

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 952458 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **952458**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -  
International patent classification  
**C07D405/14  
C07D211/58  
A61K 31/445**

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **15.11.1993**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **19.05.1995**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **19.05.1995**

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

(86) Kansainvälinen hakemus - **15.11.1993 PCT/EP1993/003206**  
Internationell ansökan - International  
application

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

20.11.1992 US 979013

(71) Hakija - Sökande - Applicant

**1 • Janssen Pharmaceutica N.V.**, Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, BELGIA, (BE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

**1 • Van Daele, Georges Henri Paul**, Turnhout, BELGIA, (BE)

**2 • Bosmans, Jean-Paul Rene Marie Andre**, Edegem, BELGIA, (BE)

**3 • Van Laerhoven, Willy Joannes Carolus**, Belgium, BELGIA, (BE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

**Kolster Oy Ab**, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

**Dimetylibentsofuraanien ja dimetylibentsopyraanien käyttö 5-HT<sub>3</sub>-anta gonisteina**

**Användning av dimetylbenzofuran och dimetylbenzopyran som 5-HT<sub>3</sub>-antagonister**

## Dimetyyllibentsofuraanien ja dimetyyllibentsopyraanien käyttö 5-HT<sub>3</sub>-antagonisteina

### Keksinnön tausta

5 EP-hakemusjulkaisu 0 389 037, julkaistu 26. syyskuuta 1990, kuvaa N-(3-hydroksi-4-piperidinyyli)(dihydrobentsofuraani, dihydro-2H-bentsopyraani tai dihydrobentso-

10 dioksiini)karboksiamidijohdannaisia ja EP-hakemusjulkaisu 0 445 862, julkaistu 11. syyskuuta 1991 kuvaa N-(4-piperidinyyli)(dihydrobentsofuraani tai dihydrobentso-2H-bentsopyraani)karboksiamidijohdannaisia. Molemmat hakemukset

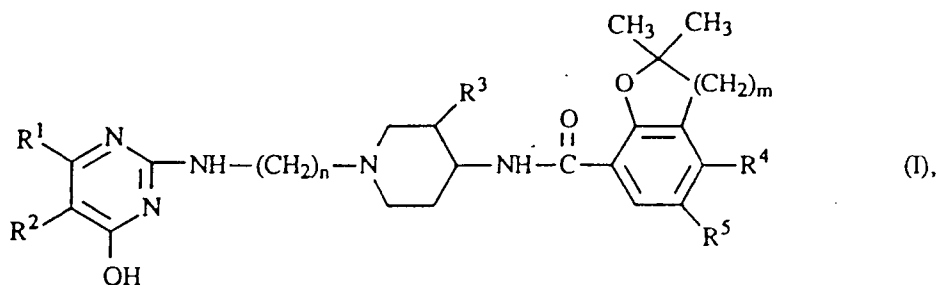
15 kuvaavat mainittujen yhdisteiden maha-suolialueen liikkuvuutta stimuloivia ominaisuuksia. Tämän keksinnön dimetyyli-dihydrobentsofuraani- ja dimetyyli-dihydro-2H-bentsopyraanijohdannaiset osoittavat 5-HT<sub>3</sub>-antagonismia.

### Keksinnön kuvaus

Tämän keksinnön kohteena on menetelmä lämminveristen eläinten, jotka kärsivät 5-HT<sub>3</sub>-välitteisistä sairauksista, kuten ahdistuksesta, psykooseista, masennuksesta,

20 skitsofreniasta, kognitiivisista häiriöistä, lääkkeiden väärinkäytöstä, migreenistä, oksentamisesta, ärtynyt suoli syndroomasta ja vastaavista sairauksista, jossa menetelmässä annetaan systeemisesti mainituille lämminverisille eläimille vaikuttava 5-HT<sub>3</sub> antagonisoiva määrä yhdistettä,

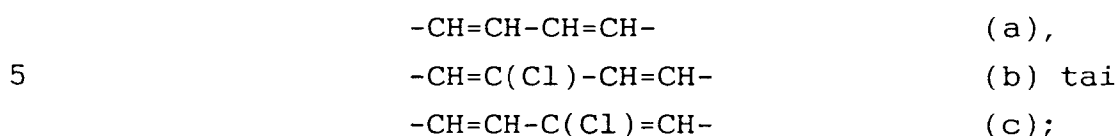
25 jolla on kaava



sen farmaseuttisesti hyväksyttävää happoadditiosuolamuotoa tai stereokemiallisesti isomeeristä muotoa, jossa kaavassa

35 R<sup>1</sup> ja R<sup>2</sup> ovat vety tai

$R^1$  ja  $R^2$  muodostavat yhdessä kaksiarvoisen radikaalin, jolla on kaava



$n$  on 2, 3 tai 4;

$R^3$  on vety tai metoksi;

10  $m$  on 1 tai 2;

$R^4$  on vety, amino tai  $\text{C}_{1-3}$ -alkyylikarbonyyliamino; ja

$R^5$  on vety tai halogeeni.

Tämän keksinnön kohteena on myös kaavan (I) yhdisteiden, niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen ja stereokemiallisten isomeeristen muotojen  
15 käyttö lääkkeiden valmistamiseksi 5-HT<sub>3</sub>-välitteisten sairauksien, kuten ahdistuksen, psykoosien, masennuksen, skitsofrenian, kognitiivisten häiriöiden, lääkkeiden väärinkäytön, migreenin, oksentamisen, ärtynyt suoli syndrooman ja vastaavien sairauksien hoitamiseksi.  
20

Edellä kuvatuissa määritelmissä ja tämän jälkeen termi halogeeni tarkoittaa fluoria, klooria, bromia ja jodia, edullisesti klooria;  $\text{C}_{1-4}$ -alkyyli tarkoittaa haarautunutta tai haarautumatonta ketjua, jossa on tyydyttyneitä  
25 hiilivetyradikaaleja, joissa on 1 - 4 hiiliatomia, kuten metyyli, etyyli, propyyli, 1-metyylietyyli, butyyli, 1-metyylipropyyli, 2-metyylipropyyli ja 1,1-dimetyylietyyli, edullisesti metyyli.  $\text{C}_{1-6}$ -alkyyli tarkoittaa  $\text{C}_{1-4}$ -alkyyliä ja sen korkeampia homologeja, kuten esimerkiksi pentyyliä ja  
30 heksyyliä.  $\text{C}_{1-3}$ -alkyylikarbonyyli tarkoittaa haarautunutta tai haarautumatonta asyyliiradikaalien ketjua, kuten metyylikarbonyyliä, etyylikarbonyyliä, propyylikarbonyyliä, edullisesti metyylikarbonyyliä.

Edellä käytetty termi farmaseuttisesti hyväksyttävä  
35 happoadditiosuola tarkoittaa ei-myrkyllisiä, terapeutti-

sesti vaikuttavia happoadditiosuolamuotoja, joita kaavan (I) yhdisteet voivat muodostaa. Kaavan (I) yhdisteet, joilla on emäksisiä ominaisuuksia, voidaan muuttaa vastaaviksi terapeuttisesti aktiivisiksi ei-myrkyllisiksi happoadditiosuolamuodoiksi käsittelemällä vapaata emäsmuotoa sopivalla määrällä tarkoituksenmukaista happoa seura-  
 5 ten tavallisia menetelmiä. Esimerkkejä tarkoituksenmukaisista hapoista ovat epäorgaaniset hapot, kuten esimerkiksi vetyhalidihappo, esim. vetykloridi-, vetybromidi- ja vas-  
 10 taavat hapot, rikkihappo, typpihappo, fosforihappo ja vas-  
 taavat; tai orgaaniset hapot, kuten esimerkiksi etikka-, propanoiini-, hydroksietikka-, 2-hydroksipropanoiini-, 2-  
 oksopropanoiini-, propaanidioiini-, butaanidioiini-, (Z)-  
 2-buteenidioiini-, (E)-2-buteenidioiini-, 2-hydroksibuta-  
 15 anidioiini-, 2,3-dihydroksibutaanidioiini-, 2-hydroksi-  
 1,2,3-propaanitrikarboksyyli-, sykloheksaanisulfamiini-,  
 2-hydroksibentsoe-, 4-amino-2-hydroksibentsoe- ja vastaa-  
 vat hapot. Termi farmaseuttisesti hyväksyttävät happoad-  
 ditiosuolat käsittävät solvaatit, joita kaavan (I) yhdis-  
 20 teet voivat muodostaa, kuten alkoholaatit ja erityisesti  
 hydraatit.

Kaavan (I) yhdisteet voivat esiintyä myös niiden tautomeerisinä muotoina. Mainittu muoto, vaikka sitä ei erityisesti ole esitetty edellä, on tarkoitettu kuuluvaksi  
 25 tämän keksinnön piiriin.

Tässä käytettynä termi stereokemialliset isomeeriset muodot tarkoittaa erilaisia isomeerisiä muotoja, joita kaavan (I) yhdisteet voivat olla. Jollei toisin mainita tai osoiteta, yhdisteiden kemiallinen määritelmä käsittää  
 30 kaikkien mahdollisten stereokemiallisten isomeerimuotojen seokset, jotka seokset sisältävät kaikki diastereomeerit ja/tai enantiomeerit. Kaikkien kaavan (I) yhdisteiden ste-  
 reokemiallisesti isomeeristen muotojen sekä puhtaana muo-  
 tona että seoksena toistensa kanssa, on tarkoitettu kuulu-  
 35 van tämän keksinnön piiriin.

Tämän jälkeen termi "enantiomeerisesti puhdas" koskee yhdisteitä, joiden enantiomeerinen ylimäärä on vähintään 94 % (ts. 97 % yhtä enantiomeeriä ja 3 %:n maksimi toista enantiomeeriä) aina 100 %:n ylimäärään saakka (ts. 5 100 % yhtä enantiomeeriä eikä lainkaan toista) erityisesti yhdisteitä, joiden enantiomeerinen ylimäärä on 96 % - 100 %, erityisemmin enantiomeeristä ylimäärää 98 % - 100 %. Termi "enantiomeerisesti rikastettu" viittaa yhdisteisiin, joiden enantiomeerinen ylimäärä on enemmän kuin 10 0 % - n. 94 %. Termit "diastereomeerisesti rikastettu ja "diastereomeerisesti puhdas" tämän jälkeen käytettynä tulisi ymmärtää samalla tavalla, mutta ottaen sitten huomioon kyseinen diastereomeerinen ylimäärä seoksessa.

Kiinnostavia yhdisteitä käytettäväksi 5-HT<sub>3</sub>-antagonisteina ovat ne kaavan (I) yhdisteet, joissa R<sup>5</sup> on halogeeni, edullisesti kloori.

Kiinnostavia yhdisteitä käytettäväksi 5-HT<sub>3</sub>-antagonisteina ovat myös ne kaavan (I) yhdisteet, joissa R<sup>4</sup> on vety tai amino.

20 Kiinnostavampia yhdisteitä käytettäväksi 5-HT<sub>3</sub>-antagonisteina ovat ne kaavan (I) yhdisteet, joissa

R<sup>1</sup> ja R<sup>2</sup> ovat vety;

n on 2 tai 3;

R<sup>3</sup> on metoksi ja sillä on cis-konfiguraatio;

25 m on 1;

R<sup>4</sup> on amino; ja

R<sup>5</sup> on halogeeni.

Erityisen kiinnostavia yhdisteitä käytettäväksi 5-HT<sub>3</sub>-antagonisteina ovat ne kaavan (I) kiinnostavat yhdisteet, joissa R<sup>3</sup> on metoksi, jolla on cis-konfiguraatio ja 30 jotka ovat vasemmalle kiertäviä.

Edullisia yhdisteitä ovat (-)-cis-4-amino-5-kloori-2,3-dihydro-N-[1-[3-[(3,4-dihydro-4-okso-2-pyrimidinyyli)-amino]propyyli]-3-metoksi-4-piperidinyyli]-2,2-dimetyyli-35 7-bentsofuraanikarboksiamidi ja (-)-cis-4-amino-5-kloori-

N-[1-[2-[(3,4-dihydro-4-okso-2-pyrimidinyyli)amino]etyyli]-2,3-dihydro-3-metoksi-4-piperidinyyli]-2,2-dimetyyli-7-bentsofuraanikarboksiamidi ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat.

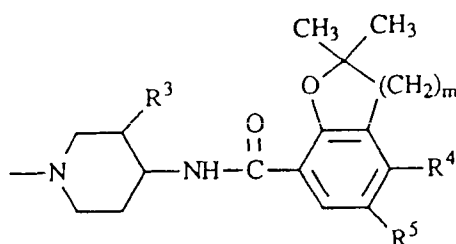
5 Kaavan (I) yhdisteet, joissa  $R^3$  on metoksi ja joilla on cis-konfiguraatio, on esitetty kaavalla (I-a). Tämän jälkeen välituotteet, joissa  $R^3$  on metoksi ja joissa on mahdollisesti cis-konfiguraatio, tullaan merkitsemään lisäämällä liite -a niiden numeroviitteeseen.

10 Tämän keksinnön lisäpiirteenä on tosiasia, että kaavan (I) yhdisteiden vasemmalle kiertävät enantiomeerit, joissa  $R^3$  on metoksi ja joilla on cis-konfiguraatio, ts. kaavan (I-a) yhdisteiden vasemmalle kiertävät enantiomeerit ovat uusia.

15 Kaavan (I) yhdisteet voidaan yleensä valmistaa alalla tunnetuilla menetelmillä, kuten EP-hakemusjulkaisussa 0 389 037 kuvatulla ja vaihtoehtoisilla menetelmillä, jotka ovat tunnettuja alalla. Joitakin kaavojen (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (IX), (X) ja (XIII) välituotteita  
20 on kuvattu EP-hakemusjulkaisuisissa 0 389 037, 0 445 862 ja 0 076 350. Joitakin menetelmiä kaavan (I) yhdisteiden, erityisesti kaavan (I-a) yhdisteiden ja uusien välituotteiden valmistamiseksi kuvataan seuraavassa.

25 Seuraavissa valmistusmenetelmissä reaktiotuotteet voidaan eristää reaktioseoksesta ja, mikäli tarpeen, lisäpuhdistaa alalla tunnettujen menetelmien avulla, kuten esimerkiksi uuttamalla, tislaamalla, kiteyttämällä, trituroimalla ja kromatografisesti.

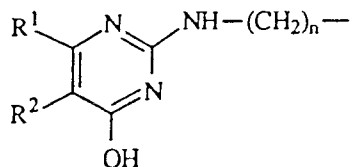
30 Kaavan (I) yhdisteiden ja niiden tiettyjen lähtöaineiden ja välituotteiden rakenteellisen esittämisen helpottamiseksi radikaali



35

esitetään tämän jälkeen symbolilla D ja radikaali

5

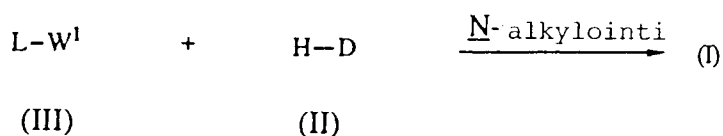


esitetään tämän jälkeen symbolilla L.

Kaavan (I) yhdisteet voidaan valmistaa N-alkyloimalla kaavan (II) piperidiini kaavan (III) välituot-

10

teella



15

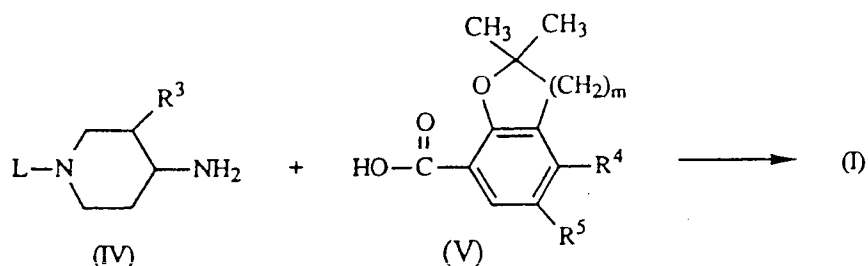
$\text{W}^1$ , kuten on kuvattu yhdisteen (III) reaktiossa yhdisteen (II) kanssa ja seuraavissa reaktiokaavioissa, on tarkoituksenmukainen jättävä ryhmä, kuten esimerkiksi halogeeni, esim. kloori, bromi tai jodi, tai sulfonyylioksi-

20

ryhmä, esim. metaanisulfonyylioksi, 4-metyyli-bentseenisulfonyylioksi ja vastaava jättävä ryhmä. Yhdisteen (II) N-alkylointireaktio yhdisteen (III) kanssa toteutetaan edullisesti alalla tunnetuilla alkylointimenetelmillä.

Kaavan (I) yhdisteet voidaan valmistaa myös N-asyloimalla kaavan (IV) amiini kaavan (V) karboksyylihapolla tai sen funktionaalisella johdannaisella, kuten asyylihalidilla, symmetrisellä tai sekahapooanhydridillä tai esterillä, edullisesti aktivoidulla esterillä seuraten alalla tunnettuja menetelmiä.

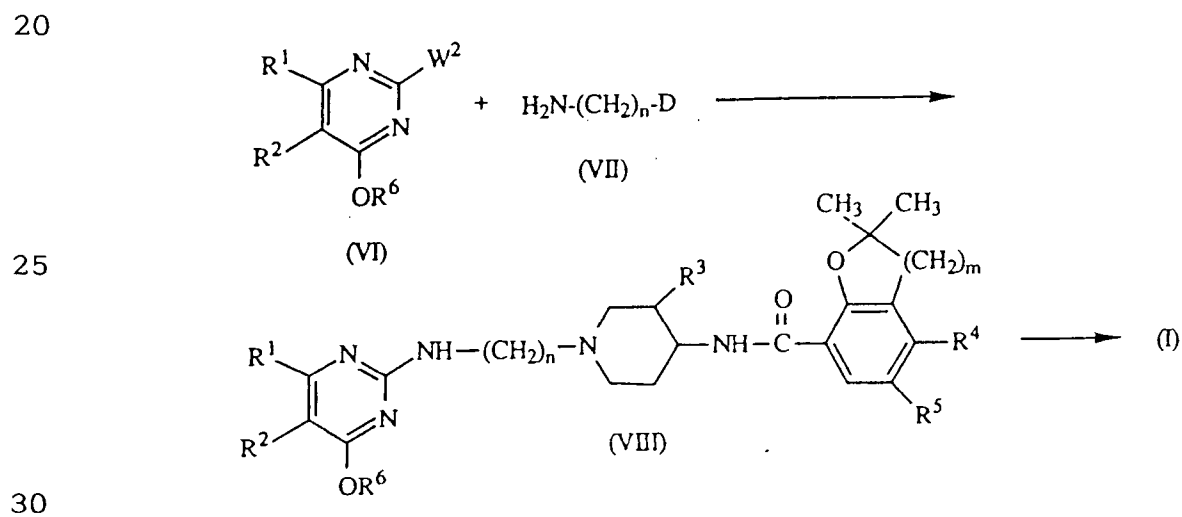
30



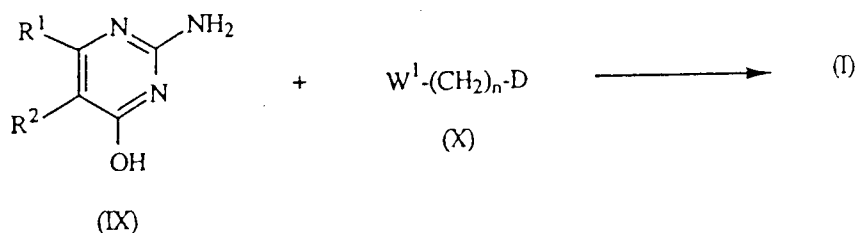
35

Voi olla tarkoituksenmukaista suojata amino- tai hydroksiryhmät reaktion aikana ei-toivottujen sivureaktioiden välttämiseksi. Sopivia suojaryhmiä ovat helposti poistettavissa olevat ryhmät, kuten C<sub>1-4</sub>-alkyylikarbonyyli, C<sub>1-4</sub>-alkyylioksikarbonyyli, fenyylimetyyli, tertiaarinen butyyli ja vastaavankaltaiset suojaryhmät.

Kaavan (I) yhdisteet voidaan valmistaa myös N-alkyloimalla kaavan (VII) välituote kaavan (VI) alkylointi-reagenssilla, jossa R<sup>6</sup> on vety tai C<sub>1-6</sub>-alkyyli ja W<sup>2</sup> on tarkoituksenmukainen jättävä ryhmä, kuten esimerkiksi halogeeni, esim. kloori, bromi tai jodi; sulfonyylioksiryhmä, esim. metaanisulfonyylioksi, 4-metyyllibentseenisulfonyylioksi; C<sub>1-6</sub>-alkyylioksi, esim. metoksi, etoksi; C<sub>1-6</sub>-alkyyliitio, esim. metyyliitio, etyyliitio. Kun R<sup>6</sup> on C<sub>1-6</sub>-alkyyli, muodostuu kaavan (VIII) välituote, joka voidaan tämän jälkeen muuttaa loppuyhdisteeksi lohkaisemalla suojaavat eetteriryhmät. Mainittu lohkaus voidaan toteuttaa käsittelemällä kaavan (VIII) välituotetta hapolla, kuten esimerkiksi vetyhalidihapolla, esim. vetykloridihapolla.



Kaavan (I) yhdisteet voidaan vaihtoehtoisesti valmistaa N-alkyloimalla kaavan (IX) 2-aminopyridiini kaavan (X) välituotteella.



5

Kaavan (VI) alkylointireaktiot kaavan (VII) kanssa ja kaavan (IX) alkylointireaktiot kaavan (X) kanssa voidaan toteuttaa alalla tunnettujen menetelmien mukaisesti, esim. sekoittamalla ja valinnaisesti kuumentamalla reagoivia aineita ilman liuotinta tai seoksessa inertin orgaanisen liuottimen, kuten esimerkiksi alkoholin, esim. 2-propanolin, butanolin, dipolaarisen aproottisen liuottimen, esim. asetonitriilin kanssa, valinnaisesti tarkoituksenmukaisen emäksen, esim. kaliumkarbonaatin läsnä ollessa.

15

Kaavan (I) yhdisteet voidaan myös muuttaa toisikseen seuraten alalla tunnettuja ryhmä-transformaatioreaktioita.

20

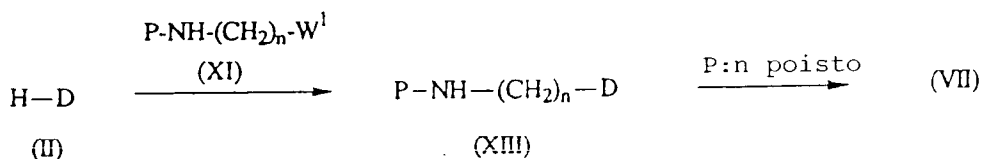
Aminoryhmät voidaan muuttaa  $\text{C}_{1-3}$ -alkyylikarbonyyliaminoksi alalla tunnetuilla N-asylointireaktioilla ja käänteisesti  $\text{C}_{1-3}$ -alkyylikarbonyyliaminoryhmät voidaan muuttaa aminoryhmiksi käyttäen alalla tunnettuja hydrolyysi-reaktioita.

25

Kaavan (I) yhdisteet, joissa  $\text{R}^5$  on vety, voidaan muuttaa vastaaviksi yhdisteiksi, joissa  $\text{R}^5$  on halogeeni, käyttäen alalla tunnettuja halogenointimenetelmiä.

30

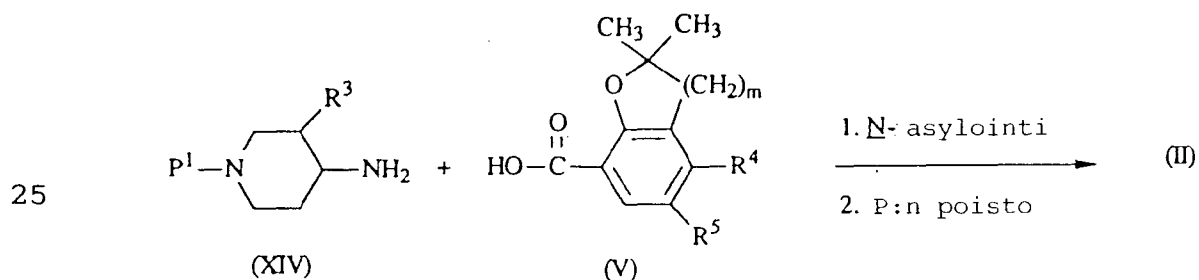
Kaavan (VII) välituotteet voidaan valmistaa N-alkyloimalla kaavan (II) välituote kaavan (XI) reagenssilla ja tämän jälkeen poistamalla suojaryhmä P näin saadusta välituotteesta (XIII) seuraten alalla tunnettuja menetelmiä.



35

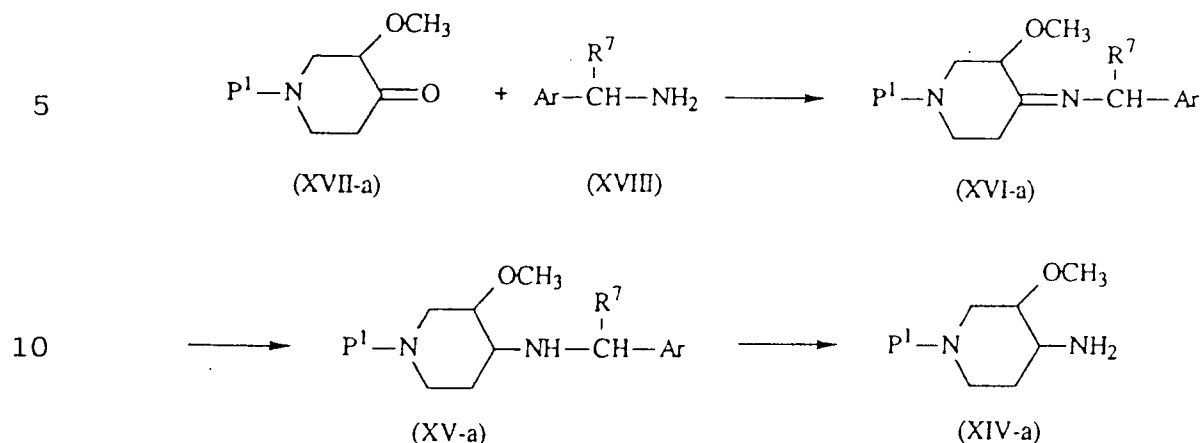
Kaavoissa (XI), (XII) ja muissa välituotteissa, jotka sisältävät ryhmän P seuraavissa kaavoissa, P on so-  
 piva suojaryhmä, joka on helposti poistettavissa esimer-  
 kiksi hydrogenolyysillä tai hydrolyysillä. Edullisia suo-  
 jaryhmiä ovat esimerkiksi C<sub>1-4</sub>-alkyylikarbonyyli, esim. me-  
 tyylikarbonyyli, etyylikarbonyyli; C<sub>1-4</sub>-alkoksikarbonyyli,  
 esim. etoksikarbonyyli, 1,1'-dimetyylietyylioksikarbonyy-  
 li; trihalogeenimetyylikarbonyyli, esim. trifluorimetyyli-  
 karbonyyli; difenyyylimetyyli; trifenyyylimetyyli tai aryy-  
 limetyyli, jossa aryyli on fenyyli, joka on valinnaisesti  
 substituoitu korkeintaan kahdella substituentilla valit-  
 tuna ryhmästä C<sub>1-4</sub>-alkyylioksi tai halogeeni.

Kaavan (II) välituotteet voidaan johtaa kaavan  
 (XIV) tarkoituksenmukaisesta substituoidusta piperidiinis-  
 tä kaavan (V) välituotehapolla tai sen funktionaalisella  
 johdannaisella seuraten alalla tunnettuja amidinmuodostus-  
 menetelmiä ja tämän jälkeen poistetaan suojaryhmä P<sup>1</sup> seu-  
 raten alalla tunnettuja menetelmiä P<sup>1</sup> on helposti poistet-  
 tava suojaryhmä ja sillä on sama merkitys kuin edellä ku-  
 vatulla ryhmällä P.



Kaavan (XIV) välituotteet, joissa R<sup>3</sup> on metoksi ja joilla on cis-konfiguraatio, ts. kaavan (XIV-a) 3-metoksi-  
 4-aminopiperidiinit voidaan saada esimerkiksi kaavan (XVI-  
 a) imiinin katalyyttisellä hydruuksella ja tämän jälkeen  
 muuttamalla kaavan (XV-a) sekundaarinen amiini 3-metoksi-  
 4-aminopiperidiineiksi, joilla on kaava (XIV-a) hydrogeno-  
 lyysillä. Kaavan (XVI-a) imiinit voidaan valmistaa seura-  
 ten alalla tunnettuja imiininmuodostusmenetelmiä lähtien

3-metoksi-4-okso-piperidiinistä, jolla on kaava (XVII-a) ja amiinista, jolla on kaava (XVIII).



Kaavojen (XVIII), (XVI-a) ja (XV-a) välituotteissa  $\text{R}^7$  on vety,  $\text{C}_{1-6}$ -alkyyli tai hydroksi- $\text{C}_{1-6}$ -alkyyli ja Ar on fenyyli, joka on valinnaisesti substituoitu halogeenilla,  $\text{C}_{1-6}$ -alkyyllillä,  $\text{C}_{1-6}$ -alkyylioksilla; tai naftyyli, joka on valinnaisesti substituoitu halogeenilla,  $\text{C}_{1-6}$ -alkyyllillä,  $\text{C}_{1-6}$ -alkyylioksilla.

Reaktiovaiheet lähtien kaavan (XVII-a) välituotteesta kaavan (XIV-a) välituotteeseen voidaan myös suorittaa yksi-reaktioastia menetelmällä.

Enantiomeerisesti rikastetut tai enantiomeerisesti puhtaat välituotteet, joilla on kaava (XV-a) ja (XIV-a) voidaan valmistaa jollakin seuraavista menetelmistä.

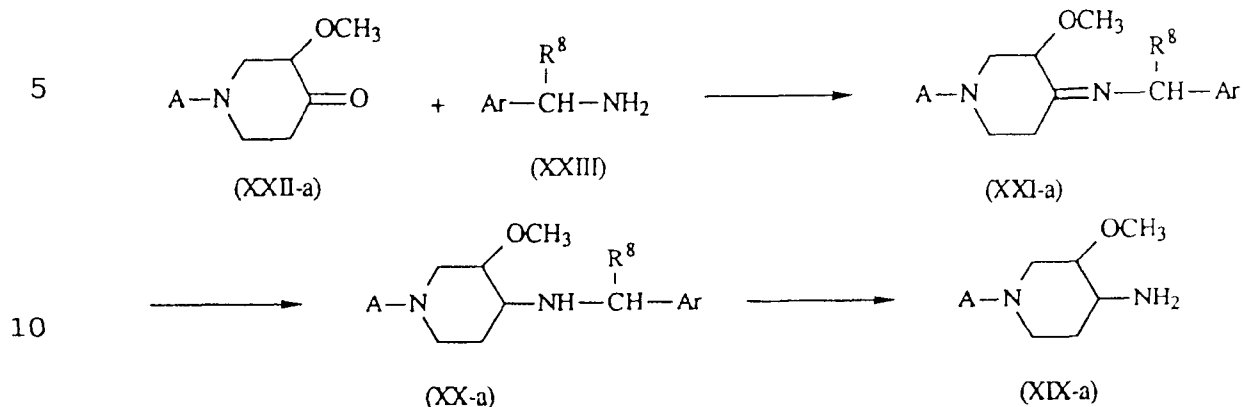
Lähtöaineena käytetty raseeminen 3-metoksi-4-okso-piperidiini, jolla on kaava (XVII-a), tai vastaava ketaali, kuten esimerkiksi di- $\text{C}_{1-6}$ -alkyyliketaali, esim. 4,4-di-etoksi-3-metoksipiperidiini voidaan erottaa enantiomeereikseen ja muuttaa edelleen enantiomeerisesti puhtaaksi kaavan (XIV-a) cis-3-metoksi-4-aminopiperidiiniksi, kuten tässä edellä on kuvattu. Mainittu erottaminen enantiomeereiksi voidaan toteuttaa esimerkiksi pylväskromatografiesti käyttäen kiraalista stationaarifaasia, esim. Chira-cell OD:tä.

Vaihtoehtoisesti kaavan (XVI-a) välituote imiini voidaan valmistaa käyttäen yhtä kaavan (XVIII) kiraalisen amiinin enantiomeereistä, joissa  $R^7$  on kuten tässä edellä on määritetty, mutta muu kuin vety, joilla mainituilla amiineilla on kaava (XVIII-b), esim. (-)-(R)- $\alpha$ -aminobentseenietanoli tai (+)-S- $\alpha$ -aminobentseenietanoli, jotka hydroauksen jälkeen antavat kaavan (XV-a) diastereomeerisiä amiineja, jotka voidaan sopivasti erottaa fysikaalisilla erotusmenetelmillä, kuten selektiivisellä kiteyttämällä tai kromatografisesti. Aryylimetyyli-ryhmän ( $Ar-CH(R^7)-$ ) hydrogenolyysi vastaavista kaavan (XV-a) diastereomeerisistä amiineista antaa vastaavat kaavan (XIV-a) enantiomeeriset 3-propoksi-4-aminopiperidiinit.

Vielä toinen tapa enantiomeerisesti puhtaiden 3-metoksi-4-aminopiperidiinien saamiseksi, joilla on kaava (XIV-a) havaittiin edeltävän reaktiosarjan optimoimisen yhteydessä. Kun raseeminen ketoni, kuten 3-metoksi-4-okso-piperidiini, jolla on kaava (XII-a) saatetaan reagoimaan enantiomeerisesti puhtaan kiraalisen amiinin kanssa, jolla on kaava (XVIII-b), esim. (-)-(S)- $\alpha$ -metyyllibentsyyliamiinin kanssa ja tämän jälkeen hydrataan näin muodostunut kaavan (XVI-a) imiini, voitaisiin olettaa, että kaavan (XV-a) diastereomeeristen amiinien suhde olisi n. 1:1. Kuitenkin on yllättäen havaittu, että edeltävän reaktiosarjan mainittu diastereomeerinen suhde poikkeaa huomattavasti suhteesta 1:1. Toisin sanoen, kaavan (XV-a) amiinit olivat diastereomeerisesti rikastettuja tai jopa diastereomeerisesti puhtaita. Täten tämän reaktiosarjan edetessä yksi diastereomeeri muutetaan toiseksi metoksiryhmän sisältävän stereokeskuksen inversiolla.

Täten uusi ja kekseliäs tapa saada uusia enantiomeerisesti rikastettuja tai enantiomeerisesti puhtaita 3-metoksi-4-aminopiperidiinejä, joilla on kaava (XIV-a), ja yleisemmin kaavan (XIX-a) välituotteita, keksittiin seura-

ten menetelmää, jota seuraavassa on kuvattu yksityiskoh-  
taiseemmin.



Kaavoissa (XIX-a), (XX-a), (XXI-a) ja (XXII-a) ra-  
dikaali A on vety,  $-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}_2$ ,  $-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}-\text{P}$ ,  $\text{P}^1$  tai L, jois-  
sa n, P,  $\text{P}^1$  ja L ovat kuten tässä edellä on määritetty.  
Raseeminen seos 3-metoksi-4-okso-piperidiiniä, jolla on  
kaava (XXII-a), voidaan saattaa reagoimaan kiraalisen  
amiinin yhden enantiomeerin kanssa, jolla on kaava  
(XXIII), jossa  $\text{R}^8$  on  $\text{C}_{1-6}$ -alkyyli tai hydroksi- $\text{C}_{1-6}$ -alkyyli,  
Ar on fenyyli, joka on valinnaisesti substituoitu halogee-  
nilla,  $\text{C}_{1-6}$ -alkyyllillä,  $\text{C}_{1-6}$ -alkyylioksilla; tai naftyyli,  
joka on valinnaisesti substituoitu halogeenilla,  $\text{C}_{1-6}$ -alkyy-  
lillä,  $\text{C}_{1-6}$ -alkyylioksilla; antamaan kaavan (XXI-a) välituo-  
te imiinin diastereomeerinen seos. Mainittu reaktio voi-  
daan toteuttaa käyttäen alalla tunnettuja imiini-muodos-  
tusmenetelmiä, kuten esimerkiksi reagoivien aineiden se-  
koittamista palautusjäähdytyslämpötilassa reaktioinertissä  
liuottimessa, kuten esimerkiksi aromaattisessa hiilivedys-  
sä, esim. metyylibentseenissä, käyttäen Dean-Stark lait-  
teistoa.

Kaavan (XXI-a) imiini voidaan eristää ja mikäli  
tarpeellista, puhdistaa esimerkiksi pylväskromatografi-  
sesti, tislaamalla tai kiteyttämällä. Tämän jälkeen imiini  
voidaan hydrata sekoittaen imiiniä vedyn ilmakehässä sopi-  
vassa liuottimessa, kuten esimerkiksi alkoholissa, esim.

metanolissa tai etanolissa; eetterissä, esim. tetrahydrofuraanissa tai 2,2'-oksibispropanissa; esterissä, esim. etyyliasetaatissa; aromaattisessa hiilivedyssä, esim. metyylibentseenissä; tarkoituksenmukaisten katalyyttien, esim. palladium/hiilen, platina/hiilen, rodium/hiilen ja vastaavien läsnä ollessa, antamaan diastereomeerisesti rikastettu tai diastereokemiallisesti puhdas amiini, jolla on kaava (XX-a).

Vaihtoehtoisesti kaavan (XX-a) välituote-imiiniä ei eristetä. Tässä tapauksessa 3-metoksi-4-okso-piperidiinin, jolla on kaava (XXII-a), raseeminen seos saatetaan reagoimaan kaavan (XXIII) kiraalisen amiinin yhden enantiomeerin kanssa hydrausolosuhteissa antamaan diastereomeerisesti rikastettuja tai diastereomeerisesti puhtaita kaavan (XX-a) välituoteamiineja. Mainittu reaktio toteutetaan analogisissa reaktio-olosuhteissa, kuten tässä edellä on kuvattu. Kuitenkin tässä tapauksessa reaktio toteutetaan edullisesti seoksessa hapon, kuten etikkahapon, oksaalihapon, kloorietikkahapon, 2-hydroksi-1,2,3-propaanitrikarboksyylihapon ja erityisesti (-)-[S-(R\*,R\*)]-2,3-dihydroksibutaanidioinihapon kanssa, erityisesti kun liuotin on alkoholi.

Kaavan (XXIII) amiineissa R<sup>8</sup> on sopivasti hydroksimetyyli, metyyli tai etyyli, erityisesti metyyli ja Ar on edullisesti substituoimaton fenyyli tai naftyyli, erityisesti fenyyli. Edullisia kaavan (XXIII) amiineja ovat  $\alpha$ -metyylibentsyyliamiinin enantiomeerit, ts. (-)-(S)- $\alpha$ -metyylibentsyyliamiini tai (+)-(R)- $\alpha$ -metyylibentsyyliamiini.

Joskus hydrausreaktion aikana voi muodostua pieni määrä trans-3-metoksi-4-aminojohdannaisista, joka voidaan poistaa kiteyttämällä tai kromatografisesti.

Edullinen tapa diastereomeerisesti rikastetun tai puhtaan kaavan (XX-a) amiinin valmistamiseksi on valmistaa ensin kaavan (XXI-a) imiini yhdellä enantiomeerillä  $\alpha$ -metyylibentsyyliamiinia ja tämän jälkeen kaavan (XXI-a)

amiini hydrataan sekoittamalla metyylibentseenissä vedyn ilmakehässä käyttäen rodiumkatalyyttiä.

Reagoivien aineiden ja reaktiotuotteiden tiettyjen funktionaalisten ryhmien lisähydrautumisen välttämiseksi voi olla edullista lisätä tarkoituksenmukaista katalyytti-  
 5 myrkkyä, esim. tiofeenia, kinoliinirikkiä ja vastaavia reaktioseokseen. Korkeammat paineet ja/tai lämpötilat voivat parantaa reaktionopeutta.

Saadulla kaavan (XX-a) välituotteella on diastereomeerinen suhde, joka poikkeaa paljon 1:1 suhteesta. Toisin sanoen kaavan (XX-a) välituote on diastereomeerisesti rikastettu tai diastereomeerisesti puhdas. Vastaavat diastereomeeriset muodot voidaan sitten, haluttaessa, erottaa edelleen käyttäen tavallisia fysikaalisia menetelmiä, kuten kromatografiaa tai jakokiteyttämistä, valinnaisesti  
 15 suolan muodostumisen jälkeen. Täten saadut kaavan (XX-a) diastereomeerisesti puhtaat amiinit voidaan sitten lisähydrata poistamalla kiraalinen apuryhmä  $\text{Ar-CH(R}^8\text{)-}$ , antamaan enantiomeerisesti puhtaita 3-metoksi-4-aminopiperidiinejä, joilla on kaava (XIX-a).  
 20

On huomattava, että metoksiryhmän sisältävän stereokeskuksen konfiguraatio määritettiin käytetystä enantiomeerisesti puhtaasta kaavan (XVIII) amiinin konfiguraatiosta. Täten mainitun stereokeskuksen jompikumpi konfiguraatio voidaan saada valitsemalla jompikumpi kaavan (XXII) amiinin enantiomeereistä. Lisäksi on huomattava, että käytetyn hapon valinta imiinin hydrauksen aikana voi myös vaikuttaa määrättyyn pisteeseen saakka kaavan (XIX-a) amiinien diastereomeeriseen suhteeseen. Katalyytin valinta  
 25 voi myös vaikuttaa tiettyyn pisteeseen saakka muodostuneen trans-4-amino-3-metoksijohdannaisen määrään.  
 30

Diastereomeerisesti rikastetut tai diastereomeerisesti puhtaat kaavan (XX-a) välituotteet ja enantiomeerisesti rikastetut tai enantiomeerisesti puhtaat kaavan  
 35 (XIX-a) välituotteet ja niiden farmaseuttisesti hyväksyt-

tävät happoadditiosuolat ovat uusia. Myös enantiomeerisesti rikastetut tai enantiomeerisesti puhtaat kaavojen (II-a), (IV-a), (VII-a), (X-a), XIII-a), (XIV-a) välituotteet ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat ovat myös uusia. Mainitut välituotteet voidaan valmistaa kuten tässä edellä on kuvattu lähtien enantiomeerisesti rikastetuista tai enantiomeerisesti puhtaista kaavan (XIV-a) välituotteista.

Tällä tavalla ja lähtien enantiomeerisesti rikastetuista tai enantiomeerisesti puhtaista tässä edellä kuvatuista välituotteista voidaan valmistaa uudella ja kekseliällä tavalla enantiomeerisesti rikastettuja tai enantiomeerisesti puhtaita kaavan (I-a) yhdisteitä, erityisesti kaavan (I-a) yhdisteiden vasemmalle kiertäviä enantiomeerejä.

On ilmeistä, että kaavojen (I), (I-a) yhdisteiden cis- ja trans-diastereomeeriset rasemaatit tai mitkä tahansa muut välituotteet voidaan myös resoloida optisiksi isomeereikseen, cis(+), cis(-), trans(+) ja trans(-) soveltamalla alalla tunnettuja menetelmiä. Diastereoisomeerit voidaan erottaa fysikaalisilla erotusmenetelmillä, kuten selektiivisellä kiteyttämällä ja kromatografisesti, esim. vastavirtaerottamalla ja enantiomeerit voidaan erottaa toisistaan niiden diastereomeeristen suolojen selektiivisellä kiteyttämällä enantiomeerisesti puhtailla hapoilla tai niiden enantiomeerisesti puhtailla johdannaisilla.

Kaavan (I) yhdisteet, niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat ja stereoisomeeriset muodot ovat 5-HT<sub>3</sub>-reseptoriantagonisteja, kuten on osoitettu sen tosiasian perusteella, että ne on havaittu aktiivisiksi esimerkiksi serotoniinillä herätetyn Bezold-Jarish kemiallisen refleksin antagonisoinnissa rotissa (Pharmacology and Toxicology, 70, Supp II, 17 - 22 (1992)). Tätä koetta kuvataan tämän jälkeen esimerkissä 10.

Kaavan (I) yhdisteet, erityisesti kaavan (I-a) yhdisteet ovat aktiivisia pitkiä ajanjaksoja. Lisäksi näillä kaavan (I) yhdisteillä, erityisesti kaavan (I-a) yhdisteillä on korkea sydän-verisuoniturvallisuusaste.

5           Ottaen huomioon näiden yhdisteiden 5-HT<sub>3</sub>-antagonisoiva aktiivisuus ne voidaan formuloida eri farmaseut-  
tisiksi valmistemuodoiksi antamistarkoituksia varten. Näi-  
den farmaseuttisten koostumusten valmistamiseksi vaikut-  
tava määrä tiettyä yhdistettä emäs- tai happoadditiosuola-  
10       muodossa vaikuttavana aineosana sekoitetaan hyvin farma-  
seuttisesti hyväksyttävän kantoaineen kanssa. Mainittu  
kantoaine voi olla monina muotoina riippuen halutusta an-  
tomuodosta. Nämä farmaseuttiset koostumukset ovat edul-  
lisesti yksikköannosmuodossa, joka sopii edullisesti oraa-  
15       lista, peräsuolensisäistä antomuotoa tai ruoansulatuskana-  
van ulkopuolista injeksiota varten. Esimerkiksi valmistet-  
taessa koostumuksia oraalista antomuotoa varten, voidaan  
käyttää mitä tahansa tavallista farmaseuttista väliainet-  
ta, kuten esimerkiksi vettä, glykoleja, öljyjä, alkoholeja  
20       ja vastaavia ja oraalisen nestemäisen valmisteen tapauk-  
sessa suspensioita, siirappeja, eliksiirejä ja liuoksia;  
tai kiinteitä kantoaineita, kuten tärkkelystä, sokeria,  
kaoliinia, voiteluaineita, sideaineita, desintegrointi-  
aineita ja vastaavia, jauheiden, pillereiden, kapseleiden  
25       ja tablettien tapauksessa. Johtuen niiden antamisen help-  
poudesta, tabletit ja kapselit ovat edullisin oraallinen  
yksikköannosmuoto, missä tapauksessa käytetään tietenkin  
farmaseuttisia kantoaineita. Ruoansulatuskanavan ulkopuo-  
lista käyttöä varten kantoaine sisältää tavallisesti ste-  
30       riiliä vettä, ainakin suurimman osan, vaikka muita aine-  
osia, esimerkiksi liukoisuuden helpottamiseksi voidaan  
lisätä. Injektoitavat liuokset voidaan valmistaa esimer-  
kiksi niin, että kantoaine sisältää suolaliuosta, glukoo-  
siliuosta tai suola- ja glukosiliuoksen seosta. Injektoi-  
35       tavat suspensiot voidaan myös valmistaa niin, että käyte-

tään tarkoituksenmukaisia nestemäisiä kantoaineita, suspendointiaineita ja vastaavia. Koostumuksissa, jotka ovat sopivia ihonalaista antomuotoa varten, kantoaine sisältää tavallisesti läpäisyä helpottavaa ainetta ja/tai sopivaa  
 5 kostutinta, valinnaisesti yhdessä minkä tahansa sopivan lisäaineen kanssa pieninä osuuksina, jotka lisäaineet eivät aiheuta haitallisia vaikutuksia iholle. Mainitut lisäaineet voivat helpottaa antamista iholle ja/tai ne voivat olla hyödyllisiä haluttujen koostumusten valmistuksessa.  
 10 Näitä koostumuksia voidaan antaa eri tavoilla, esim. laastarina, suoraan kohteeseen tai voiteena. Kaavan (I) yhdisteiden happoadditiosuolat, johtuen niiden suuremmasta vesiliukoisuudesta verrattuna vastaavaan emäsmuotoon, ovat sopivampia vesipitoisten koostumusten valmistuksessa.

15 On erityisen edullista formuloida edellä mainitut farmaseuttiset koostumukset yksikköannosmuotoon helpottamaan antamista yhtä suurina annoksina. Tässä käytettynä yksikköannosmuoto viittaa fysikaalisesti erillisiin yksiköihin, jotka sopivat yksikköannoksiksi, joista kukin yksikkö sisältää ennalta määritetyn määrän vaikuttavaa aineosaa, joka on laskettu saamaan aikaan halutun terapeuttisen vaikutuksen, yhdessä vaadittavan farmaseuttisen kantoaineen kanssa. Esimerkkejä tällaisista yksikköannosmuodoista ovat tabletit (mukaanlukien uurretut tai päällystetyt tabletit), kapselit, pillerit, jauhepakkaukset, injektoitavat liuokset tai suspensiot, teelusikalliset, ruokalusikalliset ja vastaavat ja näiden erilliset ryhmät.  
 20  
 25

Ottaen huomioon kaavan (I) yhdisteiden ja erityisesti uusien kaavan (I-a) yhdisteiden 5-HT<sub>3</sub>-antagonisoiva aktiivisuus ne ovat hyödyllisiä 5-HT<sub>3</sub>-välitteisten sairauksien, kuten ahdistuksen, psykoosin, masennuksen (Arzneim, Forsch. 42(1), 239 - 246 (1992)), skitsofrenian, kognitiivisten häiriöiden, esim. muistihäiriöiden (Arzneim. Forsch., 42(1), 246 - 249 (1992)), lääkkeiden  
 30  
 35 väärinkäytön, migreenin, oksentamisen, esim. sytotoksisis-

ta lääkkeistä ja säteilystä aiheutunut oksentaminen (Drugs 42(4), 551 - 568 (1991)), ärtyneen suolisyndroman, erityisesti ripuliin liittyvän, ja vastaavien sairauksien hoitamiseksi. Mainitussa menetelmässä annetaan systeemisesti  
 5 tehokas 5-HT<sub>3</sub>-antagonisoiva määrä kaavan (I) yhdistettä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää happoadditiosuolaa tai stereoisomeeristä muotoa lämminverisille eläimille.

Kaavan (I) yhdisteet ovat hyödyllisiä lääkkeiden valmistamiseksi 5-HT<sub>3</sub>-välitteisten sairauksien hoitamiseksi.  
 10 si. Kaavan (I-a) yhdisteet ovat hyödyllisiä lääkkeinä.

Yleisesti on arvioitu, että vaikuttava määrä olisi n. 0,001 - 50 mg/kg elopainoa, edullisesti n. 0,02 - 5 mg/kg elopainoa. Hoitomenetelmä voi käsittää myös vaikuttavan aineosan antamisen kaksi tai neljä kertaa päivässä.  
 15 sä.

#### Kokeellinen osa

##### A. Välituotteiden valmistus

##### Esimerkki 1

a) 3,4,4-trimetoksi-1-(fenyyylimetyyli)piperidiini  
 20 (0,676 mol) puhdistettiin pylväskromatografisesti silikaagelillä (eluentti: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 98/2). Puhtaat jakeet kerättiin ja liuotin haihdutettiin. Tämä jäännös (enantio-  
 meerien seos) erotettiin enantio-meereikseen pylväskromatografisesti Chiracell OD pylväässä (eluentti: heksaanit/2-  
 25 propanoli 98,5/1,5). Jae, joka vastaa ensimmäistä kromatografiapiikkiä, kerättiin ja liuotin haihdutettiin. Näyte puhdistettiin tislaamalla (kp. 0,5 mm Hg:ssä: 120 °C),  
 antamaan 56 g (-)-3,4,4-trimetoksi-1-(fenyyylimetyyli)piperidiiniä [ $\alpha$ ]<sub>20</sub><sup>D</sup> = -54,00° (c = 0,5 % metanolissa) (välituote 1).  
 30 te 1).

Jae, joka vastaa toista kromatografiapiikkiä, kerättiin ja liuotin haihdutettiin. Näyte puhdistettiin tislaamalla (kp. 0,5 mm Hg:ssä: 120 °C), antamaan 64 g (+)-  
 3,4,4-trimetoksi-1-(fenyyylimetyyli)piperidiiniä; [ $\alpha$ ]<sub>20</sub><sup>D</sup> =  
 35 49,60° (c = 0,5 % metanolissa) (välituote 2).

b) Seosta, jossa oli välituotetta (1) (0,21 mol) metanolissa (600 ml), hydrattiin 50 °C:ssa 10 %:isella palladium/hiilellä (3 g) katalyyttinä. H<sub>2</sub> talteenoton (1 ekv.) jälkeen katalyytti suodatettiin pois. Kalsiumoksidia (0,63 mol) lisättiin suodokseen. Reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa. Etyylikloroformiaattia (0,63 mol) lisättiin tipoittain. Reaktioseosta sekoitettiin kaksi tuntia 50 °C:ssa. Reaktioseosta sekoitettiin yön yli huoneenlämpötilassa. Liuotin haihdutettiin. Metyylibentseeniä lisättiin jäännökseen. Suspensio suodatettiin ja suodos haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin tislaamalla antamaan 32,6 g (63 %) (-)-etyyli-3,4,4-trimetoksi-1-piperidiinikarboksylaattia;  $[\alpha]_{20}^D = -39,40^\circ$  (c = 0,5 % metanolissa) (välituote 3).

c) Seosta, jossa oli välituotetta (3) (0,132 mol), 4-metyylibentseenisulfonihappoa (0,6 g) 2-propanonissa (180 ml) ja vettä (30 ml), sekoitettiin ja palautusjäähdytettiin 18 tuntia. Reaktioseos jäähdytettiin ja N,N-dietyylietaaniamiinia (0,6 ml) lisättiin. Liuotin haihdutettiin (lämpötila pidettiin < 40 °C:ssa). Jäännös liuotettiin CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:een. Tämä liuos pestiin kahdesti kyllästetyllä NaCl liuoksella. Orgaaninen kerros erotettiin, kuivattiin (MgSO<sub>4</sub>), suodatettiin ja liuotin haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin tislaamalla antamaan 19,2 g (-)-etyyli-3-metoksi-4-okso-1-piperidiini-karboksylaattia (72,3 %);  $[\alpha]_{20}^D = -44,40^\circ$  (c = 0,5 % metanolissa) (välituote 4).

d) Seosta, jossa oli välituotetta (4) (0,095 mol) ja bentseenimetaaniamiinia (0,11 mol) etanolissa (200 ml), hydrattiin 10-%:isella palladium/hiilellä (2 g) katalyyttinä 4-%:isen tiofeeniliuoksen 2,2'-oksibispropanissa (2 ml) läsnäollessa. Vedyn talteenoton jälkeen katalyytti suodatettiin pois ja suodos haihdutettiin. Jäännös liuotettiin metanoliin (250 ml) ja saatua seosta hydrattiin 50 °C:ssa 10-%:isella palladium/aktiivihiilellä (2 g) katalyyttinä. Vedyn talteenoton jälkeen (1 ekv.) katalyytti

suodatettiin pois ja suodos haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin tislaamalla (kp. 0,1 mm Hg: 85 °C) antamaan 13,4 g (70 %) etyyli(-)-cis-4-amino-3-metoksi-1-piperidiinikarboksylaattia;  $[\alpha]_{20}^D = -78,9^\circ$  (c = 1 % metanolissa) (välituote 5).

Samalla tavalla mutta lähtien välituotteesta (II) valmistettiin myös:

(+)-etyyli-cis-4-amino-3-metoksi-1-piperidiinikarboksylaatti;  $[\alpha]_{20}^D = -80,64^\circ$  (c = 0,6 % metanolissa) (välituote 6).

### Esimerkki 2

a) Seosta, jossa oli 3-metoksi-4-okso-1-piperidiinikarboksylaattia (0,5 mol), (-)-(S)- $\alpha$ -metyyllibentseenime-taaniamiinia (0,53 mol), 4-metyyllibentseenisulfonihappo monohydraattia (1,25 g) ja metyylibentseeniä (625 ml), sekoitettiin ja palautusjäähdytettiin Dean-Stark laitteis-tossa kolme tuntia. Reaktioseos haihdutettiin ja tislattiin antamaan 121 g (79,5 %) (-)-etyyli-[cis(S)]-3-metoksi-4-[(1-fenyylietyyli)imino]-1-piperidiinikarboksylaattia (välituote 7).

b) Seosta, jossa oli välituotetta (7) (0,4 mol) ja metyylibentseeniä (750 ml), hydrattiin huoneenlämpötilassa ja ilmakehän paineessa rodium/hiilellä (5 g) katalyyttinä. Vedyn talteenoton jälkeen (1 ekv.) katalyytti suodatettiin pois ja suodos haihdutettiin. Jäännös liuotettiin 4-metyyli-2-pentanoniin ja muutettiin 4-metyyllibentseenisulfonihapposuolaksi (1:1) 4-metyyllibentseenisulfonihappo • monohydraatilla (1 ekv.). Suola suodatettiin pois ja kuivat-tiin. Tämä jae toistokiteytettiin kahdesti seoksesta, jos-sa oli 2,2'-oksibispropaani/metanolia (250 ml/180 ml). Saostunut tuote suodatettiin pois ja kuivatettiin antamaan 61,7 g (32,5 %) (-)-etyyli[cis(S)]-3-metoksi-4-[(1-fenyylietyyli)amino]-1-piperidiinikarboksylaatti-4-metyyllibentseenisulfonaattia (1:1);  $[\alpha]_{20}^D = -62,16^\circ$  (c = 1-%:inen me-tanolissa) (välituote 8).

Samalla tavalla, mutta käyttäen (+)-(R)- $\alpha$ -metyyli-bentseenimetaaniamiinia, valmistettiin:

(+)-etyyli[cis(R)]-3-metoksi-4-[(1-fenyylietyyli)amino]-1-piperidiinikarboksylaatti-4-metyyllibentseenisulfonaatti  
 5 (1:1);  $[\alpha]_{20}^D = 62,79^\circ$  (c = 1-%:inen metanolissa) (välituote 9).

### Esimerkki 3

a) Seosta, jossa oli etyyli-3-metoksi-4-okso-1-piperidiinikarboksylaattia (0,2 mol), (-)-(S)- $\alpha$ -metyyllibentseenimetaaniamiinia (0,4 mol) ja (-)-[S-(R\*,R\*)]-2,3-dihyd-  
 10 roksibutaanidioiinihappoa (0,2 mol) metanolissa (500 ml), hydrattiin huoneenlämpötilassa ja ilmakehän paineessa 10-%:isella palladium/aktiivihiilellä (2 g) katalyyttinä 4-%:isen tiofeeniliuoksen 2,2'-oksibispropanissa (2 ml)  
 15 läsnä ollessa. Vedyn talteenoton jälkeen (1 ekv.) katalyytti suodatettiin pois ja suodos haihdutettiin. Jäännös jaettiin metyyllibentseenin ja H<sub>2</sub>O/NH<sub>4</sub>OH:n kesken. Orgaaninen kerros erotettiin, kuivattiin (MgSO<sub>4</sub>), suodatettiin ja liuotin haihdutettiin. Jäännös liuotettiin 4-metyyli-2-pentanoniin ja muutettiin 4-metyyllibentseenisulfonaatti-  
 20 haposuolaksi (1:1) 4-metyyllibentseenisulfonihappo · monohydraatilla (1 ekv.). Suola suodatettiin pois ja kuivatettiin. Jae toistokiteytettiin 2,2'-oksibispropani/CH<sub>3</sub>OH:sta (500 ml/100 ml). Seosta sekoitettiin 24 tuntia. Sakka suodatettiin pois ja kuivattiin (tyhjö; 50 °C) antamaan 32 g  
 25 (-)-etyyli[cis(S)]-3-metoksi-4-[(1-fenyylietyyli)amino]-1-piperidiinikarboksylaatti-4-metyyllibentseenisulfonaattia (1:1);  $[\alpha]_{20}^D = -61,6^\circ$  (c = 0,5-%:inen metanolissa) (välituote 8).

30 Samalla tavalla, mutta käyttäen (+)-(R)- $\alpha$ -metyyllibentseenimetaaniamiinia valmistettiin myös:  
 (+)-etyyli[cis,(R)]-3-metoksi-4-[(1-fenyylietyyli)amino]-1-piperidiinikarboksylaatti-4-metyyllibentseenisulfonaatti (1:1) (välituote 9).

b) Välituote (8) (0,067 mol) muutettiin vapaaksi emäkseksi vesipitoisella ammoniakilla. Tämä seos uutettiin metyylibentseenillä. Orgaaninen kerros erotettiin, kuivatettiin ( $\text{MgSO}_4$ ), suodatettiin ja liuotin haihdutettiin. Jäl-

5 jelle jäänyt vapaa emäs liuotettiin metanoliin (250 ml) ja hydrattiin huoneenlämpötilassa ja ilmakehän paineessa 10-%:isella palladium/aktiivihielellä (2 g) katalyyttinä. Vedyntalteenoton jälkeen (1 ekv.) katalyytti suodatettiin pois ja suodos haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin tisl-

10 laamalla (kiehumispiste 0,1 mm Hg: 85 °C) antamaan 9,9 g (79,2 %) etyyli(-)-cis-4-amino-3-metoksi-1-piperidiinikarboksylaattia (välituote 5).

Samalla tavalla mutta lähtien välituotteesta (9) valmistettiin myös:

15 (+)-etyyli-cis-4-amino-3-metoksi-1-piperidiinikarboksylaatti (välituote 6).

#### Esimerkki 4

a) Seosta, jossa oli 53,3 g etyyli-3-metoksi-4-okso-1-piperidiinikarboksylaattia (kuvattu EP-patentissa

20 76 350), 33 g (-)-(R)- $\alpha$ -aminobentseenietanolia ja 700 ml etanolia, palautusjäähdytettiin yön yli. Jäähdyttämisen jälkeen reaktioseos haihdutettiin ja jäännös tislattiin antamaan 59,1 g (92 %) etyyli-(R)-4-[(2-hydroksi-1-fenyylietyyli)imino]-3-metoksi-1-piperidiinikarboksylaattia;

25 kp. 180 °C (paine =  $3,75 \times 10^{-4}$  Pa) (välituote 10).

b) Liuosta, jossa oli 59,1 g välituotetta (10) 500 ml:ssa etanolia, hydrattiin normaalipaineessa ja huoneenlämpötilassa 2 g:n kanssa platina/hiilikatalyyttiä. Kun laskettu määrä vetyä oli kulunut katalyytti suodatet-

30 tiin pois ja suodos haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin  $\text{NH}_2$ -silikageelillä (eluentti  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /sykloheksaani/metanoli 60:40:0,5). Puhtaat jakeet kerättiin ja eluentti haihdutettiin antamaan 18 g (30 %) etyyli(-)-[4(R),cis]-4-[(2-hydroksi-1-fenyylietyyli)amino]-3-metoksi-1-piperidiini-

karboksylaattia jäännöksenä;  $[\alpha]_{20}^D = -96,70^\circ$  ( $c = 0,5$  % etanolissa) (välituote 11).

c) Liuosta, jossa oli 18 g välituotetta (11) 250 ml:ssa metanolia, hydrattiin normaali ilmakehässä ja huoneenlämpötilassa 2 g:lla 10-%:ista palladium/hiilikatalyyttiä. Kun laskettu määrä vetyä oli kulunut katalyytti suodatettiin pois ja suodos haihdutettiin. Jännös tislattiin antamaan 6,2 g (55 %) etyyli-(-)-cis-4-amino-3-metoksi-1-piperidiinikarboksylaattia (välituote 5).

#### Esimerkki 5

a) 4-amino-5-kloori-2,3-dihydro-2,2-dimetyyli-7-bentsofuraanikarboksyylihappoa (kuvattu julkaisussa EP-0 389 037) (0,05 mol) liuotettiin seokseen, jossa oli N,N-dietyylietaaniamiinia (7 ml) ja trikloorimetaania (250 ml). Etyylihiilikloridaattia (0,05 mol) lisättiin tipoit-  
tain  $< 10$  °C:ssa. Reaktioseosta sekoitettiin 30 minuuttia  $< 10$  °C:ssa. Seos lisättiin liuokseen, jossa oli välituotetta (5) (0,047 mol) trikloorimetaanissa (250 ml), sekoitettuna  $10$  °C:ssa. Reaktioseosta sekoitettiin 30 minuuttia huoneenlämpötilassa. Reaktioseos pestiin vedellä, 5-%:isella NaOH:lla ja jälleen vedellä. Orgaaninen kerros erotettiin, kuivattiin ( $MgSO_4$ ), suodatettiin ja liuotin haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografi-  
sesti silikageelillä (eluentti:  $CH_2Cl_2/CH_3OH$  98/2). Puhtaat jakeet kerättiin ja liuotin haihdutettiin antamaan 19 g (94 %) (+)-etyyli-cis-4-[(4-amino-5-kloori-2,3-dihydro-2,2-dimetyyli-7-bentsofuranyyli)karbonyyliamino]-3-metoksi-1-piperidiinikarboksylaattia (välituote 12).

b) Seosta, jossa oli välituotetta (12) (0,045 mol) ja kaliumhydroksidia (0,45 mol) 2-propanolissa (300 ml), sekoitettiin ja palautusjäähdytettiin 12 tuntia. Reaktioseos jäähdytettiin ja liuotin haihdutettiin. Vettä (100 ml) lisättiin jäännökseen. Liuotin haihdutettiin. Jäännös jaettiin dikloorimetaanin ja veden kesken. Orgaaninen kerros erotettiin, pestiin vedellä, kuivattiin

(MgSO<sub>4</sub>), suodatettiin ja liuotin haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografisesti silikageelillä (eluentti: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/(CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>3</sub>) 97/3). Puhtaat jakeet kerättiin ja liuotin haihdutettiin. Jäännös kuivattiin (tyhjö; 50 °C)  
 5 antamaan: 12,5 g (+)-cis-4-amino-5-kloori-2,3-dihydro-N-(3-metoksi-4-piperidinyyli)-2,2-dimetyyli-7-bentsofuraanikarboksiamidia (77,2 %);  $[\alpha]_{20}^{365} = 33,40^\circ$  (c = 0,5 % metanolissa) (välituote 13).

#### Esimerkki 6

10 a) Seosta, jossa oli välituotetta (13) (0,017 mol), etyyli-(2-kloorietyyli)karbamaattia (0,02 mol) ja N,N-dietyylietaaniamiinia (0,022 mol) N,N-dimetyyliformamidissa (150 ml), sekoitettiin 72 tuntia 70 °C:ssa. Reaktioseos jäähdytettiin ja liuotin haihdutettiin. Jäännös jaettiin  
 15 dikloorimetaanin ja veden kesken. Orgaaninen kerros erotettiin, kuivattiin (MgSO<sub>4</sub>), suodatettiin ja liuotin haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin silikageelillä lasisuo-  
 dattimessa (eluentti CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 97/3). Puhtaat jakeet kerättiin ja liuotin haihdutettiin antamaan: 5 g (+)-etyyli-  
 20 cis-[2-[4-[[[(4-amino-5-kloori-2,3-dihydro-2,2-dimetyyli-7-bentsofuranyyli)karbonyyli]amino]-3-metoksi-1-piperidinyyli]etyyli]karbamaattia (63 %);  $[\alpha]_{20}^D = 1,20^\circ$  (c = 0,5 % metanolissa) (välituote 14).

b) Seosta, jossa oli välituotetta (14) (0,0106 mol)  
 25 ja kaliumhydroksidia (0,106 mol) 2-propanolissa (45 ml), sekoitettiin ja palautusjäähdytettiin neljä tuntia. Seos jäähdytettiin. Liuotin haihdutettiin ja jäännöstä sekoi-  
 tettiin vedessä ja haihdutettiin uudestaan. Jäännös liuo-  
 tettiin dikloorimetaaniin ja tämä liuos pestiin pienellä  
 30 tilavuudella vettä, kuivattiin (MgSO<sub>4</sub>), suodatettiin ja liuotin haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin silikageelil-  
 lä lasisuo-  
 dattimessa (eluentti: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/(CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>3</sub>) 90/9/1). Puhtaat jakeet kerättiin ja liuotin haihdutettiin  
 antamaan 3,2 g (76 %) (-)-cis-4-amino-N-[1-(2-aminoetyy-  
 35 li)-3-metoksi-4-piperidinyyli]-5-kloori-2,3-dihydro-2,2-

dimetyyli-7-bentsofuraanikarboksiamidia;  $[\alpha]_{20}^D = -1,50^\circ$   
(c = 0,2 % metanolissa) (välituote 15).

#### Esimerkki 7

a) Seosta, jossa oli välituotetta (13) (0,023 mol)  
5 ja 2-propeeninitriiliä (0,028 mol) 2-propanolissa (150 ml), sekoitettiin ja palautusjäähdytettiin 16 tuntia. Reaktioseos jäähdytettiin ja liuotin haihdutettiin antamaan 8 g (85,5 %) (-)-cis-4-amino-5-kloori-N-[1-(2-syaanietyyli)-3-metoksi-4-piperidinyyli]-2,3-dihydro-2,2-dimetyyli-7-bentsofuraanikarboksiamidia;  $[\alpha]_{20}^D = -1,60^\circ$  (c =  
10 0,5 % metanolissa) (välituote 16).

b) Seosta, jossa oli välituotetta (16) (0,02 mol) metanolissa (250 ml) ja tetrahydrofuraanissa (100 ml), hydrattiin Raney nikkelillä (3 g) katalyyttinä. Vedyn talteenoton jälkeen (2 ekv.) katalyytti suodatettiin pois ja suodos haihdutettiin antamaan 7 g (85,2 %) (-)-cis-4-amino-N-[1-(3-aminopropyyli)-3-metoksi-4-piperidinyyli]-5-kloori-2,3-dihydro-2,2-dimetyyli-7-bentsofuraanikarboksiamidia (välituote 17).

#### 20 Esimerkki 8

a) Välituote (17) (0,769 mol) liuotettiin 1-butanoliiin (2 310 ml) (kuumennus 50 °C:seen vaadittiin). Kaliumkarbonaattia (1,538 mol) lisättiin 30 °C:ssa (heterogeeninen). 2-kloori-4-metoksi-pyrimidiiniä (0,960 mol) lisättiin  
25 ja reaktioseos kuumennettiin palautusjäähdytyslämpötilaan (104 °C). Reaktioseosta sekoitettiin ja palautusjäähdytettiin 11 tuntia. Seoksen annettiin jäähtyä 20 °C:seen. Vettä (769 ml) lisättiin ja seosta sekoitettiin 15 minuuttia. Kerrokset erotettiin. Orgaaninen kerros haihdutettiin  
30 (1,66 mm Hg; 60 °C) antamaan 458,9 g (92,1 %) (+)-cis-4-amino-5-kloori-2,3-dihydro-N-[3-metoksi-1-[3-[(4-metoksi-2-pyriidinyyli)amino]propyyli]-4-piperidinyyli]-2,2-dimetyyli-7-bentsofuraanikarboksiamidia (välituote 18).

b) Vetykloridihappoa 2-propanolissa (434 ml) lisättiin  
35 tiin tipoitain 15 minuutin aikana liuokseen, jossa oli

välituotetta (18) (0,769 mol) 4-metyyli-2-pentanonissa (3 845 ml), sekoitettiin 15 - 20 °C:ssa (jäähaudejäähdytys vaadittiin). reaktioseosta sekoitettiin yksi tunti 15 °C:ssa. Sakka suodatettiin pois, pestiin 4-metyyli-2-pentanonilla (769 ml) ja kuivattiin (tyhjö; 50 °C) antamaan 425,9 g (93,6 %) (+)-cis-4-amino-5-kloori-2,3-dihydro-N-[3-metoksi-1-[3-[(4-metoksi-2-pyrimidinyyli)amino]propyyli]-4-piperidinyyli]-2,2-dimetyyli-7-bentsofuraanikarboksiamidi dihydrokloridia (välituote 19).

## 10 B. Loppuyhdisteiden valmistus

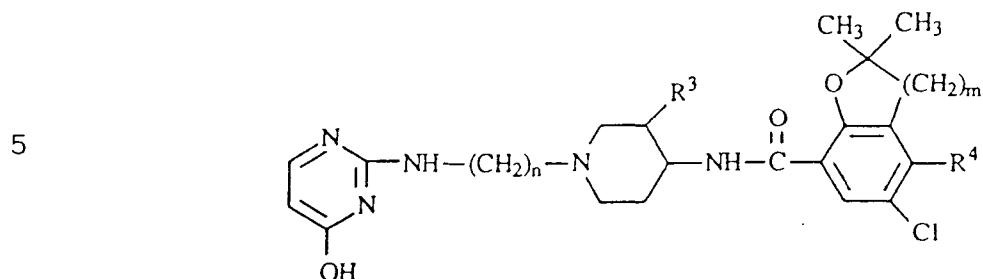
### Esimerkki 9

Seosta, jossa oli välituotetta (17) (0,017 mol) ja 2-metyyllitio-4-pyrimidinonia (0,022 mol) asetonitriilissä (300 ml), sekoitettiin ja palautusjäähdytettiin 16 tuntia. 15 Lisää 2-metyyllitio-4-pyrimidinonia (2 g) lisättiin ja reaktioseosta sekoitettiin ja palautusjäähdytettiin 16 tuntia. Reaktioseos jäähdytettiin. Liuotin haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin silikageelillä lasisuodattimessa (eluentti: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/(CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>3</sub>) 90/9/1). Puhtaat jakeet 20 kerättiin ja liuotin haihdutettiin. Jäännös trituroitiin 2,2'-oksibispropanissa. Kiinteä aine suodatettiin pois ja kuivattiin (tyhjö; huoneenlämpötila) antamaan 2,65 g (29,7 %) (-)-cis-4-amino-5-kloori-2,3-dihydro-N-[1-[3-[(3,4-dihydro-4-okso-2-pyrimidinyyli)amino]propyyli]-3-metoksi-4-piperidinyyli]-2,2-dimetyyli-7-bentsofuraanikarboksiamidia; sp. 164,3 °C;  $[\alpha]_{20}^D = -17,54^\circ$  (c = 1 % metanolissa) (yhdiste 1).

25

Samalla tavalla valmistettiin:

Taulukko 1



10

| Co. No. | $R^3$   | $R^4$  | $n$ | $m$ | Fysikaalinen tieto                                                               |
|---------|---------|--------|-----|-----|----------------------------------------------------------------------------------|
| 1       | $OCH_3$ | $NH_2$ | 3   | 1   | cis; sp. 164,3°C; $[\alpha]_{20}^D = -17,54^\circ$ (c = 1% (metanolissa))        |
| 2       | $OCH_3$ | $NH_2$ | 2   | 1   | cis; sp. 179,9°C, $[\alpha]_{20}^{365} = -156,45^\circ$ (c = 0,1% $CH_3OH$ :ssa) |
| 3       | $OCH_3$ | $NH_2$ | 3   | 1   | cis; sp. 164,3°C, $[\alpha]_{20}^D = 17,21^\circ$ (c = 1% $CH_3OH$ :ssa)         |
| 4       | $OCH_3$ | $NH_2$ | 2   | 1   | cis; $[\alpha]_{20}^{365} = 158,53^\circ$ (c = 0,1% $CH_3OH$ :ssa)               |
| 5       | $OCH_3$ | $NH_2$ | 3   | 1   | cis; 2,5 $H_2O$ / sp. 163,8°C                                                    |
| 6       | $OCH_3$ | $NH_2$ | 2   | 1   | cis; sp. 198,8°C                                                                 |
| 7       | H       | $NH_2$ | 2   | 1   | sp. 204,4°C                                                                      |
| 8       | H       | $NH_2$ | 3   | 1   | $H_2O$ / sp. 165,8°C                                                             |
| 9       | H       | $NH_2$ | 3   | 2   | sp. 221,1°C                                                                      |
| 10      | H       | H      | 2   | 1   | sp. 126,9°C                                                                      |
| 11      | H       | H      | 3   | 2   | sp. 106,1°C                                                                      |

15

20

25

## Esimerkki 10

Seosta, jossa oli 4,15 g 2-kloori-4-hydroksikiinat-soliinia, 4,57 g 4-amino-N-[1-(3-aminopropyli)-4-piperi-dinyyli]-5-kloori-2,3-dihydro-2,2-dimetyyli-7-bentsofuraa-nikarboksiamidia (kuvattu julkaisussa EP-0 445 862) ja 0,80 g kalsiumoksidia, sekoitettiin yksi tunti 140 °C:ssa. Reaktioseos liuotettiin seokseen, jossa oli dikloorimetaa-nia ja metanolia. Seos pestiin vedellä, kuivattiin, suo-

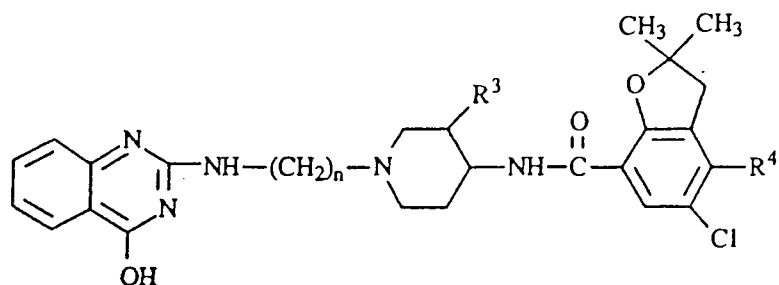
30

35

datettiin ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin kahdesti pylväskromatografisesti (silikageeli;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}(\text{NH}_3)$  90:10;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}(\text{NH}_3)$  88:12). Halutun jakeen eluentti haihdutettiin ja jäännöstä kiehutettiin 2,2'-oksibispropanissa. Tuote suodatettiin pois ja kuivattiin antamaan 3,2 g (50,8 %) 4-amino-5-kloori-2,3-dihydro-N-[1-[3-[(4-hydroksi-2-kinatsolinyyli)amino]propyyli]-4-piperidinyyli]-2,2-dimetyyli-7-bentsofuraanikarboksiamiinia; sp. 159,6 °C (yhdiste 12).

Samalla tavalla valmistettiin:

Taulukko 2



| Co. No. | R <sup>3</sup>   | R <sup>4</sup>         | n | Fysikaaliset tulokset                   |
|---------|------------------|------------------------|---|-----------------------------------------|
| 12      | H                | NH <sub>2</sub>        | 3 | sp. 159,6°C                             |
| 13      | H                | NH <sub>2</sub>        | 4 | sp. 152,3°C                             |
| 14      | H                | NH <sub>2</sub>        | 2 | sp. 160°C (haj.)                        |
| 15      | OCH <sub>3</sub> | NH <sub>2</sub>        | 3 | cis/ 1/2 H <sub>2</sub> O / sp. 185,6°C |
| 16      | OCH <sub>3</sub> | -NH-CO-CH <sub>3</sub> | 3 | cis; H <sub>2</sub> O/sp. 181,2°C       |
| 17      | OCH <sub>3</sub> | H                      | 3 | cis; sp. 140,5°C                        |
| 18      | OCH <sub>3</sub> | H                      | 2 | cis; sp. 150,0°C                        |
| 19      | H                | H                      | 2 | sp. 238,1°C                             |
| 20      | H                | H                      | 3 | sp. 131,1°C                             |

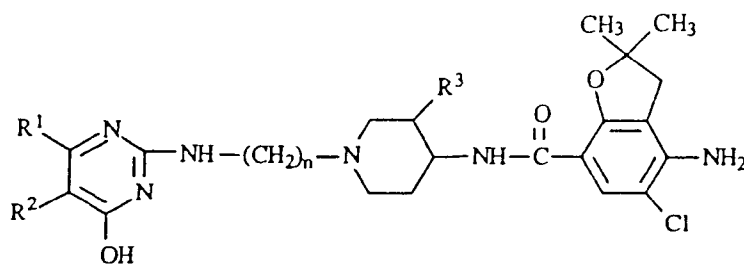
#### Esimerkki 11

Seosta, jossa oli 2,6 g 2,6-dikloori-4-kinatsolino-  
lia (kuvattu julkaisussa J. Med. Chem. 1968 sivu 130),  
3,7 g 4-amino-N-[1-(2-aminoetyyli)-4-piperidinyyli]-5-  
kloori-2,3-dihydro-2,2-dimetyyli-7-bentsofuraanikarboksi-

amidia (kuvattu julkaisussa EP 0 445 862), 0,8 g kalsium-  
 oksidia ja 5,64 g N,N-dimetyyliasetamidia, sekoitettiin  
 kolme tuntia 140 °C:ssa. Jäähdyttämisen jälkeen reaktio-  
 seos haihdutettiin ja jäännös otettiin talteen seokseen,  
 jossa oli dikloorimetaania ja metanolia. Seos pestiin ve-  
 dellä. Osittain saostunut tuote suodatettiin pois (ensim-  
 mäinen jae). Orgaaninen kerros dekantoitiin, kuivattiin,  
 suodatettiin ja haihdutettiin (toinen jae). Yhdistetyt  
 jakeet puhdistettiin kahdesti pylväskromatografisesti  
 (silikageeli; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH(NH<sub>3</sub>) 95:5; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 92:8).  
 Halutun jakeen eluentti haihdutettiin ja jäännös kiteytet-  
 tiin asetonitriilistä. Tuote suodatettiin pois 0 °C:ssa ja  
 kuivattiin tyhjiössä 60 °C:ssa antamaan 1 g (18,3 %) 4-ami-  
 no-5-kloori-N-[1-[2-[(6-kloori-4-hydroksi-2-kinatsolinyy-  
 li)amino]etyyli]-4-piperidinyyli]-2,3-dihydro-2,2-dimetyy-  
 li-7-bentsofuraanikarboksiamidia; sp. 206,6 °C (yhdiste  
 21).

Samalla tavalla valmistettiin:

**Taulukko 3**



| Co. No. | R <sup>1</sup> , R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup>   | n | Fysikaaliset tulokset                 |
|---------|---------------------------------|------------------|---|---------------------------------------|
| 21      | -CH=CH-C(Cl)=CH-                | H                | 2 | sp. 206,6°C                           |
| 22      | -CH=C(Cl)-CH=CH-                | H                | 2 | sp. 242,4°C                           |
| 23      | -CH=C(Cl)-CH=CH-                | OCH <sub>3</sub> | 3 | sp. 215,5°C; cis                      |
| 24      | -CH=CH-C(Cl)=CH-                | OCH <sub>3</sub> | 3 | 1/2 H <sub>2</sub> O/sp. 237,9°C; cis |

**Esimerkki 12**

Vettä (2 880 ml) lisättiin välituotteeseen (19) (0,72 mol), mikä aiheutti välituotteen (19) täydellisen liukenemisen. Vetykloridihappoa (193 ml) lisättiin tipoit-  
 5 tain. Reaktioseos kuumennettiin palautusjäähdytyslämpötilaan (95 °C). Reaktioseosta sekoitettiin palautusjäähdyttämällä 24 tuntia. Lisää vetykloridihappoa (128,6 ml) lisättiin palautusjäähdytyslämpötilassa. Reaktioseosta sekoitettiin ja palautusjäähdytettiin 2,5 tuntia. Kuumentaminen  
 10 lopetettiin. Dikloorimetaania (360 ml) lisättiin. Kerrokset erotettiin. Dikloorimetaania (1 080 ml) lisättiin vesipitoiseen faasiin. 20 - 25 °C:ssa kaksifaasinen seos tehtiin alkaliseksi ammoniumhydroksidilla (433 ml) (kunnes pH > 10; lisäys 30 minuutin aikana; ulkoinen jäähdytys  
 15 vaaditaan; seos oli homogeeninen alussa, saostuminen alkoi pH:ssa 6 - 7 ja liukeneminen korkeammassa pH:ssa). Kerrokset erotettiin. Vesipitoinen kerros uutettiin dikloorimeetaanilla (360 ml). Orgaaniset uutteet yhdistettiin, kuivatettiin, suodatettiin ja haihdutettiin (tyhjö; 40 °C).  
 20 Jäännös kuivatettiin (tyhjö; 40 °C) antamaan 321,2 g (88,3 %)(-)-cis-4-amino-5-kloori-N-[1-[3-[(3,4-dihydro-4-okso-2-pyrimidinyyli)amino]propyyli]-3-metoksi-4-piperidinyyli]-2,3-dihydro-2,2-dimetyyli-7-bentsofuraanikarboksiamidia (yhdiste 1).

**25 C. Farmakologinen esimerkki****Esimerkki 13****von Bezold-Jarish koe**

Urospuoliset rotat, joilla oli itsesyntyinen korkea verenpaine ( $\pm$  6 kk) nukutettiin sisäänhengittämällä eetteriä ja reisilaskimo ja valtimo katkaistiin ja kanyloitiin  
 30 polyetyleenikatetreilla. Lidokaiinia (20-%:ista) lisättiin haavaan kanyylin ympärille paikallisen puudutuksen aikaansaamiseksi.

Eläimet pidettiin Bollman häkeissä ja valtimokatetri yhdistettiin verenpaineilmaisijaan ja systolinen paine  
 35

todettiin. Kun eläimet olivat täysin hereillä annettiin  
 serotoniini kontrolli-injektio (0,04 mg/kg) reisilaskimon  
 katetrin kautta. Systolisen verenpaineen reaktio laskimon-  
 sisäiseen serotoniini injektioon käsittää tavallisesti  
 5 kolme vaihetta: 1) lyhyt ja jyrkkä aleneminen (von Bezold-  
 Jarish refleksi), 2) kohoaminen ja 3) kauan kestävä systo-  
 lisen verenpaineen alentuminen. Ensimmäisen jyrkän veren-  
 paineen alenemisen (von Bezold-Jarish refleksi) inhibitio  
 kuvaa 5-HT<sub>3</sub>-antagonismia. Jonkin aikaa serotoniini kontrol-  
 10 li- injektion jälkeen koeyhdiste injektioitiin vatsaonte-  
 lonsisäisesti. 30 minuutin kuluttua serotoniinia injektoi-  
 tiin taas laskimonsisäisesti ja ensimmäisen lyhyen ja jyr-  
 kän alenemisen läsnäolo tai poissaolo taltioitiin. Sama  
 menetelmä toistettiin 60 minuutin kuluttua. Yhdisteitä  
 15 testattiin eri annoksilla.

Alhaisin aktiivinen annos (LAD), joka on esitetty  
 taulukossa 4, voidaan määrittää annokseksi (mg/kg elopai-  
 noa), jossa vähintään puolet testatuista eläimistä osoitti  
 inhibitiota von Bezold-Jarish refleksiä kohtaan.

20

Taulukko 4

| Co. No. | LAD (mg/kg) |
|---------|-------------|
| 5       | 0,04        |
| 7       | 0,04        |
| 9       | 0,16        |
| 12      | 0,16        |
| 14      | 0,01        |
| 19      | 0,01        |
| 21      | 0,16        |
| 11      | 0,16        |
| 8       | 0,04        |
| 24      | 0,16        |
| 23      | 0,16        |
| 16      | 0,16        |
| 17      | 0,04        |
| 6       | 0,01        |
| 10      | 0,01        |
| 1       | 0,04        |
| 2       | 0,04        |

35

#### D. Koostumusesimerkit

Seuraavat valmistemuodot kuvaavat tavallisia farmaseuttisia koostumuksia yksikköannosmuodossa, joka sopii systeemistä tai paikallista antomuotoa varten lämminverisille eläimille tämän keksinnön mukaisesti.

"Vaikuttava aineosa" (A.I.) käytettynä näissä esimerkeissä kuvaa kaavan (I) yhdistettä, sen farmaseuttisesti hyväksyttävää happoadditiosuolaa ja stereokemiallista isomeeristä muotoa.

#### 10           **Esimerkki 14**

##### **Oraaliset liuokset**

9 g metyyli-4-hydroksibentsoaattia ja 1 g propyyli-4-hydroksibentsoaattia liuotettiin 4 l:aan kiehuvaa puhdistettua vettä. 3 l:aan tätä liuosta liuotettiin ensin 15 10 g 2,3-dihydroksibutaanidioiinihappoa ja tämän jälkeen 20 g A.I. Jälkimmäinen liuos yhdistettiin edeltävän liuoksen jäljellejääneeseen osaan ja 12 l 1,2,3-propaanitriolia ja 3 l sorbitolia 70-%:isena liuoksena lisättiin siihen. 40 g natriumsakkariinia liuotettiin 0,5 l:aan vettä ja 20 2 ml vadelma- ja 2 ml karviaismarjatiivistettä lisättiin. Jälkimmäinen liuos yhdistettiin edellisen kanssa, vettä lisättiin 20 l:n tilavuudeksi saaden täten aikaan oraallisen liuoksen, joka sisälsi 5 mg vaikuttavaa aineosaa/teelusikallinen (5 ml). Saatu liuos täytettiin sopiviin säiliöihin.

#### 25           **Esimerkki 15**

##### **Kapselit**

20 g vaikuttavaa aineosaa, 6 g natriumlauryylisulfaattia, 56 g tärkkelystä, 56 g laktoosia, 0,8 g kolloidista piidioksidia ja 1,2 g magnesiumstearaattia yhdistettiin ja sekoitettiin voimakkaasti. Tämän jälkeen saatu seos täytettiin tuhanteen sopivaan kovaan gelatiinikapseliin, joista kukin sisälsi 20 mg vaikuttavaa aineosaa.

**Esimerkki 16****Kalvopäällysteiset tabletit****Tabletin sisuksen valmistus**

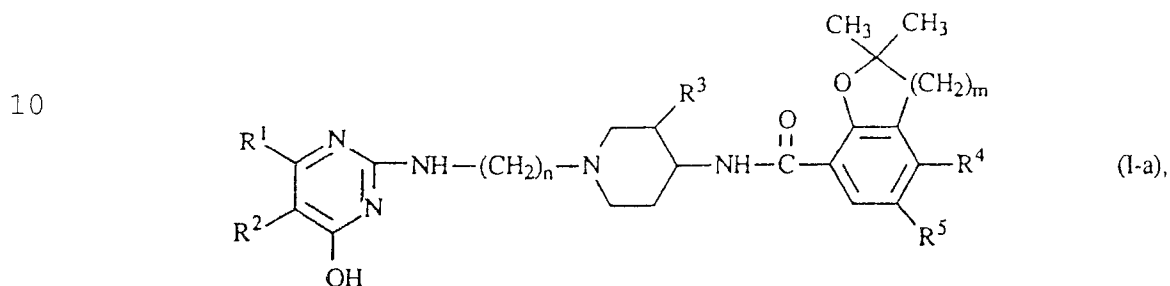
Seosta, jossa oli 100 g vaikuttavaa aineosaa, 570 g  
5 laktoosia ja 200 g tärkkelystä, sekoitettiin huolellisesti  
ja kostutettiin tämän jälkeen liuoksella, jossa oli 5 g  
natriumdodekyylisulfaattia ja 10 g polyvinyylipyrrolidonia  
n. 200 ml:ssa vettä. Märkä jauheseos seulottiin, kuivat-  
tiin ja seulottiin uudestaan. Sitten siihen lisättiin  
10 100 g hienokiteistä selluloosaa ja 15 g hydrattua kasviöl-  
jyä. Seosta sekoitettiin huolellisesti ja puristettiin  
tableteiksi antamaan 10,000 tablettia, joista kukin sisäl-  
si 10 mg vaikuttavaa aineosaa.

**Päällyste**

15 Liuokseen, jossa oli 10 g metyyliiselluloosaa 75  
ml:ssa denaturoitua etanolia, lisättiin liuos, jossa oli  
5 g etyyliiselluloosaa 150 ml:ssa dikloorimetaania. Sitten  
siihen lisättiin 75 ml dikloorimetaania ja 2,5 ml 1,2,3-  
propanitriolia. 10 g polyetyleeniglykolia sulatettiin ja  
20 liuotettiin 75 ml:aan dikloorimetaania. Jälkimmäinen liuos  
lisättiin edelliseen ja sitten siihen lisättiin 2,5 g mag-  
nesiumoktadekanoaattia, 5 g polyvinyylipyrrolidonia ja  
30 ml väkevöityä värisuspensiota ja koko seos homogenoi-  
tiin. Tablettien sisus päällystettiin näin saadulla seok-  
25 sella päällystelaitteistossa.

# Patenttivaatimukset

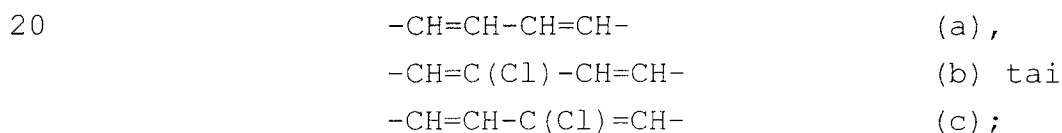
1. Menetelmä uusien, 5-HT<sub>3</sub>-antagonisteina käyttö-  
kelpoisten kaavan (I-a) mukaisten dimetyylibentsofuraanien  
5 ja dimetyylibentsopyraanien vasemmalle kiertävien enan-  
tiomeerien ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien  
happoadditiosuolojen valmistamiseksi,



15 jossa kaavassa

$R^1$  ja  $R^2$  tarkoittavat vetyä, tai

$R^1$  ja  $R^2$  muodostavat yhdessä kaksiarvoisen radi-  
kaalin, jolla on kaava



$n$  on 2 tai 3;

25  $R^3$  on metoksi ja sillä on cis-konfiguraatio;

$m$  on 1 tai 2;

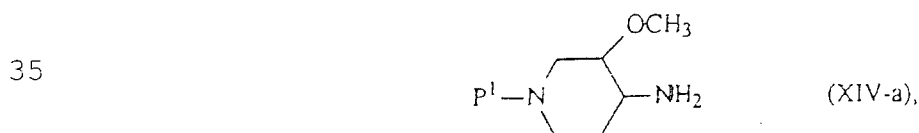
$R^4$  on vety, amino tai C<sub>1-3</sub>-alkyylikarbonyyliamino;

ja

$R^5$  on vety tai halogeeni,

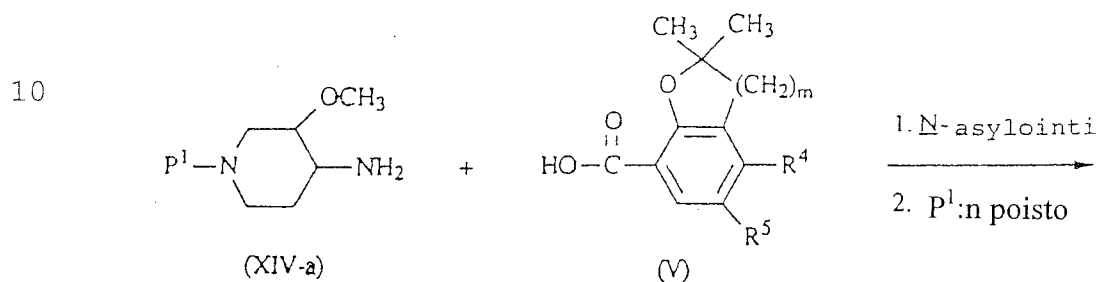
30 t u n n e t t u siitä, että

a) valmistetaan enantiomeerisesti rikastettu tai  
enantiomeerisesti puhdas välituote, jonka kaava on



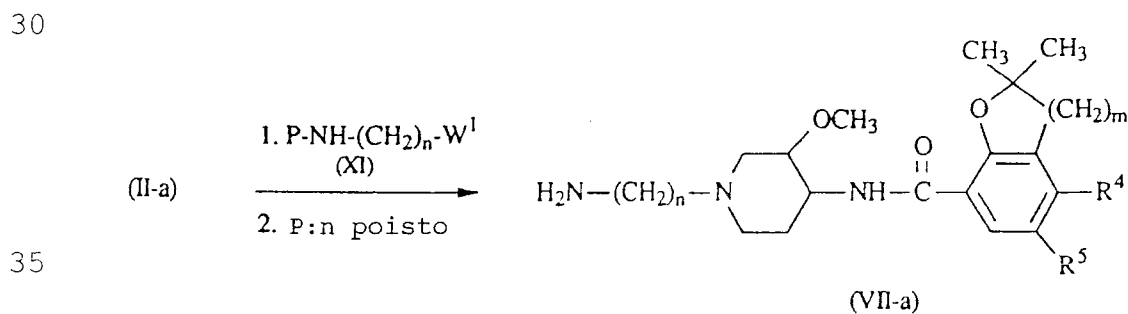
jossa  $P^1$  on helposti poistettavissa oleva suojaryhmä;

b) saatetaan kaavan (XIV-a) mukainen enantio-  
meerisesti rikastettu tai enantiomeerisesti puhdas väli-  
tuote reagoimaan kaavan (V) mukaisen hapon tai sen  
5 funktionaalisen johdannaisen kanssa, ja tämän jälkeen  
poistetaan suojaryhmä  $P^1$ , jolloin saadaan kaavan (II-a)  
mukainen enantiomeerisesti puhdas välituote,



jossa  $R^4$ ,  $R^5$  ja  $m$  tarkoittavat samaa kuin edellä;

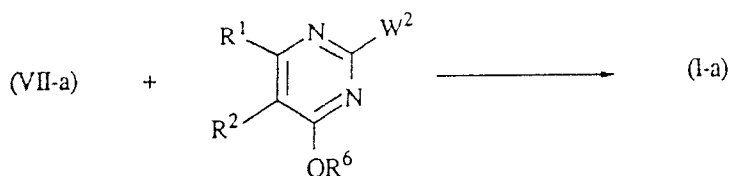
c) N-alkyloidaan kaavan (II-a) mukainen enantio-  
25 meerisesti rikastettu tai enantiomeerisesti puhdas väli-  
tuote kaavan (XI) mukaisella reagenssilla ja tämän jälkeen  
poistetaan ryhmä  $P$ , jolloin saadaan kaavan (VII-a) mukainen  
enantioomeerisesti rikastettu tai enantiomeerisesti puhdas  
välituote,



jolloin P on helposti poistettavissa oleva suojaryhmä,  $W^1$  on sopiva poistuva ryhmä, ja  $R^4$  ja  $R^5$  tarkoittavat samaa kuin edellä;

d) saatetaan kaavan (VII-a) mukainen enantio-  
 5 meerisesti rikastettu tai enantiomeerisesti puhdas väli-  
 tuote reagoimaan kaavan (VI) mukaisen reagenssin kanssa, ja  
 tarvittaessa lohkaistaan suojaava eetteriryhmä, jolloin  
 saadaan kaavan (I-a) mukainen enantiomeerisesti rikastettu  
 tai enantiomeerisesti puhdas yhdiste,

10



15

(VI)

jolloin  $R^1$  ja  $R^2$  tarkoittavat samaa kuin edellä,  $R^6$  on vety  
 tai  $C_{1-6}$ -alkyyli ja  $W^2$  on sopiva poistuva ryhmä;

ja, haluttaessa, puhdistetaan edelleen kaavan (I-a)  
 mukainen enantiomeerisesti rikastettu yhdiste, jolloin  
 20 saadaan kaavan (I-a) mukainen enantiomeerisesti puhdas  
 kaavan (I-a) mukainen yhdiste, ja haluttaessa, muutetaan  
 kaavan (I-a) mukainen yhdiste farmaseuttisesti hyväksyt-  
 täväksi happoadditiosuolaksi käsittelemällä hapolla; tai  
 muutetaan happoadditiosuola vapaaksi emäkseksi alkalilla.

25 2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,  
 t u n n e t t u siitä, että valmistetaan (-)-cis-4-amino-  
 5-kloori-2,3-dihydro-N-[1-[3-[(3,4-dihydro-4-okso-2-pyrim-  
 idinyyli)amino]propyyli]-3-metoksi-4-piperidinyyli]-2,2-  
 dimetyyli-7-bentsofuraanikarboksiamidi tai sen farmaseut-  
 30 tisesti hyväksyttävä happoadditiosuola.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,  
 t u n n e t t u siitä, että valmistetaan (-)-cis-4-amino-  
 5-kloori-N-[1-[2-[(3,4-dihydro-4-okso-2-pyrimidinyyli)-  
 amino]etyyli]-2,3-dihydro-3-metoksi-4-piperidinyyli]-2,2-  
 35 dimetyyli-7-bentsofuraanikarboksiamidi tai sen farmaseut-  
 tisesti hyväksyttävä happoadditiosuolamuoto.

