikon mukainen yhdiste (83 mg, 34 %
 saanto) värittömänä vaahtona. Lisää otsikon yhdistettä
 saatiin seoksena (96 mg, 92 % puhdas HPLC:n perusteella,
 72 % saanto)

35 sp. 52 - 54 °C

MS: (sähkösumutus, $M + H^+$): m/z 523⁺.

Esimerkki 23

2,3-dihydro-2-[1-[4-hydroksi-4-(9-propyyli-9H-fluoren-9-yyli)butyyli]-4-piperidinyyli]-1H-isoindol-1-oni



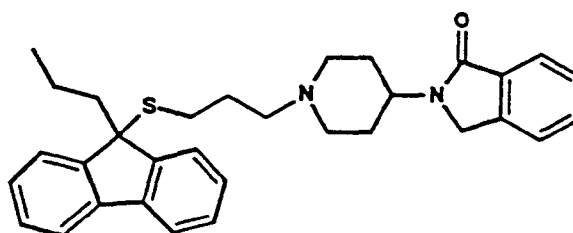
Liuos, jossa oli esimerkin 2 osan D vapaa amiini (300 mg, 0,61 mmol) 12 ml:ssa metanolia, jäähdytettiin 0 °C:n lämpötilaan argonilmakehässä ja 2 ekvivalenttia natriumboorihydridiä (48,5 mg, 1,28 mmol) lisättiin. Reaktioseosta sekoitettiin 0 °C:n lämpötilassa 45 minuuttia. Reaktio sammutettiin 1 N suolahapolla ja uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 20 ml). Uutos pestiin suolavedellä ja kuivattiin natriumsulfaatilla. Haihdutus tuotti öljymäisen tähteen, joka liuotettiin dikloorimetaaniin, kuivattiin natriumsulfaatilla ja haihdutettiin, jolloin saatiin 550 mg väritöntä kiinteää ainetta. Epäpuhdas tuote puhdistettiin Merck EM -piidioksidipylväällä, ajoliuoksena 5 % metanoli/dikloorimetaani, jolloin saatiin 290 mg (96 %) otsikon mukaista yhdistettä värittömänä kiinteänä aineena.

sp. 75 - 78 °C.

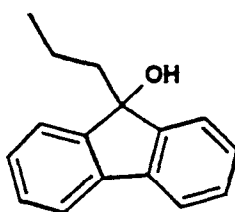
MS (CI) m/z 495 ($M + H$).

Esimerkki 24

2,3-dihydro-2-[1-[3-[(9-propyyli-9H-fluoren-9-yy-
li)tiol]propyyli]-4-piperidinyyli]-1H-isoindol-1-
oni

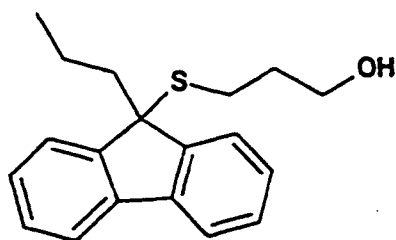


A.

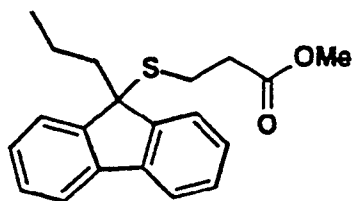


Fluoren-9-onin (9,12 g, 0,051 mol) THF-liuokseen (100 ml) -10 °C:n lämpötilassa argonin alla lisättiin ti-
poittain n-propyylimagnesiumkloridi (25,4 ml, 2 M eette-
rissä). 1,15 tunnin kuluttua oranssinvärinen reaktioseos
sammutettiin kyllästetyllä NH_4Cl :llä. Vesikerros uutettiin
kahdesti EtOAc:llä, orgaaniset aineet pestiin suolavedellä,
kuivattiin Na_2SO_4 :llä ja haihdutettiin *in vacuo*, jolloin
saatiin öljyinen kiinteä jäännös (11,1 g). Jäännös puhdis-
tettiin kiteyttämällä EtOH: H_2O :sta, jolloin saatiin otsikon
mukainen yhdiste, jossa oli epäpuhtautena 14 painoprosent-
tia 9-hydroksifluoreenia (4 g, saanto 30 %) värittömänä
kiinteänä aineena. Materiaali oli riittävän puhdasta seu-
raavaan reaktioon.

B.



Osan A yhdisteen (3,64 g, 0,014 mol) ja metyyli-3-merkaptopropionaatin (1,62 ml, 0,015 mol) AcOH-liuokseen (25 ml) argonin alla lisätään väkevää H_2SO_4 :ää (7 tippaa). Sen jälkeen kun oli sekoitettu huoneenlämpötilassa 24 tuntia, reaktio konsentroitiin 1/3-osaan alkuperäisestä tilavuudesta ja laimennettiin H_2O :lla. Vesikerros uutettiin EtOAc:llä ja orgaaninen kerros pestiin 1 N NaOH:lla. Emäksinen pesuneste uutettiin 3 kertaa EtOAc:lla, yhdistetyt orgaaniset aineet uutettiin suolavedellä, kuivattiin Na_2SO_4 :llä ja haihdutettiin kaavan B(1) mukaiseksi öljymäiseksi kiinteäksi aineeksi (5,55 g).

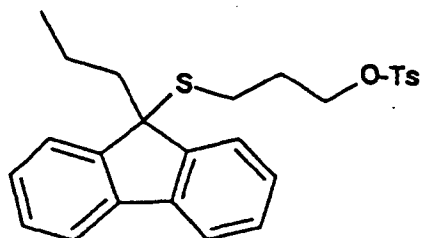


108) (Yhdiste B(1) oli riittävän puhdas seuraavaan reaktioon. $R_f = 0,49$ (25 % EtOAc:heksaani).

Yhdisteen B(1) (385 mg, 0,956 mmol) EtOH-liuokseen (15 ml) lisättiin $NaBH_4$ (470 mg, 0,012 mol). Yli yön sekoituksen jälkeen reaktioseos jäähdytettiin 0 °C:n lämpötilaan ja sammutettiin kyllästetyllä NH_4Cl :llä. Vesikerros uutettiin EtOAc:llä, orgaaninen kerros pestiin suolavedellä, kuivattiin Na_2SO_4 :llä ja haihdutettiin öljymäiseksi jäännökseksi (390 mg). Tämä jäännös puhdistettiin flash-pylväskromatografiolla (piidioksidigeeli, 3 x 10 cm), ajo-

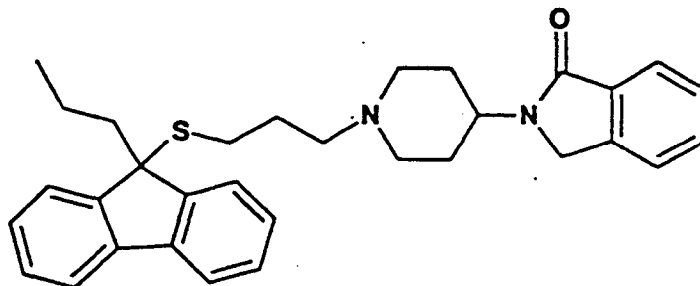
liuoksena 3 % EtOAc:CH₂Cl₂, jolloin saatiin otsikon mukainen yhdiste (110 mg, 38 % saanto osan A yhdisteestä) värittömänä öljynä.

C.



Osan B yhdisteen (110 mg, 0,369 mmol) pyridiiniliuokseen (0,75 ml) 0 °C:n lämpötilassa lisättiin *p*-tolueenisulfonyylikloridi (80 mg, 0,42 mmol) ja reaktioseoksen annettiin tulla hitaasti huoneenlämpötilaan. 4 tunnin ja 7,5 tunnin kuluttua lisättiin lisää *p*-tolueenisulfonyylikloridia (60 ja sitten 40 mg, 0,52 mmol) huoneenlämpötilassa ja reaktioseosta sekoitettiin 5 °C:n lämpötilassa yli yön. Sitten lisättiin viimeinen annos *p*-tolueenisulfonyylikloridia (40 mg, kaikkiaan 1,15 mmol) ja reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 8 tuntia. Reaktioseos partitioitiin EtOAc:n ja kyllästetyn NaHCO₃:n välillä. Vesikerros uutettiin 3 kertaa EtOAc:lla, orgaaninen kerros pestiin suolavedellä, kuivattiin Na₂SO₄:llä ja haihdutettiin öljymäiseksi kiinteäksi aineeksi (200 mg). Tämä jäännös esiabsorboitiin Celiteen ja puhdistettiin flash-pylväskromatografiassa (piidioksidigeeli, 3 x 8 cm), ajoliuoksena 15 % EtOAc:heksaanit, jolloin saatiin otsikon mukainen yhdiste (110 mg, 66 % saanto) värittömänä öljynä.

D.



Seosta, jossa oli osan C yhdiste (102 mg, 0,227 mmol), esimerkin 1 osan G yhdiste (64 mg, 0,296 mmol) ja K_2CO_3 (34 mg, 0,246 mmol) isopropanolissa (1,5 ml) argonin alla, palautusjäähdytettiin 6 tunnin ajan. Jäähdytyksen jälkeen reaktioseos partitioitiin kyllästetyn $NaHCO_3$:n ja EtOAc:n välillä. Vesikerros uutettiin kahdesti EtOAc:lla, yhdistetyt orgaaniset aineet kuivattiin Na_2SO_4 :llä ja haihtuvat aineet poistettiin in vacuo, jolloin saatiin öljy (126 mg). Jäännös yhdistettiin toiseen epäpuhtaaseen jäännökseen identtisestä reaktiosta, jossa käytettiin 48,6 mmol osan C yhdistettä (kaikkiaan 146 mg). Seos puhdistettiin flash-pylväskromatografiassa (piidioksidigeeli, 3 x 5,5 cm), ajoliuoksena 4 % MeOH:CH₂Cl₂, jolloin saatiin epäpuhdas otsikon mukainen yhdiste (108 mg). Seos puhdistettiin edelleen flash-pylväskromatografialla (piidioksidi-geeli, 12 g), ajoliuoksena 4 % MeOH:CH₂Cl₂, jolloin saatiin otsikon mukainen yhdiste (101 mg, saanto 74 %) öljymäisenä vaahtona.

MS: (sähkösumutus, $M + H^+$): m/z 497⁺

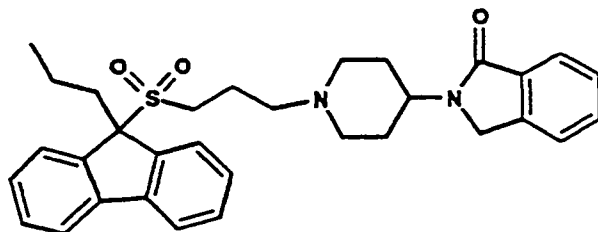
20 Analyysi C₃₂H₃₆N₂OS·0,26 H₂O:lle:

Laskettu: C, 76,64; H, 7,34; N, 5,59

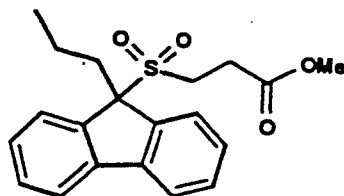
Havaittu: C, 76,73; H, 7,27; N, 5,51.

Esimerkki 25

2,3-dihydro-2-[1-[3-[(9-propyyli-9H-fluoren-9-yy-
li)-sulfonyyli]propyyli]-4-piperidinyyli]-1H-isoin-
dol-1-oni



A.



Esimerkin 24 osan A yhdisteen (3,64 g, 0,014 mol)
ja 3-merkaptopropionihapon metyyliesterin (1,62 ml, 0,015
mol) AcOH-liuokseen (25 ml) argonin alla lisätään väkevä
 H_2SO_4 (7 tippaa). Huoneenlämmössä sekoittamisen jälkeen (24
tuntia), reaktio konsentroitiin 1/3-osaan alkuperäistä
tilavuutta ja uutettiin H_2O :lla. Vesikerros uutettiin
EtOAc:llä ja orgaaninen kerros pestiin 1 N NaOH:lla. Emäk-
sinen pesuneste uutettiin kolme kertaa EtOAc:llä, yhdiste-
tyt orgaaniset aineet uutettiin suolavedellä, kuivattiin
 Na_2SO_4 :llä ja haihdutettiin öljymäiseksi kiinteäksi aineek-
si (5,55 g, > 100 % saanto).

Edellä valmistetun epäpuhtaan yhdisteen (1 g, 2,63
mmol) CH_2Cl_2 -liuokseen (25 ml) 0 °C:n lämpötilassa argonin
alla lisättiin 3-klooriperoksibentsoehappo (1,41 g, 6,13
mmol, 75 %) ja reaktioseos tuotiin huoneenlämpötilaan.
1,45, 4,1 ja 6 tunnin kuluttua lisättiin lisää 3-kloori-
peroksibentsoehappoa (0,25, 0,3 ja 0,2 g, kaikkiaan

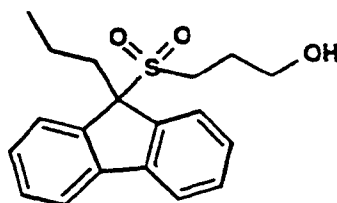
9,39 mmol). Reaktio varastoitiin -80 °C:n lämpötilaan 8 tunnin kuluttua. Lämmityksen jälkeen reaktioseos partitioitiin 1 N NaOH:n ja EtOAc:n välillä. Vesikerros uutettiin kahdesti EtOAc:lla, orgaaninen kerros pestiin suolavedellä, kuivattiin Na₂SO₄:lä ja haihdutettiin öljymäiseksi kiinteäksi tähteeksi. Tämä tähte puhdistettiin flash-pylväskromatografialla (piidioksidigeeli, 5 x 9 cm), ajoliuksena 18 % EtOAc:heksaanit, jolloin saatiin otsikon mukainen yhdiste (630 mg, 67 % saanto esimerkin 24 osan A yhdisteestä) värittömänä kiinteänä aineena, sp. 74 - 77 °C.

Analyyysi C₂₀H₂₂SO₄ · 0,29 H₂O:lle:

Laskettu: C, 66,04; H, 6,26; S, 8,81

Havaittu: C, 66,04; H, 6,11; S, 8,45.

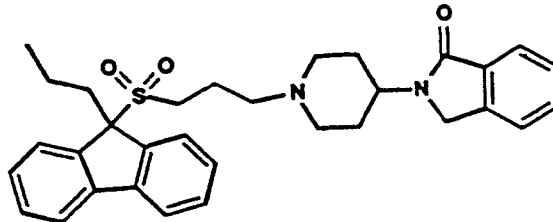
B.



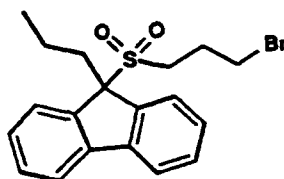
Osan A yhdisteen (559 mg, 1,56 mmol) EtOH-suspensioon (14 ml) 0 °C:n lämpötilassa argonin alla lisättiin NaBH₄ (80 mg, 3,36 mmol) ja seos saatettiin huoneenlämpötilaan. 1 tunnin kuluttua reaktioseos jäädytettiin 0 °C:n lämpötilaan ja toinen NaBH₄-annos (80 mg, 3,36 mmol) lisättiin. 5 tunnin kuluttua huoneenlämpötilassa reaktioseos sammutettiin 0 °C:n lämpötilassa kyllästetyllä NH₄Cl:llä ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 30 minuutin ajan. Vesikerros uutettiin kahdesti EtOAc:llä ja yhdistetyt orgaaniset kerrokset haihdutettiin öljymäiseksi jäännökseksi. Tämä jäännös myötähaihdutettiin 3 kertaa MeOH:n kanssa, jolloin saatiin 500 mg öljymäistä kiinteää ainetta. Celiteen esiabsorboinnin jälkeen jäännös puhdistettiin flash-pylväskromatografialla (piidioksidigeeli, 5 x 7 cm),

ajoliuksena 3 % MeOH:CH₂Cl₂, jolloin saatiin otsikon mukainen yhdiste (328 mg, 64 % saanto) värittömänä kiinteänä aineena. sp. 111,5 - 112,5 °C.

C.



Osan B yhdisteen (308 mg, 0,933 mmol) ja trifenyylifosfiinin (490 mg, 1,87 mmol) CH₂Cl₂-liuokseen (5 ml) 0 °C:n lämpötilassa argonin alla lisättiin N-bromisukkinimidia (210 mg, 1,18 mmol). 2 tunnin kuluttua toinen N-bromisukkinimidiannos (40 mg, 0,34 mmol) lisättiin ja reaktioseosta sekoitettiin vielä 1 tunti. Reaktioseos sammutettiin sitten 10 % natriumbisulfiitilla ja vesikerros uutettiin kahdesti EtOAc:llä. Yhdistetyt orgaaniset aineet pestiin H₂O:lla, suolavedellä, kuivattiin Na₂SO₄:llä, ja haihdutettiin in vacuo, jolloin saatiin öljymäinen kiinteä jäännös. Jäännös puhdistettiin flash-pylväskromatografialla (SilicAR" puskuroitu piidioksidigeeli, 5 x 9 cm), ajoliuksena 6,7 % heksaani:CH₂Cl₂, sitten CH₂Cl₂, jolloin saatiin epästabiili yhdiste C(1), jolla on kaava



(283 mg, saanto 77 %) värittömänä kiinteänä aineena, sp. 83 - 86 °C.

Yhdisteen C(1) (234 mg, 0,595 mmol) ja esimerkin 1 osan G yhdisteen (155 mg, 0,717 mmol) DMF-liuosta (2 ml) argonin alla sekoitettiin 15 tuntia. Toinen annos esimer-

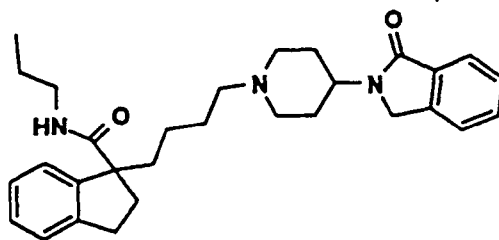
kin 1 osan G yhdistettä (17 mg, 0,078 mmol) lisättiin sit-
ten, mitä seurasi 4 tunnin kuluttua K_2CO_3 (33 mg, 0,239
mmol). 24 tunnin kuluttua jäähdytetty reaktioseos partiti-
oitiin kyllästetyn $NaHCO_3$:n ja EtOAc:n välillä. Vesikerros
5 uutettiin EtOAc:lla, orgaaniset aineet pestiin suolavedel-
lä, kuivattiin Na_2SO_4 :llä ja haihtuvat aineet poistettiin
in vacuo, jolloin saatiin öljy (357 mg). Seos puhdistet-
tiin flash-pylväskromatografialla (piidioksidigeeli, 3 x
12,5 cm), ajoliuoksena 5 % $MeOH:CH_2Cl_2$, jolloin saatiin
10 epäpuhtas otsikon mukainen yhdiste (222 mg), samoin kuin
puhtas otsikon mukainen yhdiste (76 mg, epäpuhtautena 10 %
DMF). Puhdas otsikon mukainen yhdiste kiteytettiin EtOAc:
heksaanista, jolloin saatiin otsikon mukainen yhdiste
(39 mg) värittömänä kiinteänä aineena. Epäpuhtas otsikon
15 mukainen yhdiste puhdistettiin edelleen flash-pylväskroma-
tografialla (piidioksidigeeli, 24 g), ajoliuoksena 5 %
 $MeOH:CH_2Cl_2$, jolloin saatiin otsikon mukainen yhdiste
(153 mg, kaikkiaan 192 mg, saanto 61 %). sp. haj. 138 -
141 °C. MS: (sähkösumutus, $M + H^+$): m/z 529⁺

20 Analyysi $C_{32}H_{36}N_2O_3S \cdot 1,01 H_2O$:lle:

Laskettu: C, 70,29; H, 7,01; N, 5,12

Havaittu: C, 70,45; H, 6,60; N, 4,96.

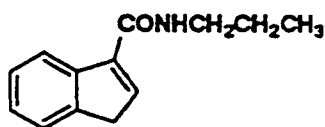
Esimerkki 26



2,3-dihydro-1-[4-[4-(2,3-dihydro-1-okso-1H-isoindol-2-yyli)-1-piperidinyyli]butyyli]-N-propyyli-1H-indeeni-1-karboksamidi

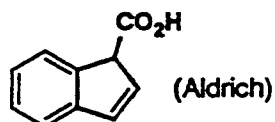
A.

5



Sekoitettuun lietteeseen, jossa oli

10



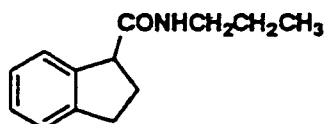
(3,20 g, 20,0 mmol) 20 ml:ssa dikloorimetaania huoneenlämpötilassa argonin alla, lisättiin 15,0 ml oksalyylikloridiliuosta (30,0 mmol, 2 M dikloorimetaaniliuos) ja sitten 0,1 ml DMF:ää. Voimakas kaasunmuodostus johtaa vaaleankeltaiseen liuokseen. 1 tunnin kuluttua reaktioseos haihdutettiin alle 25 °C:n lämpötilassa ja jäännös liuotettiin 10 ml:aan THF:ää.

20

Tämä liuos lisättiin sitten tipoittein 15 minuutin aikana liuokseen, jossa oli 3,5 ml n-propyyliamiinia (46 mmol) 25 ml:ssa THF:ää -10 °C:n lämpötilassa argonin alla. Yhden tunnin kuluttua reaktioseos partitioitiin etyyliasettaatin ja 10 % sitruunahappoliuoksen välillä. Orgaaninen uutos kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin. Puhdistus flash-kromatografiolla piidioksidigeelissä (5 x 20 cm:n pylväs, ajoliuos 1:2 etyyliasetatti/heksaani) tuotti otsikon mukaisen yhdisteen keltaisena kiinteänä aineena, 2,36 g, 59 % saanto, sp. 123 - 125 °C.

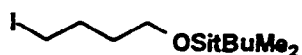
30

B.



Osan A yhdisteen (1,10 g, 5,47 mmol) ja 10-prosent-
tisen palladoidun hiilen (330 mg) lietettä etyyliasetaa-
tissa (25 ml), josta kaasut oli poistettu, sekoitettiin
ilmakehän paineessa vedyn alla 16 tunnin ajan. Reaktioseos
suodatettiin Celiten läpi ja haihdutettiin, jolloin saa-
tiin otsikon mukainen yhdiste valkoisena kiinteänä ainee-
na, 894 mg, 81 % sp. 61 - 63 °C.

C.



Liuokseen, jossa oli 49 ml (0,55 mol) 1,4-butaani-
diolia 25 ml:ssa DMF:ää, argonin alla 0 °C:n lämpötilassa,
lisättiin 10,5 g (0,15 mol) imidatsolia, jota seurasi
20,7 g (0,14 mol) t-butyylidimetyylisilyylikloridia. Reak-
tio lämmitettiin hitaasti huoneenlämpötilaan ja sekoitet-
tiin 18 tunnin ajan, missä aikapisteessä reaktio laimen-
nettiin eetterillä ja pestiin NH_4Cl :llä, vedellä,
 Na_2CO_3 :lla, suolavedellä ja kuivattiin (MgSO_4). Tuloksena
oleva väritön neste



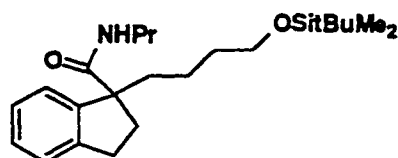
50 g, sisälsi noin 15 % disilyloitua yhdistettä.

Liuokseen, jossa oli 8,5 g (42 mmol) edellä mainit-
tua alkoholia 50 ml:ssa THF:ää, argonin alla 0 °C:n lämpö-
tilassa, lisättiin 7,3 g (108 mmol) imidatsolia ja 16,7 g
(64 mmol) trifenyylifosfiinia. Tätä seosta sekoitettiin 45
minuuttia (liuos muuttui homogeeniseksi), missä vaiheessa
16,2 g (64 mmol) jodia 50 ml:ssa THF:ää lisättiin tipoit-
tain 20 minuutin aikana. Reaktioseosta sekoitettiin 1 tun-
nin ajan, laimennettiin heksaaneilla ja pestiin 1 M natri-
umbisulfiitilla, Na_2CO_3 :lla, suolavedellä ja kuivattiin
(Na_2SO_4). Tuloksena oleva jäännös trituroitiin eetterillä
(3 x), suodatettiin (trifenyylifosfiinioksidin poistami-

seksi) ja haihdutettiin, jolloin saatiin 10 g (61 %) otsikon mukaista jodibutaania vaaleankeltaisena öljynä.

D.

5



10

Sekoitettuun liuokseen, jossa oli di-isopropyyliamiini (0,95 ml, 6,8 mmol) 10 ml:ssa THF:ää -5 °C:n lämpötilassa argonin alla, lisättiin n-butyylilitiumliuos (2,70 ml, 6,75 mmol, 2,5 M heksaanissa) ja sekoitettiin 15 minuuttia. Liuos, jossa oli osan B yhdiste (593 mg, 3,38 mmol) 5 ml:ssa THF:ää, lisättiin 10 minuutin aikana. Tuloksena olevaa syvän oranssia liuosta sekoitettiin 30 minuuttia ja lisättiin liuos jossa oli osan C 1-t-butyylidimetyylisilyylioksi-4-jodibutaani (1,03 g, 3,31 mmol) 5 ml:ssa THF:ää. Vaaleankeltainen liuos muodostuu 1 tunnissa. Reaktioseos sammutettiin kyllästetyllä natriumbikarbonaattiliuoksella ja uutettiin kahdesti etyyliasetaatilla. Orgaaniset uutteet yhdistettiin, kuivattiin (Na₂SO₄) ja haihdutettiin. Puhdistus flash-kromatografiassa piidioksidigeelissä tuotti otsikon mukaisen yhdisteen värittömänä öljynä, 680 mg, 58 %.

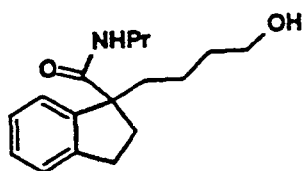
15

20

25

E.

30

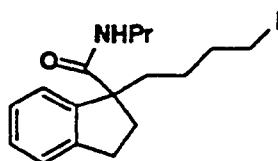


Liuokseen, jossa oli osan D yhdiste (675 mg, 1,73 mmol) 5 ml:ssa THF:ää huoneenlämpötilassa argonin alla, lisättiin tetrabutyyliammoniumfluoridiliuos (3 ml, 3 mmol,

35

1 M THF:ssä). 1 tunnin kuluttua reaktioseos partitioitiin etyyliasetaatin ja 10 % sitruunahappoliuoksen välillä. Orgaaninen uutos kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin. Puhdistus flash-kromatografialla piidioksidigeelissä (pylväs 2,5 x 15 cm, 1:4 heksaanit/etyyliasetatti) tuotti otsikon mukaisen yhdisteen värittömänä öljynä, 380 mg, 80 %.

F.



Liuokseen, jossa oli osan E yhdiste (380 mg, 1,38 mmol) 5 ml:ssa THF:ää argonin alla huoneenlämpötilassa, lisättiin trifenyylifosfiini (365 mg, 1,39 mmol) ja imidatsoli (210 mg, 3,0 mmol) ja sitten jodi (360 mg, 1,39 mmol) 5 ml:ssa THF:ää. 15 minuutin kuluttua reaktio sammutettiin 5 % NaHSO_3 -liuoksella ja uutettiin eetterillä. Orgaaninen uutos kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin. Puhdistus flash-kromatografialla piidioksidigeelissä (pylväs 5 x 15 cm, 5:7 etyyliasetatti/heksaani) antoi otsikon yhdisteen värittömänä öljynä, 442 mg, 83 %.

G. 2,3-dihydro-1-[4-[4-(2,3-dihydro-1-okso-1H-indol-2-yyli)-1-piperidinyyli]butyyli]-N-propyyli-1H-indeeni-1-karboksamidi

Sekoituksessa olevaan liuokseen, jossa oli osan F yhdiste (430 mg, 1,12 mmol) 5 ml:ssa DMF:ää huoneenlämpötilassa argonin alla, lisättiin esimerkin 1 osan G yhdiste (265 mg, 1,23 mmol). Reaktio kuumennettiin 50 °C:n lämpötilaan. 14 tunnin kuluttua reaktio sammutettiin 10 % NaHSO_3 -liuoksella ja uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen uutos kuivattiin (MgSO_4), haihdutettiin ja haihdutettiin uudestaan kahdesti tolueenista. Puhdistus flash-kromatografialla piidioksidigeelissä (pylväs 2,5 x 15 cm, 1:9 metanoli/etyyliasetatti) tuotti otsikon mukaisen yhdis-

teen värittömänä amorfisena kiinteänä aineena, 425 mg, 88 %.

IR (ohut kalvo) 3470, 2940, 1680, 1660, 1530, 1510, 1470, 1455, 740 cm^{-1} .

5 $\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 0,94 \text{ H}_2\text{O}$:lle:

Laskettu: C, 73,45; H, 8,30; N 8,57

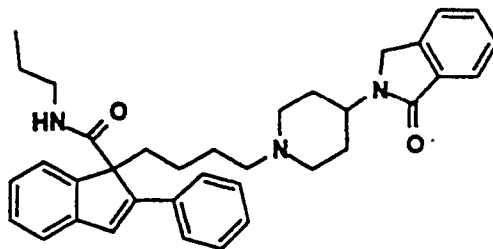
Havaittu: C, 73,44; H, 8,11; N 8,47.

MS (sähkösumutus, positiiviset ionit) m/e 474 (M + H).

10 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,83 (d, 1H, $J = 7,3$ Hz), 7,52 - 7,44 (m, 3H), 7,30 - 7,23 (m, 4H), 5,53 (t, 1H, $J = 5,5$ Hz), 4,35 (s, 2H), 4,30 (5-pletti, 1H, $J = 5,3$ Hz), 4,01 (dd, 1H, $J = 7,2, 7,8$ Hz), 3,13 (m, 2H), 3,04 (d, 2H, $J = 9,8$ Hz), 2,92 (t, 2H, $J = 6,7$ Hz), 2,50 (5-pletti, 1H, $J = 5,5$ Hz), 2,38 (t, 4H, $J = 7,7$ Hz), 2,18 - 1,84 (m, 9H), 1,56 - 1,35 (m, 6H), 0,81 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz) miljoonasosaa.

Esimerkki 27

20



25

1-[4-[4-(2,3-dihydro-1-okso-1H-isoindol-2-yyli)-1-piperidinyyli]butyyli]-2-fenyyli-N-propyyli-1H-indeeni-1-karboksamidi

30



35

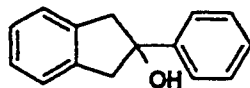
Lietteeseen, jossa oli natriumhydridi (6,975 g, 60 % mineraaliöljydispersio, 0,174 mol) 200 ml:ssa THF:ää huoneenlämpötilassa argonin alla, lisättiin 2-buteeni-1,4-

dioli (15,36 g, 0,174 mol) 20 minuutin aikana. Kaasua kehittyi ja paksu sakka muodostui. Lietettä sekoitettiin 16 tunnin ajan ja sitten se käsiteltiin nopeasti t-butyylidifenyylikloorisilaanilla (47,82 g, 0,174 mol). Reaktio lämpenee 40 °C:n lämpötilaan itsestään ja kirkas liuos muodostui. 15 minuutin kuluttua reaktio sammutettiin vedellä ja uutettiin kahdesti heksaanilla. Orgaaniset kerrokset yhdistettiin, kuivattiin (Na_2SO_4) ja haihdutettiin. Puhdistus flash-kromatografialla piidioksidigeelissä (pylväs 12 x 30 cm, dikloorimetaani) antoi otsikon mukaisen yhdisteen värittömänä öljynä, 46,6 g, 82 %.



Sekoitettavaan liuokseen, jossa oli osan A yhdiste (6,53 g, 20,0 mmol) ja trietyyliamiini (3,53 ml, 25,3 mmol) 50 ml:ssa dikloorimetaania huoneenlämpötilassa argonin alla, lisättiin etikkahappoanhydridi (2,4 ml, 22,5 mmol) ja DMAP (20 mg, 0,16 mmol). Reaktio haihdutettiin alle 30 °C:n lämpötilassa ja jäännös partitioitiin 10 % sitruunahapon ja heksaanin välillä. Orgaaninen kerros pestiin vedellä ja kyllästetyllä natriumbikarbonaattiliuoksella, kuivattiin (Na_2SO_4) ja haihdutettiin. Eristetty väritön öljy (7,02 g, 95 %) käytettiin ilman jatkopuhdistusta osassa F.

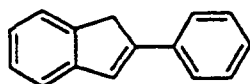
C.



Vedetöntä seriumkloridia (16,00 g, 64,9 mmol) sekoitettiin alipaineisessa kolvissa, joka oli kuumennettu öljyhauteella 145 °C:n lämpötilaan, 2 tunnin ajan. Kolvi täytetään argonilla, jäähdytetään huoneenlämpötilaan ja sitten 0 °C:n lämpötilaan jäähauteessa. Tähän jauheeseen lisättiin 150 ml THF:ää. Sekoitettava liete lämmitettiin

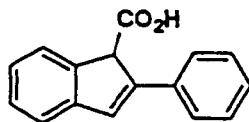
huoneenlämpötilaan. 14 tunnin kuluttua kolvi jäädytettiin uudestaan 0 °C:n lämpötilaan ja fenyylimagnesiumkloridiliuos (21,2 ml, 63,6 mmol, 3 M eetteriliuos) lisättiin. Tuloksena olevaa keltaista lietettä sekoitettiin 1,5 tuntia ja sitten lisättiin 2-indanoniliuos (5,45 g, 41,2 mmol, juuri ajettu kromatografiassa). 30 minuutin kuluttua reaktioseos sammutettiin 10 % sitruunahapolla ja uutettiin kahdesti eetterillä. Orgaaniset uutokset kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin. Puhdistus flash-kromatografialla piidiksidgeelissä (pylväs 5 x 20 cm, 17:3 dikloorimetaani/heksaani) antoi otsikon mukaisen yhdisteen värittömänä öljynä, 6,66 g, 77 %.

D.



Puhtaaseen osan C yhdisteeseen (6,40 g, 30,4 mmol) lisättiin kaliumbisulfaatti (6,4 g, 47 mmol). Seosta sekoitettiin argonin alla ja sijoitettiin öljyhauteeseen, joka kuumennettiin 160 °C:n lämpötilaan 20 minuutiksi. Tuloksena oleva kiinteä massa jäädytettiin, partitioitiin dikloorimetaanin ja veden välillä. Orgaaninen kerros kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin, jolloin saatiin otsikon mukainen yhdiste (5,84 g, 100 %) valkoisena kiinteänä aineena, sp. 163 - 164 °C.

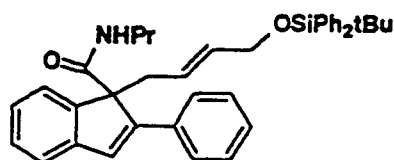
E.



Liuokseen, jossa oli osan D yhdiste (1,481 g, 7,70 mmol) 20 ml:ssa THF:ää 0 °C:n lämpötilassa argonin alla, lisättiin n-butyylilitium (3,0 ml, 7,50 mmol, 2,5 M heksaanissa) 10 minuutin aikana. Tuloksena olevaa syvän oranssia liuosta sekoitettiin 1 tunnin ajan. Reaktio sam-

mutettiin useilla pienillä paloilla THF-pestyä kuivajäätä. Tuloksena olevaa paksua keltaista lietettä sekoitettiin 1 tunnin ajan ja käsiteltiin sitten 20 ml:lla 2 M kaliumhydroksidiliuosta. Tämä liuos uutettiin kahdesti eetterillä ja vesijäännöksen pH saatettiin arvoon 2-3 N rikkihapolla. Seos uutettiin kolme kertaa etyyliasetaatilla, uutokset yhdistettiin, kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin, jolloin saatiin otsikon mukainen yhdiste vaaleankeltaisena jauheena (1,50 g, 82 %), sp. 212 - 215 °C.

F.

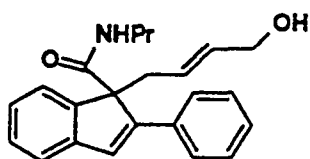


Seos, jossa oli osan E yhdiste (890 mg, 3,77 mmol), osan B yhdiste (2,55 g, 3,77 mmol) ja trifenyylifosfiini (190 mg, 0,724 mmol) haihdutettiin kahdesti tolueenista. Seos liuotettiin 20 ml:aan THF:ää, sekoitettiin argonin alla ja käsiteltiin bis(trimetyylisilyyli)asetamidilla (BSA) (3,7 ml, 15 mmol). 30 minuutin kuluttua tetrakis(trifenyylifosfiini)palladium(0) (430 mg, 0,39 mmol) lisättiin ja reaktio asetettiin palautusjäähdytykseen. 16 tunnin kuluttua oranssi liuos jäähdytettiin, haihdutettiin ja haihdutettiin kahdesti uudelleen metanolista. Kumimainen jäännös liuotettiin eetteriin ja pestiin kerran 10 % sitruunahapolla. Orgaaninen uutos kuivattiin (MgSO_4), haihdutettiin ja haihdutettiin uudestaan kerran tolueenista.

Sekoituksessa olevaan tämän tuotteen liuokseen 10 ml:ssa dikloorimetaania argonin alla huoneenlämpötilassa lisättiin oksalyylikloridi (0,9 ml, 7,0 mmol) ja sitten DMF (0,05 ml). 1 tunnin kuluttua reaktio haihdutettiin, jolloin saatiin oranssi öljy, joka liuotettiin 10 ml:aan THF:ää.

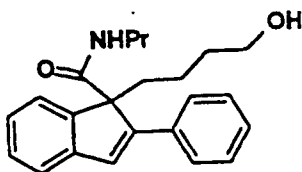
Tämä liuos lisättiin sekoitettavaan liuokseen, jossa oli n-propyyliamiini (1,4 mmol, 16 mmol) 10 ml:ssa THF:ää 0 °C:n lämpötilassa 10 minuutin aikana. 1 tunnin kuluttua reaktioseos laimennettiin eetterillä ja pestiin kerran 10 % sitruunahapolla. Orgaaninen uutos kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin. Puhdistus flash-kromatografiassa piidioksidigeelissä (pylväs 5 x 20 cm, dikloorimetaani) antoi otsikon mukaisen yhdisteen oranssina öljynä, 1,50 g, 77 %.

10 G.



15 Sekoitettavaan liuokseen, jossa oli osan F yhdiste (2,15 g, 4,18 mmol) 15 ml:ssa THF:ää huoneenlämpötilassa argonin alla, lisättiin tetrabutyyliammoniumfluoridi (10 ml, 10 mmol, 1 M THF:ssä). 1 tunnin kuluttua reaktio sammutettiin suolavedellä ja uutettiin kolme kertaa etyyliasetaatilla. Orgaaninen uutos kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin. Puhdistus flash-kromatografialla piidioksidi-
 20 geelissä (pylväs 5 x 15 cm, 3:2 heksaani/etyyliasetatti) antoi otsikon mukaisen yhdisteen värittömänä lasina, 1,09 g, 75 %.

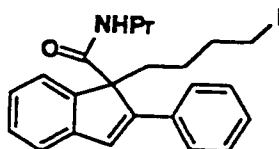
25 H.



30 Liuokseen, jossa oli osan G yhdiste (209 mg, 0,60 mmol) 10 ml:ssa etanolia huoneenlämpötilassa, kuplitettu argonilla, lisättiin 5 % palladoitu hiili (45 mg). Kolviin vedetään alipaine ja se huuhdotaan kahdesti argonilla ja vedyllä ilmapallosta ja sekoitetaan vetyilmakehän alla 30
 35 minuutin ajan. Reaktio suodatettiin Celiten läpi ja suodos

haihdutettiin. Puhdistus flash-kromatografiolla (pylväs 2,5 x 15 cm, 1:1 heksaanit/etyyliasetatti) antoi otsikon mukaisen yhdisteen valkoisena vaahtona, 92 mg, 44 %.

I.



Sekoitettavaan liuokseen, jossa oli osan H yhdiste (90 mg, 0,26 mmol) 2 ml:ssa THF:ää huoneenlämpötilassa argonin alla, lisättiin trifenyylifosfiini (68 mg, 0,26 mmol) ja imidatsoli (40 mg, 0,57 mmol) ja sitten jodi (65 mg, 0,26 mmol) 2 ml:ssa THF:ää. 10 minuutin kuluttua reaktio sammutettiin 10 % NaHSO₃-liuoksella ja uutettiin eetterillä. Orgaaninen uutos kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin. Puhdistus flash-kromatografiolla piidioksidigeelissä (pylväs 2,5 x 15 cm, dikloorimetaani) antoi otsikon mukaisen yhdisteen valkoisena kiinteänä aineena, 87 mg, 73 %, sp. 125 - 127 °C.

J. 1-[-4-[4-(2,3-dihydro-1-okso-1H-isoindol-2-yyli)-1-piperidinyyli]butyyli]-2-fenyyli-N-propyyli-1H-indeeni-1-karboksamidi

Sekoitettavaan liuokseen, jossa oli osan I yhdiste (74 mg, 0,161 mmol) 2 ml:ssa DMF:ää huoneenlämpötilassa argonin alla, lisättiin esimerkin 1 osan G yhdiste (40 mg, 0,181 mmol). Reaktio kuumennettiin 50 °C:n lämpötilaan. 14 tunnin kuluttua reaktio sammutettiin 10 % NaHSO₃-liuoksella ja uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen uutos kuivattiin (MgSO₄), haihdutettiin ja haihdutettiin uudelleen kahdesti tolueenista. Puhdistus flash-kromatografiolla piidioksidigeelissä (pylväs 2,5 x 15 cm, 1:12 metanoli/etyyliasetatti) antoi otsikon yhdisteen valkoisena kiinteänä aineena, 80 mg, 91 %, sp. 156 - 57 °C.

IR (Kbr-tabletti) 3326, 2942, 2863, 1678, 1622, 1512, 1454, 1302, 737 cm⁻¹.

Mikroanalyysi $C_{36}H_{41}N_3O_2 \cdot 1,17 H_2O$ lle:

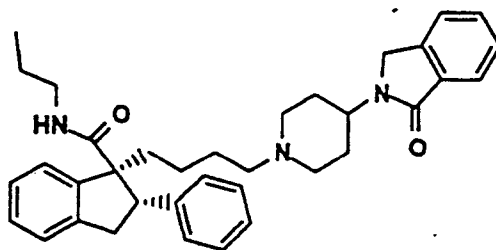
Laskettu: C, 76,02; H, 7,68; N 7,39

Havaittu: C, 76,02; H, 7,43; N 7,30.

MS (sähkösumutus, positiiviset ionit) m/e 548 (M + H).

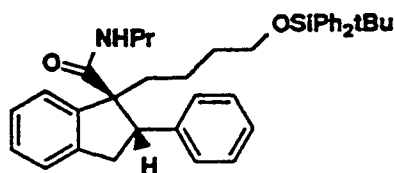
1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7,83 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,56 (d, 2H, $J = 7,6$ Hz), 7,40 (s, 1H), 7,54 - 7,2 (m, 9H), 5,32 (t, 1H, $J = 5,8$ Hz), 4,30 (d, 1H, $J = 7,3$ Hz), 3,05 (m, 2H), 2,85 (d, 2H), 2,62 (dt, 1H, $J = 4,2, 9,2$ Hz), 2,31 (dt, 1H, $J = 4,5, 9,2$ Hz), 2,06 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,71 (m, 4H), 1,26 (m, 4H), 0,59 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz), 0,6 (m, 1H) 0,43 (m, 1H) miljoonasosaa.

Esimerkki 28



trans-2,3-dihydro-1-[4-[4-(2,3-dihydro-1-okso-1H-isoindol-2-yyli)-1-piperidinyyli]butyyli]-2-fenyyli-N-propyyli-1H-indeeni-1-karboksamidi

A.

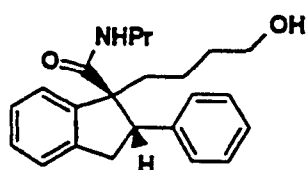


Liuokseen, jossa oli 682 mg (1,34 mmol) esimerkin 27 osan F yhdistettä 10 ml:ssa etanolia huoneenlämpötilassa, lisättiin 2 g (32 mmol) ammoniumformiaattia. Lietettä sekoitettiin ja sen läpi kuplitettiin typpeä 20 minuutin ajan. Sen jälkeen kun oli lisätty 10 % palladoitua hiiltä

(1 g), reaktioseosta sekoitettiin argonin alla 16 tuntia. Reaktioseos suodatettiin Celiten^R läpi, pestiin etyyliasetaatilla. Suodos pestiin kahdesti vedellä ja kerran suolavedellä, kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin. Puhdistus
 5 flash-kromatografiassa piidioksidigeelissä (pylväs 5 x 15 cm, 1:99 eetteri/dikloorimetaani) antoi otsikon yhdisteen värittömänä öljyä, 354 mg, 52 %.

B.

10

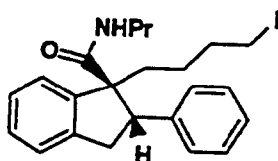


15

Sekoitettavaan liuokseen, jossa oli osan A yhdiste (315 mg, 0,534 mmol) 3 ml:ssa THF:ää huoneenlämpötilassa argonin alla, lisättiin tetrabutyyliammoniumfluoridi (1,0 ml, 1,0 mmol, 1 M THF). 1 tunnin kuluttua reaktio sammutettiin suolavedellä ja uutettiin kolme kertaa etyyliasetaatilla. Orgaaninen uutos kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin. Puhdistus flash-kromatografialla (pylväs 2,5 x
 20 15 cm, 3:5 heksaani/etyyliasetatti) antoi otsikon mukaisen yhdisteen valkoisena vaahtona, 135 mg, 72 %.

C.

25



30

Sekoitettavaan liuokseen, jossa oli osan B yhdiste (127 mg, 0,361 mmol) 2 ml:ssa THF:ää huoneenlämpötilassa argonin alla, lisättiin trifenyylifosfiini (95 mg, 0,36 mmol) ja imidatsoli (60 mg, 0,86 mmol) ja sitten jodi (92 mg, 0,36 mmol) 1 ml:ssa THF:ää. 15 minuutin kuluttua reaktio sammutettiin 5 % NaHSO₃-liuoksella ja uutettiin eetterillä. Orgaaninen uutos kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin. Puhdistus flash-kromatografialla (pylväs 2,5 x
 35 15 cm, 3:5 heksaani/etyyliasetatti) antoi otsikon mukaisen yhdisteen valkoisena vaahtona, 135 mg, 72 %.

15 cm, dikloorimetaani) antoi otsikon yhdisteen värittömänä lasina, 101 mg, 61 %.

D. trans-2,3-dihydro-1-[4-[4-(2,3-dihydro-1-okso-1H-isoindol-2-yyli)-1-piperidinyyli]butyyli]-2-fenyyli-N-propyyli-1H-indeeni-1-karboksamidi

Sekoitettavaan liuokseen, jossa oli osan C yhdiste (100 mg, 0,217 mmol) 3 ml:ssa DMF:ää huoneenlämpötilassa argonin alla, lisättiin esimerkin 1 osan G yhdiste (54 mg, 0,244 mmol). Reaktio kuumennettiin 50 °C:n lämpötilaan. 14 tunnin kuluttua reaktio sammutettiin 10 % NaHSO₃-liuoksella ja uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen uutosto-
 10 tiin (MgSO₄), haihdutettiin ja haihdutettiin uudelleen kahdesti tolueenista. Puhdistus flash-kromatografiolla pii-
 15 dioksidigeelissä (pylväs 2,5 x 15 cm, 1:9 heksaani/etyyli-
 asetaatti) antoi otsikon yhdisteen vaaleankeltaisena amor-
 fisena lasina, 105 mg, 88 %.

IR (Kbr-tabletti) 3432, 2934, 2872, 1676, 1516, 1470, 1454, 766, 737 cm⁻¹.

Mikroanalyysi C₃₆H₄₃N₃O₂·1,54 H₂O:lle:

Laskettu: C, 74,87; H, 8,04; N 7,64

Havaittu: C, 74,88; H, 7,82; N 7,33.

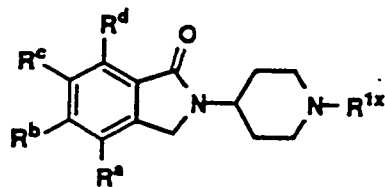
MS (sähkösumutus, positiiviset ionit) m/e 550,5 (M + H).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,82 (d, 1H, J = 7,3 Hz),
 25 7,51 - 7,14 (m, 12H), 5,66 (t, 1H, J = 5,2 Hz), 4,33 (m,
 2H), 4,26 (dd, 1H, J = 0,7, 3,6 Hz), 4,01 (dd, 1H, J = 7,2
 Hz, 7,8 Hz), 3,28 (m, 4H), 2,95 (d, 2H, J = 10,7 Hz), 2,24
 (m, 2H), 2,12 (t, 2H, J = 11,1 Hz), 1,80 (m, 4H), 1,53 -
 1,16 (m, 8H), 0,88 (t, 3H, J = 7,3 Hz) miljoonasosaa. Seuraavissa rakenteissa kuvataan lisäyhdisteitä, jotka kuuluvat
 30 tämän keksinnön suojapiiriin. Substituentteja kullekin
 esimerkille nimetään taulukossa, joka seuraa kutakin rakennetta.

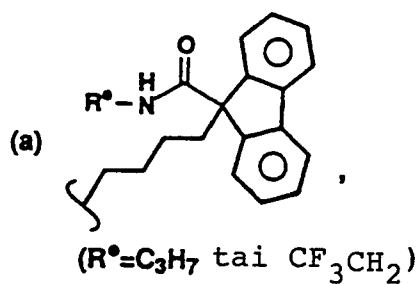
Esimerkkeitä

Taulukko A

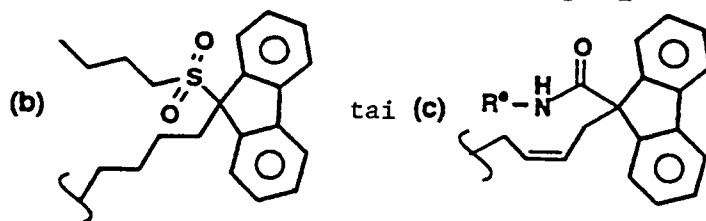
5

missä R^{1x} on

10



15



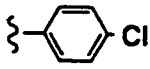
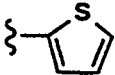
20

R^a	R^b	R^c	R^d
H	H	H	F
H	H	H	$\zeta-O$
H	H	F	Cl
H	H	CF_3	H
H	OCH_3	H	H
H	H	H	$\zeta-CH_2$
$\zeta-OCH_2$	H	H	H
H	H	ζ	H
F	Cl	H	H
H	H	H	$\zeta-S$

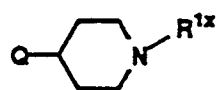
30

35

Taulukko A (jatkoa)

	R^a	R^b	R^c	R^d
5	H	H	Cl	H
	H	H	H	
	H	H	H	H
10	H	H	H	Cl
	H	H	CH ₃	H
	H	CH ₃	H	
	SCH ₃	H	H	H
15	H	H	OCH ₃ H	H
	H	H	H	SCH ₃
	H	H	H	H
	H	H	H	ζ -CH ₂ -C≡CH
	H		H	H
20	H	H	H	ζ -CH ₂ - 

Taulukko B

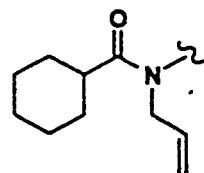
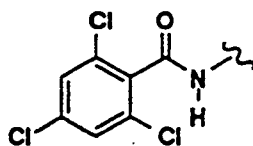
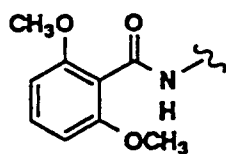


5

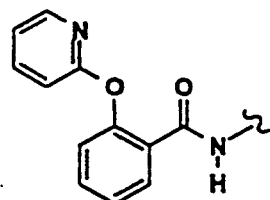
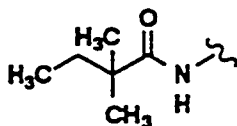
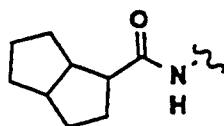
missä R^{1x} on (a), (b) tai (c) kuten taulukossa A

Esimerkkejä Q:sta

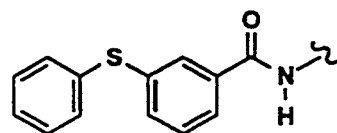
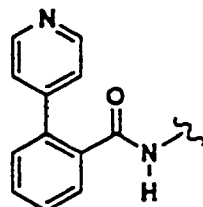
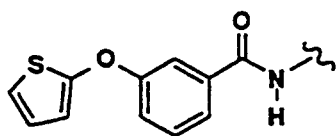
10



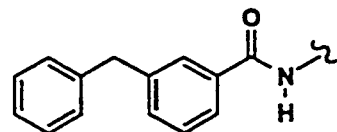
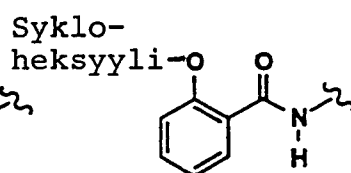
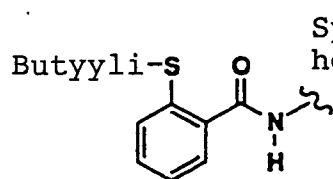
15



20

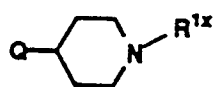


25



30

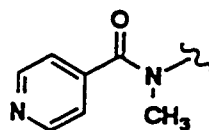
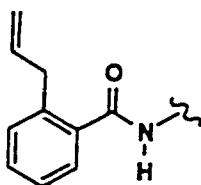
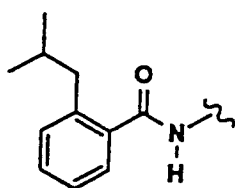
Taulukko B (jatkoa)



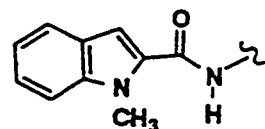
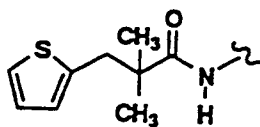
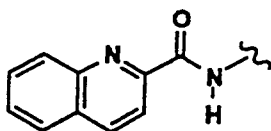
5

Esimerkkejä Q:sta

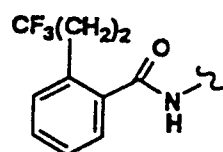
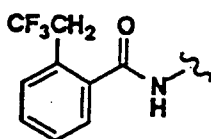
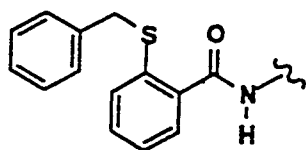
10



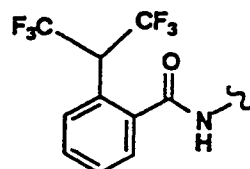
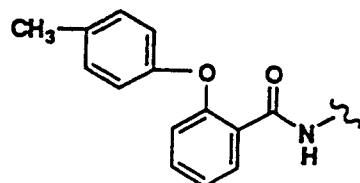
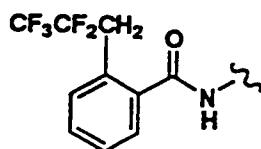
15



20

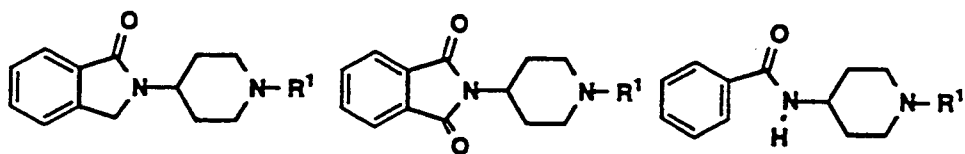


25



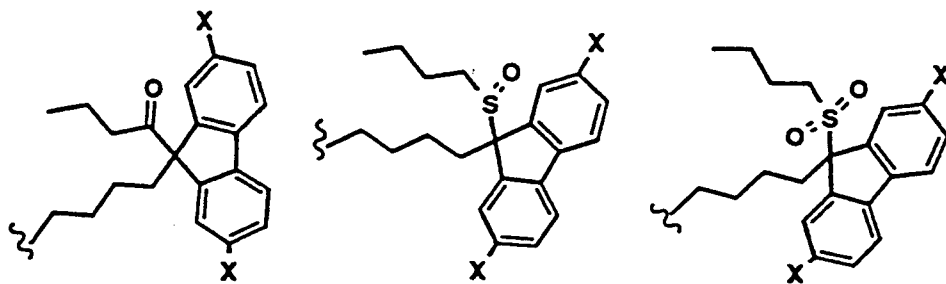
Taulukko C

5



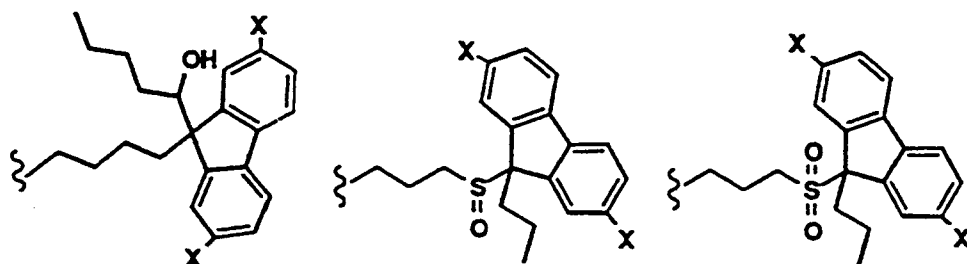
Esimerkkejä R¹:stä

10

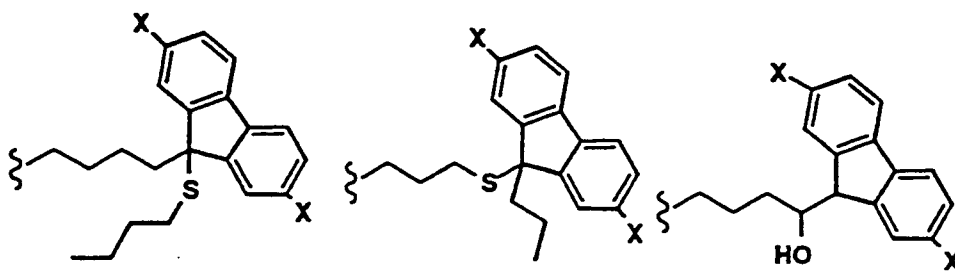


15

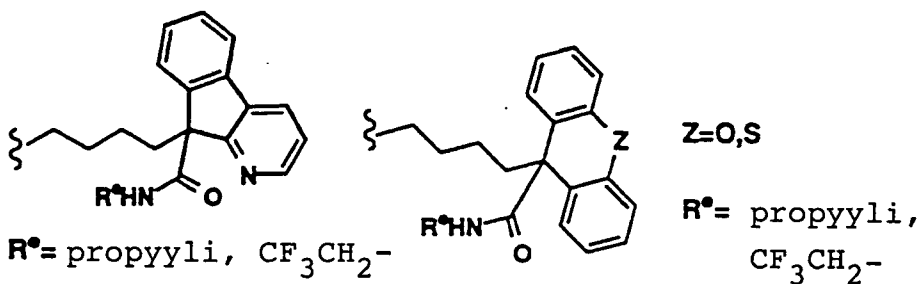
20



25

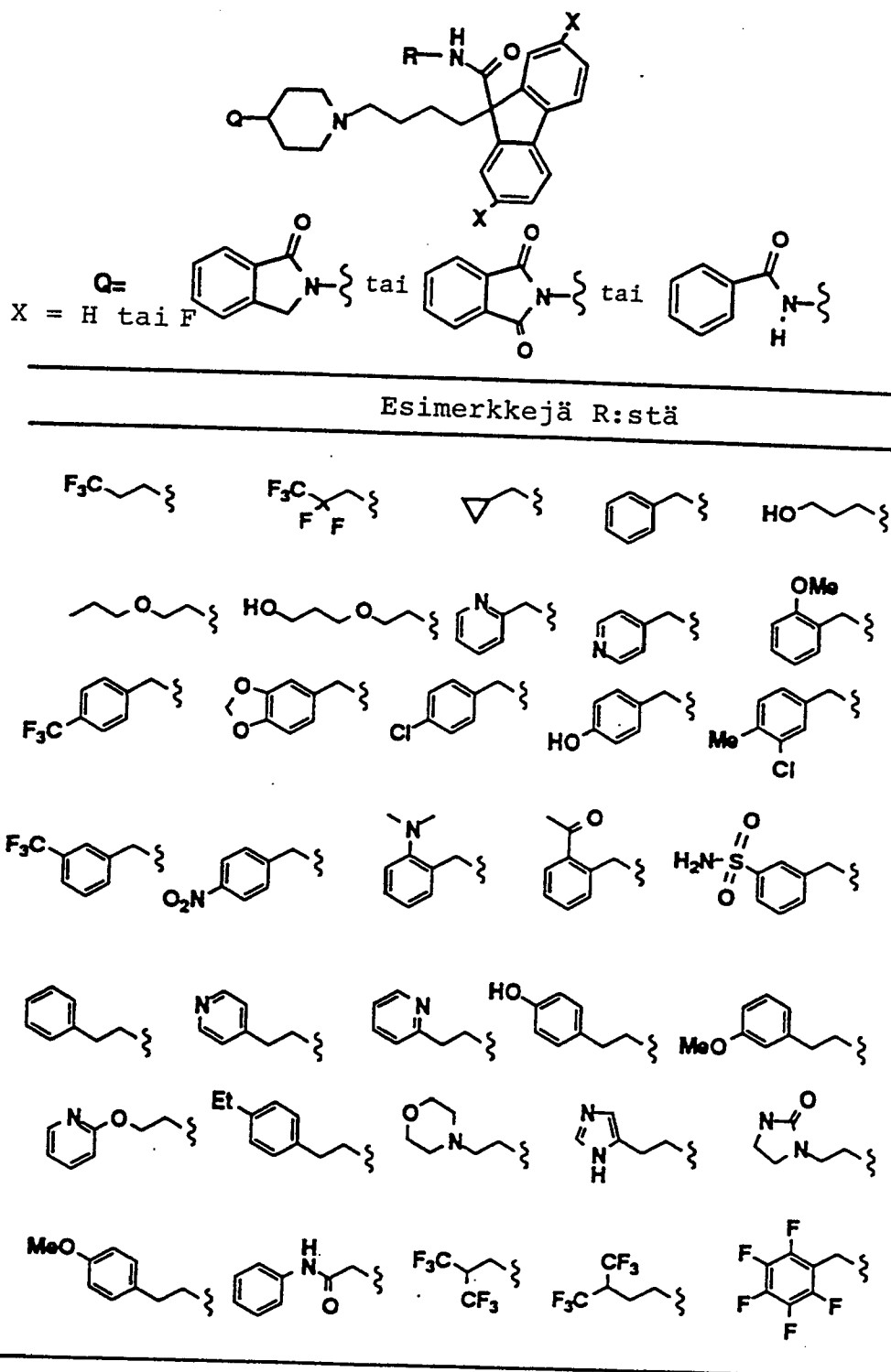


30



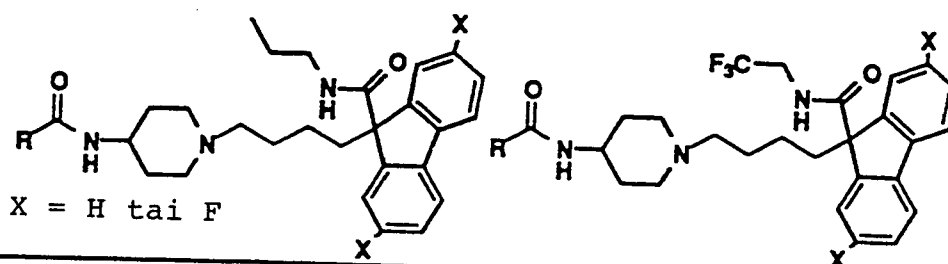
35

Taulukko D



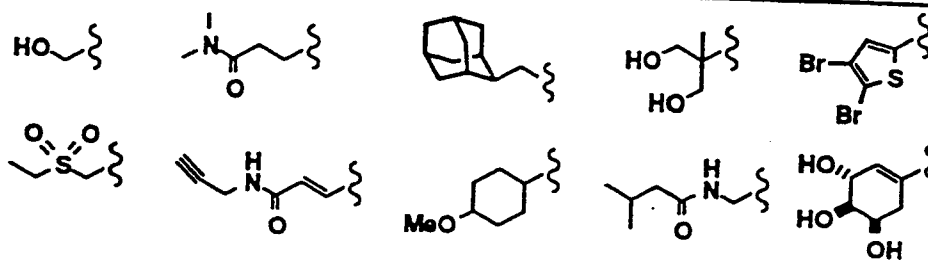
Taulukko E

5

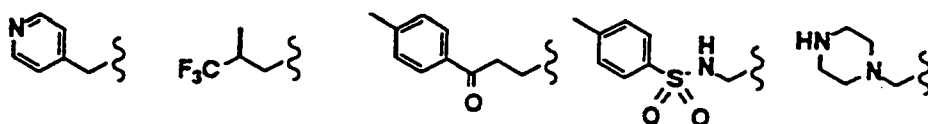


Esimerkki R:stä

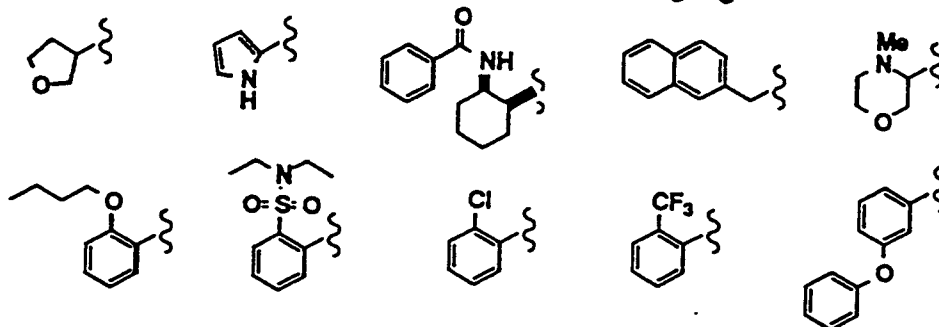
10



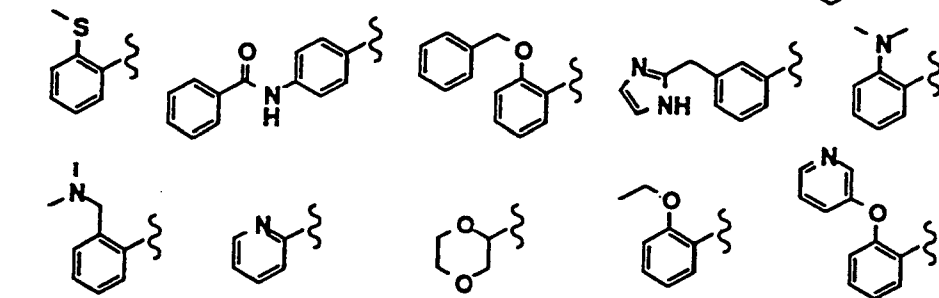
15



20



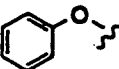
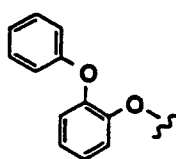
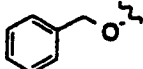
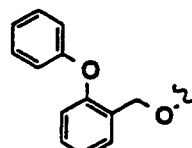
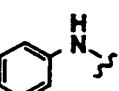
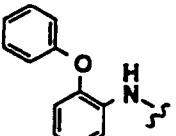
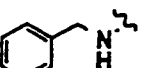
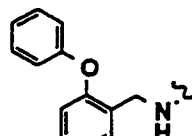
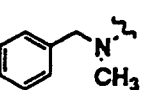
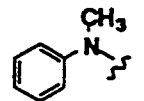
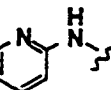
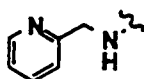
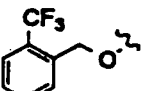
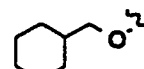
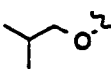
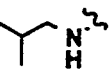
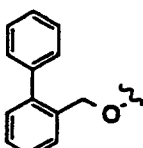
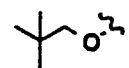
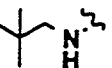
25



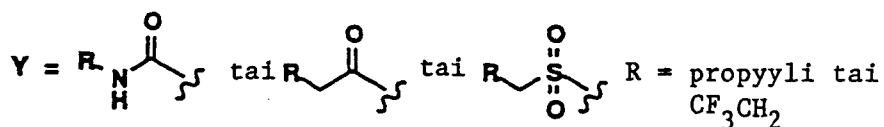
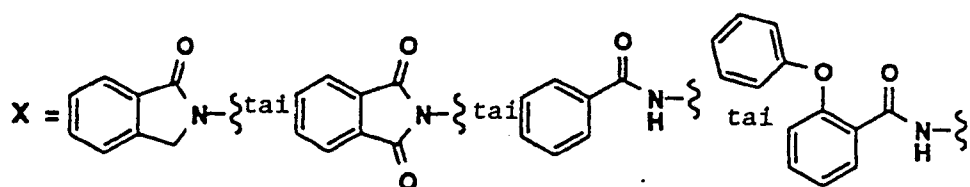
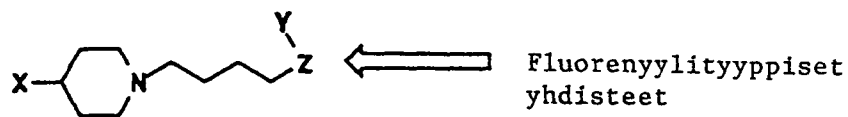
30



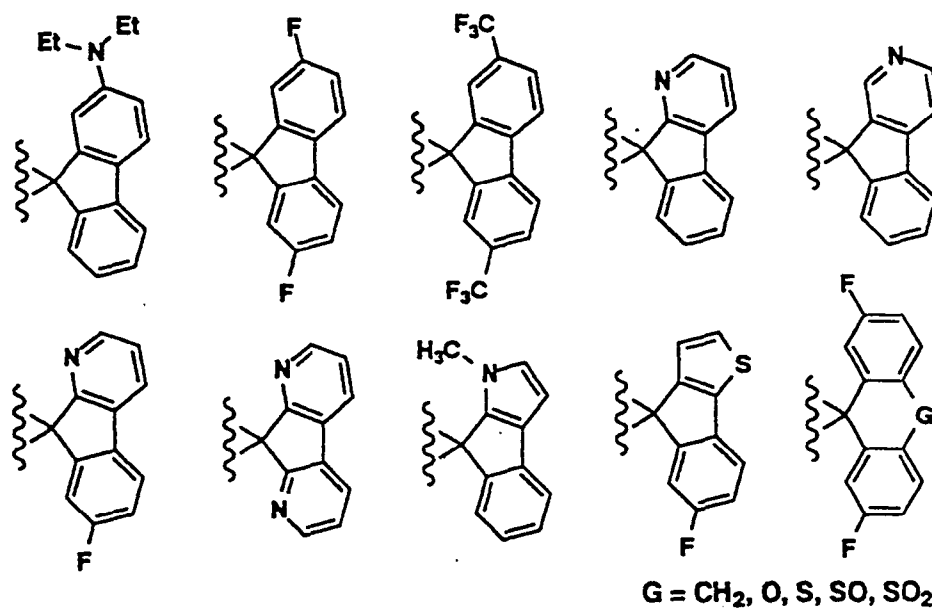
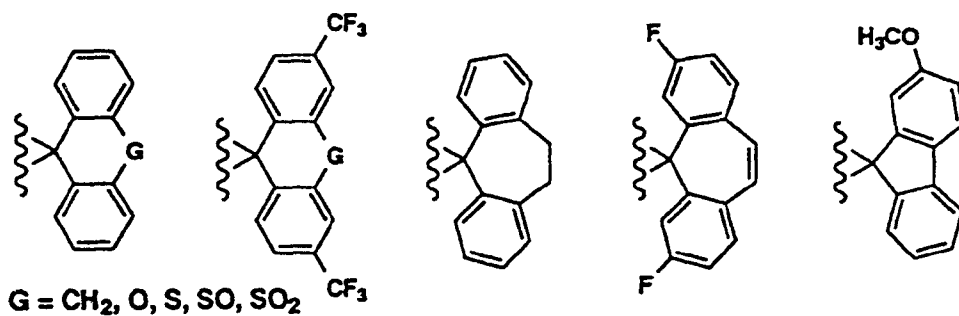
Taulukko E (jatkoa)

5				
10				
15				
20				
				

Taulukko F



Fluorenyylityyppiset renkaat: Z =



Taulukko G



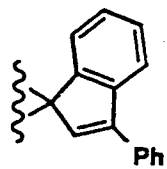
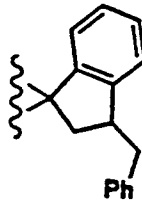
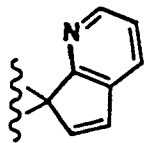
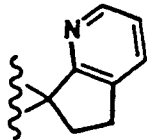
Indenyylytyyppiset renkaat: $Z =$



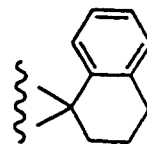
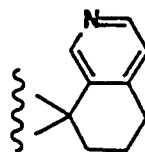
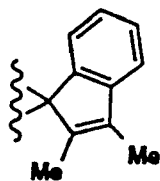
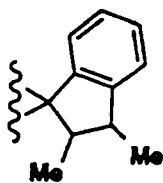
Taulukko G (jatkoa)

Indenyylytysypiset renkaat: Z =

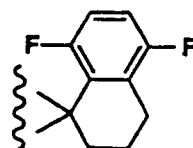
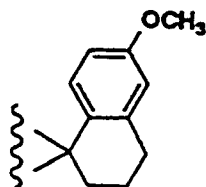
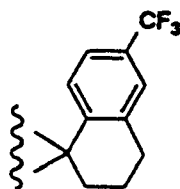
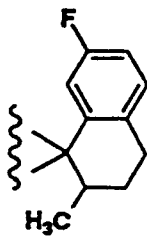
5



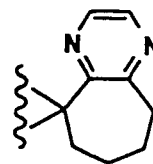
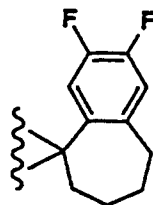
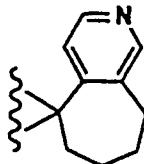
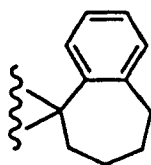
10



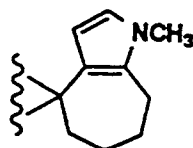
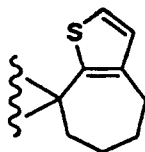
15



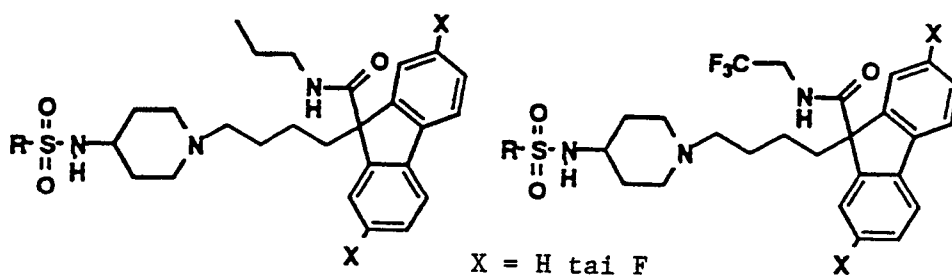
20



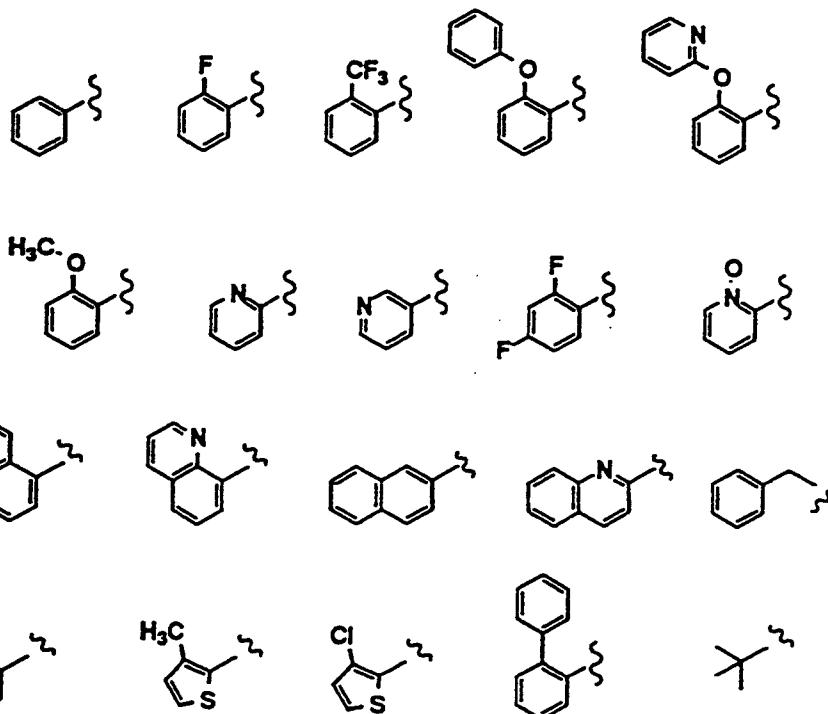
25



Taulukko H



10 Esimerkki R:stä



Edellä olevista taulukoista, jotka esittävät kaavan I ja II mukaiset keksinnön yhdisteet, se on: yhdisteet jotka sisältävät 4-substituoidut piperidiini-isomeerit, ymmärretään että kaavojen I ja II mukaiset yhdisteet voidaan korvata kaavojen Ii ja Iii mukaisilla keksinnön yhdisteillä, se on: yhdisteillä jotka käsittävät 3-substituoidut piperidiini-isomeerit.

Esimerkki 29

cis-9-[4-[4-(2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yyli)-1-piperidinyyli]butyyli]-N-propyyli-9H-fluoreeni-9-karboksamidin N-oksidi

Liete, jossa oli 3-klooriperoksisibentsoehappo (noin 50 %) (341 mg, 0,99 mmol) CH_2Cl_2 :ssa (1 ml), lisättiin tiipottain liuokseen, jossa oli esimerkin 1 yhdiste (524 mg, 0,99 mmol) CH_2Cl_2 :ssa (1 ml) 0 °C:n lämpötilassa argonin alla. Reaktioseosta sekoitettiin 0 °C:n lämpötilassa 20 minuuttia, laimennettiin CH_2Cl_2 :lla (15 ml), pestiin kylälästetyllä NaHCO_3 :lla (5 ml) ja suolavedellä (5 ml), sitten kuivattiin MgSO_4 :llä. Haihdutus tuotti 612 mg valkoista vaahtoa, joka puhdistettiin flash-kromatografiassa piidioksidigeelissä (75 g), ajoliuoksena portaittainen gradientti 4 % - 5 % - 7 % - 10 % $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, jolloin saatiin otsikon mukainen yhdiste (308 mg, 58 %) valkoisena vaahtona.

MS (ES): 538 [M + H]

Analyysi $\text{C}_{34}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 1,5 \text{H}_2\text{O}$:lle:

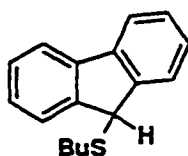
Laskettu: C, 72,29; H, 7,50; N, 7,44

Havaittu: C, 72,32; H, 7,28; N, 7,41.

Esimerkki 30

2-[1-[4-[9-(butyylisulfonyyli)-9H-fluoren-9-yyli]-butyyli]-4-piperidinyyli]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-oni

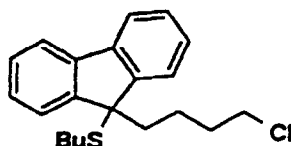
A.



Liuos, jossa oli 9-hydroksi-(9H)-fluoreeni (1,58 g, 10,0 mmol) ja butaanitioli (0,72 g, 8,00 mmol) 10 ml:ssa dikloorimetaania -20 °C:n lämpötilassa, käsiteltiin boori-trifluoridieteraattilla (1,28 g, 9,00 mmol). Reaktioseosta sekoitettiin 1 h ajan -20 °C:n lämpötilassa ja lämmitettiin huoneenlämpötilaan. 18 tunnin sekoituksen jälkeen kolvin sisältö puhdistettiin piidioksidipylvaskromatografialla (100 g) heksaanilla, jota seurasi 1:9 dikloorimetaani/heksaani, jolloin saatiin 1,54 g (75 %) otsikon mukaista yhdistettä värittömänä öljynä.

TLC piidioksidigeeli (1:9 dikloorimetaani/heksaani)
R_f = 0,5

B.



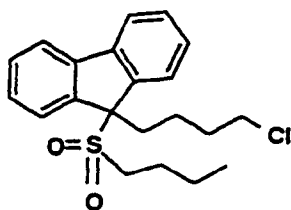
Liuos, jossa oli osan A yhdiste (1,0 g, 3,93 mmol) 10 ml:ssa THF:ää -78 °C:n lämpötilassa, käsiteltiin n-butyylilitiumilla heksaanissa (1,75 ml, 4,40 mmol), jota seurasi 1-kloori-4-bromibutaani (0,81 g, 4,70 mmol). Reaktioseosta sekoitettiin 0,5 tuntia ja se lämmitettiin huoneenlämpötilaan 18 tunnin ajaksi. Kolvin sisältö laimennettiin 30 ml:lla NH₄Cl-vesiliuosta ja 30 ml:lla etyyliasettaattia. Orgaaninen fraktio kuivattiin (Na₂SO₄) ja konsentroidtiin. Jäännös puhdistettiin piidioksidipylvaskromatografialla (50 g) 2:98 asetoni/dikloorimetaanilla (500 ml), jota seurasi 15:85 dikloorimetaani/heksaani, jolloin saatiin 1,00 (73 %) otsikon mukaista yhdistettä värittömänä öljynä.

Ohutkerroskromatografia piidioksidigeeli (2:8 dikloorimetaani/heksaani)

R_f = 0,4.

Massaspektrometria (ES, positiiviset ionit) m/e 255 (M-SC₄H₉).

C.

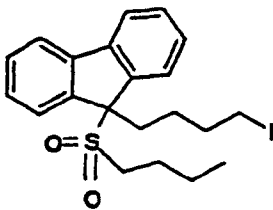


Liuoksen, jossa oli osan B yhdiste (0,30 g, 0,86 mmol) dikloorimetaanissa (5 ml) 0 °C:n lämpötilassa, lisättiin 3-klooriperoksibentsoehappo (m-CPBA) (0,37 g, 80 painoprosenttia noin 0,1,72 mmol) yhtenä annoksena. Seosta sekoitettiin 1 tunnin ajan kun se laimennettiin 0,1 M K₂CO₃ (20 ml) ja eetterillä (30 ml). Orgaaninen fraktio kuivatettiin (Na₂SO₄) ja konsentroitiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografialla piidioksidigeelissä (50 g), ajoliuoksena 15:85 etyyliasetaatti/heksaani, jolloin saatiin 0,24 g (75 %) otsikon mukaista yhdistettä värittömänä öljynä.

Ohutkerroskromatografia piidioksidigeeli (2:8 dikloorimetaani/heksaani)

$$R_f = 0,07.$$

D.



Liuokseen, jossa oli osan C yhdiste (0,24 g, 0,64 mmol) 2-butanonissa (10 ml) huoneenlämpötilassa, lisättiin NaI (1,00 g, 6,66 mmol) yhtenä annoksena. Seosta palautusjäähdytettiin 30 tuntia, kun se laimennettiin vedellä (20 ml) ja eetterillä (30 ml). Orgaaninen fraktio kuivatettiin (Na₂SO₄) ja konsentroitiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografialla piidioksidigeelissä (50 g), ajoliuoksena 15:85 etyyliasetaatti/heksaani, jolloin saatiin

0,24 g (81 %) otsikon mukaista yhdistettä värittömänä öljynä.

E. 2-[1-[4-[9-(butyyლისulfonyyli)-9H-fluoren-9-yyli]butyyli]-4-piperidinyyli]-2,3-dihydro-1H-iso-indol-1-oni

Sekoitettavaan liuokseen, jossa oli 0,70 g (1,49 mmol) osan D yhdistettä 6 ml:ssa DMF:ää huoneenlämpötilassa, lisättiin 0,38 g (1,80 mmol) esimerkin 1 osan G yhdistettä. Reaktioseos lämmitettiin 55 °C:n lämpötilaan ja annettiin sekoittua 24 tunnin ajan. Seos laimennettiin NaHCO₃-liuoksella (50 ml) ja etyyliasetaatilla (50 ml). Kerrokset erotettiin, orgaaniset aineet kuivattiin (Na₂SO₄) ja konsentroitiin. Jäännös puhdistettiin flash-pylväskromatografiolla piidioksidigeelissä (100 g), ajoliuoksena 5:95 metanoli/dikloorimetaani (700 ml), jota seurasi 5,95:0,5 metanoli/dikloorimetaani/NH₃ (1 l). Puhtaat fraktiot yhdistettiin ja konsentroitiin, jolloin saatiin 0,70 g (85 %) otsikon mukaista yhdistettä paksuna öljynä, joka kiinteytyi seisoessaan.

sp. 130 - 132 °C.

Ohutkerroskromatografia piidioksidigeeli (5:95:1 metanoli/dikloorimetaani/NH₃) R_f = 0,35.

Analyysi C₃₄H₄₀N₂SO₃ + 0,5 H₂O:lle:

Laskettu: C, 72,79; H, 7,30; N, 4,96; S, 5,68

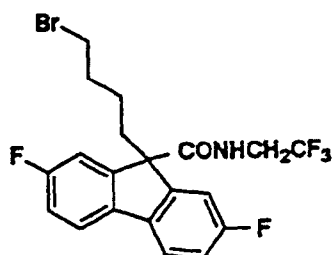
Havaittu: C, 72,25; H, 7,15; N, 5,00; S, 5,69.

Esimerkki 31

9-[4-[[4-[(1,1-dimetyylietoksi)karbonyyli]amino]-1-piperidinyyli]butyyli]-2,7-difluori-N-(2,2,2-trifluorietyyli)-9H-fluoreeni-9-karboksamidi

5 A.

10



15

20

25

30

35

Liuoksesta, jossa oli esimerkin 3 osan B yhdiste (8,00 g, 32,5 mmol) 100 ml:ssa THF:ää huoneenlämpötilassa, otettiin huolellisesti kaasut pois ja kuplitettiin sitten argonilla neljä kertaa. Sekoitettava liuos jäädytettiin -25 °C:n lämpötilaan ja n-butyylilitium-liuos (26,5 ml, 2,5 M heksaanissa, 66,3 mmol) lisättiin 15 minuutin aikana. Tuloksena olevaa lietettä sekoitettiin 1 tunnin ajan ja jäädytettiin -78 °C:n lämpötilaan. Puhdas dibromibutaani (6,0 ml, 50,0 mmol) lisättiin yhtenä annoksena ja reaktioseoksen annettiin lämmetä huoneenlämpötilaan 6 tunnin aikana. 14 lisätunnin jälkeen reaktioseos kaadettiin 1 M suolahappoon (70 ml) ja uutettiin kahdesti etyyliasetaatilla. Yhdistetyt orgaaniset uutokset kuivatettiin (Na₂SO₄) ja haihdutettiin. Puolikiinteä jäännös trituroitiin heksaanissa ja suodatettiin, jolloin saatiin 11,32 g harmahtavaa kiinteää ainetta.

Lietteeseen, jossa oli edellä mainittu kiinteä aine (11,0 g) 25 ml:ssa dikloorimetaania huoneenlämpötilassa argonin alla, lisättiin liuos jossa oli oksalyylikloridi (25 ml, 2,0 M dikloorimetaaniliuos, 50 mmol), jota seurasi 0,5 ml (6,0 mmol) DMF:ää. 1 tunnin kuluttua reaktioseos haihdutettiin alle 25 °C:n lämpötilassa ja jäännös liuotettiin uudelleen 30 ml:aan THF:ää. Tämä liuos lisättiin 20 minuutin aikana liuokseen, jossa oli 2,2,2-trifluori-

etyyliamiini (6,10 g, 61,5 mmol) 25 ml:ssa THF:ää -10 °C:n lämpötilassa argonin alla. 2 tunnin kuluttua reaktio sammutettiin 10 % sitruunahappoliuoksella ja uutettiin kahdesti etyyliasetaatilla. Orgaaninen uutosto kuivattiin (Na₂SO₄) ja haihdutettiin. Puhdistus flash-kromatografiolla (pylväs 12 x 20 cm, ajoliuos 7:3 dikloorimetaani/heksaani) piidioksidigeelissä antoi otsikon mukaisen yhdisteen valkoisena kiinteänä aineena, 9,03 g, saanto 60 % esimerkin 3 osan B yhdisteestä, sp. 147 - 148 °C.

B. 9-[4-[[4-[(1,1-dimetyylietoksi)karbonyyli]amino]-1-piperidinyyli]butyyli]-2,7-difluori-N-(2,2,2-trifluorietyyli)-9H-fluoreeni-9-karboksamidi

Sekoitettavaan liuokseen, jossa oli osan A yhdiste (5,48 g, 11,9 mmol) 20 ml:ssa DMF:ää huoneenlämpötilassa argonin alla, lisättiin esimerkin 10 osan B yhdiste (2,85 g, 14,2 mmol). Reaktioseos kuumennettiin 50 °C:n lämpötilaan. 14 tunnin kuluttua reaktio sammutettiin 10 % NaHSO₃-liuoksella ja uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen uutosto kuivattiin (MgSO₄), haihdutettiin ja haihdutettiin kahdesti uudestaan toluleenista. Puhdistus flash-kromatografiolla piidioksidigeelissä (pylväs 2,5 x 15 cm, ajoliuos etyyliasetaatti) antoi otsikon mukaisen yhdisteen valkoisena kiinteänä aineena. 6,23 g, 90 %, sp. 152 - 154 °C.

Esimerkki 32

9-[4-[[4-[(2-fenoksibentsoyyli)amino]-1-piperidinyyli]butyyli]-N-(2,2,2-trifluorietyyli)-9H-fluoreeni-9-karboksamidin monohydrokloridi

Noudattamalla esimerkissä 12 osassa B esitettyä menetelmää, 2-fenoksibentsoehappo (2,0 g, 9,34 mmol) muutettiin happokloridiksi, saatettiin sitten reagoimaan esimerkin 36 osan D yhdisteen kanssa (4,84 g, 9,34 mmol), jolloin saatiin valkoinen kiinteä aine (5,0 g). Tuote liuotettiin MeOH:hon (5 ml), sitten lisättiin 0,77 M HCl etyylietterissä (15 ml). Liuos haihdutettiin ja kuumen-

nettiin eksikaattorissa (55 °C) yli yön, jolloin saatiin otsikon mukainen yhdiste (5,1 g, 82 %) valkoisena kiinteänä aineena.

sp. 123 - 127 °C.

5 MS (ES, + ioni): 656 (M + H).

Analyysi $C_{38}H_{39}ClF_3N_3O_2 \cdot 0,7 H_2O$:lle:

Laskettu: C, 66,07; H, 5,90; N, 6,08; F, 8,25

Havaittu: C, 66,05; H, 5,97; N, 5,96; F, 8,21.

Esimerkki 33

10 9-[4-[[4-[(bentsoyyliamino)-1-piperidinyyli]butyyli]-2,7-difluori-N-(2,2,2-trifluorietyyli)-9H-fluoreeni-9-karboksamidi

15 Liuos, jossa oli esimerkin 31 yhdiste (2,07 g, 3,56 mmol) 10 ml:ssa 4 N vetykloridia dioksaanissa, sekoitettiin, kalsiumkloridi-kuivatusputken suojaamana, 3 tunnin ajan. Liuos haihdutettiin 30 °C:n lämpötilassa ja tuloksena oleva kiinteä aine liuotettiin uudelleen 20 ml:ssa THF:ää. Tähän sekoitettavaan liuokseen, joka oli jäädytetty -10 °C:n lämpötilaan argonin alla, lisättiin trietyyliamiini (1,24 ml, 8,9 mmol) ja sitten bentsoyylikloridi (0,46 mmol, 4,0 mmol) 10 minuutin aikana. 1 tunnin jälkeen reaktio sammutettiin kyllästetyllä natriumbikarbonaattiliuoksella ja uutettiin kahdesti etyyliasetaatilla. Orgaaninen uutosto kuivattiin (Na_2SO_4) ja haihdutettiin. Puhdistus flash-kromatografiolla piidioksidigeelissä (pylväs 25 5 x 20 cm, ajoliuos 1:19 metanoli/etyyliasetaatti) tuotti, etyyliasetaatti/heksaanista jälleenkiteytyksen jälkeen, otsikon mukaisen yhdisteen valkoisena kiinteänä aineena, 1,83 g, saanto 87 %, sp. 177 - 179 °C.

30 Analyysi $C_{32}H_{32}F_5N_3O_2 \cdot 0,25 H_2O$:lle:

Laskettu: C, 65,13; H, 5,55; F, 16,10; N, 7,12

Havaittu: C, 65,10; H, 5,49; F, 15,85; N, 7,12.

MA (sähkösumutus, positiiviset ionit) m/e 586 (M + H).

Esimerkki 34

9- [4- [[4- [(1,3-dihydro-1,3-diokso-2H-isoindol-2-yyli)-1-piperidinyyli]butyyli]-2,7-difluori-N-(2,2,2-trifluorietyyli)-9H-fluoreeni-9-karboksamidi

- 5 Liuosta, jossa oli esimerkin 31 yhdiste (2,02 g, 3,47 mmol) 10 ml:ssa 4 N vetykloridia dioksaanissa, sekoitettiin kalsiumkloridi-kuivatusputken suojaamana 3 tunnin ajan. Liuos haihdutettiin 30 °C:n lämpötilassa ja partitioitiin kyllästetyn natriumbikarbonaattiliuoksen ja dikloorimetaanin välillä. Orgaaninen kerros erotettiin, kuivattiin (Na₂SO₄) ja haihdutettiin, jolloin saatiin valkoisen kiinteä aine. Tähän tähteeseen lisättiin 550 mg (3,71 mmol) ftaalialanhydridiä argonilmakehän alla. Kiinteät aineet sulatettiin yhteen 150 °C:n lämpötilassa 6 tunnin
- 10 ajan. Jäähdytettäessä tuloksena oleva kiinteä aine jälleenkiteytettiin etyyliasetaatti/heksaanista, jolloin saatiin otsikon mukainen yhdiste valkoisena kiinteänä aineena, 1,71 g, saanto 80 %, sp. 186 - 188 °C.

Analyysi C₃₈H₃₆F₅N₃O₃ · 0,13 H₂O:lle:

- 20 Laskettu: C, 64,56; H, 4,94; N 6,87

Havaittu: C, 64,56; H, 5,03; N 6,81.

MS (sähkösumutus, positiiviset ionit) m/e 612,2 (M + H).

Esimerkki 35

- 25 2,7-difluori-9- [4- [[4- [(2-fenoksibentsoyyli) amino]-1-piperidinyyli]butyyli]-N-(2,2,2-trifluorietyyli)-9H-fluoreeni-9-karboksamidi

- 30 Liuokseen, jossa oli 565 mg (2,64 mmol) 2-fenoksibentsoehappoa (Aldrich) 10 ml:ssa dikloorimetaania argonin alla, lisättiin 2 ml oksalyylikloridia (2,0 M dikloorimetaanissa, 4,0 mmol) ja sitten 0,1 ml DMF:ää. 1 tunnin kuluessa reaktio haihdutettiin ja jäännös, 2-fenoksibentsoyylikloridi, liuotettiin uudelleen 10 ml:aan THF:ää.

- 35 Liuos, jossa oli esimerkin 31 yhdiste (1,00 g, 1,76 mmol) 10 ml:ssa 4 N vetykloridia dioksaanissa, sekoitet-

tiin kalsiumkloridikuivatusputken suojaamana 3 tunnin ajan. Liuos haihdutettiin 30 °C:n lämpötilassa ja tuloksena oleva kiinteä aine liuotettiin uudelleen 10 ml:aan THF:ää. Tähän sekoituksessa olevaan liuokseen, joka oli
 5 jäähdytetty -10 °C:n lämpötilaan argonin alla, lisättiin trietyyliamiini (0,95 ml, 6,5 mmol) ja sitten edellä valmistettu 2-fenoksibentsoylikloridiliuos, 10 minuutin aikana. 1 tunnin kuluttua reaktio sammutettiin kyllästetyllä natriumbikarbonaattiliuoksella ja uutettiin kahdesti etyyliasetaatilla. Orgaaninen uutosto liuotettiin (Na₂SO₄) ja
 10 haihdutettiin. Puhdistus flash-kromatografiolla piidioksidigeelissä (pylväs 5 x 20 cm, ajoliuoksena 1:19 metanoli/etyyliasetaatte) tuotti, etyyliasetaatte/heksaanista jälleenkiteyttämisen jälkeen, otsikon mukaisen yhdisteen valkoisena kiinteänä aineena, 1,01 g, saanto 85 %, sp. 168 -
 15 69 °C.

Analyysi C₃₈H₃₆F₅N₃O₃:lle:

Laskettu: C, 67,35; H, 5,35; F, 14,02; N 6,20

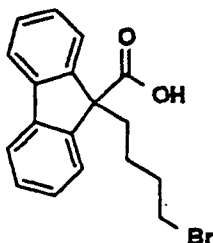
Havaittu: C, 67,20; H, 5,35; F, 14,33; N 6,08.

20 MS (sähkösumutus, negatiiviset ionit) m/e 676,3
 (M - H).

Esimerkki 36

9-[4-[4-[(bentsoyyliamino)-1-piperidinyyli]butyyli]-N-(2,2,2-trifluorietyyli)-9H-fluoreeni-9-karboksamidin monohydrokloridi

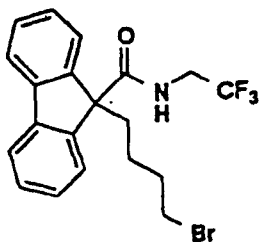
A.



30
 35 Liuokseen, jossa oli 9-fluoreenikarboksyylihappo (50 g, 240 mmol) THF:ssä (1200 ml) 0 °C:n lämpötilassa, lisättiin tipoittain n-butyylilitiumin THF-liuos (2,5 M,

211 ml, 530 mmol). Keltaista reaktioseosta sekoitettiin 0 °C:n lämpötilassa 1 tunti, sitten 1,4-dibromibutaani (31,3 ml, 260 mmol) lisättiin tipoittain 30 minuutin aikana. Reaktioseosta sekoitettiin 0 °C:n lämpötilassa 30 minuutin ajan, sitten reaktioseos lämmitettiin huoneenlämpötilaan 30 tunnin ajaksi. Reaktio uutettiin vedellä (3 x 750 ml). Yhdistetyt vesikerrokset uutettiin etyylietterillä (800 ml). Vesikerros happamoitettiin HCl-liuoksella (1 N, 500 ml), sitten uutettiin dikloorimetaanilla (3 x 750 ml). Yhdistetyt orgaaniset kerrokset kuivattiin MgSO_4 :llä. Haihdutus tuotti otsikon mukaisen yhdisteen (71 g, 85 %) valkoisena kiinteänä aineena.

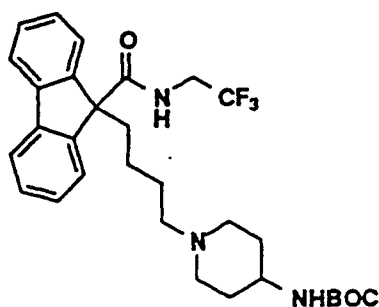
B.



Liukeseen, jossa oli osan A happo (60 g, 173 mmol) ja DMF (100 μl) CH_2Cl_2 :ssa (600 ml) argonin alla 0 °C:n lämpötilassa, lisättiin oksalyylikloridi (104 ml, 2,0 M CH_2Cl_2 :ssa, 208 mmol) tipoittain. Reaktioseosta sekoitettiin 0 °C:n lämpötilassa 10 minuutin ajan, sitten lämmitettiin huoneenlämpötilaan ja sekoitettiin 1,5 tuntia. Reaktioseos konsentroitiin in vacuo, jolloin saatiin epäpuhtas happokloridi keltaisena öljynä. Suspensioon, jossa oli 2,2,2-trifluorietyyliamiinihydrokloridi (25,9 g, 191 mmol) CH_2Cl_2 :ssa (500 ml) 0 °C:n lämpötilassa argonin alla, lisättiin trietyyliamiini (73 ml, 521 mmol), jota seurasi epäpuhtaan, CH_2Cl_2 :ssa olevan happokloridiliuoksen tipoitainen lisäys (15 ml). Reaktioseosta sekoitettiin 0 °C:n lämpötilassa 1 tunnin ajan, laimennettiin CH_2Cl_2 :lla (500 ml) ja pestiin vedellä (2 x 300 ml), 1 N HCl:llä (2 x 300 ml), kyllästetyllä NaHCO_3 :lla (2 x 300 ml) ja suolave-

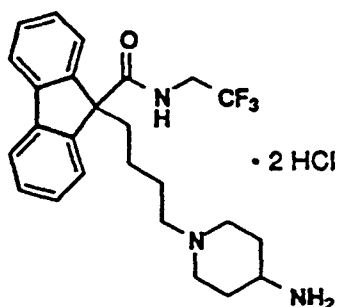
dellä (2 x 300 ml), sitten kuivattiin MgSO_4 :llä. Haihdutus tuotti 80 g öljyä, joka puhdistettiin flash-kromatografi-
alla piidioksidigeelissä (2,5 kg). Epäpuhdas tuote ladat-
tiin CH_2Cl_2 :n ja heksaanin seokseen, ja eluoitiin portait-
5 taisella gradientilla 10 % EtOAc/heksaani (4 l) - 15 %
EtOAc/heksaani (2 l) - 20 % EtOAc/heksaani (4 l). Puhtaat
fraktiot yhdistettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin
otsikon mukainen yhdiste (52,5 g, 71 %) valkoisena kiin-
teänä aineena (sp. 88 - 92 °C).

C.



Seosta, jossa oli osan B yhdiste (29,5 g, 69,2
mmol), esimerkin 10 osan B yhdiste (14,5 g, 72,7 mmol) ja
vedetön kaliumkarbonaatti (11,5 g, 83,0 mmol) DMF:ssä
(100 ml), sekoitettiin 50 °C:n lämpötilassa 48 tuntia,
konsentroitiin kuivaksi ja liuotettiin CH_2Cl_2 :een (500 ml).
25 Liuos pestiin kyllästetyllä NaHCO_3 :lla (3 x 80 ml) ja suo-
lavedellä (2 x 80 ml), sitten kuivattiin MgSO_4 :llä. Haihdu-
tus tuotti keltaisen öljyn, joka puhdistettiin flash-kro-
matografialla piidioksidigeelissä (600 g), ladattiin
 CH_2Cl_2 :lla ja eluoitiin portaittaisella gradientilla, jossa
30 oli 2 % MeOH/ CH_2Cl_2 (3 l) - 3 % MeOH/ CH_2Cl_2 (4 l). Puhtaat
fraktiot yhdistettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin
otsikon mukainen yhdiste (30 g, 86 %) valkoisena vaahto-
avana kumina.

D.



Liuokseen, jossa oli osan C yhdiste (30,5 g, 60,4 mmol) dioksaanissa (120 ml) lisättiin 4 N HCl dioksaanissa (121 ml, 483 mmol). Reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 4 tunnin ajan, sitten konsentroitiin in vacuo, jolloin saatiin otsikon mukainen yhdiste (30 g) valkoisena vaahtoavana kiinteänä aineena, joka sisälsi jäännösmäärän dioksaania.

E. 9-[4-[4-(bentsoyylamino)-1-piperidinyyli]-butyyli]-N-(2,2,2-trifluorietyyli)-9H-fluoreeni-9-karboksamidin monohydrokloridi

Liuokseen, jossa oli osan D yhdiste (1,6 g, 3,08 mmol) ja trietyyliamiini (1,5 ml, 10,8 mmol) dikloorimetäänissa (10 ml) 0 °C:n lämpötilassa, lisättiin tipoittain bentsoyylidikloridi (0,4 ml, 3,40 mmol). Reaktioseosta sekoitettiin 0 °C:n lämpötilassa 30 minuuttia. Dikloorimetääni (200 ml) lisättiin ja liuos pestiin vedellä (2 x 50 ml), suolavedellä (2 x 50 ml) ja kuivattiin MgSO_4 :llä. Puhdistus suoritettiin flash-kromatografiolla piidioksidigeelissä (100 g), ladattiin ja eluoitiin 2,5 % metanolin dikloorimetääniliuoksella. Puhtaat fraktiot yhdistettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin valkoinen kiinteä aine. Tuote liuotettiin metanoliin (5 ml) ja HCl-liuos etyylietterissä (0,77 N, 5,19 ml) lisättiin. Reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 10 minuuttia, sitten haihdutettiin kuivaksi. Eksikaattorissa kuivatuksen jälkeen (65 °C, 72 h) otsikon mukainen yhdiste saatiin (1,3 g, 72 %) valkoisena kiinteänä aineena.

sp. 132 - 137 °C.

MS (Cl, +ioni): 550 (M + H).

Analyysi $C_{32}H_{35}ClF_3N_3O_2 \cdot 0,2 H_2O$:

Laskettu: C, 65,18; H, 6,05; N, 7,13; Cl, 6,01; F, 9,66

Havaittu: C, 65,45; H, 6,06; N, 6,88; Cl, 5,16; F, 9,30.

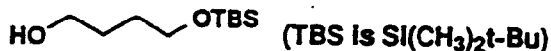
Esimerkki 37

2,3-dihydro-2-[1-[4-[9-(1-oksopentyyli)-9H-fluoren-9-yyli]butyyli]-4-piperidinyyli]-1H-isoindol-1-onin monohydrokloridi

A.



A(1).



Liuokseen, jossa oli 49 ml (0,55 mol) 1,4-butaanidiolia 25 ml:ssa DMF:ää argonin alla 0 °C:n lämpötilassa, lisättiin 10,5 g (0,15 mol) imidatsolia, jota seurasi 20,7 g (0,14 mol) t-butyylidimetyylisilyylikloridia. Reaktio lämmitettiin hitaasti huoneenlämpötilaan ja sekoitettiin 18 tuntia, missä aikapisteessä reaktio laimennettiin eetterillä ja pestiin NH_4Cl :llä, vedellä, Na_2CO_3 :lla, suolavedellä ja kuivattiin ($MgSO_4$). Tuloksena oleva otsikon mukainen yhdiste värittömän nesteen muodossa, 50 g, sisälsi noin 15 % disilyloitua yhdistettä.

A(2).



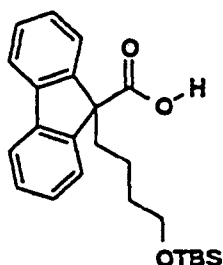
Liuokseen, jossa oli 8,5 g (42 mmol) osan A(1) yhdistettä 50 ml:ssa THF:ää argonin alla 0 °C:n lämpötilassa, lisättiin 7,3 g (108 mmol) imidatsolia ja 16,7 g (64 mmol) trifenyylifosfiinia. Tätä seosta sekoitettiin 45 minuuttia (liuos muuttui homogeeniseksi), missä aikapisteessä 16,2 g (64 mmol) jodia 50 ml:ssä THF:ää lisättiin tiipoittain 20 minuutin aikana. Reaktioseosta sekoitettiin

1 tunnin ajan, laimennettiin heksaaneilla ja pestiin 1 M natriumbisulfiitilla, Na_2CO_3 :lla, suolavedellä, ja kuivatettiin (Na_2SO_4). Tuloksena oleva jäännös trituroitiin eetterillä (3 x), suodatettiin (trifenyylifosfiinioksidin poistamiseksi) ja haihdutettiin, jolloin saatiin 10 g (61 %) otsikon mukaista yhdistettä vaaleankeltaisena öljynä.

Ohutkerroskromatografia piidioksidigeeli (4:1 heksaani/etyyliasetatti)

$R_f = 0,60$.

B.

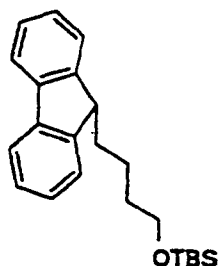


Liuokseen, jossa oli 5 g (23,78 mmol) 9-fluoreenikarboksyylihappoa (Aldrich) 20 ml:ssa THF:ää, argonin alla 0 °C:n lämpötilassa, lisättiin 20,6 ml (52,32 mmol) n-butyylilitiumia (2,5 M heksaanissa) tipoittain. Oranssinpunaista anionia sekoitettiin 0,5 tuntia, missä aikapisteessä 7,5 g (23,78 mmol) (rakennekaava s. 157 r. 9) (valmistettu osassa A kuvatulla tavalla) lisättiin tipoittain. Reaktioseos lämpeni asteittain huoneenlämpötilaan ja sitä sekoitettiin 36 tuntia, missä vaiheessa se laimennettiin etyyliasetatin ja H_2O :n 1:1-seoksella (250 ml). Orgaaniset aineet pestiin NaHCO_3 :lla, suolavedellä, kuivattiin (Na_2SO_4) ja haihdutettiin. Flash-kromatografia suoritettiin 250 g:lla piidioksidigeeliä, ajoliuoksena 9:1 dikloorimetaani/isopropanoli, jolloin saatiin 4,9 g (52 %) otsikon mukaista yhdistettä keltaisena öljynä.

Ohutkerroskromatografia: piidioksidigeeli (9:1 dikloorimetaani/isopropanoli)

$R_f = 0,50$.

C.

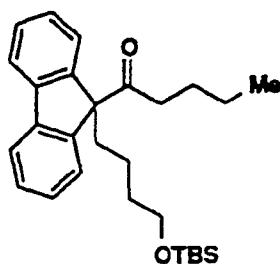


550 mg:aan (1,38 mmol) osan B yhdistettä lisättiin 5 ml DMSO:ta. Reaktioseosta sekoitettiin 18 tuntia argonin alla huoneenlämpötilassa, missä vaiheessa se laimennettiin eetterillä ja pestiin vedellä (3 x). Flash-kromatografia suoritettiin 100 g:lla piidioksidigeeliä, ajoliuoksena 95:5 heksaani/etyyliasetatti, jolloin saatiin 340 mg (70 %) otsikon mukaista yhdistettä vaaleankeltaisena öljynä.

Ohutkerroskromatografia: piidioksidigeeli (95:5 heksaani/etyyliasetatti)

$$R_f = 0,31$$

D.



Liukseen, jossa oli 340 mg (0,96 mmol) osan C yhdistettä 3 ml:ssa THF:ää argonin alla 0 °C:n lämpötilassa, lisättiin tipoitain 462 ml (1,16 mmol) n-butyylilitiumia (2,5 M heksaanissa). Tuloksena olevaa anionia sekoitettiin 0,5 tuntia, missä vaiheessa 140 ml (1,16 mmol) tuoreeltaan tislattua valeryylikloridia (Aldrich) lisättiin tipoitain. Reaktioseosta sekoitettiin 2 tuntia, missä vaiheessa se laimennettiin eetterillä ja sammutettiin NaHCO₃:lla. Orgaaniset aineet pestiin vedellä, suolavedellä, kuivat-

tiin (NaSO_4) ja haihdutettiin. Flash-kromatografia suoritettiin 100 g:lla piidioksidigeeliä, ajoliuoksena 95:5 heksaani/dikloorimetaani, jolloin saatiin 290 mg (69 %) otsikon mukaista yhdistettä vaaleankeltaisena öljynä.

5 Ohutkerroskromatografia: piidioksidigeeli (95:5 heksaani/etyyliasetatti)

$R_f = 0,36$.

MS (CI-NH_3 , positiiviset ionit) m/e 397 ($M + H$).

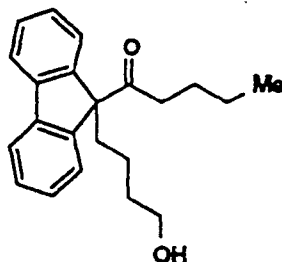
Analyysi $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{Si} + 0,15 \text{ mol H}_2\text{O}$:lle:

10 Laskettu: C, 72,20; H, 8,15

Havaittu: C, 72,20; H, 7,88.

E.

15



20

200 mg:aan (0,46 mmol) osan D yhdistettä lisättiin 1 ml 5:95 HF:n vesiliuos/asetonitriiliä. Reaktioseosta sekoitettiin argonin alla huoneenlämpötilassa 3 tuntia, missä aikapisteessä se laimennettiin eetterillä ja pestiin NaHCO_3 :lla, vedellä (3 x), suolavedellä, kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin. Flash-kromatografia suoritettiin 50 g:lla piidioksidigeeliä, ajoliuoksena 7:3 heksaanit/etyyliasetatti, jolloin saatiin 120 mg (81 %) otsikon mukaista yhdistettä vaaleankeltaisena öljynä.

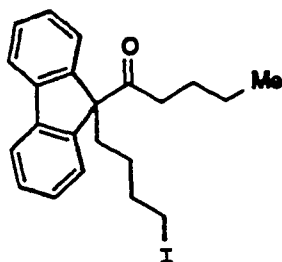
25

Ohutkerroskromatografia: piidioksidigeeli (8:2 heksaani/etyyliasetatti)

30

$R_f = 0,15$.

F.



5

10

15

20

Liuokseen, jossa oli 120 mg (0,37 mmol) osan E yhdistettä 1,5 ml:ssa THF:ää argonin alla 0 °C:n lämpötilassa, lisättiin 55 mg (0,81 mmol) imidatsolia, jota seurasi 126 mg (0,48 mmol) trifenyylifosfiinia. Reaktioseosta sekoitettiin 0,5 tuntia, missä aikapisteessä 122 mg (0,48 mmol) jodia 1 ml:ssa THF:ää lisättiin tipoittain. Reaktioseosta sekoitettiin 1 tunti 0 °C:n lämpötilassa, 1 tunti huoneenlämpötilassa, sitten laimennettiin heksaanilla ja pestiin tuoreella natriumbisulfiittiliuoksella, NaHCO₃:lla, vedellä, suolavedellä, kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin. Flash-kromatografia suoritettiin 25 g:lla piidioksidigeeliä, ajoliuoksena 9:1 heksaani/etyyliasetatti, jolloin saatiin 130 mg (81 %) otsikon mukaista yhdistettä värittömänä öljynä.

Ohutkerroskromatografia: piidioksidigeeli (9:1 heksaani/etyyliasetatti)

R_f = 0,40.

25

G. 2,3-dihydro-2-[1-[4-[9-(1-oksopentyyli)-9H-fluoren-9-yyli]butyyli]-4-piperidinyyli]-1H-isoindol-1-onin monohydrokloridi

30

Liuokseen, jossa oli 130 mg (0,30 mmol) osan F yhdistettä 1,5 ml:ssa DMF:ää argonin alla huoneenlämpötilassa, lisättiin 20 mg (0,15 mmol) K₂CO₃:ea ja 84 mg (0,39 mmol) esimerkin 1 osan G yhdistettä. Reaktioseosta sekoitettiin 18 tuntia, missä vaiheessa se kaadettiin veteen. Sakka kerättiin, liuotettiin eetteriin, kuivattiin (Na₂SO₄) ja haihdutettiin, jolloin saatiin vaaleankeltainen kiinteä aine. Kiinteä aine liuotettiin eetteriin ja käsiteltiin 305 ml:lla (0,30 mmol) HCl:ää (1 M eetteriliuos). Eetteri

35

dekantoitiin pois, kiinteät aineet kerättiin ja kuivattiin 18 tuntia (50 °C alipaineessa), jolloin saatiin 115 mg (74 %) otsikon mukaista yhdistettä vaaleankeltaisena kiinteänä aineena.

5 sp. 96 - 100 °C.

Ohutkerroskromatografia: piidioksidigeeli (95:5 dikloorimetaani/isopropanoli + 1 % NH_4OH) $R_f = 0,46$.

MS (ES; NH_4OH , positiiviset ionit) m/e 521 ($M + H$).

Analyysi $\text{C}_{35}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} + 0,5 \text{ mol } \text{H}_2\text{O}$:lle:

10 Laskettu: C, 74,25; H, 7,48; N, 4,95

Havaittu: C, 74,24; H, 7,45; N, 4,98.

Esimerkki 38

2,3-dihydro-2-[1-(1-okso-3,3-difenyylipropyyli)-4-piperidinyyli]-1H-isoindol-1-oni

15 Liuokseen, jossa oli 3,3-difenyylipropionihappo (500 mg, 2,21 mmol) ja DMF (1 tippa) dikloorimetaanissa (5 ml) huoneenlämpötilassa, lisättiin tipoittain oksalylikloridin liuos dikloorimetaanissa (2,0 M, 1,66 ml, 3,32 mmol). Pakenevien kaasujen kuplinta jatkui 10 minuuttia

20 lisäyksen jälkeen. Reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 60 minuuttia, sitten konsentroitiin in vacuo, jolloin saatiin epäpuhtas öljy. Epäpuhtaan happokloridin ja trietyyliamiinin muodostamaan liuokseen (1,4 ml, 10,0 mmol) dikloorimetaanissa (10 ml) 0 °C:n lämpötilassa argo-

25 nin alla lisättiin tipoittain liuos, jossa oli esimerkin 1 osan G yhdiste (434 mg, 2,00 mmol) dikloorimetaanissa (2 ml). Reaktioseosta sekoitettiin 0 °C:n lämpötilassa 10 minuuttia. Dikloorimetaania (100 ml) lisättiin reaktioseoksen laimentamiseksi ja tuloksena oleva liuos pestiin

30 H_2O :lla (40 ml), kyllästetyllä natriumbikarbonaattiliuoksella (40 ml), suolavedellä (40 ml) ja kuivattiin MgSO_4 :llä. Haihdutus tuotti epäpuhtaan kumin. Puhdistus suoritettiin flash-kromatografiolla piidioksidigeelissä (100 g), ladattiin ja eluoitiin 2,5 % metanolin dikloori-

35 metaaniliuoksella. Puhtaat fraktiot yhdistettiin ja haih-

dutettiin, jolloin saatiin otsikon mukainen yhdiste (610 mg, 72 %) harmahtavana kiinteänä aineena.

sp. 166 - 169 °C.

MS (FAB, +ioni): 425 (M + H)

5 Analyysi $C_{28}H_{28}N_2O_2 \cdot 1,1 H_2O$:lle:

Laskettu: C, 75,68; H, 6,85; N, 6,30

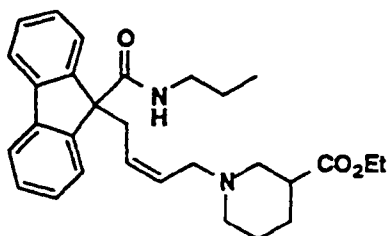
Havaittu: C, 75,50; H, 6,45; N, 6,24.

Esimerkki 39

10 [1-[4-[9-[(propyyliamino)karbonyyli]-9H-fluoren-9-
-yyli]-butyyli]-3-piperidinyyli]karbamiinihapon fe-
nyylimetyyliesterin monohydrokloridi

A.

15



20

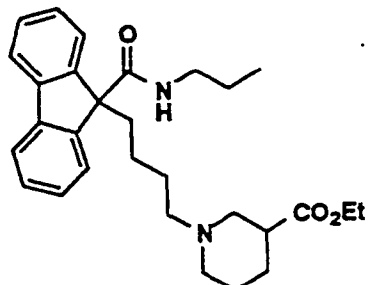
Seos, jossa oli esimerkin 5 osan A yhdiste (2,34 g, 6,90 mmol) ja nipekotin etyyliesteri (1,3 ml, 8,28 mmol) DMF:ssä (3,5 ml) argonin alla, kuumennettiin 60 °C:n lämpötilassa 22 tuntia, sitten jäähdytettiin huoneenlämpötilaan. Liuotin poistettiin alipaineessa. Tuloksena oleva oranssi jäännös liuotettiin CH_2Cl_2 :een (50 ml), pestiin kyllästetyllä $NaHCO_3$:lla (2 x 15 ml) ja suolavedellä (20 ml), sitten kuivattiin Na_2SO_4 :llä. Haihdutus tuotti 3,6 g oranssia kumia, joka liuotettiin minimimäärään CH_2Cl_2 :ta ja puhdistettiin flash-kromatografialla piidioksidigeelissä (175 g), ajoliuoksena 2 % MeOH/ CH_2Cl_2 , jolloin saatiin 2,65 g tuotetta, jossa oli epäpuhtautena noin 20 molaarista prosenttia DMF:ää. Tuote liuotettiin EtOAc:hen (60 ml), pestiin vedellä (3 x 20 ml) ja suolavedellä (20 ml), sitten kuivattiin Na_2SO_4 :llä. Haihdutus tuotti ot-

25

30

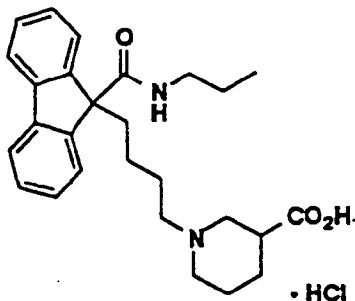
sikon mukaisen yhdisteen (2,38 g, 75 %) meripihkan värise-
nä öljynä.

B.



Palladoitu hiili (10 %) (273 mg, 0,258 mmol) lisät-
tiin liuokseen, jossa oli osan A yhdiste (2,37 g, 5,15
mmol) seoksessa jossa oli EtOAc (10 ml) ja EtOH (15 ml).
Seos hydrattiin (ilmapallo) huoneenlämpötilassa 1,5 tunnin
ajan, suodatettiin Celiten läpi ja pestiin EtOAc:llä (3 x
20 ml). Suodos konsentroitiin in vacuo, jolloin saatiin
otsikon mukainen yhdiste (2,42 g, 100 %) vaaleankeltaisena
öljynä.

C.



KOH:n vesiliuos (5,6 ml, 1 N, 5,6 mmol) lisättiin
liuokseen, jossa oli osan B yhdiste (2,17 g, 4,70 mmol)
THF:ssä (10 ml) argonin alla. Kaksifaasista liuosta sekoi-
tettiin huoneenlämpötilassa 4 tunnin ajan, sitten sitä
kuumennettiin 50 °C:n lämpötilassa 48 tunnin ajan. Reak-
tioseos jäädytettiin huoneenlämpötilaan ja happamoitet-
tiin pH-arvoon 1,5 1 N HCl:llä. Samea reaktioseos lai-
mennettiin vedellä (30 ml) ja uutettiin CHCl_3 :lla (3 x
100 ml), sitten kuivattiin Na_2SO_4 :llä. Haihdutus tuotti

otsikon mukaisen yhdisteen (2,2 g, 100 % epäpuhdasta) vaahtoavana valkoisena kiinteänä aineena.

D. [1-4-[9-[(propyyliamino)karbonyyli]-9H-fluoren-9-yyli]-butyyli]-3-piperidinyyli]karbamiinihapon fenyyli-metyyli-esterin monohydrokloridi

Sameaan suspensioon, jossa oli osan C yhdiste (336 mg, 0,714 mmol) ja trietyyliamiini (238 μ l, 1,71 mmol) dioksaanissa argonin alla, lisättiin difenyylifosforyliatsidi (184 μ l, 0,857 mmol). Seosta kuumennettiin 80 °C:n lämpötilassa 2 tunnin ajaksi (N_2 :n kehittymistä havaittiin pian lämmityksen alkamisen jälkeen). Bentsyyli-alkoholi (367 μ l, 3,57 mmol) lisättiin ja reaktioseos kuumennettiin 80 °C:n lämpötilaan yli yön. Reaktioseos jäähdytettiin huoneenlämpötilaan ja liuotin tislattiin pois alipaineessa. Tuloksena oleva jäännös partitioitiin CH_2Cl_2 :n (20 ml) ja kyllästetyn $NaHCO_3$:n (5 ml) välillä. Orgaaninen kerros pestiin suolavedellä (5 ml) ja kuivatettiin Na_2SO_4 :llä. Haihdutus tuotti 760 mg keltaista öljyä, joka puhdistettiin flash-kromatografiolla piidioksidigeelissä (50 g), ajoliuoksena 3 % MeOH/ CH_2Cl_2 , jolloin saatiin 215 mg väritöntä öljyä.

Vapaa amiini liuotettiin Et_2O :hon (3 ml) ja käsiteltiin 0,77 N HCl:ssä Et_2O :lla (3 ml). Valkoinen sakka suodatettiin, pestiin Et_2O :lla (2 x 3 ml), sitten kuivatettiin voimakkaassa alipaineessa 50 °C:n lämpötilassa yli yön, jolloin saatiin otsikon mukainen yhdiste (173 mg, 42 %) valkoisena vaahtoavana kiinteänä aineena.

MS (ES) 540 [M + H]

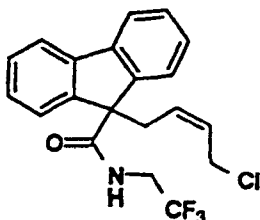
Analyysi $C_{34}H_{42}ClN_3O_3 \cdot 0,3 H_2O$:lle:

Laskettu: C, 70,22; H, 7,38; N, 7,23.

Havaittu: C, 70,11; H, 7,24; N, 7,09.

Esimerkki 40

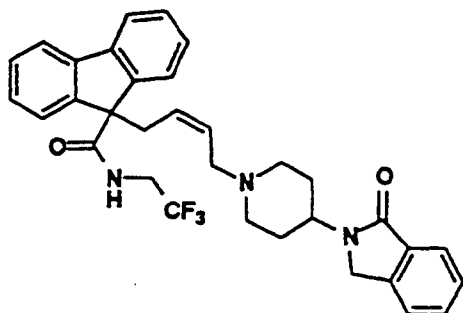
9-[4-[4-(2,3-dihydro-1-okso-1H-isoindol-2-yyli)-1-piperidinyyli]butyyli]-N-(2,2,2-trifluorietyyli)-9H-fluoreeni-9-karboksamidin hydrokloridisuola



Sekoituksessa olevaan liuokseen, jossa oli 10,0 g (33,5 mmol) esimerkissä 5 osassa A ensimmäisessä kappa-
leessa valmistettua yhdistettä 100 ml:ssa dikloorimetaania
huoneenlämpötilassa, lisättiin 20,0 ml (40 mmol) 2 M oksa-
lyylikloridia dikloorimetaanissa, jota seurasi 30 ml
DMF:ää. Reaktioseoksen annettiin seistä huoneenlämpötilas-
sa 2 tuntia, kun liuotin haihdutettiin ja puolikiinteää
jäännöstä pidettiin imussa (noin 1 mm:n paine) 0,5 tunnin
ajan. Jäännös liuotettiin lisäämällä 300 ml eetteriä ja
jäähdytettiin 0 °C:n lämpötilaan. Seos käsiteltiin 7,30
g:lla (67 mmol) 2,2,2-trifluorietyyliamiinia ja lämmitet-
tiin huoneenlämpötilaan. Seos laimennettiin 150 ml:lla
etyyliasettaattia ja 100 ml:lla 0,5 M HCl:ää. Kerrokset
erotettiin, orgaaniset aineet kuivattiin (Na_2SO_4) ja kon-
sentroitettiin. Jäännös puhdistettiin flash-pylväskromatogra-
fiassa piidioksidigeelissä (250 g), ajoliuoksena 1:9 etyy-
liasettaatti/heksaani (800 ml), jota seurasi 1:5 etyyli-
asettaatti/heksaani (1 l). Puhtaat fraktiot yhdistettiin ja
konsentroitettiin, jolloin saatiin 9,25 g (73 %) otsikon mu-
kaista yhdistettä valkoisena kiinteänä aineena.

sp. 87 - 89 °C.

B.



Sekoituksessa olevaan liuokseen, jossa oli 6,54 g (17,22 mmol) osan A yhdistettä 6 ml:ssa DMF:ää huoneenlämpötilassa, lisättiin 4,00 g (18,51 mmol) esimerkin 1 osan G yhdistettä ja 2,41 g (17,50 mmol) K_2CO_3 :ea. Reaktioseos lämmitettiin 40 °C:n lämpötilaan ja annettiin sekoittua 20 tunnin ajan. Seos laimennettiin 200 ml:lla vettä ja 2 ml:lla 1 M NaOH-liuosta (pH = 11). Valkoiset kiinteät aineet kerättiin suodattamalla ja kuivattiin, jolloin saatiin 10,0 g (100 %) otsikon mukaista yhdistettä.

Ohutkerroskromatografia piidioksidigeeli (5:95:1 metanoli/dikloorimetaani/ NH_3) R_f = 0,35.

C. 9-[4-[4-(2,3-dihydro-1-okso-1H-isoindol-2-yyli)-1-piperidinyyli]butyyli]-N-(2,2,2-trifluorietyyli)-9H-fluoreeni-9-karboksamidi

Suspensio, jossa oli 10,00 g ($\approx$ 17 mmol) osan B yhdistettä 80 ml:ssa etanolia, käsiteltiin 0,5 g:lla 10-prosenttista palladoitua hiiltä ja sijoitettiin H_2 -ilmakehän alle (ilmapallon paine). Reaktioseosta sekoitettiin 25 tuntia, kun se suodatettiin Celite-kerroksen läpi ja konsentroitiin. Jäännös trituroitiin lämpimällä vedellä, jolloin saatiin 9,0 g (93 %) otsikon mukaista yhdistettä valkoisena kiinteänä aineena.

sp. 143 - 146 °C.

Ohutkerroskromatografia piidioksidigeeli (5:95:1 metanoli/dikloorimetaani/ NH_3) R_f = 0,35.

D. 9-[4-[4-(2,3-dihydro-1-okso-1H-isoindol-2-yyli)-1-piperidinyyli]butyyli]-N-(2,2,2-trifluorietyyli)-9H-fluoreeni-9-karboksamidin hydrokloridisuola

Suspensio, jossa oli 9,00 g (noin 16 mmol) osan B yhdistettä 200 ml:ssa etyylietteriä, käsiteltiin 8 ml:lla (32 mmol) 4 M HCl:ää dioksaanissa ja reaktioseosta sekoitettiin 1 tunnin ajan N₂-ilmakehässä. Reaktioseos suodatettiin ja valkoinen kiinteä aine kerättiin. Kiinteä aine kuivattiin 40 °C:n lämpötilassa alipaineessa, jolloin saatiin 9,0 g (93 %) otsikon mukaista yhdistettä valkoisena kiinteänä aineena.

sp. 139 - 141 °C.

Ohutkerroskromatografia piidioksidigeeli (5:95:1 metanoli/dikloorimetaani/NH₃) R_f = 0,35.

MS (ES, positiiviset ionit) m/z 562 (M + H).

Analyysi C₃₃H₃₅N₃O₂F₃Cl:lle:

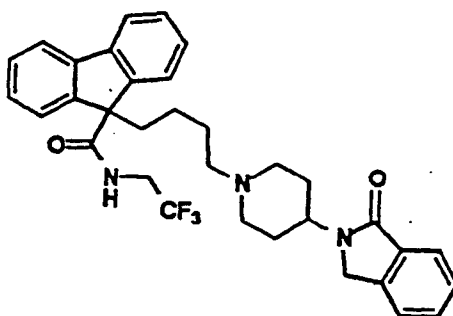
Laskettu: C, 66,27; H, 5,90; N, 7,03; F, 9,53

Havaittu: C, 66,53; H, 5,82; N, 6,78; F, 8,99.

Esimerkki 41

9-[4-[4-(2,3-dihydro-1-okso-1H-isoindol-2-yyli)-1-piperidinyyli]butyyli]-N-(2,2,2-trifluorietyyli)-9H-fluoreeni-9-karboksamidin hydrokloridisuola

A.



Sekoitettavaan liuokseen, jossa oli 4,00 g (9,38 mmol) esimerkin 36 osan B yhdistettä 6 ml:ssa DMF:ää huoneenlämpötilassa, lisättiin 2,44 g (18,51 mmol) esimerkin 2 osan A yhdistettä ja 1,59 g (11,30 mmol) K₂CO₃:ea. Reak-

tioseos lämmitettiin 50 °C:n lämpötilaan ja annettiin sekoittua 18 tuntia. Seos laimennettiin 200 ml:lla vettä ja 2 ml:lla 1 M NaOH-liuosta (pH = 11). Valkoiset kiinteät aineet kerättiin suodattamalla ja kuivattiin, jolloin saatiin 4,50 g otsikon mukaista yhdistettä.

B. 9-[4-[4-(2,3-dihydro-1-okso-1H-isoindol-2-yyli)-1-piperidinyyli]butyyli]-N-(2,2,2-trifluorietyyli)-9H-fluoreeni-9-karboksamidin hydrokloridisuola

Suspensio, jossa oli 4,00 g (noin 9 mmol) osan A yhdistettä 200 ml:ssa etyylietteriä, käsiteltiin 8 ml:lla (32 mmol) 4 M HCl:ää dioksaanissa ja reaktioseosta sekoitettiin 1 tunnin ajan N₂-ilmakehässä. Reaktioseos suodatettiin ja kermanvärinen kiinteä aine kerättiin. Kiinteä aine kuivattiin 40 °C:n lämpötilassa alipaineessa, jolloin saatiin 3,8 g (73 %) otsikon mukaista yhdistettä.

sp. 139 - 141 °C.

MS (ES, positiiviset ionit) m/z 562 (M + H).

Analyysi C₃₃H₃₅N₃O₂F₃Cl:lle:

Laskettu: C, 66,27; H, 5,90; N, 7,03

Havaittu: C, 65,87; H, 6,14; N, 6,71.

Esimerkit 42 - 50

Seuraavat yhdisteet valmistettiin noudattamalla tässä esitettyjä menetelmiä.

Esimerkki 42

9-[4-[3-(bentsoyyliamino)-1-piperidinyyli]butyyli]-N-propyyli-9H-fluoreeni-9-karboksamidi

MS (ES) 510 (M + H)

Analyysi C₃₃H₃₉N₃O₂ · 0,2 H₂O:lle:

Laskettu: C, 77,22; H, 7,74; N, 8,19

Havaittu: C, 77,12; H, 7,58; N, 8,16.

Esimerkki 43

9-[4-[3-(1,3-dihydro-1,3-diokso-2H-isoindol-2-yyli)-1-piperidinyyli]butyyli]-N-propyyli-9H-fluoreeni-9-karboksamidi

MS (ES) 536 (M + H)

Analyysi $C_{34}H_{37}N_3O_3 \cdot 0,2 H_2O$:lle:

Laskettu: C, 75,72; H, 6,99; N, 7,79

Havaittu: C, 75,68; H, 6,78; N, 7,68.

Esimerkki 44

5 9-[4-[4-(2,3-dihydro-1-okso-1H-isoindol-2-yyli)-1-piperidinyyli]butyyli]-N-(2,2,3,3,4,4,4-heptafluoributyyli)-9H-fluoreeni-9-karboksamidin monohydrokloridi

sp. 122 - 132 °C

10 MS (ES, positiiviset ionit) m/z 662 (M + H)

Analyysi $C_{35}H_{35}O_2N_3F_7Cl \cdot 0,8 H_2O$:lle:

Laskettu: C, 59,04; H, 5,17; N, 5,90

Havaittu: C, 59,04; H, 5,04; N, 5,90.

Esimerkki 45

15 9-[4-[[4-[(1,1-dimetyylietoksi)karbonyyli]amino]-1-piperidinyyli]butyyli]-3,6-difluori-N-(2,2,2-trifluorietyyli)-9H-fluoreeni-9-karboksamidi

sp. 59 - 64 °C

MS (FAB, M+H)⁺ = m/z 582⁺

20 Analyysi $C_{30}H_{36}F_5N_3O_3 \cdot 0,2$ ekvivalenttia heksaania:lle:

Laskettu: C, 62,58; H, 6,53; N, 7,02

Havaittu: C, 62,41; H, 6,55; N, 6,84.

Esimerkki 46

25 1-[4-[4-(1,3-dihydro-1-okso-2H-isoindol-2-yyli)-1-piperidinyyli]butyyli]-2-metyyli-N-(2,2,2-trifluorietyyli)-1H-indeeni-1-karboksamidi

sp. 124 - 126 °C

MS m/z (ES, positiiviset ionit)⁺ 526,3 (M + H)

30 Analyysi $C_{30}H_{34}F_3N_3O_2$:lle:

Laskettu: C, 67,55; H, 6,52; N, 7,99; F, 10,84

Havaittu: C, 67,80; H, 6,53; N, 7,89; F, 10,75.

Esimerkki 47

9-[4-[4-(1,3-dihydro-1-okso-2H-isoindol-2-yyli)-1-piperidinyyli]butyyli]-N-(2,2,3,3,3-pentafluoripropyli)-9H-fluoreeni-9-karboksamidin monohydrokloridi

sp. 130 - 144 °C

MS (ES, positiiviset ionit) m/z 578 (M + H)

Analyysi $C_{34}H_{35}N_3O_2F_5Cl + 1,2 H_2O$:lle:

Laskettu: C, 60,98; H, 5,63; N, 6,27; F, 14,18

Havaittu: C, 61,34; H, 5,48; N, 6,08; F, 13,69.

Esimerkki 48

1-[4-[4-(1,3-dihydro-1-okso-2H-isoindol-2-yyli)-1-piperidinyyli]butyyli]-N-(2,2,2-trifluorietyyli)-1H-indeeni-1-karboksamidi

sp. 62 - 65 °C

MS m/z (ES, negatiiviset ionit) 510 (M - H), 556

(M + HCO_2^-)

Analyysi $C_{29}H_{32}F_3N_3O_2 \cdot 0,16 H_2O$:lle:

Laskettu: C, 67,70; H, 6,33; N, 8,17; F, 11,08

Havaittu: C, 67,70; H, 6,26; N, 7,94; F, 10,62.

Esimerkki 49

9-[4-[4-(bentsoyyliamino)-1-piperidinyyli]butyyli]-3,6-difluori-N-(2,2,2-trifluorietyyli)-9H-fluoreeni-9-karboksamidi

MS (FAB, M + H)⁺ m/z 586⁺

Analyysi $C_{32}H_{32}F_5N_3O_2 \cdot H_2O \cdot 0,15 CH_2Cl_2$:lle:

Laskettu: C, 62,65; H, 5,61; N, 6,82

Havaittu: C, 62,52; H, 5,56; N, 6,67.

Esimerkki 50

3,6-difluori-9-[4-[4-[(2-fenoksibentsoyyli)amino]-1-piperidinyyli]butyyli]-N-(2,2,2-trifluorietyyli)-9H-fluoreeni-9-karboksamidi

sp. 124 - 26 °C

MS (FAB, M + H)⁺ m/z 678⁺

Analyysi $C_{38}H_{36}F_5N_3O_3$:lle:

Laskettu: C, 67,35; H, 5,35; N, 6,20

Havaittu: C, 67,38; H, 5,62; N, 5,92.

Esimerkit 51 - 167

Seuraavat yhdisteet valmistettiin robottimenetelmin
jäljempänä kuvatulla tavalla.

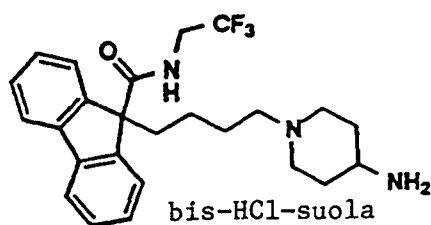
Robottimenetelmät

Robottimenetelmä amidien valmistamiseksi

A. KOH-vesiliuos/ CHCl_3

B. $\text{R}^5\text{CO}_2\text{H}$, DIC, HOBT, DMF

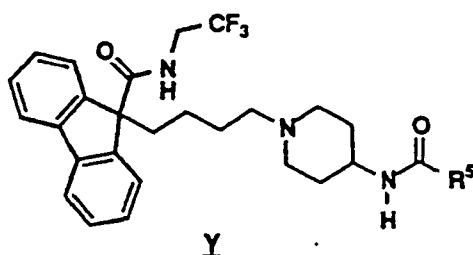
C. Mahdollinen HPLC-puhdistus



A. KOH-vesiliuos/ CHCl_3

B. $\text{R}^5\text{CO}_2\text{H}$, DIC, HOBT, DMF

C. Mahdollinen HPLC-puhdistus



A. Diamiinilähtömateriaalin valmistus:

Liuos, jossa on diamiinibishydrokloridisuola (yhdiste X) (10 g, 19,3 mmol) kloroformissa (400 ml) pestiin 1 N KOH-liuoksella (3 x 100 ml). Orgaaninen kerros pestiin H_2O (2 x 100 ml), suolavesi (2 x 100 ml) ja kuivattiin MgSO_4 :llä. Haihdutus tuotti vapaan diamiinin (8,8 g, 100 %) värittömänä öljynä.

B. Yleinen koejärjestely robotilla tuotetuille yhdisteille:

Seuraava on yleinen menetelmä edellä olevan kaavan mukaisten amidien synteesiä varten karboksyylihappojen ja

diamiinin liittämisen kautta. Nämä happo-amidi-liittämiset ja tätä seuraavat puhdistukset suoritettiin käyttämällä Zymark Benchmate^R -robottijärjestelmää käyttäen IBM PC:tä käyttö-ohjelman ajamiseen ja Benchmate-proseduurien kirjoittamiseen.

16 mm x 100 mm putki ladattiin R⁵CO₂H-hapolla (1,6 mmol, 4 ekvivalenttia) ja suljettiin löysästi muovitulpalalla/pylvään pidikkeellä. Sitten Benchmate[®] suoritti seuraavat vaiheet putkessa:

1) Lisäsi 1 ml (81 mg, 0,6 mmol, 1,5 ekvivalenttia) 1-hydroksibentsotriatsolihydraatin DMF-liuosta (81 mg/ml).

2) Lisäsi 1 ml (75 mg, 0,6 mmol, 1,5 ekvivalenttia) di-isopropyylikarbodiimidin CH₂Cl₂-liuosta (75 mg/ml).

3) Lisäsi 1 ml (178 mg, 0,4 mmol, 1 ekvivalenttia) diamiinin CH₂Cl₂-liuosta (178 mg/ml).

4) Pesi ruiskun 3 ml:lla CH₂Cl₂:ta.

5) Sekoitti putken sisällön sekoittamalla vortex-laitteella nopeudella 3 15 sekuntia.

12 - 48 tunnin kuluttua reaktio oli mennyt loppuun (lähtöamiinia ei ollut jäljellä ohutkerroskromatografian perusteella; 10 % MeOH + 1 % NH₄OH CH₂Cl₂:ssa, I₂).

Reaktioseoksen sisältö puhdistettiin sitten ioninvaihtokromatografialla, jonka suoritti Benchmate^R-robotti. Seuraava on standardimenetelmä, joka kehitettiin liitettyjen tuotteiden puhdistukseen Benchmatella[®].

1) Muokkaa Varianin kiinteäfaasi-uuttopylväs (1,5 g, SCX kationinvaihto) 10 ml:lla MeOH:ta nopeudella 0,25 ml/s.

2) Lataa reaktioseoksen sisältö pylvääseen nopeudella 0,05 ml/s.

3) Pese pylväs 2 x 10 ml:lla MeOH:ta nopeudella 0,1 ml/s.

4) Pese pylväs 10 ml:lla 0,1 M ammoniakin MeOH-seosta nopeudella 0,1 ml/s.

5) Eluoi pylväs 4 ml:lla 2 M ammoniakin MeOH-liuosta ja kerää taarattuun vastaanottoputkeen nopeudella 0,1 ml/s.

6) Eluoi pylväs 1 ml:lla 2 M ammoniakin MeOH-liuosta ja kerää samaan taarattuun vastaanottoputkeen nopeudella 0,1 ml/s.

7) Huuhdo ruisku 5 ml:lla MeOH:ta.

Kaikkia liuos/liuotin-syöttöjä seurasi 1,8 ml ilmaa ja 10 sekunnin työnnön viivettä käytettiin sen jälkeen kun reaktiosisältö oli ladattu ioninvaihtopylvääseen.

Tuotelius konsentroitiin Savant Speed Vac -laitteella (noin 2 elohopeamillimetriä 5 tunnin ajan) ja loput liuotinjäännökset poistettiin altistamalla edelleen voimakkaalle alipaineelle (0,015 elohopeamillimetriä, 14 tuntia), jolloin saatiin tuote Y, joka karakterisoitiin HPLC:llä ja MS:llä.

MS (ES, positiiviset ionit) m/z 619 (M + H)

C. Preparatiivinen HPLC-puhdistus

Tapauksissa, joissa liittämisreaktio suoritetaan karboksyylihapoilla, jotka sisältävät emäksisiä substituenteja (esimerkiksi pyridyylin tai aminon), tuote Y joka eristetään kuten edellä osassa B, on kontaminoitunut lähtöhapolla. Nämä materiaalit puhdistettiin edelleen preparatiivisella HPLC:llä.

SCX-pylvästä eluoinnin jälkeen ja Speed Vac -konsentroidin jälkeen näytteet liuotettiin MeOH:hon ja kuhunkin lisättiin pieni määrä trifluorietikkahappoa (1 tippa). Tuotteet Y puhdistettiin preparatiivisella kromatografialla käyttämällä seuraavia olosuhteita:

Liuotin A: 10 % MeOH, 90 % H₂O, 0,1 % TFA

Liuotin B: 90 % MeOH, 10 % H₂O, 0,1 % TFA

Pylväs: YMC ODS-A, SH-363-5, 30 x 250 mm I.D. S-5 μ m, 120 A, nro 3025356A.

Lähtö-% B: 0 %

Loppu-% B: 100 %

Gradientin aika: 30 min

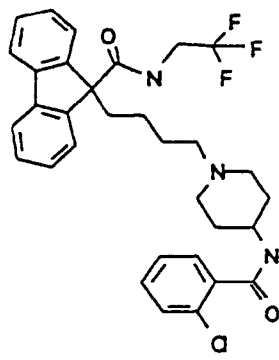
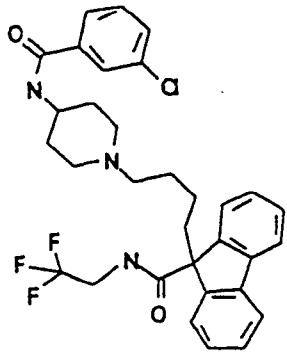
Virtausnopeus: 25 ml/min

Aallonpituus: 220 nm

Heikennys: 9 (1,28 AUFS)

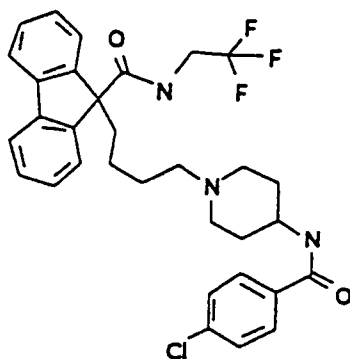
5 Puhtaat fraktiot yhdistettiin ja konsentroitiin, jolloin saatiin puhdistettu tuote Y, joka karakterisoitiin HPLC:llä ja MS:llä.

10 Olkaa hyvä ja ottakaa huomioon, että esimerkeissä 51 - 167, niissä rakenteissa joissa on vain kaksi yksöis-sidoksellista substituenttia typelle, kolmas substituentti on aina vety, mutta sitä ei esitetä nimenomaisesti raken-
15 teissa. Olkaa hyvä ja ottakaa myös huomioon, että esimer-keissä 51 - 167, rakenteissa jotka sisältävät happi- ja rikkiatomeja, joilla on vain yksi yksöissidoksellinen substituentti, toinen substituentti on aina vety, mutta sitä ei esitetä nimenomaisesti rakenteissa.

Esim. nro	Molekyyilirakenne	Analyysitulokset
51		m/z 585 (M+H)
52		m/z 585 (M+H)

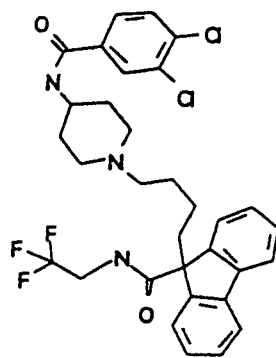
159

53



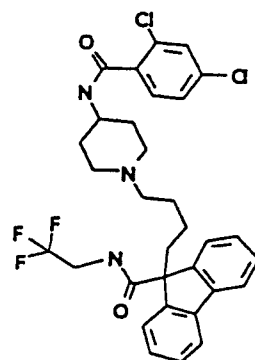
m/z 585
(M+H)

54



m/z 619
(M+H)

55

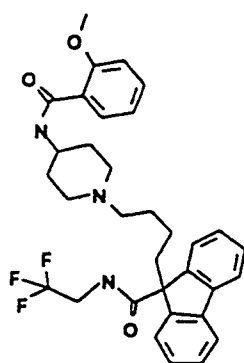


m/z 619
(M+H)

160

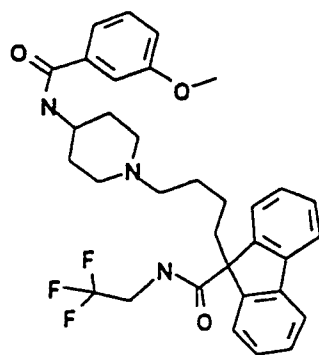
56

m/z 580
(M+H)



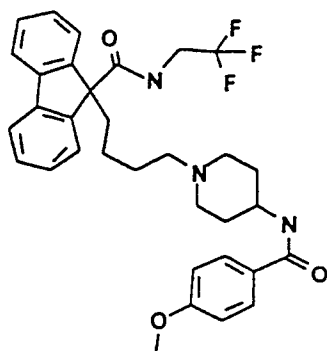
57

m/z 580
(M+H)

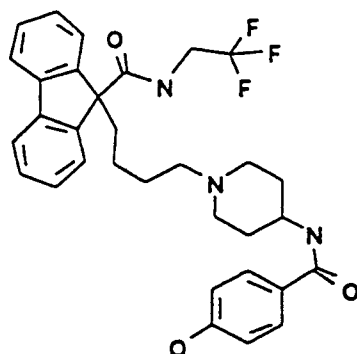


58

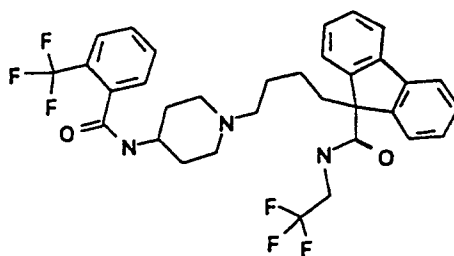
m/z 580
(M+H)



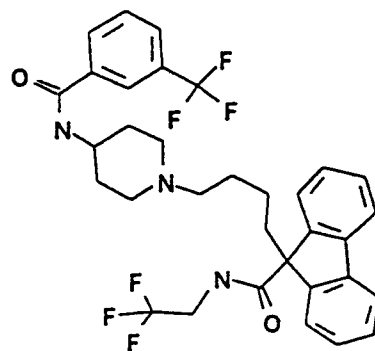
59

 m/z 563 (M-H)

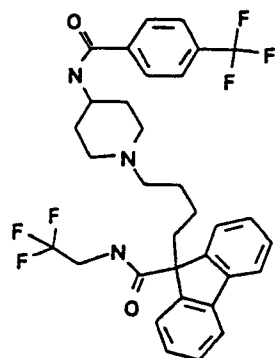
60

 m/z 618 (M+H)

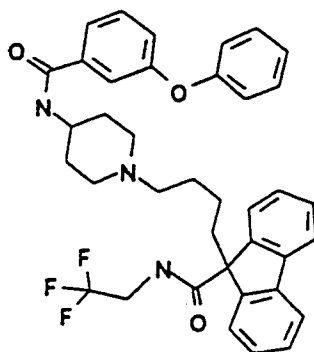
61

 m/z 618 (M+H)

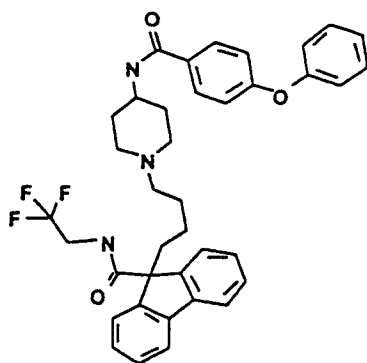
62

 m/z 618
(M+H)

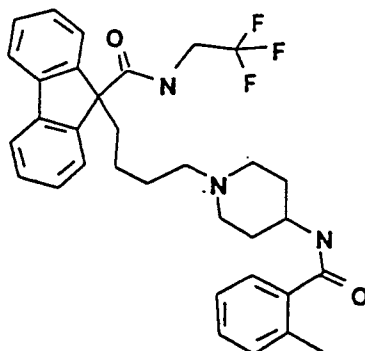
63

 m/z 642
(M+H)

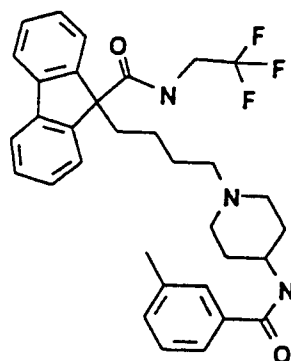
64

 m/z 642
(M+H)

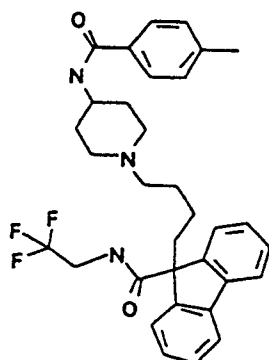
65

 m/z 564
(M+H)

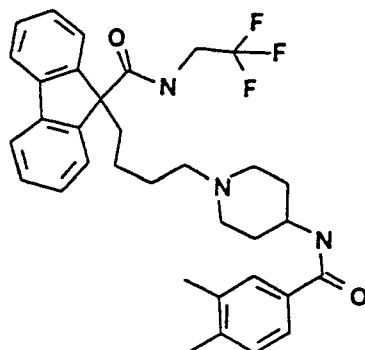
66

 m/z 564
(M+H)

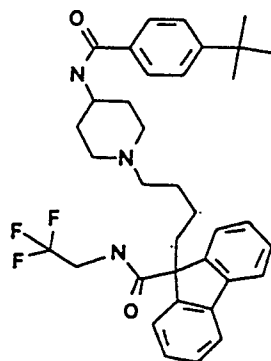
67

 m/z 564
(M+H)

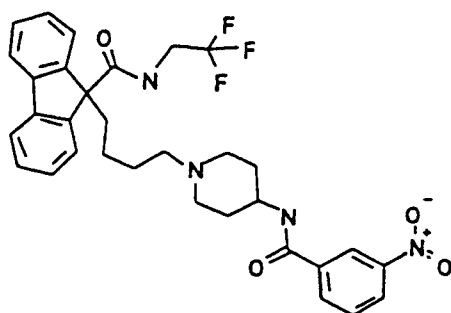
68

 m/z 578
(M+H)

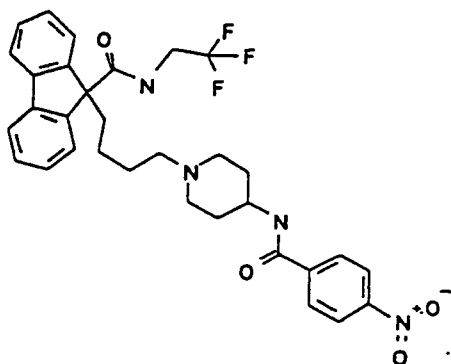
69

 m/z 606
(M+H)

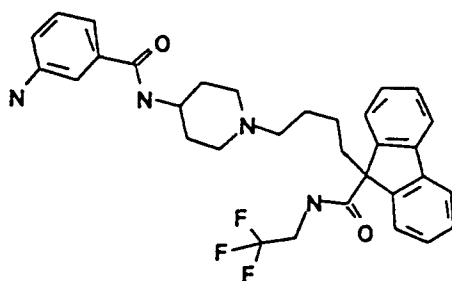
70

 m/z 595
(M+H)

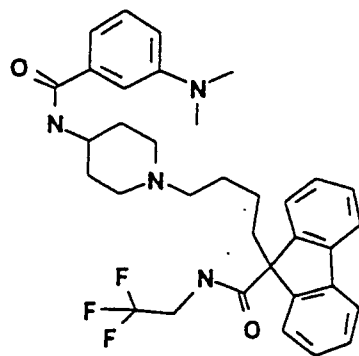
71

 m/z 595
(M+H)

72

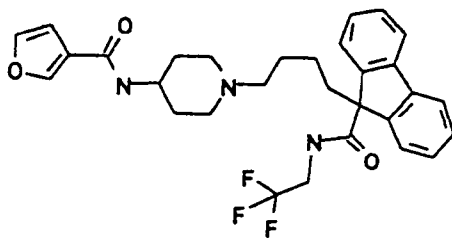
 m/z 563
(M-H)

73

 m/z 591
(M-H)

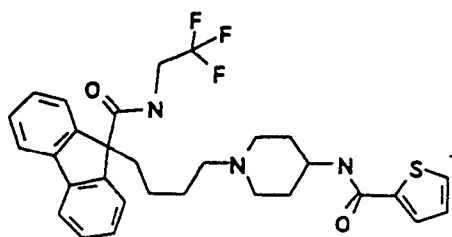
165

74



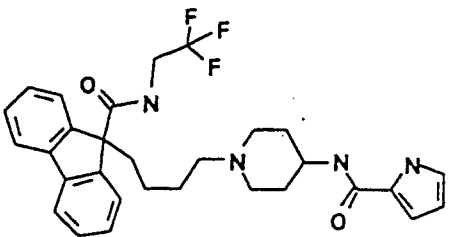
m/z 540
(M+H)

75



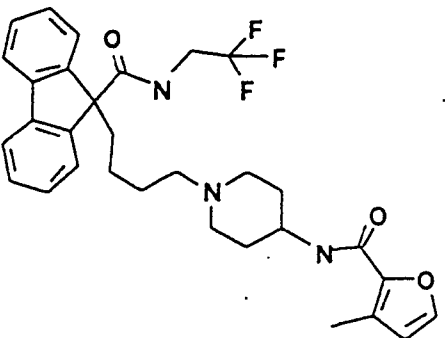
m/z 556
(M+H)

76



m/z 539
(M+H)

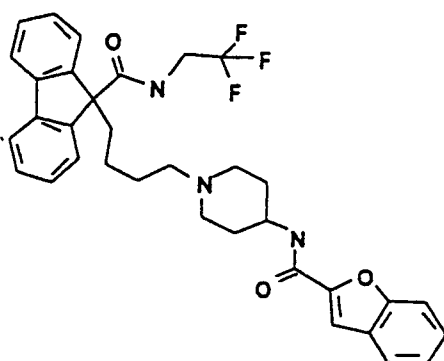
77



m/z 554
(M+H)

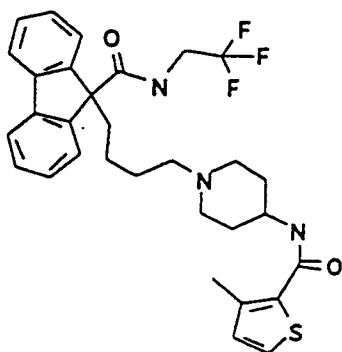
5

78

 m/z 590
(M+H)

10

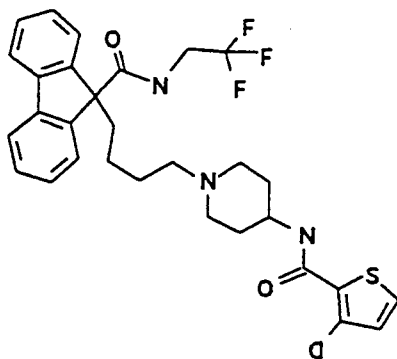
79

 m/z 570
(M+H)

15

20

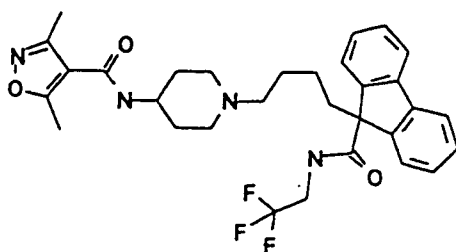
80

 m/z 591
(M+H)

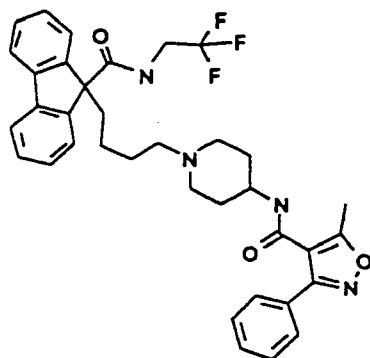
25

30

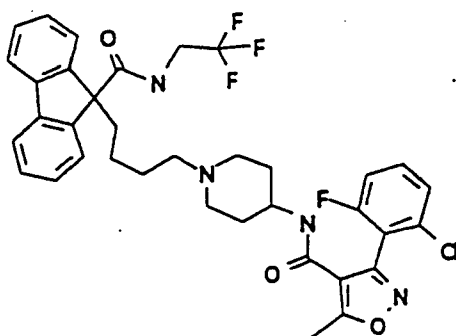
81

 m/z 569
(M+H)

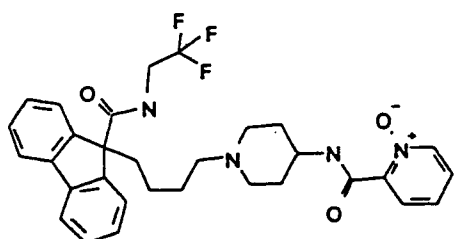
82

 m/z 631
(M+H)

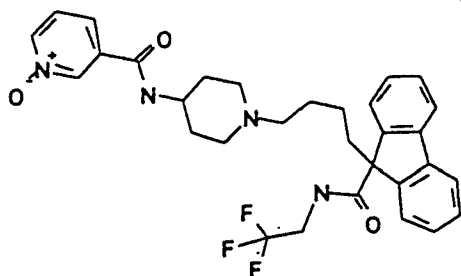
83

 m/z 684
(M+H)

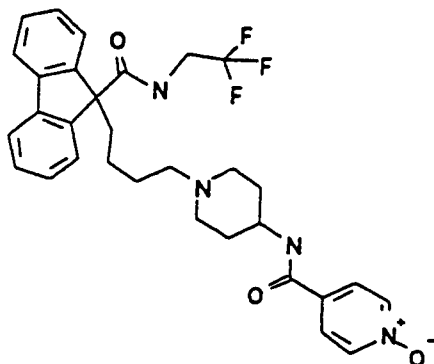
84

 m/z 567
(M+H)

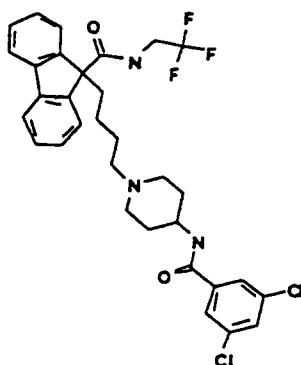
85

 m/z 565 (M-H)

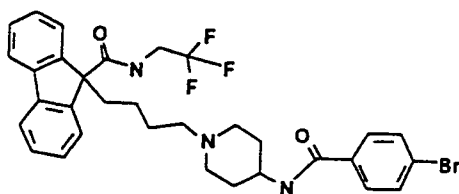
86

 m/z 565 (M-H)

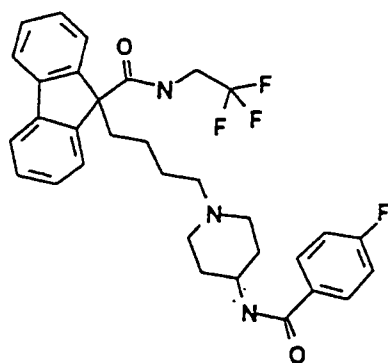
87

 m/z 619 (M+H)

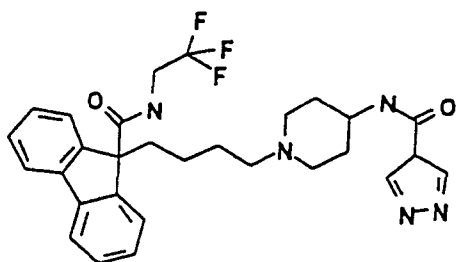
88

 m/z 629 (M+H)

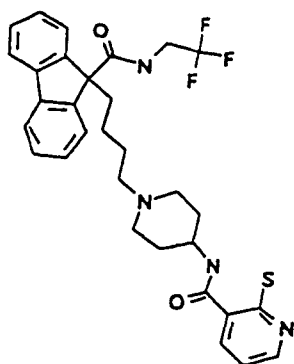
89

 m/z 568 (M+H)

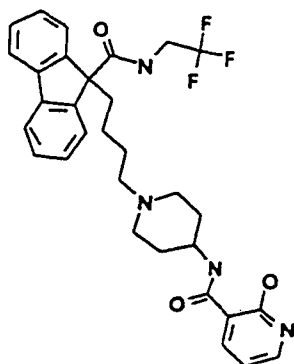
90

 m/z 540
(M+H)

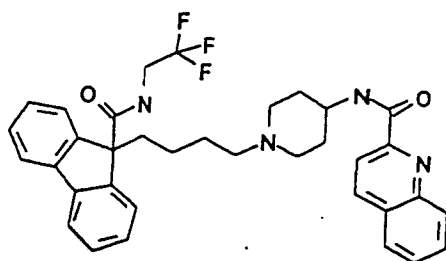
91

 m/z 583
(M+H)

92

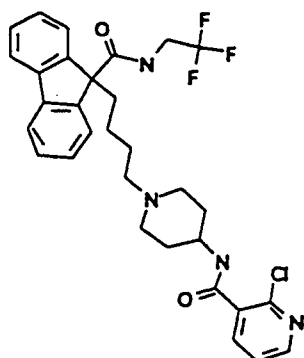
 m/z 567
(M+H)

93

 m/z 601
(M+H)

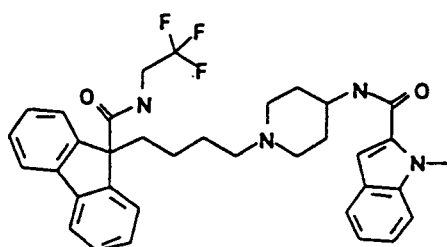
170

94



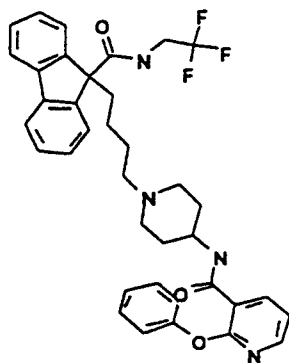
m/z 586
(M+H)

95



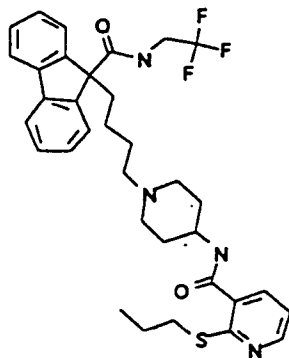
m/z 603
(M+H)

96



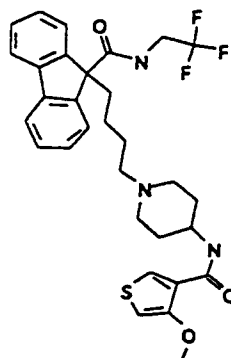
m/z 643
(M+H)

97

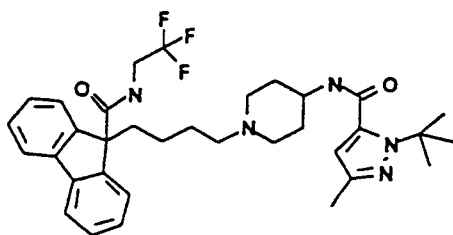


m/z 625
(M+H)

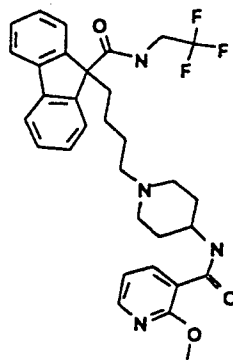
98

 m/z 587
(M+H)

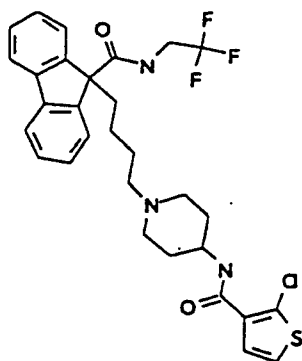
99

 m/z 610
(M+H)

100

 m/z 581
(M+H)

101

 m/z 591
(M+H)

10

15

20

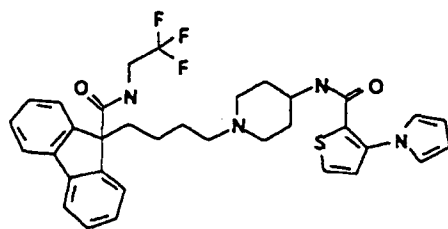
25

30

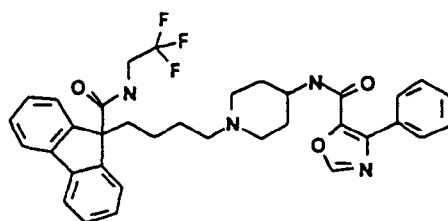
35

104

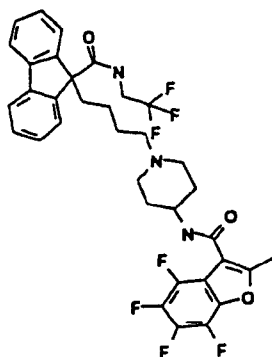
105



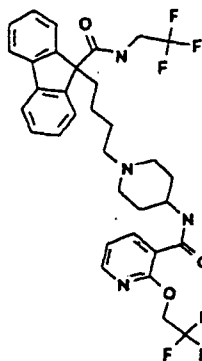
m/z 621
(M+H)



m/z 617
(M+H)



m/z 676
(M+H)

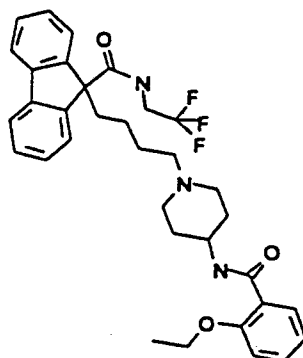


m/z 649
(M+H)

173

5

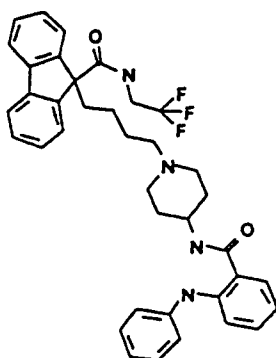
106



m/z 594
(M+H)

10

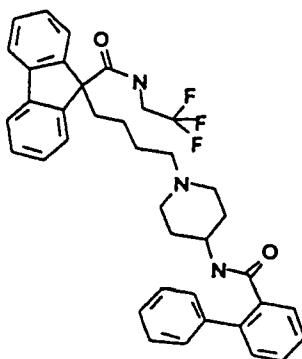
107



m/z 641
(M+H)

15

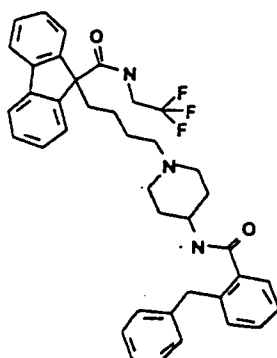
108



m/z 626
(M+H)

25

109



m/z 640
(M+H)

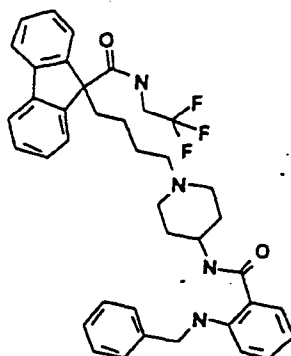
30

35

174

5

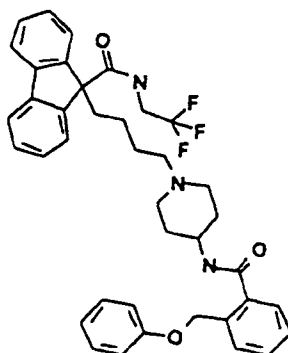
110



m/z 655
(M+H)

10

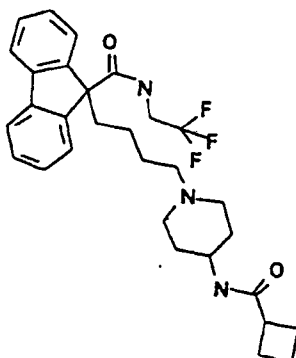
111



m/z 656
(M+H)

15

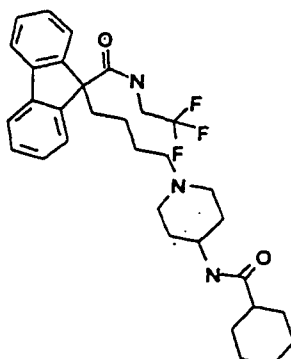
112



m/z 528
(M+H)

20

113



m/z 556
(M+H)

30

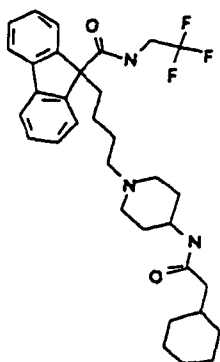
35

175

114

5

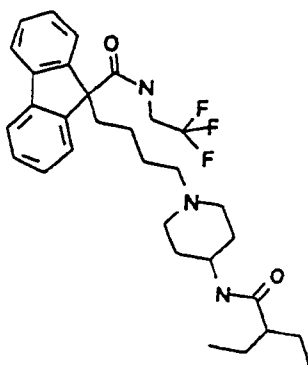
m/z 570
(M+H)



115

10

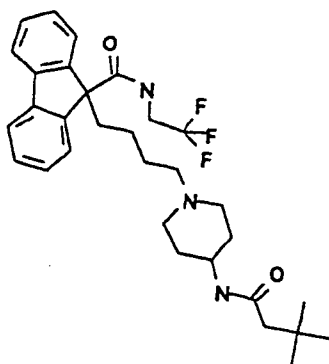
m/z 544
(M+H)



116

20

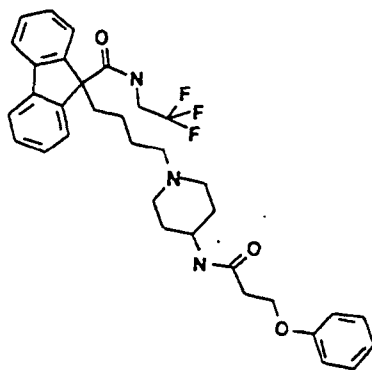
m/z 544
(M+H)



117

30

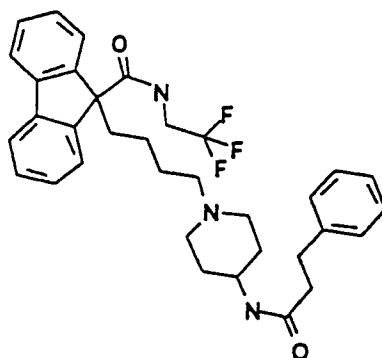
m/z 594
(M+H)



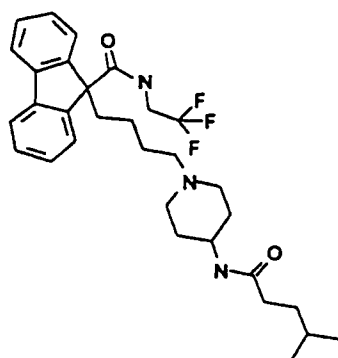
35

176

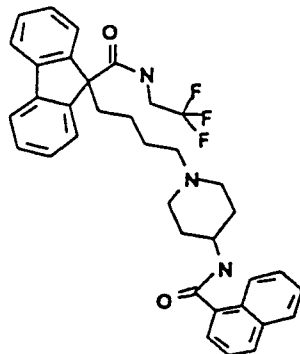
118

 m/z 578
(M+H)

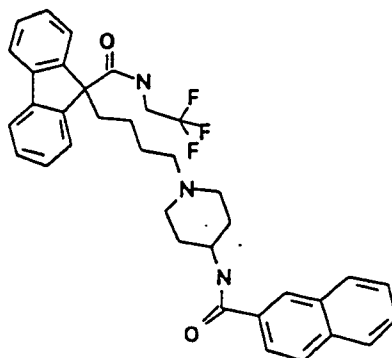
119

 m/z 544
(M+H)

120

 m/z 600
(M+H)

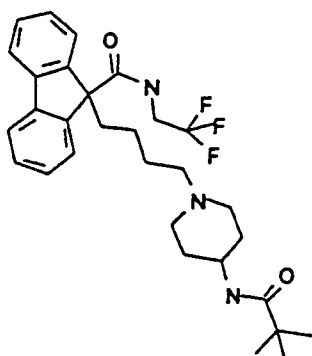
121

 m/z 600
(M+H)

177

5

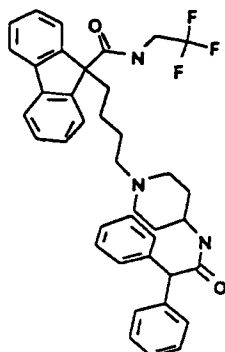
122



m/z 530
(M+H)

10

123

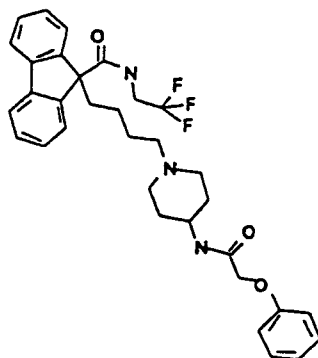


m/z 640
(M+H)

15

20

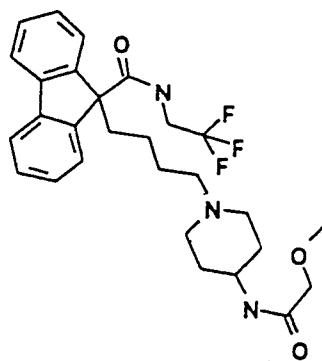
124



m/z 580
(M+H)

25

125



m/z 518
(M+H)

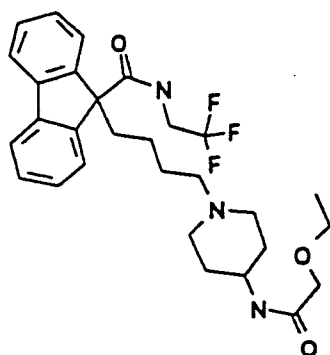
30

35

178

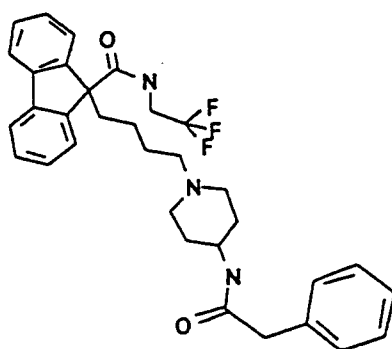
126

m/z 532
(M+H)



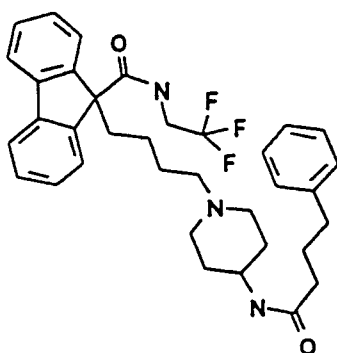
127

m/z 564
(M+H)



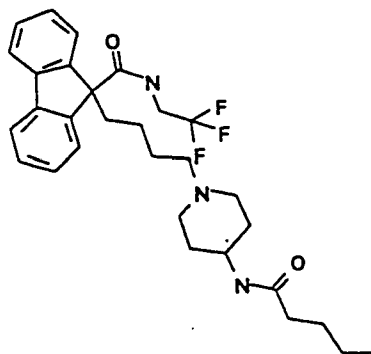
128

m/z 592
(M+H)



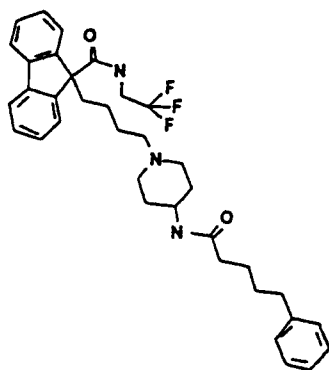
129

m/z 530
(M+H)



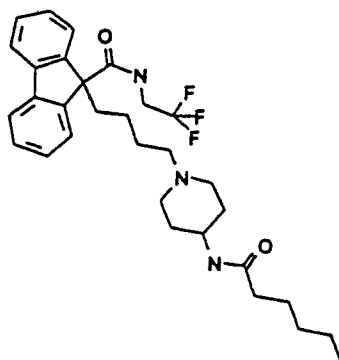
179

130



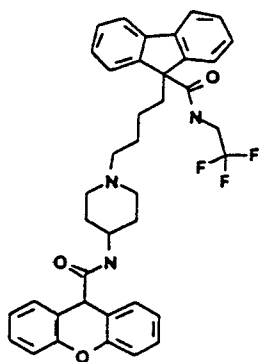
m/z 606
(M+H)

131



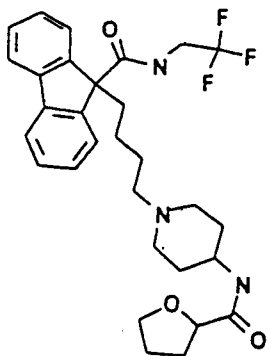
m/z 544
(M+H)

132



m/z 654
(M+H)

133

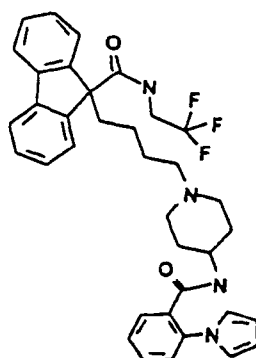


m/z 545
(M+H)

180

5

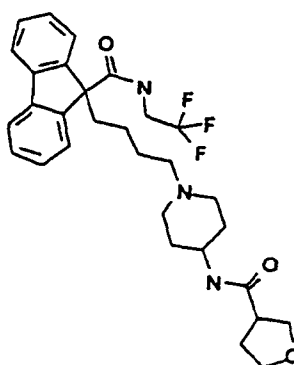
134



m/z 615
(M+H)

10

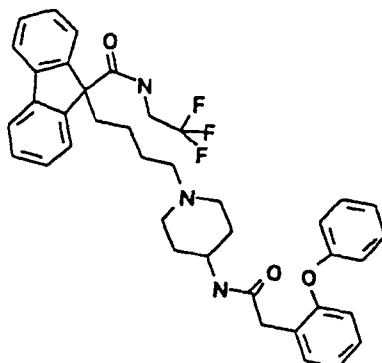
135



m/z 544
(M+H)

15

136

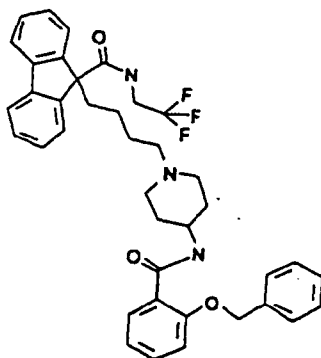


m/z 656
(M+H)

20

25

137

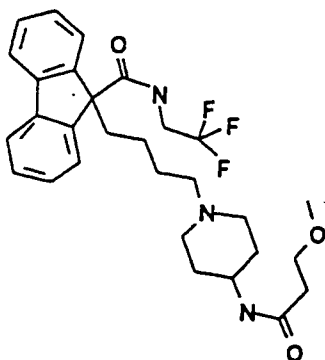


m/z 656
(M+H)

30

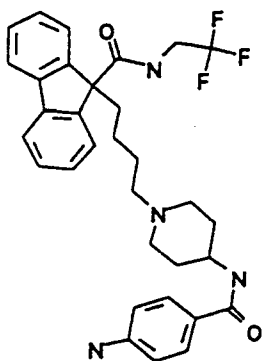
35

138

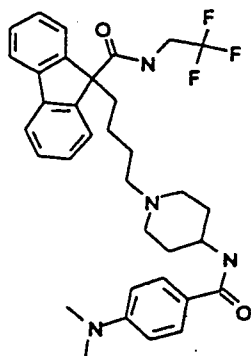
 m/z 532
(M+H)**Esimerkit 139 - 167**

Seuraavissa esimerkeissä valmistetut yhdisteet puhdistettiin preparatiivisella HPLC:llä (menetelmä C) ja eristettiin trifluorietikkahapon suoloina.

139

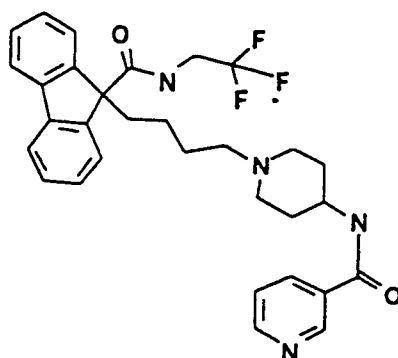
 m/z 565
(M+H)

140

 m/z 593
(M+H)

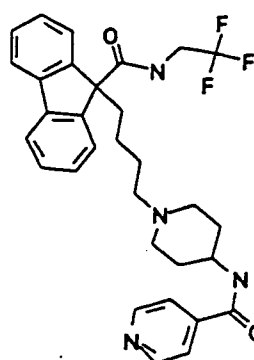
182

141



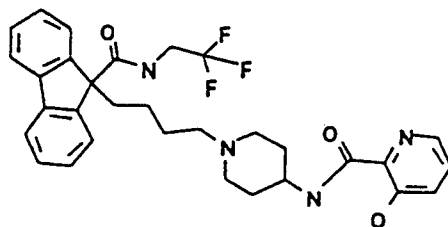
m/z 551
(M+H)

142



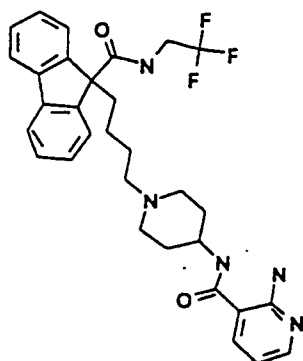
m/z 551
(M+H)

143



m/z 567
(M+H)

144

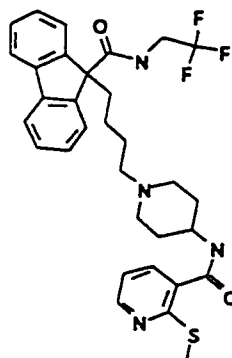


m/z 566
(M+H)

183

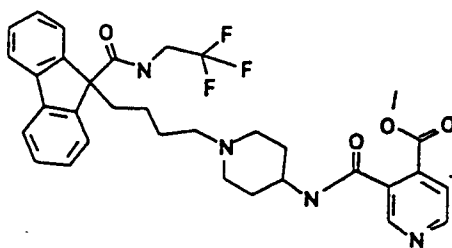
145

m/z 597
(M+H)



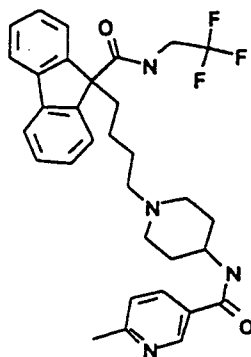
146

m/z 609
(M+H)



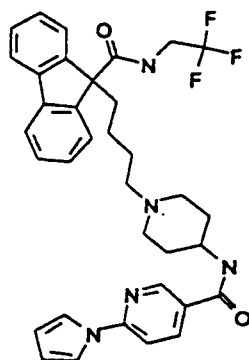
147

m/z 565
(M+H)



148

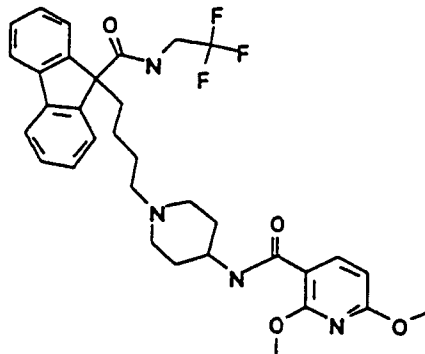
m/z 616
(M+H)



184

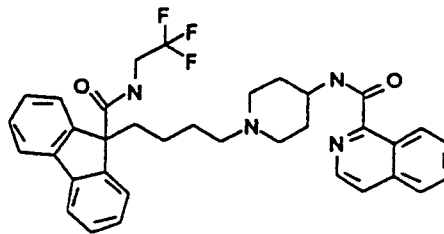
149

m/z 611
(M+H)



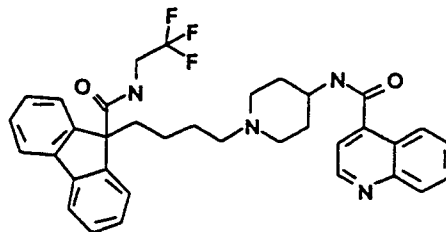
150

m/z 601
(M+H)



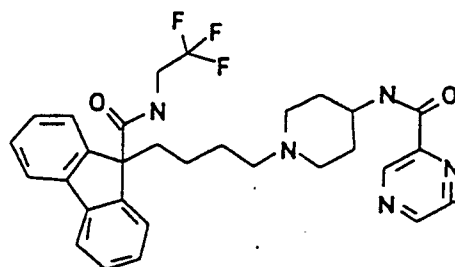
151

m/z 601
(M+H)

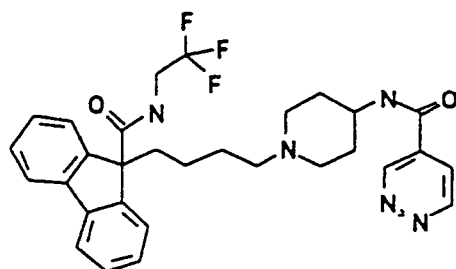


152

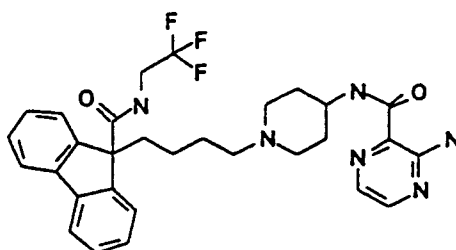
m/z 552
(M+H)



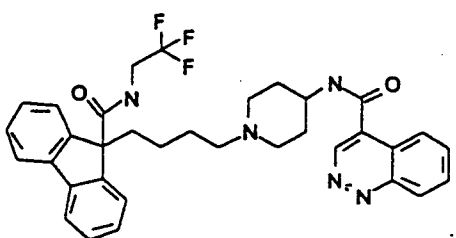
153

 m/z 552
(M+H)

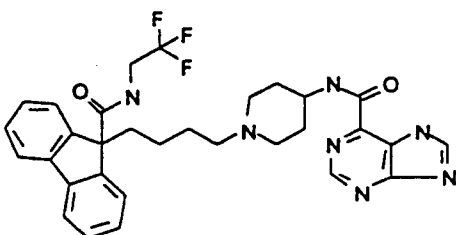
154

 m/z 567
(M+H)

155

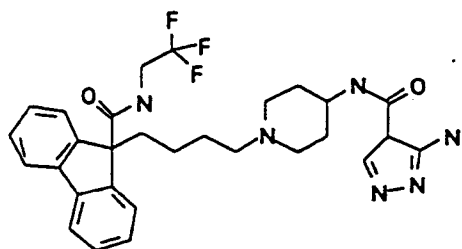
 m/z 602
(M+H)

156

 m/z 592
(M+H)

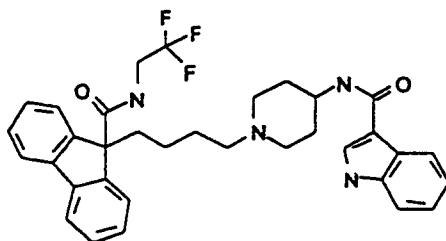
5

157

 m/z 555
(M+H)

10

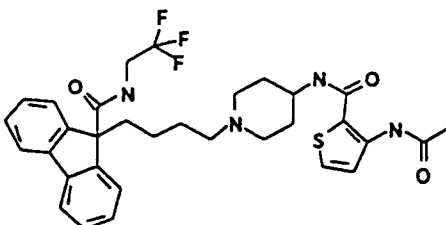
158

 m/z 589
(M+H)

15

20

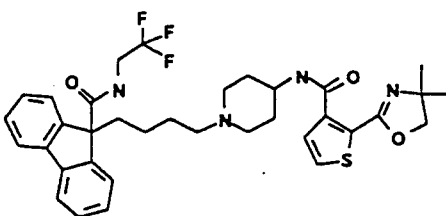
159

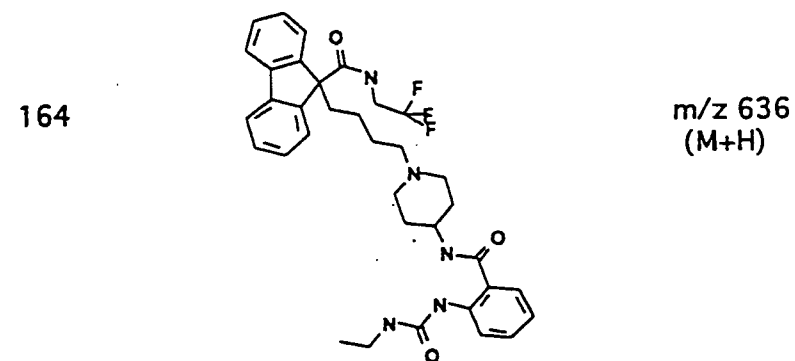
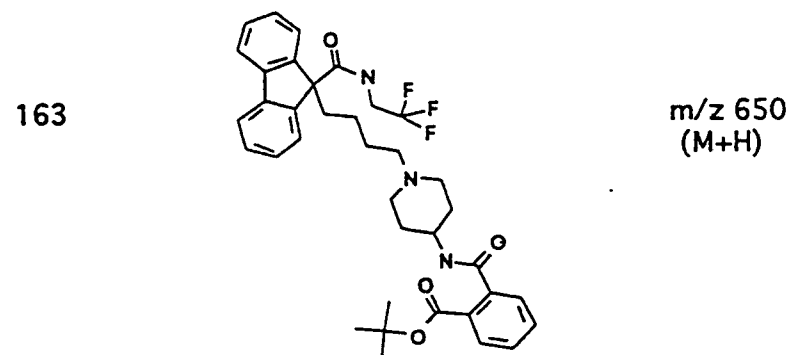
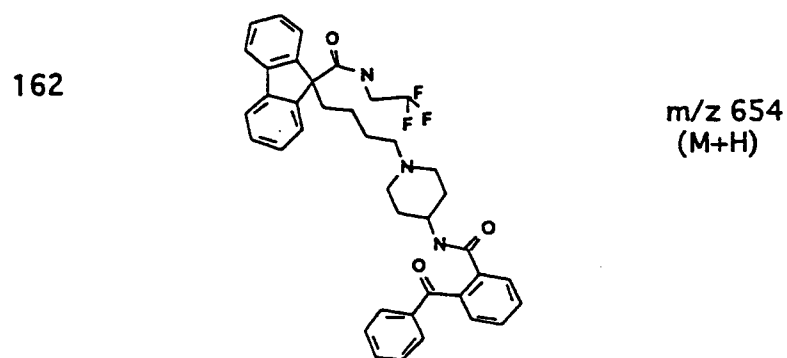
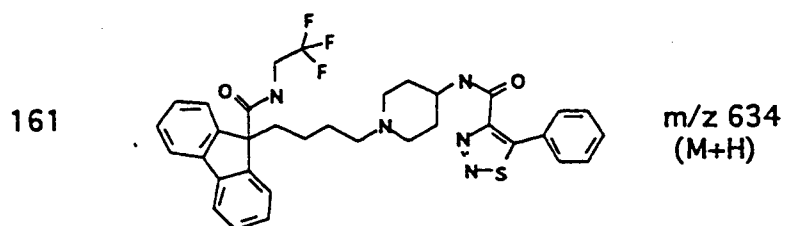
 m/z 613
(M+H)

25

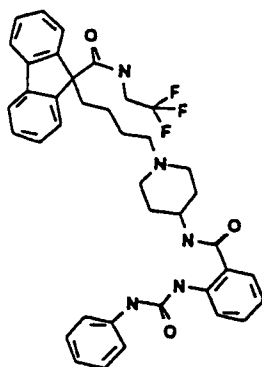
30

160

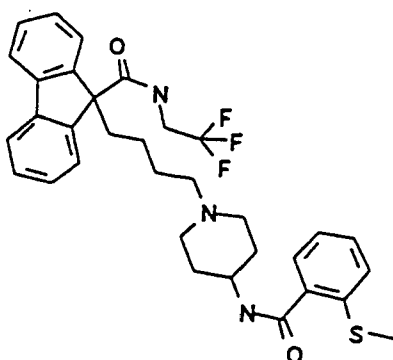
 m/z 670
(M+NH₄)



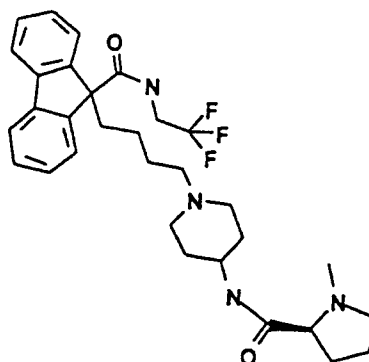
165

m/z 684
(M+H)

166

m/z 596
(M+H)

167



Chiral

m/z 557
(M+H)**Esimerkki 168**

9-[4-[4-[(fenoksikarbonyyli)amino]-1-piperidinyyli]-butyyli]-N-(2,2,2-trifluorietyyli)-9H-fluoreeni-9-karboksamidin monohydrokloridi

Liuokseen, jossa oli esimerkin 36 osan D amiini (500 mg, 0,96 mmol) ja trietyyliamiini (0,33 ml, 2,4 mmol) dikloorimetaanissa (5 ml) 0 °C:n lämpötilassa, lisättiin tipoitain fenyyliklooriformiaatti (0,14 ml, 1,06 mmol).

Reaktioseos lämmitettiin huoneenlämpötilaan ja sekoitusta jatkettiin 1 tuntia. Dikloorimetaani (100 ml) lisättiin ja liuos pestiin kyllästetyllä natriumbikarbonaatilla (2 x 30 ml), vedellä (2 x 30 ml), suolavedellä (2 x 30 ml) ja 5 kuivattiin MgSO_4 :llä. Haihdutus tuotti keltaisen öljyn. Puhdistus suoritettiin flash-kromatografialla piidioksidi-geelissä (100 g), ladattiin ja eluoitiin 5 % metanolin dikloorimetaaniliuoksella. Puhtaat fraktiot yhdistettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin väritön öljy. Tuloksena 10 oleva tuote liuotettiin metanoliin (1 ml) ja lisättiin suolahapon etyylietteriliuos (1,1 M, 1,1 ml). Reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 10 minuuttia, haihdutettiin sitten kuivaksi. Tuote kuivattiin eksikaattorissa (50 °C, 24 h), jolloin saatiin otsikon mukainen 15 yhdiste (300 mg, 53 %) valkoisena kiinteänä aineena.

sp. 197 - 200 °C

MS (ES, +ioni): 566 (M + H)

Analyysi $\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 0,6 \text{ H}_2\text{O}$:lle:

Laskettu: C, 62,71; H, 5,95; N, 6,86; F, 9,30

20 Havaittu: C, 62,79; H, 5,88; N, 6,50; F, 9,10

Esimerkki 169

9-[4-[4-[[fenyylimino]karbonyyli]amino]-1-piperidinyyli]-butyyli]-N-(2,2,2-trifluorietyyli)-9H-fluoreeni-9-karboksamidin monohydrokloridi

25 Liuokseen, jossa oli esimerkin 36 osan D amiini (500 mg, 0,96 mmol) ja trietyyliamiini (0,33 ml, 2,4 mmol) dikloorimetaanissa (5 ml) 0 °C:n lämpötilassa, lisättiin tipoittain fenyyli-isosyanaatti (0,10 ml, 1,06 mmol). Reaktioseos lämmitettiin huoneenlämpötilaan ja sekoitusta 30 jatkettiin 1 tunti. Dikloorimetaani (100 ml) lisättiin ja liuos pestiin kyllästetyllä natriumbikarbonaatilla (2 x 30 ml), vedellä (2 x 30 ml), suolavedellä (2 x 30 ml) ja kuivattiin MgSO_4 :llä. Haihdutus tuotti keltaisen öljyn. Puhdistus suoritettiin flash-kromatografialla piidioksidi-geelissä (100 g), ladattiin ja eluoitiin 5 % metanolin di- 35

kloorimetaaniliuoksella. Puhtaat fraktiot yhdistettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin väritön öljy. Tuloksena oleva tuote liuotettiin metanoliin (2 ml) ja suolahapon etyylietteriliuos (1,1 M, 1,1 ml) lisättiin. Reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 10 minuuttia, sitten haihdutettiin kuivaksi. Tuote kuivattiin eksikaattorissa (55 °C, 24 h), jolloin saatiin otsikon mukainen yhdiste (200 mg, 40 %) valkoisena kiinteänä aineena.

sp. 145 - 150 °C

10 MS (CI, + ioni): 565 (M + H)

Analyysi $C_{32}H_{36}ClF_3N_4O_2 \cdot 0,6 H_2O$:lle:

Laskettu: C, 62,81; H, 6,13; N, 9,16; F, 9,31

Havaittu: C, 62,83; H, 6,05; N, 9,20; F, 9,27

Esimerkki 170

15 **9-[4-[4-[(fenyylisulfonyyli) amino]-1-piperidinyyli]-butyyli]-N-(2,2,2-trifluorietyyli)-9H-fluoreeni-9-karboksamidin monohydrokloridi**

Liuokseen, jossa oli esimerkin 36 osan D amiini (500 mg, 0,96 mmol) ja trietyyliamiini (0,46 ml, 3,36 mmol) dikloorimetaanissa (5 ml) 0 °C:n lämpötilassa, lisättiin tipoittein bentseenisulfonyylikloridi (0,13 ml, 1,06 mmol). Reaktio lämmitettiin huoneenlämpötilaan ja sekoitusta jatkettiin 1 tunnin ajan. Dikloorimetaani (100 ml) lisättiin ja liuos pestiin kyllästetyllä natriumbikarbonaatilla (2 x 30 ml), vedellä (2 x 30 ml), suolavedellä (2 x 30 ml) ja kuivattiin $MgSO_4$:llä. Haihdutus tuotti keltaisen öljyn. Puhdistus suoritettiin flash-kromatografiolla piidioksidigeelissä (100 g), ladattiin ja eluoitettiin 5 % metanolin dikloorimetaaniliuoksella. Puhtaat fraktiot yhdistettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin väritön öljy. Tuloksena oleva tuote liuotettiin metanoliin (2 ml) ja suolahapon etyylietteriliuos (1,1 M, 1,1 ml) lisättiin. Reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 10 minuuttia, sitten haihdutettiin kuivaksi. Tuote kuivattiin eksikaattorissa (55 °C, 24 tuntia), jolloin saatiin

otsikon mukainen yhdiste (400 mg, 71 %) valkoisena kiinteänä aineena.

sp. 130 - 134 °C

MS (ES, + ioni): 586 (M + H)

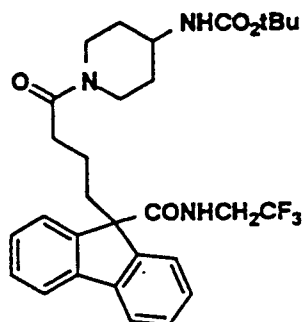
5 Analyysi $C_{31}H_{35}ClF_3N_3SO_3 \cdot 0,8 H_2O$:lle:

Laskettu: C, 58,59; H, 5,65; N, 6,61; Cl, 5,58; F, 8,97

Havaittu: C, 58,77; H, 5,66; N, 6,40; Cl, 5,95; F, 9,03.

Esimerkki 171

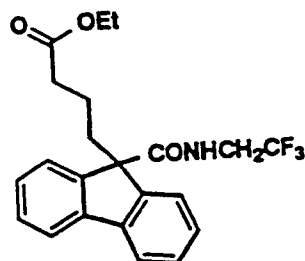
10



15

A.

20



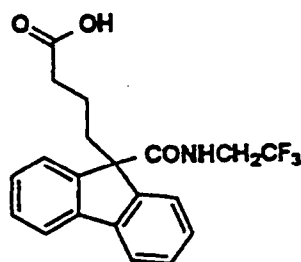
25

Liuokseen, jossa oli 1,05 g (5,00 mmol) 9-fluoreenikarboksyylihappoa 15 ml:ssa THF:ää argonin alla (kaasut poistettu ja kuplitettu argonilla kolme kertaa) -10 °C:n lämpötilassa, lisättiin 4,0 ml n-butyylilitiumia (10,0 mmol, 2,5 M heksaanissa) 10 minuutin aikana. Aluksi muodostui paksu liete, jota seurasi keltainen liuos. 30 minuutin jälkeen lisättiin 0,75 ml (7,0 mmol) etyylibromibutyraattia. Reaktioseoksen annettiin lämmetä huoneenlämpötilaan. 24 tunnin kuluttua reaktioseos sammutettiin 10 % sitruunahappoliuoksella ja uutettiin kahdesti etyyliasetaatilla. Orgaaninen uutosto kuivattiin (Na_2SO_4) ja haihdu-
tettiin. Jäännös liuotettiin 15 ml:aan dikloorimetaania ja

35

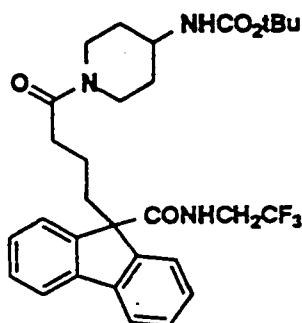
sekoitettiin huoneenlämpötilassa argonin alla, samalla kun 7,5 ml oksalyylikloridiliuosta (2 M dikloorimetaanissa, 15 mmol) lisättiin, jota seurasi DMF (100 μ l). 1 tunnin kuluttua tuloksena oleva liuos haihdutettiin alle 30 °C:n lämpötilassa ja jäännös liuotettiin sitten uudelleen 15 ml:aan THF:ää. Tämä liuos lisättiin liuokseen, jossa oli 2,2,2-trifluorietyyliamiinia (1,1 g, 11 mmol) 10 ml:ssa THF:ää argonin alla 0 °C:n lämpötilassa. 1 tunnin kuluttua reaktio sammutettiin 10 % sitruunahappoliuoksella ja uutettiin kahdesti etyyliasetaatilla. Uutokset yhdistettiin, kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin. Puhdistus flash-kromatografialla piidioksidigeelissä (pylväs 5 x 15 cm, ajo-liuoksena 3:97 eetteri/dikloorimetaani) tuotti otsikon mukaisen yhdisteen valkoisena kiinteänä aineena, 956 mg, saanto 47 %, sp. 108 - 110 °C.

B.



Liuokseen, jossa oli osan A yhdiste (580 mg, 1,43 mmol) 5 ml:ssa metanolia huoneenlämpötilassa argonin alla, lisättiin liuos jossa oli litiumhydroksidihydraatti (130 mg, 3,0 mmol) 5 ml:ssa vettä. Reaktioseosta sekoitettiin 14 tuntia ja sitten haihdutettiin osittain metanolin poistamiseksi. Reaktio sammutettiin 10 % sitruunahappoliuoksella ja uutettiin kahdesti etyyliasetaatilla. Uutokset yhdistettiin, kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin, jolloin saatiin otsikon mukainen yhdiste valkoisena kiinteänä aineena, 540 mg. Sitä käytettiin seuraavassa vaiheessa ilman jatkopuhdistusta.

C.



5
 10
 15
 20
 Liuokseen, jossa oli osan B yhdiste (530 mg, 1,41 mmol), esimerkin 10 osan B amiini (280 mg, 1,41 mmol) ja HOAt (210 mg, 1,5 mmol) 5 ml:ssa THF:ää huoneenlämpötilassa argonin alla, lisättiin DCC (295 mg, 1,43 mmol). 15 tunnin kuluttua reaktio sammutettiin 10 % sitruunahapolla ja uutettiin kahdesti etyyliasetaatilla. Uutokset yhdistettiin, pestiin kerran vedellä, kerran kyllästetyllä natriumbikarbonaattiliuoksella, kuivattiin (Na_2SO_4) ja haihdutettiin. Puhdistus flash-kromatografiolla piidioksidigeelissä (pylväs 5 x 15 cm, ajoliuos 1:2 etyyliasetaat/dikloorimetaani) tuotti otsikon mukaisen yhdisteen valkoisena kiinteänä aineena, 625 mg, saanto 79 %, sp. 90 - 92 °C.

Analyysi $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$:lle:

Laskettu: C, 62,38; H, 6,63; F, 9,87; N, 7,27

Havaittu: C, 62,41; H, 6,24; F, 9,78; N, 7,14

25
 MS (sähkösumutus, negatiiviset ionit) m/e 558 (M - H).

Esimerkki 172

cis-9-[4-[4-[(2-fenoksibentsoyyli)amino]-1-piperidinyyli]-butyyli]-N-(2,2,2-trifluorietyyli)-9H-fluoreeni-9-karboksamidin N-oksidi

30
 35
 Liuokseen, jossa oli esimerkin 32 vapaa amiini (290 mg, 0,452 mmol) CH_2Cl_2 :ssa (5 ml) 0 °C:n lämpötilassa argonin alla, lisättiin liuos, jossa oli 3-klooriperoksibentsoehappo (80 - 85 %) (82 mg, 0,407 mmol) CH_2Cl_2 :ssa (1,5 ml) hitaasti 5 minuutin kuluessa. Reaktioseosta sekoitettiin 0 °C:n lämpötilassa 10 minuutin ajan, sitten

lisättiin kyllästetty NaHCO_3 :n vesiliuos (1 ml). Reaktio-
seosta sekoitettiin 0°C :n lämpötilassa 1 tunnin ajan,
laimennettiin CH_2Cl_2 :lla (10 ml), pestiin suolavedellä
(5 ml), ja sitten kuivattiin Na_2SO_4 :lla. Haihdutus tuotti
5 320 mg valkoista vaahtoa, joka puhdistettiin flash-kroma-
tografialla piidioksidigeelissä (50 g), ajoliuoksena por-
taittainen gradientti 3 % - 5 % $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, jolloin saa-
tiin otsikon mukainen yhdiste (74 mg, 25 %) valkoisena
vaahtoavana kiinteänä aineena.

10 MS (ES, positiiviset ionit) m/z 658 ($M + H$)

Analyysi $\text{C}_{38}\text{H}_{38}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4 + \text{H}_2\text{O}$:lle:

Laskettu: C, 67,54; H, 5,97; N, 6,22; F, 8,43

Havaittu: C, 67,61; H, 5,65; N, 6,18; F, 8,21.

Esimerkki 173

15 9-[4-[4-[(2-fenoksibentsoyyli)amino]-1-piperidinyy-
li]-4-oksobutyyli]-N-(2,2,2-trifluorietyyli)-9H-
fluoreeni-9-karboksamidi

Liuosta, jossa oli esimerkin 171 yhdiste (2,00 g,
3,59 mmol) 10 ml:ssa 4 N vetykloridin dioksaaniliuosta,
20 sekoitettiin kalsiumkloridi-kuivatusputken suojaamana 3
tunnin ajan. Liuos haihdutettiin 30°C :n lämpötilassa ja
tuloksena oleva kiinteä aine liuotettiin uudelleen 10
ml:aan dikloorimetaania. Puoleen tästä liuoksesta (painon
perusteella), joka oli jäädytetty -10°C :n lämpötilaan
25 argonin alla, lisättiin trietyyliamiini (0,75 ml, 5,4
mmol) ja sitten 500 mg 2-fenoksibentsoyylikloridia (2,15
mmol) 10 minuutin aikana. 1 tunnin jälkeen reaktio sammu-
tettiin kyllästetyllä natriumbikarbonaattiliuoksella ja
uutettiin kahdesti etyyliasetaatilla. Orgaaninen uutos
30 kuivattiin (Na_2SO_4) ja haihdutettiin. Puhdistus flash-kro-
matografialla piidioksidigeelissä (pylväs 5 x 15 cm, ajo-
liuos 1:9 heksaani/etyyliasetaatti) tuotti, etyyliasetaat-
ti/heksaanista jälleenkiteytyksen jälkeen, otsikon mukai-
sen yhdisteen valkoisena kiinteänä aineena, 745 mg, saanto
35 63 %, sp. $96 - 98^\circ\text{C}$.

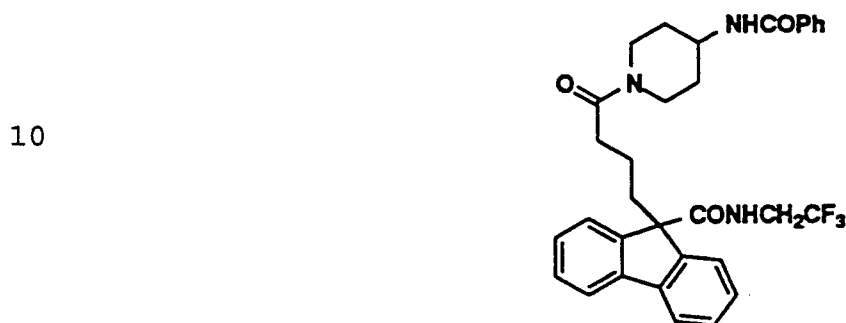
Analyysi $C_{38}H_{36}F_3N_3O_4 \cdot H_2O$:lle:

Laskettu: C, 67,74; H, 5,69; F, 8,46; N, 6,42.

Havaittu: C, 67,84; H, 5,61; F, 8,63; N, 6,00.

MS (sähkösumutus, positiiviset ionit) m/z 656,3
5 (M + H), 673,3 (M + NH₄)

Esimerkki 174



15 Liuosta, jossa oli esimerkin 171 yhdiste (2,00 g, 3,59 mmol) 10 ml:ssa 4 N vetykloridin dioksaaniliuosta, sekoitettiin, kalsiumkloridi-kuivatusputken suojaamana, 3 tunnin ajan. Liuos haihdutettiin 30 °C:n lämpötilassa ja tuloksena oleva kiinteä aine liuotettiin uudelleen 10
20 ml:aan dikloorimetaania. Puoleen tästä liuoksesta (painon perusteella), joka oli jäädytetty -10 °C:n lämpötilaan argonin alla, lisättiin trietyyliamiini (0,75 ml, 5,4 mmol) ja sitten 0,25 ml bentsoylikloridia (2,2 mmol) 10 minuutin aikana. 1 tunnin jälkeen reaktio sammutettiin
25 kyllästetyllä natriumbikarbonaattiliuoksella ja uutettiin kahdesti etyyliasetaatilla. Orgaaninen uutos kuivattiin (Na₂SO₄) ja haihdutettiin. Puhdistus flash-kromatografiolla piidioksidigeelissä (pylväs 5 x 15 cm, ajoliuos 1:9 heksaani/etyyliasetaatti) tuotti, etyyliasetaatti/heksaanista
30 jälleenkiteytyksen jälkeen, otsikon mukaisen yhdisteen valkoisena kiinteänä aineena, 725 mg, saanto 71 %, sp. 204 - 206 °C.

Analyysi $C_{32}H_{32}F_3N_3O_3$:lle:

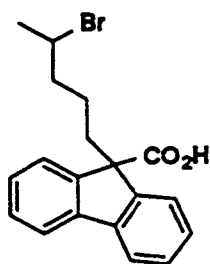
Laskettu: C, 68,19; H, 5,72; F, 10,11; N, 7,46.

35 Havaittu: C, 68,14; H, 5,73; F, 10,33; N, 7,40.

MS (sähkösumutus, negatiiviset ionit) m/z 437 ($M - CF_3CH_2NHCO$), 562 ($M - H$)

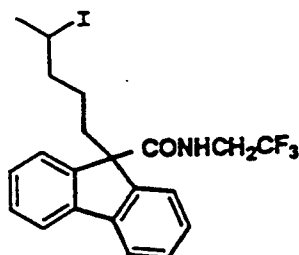
Esimerkki 175

9-[4-[4-[[1,1-dimetyylietoksi)karbonyyli]amino]-1-piperidinyyli]pentyyli]-N-(2,2,2-trifluorietyyli)-9H-fluoreeni-9-karboksamidi



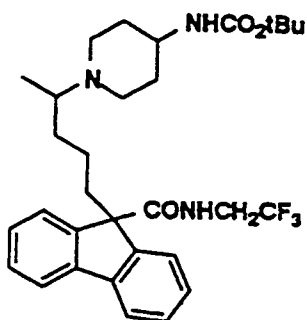
Liuokseen, jossa oli 2,50 g (11,9 mmol) 9-fluoreenikarboksyylihappoa 25 ml:ssa THF:ää argonin alla (kaasut poistettu ja kuplitettu argonilla kolme kertaa) $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$:n lämpötilassa, lisättiin 10,0 ml n-butyylilitiumia (25,0 mmol, 2,5 M heksaanissa) 10 minuutin aikana. Aluksi muodostui paksu liete, jota seurasi keltainen liuos. 40 minuutin kuluttua lisättiin 2,05 ml (15,0 mmol) 1,4-dibromipentaania. Reaktioseoksen annettiin lämmetä huoneenlämpötilaan. 60 tunnin kuluttua reaktio sammutettiin 10 % sitruunahappoliuoksella ja uutettiin kahdesti etyyliasetaattilla. Orgaaninen uutos kuivattiin ($MgSO_4$) ja haihdutettiin. Jäännöksen triturointi etyyliasetaatti/heksaanissa antoi otsikon mukaisen yhdisteen valkoisena kiinteänä aineena, 3,72 g, 87 %.

B.



Sekoituksessa olevaan liuokseen, jossa oli 1,80 g (noin 5,0 mmol) osan A yhdistettä 10 ml:ssa dikloorimetaania huoneenlämpötilassa argonin alla, lisättiin 0,65 ml oksalyylikloridia (7,5 mmol), jota seurasi DMF (100 μ l). 1 tunnin kuluttua tuloksena oleva liuos haihdutettiin alle 30 °C:n lämpötilassa ja jäännös liuotettiin sitten uudelleen 15 ml:aan dikloorimetaania. Tämä liuos lisättiin liuokseen, jossa oli 2,2,2-trifluorietyyliamiinihydrokloridi (820 mg, 6,0 mmol) ja 2,1 ml trietyyliamiinia (15 mmol) 20 ml:ssa dikloorimetaania argonin alla 0 °C:n lämpötilassa. 1 tunnin kuluttua reaktio sammutettiin 10 % sitruunahappoliuoksella ja uutettiin kahdesti etyyliasetaatilla. Uutokset yhdistettiin, kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin. Epäpuhtas tuote liuotettiin 25 ml:aan 2-butanonia, 7,7 g (52 mmol) natriumjodidia lisättiin ja reaktioseosta palautusjäähdytettiin 48 tuntia argonin alla. Liuos jäähdytettiin, haihdutettiin ja jäännös partitioitiin etyyliasetaatin ja 10 % natriumbisulfiittiliuoksen välillä. Orgaaninen uutos kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin. Puhdistus flash-kromatografialla piidioksidigeelissä (pylväs 5 x 15 cm, ajoliuos 3:7 heksaani/dikloorimetaani) tuotti otikon mukaisen yhdisteen valkoisena kiinteänä aineena, 1,42 g, saanto 58 %, sp. 102 - 106 °C.

C.



Liuos, jossa oli osan B yhdiste (1,27 g, 2,60 mmol), esimerkin 10 osan B amiini (680 mg, 3,38 mmol) ja kaliumkarbonaatti (420 mg, 3,0 mmol) 5 ml:ssa DMF:ää huoneenlämpötilassa argonin alla, kuumennettiin 50 °C:n läm-

pötilaan. 15 tunnin kuluttua reaktio sammutettiin vedellä, dekantoitettiin ja öljymäinen jäännös uutettiin kahdesti etyyliasetaatilla. Uutokset yhdistettiin, pestiin kahdesti vedellä, kerran kyllästetyllä natriumbikarbonaattiliuoksella, kuivatettiin (Na_2SO_4) ja haihdutettiin. Puhdistus flash-kromatografiolla piidioksidigeelissä (pylväs 5 x 15 cm, ajoliuos 1:99 metanoli/etyyliasetaatte) tuotti ot-sikon mukaisen yhdisteen valkoisena kiinteänä aineena, 1,20 g, 82 % saanto, sp. 58 - 60 °C.

10 Analyysi $\text{C}_{31}\text{H}_{40}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3 + 0,25 \text{H}_2\text{O}$:lle:

Laskettu: C, 66,00; H, 7,24; F, 10,18; N, 7,45.

Havaittu: C, 66,00; H, 7,14; F, 10,39; N, 7,60.

MS (sähkösumutus, positiiviset ionit) m/e 560,3
(M + H)

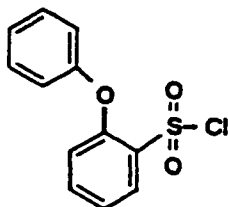
15 **Esimerkki 176**

9-[4-[4-[(2-fenoksifenyyli)sulfonyyli]amino]-1-piperidinyyli]butyyli]-N-(2,2,2-trifluorietyyli)-9H-fluoreeni-9-karboksamidin monohydrokloridi

20 Liuokseen, jossa oli 2-fenoksianiliini (5,0 g, 27,0 mmol) väkevässä suolahapossa (20 ml) ja jääetikassa (6 ml) -10 °C:n lämpötilassa, lisättiin tipoittain natriumnitriitin (2,01 g, 29,2 mmol) vesiliuos (3,5 ml) sellaisella nopeudella, että reaktiolämpötila ei ylittänyt -5 °C:n lämpötilaa. Reaktioseosta sekoitettiin -5 °C:n lämpötilassa 1 tunnin ajan. Samalla kun diatsotisaatio saatettiin loppuun, rikkidioksidia kuplitettiin jääetikan läpi (15 ml) kunnes se oli tyydyttynyt. Sitten lisättiin kuparikloridia (0,75 g) ja rikkidioksidin tuomista jatkettiin kunnes kellanvihreä suspensio muuttui sinivihreäksi (30 minuuttia). Seos jäähdytettiin sitten 10 °C:n lämpötilaan ja diatsoniumsulan sisältävä liuos lisättiin tipoittain 15 minuutin aikana. Vihreä reaktioseos lämmitettiin huoneenlämpötilaan ja sekoitettiin vielä 30 minuuttia, sitten kaadettiin jääveteen (300 ml). Etyylieetteri (200 ml) lisättiin ja orgaaninen kerros pestiin vedellä (2 x 100 ml),

kyllästetyllä natriumbikarbonaattiliuoksella (6 x 100 ml), suolavedellä (2 x 100 ml) ja kuivattiin MgSO_4 :llä. Haihdutus antoi seoksen, joka sisälsi

5



10 (2,5 g, 36 %) ruskeana öljynä. Noudattamalla esimerkin 480 menetelmää, edellä mainittu sulfonyylikloridi (2,5 g, 9,3 mmol) saatettiin reagoimaan esimerkin 36 osan D amiinin kanssa (0,62 g, 1,2 mmol), jota seurasi HCl-käsittely, jolloin saatiin otsikon mukainen yhdiste (210 mg, 26 %)

15 valkoisena kiinteänä aineena.

sp. 142 - 146 °C

MS (ES, positiiviset ionit): 678 (M + H)

Analyysi $\text{C}_{37}\text{H}_{39}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{SO}_4 + 0,4 \text{ H}_2\text{O}$:lle:

Laskettu: C, 61,60; H, 5,56; N, 5,82; Cl, 4,91; S, 4,44;

20 F, 7,90.

Havaittu: C, 61,67; H, 5,55; N, 5,62; Cl, 4,66; S, 4,31; F, 7,95.

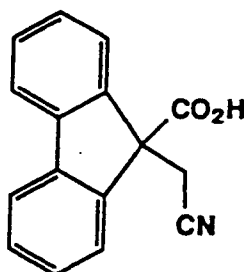
Esimerkki 177

25

[1-[[[2-[9-[[2,2,2-trifluorietyyli)amino)karbonyyli]-9H-fluoren-9-yyli]etyyli]amino]karbonyyli]-4-piperidin-yyli]karbamiinihapon1,1-dimetyylietyyliesteri

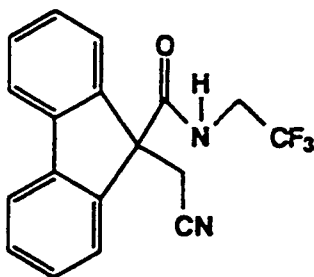
A.

30



Liuokseen, jossa oli 9-fluoreenikarboksyylihappo (10,5 g, 50 mmol) THF:ssä (500 ml) 0 °C:n lämpötilassa, lisättiin tipoittain liuos jossa oli n-butyylilitium (44 ml 2,5 M heksaaniliuosta, 110 mmol) 15 minuutin aikana argonin alla. Tummankeltaista liuosta sekoitettiin 0 °C:n lämpötilassa 30 minuuttia ja sitten klooriasetonitriili (3,8 ml, 60 mmol) lisättiin tipoittain 3 minuutin ajan. Tumman oranssia reaktioseosta sekoitettiin 0 °C:n lämpötilassa 10 minuutin ajan, lämmitettiin huoneenlämpötilaan ja sekoitettiin 3 tuntia. Reaktioseos laimennettiin H₂O:lla (250 ml) ja Et₂O:lla (250 ml) ja konsentroitiin in vacuo 300 ml:ksi. Vesi (200 ml) ja CH₂Cl₂ (500 ml) lisättiin. Seos happamoitettiin pH-arvoon 1,85 1 N HCl:llä ja uutettiin CH₂Cl₂:lla (6 x 250 ml). Yhdistetyt orgaaniset uutokset kuivattiin MgSO₄:llä, suodatettiin ja konsentroitiin in vacuo, jolloin saatiin epäpuhtas kiinteä otsikon mukainen yhdiste (10,45 g, 76,7 %).

B.



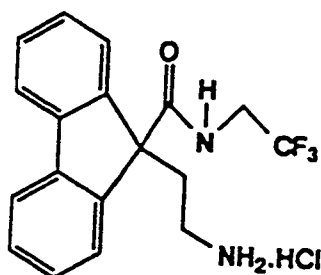
Liuokseen, jossa oli osan A yhdiste (6,7 g, 26,9 mmol, kuivattu konsentroimalla THF/tolueenilla) ja DMF (102 µl, 1,36 mmol) CH₂Cl₂:ssa (80 ml) N₂:n alla, lisättiin oksalyylikloridi (20,5 ml 2,0 M CH₂Cl₂-liuosta, 40,6 mmol). Reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 1,5 tunnin ajan ja konsentroitiin in vacuo, ja kuivattiin sitten voimakkaassa alipaineessa, jolloin saatiin epäpuhtas happokloridi. Trietyyliamiini (11,3 ml, 81,0 mmol) lisättiin suspensioon, jossa oli 2,2,2-trifluorietyyliamiinihydrokloridi (4,38 g, 32,4 mmol) CH₂Cl₂:ssa (50 ml) 0 °C:n läm-

pötilassa N_2 :n alla. Tuloksena olevaa paksua lietettä sekoitettiin $0\text{ }^{\circ}\text{C}$:n lämpötilassa 5 minuutin ajan, ja sitten liuos, jossa oli epäpuhtas happokloridi CH_2Cl_2 :ssa (30 ml), lisättiin tipoittain 5 minuutin aikana. Reaktioseosta sekoitettiin $0\text{ }^{\circ}\text{C}$:n lämpötilassa 10 minuutin ajan. Dikloori-

5 metaani (100 ml) lisättiin ja liuos pestiin 1 N HCl:llä (2 x 80 ml) ja kyllästetyllä NaHCO_3 :lla (80 ml), kuivattiin Na_2SO_4 :llä, suodatettiin ja konsentroitiin in vacuo, jolloin saatiin vaahtoava kiinteä aine, 8,3 g. Tämä materiaa-

10 li yhdistettiin toiseen erään epäpuhdasta kiinteää ainetta (4,4 g) ja yhdistetty seos puhdistettiin flash-kromatografialla piidioksidigeelissä (1200 ml), ajoliuoksena CH_2Cl_2 , jolloin saatiin otsikon mukainen yhdiste (10,5 g, 83,3 %) kiinteänä aineena.

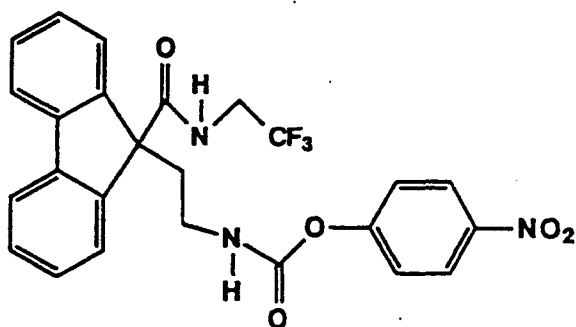
15 C.



Liuosta, jossa oli osan B yhdiste (4,5 g, 13,6 mmol) absoluuttinen etanoli (400 ml)/ CHCl_3 :ssa (7 ml), hydrattiin 50 psi:n paineessa (344,4 kPa) 10-prosenttisen palladoidun hiilen kanssa (2,1 g) 3 päivän ajan. Kataly-

25 saattori poistettiin suodattamalla nailon 66 -suodattimen läpi ja suodos konsentroitiin in vacuo, jolloin saatiin epäpuhtas kiinteä otsikon mukainen yhdiste (4,8 g).

30 D.



Liuokseen, jossa oli epäpuhtas osan C mukainen yhdiste (4,0 g) THF:ssä (80 ml) ja pyridiini (3,5 ml, 43,4 mmol) huoneenlämpötilassa, lisättiin 4-nitrofenyyliklooriformiaatin (1,46 g, 7,22 mmol) THF-liuos (25 ml). Seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa yli yön, konsentroitiin in vacuo THF:n poistamiseksi ja laimennettiin EtOAc:llä (700 ml). EtOAc pestiin 5 % NaHCO₃:lla (4 x 50 ml), H₂O:lla (4 x 50 ml), 0,2 N HCl:llä (5 x 50 ml), H₂O:lla (2 x 40 ml) ja suolavedellä (40 ml) ja kuivattiin sitten Na₂SO₄:llä.

Haihdotus tuotti 3,1 g vaahtoa, joka puhdistettiin flash-kromatografialla piidioksidigeelissä (500 ml), ajoliuoksena EtOAc/heksaani (20:80 - 35:75), jolloin saatiin otsikon mukainen yhdiste (1,59 g, 41,6 %) vaaleankeltaisena kiinteänä aineena (sp. 138 - 140 °C).

E. [1-[[[2-[9-[[[(2,2,2-trifluorietyyli)amino]karbonyyli]-9H-fluoren-9-yyli]etyyli]amino]karbonyyli]-4-piperidin-yyli]karbamiinihapon1,1-dimetyylietyyliesteri

Liuokseen, jossa oli osan D yhdiste (1,59 g, 3,18 mmol) CH₂Cl₂:ssa (30 ml) N₂:n alla, lisättiin esimerkin 10 osan B esterin (1,27 g, 6,36 mmol) CH₂Cl₂-liuos (20 ml), jota seurasi 4-dimetyyliaminopyridiini (56 mg, 0,46 mmol). Yli yön huoneenlämpötilassa sekoittamisen jälkeen reaktioseos laimennettiin CH₂Cl₂:ssa (50 ml), pestiin 0,1 N NaOH:lla (3 x 40 ml), H₂O:lla (2 x 40 ml), 1 % KHSO₄:llä (2 x 40 ml), H₂O:lla (40 ml), 5 % NaHCO₃:lla (2 x 40 ml), H₂O:lla (40 ml) ja suolavedellä (40 ml) ja kuivattiin sitten Na₂SO₄:llä. CH₂Cl₂:n haihdutus tuotti 1,8 g vaahtoa, joka puhdistettiin flash-kromatografiassa piidioksidigeelissä (100 ml), ajoliuoksena EtOAc/heksaani (60:40 - 100:0), jolloin saatiin otsikon mukainen yhdiste (1,43 g, 80,1 %) valkoisena kiinteänä aineena. sp. 77 - 80 °C.

MS (ESI, positiiviset ionit) m/z 561 (M + H), 1121 (2M + H); (-ioni) 559 (M - H).

Analyysi $C_{29}H_{35}N_4O_4F_3$ + $0,15CH_2Cl_2$ +
 $0,4CH_3CO_2C_2H_5$:lle:

Laskettu: C, 60,69; H, 6,38; N, 9,21; F, 9,36

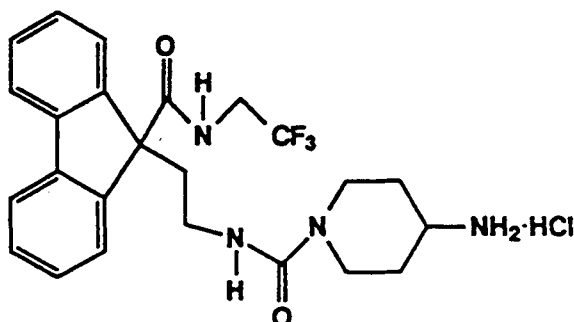
Havaittu: C, 60,83; H, 6,36; N, 9,29; F, 9,61.

5 **Esimerkki 178**

9-[2-[[[4-(bentsoyyliamino)-1-piperidinyyli]karbo-
nyyli]-amino]etyyli]-N-(2,2,2-trifluorietyyli)-9H-
fluoreeni-9-karboksamidi

A.

10



15

Liuokseen, jossa oli esimerkin 177 yhdiste (1,1 g,
1,97 mmol) THF:ssä (4 ml), lisättiin 4 N HCl dioksaanissa
(9 ml, 36,4 mmol). Reaktioseosta sekoitettiin huoneenläm-
pötilassa 3 tuntia ja konsentroitiin in vacuo ja sitten
dioksaanista (3 x 10 ml), jolloin saatiin epäpuhdas otsi-
kon mukainen yhdiste (1,46 g) valkoisena vaahtoavana kiin-
teänä aineena.

20

B. 9-[2-[[[4-(bentsoyyliamino)-1-piperidinyyli]kar-
bonyyli]amino]etyyli]-N-(2,2,2-trifluorietyyli)-
9H-fluoreeni-9-karboksamidi

25

Liuokseen, jossa oli epäpuhdas osan A yhdiste
(730 mg, 0,98 mmol) ja trietyyliamiini (615 μ l, 4,41 mmol)
 CH_2Cl_2 :ssa (10 ml) 0 °C:n lämpötilassa, lisättiin tipoit-
tain bentsoyylidikloridi (172 μ l, 1,47 mmol). Reaktioseosta
sekoitettiin 0 °C:n lämpötilassa 30 minuuttia ja laimen-
nettiin CH_2Cl_2 :lla (30 ml). Liuos pestiin 0,1 N NaOH:lla
(2 x 40 ml), H_2O :lla (40 ml), 0,2 N HCl:llä (2 x 40 ml),
 H_2O :lla (40 ml) ja suolavedellä (40 ml), kuivattiin sitten
 $MgSO_4$:llä ja konsentroitiin valkoiseksi kiinteäksi aineeksi

30

35

(1,6 g). Tämän kiinteän aineen puhdistus piidioksidigee-
lissä (100 ml), ajoliuoksena 5 % metanoli dikloorimetaa-
nissa, tuotti otsikon mukaisen yhdisteen (427 mg, 77,2 %)
valkoisena kiinteänä aineena.

5 sp. 220 - 222 °C.

MS (ESI, positiiviset ionit) m/z 565 (M + H), 582
(M + NH₄); (- ioni) 563 (M - H).

Analyysi C₃₁H₃₁N₄O₃F₃:lle:

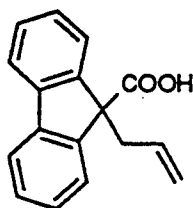
Laskettu: C, 65,95; H, 5,53; N, 9,92; F, 10,09.

10 Havaittu: C, 65,80; H, 5,41; N, 9,84; F, 9,98.

Esimerkki 179

4-[[[(1,1-dimetyylietoksi)karbonyyli]amino]-1-pipe-
ridiinikarboksyylihapon 2-[9-[[[(2,2,2-trifluori-
etyyli)amino]karbonyyli]-9H-fluoren-9-yyli]etyyli-
15 esteri

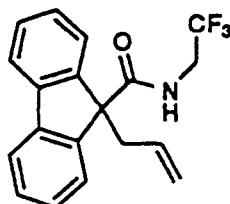
A.



20 Sekoitettavaan liuokseen, jossa oli 8,41 g (40
mmol) 9-fluoreenikarboksyylihappoa 400 ml:ssa kuivaa
THF:ää 0 °C:n lämpötilassa argonin alla, lisättiin 15 mi-
25 nuutin aikana 35,2 ml 2,5 M n-butyylilitiumia heksaanissa
(88 mmol). Reaktioseosta sekoitettiin 0 °C:n lämpötilassa
30 minuutin ajan ja sitten 4,2 ml (48,5 mmol) allyylibro-
midia lisättiin 15 minuutin aikana. Reaktioseosta sekoi-
tettiin 0 °C:n lämpötilassa 15 minuutin ajan ja huoneen-
30 lämpötilassa 1 tunnin ajan ja sammutettiin sitten lisää-
mällä vettä (80 ml). THF poistettiin in vacuo ja vesiseos
uutettiin eetterillä (2 x 100 ml). Vesikerroksen päälle
pantiin CH₂Cl₂ (150 ml) ja happamoitettiin sitten 1 N
HCl:llä (pH < 2). Uttamisen jälkeen vesikerros uutettiin
35 vielä CH₂Cl₂:lla (2 x 100 ml) ja yhdistetyt CH₂Cl₂-uutokset

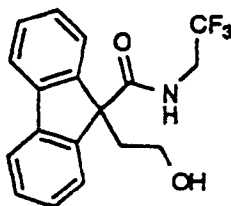
pestiin vedellä, kuivattiin (MgSO_4) ja konsentroitiin, jolloin saatiin 9,41 g (94 %) otsikon mukaista yhdistettä amorfisena kiinteänä aineena.

B.



Osan A yhdiste (9,30 g) kuivattiin konsentroimalla in vacuo kuivan THF:n ja kuivan tolueenin seoksesta (2 x). Sekoituksessa olevaan liuokseen, jossa oli tämä happo 100 ml:ssa kuivaa CH_2Cl_2 :ta ja 143 ml:ssa DMF:ää typen alla, lisättiin varovasti 28 ml 2,0 M oksalyylikloridia CH_2Cl_2 :ssa (55,8 mmol). Reaktioseosta sekoitettiin huoneen-
lämpötilassa 1,5 tunnin ajan ja konsentroitiin in vacuo ja sitten kuivattiin 0,5 mm:n paineessa 1 tunnin ajan, jolloin saatiin osan A hapon epäpuhtas happokloridi. Trietyyliamiini (15,6 ml, 112 mmol) lisättiin sekoituksessa olevaan suspensioon, jossa oli 6,04 g (44,6 mmol) 2,2,2-trifluorietyyliamiinihydrokloridia 75 ml:ssa kuivaa CH_2Cl_2 :ta 0 °C:n lämpötilassa argonin alla. Lietettä sekoitettiin 0 °C:n lämpötilassa 10 minuutin ajan ja sitten epäpuhtaan happokloridin liuos 35 ml:ssa CH_2Cl_2 :ta lisättiin 10 minuutin aikana, niin että sisäinen lämpötila pidettiin alle 12 °C:eessa. Reaktioseosta sekoitettiin 0 °C:n lämpötilassa 15 minuutin ajan ja huoneenlämpötilassa 1 tunnin ajan ja laimennettiin sitten 150 ml:lla CH_2Cl_2 :ta. CH_2Cl_2 pestiin 1 N HCl:llä (2 x 75 ml), vedellä (180 ml), 5 % NaHCO_3 :lla (120 ml) ja vedellä (2 x 180 ml), kuivattiin (Na_2SO_4) ja konsentroitiin tähteksi (12,67 g). Tämän tähteen kromatografia 500 g:lla piidioksidigeeliä tuotti 10,74 g (87 %) otsikon mukaista yhdistettä amorfisena kiinteänä valkoisena aineena, sp. 84 - 86 °C.

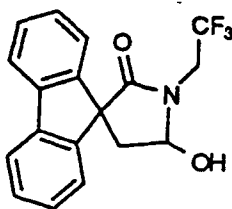
C.



5

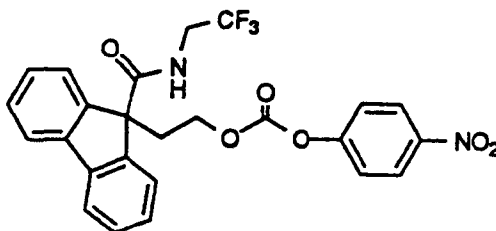
Otsoni (hapessa) vietiin sekoituksessa olevan liuoksen läpi, jossa oli 5,30 g osan B yhdistettä 80 ml:ssa kuivaa CH_3OH :ta, $-55\text{ }^\circ\text{C}$:n lämpötilassa 1 tunnin aikana. Typpeä kuplitettiin reaktioseoksen läpi 10 minuutin ajan $-55\text{ }^\circ\text{C}$:n lämpötilassa ja sitten reaktioseos lämmitettiin $-30\text{ }^\circ\text{C}$:n lämpötilaan. Liuos, jossa oli NaBH_4 (908 mg, 24 mmol) 20 ml:ssa 50 % CH_3OH :n vesiliuosta, jäähdytetty $0\text{ }^\circ\text{C}$:n lämpötilaan, lisättiin ja reaktiota sekoitettiin $-30\text{ }^\circ\text{C}$:n lämpötilassa 70 minuutin aikana. Jäähdytyschaude poistettiin, pH säädettiin arvoon < 2 (3 N HCl) ja reaktioseos konsentroitiin CH_3OH :n poistamiseksi. Jäännös partitioitiin EtOAc:n ja veden välillä, ja EtOAc pestiin vedellä (4 x), kuivattiin (Na_2SO_4) ja konsentroitiin jäännökseksi (6,67 g). Tämän jäännöksen kromatografia 475 g:lla piidioksidigeeliä, ajoliuoksena heksaani-EtOAc (6:4) ja sitten heksaani-EtOAc (1:1), tuotti 2,77 g (49 %) otsikon mukaista yhdistettä amorfisena kiinteänä aineena. Aikaisempi eluutiofraktio tuotti 1,97 g yhdistettä

25



30

D.



35

4-nitrofenyyliklooriformiaatti (1,2g, 6 mmol) lisättiin sekoituksessa olevaan liuokseen, jossa oli 1,34 g (4 mmol) osan C yhdistettä ja 0,97 ml (12 mmol) kuivaa pyridiiniä 15 ml:ssa kuivaa CH_2Cl_2 :ta huoneenlämpötilassa argonin alla. Reaktioseosta sekoitettiin 20 minuuttia huoneenlämpötilassa ja laimennettiin sitten CH_2Cl_2 :lla. CH_2Cl_2 -liuos pestiin 5 % NaHCO_3 :lla (4 kertaa), vedellä, laimealla HCl :llä (2 kertaa) ja vedellä (3 kertaa), kuivattiin (Na_2SO_4) ja konsentroitiin, jolloin saatiin epäpuhtas otsikon mukainen yhdiste vaahtoavan tähteen muodossa (2,30 g).

E. 4-[[[(1,1-dimetyylietoksi)karbonyyli]amino]-1-piperidiinikarboksyylihapon 2-[9-[[[(2,2,2-trifluorietyyli)amino]karbonyyli]-9H-fluoren-9-yyli]etyyli]esteri

4-Boc-aminopiperidiini (1,58 g, 7,90 mmol) lisättiin sekoituksessa olevaan liuokseen, jossa oli 2,29 g edellä mainittua osan D yhdisteen valmistetta 30 ml:ssa kuivaa CH_2Cl_2 :ta huoneenlämpötilassa argonin alla. Reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 2 tunnin ajan ja laimennettiin sitten CH_2Cl_2 :lla. CH_2Cl_2 -liuos pestiin laimealla NaOH :lla (2 kertaa), vedellä (2 kertaa), laimealla KHSO_4 :llä (2 kertaa) ja vedellä (3 kertaa), kuivattiin (Na_2SO_4) ja konsentroitiin, jolloin saatiin 2,63 g öljymäistä jäännöstä. Tämän tähteen kromatografia 230 g:lla piidioksidigeeliä, ajoliuoksena heksaani-EtOAc (6:4) ja tätä seuraava kiteytys EtOAc-heksaanista tuotti 2,07 g (94 %) otsikon mukaista yhdistettä valkoisena kiinteänä aineena, jonka sulamispiste oli 120 - 122 °C.

Analyysi $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5 + 0,5 \text{CH}_3\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$:lle:

Laskettu: C, 61,48; H, 6,32; N, 6,94; F, 9,41

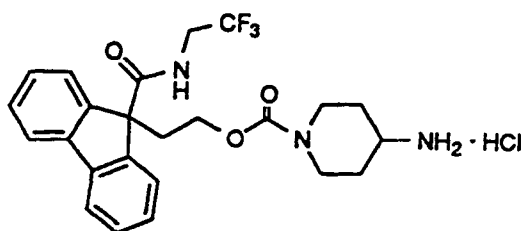
Havaittu: C, 61,25; H, 6,39; N, 6,85; F, 9,42.

MS (ESI- NH_3 , positiiviset ionit) 562 (M + H), 579 (M + NH_4); (-ionit) 560.

Esimerkki 180

4-[(2-fenoksibentsoyyli)amino]-1-piperidiinikarboksylihapon 2-[9-[(2,2,2-trifluorietyyli)amino]karbonyyli]-9H-fluoren-9-yyli]etyyliesteri

5 A.

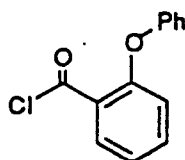


10

Liuokseen, jossa oli 898 mg (1,6 mmol) esimerkin 179 yhdistettä 3 ml:ssa kuivaa THF:ää argonin alla huoneenlämpötilassa, lisättiin 6 ml 4 N HCl:ää dioksaanissa (24 mmol). Reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 2 tunnin ajan ja varastoitiin sitten yli yön 5 °C:n lämpötilassa. Reaktioseos konsentroitiin in vacuo ja konsentroitiin sitten kuivasta dioksaanista (2 x 5 ml) ja kuivatettiin sitten 0,5 mm:n paineessa 2 tuntia, jolloin saatiin epäpuhtas otsikon mukainen yhdiste amorfisena tähteenä.

15

20 B.



25

428 mg:aan (2,0 mmol) 2-fenoksibentsoehappoa ja 10 µl:aan DMF:ää 4 ml:ssa kuivaa CH₂Cl₂:ta 0 °C:n lämpötilassa typen alla lisättiin 1,5 ml 2,0 M oksalylikloridia CH₂Cl₂:ssa (3,0 mmol). Reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 1,5 tuntia ja konsentroitiin in vacuo ja kuivatettiin sitten 0,5 mm:n paineessa 1 tunti, jolloin saatiin epäpuhtas happokloridi vaaleankeltaisena öljynä. Tämä öljy liuotettiin 3,2 ml:aan CH₂Cl₂:ta.

30

**C. 4-[(2-fenoksibentsoyyli)amino]-1-piperidiinikar-
boksyylihapon 2-[9-[[(2,2,2-trifluorietyyli)amino]-
karbonyyli]-9H-fluoren-9-yyli]etyyliesteri**

Sekoituksessa olevaan liuokseen, jossa oli puolet
5 edellä mainitusta osan A yhdisteen epäpuhtaasta valmis-
teesta (noin 0,8 mmol) 4 ml:ssa kuivaa CH_2Cl_2 :ta 0 °C:n
lämpötilassa argonin alla, lisättiin 0,46 ml (4 mmol) tri-
etyyliamiinia. Liuosta sekoitettiin 0 °C:n lämpötilassa 5
minuuttia ja sitten lisättiin 2,0 ml:n erä edellä mainit-
10 tua liuosta, jossa oli osan B yhdiste 3,2 ml:ssa CH_2Cl_2 :ta
(noin 1,2 mmol epäpuhdasta osan B yhdistettä). Reaktio-
seosta sekoitettiin 0 °C:n lämpötilassa 2,5 tuntia ja lai-
mennettiin sitten CH_2Cl_2 :lla. CH_2Cl_2 pestiin laimealla
NaOH:lla (2 kertaa), vedellä (2 kertaa), laimealla HCl:llä
15 (2 kertaa) ja vedellä (3 kertaa), kuivattiin (Na_2SO_4) ja
konsentroitiin paksuksi öljyksi (577 mg). Tämän öljyn kro-
matografia piidioksidigeelissä (45 g), ajoliuoksena hek-
saani-EtOAc (1:1) tuotti 414 mg otsikon mukaista yhdistet-
tä (79 %) vaahtona, jonka sulamispiste oli 68 - 73 °C.

20 Analyysi $\text{C}_{37}\text{H}_{34}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5$ + 0,2 $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$:lle:

Laskettu: C, 67,23; H, 5,31; N, 6,22; F, 8,44

Havaittu: C, 67,04; H, 5,20; N, 6,18; F, 8,70.

MS (ESI- NH_3 , positiiviset ionit) 658 (M + H), 675
(M + NH_4).

25 **Esimerkki 181**

**9-[4-[4-[(2-fenoksibentsoyyli)amino]-1-piperidinyy-
li]pentyyli]-N-(2,2,2-trifluorietyyli)-9H-fluoree-
ni-9-karboksamidin monohydrokloridi**

Liuosta, jossa oli esimerkin 175 yhdiste (1,25 g,
30 2,23 mmol) 10 ml:ssa 4 N vetykloridia dioksaanissa, sekoi-
tettiin, kalsiumkloridi-kuivatusputken suojaamana, 3 tun-
nin ajan. Liuos haihdutettiin 30 °C:n lämpötilassa ja tu-
loksena oleva kiinteä aine liuotettiin uudelleen 20,0 ko-
konaistilavuuteen dikloorimetaanilla. 10,0 ml:aan tätä
35 sekoitettavaa liuosta (noin 1,12 mmol), joka oli jäähdy-

tetty -10 °C:n lämpötilaan argonin alla, lisättiin tri-
 etyyliamiini (0,4 ml, 2,9 mmol) ja sitten 2-fenoksibentso-
 yylikloridin (320 mg, 1,38 mmol) liuos 10 ml:ssa dikloori-
 metaania 10 minuutin aikana. 1 tunnin jälkeen reaktio sam-
 mutettiin kyllästetyllä natriumbikarbonaattiliuoksella ja
 uutettiin kahdesti etyyliasetaatilla. Orgaaninen uutos
 kuivattiin (Na₂SO₄) ja haihdutettiin. Puhdistus flash-kro-
 matografialla (pylväs 5 x 20 cm, ajoliuos etyyliasetaatti)
 tuotti värittömän öljyn, 603 mg, 77 %. Tämä öljy liuotet-
 tiin 5 ml:aan etyyliasetaattia ja sitten 0,25 ml 4 N
 HCl:ää dioksaanissa lisättiin. Eetteriä lisättiin kunnes
 muodostui kumimainen sakka. Dekantointi ja kuivatus in
vacuo tuotti otsikon mukaisen yhdisteen valkoisena kiin-
 teänä aineena, 650 mg, sp. 136 - 138 °C.

Analyyysi C₃₉H₄₀F₅N₃O₃ + HCl + H₂O:lle:

Laskettu: C, 65,95; H, 6,10; Cl, 4,99; F, 8,02; N, 5,92

Havaittu: C, 65,87; H, 6,08; Cl, 5,13; F, 7,96; N, 5,92.

MS (sähkösumutus, positiiviset ionit) m/e 654 (M +
 H).

Esimerkit 182 - 187

Seuraavat lisäyhdisteet valmistettiin noudattamalla
 tässä edellä ja valmistusesimerkeissä esitettyjä menetel-
 miä.

Esimerkki 182

9-[2-[[[4-[(2-fenoksibentsoyyli)amino]-1-piperidi-
 nyyli]karbonyyli]amino]etyyli]-N-(2,2,2-trifluori-
 etyyli)-9H-fluoreeni-9-karboksamidi

MS (ESI, + ioni): 657 (M + H)

Analyyysi C₃₇H₃₅N₄O₄F₃ + 0,2 CH₂Cl₂ + 0,1

CH₃CO₂C₂H₅:lle:

Laskettu: C, 66,17; H, 5,35; N, 8,21; F, 8,35

Havaittu: C, 66,14; H, 5,29; N, 8,13; F, 8,47.

sp. 84 - 87 °C.

Esimerkki 183

4-(bentsoyyliamino)-1-piperidiinikarboksyyliahapon
2-[9-[[(2,2,2-trifluorietyyli) amino] karbonyyli]-
9H-fluoren-9-yyli]etyyliesteri

5 MS (ESI-NH₃, positiiviset ionit): 566 (M + H)

Analyysi C₃₁H₃₀F₃N₃O₄ + 0,2 CH₃CO₂C₂H₅ + 0,25

H₂O:lle:

Laskettu: C, 64,99; H, 5,51; N, 7,04; F, 9,70

Havaittu: C, 64,77; H, 5,45; N, 7,15; F, 10,10.

10 sp. 75 - 85 °C.

Esimerkki 184

9-[4-[4-(bentsoyyliamino)-1-piperidinyyli]pentyy-
li]-N-(2,2,2-trifluorietyyli)-9H-fluoreeni-9-kar-
boksamidin monohydrokloridi

15 MS (sähkösumutus, positiiviset ionit): m/z 564 (M +
H)

Analyysi C₃₃H₃₆F₃N₃O₂ + HCl + H₂O:lle:

Laskettu: C, 64,12; H, 6,36; Cl, 5,74; F, 9,22; N, 6,80

Havaittu: C, 64,17; H, 6,27; Cl, 5,65; F, 9,65; N, 6,60

20 sp. 130 - 132 °C.

Esimerkki 185

9-[4-[4-[[(1,1-dimetyylietoksi) karbonyyli] amino]-
1-piperidinyyli]butyyli]-N-(2,2,2-trifluorietyyli)-
9H-tioksanteeni-9-karboksamidi

25 sp. 76 - 79 °C.

MS (ES, positiiviset ionit, NH₃) m/z 578 (M + H).

Esimerkki 186

9-[4-[4-(bentsoyyliamino)-1-piperidinyyli]butyyli]-
N-(2,2,2-trifluorietyyli)-9H-tioksanteeni-9-kar-
boksamidi

30 sp. 167 - 169 °C.

MS (ES, positiiviset ionit, NH₃) m/z 582 (M + H).

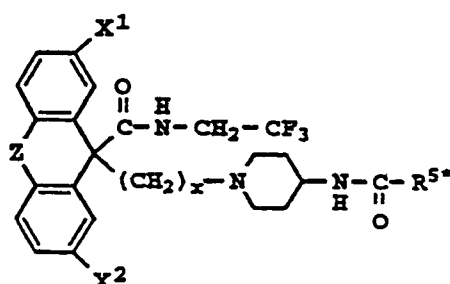
Esimerkki 187

9-[4-[4-[(2-fenoksifenyyli)karbonyyli]amino]-1-piperidinyyli]butyyli]-N-(2,2,2-trifluorietyyli)-9H-tioksanteeni-9-karboksamidi

sp. 164 - 166 °C.

MS (ES, positiiviset ionit, NH_3) m/z 674 ($M + H$).

Tämän keksinnön mukaisesti tarjotaan toinen sellaisten edullisten yhdisteiden luokka, jotka ovat MTP:n inhibiittoreita ja joilla on rakenne I*



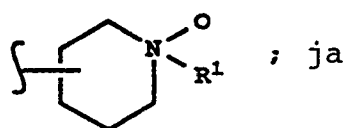
jossa Z on sidos, O tai S;

X^1 tai X^2 ovat toisistaan riippumatta H tai halogeeni, edullisesti F;

x on kokonaisluku välillä 2 - 6, edullisesti 3 - 5, ja $(\text{CH}_2)_x$ voi olla mahdollisesti substituoitu 1:llä, 2:lla tai 3:lla substituentilla, jotka ovat samoja tai erilaisia ja ovat alkyyli tai halogeeni, ja

R^{5*} on heteroaryyli, aryyli, heterosykloalkyyli tai sykloalkyyli, kukin R^{5*} -ryhmä on mahdollisesti substituoitu 1:llä, 2:lla, 3:lla tai 4:llä substituentilla, jotka voivat olla samoja tai erilaisia, kuten tästedes määritellään, ja

mukaan lukien kaavan I mukaisen yhdisteen piperidiini-N-oksidit, se on:

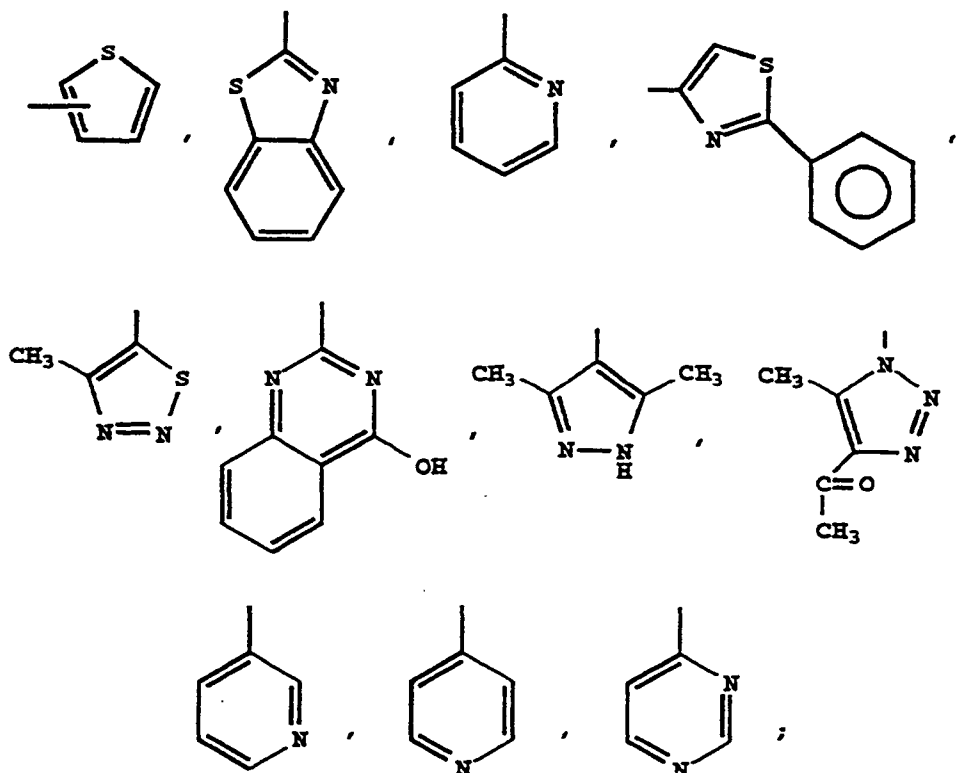


mukaan lukien näiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat, kuten alkalimetallisuolat, kuten litium-, natrium- tai kaliumsuolat, maa-alkalimetallisuolat kuten kalsium- tai magnesiumsuolat, samoin kuin sinkki tai alumiini ja muut kationit kuten ammonium, koliini, dietanoliamiini, etyleenidiamiini, t-butyylimiamiini, t-oktyylimiamiini, dehydroabietyylimiamiini, samoin kuin farmaseuttisesti hyväksyttävät anionit kuten kloridi, bromidi, jodidi, tartraatti, asetaatti, metaanisulfonaatti, maleaatti, sukkinaatti, glutaraatti, ja sellaisten luonnossa esiintyvien aminohappojen suolat kuten arginiini, lysiini, alaniini ja vastaavat, ja näiden esilääke-esterit.

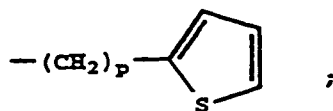
R^{5*} -ryhmä voi olla substituoitu 1:llä, 2:lla, 3:lla tai 4:llä substituentilla, mukaan lukien

1) halogeeni, kuten Cl, F, CF_3 tai I,

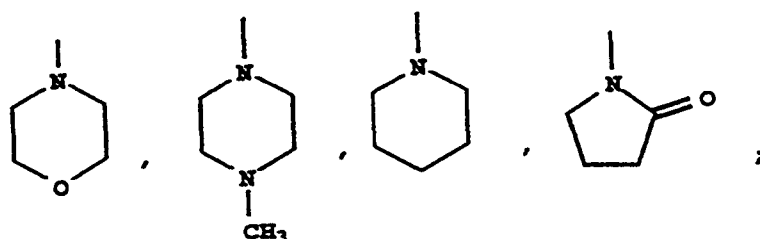
2) heteroaryyli, mukaan lukien monosykliset tai bisykliset rengasjärjestelmät, jotka käsittävät 1, 2 tai 3 heteroatomia, jotka ovat S, N ja/tai O, ja joka käsittää 2 - 10 hiiltä renkaassa tai rengasjärjestelmässä, kuten



3) heteroaryylialkyyli jossa heteroaryyli on edellä olevan määritelmän mukainen kuten

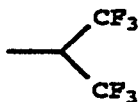


4) sykloheteroaryyli joka käsittää 1, 2 tai 3 heteroatomia, jotka ovat N, S tai O monosyklisessä tai bisyklisessä rengasjärjestelmässä kuten



5) alkyyli,

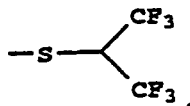
6) aryyli kuten fenyyli, fenyyli joka on substituoitu a) halogeenilla, b) alkyyllillä, c) CF_3O :lla, d) alkoksilla, e)



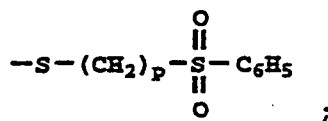
(f) CF_3 :lla, tai g) fenyyllillä,

7) alkyyliamino kuten $-\text{N}(\text{CH}_2)_p\text{CF}_3-$;

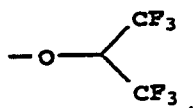
8) alkyyli(aryyli)amino kuten $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}_6\text{H}_5$;



9) alkyylylitio kuten $-\text{S}-(\text{CH}_2)_p\text{CF}_3$,



-S-alkyyli,

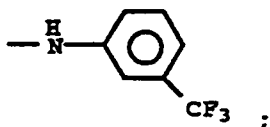


10) alkoksi kuten $-O-(CH_2)_p-CF_3$, OCH_3 ;

11) sykloalkyyli kuten sykloheksyyli;

12) aryylioksi kuten $-O-C_6H_5$, $-O-C_6H_4-Cl$;

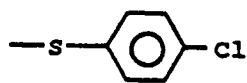
5



13) amino;

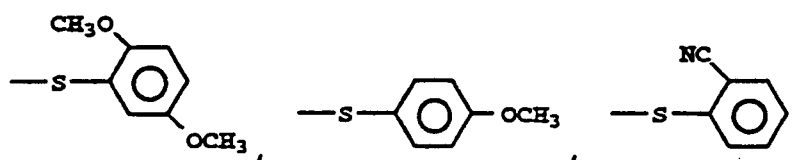
14) aryyliamino kuten

10



15) aryyliitio kuten

15



16) asyyli kuten a) alkanoyyli, kuten $-C(=O)CH_3$,

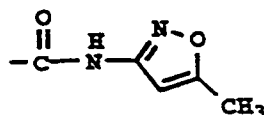
20

b) alkoksikarbonyyli, kuten $-C(=O)O-CF_3$,

c) aroyyli kuten $-C(=O)-C_6H_5$, $-C(=O)-C_6H_4-F$

25

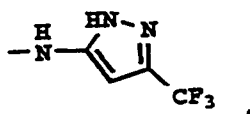
d) heteroaryyliaminokarbonyyli, kuten $-C(=O)-NH-CH_2-C_4H_3O$,



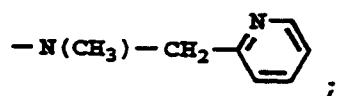
30

e) aryylialkoksiokarbonyyli, kuten $-C(=O)O-CH_2C_6H_5$

17) aryyliitioalkyyli, kuten $-CH_2-S-C_6H_5$;

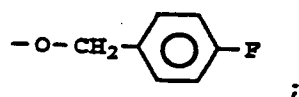


18) heteroaryyliamino, kuten



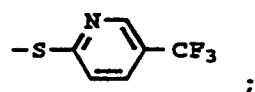
5

19) aryylialkyylioksi, kuten



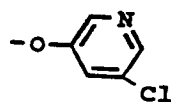
20) heteroaryylitio, kuten

10



21) heteroaryylioksi, kuten

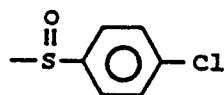
15



ja

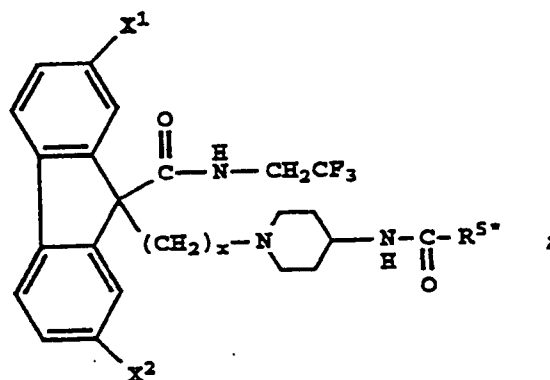
22) aryyliisulfinyyli, kuten

20

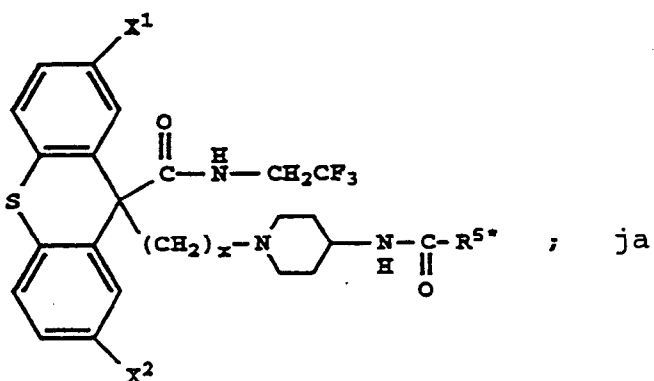


Niinpä keksinnön mukaiset yhdisteet, joilla on kaava I*, käsittävät yhdisteet joilla on rakenne

25

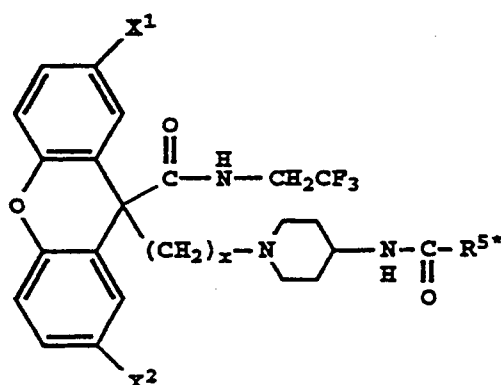
I^{a*}

30

I^{b*}

35

ja

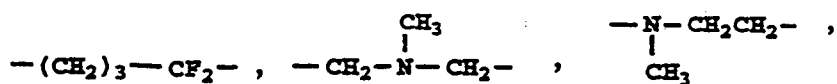
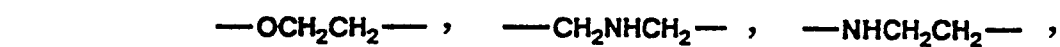
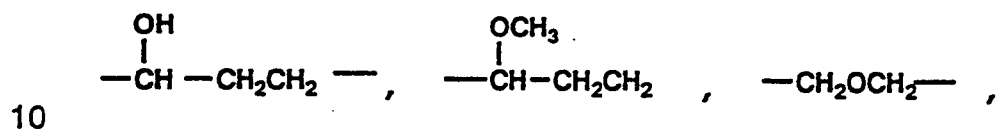
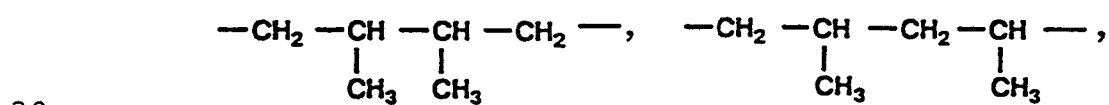
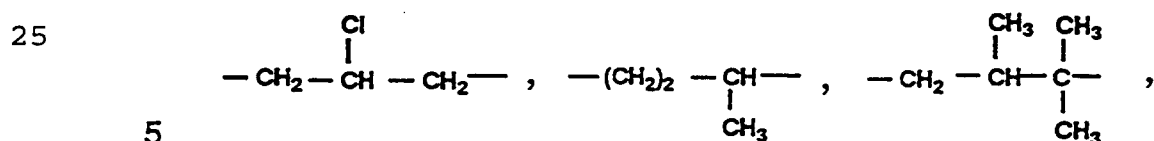
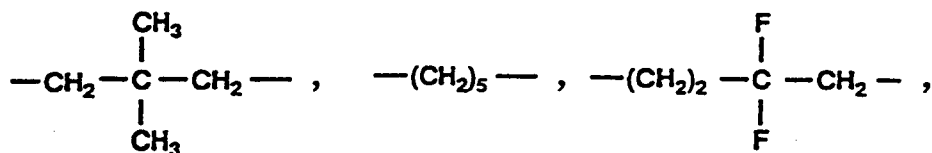
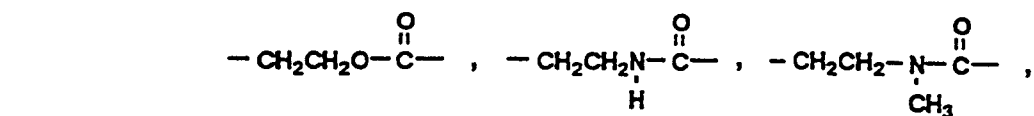
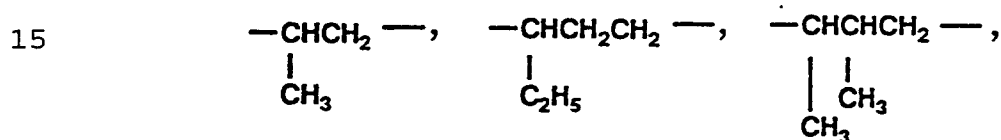
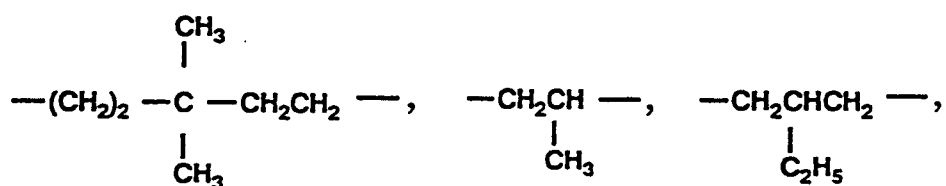
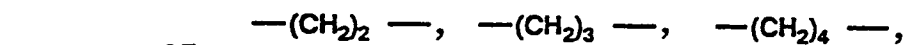
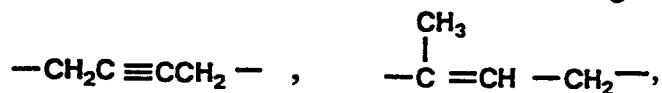
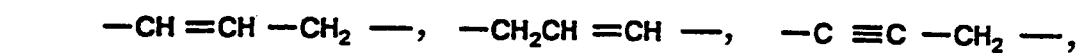
I^{c*}

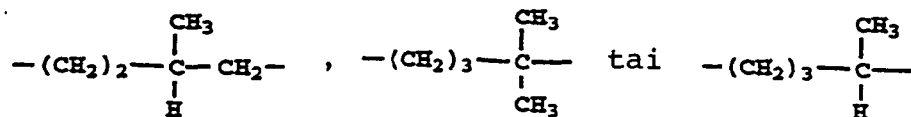
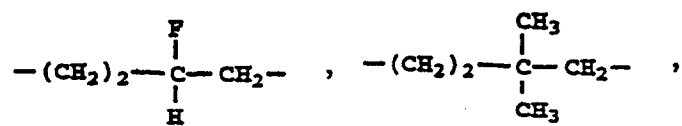
Lisäksi tämän keksinnön mukaisesti tarjotaan sellainen menetelmä, jolla voidaan estää, inhiboida tai hoitaa ateroskleroosia, haimatulehdusta tai liikalihavuutta, jolle menetelmälle on tunnusmerkillistä että kaavan I^{*} mukainen yhdiste, kuten tässä edellä on määriteltä, annetaan määränä joka laskee mikrosomaalisen triglyseridin siirtäjäproteiinin aktiivisuutta.

Lisäksi tämän keksinnön mukaisesti tarjotaan sellainen menetelmä, jolla voidaan laskea seerumin lipiditasoja, kolesterolia ja/tai triglyseridejä, tai inhiboida ja/tai hoitaa hyperlipemiaa, hyperlipidemiaa, hyperlipoproteinemiaa, hyperkolesterolemiaa ja/tai hypertriglyseridemiaa, jolle on tunnusmerkillistä että kaavan I^{*} mukainen yhdiste, kuten tässä edellä on määriteltä, annetaan sellaisena määränä joka laskee mikrosomaalisen triglyseridin siirtäjäproteiinin aktiivisuutta.

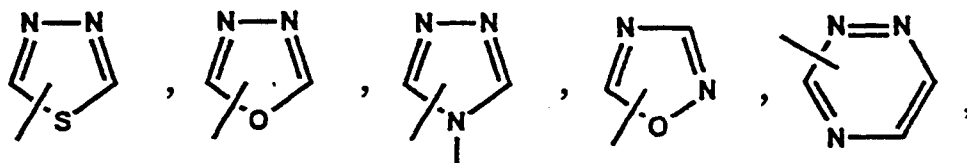
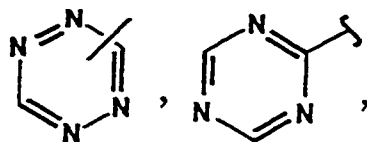
Soveliaat $(\text{CH}_2)_x$ -ryhmät (olivat x on 2 - 6, edullisesti 3 - 5) (jotka voivat käsittää alkyleeni-, alkenyleeni- tai alkynyleeniryhmiä) tässä määriteltäinä voivat mahdollisesti sisältää 1, 2 tai 3 alkyylia tai halogeenia ja lisäksi niissä voi olla yksi ketjun hiiliatomi korvattuna happiatomilla, N-H:lla, N-alkyyllillä tai N-aryyllillä.

Esimerkkeihin $(\text{CH}_2)_x$ ryhmistä kuuluvat





Termi "heteroaryyli" käytettynä tässä yksinään tai osana toista ryhmää on määritelty edellä. Muita esimerkkejä "heteroaryyli"-ryhmistä esitetään jäljempänä.



ja vastaavat, ja sisältää kaikki mahdolliset N-oksidi johdannaiset.

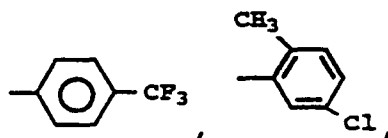
Edullisia ovat yhdisteet, joilla on kaava I*

jossa Z on sidos,

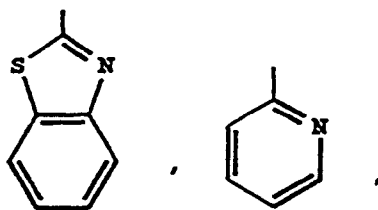
X¹ ja X² ovat H,

R^{5*} on aryyli kuten fenyyli, joka on substituoitu

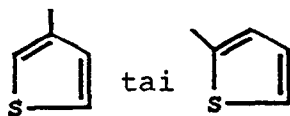
1) aryyllillä kuten fenyyllillä,



2) heteroaryyllillä kuten

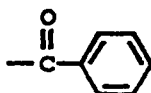


- 3) halogeenilla kuten Cl
 R^{5*} on heteroaryyli kuten



substituoitu

- 1) aroyylillä kuten



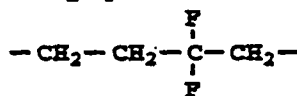
- 2) aryyliotiolla kuten



jossa R^{5*} substituentti on edullisesti asemassa,

15 joka on vieressä sen hiilen suhteen, joka on liitetty $\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}$.

$(\text{CH}_2)_x$ on $-(\text{CH}_2)_4-$ tai



20 Seuraavat esimerkit edustavat muita keksinnön mukaisia edullisia suoritusmuotoja. Kaikki lämpötilat ovat °C asteita ellei toisin osoiteta.

Huomautus: Ilmaisui "flash-kromatografia" seuraavissa esimerkeissä käytettynä viittaa kromatografiaan, joka
 25 suoritetaan EM Industries Silica Gel 60 -geelissä, mesh-luku 230-400, 10 - 20 psi:n (68,80 - 137,76 kPa) typen paineen alla.

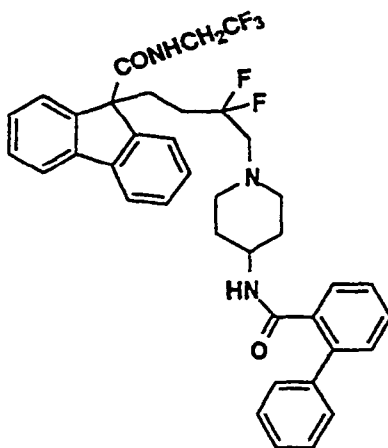
Esimerkki 1*

9-[4-[4-[[[1,1-bifenyyli]-4-yylikarboxyyli) amino]-1-piperidinyyli]-3,3-difluoributyyli]-N-(2,2,2-trifluorietyyli)-9H-fluoreeni-9-karboksamidinmono-

5

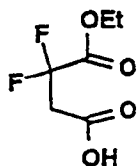
hydrokloridi

10

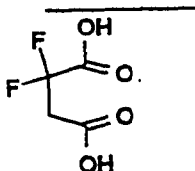


15

A.



20

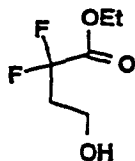


25

Seos, jossa oli (rakennekaava r. 19) (5,18 g, 33,6 mmol), asetyylikloridi (5,2 ml) ja etikkahappoanhydridi (5,2 ml), kuumennettiin 50 °C:n lämpötilaan argonin alla 1 tunnin ajan. Reaktioseos jäähdytettiin ja haihdutettiin. Jäännös liuotettiin EtOH:hon (20 ml) ja sekoitettiin huoneenlämpötilassa argonin alla. 16 tunnin jälkeen liuotin haihdutettiin, jäännös liuotettiin uudelleen Et₂O:hon ja liuos kuivattiin (Na₂SO₄) jolloin saatiin otsikon mukainen yhdiste värittömänä öljynä, 5,91 g, 97 % materiaalin talteensaanti. Yhdistettä käytettiin ilman jatkopuhdistusta.

30

B.

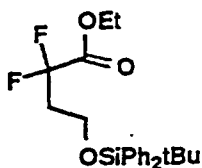


5

Sekoituksessa olevaan liuokseen, jossa oli osan A yhdiste (1,82 g, 10,0 mmol) THF:ssä (10 ml) huoneenlämpötilassa argonin alla, lisättiin liuos jossa oli boraanime-tyyllisulfidikompleksi (1,25 ml, 13,2 mmol) dikloorimetaa-
 10 nissa (14 ml). Reaktioseos asetettiin palautusjäähdytykseen. 24 tunnin kuluttua reaktioseos jäähdytettiin, meta-noli (20 ml) lisättiin ja reaktioseos asetettiin taas pa-lautusjäähdytykseen. 1 tunnin kuluttua ylimääräiset liuot-timet tislattiin ilmakehän paineessa. Jäännös tislattiin
 15 kolvista kolviin alipaineessa, jolloin saatiin otsikon mukainen yhdiste värittömänä öljynä, 1,45 g, 86 %.

C.

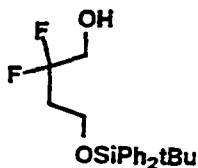
20



Sekoituksessa olevaan liuokseen, jossa oli osan B yhdiste (1,40 g, 8,33 mmol) DMF:ssä (10 ml) huoneenlämpö-
 25 tilassa argonin alla, lisättiin Ph₂tBuSiCl (2,6 ml, 9,2 mmol) ja imidatsoli (1,4 g, 21 mmol). 2 tunnin kuluttua reaktioseos sammutettiin vedellä ja uutettiin kolme kertaa eetterillä. Orgaaniset uutokset yhdistettiin, kuivattiin (Na₂SO₄) ja haihdutettiin, jolloin saatiin ruskea öljy.
 30 Puhdistus flash-kromatografiolla piidioksidigeelissä (pyl-väs 5 x 20 cm, 2:7 dikloorimetaani/heksaani) tuotti otsi-
 kon mukaisen yhdisteen värittömänä öljynä, 1,83 g, 54 %.

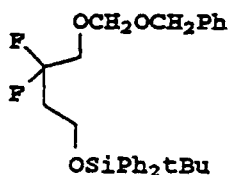
D.

35



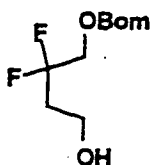
Sekoituksessa olevaan liuokseen, jossa oli osan C yhdiste (1,73 g, 4,26 mmol) THF:ssä (5 ml) huoneenlämpötilassa argonin alla, lisättiin litiumboorihydridiliuos (1,2 ml, 2,4 mmol, 2 M THF:ssä). 16 tunnin kuluttua reaktioseos sammutettiin kyllästetyllä natriumbikarbonaattiliuoksella ja uutettiin kolme kertaa EtOAc:lla. Orgaaniset uutokset kuivattiin (Na_2SO_4) ja haihdutettiin, jolloin saatiin otsikon mukainen yhdiste värittömänä öljynä, 1,51 g, 97 %. Yhdistettä käytettiin jatkoreaktioissa ilman jatkopuhdistusta.

E.



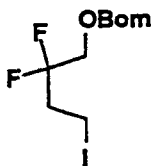
Sekoituksessa olevaan liuokseen, jossa oli osan D yhdiste (1,50 g, 4,12 mmol) di-isopropylietyyliamiinissa (5 ml) 10 °C:n lämpötilassa argonin alla, lisättiin bentsyylioksimetyylikloridi (BomCl) (0,7 ml, 4,9 mmol) yhdessä osassa. Sakka alkoi muodostua 10 minuutissa. 1 tunnin kuluttua heksaani lisättiin reaktioseokseen ja tuloksena oleva liete pestiin 10 % suolahapolla (20 ml) ja kerran vedellä. Orgaaninen kerros kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin, jolloin saatiin vaaleankeltainen öljy. Puhdistus flash-kromatografiolla piidioksidigeelissä (pylväs 5 x 20 cm, 2:3 dikloorimetaani/heksaani) tuotti otsikon mukaisen yhdisteen värittömänä öljynä, 1,77 g, 89 %.

F.



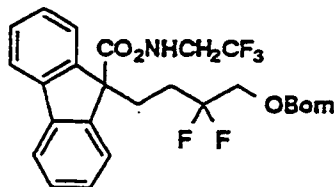
Sekoituksessa olevaan liuokseen, jossa oli osan E yhdiste (1,72 g, 3,55 mmol) THF:ssä (5 ml) huoneenlämpötilassa argonin alla, lisättiin tetrabutyyliammoniumfluoridiliuos (TBAF, 7,5 ml, 7,5 mmol, 1 M THF-liuos). 1 tunnin kuluttua reaktio sammutettiin suolavedellä ja uutettiin kahdesti EtOAc:lla. Yhdistetyt uutokset kuivattiin (Na_2SO_4) ja haihdutettiin. Puhdistus flash-kromatografialla piidioksidigeelissä (pylväs 5 x 12 cm, 1:9 EtOAc/dikloorimetaani) antoi otsikon mukaisen yhdisteen värittömänä öljynä, 744 mg, 89 %.

G.



Sekoituksessa olevaan liuokseen, jossa oli osan F yhdiste (770 mg, 3,13 mmol), trifenyylifosfiini (826 mg, 3,15 mmol) ja imidatsoli (470 mg, 6,9 mmol) THF:ssä (10 ml) huoneenlämpötilassa argonin alla, lisättiin jodiliuos (800 mg, 3,15 mmol) THF:ssä (5 ml) tipoittain 10 minuutin aikana. Reaktioseos laimennettiin eetterillä ja pestiin kerran kyllästetyllä natriumbikarbonaatilla (joka sisälsi 5 % NaHSO_3 :ea). Orgaaninen uutos kuivattiin (Na_2SO_4) ja haihdutettiin. Puhdistus flash-kromatografialla piidioksidigeelissä (pylväs 5 x 10 cm, dikloorimetaani) tuotti otsikon mukaisen yhdisteen värittömänä öljynä, 935 mg, 84 %.

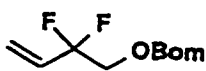
H.



Liuokseen, jossa oli 9-fluoreenikarboksyylihappo (631 mg, 3,0 mmol) THF:ssä (5 ml) argonin alla $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$:n

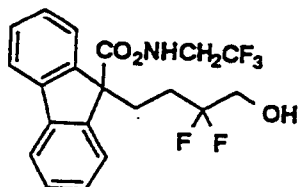
lämpötilassa, lisättiin liuos jossa oli natrium-bis(trimetyylisilyyli)amidi (6,2 ml, 6,2 mmol, 1 M THF:ssä) 10 minuutin aikana. Tuloksena olevaa lietettä sekoitettiin 60 minuuttia ja sitten lisättiin liuos, jossa oli osan G yhdiste (630 mg, 2,61 mmol) THF:ssä (5 ml). Reaktioseoksen annettiin lämmetä huoneenlämpötilaan ja sekoitettiin. 48 tunnin kuluttua reaktio sammutettiin 10 % sitruunahappoliuoksella ja uutettiin kahdesti EtOAc:llä. Orgaaniset uutokset yhdistettiin, kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin.

Öljymäinen jäännös liuotettiin dikloorimetaaniin (10 ml) ja käsiteltiin huoneenlämpötilassa oksalyylikloridilla (0,52 ml, 6,0 mmol) ja DMF:llä (0,1 ml). 1 tunnin kuluttua reaktio haihdutettiin ja liuotettiin sitten uudelleen dikloorimetaaniin (5 ml). Tämä liuos lisättiin tipoittain 10 minuutin aikana sekoitettavaan lietteeseen, jossa oli trifluorietyyliamiinihydrokloridi (502 mg, 3,70 mmol) ja Et_3N (1,12 ml, 8 mmol) dikloorimetaanissa (10 ml) 0 °C:n lämpötilassa argonin alla. 1 tunnin kuluttua reaktio sammutettiin 10 % sitruunahappoliuoksella ja uutettiin kahdesti EtOAc:llä. Orgaaniset uutokset yhdistettiin, kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin. Puhdistus flash-kromatografiolla (pylväs 5 x 20 cm, 1 l dikloorimetaania, sitten 5:95 eetteri/dikloorimetaani) jolloin saatiin



375 mg, 47 % ja sitten otsikon mukainen yhdiste, 120 mg, 9 % värittöminä öljyinä.

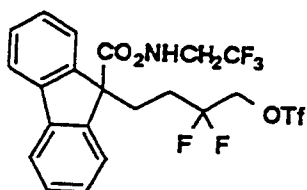
I.



Sekoituksessa olevaa lietettä, jossa oli osan H yhdiste (108 mg, 0,208 mmol) ja 20-prosenttinen palladoitu

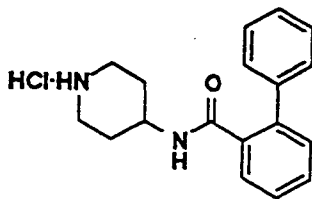
hiili (200 mg) sykloheksenissä (2 ml) ja etanolissa (5 ml) palautusjäähdytettiin 2 tuntia argonin alla. Reaktio jäähdytettiin, haihdutettiin, laimennettiin EtOAc:lla, kuivattiin (MgSO_4) ja suodatettiin 0,75 m nailonsuodattimen läpi. Haihdutus tuotti otsikon mukaisen yhdisteen värittömänä öljynä, 53 mg, 64 %.

J.

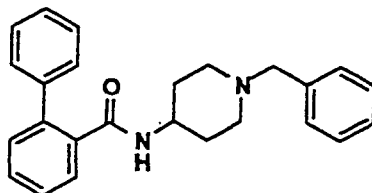


Liuokseen, jossa oli osan I yhdiste (50,9 mg, 0,128 mmol) ja pyridiini (68 ml, 0,8 mmol) dikloorimetaanissa (1 ml) 0 °C:n lämpötilassa argonin alla, lisättiin trifluorimetyylisulfonihiappoanhydridi (40 ml, 0,15 mmol) 2 minuutin ajan. 1 tunnin kuluttua reaktio sammutettiin 1 M suolahapolla ja uutettiin kahdesti EtOAc:lla. Orgaaniset uutokset yhdistettiin, kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin, jolloin saatiin otsikon mukainen yhdiste oranssina kiteisenä kiinteänä aineena, 68 mg, 100 %.

K.

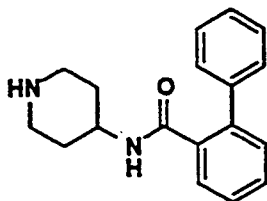


K(1).



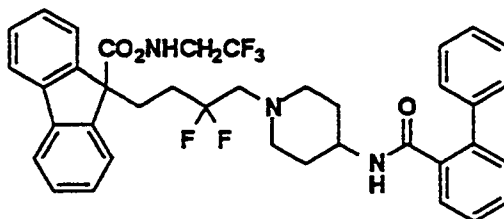
Liuokseen, jossa oli 2-bifenyylikarboksyylihiappo (31,2 g, 160 mmol) metyleenikloridissa (300 ml) lisättiin

oksalyylikloridi (21 ml, 280 mmol), jota seurasi muutama tippa DMF:ää. Reaktioseos kupli voimakkaasti ja sitä sekoitettiin argonin alla huoneenlämpötilassa 2 tuntia. Liuotin haihdutettiin in vacuo alle 25 °C:n lämpötilassa ja
 5 jäännös liuotettiin metyleenikloridiin (250 ml). Tämä liuos lisättiin tipoitain liuokseen, jossa oli 4-aminobentsyylipiperidiini (Aldrich, 25,0 g, 130 mmol) ja trietyyliamiini (46 ml, 330 mmol) metyleenikloridissa (200 ml) -5 °C:n lämpötilassa. Reaktioseosta sekoitettiin 30 minuutin ajan tässä lämpötilassa sen jälkeen kun additio oli saatu loppuun. Reaktioseosta pestiin kahdesti vedellä ja kerran suolavedellä. Orgaaninen kerros kuivattiin (Na_2SO_4) ja liuotin poistettiin in vacuo, jolloin saatiin otsikon mukainen yhdiste vaaleankeltaisena kiinteänä aineena
 15 (56,6 g, saanto 95,4 %).
 K(2).



Liuokseen, jossa oli osan K(1) yhdiste (55,5 g, 150 mmol) etanolissa (500 ml), lisättiin syklohekseeni (167 ml, 1,6 mol) ja 20 % palladoitu hiili (11,1 g). Reaktio kuumennettiin palautusjäähdytyksessä ja sekoitettiin
 25 tässä lämpötilassa 2,75 tuntia. Lämmin reaktioseos suodatettiin Celiten^R läpi ja huuhdeltiin etanolilla ja metanolilla. Suodos konsentroitiin in vacuo, jolloin saatiin vaaleankeltainen öljy. Tämä öljy trituroitiin kahdesti
 30 eetterillä, jolloin saatiin vaaleankeltainen kiinteä aine (30,1 g).

L.



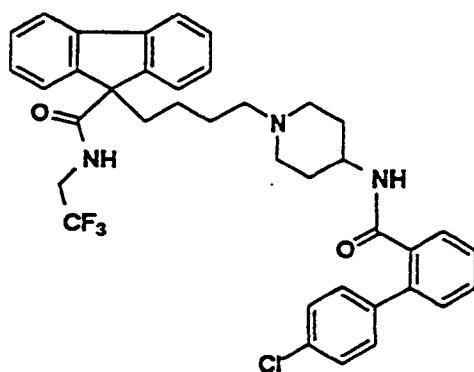
Sekoituksessa olevaan liuokseen, jossa oli osan J yhdiste (68 mg, 0,126 mmol) tolueenissa (2 ml) huoneenlämpötilassa argonin alla, lisättiin osan K yhdiste (84 mg, 0,3 mmol) DMF:ssä (0,5 ml). Liuos kuumennettiin 50 °C:n lämpötilaan. 14 tunnin kuluttua reaktioseos jäähdytettiin, laimennettiin eetterillä ja pestiin kerran kylälästetyllä natriumbikarbonaattiliuoksella. Orgaaninen kerros kuivattiin (Na_2SO_4) ja haihdutettiin. Puhdistus flash-kromatografialla piidioksidigeelissä (pylväs 1 x 10 cm, EtOAc) tuotti otsikon mukaisen yhdisteen vapaana emäksenä valkoisena vaahtona, 57 mg, 68 %. Vaahto laimennettiin dikloorimetaanilla ja 0,1 ml:lla 4 N suolahappoa. Haihdutus tuotti otsikon mukaisen yhdisteen HCl-suolan, 59 mg, sp. 115 - 118 °C.

Ohutkerroskromatografia: $R_f = 0,20$ (vapaa emäs, EtOAc, piidioksidigeeli 60)

Massaspektrometria (sähkösumutus, positiiviset ionit) m/z 662 ($M + H$)

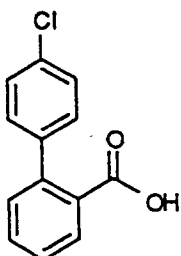
Esimerkki 2*

9-[4-[4-[4'-kloori-[1,1'-bifenyyli]-2-yyli]karbonyyli]-amino]-1-piperidinyyli]butyyli]-N-(2,2,2-trifluorietyyli)-9H-fluoreeni-9-karboksamidinmonohydrokloridi



HCl-suola

A.



Otsikon mukainen yhdiste valmistettiin Meyersin menetelmällä p-kloorifenyylimagnesiumbromidin Grignardin additiolla o-metoksi-fenyyli-1,1-dimetyyli-isoksatsoliin ja hydrolyysillä (6 N HCl).

B. 9-[4-[4-[[4'-kloori-[1,1'-bifenyyli]-2-yyli)-karbonyyli]-amino]-1-piperidinyyli]butyyli]-N-(2,2,2-trifluorietyyli)-9H-fluoreeni-9-karboksamidin monohydrokloridi

Liuokseen, jossa oli osan A happo (2,0 g, 8,6 mmol) metyleenikloridissa (35 ml) lisättiin 2 M oksalyylikloridiliuos (6,0 ml, 12 mmol) dikloorimetaanissa, jota seurasi 2 tippaa DMF:ää. Reaktioseos kupli voimakkaasti ja sitä sekoitettiin argonin alla huoneenlämpötilassa 2 tunnin ajan. Liuotin haihdutettiin in vacuo alle 25 °C:n lämpötilassa ja jäännös liuotettiin THF:ään (50 ml). Tämä liuos lisättiin tipoittain liuokseen, jossa oli esimerkin 11* osan C diamiini (4,45 g, 8,6 mmol) ja trietyyliamiini (3,54 g, 35 mmol) THF:ssä (150 ml) 0 °C:n lämpötilassa. Reaktioseosta sekoitettiin sulavassa jäähauteessa 1 tunti ja lämmitettiin huoneenlämpötilaan ja sekoitettiin 48 tuntia. Reaktioseos laimennettiin etyyliasetaatilla (200 ml) ja pestiin kerran vedellä. Orgaaninen kerros kuivattiin (MgSO₄) ja liuotin poistettiin in vacuo, jolloin saatiin harmahtava kiinteä vaahto, joka puhdistettiin trituroimal-

la etyyliasetaatilla, jolloin saatiin valkoinen kiinteä aine.

Kiinteä aine laimennettiin eetterillä (100 ml) ja käsiteltiin 1 M HCl:llä eetterissä (10 ml, 10 mmol), jolloin saatiin valkoinen jauhe joka suodatettiin. Kiinteä aine kerättiin ja kuivatettiin 55 °C:n lämpötilassa (20 mm Hg) yli yön, jolloin saatiin 3,95 g (67 %) otsikon mukais-
ta yhdistettä valkoisena jauheena.

sp. 140 - 150 °C

MS (ES, positiiviset ionit) m/z 660 (M + H); yhden kloorin isotooppiprofiili

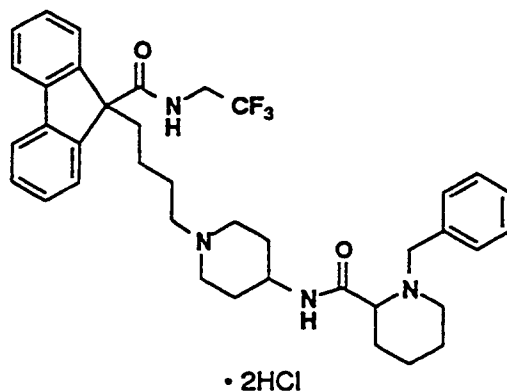
Analyysi $C_{38}H_{37}N_3O_2F_3Cl + HCl$:lle:

Laskettu: C, 63,07; H, 5,71; N, 5,81

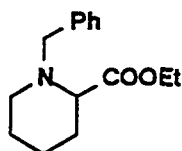
Havaittu: C, 62,79; H, 5,62; N, 6,05.

Esimerkki 3*

9-[4-[4-[[[1-(fenyylimetyyli)-2-piperidinyyli]karbonyyli]-amino]-1-piperidinyyli]butyyli]-N-(2,2,2-trifluorietyyli)-9H-fluoreeni-9-karboksamidin dihydrokloridi

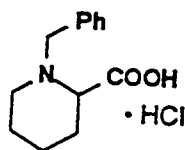


A.



Bentsyylibromidi (700 ml, 5,7 mmol) lisättiin ti-
poittain lietteeseen, jossa oli etyylipipekolinaatin hyd-
rokloridi (1,0 g, 5,2 mmol) ja kaliumkarbonaatti (1,5 g,
11,4 mmol) DMF:ssä (10 ml) argonin alla. Reaktioseosta
5 sekoitettiin huoneenlämpötilassa 2,5 tuntia, sitten liuo-
tin poistettiin in vacuo. Jäännös partitioitiin dikloori-
metaanin (10 ml) ja veden (10 ml) välillä ja vesikerros
uutettiin dikloorimetaanilla (3 x 10 ml). Yhdistetyt or-
gaaniset kerrokset kuivattiin natriumsulfaatilla, sitten
10 konsentroitiin in vacuo, jolloin saatiin samea öljy, joka
ajettiin kromatografiassa (10 % etyyliasetaatin heksaani-
liuos) piidioksidigeelissä (60 g). Puhtaat fraktiot yhdis-
tettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin otsikon mukainen
yhdiste (1,24 g, 97 %) värittömänä öljynä.

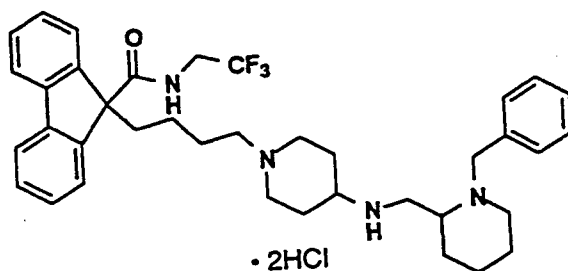
15 B.



20 Kaksifaasista seosta, jossa oli osan A yhdiste
(600 mg, 2,4 mmol) ja 1 N KOH (7,2 ml) dioksaanissa, se-
koitettiin huoneenlämpötilassa yli yön, sitten reaktio-
seosta kuumennettiin 50 °C:n lämpötilassa 2 päivän ajan.
Reaktioseos jäädytettiin huoneenlämpötilaan, sitten pH
25 säädettiin arvoon 2 1 N HCl:llä. Samea seos konsentroitiin
in vacuo, sitten pidettiin imussa voimakkaassa alipainees-
sa yli yön. Kiinteä tuote sekoitettiin kloroformin kanssa
(10 ml) 15 minuutin ajan, sitten suodatettiin. Suodos kon-
sentroitiin in vacuo, jolloin saatiin otsikon mukainen
30 yhdiste (411 mg, 67 %) keltaisena vaahtona.

C.

5



10 Ettyli-3-(3-dimetyyliamino)propyylikarbodi-imidi
 (164 mg, 0,86 mmol) lisättiin seokseen, jossa oli esimer-
 kin 11* osan C yhdiste (404 mg, 0,78 mmol), osan B yhdiste
 (200 mg, 0,78 mmol), hydroksibentsotriatsoli (105 mg, 0,78
 mmol) ja 4-metyylimorfoliini (300 ml, 2,7 mmol) dikloori-
 metaanissa (3 ml) argonin alla. Reaktioseosta sekoitettiin
 15 huoneenlämpötilassa 24 tuntia, laimennettiin dikloorime-
 taanilla (20 ml) ja pestiin kyllästetyllä natriumbikarbo-
 naattiliuoksella (5 ml). Orgaaninen kerros pestiin vedellä
 (2 x 5 ml), sitten kuivattiin natriumsulfaatilla. Haihdu-
 tus tuotti keltaisen kumin. Puhdistus suoritettiin flash-
 20 kromatografialla (4 % metanolin dikloorimetaaniliuos) pii-
 dioksidigeelissä (50 g). Puhtaat fraktiot yhdistettiin ja
 haihdutettiin, jolloin saatiin väritön öljy. Tuloksena
 oleva tuote liuotettiin metanoliin (1 ml) ja lisättiin
 suolahapon etyylietteriliuos (1,1 M, 1,1 ml). Reaktio-
 25 seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 10 minuuttia, sit-
 ten haihdutettiin kuivaksi. Tuote kuivattiin eksikaatto-
 rissa (55 °C, 24 h), jolloin saatiin otsikon mukainen yh-
 diste (302 mg, 54 %) valkoisena kiinteänä aineena.

sp. 161 - 165 °C

30 MS (ESI, + ioni): 467 (M + H)

Analyysi $C_{38}H_{47}Cl_2F_4N_4O_2 \cdot 1,5 H_2O$ lle:

Laskettu: C, 61,12; H, 6,75; N, 7,50; Cl, 9,50; F, 7,63

Havaittu: C, 60,97; H, 6,77; N, 7,40; Cl, 9,18; F, 7,34

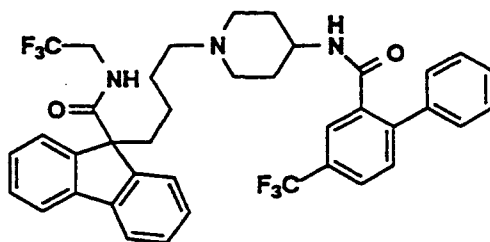
Esimerkki 4*

N-(2,2,2-trifluorietyyli)-9-[4-[4-[[[4-(trifluorimetyyli)[1,1-bifenyyli]-2-yyli]karbonyyli]amino]-1-piperidinyyli]butyyli]-9H-fluoreeni-9-karboksami-

5

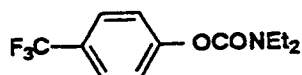
din monohydrokloridi

10

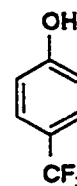


A.

15



Sekoituksessa olevaan liuokseen, jossa oli



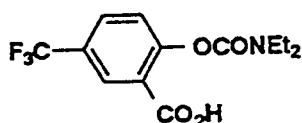
20

(3,08 g, 19,0 mmol) THF:ssä (20 ml) huoneenlämpötilassa argonin alla, lisättiin trietyyliamiini (2,80 ml, 20,0 mmol), dietyylikarbamylikloridi (2,50 ml, 19,5 mmol) ja dimetyyliaminopyridiini (100 mg). Reaktioseosta kuumennettiin 50 °C:n lämpötilassa 18 tuntia. Reaktioseos jäädytettiin, laimennettiin eetterillä, pestiin 10 % sitruunahappoliuoksella, suolavedellä ja kuivattiin (MgSO₄). Puhdistus flash-kromatografiolla piidioksidigeelissä (pylväs 5 x 15 cm, 55:45 heksaani/dikloorimetaani) tuotti otsikon mukaisen yhdisteen värittömänä öljynä, 4,35 g, 89 %.

25

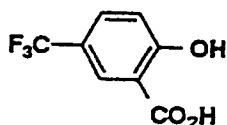
30

B.



Liekkikuivattuun kolmikaulakolviin, johon oli sovitettu tiputussuppilo ja lämpömittari, lisättiin argonilmakehän alla THF (100 ml) ja N,N,N,N-tetrametyylietyleenidiamiini (TMEDA, 4,4 ml, 29,2 mmol). Tuloksena oleva liuos
 5 jäähdytettiin -73 °C:n lämpötilaan ja s-butyylilitiumin heksaaniliuos (22,0 ml, 1,25 M, 27,5 mmol) lisättiin ti-
 poittain 1 minuutin aikana. 30 minuutin kuluttua osan A yhdisteen (5,90 g, 22,6 mmol) THF-liuos (20 ml) lisättiin
 20 minuutin aikana. Lisätunnin kuluttua kuivaa hiilidiok-
 10 sidikaasua kuplitettiin liuoksen läpi 30 minuutin ajan. Kylmähaude poistettiin ja reaktioseoksen annettiin lämmetä
 0 °C:n lämpötilaan. Samea liuos sammutettiin heti 10 % sitruunahappoliuoksella, uutettiin kahdesti EtOAc:llä,
 kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin, jolloin saatiin otsi-
 15 kon mukainen yhdiste valkoisena kiinteänä aineena, sp. 124 - 126 °C, 5,88 g, 85 %.

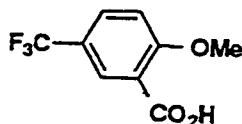
C.



20

Liete, jossa oli osan B yhdiste (2,28 g, 7,47 mmol) 6 M suolahapossa (25 ml) argonilmakehässä, kuumennettiin palautusjäähdytyksessä 1 tunnin ajan. Reaktio jäähdytettiin, laimennettiin vedellä, pestiin ja suodatettiin. Kos-
 25 tea suodatinkakku liuotettiin EtOAc:hen, kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin, jolloin saatiin otsikon mukainen yhdiste valkoisena kiinteänä aineena, 1,52 g, 99 %, sp. 148 - 149 °C.

D.



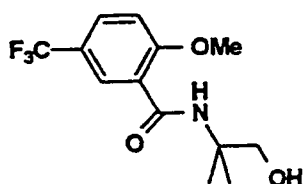
30

Sekoituksessa olevaan liuokseen, jossa oli osan C yhdiste (1,50 g, 7,28 mmol) DMF:ssä (20 ml) argonin alla huoneenlämpötilassa, lisättiin kaliumkarbonaatti (2,8 g,
 35

20 mmol). Liete kuumennettiin 50 °C:n lämpötilaan ja sitten dimetyylisulfaatti (1,9 ml, 20 mmol) lisättiin. 1 tunnin kuluttua reaktioseos sammutettiin 10 % sitruunahappoliuoksella (20 ml) ja uutettiin kahdesti eetterillä. Yhdistetyt uutokset pestiin vedellä, kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin, jolloin saatiin otsikon mukainen metyyliesteri värittömänä öljynä, 1,71 g, 100 %.

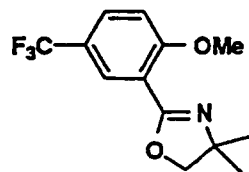
Öljy liuotettiin THF:ään (10 ml), 3 M natriumhydroksidiliuos (10 ml) lisättiin ja seosta kuumennettiin palautusjäähdytyksessä argonin alla 1 tunnin ajan. Liuos jäähdytettiin, kaadettiin kylmään 1 M suolahappoon ja uutettiin kahdesti dikloorimetaanilla. Uutokset yhdistettiin, kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin, jolloin saatiin otsikon mukainen yhdiste valkoisena kiinteänä aineena, 1,45 g, 91 %, sp. 105 - 107 °C.

E.



Sekoituksessa olevaan liuokseen, jossa oli osan D yhdiste (1,40 g, 6,36 mmol) dikloorimetaanissa (10 ml) Drierite-täytteisen putken suojaamana huoneenlämpötilassa, lisättiin oksalyylikloridi (1,00 ml, 11,5 mmol) ja DMF (50 ml). 2 tunnin kuluttua liuos haihdutettiin ja liuotettiin uudelleen dikloorimetaaniin (20 ml). Tähän liuokseen, argonin alla huoneenlämpötilassa, lisättiin Et₃N (1,02 ml, 7,33 mmol) ja sitten 2-amino-2-metyyli-1-propanoli (0,70 ml, 7,33 mmol). Eksotermi johtaa oranssiin liuokseen. 13 tunnin kuluttua reaktioseos laimennettiin dikloorimetaanilla, pestiin kahdesti 10 % sitruunahappoliuoksella, kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin, jolloin saatiin otsikon mukainen yhdiste valkoisena vaahtona, 2,08 g, > 100 % materiaalin talteensaanti.

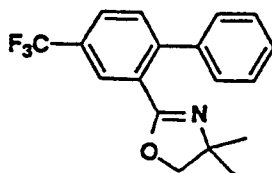
F.



5

Liuokseen, jossa oli osan E yhdiste (2,08 g) dikloorimetaanissa (20 ml) huoneenlämpötilassa ja Drierite-täytteen putken suojaamana, lisättiin tionyylikloridi (1,9 ml, 23,6 mmol). Liuosta sekoitettiin 2 tuntia, sitten se laimennettiin dikloorimetaanilla ja kaadettiin jään ja kyllästetyn natriumbikarbonaattiliuoksen 1:1 seokseen. Vesikerros säädettiin pH-arvoon 8 1 M kaliumhydroksidiliuoksella ja uutettiin kahdesti dikloorimetaanilla. Orgaaniset uutokset yhdistettiin, kuivattiin (Na_2SO_4) ja haihdu-
 10 tettiin. Puhdistus flash-kromatografiolla piidioksidigeelissä (pylväs 5 x 10 cm, 1:9 EtOAc/dikloorimetaani) tuotti otsikon mukaisen yhdisteen valkoisena kiinteänä aineena, 1,56 g, saanto 90 % lähtien osan D yhdisteestä, sp. 55 -
 15 57 °C.
 20

G.

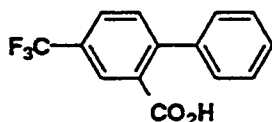


25

Sekoituksessa olevaan liuokseen, jossa oli osan F yhdiste (1,17 g, 4,28 mmol) THF:ssä (10 ml) 0 °C:n lämpötilassa argonin alla, lisättiin fenyylimagnesiumbromidin liuos (1,7 ml, 3 M eetteriliuos, 5,1 mmol) 5 minuutin ai-
 30 kana. Sen jälkeen kun oli sekoitettu vielä 10 minuuttia, jäähaude poistettiin ja reaktioseoksen annettiin sekoittua huoneenlämpötilassa. 2 tunnin kuluttua reaktio sammutettiin kyllästetyllä ammoniumkloridiliuoksella ja uutettiin kahdesti EtOAc:llä. Uutokset yhdistettiin, kuivattiin
 35

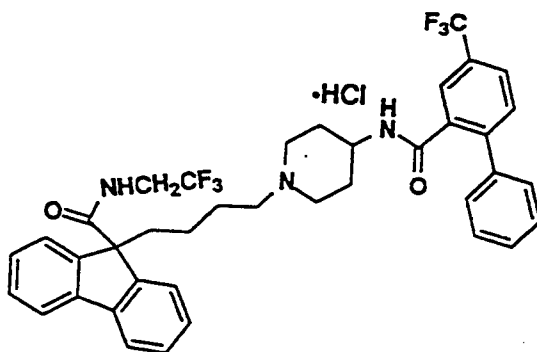
(Na₂SO₄) ja haihdutettiin, jolloin saatiin ruskea öljy. Puhdistus flash-kromatografialla piidioksidigeelissä (pylväs 5 x 15 cm, 0,5 l heksaania ja sitten dikloorimetaania) tuotti otsikon mukaisen yhdisteen värittömänä öljynä,

H.



Lietettä, jossa oli osan G yhdiste (1,25 g, 3,91 mmol) 6 M suolahapossa (25 ml) kuumennettiin palautusjäähdytyksessä 13 tunnin ajan. Reaktioseos jäähdytettiin ja se uutettiin kahdesti dikloorimetaanilla. Uutokset yhdistettiin, kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin. Puhdistus flash-kromatografialla piidioksidigeelissä (pylväs 5 x 15 cm, EtOAc) tuotti otsikon mukaisen yhdisteen valkoisena kiinteänä aineena, 395 mg, 38 %, sp. 120 - 122 °C.

I.



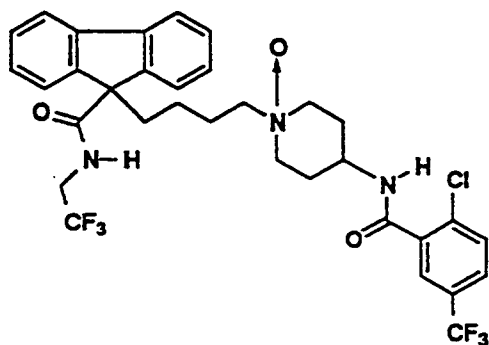
Liuosta, jossa oli osan H yhdiste (380 mg, 1,43 mmol) tionyylikloridissa (3 ml), sekoitettiin huoneenlämpötilassa Drierite-täytteen putken suojaamana. 2 tunnin kuluttua reaktio haihdutettiin ja sitten haihdutettiin uudelleen dikloorimetaanista. Puolikiinteä jäännös liuotettiin dikloorimetaaniin (5 ml) ja lisättiin tipoitain

0 °C:n lämpötilassa argonin alla liuokseen, jossa oli esi-
 merkin 11 osan C yhdiste (816 mg, 1,57 mmol), Et₃N (0,7 ml,
 5 mmol) ja DMAP (50 mg, 0,4 mmol) 10 ml:ssa dikloorimetaa-
 5 nia. Sen jälkeen kun additio oli saatettu loppuun, reaktio-
 seos lämmitettiin huoneenlämpötilaan ja sitä sekoitettiin
 3 tunnin ajan. Reaktioseos laimennettiin EtOAc:lla,
 pestiin kerran kyllästetyllä natriumbikarbonaattiliuoksella,
 10 kuivattiin (Na₂SO₄) ja haihdutettiin. Puhdistus flash-
 kromatografiolla piidioksidigeelissä (pylväs 5 x 15 cm,
 3:17 heksaani/EtOAc) tuotti otsikon mukaisen yhdisteen
 (vapaana emäksenä) valkoisena vaahtona, 640 mg, 65 %.
 Vaahto liuotettiin dikloorimetaaniin (5 ml) ja käsiteltiin
 4 M vetykloridilla dioksaanissa (0,3 ml). Haihdutus tuotti
 15 otsikon mukaisen yhdisteen vetykloridisuolana, 670 mg, sp.
 129 - 134 °C.

Massaspektrometria: (sähkösumutus, positiiviset
 ionit) m/z 694 (M + H).

Esimerkki 5*

9-[4-[4-[[2-kloori-5-(trifluorimetyyli)bentsoyyli]-
 20 amino]-1-piperidinyyli]butyyli]-N-(2,2,2-trifluori-
 etyyli)-9H-fluoreeni-9-karboksamidin N-oksidi



Liuokseen, jossa oli esimerkin 111* amiini, vapaa
 emäs (8,50 g, 13,0 mmol) metyleenikloridissa (35 ml) li-
 sätettiin 35 % peretikkahappoliuosta etikkahapossa (3,7 ml,
 15 mmol). 1 tunnin kuluttua lisätettiin vielä 3,7 ml pere-
 35 tikkahappoliuosta (15 mmol). Reaktioseosta sekoitettiin 16

tuntia huoneenlämpötilassa, laimennettiin toluenilla (200 ml) ja sisältö tislattiin pois. Jäännös pidettiin imussa vakio painoiseksi asti. Väritön jäännös laimennettiin CHCl_3 /metanolilla (100 ml, 9:1) ja konsentroitiin, jolloin saatiin harmahtava kiinteä vaahto, joka jälleenteytettiin (10:1, 10 ml) dikloorimetaani/metanoli-liuoksesta. Materiaalin saanto oli 2,3 g. Emälius puhdistettiin flash-pylväskromatografialla piidioksidigeelissä 7:93 metanoli/dikloorimetaanista, jolloin saatiin 4,2 g puhdasta materiaalia. Kiinteät aineet yhdistettiin, jolloin saatiin 6,5 g (75 %) otsikon mukaista yhdistettä valkoisena kiinteänä aineena.

sp. 131 - 136 °C; sitten materiaali jähmettyi uudelleen:

sp. 198 - 200 °C, haj.

MS (ES, positiiviset ionit) m/z 668 (M + H). yhden kloorin isotooppi profiili.

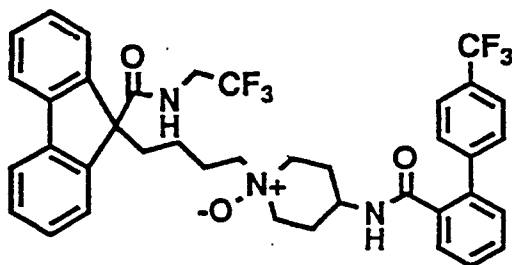
Analyysi $\text{C}_{33}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_3\text{F}_6\text{Cl} + \text{H}_2\text{O}$:lle:

Laskettu: C, 57,77; H, 5,00; N, 5,78; Cl, 5,06

Havaittu: C, 57,44; H, 5,11; N, 5,78; Cl, 5,06.

Esimerkki 6A

N-(2,2,2-trifluorietyyli)-9-[4-[4-[[[4'-(trifluorimetyyli)[1,1-bifenyyli]-2-yyli]karbonyyli]amino]-1-piperidinyyli]butyyli]-9H-fluoreeni-9-karboksamidin N-oksidi



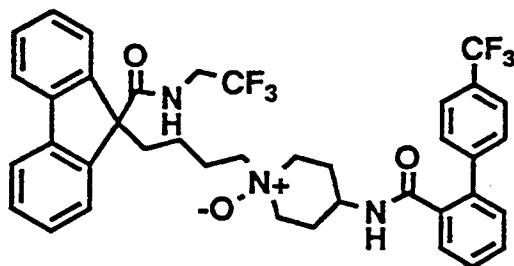
Esimerkin 10A* yhdisteen (200 mg, 0,274 mmol) CH_2Cl_2 -liuos (5 ml) lisättiin 0 °C:n lämpötilassa olevaan kyllästettyyn NaHCO_3 -liuokseen (5 ml). Useiden minuuttien

jälkeen lisättiin CH_2Cl_2 -liuos (2 ml), jossa oli *meta*-klooriperbentsoehappo (63 mg, 80 %, 0,292 mmol). Lisättiin vielä *meta*-klooriperbentsoehappoa (23 mg, 80 %, 0,107 mmol) kolmena annoksena seuraavan 1 tunnin kuluessa, samalla kun reaktioseoksen annettiin saavuttaa huoneenlämpötila. Reaktioseos partitioitiin CH_2Cl_2 :n ja kyllästetyn NaHCO_3 :n välillä 1,45 tunnin ajan. Vesikerros uutettiin kahdesti CH_2Cl_2 :lla, orgaaniset aineet kuivattiin Na_2SO_4 :llä ja konsentroitiin *in vacuo* värittömäksi vaahdoksi (200 mg). Jäännös puhdistettiin flash-pylväskromatografialla (piidioksidigeeli, 50 ml), ajoliuoksena 5 % MeOH: CH_2Cl_2 , sitten 10 % MeOH: CH_2Cl_2 jossa oli 1 % NH_4OH , jolloin saatiin otsikon mukainen yhdiste (151 mg, saanto 77,6 %) värittömänä kiinteänä aineena, sp. 136 - 142 °C (kutistuu 115 °C).

$R_f = 0,38$ (10 % MeOH: CH_2Cl_2). MS: (sähkösumutus, positiiviset ionit) m/z 710⁺ (M + H).

Esimerkki 6B*

N-(2,2,2-trifluorietyyli)-9-[4-[4-[[[4'-(trifluorimetyyli)[1,1-bifenyyli]-2-yyli]karbonyyli]amino]-1-piperidinyyli]butyyli]-9H-fluoreeni-9-karboksamidin N-oksidi



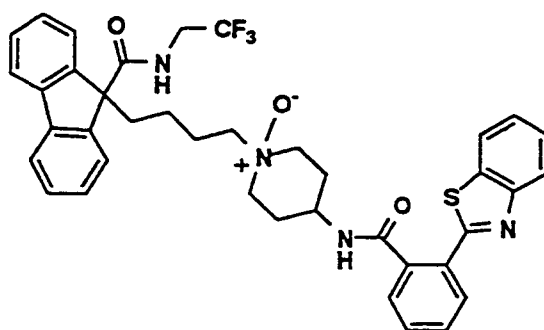
(Vaihtoehtoinen valmistus)

Esimerkin 10A* yhdisteen (5,3 g, 7,64 mmol) CH_2Cl_2 -liuokseen (20 ml) adiabaattisessa vesihauteessa lisättiin peretikkahappo (1,7 ml, 32 % AcOH:ssa, 8,08 mmol). Seuraavien 1,5 tunnin kuluessa lisättiin kolmena annoksena vielä

peretikkahappoa (0,9 ml, 32 % AcOH-liuos, 4,28 mmol, kaikkiaan 12,3 mmol). Reaktioseos partitioitiin CH_2Cl_2 :n ja 1 N KOH:n välillä, vesikerros uutettiin kahdesti CH_2Cl_2 :lla, yhdistetyt orgaaniset aineet pestiin H_2O :lla, kuivattiin Na_2SO_4 :llä, ja konsentroitiin in vacuo vaahdoksi (4,95 g). Jäännös kiteytettiin kuumasta EtOH:sta ja H_2O :sta, jolloin saatiin väritön kiinteä aine, joka sisälsi vielä epäpuhtaan kiinteän aineen. Epäpuhtas materiaali (5,5 g, yhdistetty identtisen reaktioseoksen kanssa, joka lähti 0,93 mmol:sta esimerkin 10A* yhdistettä) voitiin puhdistaa flash-pylväskromatografialla (piidioksidigeeli, 200 g), ajoliuoksena 10 % MeOH: CH_2Cl_2 , jolloin saatiin otsikon mukainen yhdiste (3,5 g, saanto 57 %) värittömänä kiinteänä aineena.

Esimerkki 7*

9-[4-[4-[[2-(2-bentsotiatsolyyli)bentsoyyli]amino]-1-piperidinyyli]butyyli]-N-(2,2,2-trifluorietyyli)-9H-fluoreeni-9-karboksamidin N-oksidi



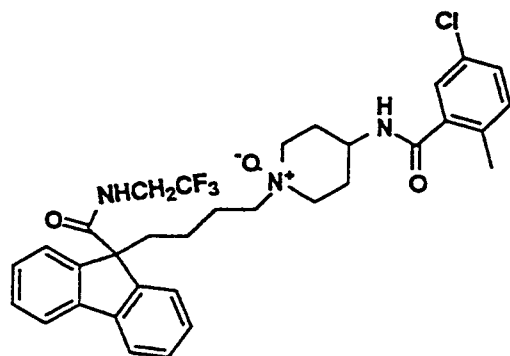
Liuos, jossa oli esimerkin 9* yhdiste (vapaa emäs, 14,589 g, 21,3 mmol) CH_2Cl_2 :ssa (noin 300 ml) huoneenlämpötilassa, käsiteltiin 4,40 ml:lla 32 % peretikkahappoa laimeassa HOAc:ssä. 2 tunnin kuluttua lisättiin vielä peretikkahappoliuosta (1,2 ml) ja sekoitusta jatkettiin 1 tunnin ajan. Seos sammutettiin kyllästetyllä NaHCO_3 :lla ja CH_2Cl_2 -kerros erotettiin. Orgaaninen uutos pestiin puoliiksi kyllästetyllä NaCl:lla, kuivattiin (Na_2SO_4) ja suodatet-

tiin. Liuos laimennettiin EtOAc:llä (noin 200 ml) ja annettiin seistä, jolloin saatiin valkoinen sakka, joka kerättiin suodattamalla, pestiin EtOAc:llä ja Et₂O:lla, ja kuivattiin in vacuo, jolloin saatiin otsikon mukainen yhdiste (8,582 g, 55 %, tehty liuotinkorjaus): sp. 189 - 191 °C.

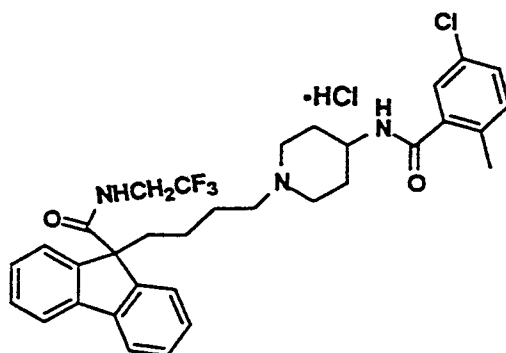
MS: ESI (M + H)⁺ 699; (M - H)⁻ 697.

Esimerkki 8*

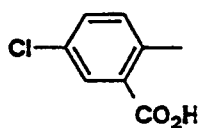
9-[4-[4-[(5-kloori-2-metyylibentsoyyli)amino]-1-piperidinyyli]butyyli]-N-(2,2,2-trifluorietyyli)-9H-fluoreeni-9-karboksamidin N-oksidi



A.



Sekoituksessa olevaan lietteeseen, jossa oli



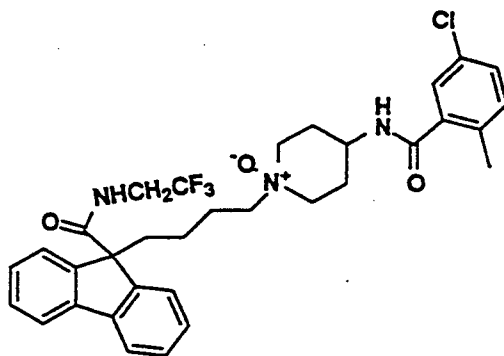
(2,05 g, 12,0 mmol), esimerkin 11* osan C yhdiste (6,22 g, 12,0 mmol), N-metyylimorfoliini (3,30 ml, 30,0 mmol) ja HOBt·H₂O (1,80 g, 12,0 mmol) dikloorimetaanissa (100 ml) huoneenlämpötilassa argonin alla, lisättiin EDAC (2,61 g, 13,7 mmol). 1 tunnin kuluessa kirkas keltainen liuos oli muodostunut. 3 tunnin jälkeen reaktioseos partitioitiin EtOAc:n ja kyllästetyn natriumbikarbonaattiliuoksen välillä. Orgaaninen uutosto pestiin suolavedellä, kuivattiin (Na₂SO₄) ja haihdutettiin. Tuloksena oleva kiinteä aine jälleenkiteytettiin EtOAc/heksaaneista, jolloin saatiin otsikon mukaisen yhdisteen vapaa emäs, 6,56 g, 91 %, sp. 201 - 202 °C. Vapaa emäs liuotettiin dikloorimetaaniin (25 ml) ja käsiteltiin 4 M vetykloridilla dioksaanissa (3 ml). Haihdutus tuotti otsikon mukaisen yhdisteen vetykloridisuolana, amorfisena kiinteänä aineena, 7,15 g, 100 %.

Mikroanalyysi C₃₃H₃₅ClF₃N₃O₂ + HCl + 0,4 H₂O + 0,22 dioksaanille:

Laskettu: C, 61,55; H, 5,88; N, 6,36; Cl, 10,72

Havaittu: C, 61,56; H, 5,86; N, 6,28; Cl, 10,95

B.



Nopeassa sekoituksessa olevaan lietteeseen, jossa oli osan A yhdiste (635 mg, 1,00 mmol) ja natriumbikarbonaatti (100 mg, 1,2 mmol) dikloorimetaanissa (20 ml) ja kyllästettyä natriumbikarbonaattiliuosta (5 ml) huoneenlämpötilassa argonin alla, lisättiin m-klooriperbentsoe-

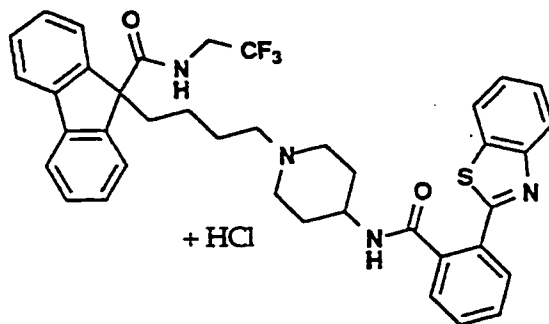
happo (mCPBA, 220 mg, 80 % puhdas, 1,05 mol) annoksittain 20 minuutin aikana. 1 tunnin kuluttua reaktio laimennettiin dikloorimetaanilla ja pestiin kahdesti kyllästetyllä natriumbikarbonaattiliuoksella. Orgaaninen kerros kuivatettiin (MgSO_4) ja haihdutettiin. Puhdistus flash-kromatografi-
 5 fialla piidioksidigeelissä (pylväs 5 x 15 cm, 3:17 metanoli/EtOAc) jota seurasi haihdutetun jäännöksen uudelleen liuotus dikloorimetaaniin ja suodatus 2 mM nailonsuodattimen läpi, tuotti otsikon mukaisen yhdisteen valkoisena
 10 kiinteänä aineena, 450 mg, 73 %, sp. 124 - 127 °C.

Mikroanalyysi $\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_3$ 1,5 H_2O + 0,6 EtOAc:lle:
 Laskettu: C, 61,27; H, 6,22; N, 6,22; Cl, 5,11; F, 8,21
 Havaittu: C, 61,33; H, 6,38; N, 6,09; Cl, 5,19; F, 8,21

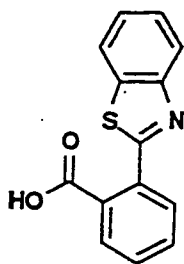
Massaspektrometria: (sähkösumutus, positiiviset
 15 ionit) m/z 614 (M + H)

Esimerkki 9

9-[4-[4-[[2-(2-bentsotiatsolyyli)bentsoyyli]amino]-1-piperidinyyli]butyyli]-N-(2,2,2-trifluorietyyli)-9H-fluoreeni-9-karboksamidin monohydrokloridi



A.



5
10



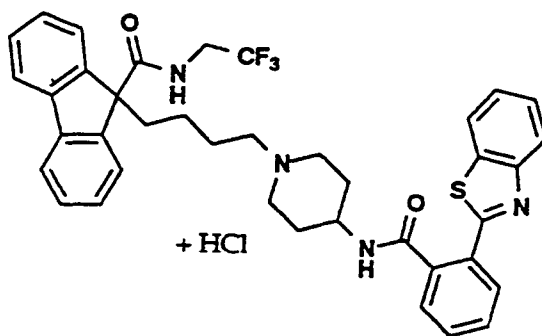
25
30

103 % teorian mukaisesta, 96 % korjattuna liuottimen mukaan) valkoisena vaahtona.

C.

5

10



15

20

Osan B mukaiseen yhdisteeseen (vapaa emäs, 5,254 g, 7,16 mmol korjattuna liuottimen mukaan) liuotettiin noin 25 ml 1,4-dioksaania ja käsiteltiin 2,2 ml:lla 4 N HCl:ää 1,4-dioksaanissa huoneenlämpötilassa. Tuloksena oleva homogeeninen seos lisättiin kanyylin avulla noin 350 ml:aan Et₂O:ta sekoittaen nopeasti. Sakka kerättiin suodattamalla, pestiin Et₂O:lla ja kuivattiin in vacuo 45 °C:n lämpötilassa, jolloin saatiin otsikon mukainen yhdiste (5,113 g, 95 %, tehty liuotinkorjaus) valkoisena kiinteänä aineena.

MS (ESI): (M + H)⁺ 683; (M - H)⁻ 681.

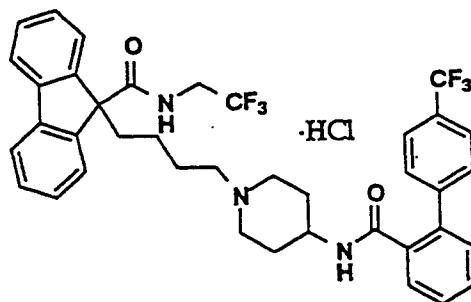
Esimerkki 10A*

25

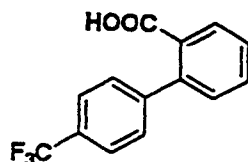
9-[4-[4-[[2-(2,2,2-trifluorietoksi)-bentsoyyli]amino]-1-piperidinyyli]butyyli]-N-(2,2,2-trifluorietyyli)-9H-fluoreeni-9-karboksamidin monohydrokloridi

30

35



Liuokseen, jossa oli happo



(3,2 g, 12 mmol) metyleenikloridissa (35 ml), lisättiin oksalyylikloridia (1,8 ml, 21 mmol) jota seurasi muutama tippa DMF:ää. Reaktioseos kupli voimakkaasti ja sitä sekoitettiin argonin alla huoneenlämpötilassa 2 tunnin ajan. Liuotin haihdutettiin in vacuo alle 25 °C:n lämpötilassa ja jäännös liuotettiin metyleenikloridiin (50 ml). Tämä liuos lisättiin tipoitain liuokseen, jossa oli esimerkin 11* osan C diamiini (5,0 g, 9,6 mmol) ja trietyyliamiini (6,7 ml, 48 mmol) metyleenikloridissa (50 ml) -5 °C:n lämpötilassa. Reaktioseosta sekoitettiin sulavassa jäähauhteessa 1 tunnin ajan. Reaktioseos laimennettiin MeCl₂:lla ja pestiin kerran vedellä. Orgaaninen kerros kuivattiin (Na₂SO₄) ja liuotin poistettiin in vacuo, jolloin saatiin harmahtava kiinteä vaahto, joka puhdistettiin flash-pylväskromatografialla (SiO₂, 800 g), ajoliuoksena 5 % MeOH: 0,5 % NH₄OH:MeCl₂, jolloin saatiin kirkas öljy (5,23 g, 91,5 % puhdas). Tämä öljy puhdistettiin jälleen flash-pylväskromatografialla (SiO₂, 500 g), ajoliuoksena 3 % MeOH: MeCl₂, jolloin saatiin kirkas öljy (4,11 g, 61,4 % saanto). Tämä öljy (4,07 g) liuotettiin MeOH:hon (25 ml) ja 1,1 N HCl:n eetteriliuos (8,0 ml) lisättiin. Liuotin poistettiin in vacuo, jolloin saatiin otsikon mukainen yhdiste valkoisena kiinteänä vaahtona (4,17 g).

sp. 129 - 142 °C

MS (ESI, positiiviset ionit) m/z 694 (M + H)

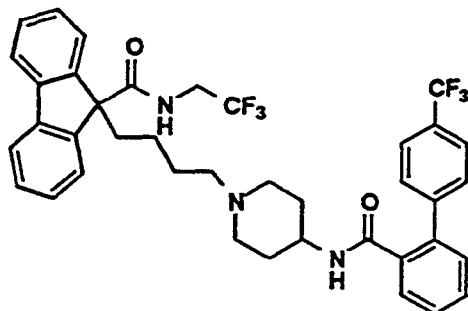
Analyysi C₃₉H₃₇F₆N₃O₂ · HCl + 1H₂O:lle:

Laskettu: C, 62,61; H, 5,39; N, 5,62

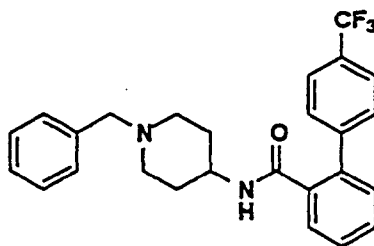
Havaittu: C, 62,48; H, 5,19; N, 5,60

Esimerkki 10B*

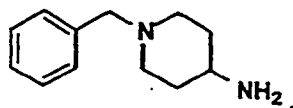
9-[4-[4-[[2-(2,2,2-trifluorietoksi)-bentsoyyli]ami-
 nol]-1-piperidinyyli]butyyli]-N-(2,2,2-trifluori-
 tyyli)-9H-fluoreeni-9-karboksamidinmonohydroklori-
 di



A.



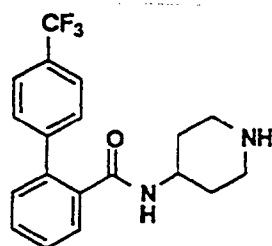
Lietteeseen, jossa oli 4'-(trifluorimetyyli)-2-bifenyylikarboksyylihappo (50,0 g, 190 mmol) metyleenikloridissa (500 ml) lisättiin oksalylikloridi (28,7 ml, 330 mmol), jota seurasi DMF (5 tippaa). Reaktioseos kupli voimakkaasti ja sitä sekoitettiin huoneenlämpötilassa argonin alla 2 tunnin ajan. Kaikki kiinteä aine oli liuennut ja kaasun kehittyminen oli lakannut. Liuotin poistettiin in vacuo ja jäännös liuotettiin metyleenikloridiin (400 ml). Tämä liuos lisättiin tipoittain liuokseen, jossa oli yhdiste



4-amino-1-bentsyylipiperidiini (36,4 ml, 180 mmol) ja trietyyliamiini (65,4 ml, 470 mmol) metyleenikloridissa (300 ml) jäähdytettynä jää/suolavesihauteessa. Sen jäl-

keen kun additio oli viety loppuun, paljon kiinteää ainetta oli saostunut liuoksesta. Lisättiin vielä 200 ml metyleenikloridia. Reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa argonin alla 18 tunnin ajan. Reaktioseos laimennettiin metyleenikloridilla (600 ml) ja pestiin kahdesti kyllästetyllä NaHCO_3 :lla, kerran suolavedellä ja kerran 1 N KOH:lla. Orgaaninen kerros kuivattiin Na_2SO_4 :llä ja liuotin poistettiin in vacuo, jolloin saatiin valkoinen kiinteä aine. Tämä kiinteä aine jälleenkiteytettiin kuumasta EtOH:sta (1 l) ja pestiin heptaanilla, jolloin saatiin otsikon mukainen yhdiste valkoisena kiinteänä aineena (59,1 g, 75,6 % saanto). Emäliuos konsentroitiin kuivaksi ja jälleenkiteytettiin kuumasta EtOH:sta (300 ml) ja pestiin heptaanilla, jolloin saatiin toinen saalis otsikon mukaista yhdistettä valkoisena kiinteänä aineena (12,7 g, 16,2 % saanto).

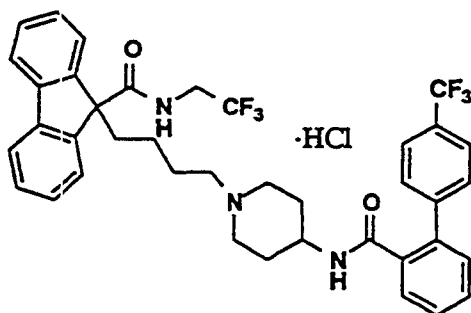
B.



Liuokseen, jossa oli osan A yhdiste (59,0 g, 130 mmol) metanolissa (300 ml) ja etanolissa (300 ml), lisättiin syklohekseeni (150 ml, 1,5 mol) ja 20 % palladoitu hiili (11,8 g). Reaktioseosta kuumennettiin argonilmakammissa palautusjäähdytyksessä (80 °C) ja sekoitettiin tässä lämpötilassa 2,5 tunnin ajan. Kuuma seos suodatettiin Celiten läpi, pestiin metanolilla ja liuotin poistettiin in vacuo, jolloin saatiin otsikon mukainen yhdiste valkoisena kiinteänä aineena (46,7 g, saanto 99,6 %).

C.

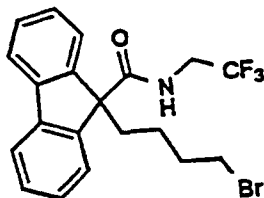
5



10

Sekoituksessa olevaan liuokseen, jossa oli osan B yhdiste (18,0 g, 49 mmol) DMF:ssä (100 ml) huoneenlämpötilassa argonin alla, lisättiin kaliumkarbonaatti (12,6 g, 49 mmol) jota seurasi

15



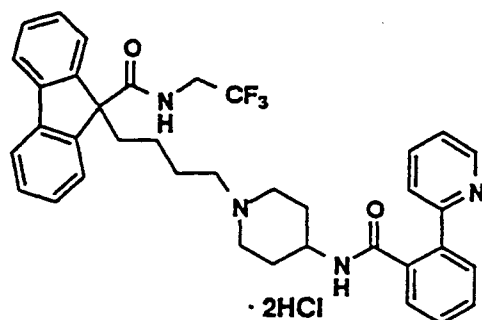
20

yhdiste (valmistettu kuten on kuvattu esimerkissä 11* osassa C(2)) (21,0 g, 49 mmol). Reaktioseos kuumennettiin 50 °C:n lämpötilaan ja sekoitettiin tässä lämpötilassa argonin alla 24 tuntia. Jäähdytyksen jälkeen reaktioseos suodatettiin kaliumkarbonaatin poistamiseksi ja suodoskaku huuhdeltiin etyyliasetaatilla. Suodos partitioitiin 20-prosenttisen heptaanin etyyliasetaattiliuoksen ja veden välillä. Orgaaninen kerros pestiin viisi kertaa vedellä ja kerran suolavedellä. Orgaaninen kerros kuivattiin (Na_2SO_4) ja liuotin poistettiin in vacuo, jolloin saatiin vaalean kellanruskea kiinteä aine (30 g). Tämä kiinteä aine jälleenkiteytettiin 300 ml:sta EtOAc:n 25 % heptaaniliuosta, jolloin saatiin otsikon mukainen yhdiste harmahtavana kiinteänä aineena (27,0 g, saanto 78,9 %). sp. 164 - 68 °C.

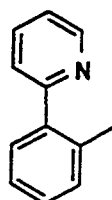
30

Esimerkki 11*

9-[4-[4-[(2-pyridinylibentsoyyli)amino]-1-piperidinyyli]butyyli]-N-(2,2,2-trifluorietyyli)-9H-fluoreeni-9-karboksamidin dihydrokloridi

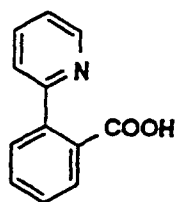


A.



2-bromipyridiinin (1,9 ml, 20 mmol) liuokseen, josta oli poistettu kaasua, etyleeniglykolidimetyylieetterissä (60 ml) argonin alla, lisättiin tetrakis(trifenyylifosfaani)palladium⁰ (700 mg, 0,6 mmol). Sen jälkeen kun oli sekoitettu 10 minuuttia, 2-metyylifenyyliboorigenitiini lisättiin (2,9 g, 22 mmol), jota seurasi natriumbikarbonaatti (5,04 g, 60 mmol 60 ml:ssa vettä). Seos kuumennettiin palautusjäähdytyksessä (noin 85 °C) ja sekoitettiin tässä lämpötilassa yli yön. Sen jälkeen kun oli jäähdytetty huoneenlämpötilaan, liuotin poistettiin in vacuo, jäännös partitioitiin veden ja eetterin välillä ja vesikerros uutettiin kahdesti eetterillä. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset kuivatettiin (Na₂SO₄) ja liuotin poistettiin in vacuo, jolloin saatiin musta öljy. Tämä öljy tislattiin voimakkaassa alipaineessa noin 95 °C:n lämpötilassa, jolloin saatiin otsikon mukainen yhdiste (2,75 g, saanto 81,6 %) kirkkaana öljynä.

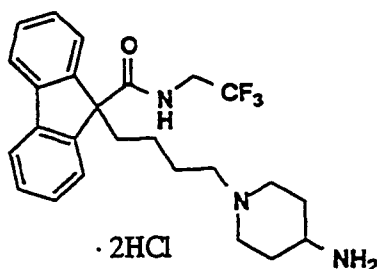
B.



5 Liuos, jossa oli osan A yhdiste (850 mg, 5,0 mmol)
ja kaliumpermanganaatti (1,9 g, 12,0 mmol) vedessä
(25 ml), kuumennettiin palautusjäähdytyksessä (noin
100 °C) ja sekoitettiin tässä lämpötilassa 1 tunnin ajan.
Kuuma reaktioseos suodatettiin ja suodos haihdutettiin
10 kuivaksi. Kiinteä jäännös liuotettiin veteen (5 ml) ja
happamoitettiin etikkahapolla pH-arvoon 4 - 5. Tuloksena
oleva sakka eristettiin suodattamalla ja huuhdeltiin ve-
dellä, jolloin saatiin valkoinen kiinteä aine (800 mg),
joka jälleenkiteytettiin kuumasta etanolista (12 ml), jol-
15 loin saatiin otsikon mukainen yhdiste valkoisena kiinteänä
aineena (453 mg, saanto 45,3 %).

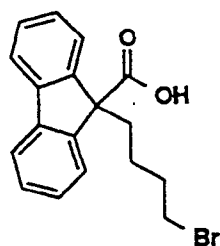
C.

20



25

C(1).

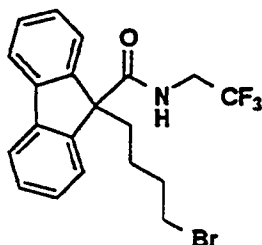


30

35

Liuokseen, jossa oli 9-fluoreenikarboksyylihappo
(50 g, 240 mmol) THF:ssä (1 200 ml) 0 °C:n lämpötilassa,
lisättiin tipoittain liuos, jossa oli n-butyylilitium
(2,5 M, 211 ml, 530 mmol) THF:ssä. Keltaista reaktioseosta

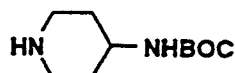
sekoitettiin 0 °C:n lämpötilassa 1 tunti, sitten 1,4-di-bromibutaani (31,3 ml, 260 mmol) lisättiin tipoittain 30 minuutin aikana. Reaktioseosta sekoitettiin 0 °C:n lämpötilassa 30 minuutin ajan, sitten reaktioseos lämmitettiin huoneenlämpötilaan 30 tunnin ajaksi. Reaktioseos uutettiin vedellä (3 x 750 ml). Yhdistetyt vesikerrokset uutettiin etyylietterillä (800 ml). Vesikerros happamoitettiin HCl-liuoksella (1 N, 500 ml), uutettiin sitten dikloorimetanilla (3 x 750 ml). Yhdistetyt orgaaniset kerrokset kuivattiin MgSO_4 :llä. Haihdutus tuotti otsikon mukaisen yhdisteen (71 g, 85 %) valkoisena kiinteänä aineena. C(2).



Liuokseen, jossa oli osan C(1) happo (60 g, 173 mmol) ja DMF (100 μl) CH_2Cl_2 :ssa (600 ml) argonin alla 0 °C:n lämpötilassa, lisättiin oksalyylikloridi (104 ml, 2,0 M CH_2Cl_2 :ssa, 208 mmol) tipoittain. Reaktioseosta sekoitettiin 0 °C:n lämpötilassa 10 minuuttia, sitten lämmitettiin huoneenlämpötilaan ja sekoitettiin 1,5 tuntia. Reaktioseos konsentroitiin in vacuo, jolloin saatiin epäpuhtas happokloridi keltaisena öljynä. Suspensioon, jossa oli 2,2,2-trifluorietyyliamiinihydrokloridi (25,9 g, 191 mmol) CH_2Cl_2 :ssa (500 ml) 0 °C:n lämpötilassa argonin alla, lisättiin trietyyliamiini (73 ml, 521 mmol), jota seurasi epäpuhtaan happokloridin CH_2Cl_2 -liuoksen (15 ml) lisääminen tipoittain. Reaktioseosta sekoitettiin 0 °C:n lämpötilassa 1 tunti, laimennettiin CH_2Cl_2 :lla (500 ml) ja pestiin vedellä (2 x 300 ml), 1 N HCl:llä (2 x 300 ml), kyllästetyllä NaHCO_3 :lla (2 x 300 ml) ja suolavedellä (2 x 300 ml), sitten kuivattiin MgSO_4 :llä. Haihdutus tuotti 80 g öljyä, joka puhdistettiin flash-kromatografialla piidioksidigee-

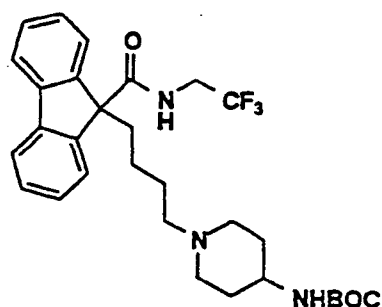
lissä (2,5 kg). Epäpuhdas tuote ladattiin CH_2Cl_2 :n ja heksaanin seokseen ja eluoitiin portaittaisella gradientilla, jossa oli 10 % EtOAc/heksaani (4 l) - 15 % EtOAc/heksaani (2 l) - 20 % EtOAc/heksaani (4 l). Puhtaat fraktiot yhdistettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin otsikon mukainen yhdiste (52,5 g, 71 %) valkoisena kiinteänä aineena (sp. 88 - 92 °C).

C(3).



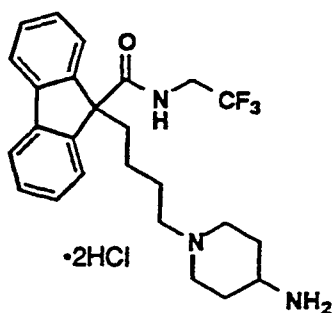
Liuokseen, jossa oli 4-aminobentsyylipiperidiini (20 g, 105 mmol) dikloorimetaanissa (200 ml) 0 °C:n lämpötilassa, lisättiin tipoitain (noin 30 minuuttia) liuos jossa oli di-tert-butyylidikarbonaatti (25,2 g, 115 mmol) dikloorimetaanissa (50 ml). Reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 2 tuntia, sitten haihdutettiin, jolloin saatiin harmahtava kiinteä aine. Tuote trituroitiin etyyllieetterillä (2 x 20 ml) jolloin saatiin valkoinen kiinteä aine (26,5 g, 90 %). Tuote liuotettiin etanoliin (200 ml). Tuloksena olevaan liuokseen huoneenlämpötilassa lisättiin jääetikka (10 ml, 177 mmol) ja 10 % palladoitu hiili (2,6 g). Hydraus Parrin laitteessa (alkupaine 40 psi (275,52 kPa)) pidettiin yllä 19 tunnin ajan. Reaktioseos suodatettiin Celiten läpi ja suodos konsentroitiin kuivaksi. Jäännös liuotettiin kloroformiin (500 ml) ja pestiin 1 N KOH:lla, joka oli kyllästetty natriumkloridilla (3 x 100 ml). Vesikerrokset yhdistettiin ja uutettiin kloroformilla (3 x 80 ml). Yhdistetyt orgaaniset aineet kuivattiin natriumsulfaatilla ja haihdutettiin, jolloin saatiin otsikon mukainen yhdiste (16 g, 90 %) valkoisena kiinteänä aineena (sp. 157 - 159 °C).

C(4).



Seosta, jossa oli osan C(2) yhdiste (29,5 g, 69,2 mmol), osan C(3) yhdiste (14,5 g, 72,7 mmol) ja vedetön kaliumkarbonaatti (11,5 g, 83,0 mmol) DMF:ssä (100 ml), sekoitettiin 50 °C:n lämpötilassa 48 tunnin ajan, konsentroidiin kuivaksi ja liuotettiin CH₂Cl₂:een (500 ml). Liuos pestiin kyllästetyllä NaHCO₃:lla (3 x 80 ml) ja suolavedellä (2 x 80 ml), sitten kuivattiin MgSO₄:llä. Haihdutus tuotti keltaisen öljyn, joka puhdistettiin flash-kromatografialla piidioksidigeelissä (600 g), ladattiin CH₂Cl₂:een ja eluoitiin portaittaisella gradientilla 2 % MeOH/CH₂Cl₂ (3 l) - 3 % MeOH/CH₂Cl₂ (4 l). Puhtaat fraktiot yhdistettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin otsikon mukainen yhdiste (30 g, 86 %) valkoisena vaahtoavana kumina.

C(5).



Liuokseen, jossa oli osan C(4) yhdiste (30,5 g, 60,4 mmol) dioksaanissa (120 ml) lisättiin 4 N HCl dioksaanissa (121 ml, 483 mmol). Reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 4 tunnin ajan, sitten konsentroidiin

in vacuo, jolloin saatiin otsikon mukainen yhdiste (30 g) valkoisena vaahtoavana kiinteänä aineena, joka sisälsi jäännösmäärän dioksaania.

D. 9-[4-[4-[(2-pyridinylibentsoyyli)amino]-1-piperidinyyli]butyyli]-N-(2,2,2-trifluorietyyli)-9H-fluoreeni-9-karboksamidin dihydrokloridi

Liuokseen, jossa oli osan B happo (145 mg, 0,7 mmol) metyleenikloridissa (2 ml), lisättiin oksalyyli-kloridi (110 μ l, 1,3 mmol), jota seurasi muutama tippa DMF:ää. Reaktioseos kupli voimakkaasti, muuttui keltaiseksi ja sitä sekoitettiin argonin alla huoneenlämpötilassa 2 tunnin ajan. Liuotin haihdutettiin in vacuo alle 25 °C:n lämpötilassa ja jäännös liuotettiin metyleenikloridiin (5 ml). Tämä liuos lisättiin tipoittain liuokseen, jossa oli osan C diamiini (300 mg, 0,6 mmol) ja trietyyliamiini (400 μ l, 2,9 mmol) metyleenikloridissa (5 ml) -5 °C:n lämpötilassa. Reaktioseosta sekoitettiin sulavassa jäähauhteessa yli yön. Reaktioseos laimennettiin MeCl_2 :lla ja pestiin kerran vedellä. Orgaaninen kerros uutettiin kahdesti 1 N HCl:llä. Yhdistetyt happouutokset saatettiin emäkseksi 1 N NaOH:lla ja uutettiin kahdesti EtOAc:lla. Yhdistetyt EtOAc-kerrokset kuivattiin (Na_2SO_4) ja liuotin poistettiin in vacuo, jolloin saatiin ruskea öljy, joka puhdistettiin flash-pylväskromatografialla (SiO_2 , 90 g), ajo-liuoksena 5 % MeOH:0,5 % $\text{NH}_4\text{OH}:\text{MeCl}_2$, jolloin saatiin kirkas öljy (170 mg, saanto 46,8 %). 160 mg tätä öljyä liuotettiin MeOH:hon (2 ml) ja 1,1 N HCl:n eetteriliuos (800 μ l) lisättiin. Liuotin poistettiin in vacuo, jolloin saatiin otsikon mukainen yhdiste kirkkaankeltaisena kiinteänä aineena (173 mg).

sp. 146 - 50 °C (haj.)

MS (ESI, positiiviset ionit) m/z 627 (M + H)

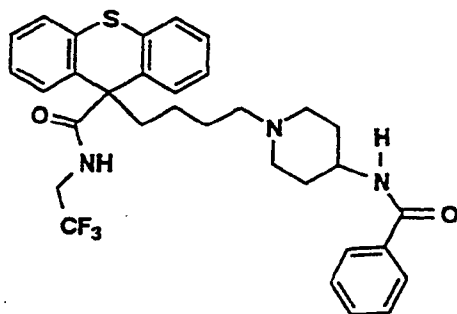
Analyysi $\text{C}_{37}\text{H}_{37}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl} + 2\text{H}_2\text{O}$:lle:

Laskettu: C, 60,41; H, 5,89; N, 7,62

Havaittu: C, 60,38; H, 5,86; N, 7,50

Seuraavat lisäyhdisteet valmistettiin käyttämällä tässä edellä esitettyjä menetelmiä.

Esimerkki 11a*



1:1 HCl-suola

9-[4-[4-(bentsoyyliamino)-1-piperidinyyli]butyyli]-
N-(2,2,2-trifluorietyyli)-9H-tioksanteeni-9-kar-
boksamidin monohydrokloridi

sp. 145 - 150 °C

MS (ES, positiiviset ionit) m/z 582 (M + H)

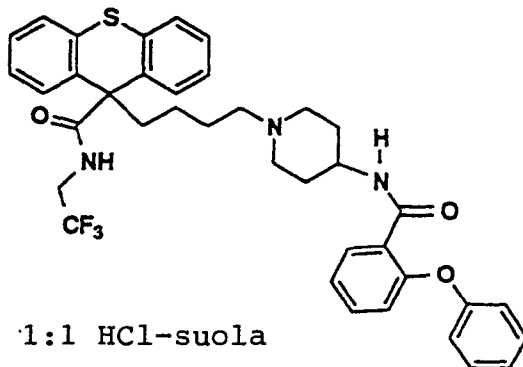
Alkuaineanalyysi $C_{32}H_{34}N_3O_2F_3S$ + 1,0 HCl + 0,75

H₂O:lle:

Laskettu: C, 60,94; H, 5,67; N, 6,66; F, 9,04

Havaittu: C, 60,97; H, 6,00; N, 6,26; F, 9,15.

Esimerkki 12*



1:1 HCl-suola

9-[4-[4-[(2-fenoksibentsoyyli)amino]-1-piperidinyyli]-
butyyli]-N-(2,2,2-trifluorietyyli)-9H-tioksanteeni-9-kar-
boksamidin monohydrokloridi

sp. 204 - 208 °C

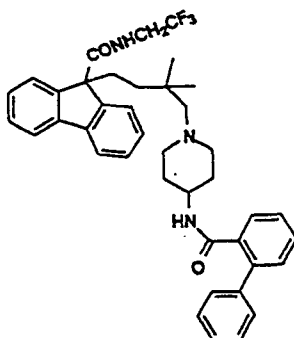
MS (ES, positiiviset ionit) m/z 578 (M + H)

Alkuaineanalyysi $C_{38}H_{38}O_3SF_3N_3 + 1 HCl + 0,5 H_2O$:lle:

Laskettu: C, 63,46; H, 5,61; N, 5,84; S, 4,46

Havaittu: C, 63,45; H, 5,51; N, 5,72; S, 4,15.

Esimerkki 13*



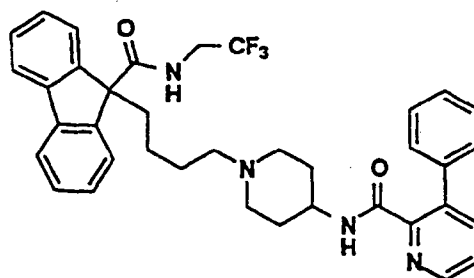
9-[4-[4-[[[1,1-bifenylyli]-4-yylikarbonyyli]amino]-1-piperidinyyli]-3,3-dimetyyli-1-butyyli]-N-(2,2,2-trifluorietyyli)-9H-fluoreeni-9-karboksamidinmono-hydrokloridi

sp. 95 - 101 °C

MS (sähkösumutus, negatiiviset ionit) m/z 654 (M +

H)

Esimerkki 14*



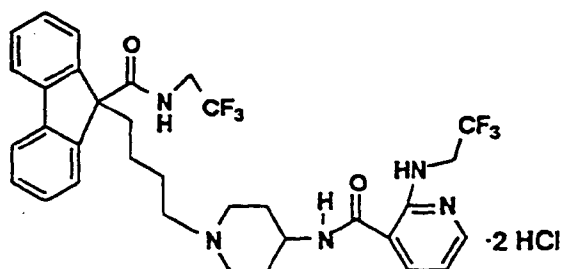
dihydrokloridisuola

9-[4-[4-[[[3-fenyyli-2-pyridinyyli]karbonyyli]amino]-1-piperidinyyli]butyyli]-N-(2,2,2-trifluorietyyli)-9H-fluoreeni-9-karboksamidin dihydrokloridisuola

MS (ESI, positiiviset ionit) m/z 627 (M + H)⁺;

(ESI, negatiiviset ionit) m/z 625 (M - H)⁻

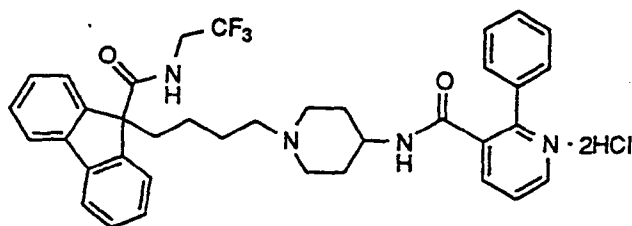
Esimerkki 15*



N-[1-[4-[9-[[[(2,2,2-trifluoroethyl)amino]karbonyyli]-9H-fluoreeni-9-yyli]but-1-yyli]piperidin-1-yyli]-2-[N-(2,2,2-trifluoroethyl)amino]pyridiini-3-karboksamidin hydrokloridi

MS (ESI, positiiviset ionit) m/z 648 $(M + H)^+$;
(ESI, negatiiviset ionit) m/z 646 $(M - H)$

Esimerkki 16*

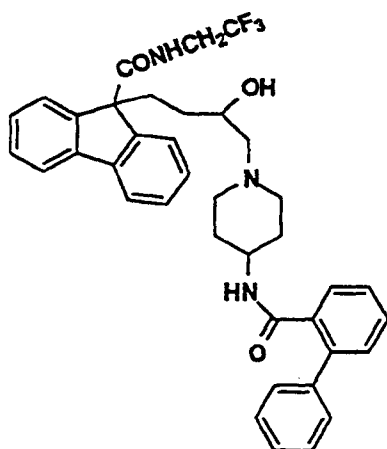


(sisältää 0,1 moolia etyylietteriä)

N-[1-[4-[9-[[[(2,2,2-trifluoroethyl)amino]karbonyyli]-9H-fluoren-9-yyli]but-1-yyli]piperidin-4-yyli]-2-fenyyli]pyridiini-3-karboksamidin hydrokloridi

MS (ESI-NH₃, positiiviset ionit) 627 $(M + H)$

Esimerkki 17*



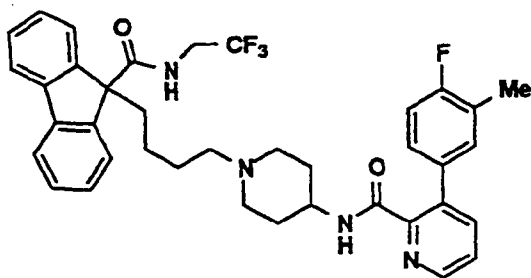
9-[4-[4-[[[1,1-bifenyyli]-4-yylikarbonyyli]amino]-1-piperidinyyli]-3-hydroksibutylyli]-N-(2,2,2-tri-
fluorietyyli)-9H-fluoreeni-9-karboksamidinmonohyd-
rokloridi

sp. 163 - 165 °C

MS (sähkösumutus, positiiviset ionit) m/z 642 (M +

H)

Esimerkki 18*



dihydrokloridisuola

9-[4-[4-[[[3-(4-fluori-3-metyylifenyyli)-2-pyridi-
nyyli]-karbonyyli]amino]-1-piperidinyyli]butylyli]-
N-(2,2,2-trifluorietyyli)-9H-fluoreeni-9-karboks-
amidin dihydrokloridi

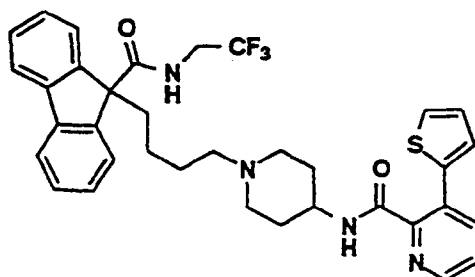
MS (ESI, positiiviset ionit) m/z 659 (M + H)⁺; ESI,
negatiiviset ionit) m/z 657 (M - H)⁻

Alkuaineanalyysi $C_{38}H_{38}F_4N_4O_2 + 2 HCl + 1,5 H_2O + 0,2 Et_2O + 0,2$ dioksaanille:

Laskettu: C, 60,12; H, 5,94; N, 7,08; F, 9,61; Cl, 8,96

Havaittu: C, 60,17; H, 5,89; N, 7,24; F, 10,48; Cl, 8,91

Esimerkki 19*



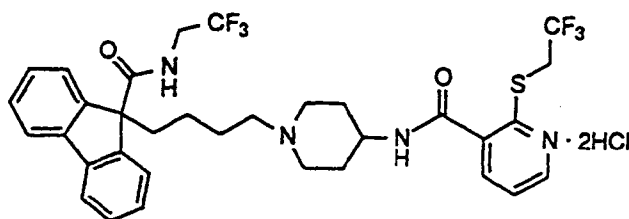
dihydrokloridisuola

9-[4-[4-[[[3-(2-tienyyli)-2-pyridinyyli]-karbonyyli]aminol]-1-piperidinyyli]butyyli]-N-(2,2,2-trifluorietyyli)-9H-fluoreeni-9-karboksamidindihydrokloridi

MS (ESI, positiiviset ionit) m/z 633 ($M + H$)⁺;

(ESI, negatiiviset ionit) m/z 631 ($M - H$)⁻

Esimerkki 20*



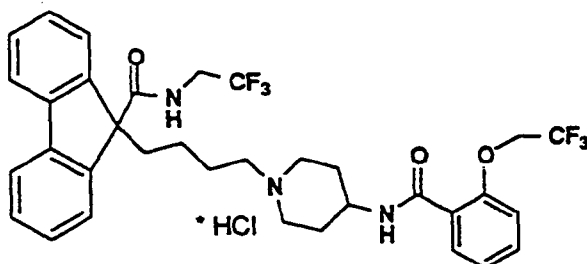
sisältää 0,15 moolia etyylietteriä

N-(2,2,2-trifluorietyyli)-9-[4-[4-[[[2-[(2,2,2-trifluorietyyli)tio]-3-pyridinyyli]karbonyyli]aminol]-1-piperidinyyli]butyyli]-9H-fluoreeni-9-karboksamidin dihydrokloridi

MS (ESI-NH₃, positiiviset ionit) 665 ($M + H$); 663

[$M - H$]

Esimerkki 21*

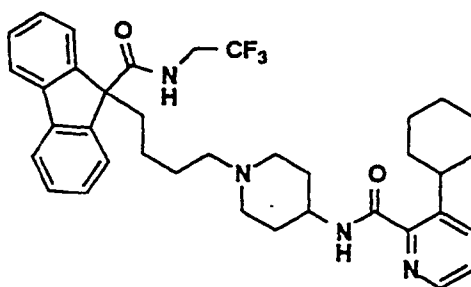


9-[4-[4-[[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzoyl]amino]-1-piperidinyl]butyl]-N-(2,2,2-trifluoroethyl)-9H-fluorene-9-carboxamide monohydrochloride

MS (sähkösumutus, positiiviset ionit) m/z 648 (M +

H)

Esimerkki 22*



dihydrokloridisuola

9-[4-[4-[[3-cyclohexyl-2-pyridinyl]carbonyl]amino]-1-piperidinyl]butyl]-N-(2,2,2-trifluoroethyl)-9H-fluorene-9-carboxamide dihydrochloride

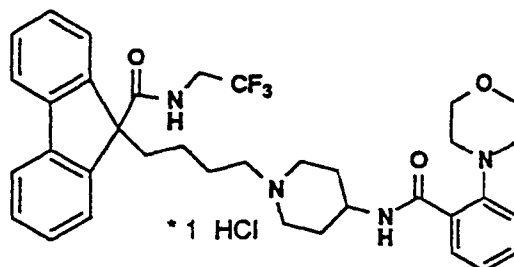
MS (ESI, positiiviset ionit) m/z 633 (M + H)⁺;
(ESI, negatiiviset ionit) m/z 631 (M - H)⁻

Alkuaineanalyysi C₃₇H₄₂F₃N₄O₂ + 2 HCl + 1,5 H₂O +
0,25 Et₂O:lle:

Laskettu: C, 60,69; H, 6,60; N, 7,45; F, 7,58; Cl, 9,43

Havaittu: C, 60,89; H, 6,98; N, 7,51; F, 7,25; Cl, 9,83

Esimerkki 23*

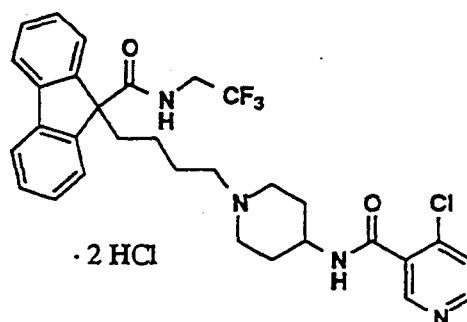


9 - [4 - [4 - [[2 - (4-morfolinyyli) bentsoyyli] amino] - 1 - piperidinyyli] butyyli] - N - (2,2,2-trifluorietyyli) - 9H-fluoreeni-9-karboksamidin monohydrokloridi

MS (sähkösumutus, positiiviset ionit) m/z 635 (M +

H)

Esimerkki 24*

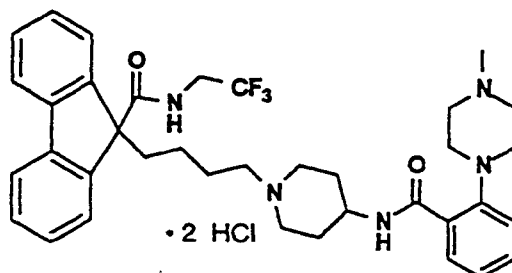


9 - [4 - [4 - [(4-kloori-3-pyridinyyli) karbonyyli] ami-
no] - 1 - piperidinyyli] butyyli] - N - (2,2,2-trifluori-
etyyli) - 9H-fluoreeni-9-karboksamidindihydrokloridi
sp. 165 - 73 °C

MS (ESI, positiiviset ionit) m/z 585 (M + H)

Esimerkki 25*

5



10

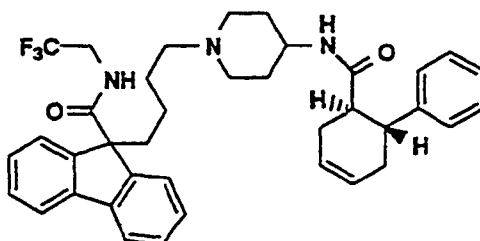
9-[4-[4-[[2-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)bentsoyylil]amino]-1-piperidinyyli]butyyli]-N-(2,2,2-trifluorietyyli)-9H-fluoreeni-9-karboksamidin dihydrokloridi

MS (sähkösumutus, positiiviset ionit) m/z 648 (M +

15 H)

Esimerkki 26*

20



25

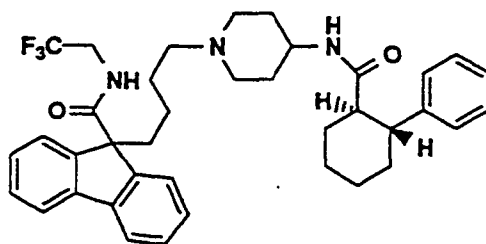
trans-9-[4-[4-[[[(1-fenyyl-3-sykloheksen-1-yyli)-karbonyyli]amino]-1-piperidinyyli]butyyli]-N-(2,2,2-trifluorietyyli)-9H-fluoreeni-9-karboksamidin monohydrokloridi

sp. 160 - 163 °C

MS (sähkösumutus, positiiviset ionit) m/z 630 (M +

30 H)

Esimerkki 27*



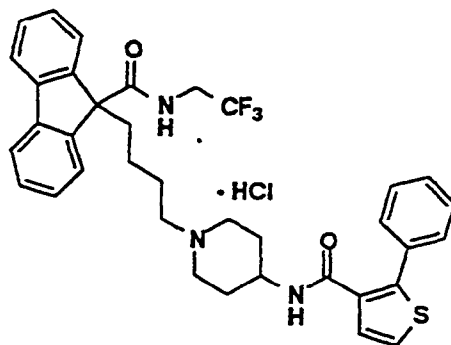
trans-9-[4-[4-[[[(2-fenyyლისykloheksyyli)karbonyyli]amino]-1-piperidinyyli]butyyli]-N-(2,2,2-trifluorietyyli)-9H-fluoreeni-9-karboksamidinmonohydrokloridi

sp. 156 - 159 °C

MS (sähkösumutus, positiiviset ionit) m/z 632 (M +

H)

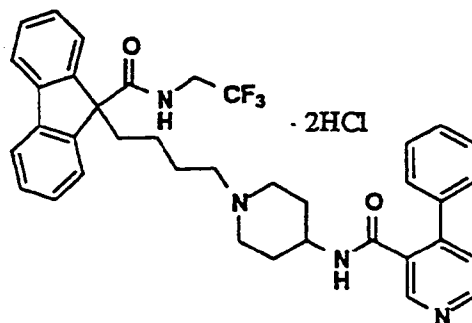
Esimerkki 28*



9-[4-[4-[[[(2-fenyyli-3-tienyyli)karbonyyli]amino]-1-piperidinyyli]butyyli]-N-(2,2,2-trifluorietyyli)-9H-fluoreeni-9-karboksamidin monohydrokloridi

MS (ES, positiiviset ionit) m/z 632 (M + H)

Esimerkki 29*



9-[4-[4-[(4-fenyyli-3-pyridinyyli)karbonyyli]ami-
no]-1-piperidinyyli]butyyli]-N-(2,2,2-trifluori-
etyyli)-9H-fluoreeni-9-karboksamidindihydrokloridi
sp. 144 - 50 °C

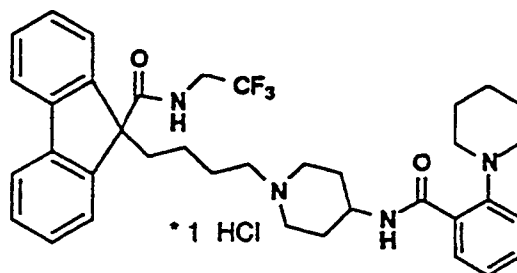
MS (ESI, positiiviset ionit) m/z 627 (M + H)

Alkuaineanalyysi $C_{37}H_{37}F_3N_4O_2 + 2 HCl + 1,2 H_2O$:lle:

Laskettu: C, 61,62; H, 5,79; N, 7,77

Havaittu: C, 61,64; H, 5,80; N, 7,32

Esimerkki 30*

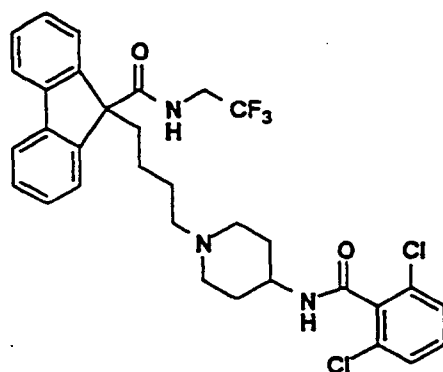


9-[4-[4-[(2-(1-piperidinyyli)bentsoyyli]amino)-1-
piperidinyyli]butyyli]-N-(2,2,2-trifluorietyyli)-
9H-fluoreeni-9-karboksamidin monohydrokloridi

MS (sähkösumutus, positiiviset ionit) m/z 633 (M +

H)

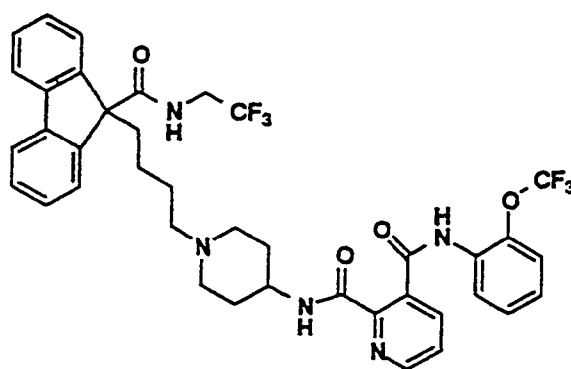
Esimerkki 31*



• TFA

MS (ESI, positiiviset ionit) m/z 618 (M + H)

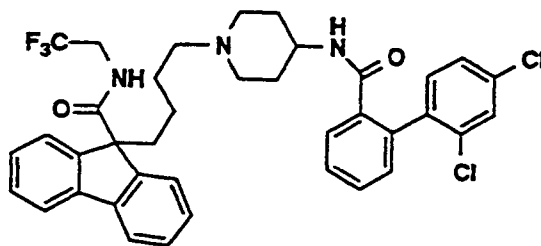
Esimerkki 32*



• TFA

MS (ESI, positiiviset ionit) m/z 754 (M + H)

Esimerkki 33*



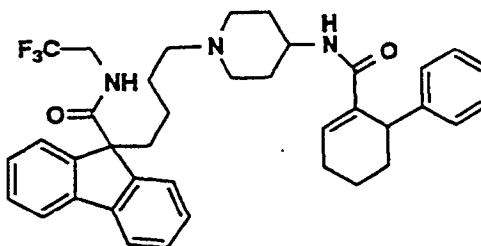
9-[4-[4-[[2-(2,4-dikloorifenyyli)bentsoyyli]amino]-
1-piperidinyyli]butyyli]-N-(2,2,2-trifluorietyyli)-
9H-fluoreeni-9-karboksamidin monohydrokloridi

sp. 123 - 128 °C

MS (sähkösumutus, negatiiviset ionit) m/z 694 (M +

H)

Esimerkki 34*



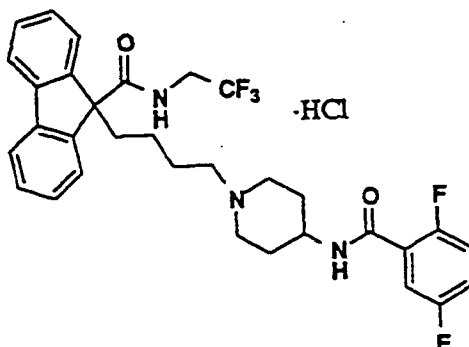
9-[4-[4-[[2-(2,4-dikloorifenyyli)bentsoyyli]amino]-
1-piperidinyyli]butyyli]-N-(2,2,2-tri-
fluorietyyli)-9H-fluoreeni-9-karboksamidinmonohyd-
rokloridi

sp. 110 - 114 °C

MS (sähkösumutus, negatiiviset ionit) m/z 630 (M +

H)

Esimerkki 35*



9-[4-[4-[(2,5-difluoribenzoyl)amino]-1-piperidinyl]butyl]-N-(2,2,2-trifluoroethyl)-9H-fluorene-9-carboxamide monohydrochloride

sp. 80 - 84 °C

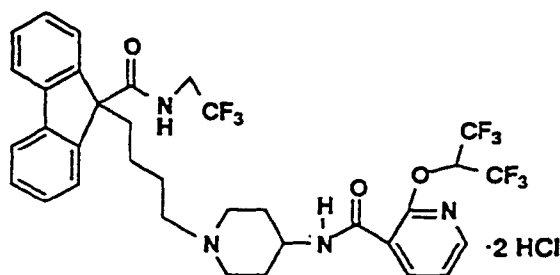
MS (ESI, positiiviset ionit) m/z 586 (M + H)

Alkuaineanalyysi $C_{32}H_{32}F_5N_3O_2 + 1 HCl + 1,2 H_2O$:lle:

Laskettu: C, 59,71; H, 5,54; N, 6,53

Havaittu: C, 59,68; H, 5,53; N, 6,44

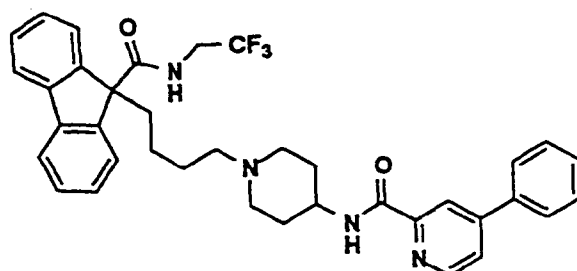
Esimerkki 36*



9-[4-[4-[[[2-[2,2,2-trifluoro-1-(2,2,2-trifluoromethyl)ethoxy]-3-pyridinyl]carbonyl]amino]-1-piperidinyl]butyl]-N-(2,2,2-trifluoroethyl)-9H-fluorene-9-carboxamide dihydrochloride

MS (ESI, positiiviset ionit) 717 (M + H); (negatiiviset ionit) 715 (M - H)

Esimerkki 37*



10 dihydrokloridisuola

9-[4-[4-[[4-fenyyli-2-pyridinyyli]karbonyyli]ami-
no]-1-piperidinyyli]butyyli]-N-(2,2,2-trifluori-
etyyli)-9H-fluoreeni-9-karboksamidindihydrokloridi

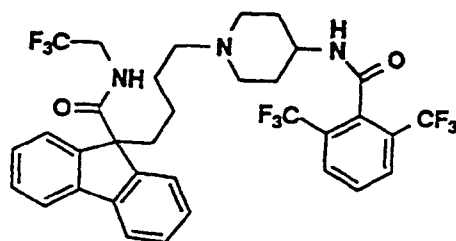
15 MS (ESI, positiiviset ionit) m/z 627 $(M + H)^+$;
(ESI, negatiiviset ionit) m/z 625 $(M - H)^-$

Alkuaineanalyysi $C_{37}H_{37}F_3N_4O_2 + 2 HCl + 0,44 Et_2O +$
3,0 H_2O :lle:

Laskettu: C, 59,21; H, 6,33; N, 7,13; F, 7,25; Cl, 9,02

20 Havaittu: C, 59,59; H, 6,01; N, 6,97; F, 7,10; Cl, 9,17

Esimerkki 38*



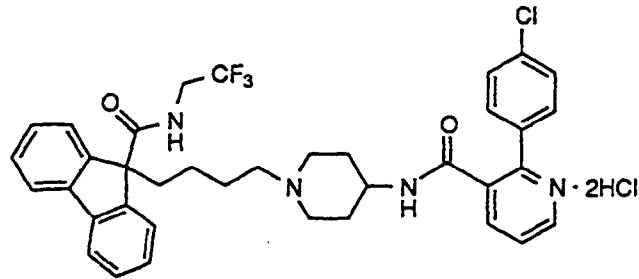
9-[4-[4-[[2,6-bis(trifluorimetyyli)bentsoyyli]ami-
no]-1-piperidinyyli]butyyli]-N-(2,2,2-trifluori-
etyyli)-9H-fluoreeni-9-karboksamidin monohydroklo-
ridi

sp. 145 - 150 °C

MS (sähkösumutus, negatiiviset ionit) m/z 686 $(M +$

35 H)

Esimerkki 39*

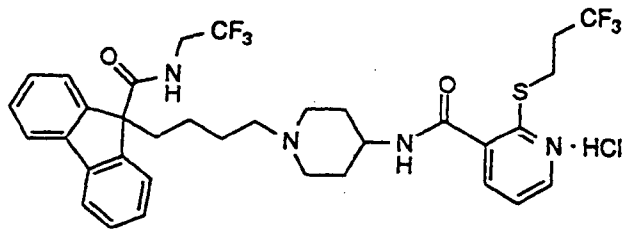


sisältää 0,05 moolia etyylietteriä

9-[4-[4-[[[2-(4-kloorifenyyli)-3-pyridinyyli]karbonyyli]amino]-1-piperidinyyli]butyyli]-N-(2,2,2-trifluorietyyli)-9H-fluoreeni-9-karboksamidin dihydrokloridi

MS (ESI-NH₃, positiiviset ionit) (M + H) 661

Esimerkki 40*

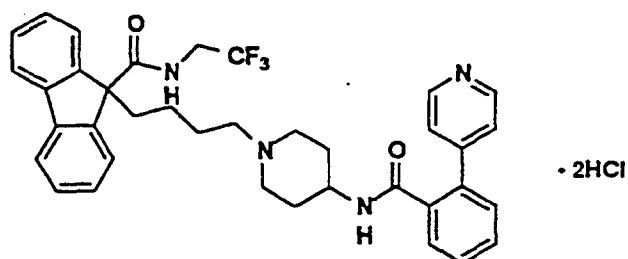


sisältää 0,12 moolia etyylietteriä

N-(2,2,2-trifluorietyyli)-9-[4-[4-[[[2-[(3,3,3-trifluoripropyyli)tio]-3-pyridinyyli]karbonyyli]amino]-1-piperidinyyli]butyyli]-9H-fluoreeni-9-karboksamidin monohydrokloridi

MS (ESI-NH₃, positiiviset ionit) (M + H) 679

Esimerkki 41*



9-[4-[4-[[2-(4-pyridinyli)bentsoyyli]amino]-1-piperidinyli]butyyli]-N-(2,2,2-trifluorietyyli)-9H-fluoreeni-9-karboksamidin dihydrokloridi

sp. 140 - 150 °C (kutistuminen alkaa 115 °C:n lämpötilassa)

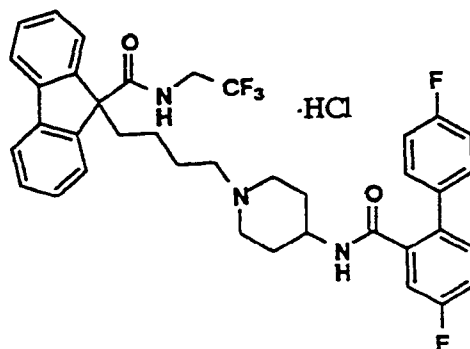
MS (sähkösumutus, negatiiviset ionit) m/z 627 (M + H)⁺

Alkuaineanalyysi $C_{37}H_{37}F_3N_4O_2 \cdot 2HCl \cdot 2,14 H_2O$:lle:

Laskettu: C, 60,21; H, 5,91; N, 7,59; Cl, 9,60; F, 7,72

Havaittu: C, 60,21; H, 6,08; N, 8,01; Cl, 9,23; F, 7,37

Esimerkki 42*



9-[4-[4-[[[4,4'-difluori[1,1'-bifenyyli]-2-yyli]-karbonyyli]amino]-1-piperidinyli]butyyli]-N-(2,2,2-trifluorietyyli)-9H-fluoreeni-9-karboksamidin monohydrokloridi

sp. 131 - 34 °C

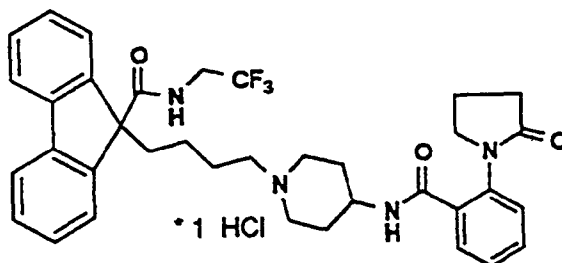
MS (ESI, positiiviset ionit) m/z 662 (M + H)

Alkuaineanalyysi $C_{38}H_{36}F_5N_3O_2 + HCl + 1,7 H_2O$:lle:

Laskettu: C, 62,63; H, 5,59; N, 5,77

Havaittu: C, 62,59; H, 5,29; N, 5,82

Esimerkki 43*

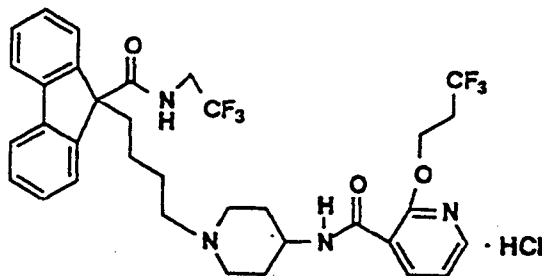


9-[4-[4-[[2-okso-1-pyrrolidinyyli)bentsoyyli]amino]-1-piperidinyyli]butyyli]-N-(2,2,2-trifluorietyyli)-9H-fluoreeni-9-karboksamidin monohydrokloridi

MS (sähkösumutus, positiiviset ionit) m/z 633 (M +

H)

Esimerkki 44*



Sisältää: 1,25H₂O·0,12H₅C₂OC₂H₅

N-(2,2,2-trifluorietyyli)-9-[4-[4-[[[2-(3,3,3-trifluoripropoksi)-3-pyridinyyli]karbonyyli]-amino]-1-piperidinyyli]butyyli]-9H-fluoreeni-9-karboksamidin monohydrokloridi

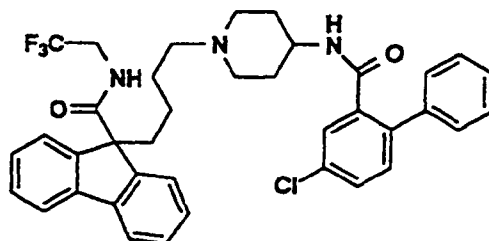
MS (ESI, positiivinen ioni) m/z 663 (M + H); (negatiivinen ioni) 661 (M - H)

Alkuaineanalyysi C₃₄H₃₆N₄O₃F₆ · HCl · 1,25 H₂O · 0,12 H₅C₂OC₂H₅:lle:

Laskettu: C, 56,69; H, 5,62; N, 7,67; Cl, 4,85; F, 15,60

Havaittu: C, 56,98; H, 5,52; N, 7,63; Cl, 4,74; F, 15,31

Esimerkki 45*



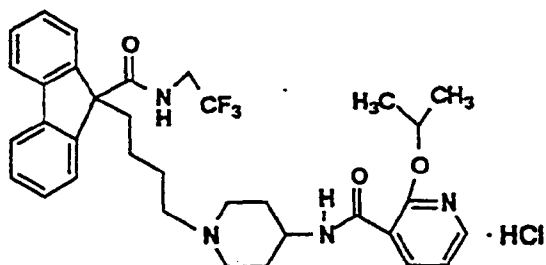
9-[4-[4-[[[(4-kloori[1,1-bifenyyli]-2-yyli)karbonyyli]amino]-1-piperidinyyli]butyyli]-N-(2,2,2-trifluorietyyli)-9H-fluoreeni-9-karboksamidinmonohydrokloridi

sp. 123 - 128 °C

MS (sähkösumutus, negatiiviset ionit) m/z 661 (M +

H)

Esimerkki 46*



sisältää: 0,8H₂O

9-[4-[4-[[[2-(1-metyylietoksi)-3-pyridinyyli]karbonyyli]amino]-1-piperidinyyli]butyyli]-N-(2,2,2-trifluorietyyli)-9H-fluoreeni-9-karboksamidinmonohydrokloridi

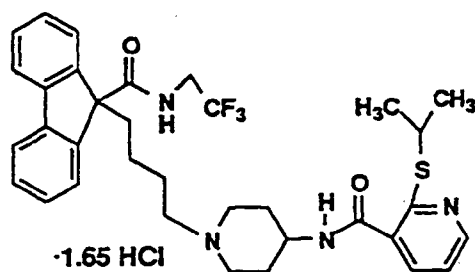
MS (ESI, positiivinen ioni) m/z 609 (M + H); (negatiivinen ioni) 607 (M - H)

Alkuaineanalyysi C₃₄H₃₉N₄O₃F₃·HCl·0,8 H₂O:lle:

Laskettu: C, 61,91; H, 6,36; N, 8,49; Cl, 5,38; F, 8,64

Havaittu: C, 61,63; H, 6,45; N, 8,31; Cl, 5,80; F, 8,50

Esimerkki 47*



sisältää: 1,5H₂O

9-[4-[4-[[[2-[(1-metyylietyyli)tio]-3-pyridinyyli]karbonyyli]amino]-1-piperidinyyli]butyyli]-N-(2,2,2-trifluorietyyli)-9H-fluoreeni-9-karboksamidin monohydrokloridi

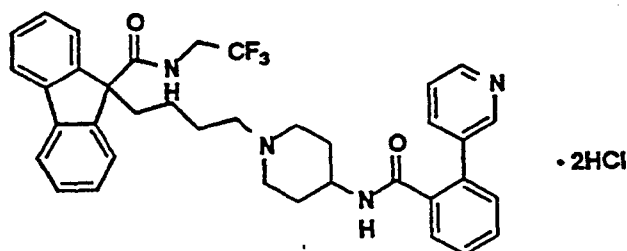
MS (ESI, + ioni) m/z 625 (M + H); (- ioni) 623 (M - H)

Alkuaineanalyysi C₃₄H₃₉N₄O₂SF₃·1,65 HCl·1,5 H₂O:lle:

Laskettu: C, 57,36; H, 6,18; N, 7,87; Cl, 8,22; F, 8,01; S, 4,50

Havaittu: C, 57,56; H, 6,37; N, 7,74; Cl, 8,12; F, 8,06; S, 4,47

Esimerkki 48*



sisältää 2,14 moolia H₂O

Varsinainen molekyylipaino = 738,105

9-[4-[4-[[2-(3-pyridinyyli)bentsoyyli]amino]-1-piperidinyyli]butyyli]-N-(2,2,2-trifluorietyyli)-9H-fluoreeni-9-karboksamidin dihydrokloridi

sp. 120 - 130 °C (kutistuminen alkaa 110 °C:essa)

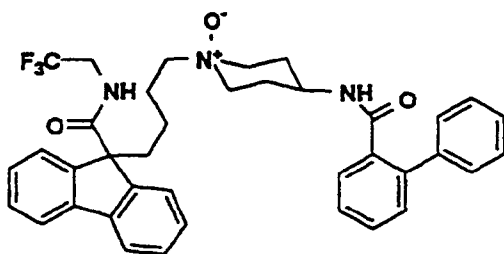
MS (sähkösumutus, negatiiviset ionit) m/z ($M + H$)⁺ = 627

Alkuaineanalyysi $C_{37}H_{37}F_3N_4O_2 \cdot 2 HCl \cdot 2,14 H_2O$:lle:

Laskettu: C, 60,21; H, 5,91; N, 7,59; Cl, 9,60; F, 7,72

Havaittu: C, 60,26; H, 6,26; N, 7,04; Cl, 9,09; F, 7,15

Esimerkki 49*

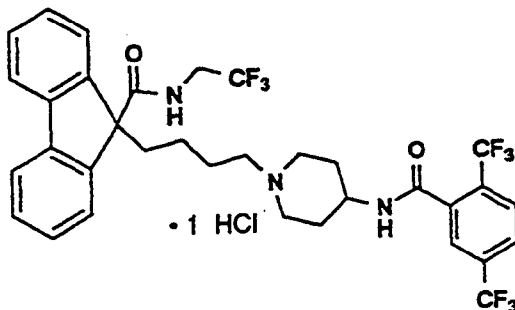


9-[4-[4-[[[1,1-bifenyyli]-4-yylikarbonyyli]amino]-1-piperidinyyli]-3,3-difluoributyyli]-N-(2,2,2-trifluorietyyli)-9H-fluoreeni-9-karboksamidin N-oksidi

sp. 185 - 188 °C

MS (sähkösumutus) ($M + H$)⁺ 642; ($M - H$)⁻ 640

Esimerkki 50*

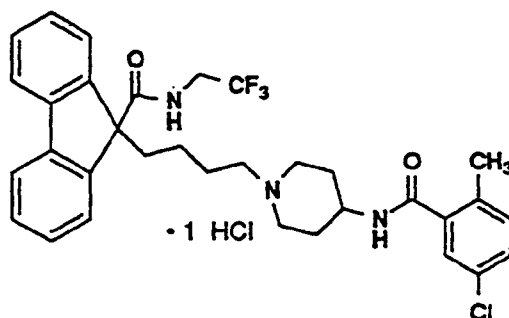


9-[4-[4-[[2,5-bis(trifluorimetyyli)bentsoyyli]amino]-1-piperidinyyli]butyyli]-N-(2,2,2-trifluorietyyli)-9H-fluoreeni-9-karboksamidin monohydrokloridi

5 MS (sähkösumutus, positiiviset ionit) m/z 686 (M + H)

Esimerkki 51*

10



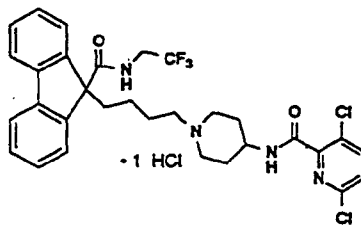
15

9-[4-[4-[(5-kloori-2-metyyllibentsoyyli)amino]-1-piperidinyyli]butyyli]-N-(2,2,2-trifluorietyyli)-9H-fluoreeni-9-karboksamidin monohydrokloridi

20 MS (sähkösumutus, positiiviset ionit) m/z 598 (M + H)

Esimerkki 52*

25

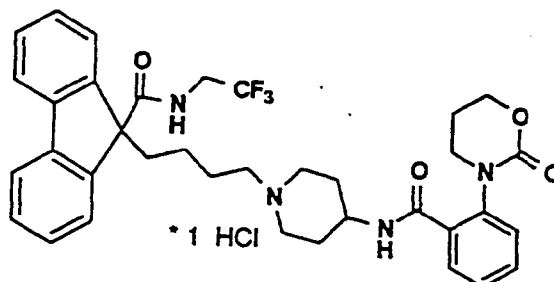


30

9-[4-[4-[[3,6-dikloori-2-pyridinyyli]karbonyyli]amino]-1-piperidinyyli]butyyli]-N-(2,2,2-trifluorietyyli)-9H-fluoreeni-9-karboksamidin monohydrokloridi

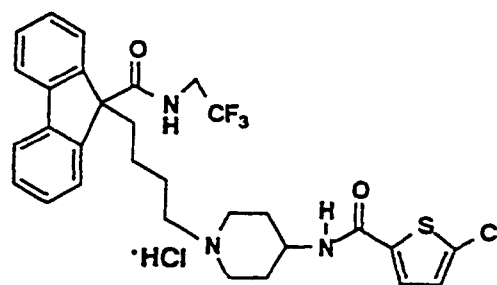
MS (sähkösumutus, positiiviset ionit) m/z 619 (M + H) [kahden kloorin isotooppiprofiili]

Esimerkki 53*



9-[4-[4-[[2-(tetrahydro-2-okso-2H-1,3-oksatsin-3-yyli)bentsoyyli]amino]-1-piperidinyyli]butyyli]-N-(2,2,2-trifluorietyyli)-9H-fluoreeni-9-karboksamidin monohydrokloridi

Esimerkki 54*



sisältää: 0,6 H₂O · 0,2H₅C₂OC₂H₅

9-[4-[4-[[5-kloori-2-tienyyli]karbonyyli]amino]-1-piperidinyyli]butyyli]-N-(2,2,2-trifluorietyyli)-9H-fluoreeni-9-karboksamidin monohydrokloridi

MS (ESI, + ioni) m/z 590 (M + H) yhden kloorin isotoppi-profiili

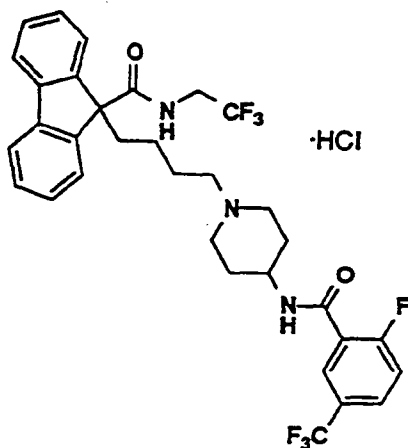
Alkuaineanalyysi C₃₀H₃₁N₃O₂ClSF₃ · HCl · 0,6H₂O · 0,2H₅C₂OC₂H₅:lle:

Laskettu: C, 56,72; H, 5,44; N, 6,44; Cl, 10,87; F, 8,74; S, 4,92

Havaittu: C, 56,43; H, 5,37; N, 6,38; Cl, 10,70; F, 8,73; S, 5,36

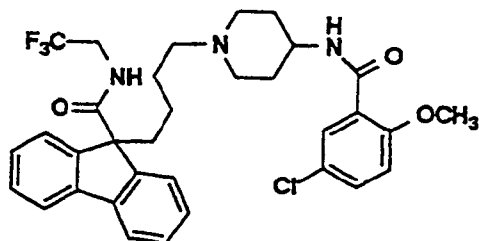
Esimerkki 55*

9-[4-[4-[[2-fluori-5-(trifluorimetyyli)bentsoyyli]amino]-1-piperidinyyli]butyyli]-N-(2,2,2-trifluorietyyli)-9H-fluoreeni-9-karboksamidin monohydrokloridi



$(M + H)^+$ 636; $(M - H)^-$ 634

Esimerkki 56*



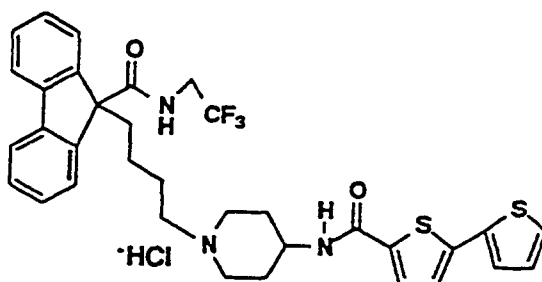
9-[4-[4-[(5-kloori-2-metoksibentsoyyli)amino]-1-piperidinyyli]butyyli]-N-(2,2,2-trifluorietyyli)-9H-fluoreeni-9-karboksamidin monohydrokloridi

sp. 108 - 113 °C

MS (sähkösumutus, negatiiviset ionit) m/z 615 ($M +$

H)

Esimerkki 57*



sisältää: $\text{H}_2\text{O} \cdot 0,15 \text{ H}_5\text{C}_2\text{OC}_2\text{H}_5$
 9-[4-[4-[[2:2'-bitiofen-5-yyli)karbonyyli]amino]-
 1-piperidinyyli]butyyli]-N-(2,2,2-trifluorietyyli)-
 9H-fluoreeni-9-karboksamidin monohydrokloridi

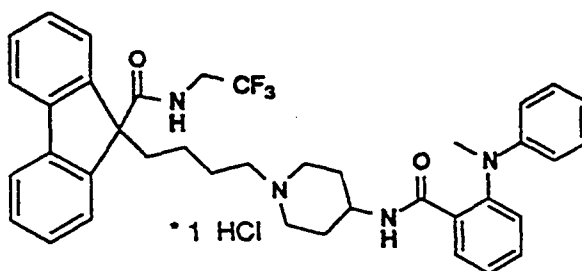
MS (ESI, + ioni) m/z 638 (M + H)

Alkuaineanalyysi $\text{C}_{34}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2\text{F}_3 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O} \cdot 0,15$
 $\text{H}_5\text{C}_2\text{OC}_2\text{H}_5$:lle:

Laskettu: C, 59,08; H, 5,52; N, 5,97; Cl, 5,04; F, 8,10;
 S, 9,12

Havaittu: C, 58,88; H, 5,41; N, 5,90; Cl, 4,97; F, 8,24;
 S, 9,22

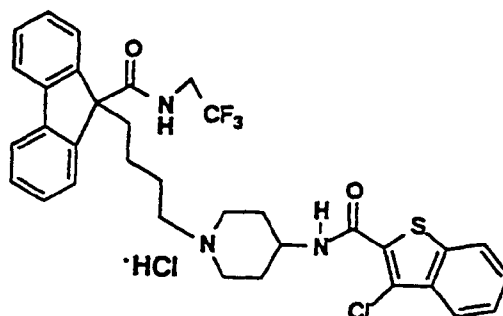
Esimerkki 58*



9-[4-[4-[[2-fenyylimetyyliamino)bentsoyyli]amino]-
 1-piperidinyyli]butyyli]-N-(2,2,2-trifluorietyyli)-
 9H-fluoreeni-9-karboksamidin monohydrokloridi

ESI (M + H)⁺ 655

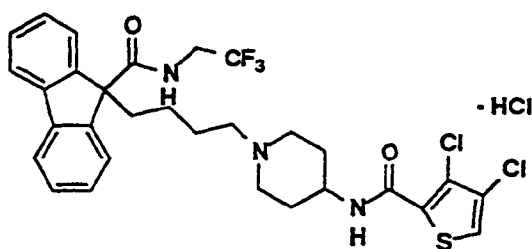
Esimerkki 59*



9-[4-[4-[[[(3-klooribentso[b]tiofen-2-yyli)karbo-
nyyli]amino]-1-piperidinyyli]butyyli]-N-(2,2,2-
trifluorietyyli)-9H-fluoreeni-9-karboksamidinmono-
hydrokloridi

MS (ESI, positiiviset ionit) m/z 640 (M + H) yhden
kloorin isotooppiprofiili

Esimerkki 60*

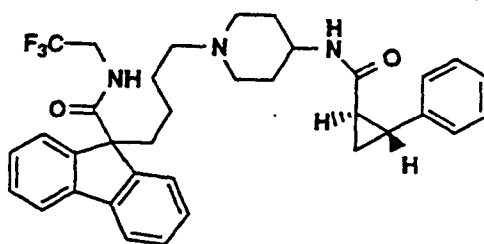


9-[4-[4-[[[(3,4-dikloori-2-tienyyli)karbonyyli]ami-
no]-1-piperidinyyli]butyyli]-N-(2,2,2-trifluori-
etyyli)-9H-fluoreeni-9-karboksamidin monohydroklo-
ridi

sp. 110 - 120 °C (kutistuminen alkoi 95 °C:n lämpö-
tilassa)

MS (sähkösumutus, negatiiviset ionit) m/z (M + H)
624; kahden kloorin isotooppiprofiili

Esimerkki 61*



trans-9-[4-[4-[[4-(2-fenyylisyklopropyyli)karbonyyli]amino]-1-piperidinyyli]butyyli]-N-(2,2,2-trifluorietyyli)-9H-fluoreeni-9-karboksamidinmonohydrokloridi

sp. 118 - 126 °C

MS (sähkösumutus, negatiiviset ionit) m/z 590 (M +

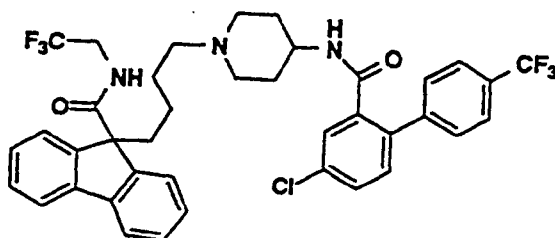
H)

Alkuaineanalyysi $C_{35}H_{38}F_3N_3O_2 + HCl + 0,82 H_2O + 0,36$ dioksaanille:

Laskettu: C, 65,07; H, 6,52; N, 6,25; Cl, 5,27; F, 8,47

Havaittu: C, 65,07; H, 6,50; N, 6,12; Cl, 5,36; F, 8,25

Esimerkki 62*



9-[4-[4-[[4-kloori-4'-(trifluorimetyyli) [1,1-bifenylyyli]-2-yyli]karbonyyli]amino]-1-piperidinyyli]-butyyli]-N-(2,2,2-trifluorietyyli)-9H-fluoreeni-9-karboksamidin monohydrokloridi

sp. 123 - 128 °C

MS (sähkösumutus, negatiiviset ionit) m/z 728 (M +

H)

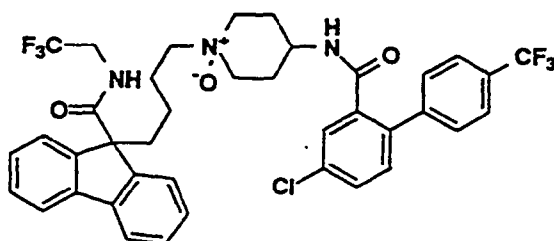
Alkuaineanalyysi $C_{39}H_{36}ClF_6N_3O_2 + HCl + 0,5 H_2O$ lle:

Laskettu: C, 60,55; H, 4,95; N, 5,43; Cl, 9,17

Havaittu: C, 60,54; H, 4,84; N, 5,22; Cl, 8,91

Esimerkki 63*

5



10

9-[4-[4-[[[4-kloori-4'-(trifluorimetyyli)[1,1-bifenyyli]-2-yyli]karbonyyli]amino]-1-piperidinyyli]-butyyli]-N-(2,2,2-trifluorietyyli)-9H-fluoreeni-9-karboksamidin N-oksidi

sp. 142 - 144 °C

15

MS (sähkösumutus, negatiiviset ionit) m/z 743 (M -

H)

Alkuaineanalyysi $C_{39}H_{36}ClF_6N_3O_3 + 0,88 H_2O$:lle:

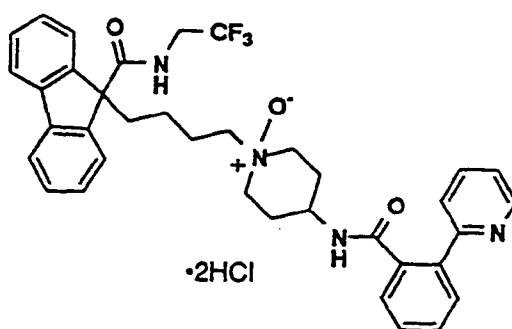
Laskettu: C, 61,63; H, 5,01; N, 5,53; Cl, 4,66

Havaittu: C, 61,64; H, 5,05; N, 5,42; Cl, 5,02

20

Esimerkki 64*

25



30

9-[4-[4-[(2-pyridin-2-ylbenzoyl)amino]-1-piperidinyyli]butyyli]-N-(2,2,2-trifluorietyyli)-9H-fluoreeni-9-karboksamidin N-oksidin dihydrokloridi

MS (M + H)⁺ 643; (M - H)⁻ 641

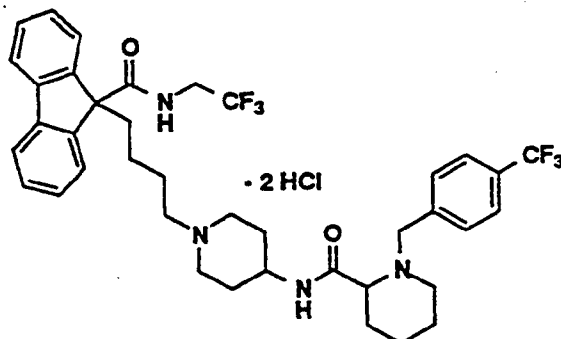
Alkuaineanalyysi $C_{37}H_{37}F_3N_4O_3 + 2 HCl + 1,94 H_2O$:lle:

35

Laskettu: C, 59,21; H, 5,76; N, 7,46; F, 7,59; Cl, 9,45

Havaittu: C, 59,61; H, 5,81; N, 7,25; F, 7,19; Cl, 9,05

Esimerkki 65*



N-(2,2,2-trifluorietyyli)-9-[4-[4-[[[1-[[4-(trifluorimetyyli)fenyyli]metyyli]-2-piperidinyyli]karbonyyli]amino]-1-piperidinyyli]butyyli]-9H-fluoreeni-9-karboksamidin dihydrokloridi

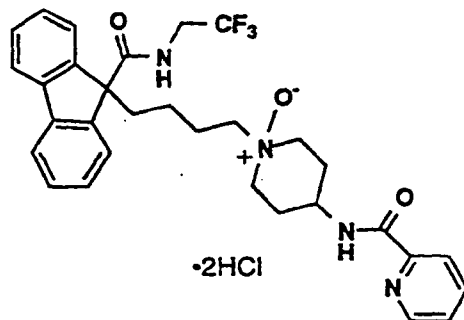
MS (ES, positiiviset ionit) m/z 715 [M + H]

Alkuaineanalyysi $C_{39}H_{44}F_6N_4O_2 + 2 H_2O + 2 HCl$:lle:

Laskettu: C, 56,87; H, 6,12; N, 6,80

Havaittu: C, 57,01; H, 6,01; N, 6,74

Esimerkki 66*



N-[1-[4-[9-[[[2,2,2-trifluorietyyli]amino]karbonyyli]-9H-fluoreen-9-yyli]butyyli]-4-piperidinyyli]-2-pyridiini-2-karboksamidin N-oksidin dihydrokloridi

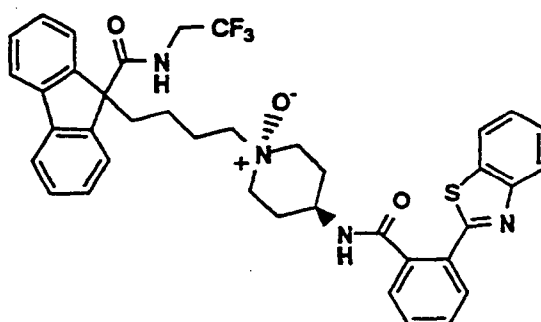
MS (M + H)⁺ @ 567; (M - H)⁻ @ 565; (2M + H)⁺ @ 1133

Alkuaineanalyysi $C_{31}H_{33}F_3N_4O_3 + 2 HCl + 1,7 H_2O$:lle:

Laskettu: C, 55,56; H, 5,78; N, 8,36; F, 8,50; Cl, 10,58

Havaittu: C, 55,89; H, 5,81; N, 8,18; F, 8,66; Cl, 10,18

Esimerkki 67*



trans-9-[4-[4-[[2-(2-bentsotiatsolyyli)bentsoyyli]-
amino]-1-piperidinyyli]butyyli]-N-(2,2,2-trifluori-
etyyli)-9H-fluoreeni-9-karboksamidin N-oksidi

MS (M + H)⁺ @ 699; (M - H)⁻ @ 697

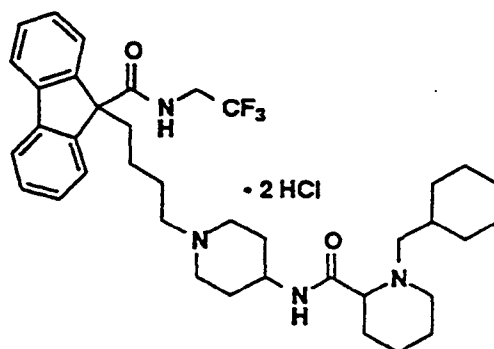
Alkuaineanalyysi C₃₉H₃₇F₃N₄O₃S + 1,5 H₂O + 0,3

C₆H₁₄:lle:

Laskettu: C, 65,19; H, 5,93; N, 7,45; F, 7,58; Cl, 4,27

Havaittu: C, 65,12; H, 5,85; N, 7,29; F, 7,23; Cl, 4,29

Esimerkki 68*



9-[4-[4-[[[1-(sykloheksyyli)metyyli]-2-piperidinyy-
li]karbonyyli]amino]-1-piperidinyyli]-butyyli]-N-
(2,2,2-trifluorietyyli)-9H-fluoreeni-9-karboksami-
din dihydrokloridi

MS (ES, positiiviset ionit) m/z 653 [M + H]

Alkuaineanalyysi C₃₈H₅₃Cl₂F₃N₄O₂ + 1,5 H₂O:lle:

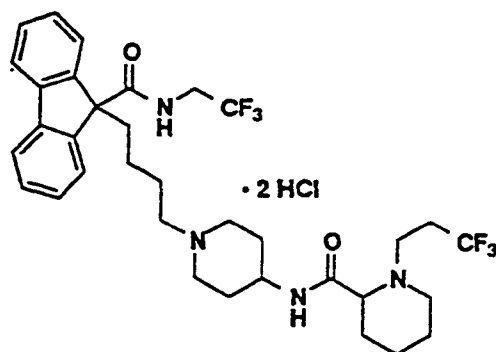
Laskettu: C, 60,63; H, 7,50; N, 7,44; F, 7,57; Cl, 9,42

Havaittu: C, 60,73; H, 7,74; N, 7,65; F, 7,22; Cl, 9,85

Esimerkki 69*

5

10



15

N-(2,2,2-trifluorietyyli)-9-[4-[4-[[[1-(3,3,3-tri-
fluoripropyyli)-2-piperidinyyli]karbonyyli]amino]-
1-piperidinyyli]butyyli]-9H-fluoreeni-9-karboksami-
din dihydrokloridi

MS (ES, positiiviset ionit) m/z 653 [M + H]

Alkuaineanalyysi $C_{34}H_{44}Cl_2F_6N_4O_2 + 1,5 H_2O$:lle:

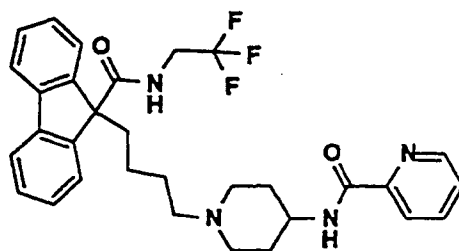
20

Laskettu: C, 54,26; H, 6,29; N, 7,44; F, 15,14

Havaittu: C, 54,40; H, 6,21; N, 7,38; F, 15,53

Esimerkki 70*

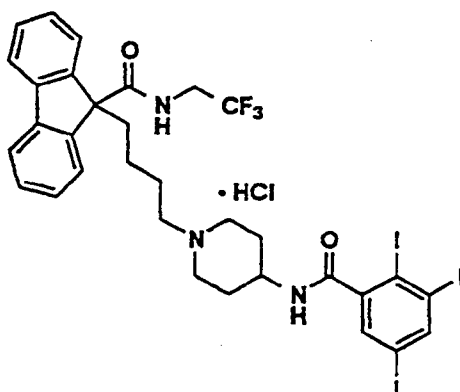
25



30

MS (ESI, positiiviset ionit) m/z 551 (M + H)

Esimerkki 71*



N-(2,2,2-trifluorietyyli)-9-[4-[4-[(2,3,5-trijodibentsoyyli)amino]-1-piperidinyyli]butyyli]-9H-fluoreeni-9-karboksamidin monohydrokloridi

sp. 178 - 182 °C

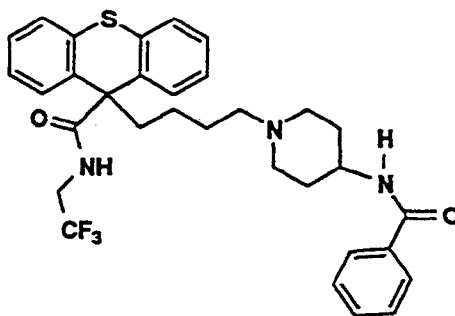
MS (ES, positiiviset ionit) m/z 928 (M + H)

Alkuaineanalyysi $C_{32}H_{32}ClF_3I_3N_3O_2 + 0,5 H_2O$:lle:

Laskettu: C, 39,51; H, 3,42; N, 4,32; Cl, 3,64

Havaittu: C, 39,40; H, 3,25; N, 4,27; Cl, 3,61

Esimerkki 72*



1:1 HCl-suola

9-[4-[4-(bentsoyyliamino)-1-piperidinyyli]butyyli]-N-(2,2,2-trifluorietyyli)-9H-tioksanteeni-9-karboksamidin monohydrokloridi

sp. tai kp. 145 - 150 °C

MS (ES, positiiviset ionit) m/z 582 (M + H)

Alkuaineanalyysi $C_{32}H_{34}N_3O_2F_3S + 1,0 HCl + 0,75$

H_2O :lle:

Laskettu: C, 60,94; H, 5,67; N, 6,66; F, 9,04

Havaittu: C, 60,97; H, 6,00; N, 6,26; F, 9,15

Esimerkit 73* - 159*

Seuraavat yhdisteet valmistettiin jäljempänä kuvatuilla robottimenetelmillä.

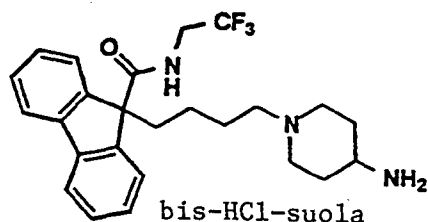
Robottimenetelmät

Robottimenetelmä amidien valmistamiseksi

A. KOH:n vesiliuos/CHCl₃

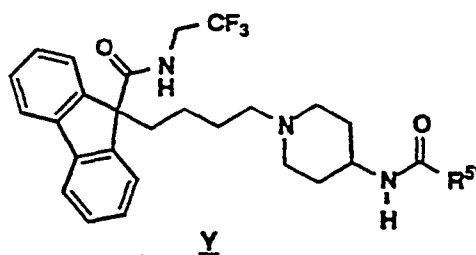
B. R⁵CO₂H, DIC, HOBT, DMF

C. Mahdollinen HPLC-puhdistus



X

(Esimerkki 11 osa C)

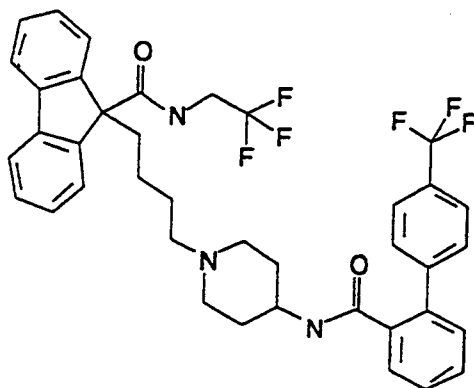


Olkaa hyvä ja ottakaa huomioon, että esimerkeissä 73* - 159* niitä rakenteita silmälläpitäen, joissa on vain kaksi yksöissidoksella kiinni olevaa substituenttia tyyppelle, kolmas substituentti on aina vety, mutta sitä ei nimenomaisesti esitetä rakenteissa. Olkaa hyvä ja ottakaa myös huomioon, että esimerkeissä 73* - 159* niitä rakenteita silmälläpitäen, joissa on happi- ja rikkiatomeja joilla on vain yksi yksöissidoksellinen substituentti, toinen substituentti on aina vety, mutta sitä ei nimenomaisesti esitetä rakenteissa.

Esimerkki 73*

5

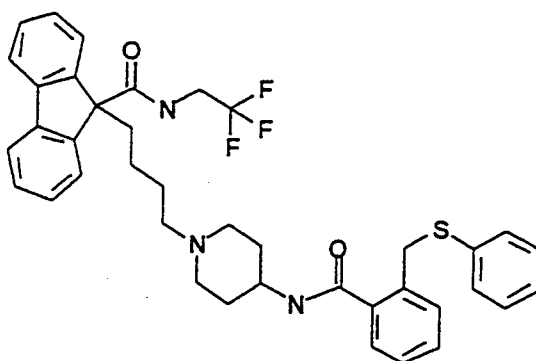
10

 m/z 694 (M+H)

Esimerkki 74*

15

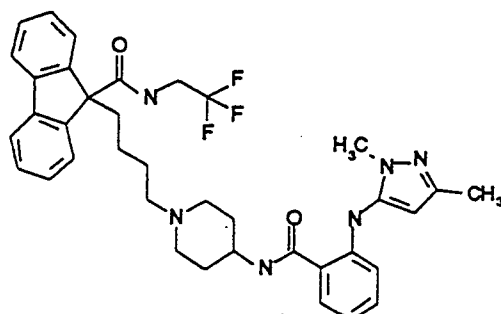
20

 m/z 672 (M+H)

Esimerkki 75*

25

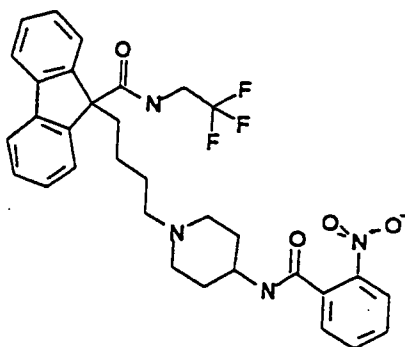
30

 m/z 659 (M+H)

35

Esimerkki 76*

5

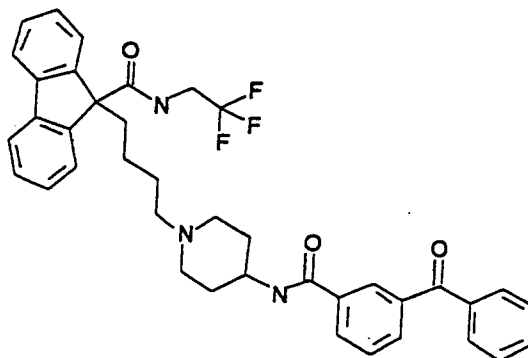


10

 m/z 595 (M+H)

Esimerkki 77*

15

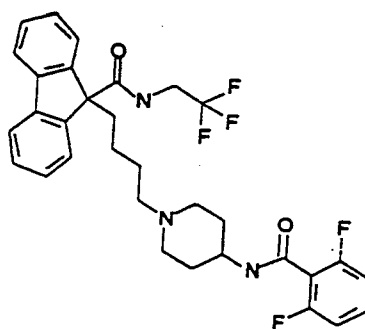


20

 m/z 654 (M+H)

Esimerkki 78*

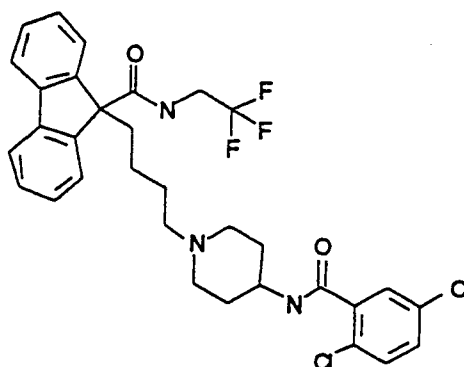
25



30

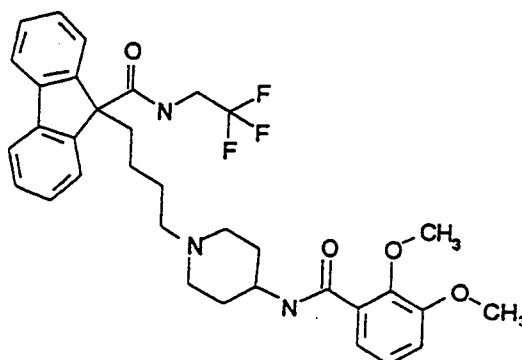
 m/z 586 (M+H)

Esimerkki 79*



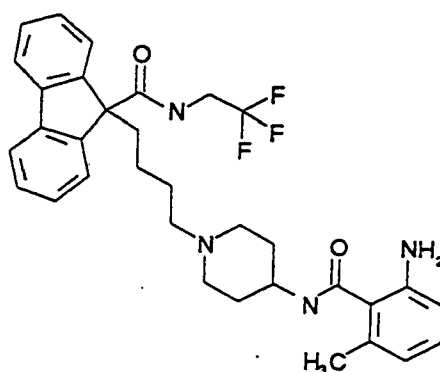
m/z 619 (M+H)

Esimerkki 80*



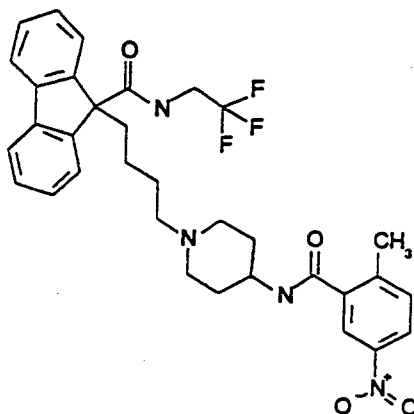
m/z 610 (M+H)

Esimerkki 81*



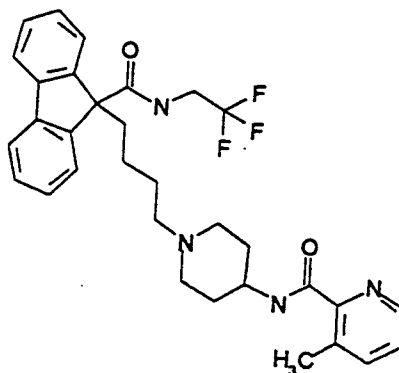
m/z 579 (M+H)

Esimerkki 82*



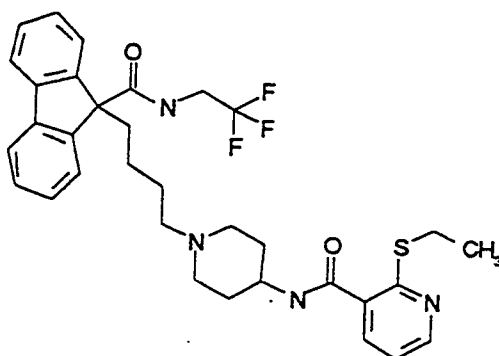
m/z 609 (M+H)

Esimerkki 83*



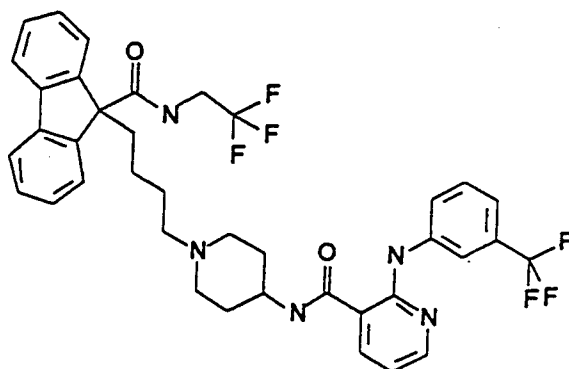
m/z 565 (M+H)

Esimerkki 84*



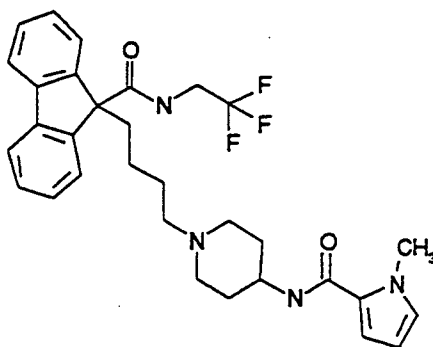
m/z 611 (M+H)

5



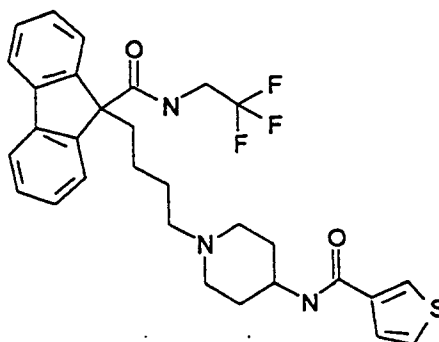
m/z 710 (M+H)

15



m/z 553 (M+H)

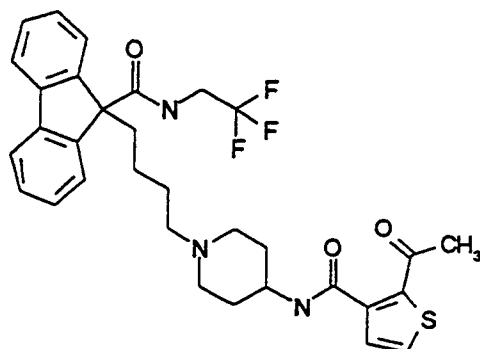
25



m/z 556 (M+H)

Esimerkki 88*

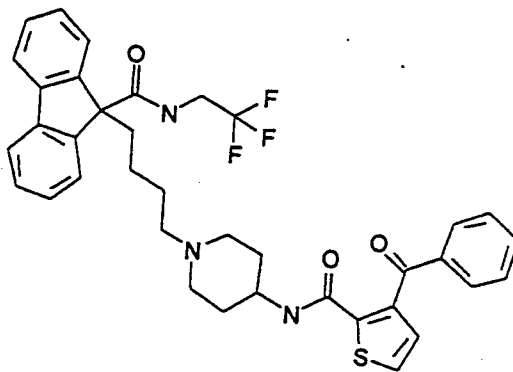
5



10

 m/z 598 (M+H)**Esimerkki 89***

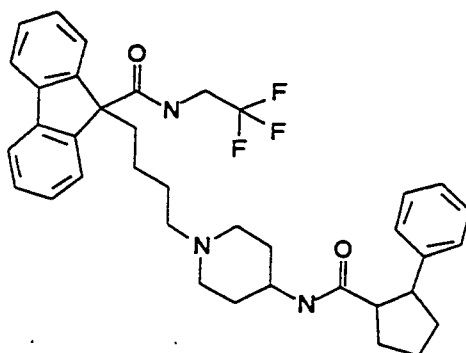
15



20

 m/z 660 (M+H)**Esimerkki 90***

25

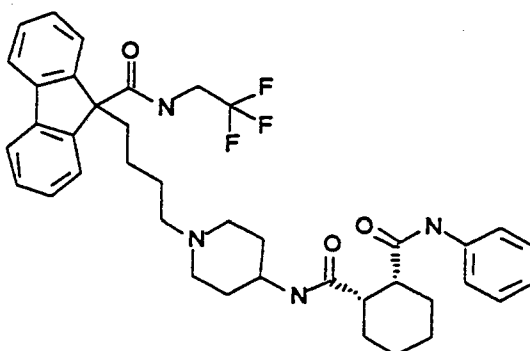


30

 m/z 618 (M+H)

Esimerkki 91*

5

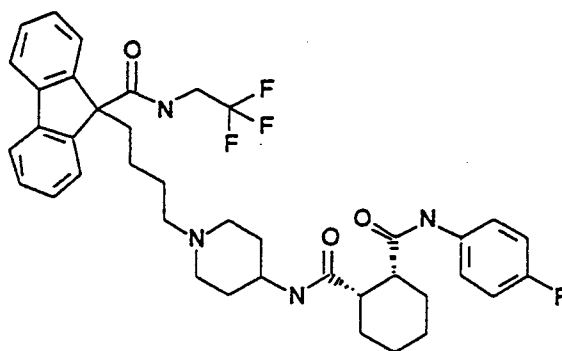


10

 m/z 675 (M+H)

Esimerkki 92*

15

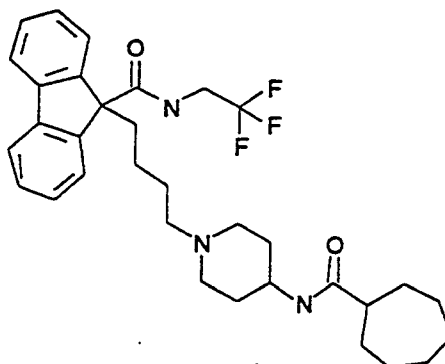


20

 m/z 693 (M+H)

Esimerkki 93*

25

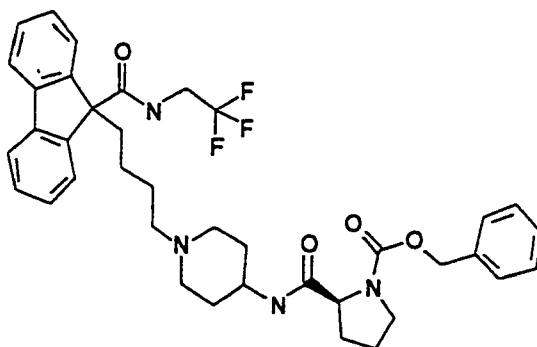


30

 m/z 570 (M+H)

Esimerkki 94*

5

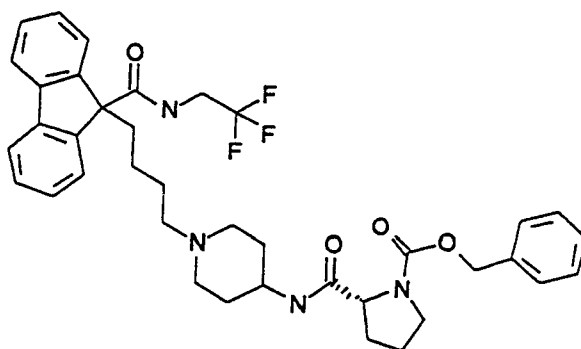


10

 m/z 677 (M+H)

Esimerkki 95*

15

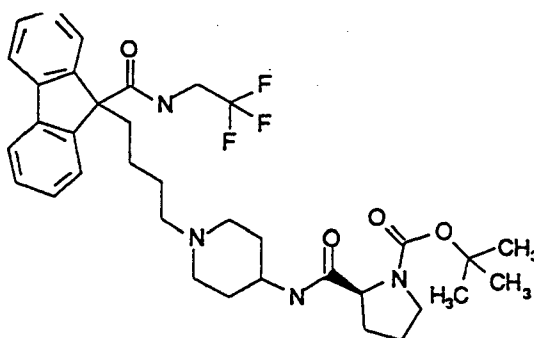


20

 m/z 677 (M+H)

Esimerkki 96*

25

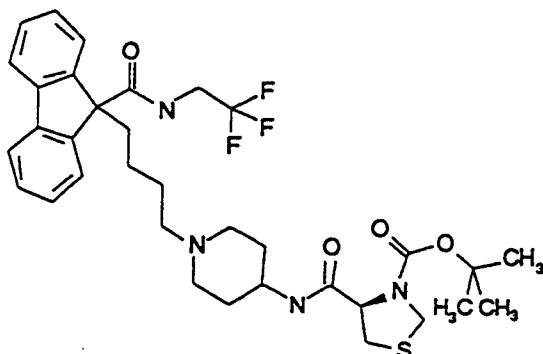


30

 m/z 643 (M+H)

Esimerkki 97*

5

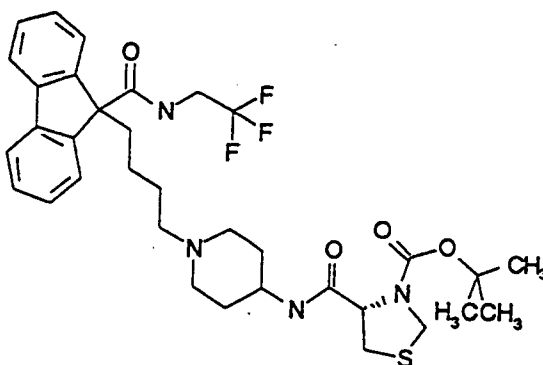


10

 m/z 661 (M+H)

Esimerkki 98*

15

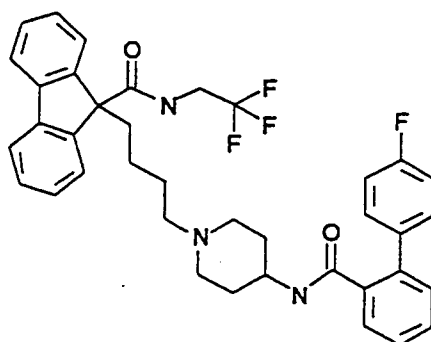


20

 m/z 661 (M+H)

Esimerkki 99*

25

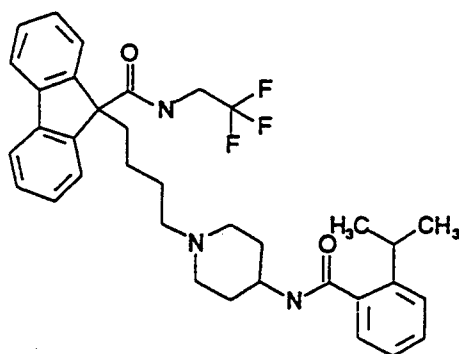


30

 m/z 644 (M+H)

Esimerkki 100*

5

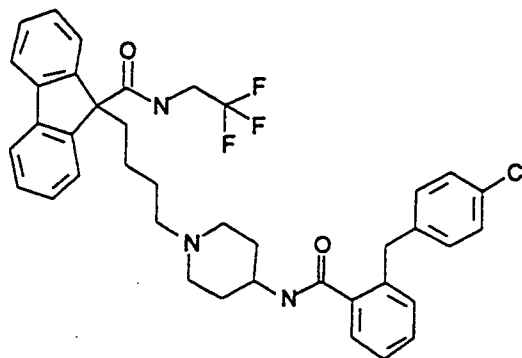


10

 m/z 592 (M+H)

Esimerkki 101*

15

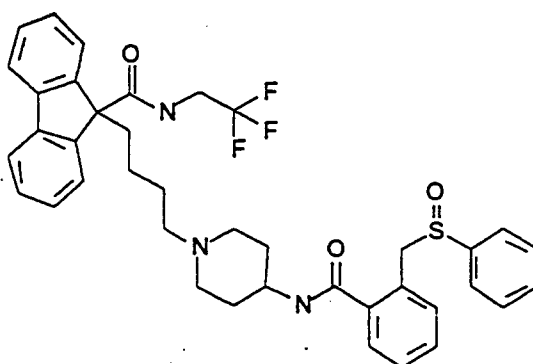


20

 m/z 675 (M+H)

Esimerkki 102*

25

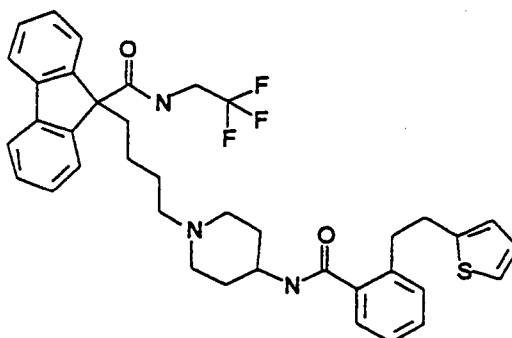


30

 m/z 688 (M+H)

Esimerkki 103*

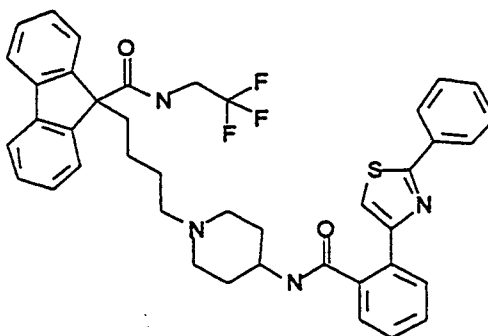
5



10

 m/z 660 (M+H)**Esimerkki 104***

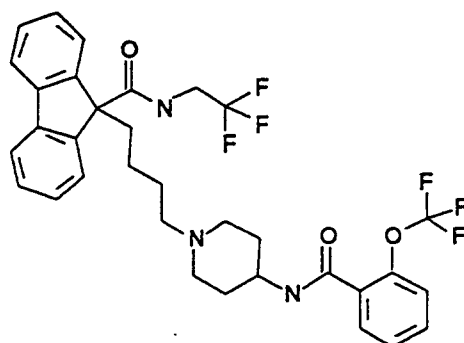
15



20

 m/z 709 (M+H)**Esimerkki 105***

25

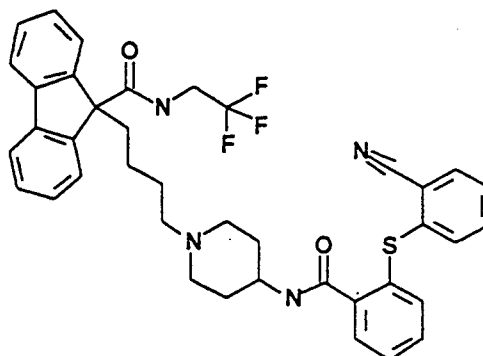


30

 m/z 634 (M+H)

Esimerkki 106*

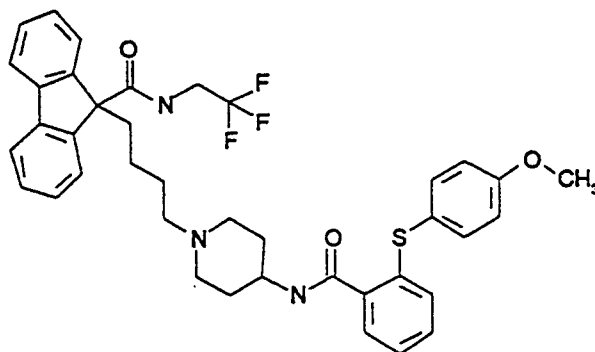
5



10

 m/z 683 (M+H)**Esimerkki 107***

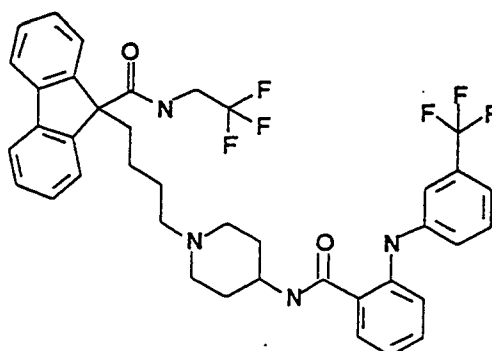
15



20

 m/z 688 (M-H)**Esimerkki 108***

25

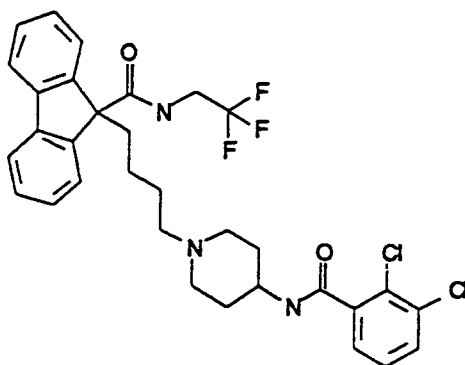


30

 m/z 709 (M+H)

Esimerkki 109*

5

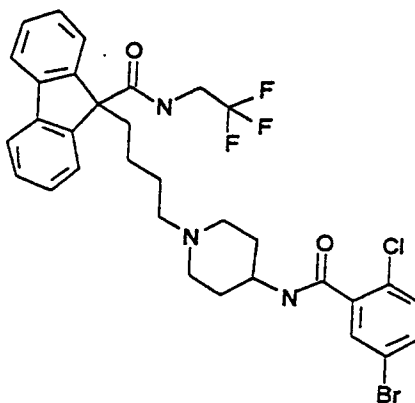


10

 m/z 619 (M+H)

Esimerkki 110*

15

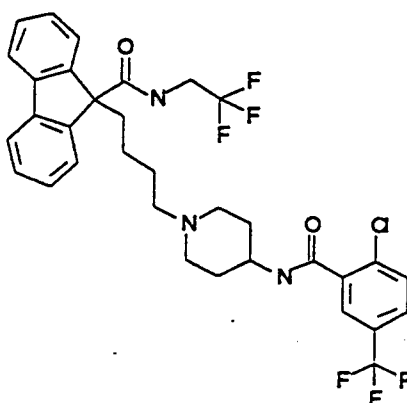


20

 m/z 663 (M+H)

Esimerkki 111*

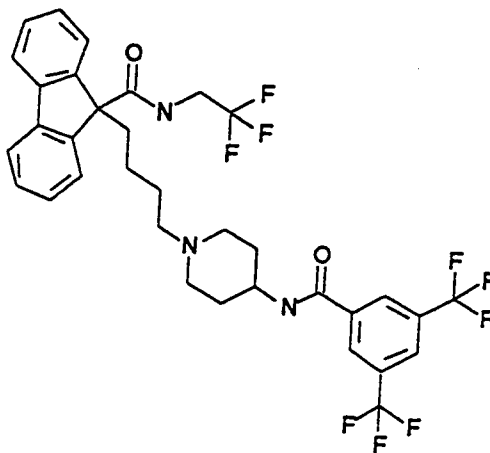
25



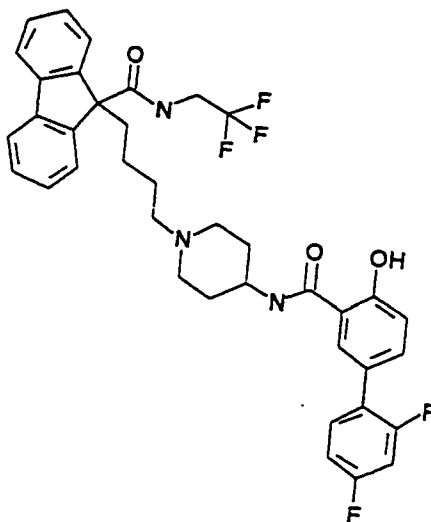
30

 m/z 653 (M+H)

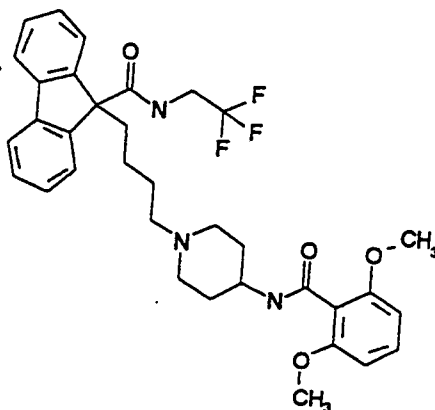
Esimerkki 112*

 m/z 686 (M+H)

Esimerkki 113*

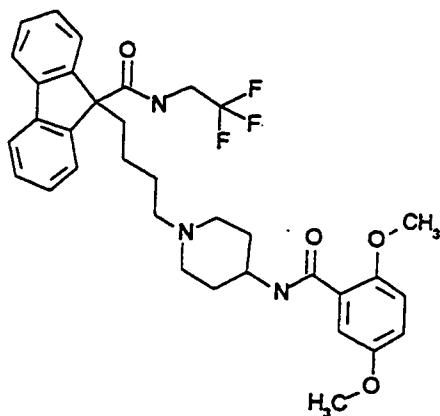
 m/z 678 (M+H)

Esimerkki 114*

 m/z 610 (M+H)

Esimerkki 115*

5

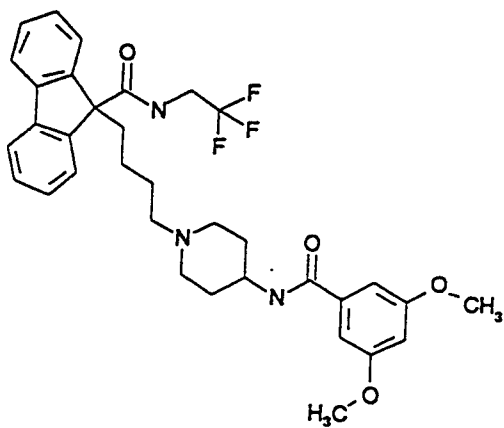


10

 m/z 610 (M+H)

Esimerkki 116*

15

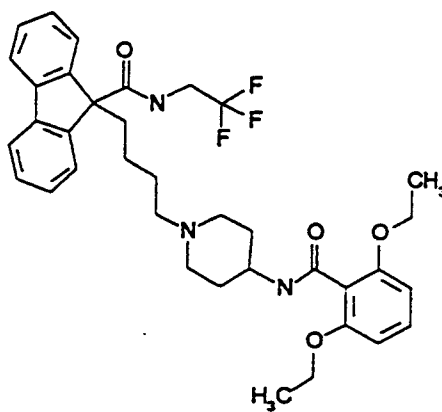


20

 m/z 610 (M+H)

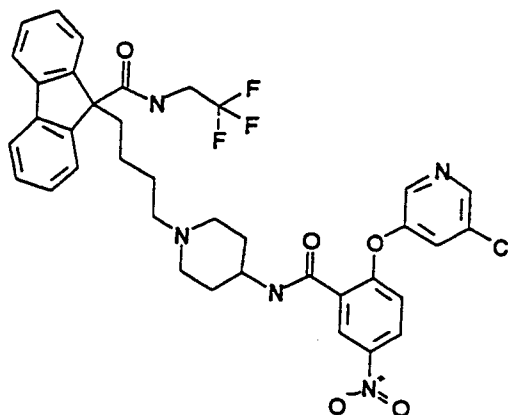
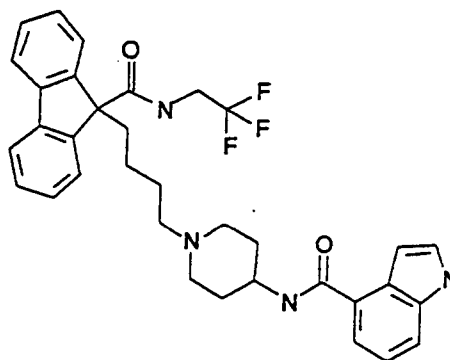
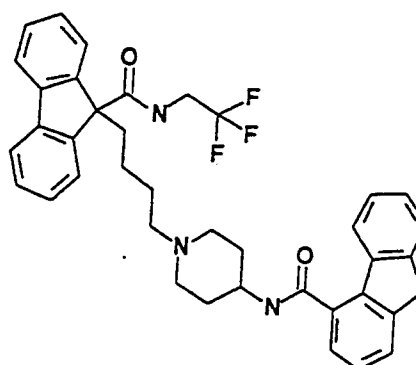
Esimerkki 117*

25



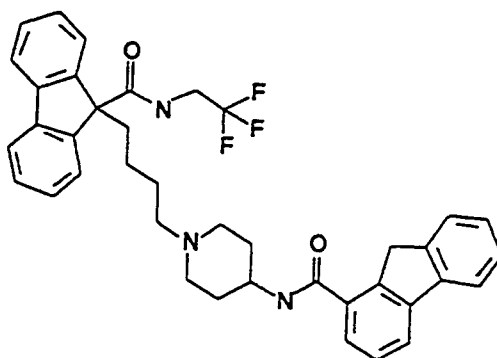
30

 m/z 638 (M+H)

Esimerkki 118* m/z 723 (M+H)**Esimerkki 119*** m/z 589 (M+H)**Esimerkki 120*** m/z 638 (M+H)

Esimerkki 121*

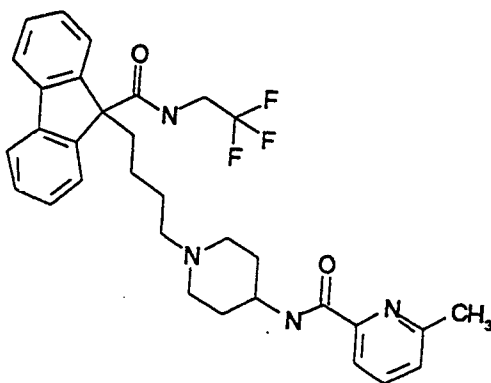
5



10

 m/z 638 (M+H)**Esimerkki 122***

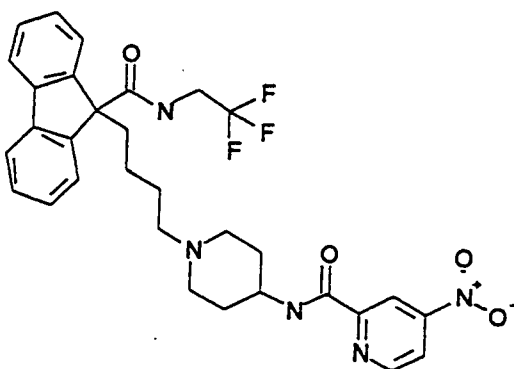
15



20

 m/z 565 (M+H)**Esimerkki 123***

25



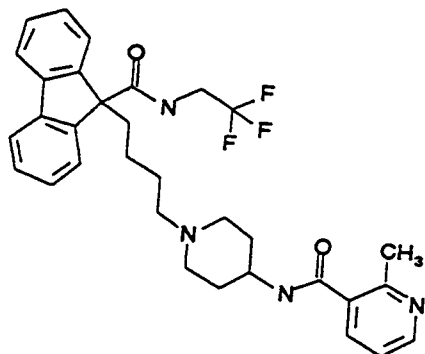
30

 m/z 596 (M+H)

Esimerkki 124*

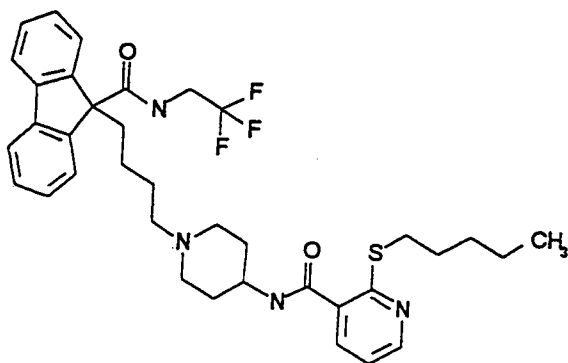
5

10

 m/z 565 (M+H)**Esimerkki 125***

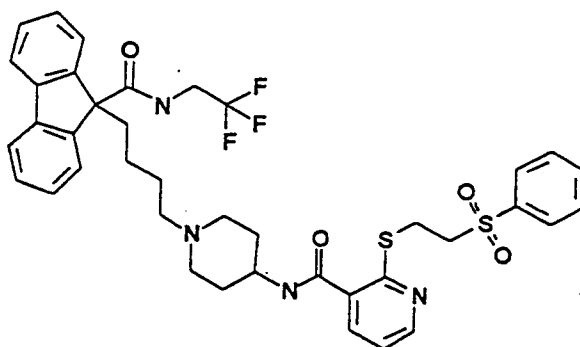
15

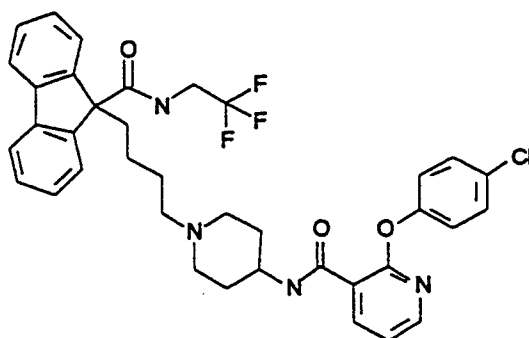
20

 m/z 653 (M+H)**Esimerkki 126***

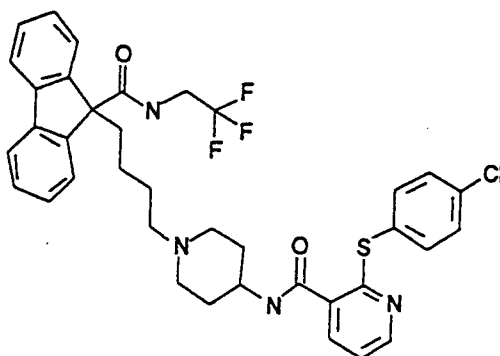
25

30

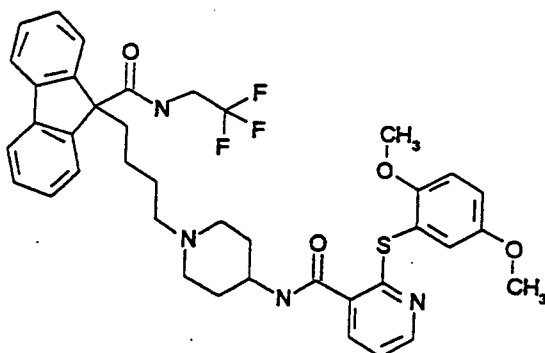
 m/z 751 (M+H)

Esimerkki 127*

m/z 678 (M+H)

Esimerkki 128*

m/z 694 (M+H)

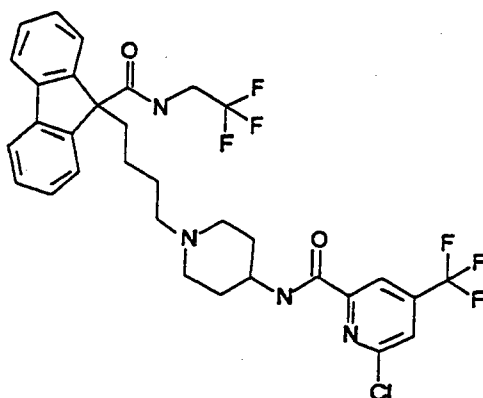
Esimerkki 129*

m/z 719 (M+H)

Esimerkki 130*

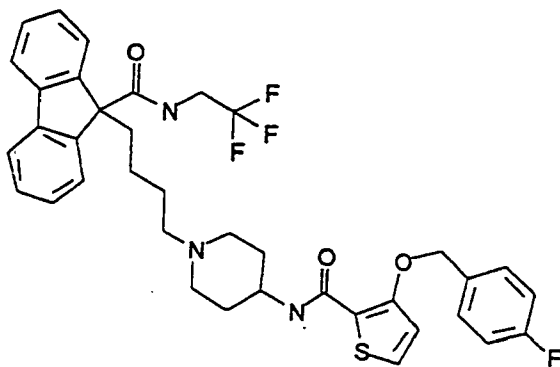
5

10

 m/z 654 (M+H)**Esimerkki 131***

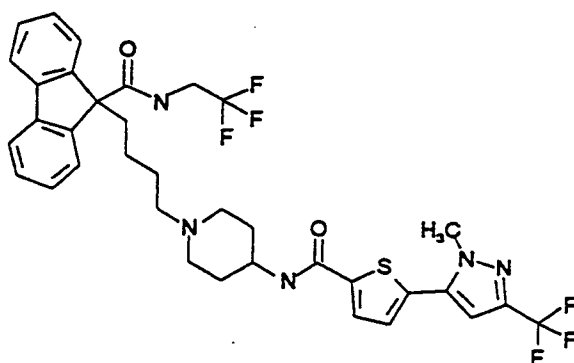
15

20

 m/z 680 (M+H)**Esimerkki 132***

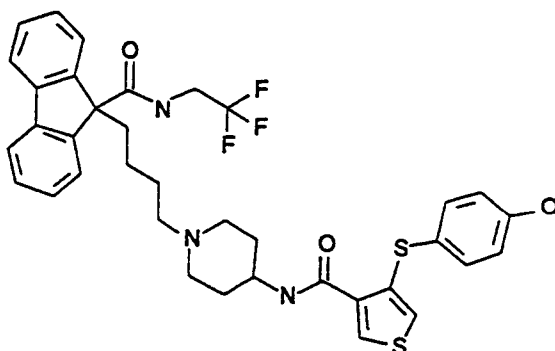
25

30

 m/z 704 (M+H)

Esimerkki 133*

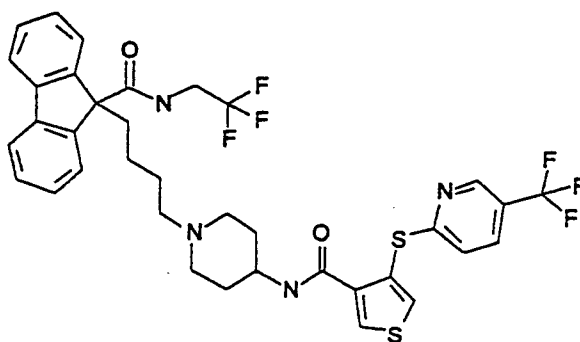
5



10

 m/z 699 (M+H)**Esimerkki 134***

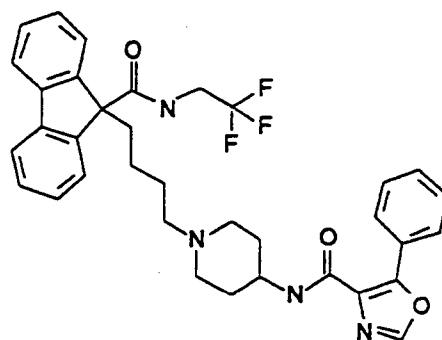
15



20

 m/z 733 (M+H)**Esimerkki 135***

25

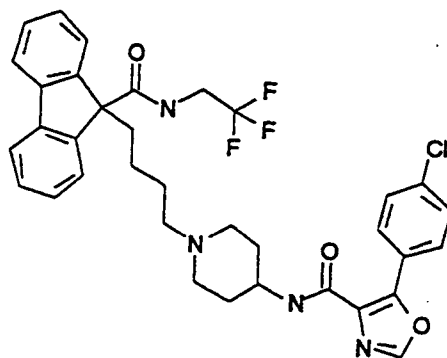


30

 m/z 617 (M+H)

Esimerkki 136*

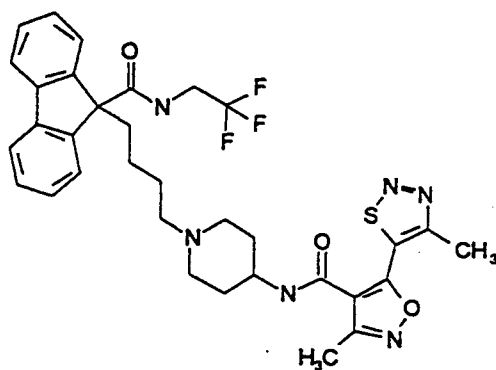
5



10

 m/z 652 ($M+H$)**Esimerkki 137***

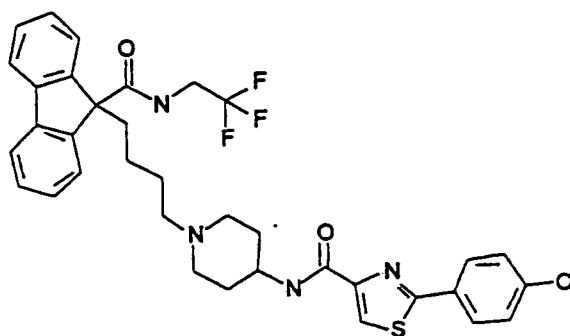
15



20

 m/z 653 ($M+H$)**Esimerkki 138***

25

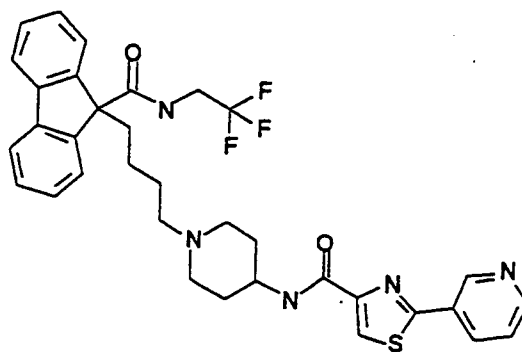


30

 m/z 668 ($M+H$)

Esimerkki 139*

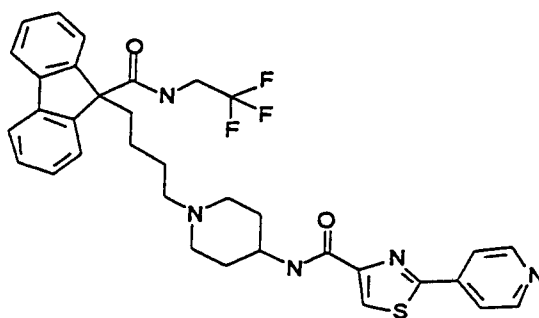
5



10

 m/z 634 (M+H)**Esimerkki 140***

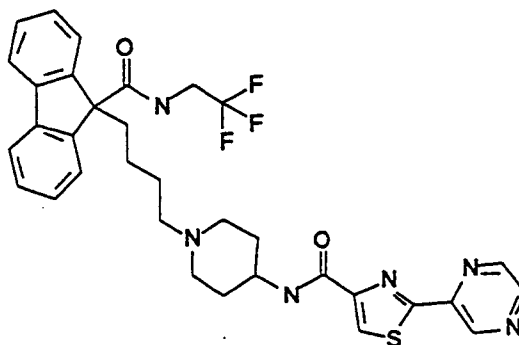
15



20

 m/z 634 (M+H)**Esimerkki 141***

25

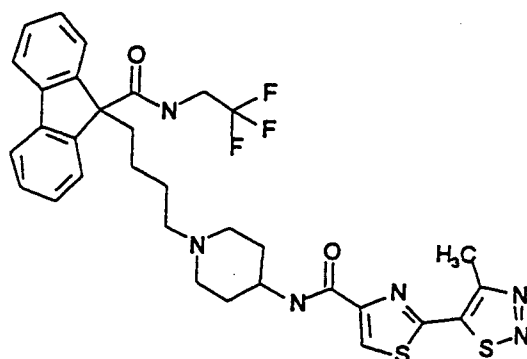


30

 m/z 635 (M+H)

Esimerkki 142*

5

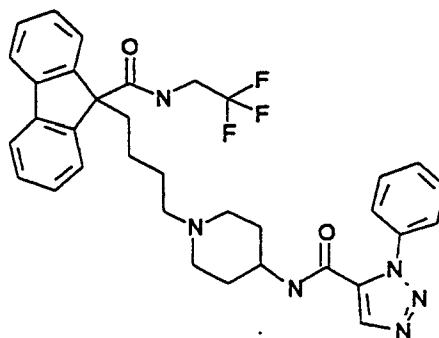


10

 m/z 655 (M+H)

Esimerkki 143*

15

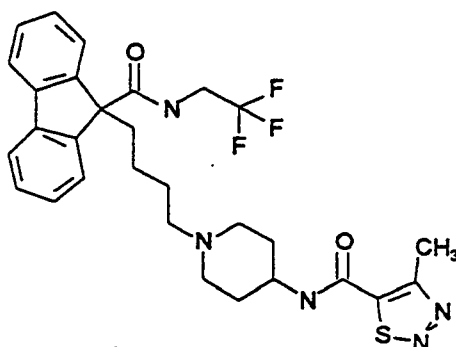


20

 m/z 617 (M+H)

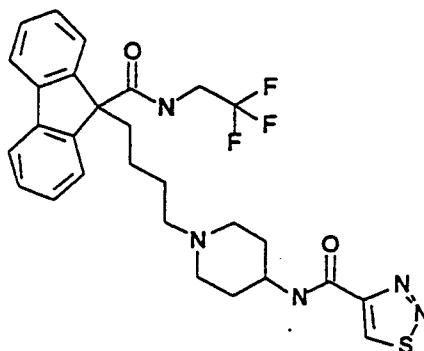
Esimerkki 144*

25

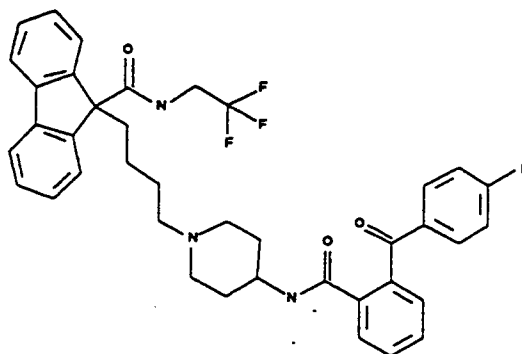


30

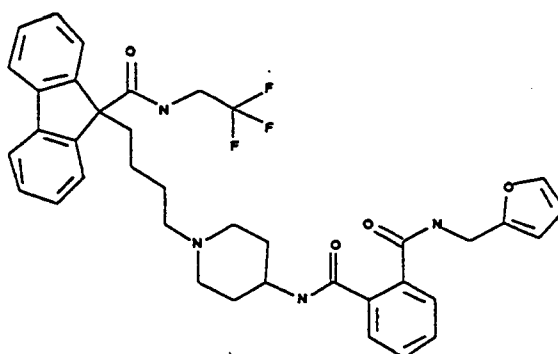
 m/z 572 (M+H)

Esimerkki 145*

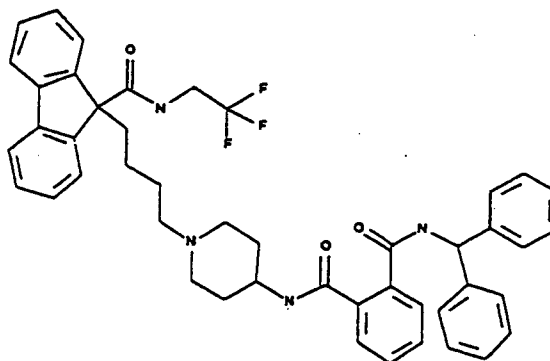
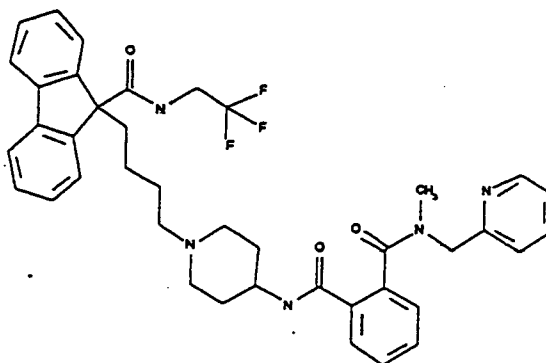
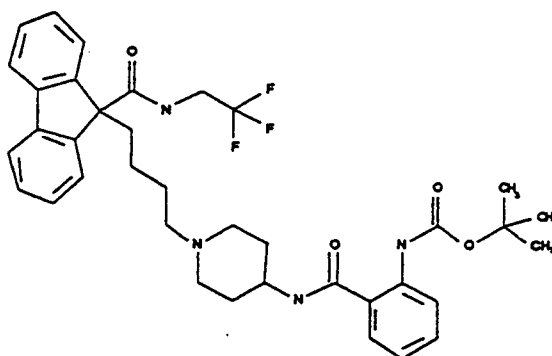
m/z 558 (M+H)

Esimerkki 146*

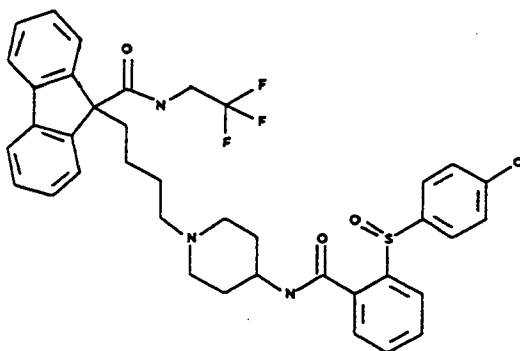
m/z 672 (M+H)

Esimerkki 147*

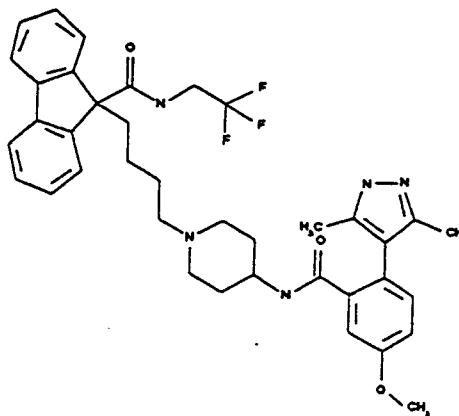
m/z 673 (M+H)

Esimerkki 148* m/z 759 (M+H)**Esimerkki 149*** m/z 698 (M+H)**Esimerkki 150*** m/z 665 (M+H)

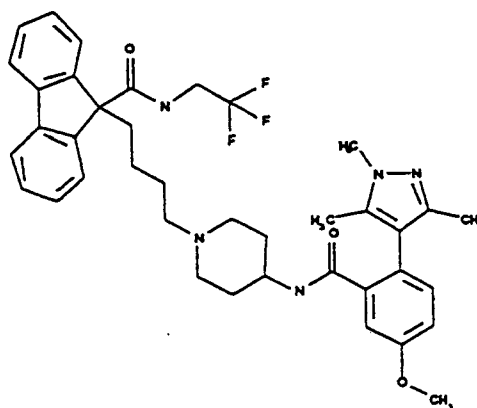
Esimerkki 151*

 m/z 709 (M+H)

Esimerkki 152*

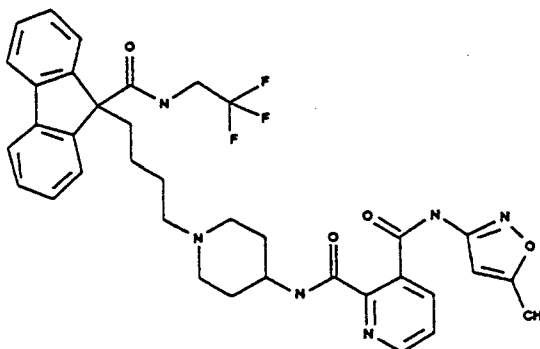
 m/z 674 (M+H)

Esimerkki 153*

 m/z 688 (M+H)

Esimerkki 154*

5

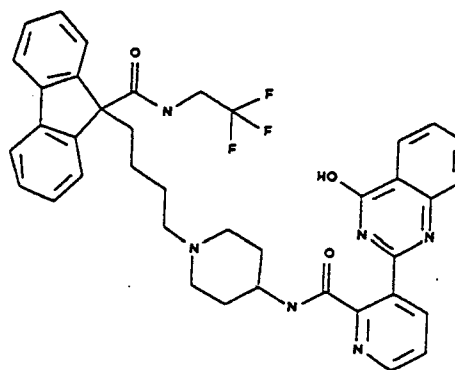


10

 m/z 675 (M+H)

Esimerkki 155*

15

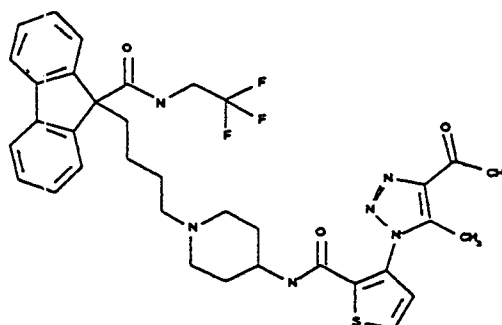


20

 m/z 695 (M+H)

Esimerkki 156*

25

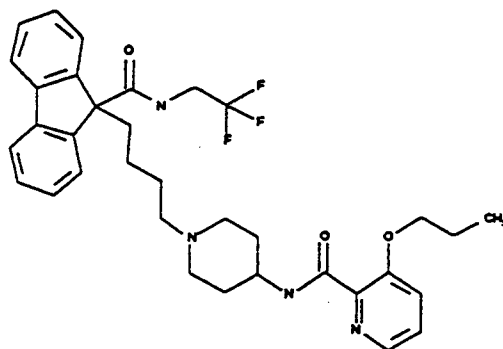


30

 m/z 679 (M+H)

Esimerkki 157*

5

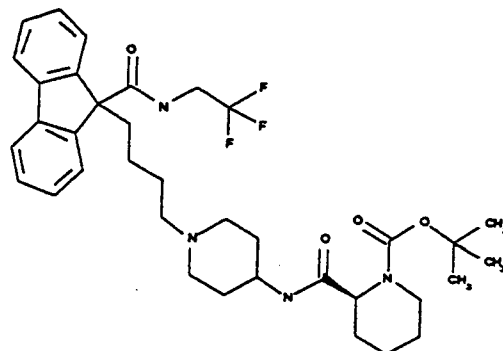


10

 m/z 609 (M+H)

Esimerkki 158*

15

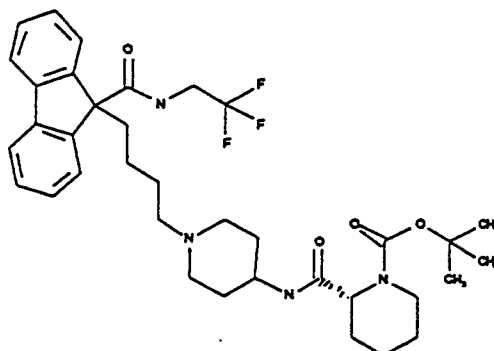


20

 m/z 657 (M+H)

Esimerkki 159*

25

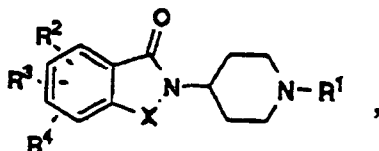


30

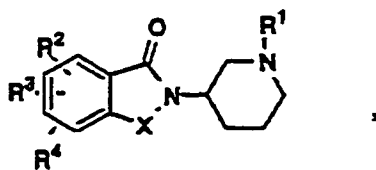
 m/z 657 (M+H)

Patenttivaatimukset

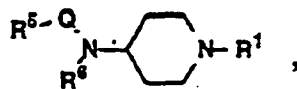
1. Yhdiste, jolla on kaava



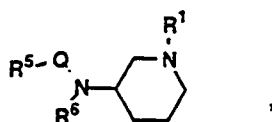
tai



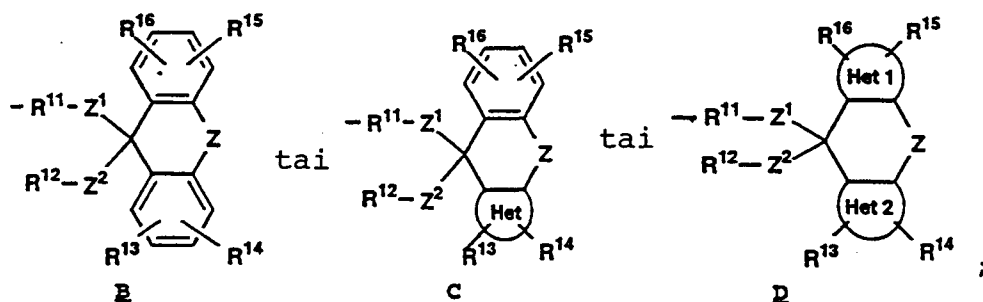
tai



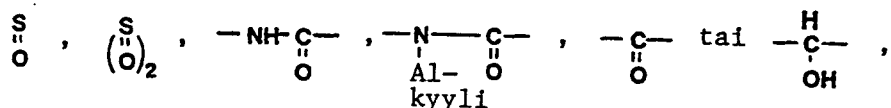
tai

missä Q $\text{---} \text{C}(=\text{O}) \text{---}$ tai $\text{---} \text{S}(=\text{O})_2 \text{---}$;X on: CHR^8 , $\text{---} \text{C}(=\text{O}) \text{---}$, $\text{---} \text{CH}(\text{R}^9) \text{---} \text{CH}(\text{R}^{10}) \text{---}$ tai $\text{---} \text{C}(\text{R}^9) = \text{C}(\text{R}^{10}) \text{---}$;

R^8 , R^9 ja R^{10} ovat toisistaan riippumatta vety, alkyyli, alkenyyli, alkynyyli, aryyli, aryylialkyyli, heteroaryyli, heteroaryylialkyyli, sykloalkyyli tai sykloalkyylialkyyli,

 R^1 on fluorenyylityyppinen ryhmä, jolla on kaava

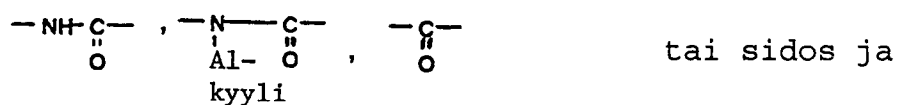
Z^1 ja Z^2 ovat samoja tai erilaisia ja ne ovat toisistaan riippumatta sidos, O, S,



5

sillä varauksella että mitä tulee B:hen, ainakin yksi Z^1 ja Z^2 on muu kuin sidos; R^{11} on sidos, alkyleeni, alkenyleeni tai alkynyleeni jossa on jopa 10 hiiliatomia; aryleeni tai seka-aryleenialkyleeni; R^{12} on vety, alkyyli, alkenyyli, aryyli, halogeenialkyyli, trihalogeenialkyyli, trihalogeenialkyylialkyyli, heteroaryyli, heteroaryyli-alkyyli, aryylialkyyli, aryylialkenyyli, sykloalkyyli, aryylioksi, alkoksi, aryylialkoksi tai sykloalkyylialkyyli, sillä varauksella että 1) kun R^{12} on H, aryylioksi, alkoksi tai aryylialkoksi, niin Z^2 on

15



20

2) kun Z^2 on sidos, R^{12} ei voi olla heteroaryyli tai heteroaryylialkyyli;

25

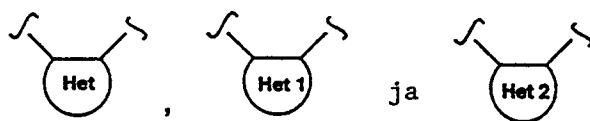
Z on sidos, O, S, N-alkyyli, N-aryyli, tai alkyleeni tai alkenyleeni jossa on 1 - 5 hiiliatomia; R^{13} , R^{14} , R^{15} ja R^{16} ovat toisistaan riippumatta vety, alkyyli, halogeeni, halogeenialkyyli, aryyli, sykloalkyyli, sykloheteroalkyyli, alkenyyli, alkynyyli, hydroksi, alkoksi, nitro, amino, tio, alkyylisulfonyyli, aryylisulfonyyli, alkyylitio, aryyliitio, aminokarbonyyli, alkyylikarbonyylioksi, aryylikarbonyyliamino, alkyylikarbonyyliamino, aryylialkyyli, heteroaryyli, heteroaryylialkyyli tai aryylioksi,

30

R^2 , R^3 , R^4 ovat toisistaan riippumatta vety, halogeeni, alkyyli, alkenyyli, alkoksi, aryylioksi, aryyli, aryylialkyyli, alkyylimerkapto, aryylimerkapto, sykloalkyyli, sykloalkyylialkyyli, heteroaryyli, heteroaryylialkyyli, hydroksi tai halogeenialkyyli,

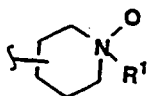
R^5 on toisista riippumatta alkyyli, alkenyyli, alkynyyli, aryyli, alkoksi, aryylioksi, aryylialkoksi, heteroaryyli, aryylialkyyli, heteroaryylialkyyli, sykloalkyyli, sykloalkyylialkyyli, polysykloalkyyli, polysykloalkyylialkyyli, sykloalkenyyli, sykloheteroalkyyli, heteroaryylioksi, sykloalkenyylialkyyli, polysykloalkenyyli, polysykloalkenyylialkyyli, heteroaryylikarbonyyli, amino, alkyylimino, arylimino, heteroaryylimino, sykloalkyylioksi, sykloalkylimino, kaikki mahdollisesti substituoitu saatavilla olevien hiiliatomien kautta 1, 2, 3 tai 4 ryhmällä, jotka voivat olla vety, halogeeni, alkyyli, halogeenialkyyli, alkoksi, halogeenialkoksi, alkenyyli, alkynyyli, sykloalkyyli, sykloalkyylialkyyli, sykloheteroalkyyli, sykloheteroalkyylialkyyli, aryyli, heteroaryyli, aryylialkyyli, aryyliisykloalkyyli, aryylialkenyyli, aryylialkynyyli, aryylioksi, aryylioksialkyyli, aryylialkoksi, aryyliatso, heteroaryyliokso, heteroaryylialkyyli, heteroaryylialkenyyli, heteroaryylioksi, hydroksi, nitro, syaani, amino, substituoitu amino, tioli, alkyylitio, aryyliitio, heteroaryyliitio, aryyliitioalkyyli, alkyylisulfonyyli, aryyliisulfonyyli, alkyylisulfonyyli, alkyylisulfonyyliamino, heteroaryyliisulfonyyliamino, heteroaryyliisulfonyyli, alkyylisulfonyyli;

R^6 on vety tai C_{1-4} -alkyyli tai C_{1-4} -alkenyyli, kaikki mahdollisesti substituoituja 1, 2, 3 tai 4 ryhmällä jotka voivat toisistaan riippumatta olla mikä tahansa substituentti joka on lueteltu edellä olevassa R^5 :n määritelmässä;



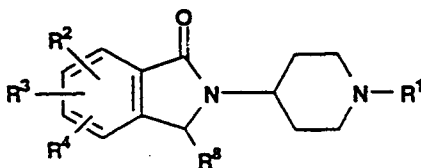
5 ovat samoja tai erilaisia ja ne voivat olla toisis-
taan riippumatta heteroaryyli joka sisältää 5 tai 6 ren-
kaan jäsentä, ja

10 tämän N-oksidit

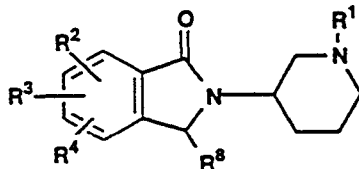


ja tämän farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

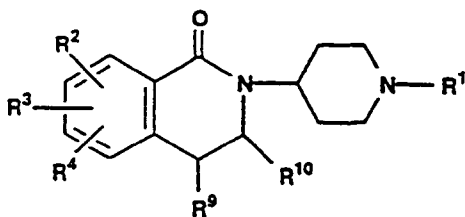
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n -
15 n e t t u siitä, että sillä on kaava



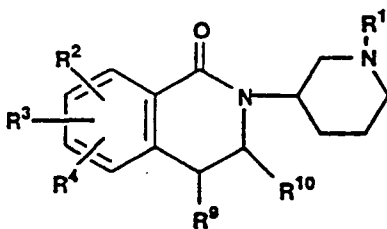
20 tai



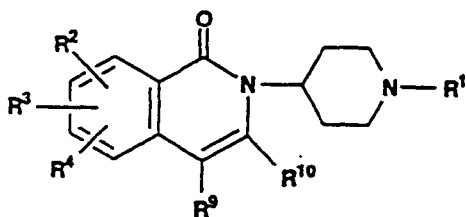
25 tai



30 tai

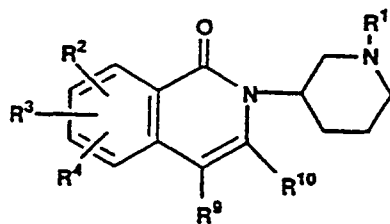


35 tai



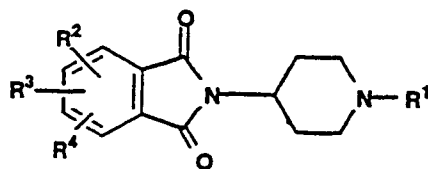
5

tai



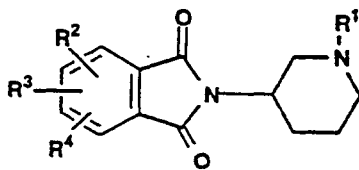
10

tai



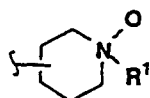
15

tai



20

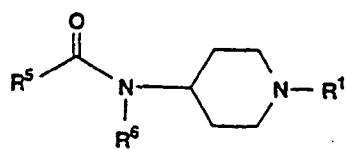
tämän N-oksidit



25

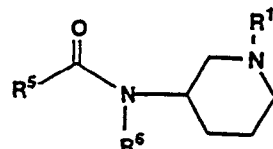
ja tämän farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n -
n e t t u siitä, että sillä on kaava

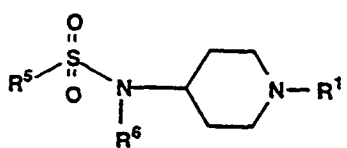


30

tai

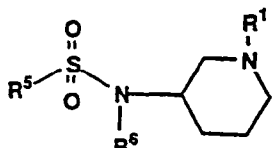


tai

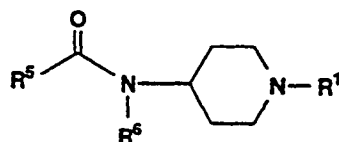


35

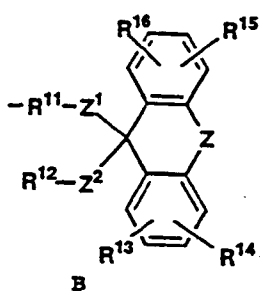
tai



4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n -
n e t t u siitä, että sillä on kaava



5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n -
n e t t u siitä, että R¹ on



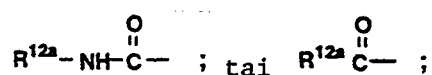
Z on sidos, O tai S,

R¹³, R¹⁴, R¹⁵ ja R¹⁶ ovat kukin H tai yksi R¹⁵:stä ja
R¹⁶:sta ja yksi R¹³:sta ja R¹⁴:stä on halogeeni,

Z¹ on sidos tai C=O,

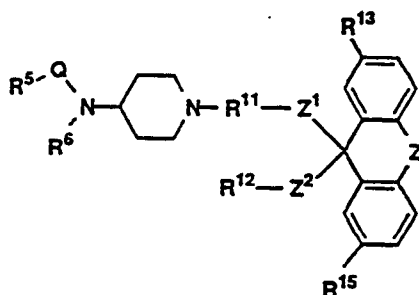
R¹¹ on alkyleeni tai alkenyleeni,

R¹² - Z² on

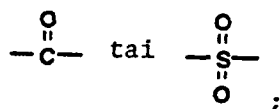


R¹²a on alkyyli, fluorattu alempi alkyyli tai poly-
fluorattu alempi alkyyli.

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n -
n e t t u siitä, että sillä on kaava



jossa Q on



Z on sidos, O tai S,

5 missä R⁵ on sykloalkyyli, fenyyli, aryyli, hetero-
aryyli, tai sykloalkyyli, fenyyli, aryyli tai heteroaryy-
li, jotka ovat toisistaan riippumatta substituoituja orto-
asemaan alkyyllillä, alkoksilla, halogeenialkyyllillä (mah-
dollisesti substituoitu jopa 5:llä halogeenilla), trifluo-
10 rimetyyllillä, aryyllillä, aryylioksilla, halogeenialkoksil-
la (mahdollisesti substituoitu jopa 5 halogeenilla), aryy-
lialkyyllillä tai aryylialkoksilla,

R⁶ on H tai CH₃,

R¹³ ja R¹⁵ ovat toisistaan riippumatta H tai F,

15 Z¹ on sidos, .

R¹¹ on alkyleeni,

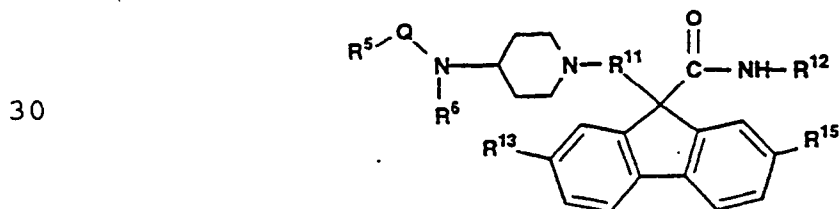
R¹² - Z² on Alkyyli-NH-C(=O)- tai CF₃-alkyyli-NHC(=O)- ,

tai Z² on sidos ja R¹² on alkyyli.

20 7. Patenttivaatimuksen 6 mukainen yhdiste, t u n -
n e t t u siitä, että R¹¹ on -(CH₂)₄-, Z¹ on sidos, ja R¹²-

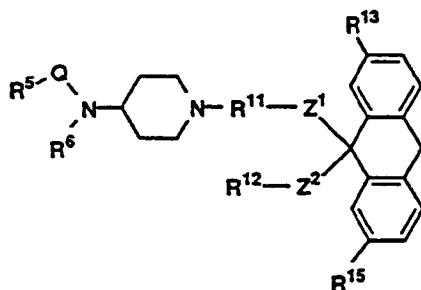
Z² on CH₃(CH₂)₂-NHC(=O)- tai CF₃CH₂-NHC(=O)- .

25 8. Patenttivaatimuksen 6 mukainen yhdiste, t u n -
n e t t u siitä, että sillä on kaava



ja R¹² on trifluorimetyylialkyyli tai alkyyli.

9. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n -
n e t t u siitä, että sillä on kaava



missä Q on $\text{--}\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}\text{--}$ tai $\text{--}\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{S}}\text{--}$;
 O

Z on sidos, O tai S,

missä R^5 on sykloalkyyli, fenyyli, aryyli, hetero-
aryyli, tai sykloalkyyli, fenyyli, aryyli tai heteroaryy-
li, jotka ovat toisistaan riippumatta substituoituja orto-
asemaan alkyyllillä, alkoksilla, halogeenialkyyllillä (mah-
dollisesti substituoitu jopa 5:llä halogeenilla), trifluo-
rimetyyllillä, aryyllillä, aryylioksilla, halogeenialkoksil-
la (mahdollisesti substituoitu jopa 5 halogeenilla), aryy-
lialkyyllillä tai aryylialkoksilla,

R^6 on H tai CH_3 ,

R^{13} ja R^{15} ovat toisistaan riippumatta H tai F,

Z^1 on sidos,

R^{11} on alkyleeni,

$\text{R}^{12} - \text{Z}^2$ on Alkyyli- $\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{S}}\text{--}$, R^{12a} - $\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{S}}\text{--}$, Al-
kyy- $\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}\text{--}$ tai R^{12a} - $\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}\text{--}$

R^{12a} on alkyyli, fluorattu alempi alkyyli tai poly-
fluorattu alempi alkyyli,

tai Z^2 on sidos ja R^{12} on alkyyli.

10. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n -
n e t t u siitä, että se on:

9-[3-[4-(2,3-dihydro-1-okso-1H-isoindol-2-yyli)-1-piperidinyyli]propyyli]-N-propyyli-9H-fluoreeni-9-karboksamidi,

2,3-dihydro-2-[1-[4-okso-4-(9-propyyli-9H-fluoren-9-yyli)butyyli]-4-piperidinyyli]-1H-isoindol-1-oni tai sen monohydrokloridisuola,

(E)-9-[4-[4-(1,3-dihydro-1-okso-2H-isoindol-2-yyli)-1-piperidinyyli]-2-butenyyli]-2,7-difluori-N-(2,2,2-trifluorietyyli)-9H-fluoreeni-9-karboksamidi,

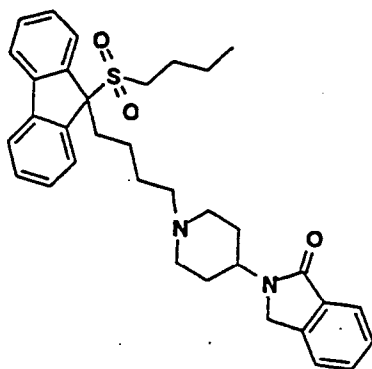
9-[4-[4-(1,3-dihydro-1-okso-2H-isoindol-2-yyli)-1-piperidinyyli]butyyli]-2,7-difluori-N-(2,2,2-trifluorietyyli)-9H-fluoreeni-9-karboksamidi,

(Z)-9-[4-[4-(2,3-dihydro-1-okso-1H-isoindol-2-yyli)-1-piperidinyyli]-2-butenyyli]-N-propyyli-9H-fluoreeni-9-karboksamidi,

2,3-dihydro-2-[1-[2-okso-2-(9-propyyli-9H-fluoren-9-yyli)etyyli]-4-piperidinyyli]-1H-isoindol-1-oni,

(E)-9-[4-[4-(2,3-dihydro-1-okso-1H-isoindol-2-yyli)-1-piperidinyyli]-2-butenyyli]-N-propyyli-9H-fluoreeni-9-karboksamidi,

9-[3-[4-(2,3-dihydro-1-okso-1H-isoindol-2-yyli)-1-piperidinyyli]-propyyli]-N-propyyli-9H-fluoreeni-9-karboksamidi,



9-[4-[4-[(1,1-dimetyylietoksi)karbonyyli]amino]-1-piperidinyyli]butyyli]-N-propyyli-9H-fluoreeni-9-karboksamidi,

5 N-[2-[4-(1,3-dihydro-1-okso-2H-isoindol-2-yyli)-1-piperidinyyli]etyyli]-9-propyyli-9H-fluoreeni-9-karboksamidi,

9-[4-[4-[[2-(fenoksifenyyli)karbonyyli]amino]-1-piperidinyyli]-butyyli]-N-propyyli-9H-fluoreeni-9-karboksamidi,

10 9-[5-[4-(1,3-dihydro-1-okso-2H-isoindol-2-yyli)-1-piperidinyyli]-pentyyli]-N-propyyli-9H-fluoreeni-9-karboksamidi,

9-[4-[4-(bentsoyyliamino)-1-piperidinyyli]butyyli]-N-propyyli-9H-fluoreeni-9-karboksamidi,

15 9-[4-[4-(2,3-dihydro-1-okso-1H-isoindol-2-yyli)-1-piperidinyyli]butyyli]-N-(2,2,2-trifluorietyyli)-9H-fluoreeni-9-karboksamidi,

20 9-[2-[4-(2,3-dihydro-1-okso-1H-isoindol-2-yyli)-1-piperidinyyli]etyyli]-N-propyyli-9H-fluoreeni-9-karboksamidi,

9-[4-[4-(asetyyliamino)-1-piperidinyyli]butyyli]-N-propyyli-9H-fluoreeni-9-karboksamidi,

25 N-etyyli-9-[4-[4-(2,3-dihydro-1-okso-1H-isoindol-2-yyli)-1-piperidinyyli]butyyli]-9H-fluoreeni-9-karboksamidi,

9-[4-[4-(2,3-dihydro-1-okso-1H-isoindol-2-yyli)-1-piperidinyyli]butyyli]-N-2,2,2-trifluorietyyli-9H-ksanteeni-9-karboksamidi,

30 9-[4-[4-(2,3-dihydro-1-okso-1H-isoindol-2-yyli)-1-piperidinyyli]butyyli]-N-propyyli-9H-ksanteeni-9-karboksamidi,

9-[4-[4-(2,3-dihydro-1,3-diokso-1H-isoindol-2-yyli)-1-piperidinyyli]butyyli]-N-propyyli-9H-fluoreeni-9-karboksamidi,

2,3-dihydro-2-[1-[4-hydroksi-4-(9-propyyli-9H-fluoren-9-yyli)butyyli]-4-piperidinyyli]-1H-isoindol-1-oni,

2,3-dihydro-2-[1-[3-[(9-propyyli-9H-fluoren-9-yyli)tio]propyyli]-4-piperidinyyli]-1H-isoindol-1-oni,

5 2,3-dihydro-2-[1-[3-[(9-propyyli-9H-fluoren-9-yyli)sulfonyyli]propyyli]-4-piperidinyyli]-1H-isoindol-1-oni,

10 cis-9-[4-[4-(2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yyli)-1-piperidinyyli]butyyli]-N-propyyli-9H-fluoreeni-9-karboksamidi,

2-[1-[4-[9-(butyyli-sulfonyyli)-9H-fluoren-9-yyli]-butyyli]-4-piperidinyyli]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-oni,

15 9-[4-[[4-[(1,1-dimetyylietoksi)karbonyyli]amino]-1-piperidinyyli]butyyli]-2,7-difluori-N-(2,2,2-trifluorietyyli)-9H-fluoreeni-9-karboksamidi,

9-[4-[4-[(2-fenoksibentsoyyli)amino]-1-piperidinyyli]butyyli]-N-(2,2,2-trifluorietyyli)-9H-fluoreeni-9-karboksamidi,

20 9-[4-[[4-(bentsoyyliamino)-1-piperidinyyli]butyyli]-2,7-difluori-N-(2,2,2-trifluorietyyli)-9H-fluoreeni-9-karboksamidi,

9-[4-[[4-[(1,3-dihydro-1,3-diokso-2H-isoindol-2-yyli)-1-piperidinyyli]butyyli]-2,7-difluori-N-(2,2,2-trifluorietyyli)-9H-fluoreeni-9-karboksamidi,

25 2,7-difluori-9-[4-[[4-[(2-fenoksibentsolyyli)amino]-1-piperidinyyli]butyyli]-N-(2,2,2-trifluorietyyli)-9H-fluoreeni-9-karboksamidi,

9-[4-[4-(bentsoyyliamino)-1-piperidinyyli]butyyli]-N-(2,2,2-trifluorietyyli)-9H-fluoreeni-9-karboksamidi,

30 2,3-dihydro-2-[1-[4-[9-(1-okso-pentyyli)-9H-fluoren-9-yyli]butyyli]-4-piperidinyyli]-1H-isoindol-1-oni,

[1-[4-[9-[(propyyliamino)karbonyyli]-9H-fluoren-9-yyli]butyyli]-3-piperidinyyli]karbamiinihapon fenyyli-metyyli-estteri,

9-[4-[4-(2,3-dihydro-1-okso-1H-isoindol-2-yyli)-1-piperidinyyli]butyyli]-N-(2,2,2-trifluorietyyli)-9H-fluoreeni-9-karboksamidi,

5 9-[4-[4-(2,3-dihydro-1-okso-1H-isoindol-2-yyli)-1-piperidinyyli]butyyli]-N-(2,2,2-trifluorietyyli)-9H-fluoreeni-9-karboksamidi,

9-[4-[3-(bentsoyyliamino)-1-piperidinyyli]butyyli]-N-propyyli-9H-fluoreeni-9-karboksamidi,

10 9-[4-[3-(1,3-dihydro-1,3-diokso-2H-isoindol-2-yyli)-1-piperidinyyli]butyyli]-N-propyyli-9H-fluoreeni-9-karboksamidi,

9-[4-[4-(2,3-dihydro-1-okso-1H-isoindol-2-yyli)-1-piperidinyyli]butyyli]-N-(2,2,3,3,4,4,4-heptafluoributyyli)-9H-fluoreeni-9-karboksamidi,

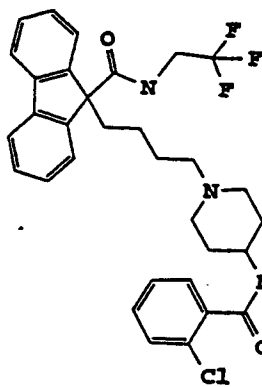
15 9-[4-[4-[(1,1-dimetyylietoksi)karbonyyli]amino]-1-piperidinyyli]butyyli]-3,6-difluori-N-(2,2,2-trifluorietyyli)-9H-fluoreeni-9-karboksamidi,

20 9-[4-[4-(1,3-dihydro-1-okso-2H-isoindol-2-yyli)-1-piperidinyyli]butyyli]-N-(2,2,3,3,3-pentafluoripropyyli)-9H-fluoreeni-9-karboksamidi,

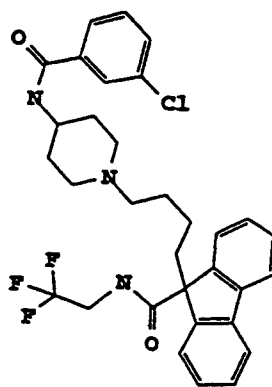
9-[4-[4-(bentsoyyliamino)-1-piperidinyyli]butyyli]-3,6-difluori-N-(2,2,2-trifluorietyyli)-9H-fluoreeni-9-karboksamidi,

25 3,6-difluori-9-[4-[4-[(2-fenoksibentsoyyli)amino]-1-piperidinyyli]butyyli]-N-(2,2,2-trifluorietyyli)-9H-fluoreeni-9-karboksamidi,

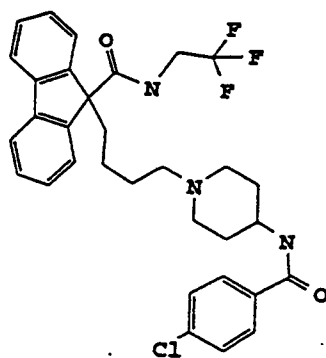
5



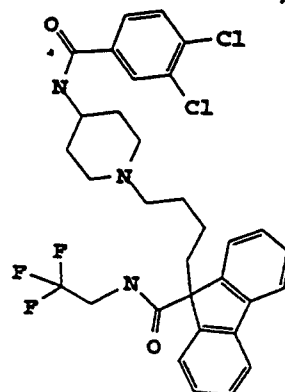
10

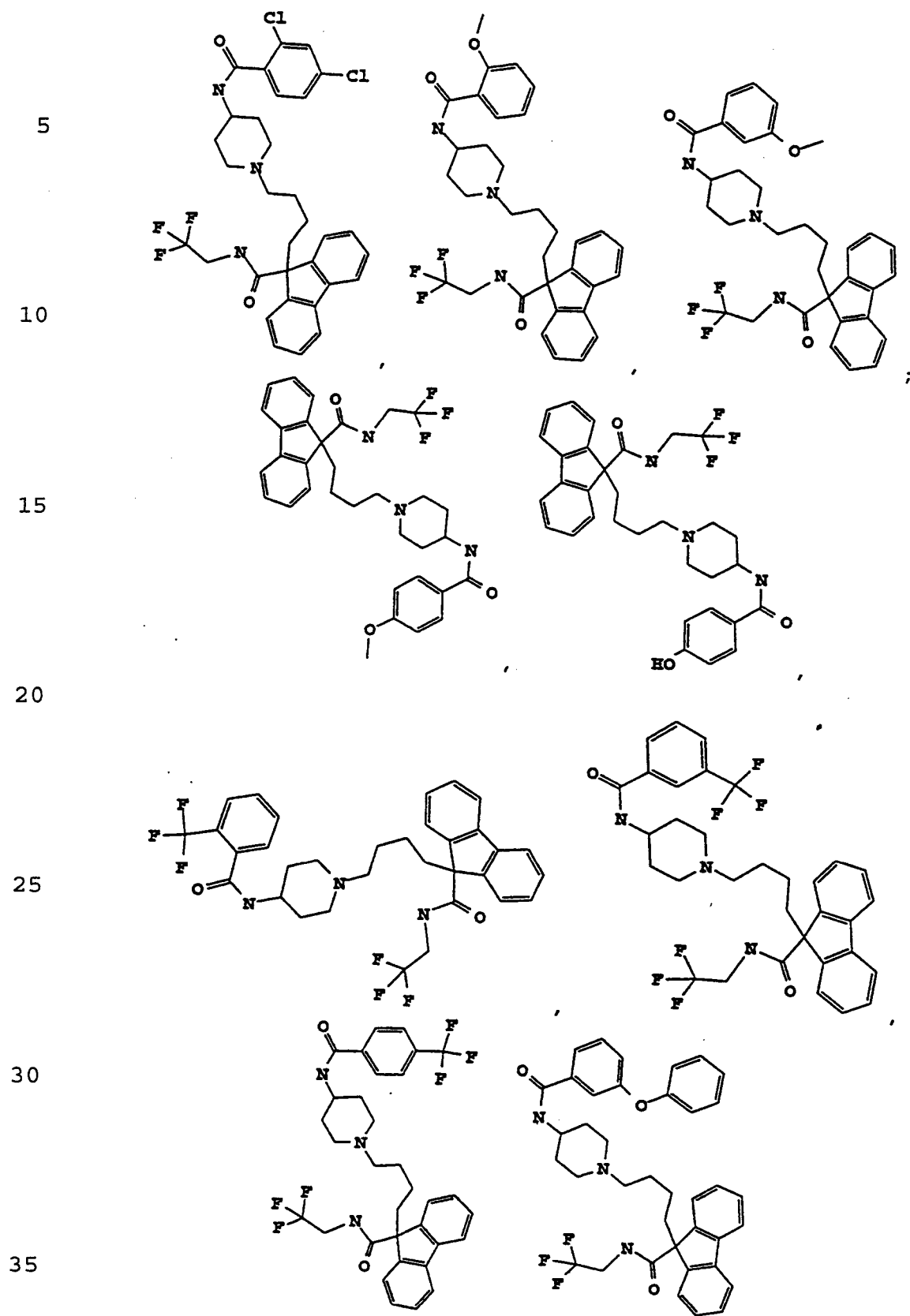


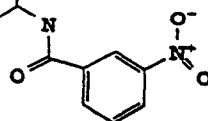
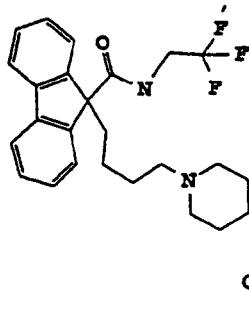
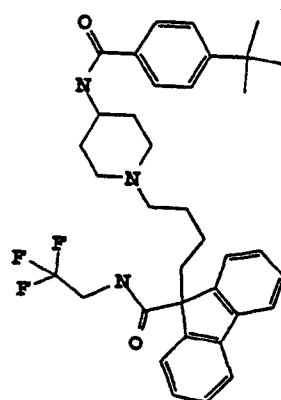
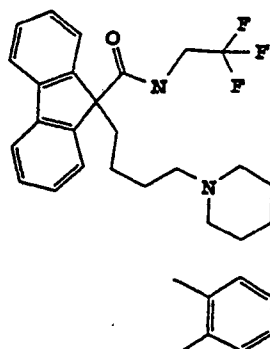
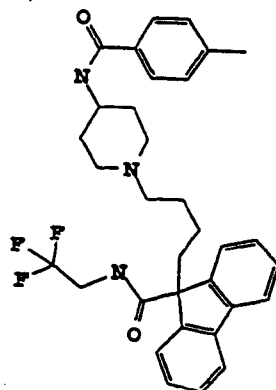
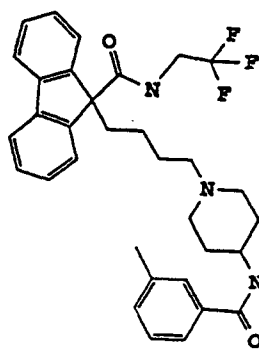
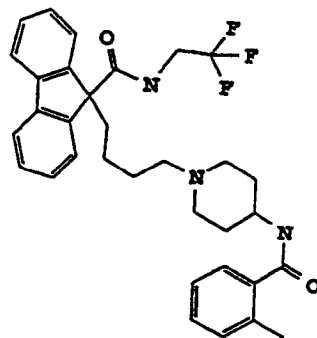
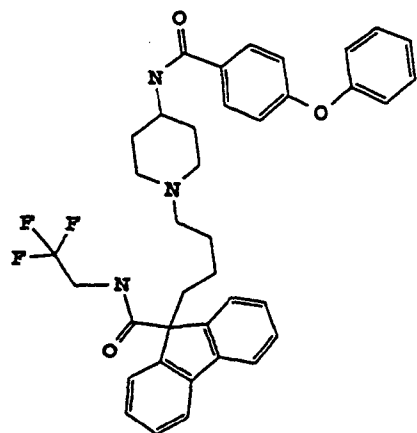
15



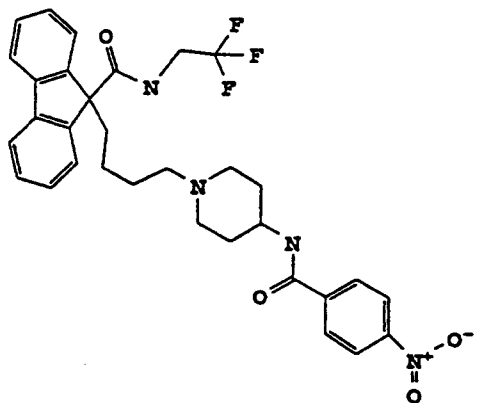
20



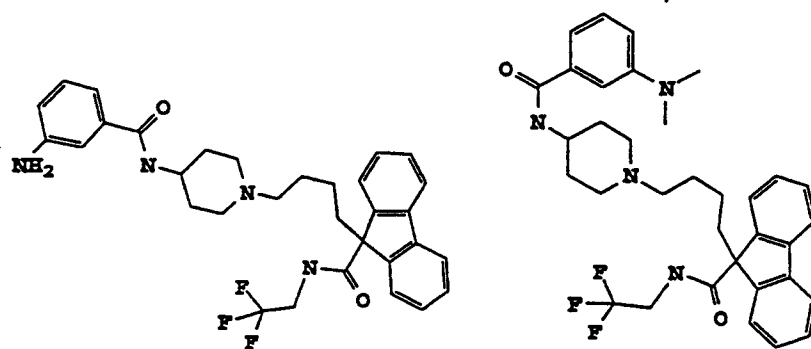




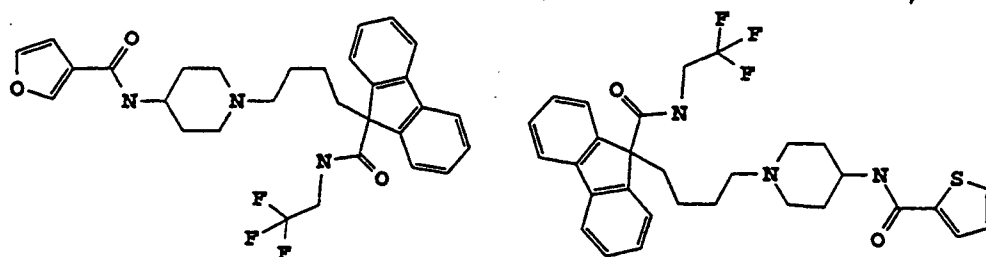
5



10

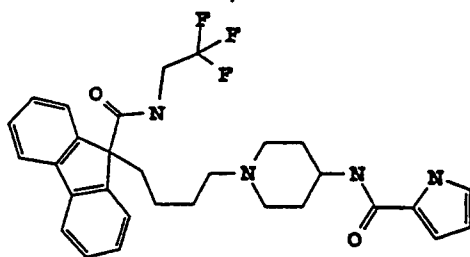


15

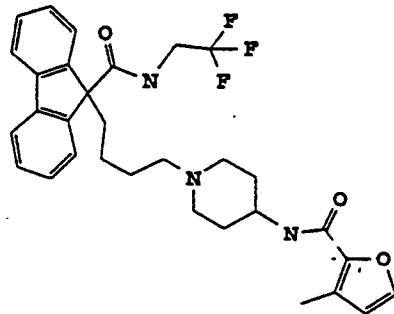


20

25

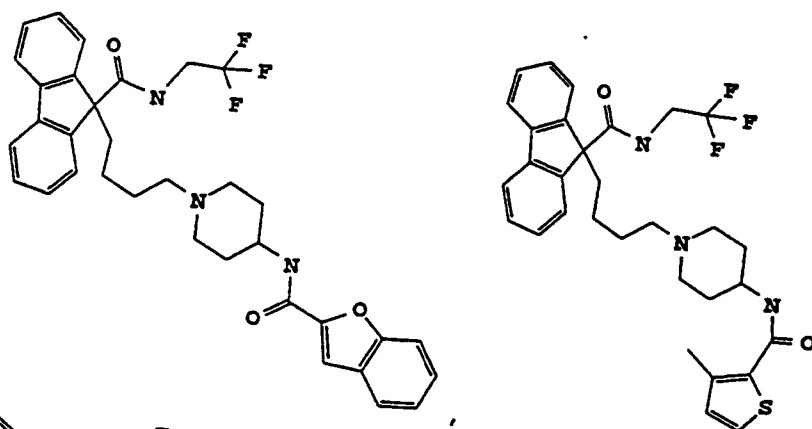


30

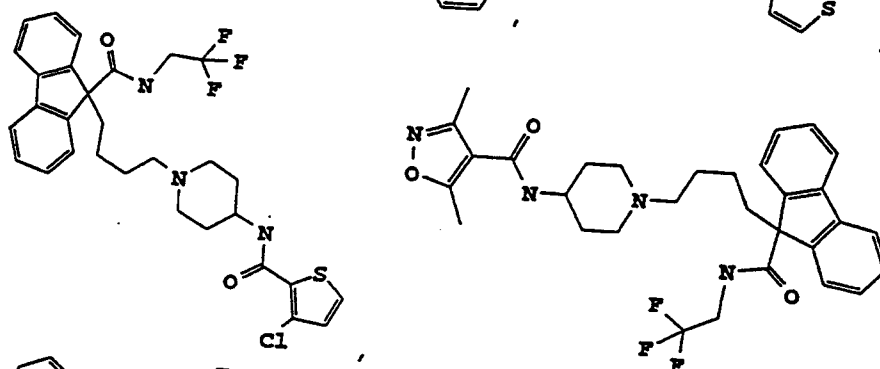


35

5

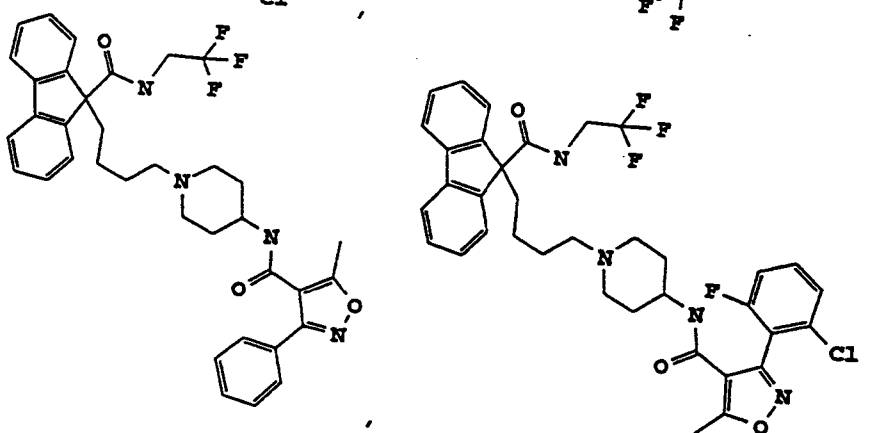


10



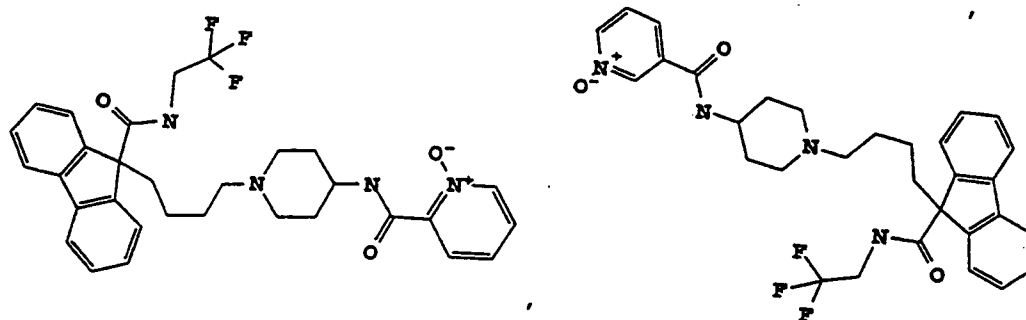
15

20



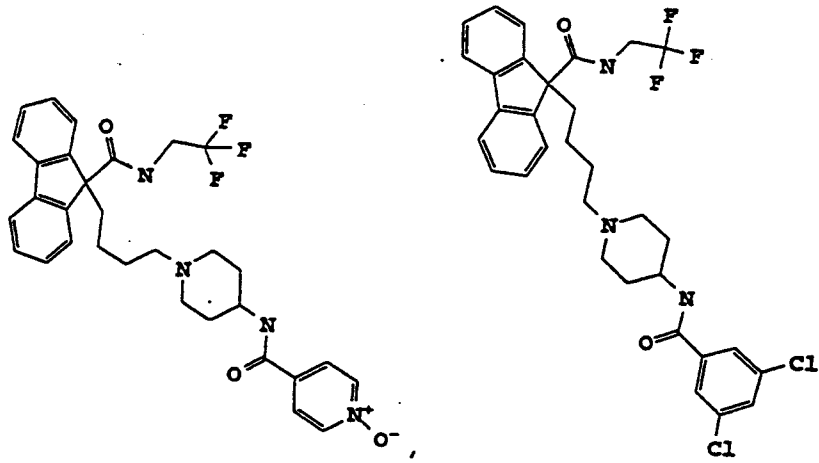
25

30



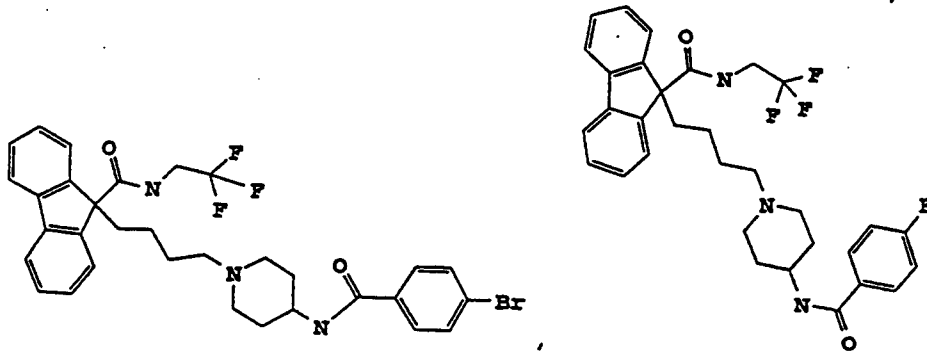
35

5



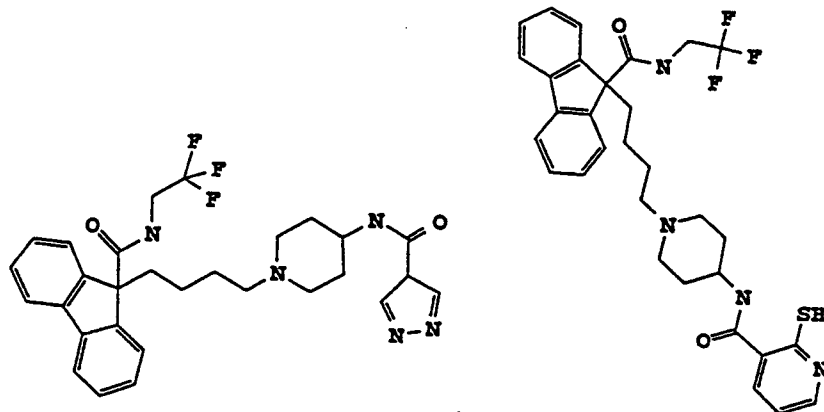
10

15



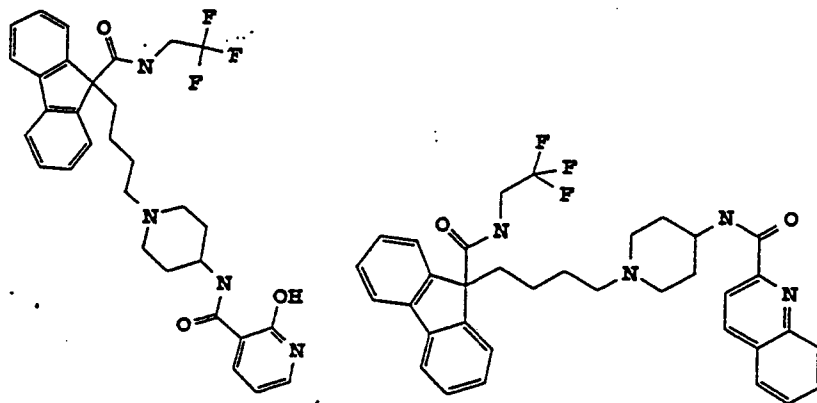
20

25

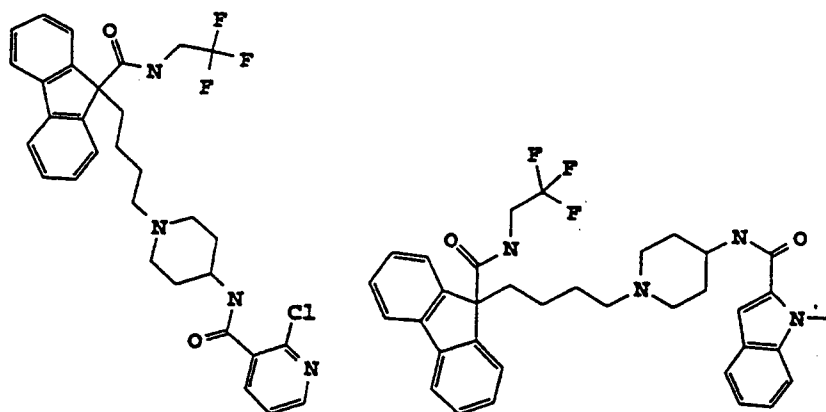


30

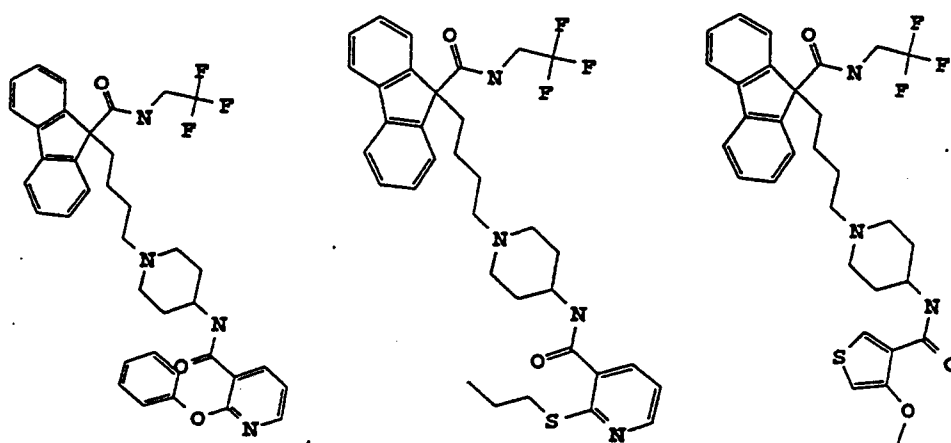
35



5



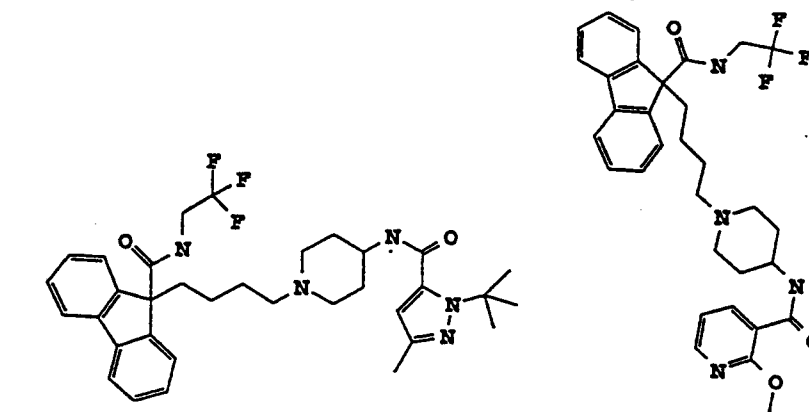
10



15

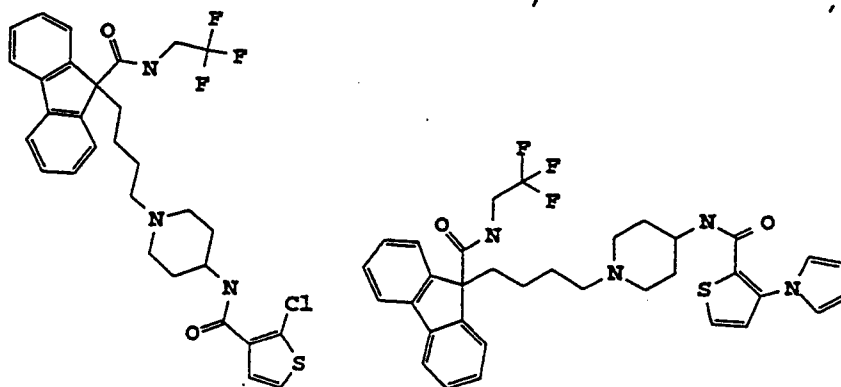
20

25

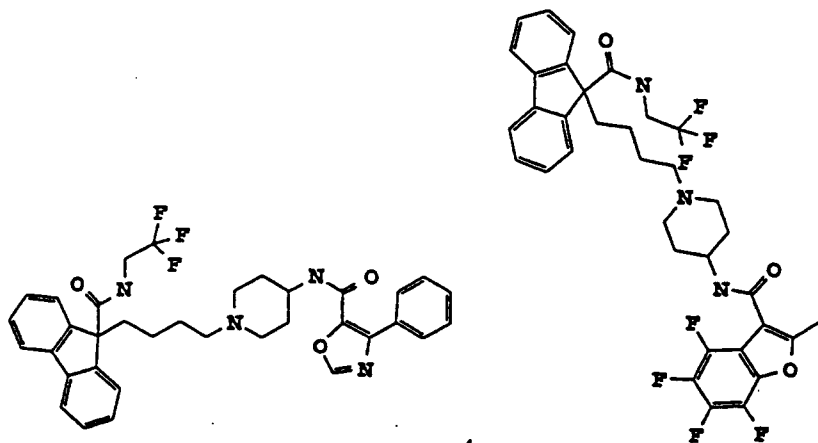


30

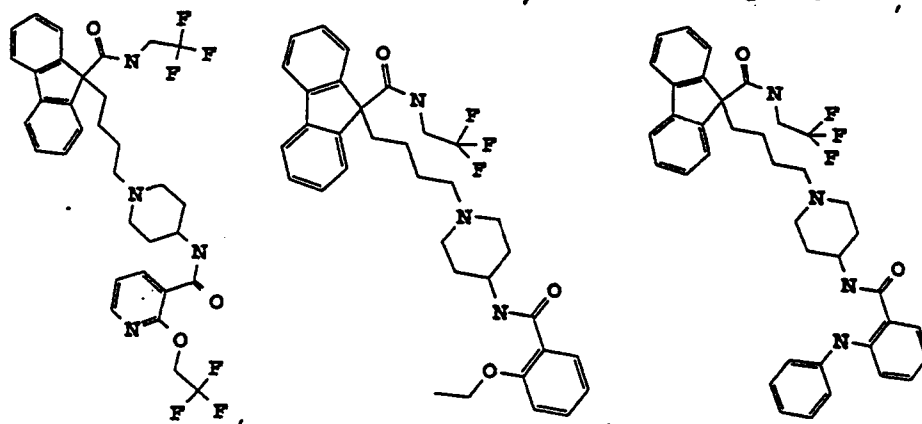
35



5

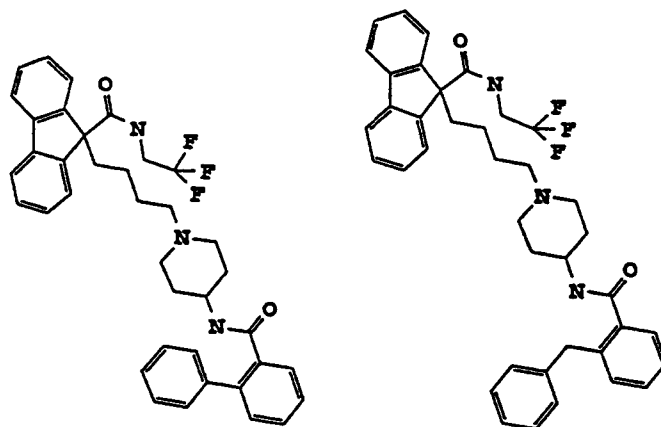


10



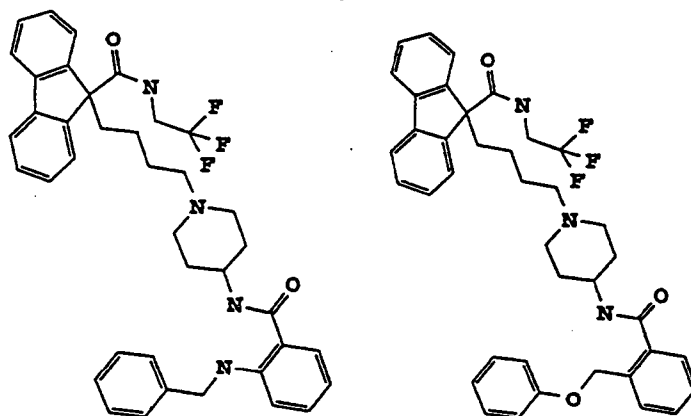
15

20



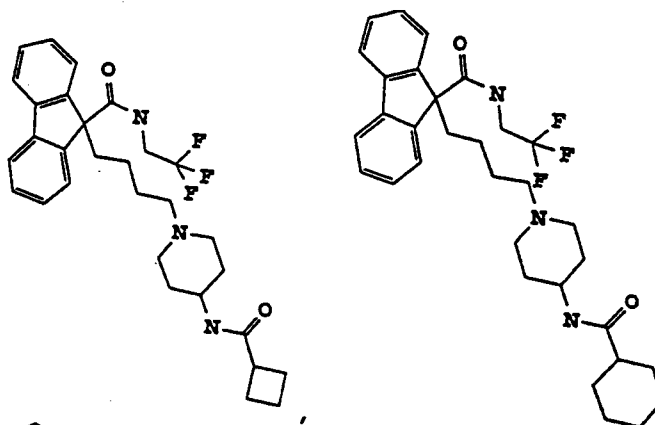
25

30

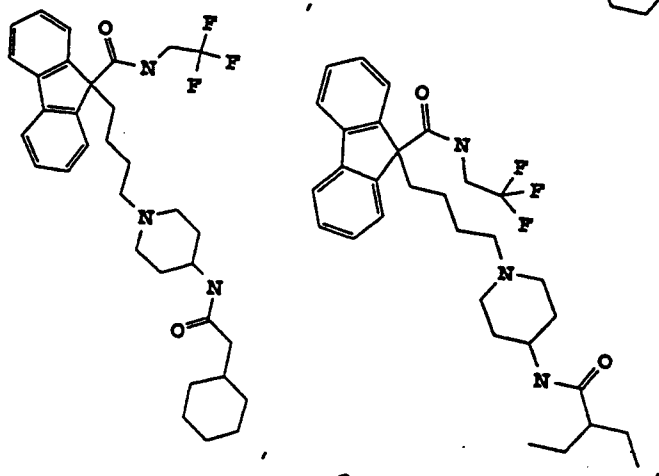


35

5

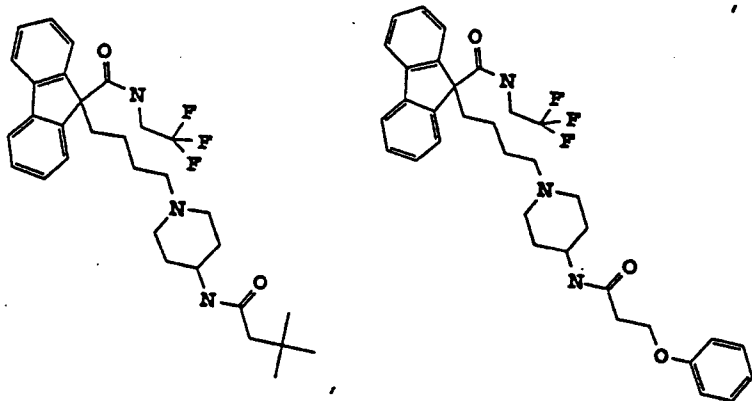


10



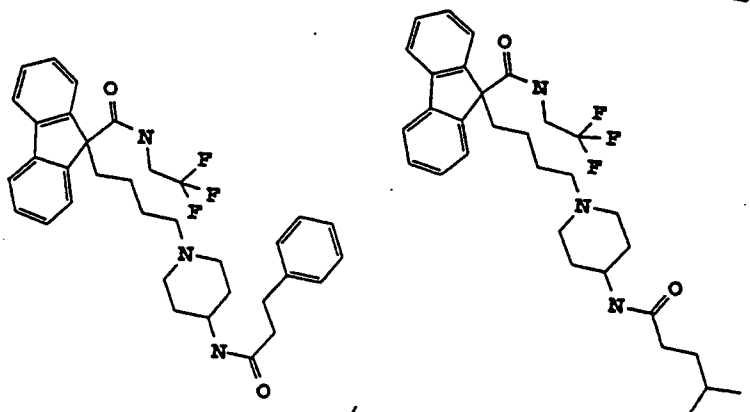
15

20



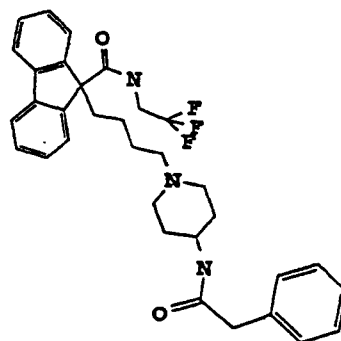
25

30

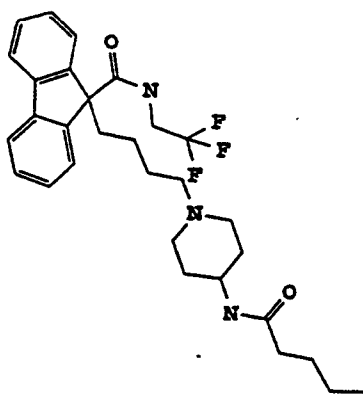
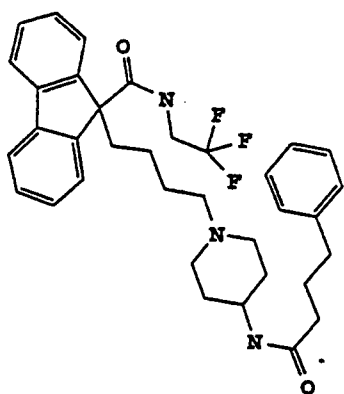


35

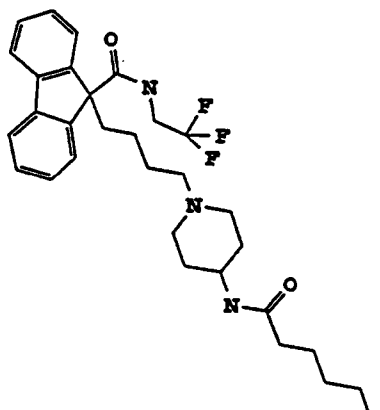
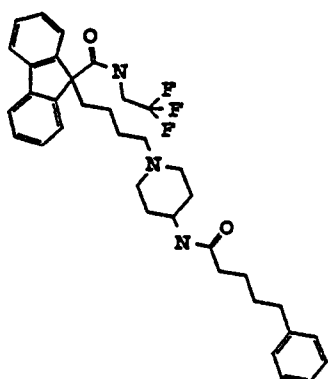
35



5

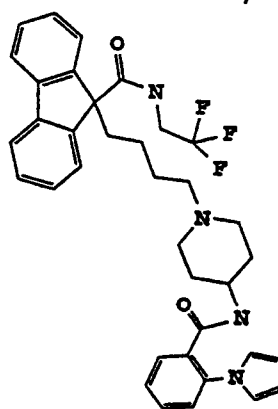
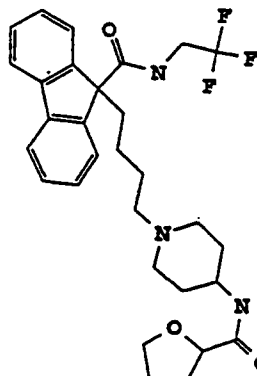
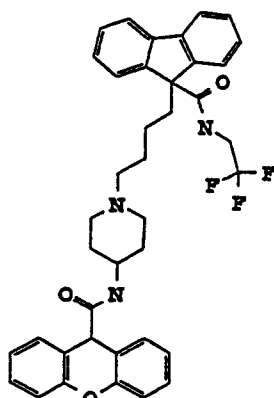


10



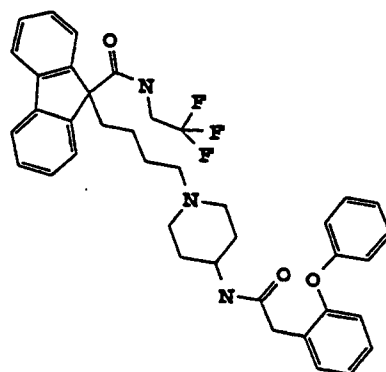
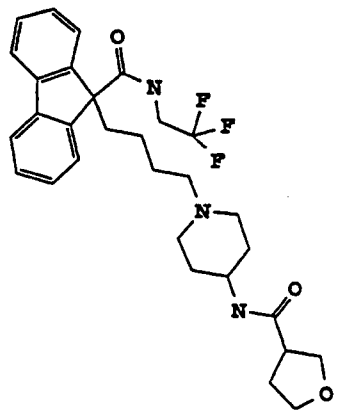
15

20



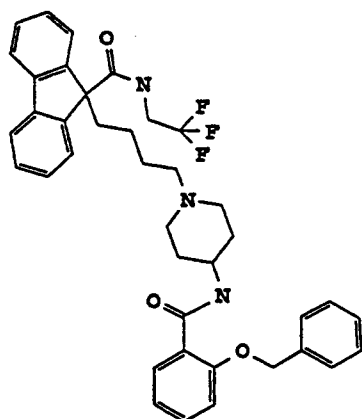
25

30

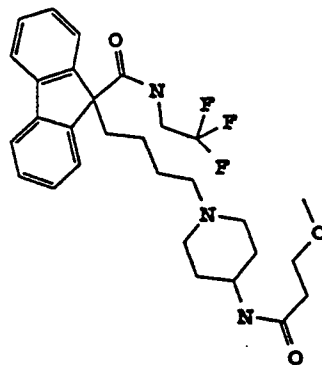


35

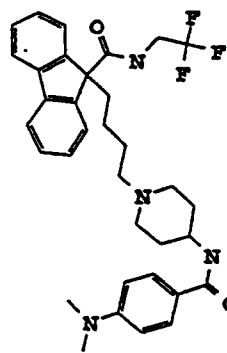
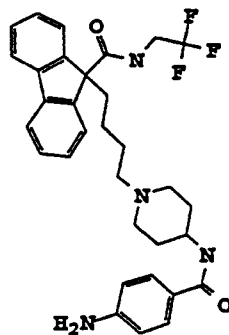
5



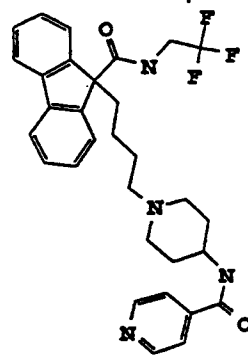
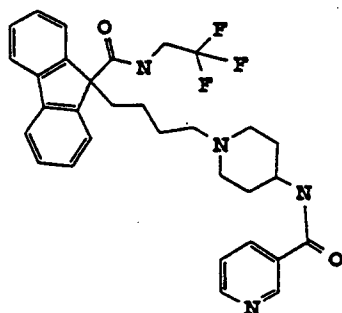
10



15

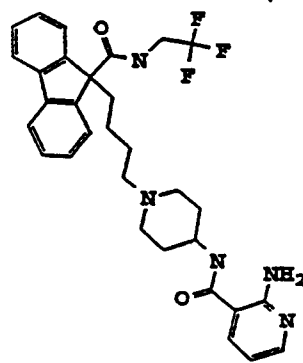
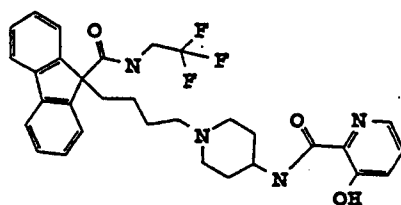


20



25

30



35

30

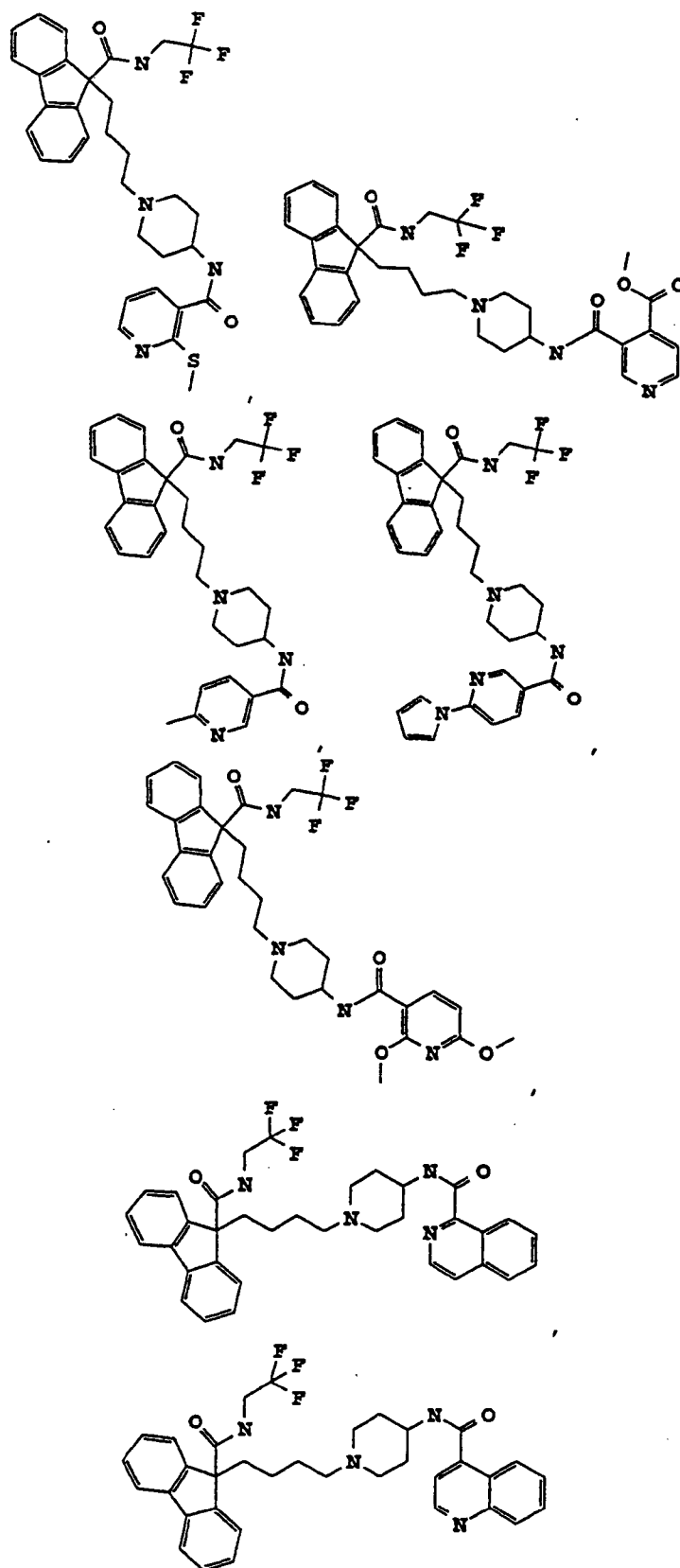
15

20

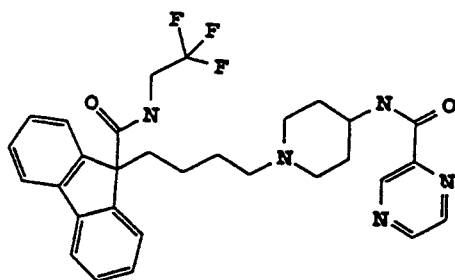
25

30

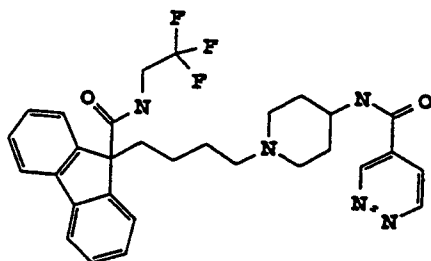
35



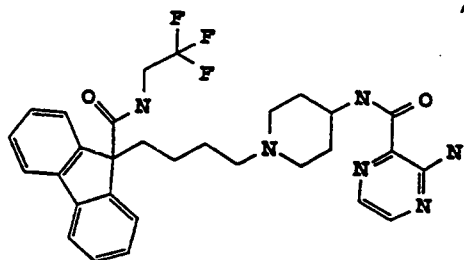
5



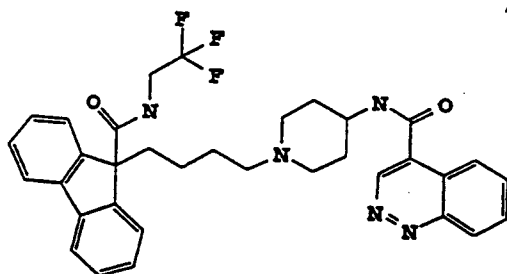
10



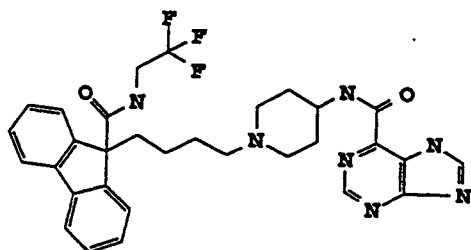
15



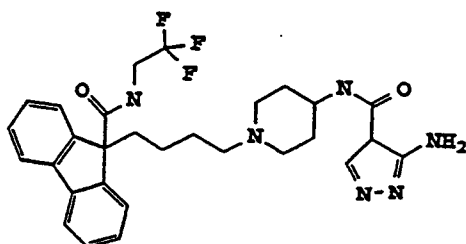
20



25

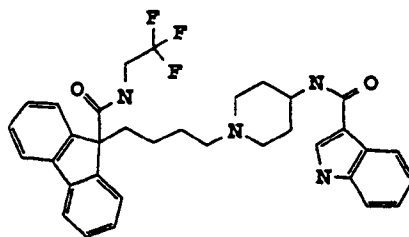


30

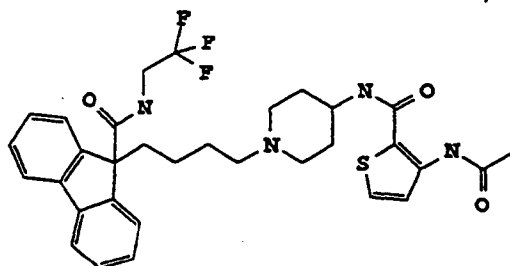


35

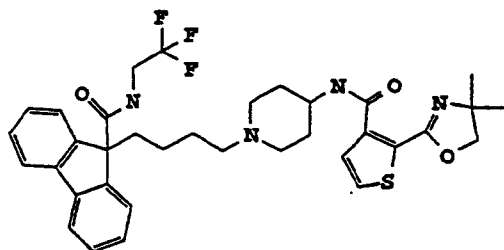
5



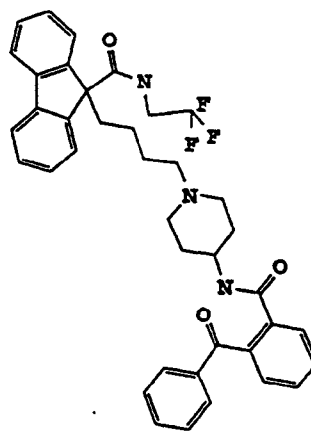
10



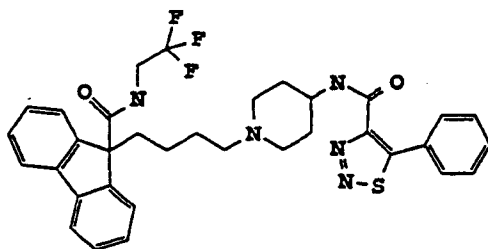
15



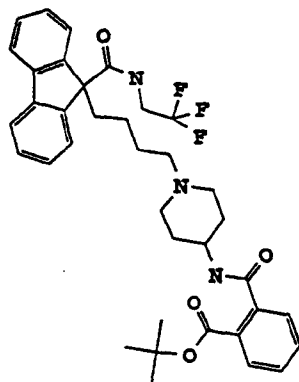
20



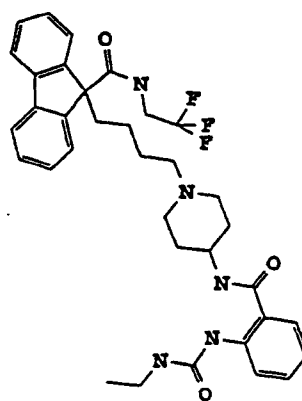
25

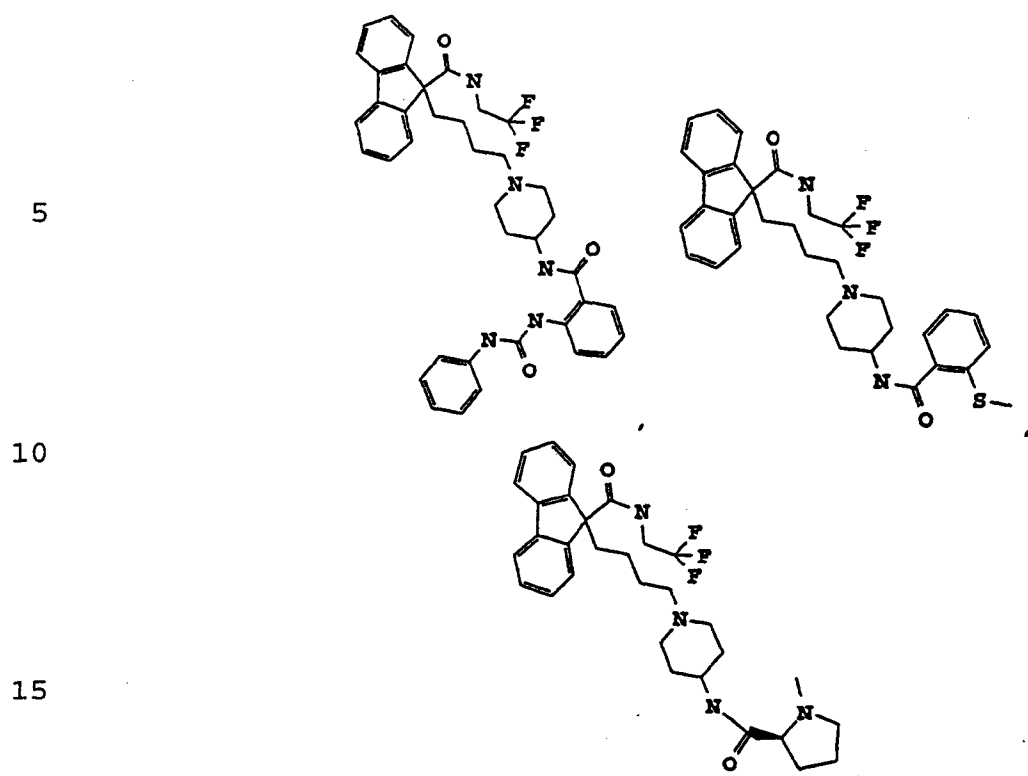


30



35

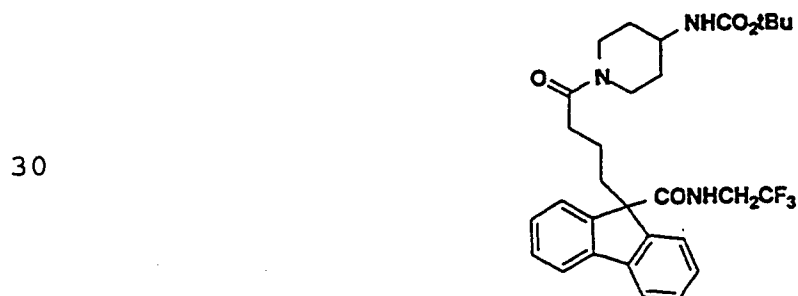




20 9-4-[4-[(fenoksikarbonyyli) amino]-1-piperidinyyli]-butyyli]-N-(2,2,2-trifluorietyyli)-9H-fluoreeni-9-karboksamidi,

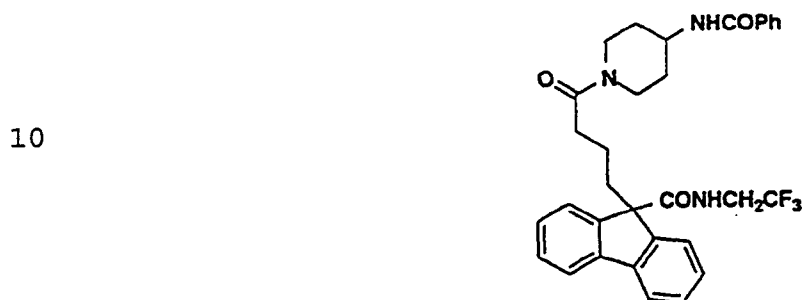
9-4-[4-[[(fenyyliamino) karbonyyli] amino]-1-piperidinyyli]butyyli]-N-(2,2,2-trifluorietyyli)-9H-fluoreeni-9-karboksamidi,

25 9-4-[4-[(fenyylisulfonyyli) amino]-1-piperidinyyli]-butyyli]-N-(2,2,2-trifluorietyyli)-9H-fluoreeni-9-karboksamidi,



cis-9-[4-[4-[(2-fenoksibentsoyyli) amino]-1-piperidinyyli]butyyli]-N-(2,2,2-trifluorietyyli)-9H-fluoreeni-9-karboksamidin N-oksidi,

5 9-[4-[4-[(2-fenoksibentsoyyli) amino]-1-piperidinyyli]-4-oksobutyyli]-N-(2,2,2-trifluorietyyli)-9H-fluoreeni-9-karboksamidi,



15 9-[4-[4-[[[(1,1-dimetyylietoksi) karbonyyli] amino]-1-piperidinyyli]pentyyli]-N-(2,2,2-trifluorietyyli)-9H-fluoreeni-9-karboksamidi,

20 9-[4-[4-[[[(2-fenoksifenyyli) sulfonyyli] amino]-1-piperidinyyli]butyyli]-N-(2,2,2-trifluorietyyli)-9H-fluoreeni-9-karboksamidi,

9-[2-[[[4-(bentsoyyliamino)-1-piperidinyyli] karbonyyli]-amino]-etyyli]-N-(2,2,2-trifluorietyyli)-9H-fluoreeni-9-karboksamidi,

25 [1-[[[2-[9-[[[(2,2,2-trifluorietyyli) amino] karbonyyli]-9H-fluoren-9-yyli]etyyli] amino] karbonyyli]-4-piperidinyyli] karbamiinihapon 1,1-dimetyylietyyliesteri,

4-[(2-fenoksibentsoyyli) amino]-1-piperidiinikarboksylihapon 2-[9-[[[(2,2,2-trifluorietyyli) amino] karbonyyli]-9H-fluoren-9-yyli]etyyliesteri,

30 4-[[[(1,1-dimetyylietoksi) karbonyyli] amino]-1-piperidiinikarboksylihapon 2-[9-[[[(2,2,2-trifluorietyyli) amino] karbonyyli]-9H-fluoren-9-yyli]etyyliesteri,

35 9-[4-[4-[(2-fenoksibentsoyyli) amino]-1-piperidinyyli]pentyyli]-N-(2,2,2-trifluorietyyli)-9H-fluoreeni-9-karboksamidi,

9-[2-[[[4-[(2-fenoksibentsoyyli)amino]-1-piperidinyyli]karbonyyli]amino]etyyli]-N-(2,2,2-trifluorietyyli)-9H-fluoreeni-9-karboksamidi,

5 4-(bentsoyyliamino)-1-piperidiinikarboksyyliahapon
2-[9-[[[(2,2,2-trifluorietyyli)amino]karbonyyli]-9H-fluoreni-9-yyli]etyyliesteri,

9-[4-[4-(bentsoyyliamino)-1-piperidinyyli]pentyyli]-N-(2,2,2-trifluorietyyli)-9H-fluoreeni-9-karboksamidi,

10 9-[4-[4-[[[(1,1-dimetyylietoksi)karbonyyli]amino]-1-piperidinyyli]butyyli]-N-(2,2,2-trifluorietyyli)-9H-tioksanteeni-9-karboksamidi,

9-[4-[4-(bentsoyyliamino)-1-piperidinyyli]butyyli]-N-(2,2,2-trifluorietyyli)-9H-tioksanteeni-9-karboksamidi,

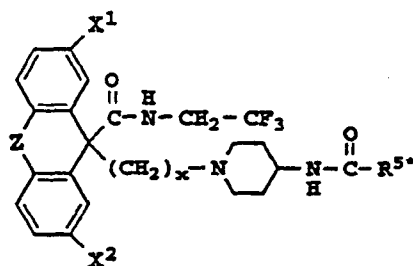
15 9-[4-[4-[[[(2-fenoksifenyyli)karbonyyli]amino]-1-piperidinyyli]butyyli]-N-(2,2,2-trifluorietyyli)-9H-tioksanteeni-9-karboksamidi,

ja minkä tahansa edellä mainitun farmaseuttisesti hyväksyttävä suola ja minkä tahansa edellä mainitun N-oksidi.

20 11. Menetelmä ateroskleroosin, haimatulehduksen, hyperglykemian tai liikalihavuuden estämiseksi, inhiboimiseksi tai hoitamiseksi nisäkäslajissa, t u n n e t t u siitä, että hoidon tarpeessa olevalle potilaalle annetaan terapeuttisesti tehokas määrä patenttivaatimuksen 1 tai 14 mukaista yhdistettä.

25 12. Menetelmä seerumin lipiditasojen, kolesterolin ja/tai triglyseridien laskemiseksi, tai hyperlipemian, hyperlipidemian, hyperlipoproteinemian, hyperkolesterolemian ja/tai hypertriglyseridemian inhiboimiseksi ja/tai
30 hoitamiseksi, t u n n e t t u siitä, että hoidon tarpeessa olevalle potilaalle annetaan terapeuttisesti tehokas määrä patenttivaatimuksen 1 tai 13 mukaista yhdistettä.

13. Yhdiste, jolla on kaava



mukaan lukien sen piperidiini-N-oksidi tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, t u n n e t t u siitä, että Z on sidos, O tai S,

X¹ ja X² ovat toisistaan riippumatta H tai halogeeni,

x on kokonaisluku väliltä 2 - 6,

R⁵* on heteroaryyli, aryyli, heterosykloalkyyli tai sykloalkyyli, ja kukin R⁵*-ryhmä on mahdollisesti substituoitu 1, 2, 3, tai 4 substituentilla jotka voivat olla samoja tai erilaisia.

14. Patenttivaatimuksen 13 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että Z on sidos, sekä X¹ että X² on H.

15. Patenttivaatimuksen 13 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että se on piperidiini-N-oksidi.

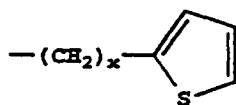
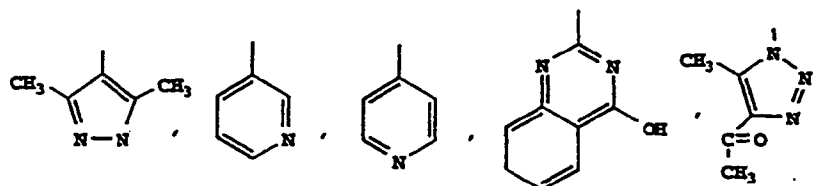
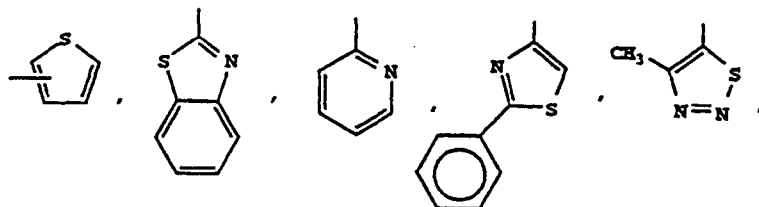
16. Patenttivaatimuksen 13 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että substituentti R⁵*:ssä on sen hiilen

vieressä, joka on kiinnittynyt ryhmään $\overset{\text{O}}{\text{C}}-$.

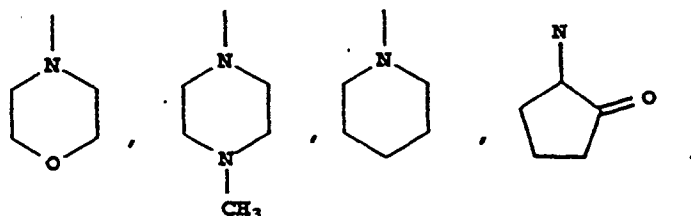
17. Patenttivaatimuksen 13 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että R⁵* on substituoitu 1, 2, 3 tai 4 substituentilla, jotka voivat olla samoja tai erilaisia ja jotka ovat halogeeni, monosyklinen heteroaryyli, bisyklinen heteroaryyli, heteroaryylialkyyli, sykloheteroalkyyli, alkyyli, alkoksi, sykloalkyyli, aryyli, aryylioksi, substituoitu aryyli, aryylialkyylioksi, heteroaryylioksi, ami-no, alkyyliamino, alkyyli(aryyli)amino, heteroaryyliamino, aryyliamino, alkyyliitio, aryyliitio, aryyliitioalkyyli, heteroaryyliitio, aryyliisulfinyyli tai asyyli.

18. Patenttivaatimuksessa 17 määritelty yhdiste, tunnettu siitä, että R^{5*} on substituoitu 1:llä, 2:lla, 3:lla tai 4:llä, yhdellä tai useammalla, seuraavista:

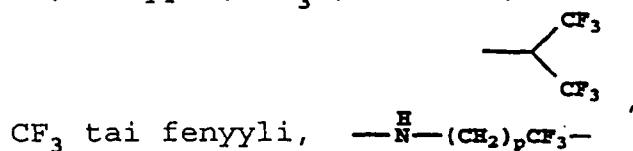
I, Cl, F, CF_3 ,



missä x on 1 - 5

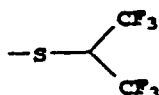


alkyyli, fenyyli, halogeenilla substituoitu fenyyli, alkyyli, CF_3O , alkoksi,

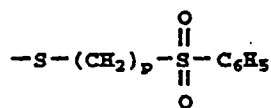


jossa p on 1 - 5, $\text{---}\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}_6\text{H}_5\text{---}$

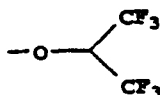
$\text{---}\text{S}(\text{CH}_2)_p\text{CF}_3$ jossa p on 1 - 5,



-S-alkyyli,

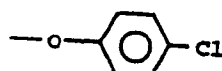
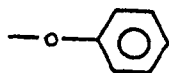


5 -O-(CH₂)_p-CF₃,

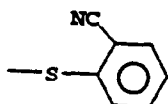
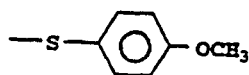
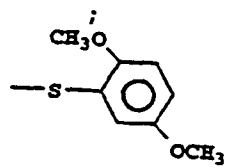
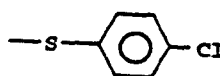
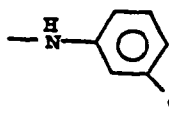


OCH₃,

sykloheksyyli,



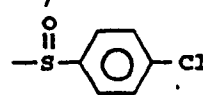
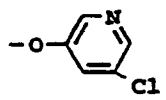
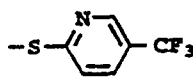
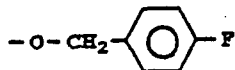
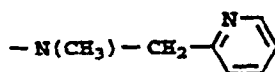
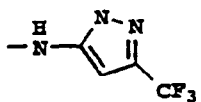
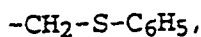
10 amino,



15

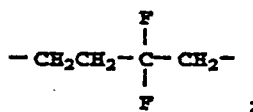
alkanoyyli, alkoksikarbonyyli, aroyyli, heteroaryyliaminokarbonyyli, aryylialkyylioksikarbonyyli,

20



25

19. Patenttivaatimuksen 18 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että (CH₂)_x on (CH₂)₄ tai



30

Z on sidos,

X¹ ja X² ovat H,

R^{5*} on aryyli, joka on substituoitu trifluorimettylifenyyllillä, heteroaryyllillä, halogeenilla ja/tai aryyllillä tai

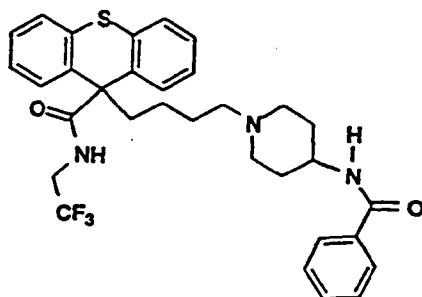
35

R^{5*} on heteroaryyli jossa R^{5*} käsittää substituentin joka on sen hiilen vieressä, joka on kiinnittynyt ryhmään



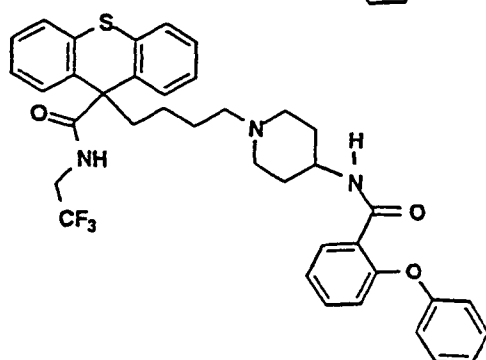
20. Patenttivaatimuksen 13 mukainen yhdiste joka on

5

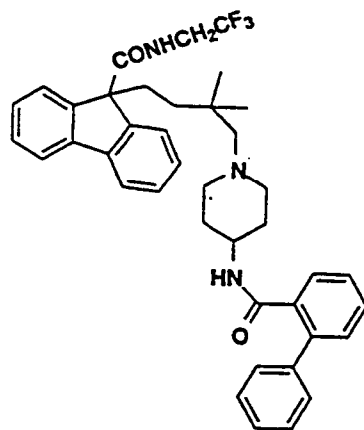


10

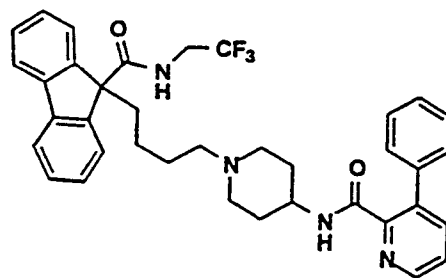
15



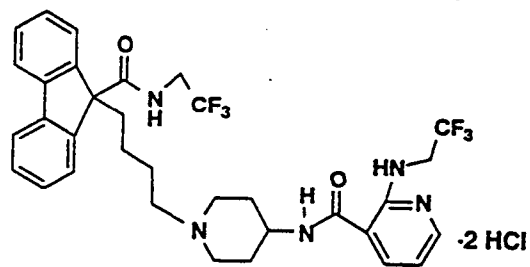
5



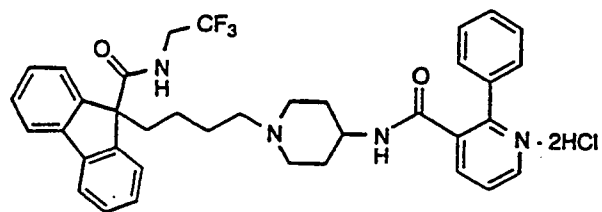
10



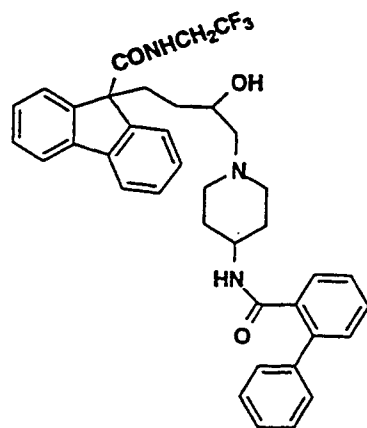
15



20



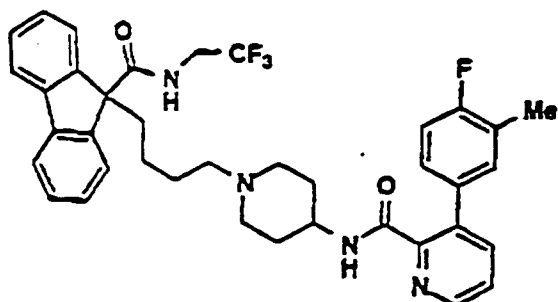
25



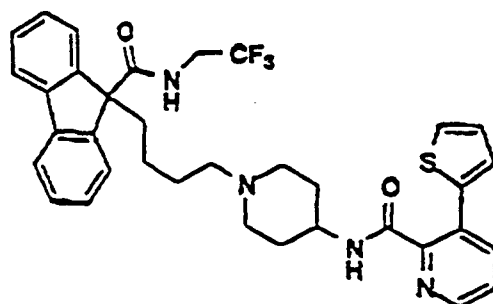
30

35

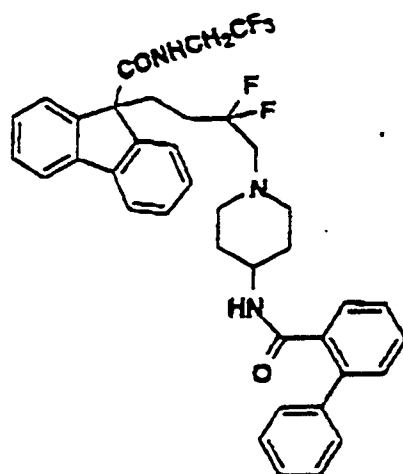
5



10

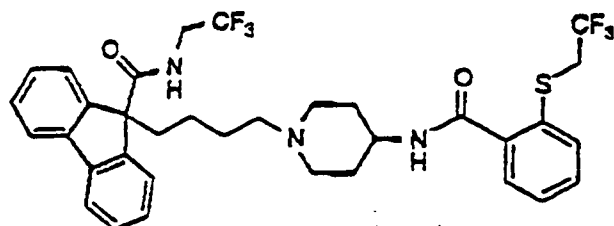


15

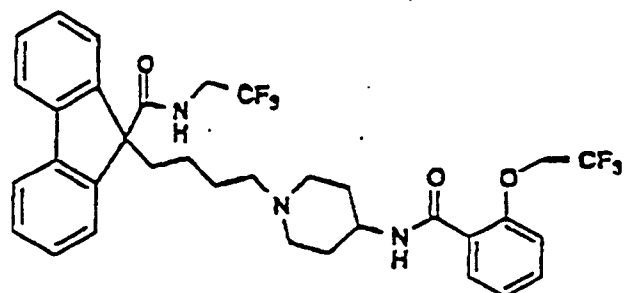


20

25

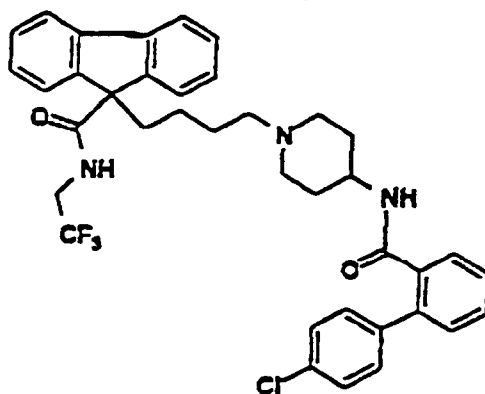


30

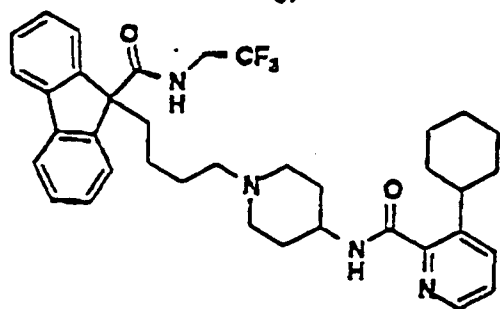


35

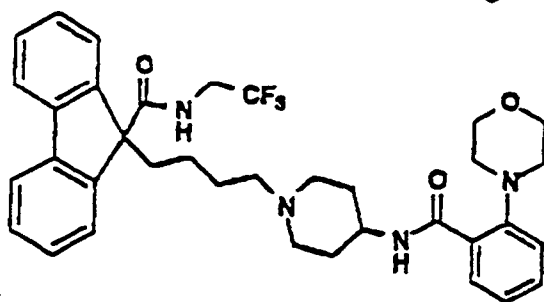
5



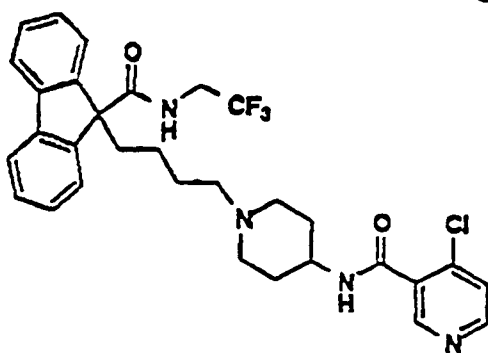
10



15

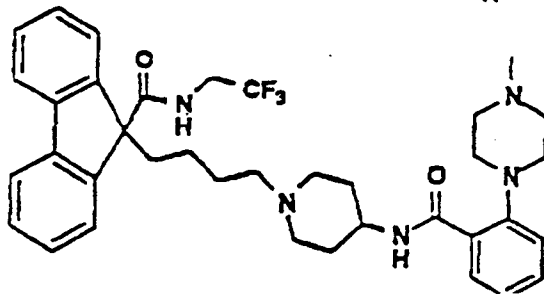


20

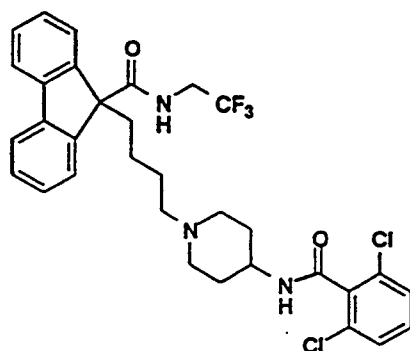
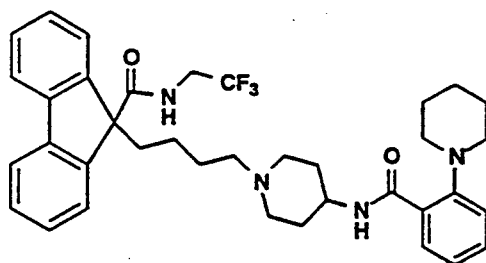
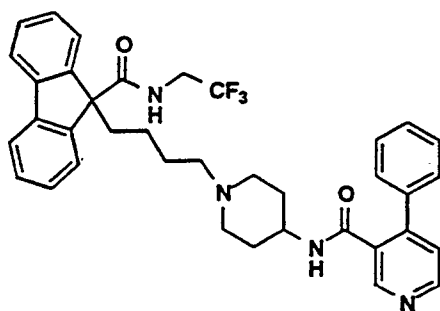
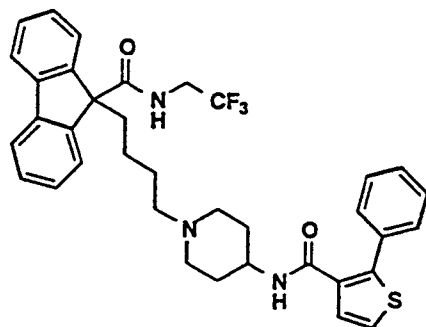
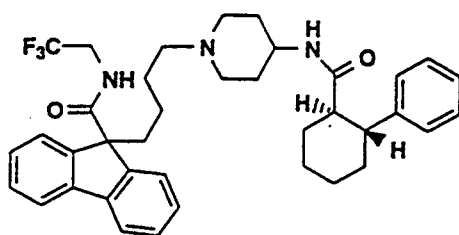


25

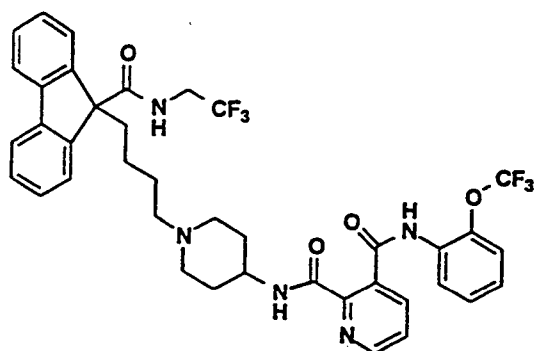
30



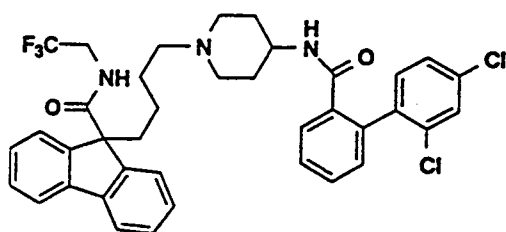
35



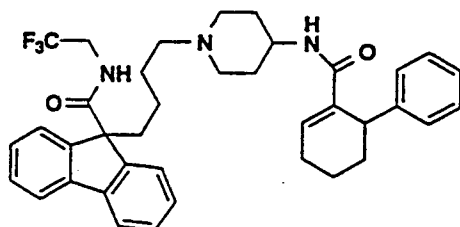
5



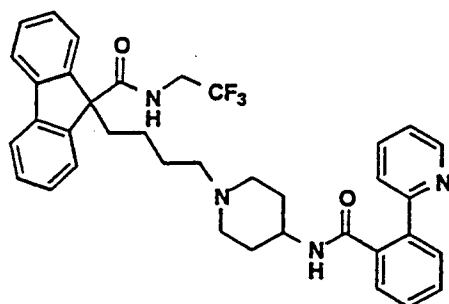
10



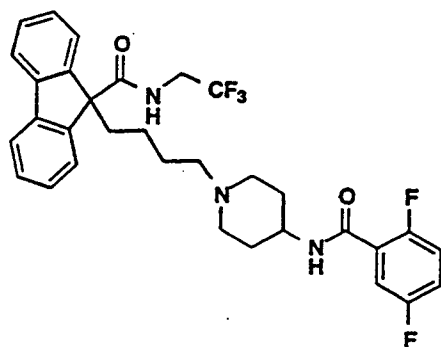
15



20

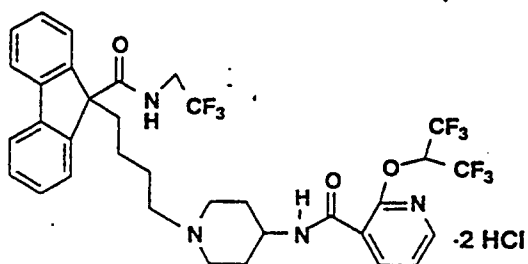


25

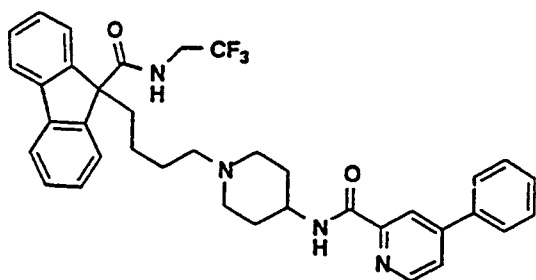


30

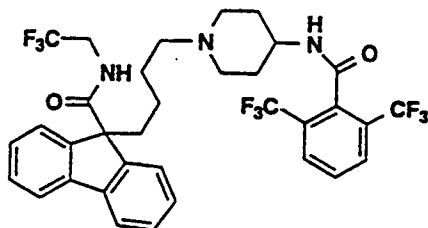
35



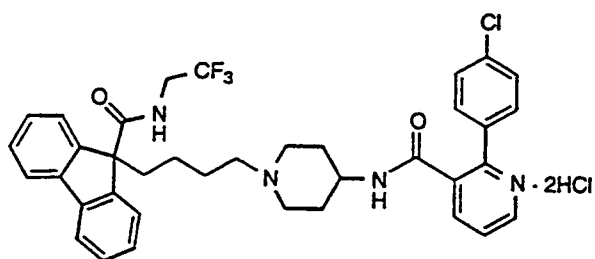
5



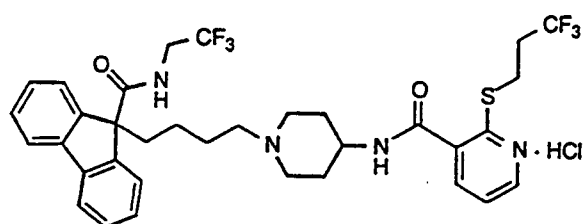
10



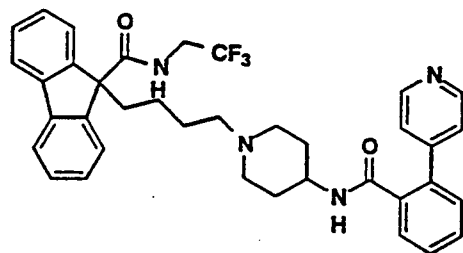
15



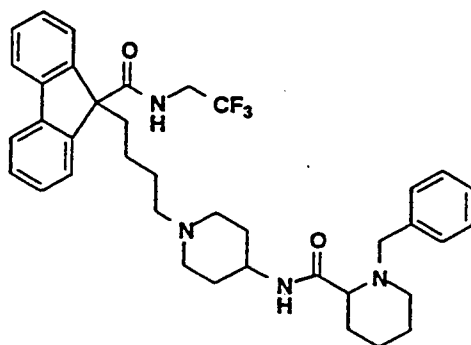
20



25

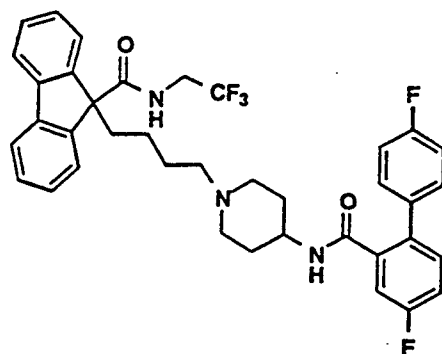


30

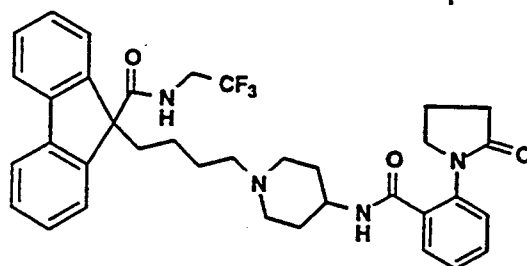


35

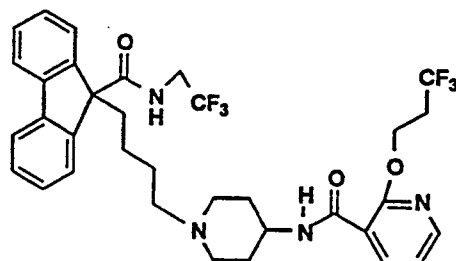
5



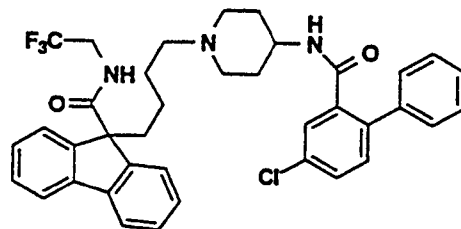
10



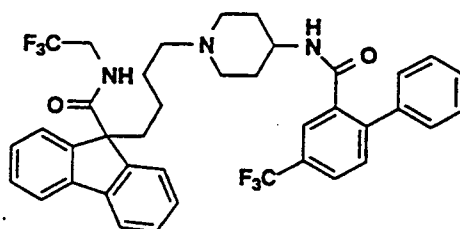
15



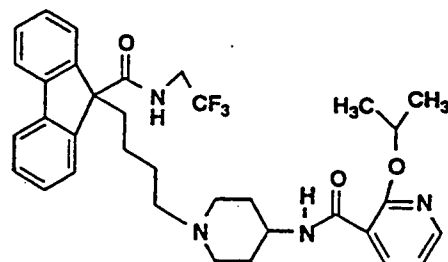
20



25

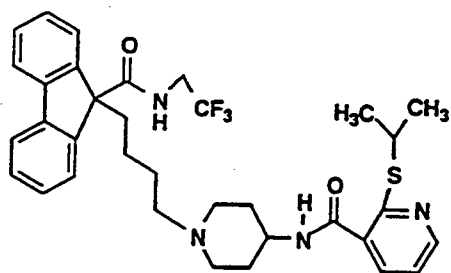


30

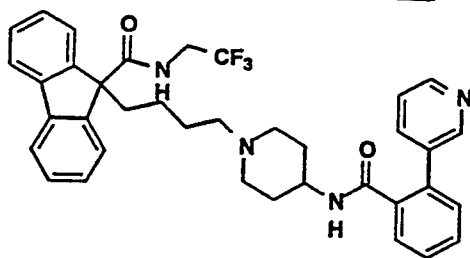


35

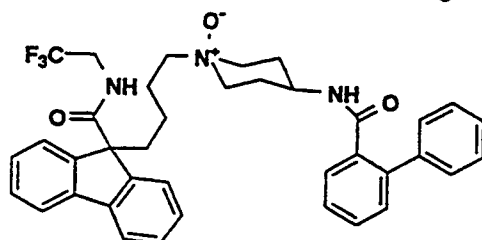
5



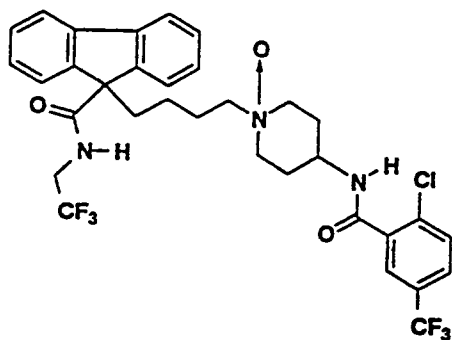
10



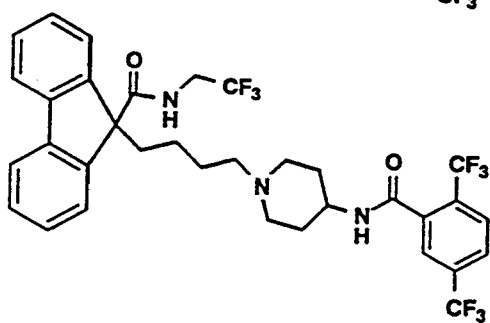
15



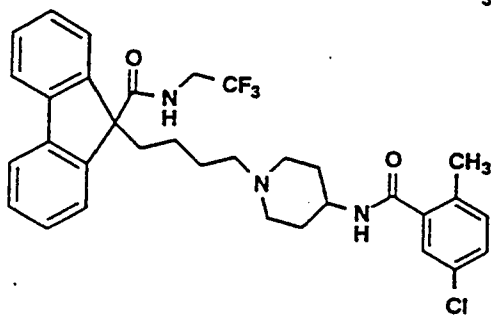
20



25

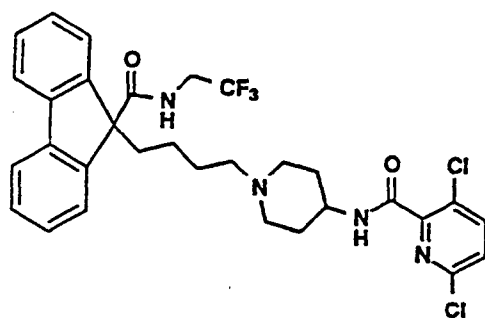


30

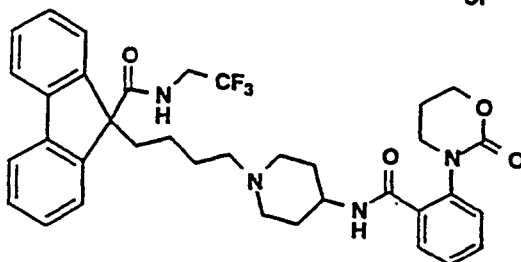


35

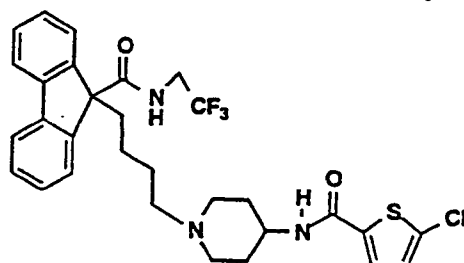
5



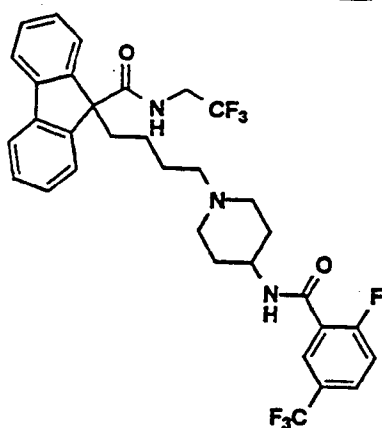
10



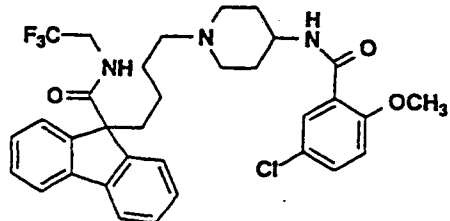
15



20

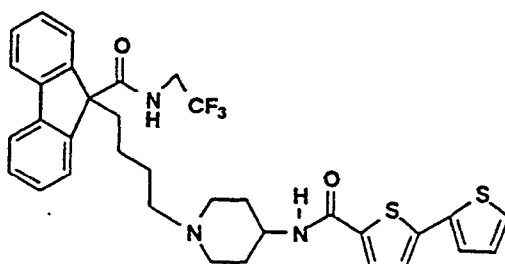


25

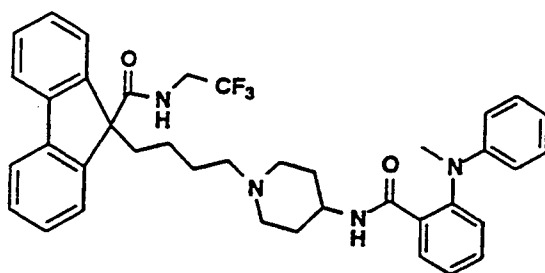


30

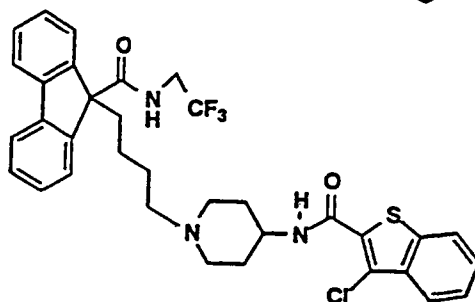
35



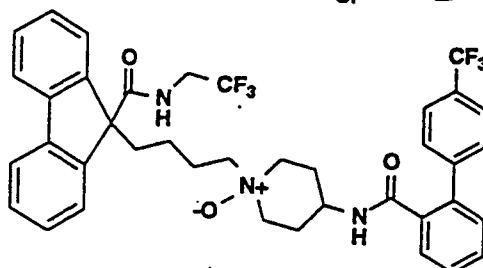
5



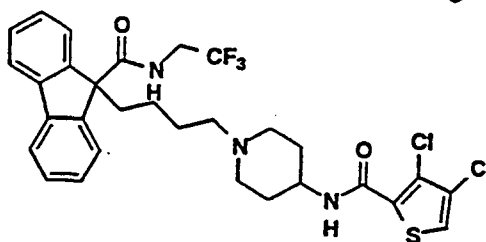
10



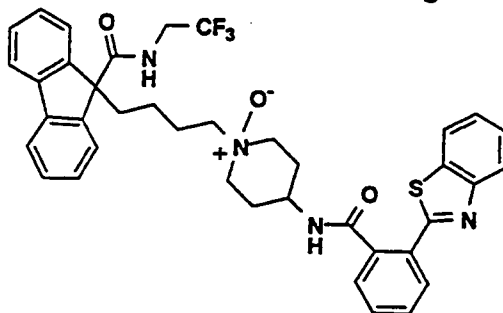
15



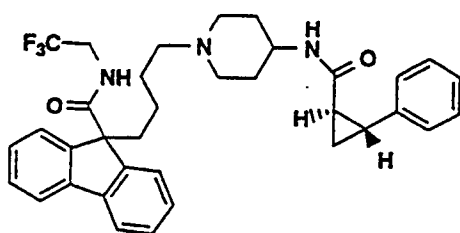
20



25

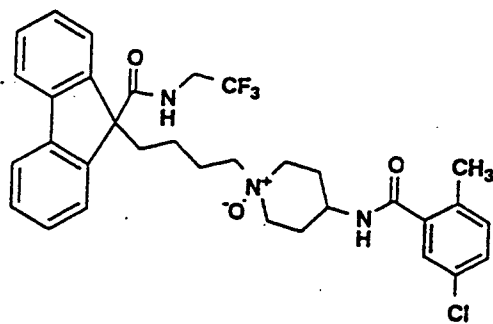


30

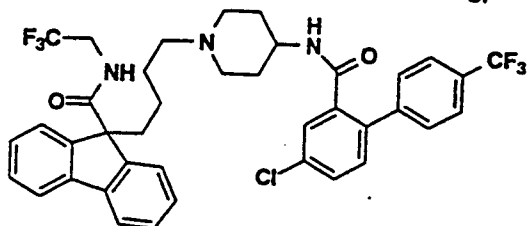


35

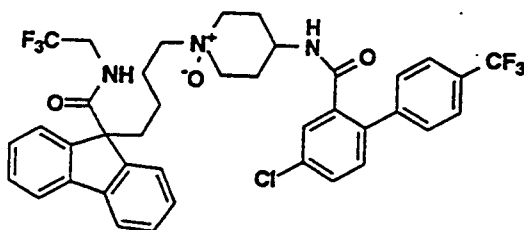
5



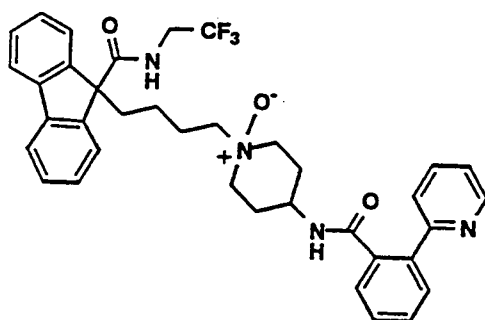
10



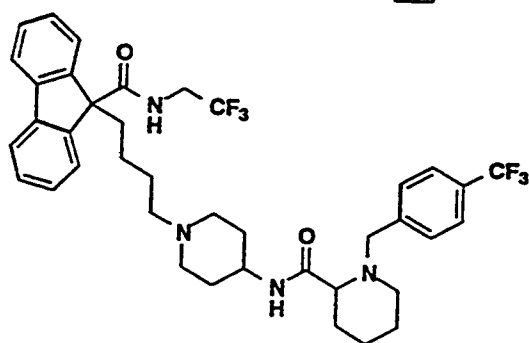
15



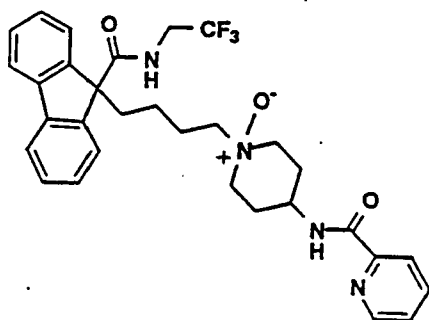
20



25

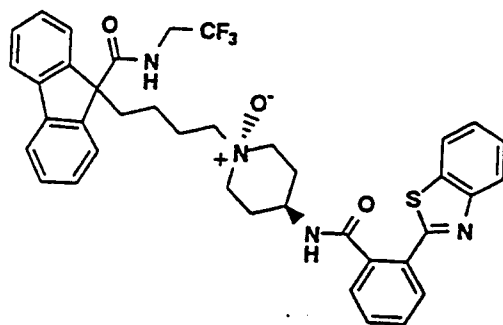


30

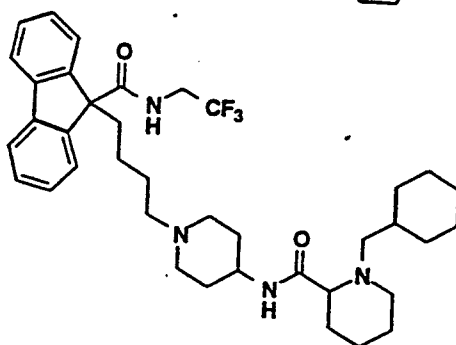


35

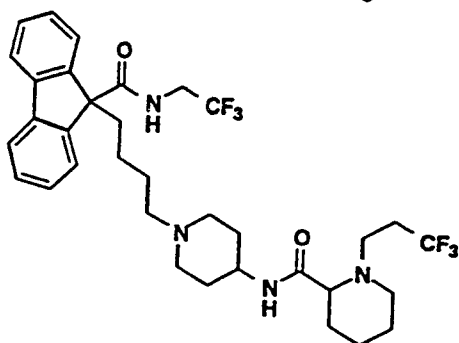
5



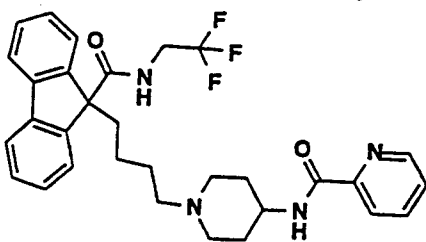
10



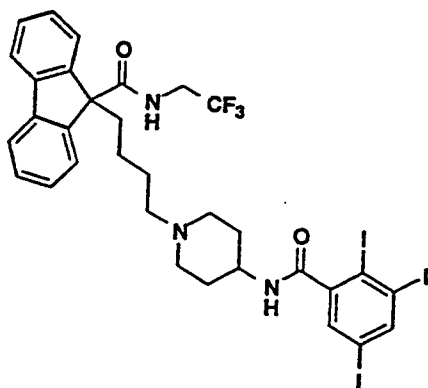
15



20



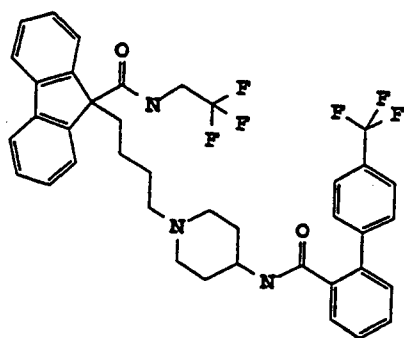
25



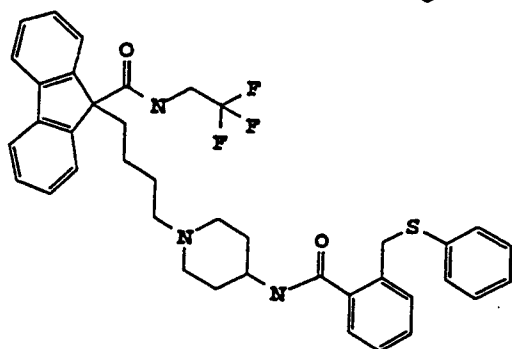
30

35

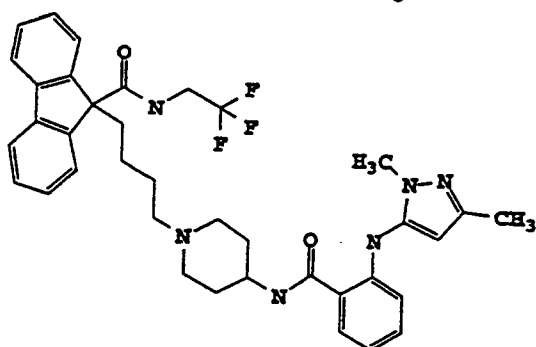
5



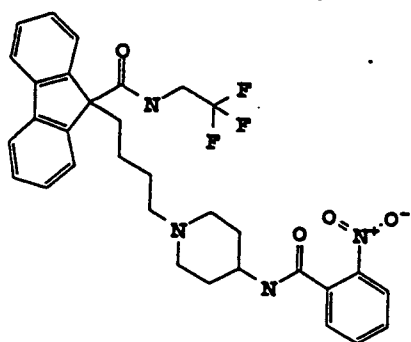
10



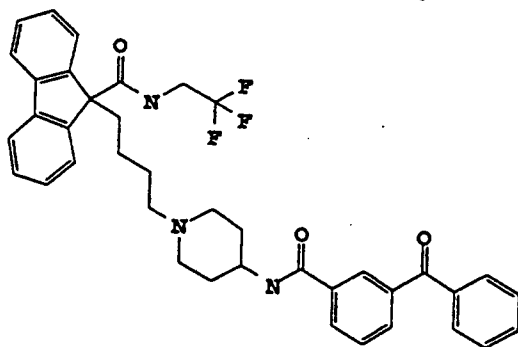
15



20



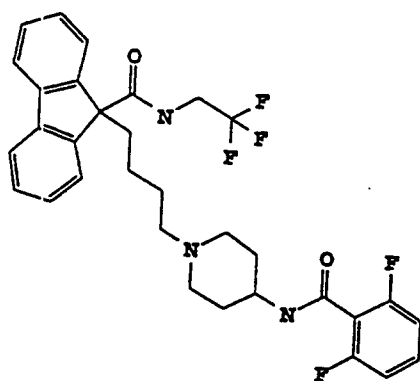
25



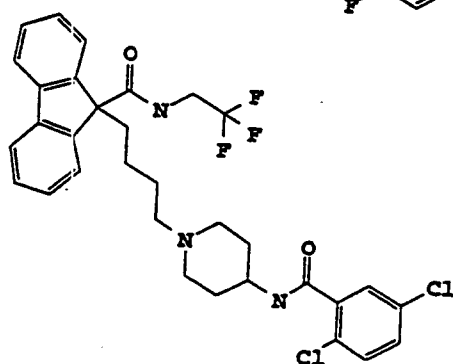
30

35

5

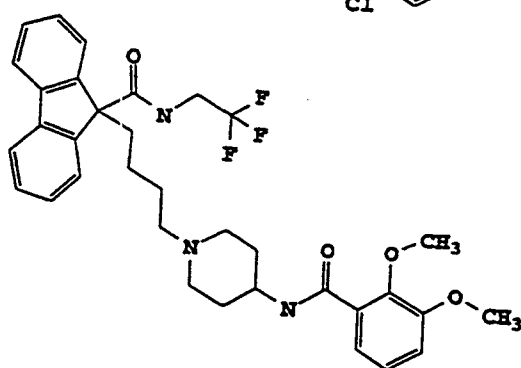


10



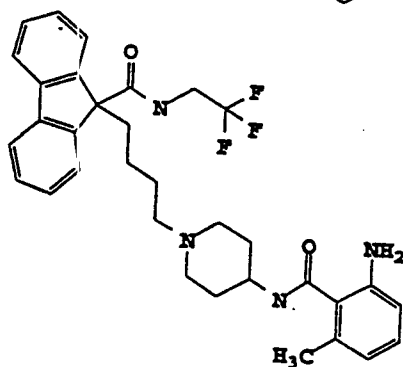
15

20

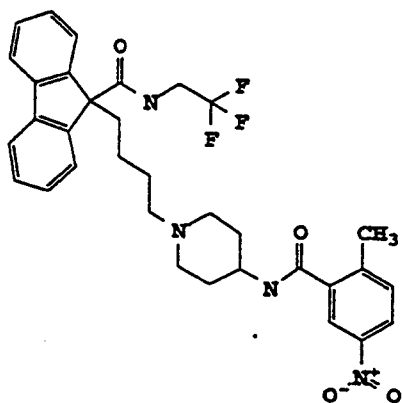


25

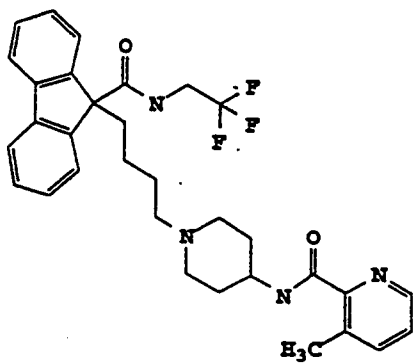
30



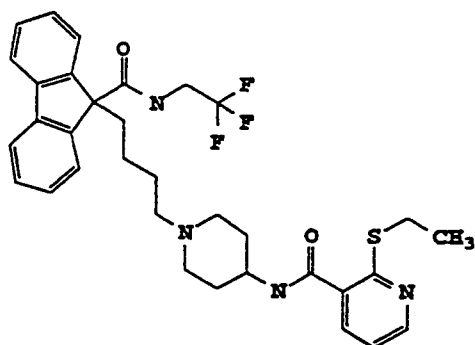
5



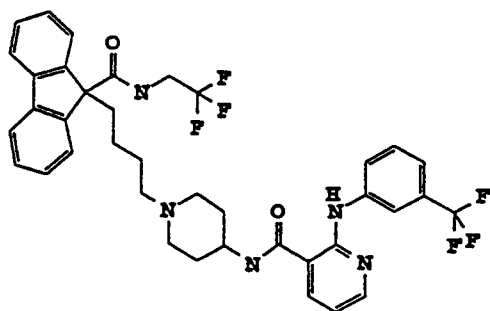
10



15

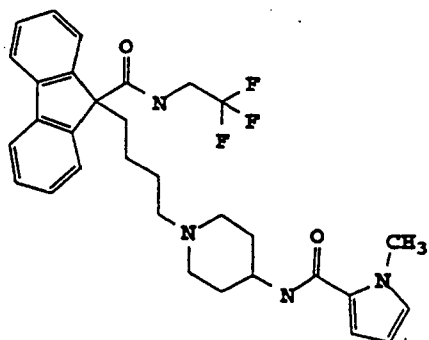


20



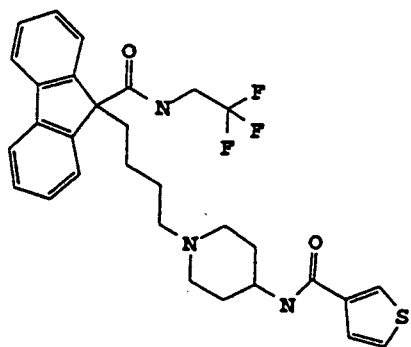
25

30

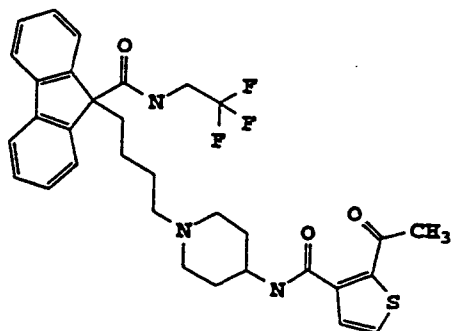


35

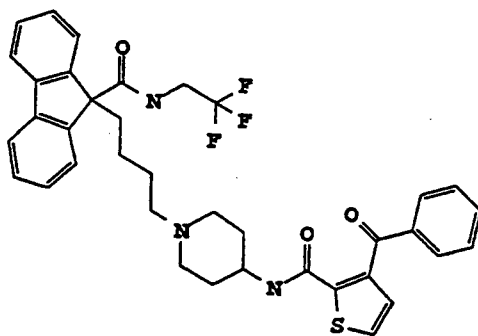
5



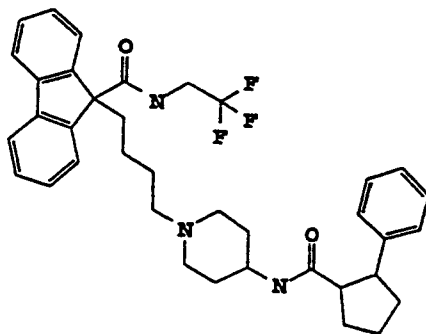
10



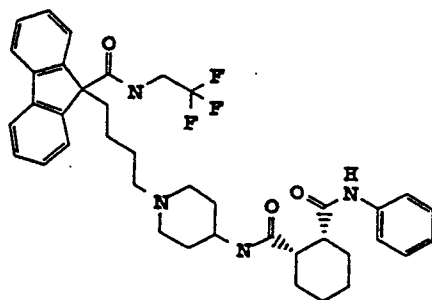
15



20

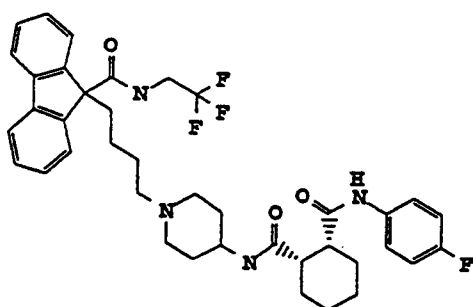


25

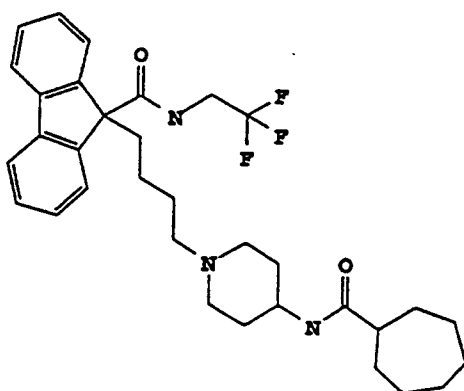


35

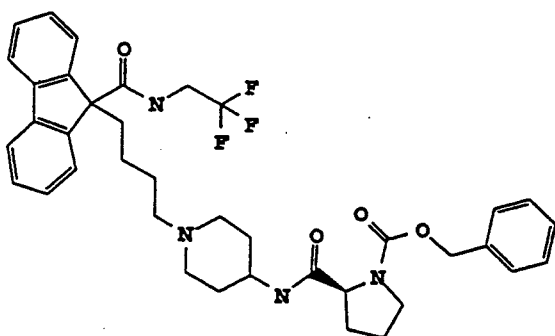
5



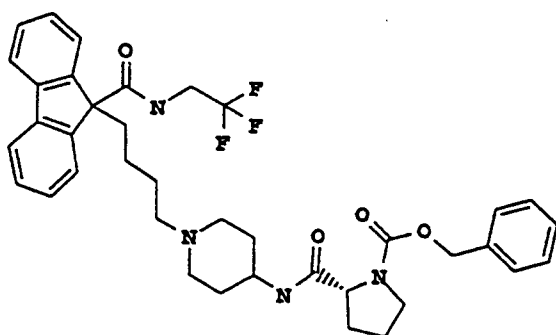
10



15

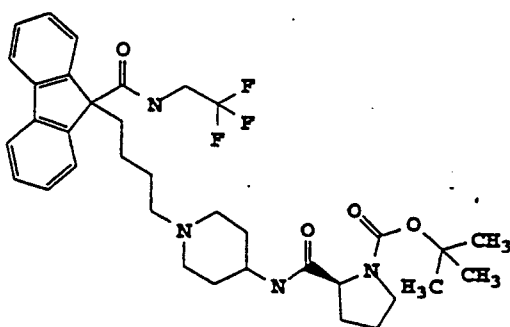


20



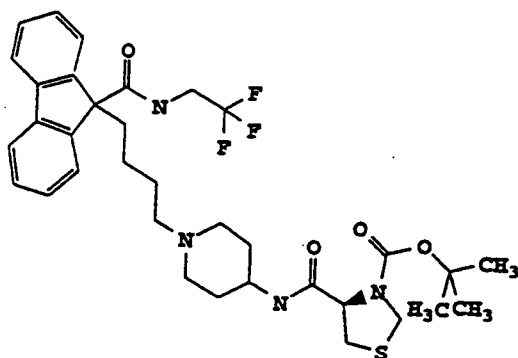
25

30

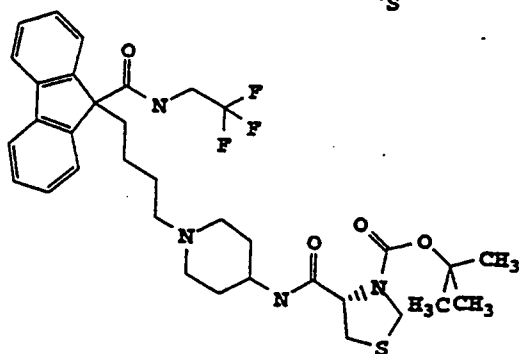


35

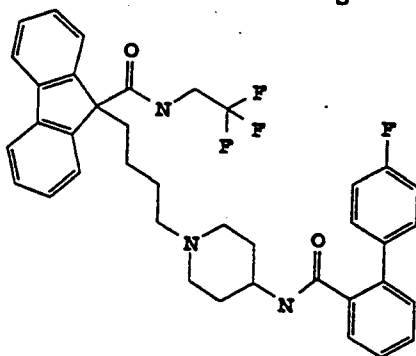
5



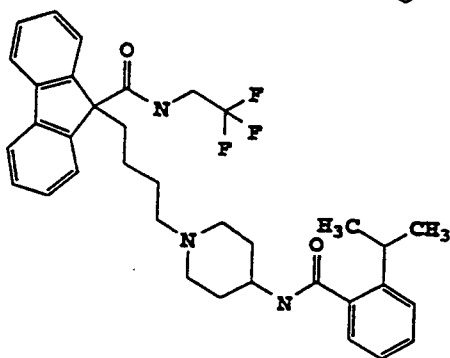
10



15

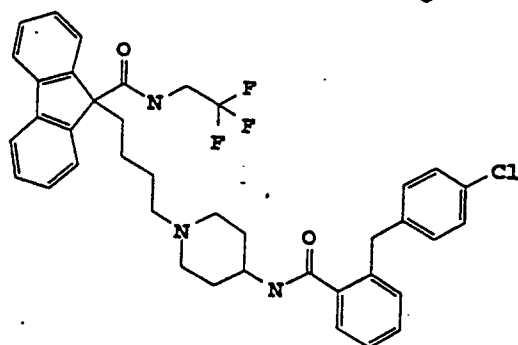


20



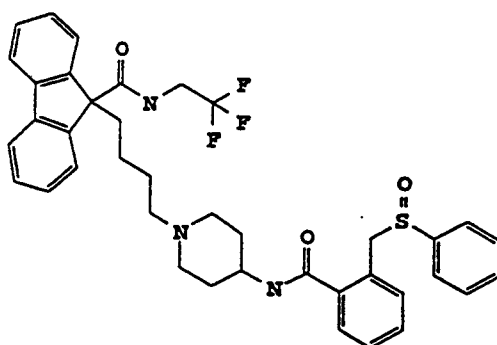
25

30

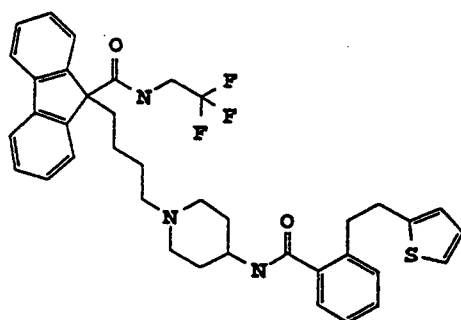


35

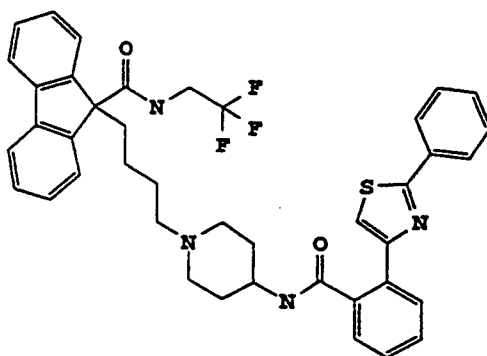
5



10

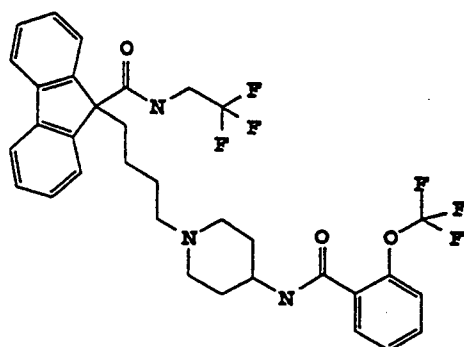


15



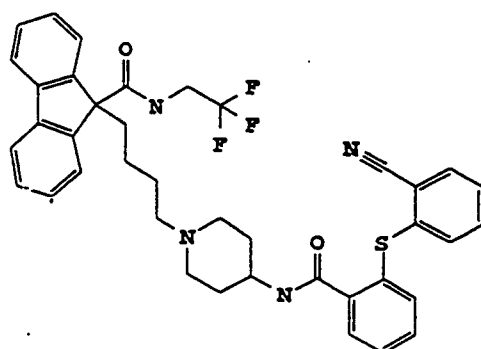
20

25

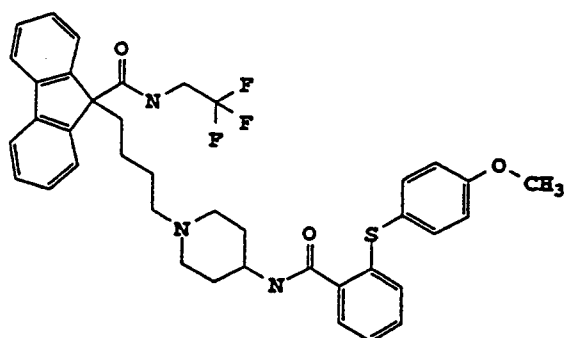


30

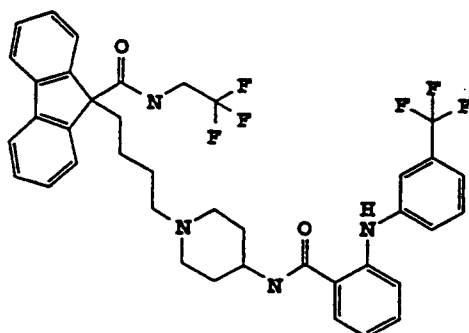
35



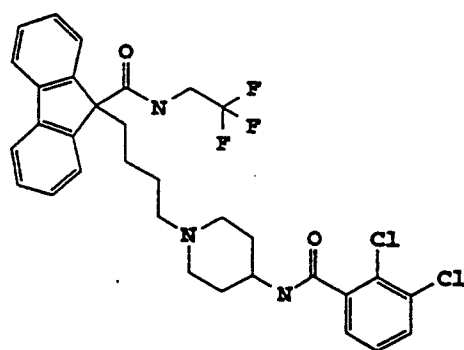
5



10

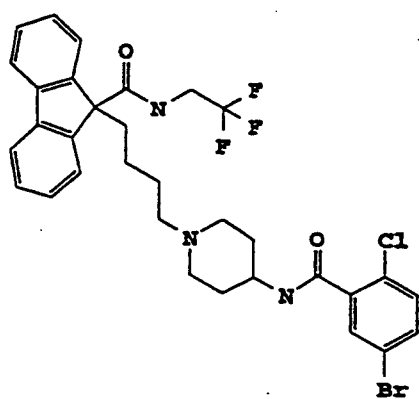


15



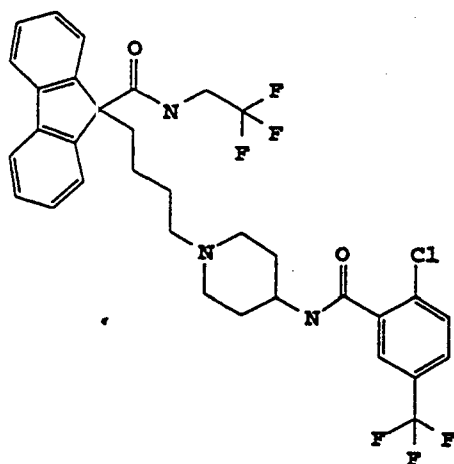
20

25



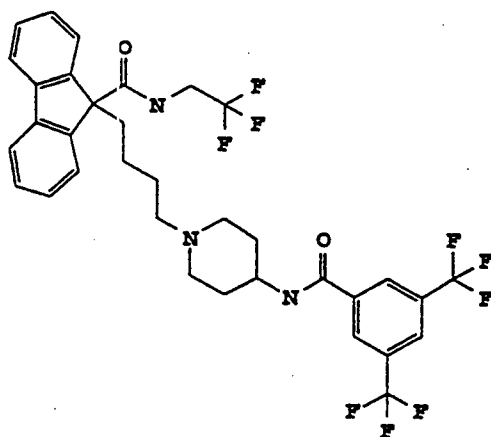
30

5



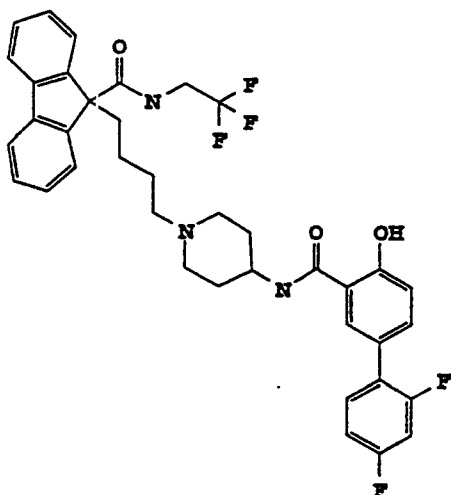
10

15



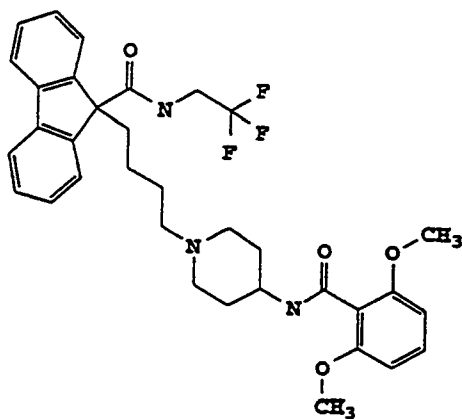
20

25

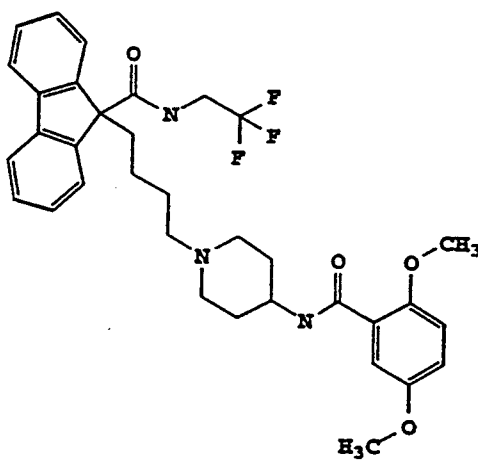


30

5

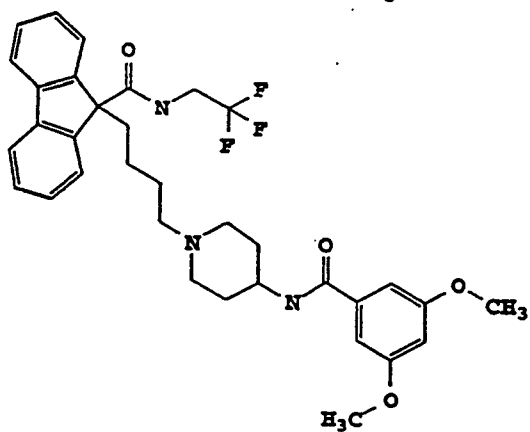


10



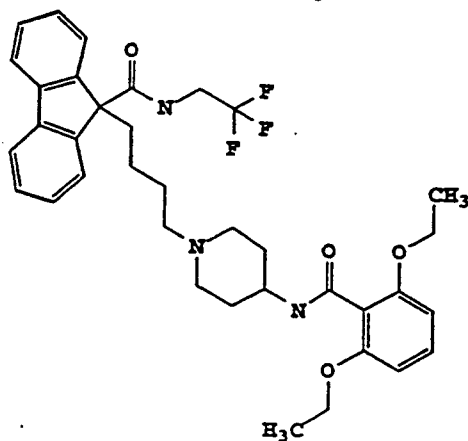
15

20



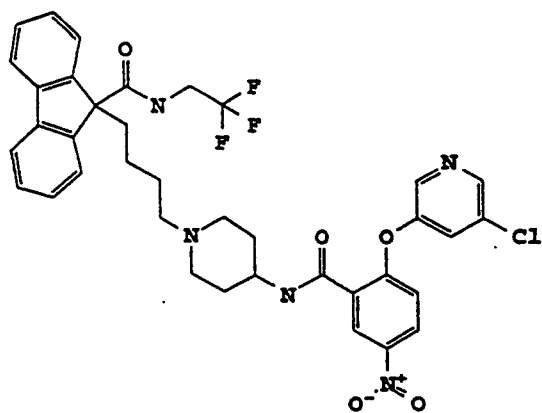
25

30



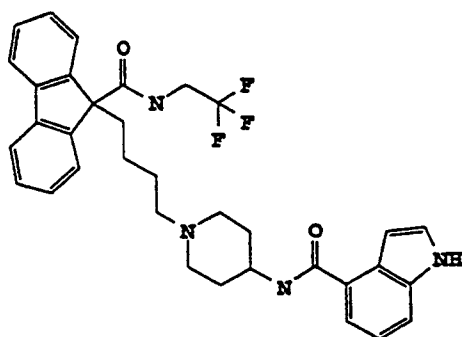
35

5



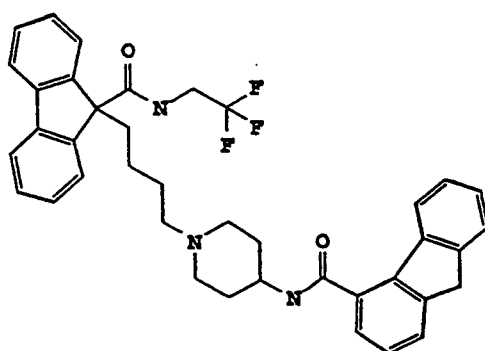
10

15

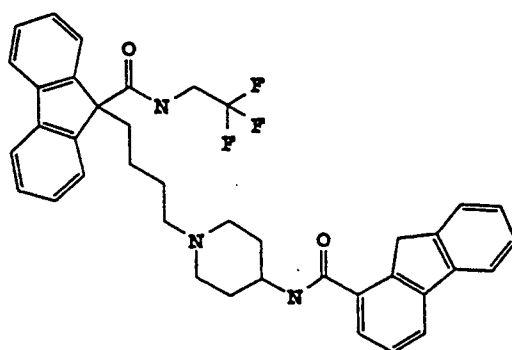


20

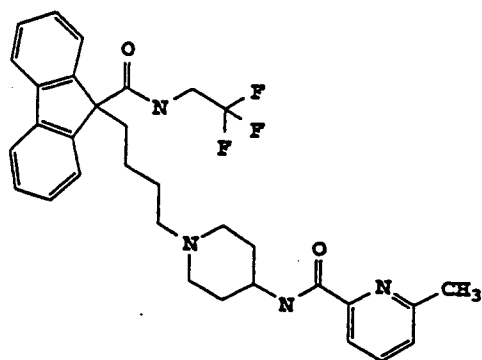
25



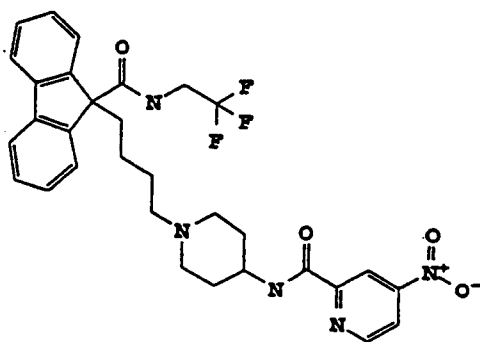
30



5

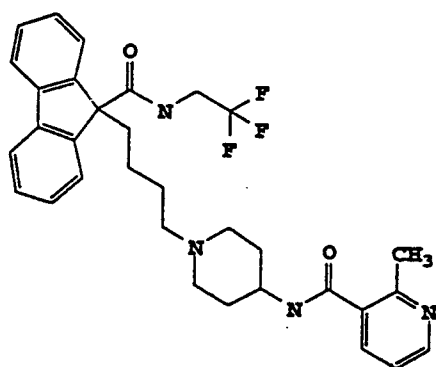


10

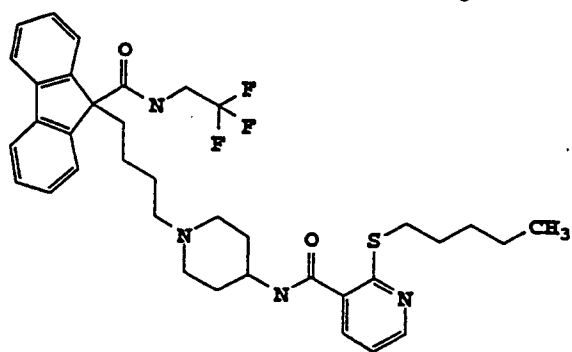


15

20

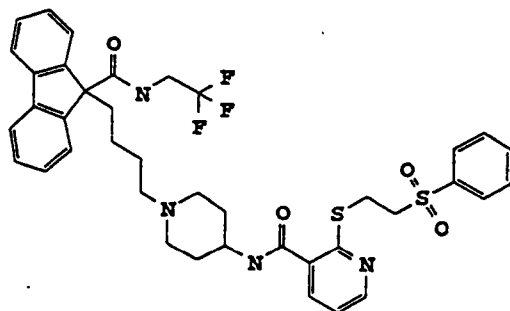


25

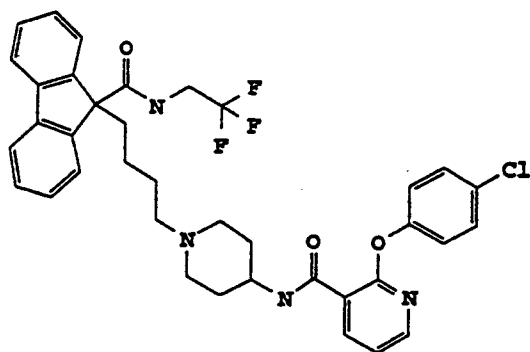


30

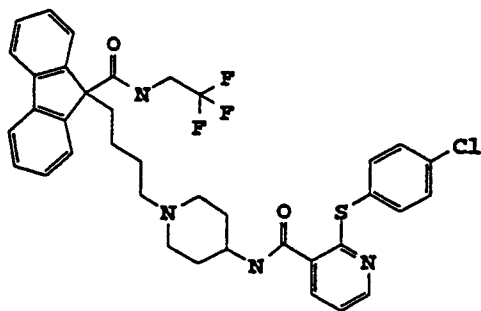
35



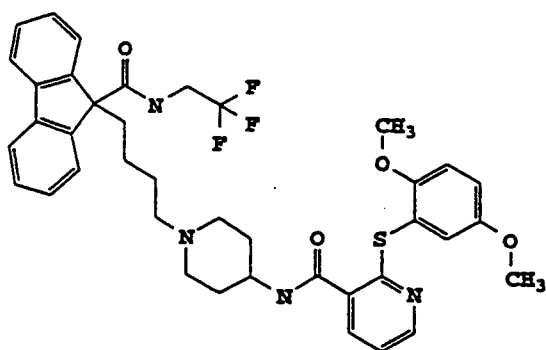
5



10

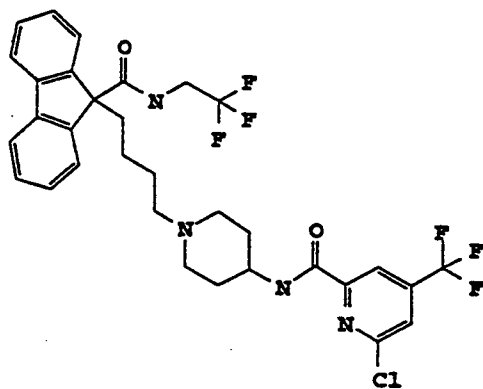


15



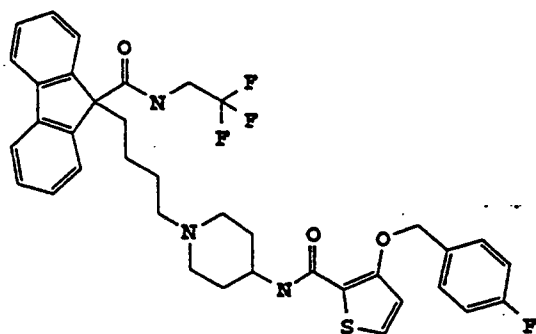
20

25

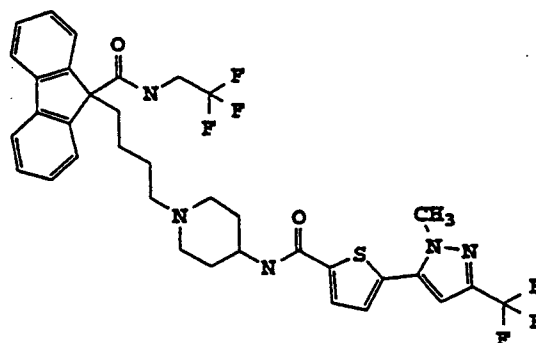


30

5

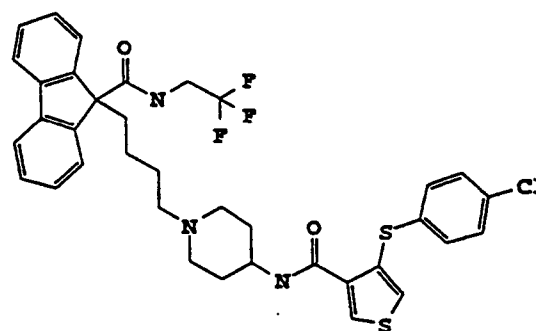


10

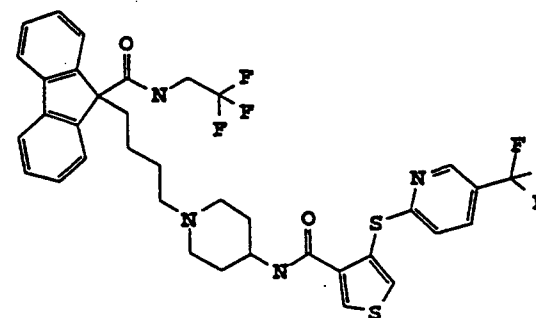


15

20

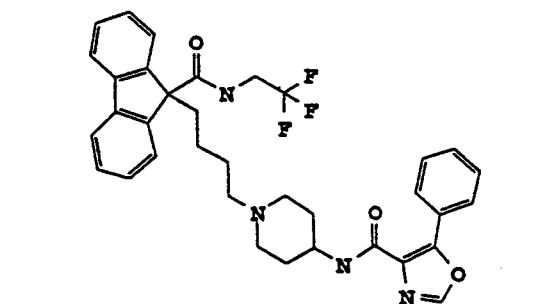


25



30

35



10

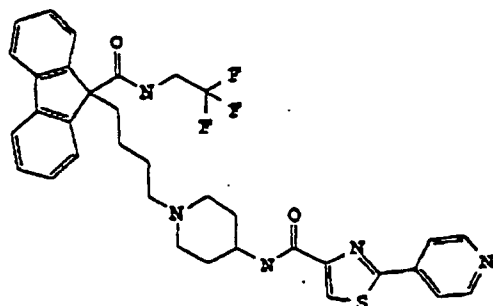
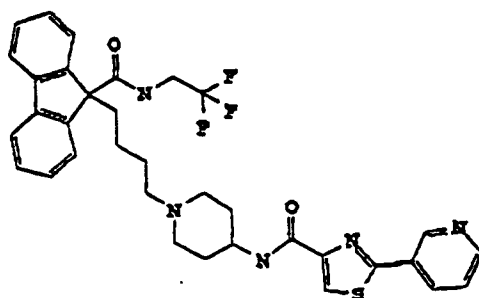
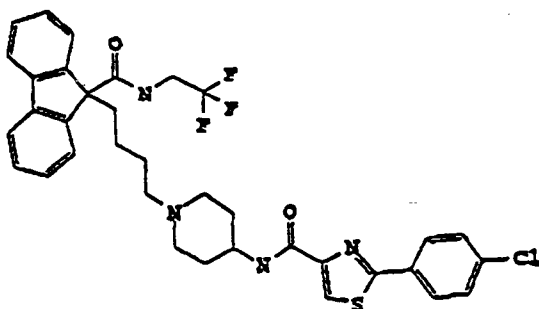
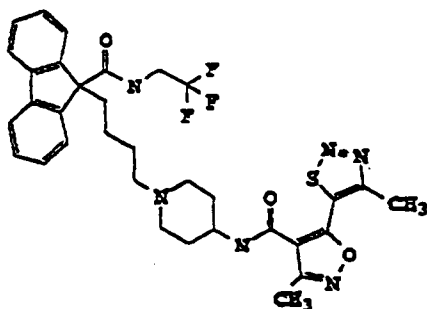
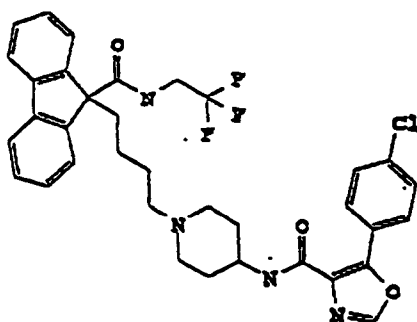
15

20

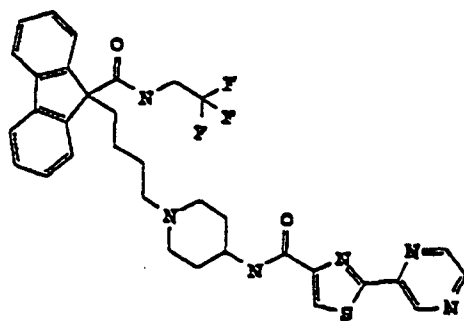
25

30

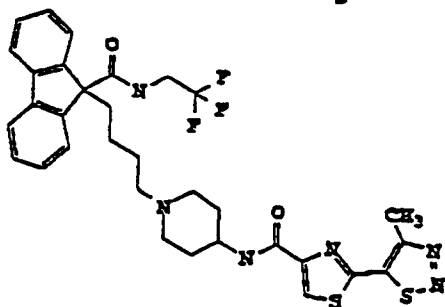
35



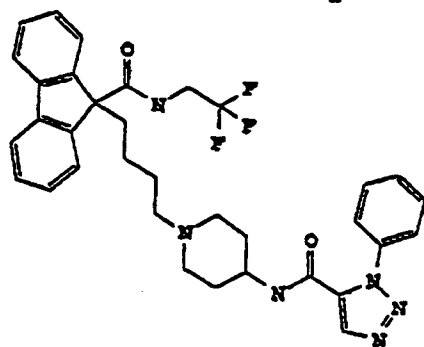
5



10

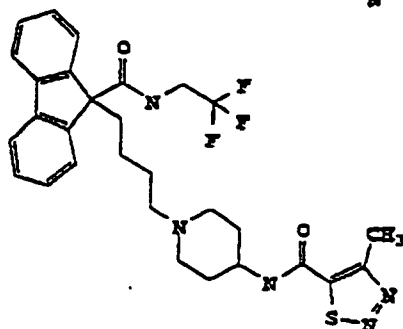


15

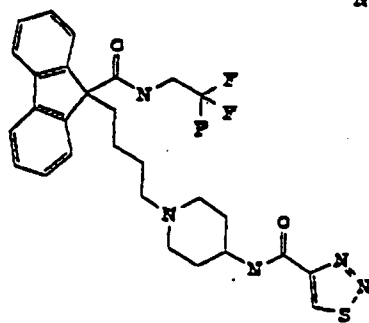


20

25

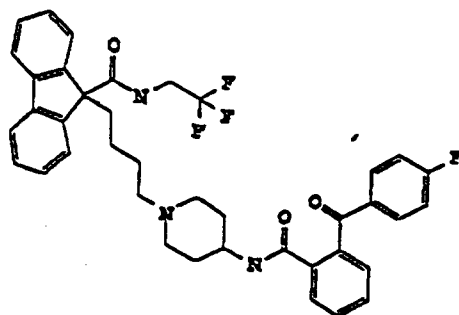


30

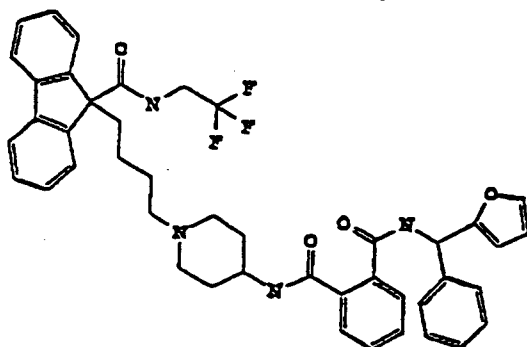


35

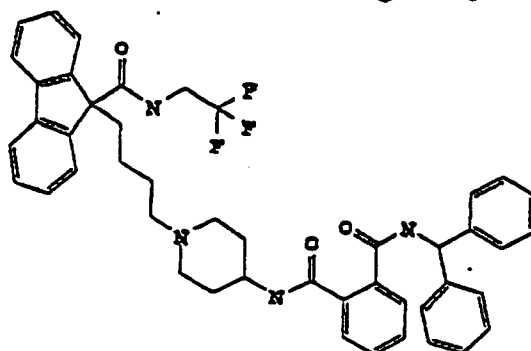
5



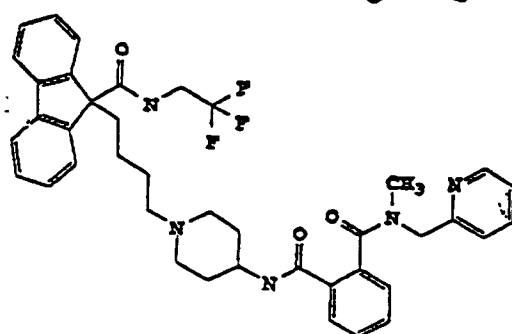
10



15

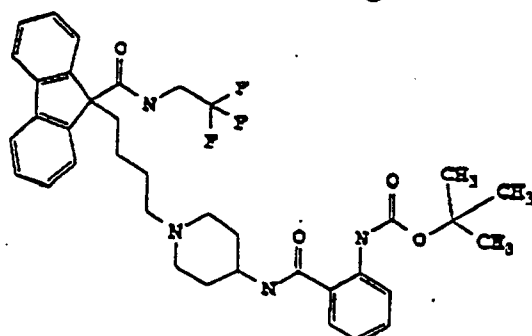


20



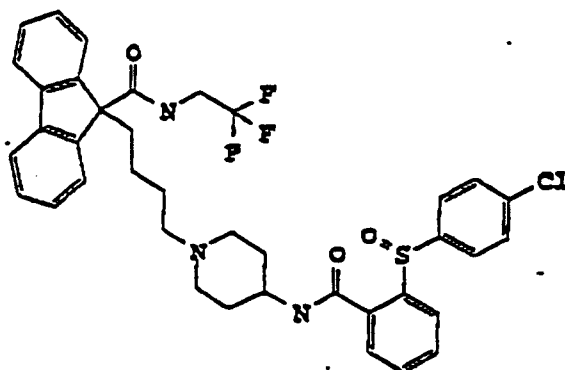
25

30

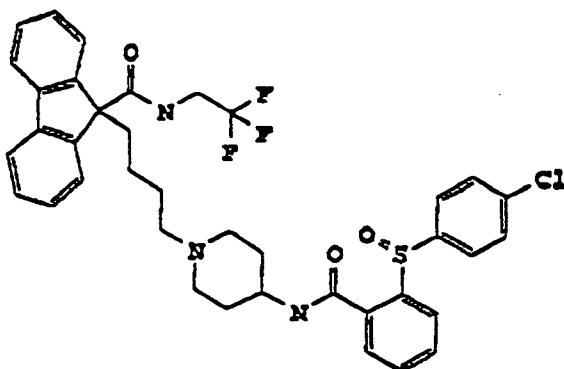


35

5

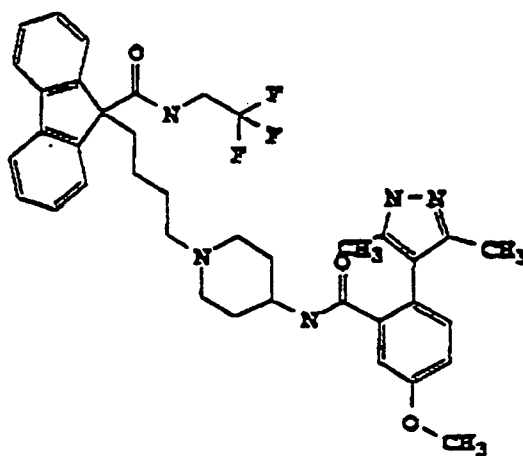


10



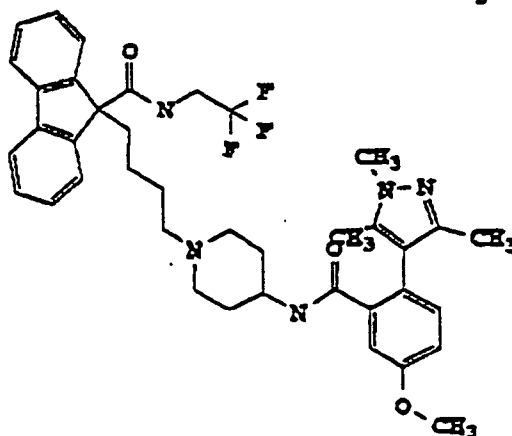
15

20



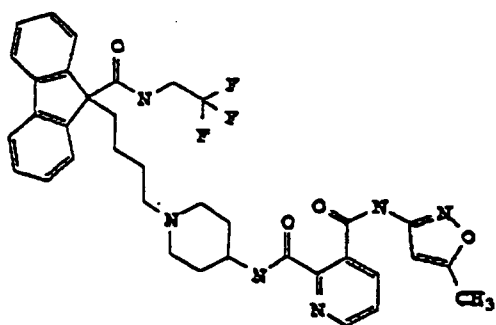
25

30

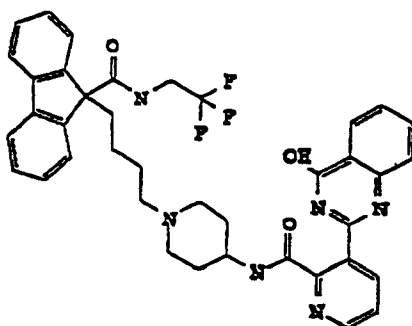


35

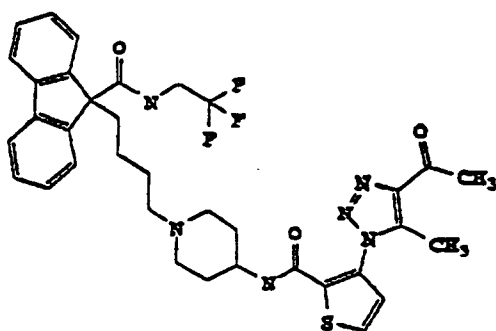
5



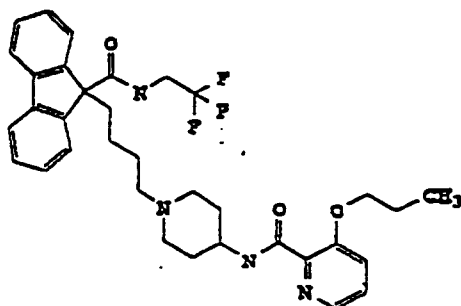
10



15

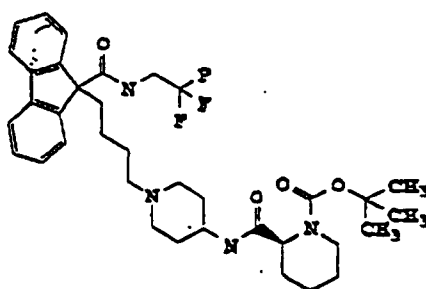


20



25

30



35

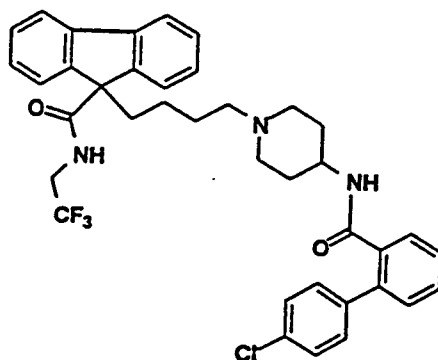


10

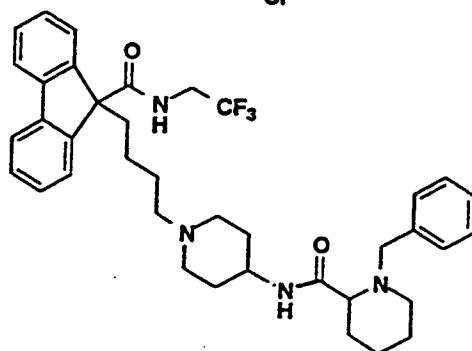
10



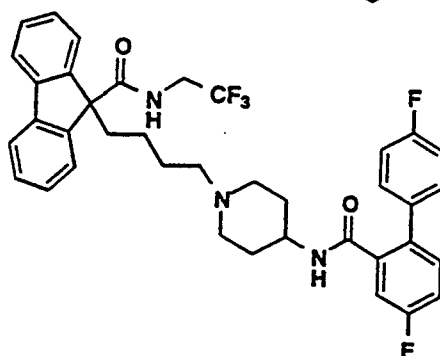
5



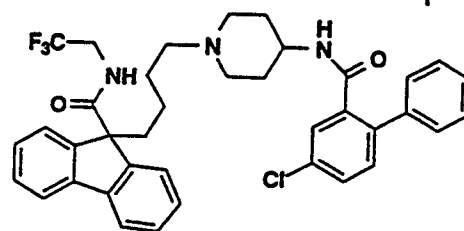
10



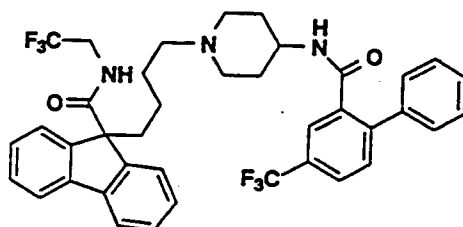
15



20

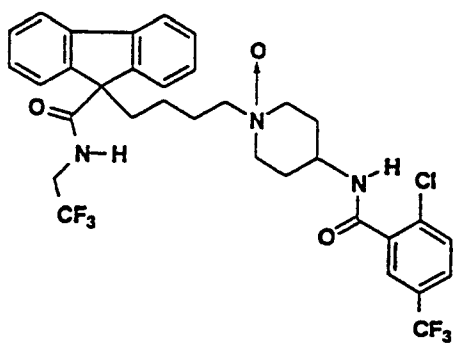


25

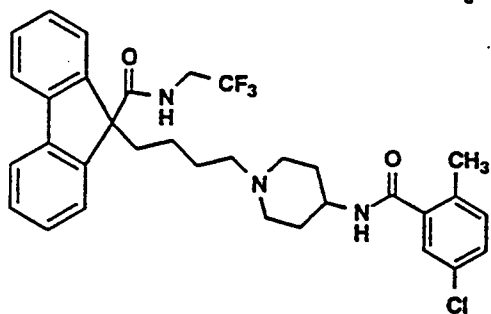


30

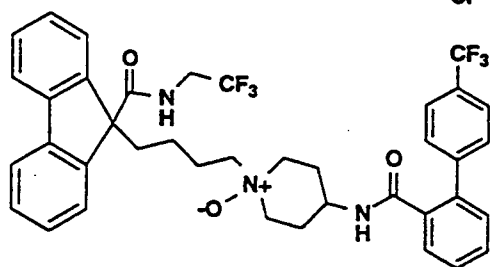
5



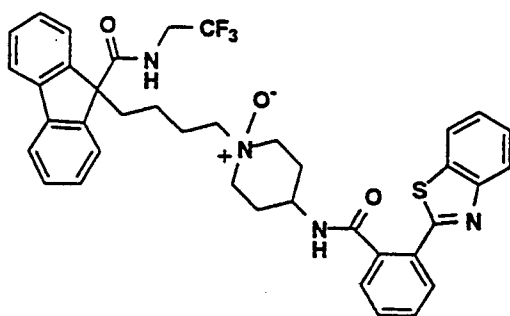
10



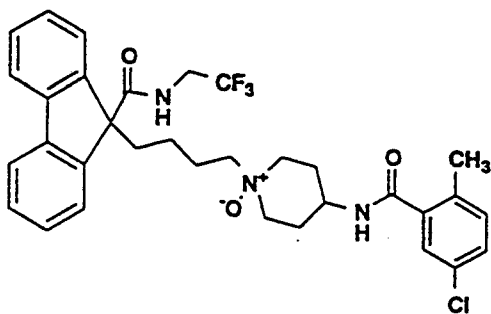
15



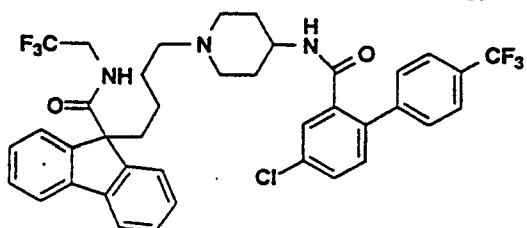
20



25

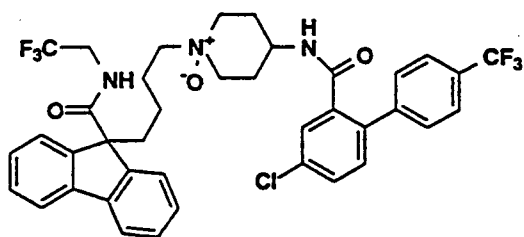


30

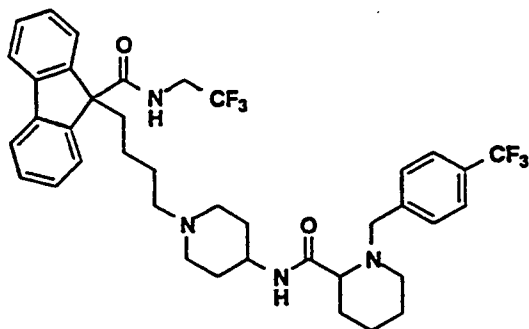


35

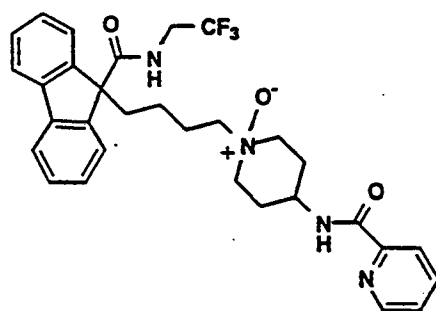
5



10

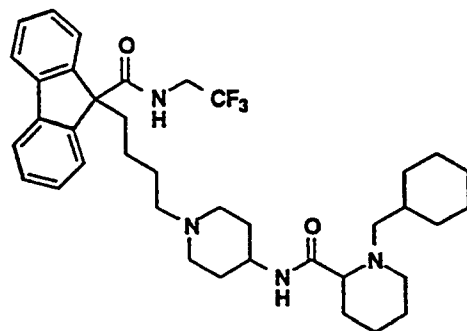


15

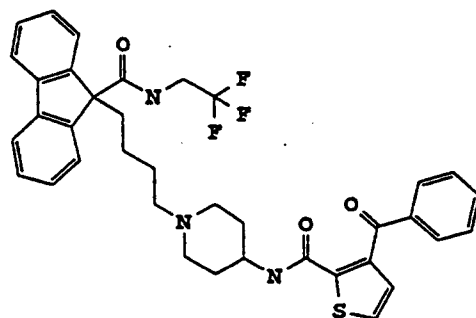


20

25

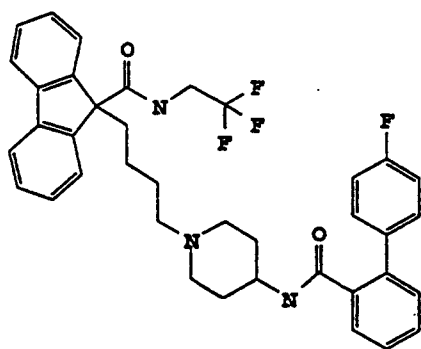


30

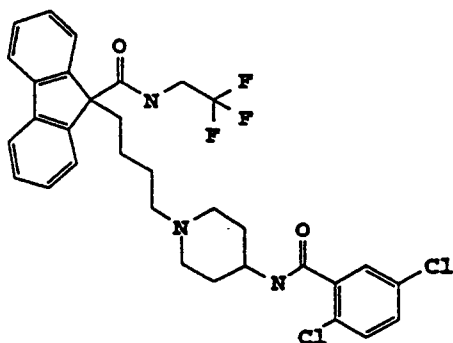


35

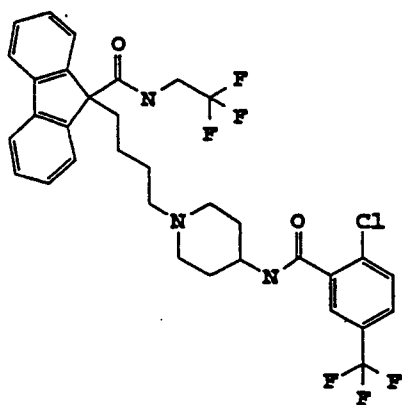
5



10

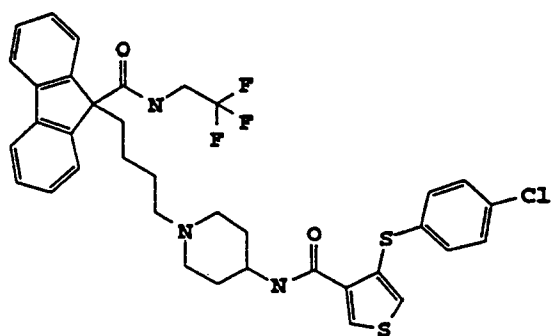


15



20

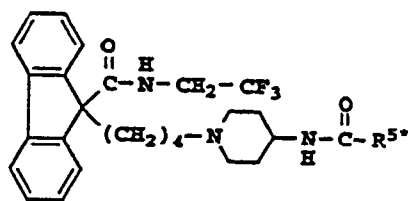
25



30

tämän monohydrokloridi, tämän dihydrokloridi tai
tämän muu farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

22. Yhdiste, t u n n e t t u siitä, että sillä on
kaava



5

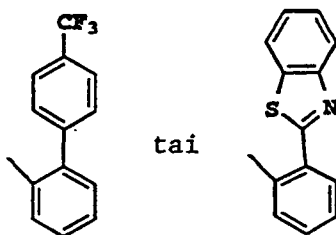
mukaan lukien sen piperidiini-N-oksidi tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola,

10 R^{5*} on heteroaryyli, aryyli, heterosykloalkyyli tai sykloalkyyli, kukin R^{5*} -ryhmä on mahdollisesti substituoitu 1:llä, 2:lla, 3:lla tai 4:llä substituentilla jotka voivat olla samoja tai erilaisia.

23. Patenttivaatimuksen 22 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että substituentti R^{5*} :ssä on sen hiilen vieressä, joka on kiinnittynyt ryhmään (rakennekaava).

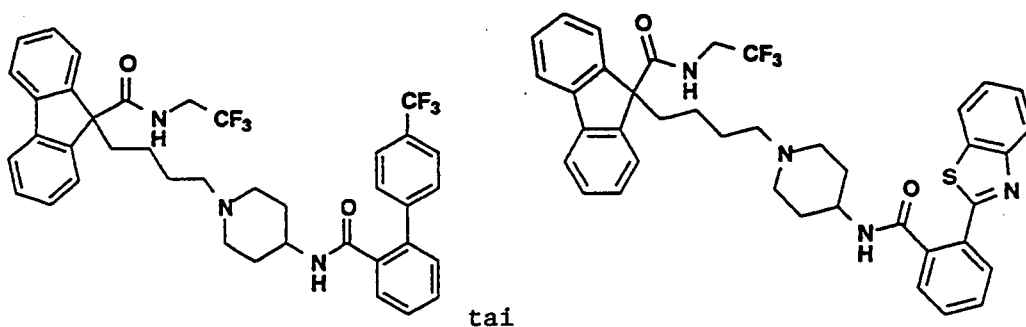
24. Patenttivaatimuksen 22 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että R^{5*} on fenyyli joka on substituoitu halogeenialkyylifenyylillä tai heteroaryylillä.

25. Patenttivaatimuksen 24 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että R^{5*} on



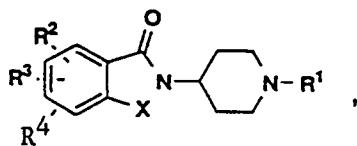
25

26. Patenttivaatimuksen 22 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että se on

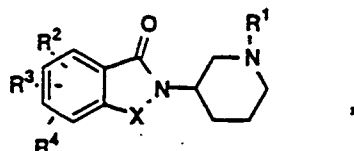


35

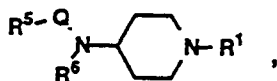
27. Yhdiste jolla on kaava



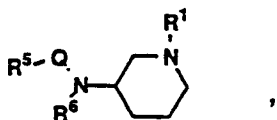
tai



tai



tai

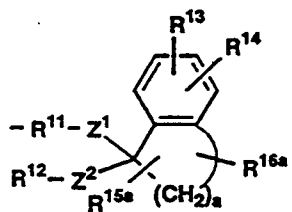


missä Q on $-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-$ tai $-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{S}}}-$;

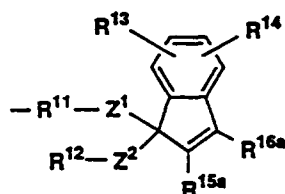
X on: CHR^8 , $-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-$, $\text{CH}(\text{R}^9)-\text{CH}(\text{R}^{10})$ tai $\text{C}(\text{R}^9)=\text{C}(\text{R}^{10})$;

R^8 , R^9 ja R^{10} ovat toisistaan riippumatta vety, alkyyli, alkenyyli, alkynyyli, aryyli, aryylialkyyli, heteroaryyli, heteroaryylialkyyli, sykloalkyyli tai sykloalkyylialkyyli,

R^1 on fluorenyylityyppinen ryhmä, jolla on kaava



tai

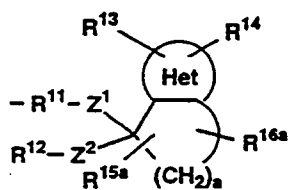


tai

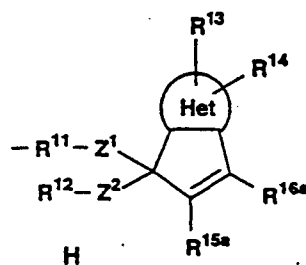
E

(a = 2, 3 tai 4)

E



tai

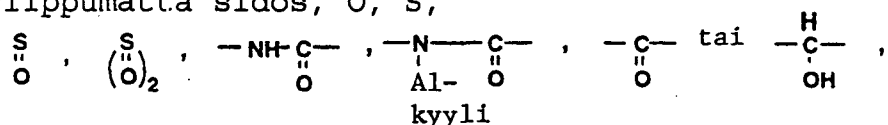


;

G

H

Z^1 ja Z^2 ovat samoja tai erilaisia ja ne ovat toisistaan riippumatta sidos, O, S,



kyyli

5 sillä varauksella että mitä tulee B:hen, ainakin yksi Z^1 ja Z^2 on muu kuin sidos; R^{11} on sidos, alkyleeni, alkenyleeni tai alkynyleeni jossa on jopa 10 hiiliatomia; aryleeni tai seka-aryleenialkyleeni; R^{12} on vety, alkyyli, alkenyyli, aryyli, halogeenialkyyli, trihalogeenialkyyli, trihalogeenialkyylialkyyli, heteroaryyli, heteroaryyli-
10 alkyyli, aryylialkyyli, aryylialkenyyli, sykloalkyyli, aryylioksi, alkoksi, aryylialkoksi tai sykloalkyylialkyyli, sillä varauksella että

1) kun R^{12} on H, aryylioksi, alkoksi tai aryyli-
15 aloksi, niin Z^2 on $-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-, \begin{array}{c} -\text{N}-\overset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}- \\ | \\ \text{Al-} \\ \text{kyy-} \\ \text{li} \end{array}, \quad -\overset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-$

tai sidos ja

2) kun Z^2 on sidos, R^{12} ei voi olla heteroaryyli tai
20 heteroaryylialkyyli,

3) kolmannessa ja neljännessä kaavassa, missä R^1 on indanyyli E, jos Z^1 on sidos, niin $R^{12}-Z^2$ on muu kuin alkyyli tai H,

4) kolmannessa ja neljännessä kaavassa, missä R^1 on
25 indenyyli F, niin Z^2 on



missä Z^2 on muu kuin alkoksi, tai $\begin{array}{c} \text{S} \\ \parallel \\ (\text{O})_2 \end{array}$, missä R^{12} on muu
30 kuin alkyyli,

Z on sidos, O, S, N-alkyyli, N-aryyli, tai alkyleeni tai alkenyleeni jossa on 1 - 5 hiiliatomia; R^{13} ja R^{14} ovat toisistaan riippumatta vety, alkyyli, halogeeni, halogeenialkyyli, aryyli, sykloalkyyli, sykloheteroalkyyli,

alkenyyli, alkynyyli, hydroksi, alkoksi, nitro, amino, tio, alkyylisulfonyyli, aryylisulfonyyli, alkyylitio, aryylitio, aminokarbonyyli, alkyylikarbonyylioksi, aryylikarbonyyliamino, alkyylikarbonyyliamino, aryylialkyyli, heteroaryyli, heteroaryylialkyyli tai aryylioksi,

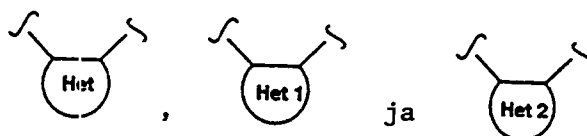
R^{15a} ja R^{16a} ovat toisistaan riippumatta vety, alkyyli, halogeeni, halogeenialkyyli, aryyli, sykloalkyyli, sykloheteroalkyyli, alkenyyli, alkynyyli, alkoksi, alkyylisulfonyyli, aryylisulfonyyli, alkyylitio, aryylitio, aminokarbonyyli, alkyylikarbonyylioksi, aryylikarbonyyliamino, alkyylikarbonyyliamino, aryylialkyyli, heteroaryyli, heteroaryylialkyyli tai aryylioksi,

R^2 , R^3 , R^4 ovat toisistaan riippumatta vety, halogeeni, alkyyli, alkenyyli, alkoksi, aryylioksi, aryyli, aryylialkyyli, alkyylimerkapto, aryylimerkapto, sykloalkyyli, sykloalkyylialkyyli, heteroaryyli, heteroaryylialkyyli, hydroksi tai halogeenialkyyli,

R^5 on toisistaan riippumatta alkyyli, alkenyyli, alkynyyli, aryyli, alkoksi, aryylioksi, aryylialkoksi, heteroaryyli, aryylialkyyli, heteroaryylialkyyli, sykloalkyyli, sykloalkyylialkyyli, polysykloalkyyli, polysykloalkyylialkyyli, sykloalkenyyli, sykloheteroalkyyli, heteroaryylioksi, sykloalkenyylialkyyli, polysykloalkenyyli, polysykloalkenyylialkyyli, heteroaryylikarbonyyli, amino, alkyyliamino, aryyliamino, heteroaryyliamino, sykloalkyylioksi, sykloalkyyliamino, kaikki mahdollisesti substituoitu saatavilla olevien hiiliatomien kautta 1, 2, 3 tai 4 ryhmällä, jotka voivat olla vety, halogeeni, alkyyli, halogeenialkyyli, alkoksi, halogeenialkoksi, alkenyyli, alkynyyli, sykloalkyyli, sykloalkyylialkyyli, sykloheteroalkyyli, sykloheteroalkyylialkyyli, aryyli, heteroaryyli, aryylialkyyli, aryyliisykloalkyyli, aryylialkenyyli, aryylialkynyyli, aryylioksi, aryylioksialkyyli, aryylialkoksi, aryyliatso, heteroaryyliokso, heteroaryylialkyyli, heteroaryylialkenyyli, heteroaryylioksi, hydroksi, nitro, syaa-

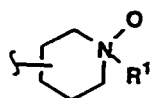
ni, amino, substituoitu amino, tioli, alkyylitio, aryyli-
tio, heteroaryylitio, aryylitioalkyyli, alkyylikarbonyyli,
aryylidikarbonyyli, aryyliaminokarbonyyli, alkoksikarbonyy-
li, aminokarbonyyli, alkynyyliminokarbonyyli, alkyylimini-
5 nokarbonyyli, alkenyyliminokarbonyyli, alkyylidikarbonyyli-
oksi, aryylikarbonyylioksi, alkyylidikarbonyyliamino, aryy-
likarbonyyliamino, aryylisulfinyyli, aryylisulfinyyli-
alkyyli, aryylisulfonyyli, alkyylisulfonyyli, aryylisulfo-
nyyliminokarbonyyli, heteroaryylidikarbonyyliamino, heteroaryylisul-
10 finyyli, heteroaryylitio, heteroaryylisulfonyyli, alkyyli-
sulfinyyli;

R^6 on vety tai C_{1-4} -alkyyli tai C_{1-4} -alkenyli,
kaikki mahdollisesti substituoituja 1, 2, 3 tai 4 ryhmällä
jotka voivat toisistaan riippumatta olla mikä tahansa
15 substituentti joka on lueteltu edellä olevassa R^5 :n määri-
telmässä;



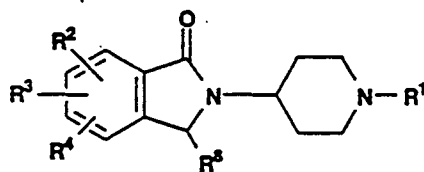
ovat samoja tai erilaisia ja ne voivat olla toisis-
taan riippumatta heteroaryyli joka sisältää 5 tai 6 ren-
kaan jäsentä, ja

tämän N-oksidit

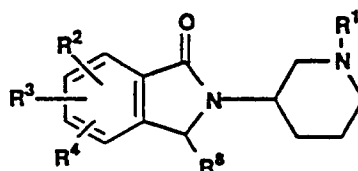


ja tämän farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

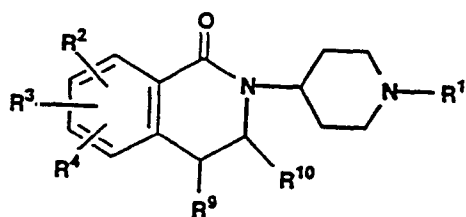
28. Patenttivaatimuksen 27 mukainen yhdiste, t u n-
n e t t u siitä, että sillä on kaava



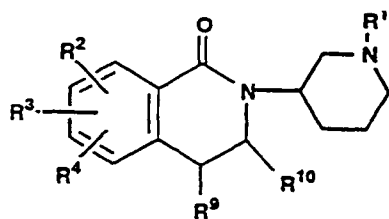
tai



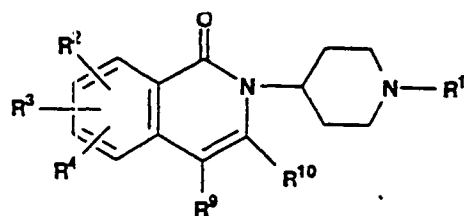
tai



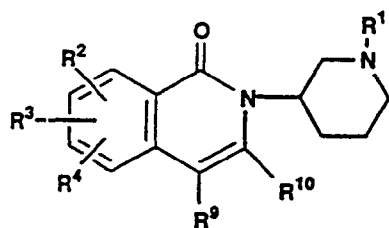
5 tai



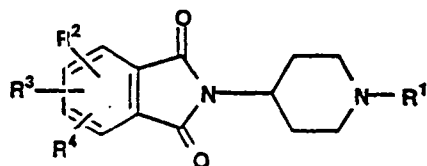
10 tai



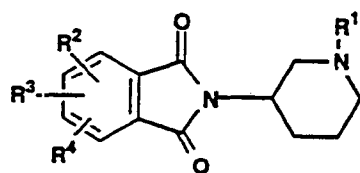
15 tai



20 tai

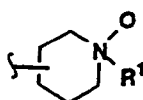


25 tai



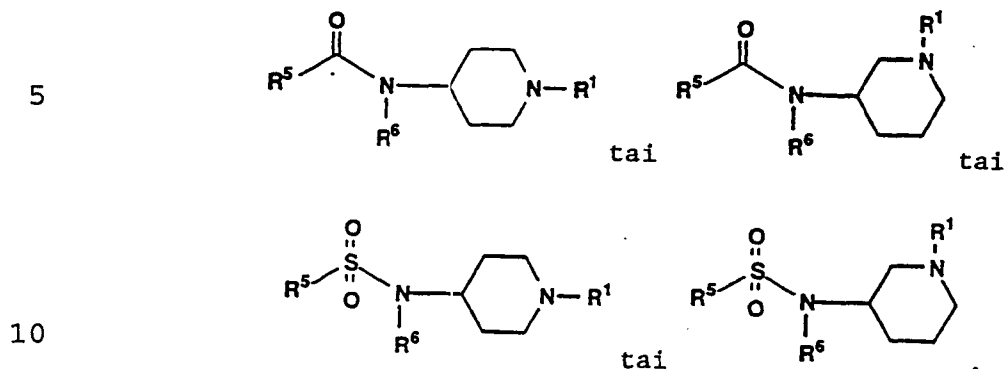
30

tämän N-oksidit
tisesti hyväksyttävät suolat.



ja tämän farmaseut-

29. Patenttivaatimuksen 27 mukainen yhdiste, t u n -
n e t t u siitä, että sillä on kaava



30. Patenttivaatimuksen 27 mukainen yhdiste, t u n -
n e t t u siitä, että sillä on kaava



31. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n -
n e t t u siitä, että se on:

9-[4-[4-(2,3-dihydro-1-okso-1H-isoindol-2-yyli)-1-piperidinyyli]butyyli]-N-propyyli-9H-indeno[2,1-b]pyridiini-9-karboksamidi,

2,3-dihydro-1-[4-[4-(2,3-dihydro-1-okso-1H-isoindol-2-yyli)-1-piperidinyyli]butyyli]-N-propyyli-1H-indeeni-1-karboksamidi,

trans-2,3-dihydro-1-[4-[4-(2,3-dihydro-1-okso-1H-isoindol-2-yyli)-1-piperidinyyli]butyyli]-2-fenyyli-N-propyyli-1H-indeeni-1-karboksamidi,

1-[4-[4-(2,3-dihydro-1-okso-1H-isoindol-2-yyli)-1-piperidinyyli]butyyli]-2-fenyyli-N-propyyli-1H-indeeni-1-karboksamidi,

1-[4-[4-(1,3-dihydro-1-okso-2H-isoindol-2-yyli)-1-piperidinyyli]butyyli]-2-metyyli-N-(2,2,2-trifluorietyyli)-1H-indeeni-1-karboksamidi, tai

1-[4-[4-(1,3-dihydro-1-okso-2H-isoindol-2-yyli)-1-piperidinyyli]butyyli]-N-(2,2,2-trifluorietyyli)-1H-indeeni-1-karboksamidi.

32. Menetelmä ateroskleroosin, haimatulehduksen, hyperglykemian tai liikalihavuuden estämiseksi, inhiboimiseksi tai hoitamiseksi nisäkäslajissa, t u n n e t t u siitä, että hoidon tarpeessa olevalle potilaalle annetaan terapeuttisesti tehokas määrä patenttivaatimuksen 27 mukaista yhdistettä.

33. Menetelmä seerumin lipiditasojen, kolesterolin ja/tai triglyseridien laskemiseksi tai hyperlipemian, hyperlipidemian, hyperlipoproteinemian, hyperkolesterolemian ja/tai hypertriglyseridemian inhiboimiseksi ja/tai hoitamiseksi, t u n n e t t u siitä, että hoidon tarpeessa olevalle potilaalle annetaan terapeuttisesti tehokas määrä patenttivaatimuksen 27 mukaista yhdistettä.