(19) SUOMI - FINLAND
(FI)

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

(10) **FI 955351 A7**

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

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 955351

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation - International patent classification
C07D413/04
C07D413/06
C07D413/14
C07D263/20
C07D277/14
C07D417/04
C07D417/06
C07D417/14
C07D233/32
C07D401/04
C07D401/06
C07D401/14

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **07.11.1995**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **07.11.1995**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **09.05.1996**

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

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

08.11.1994 DE 4439846

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • **Merck Patent GmbH,** Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • **Gante, Joachim,** Germany, SAKSA, (DE)
2 • **Juraszyk, Horst,** Germany, SAKSA, (DE)
3 • **Raddatz, Peter,** Germany, SAKSA, (DE)
4 • **Wurziger, Hanns,** BRD, SAKSA, (DE)
5 • **Bernotat-Danielowski, Sabine,** Germany, SAKSA, (DE)
6 • **Melzer, Guido,** Germany, SAKSA, (DE)

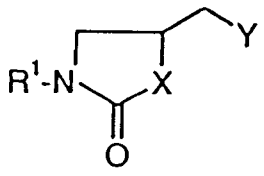
(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Tarttumisreseptoriantagonistit

Keksintö koskee kaavan I mukaisia yhdisteitä

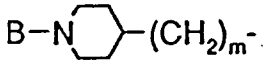
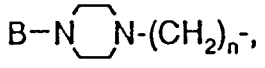


I

jossa

X on O, S, NH tai NA,

Y on R^2:lla substituoitu atsiridino-, atsetidino-, pyrrolidino-, piperidino-, heksahydroatsepino- tai piperatsinoryhmä,

R^1 on  tai ,

R^2 on $-C_rH_{2r}-COOR^3$,

R^3 on H, A tai Ar,

A on alkyyli, jossa on 1 - 6 C-atomia,

B on H, A, sykloalkyyli, jossa on 3 - 7 C-atomia, $Ar-C_kH_{2k}$- tai amidino,

Ar on substituoimaton tai yhdellä tai kahdella ryhmällä A, Cl, Br, I, NO_2, CN, OA, OH, NH_2, NHA ja/tai NA_2 substituoitu fenyyli- tai bentsyyliryhmä,

k on 1, 2, 3 tai 4,

m ja r ovat kulloinkin toisistaan riippumatta 0, 1, 2, 3 tai 4 ja

n on 2, 3 tai 4,

ja niiden fysiologisesti hyväksyttäviä suoloja.

Samankaltaiset yhdisteet tunnetaan EP-hakemusjulkaisusta 10 381 033.

Keksinnön perustana oli löytää uusia yhdisteitä, joilla on arvokkaita ominaisuuksia, erityisesti sellaisia, joita voidaan käyttää lääkkeiden valmistukseen.

Tämä tehtävä ratkaistiin keksinnön mukaisesti. Keksittiin, että kaavan I mukaisilla yhdisteilä ja niiden solvaateilla ja suoloilla on arvokkaita farmakologisia ominaisuuksia samalla kun ne ovat hyvin soveltuvia. Erityisesti ne estävät fibrinogeenin, fibronektiinin ja von Willebrandin tekijän sitoutumisen verihiutaleiden fibrinogeenireseptoriin (glykoproteiini IIb/IIIa) sitoutumisen kuten myös niiden ja muiden kiinnittyvien proteiinien, kuten vitronektiinin, kollageenin ja laminiinin sitoutumisen vastaaviin reseptoreihin erilaisten solutyyppien pinnalla. Siten yhdisteet vaikuttavat solu-solu- ja solu-matriisi-vuorovaikutuksiin. Ne estävät erityisesti verihiutaletulppien muodostumisen, ja niitä voidaan sen vuoksi käyttää veritulppien, aivohalvauksen, sydäninfarktin, iskemioiden, tulehdusten, arteriosklerosin ja akuutin munuaisvaurion hoitoon. Lisäksi yhdisteillä on vaikutusta kasvainsoluihin, samalla kun ne estävät niiden etäispesäkkeidenmuodostuksen. Täten niitä voidaan käyttää myös kasvaimenvastaisina aineina.

On olemassa viitteitä siitä, että kasvainsolut pääsevät verisuoniin mikroveritulppien (Mikrothrombi) kautta ja ovat siten suojattuja immuunijärjestelmän solujen vaitsemiselta suojattuja. Samoin mikroveritulpat vaikuttavat kasvainsolujen verisuonten seinämille tarttumista tukevasti. Koska mikroveritulppien muodostuminen on yhteydessä fibrinogeenin fibrinogeenireseptoriin (glykoproteiini IIb/IIIa) sitoutumisen kanssa, ovat fibrinogeeninsitoutumisen estäjät samoin etäispesäkkeiden estäjiä.

Lisäksi yhdisteet soveltuvat antimikrobiaalisiksi lääkkeiksi, jotka voivat estää tulehduksia, joita aiheuttavat esimerkiksi durch bakteerit, sienet tai hiivat. Tämän vuoksi aineita voidaan antaa erikoisesti antimikrobi-

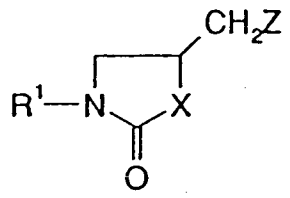
aalisina oheislääkkeinä, kun suoritetaan toimenpiteitä organismeilla, joissa käytetään keholle vieraita aineita, kuten esimerkiksi biomateriaaleja, siirrännäisiä, katetreja tai sydämentahdistajia. Ne vaikuttavat antiseptisinä aineina. Yhdisteiden antimikrobiaaliset aktiivisuudet voidaan osoittaa esimerkiksi menetelmällä, joka kuvataan julkaisussa: P. Valentin-Weigand et al.; Infection and Immunity, 2851 - 2855 (1988).

Yhdisteiden muut ominaisuudet voidaan osoittaa menetelmillä, jotka on kuvattu EP-hakemusjulkaisussa 10 462 960. Fibrinogeenin fibrinogeenireseptoriin sitoutumisen esto voidaan osoittaa menetelmällä, joka on esitetty EP-hakemusjulkaisussa 10 381 033. Verihiutaleiden aggregoitumista estävä vaikutus voidaan osoittaa in vitro menetelmällä, joka kuvattu julkaisussa: Born; Nature 4832, 927-929, 1962.

Edelleen keksinnön kohteena on menetelmä ilmoitetun kaavan I mukaisen yhdisteen ja sen suolojen valmistamiseksi, jolle on tunnusomaista, että

(a) kaavan I mukainen yhdiste vapautetaan jostain funktionaalisista johdannaisistaan käsittelemällä solvolysoivalla tai hydrogenolysoivalla aineella, tai että

(b) kaavan II mukainen yhdiste



II

jossa

Z on Cl, Br, I tai reaktiokykyisesti esteröity OH-ryhmä, ja

R^1 ja X ovat edellä ilmoitetut,

saatetaan reagoimaan kaavan III mukaisen yhdisteen kanssa, jossa

Y on edellä ilmoitettu,

tai että

(c) kaavan IV mukainen yhdiste

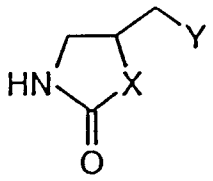
$$R^1\text{-}NH\text{-}CH_2\text{-}CH(XH)\text{-}CH_2\text{-}Y \qquad IV,$$

jossa

R^1, X ja Y ovat edellä ilmoitetut,

saatetaan reagoimaan hiilihapon reaktiokykyisen johdannaisen kanssa, tai että

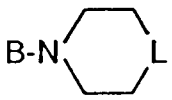
(d) kaavan V mukainen yhdiste



V,

jossa

X ja Y ovat edellä ilmoitetut, saatetaan reagoimaan kaavan VI mukaisen yhdisteen kanssa



VI,

jossa

B on edellä ilmoitettu ja

L on $-HC(-)-(CH_2)_m-Z'$ tai $>N-(CH_2)_n-Z'$,

jolloin

Z' on Cl, Br, I, OA, OH tai reaktiokykyisesti esteröity OH-ryhmä tai helposti nukleofiilisesti substituoitava poistuva ryhmä, tai että

(e) ryhmä(t) R^1 ja/tai Y muutetaan tois(e/i)ksi ryhm(ä/i)ksi R^1 ja/tai Y, ja/tai että

(f) kaavan I mukainen yhdiste muutetaan hapolla tai emäksellä käsittelemällä joksikin suoloistaan.

Kaavan I mukaisissa yhdisteissä on ainakin yksi kiraalinen keskus, ja ne voivat tämän vuoksi esiintyä useammissa enantiomeerisissä muodoissa. Kaikki nämä muodot (esimerkiksi D- ja L-muodot) ja niiden seokset (esimerkiksi DL-muodot) kuuluvat kaavaan I.

Ryhmillä tai parametreillä A, B, L, X, Y, Z, Z', R^1 - R^3, Ar, k, m, n ja r on edellä ja tämän jälkeen kaavoissa I - VI ilmoitetut merkitykset, ellei nimenomaisesti ilmoiteta muuta. Mikäli molekyylissä on useita samoin merkittyjä ryhmiä, ne voivat omaksua toisistaan riippumatta eri määritelmiä.

Edellä olevissa kaavoissa ryhmässä A on 1 - 6, erikoisesti 1, 2, 3 tai 4 C-atomia. Yksitellen A on erikoisesti metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, butyyli, isobutyyli, sek-butyyli tai tert-butyyli, edelleen myös pentyyli, 1-, 2- tai 3-metyylibutyyli, 1,1-, 1,2- tai 2,2-dimetyylipropyyli, 1-etyylipropyyli, heksyyli, 1-, 2-, 3- tai 4-metyylipentyyli.

R^1 on erikoisesti 4-piperidyyli-, 1-bentsyyli-4-piperidyyli-, 4-piperidyyli-metyyli-, 4-piperidyylietyyli-, 1-amidino-4-piperidyyli-, 1-amidino-4-piperidyyli-metyyli-, 4-piperatsinyylietyyli-, 4-piperatsinyylipropyyli-, 4-piperatsinyylibutyyli-, 1-amidino-4-piperatsinyylietyyli- tai 1-amidino-4-piperatsinyylipropyyliryhmä.

R^2 on erikoisesti $-(CH_2)_2-COOR^3$, $-(CH_2)_3-COOR^3$ tai $-CH_2-COOR^3$, jossa R^3 on edullisesti vety, metyyli, etyyli tai bentsyyli.

Ar on erikoisesti substituoimaton bentsyyli.

X on erikoisesti happi. Y on erikoisen edullisesti piperatsinyyli tai piperidyyli.

Parametrit k ja m ovat erikoisesti 0 tai 1. Parametri n on erikoisesti 2 tai 3, ja r on edullisesti 1, 2 tai 3.

Kaavan I mukaisista yhdisteistä ovat edullisia ne, joissa ainakin yhdellä ilmoitetuista tähteistä, ryhmistä ja/tai parametreistä on joku ilmoitetuista edullisista merkityksistä. Joitakin edullisten yhdisteiden ryhmiä ovat kaavojen Ia - Ih mukaisten yhdisteiden ryhmät, jotka vastaavat kaavaa I, mutta joissa kuitenkin

Ia:ssa X on happi ja R^1 on 4-piperidyyli;

Ib:ssä X on happi ja R^1 on 1-amidino-4-piperidyyli;

Ic:ssä X on happi ja R^1 on 1-bentsyyli-4-piperidyyli;

Id:ssä X on happi ja R^1 on 4-piperidyylimetyyli, -etyyli tai -propyyli;

Ie:ssä X on happi ja R^1 on 1-amidino-4-piperidyylimetyyli, -etyyli tai -propyyli;

If:ssä X on happi ja R^1 on 1-bentsyyli-4-piperidyylimetyyli, -etyyli tai -propyyli;

Ig:ssä X on happi ja R^1 on 1-piperatsinyylietyyli-, 1-amidino-4-piperatsinyylietyyli tai 1-bentsyyli-4-piperatsinyylietyyli;

Ih:ssa X on happi ja R^1 on 1-piperatsinyylipropyyli-, 1-amidino-4-piperatsinyylipropyyli tai 1-bentsyyli-4-piperatsinyylipropyyli.

Edelleen ovat edullisia kaavojen Ii ja Iai - Ihi mukaiset yhdisteet, jotka vastaavat kaavoja I tai Ia - Ih, ja joissa kuitenkin lisäksi

Y on 3-R^2-atsetidino, 2-R^2-pyrrolidino, 2-R^2-piperidino, 3-R^2-piperidino, 4-R^2-piperidino, 4-R^2-piperatsino tai 3-R^2-piperatsino ja

R^2 on $-COOR^3$, $-CH_2COOR^3$, $-(CH_2)_2COOR^3$ tai $-(CH_2)_3COOR^3$.

Kaavan I mukaiset yhdisteet ja myös lähtöaineet niiden valmistamiseksi valmistetaan muuten sinänsä tunnetuilla menetelmillä, jotka kuvataan kirjallisuudessa (esimerkiksi standarditeoksissa kuten Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart; lisäksi EP-hakemusjulkaisuissa 10 381 033, 10 462 960), ja reaktio-olosuhteissa, jotka tunnetaan ja ovat sopivia mai-

nituille reaktioille. Tällöin voidaan käyttää myös sinänsä tunnettuja, tässä lähemmin mainitsemattomia muunnoksia.

Lähtöaineet voidaan haluttaessa muodostaa myös in situ, niin ettei niitä eristetä, reaktioseoksesta, vaan ne reagoivat heti edelleen kaavan I mukaisiksi yhdisteiksi.

Kaavan I mukaiset yhdisteet voidaan saada siten, että ne vapautetaan funktionaalisista johdannaisistaan solvolyysillä, erityisesti hydrolyysillä, tai hydrogenolyysillä.

Solvolyysiin tai hydrogenolyysiin edullisia lähtöaineita ovat sellaiset, jotka vastaavat muuten kaavaa I, mutta jotka sisältävät yhden tai usean vapaan amino- ja/tai hydroksiryhmän sijasta vastaavia suojattuja amino- ja/tai hydroksiryhmiä, erikoisesti sellaiset, jotka sisältävät N-atomiin liittyneen H-atomin sijasta aminosuojaryhmän, erityisesti selllaiset, jotka sisältävät HN-ryhmän sijasta R'-N-ryhmän, jossa R' on aminosuojaryhmä, ja/tai selllaiset, jotka sisältävät hydroksiryhmän H-atomin sijasta hydroksisuojaryhmän, esimerkiksi selllaiset, jotka vastaavat kaavaa I, mutta sisältävät kuitenkin ryhmän -COOH sijasta ryhmän -COOR", jossa R" on hydroksisuojaryhmä.

Lähtöaineen molekyylissä voi olla läsnä myös useita - samanlaisia tai erilaisia - suojattuja amino- ja/tai hydroksiryhmiä. Mikäli läsnä olevat suojaryhmät ovat keskenään erilaisia, ne voidaan lohkaista useissa tapauksissa selektiivisesti.

Ilmaus "aminosuojaryhmä" on yleisesti tunnettu ja tarkoittaa ryhmiä, jotka ovat sopivia aminoryhmän suojaamiseen (salpaamiseen) kemiallisilta reaktioilta, mutta jotka ovat helposti poistettavissa sen jälkeen, kun toivottu kemiallinen reaktio on suoritettu molekyylin toisessa paikassa. Tyypillisiä sellaisia ryhmiä ovat erityisesti substituoimattomat tai substituoidut asyyli-, aryyli- (esimerkiksi 2,4-dinitrofenyyli- (DNP)), aralkoksimetyyli-

(esimerkiksi bentsyylioksimetyyli- (BOM)) tai aralkyyliryhmät (esimerkiksi bentsyyli, 4-nitrobentsyyli, trifenyylimetyyli). Koska aminosuojaryhmät poistetaan toivotun reaktion (tai reaktiojakson) jälkeen, niiden tyyppi ja koko eivät muuten ole kriittisiä; edullisesti ne ovat kuitenkin sellaiset, joissa on 1 - 20, erityisesti 1 - 8 C-atomia. Ilmaus "asyyliryhmä" on ymmärrettävä tämän menetelmän yhteydessä laajimmassa mielessä. Se käsittää alifaattisista, aralifaattisista, aromaattisista tai heterosyklisistä karboksyylihapoista tai sulfonihapoista johdetut asyyliryhmät samoin kuin erityisesti alkoksikarbonyyli-, aryylioksikarbonyyli- ja ennen kaikkea aralkoksikarbonyyliryhmät. Esimerkkejä sellaisista asyyliryhmistä ovat alkanoyyli kuten asetyyli, propionyyli, butyryyli; aralkanoyyli kuten fenyyliasetyyli; aroyyli kuten bentsoyyli tai toluyyli; aryylioksialkanoyyli kuten fenoksiasetyyli; alkoksikarbonyyli kuten metoksikarbonyyli, etoksikarbonyyli, 2,2,2-trikloorietoksikarbonyyli, isopropoksikarbonyyli, tert-butoksikarbonyyli (BOC), 2-jodietoksikarbonyyli; aralkyylioksikarbonyyli kuten bentsyylioksikarbonyyli (CBZ), 4-metoksibentsyylioksikarbonyyli, 9-fluorenyylimetoksikarbonyyli (FMOC). Edullisia aminosuojaryhmiä ovat BOC, DNP ja BOM, lisäksi CBZ, bentsyyli ja asetyyli.

Ilmaus "hydroksisuojaryhmä" on samoin yleisesti tunnettu, ja tarkoittaa ryhmiä, jotka soveltuvat hydroksiryhmän suojaamiseen kemiallisilta reaktioilta, mutta jotka ovat kuitenkin helposti poistettavissa sen jälkeen, kun toivottu kemiallinen reaktio on suoritettu molekyylin toisessa paikassa. Tyypillisiä sellaisia ryhmiä ovat edellä mainitut substituoimattomat tai substituoidut aryyli-, aralkyyli- tai asyyliryhmät, edelleen myös alkyyliryhmät. Hydroksisuojaryhmien luonne ja koko eivät ole kriittisiä, koska ne poistetaan jälleen toivotun kemiallisen reaktion tai reaktiojakson jälkeen; edullisia ovat ryhmät, joissa on 1 - 20, erityisesti 1 - 10 C-atomia. Esimerkkejä sel-

laisista hydroksisuojaryhmistä ovat mm. tert-butyyli, bentsyyli, p-nitrobentsoyyli, p-tolueenisulfonyyli ja asetyyli, jolloin erikoisen edullisia ovat bentsyyli ja asetyyli.

Lähtöaineina käytettävät kaavan I mukaisten yhdisteiden funktionaaliset johdannaiset voidaan valmistaa tavallisilla menetelmillä, kuten ne kuvataan esimerkiksi mainituissa standarditeoksissa ja patenttihakemuksissa, esimerkiksi saattamalla reagoimaan yhdisteitä, jotka vastaavat kaavoja II ja III, jolloin ainakin toinen näistä yhdisteistä sisältää kuitenkin H-atomin sijasta suojaryhmän.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden vapauttaminen funktionaalisista johdannaisistaan tapahtuu kulloinkin käytetyn suojaryhmän mukaan esimerkiksi vahvoilla hapoilla, tarkoituksenmukaisesti trifluorietikkahapolla tai perkloorihapolla, mutta myös muilla vahvoilla epäorgaanisilla hapoilla kuten suolahappo tai rikkihappo, vahvoilla orgaanisilla karboksyylihapoilla kuten trikloorietikkahappo, tai sulfonihapoilla kuten bentseeni- tai p-tolueenisulfonihappo. Inertin lisäliuottimen läsnäolo on mahdollista, muttei aina vaadittavaa.

Inertteinä liuottimina soveltuvat erikoisesti orgaaniset, esimerkiksi karboksyylihapot kuten etikkahappo, eetterit kuten tetrahydrofuraani tai dioksaani, amidit kuten dimetyyliformamidi (DMF), halogenoidut hiilivedyt kuten dikloorimetaani, sulfoksidit kuten dimetyylisulfoksidi (DMSO), edelleen myös alkoholit kuten metanoli, etanoli tai isopropanoli, samoin kuin vesi. Edelleen tulevat kyseeseen edellä mainittujen liuottimien seokset.

Trifluorietikkahappoa käytetään erikoisesti ylimäärä muuta liuotinta lisäämättä, perkloorihappoa etikkahapon ja 70-%:isen perkloorihapon seoksena suhteessa 9:1. Lohkaisun reaktiolämpötilat ovat tarkoituksenmukaisesti vä-

lillä noin 0 ja 50 °C; erikoisesti työskennellään välillä 15 ja 30 °C (huoneenlämpötilassa).

BOC-ryhmä voidaan lohkaista esimerkiksi edullisesti 40-%:isella trifluorietikkahapolla dikloorimetaanissa, tai noin 3 - 5 N HCl:llä dioksaanissa 15 - 60 °C:ssa, FMOC-ryhmä noin 5 - 20-%:isella dimetyyliamiinin, dietyyliamiinin tai piperidiinin liuoksella DMF:ssä 15 - 50 °C:ssa. DNP-ryhmän lohkaisu tapahtuu esimerkiksi myös noin 3 - 10-%:isella 2-merkaptoetanolin liuoksella DMF/vedessä 15 - 30 °C:ssa.

Hydrogenolyyttisesti poistettavat suojaryhmät (esimerkiksi BOM, CBZ tai bentsyyli) voidaan lohkaista esimerkiksi käsittelemällä vedyllä katalysaattorin (esimerkiksi jalometallikatalysaattorin kuten palladiumin, tarkoituksenmukaisesti kantajalla kuten hiilellä) läsnä ollessa. Liuottimiksi soveltuvat tällöin edellä mainitut, erityisesti esimerkiksi alkoholit kuten metanoli tai etanoli, tai amidit kuten DMF. Hydrogenolyysi suoritetaan yleensä lämpötiloissa välillä noin 0 ja 100 °C ja paineissa välillä noin 0,1 ja 20 MPa, edullisesti 20 - 30 °C:ssa ja 0,1 - 1 MPa:ssa. CBZ-ryhmän hydrogenolyysi tapahtuu esimerkiksi hyvin 5- - 10-%:isella Pd/C:llä metanolissa 20 - 30 °C:ssa.

Kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan saada edullisesti myös kaavan II mukaisen yhdisteen reaktiolla kaavan III mukaisen emäksen kanssa.

Tällöin käytetään tarkoituksen mukaisesti sinänsä tunnettuja N-alkylointimenetelmiä.

Poistuva ryhmä Z on erikoisesti Cl, Br, I, C_{1-6}-alkyylisulfonyylioksi kuten metaani- tai etaanisulfonyylioksi, tai C_{6-10}-aryylisulfonyylioksi kuten bentseeni-, p-tolueeni- tai 1 tai 2-naftaliinisulfonyylioksi.

Reaktio tapahtuu erikoisesti lisäemäksen, esimerkiksi alkali- tai maa-alkalimetallihydroksidin tai karbonaatin, kuten natrium-, kalium- tai kalsiumhydroksidin,

natrium-, kalium- tai kalsiumkarbonaatin läsnä ollessa, inertissä liuottimessa, esimerkiksi halogenoidussa hiilivedyssä kuten dikloorimetaani, eetterissä kuten THF tai dioksaani, amidissa kuten DMF tai dimetyyliasetamidi, nitriilissä kuten asetonitriili, lämpötiloissa välillä noin -10 ja 200 °C, erikoisesti välillä 0 ja 120 °C. Mikäli poistuva ryhmä Z on muu kuin I, on suositeltavaa lisätä jodidia kuten kaliumjodidia.

Kaavan II mukaiset lähtöaineet ovat yleensä uusia. Ne voidaan valmistaa esimerkiksi kaavan R^1-NH_2 mukaisen substituoidun piperidiini- tai piperatsiinijohdannaisen reaktiolla kaavan R^5CH_2-CHR^6-CH_2OH mukaisen yhdisteen kanssa (jossa R^5 on Z, R^6 on XR^7, R^7 on suojaryhmä, R^5 ja R^6 ovat yhdessä myös O) kaavan R^1-NH-CH_2-CHR^8-CH_2OH mukaiseksi yhdisteeksi (jossa R^8 on XR^7 tai OH), mahdollisesti lohkaisten suojaryhmän R^7 kaavan R^1-NH-CH_2-CH(XH)-CH_2OH mukaisiksi yhdisteiksi, reaktiolla hiilihappojohdannaisen kuten dietyylikarbonaatin kanssa 3-R^1-5-hydroksimetyyli-2-oksatsolidinoneiksi ja muuttamalla hydroksimetyyliryhmän CH_2Z-ryhmäksi, esimerkiksi $SOCl_2$:lla, $SOBr_2$:lla, metaanisulfonyylikloridilla tai p-tolueenisulfonyylikloridilla. Kaavan H-Y III mukaiset yhdisteet ovat yleensä tunnettuja, tai ne voidaan valmistaa tunnetuille yhdisteille analogisesti.

Lisäksi kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan saada kaavan IV mukaisen yhdisteen (tai sen reaktiokykyisen johdannaisen) reaktiolla hiilihapon reaktiivisen johdannaisen kanssa.

Hiilihappojohdannaisina soveltuvat erityisesti dialkyylikarbonaatit kuten dietyylikarbonaatti, edelleen myös kloorimuurahaishappoalkyyliesterit, kuten etyyliklooriformiaatti. Hiilihappojohdannainen, jota käytetään tarkoituksenmukaisesti ylimäärä, toimii edullisesti myös liuottimena tai suspendointiaineena. Mutta läsnä voi olla myös jotain mainituista liuottimista, mikäli se on tässä reaktiossa inerttiä. Edelleen on suositeltavaa käyttää

emästä, erityisesti alkalimetallialkoholaattia kuten kalium-tert-butylaattia. Tarkoituksenmukaisesti toimitaan reaktiolämpötiloissa välillä 0 ja 150 °C, erikoisesti välillä 70 ja 120 °C.

Kaavan IV mukaiset lähtöaineet ovat yleensä uusia. Niitä voidaan saada esimerkiksi funktionalisoimalla edellä mainittuja kaavan R^1-NH-CH_2-CH(XH)-CH_2OH mukaisia yhdisteitä kaavan R^1-NH-CH_2-CH(XH)-CH_2-E mukaisiksi yhdisteiksi ja reaktiolla kaavan H-Y III mukaisten yhdisteiden kanssa.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, jossa R^1 on 1-amidinopiperidinyyli- tai piperatsinyyliryhmä, voidaan vastaavaa piperidiini- tai piperatsiiniyhdistettä käsitellä amidoivalla aineella. Amidoivana aineena on edullista 1-amidino-3,5-dimetyylipyratsoli, jota käytetään erityisesti nitraattinsa muodossa. Toimitaan tarkoituksenmukaisesti lisäämällä emästä kuten trietyyliamiinia tai etyyli-di-isopropylamiina inertissä liuottimessa tai liuotinseoksessa, esimerkiksi vesi/dioksaanissa lämpötiloissa välillä 0 ja 120 °C, erikoisesti 60 ja 120 °C.

Edelleen kaavan I mukainen yhdiste voidaan valmistaa siten, että kaavan V mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan kaavan VI mukaisen piperidiini- tai piperatsiinijohdannaisen kanssa.

Kaavan V mukaisia yhdisteitä voidaan saada siten, että kaavan H_2N-CH_2-CH(XH)-CH_2-Y mukainen yhdiste, jossa X ja Y ovat jo mainitut, saatetaan reagoimaan reaktiivisen hiilihappojohdannaisen kanssa. Reaktio-olosuhteet ja sopivat hiilihappojohdannaiset vastaavat edellä ilmoitettuja.

Kaavan VI mukaiset yhdisteet ovat yleensä tunnettuja, tai ne voidaan saada sinänsä tunnetuilla menetelmillä, sellaiset, joissa B $\neq$ H, esimerkiksi funktionalisoimalla kaavan VI (B = H) mukaisia vastaavia piperidiini- tai piperatsiinijohdannaisia.

Tarkoituksen mukaisesti reaktiot voidaan suorittaa sinänsä tunnetuilla menetelmillä amiinien N-alkyloimisek-

si, erityisesti syklisten amiinien, kuten ne on kuvattu edellä kaavojen II ja III mukaisille yhdisteille.

Edelleen on mahdollista, muuttaa kaavan I mukaisessa yhdisteessä toinen tai molemmat ryhmistä R^1 ja/tai Y toiseksi ryhmäksi R^1 ja/tai Y.

Erityisesti voidaan esteröisä karboksuyliryhmiä, lohkaista esteriryhmiä, poistaa hydrogenolyyttisesti bentsyyliryhmiä tai käsitellä aminoryhmiä amidoivalla reagenssilla. Edelleen voidaan lisätä tai lohkaista tavanomaisia amino- tai hydroksisuojaryhmiä.

Kaavan I mukainen happo (R^3 = H) voidaan käsitellä esteröimiseksi kaavan R^3-OH (R^3 = A tai bentsyyli) mukaisen alkoholin ylimäärällä, tarkoituksenmukaisesti vahvan hapon kuten suolahapon tai rikkihapon läsnä ollessa lämpötiloissa välillä 0 ja 100 °C, erikoisesti 20 ja 50 °C.

Kääntäen voidaan kaavan I mukainen esteri (R^3 = A tai bentsyyli) muuttaa kaavan I mukaiseksi vastaavaksi hapoksi (R^3 = H), tarkoituksenmukaisesti solvolysoimalla jollain edellä mainituista menetelmistä, esimerkiksi NAOH:lla tai KOH:lla vesi-dioksaanissa lämpötiloissa välillä 0 ja 40 °C, erikoisesti välillä 10 ja 30 °C.

Kaavan I mukainen emäs voidaan muuttaa siihen kuuluvaksi happoadditiosuolaksi. Tähän reaktioon tulevat kyseeseen erityisesti hapot, jotka antavat fysiologisesti hyväksyttäviä suoloja. Siten voidaan käyttää epäorgaanisia happoja, esimerkiksi rikkihappoa, typpihappoa, kloorihalogenidihappoja kuten suolahappoa tai bromivetyhappoa, fosforihappoja kuten ortofosforihappoa, sulfamiinihappo, edelleen orgaanisia happoja, erityisesti alifaattisia, alisyklisiä, aralifaattisia, aromaattisia tai heterosyklisiä yksi- tai moniemäksisiä karboksyyli-, sulfoni- tai rikkihappoja, esimerkiksi muurahaishappoa, etikkahappoa, trifluorietikkahappoa, propionihappoa, pivaliinihappoa, dietyylietikkahappoa, malonihappoa, meripihkahappoa, pimeliinihappoa, fumaarihappoa, maleiinihappoa, maitohappoa,

viinihappoa, omenahappoa, sitruunahappoa, glukonihappoa, askorbiinihappoa, nikotiinihappoa, isonikotiinihappoa, metaani- tai etaanisulfonihappoa, etaanidisulfonihappoa, 2-hydroksietaanisulfonihappoa, bentseenisulfonihappoa, p-tolueenisulfonihappoa, naftaliini-mono- ja -disulfonihappoja, lauryylirikkihappoa. Kaavan I mukaisten yhdisteiden eristykseen ja/tai puhdistukseen voidaan käyttää suoloja fysiologisesti ei-hyväksyttävien happojen kanssa, esimerkiksi pikraatteja.

Kaavan I mukaiset vapaat emäkset voidaan haluttaessa vapauttaa suoloistaan käsittelemällä vahvoilla emäksillä kuten natrium- tai kaliumhydroksidilla, natrium- tai kaliumkarbonaatilla.

On myös mahdollista muuttaa kaavan I mukaisia karboksyylihappoja I (R^3 = H) reaktiolla vastaavien emästen kanssa metalli- tai ammoniumsuoloikseen, esimerkiksi natrium-, kalium- tai kalsiumsuoloikseen.

Kaavan I mukaiset yhdisteet sisältävät yhden tai useita kiraalisia keskuksia, ja ne voivat sen vuoksi olla raseemisessa tai optisesti aktiivisessa muodossa. Saadut rasemaatit voidaan erottaa sinänsä tunnetuilla menetelmillä mekaanisesti tai kemiallisesti enantiomeereiksi. Erikoisesti muodostetaan raseemisesta seoksesta optisesti aktiivisen erotusaineen kanssa diastereomeerejä. Erotusaineiksi soveltuvat esimerkiksi optisesti aktiiviset hapot, kuten viinihapon, diasetyyliviinihapon, dibentsoyyliviinihapon, mantelihapon, omenahapon, maitohapon tai erilaisten optisesti aktiivisten kamferisulfonihappojen kuten p-kamferisulfonihapon D- ja L-muodot. Edullista on myös enantiomeerien erotus optisesti aktiivisella erotusaineella (esimerkiksi dinitrobentsoyyli-fenyyli-glysiini) täytetyn kolonnin avulla; eluentiksi soveltuu esimerkiksi heksaani/isopropanoli/asetonitriili -seos, esimerkiksi tilavuussuhteessa 82:15:3.

Tiestysti on myös mahdollista saada edellä kuvatuilla mewnetelmillä kaavan I mukaisia optisesti aktiivisia yhdisteitä siten, että käytetään lähtöaineita (esimerkiksi kaavan II mukaisia), jotka jo ovat optisesti aktiivisia.

Kaavan I mukaisia uusia yhdisteitä ja niiden fysiologisesti hyväksyttäviä suoloja voidaan käyttää farmaseuttisten valmisteiden valmistukseen siten, että ne saatetaan sopivaan annostelumuotoon yhdessä ainakin yhden väli- tai apuaineen ja, haluttaessa, yhdessä yhden tai usean muun vaikuttavan aineen kanssa. Näin saatuja valmisteita voidaan käyttää lääkkeinä ihmis- tai eläinlääketieteessä. Väliaineina tulevat kyseeseen orgaaniset tai epäorgaaniset aineet, jotka soveltuvat enteraaliseen (esimerkiksi oraaliseen tai rektaaliseen) tai parenteraaliseen käyttöön tai inhalaatiosuihkeen muodossa käyttöön eivätkä reagoi uusien yhdisteiden kanssa, esimerkiksi vesi, kasvisöljyt, bentsyylialkoholit, polyetyleeniglykolit, glyserolitriasetaatti ja muut rasvahappoglyseridit, gelatiini, soijalesitiini, hiilihydraatit kuten laktoosi tai tärkkelys, magnesiumstearaatti, talkki, selluloosa. Oraaliseen käyttöön sopivat erityisesti tabletit, rakeet, kapselit, siirapit, mehut tai tipat; kiinnostavia ovat erityisesti lakkatabletit ja kapselit, joissa on mahahappoa kestävät päällysteet tai kapselikuoret. Rektaaliseen käyttöön sopivat peräpuikot, parenteraaliseen käyttöön liuokset, erikoisesti öljy- tai vesiliuokset, lisäksi suspensiot, emulsiot tai siirännäiset.

Inhalaatiosuihkeena käyttöön voidaan käyttää suihkeita, jotka sisältävät lääkeaineen joko liuotettuna tai suspendoituna ponneaineseokseen. Tarkoituksenmukaisesti lääkeainetta käytetään tällöin mikronisoidussa muodossa, jolloin voi olla lisätty yhtä tai useaa fysiologisesti hyväksyttävää lisäliuotinta, esimerkiksi etanolia. Inhalaatioliuokset voidaan luovuttaa tavallisten inhalaattori-

en avulla. Uudet yhdisteet voidaan myös lyofilisoida, ja käyttää saatuja lyofilisaatteja esimerkiksi injektiovalmisteiden valmistukseen. Mainitut valmisteet voidaan steriloida, ja/tai ne voivat sisältää apuaineita kuten säilöntä-, stabilointi- ja/tai kostutusaineita, emulgoimisaineita, suoloja osmoottiseen paineeseen vaikuttamiseksi, puskuriaineita, väri- ja/tai aromiaineita. Haluttaessa ne voivat sisältää myös yhtä tai useaa muuta vaikuttavaa ainetta, esimerkiksi yhtä tai useaa vitamiinia.

Keksinnön mukaisia aineita annetaan yleensä analogisesti muille tunnetuille, kaupallisesti saataville lääkkeille, mutta erityisesti analogisesti EP-hakemusjulkaisussa 459 256 kuvatuille yhdisteille, erikoisesti annosteluina välillä noin 5 mg ja 1 g, erityisesti välillä 50 ja 500 mg annosteluyksikköä kohden. Päivittäisannostelu on erikoisesti välillä noin 0,1 ja 20 mg/kg, erityisesti 1 ja 10 mg/kg kehonpainoa. Kunkin määrätyn potilaan erityinen annos riippuu kuitenkin erilaisista tekijöistä, esimerkiksi käytetyn erityisen yhdisteen tehokkuudesta, iästä, kehonpainosta, yleisestä terveydentilasta, sukupuolesta, ruokavaliosta, antoajankohdasta ja -reitistä, erittymisnopeudesta, lääkeaineyhdistelmästä ja kulloisenkin hoidettavan sairauden vakavuudesta. Oraalinen käyttö on edullista.

Kaikki lämpötilat edellä ja jäljessä ovat yksikössä °C. Seuraavissa esimerkeissä tarkoittaa "tavallinen jatkokäsittely": Lisätään, vaadittaessa, vettä, säädetään kulloinkin lopputuotteen rakenteen mukaan pH-arvoon välillä 2 ja 8, suodatetaan ioninvaihtajalla, erotetaan, kuivataan natriumsulfaatilla, mahdollisesti lyofilisoidaan, haihdutetaan kuiviin ja puhdistetaan silikageelillä kromatografoimalla ja/tai kiteyttämällä.

Esimerkki 1

Liuokseen, jossa on 1,6 g 3-piperatsino-propaanihappometyyliesteriä ("A") [saatavissa saattamalla 3-klooripropaanihappometyyliesteriä reagoimaan piperatsiinin

kanssa] 20 ml:ssa DMF:ää, lisätään 3,0 g 3-(1-BOC-4-piperidyyli)-5-metaanisulfonyylioksi-metyyli-oksatsolidin-2-onia [saatavissa 1-BOC-4-amino-piperidiinin reaktiolla 2,3-epoksipropan-1-olin kanssa 4-(2,3-dihydroksi-propyyliamino)-piperidiiniksi, reaktiolla dietyylikarbonaatin kanssa K-tert-butylaatin läsnä ollessa 3-(1-BOC-4-piperidyyli)-5-hydroksimetyyli-oksatsolidin-2-oniksi ja seuraavalla metaanisulfonyylikloridilla esteröinnillä, liuotettuna 10 ml:aan DMF:ää, ja sekoitetaan 60 min ajan huoneenlämpötilassa. Liuottimen poistamisen ja tavallisen jatkokäsittelyn jälkeen saadaan 3-(1-BOC-4-piperidyyli)-5-[4-(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni.

Analogisesti saadaan "A":n reaktiolla 3-(1-bentsyyli-4-piperidyyli)-5-metaanisulfonyylioksi-metyyli-oksatsolidin-2-onin kanssa
3-(1-bentsyyli-4-piperidyyli)-5-[4-(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni, s. 86 - 87 °C;
3-(1-N-BOC-amidino-4-piperidyyli)-5-metaanisulfonyylioksi-metyyli-oksatsolidin-2-onin kanssa
3-(1-N-BOC-amidino-4-piperidyyli)-5-[4-(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-(1-bentsyyli-4-piperidyylimetyyli)-5-metaanisulfonyylioksi-metyyli-oksatsolidin-2-onin kanssa
3-(1-bentsyyli-4-piperidyylimetyyli)-5-[4-(2-metoksikarbonyylietyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-(1-N-BOC-amidino-4-piperidyylimetyyli)-5-metaanisulfonyylioksi-metyylioksatsolidin-2-onin kanssa
3-(1-N-BOC-amidino-4-piperidyylimetyyli)-5-[4-(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[2-(1-bentsyyli-4-piperidyyli)-etyyli]-5-metaanisulfonyylioksi-metyyli-oksatsolidin-2-onin kanssa

3-[2-(1-bentsyyli-4-piperidyyli)-etyyli]-5-[4-(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;

3-[2-(1-N-BOC-amidino-4-piperidyyli)-etyyli]-5-metaanisulfonyylioksi-metyyli-oksatsolidin-2-onin kanssa

3-[2-(1-N-BOC-amidino-4-piperidyyli)-etyyli]-5-[4-(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;

3-[3-(1-bentsyyli-4-piperidyyli)-propyyli]-5-metaanisulfonyylioksi-metyylioksatsolidin-2-onin kanssa

3-[3-(1-bentsyyli-4-piperidyyli)-propyyli]-5-[4-(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;

3-[3-(1-N-BOC-amidino-4-piperidyyli)-propyyli]-5-metaanisulfonyylioksi-metyyli-oksatsolidin-2-onin kanssa

3-[3-(1-N-BOC-amidino-4-piperidyyli)-propyyli]-5-[4-(2-metoksikarbonyylietyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;

3-[4-(1-bentsyyli-4-piperidyyli)-butyyli]-5-metaanisulfonyylioksi-metyyli-oksatsolidin-2-onin kanssa

3-[4-(1-bentsyyli-4-piperidyyli)-butyyli]-5-[4-(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;

3-[4-(1-N-BOC-amidino-4-piperidyyli)-butyyli]-5-metaanisulfonyylioksi-metyyli-oksatsolidin-2-onin kanssa

3-[4-(1-N-BOC-amidino-4-piperidyyli)-butyyli]-5-[4-(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;

3-[2-(1-bentsyyli-4-piperatsinyyli)-etyyli]-5-metaanisulfonyylioksi-metyylioksatsolidin-2-onin kanssa

3-[2-(1-bentsyyli-4-piperatsinyyli)-etyyli]-5-[4-(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;

3-[2-(1-N-BOC-amidino-4-piperatsinyyli)-etyyli]-5-metaanisulfonyylioksimetyyli-oksatsolidin-2-onin kanssa

3-[2-(1-N-BOC-amidino-4-piperatsinyyli)-etyyli]-5-[4-(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;

3-[3-(1-bentsyyli-4-piperatsinyyli)-propyyli]-5-metaanisulfonyylioksi-metyyli-oksatsolidin-2-onin kanssa

3-[3-(1-bentsyyli-4-piperatsinyyli)-propyyli]-5-[4-(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;

3-[3-(1-N-BOC-amidino-4-piperatsinyyli)-propyyli]-5-metaanisulfonyylioksi-metyyli-oksatsolidin-2-onin kanssa

3-[3-(1-N-BOC-amidino-4-piperatsinyyli)-propyyli]-5-[4-(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;

3-[4-(1-bentsyyli-4-piperatsinyyli)-butyyli]-5-metaanisulfonyylioksi-metyylioksatsolidin-2-onin kanssa

3-[4-(1-bentsyyli-4-piperatsinyyli)-butyyli]-5-[4-(2-metoksikarbonyyli-etyyli)piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;

3-[4-(1-N-BOC-amidino-4-piperatsinyyli)-butyyli]-5-metaanisulfonyylioksimetyyli-oksatsolidin-2-onin kanssa

3-[4-(1-N-BOC-amidino-4-piperatsinyyli)-butyyli]-5-[4-(2-metoksi-karbonyyli-etyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;

3-(1-metyyli-4-piperidyyli)-5-metaanisulfonyylioksi-metyyli-oksatsolidin-2-onin kanssa

3-(1-metyyli-4-piperidyyli)-5-[4-(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;

3-(1-isopropyyli-4-piperidyyli)-5-metaanisulfonyylioksi-metyyli-oksatsolidin-2-onin kanssa

3-(1-isopropyyli-4-piperidyyli)-5-[4-(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;

3-(1-tert-butyyli-4-piperidyylimetyyli)-5-metaanisulfonyylioksi-metyyli-oksatsolidin-2-onin kanssa

3-(1-tert-butyyli-4-piperidyylimetyyli)-5-[4-(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-(1-etyyli-4-piperidyylimetyyli)-5-metaanisulfonyylioksimetyyli-oksatsolidin-2-onin kanssa
3-(1-etyyli-4-piperidyylimetyyli)-5-[4-(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[2-(1-isopropyyli-4-piperidyyli)-etyyli]-5-metaanisulfonyylioksi-metyyli-oksatsolidin-2-onin kanssa
3-[2-(1-isopropyyli-4-piperidyyli)-etyyli]-5-[4-(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[2-(1-sykloheksyyli-4-piperidyyli)-etyyli]-5-metaanisulfonyylioksi-metyyli-oksatsolidin-2-onin kanssa
3-[2-(1-sykloheksyyli-4-piperidyyli)-etyyli]-5-[4-(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-piperatsinol-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[3-(1-metyyli-4-piperidyyli)-propyyli]-5-metaanisulfonyylioksi-metyyli-oksatsolidin-2-onin kanssa
3-[3-(1-metyyli-4-piperidyyli)-propyyli]-5-[4-(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[3-(1-syklopentyyli-4-piperidyyli)-propyyli]-5-metaanisulfonyylioksi-metyyli-oksatsolidin-2-onin kanssa
3-[3-(1-syklopentyyli-4-piperidyyli)-propyyli]-5-[4-(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[4-(1-tert-butyyli-4-piperidyyli)-butyyli]-5-metaanisulfonyylioksi-metyyli-oksatsolidin-2-onin kanssa
3-[4-(1-tert-butyyli-4-piperidyyli)-butyyli]-5-[4-(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[4-(1-syklopropyyli-4-piperidyyli)-butyyli]-5-metaanisulfonyylioksi-metyyli-oksatsolidin-2-onin kanssa

3-[4-(1-syklopropyyli-4-piperidyyli)-butyyli]-5-[4-(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;

3-[2-(1-metyyli-4-piperatsinyyli)-etyyli]-5-metaanisulfonyylioksi-metyyli-oksatsolidin-2-onin kanssa

3-[2-(1-metyyli-4-piperatsinyyli)-etyyli]-5-[4-(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;

3-[2-(1-syklopropyyli-4-piperatsinyyli)-etyyli]-5-metaanisulfonyylioksi-metyyli-oksatsolidin-2-onin kanssa

3-[2-(1-syklopropyyli-4-piperatsinyyli)-etyyli]-5-[4-(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;

3-[3-(1-etyyli-4-piperatsinyyli)-propyyli]-5-metaanisulfonyylioksi-metyyli-oksatsolidin-2-onin kanssa

3-[3-(1-etyyli-4-piperatsinyyli)-propyyli]-5-[4-(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;

3-[3-(1-isopropyyli-4-piperatsinyyli)-propyyli]-5-metaanisulfonyylioksi-metyyli-oksatsolidin-2-onin kanssa

3-[3-(1-isopropyyli-4-piperatsinyyli)-propyyli]-5-[4-(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;

3-[4-(1-propyyli-4-piperatsinyyli)-butyyli]-5-metaanisulfonyylioksi-metyyli-oksatsolidin-2-onin kanssa

3-[4-(1-propyyli-4-piperatsinyyli)-butyyli]-5-[4-(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;

3-[4-(1-sykloheksyyli-4-piperatsinyyli)butyyli]-5-metaanisulfonyylioksi-metyyli-oksatsolidin-2-onin kanssa

3-[4-(1-sykloheksyyli-4-piperatsinyyli)-butyyli]-5-[4-(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-piperatsinol-metyyli-oksatsolidin-2-oni.

Esimerkki 2

Esimerkille 1 analogisesti saadaan saattamalla 2,2 g 3-piperatsino-propaanihappobentsyyliesteriä ("B") reagoimaan 2,6 g:n kanssa 3-(1-bentsyyli-4-piperidyyli)-5-metaanisulfonyylioksi-metyyli-oksatsolidin-2-onia 3-(1-bentsyyli-4-piperidyyli)-5-[4-(2-bentsyylioksikarbonyyli-etyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni, s. 91 - 92 °C.

Analogisesti saadaan saattamalla "B":tä reagoimaan 3-(1-bentsyyli-4-piperidyylimetyyli)-5-metaanisulfonyylioksi-metyyli-oksatsolidin-2-onin kanssa 3-(1-bentsyyli-4-piperidyylimetyyli)-5-[4-(2-bentsyylioksikarbonyyli-etyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;

3-[2-(1-bentsyyli-4-piperidyyli)-etyyli]-5-metaanisulfonyylioksi-metyyli-oksatsolidin-2-onin kanssa 3-[2-(1-bentsyyli-4-piperidyyli)-etyyli]-5-[4-(2-bentsyylioksikarbonyylietyyli)piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;

3-[3-(1-bentsyyli-4-piperidyyli)-propyyli]-5-metaanisulfonyylioksimetyylioksatsolidin-2-onin kanssa 3-[3-(1-bentsyyli-4-piperidyyli)-propyyli]-5-[4-(2-bentsyylioksikarbonyylietyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;

3-[4-(1-bentsyyli-4-piperidyyli)-butyyli]-5-metaanisulfonyylioksi-metyyli-oksatsolidin-2-onin kanssa 3-[4-(1-bentsyyli-4-piperidyyli)-butyyli]-5-[4-(2-bentsyylioksikarbonyyli-etyyli)piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-on.

Esimerkki 3

Esimerkille 1 analogisesti saadaan lähtemällä 2-piperatsinoetikkahappo-metyyliesteristä [saatavissa saattamalla α-kloorietikkahappometyyli-esterin reagoimaan piperatsiinin kanssa] saattamalla reagoimaan 3-(1-BOC-4-piperidyyli)-5-metaanisulfonyylioksi-metyyli-oksatsolidin-2-

onin kanssa tavallisen jatkökäsittelyn jälkeen 3-(1-BOC-4-piperidyyli)-5-[4-(metoksikarbonyyli-metyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni.

Analogisesti saadaan saattamalla 2-piperatsinoetikkahappometyyli-esterin reagoimaan 3-(1-bentsyyli-4-piperidyyli)-5-metaanisulfonyylioksi-metyyli-oksatsolidin-2-onin kanssa
3-(1-bentsyyli-4-piperidyyli)-5-[4-(metoksikarbonyyli-metyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-(1-N-BOC-amidino-4-piperidyyli)-5-metaanisulfonyylioksi-metyyli-oksatsolidin-2-onin kanssa
3-(1-N-BOC-amidino-4-piperidyyli)-5-[4-(metoksikarbonyyli-metyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-(1-bentsyyli-4-piperidyylimetyyli)-5-metaanisulfonyylioksi-metyyli-oksatsolidin-2-onin kanssa
3-(1-bentsyyli-4-piperidyylimetyyli)-5-[4-(metoksikarbonyyli-metyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-(1-N-BOC-amidino-4-piperidyylimetyyli)-5-metaanisulfonyylioksi-metyyli-oksatsolidin-2-onin kanssa
3-(1-N-BOC-amidino-4-piperidyylimetyyli)-5-[4-(metoksikarbonyyli-metyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[2-(1-bentsyyli-4-piperidyyli)-etyyli]-5-metaanisulfonyylioksi-metyyli-oksatsolidin-2-onin kanssa
3-[2-(1-bentsyyli-4-piperidyyli)-etyyli]-5-[4-(metoksikarbonyyli-metyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[2-(1-N-BOC-amidino-4-piperidyyli)-etyyli]-5-metaanisulfonyylioksi-metyyli-oksatsolidin-2-onin kanssa
3-[2-(1-N-BOC-amidino-4-piperidyyli)-etyyli]-5-[4-(metoksikarbonyyli-metyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[3-(1-bentsyyli-4-piperidyyli)-propyyli]-5-metaanisulfonyylioksi-metyyli-oksatsolidin-2-onin kanssa
3-[3-(1-bentsyyli-4-piperidyyli)-propyyli]-5-[4-(metoksikarbonyyli-metyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;

3-[3-(1-N-BOC-amidino-4-piperidyyli)-propyyli]-5-metaanisulfonyylioksi-metyyli-oksatsolidin-2-onin kanssa
3-[3-(1-N-BOC-amidino-4-piperidyyli)-propyyli]-5-[4-(metoksikarbonyyli-metyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[4-(1-bentsyyli-4-piperidyyli)-butyyli]-5-metaanisulfonyylioksi-metyyli-oksatsolidin-2-onin kanssa
3-[4-(1-bentsyyli-4-piperidyyli)-butyyli]-5-[4-(metoksikarbonyyli-metyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[4-(1-N-BOC-amidino-4-piperidyyli)-butyyli]-5-metaanisulfonyylioksi-metyyli-oksatsolidin-2-onin kanssa
3-[4-(1-N-BOC-amidino-4-piperidyyli)-butyyli]-5-[4-(metoksikarbonyyli-metyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[2-(1-bentsyyli-4-piperatsinyyli)-etyyli]-5-metaanisulfonyylioksi-metyyli-oksatsolidin-2-onin kanssa
3-[2-(1-bentsyyli-4-piperatsinyyli)-etyyli]-5-[4-(metoksikarbonyyli-metyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[2-(1-N-BOC-amidino-4-piperatsinyyli)-etyyli]-5-metaanisulfonyylioksi-metyyli-oksatsolidin-2-onin kanssa
3-[2-(1-N-BOC-amidino-4-piperatsinyyli)-etyyli]-5-[4-(metoksikarbonyyli-metyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[3-(1-bentsyyli-4-piperatsinyyli)-propyyli]-5-metaanisulfonyylioksi-metyyli-oksatsolidin-2-onin kanssa
3-[3-(1-bentsyyli-4-piperatsinyyli)-propyyli]-5-[4-(metoksikarbonyyli-metyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[3-(1-N-BOC-amidino-4-piperatsinyyli)-propyyli]-5-metaanisulfonyylioksi-metyyli-oksatsolidin-2-onin kanssa
3-[3-(1-N-BOC-amidino-4-piperatsinyyli)-propyyli]-5-[4-(metoksikarbonyyli-metyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;

3-[4-(1-bentsyyli-4-piperatsinyyli)-butyyli]-5-metaanisulfonyylioksi-metyyli-oksatsolidin-2-onin kanssa

3-[4-(1-bentsyyli-4-piperatsinyyli)-butyyli]-5-[4-(metoksikarbonyyli-metyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;

3-[4-(1-N-BOC-amidino-4-piperatsinyyli)-butyyli]-5-metaanisulfonyylioksi-metyyli-oksatsolidin-2-onin kanssa

3-[4-(1-N-BOC-amidino-4-piperatsinyyli)-butyyli]-5-[4-(metoksikarbonyyli-metyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;

3-(1-metyyli-4-piperidyyli)-5-metaanisulfonyylioksi-metyyli-oksatsolidin-2-onin kanssa

3-(1-metyyli-4-piperidyyli)-5-[4-(metoksikarbonyyli-metyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;

3-(1-isopropyyli-4-piperidyyli)-5-metaanisulfonyylioksi-metyyli-oksatsolidin-2-onin kanssa

3-(1-isopropyyli-4-piperidyyli)-5-[4-(metoksikarbonyyli-metyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;

3-(1-tert-butyyli-4-piperidyylimetyyli)-5-metaanisulfonyylioksi-metyyli-oksatsolidin-2-onin kanssa

3-(1-tert-butyyli-4-piperidyylimetyyli)-5-[4-(metoksikarbonyyli-metyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;

3-(1-etyyli-4-piperidyylimetyyli)-5-metaanisulfonyylioksi-metyyli-oksatsolidin-2-onin kanssa

3-(1-etyyli-4-piperidyylimetyyli)-5-[4-(metoksikarbonyyli-metyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;

3-[2-(1-isopropyyli-4-piperidyyli)-etyyli]-5-metaanisulfonyylioksi-metyyli-oksatsolidin-2-onin kanssa

3-[2-(1-isopropyyli-4-piperidyyli)-etyyli]-5-[4-(metoksikarbonyyli-metyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;

3-[2-(1-sykloheksyyli-4-piperidyyli)-etyyli]-5-metaanisulfonyylioksi-metyyli-oksatsolidin-2-onin kanssa

3-[2-(1-sykloheksyyli-4-piperidyyli)-etyyli]-5-[4-(metoksikarbonyyli-metyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;

3-[3-(1-metyyli-4-piperidyyli)-propyyli]-5-metaanisulfonyylioksi-metyyli-oksatsolidin-2-onin kanssa

3-[3-(1-metyyli-4-piperidyyli)-propyyli]-5-[4-(metoksikarbonyyli-metyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;

3-[3-(1-syklopentyyli-4-piperidyyli)-propyyli]-5-metaanisulfonyylioksi-metyyli-oksatsolidin-2-onin kanssa

3-[3-(1-syklopentyyli-4-piperidyyli)-propyyli]-5-[4-(metoksikarbonyyli-metyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;

3-[4-(1-tert-butyyli-4-piperidyyli)-butyyli]-5-metaanisulfonyylioksi-metyyli-oksatsolidin-2-onin kanssa

3-[4-(1-tert-butyyli-4-piperidyyli)-butyyli]-5-[4-(metoksikarbonyyli-metyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;

3-[4-(1-syklopropyyli-4-piperidyyli)-butyyli]-5-metaanisulfonyylioksi-metyyli-oksatsolidin-2-onin kanssa

3-[4-(1-syklopropyyli-4-piperidyyli)-butyyli]-5-[4-(metoksikarbonyyli-metyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;

3-[2-(1-metyyli-4-piperatsinyyli)-etyyli]-5-metaanisulfonyylioksi-metyyli-oksatsolidin-2-onin kanssa

3-[2-(1-metyyli-4-piperatsinyyli)-etyyli]-5-[4-(metoksikarbonyyli-metyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;

3-[2-(1-syklopropyyli-4-piperatsinyyli)-etyyli]-5-metaanisulfonyylioksi-metyyli-oksatsolidin-2-onin kanssa

3-[2-(1-syklopropyyli-4-piperatsinyyli)-etyyli]-5-[4-(metoksikarbonyyli-metyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;

3-[3-(1-etyyli-4-piperatsinyyli)-propyyli]-5-metaanisulfonyylioksi-metyyli-oksatsolidin-2-onin kanssa

3-[3-(1-etyyli-4-piperatsinyyli)-propyyli]-5-[4-(metoksikarbonyyli-metyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[3-(1-isopropyyli-4-piperatsinyyli)-propyyli]-5-metaanisulfonyylioksi-metyyli-oksatsolidin-2-onin kanssa
3-[3-(1-isopropyyli-4-piperatsinyyli)-propyyli])-5-[4-(metoksikarbonyyli-metyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[4-(1-propyyli-4-piperatsinyyli)-butyyli]-5-metaanisulfonyylioksi-metyyli-oksatsolidin-2-onin kanssa
3-[4-(1-propyyli-4-piperatsinyyli)-butyyli]-5-[4-(metoksikarbonyyli-metyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[4-(1-sykloheksyyli-4-piperatsinyyli)-butyyli]-5-metaanisulfonyylioksi-metyyli-oksatsolidin-2-onin kanssa
3-[4-(1-sykloheksyyli-4-piperatsinyyli)-butyyli]-5-[4-(metoksikarbonyyli-metyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni.

Analogisesti saadaan saattamalla 4-piperatsinovoihappo-metyyliesterin reagoimaan
3-(1-bentsyyli-4-piperidyyli)-5-metaanisulfonyylioksi-metyyli-oksatsolidin-2-onin kanssa
3-(1-bentsyyli-4-piperidyyli)-5-[4-(3-metoksikarbonyyli-propyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-(1-N-BOC-amidino-4-piperidyyli)-5-metaanisulfonyylioksi-metyyli-oksatsolidin-2-onin kanssa
3-(1-N-BOC-amidino-4-piperidyyli)-5-[4-(3-metoksikarbonyyli-propyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-(1-bentsyyli-4-piperidyylimetyyli)-5-metaanisulfonyylioksi-metyyli-oksatsolidin-2-onin kanssa
3-(1-bentsyyli-4-piperidyylimetyyli)-5-[4-(3-metoksikarbonyyli-propyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-(1-N-BOC-amidino-4-piperidyylimetyyli)-5-metaanisulfonyylioksi-metyyli-oksatsolidin-2-onin kanssa

3-(1-N-BOC-amidino-4-piperidyylimetyyli)-5-[4-(3-metoksikarbonyyli-propyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;

3-[2-(1-bentsyyli-4-piperidyyli)-etyyli]-5-metaanisulfonyylioksi-metyyli-oksatsolidin-2-onin kanssa

3-[2-(1-bentsyyli-4-piperidyyli)-etyyli]-5-[4-(3-metoksikarbonyyli-propyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;

3-[2-(1-N-BOC-amidino-4-piperidyyli)-etyyli]-5-metaanisulfonyylioksi-metyyli-oksatsolidin-2-onin kanssa

3-[2-(1-N-BOC-amidino-4-piperidyyli)-etyyli]-5-[4-(3-metoksikarbonyyli-propyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;

3-[3-(1-bentsyyli-4-piperidyyli)-propyyli]-5-metaanisulfonyylioksi-metyyli-oksatsolidin-2-onin kanssa

3-[3-(1-bentsyyli-4-piperidyyli)-propyyli]-5-[4-(3-metoksikarbonyyli-propyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;

3-[3-(1-N-BOC-amidino-4-piperidyyli)-propyyli]-5-metaanisulfonyylioksi-metyyli-oksatsolidin-2-onin kanssa

3-[3-(1-N-BOC-amidino-4-piperidyyli)-propyyli]-5-[4-(3-metoksikarbonyyli-propyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;

3-[4-(1-bentsyyli-4-piperidyyli)-butyyli]-5-metaanisulfonyylioksi-metyyli-oksatsolidin-2-onin kanssa

3-[4-(1-bentsyyli-4-piperidyyli)-butyyli]-5-[4-(3-metoksikarbonyyli-propyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;

3-[4-(1-N-BOC-amidino-4-piperidyyli)-butyyli]-5-metaanisulfonyylioksi-metyyli-oksatsolidin-2-onin kanssa

3-[4-(1-N-BOC-amidino-4-piperidyyli)-butyyli]-5-[4-(3-metoksikarbonyyli-propyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;

3-[2-(1-bentsyyli-4-piperatsinyyli)-etyyli]-5-metaanisulfonyylioksi-metyyli-oksatsolidin-2-onin kanssa

3-[2-(1-bentsyyli-4-piperatsinyyli)-etyyli]-5-[4-(3-metoksikarbonyyli-propyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[2-(1-N-BOC-amidino-4-piperatsinyyli)-etyyli]-5-metaanisulfonyylioksi-metyyli-oksatsolidin-2-onin kanssa
3-[2-(1-N-BOC-amidino-4-piperatsinyyli)-etyyli]-5-[4-(3-metoksikarbonyyli-propyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[3-(1-bentsyyli-4-piperatsinyyli)-propyyli]-5-metaanisulfonyylioksi-metyyli-oksatsolidin-2-onin kanssa
3-[3-(1-bentsyyli-4-piperatsinyyli)-propyyli]-5-[4-(3-metoksikarbonyyli-propyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[3-(1-N-BOC-amidino-4-piperatsinyyli)-propyyli]-5-metaanisulfonyylioksi-metyyli-oksatsolidin-2-onin kanssa
3-[3-(1-N-BOC-amidino-4-piperatsinyyli)-propyyli]-5-[4-(3-metoksikarbonyyli-propyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[4-(1-bentsyyli-4-piperatsinyyli)-butyyli]-5-metaanisulfonyylioksi-metyyli-oksatsolidin-2-onin kanssa
3-[4-(1-bentsyyli-4-piperatsinyyli)-butyyli]-5-[4-(3-metoksikarbonyyli-propyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[4-(1-N-BOC-amidino-4-piperatsinyyli)-butyyli]-5-metaanisulfonyylioksi-metyyli-oksatsolidin-2-onin kanssa
3-[4-(1-N-BOC-amidino-4-piperatsinyyli)-butyyli]-5-[4-(3-metoksikarbonyyli-propyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-(1-metyyli-4-piperidyyli)-5-metaanisulfonyylioksi-metyyli-oksatsolidin-2-onin kanssa
3-(1-metyyli-4-piperidyyli)-5-[4-(3-metoksikarbonyyli-propyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-(1-isopropyyli-4-piperidyyli)-5-metaanisulfonyylioksi-metyyli-oksatsolidin-2-onin kanssa

3-(1-isopropyyli-4-piperidyyli)-5-[4-(3-metoksikarbonyyli-propyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-(1-tert-butyyli-4-piperidyylimetyyli)-5-metaanisulfonyylioksi-metyyli-oksatsolidin-2-onin kanssa
3-(1-tert-butyyli-4-piperidyylimetyyli)-5-[4-(3-metoksikarbonyyli-propyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-(1-etyyli-4-piperidyylimetyyli)-5-metaanisulfonyylioksimetyyli-oksatsolidin-2-onin kanssa
3-(1-etyyli-4-piperidyylimetyyli)-5-[4-(3-metoksikarbonyyli-propyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[2-(1-isopropyyli-4-piperidyyli)-etyyli]-5-metaanisulfonyylioksi-metyyli-oksatsolidin-2-onin kanssa
3-[2-(1-isopropyyli-4-piperidyyli)-etyyli]-5-[4-(3-metoksikarbonyyli-propyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[2-(1-sykloheksyyli-4-piperidyyli)-etyyli]-5-metaanisulfonyylioksi-metyyli-oksatsolidin-2-onin kanssa
3-[2-(1-sykloheksyyli-4-piperidyyli)-etyyli]-5-[4-(3-metoksikarbonyyli-propyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[3-(1-metyyli-4-piperidyyli)-propyyli]-5-metaanisulfonyylioksi-metyyli-oksatsolidin-2-onin kanssa
3-[3-(1-metyyli-4-piperidyyli)-propyyli]-5-[4-(3-metoksikarbonyyli-propyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[3-(1-syklopentyyli-4-piperidyyli)-propyyli]-5-metaanisulfonyylioksi-metyyli-oksatsolidin-2-onin kanssa
3-[3-(1-syklopentyyli-4-piperidyyli)-propyyli]-5-[4-(3-metoksikarbonyyli-propyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[4-(1-tert-butyyli-4-piperidyyli)-butyyli]-5-metaanisulfonyylioksi-metyyli-oksatsolidin-2-onin kanssa

3-[4-(1-tert-butyyli-4-piperidyyli)-butyyli]-5-[4-(3-metoksikarbonyyli-propyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[4-(1-syklopropyyli-4-piperidyyli)-butyyli]-5-metaanisulfonyylioksi-metyyli-oksatsolidin-2-onin kanssa
3-[4-(1-syklopropyyli-4-piperidyyli)-butyyli]-5-[4-(3-metoksikarbonyyli-propyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[2-(1-metyyli-4-piperatsinyyli)-etyyli]-5-metaanisulfonyylioksi-metyyli-oksatsolidin-2-onin kanssa
3-[2-(1-metyyli-4-piperatsinyyli)-etyyli]-5-[4-(3-metoksikarbonyyli-propyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[2-(1-syklopropyyli-4-piperatsinyyli)-etyyli]-5-metaanisulfonyylioksi-metyyli-oksatsolidin-2-onin kanssa
3-[2-(1-syklopropyyli-4-piperatsinyyli)-etyylil-5-[4-(3-metoksikarbonyyli-propyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[3-(1-etyyli-4-piperatsinyyli)-propyyli]-5-metaanisulfonyylioksi-metyyli-oksatsolidin-2-onin kanssa
3-[3-(1-etyyli-4-piperatsinyyli)-propyyli]-5-[4-(3-metoksikarbonyyli-propyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[3-(1-isopropyyli-4-piperatsinyyli)-propyyli]-5-metaanisulfonyylioksi-metyyli-oksatsolidin-2-onin kanssa
3-[3-(1-isopropyyli-4-piperatsinyyli)-propyyli]-5-[4-(3-metoksikarbonyyli-propyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[4-(1-propyyli-4-piperatsinyyli)-butyyli]-5-metaanisulfonyylioksi-metyyli-oksatsolidin-2-onin kanssa
3-[4-(1-propyyli-4-piperatsinyyli)-butyyli]-5-[4-(3-metoksikarbonyyli-propyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[4-(1-sykloheksyyli-4-piperatsinyyli)-butyyli]-5-metaanisulfonyylioksi-metyyli-oksatsolidin-2-onin kanssa

3-[4-(1-sykloheksyyli-4-piperatsinyyli)-butyyli]-5-[4-(3-metoksikarbonyyli-propyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni.

Esimerkki 4

0,6 g 3-(1-BOC-4-piperidyyli)-5-[4-(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-onia [saatavissa esimerkin 1 mukaan] suspendoidaan 40 ml:aan dioksaanipohjaista 2 N HCl-liuosta, ja sekoitetaan 3 tuntia huoneenlämpötilassa. Liuotin poistetaan, ja jatkokäsitellään tavallisella tavalla, jolloin saadaan 3-(4-piperidyyli)-5-[4-(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni, hydrokloridi.

Analogisesti saadaan esimerkin 1 tuotteista BOC-suojaryhmän poistamisen jälkeen

3-(1-amidino-4-piperidyyli)-5-[4-(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;

3-(1-amidino-4-piperidyylimetyyli)-5-[4-(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;

3-[2-(1-amidino-4-piperidyyli)-etyyli]-5-[4-(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;

3-[3-(1-amidino-4-piperidyyli)-propyyli]-5-[4-(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;

3-[4-(1-amidino-4-piperidyyli)-butyyli]-5-[4-(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;

3-[2-(1-amidino-4-piperatsinyyli)-etyyli]-5-[4-(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;

3-[3-(1-amidino-4-piperatsinyyli)-propyyli]-5-[4-(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;

3-[4-(1-amidino-4-piperatsinyyli)-butyyli]-5-[4-(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni.

Esimerkki 5

Esimerkille 4 analogisesti saadaan esimerkin 3 yhdisteistä lähtemällä BOC-suojaryhmät lihkaisemalla seuraavat yhdisteet hydrokloridiensa muodossa:

3-(4-piperidyyli)-5-[4-(metoksikarbonyyli-metyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;

3-(1-amidino-4-piperidyyli)-5-[4-(metoksikarbonyyli-metyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;

3-(1-amidino-4-piperidyylimetyyli)-5-[4-(metoksikarbonyyli-metyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;

3-[2-(1-amidino-4-piperidyyli)-etyyli]-5-[4-(metoksikarbonyyli-metyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;

3-[3-(1-amidino-4-piperidyyli)-propyyli]-5-[4-(metoksikarbonyyli-metyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;

3-[4-(1-amidino-4-piperidyyli)-butyyli]-5-[4-(metoksikarbonyyli-metyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;

3-[2-(1-amidino-4-piperatsinyyli)-etyyli]-5-[4-(metoksikarbonyyli-metyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;

3-[3-(1-amidino-4-piperatsinyyli)-propyyli]-5-[4-(metoksikarbonyyli-metyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;

3-[4-(1-amidino-4-piperatsinyyli)-butyyli]-5-[4-(metoksikarbonyyli-metyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;

3-(1-amidino-4-piperidyyli)-5-[4-(3-metoksikarbonyyli-propyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;

3-(1-amidino-4-piperidyylimetyyli)-5-[4-(3-metoksikarbonyyli-propyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;

3-[2-(1-amidino-4-piperidyyli)-etyyli]-5-[4-(3-metoksikarbonyyli-propyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;

3-[3-(1-amidino-4-piperidyyli)-propyyli]-5-[4-(3-metoksikarbonyyli-propyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;

3-[4-(1-amidino-4-piperidyyli)-butyyli]-5-[4-(3-metoksikarbonyyli-propyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;

3-[2-(1-amidino-4-piperatsinyyli)-etyylil-5-[4-(3-metoksikarbonyyli-propyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;

3-[3-(1-amidino-4-piperatsinyyli)-propyyli]-5-[4-(3-metoksikarbonyyli-propyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;

3-[4-(1-amidino-4-piperatsinyyli)-butyyli]-5-[4-(3-metoksikarbonyyli-propyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni.

Esimerkki 6

0,8 g 3-(1-BOC-4-piperidyyli)-5-[4-(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-onia [saatavissa esimerkin 1 mukaan] suspendoidaan 60 ml:aan metanolia, sekoitetaan 4 ml:n kanssa 2 N NaOH-liuosta, ja sekoitetaan 4 tuntia huoneenlämpötilassa. Liuotin poistetaan, jäännös otetaan veteen, pH säädetään laimeaa HCl:ää lisäämällä happamaan pH-arvoon 3, ja reaktioseos suodatetaan ioninvaihtimella. Suodos kuivataan $MgSO_4$:llä. Liuotin poistetaan ja pakastekuivataan, jolloin saadaan 3-(1-BOC-4-piperidyyli)-5-[4-(2-karboksi-etyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni.

Analogisesti saadaan esimerkkien 1 - 5 tuotteita saippuoimalla:

3-(1-bentsyyli-4-piperidyyli)-5-[4-(2-karboksi-etyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;

3-(1-N-BOC-amidino-4-piperidyyli)-5-[4-(2-karboksi-etyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;

3-(1-bentsyyli-4-piperidyylimetyyli)-5-[4-(2-karboksi-etyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;

3-(1-N-BOC-amidino-4-piperidyylimetyyli)-5-[4-(2-karboksi-etyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;

3-[2-(1-bentsyyli-4-piperidyyli)-etyyli]-5-[4-(2-karboksi-etyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[2-(1-N-BOC-amidino-4-piperidyyli)-etyyli]-5-[4-(2-karboksi-etyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[3-(1-bentsyyli-4-piperidyyli)-propyyli]-5-[4-(2-karboksi-etyyli)-piperatsinol-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[3-(1-N-BOC-amidino-4-piperidyyli)-propyyli]-5-[4-(2-karboksi-etyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[4-(1-bentsyyli-4-piperidyyli)-butyyli]-5-[4-(2-karboksi-etyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[4-(1-N-BOC-amidino-4-piperidyyli)-butyyli]-5-[4-(2-karboksi-etyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[2-(1-bentsyyli-4-piperatsinyyli)-etyyli]-5-[4-(2-karboksi-etyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[2-(1-N-BOC-amidino-4-piperatsinyyli)-etyyli]-5-[4-(2-karboksi-etyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[3-(1-bentsyyli-4-piperatsinyyli)-propyyli]-5-[4-(2-karboksi-etyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[3-(1-N-BOC-amidino-4-piperatsinyyli)-propyyli]-5-[4-(2-karboksi-etyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[4-(1-bentsyyli-4-piperatsinyyli)-butyyli]-5-[4-(2-karboksi-etyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[4-(1-N-BOC-amidino-4-piperatsinyyli)-butyyli]-5-[4-(2-karboksi-etyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-(1-metyyli-4-piperidyyli)-5-[4-(2-karboksi-etyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-(1-isopropyyli-4-piperidyyli)-5-[4-(2-karboksi-etyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-(1-tert-butyyli-4-piperidyylimetyyli)-5-[4-(2-karboksi-etyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-(1-etyyli-4-piperidyylimetyyli)-5-[4-(2-karboksi-etyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[2-(1-isopropyyli-4-piperidyyli)-etyyli]-5-[4-(2-karboksi-etyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;

3-[2-(1-sykloheksyyli-4-piperidyyli)-etyyli]-5-[4-(2-karboksi-etyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[3-(1-metyyli-4-piperidyyli)-propyyli]-5-[4-(2-karboksi-etyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[3-(1-syklopentyyli-4-piperidyyli)-propyll-5-[4-(2-karboksi-etyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[4-(1-tert-butyyli-4-piperidyyli)-butyyli]-5-[4-(2-karboksi-etyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[4-(1-syklopropyyli-4-piperidyyli)-butyyli]-5-[4-(2-karboksi-etyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[2-(1-metyyli-4-piperatsinyyli)-etyyli]-5-[4-(2-karboksi-etyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[2-(1-syklopropyyli-4-piperatsinyyli)-etyyli]-5-[4-(2-karboksi-etyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[3-(1-etyyli-4-piperatsinyyli)-propyyli]-5-[4-(2-karboksi-etyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[3-(1-isopropyyli-4-piperatsinyyli)-propyyli]-5-[4-(2-karboksi-etyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[4-(1-propyyli-4-piperatsinyyli)-butyyli]-5-[4-(2-karboksi-etyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[4-(1-sykloheksyyli-4-piperatsinyyli)-butyyli]-5-[4-(2-karboksi-etyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-(1-bentsyyli-4-piperidyyli)-5-[4-(2-karboksi-etyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-(1-bentsyyli-4-piperidyylimetyyli)-5-[4-(2-karboksi-etyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[2-(1-bentsyyli-4-piperidyyli)-etyyli]-5-[4-(2-karboksi-etyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[3-(1-bentsyyli-4-piperidyyli)-propyyli]-5-[4-(2-karboksi-etyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[4-(1-bentsyyli-4-piperidyyli)-butyyli]-5-[4-(2-karboksi-etyyli)-piperatsinol-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-(1-BOC-4-piperidyyli)-5-[4-(karboksi-metyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;

3-(1-bentsyyli-4-piperidyyli)-5-[4-(karboksi-metyyli)-piperatsinol-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-(1-N-BOC-amidino-4-piperidyyli)-5-[4-(karboksi-metyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-(1-bentsyyli-4-piperidyylimetyyli)-5-[4-(karboksi-metyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-(1-N-BOC-amidino-4-piperidyylimetyyli)-5-[4-(karboksi-metyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[2-(1-bentsyyli-4-piperidyyli)-etyyli]-5-[4-(karboksi-metyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[2-(1-N-BOC-amidino-4-piperidyyli)-etyyli]-5-[4-(karboksi-metyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[3-(1-bentsyyli-4-piperidyyli)-propyyli]-5-[4-(karboksi-metyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[3-(1-N-BOC-amidino-4-piperidyyli)-propyyli]-5-[4-(karboksi-metyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[4-(1-bentsyyli-4-piperidyyli)-butyyli]-5-[4-(karboksi-metyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[4-(1-N-BOC-amidino-4-piperidyyli)-butyyli]-5-[4-(karboksi-metyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[2-(1-bentsyyli-4-piperatsinyyli)-etyyli]-5-[4-(karboksi-metyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[2-(1-N-BOC-amidino-4-piperatsinyyli)-etyyli]-5-[4-(karboksi-metyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[3-(1-bentsyyli-4-piperatsinyyli)-propyyli]-5-[4-(karboksi-metyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[3-(1-N-BOC-amidino-4-piperatsinyyli)-propyyli]-5-[4-(karboksi-metyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[4-(1-bentsyyli-4-piperatsinyyli)-butyyli]-5-[4-(karboksi-metyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[4-(1-N-BOC-amidino-4-piperatsinyyli)-butyyli]-5-[4-(karboksi-metyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;

3-(1-metyyli-4-piperidyyli)-5-[4-(karboksi-metyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-(1-isopropyyli-4-piperidyyli)-5-[4-(karboksi-metyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-(1-tert-butyyli-4-piperidyylimetyyli)-5-[4-(karboksi-metyyli)-piperatsinol-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-(1-etyyli-4-piperidyylimetyyli)-5-[4-(karboksi-metyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[2-(1-isopropyyli-4-piperidyyli)-etyyli]-5-[4-(karboksi-metyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[2-(1-sykloheksyyli-4-piperidyyli)-etyyli]-5-[4-(karboksi-metyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[3-(1-metyyli-4-piperidyyli)-propyyli]-5-[4-(karboksi-metyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[3-(1-syklopentyyli-4-piperidyyli)-propyyli]-5-[4-(karboksi-metyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[4-(1-tert-butyyli-4-piperidyyli)-butyyli]-5-[4-(karboksi-metyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[4-(1-syklopropyyli-4-piperidyyli)-butyyli]-5-[4-(karboksi-metyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[2-(1-metyyli-4-piperatsinyyli)-etyyli]-5-[4-(karboksi-metyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[2-(1-syklopropyyli-4-piperatsinyyli)-etyyli]-5-[4-(karboksi-metyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[3-(1-etyyli-4-piperatsinyyli)-propyyli]-5-[4-(karboksi-metyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[3-(1-isopropyyli-4-piperatsinyyli)-propyyli]-5-[4-(karboksi-metyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[4-(1-propyyli-4-piperatsinyyli)-butyyli]-5-[4-(karboksi-metyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[4-(1-sykloheksyyli-4-piperatsinyyli)-butyyli]-5-[4-(karboksi-metyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-(1-bentsyyli-4-piperidyyli)-5-[4-(3-karboksi-propyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;

3-(1-N-BOC-amidino-4-piperidyyli)-5-[4-(3-karboksi-propyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-(1-bentsyyli-4-piperidyylimetyyli)-5-[4-(3-karboksi-propyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-(1-N-BOC-amidino-4-piperidyylimetyyli)-5-[4-(3-karboksi-propyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[2-(1-bentsyyli-4-piperidyyli)-etyyli]-5-[4-(3-karboksi-propyyli)piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[2-(1-N-BOC-amidino-4-piperidyyli)-etyyli]-5-[4-(3-karboksi-propyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[3-(1-bentsyyli-4-piperidyyli)-propyyli]-5-[4-(3-karboksi-propyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[3-(1-N-BOC-amidino-4-piperidyyli)-propyyli]-5-[4-(3-karboksi-propyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[4-(1-bentsyyli-4-piperidyyli)-butyyli]-5-[4-(3-karboksi-propyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[4-(1-N-BOC-amidino-4-piperidyyli)-butyyli]-5-[4-(3-karboksi-propyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[2-(1-bentsyyli-4-piperatsinyyli)-etyyli]-5-[4-(3-karboksi-propyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[2-(1-N-BOC-amidino-4-piperatsinyyli)-etyyli]-5-[4-(3-karboksi-propyyli)piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[3-(1-bentsyyli-4-piperatsinyyli)-propyyli]-5-[4-(3-karboksi-propyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[3-(1-N-BOC-amidino-4-piperatsinyyli)-propyyli]-5-[4-(3-karboksi-propyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[4-(1-bentsyyli-4-piperatsinyyli)-butyyli]-5-[4-(3-karboksi-propyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[4-(1-N-BOC-amidino-4-piperatsinyyli)-butyyli]-5-[4-(3-karboksi-propyyli)piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-(1-metyyli-4-piperidyyli)-5-[4-(3-karboksi-propyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;

3-(1-isopropyyli-4-piperidyyli)-5-[4-(3-karboksi-propyyli)-piperatsino]-metyylioksatsolidin-2-oni;
3-(1-tert-butyyli-4-piperidyylimetyyli)-5-[4-(3-karboksi-propyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-(1-etyyli-4-piperidyylimetyyli)-5-[4-(3-karboksi-propyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[2-(1-isopropyyli-4-piperidyyli)-etyyli]-5-[4-(3-karboksi-propyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[2-(1-sykloheksyyli-4-piperidyyli)-etyyli]-5-[4-(3-karboksi-propyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[3-(1-metyyli-4-piperidyyli)-propyyli]-5-[4-(3-karboksi-propyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[3-(1-syklopentyyli-4-piperidyyli)-propyyli]-5-[4-(3-karboksi-propyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[4-(1-tert-butyyli-4-piperidyyli)-butyyli]-5-[4-(3-karboksi-propyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[4-(1-syklopropyyli-4-piperidyyli)-butyyli]-5-[4-(3-karboksi-propyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[2-(1-metyyli-4-piperatsinyyli)-etyyli]-5-[4-(3-karboksi-propyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[2-(1-syklopropyyli-4-piperatsinyyli)-etyyli]-5-[4-(3-karboksi-propyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[3-(1-etyyli-4-piperatsinyyli)-propyyli]-5-[4-(3-karboksi-propyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[3-(1-isopropyyli-4-piperatsinyyli)-propyyli]-5-[4-(3-karboksi-propyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-on-,
3-[4-(1-propyyli-4-piperatsinyyli)-butyyli]-5-[4-(3-karboksi-propyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[4-(1-sykloheksyyli-4-piperatsinyyli)-butyyli]-5-[4-(3-karboksi-propyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;

3-(4-Piperidyyli)-5-[4-(2-karboksi-etyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni, sp. 217 - 218 °C;
3-(1-amidino-4-piperidyyli)-5-[4-(2-karboksi-etyyli)-piperatsino]-metyylioksatsolidin-2-oni, sp. > 300 °C;
3-(1-amidino-4-piperidyylimetyyli)-5-[4-(2-karboksi-etyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[2-(1-amidino-4-piperidyyli)-etyyli]-5-[4-(2-karboksi-etyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[3-(1-amidino-4-piperidyyli)-propyyli]-5-[4-(2-karboksi-etyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[4-(1-amidino-4-piperidyyli)-butyyli]-5-[4-(2-karboksi-etyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[2-(1-amidino-4-piperatsinyyli)-etyyli]-5-[4-(2-karboksi-etyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[3-(1-amidino-4-piperatsinyyli)-propyyli]-5-[4-(2-karboksi-etyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[4-(1-amidino-4-piperatsinyyli)-butyyli]-5-[4-(2-karboksi-etyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-(4-Piperidyyli)-5-[4-(karboksi-metyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-(1-amidino-4-piperidyyli)-5-[4-(karboksi-metyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-(1-amidino-4-piperidyylimetyyli)-5-[4-(karboksi-metyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[2-(1-amidino-4-piperidyyli)-etyyli]-5-[4-(karboksi-metyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[3-(1-amidino-4-piperidyyli)-propyyli]-5-[4-(karboksi-metyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[4-(1-amidino-4-piperidyyli)-butyyli]-5-[4-(karboksi-metyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[2-(1-amidino-4-piperatsinyyli)-etyyli]-5-[4-(karboksi-metyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[3-(1-amidino-4-piperatsinyyli)-propyyli]-5-[4-(karboksi-metyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;

3-[4-(1-amidino-4-piperatsinyyli)-butyyli]-5-[4-(karboksimetyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-(1-amidino-4-piperidyyli)-5-[4-(3-karboksi-propyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-(1-amidino-4-piperidyylimetyyli)-5-[4-(3-karboksi-propyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[2-(1-amidino-4-piperidyyli)-etyyli]-5-[4-(3-karboksi-propyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[3-(1-amidino-4-piperidyyli)-propyyli]-5-[4-(3-karboksi-propyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[4-(1-amidino-4-piperidyyli)-butyyli]-5-[4-(3-karboksi-propyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[2-(1-amidino-4-piperatsinyyli)-etyyli]-5-[4-(3-karboksi-propyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[3-(1-amidino-4-piperatsinyyli)-propyyli]-5-[4-(3-karboksi-propyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[4-(1-amidino-4-piperatsinyyli)-butyyli]-5-[4-(3-karboksi-propyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni.

Esimerkki 7

Liuokseen, jossa on 0,3 g 3-(1-amidino-4-piperidyyli)-5-[4-(2-karboksietyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-onia 20 ml:ssa THF:ää, lisätään 10 ml 20-%:ista NaOH-liuosta, ja sekoitetaan 24 tuntia huoneenlämpötilassa. Liuotin poistetaan, ja pakastekuivataan, jolloin saadaan3-(1-amidino-4-piperidyyli)-5-[4-(2-karboksi-etyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni-Na-suolaa.

Analogisesti saadaan

3-[2-(1-amidino-4-piperidyyli)-etyyli]-5-[4-(2-karboksi-etyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni-Na-suola;
3-[2-(1-bentsyyli-4-piperidyyli)-etyyli]-5-[4-(2-karboksi-etyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni-Na-suola;
3-[2-(1-amidino-4-piperatsinyyli)-etyyli]-5-[4-(2-karboksi-etyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni-Na-suola;

3-[3-(4-piperidyyli)-propyyli]-5-[4-(2-karboksi-etyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-on-Na-suola.

Esimerkki 8

1,13 g3-[2-(1-(5-okso-1,2,4-oksadiatsolin-3-yyli)-4-piperatsinyyli)-etyyli]-5-[4-(2-karboksi-etyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-onia [saatavissa esimerkin 1 mukaan saattamalla 3-piperatsino-propaanihappometyyliesteriä reagoimaan 3-[2-(1-(5-okso-1,2,4-oksadiatsolin-3-yyli)-4-piperatsinyyli)-etyyli]-5-metaanisulfonyylimetyyli-oksatsolidin-2-onin kanssa ja saippuoimalla tuotteen seuraavaksi] liuotetaan 50 ml:aan metanolia, ja hydrataan Raney-nikkelillä. Seuraavaksi reaktioseos suodatetaan, ja suodos konsentroiidaan tyhjössä. Saatu tuote käsitellään 20 ml:lla etyyliasetaattia lämmössä, annetaan jäähtyä, ja suodatetaan imupullolla, jolloin saadaan 3-[2-(1-amidino-4-piperatsinyyli)-etyyli]-5-[4-(2-karboksi-etyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-onia.

Analogisesti saadaan 5-okso-1,2,4-oksadiatsoliiniryhmän pelkistävällä lohkaisulla

3-[3-(1-(5-okso-1,2,4-oksadiatsolin-3-yyli)-4-piperatsinyyli)-propyyli]-5-[4-(2-karboksi-etyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-onista
3-[3-(1-amidino-4-piperatsinyyli)-propyyli]-5-[4-(2-karboksi-etyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;

3-[4-(1-(5-okso-1,2,4-oksadiatsolin-3-yyli)-4-piperatsinyyli)-butyyli]-5-[4-(2-karboksi-etyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-onista
3-[4-(1-amidino-4-piperatsinyyli)-butyyli]-5-[4-(2-karboksi-etyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;

3-[2-(1-(5-okso-1,2,4-oksadiatsolin-3-yyli)-4-piperatsinyyli)-etyyli]-5-[4-(karboksi-metyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-onista
3-[2-(1-amidino-4-piperatsinyyli)-etyyli]-5-[4-(karboksi-metyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;

3-[3-(1-(5-okso-1,2,4-oksadiatsolin-3-yyli)-4-piperatsinyyli)-propyyli]-5-[4-(karboksi-metyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-onista
3-[3-(1-amidino-4-piperatsinyyli)-propyyli]-5-[4-(karboksi-metyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[4-(1-(5-okso-1,2,4-oksadiatsolin-3-yyli)-4-piperatsinyyli)-butyyli]-5-[4-(karboksi-metyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-onista
3-[4-(1-amidino-4-piperatsinyyli)-butyyli]-5-[4-(karboksi-metyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[2-(1-(5-okso-1,2,4-oksadiatsolin-3-yyli)-4-piperatsinyyli)-etyyli]-5-[4-(3-karboksi-propyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-onista
3-[2-(1-amidino-4-piperatsinyyli)-etyyli]-5-[4-(3-karboksi-propyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[3-(1-(5-okso-1,2,4-oksadiatsolin-3-yyli)-4-piperatsinyyli)-propyyli]-5-[4-(3-karboksi-propyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-onista
3-[3-(1-amidino-4-piperatsinyyli)-propyyli]-5-[4-(3-karboksi-propyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[4-(1-(5-okso-1,2,4-oksadiatsolin-3-yyli)-4-piperatsinyyli)-butyyli]-5-[4-(3-karboksi-propyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-onista
3-[4-(1-amidino-4-piperatsinyyli)-butyyli]-5-[4-(3-karboksi-propyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni.

Esimerkki 9

Esimerkille 8 analogisesti saadaan 3-[2-(1-(5-okso-1,2,4-oksadiatsolin-3-yyli)-4-piperidyyli)-etyyli]-5-[4-(2-karboksi-etyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-onista [saatavissa esimerkin 1 mukaan saattamalla 3-(1-piperatsinyyli)-propaanihappometyyli-esterin reagoimaan 3-[2-(1-(5-okso-1,2,4-oksadiatsolin-3-yyli)-4-piperidyyli)-etyyli]-5-metaanisulfonyylimetyyli-oksatsolidin-2-onin kanssa ja saippuoimalla tuotteen seuraavaksi] lähtien katalyyttisellä hydrauksella 3-[2-(1-amidino-4-piperidyyli)-

etyyli]-5-[4-(2-karboksi-etyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni.

Analogisesti saadaan 5-okso-1,2,4-oksadiatsoliiniryhmän pelkistävällä lohkaisulla

3-[3-(1-(5-okso-1,2,4-oksadiatsolin-3-yyli)-4-piperidyyli)-propyyli]-5-[4-(2-karboksi-etyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-onista
3-[3-(1-amidino-4-piperidyyli)-propyyli]-5-[4-(2-karboksi-etyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;

3-[4-(1-(5-okso-1,2,4-oksadiatsolin-3-yyli)-4-piperidyyli)-butyyli]-5-[4-(2-karboksi-etyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-onista 3-[4-(1-amidino-4-piperidyyli)-butyyli]-5-[4-(2-karboksi-etyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;

3-[2-(1-(5-okso-1,2,4-oksadiatsolin-3-yyli)-4-piperidyyli)-etyyli]-5-[4-(karboksi-metyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-onista
3-[2-(1-amidino-4-piperidyyli)-etyyli]-5-[4-(karboksi-metyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;

3-[3-(1-(5-okso-1,2,4-oksadiatsolin-3-yyli)-4-piperidyyli)-propyyli]-5-[4-(karboksi-metyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-onista
3-[3-(1-amidino-4-piperidyyli)-propyyli]-5-[4-(karboksi-metyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;

3-[4-(1-(5-okso-1,2,4-oksadiatsolin-3-yyli)-4-piperidyyli)-butyyli]-5-[4-(karboksi-metyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-onista
3-[4-(1-amidino-4-piperidyyli)-butyyli]-5-[4-(karboksi-metyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;

3-[2-(1-(5-okso-1,2,4-oksadiatsolin-3-yyli)-4-piperidyyli)-etyyli]-5-[4-(3-karboksi-propyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-onista
3-[2-(1-amidino-4-piperidyyli)-etyyli]-5-[4-(3-karboksi-propyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;

3-[3-(1-(5-okso-1,2,4-oksadiatsolin-3-yyli)-4-piperidyyli)-propyyli]-5-[4-(3-karboksi-propyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-onista
3-[3-(1-amidino-4-piperidyyli)-propyyli]-5-[4-(3-karboksipropyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni;
3-[4-(1-(5-okso-1,2,4-oksadiatsolin-3-yyli)-4-piperidyyli)-butyyli]-5-[4-(3-karboksi-propyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-onista
3-[4-(1-amidino-4-piperidyyli)-butyyli]-5-[4-(3-karboksipropyyli)-piperatsino]-metyyli-oksatsolidin-2-oni.

Seuraavat esimerkit koskevat farmaseuttisia valmisteita:

Esimerkki A: Injektiolasit

Liuos, jossa on 100 g kaavan I mukaista lääkettä ja 5 g dinatriumvetyfosfaattia, säädetään 3 l:ssa kahdesti tislattua vettä 2 N suolahapolla pH-arvoon 6,5, steriilisuodatetaan, täytetään injektiolaseihin, lyofilisoidaan steriileissä olosuhteissa, ja suljetaan steriilisti. Kukin injektiolasi sisältää 5 mg lääkettä.

Esimerkki B: Peräpuikot

Sulatetaan seosta, jossa on 20 g kaavan I mukaista lääkettä 100 g:n kanssa soijalesitiiniä ja 1 400 g:n kanssa kaakaovoita, kaadetaan muotteihin ja annetaan jäähtyä. Kukin peräpuikko sisältää 20 mg lääkettä.

Esimerkki C: Liuos

Valmistetaan liuos, jossa on 1 g kaavan I mukaista lääkettä, 9,38 g $NaH_2PO_4 \cdot 2H_2O$:ta, 28,48 g $Na_2HPO_4 \cdot 12H_2O$:ta ja 0,1 g bentsalkoniumkloridia 940 ml:ssa kahdesti tislattua vettä. Säädetään pH-arvoon 6,8, täytetään 1 l:aan, ja steriloidaan säteilyttämällä. Tätä liuosta voidaan käyttää silmätippojen muodossa.

Esimerkki D: Salva

500 mg kaavan I mukaista lääkettä sekoitetaan aseptisissa oloissa 99,5 g:n kanssa vaseliinia.

Esimerkki E: Tabletit

Seosta, jossa on 1 kg kaavan I mukaista lääkettä, 4 kg laktoosia, 1,2 kg perunatärkkelystä, 0,2 kg talkkia ja 0,1 kg magnesiumstearaattia puristetaan tavallisella tavalla tableteiksi, siten, että kukin tabletti sisältää 10 mg lääkettä.

Esimerkki F: Rakeet

Puristetaan esimerkille E analogisesti tabletteja, jotka päällystetään seuraavaksi päällysteellä, jossa on sakkaroosia, perunatärkkelystä, talkkia, traganttikumia ja väriainetta.

Esimerkki G: Kapselit

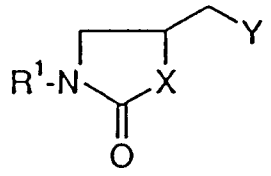
2 kg kaavan I mukaista lääkettä täytetään tavallisella tavalla kovakuorisiin gelatiinikapseleihin niin, että jokainen kapseli sisältää 20 mg lääkettä.

Esimerkki H: Ampullit

Liuos, jossa on 1 kg kaavan I mukaista lääkettä 60 l:ssa kahdesti tislattua vettä, steriilisuodatetaan, täytetään ampulleihin, lyofilisoidaan steriileissä olosuhteissa, ja täytetään steriilisti. Kukin ampulli sisältää 10 mg lääkettä.

Patenttivaatimukset

1. Kaavan (I) mukaiset yhdisteet

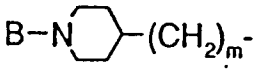
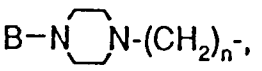


I

jossa

X on O, S, NH tai NA,

Y on R^2:lla substituoitu atsiridino-, atsetidino-, pyrrolidino-, piperidino-, heksahydroatsepino- tai piperatsinoryhmä,

R^1 on  tai ,

R^2 on $-C_rH_{2r}-COOR^3$,

R^3 on H, A tai Ar,

A on alkyyli, jossa on 1 - 6 C-atomia,

B on H, A, sykloalkyyli, jossa on 3 - 7 C-atomia, $Ar-C_kH_{2k}-$ tai amidino,

Ar on substituoimaton tai yhdellä tai kahdella ryhmällä A, Cl, Br, I, NO_2, CN, OA, OH, NH_2, NHA ja/tai NA_2 substituoitu fenyyli- tai bentsyyliryhmä,

k on 1, 2, 3 tai 4,

m ja r ovat kulloinkin toisistaan riippumatta 0, 1, 2, 3 tai 4, ja

n on 2, 3 tai 4,

ja niiden fysiologisesti hyväksyttävät suolat.

2. Patenttivaatimuksen 1 kaavan (I) mukaisten yhdisteiden enantiomeerit tai diastereomeerit.

3. Patenttivaatimuksen 1 kaavan (I) mukaiset yhdisteet, jossa vapaat amino- tai amidino-ryhmät on suojattu osaksi tai täysin tavanomaisilla aminosuojaryhmillä.

4.(a) 3-piperidino-4-yyli-5-[4-(2-karboksietyyli)-piperatsinometyyli]-oksatsolidin-2-oni;

(b) 3-(1-amidinopiperidin-4-yyli)-5-[4-(2-karboksietyyli)-piperatsinometyyli]-oksatsolidin-2-oni;

(c) 3-(1-bentsyylipiperidin-4-yyli)-5-[4-(2-metoksikarbonyylietyyli)-piperatsinometyyli]-oksatsolidin-2-oni;

(d) 3-(1-bentsyylipiperidin-4-yyli)-5-(2-bentsyylioksikarbonyylietyyli)piperatsinometyyli]-oksatsolidin-2-oni;

(e)3-(2-piperidin-4-yyli-etyyli)-5-[4-(3-karboksipropyyli)-piperatsinometyyli]-oksatsolidin-2-oni;

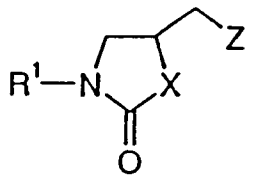
(f) 3-(1-amidinopiperidin-4-yyli-metyyli)-5-(4-karboksimetyyli)piperatsinometyyli]-oksatsolidin-2-oni;

(g) 3-[3-(1-amidinopiperatsin-4-yyli)-propyyli]-5-(4-karboksimetyyli-piperatsinometyyli)-oksatsolidin-2-oni, ja niiden fysiologisesti hyväksyttävät suolat.

5. Menetelmä patenttivaatimuksen 1 kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että

(a) vapautetaan kaavan (I) mukainen yhdiste sen funktionaalisesta johdannaisesta käsittelemällä solvolysoivalla tai hydrogenolysoivalla aineella, tai että

(b) kaavan (II) mukainen yhdiste



II,

jossa

R, ja X ovat patenttivaatimuksessa 1 ilmoitetut ja

Z on Cl, Br, I, OH tai reaktiokykyinen esteröity OH-ryhmä,

saatetaan reagoimaan kaavan (III) mukaisen yhdisteen kanssa

H-Y (III)

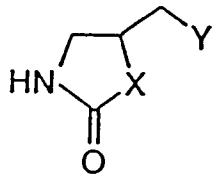
jossa
Y on edellä ilmoitettu,
tai että

(c) kaavan (IV) mukainen yhdiste

R^1-NH-CH_2-CH(XH)-CH_2-Y IV,

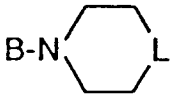
jossa
R^1, X ja Y ovat edellä ilmoitetut,
saatetaan reagoimaan hiilihapon reaktiokykyisen johdannaisen kanssa, tai että

(d) kaavan (V) mukainen yhdiste



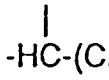
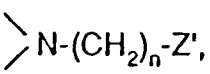
V,

jossa
X ja Y ovat edellä ilmoitetut, saatetaan reagoimaan kaavan (VI) mukaisen yhdisteen kanssa



VI,

jossa
B:llä on ilmoitettu merkitys ja

L on  tai ,

jolloin

Z' on Cl, Br, I, OA, OH tai reaktiokykyinen esteröity OH-ryhmä tai helposti nukleofiilisesti substituoitava poistuva ryhmä, tai että

(e) ryhmä(t) R' ja/tai Y muutetaan mu(u/i)ksi (ryhm(ä/i)ksi R' ja/tai Y, ja/tai että

(f) kaavan (I) mukainen yhdiste muutetaan hapolla tai emäksellä käsittelemällä joksikin suoloistaan.

6. Menetelmä farmaseuttisen valmisteen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että patenttivaatimuksen 1 kaavan (I) mukainen yhdiste ja/tai joku sen fysiologisesti hyväksyttävistä suoloista yhdessä ainakin yhden kiinteän, nestemäisen tai puolikiinteän väli- tai apuaineen kanssa saatetaan sopivaan antomuotoon.

7. Farmaseuttinen valmiste, t u n n e t t u siitä, että se sisältää ainakin yhtä patenttivaatimuksen 1 kaavan (I) mukaista yhdistettä, ja/tai jotain sen fysiologisesti hyväksyttävistä suoloista.

8. Patenttivaatimuksen 1 kaavan (I) mukaisen yhdisteen ja/tai jonkin sen fysiologisesti hyväksyttävistä suoloista käyttö lääkkeiden valmistukseen.

9. Patenttivaatimuksen 1 kaavan (I) mukaisen yhdisteen ja/tai jonkin sen fysiologisesti hyväksyttävistä suoloista käyttö sairauksia vastustettaessa.