



(B) (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLAGGNINGSSKRIFT

82046

C (10) Patenti- ja rekisterihallitus
Patentti- ja rekisterihallitus
Patentti- ja rekisterihallitus

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

C 07D 417/12, 417/14, 413/12, 413/14,
498/04, 513/04

(21) Patenttihakemus - Patentansökning	854768
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	02.12.85
(24) Alkupäivä - Löpdag	02.12.85
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	04.06.86
(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	28.09.90
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
03.12.84 US 677412 P	

SUOMI-FINLAND
(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(71) Hakija - Sökande

1. Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, Beerse, Belgium, (BE)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Stokbroekx, Raymond Antoine, Rode Kruisstraat 13, Beerse, Belgium, (BE)
2. Luyckx, Marcel Gerebernus Maria, Eksterstraat 24, Geel, Belgium, (BE)
3. Janssens, Frans Eduard, Tinststraat 79, Bonheiden, Belgium, (BE)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Kolster Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

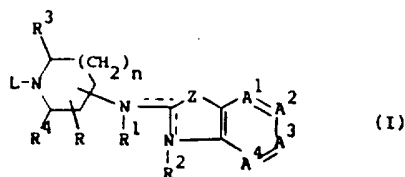
Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten bentsoksatsoli-, bentsotiatsoli- ja tiatsolopyridiiniamiinien valmistamiseksi
Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara bensoxazol-, bensotiazol- och tiazolopyridinaminer

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

FI A 791084 (C 07D 235/04), FI A 832521 (C 07D 401/14), DE A 2545645 (C 07D 417/12)

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

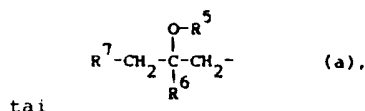
Keksintö koskee menetelmää bentsoksatsoli- ja bentsotiatsoli-
nijohtannaisten, joilla on kaava I



sekä niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen ja stereokemiallisesti isomeeristen muotojen valmistamiseksi, jossa kaavassa I

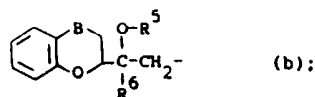
-A¹=A²-A³=A⁴- on
-CH=CH-CH=CH-
-N=CH-CH=CH-
-CH=N-CH=CH-
-CH=CH-N=CH- tai
-CH=CH-CH=N-

joissa yksi tai kaksi vetyatomia voi olla korvattu halogeenilla, alkyyylillä, hydroksilla, alkyylioksilla tai trifluorimetyylillä; Z on O tai S; n on 0 tai 1; R on vety, alkyyli, hydroksi tai alkyylioksi; R¹ tai R² on vety, alkyyli tai aralkyyli toisen näistä symboleista tarkoittaessa kaavassa katkoviivalla osoitettua mahdollista kaksoissidosta; R³ ja R⁴ ovat kumpikin vety tai ne muodostavat yhdessä ryhmän -CH₂-CH₂-; ja L on mahdollisesti substituoitu alkyyli, aralkenyyli, mahdollisesti substituoitu sykloalkyyli, ryhmä, jonka kaava on



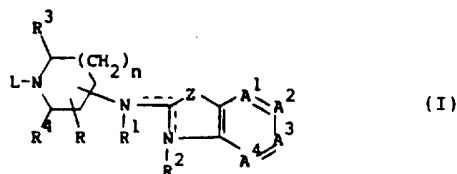
82046

tai

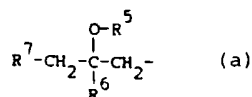


joissa R^5 on vety tai alkylylikarbonyyli; R^6 on vety tai alkyyli, R^7 on aryyli tai kaavan $\text{R}^8-\text{O}-$ tai $\text{R}^8-\text{S}-$ mukainen ryhmä ja B on $-\text{CH}_2-$ tai $-\text{O}-$; jolloin R^8 on vety, aryyli, 2,3-dihydro-1H-indenyyli, bentsodioksolyyli, (2,3-dihydro-1,4-bentsodioksin-2-yyli)metyyli, (2H-1-bentsopyran-2-yyli)metyyli tai alkenyylioksilla, alkylylikarbonyyliaminolla tai alkylylifenylylikarbonyyllillä substituoitu fenyyli, kuten patenttivaatimuksissa on täsmällisemmin määritelty. Näitä yhdisteitä voidaan käyttää anoksian hoidossa.

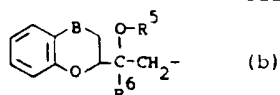
Uppfinningen avser ett förfarande för framställning av bensoxazol- och benstiazolaminderivat med formeln I



och av deras farmaceutiskt godtagbara syraadditionssalt och stereokemiskt isomera former, varvid i formeln I $-\text{A}^1=\text{A}^2-\text{A}^3=\text{A}^4-$ är $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$ eller $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-$, vari en eller två väteatomer kan vara ersatta med halogen, alkyl, hydroxi, alkyloxi eller trifluormetyl; Z är O eller S; n är 0 eller 1; R är väte, alkyl, hydroxi eller alkyloxi; R^1 eller R^2 är väte, alkyl eller aralkyl och den ena av dessa symboler betecknar den i formeln med den streckade linjen angivna, eventuella dubbelbindningen; R^3 och R^4 är vardera väte eller de bildar tillsammans gruppen $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$; och L är eventuellt substituerad alkyl, aralkenyl, eventuellt substituerad cykloalkyl, en grupp med formeln



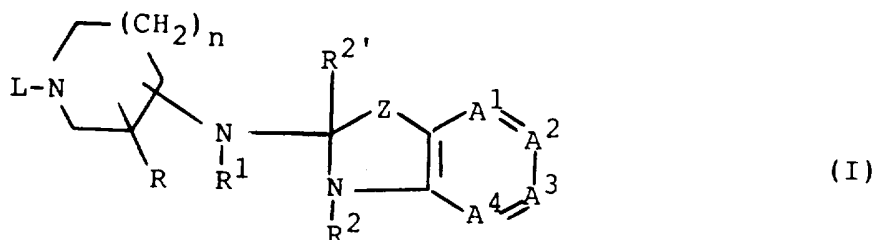
eller



vari R^5 är väte eller alkylkarbonyl; R^6 är väte eller alkyl, R^7 är aryl eller en grupp med formeln $\text{R}^8-\text{O}-$ eller $\text{R}^8-\text{S}-$, och B är $-\text{CH}_2-$ eller $-\text{O}-$; varvid R^8 är väte, aryl, 2,3-dihydro-1H-indenyl, bensedioxolyl, (2,3-dihydro-1,4-bensedioxin-2-yl)metyl, (2H-1-bensopyran-2-yl)metyl eller med alkenyloxi, alkyloxi, alkylkarbonylamino eller alkylfenylkarbonyl substituerad fenyl såsom närmare definierats i patentkraven. Dessa föreningar kan användas vid behandlingen av anoxi.

Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten bentsoksatsoli-, bentsotiatsoli- ja tiatsolopyridiiniamiinien valmistamiseksi

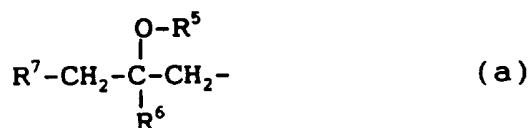
Keksintö koskee uusien terapeuttisesti käyttökelpoisten kaavan I mukaisten bentsoksatsoli-, bentsotiatsoli- ja tiatsolopyridiiniamiinien ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen ja stereokeemiallisten isomeerien valmistamista,



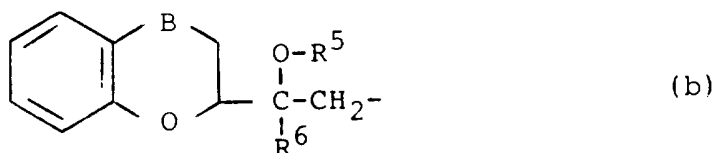
jossa kaavassa $-A^1=A^2-A^3=A^4-$ on bivalenttinen radikaali, jonka kaava on

- CH=CH-CH=CH- (a);
- N=CH-CH=CH- (b);
- CH=N-CH=CH- (c);
- CH=CH-N=CH- (d); tai
- CH=CH-CH=N- (e);

ja jossa yksi tai kaksi vetyatomia voi toisistaan riippumatta olla korvattu halogeenilla, metyyllillä, hydroksilla tai metoksilla, Z on O tai S, n on 0 tai 1, R on vety, metyyli, hydroksi tai metoksi, R¹ on vety, C₁-C₆-alkyyli tai fenyyylimetyyli, R² ja R^{2'} tarkoittavat vetyä tai ne muodostavat yhdessä sidoksen ja L on C₁-C₁₂-alkyyli, substituoitu C₁-C₆-alkyyli, aryyli-C₂-C₆-alkenylyli, C₃-C₆-sykloalkyyli, substituoitu C₃-C₆-sykloalkyyli tai radikaali, jonka kaava on

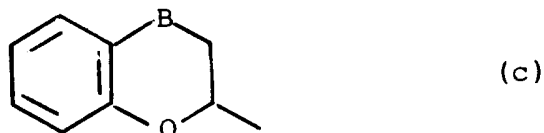


tai



10

jolloin R^5 on vety tai $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -alkyylikarbonyyli, R^6 on vety tai $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkyyli, R^7 on aryyli, $\text{R}^8\text{-O}$ tai $\text{R}^8\text{-S}$, B on $-\text{CH}_2-$ tai $-\text{O}-$ ja R^8 on vety, aryyli, 2,3-dihydro-1H-indenyyli, bentsodioksolyyli, (2,3-dihydro-1,4-bentsodioksin-2-yyli)metyyli, (2H-1-bentsopyran-2-yyli)metyyli tai fenyyli, joka on substituoitu $\text{C}_2\text{-C}_6$ -alkenyylioksilla, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkyylikarbonyyliaminolla tai $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkyylifenyyliekarbonyylillä, ja jolloin substituoitu $\text{C}_3\text{-C}_6$ -sykloalkyyli tarkoittaa $\text{C}_3\text{-C}_6$ -sykloalkyyliä, joka on substituoitu aryylioksilla, ja substituoitu $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkyyli tarkoittaa $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkyyliä, joka on substituoitu $\text{C}_3\text{-C}_6$ -sykloalkyyllillä, pyridinyyllillä, pyridinyylioksilla, aryyllillä, bentsimidatsolyyllillä, indolyyllillä, fenyyllillä substituoitulla isoksatsolyyllillä, 3-okso-1,2,4-triaatsolo[4,5-a]-pyridin-2(3H)-yyllillä, 25 ryhmällä ArY- , ryhmällä $\text{R}^9\text{O-}$ tai ryhmällä



30

jolloin mainittu Ar on aryyli, Y on O, S, NH, $-\text{CONH-}$, $-\text{CHCN}$, $-\text{CHOR}^{10}$ tai $-\text{SO}_2-$, R^9 on vety, aryyli- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkyyli, $\text{C}_3\text{-C}_6$ -sykloalkyyli, fenyyllillä substituoitu fenyyli tai $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkyylioksiekarbonyyllillä substituoitu fenyyli, R^{10} on 35

vety tai metyyli, ja jollon aryyli on fenyyli, joka voi olla substituoitu enintään kolmella substituentilla, jotka toisistaan riippumatta on valittu ryhmästä C_1-C_6 -alkyyli, C_1-C_4 -alkyylioksi, halogeeni, trifluorimetyyli, syano, C_1-C_6 -alkyylikarbonyyli, nitro, amino tai aminokarbonyyli.

US-patentissa nro 4 219 559 kuvataan N-heterosyklyyli-4-piperidiiniamiineja, joissa mainittu heterosyklyyli on bentseenin tai pyridiinin kanssa kondensoitu imidatsoli. Yhdisteet ovat käyttökelpoisia antihistamiinilääkeaineita.

Uudet kaavan I mukaiset yhdisteet, jotka sisältävät analogisen heterosyklyyliradikaalin, eroavat mainituista tunnetuista yhdisteistä siten, että mainittu heterosyklyyli on bentseenin tai pyridiinin kanssa kondensoitu oksatsoli tai tiatsoli. Nyt on yllättäen havaittu, että kaavan I mukaisilla yhdisteillä on antianoksiaominaisuuksia.

Kaavan I mukaisen yhdisteryhmän määrittelyssä termi "halogeeni" tarkoittaa fluoria, klooria, bromia ja jodia. Termillä " C_1-C_6 -alkyyli" tarkoitetaan suoria ja haarautuneita, tyydyttyneitä, 1-6 hiiliatomia sisältäviä hiilivetyradikaaleja, esim. metyyliä, etyyliä, 1-metyylietyyliä, 1,1-dimetyylietyyliä, propyyliä, butyyliä, pentyyliä, heksyyliä ja vastaavia. Termillä " C_1-C_{12} -alkyyli" tarkoitetaan suoria ja haarautuneita, tyydyttyneitä, 1-12 hiiliatomia sisältäviä hiilivetyradikaaleja. Termillä " C_2-C_6 -alkenyli" tarkoitetaan 2-6 hiiliatomia sisältäviä alkenyyliradikaaleja, esim. 2-propenyliä, 2-butenyyliä, 3-butenyyliä, 2-pentenyyliä ja vastaavia. Termillä " C_3-C_6 -sykloalkyyli" tarkoitetaan syklopropyyliä, syklobutyliä, syklopentyyliä tai sykloheksyyliä.

Edullisia kaavan I mukaisia yhdisteitä ovat ne, joissa L on aryyli- C_2-C_6 -alkenyli, C_1-C_6 -alkyyli, joka on substituoitu aryylioksilla, kaavaa (a) oleva radikaali tai kaavaa (b) oleva radikaali. Näistä yhdisteistä edullisia

ovat ne, joissa $-A^1=A^2-A^3=A^4$ on $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, n on kokonaisluku 1 ja $R^{2'}$ ja R^2 muodostavat sidoksen.

Edellä mainituista yhdisteistä edullisimpia ovat ne, joissa L on $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkyyli substituoituna aryylioksila, kaavaa (a) oleva radikaali, jossa R^5 ja R^6 ovat kumpikin vety ja R^7 on radikaali $R^8\text{-O-}$, jossa R^8 on aryyli, tai L on kaavaa (b) oleva radikaali, jossa B on O, ja R^5 ja R^6 ovat kumpikin veteytömi.

Erityisen edullisen ryhmän muodostavat ne yhdisteet, joissa R^1 on $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkyyli ja aryyli on halogeenifenyli.

Edullisin yhdiste on 4-[(2-bentsotiatsolyyli)metyyliamino]- α -[(4-fluorifenoksi)metyyli]-1-piperidiini-etanoli tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä happoadditiosuola.

Kaavan (I) mukaisia yhdisteitä ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä happoadditiosuoloja ja stereokemiallisia isomeerejä voidaan valmistaa siten, että

a) piperidiinijohdannainen, jonka kaava on

20

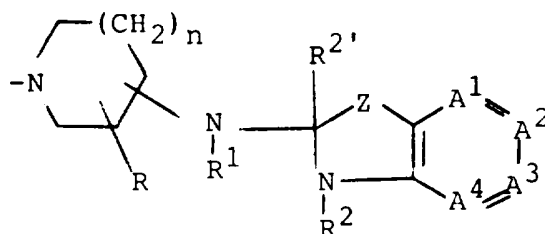
H-D

(III)

jossa D on ryhmä, jonka kaava on

25

30



N-alkyloidaan reagenssilla, jonka kaava on

35

L-W

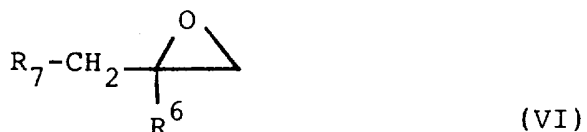
(II)

5 b) kaavan III mukainen piperidiinijohdannainen N-alkyloidaan pelkistävästi karbonyyliyhdisteellä, jonka kaava on

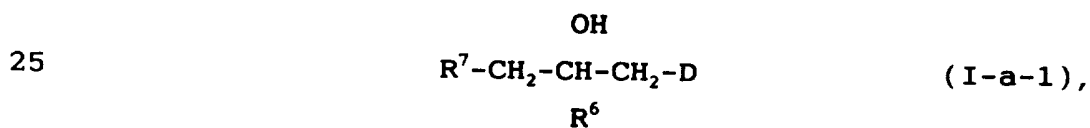
$$L' = C = 0 \quad (IV)$$

10 jolloin $L'=C=O$ on kaavan L-H mukainen yhdiste, jossa radikaali $-CH_2-$ on hapetettu karbonyyliradikaaliksi, reaktion suhteen inertissä liuotuksessa, tai

c) kaavan (III) mukainen piperidiinijohdannainen
saatetaan reagoimaan oksiraanin kanssa, jonka kaava on



reaktion suhteen inertissä liuottimessa, jolloin saadaan
yhdiste, jonka kaava on



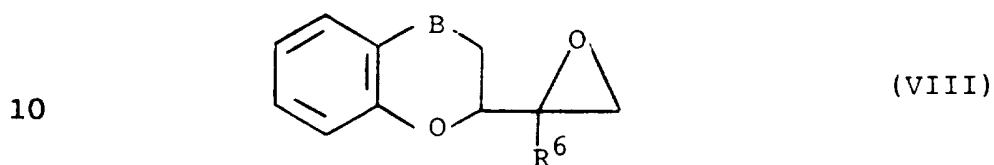
ja haluttaessa yhdiste (I-a-1) asyloidaan kaavan



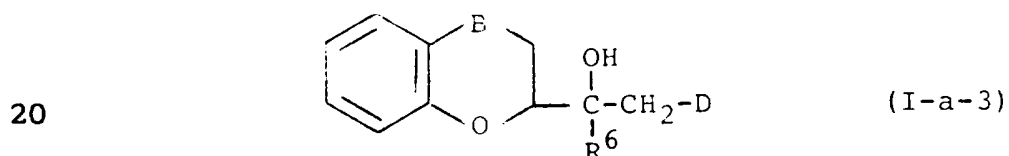
mukaisella alkaanihapolla tai sen reaktiivisella johdannaisella, jolloin saadaan yhdiste, jonka kaava on



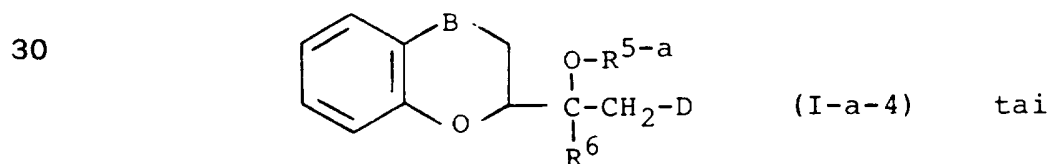
5 d) kaavan (III) mukainen piperidiinijohdannainen
 saatetaan reagoimaan oksiraanin kanssa, jonka kaava on



reaktion suhteen inertissä liuottimessa, jolloin saadaan
 15 yhdiste, jonka kaava on

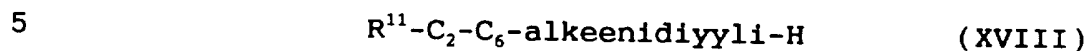


ja haluttaessa yhdiste (I-a-3) asyloidaan kaavan (VII)
 25 mukaisella alkaanihapolla tai sen reaktiivisella johdan-
 naisella, jolloin saadaan yhdiste, jonka kaava on

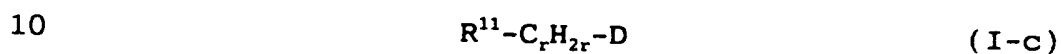


35

e) kaavan (III) mukainen piperidiinijohdannainen saatetaan reagoimaan alkeenijohdannaisen kanssa, jonka kaava on

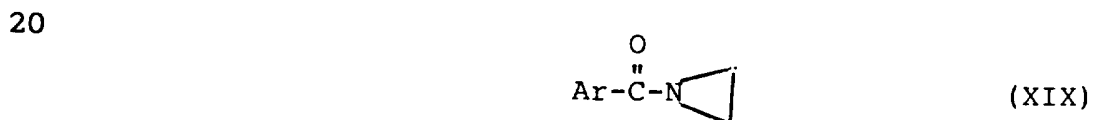


reaktion suhteen inertissä liuottimessa, jolloin saadaan yhdiste, jonka kaava on

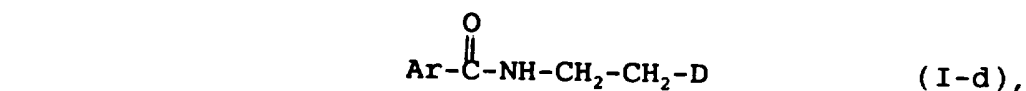


jossa R^{11} on C_1-C_6 -alkyyli, C_3-C_6 -sykloalkyyli, pyridinyyli, pyridinyylioksi, aryyli, bentsimidatsolyyli, indolyyli, fenyyllillä substituoitu isoksatsolyyli, 3-okso-1,2,4-triatsolo[4,5-b]pyridin-2(3H)-yyli, ArY , R^9O tai ryhmä (c) ja r on kokonaisluku 2-6, tai

f) kaavan (III) mukainen piperidiinijohdannainen saatetaan reagoimaan atsiridiinin kanssa, jonka kaava on



25 reaktion suhteen inertissä liuottimessa, jolloin saadaan yhdiste, jonka kaava on



ja haluttaessa saatu kaavan I mukainen yhdiste muutetaan sinänsä tunnetulla tavalla muuksi kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi ja/tai kaavan I mukainen yhdiste muutetaan eiktoksiseksi happoadditiosuolaksi ja/tai saatu happoadditiosuola muutetaan vapaaksi emäkseksi ja/tai saatu kaavan

I mukainen yhdiste jaetaan stereokemiallisiksi isomeereikseen.

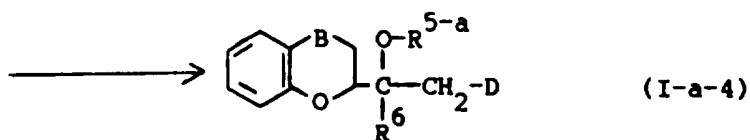
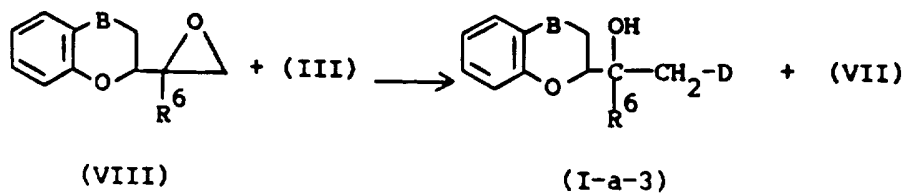
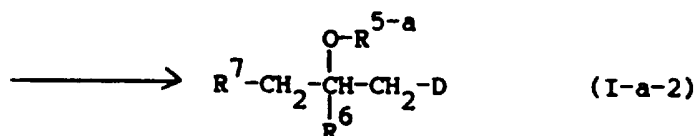
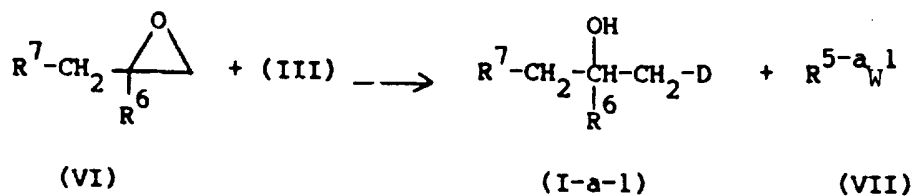
Menetelmävaihtoehdossa a) W on sopiva reaktiivinen poistuva ryhmä, kuten halogeeni, esim. kloori, bromi tai jodi, tai sulfonyylioksi-ryhmä, esim. metyyylisulfonyylioksi tai 4-(metyyylifenyyli)sulfonyylioksi.

Alkylointireaktio suoritetaan sopivasti inertissä orgaanisessa liuottimessa kuten aromaattisessa hiilivedyissä, esim. bentseenissä, metyylibentseenissä, dimetyyllibentseenissä tai vastaavassa, C_1 - C_6 -alkanolissa, esim. metnaolissa, etanolissa, 1-butanolissa tai vastaavassa, ketonissa, esim. 2-propanolissa, 4-metyyli-2-pentanonissa tai vastaavassa, eetterissä, esim. 1,4-dioksaanissa, 1,1'-oksibisetaanissa, tetrahydrofuraanissa tai vastaavassa, N,N-dimetyyliformamidissa (DMF), N,N-dimetyyliasetamidissa (DMA), dimetyylisulfoksidissa (DMSO), nitrobentseenissä, 1-metyyli-2-pyrrolidonissa tai vastaavassa. Voidaan lisätä asianmukaista emästä kuten alkalimetallikarbonaattia tai -vetykarbonaattia, natriumhydridiä tai orgaanista emästä kuten N,N-dietyylietaaniamiinia tai N-(1-metyylietyyli)-2-propaaniamiinia reaktion aikana vapautuneen hapon sitomiseksi. Joissakin tapauksissa voi olla paikallaan lisätä jodidisuolaa, edullisesti alkalimetallijodidia. Hieman kohotettu lämpötila saattaa nopeuttaa reaktiota.

Menetelmävaihtoehdon b) mukainen N-alkylointireaktio suoritetaan sopivasti hydraamalla katalyyttisesti reaktanttien sekoitettu ja kuumennettu seos sopivassa, reaktiossa inertissä orgaanisessa liuottimessa tekniikan tason tuntemien katalyyttisten hydrausmenettelyjen mukaan. Reaktioseosta voidaan sekoittaa ja/tai kuumentaa reaktionopeuden parantamiseksi. Sopivia liuottimia ovat esim. vesi, C_1 - C_6 -alkanolit kuten metanoli, etanoli, 2-propanoli ja vastaavat, sykliset eetterit, esim. 1,4-dioksaani ja vastaavat, halogenoidut hiilivedyt, esim. tri-

kloorimetaani ja vastaavat, N,N-dimetyyliformamidi, dimetyylisulfoksidi ja vastaavat tai kahden tai useamman tällaisen liuottimen seos. Sanonnalla "tekniikan tason tuntemat katalyyttiset hydrausmenettelyt" tarkoitetaan sitä, että reaktio suoritetaan vetykehässä ja asianmukaisen katalyytin kuten palladium-hiilen, platina-hiilen tai vastaavan läsnäollessa. Reaktanteissa ja reaktiotuotteissa olevien määrättyjen funktionaalisten ryhmien ei-toivotun liikahydrautumisen estämiseksi voi olla eduksi lisätä reaktioseokseen asianmukaista katalyyttimyrkkyä kuten tiofeeniä tai vastaavaa.

Menetelmävaihtoehtoja c) ja d) voidaan kuvata seuraavilla reaktiokaavioilla:



Reagenssi $\text{R}^{5-\text{a}}\text{W}^1$ on alkaanihappo tai sen reaktiivinen johdannainen, esim. esteri, happohalogenidi, anhydri-

di tai vastaava.

Yhdisteen (VI) tai (VIII) reaktio yhdisteen (III) kanssa suoritetaan sopivasti asianmukaisessa liuottimessa kuten aromaattisessa hiilivedyssä, esim. bentseenissä, metyylibentseenissä tai vastaavassa tai C₁-C₆-alkanolissa kuten metanolissa tai etanolissa. Kohotettu lämpötila voi edullisesti parantaa reaktionopeutta.

Menetelmävaihtoehtoon e) kaavan (XVIII) mukainen alkeeni voidaan sekoittaen saattaa reagoimaan kaavan (III) mukaisen yhdisteen kanssa ja haluttaessa reaktantteja kuumennetaan yhdessä edullisesti sopivassa liuottimessa kuten alkoholissa, esim. metanolissa, etanolissa, butanolissa tai vastaavassa.

Menetelmävaihtoehtossa f) kaavan (XIX) mukainen atsiridiini saatetaan reagoimaan kaavan (III) mukaisen yhdisteen kanssa, edullisesti sopivan liuottimen kuten aromaattisen hiilivedyn, esim. bentseenin, metyylibentseenin tai vastaavan läsnäollessa.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet voidaan myös muuttaa toisikseen tekniikan tason tuntemien menettelyjen avulla. Kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa R¹ on vety, voidaan muuttaa kaavan (I) mukaisiksi yhdisteiksi, joissa R¹ on muu kuin vety, antamalla edellisten yhdisteiden reagoida asianmukaisen N-alkylointireagenssin kanssa.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa L on C₁-C₆-alkyyliiradikaali substituoituna hydroksidilla, voidaan edelleen O-alkyloida asianmukaisella reagenssilla tekniikan tason tuntemien O-alkylointimenettelyjen avulla.

Kaikkissa edellä kuvatuissa ja jäljempänä kuvattavissa valmistuksissa voidaan reaktiotuotteet eristää reaktioseoksesta ja tarvittaessa puhdistaa lisää tekniikan tason tuntemien menettelyjen avulla.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet ovat emäksisiä ja siten ne voidaan muuttaa terapeutteisesti aktiivisiksi, myrkyttömiksi happoaddiotiosuoloikseen käsittelemällä

asianmukaisilla hapoilla, esim. epäorgaanisilla hapoilla, kuten halogeenivetyhapolla, esim. kloorivetyhapolla, bromivetyhapolla ja vastaavilla, ja rikkihapolla, typpihapolla, fosforihapolla ja vastaavilla, tai orgaanisilla hapoilla, esim. etikka-, propaani-, hydroksi-etikka-, 2-hydroksipropaani-, 2-oksopropaani-, etaanidi-, propaanidi-, butaanidi-, (Z)-2-buteenidi-, (E)-2-buteenidi-, 2-hydroksibutaanidi-, 2,3-dihydroksibutaanidi-, 2-hydroksi-1,2,3-propaanitrikarboksyyl-, metaanisulfony-, etaanisulfony-, bentseenisulfony-, 4-metyylibentseenisulfony-, sykloheksaanisulfamiri-, bentsoe-, 2-hydroksibentsoe-, 3-fenyyli-2-propeeni-, α -hydroksibentseenietikka-, 2-amino-2-hydroksibentsoehapolla ja vastaavilla hapoilla.

Kääntäen suolamuoto voidaan muuttaa emäskäsittelyllä vapaan emäksen muotoon.

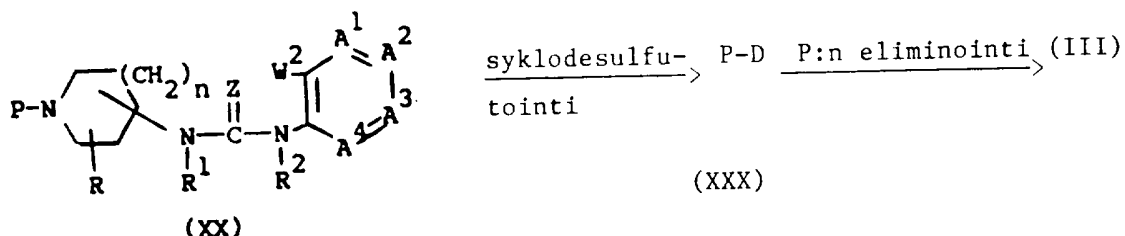
Monet yllä kuvatuissa valmistuksissa mainitut välituotteet ja lähtöaineet ovat tunnettuja yhdisteitä, jotka voidaan valmistaa tekniikan tason tuntemin menetelmien mainittujen tai analogisten yhdisteiden valmistamiseksi. Seuraavassa kuvataan tarkemmin eräitä tällaisia valmistusmenetelmiä.

Kaavaa (II) olevat välituotteet, joissa L on C_1 - C_6 -alkyyli substituoituna pyridinyylioksilla, aryylioksilla, aryyliitiolla, aryyliaminolla tai kaavaa $R^{9-a}O$ -olevalla radikaalilla, joka R^{9-a} merkitsee kuten R^9 yllä, mikäli R^{9-a} on muu kuin vety, voidaan valmistaa alkyloimalla asianmukainen alkoholi, tioalkoholi tai amiini reagenssilla $W-C_1-C_6$ -alkyyli-W tai vaihtoehtoisesti reagenssilla $W-Alk-OH$ ja muuttamalla sitten näin muodostunut alkoholi reagenssilla, joka pystyy muuttamaan alkoholifunktion reaktiiviseksi poistuvaksi ryhmäksi, esim. tionyylikloridilla, metyyllisulfonyylikloridilla ja vastaavilla.

Kaavaa (III) olevat välituotteet voidaan yleisesti valmistaa syklisoimalla hapettavasti kaavaa (XX) oleva urea- tai tiourea johdannainen, jossa P on asianmukainen

poistuva ryhmä kuten C₁-C₆-alkoksikarbonyyli, fenyylime-
toksikarbonyyli, fenyyylimetyyli tai vastaava.

5



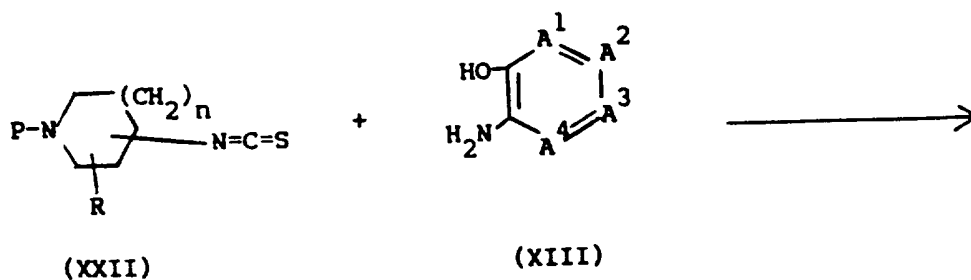
10

Suojaryhmän P eliminointi yhdisteestä (XXI) voi-
daan yleisesti suorittaa tekniikan tason tuntemien menet-
telyjen avulla esim. hydrolysoimalla emäksisessä tai hap-
pamassa vesiväliaineessa.

15

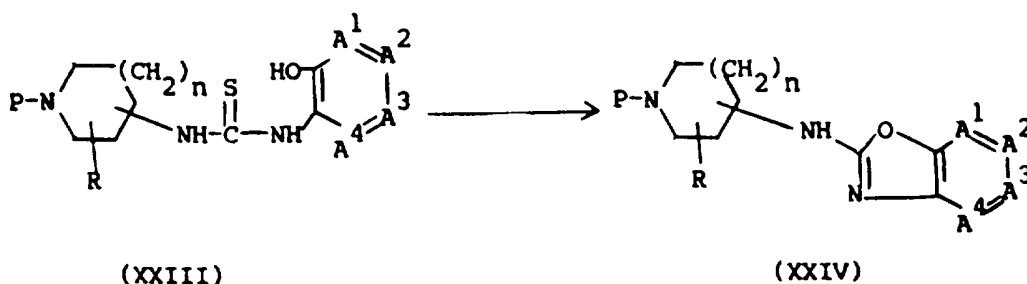
Kaavan (III) mukaiset välituotteet, joissa R² ja
R^{2'} yhdessä muodostavat sidoksen ja Z on O, jolloin mai-
nitut välituotteet ovat kaavaa (III-a), voidaan vaihtoeh-
toisesti valmistaa syklodesulfuroimalla kaavaa (XXIII)
oleva tiourea, joka voidaan muodostaa in situ konden-
soimalla kaavaa (XXII) oleva isotiosyanaatti aromaatti-
sella alkoholilla (XIII), ja eliminoimalla sitten yllä
kuvatulla tavalla suojaryhmä P näin saadusta välituot-
teesta (XXIV)

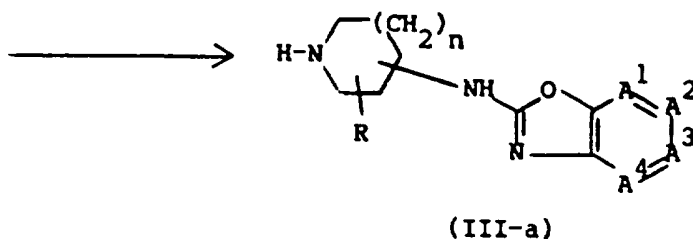
25



30

35



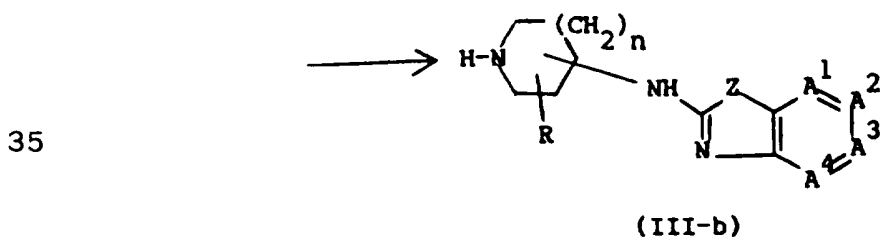
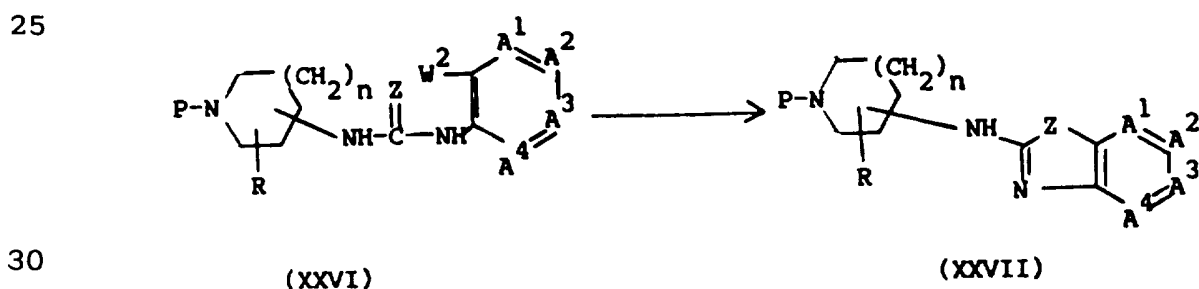
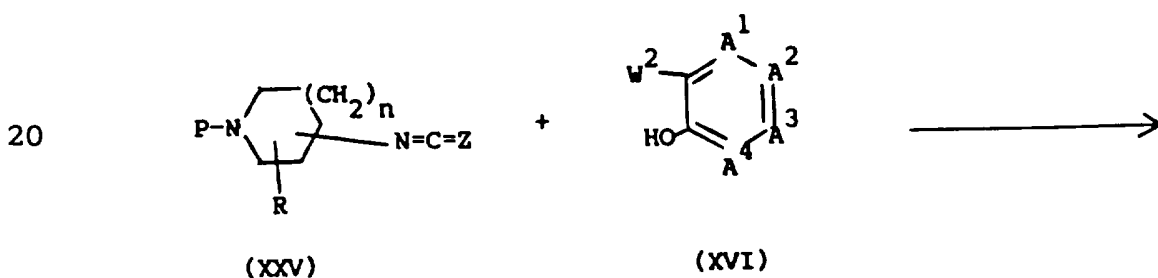


10 Kaavaa (III) olevat välituotteet, joissa R^2 ja $R^{2'}$ muodostavat sidoksen, jolloin mainitut välituotteet ovat kaavaa (III-b), voidaan myös valmistaa syklisoimalla vä-

15 lituote (XXVI), joka voidaan muodostaa in situ antamalla kaavaa (XXV) olevan isosyanaatin tai isotiosyanaatin rea-

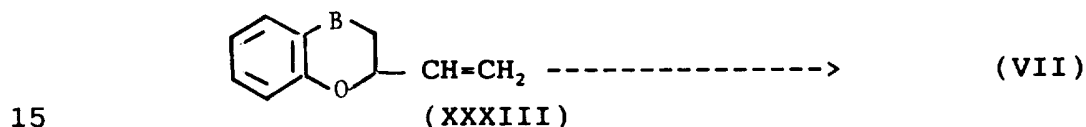
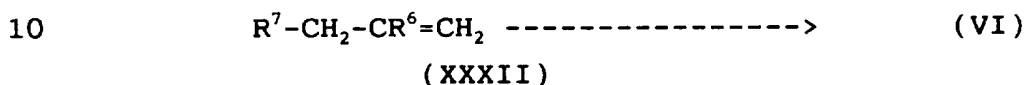
goida kaavaa (XVI) olevan yhdisteen kanssa, ja eliminoi-

malla sitten suojaryhmä P yllä kuvatulla tavalla.



Yllä kuvatut välituotteet voidaan samoin muuttaa toisikseen tekniikan tason tuntemien funktionaalisten ryhmien muuttamismenettelyjen avulla.

Kaavaa (VI) ja kaavaa (VIII) olevat välituotteet voidaan valmistaa epoksidoimalla kaavaa (XXXII) ja vastaavasti kaavaa (XXXII) oleva alkeenireagenssi asianmukaisella epoksidointireagenssilla, esim. aromaattisella peroksohapolla, sopivassa liuottimessa.



20 Välituotteet, joissa R^1 on vety, voidaan muuttaa vastaaviksi välituotteiksi, joissa R^1 on muu kuin vety, tekniikan tason tuntemien N-alkylointimenettelyjen avulla.

25 Kaavasta (I) ilmenee, että yhdisteissä voi olla useita asymmetrisiä hiiliatomeja. Jokainen näistä kiralia-keskuksista voi esiintyä R- ja S-konfiguraationa. Merkin-
nät R ja S noudattavat lähteessä R.S. Cahn, C. Ingold ja V. Prelog, Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 5, 385, 511 (1966) kuvattuja sääntöjä.

30 Kaavaa (I) olevien yhdisteiden puhtaat stereokemiallisesti isomeeriset muodot voidaan saada tekniikan tason tuntemin menetelmin. Diastereoisomeerit voidaan erottaa toisistaan fysikaalisin erotusmenettelyin esim. selektiivisellä kiteytyksellä ja kromatografisilla tekniikoilla esim. vastavirtajakautuman avulla, ja enantiomeerit voidaan erottaa toisistaan kiteyttämällä niiden diastereomeerisetsuolat selektiivisesti optisesti aktiivisilla hapoilla.

35

Puhtaat stereokemiallisesti isomeeriset muodot voidaan myös johtaa asianmukaisten lähtöaineiden vastaavista puhtaista stereokemiallisesti isomeerisistä muodoista sillä edellytyksellä, että reaktio tapahtuu stereospesifisesti.

On ilmeistä, että cis- ja trans-diastereomeeriset rasemaatit voidaan edelleen erottaa optisiksi isomeereikseen eli cis(+), cis(-), trans(+) ja trans(-) ammattimiehen tuntemin menettelyin.

Kaavan (I) mukainen yhdisteryhmä käsittää myös stereokemialliset isomeerit.

Kaavaa (I) olevilla yhdisteillä ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävillä happoadditiosuoloilla ja stereokemiallisilla isomeereillä on käyttökelpoisia farmakologisia ominaisuuksia. Niillä on esim. antihypoksiaa ja antianoksiaominaisuuksia, joka vaikutus käy selvästi ilmi kokeellisista arvoista, jotka saadaan esim. rotalla suoritettussa KCN-testissä.

Antianoksia- ja antihypoksiaominaisuuksiensa ansiosta kaavaa (I) olevat yhdisteet ja niiden happoadditiosuolat ja/tai mahdolliset stereoisomeerit ovat hyvin käyttökelpoisia anoksiaa tai hypoksiaa potevien tasalämpöisten eläinten hoidossa esim. tilanteissa, joissa happensaanti on vähentynyt tai tyrehtynyt. Tällaisia tilanteita ovat sokki, sydämen pysähtyminen, runsas verenhukka ja vastaavat tilanteet.

Kaavaa (I) olevien yhdisteiden käyttökelpoiset antianoksiaominaisuudet voidaan osoittaa seuraavilla testimenettelyillä.

KCN-testi rotalla

Rotissa aiheutettiin histotoksinen anoksia ruiskuttamalla niiden laskimoon nopeasti kaliumsyanidi(KCN)-liuosta.

Verrokkirotissa KCN aiheuttaa vatsasupistuksia ja nykimistä ja kuoleman kahdessa minuutissa. Suojaaminen

KCN:n aiheuttamalta kuolemalta on ilmeisesti yksinkertainen tapa testiyhdisteiden antianoksiaominaisuuksien määrittämiseksi kvantitatiivisesti. Wistar koirasrottiin, paino n. 200 g, ruiskutettiin testiyhdistettä subkutaanisti. Tunti tämän ruiskeen jälkeen laskimoon ruiskutettiin KCN-liuos annoksena 5 mg/kg kehonpainoa. Todettiin eloonjääneet kahden minuutin kuluttua ja laskettiin ED₅₀-arvot.

Kaavaa (I) olevien yhdisteiden ED₅₀-arvot ilmenevät alla olevasta taulukosta I. Mainitut ED₅₀-arvot ovat määriä mg/kg kehonpainoa, jotka pystyvät suojaamaan 50 % testi-eläimistä KCN:n aiheuttamalta kuolemalta. Yhdisteiden numerointi vastaa jäljempänä esitetyissä esimerkeissä käytettyä numerointia.

15

	Yhdiste nro	ED ₅₀ -arvo mg/kg kehonpainoa
	1	5
	9	2,5
20	10	5
	11	1,25
	15	0,63
	18	5
	24	5
25	31	5
	32	5
	42	2,5
	48	1,25
	50	2,5
30	75	10
	103	5
	107	2,5
	108	5
	118	5
35	120	2,5

	121	2,5
	123	5
	133	5
	146	5
5	148	5
	151	5
	184	5
	191	2,5
	195	1,25
10	309	5
	320	1,8
	322	5
	323	1,25
	324	2,5
15	357	0,63
	405	10
	410	5
	411	5
	413	5
20	415	10
	438	10
	440	10
	442	2,5
	443	10
25	446	10
	452	5

Antianoksia- ja antihypoksiaominaisuuksien ansios-
 ta kohdeyhdisteet voidaan formuloida erilaisiksi farma-
 30 seuttisiksi antomuodoiksi. Farmaseuttiset koostumukset
 valmistetaan siten, että sekoitetaan perusteellisesti te-
 hokas määrä ko. yhdistettä emäs- tai happoadditiosuola-
 muodossaan vaikuttavana aineena ja farmaseuttisesti hy-
 väksyttävä kantaja, jonka muoto voi vaihdella laajasti
 35 annettavan valmisteen muodosta riippuen. Nämä farmaseut-

tiset koostumukset ovat edullisesti yksikköannosmuodossa, joka mieluiten voidaan antaa suun kautta, peräsuoleen tai parenteraaliruiskeena. Jos koostumukset on esim. aiottu suun kautta antoon, voidaan käyttää kaikkia tavanomaisia farmaseuttisia väliaineita kuten vettä, glykoleja, öljyjä, alkoholeja ja vastaavia suun kautta annettavissa nestevalmisteissa kuten suspensiossa, siirapeissa, eliksiireissä ja liuoksissa; tai kiinteitä kantajia kuten tärkelyksiä, sokereita, kaoliinia, liukastusaineita, sideaineita, hajotusaineita ja vastaavia jauheissa, pillereissä, kapseleissa ja tableteissa. Annon helppouden vuoksi tabletit ja kapselit ovat edullisin suun kautta annettava yksikköannosmuoto, jolloin käytetään tietenkin kiinteitä farmaseuttisia kantajia. Annettaessa koostumuksia parenteraalisti kantajana on tavallisesti steriili vesi, ainakin suureksi osaksi, joskin voidaan lisätä muitakin aineosia, esim. liukenemista edistäviä aineita. Voidaan esim. valmistaa ruiskeliuoksia, joiden kantaja muodostuu keittosuolaliuoksesta, glukosiliuoksesta tai keittosuola- ja glukosiliuoksen seoksesta. Voidaan myös valmistaa ruiskeliuoksia, joissa käytetään asianmukaisia nestekantajia, suspendointiaineita ja vastaavia.

Koska yhdisteiden (I) happoadditiosuolat liukenevat veteen paremmin kuin vastaava emäsmuoto, ne sopivat ilmeisesti paremmin vesikoostumusten valmistukseen.

On erityisen edullista formuloida yllä mainitut farmaseuttiset annostusyksikkömuotoon annon helppouden ja annostelun tasaisuuden vuoksi. Termillä "annostusyksikkömuoto" tarkoitetaan fysikaalisesti erillisiä, yhtenä annoksena annettavia yksikköjä, jolloin jokainen yksikkö sisältää ennalta määrätyn määrän, jonka on laskettu synnyttävän haluttu terapeuttilinen vaikutus, vaikuttavaa ainetta seoksena tarvittavan kantajan kanssa. Esimerkkejä tällaisista annostusyksikkömuodoista ovat tabletit (mu-
kaanlukien lovetut ja päällystetyt tabletit), kapselit,

pillarit, jauhepakkaukset, oblaatit, ruiskeliuokset ja -suspensiot, teelusikallinen, ruokalusikallinen ja vastaavat, sekä näiden erilliset monikerrannaiset.

5 Joskin kohteelle annettavat määrät voivat vaihdella laaajoissa rajoissa, suositeltava on päiväännos 0,1-40 mg/kg kehonpainoa.

Seuraavat esimerkit valaisevat keksintöä. Jollei muuta ilmoiteta, kaikki esimerkeissä mainitut osat ovat painon mukaan.

10 Kokeellinen osa

A. Välituotteiden valmistus

Esimerkki 1

Seos, jossa oli 100 osaa etyyli-4-okso-1-piperidiinikarboksylaattia, 42 osaa 2-propaaniamiinia, 2 osaa tiofeenia 4 %:ista metanoliliuosta ja 400 osaa metanolia, hydrattiin normaalipaineessa ja huoneen lämpötilassa 15 5 osalla 10 %:ista palladium-hiilikatalyyttiä. Kun laske-
kettu määrä vetyä oli kulunut, katalyytti poistettiin suodattamalla ja suodos haihdutettiin ja saatiin 118 osaa
20 (94 %) etyyli-4-((-1-metyylietyyli)amino)-1-piperidiinikarboksylaattia (1).

Samalla tavoin valmistettiin myös:

etyyli-3-(metyyliamino)-8-atsabisyklo[3,2-1]oktaani-8-karboksylaatti (2);

25 etyyli-3-(metyyliamino)-1-piperidiinikarboksylaattia (3);
cis-etyyli-3-(fenyylimetoksi)-4-[(fenyylimetyyli)amino]-1-piperidiinikarboksylaatti (4);

etyyli-4-(butyyliamino)-1-piperidiinikarboksylaatti (5);

30 cis-etyyli-3-metoksi-4-(metyyliamino)-1-piperidiinikarboksylaattimonohydrokloridi, sp. 169,1° (6);

cis-etyyli-4-(metyyliamino)-3-(fenyylimetoksi)-1-piperidiinikarboksylaattimonohydrokloridi, sp. 181,5°C (7);

etyyli-(cis+trans)-3-metyyli-4-(metyyliamino)-1-piperidiinikarboksylaatti (8) ja

35 etyyli-3-(metyyliamino)-1-pyrrolidiinikarboksylaatti (9).

Esimerkki 2

Seos, jossa oli 150 osaa cis-etyyli-4-(metyyliami-
no)-3-(fenyylimetoksi)-1-piperidiinikarboksylaattia ja 560
osaa metanolia, hydrattiin normaalipaineessa ja

5 50°C:ssa 10 osalla 10 %:ista palladium-hiilikatalyyttiä.
Kun laskettu määrä vetyä oli kulunut, katalyytti poistet-
tiin suodattamalla ja suodos haihdutettiin ja saatiin 101
osaa (95 %) etyyli-cis-3-hydroksi-4-(metyyliamino)-1-pi-
peridiinikarboksylaattia (10).

10 Samalla tavoin valmistettiin seos:
cis-etyyli-4-amino-3-hydroksi-1-piperidiinikarboksylaatti,
kp. 175-185°C/0,4 mm (11).

Esimerkki 3

Seosta, jossa oli 8,6 osaa natriumhydroksidia ja
15 120 osaa vettä, sekoitettiin lämpötilassa alle 10°C ja
seokseen lisättiin vähitellen 17 osaa hiilidisulfidia ja
35 osaa etyyli-3-amino-1-pyrrolidiinikarboksylaattia. Se-
koitusta jatkettiin kolme tuntia. Sitten lisättiin tiput-
taen 23,5 osaa etyylikarbonokloridaattia. Lisäyksen pää-
tyttyä sekoitusta jatkettiin kaksi tuntia 60°C:ssa. Reak-
20 tioseos uutettiin metyylibentseenillä. Uute kuivattiin,
suodatettiin, haihdutettiin ja saatiin 55 osaa (100 %) etyyli-3-isotiosyanato-1-pyrrolidiinikarboksylaattia
(12).

25 Samalla tavoin valmistettiin myös:
etyyli-4-isotiosyanato-1-piperidiinikarboksylaatti (13).

Esimerkki 4

Seosta, jossa oli 107 osaa etyyli-4-isotiosyanato-
1-piperidiinikarboksylaattia, 53,5 osaa N-metyylibentsee-
30 niamiinia, 1 osa N,N-dimetyyli-4-pyridiiniamiinia ja 450
osaa metyylibentseeniä, sekoitettiin ja kuumennettiin pa-
lautuslämpötilassa yli yön. Jäähdytymisen jälkeen reaktio-
seos haihdutettiin. Jäännös kiteytettiin 2,2'-oksibispro-
paanista. Tuote eristettiin suodattamalla, kuivattiin ja
35 saatiin 68 osaa (42 %) etyyli-4-[[[(metyylifenyyliamino)-

tioksometyyli]amino]-1-piperidiinikarboksylaattia, sp.
95,2°C (14).

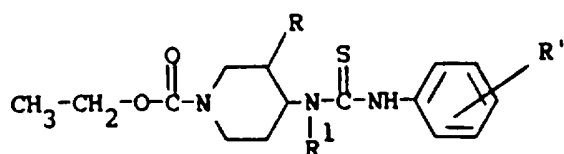
Samalla tavoin valmistettiin myös:

5 etyyli-4-[(fenyyliamino)tioksometyyliamino]-1-piperidii-
nikarboksylaatti (15) ja
etyyli-4-[[2-hydroksifenyyli)aminotioksometyyli]amino]-
1-piperidiinikarboksylaatti, sp. 130°C (16).

Esimerkki 5

10 Sekoitettuun liuokseen, jossa oli 91 osaa etyyli-
4-(metyyliamino)-1-piperidiinikarboksylaattia 420 osassa
2,2'-oksibispropania, lisättiin tiputtaen 75 osaa
1-fluori-3-isotiosyanatobentseeniä. Lisäyksen päätyttyä
sekoitusta jatkettiin tunti. Saostunut tuote eristettiin
suodattamalla, kuivattiin ja saatiin 150 osaa (90 %)
15 etyyli-4-[[3-fluorifenyyli)aminotioksometyyli]metyyli]-
1-piperidiinikarboksylaattia, sp. 175,2°C (17).

Samalla tavoin valmistettiin myös:



emäs

	N:o	R ¹	R'	R	isomerismi	sp. (°C)
5	18	H	H	OH	cis	191,1
	19	CH ₃	H	H	-	166,0
	20	C ₂ H ₅	H	H	-	öljy
10	21	n.C ₄ H ₉	H	H	-	-
	22	CH ₃	4-CH ₃	H	-	-
	23	C ₆ H ₅ CH ₂	H	H	-	-
	24	CH ₃	4-F	H	-	178,6
	25	CH ₃	H	OCH ₃	cis	166,0
15	26	CH ₃	3-OH	H	-	-
	27	CH ₃	H	CH ₃	cis+trans	-
	28	1.C ₃ H ₇	H	H	-	-
	29	CH ₃	3-CH ₃ O	H	-	-
	30	CH ₃	3-Cl	H	-	-
20	31	CH ₃	4-OH	H	-	200,0
	32	CH ₃	4-Cl	H	-	193,1
	33	CH ₃	4-CH ₃ O	H	-	-
	34	CH ₃	H	OH	cis	-

25

Samalla tavalla valmistettiin myös:

- etyyli-3-/metyyli/(fenyyliamino)tioksometyyli/amiño-7-8-atsabisyklo/3.2.1/oktaani-8-karboksylaatti, sp. 143,9°C(35);
- 30 etyyli-3-/metyyli/(fenyyliamino) tioksometyyli/amiño-7-1-piperidiinikarboksylaatti)36) ja
- etyyli-3-/metyyli/(fenyyliamino)tioksometyyli/amiño-7-1-pyrrolidiinikarboksylaatti, sp. 145,4°C (37).

Esimerkki 6

Seosta, jossa oli 55 osaa etyyli-3-isotiosyanato-1-pyrrolidiinikarboksylaattia, 23,6 osaa 2-aminofenolia ja 320 osaa asetonitriiliä, sekoitettiin ja kuumennettiin
 5 palautuslämpötilassa neljä tuntia. Sitten lisättiin 93 osaa elohopea(II)oksidia ja 0,5 osaa rikkiä samalla sekoittaen voimakkaasti. Reaktioseosta sekoitettiin ja kuumennettiin palautuslämpötilassa yli yön. Jäähdytymisen jälkeen seos suodatettiin piimaan läpi ja suodos haihdutettiin.
 10 Jäännös puhdistettiin pylväskromatografioimalla silikageelillä eluoiden trikloorimetaanin ja metanolin seoksella tilavuussuhteessa 99:1. Puhtaat fraktiot otettiin talteen, eluentti haihdutettiin ja saatiin 38 osaa (64 %) etyyli-3-/(2-bentsoksatsolyyli)amino-7-1-pyrrolidiinikarboksylaattia jäännöksenä (38).

Samalla tavoin valmistettiin myös:
 etyyli-4-(2-bentsoksatsolyyliamino)-1-piperidiinikarboksylaattimonohydrobromidi (39) ja
 etyyli-4-/(oksatsolo/4,5-b/7pyridin-2-yyli)amino-7-1-piperidiinikarboksylaattimonohydrobromidi, sp. 203,0°C (40).
 20

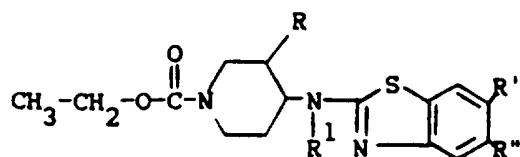
Samalla tavoin valmistettiin myös:
 etyyli-4-/(oksatsolo/4,5-d/7pyridin-2-yyli)amino-7-1-piperidiinikarboksylaatti (41).

Esimerkki 7

25 Sekoitettuun seokseen, jossa oli 196 osaa etyyli-4-/(etyyli/7(fenyyliamino)tioksometyyli/7-amino-7-1-piperidiinikarboksylaattia ja 1600 osaa tetrakloorimetaania, lisättiin tiputtaen 89 osaa bromia huoneen lämpötilassa. Lisäyksen päätyttyä sekoitusta jatkettiin ensin 30 minuuttia
 30 huoneen lämpötilassa ja sitten neljä tuuntia palautuslämpötilassa. Reaktioseos jäähdytettiin ja tetrakloorimeetaani poistettiin dekantoimalla ja saatiin 194 osaa (100 %) etyyli-4-/(2-bentsotiatsolyyli)etyyliamino-7-1-piperidiinikarboksylaattia öljymäisenä jäännöksenä (42).

Samalla tavoin valmistettiin myös

5



10

15

20

25

N:O R ¹	R'	R	R''	isomerismi	suola/emäs	sp. (°C)
43 H	H	H	H	-	HBr	-
44 CH ₃	H	H	H	-	HBr	-
45 n.C ₄ H ₉	H	H	H	-	HBr	öljy
46 CH ₃	CH ₃	H	H	-	emäs	-
47 C ₆ H ₅ CH ₂	H	H	H	-	emäs	-
48 CH ₃	H	OCH ₃	H	cis	emäs	-
49 CH ₃	H	H	F	-	emäs	öljy
50 CH ₃	H	H	OH	-	HBr	-
51 CH ₃	H	CH ₃	H	cis+trans	HBr	-
52 1.C ₃ H ₇	H	H	H	-	HBr	-
53 CH ₃	H	H	OCH ₃	-	emäs	-
54 CH ₃	H	H	Cl	-	HBr	-
55 CH ₃	OH	H	H	-	HBr	-
56 CH ₃	Cl	H	H	-	HBr	-
57 CH ₃	H	OH	H	cis	emäs	-
58 H	H	OH	H	cis	emäs	-

Samalla tavoin valmistettiin myös:

etyyli-3-/(2-bentsotiatsolyyli)metyyliamino-7-8-atsabisyklo-
/3.2.1/oktaani-8-karboksylaatti (59);

30 etyyli-3-/(2-bentsotiatsolyyli)metyyliamino-7-1-piperidii-
nikarboksylaatti (60);

etyyli-3-/(2-bentsotiatsolyyli)metyyliamino-7-1-pyrrolidii-
nikarboksylaattimonohydrobromidi (61) ja

35 etyyli-4-/(3-metyyli-2(3H)-bentsotiatsolylideeni)amino-7-1-
piperidiinikarboksylaatti (62).

Esimerkki 8

Sekoitettuun seokseen, jossa oli 103,1 osaa etyyli-4-
 /777(3-kloorifenyyli)amino7tioksometyyli7metyyliamino7-1-
 piperidiinikarboksylaattia ja 960 osaa tetrakloorimetaa-
 5 nia, lisättiin tiputtaen 45,4 osaa bromia n. 20°C:ssa.
 Lisäyksen päätyttyä sekoitusta jatkettiin ensin 45 minuut-
 tia huoneen lämpötilassa ja sitten 35 tuntia palautusläm-
 pötilassa. Reaktioseos jäähdytettiin, tetrakloorimetaani
 poistettiin dekantoimalla ja saatiin 126 osaa (100 %)
 10 etyyli-4-/7(7-kloori-2-bentsotiatsolyyli)metyyliamino7-1-
 piperidiinikarboksylaattimonohydrobromidia jäännöksenä (63).

Esimerkki 9

Sekoitettuun seokseen, jossa oli 124 osaa etyyli-
 /777(4-metoksifenyyli)amino7tioksometyyli7metyyliamino7-
 15 1-piperidiinikarboksylaattia ja 1500 osaa tetrakloorime-
 taania, lisättiin hitaasti tiputtaen 112,6 osaa bromia
 huoneen lämpötilassa. Lisäyksen päätyttyä sekoitusta
 jatkettiin ensin 30 minuuttia huoneen lämpötilassa ja
 sitten kolme tuntia palautuspämpötilassa. Jäähdytymisen jäl-
 20 keen tetrakloorimetaani poistettiin dekantoimalla ja saa-
 tiin 110 osaa (73 %) etyyli-4-/7(5-bromi-6-metoksi-2-bentso-
 tiatsolyyli)metyyliamino7-1-piperidiinikarboksylaattia
 jäännöksenä (64).

Esimerkki 10

Seosta, jossa oli 51 osaa etyyli-4-isotiosyanato-1-
 piperidiinikarboksylaattia, 30 osaa 2-kloori-3-pyridiini-
 amiinia ja 240 osaa etanolia, sekoitettiin palautuslämpö-
 tilassa 24 tuntia. Reaktioseos jäähdytettiin huoneen lämpö-
 tilaan. Lisättiin 70 osaa 2,2'-oksibispropaania ja tuot-
 30 teen annettiin kiteytyä. Tuote eristettiin suodattamalla,
 kuivattiin ja saatiin 40 osaa (50 %) etyyli-4-(tiatsolo-
 /5,4-b7pyridin-2-yyliamino)-1-piperidiinikarboksylaatti-
 monohydrokloridia (65).

Esimerkki 11

Seos, jossa oli 8,5 osaa etyyli-4-amino-1-piperidiinikarboksylaattia ja 2,6 osaa 2-(metyylisulfonyyli)tiatsolo[4,5-c]pyridiiniä, annettiin sulaa tuntia 120°C:ssa.

5 Jäähtymisen jälkeen seos otettiin trikloorimetaaniin. Liuos pestiin vedellä ja natriumhydroksidiliuoksella, kuivatettiin, suodatettiin ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografioimalla silikageelillä eluoiden trikloorimetaanin ja metanolin seoksella tilavuussuhteessa 99:1. Puhtaat fraktiot otettiin talteen ja eluenetti

10 haihdutettiin. Jäännöstä sekoitettiin lämpimässä 2,2'-oksisbispropanissa. Tuote eristettiin suodattamalla, kuivatettiin ja saatiin 2,8 osaa (76 %) etyyli-4-(tiatsolo[4,5-c]pyridin-2-yyli)amino-1-piperidiinikarboksylaattia,

15 sp. 213°C (66).

Esimerkki 12

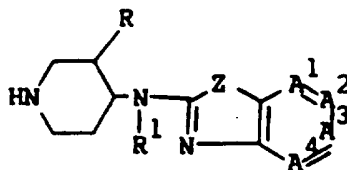
Seosta, jossa oli 20 osaa etyyli-4-(2-bentsotiatsolyyli)metyyliamino-1-piperidiinikarboksylaattimonohydrobromidia ja 300 osaa 48 %:ista bromivetyhappovesiliuosta, sekoitettiin ja kuumennettiin palautuslämpötilassa kaksi tuntia. Reaktioseos haihdutettiin, jäännös kiteytettiin metanolista ja saatiin 17 osaa (85 %) N-metyyli-N-(4-piperidinyyli)-2-bentsotiatsoliamiinidihydrobromidia,

20 sp. +260°C (67).

25 Liuosta, jossa oli 427 osaa N-metyyli-N-(4-piperidinyyli)-2-bentsotiatsoliamiinidihydrobromidia 1500 osassa vettä, käsiteltiin 50 %:isella natriumhydroksidiliuoksella. Tuote uutettiin kahdesti trikloorimetaanilla. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestiin vedellä, kuivatettiin,

30 suodatettiin ja haihdutettiin. Jäännös kiteytettiin 490 osasta 2,2'-oksisbispropania. Tuote eristettiin suodattamalla, kuivatettiin ja saatiin 248 osaa (100 %) N-metyyli-N-(4-piperidinyyli)-2-bentsotiatsoliamiinia, sp. 86,9°C (68).

Samalla tavoin valmistettiin myös:



N:o	R	R ¹	A ¹ =A ² -A ³ =A ⁴	Z	isomerismi	uola/emäs	sp. (°C)
69	H	H	CH=CH-CH=CH	S	-	2HBr	260
70	OH	H	CH=CH-CH=CH	S	cis	2HBr.H ₂ O	268-300
71	H	H	N=CH-CH=CH	S	-	3HBr	286,9
72	H	CH ₃	N=CH-CH=CH	S	-	emäs	144
73	H	H	CH=CH-CH=CH	O	-	2HBr	263
74	H	CH ₃	CH=CH-CH=CH	O	-	2HBr.1/2H ₂ O	261,2
75	H	CH ₃	CH=CH-CH=CH	O	-	emäs	130,3
76	H	C ₂ H ₅	CH=CH-CH=CH	S	-	*	191,7
77	H	n.C ₄ H ₉	CH=CH-CH=CH	S	-	**	160,0
78	H	CH ₃	CH=C-CH=CH CH ₃	S	-	emäs	74,3
79	H	C ₆ H ₅ CH ₂	CH=CH-CH=CH	S	-	*	206,4
80	OCH ₃	CH ₃	CH=CH-CH=CH	S	cis	(COOH) ₂	206,4
81	H	CH ₃	CH=CH-CF=CH	S	-	2HCl.H ₂ O	266,4
82	H	CH ₃	CH=CF-CH=CH	S	-	emäs	-
83	H	CH ₃	CH=CH-C=CH OH	S	-	2HBr	-
84	H	1.C ₃ H ₇	CH=CH-CH=CH	S	-	*	181
85	H	CH ₃	CH=CH-C=CH OCH ₃	S	-	emäs	-
86	H	CH ₃	CH=CH-C=CH Cl	S	-	*	158
87	H	CH ₃	C=CH-CH=CH Cl	S	-	emäs	-
88	H	CH ₃	CH=C-CH=CH OH	S	-	2HBr	-

5	89	H	CH ₃	$\begin{array}{c} \text{CH}=\text{C}-\text{CH}=\text{CH} \\ \\ \text{Cl} \end{array}$	S	-	2HCl.H ₂ O	237,8
	90	H	CH ₃	$\begin{array}{c} \text{CH}=\text{C}-\text{CBr}=\text{CH} \\ \\ \text{OCH}_3 \end{array}$	S	-	emäs	137,0
	91	OH	CH ₃	CH=CH-CH=CH	S	cis	emäs	-

* (Z)-2-buteenidioaatti (1:1)

** (Z)-2-buteenidioaatti (2:3)

10 Samalla tavoin valmistettiin myös:

N-(1-metyylitiatsolo/5,4-b7pyridin-2/1H-ylideeni)-4-piperidiiniamiini (92);

N-(2-bentsotiatsolyyli)-N-metyyli-8-atsabisyklo/3.2.17oktaani-3-amiini(E)-2-buteenidioaatti (1:1), sp. 236,1°C (93);

15 N-metyyli-N-(3-piperidinyyli)-2-bentsotiatsoliamiini (94);

N-metyyli-N-(3-pyrrolidinyyli)-2-bentsotiatsoliamiinietaanidioaatti (1:1), sp. 157,0°C (95);

N-(3-metyyli-2(3H)-bentsotiatsolyylideeni)-4-piperidiiniamiini, sp. 198,5°C (96);

20 N-metyyli-N-(3-pyrrolidinyyli)-2-bentsoksatsoliamiini (97);

N-(4-piperidinyyli)tiatsolo/4,5-c7pyridiini-2-amiini (98) ja

N-(4-piperidinyyli)oksatsolo/4,5-b7pyridiini-2-amiini (99).

Samalla tavoin valmistettiin myös:

N-(4-piperidinyyli)oksatsolo/4,5-b7pyridiini-2-amiini (100).

25 Esimerkki 13

Seosta, jossa oli 100 osaa etyyli-(cis+trans)-4-
/2-bentsotiatsolyyli)-metyyliamino7-3-metyyli-1-piperi-
diinikarboksylaattimonohydrobromidia ja 600 osaa 48 %:ista
bromivetyhappovesiliuosta, sekoitettiin ja kuumennettiin
30 pystyjähdyttään kolme tuntia. Jäähdytymisen jälkeen reaktio-
seos haihdutettiin. Jäännös kiteytettiin 2-propanolista
ja saatiin kaksi fraktiota. Ensimmäinen fraktio otettiin
veteen. Liuosta käsiteltiin natriumhydroksidilla. Tuote
uutettiin trikloorimetaanilla. Orgaaninen kerros pestiin
35 vedellä, kuivattiin, suodatettiin, haihdutettiin ja saatiin
30 osaa (48 %) (cis+trans)-N-metyyli-N-(3-metyyli-4-piperi-

dinyyli)-2-bentsotiatsoliamiinia (101) öljymäisenä jäännöksenä. Toinen fraktio otettiin veteen. Liuosta käsiteltiin natriumhydroksidilla. Tuote uutettiin trikloorimetaanilla. Orgaaninen kerros pestiin vedellä, kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin. Jäännös muutettiin metanolissa hydrobromidisuolaksi. Suola eristettiin suodattamalla, kuivattiin ja saatiin 16,6 osaa (16 %) cis-N-metyyli-N-(3-metyyli-4-piperidinyyli)-2-bentsotiatsoli-amiinidihydrobromidia, sp. 266,7°C (102).

Esimerkki 14

Sekoitettuun seokseen, jossa oli 38 osaa etyyli-3-/(2-bentsoksatsolyyli)amino-7-1-pyrrolidiinikarboksylaattia, 150 osaa dimetyylisulfoksidia ja 135 osaa bentseeniä, lisättiin annoksittain 7,25 osaa natriumhydridin 50 %:ista dispersiota lämpötilassa alle 10°C. Kun oli sekoitettu hetki, lisättiin tiputtaen samassa lämpötilassa 21,6 osaa jodimetaania. Lisäyksen päätyttyä sekoitusta jatkettiin yli yön 50°C:ssa. Lisättiin 100 osaa vettä ja tuote uutettiin metyylibentseenillä. Uute pestiin vedellä, kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin. Jäännös muutettiin 2-propanolissa hydrokloridisuolaksi. Suola eristettiin suodattamalla, kuivattiin ja saatiin 40 osaa (80 %) 3-/(2-bentsoksatsolyyli)metyyliamino-7-1-pyrrolidiinikarboksylaattidihydrokloridia (103).

Samalla tavoin valmistettiin myös:

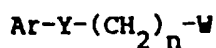
etyyli-4-/(2-bentsoksatsolyyli)metyyliamino-7-1-piperidiinikarboksylaattimonohydrobromidi, sp. 152,6°C (104);
etyyli-4 - (1-metyyliatsolo[4,5-b]pyridin-2(1H)-ylideeniamino)-1-piperidiinikarboksylaatti (105 ja
etyyli-4-/(metyyli(tiatsolo[5,4-b]pyridin-2-yyli)amino-7-1-piperidiinikarboksylaatti (106).

Esimerkki 15

Sekoitettuun seokseen, jossa oli 32,1 osaa 3-fluorifenolia, 122 osaa 1,6-dibromiheksaania ja 200 osaa vettä, lisättiin tiputtaen liuos, jossa oli 20 osaa natriumhydroksia 100 osassa vettä palautuslämpötilassa. Lisäyksen

päätyttyä sekoitusta jatkettiin 24 tuntia palautuslämpötilassa. Jäähdytymisen jälkeen tuote uutettiin kolmasti trikloorimetaanilla. Yhdistetyt uuteet kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin. Jäännös tislattiin ja saatiin 5 40 osaa (50 %) 1-(6-bromiheksyyli)oksi-3-fluoribentseeniä, kp. 45-90°C/0,05 mm (107).

Samalla tavoin valmistettiin myös:



10

15

20

25

30

N:o	Ar	Y	n	W	Fysikaaliset arvot
108	4-C ₆ H ₅ -C ₆ H ₄	O	3	Cl	sp. 61.5-63°C
109	2-CH ₃ CO,4F-C ₆ H ₃	O	3	Cl	kp. 130-147°C (0,2 mm Hg)
110	4-CH ₃ OCO-C ₆ H ₄	O	4	Cl	kp. 157°C (0,4 mm Hg)
111	2F-C ₆ H ₄	O	5	Br	kp. 110-112°C (0,6 mm Hg)
112	4-C ₂ H ₅ -C ₆ H ₄	O	5	Br	kp. 128-134°C (0,2 mm Hg)
113	3-CH ₃ O-C ₆ H ₄	O	5	Br	kp. 150-154°C (0,4 mm Hg)
114	1-naftalenyyli	O	5	Br	kp. 165-170°C (0,6 mm Hg)
115	3-Cl-C ₆ H ₄	O	5	Br	kp. 135-137°C (0,7 mm Hg)
116	3-CH ₃ CO-C ₆ H ₄	O	3	Cl	kp. 120°C (0,5 mm Hg)
117	3,4,5(Cl) ₃ -C ₆ H ₂	O	3	Br	-
118	2-NH ₂ CO,4F-C ₆ H ₂	O	3	Cl	sp. 108°C
119	4-F-C ₆ H ₄	S	3	Br	kp. 78-80°C (0,2 mm Hg)
120	2,6-(Br) ₂ ,4CH ₃ -C ₆ H ₂	O	3	Br	kp. 118-123 (0,3 mm Hg)
121	1-Br-2-naftalenyyli	O	3	Br	-
122	3-F-C ₆ H ₄	O	5	Br	kp. 120°C (0,1-0,30 mm Hg)
123	3-F-C ₆ H ₄	O	4	Br	-
124	4-CH ₃ CO-C ₆ H ₄	O	5	Br	kp. 165-170°C (0,02 mm Hg)

Seuraten samoja menetelmiä ja käyttäen asianmukaisia lähtöaineita valmistettiin myös:

$\underline{1}$ -(6-bromi-2-naftalenyylioksi)metyyli $\underline{7}$ oksiraani (125);

5 (4-metyylifenyyli)/ $\underline{4}$ -(oksiranyylimetoksi)fenyyli $\underline{7}$ metano-
ni (126);

$\underline{1}$ -(2,6-dimetyylifenoksi)metyyli $\underline{7}$ oksiraani, kp. 85-90°C/
0,2 mm (127) ja

$\underline{1}$ -(2-bromi-4-fluorifenoksi)metyyli $\underline{7}$ oksiraani, kp. 105°C/
66,5 Pa (128).

10 Esimerkki 16

Sekoitettuun ja jäähdytettyyn (lämpötila alle 0°C)
liuokseen, jossa oli 63 osaa 2-fenyyllisyklopropaanimeta-
nolia 378 osassa 1,1'-oksibisetaania, lisättiin tiputta-
15 en 63 osaa fosforitribromidia. Seoksen annettiin palau-
tua huoneen lämpötilaan samalla sekoittaen ja seosta sekoit-
tettiin vielä 30 minuuttia huoneen lämpötilassa. Reaktio-
seos kaadettiin 90 osaan jäävettä ja kerrokset erotettiin
toisistaan. Orgaaninen kerros pestiin peräkkäin kahdesti
vedellä ja kerran natriumvetykarbonaattiliuoksella, kuivat-
20 tiin, suodatettiin ja haihdutettiin. Jäännös tislattiin
ja saatiin 67 osaa (74,5 %) (1-bromi-3-butenyyli)bentsee-
niä, kp. 85-94°C/0,4 mm (129).

Esimerkki 17

Pyörökolviin lisättiin 32 osaa 1- $\underline{1}$ -(3-klooripropyli)-
25 to $\underline{7}$ -4-fluoribentseeniä, 50 osaa vetyperoksidia ja 112,5
osaa jääetikkaa. Reaktio oli eksoterminen ja lämpötila
kohosi 60°C:seen. Seosta sekoitettiin ja kuumennettiin
palautuslämpötilassa tunti ja annettiin jäähtyä edelleen
sekoittaen kolme tuntia. Sitten jäähtynyt reaktioseos
30 hajotettiin 500 osalla vettä. Vesikerros erotettiin ja
uutettiin kerran 1,1'-oksibisetaanilla. Yhdistetyt or-
gaaniset kerrokset pestiin vedellä, kuivattiin natriumsul-
faatin päällä ja haihdutettiin. Jäännös kiteytettiin
uudelleen 2,2'-oksibisporaanissa ja saatiin -20°C:seen
35 jäähdyttämisen jälkeen 18 osaa 1- $\underline{1}$ -(3-klooripropyli)-
sulfonyyli $\underline{7}$ -4-fluoribentseeniä (130).

Esimerkki 18

Sekoitettuun ja palautuslämpötilassa kuumennettuun seokseen, jossa oli 56 osaa litiumalumiinihydridiä 1000 osassa tetrahydrofuraania, lisättiin tiputtaen liuos, jossa oli 359 osaa 2-(2,5-dimetyylifenoksi)propanihappoa 1000 osassa tetrahydrofuraania. Lisäyksen päätyttyä sekoitusta jatkettiin palautuslämpötilassa 1,50 tuntia. Reaktioseos jäähdytettiin ja hajotettiin lisäämällä peräkkäin 55 osaa vettä, 45 osaa 15 %:ista natriumhydroksidiliuosta ja 190 osaa vettä ja seosta sekoitettiin 30 minuuttia. Epäorgaaninen aine poistettiin suodattamalla kloorivetyhappoliuoksella hapottamisen jälkeen. Suodos kuivattiin suodatettiin ja haihdutettiin. Jäännös tislattiin ja saatiin 73 osaa 2-(2,5-dimetyylifenoksi)-1-propanolia, kp. 150°C/11 mm (131).

Esimerkki 19

Sekoitettuun ja jäähdytettyyn liuokseen, jossa oli 33,25 osaa 2-(fenyylietoksi)-1-propanolia 20 osassa pyridiiniä, lisättiin tiputtaen liuos, jossa oli 25,2 osaa metaanisulfonyyli-kloridia 8 osassa pyridiiniä lämpötilassa 0-5°C:ssa. Lisäyksen päätyttyä sekoitusta jatkettiin kaksi tuntia huoneen lämpötilassa. Reaktioseos kaadettiin jäämurskan ja jääveden seokseen ja tuote uutettiin kolmasti trikloorimetaanilla. Yhdistetyt uutteen kuivatettiin, suodatettiin ja haihdutettiin. Öljymäinen jäännös tislattiin ja saatiin 41 osaa 2-(fenyylietoksi)-1-propanolimetaanisulfonaattiesteriä, kp. 151-152°C/0,03 mm (132).

Samalla tavoin valmistettiin myös:

- 2-(3-metyylifenoksi)-1-propanolimetaanisulfonaattiesteri, kp. 120°C/0,0002 mm (133);
2-(2,6-dimetyylifenoksi)-1-propanolimetaanisulfonaattiesteri, kp. 110°C/0,0002 mm (134);
2-(3,5-dimetyylifenoksi)-1-propanolimetaanisulfonaattiesteri, kp. 115°C/0,0004 mm (135);
2-(2,6-dikloorifenoksi)-1-propanolimetaanisulfonaattiesteri, kp. 120°C/0,002 mm (136);

3,4-dihydro-2H-1-bentsopyraani-2-metnaoli-4-metyyli-bentseenisulfonaattiesteri, sp. 59,4°C (137).

Esimerkki 20

Seos, jossa oli 6,72 osaa 4-fluorifenolia, 8,4 osaa kaliumkarbonaattia ja 200 osaa 4-metyyli-2-pentanonia, tislattiin atseotrooppisesti kuivaksi. Lisättiin 17,1 osaa 4-(fenyyli-metoksi)sykloheksyylimetaanisulfonaattia ja seosta sekoitettiin ja kuumennettiin palautuslämpötilassa vedenerotin liitettynä viikonlopun ajan. Jäähdytyksen jälkeen lisättiin vettä ja kerrokset erotettiin toisistaan. Orgaaninen kerros pestiin natriumhydroksidiliuoksella ja vedellä, kuivatettiin, suodatettiin, haihdutettiin ja saatiin 17,7 osaa (98,3 %) 1-fluori-4- $\overline{74}$ -(fenyyli-metoksi)sykloheksyyl $\overline{7}$ oksi $\overline{7}$ bentseeniä jäännöksenä (138).

Seos, jossa oli 17,1 osaa 1-fluori-4- $\overline{74}$ -(fenyyli-metoksi)sykloheksyyl $\overline{7}$ oksi $\overline{7}$ bentseeniä ja 160 osaa metanolia, hydrattiin normaalipaineessa ja huoneen lämpötilassa 2 osalla 10 %:ista palladium-hiilikatalyyttiä. Kun laskettu määrä vetyä oli kulunut, katalyytti poistettiin suodattamalla Hyflon läpi, suodos haihdutettiin ja saatiin 8,9 osaa (74,3 %) 4-(4-fluorifenoksi)sykloheksanolia jäännöksenä (139).

Sekoitettuun ja jäähdytettyyn seokseen, jossa oli 8,9 osaa 4-(4-fluorifenoksi)sykloheksanolia ja 160 osaa 2-propanolia, lisättiin tiputtaen 13 osaa liuosta, jossa oli 26,7 osaa kromitrioksidia 42,3 osassa väkevää rikkihappoa laimennettuna vedellä tilavuuteen 100 osaa lämpötilassa alle 5°C. Lisäyksen päätyttyä sekoitusta jatkettiin kolme tuntia huoneen lämpötilassa. Lisättiin muutama osa metanolia ja sitten reaktioseos kaadettiin veteen. Tuote uutettiin dikloorimetaanilla. Uute kuivatettiin, suodatettiin ja haihdutettiin ja saatiin 8,4 osaa (96,1 %) 4-(4-fluorifenoksi)sykloheksanonia jäännöksenä (140).

Esimerkki 21

Sekoitettuun ja jäädytettyyn (jäävesihaude) seokseen, jossa oli 72 osaa 2-etenyyli-3,4-dihydro-2H-1-bentsopyraania, 45 osaa natriumvetykarbonaattia ja 2860 osaa dikloorimetaania, lisättiin nopeasti 102,4 osaa 3-klooribentseenikarboperoksihappoa n. 10°C:ssa. Seoksen annettiin lämmitä huoneen lämpötilaan ja sekoitusta jatkettiin 4 vrk. Reaktioseos suodatettiin ja suodos pestiin peräkkäin vedellä, kyllästetyllä natriumsulfiittiliuoksella, 5 %:isella natriumhydroksidiliuoksella ja uudelleen vedellä. Orgaaninen faasi kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin, öljymäinen jäännös puhdistettiin pylväskromatografioimalla silikageelillä eluoiden trikloorimetaanin ja petrolieetterin seoksella tilavuussuhteessa 50:50.

Ensimmäinen fraktio (reagoimatta jäänyt lähtöaines) eristettiin ja eluentti haihdutettiin. Jäännös otettiin 1300 osaan dikloorimetaania ja lisättiin n. 10°C:ssa 30 osaa 3-klooribentseenikarboperoksihappoa. Kun oli sekoitettu 8 tuntia huoneen lämpötilassa, lisättiin vielä 30 osaa 3-klooribentseenikarboperoksihappoa ja sekoitusta jatkettiin 12 tuntia. Seos suodatettiin ja suodos pestiin peräkkäin vedellä, kyllästetyllä natriumsulfiittiliuoksella, 5 %:isella natriumhydroksidiliuoksella ja uudelleen vedellä. Orgaaninen faasi kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin. Öljymäinen jäännös puhdistettiin ja pylväskromatografioimalla silikageelillä eluoiden trikloorimetaanin ja petrolieetterin seoksella tilavuussuhteessa 50:50. Puhtaat fraktiot eristettiin, eluentti haihdutettiin ja saatiin 14 osaa epäpuhdasta tuotetta. Eristettiin toinen fraktio (A+B), eluentti haihdutettiin ja saatiin 28,0 osaa epäpuhdasta tuotetta.

Yhdistetyt epäpuhtaat fraktiot (14 ja vastaavasti 28,0 osaa) erotettiin HPLC:llä silikageelillä eluoiden metyylibentseenillä. Ensimmäinen fraktio (isomeeri A) eristettiin ja saatiin 12,5 osaa (A)-3,4-dihydro-2-oksira-
nyyli-2H-1-bentsopyraania jäännöksenä (141). Toinen

fraktio (isomeeri B) eristettiin ja eluentti haihdutettiin ja saatiin 14 osaa (B)-3,4-dihydro-2-oksiranyyli-2H-1-bentsopyraania jäännöksenä (142).

Esimerkki 22

5 Sekoitetusta seoksesta, jossa oli 82 osaa 30 %:ista natriummetoksidiliuosta ja 315 osaa N,N-dimetyyliformamidia, poistettiin tislamalla 160 osaa liuotinta (lämpötila kohosi 130°C:een). Huoneen lämpötilaan jäähtymisen jäl-

10 keen lisättiin ensin 98 osaa trimetyylisulfoksoniumjodia ja sitten 300 osaa dimetyylisulfoksidia. Seosta sekoitettiin ensin 30 minuuttia huoneen lämpötilassa ja sitten tunti 50°C:ssa. Seos jäädytettiin huoneen lämpötilaan ja lisättiin tiputtaen 30 minuutin aikana 59 osaa 1-(4-fluorifenoksi)-2-propanonia. Lisäyksen päätyttyä sekoitusta jat-

15 kettiin tunti huoneen lämpötilassa ja kaksi tuntia 50°C:ssa. Kun oli sekoitettu yli yön huoneen lämpötilassa reaktioseos kaadettiin jääveteen. Tuote uutettiin 2,2'-oksibisporaanilla. Orgaaninen kerros kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin ja saatiin 54 osaa (84 %) 2-(4-fluorifenoksi)metyyli-7-2-metyylioksiraania jäännöksenä (143).

20

Samalla tavoin valmistettiin myös:

(A⁻)-3,4-dihydro-2-oksiranyyli-2H-1-bentsopyraani (144).

Esimerkki 23

25 Sekoitettuun liuokseen, jossa oli 2,7 osaa natriumia 50 osassa 2-metoksietanolia, lisättiin 13,2 osaa 4-fluorifenolia. Seosta sekoitettiin 15 minuuttia. Lisättiin nopeasti tiputtaen liuos, jossa oli 24,8 osaa (-)-(R)-2,2-dimetyyli-1,3-dioksolaani-4-metanolimetaanisulfonaattia (esteriä) 70 osassa 2-metoksietanolia. Sekoitusta jatkettiin 1,5 tuntia palautuslämpötilassa. Jäähtymisen jälkeen seos kaadettiin jääveteen. Tuote uutettiin metyylibentseenillä. Uute kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin ja saatiin 26 osaa (97,3 %) (S)-4-(4-fluorifenoksi)metyyli-7-2,2-dimetyyli-1,3-dioksolaania jäännöksenä (145).

30

Seosta, jossa oli 26 osaa (S)-4- $\overline{7}$ (4-fluorifenoksi)-
 metyyli $\overline{7}$ -2,2-dimetyyli-1,3-dioksolaania, 35 osaa 2 N kloori-
 vetyhappoliuosta ja 80 osaa 2-propanonia, sekoitettiin kak-
 si tuntia palautuslämpötilassa. Seosta sekoitettiin yli yön
 5 huoneen lämpötilassa, laimennettiin 240 osalla etanolia ja
 haihdutettiin. Jäännös liuotettiin trikloorimetaaniin. Or-
 gaaninen kerros pestiin kahdesti vedellä, kuivattiin, suo-
 datettiin ja haihdutettiin. Jäännös kiteytettiin tetra-
 kloorimetaanista. Tuote eristettiin suodattamalla ja kuivat-
 tiin ja saatiin 11 osaa (50,4 %) (-)-(R)-3-(4-fluorifenok-
 10 si)-1,2-propaanidiolia, $\overline{\alpha} \overline{7}_D = -10,08^\circ$ (c = 0,5 % meta-
 nolissa) (146).

Sekoitettuun seokseen, jossa oli 11 osaa (-)-(R)-3-
 (4-fluorifenoksi)-1,2-propaanidiolia, 23,3 osaa pyridiiniä
 15 ja 240 osaa trikloorimetaania, lisättiin 12,3 osaa 4-
 metyylibentseenisulfonyyliokloridia. Seosta sekoitettiin
 yli yön huoneenlämpötilassa. Seos pestiin peräkkäin vedel-
 lä, natriumkarbonaattiliuoksella ja vedellä, kuivattiin,
 suodatettiin ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin pyl-
 20 väskromatografioimalla silikageelillä eluoiden trikloori-
 metaanin ja metanolin seoksella tilavuussuhteessa 98:2.
 Puhtaat fraktiot eristettiin ja eluentti haihdutettiin
 ja saatiin 13,5 osaa (67,2 %) (+)-(S)-3-3(4-fluorifenoksi)-
 1,2-propaanidioli-0¹-4-metyylibentseenisulfonaattia,
 25 $\overline{\alpha} \overline{7}_D = +11,11^\circ$ (c = 0,5 % trikloorimetaanissa) (147).

Sekoitettuun seokseen, jossa oli 13,4 osaa (+)-(S)-
 3-(4-fluorifenoksi)-1,2-propaanidioli-0¹-4-metyylibentsee-
 nisulfonaattia ja 45 osaa tetrahydrofuraania, lisättiin
 4,9 osaa kalium-1,1-dimetyylietoksidia. Seosta sekoitettiin
 30 30 minuuttia huoneen lämpötilassa. Seos suodatettiin Hyflon
 läpi, pestiin tetrahydrofuraanilla ja suodos haihdutettiin.
 Jäännös tislattiin ja saatiin 3,8 osaa (57,3 %) (-)-(R)-
 $\overline{7}$ (4-fluorifenoksi)metyyli $\overline{7}$ oksiraania, kp. 54°C/66,5 Pa,
 $\overline{\alpha} \overline{7}_D = -4,08^\circ$ (c = 0,5 % trikloorimetaanissa) (148).

Samalla tavoin valmistettiin myös:

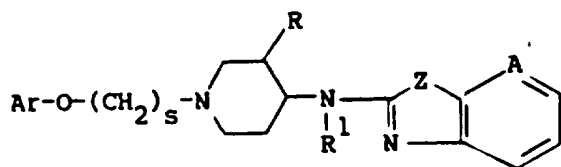
(+)-(S)-/[4-fluorifenoksi)metyyli]oksiraani, kp. 52-53°C/
66,5 Pa, $[\alpha]_D^{20} = +5,27^\circ$ (c = 0,5 % metanolissa, $[\alpha]_D^{20} = +9,10^\circ$
(c = 0,5 % dikloorimetaanissa) (149).

5

B. Lopputuotteiden valmistus

Esimerkki 24

Seosta, jossa oli 4,4 psaa 1-kloori-3-(4-kloori-
butoksi)bentseeniä, 3,7 osaa N-metyyli-N-(4-piperidinyyli)-
2-bentsotiatsoliamiinia, 2,1 osaa natriumkarbonaattia ja
10 90 osaa N,N-dimetyyliformamidia, sekoitettiin 24 tuntia
60°C:ssa. Reaktioseos jäähdytettiin ja kaadettiin veteen.
Tuote uutettiin metyylibentseenillä. Uute pestiin vedellä,
kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin. Jäännös puhdis-
tettiin pylväskromatografioimalla silikageelillä eluoiden
15 trikloorimetaanin ja metanolin seoksella tilavuussuhteessa
97:3. Puhtaat fraktiot eristettiin ja eluentti haihdutettiin.
Jäännös muutettiin 2-propanonin (Z)-2-buteenidioaatti-
suolaksi. Suola eristettiin suodattamalla ja kuivattiin
ja saatiin 4 osaa (49 %) N-/[4-(3-kloorifenoksi)butyyli]-
20 4-piperidinyyli]-N-metyyli-2-bentsotiatsoliamiini-(Z)-
buteenidioaattia (1:1), sp. 138,6°C (1).



N:o	Ar	s	R	R ¹	Z	A	emäs/ suola	Sp. °C
2	C ₆ H ₅	3	H	H	O	CH	emäs	123,2
3	C ₆ H ₅	3	H	CH ₃	O	CH	emäs	95,1
4	C ₆ H ₅	2	H	CH ₃	O	CH	1 1/2 HNO ₃	126
5	C ₆ H ₅	2	H	H	O	CH	emäs	132
6	4-Cl-C ₆ H ₄	3	H	CH ₃	S	CH	emäs	111,9

5	7	C_6H_5	3	H	CH_3	S	CH	emäs	97,6
	8	$4-Cl-C_6H_4$	3	H	CH_3	O	CH	emäs	87,5
	9	$3-F-C_6H_4$	3	H	CH_3	S	CH	emäs	92,6
	10	C_6H_5	4	H	CH_3	S	CH	*	154,4
	11	$4-F-C_6H_4$	4	H	CH_3	S	CH	emäs	71,0
10	12	$4-Cl-C_6H_4$	4	H	CH_3	S	CH	*	142,7
	13	C_6H_5	2	H	CH_3	S	CH	*	174,5
	14	$4-CH_3-C_6H_4$	3	H	CH_3	S	CH	emäs	90,0
	15	$4-Cl-C_6H_4$	4	H	CH_3	O	CH	emäs	96,4
	16	$4-F-C_6H_4$	4	H	CH_3	O	CH	emäs	88,4
15	17	$4-Cl-C_6H_4$	2	H	CH_3	S	CH	emäs	89,2
	18	$2-F-C_6H_4$	3	H	CH_3	S	CH	emäs	129,3
	19	$4-CH_3O-C_6H_4$	3	H	CH_3	O	CH	emäs	79,3
	20	$4-CH_3-C_6H_4$	3	H	CH_3	O	CH	*	200,2
	21	$4-1.C_3H_7-C_6H_4$	3	H	CH_3	S	CH	*	180,4
20	22	$2,4-(Cl)_2-C_6H_3$	3	H	CH_3	S	CH	*	179,3
	23	$4-Br-C_6H_4$	3	H	CH_3	S	CH	*	167,2
	24	$4-CH_3O-C_6H_4$	3	H	CH_3	S	CH		146,5
	25	1-naftalenylyli	3	H	CH_3	S	CH	*	154,9
	26	$4-CH_3O-C_6H_4$	3	H	CH_3	S	CH	emäs	156,0
25	27	$4-CH_3-C_6H_4$	2	H	CH_3	S	CH	*	172,3
	28	$4-CH_3-C_6H_4$	4	H	CH_3	S	CH	*	155,5
	29	$4-Cl,2-CH_3-C_6H_4$	3	H	CH_3	S	CH	emäs	106,8
	30	$2-Cl-C_6H_4$	3	H	CH_3	S	CH	emäs	111,4
	31	$4-CH_3O-C_6H_4$	4	H	CH_3	S	CH	emäs	89,4
30	32	$4-F-C_6H_4$	5	H	CH_3	S	CH	*	143,5
	33	$4-C_6H_5-C_6H_4$	3	H	CH_3	S	CH	emäs	126,6
	34	$2,6-Cl_2-C_6H_3$	3	H	CH_3	S	CH	emäs	116,9
	35	$3,4,5-Cl_3-C_6H_2$	3	H	CH_3	S	CH	*	181,3
	36	C_6H_5	6	H	CH_3	S	CH	**	127,6
35	37	$2-NH_2CO,4-F-C_6H_3$	3	H	CH_3	S	CH	emäs	146,4
	38	C_6H_5	4	H	CH_3	O	CH	emäs	71,8
	39	$2,6-(CH_3)_2C_6H_3$	3	H	CH_3	S	CH	*	175,6
	40	$3-CH_3-C_6H_4$	3	H	CH_3	S	CH	emäs	86,3
	41	$2-CH_3-C_6H_4$	3	H	CH_3	S	CH	emäs	93,2
	42	$4-Br-C_6H_4$	4	H	CH_3	S	CH	**	120,5
	43	$4-CH_3O-C_6H_4$	5	H	CH_3	S	CH	*	150,7
	44	$2,4,5-Br_3-C_6H_2$	3	H	CH_3	S	CH	*	164,2
	45	$4-CH_3-C_6H_4$	4	H	CH_3	O	CH	emäs	85,4

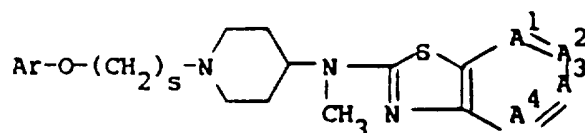
76	4-F-C ₆ H ₄	4	H	H	S	N	emäs	146,5
77	3-F-C ₆ H ₄	3	H	H	S	N	emäs	155,8
78	C ₆ H ₅	4	H	H	S	N	emäs	137,6
79	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	4	H	H	S	N	emäs	104,2
80	3-Cl-C ₆ H ₄	4	H	H	S	N	emäs	110,7
81	3-CH ₃ -C ₆ H ₄	3	H	H	S	N	emäs	163,9
82	C ₆ H ₅	4	H	CH ₃	S	N	*	164,3
83	3-F-C ₆ H ₄	3	H	CH ₃	S	N	*	144,9
84	3-Cl-C ₆ H ₄	4	H	CH ₃	S	N	*	148,3

* : (Z)-2- buteenidioaatti (1:1)

** : (Z)-2- buteenidioaatti (1:2)

*** : (E)-2- buteenidioaatti (1:1)

Samalla tavoin valmistettiin myös:

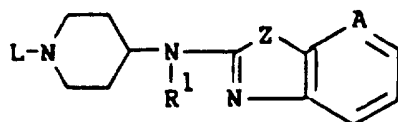


N:o	Ar	s	A ¹ =A ² -A ³ =A ⁴	emäs/ suola	Sp. °C
85	3-F-C ₆ H ₄	3	CH=CH-C=CH OH	emäs	151,8
86	3-CH ₃ -C ₆ H ₄	3	CH=CH-C=CH OH	emäs	135,5
87	3-F-C ₆ H ₄	3	CH=C-CH=CH OH	2(COOH) ₂	176,3
88	3-CH ₃ -C ₆ H ₄	3	CH=C-CH=CH OH	****	212,2
89	3-CH ₃ -C ₆ H ₄	3	CH=CCl-CH=CH	emäs	89,8
90	C ₆ H ₅	4	CH=CCl-CH=CH	emäs	84,7
91	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	4	CH=CCl-CH=CH	emäs	94,5
92	3-F-C ₆ H ₄	3	CH=CCl-CH=CH	emäs	123,2

**** : (E)-2- buteenidioaatti (2:1)

Samalla tavoin valmistettiin myös:

5



10

N:o	L	R ¹	Z	A	emäs/ suola	Sp. °C
93		H	S	N	emäs	170,5
94		H	S	N	emäs	157,9
95	n-butyyli	H	O	CH	emäs	139,2
96	n-heksyyli	H	S	N	emäs	152
97	n-butyyli	CH ₃	S	N	HCl	273,6 (dec.)
98	C ₆ H ₅ (CH ₂) ₂	H	O	CH	emäs	130,5
99		H	O	CH	emäs	144,6
100	n-heksyyli	CH ₃	O	CH	emäs	54,8
101	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -(CH ₂) ₂ -	CH ₃	O	CH	emäs	113,1
102	C ₆ H ₅ CH=CH-CH ₂	CH ₃	O	CH	2HBr	247,2
103	n-butyyli	CH ₃	O	CH	2HBr	230,9
104		CH ₃	O	CH	2HBr	192,8
105	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -(CH ₂) ₂ -	H	O	CH	eräs	147,6
106		H	O	CH	2HNO ₃	141,5
107	C ₆ H ₅ CH=CH-CH ₂ -	H	O	CH	emäs	123,4
108	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₅ -	CH ₃	S	CH	*	152,5
109	n-undekyyli	CH ₃	S	CH	*	163,5
110	C ₆ H ₅ CH ₂ O-(CH ₂) ₃ -	CH ₃	S	CH	*	135,2
111	C ₆ H ₅ CH(OCH ₃)-	CH ₃	S	CH	*	150,3

35

112	$\text{HO}-(\text{CH}_2)_3-$	CH_3	S	CH emäs	89,2
113	$(4-\text{F}-\text{C}_6\text{H}_4)_2\text{CHO}$ $-(\text{CH}_2)_2-$	CH_3	S	CH (COOH) ₂	171,1
114	$4-\text{F}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_2$ $-(\text{CH}_2)_3-$	CH_3	S	CH emäs	130,4

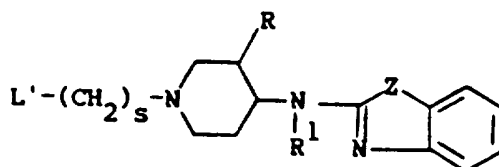
5

Seuraten samoja menetelmiä ja käyttäen asianmukaisia lähtöaineita valmistettiin myös:

- 10 1-butylyli-N-(1-metyylitiatsolo/5,4-b⁷pyridin-2(1H)-ylideeni)-4-piperidiiniamiinidihydrokloridimonohydraatti, sp. 253,1⁰C (115);
- N-(1-metyylitiatsolo/5,4-b⁷pyridin-2(1H)-ylideeni(-1-(2-fenylylietyyli)-4-piperidiiniamiinidihydroklorodimonohydraatti, sp. 251,7⁰C (116);
- 15 N-metyyli-N-/1-fenylyli-3-butenylyli)-4-piperidinylyli/7-2-bentsotiatsoliamiini-(Z)-2-buteenidiaoatti (1:2)monohydraatti, sp. 101,7⁰ (117);
- N-/1-/4-(4-fluorifenoksi)butylyli/7-3-pyrrolidinylyli/7-N-metyyli-2-bentsotiatsoliamiinidihydrokloridimonohydraatti, sp. 152,5⁰C (118);
- 20 N-/1-/4-(3-kloorifenoksi)butylyli/7-3-pyrrolidinylyli/7-N-metyyli-2-bentsotiatsoliamiinietaanidiaoatti (1:1), sp. 162,7⁰C (119);
- 25 N-metyyli-N-/1-/3-(3-metyylifenoksi)propylyli/7-3-pyrrolidinylyli/7-2-bentsotiatsoliamiinietaanidiaoatti(1:1), sp. 108,4⁰C (120);
- N-/1-/3-(3-fluorifenoksi)propylyli/7-3-pyrrolidinylyli/7-N-metyyli-2-bentsotiatsoliamiinietaanidiaoatti(1:1), sp. 137,0⁰ (121) ja
- 30 N-metyyli-N-/1-(4-fenoksibutylyli)-3-pyrrolidinylyli/7-2-bentsotiatsoliamiinietaanidiaoatti(1:1), sp. 150,2⁰C(122).

Esimerkki 25

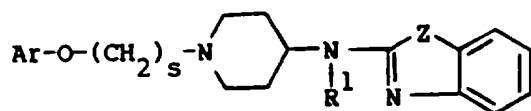
Seosta, jossa oli 5,04 osaa 1-(3-bromipropoksi)-4-metyyllibentseeniä, 7,54 osaa N-etyyli-N-(4-piperidinyyli)-2-bentsotiatsoliamiini-(Z)-2-buteenidiaoattia (1:1), 5,3 osaa natriumkarbonaattia, 0,1 osaa kaliumjodidia ja 180 osaa N,N-dimetyyliformamidia, sekoitettiin ja kuumentettiin yli yön 60°C:ssa. Reaktioseos kaadettiin veteen ja tuote uutettiin metyylibentseenillä. Uute pestiin kolmesti vedellä, kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin. Jäännös kiteytettiin 2-propanolista ja saatiin 6 osaa (75 %) N-etyyli-N-[1-3-(4-metyyllifenoksi)propyyli]-4-piperidinyyli-2-bentsotiatsoliamiinia, sp. 101,0° (123).



N:o	L'	s	R	R ¹	Z	Emäs/ suola	Sp. °C
124	C ₆ H ₅	2	H	H	S	emäs	118,1
125	C ₆ H ₅	2	OH	H	S	emäs	140,1
						(cis-isomeria)	
126	2,3-dihydro-1,4-bentsodioksin-2-yyli	1	H	CH ₃	S		123,6
127	H	4	H	CH ₃	S	HCl	232,6
128	H	4	H	H	S	emäs	116,8
129	2,3-dihydro-1,4-bentsodioksin-2-yyli	1	H	H	S	emäs	154,7
130	4-F-C ₆ H ₄ -S-	3	H	CH ₃	S	*	158,0
131	4-F-C ₆ H ₄ -S-	3	H	CH ₃	O	emäs	87,5
132	4-F-C ₆ H ₄ -S-	3	H	CH ₃	O	*	173,4
133	C ₆ H ₅ -CH=CH-	1	H	CH ₃	S	emäs	101,3
134	1H-bentsimidatsol-1-yyli	3	H	CH ₃	S	**	168,7
135	4-F-C ₆ H ₄ -CH(CN)-	3	H	CH ₃	S	(COOH) ₂	190,1
136	HOCH ₂ -CH(OH)-	1	H	CH ₃	S	2HCl·H ₂ O	218,4
137	C ₆ H ₅ -NH-	2	H	CH ₃	S	3HCl·2H ₂ O	204,7
138	(C ₆ H ₅) ₂ CH-O-	2	H	CH ₃	S	(COOH) ₂ 1/2 H ₂ O	190,4

5	139	$C_6H_5CH(CH_3)-O-$	2	H	CH_3	S *	165,0
	140	H	10	H	CH_3	S *	165,3
	141	5- fenyyli-3-isoksat solyyli	2	H	CH_3	S *	183,0
	142	HO-	2	H	CH_3	S *	175,0
	143	4-F- C_6H_4CH- C_2H_5	1	H	CH_3	S *	180,5
10	144	4-F- $C_6H_4CH(OH)-$ C_2H_5	3	H	CH_3	S **	145,5
	145	$C_6H_5-CH=CH$	1	H	C_2H_5	S (COOH) ₂	199,6

Samalla tavalla valmistettiin myös:



	N:o	Ar	s	R ¹	Z	Emäs/ suola	Sp. °C
20	146	4-F- C_6H_4	3	CH_3	S	emäs	97,7
	147	4-F- C_6H_4	3	CH_3	O	emäs	113,1
	148	2- naftalenylyli	3	CH_3	S	emäs	113,7
	149	2,6-Br ₂ ,4- $CH_3C_6H_2$	3	CH_3	S	emäs	169,7
	150	4- $C_2H_5-C_6H_4$	5	CH_3	S *		163,1
25	151	4-NO ₂ - C_6H_4	3	CH_3	S	emäs	138,9
	152	2- naftalenylyli	5	CH_3	S *		193,9
	153	3-CF ₃ - C_6H_4	3	CH_3	S *		149,4
	154	3-CH ₃ O- C_6H_4	4	CH_3	S *		125,8
	155	2-F- C_6H_4	5	CH_3	S *		165,8
30	156	4- $C_2H_5-C_6H_4$	3	CH_3	S *		176,6
	157	3-CH ₃ O- C_6H_4	5	CH_3	S *		157,3
	158	2,5-Cl ₂ - C_6H_3	3	CH_3	S *		171,7
	159	2-CH ₃ CO-4-F- C_6H_3	3	CH_3	S *		144,7
	160	3-F- C_6H_4	5	CH_3	S *		186,7
35	161	4-CH ₃ O- C_6H_4	4	H	S	emäs	95,4
	162	4-F- C_6H_4	4	H	S	emäs	125,8
	163	4-Cl- C_6H_4	4	H	S	emäs	149,8
	164	4-Cl- C_6H_4	4	C_2H_5	S *		136,5

165	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	4	C ₂ H ₅	S *	125,1
166	4-F-C ₆ H ₄	4	C ₂ H ₅	S (COOH) ₂	163,9
167	3-F-C ₆ H ₄	6	CH ₃	S ***	155,9

5

- * (Z)-2-buteenidiaoatti (1:)
 ** (Z)-2-buteenidiaoatti (1:2)
 *** (E)-2-buteenidiaoatti (1:1)

10

Samalla tavoin valmistettiin myös:

N-/1-/3-(4-fluorifenoksi)-2-metyylipropyli-4-piperidinyli-
 7-N-metyyli-2-bentsotiatsoliamiini-(Z)-2-buteenidio-
 aatti(1:1), sp. 143,6° (168);

15

5-metoksi-N-/1-/4-(4-metoksifenoksi)butyyl-4-piperidi-
 nyyli-7-N-metyyli-N-bentsotiatsoliamiinietaanidiaoatti(1:1),
 sp. 98,2°C (169);

N-3-metyyli-2(3H)-bentsotiatsolylideeni)-1-/3-(3-metyyli-
 fenoksi)-propyyl-4-piperidiiniamiini(Z)-2-buteenidio-
 aatti(1:2), sp. 176,0°C (170);

20

N-(3-metyyli-2(3H)-bentsotiatsolylideeni)-1-(4-fenoksi-
 butyyl)-4-piperidiiniamiini-(Z)-2-buteenidiaoatti(1:2),
 sp. 187,6° (171);

25

1-/4-(3-kloorifenoksi)butyyl-7-N-(3-metyyli-2(3H)-
 bentsotiatsolylideeni)-4-piperidiiniamiini-(Z)-2-butee-
 nidiaoatti(1:2), sp. 164,6°C (172);

1-/4-(4-fluorifenoksi)butyyl-7-N-(3-metyyli-2(3H)-
 bentsotiatsolylideeni)-4-piperidiiniamiini-(Z)-2-butee-
 nidiaoatti(1:2), sp. 172,6°C (173);

30

1-/4-(4-metoksifenoksi)butyyl-7-N-(3-metyyli-2(3H)-
 bentsotiatsolylideeni)-4-piperidiiniamiini-(Z)-2-buteeni-
 diaoatti(1:2), sp. 166,6°C (174);

N-(3-metyyli-2(3H)-bentsotiatsolylideeni)-1-(3-fenyli-
 2-propenyli)-4-piperidiiniamiini-(Z)-2-buteenidiaoatti
 (1:2), sp. 179,4°C (175);

35

5-bromi-N-/1-/4-(4-fluorifenoksi)butyyl-7-4-piperidinyli-
 6-metoksi-N-metyyli-2-bentsotiatsoliamiini, sp. 124,6°C (176);

N- $\underline{1}$ - $\underline{3}$ -(3-fluorifenoksi)propyyli $\underline{7}$ -4-piperidinyyli $\underline{7}$ -5-metoksi-N-metyyli-2-bentsotiatsoliamiini-(Z)-2-buteenidioaatti, sp. 126,3°C (177).

Esimerkki 26

5 Seosta, jossa oli 2,3 osaa $\underline{2}$ -(4-metoksifenyyli)-etyyli $\underline{7}$ metaanisulfonaattia, 4 osaa N-(4-piperidinyyli)-2-bentsotiatsoliamiinidihydrobromidia, 5,3 osaa natriumkarbonaattia, 0,1 osaa kaliumjodidia ja 90 osaa N,N-dimetyyli-
10 formamidia, sekoitettiin yli yön 70°C:ssa. Reaktioseos kaadettiin veteen ja tuote uutettiin metyylibentseenillä. Uute pestiin vedellä, kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin. Jäännös kiteytettiin 2-propanolin ja 2,2'-oksi-
bispropanin seoksesta. Tuote eristettiin suodattamalla, kuivattiin ja saatiin 1,5 osaa (41 %) N- $\underline{1}$ - $\underline{2}$ -(4-metoksifenyyli)etyyli $\underline{7}$ -4-piperidinyyli $\underline{7}$ -2-bentsotiatsoliamiinia, sp. 142,5°C (178).

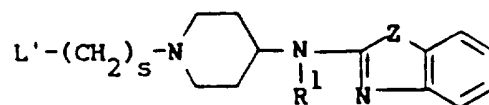
Samalla tavoin valmistettiin myös:

N- $\underline{1}$ $\underline{1}$ - $\underline{2}$ -(4-metoksifenyyli)etyyli $\underline{7}$ -4-piperidinyyli $\underline{7}$ N-metyyli-
2-bentsotiatsoliamiini, sp. 97,6°C (179) ja
20 N- $\underline{1}$ - $\underline{2}$ -(4-metoksifenyyli)etyyli $\underline{7}$ -4-piperidinyyli $\underline{7}$ tiatsolo- $\underline{5}$,4- $\underline{b}$ pyridiini-2-amiini, sp. 158,9°C (180).

Esimerkki 27

Seosta, jossa oli 4,3 osaa 1-(4-klooributoksi)-4-metoksibentseeniä, 6,6 osaa N-(fenyylimetyyli)-N-(4-piperidinyyli)-2-bentsotiatsoliamiini(Z)-2-buteenidioaattia
25 (1:1), 5,3 osaa natriumkarbonaattia, 0,1 osaa kaliumjodidia ja 90 osaa N,N-dimetyyliasetamidia, sekoitettiin yli yön 90°C:ssa. Reaktioseos kaadettiin veteen. Tuote uutettiin metyylibentseenillä. Uute pestiin vedellä, kuivattiin,
30 suodatettiin ja haihdutettiin. Jäännös muutettiin (E)-2-buteenidioaattisuolaksi etanolissa. Suola eristettiin suodattamalla, kuivattiin ja saatiin 5,6 osaa (60 %) N- $\underline{1}$ - $\underline{1}$ -(4-metoksifenoksi)butyyli $\underline{7}$ -4-piperidinyyli $\underline{7}$ -N-(fenyylimetyyli)-2-bentsotiatsoliamiini-(E)-2-buteenidio-
35 aattia (1:1), sp. 178,2°C (181).

Samalla tavoin valmistettiin myös:

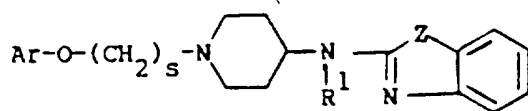


5

N:o	L'	s	Z	Emäs/ suola	Sp. °C
182	H	12	S	*	161,4
183	3-okso-1,2,4-triaatsolo [4,5-a]pyridin-2-yyli	3	S	*	185,0
10 184	4-F-C ₆ H ₄ -CH(CN)-	3	O	1 1/2(COOH) ₂	139,5
185	(C ₆ H ₅) ₂ CH-O-	2	O	*	175,3
186	HO	2	O	*	172,6
187	C ₆ H ₅ -NH-	3	S	2 1/2(COOH) ₂	177,1
188	2,3- dihydro-1,4-bentso- dioksin-2-yyli	2	O	*	182,1
15 189	C ₆ H ₅ -NH-	2	O	*	152,6
190	2,3- dihydro-1,4-bentso- ioksin-2-yyli	2	S	*	168,6

* (Z)-2-buteenidioaatti (1:).

Samalla tavalla valmistettiin myös:



5

10

15

20

N:o	Ar	s	R ¹	Z	Emäs/ suola	Sp. °C
191	3-Cl-C ₆ H ₄ -	5	CH ₃	S	*	177,7
192	4-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	5	CH ₃	S	*	165,1
193	2-F-C ₆ H ₄ -	3	CH ₃	O	*	208,0
194	3,5-Cl ₂ -C ₆ H ₃ -	3	CH ₃	S	*	178,1
195	3-F-C ₆ H ₄ -	3	CH ₃	O	*	180,6
196	3-F-C ₆ H ₄ -	4	CH ₃	S	*	143,8
197	3-F-C ₆ H ₄ -	4	CH ₃	O	*	158,8
198	C ₆ H ₅ -	4	C ₆ H ₅ CH ₂	S	*	129,9
199	4-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	3	C ₆ H ₅ CH ₂	S	**	198,4
200	4-Cl-C ₆ H ₄ -	4	C ₆ H ₅ CH ₂	S	*	149,5
201	3-F-C ₆ H ₄ -	3	C ₆ H ₅ CH ₂	S	*	145,1
202	4-F-C ₆ H ₄ -	4	C ₆ H ₅ CH ₂	S	*	153,6
203	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ -	4	CH ₃	S	*	169,7

* : (Z)-2-buteenidioaatti (1:1)

** : (E)-2-buteenidioaatti (1:1)

25

Samalla tavoin valmistettiin myös:
1- $\bar{3}$ -(3-fluorifenoksi)propyyli-7-N-(3-metyyli-2(3H)-
bentsotiatsolyylideeni)-4-piperidiiniamiini-(Z)-2-
buteenidioaatti(1:2), sp. 173,4°C (204).

Esimerkki 28

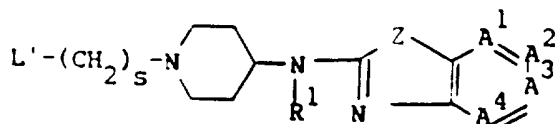
30

Seosta, jossa oli 5,5 osaa cis-N-(3-metoksi-4-
piperidinyyli)-N-metyyli-2-bentsotiatsoliinietaani-
dioaattia(1:1), 10,6 osaa natriumkarbonaattia, 0,1 osaa
kaliumjodidia ja 200 osaa 4-metyyli-2-pentanonia, sekoi-
tettiin ja kuumennettiin palautuslämpötilassa 30 minuut-
tia. Kun oli jäädytetty 60°C:seen, lisättiin 4,4 osaa

35

1-kloori-4-(4-klooributoksi)bentseeniä. Seosta sekoi-
tettiin ja kuumennettiin palautuslämpötilassa yön yli.
Jäähdytymisen jälkeen lisättiin vettä ja kerrokset erotet-
tiin toisistaan. Orgaaninen kerros kuivattiin, suodatet-
tiin ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatog-
rafiomalla sililageelillä eluoiden trikloorimetaanin
ja metanolin seoksella tilavuussuhteessa 98:2. Puhtaat
fraktiot eristettiin ja eluentti haihdutettiin. Jäännös
muutettiin etaanidionaattisuolaksi 2-propanolissa. Suola
eristettiin suodattamalla, kuivattiin ja saatiin 6 osaa
(73 %) cis-N- $\bar{1}$ - $\bar{4}$ -(4-kloorifenoksi)butyyli $\bar{7}$ 3-metoksi-4-
piperidinyyli $\bar{7}$ -N-metyyli-2 - bentsotiatsoliamiinietaanidio-
naattia(1:1), sp. 210,4°C (205).

Samalla tavoin valmistettiin myös:



N:o	L'	S	R ¹	Z	A ¹ =A ² -A ³ =A ⁴	Emäs/ suola	Sp. °C
206	3-okso-1,2,4-triatsolo[3,4-b]pyridin-2-yyli	3	CH ₃	S	N=CH-CH=CH	2HCl 1/2H ₂ O	235,5
207	sykloheksyylioksi	3	CH ₃	S	CH=CH-CH=CH	*	160,2
208	4-F-C ₆ H ₄ -CH=CH-	2	CH ₃	S	CH=CH-CH=CH	*	145,0
209	3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-2-yyli	1	CH ₃	O	CH=CH-CH=CH	(COOH) ₂	212,1
210	3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-2-yyli	1	CH ₃	S	CH=CH-CH=CH	emäs	129,8
211	C ₆ H ₅ -CH=CH-	1	H	S	CH=CH-CH=CH	**	177,8
212	C ₆ H ₅ -CH=CH-	1	n.C ₃ H ₇	S	CH=CH-CH=CH	***	165,4
213	2-pyridinyyli	2	CH ₃	S	CH=CH-CH=CH	**	139,5
214	C ₆ H ₅ -CH=CH-	1	CH ₃	S	CH=C(CH ₃)-CH=CH	*	177,3

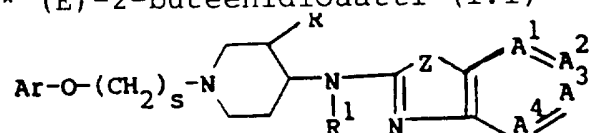
5	215	3-fenyyli-5-isoksat- solyyli	2	CH ₃	S	CH=CH-CH=CH *	178,8
	216	4-F-C ₆ H ₄ -	4	CH ₃	S	CH=CH-CH=CH (COOH) ₂	150,3
	217	H	9	CH ₃	S	CH=CH-CH=CH *	165,2
	218	C ₆ H ₅ -CH=CH	1	CH ₃	S	CH=CF-CH=CH *	174,6
	219	C ₆ H ₅ -CH=CH	1	CH ₃	S	CH=CH-CF=CH *	201,7
	220	C ₆ H ₅ -CH=CH	1	C H CH	S	CH=CH-CH=CH *	212,6
	221	C ₆ H ₅ -CH=CH	1	(CH ₃) CH	S	CH=CH-CH=CH *	170,5
	222	C ₆ H ₅ -CH=CH	1	CH ₃	S	CH=CCl-CH=CH emäs	130,0
	223	C ₆ H ₅ -CH=CH	1	CH ₃	S	CH=CH-CCl=CH *	189,8
	224	C ₆ H ₅ -CH=CH	1	CH ₃	S	CCl=CH-CH=CH *	213,5

* (Z)-2-buteenidioaatti (1:1)

** (Z)-2-buteenidioaatti (1:2)

*** (E)-2-buteenidioaatti (1:1)

15



20

25

30

N:OAr	s	R	R ¹	Z	A ¹ =A ² -A ³ =A ⁴	cis /trans	Emäs/ suola	Sp. °C
225 2-CH ₃ OCO-C ₆ H ₄	3	H	CH ₃	S	CH=CH-CH=CH -	*		177,0
226 4-F-C ₆ H ₄	6	H	CH ₃	S	CH=CH-CH=CH -	*		140,0
227 C ₆ H ₅	5	H	CH ₃	S	CH=CH-CH=CH -	*		179,9
228 2-n.C ₃ H ₇ C ₆ H ₄	3	H	CH ₃	S	CH=CH-CH=CH -	*		164,8
229 3-F-C ₆ H ₄	3	OCH ₃	CH ₃	S	CH=CH-CH=CH	cis ***		210,5
230 3-CH ₃ -C ₆ H ₄	3	H	CH ₃	S	CH=CF-CH=CH -	emäs		90,6
231 3-F-C ₆ H ₄	3	H	CH ₃	S	CH=C-CH=CH CH ₃	- *		140,7
232 3-CH ₃ -C ₆ H ₄	3	H	CH ₃	S	CH=C-CH=CH CH ₃	- *		165,6

5	233	C_6H_5	4	H	CH_3	S	$CH=C-CH=CH$ $ $ CH_3	- *	141,4
	234	$4-CH_3O-C_6H_4$	4	H	CH_3	S	$CH=CF-CH=CH$	- emäs	90,7
	235	$3-F-C_6H_4$	3	H	CH_3	S	$CH=CF-CH=CH$	- *	171,1
	236	C_6H_5	4	H	CH_3	S	$CH=CF-CH=CH$	- *	142,7
	237	$4-CH_3O-C_6H_4$	4	H	CH_3	S	$CH=C-CH=CH$ $ $ CH_3	- *	123,8
10	238	$3-F-C_6H_4$	3	H	$1-C_3H_7$	S	$CH=CH-CH=CH$	- *	160,1
	239	$4-F-C_6H_4$	4	H	$1-C_3H_7$	S	$CH=CH-CH=CH$	- *	161,1
	240	$4-Cl-C_6H_4$	4	H	$1-C_3H_7$	S	$CH=CH-CH=CH$	- *	149,7
	241	$4-CH_3-C_6H_4$	3	H	$1-C_3H_7$	S	$CH=CH-CH=CH$	- emäs	99,2
	242	$3-F-C_6H_4$	3	H	CH_3	S	$CH=CH-CCl=CH$	- *	153,8
15	243	$4-CH_3O-C_6H_4$	4	H	$1-C_3H_7$	S	$CH=CH-CH=CH$	- *	158,7
	244	C_6H_5	4	H	$1-C_3H_7$	S	$CH=CH-CH=CH$	- *	136,2
	245	$3-F-C_6H_4$	3	H	CH_3	S	$CCl=CH-CH=CH$	- *	181,2
	246	$3-CH_3-C_6H_4$	3	H	CH_3	S	$CH=CH-C=CH$ $ $ OCH_3	- **	161,2
	247	C_6H_5	4	OCH_3	CH_3	S	$CH=CH-CH=CH$	cis ****	198,3
20	248	$3-CH_3-C_6H_4$	3	OCH_3	CH_3	S	$CH=CH-CH=CH$	cis ****	187,2
	249	$4-CH_3O-C_6H_4$	4	OCH_3	CH_3	S	$CH=CH-CH=CH$	cis ****	214,6
	250	$3-CH_3-C_6H_4$	3	H	CH_3	S	$CH=CH-CCl=CH$	- *	151,0
	251	$3-CH_3-C_6H_4$	3	H	CH_3	S	$CCl=CH-CH=CH$	- *	178,4
	252	$4-CH_3O-C_6H_4$	4	H	CH_3	S	$CH=CH-CF=CH$	- *	157,2
25	253	$4-CH_3O-C_6H_4$	4	H	CH_3	S	$CCl=CH-CH=CH$	- *	171,1
	254	$3-CH_3-C_6H_4$	3	H	CH_3	S	$CH=CH-CF=CH$	- *	163,8
	255	C_6H_5	4	H	CH_3	S	$CH=CH-CF=CH$	- *	185,1
	256	$3-F-C_6H_4$	3	H	CH_3	S	$CH=CH-CF=CH$	- *	167,9
	257	C_6H_5	4	H	CH_3	S	$CH=CH-CCl=CH$	- *	200,4
30	258	$4-CH_3O-C_6H_4$	4	H	CH_3	S	$CH=CH-CCl=CH$	- *	143,1
	259	C_6H_5	4	H	CH_3	S	$CCl=CH-CH=CH$	- *	176,8
	260	$4-Cl-C_6H_4$	4	H	H	O	$CH=CH-CH=CH$	- 2HCl	251,2
	261	$4-F-C_6H_4$	4	H	H	O	$CH=CH-CH=CH$	- 2HCl	239,8
	262	$4-CH_3-C_6H_4$	3	H	H	O	$CH=CH-CH=CH$	- 2HCl	246,6

5	263	$4\text{-CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_4$	4	H	H	O	$\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}$	-	2HCl	237,3
	264	$3\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4$	3	H	H	O	$\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}$	-	2HCl	219,2
									H_2O	
	265	$3\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$	4	H	H	O	$\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}$	-	2HCl	217,3
	266	C_6H_5	4	H	H	O	$\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}$	-	2HCl	231,7
10									$1/2\text{H}_2\text{O}$	
	267	$3\text{-F-C}_6\text{H}_4$	3	H	H	O	$\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}$	-	2HCl	224,8
									H_2O	
	268	C_6H_5	4	OH	H	S	$\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}$	cis	emäs	158,2
	269	$3\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4$	3	OH	H	S	$\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}$	cis	emäs	146,9
	270	$4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$	4	OH	H	S	$\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}$	cis	emäs	179,7
	271	$3\text{-F-C}_6\text{H}_4$	3	OH	H	S	$\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}$	cis	emäs	165,8

* : (Z)-2- buteenidionaatti (1:1)

15 ** : (E)-2- buteenidionaatti (1:1)

*** : etaanidionaatti (1:1) hemihydraatti

**** : etaanidionaatti (1:1)

Samalla tavoin valmistettiin myös:

20 N-metyyli-N- $\underline{1}$ - $\underline{2}$ -(fenyyli $\underline{7}$ -metoksi)propyyli $\underline{7}$ -4-piperidinyyli $\underline{7}$ -2-bentsotiatsoli $\underline{7}$ amiini-(Z)-2-buteenidionaatti(1:1),
sp. 150,5°C (272);

N-metyyli-N- $\underline{1}$ -(2-metyyli-3-fenoksi $\underline{7}$ propyyli)-4-piperidinyyli $\underline{7}$ -2-bentsotiatsoli $\underline{7}$ amiini-(Z)-2-buteenidionaatti(1:1),
sp. 177,0°C (273);

25 N-metyyli-N- $\underline{1}$ - $\underline{2}$ -(3-metyylifenoksi)propyyli $\underline{7}$ -4-piperidinyyli $\underline{7}$ -2-bentsotiatsoli $\underline{7}$ amiini-(Z)-2-buteenidionaatti(1:1),
sp. 168,6°C (274);

30 N- $\underline{1}$ - $\underline{2}$ -(2,6-dimetyylifenoksi)propyyli $\underline{7}$ -4-piperidinyyli $\underline{7}$ -N-metyyli-2-bentsotiatsoli $\underline{7}$ amiini-(Z)-2-buteenidionaatti(1:1),
sp. 130,4°C (275);

N- $\underline{1}$ - $\underline{2}$ -(2,6-dikloorifenoksi)propyyli $\underline{7}$ -4-piperidinyyli $\underline{7}$ -N-metyyli-2-bentsotiatsoli $\underline{7}$ amiini, sp. 108,0°C (276);

35 N- $\underline{1}$ - $\underline{2}$ -(3,5-dimetyylifenoksi)propyyli $\underline{7}$ -4-piperidinyyli $\underline{7}$ -N-metyyli-2-bentsotiatsoli $\underline{7}$ amiini-(Z)-2-buteenidionaatti(1:1),
sp. 172°C (277);

N-(2-bentsotiatsolyyli)-8- $\bar{3}$ -(3-fluorifenoksi)propyyli $\bar{7}$ -N-metyyli-8-atsabisyklo/ $\bar{3}$.2.1 $\bar{7}$ oktaani-3-amiini-(E)-2-buteenidiaoatti(1:1), sp. 171,3 $^{\circ}$ C (278);

5 (E)-N-metyyli-N-/ $\bar{1}$ -(3-fenyyli-2-propenyyli)-8-atsabisyklo/ $\bar{3}$.2.1 $\bar{7}$ okt-3-yyli $\bar{7}$ -2-bentsotiatsoliamiinietaanidiaoatti(1:1), sp. 216,0 $^{\circ}$ C (279);

N-(2-bentsotiatsolyyli)-N-metyyli-8-(4-fenoksibutyli)-8-atsabisyklo/ $\bar{3}$.2.1 $\bar{7}$ oktaani-3-amiini-(E)-buteenidiaoatti(1:1), sp. 158,0 $^{\circ}$ C (280);

10 cis-N-metyyli-N-/ $\bar{3}$ -metyyli-1-(3-fenyyli-2-propenyyli)-4-piperidinyyli $\bar{7}$ -2-bentsotiatsoliamiini-(Z)-2-buteenidiaoatti(1:1), sp. 173,7 $^{\circ}$ C (281);

15 cis-N-/ $\bar{3}$ -metoksi-1-(3-fenyyli-2-propenyyli)-4-piperidinyyli $\bar{7}$ -N-metyyli-2-bentsotiatsoliamiinietaanidiaoatti(1:1), sp. 230,2 $^{\circ}$ C (282);

N-(2-bentsotiatsolyyli)-N-metyyli-8-/ $\bar{3}$ -(3-metyylifenoksi)-propyyli $\bar{7}$ -8-atsabisyklo/ $\bar{3}$.2.1 $\bar{7}$ oktaani-3-amiinietaanidiaoatti(1:1), sp. 183,3 $^{\circ}$ C (283);

20 N-metyyli-N-/ $\bar{1}$ -(4-fenoksibutyli)-3-piperidinyyli $\bar{7}$ -2-bentsotiatsoliamiinietaanidiaoatti(1:1), sp. 152,5 $^{\circ}$ C (284);
N-/ $\bar{1}$ -/ $\bar{3}$ -(3-fluorifenoksi)propyyli/ $\bar{3}$ -piperidinyyli $\bar{7}$ -N-metyyli-2-bentsotiatsoliamiinietaanidiaoatti(1:1), sp. 164,5 $^{\circ}$ C (285);

25 N-metyyli-N-/ $\bar{1}$ -(3-fenyyli-2-propenyyli)-3-piperidinyyli $\bar{7}$ -2-bentsotiatsoliamiinietaanidiaoatti(1:1), sp. 202,8 $^{\circ}$ C (286);
N-metyyli-N-/ $\bar{1}$ -/ $\bar{3}$ -(3-metyylifenoksi)propyyli $\bar{7}$ -3-piperidinyyli $\bar{7}$ -2-bentsotiatsoliamiinietaanidiaoatti(1:1), sp. 151,3 $^{\circ}$ C (287);

30 N-/ $\bar{1}$ -/ $\bar{4}$ -(4-metoksifenoksi)butyyli $\bar{7}$ -3-piperidinyyli $\bar{7}$ -N-metyyli-2-bentsotiatsoliamiinietaanidiaoatti(1:1), sp. 152,3 $^{\circ}$ C (288);

N-/ $\bar{1}$ -/ $\bar{4}$ -(4-fluorifenoksi)butyyli $\bar{7}$ -3-piperidinyyli $\bar{7}$ -N-metyyli-2-bentsotiatsoliamiinietaanidiaoatti(1:1), sp. 163,2 $^{\circ}$ C (289);

35 N-/ $\bar{1}$ -/ $\bar{3}$ -(4-fluorifenoksi)-1-metyylipropyyli $\bar{7}$ -4-piperidinyyli $\bar{7}$ -N-metyyli-2-bentsotiatsoliamiini, sp. 115,0 $^{\circ}$ C (290);

N- $\bar{1}$ - $\bar{4}$ -(3-kloorifenoksi)butyyli $\bar{7}$ -3-piperidinyyli $\bar{7}$ -N-metyyli-2-bentsotiatsoliamiini-(E)-2-buteenidiaoatti(1:1), sp. 138,6°C (291);

- 5 N-metyyli-N- $\bar{1}$ -(3-fenyyli-2-propenyyli)-3-pyrrolidinyyli $\bar{7}$ -2-bentsotiatsoliamiini-4-metyyllibentseenisulfonaatti(1:1), sp. 198,8°C (292) ja
cis-4-(2-bentsotiatsollyliamino)-1-(3-fenyyli-2-propenyyli)-3-piperidinoli, sp. 198,3°C (293).

Esimerkki 29

- 10 Seosta, jossa oli 3 osaa 1-bromi-3-metyyllibutaania, 3,7 osaa N-metyyli-N-(4-piperidinyyli)-1-bentsotiatsoliamiinia, 4,2 osaa kaliumkarbonaattia ja 80 osaa 2-propanonia, sekoitettiin ja kuumennettiin palautuslämpötilassa yli yön. Reaktioseos kaadettiin veteen ja tuote uutettiin
15 metyyllibentseenillä. Uute kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin. Jäännös muutettiin (Z)-2-buteenidiaoattisuolaksi 2-propanolissa. Suola eristettiin suodattamalla, kuivattiin ja saatiin 5 osaa (77 %) N-metyyli-N- $\bar{1}$ -(3-metyyllibutyyli)-4-piperidinyyli $\bar{7}$ -2-bentsotiatsoliamiini-(Z)-2-
20 buteenidiaoattia(1:1), sp. 197,2°C (294).

Esimerkki 30

- Seosta, jossa oli 3 osaa (3-kloori-1-propenyyli)-bentseeniä, 2,6 osaa 2- $\bar{7}$ metyyli(4-piperidinyyli)amino $\bar{7}$ -5-bentsotiatsololia, 3,5 psaa N,N-dietyylietaaniamiinia
25 ja 90 osaa N,N-dimetyyliformamidia, sekoitettiin ja kuumennettiin 24 tuntia 60°C:ssa. Reaktioseos jäähdytettiin, kaadettiin veteen ja tuote uutettiin metyyllibentseenillä. Uute pestiin vedellä, kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografioimalla
30 silikageelillä eluoiden trikloorimetaanin ja metanolin seoksella tilavuussuhteessa 97:3. Puhtaat fraktiot eristettiin ja eluentti haihdutettiin. Jäännös muutettiin (E)-2-buteenidiaoattisuolaksi etanolissa. Suola eristettiin suodattamalla, kuivattiin ja saatiin 1 osa (20 %)
35 2- $\bar{7}$ metyyli $\bar{1}$ -(3-fenyyli-2-propenyyli)-4-piperidinyyli $\bar{7}$ -amino $\bar{7}$ -5-bentsotiatsololi-(E)-2-buteenidiaoattia(1:1), sp. 228,4°C (295).

Esimerkki 31

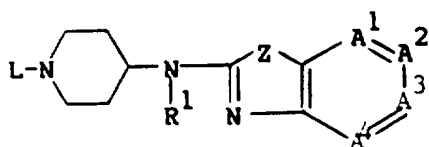
Sekoitettuun seokseen, jossa oli 1,1 osaa 50 %:ista natriumhydrididispersiota ja 45 osaa N,N-dimetyyliforma-
 midia, lisättiin 3, 1 osaa 4-/(2-bentsotiatsolyyli)me-
 5 tyyliamino-7-1-piperidiinipropanolia ja seosta sekoitettiin
 ja kuumennettiin kaksi tuntia n. 60°C:ssa. Kun oli jäähdy-
 tetty n. 15°C:seen, lisättiin 65 osaa 4-klooripyridii-
 nihydrokloridia ja sekoitusta jatkettiin yli yön 60°C:ssa.
 Reaktioseos jäähdytettiin ja liuotin haihdutettiin. Jäännös
 10 otettiin veteen ja uutettiin metyylibentseenillä. Uute
 kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin. Jäännös puh-
 distettiin suodattamalla silikageelin läpi eluoiden trikloori-
 metaanin ja metanolin seoksella tilavuussuhteessa 98:2.
 Puhtaat fraktiot eristettiin ja eluentti haihdutettiin.
 15 Jäännös kiteytettiin 2,2'-oksibispropanista ja saatiin
 kuivaamisen jälkeen 1,5 osaa (38 %) N-metyyli-N-/(1-/(3-(4-
 pyridinyylioksi)propyyli-7-4-piperidinyyli-7-2-bentsoti-
 atsoliamiinimonohydraattia, sp. 96,3°C (296).

Esimerkki 32

20 Seos, jossa oli 4,75 osaa syklopentanonia, 4,1 osaa
 N-(1-metyylietyyli)-N-(4-piperidinyyli)-2-bentsotiatsoli-
 amiinia ja 200 osaa metanolia, hydrattiin normaalipaineessa
 ja huoneen lämpötilassa 2 osalla 10 %:ista palladium-hiili-
 katalyyttiä. Kun laskettu määrä vetyä oli kulunut, kata-
 25 lyytti poistettiin suodattamalla Hyflon läpi ja suodos haih-
 dutettiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografioimalla
 silikageelillä eluoiden trikloorimetaanin ja metanolin
 seoksella tilavuussuhteessa 98,5:1,5. Puhtaat fraktiot
 eristettiin ja eluentti haihdutettiin. Jäännös muutettiin
 30 (Z)-2-buteenidiaoattisuolaksi 2-propanolissa.

Suola eristettiin suodattamalla, kuivattiin ja saa-
 tiin 3,9 osaa (56,6 %) N-(1-syklopentyyli-4-piperidinyyli)-
 N-(1-metyylietyyli)-2-bentsotiatsoliamiini-(Z)-2-buteeni-
 diaattia(1:1), sp. 178,5°C (297).

Samalla tavoin valmistettiin myös:



5

	N:o L	R ¹	Z	A ¹ = A ² - A ³ = A ⁴	Emäs/ suola	Sp. °C
10	298 CH ₃	H	S	CH=CH-CH=CH	2HCl. 1/2H ₂ O	283,1
	299 CH ₃	H	S	N=CH-CH=CH	emäs	170,6
	300 CH ₃	CH ₃	S	N=CH-CH=CH	2HCl	266,5
	301 sykloheksyyli	H	O	CH=CH-CH=CH	emäs	137,4
15	302 CH ₃	H	O	CH=CH-CH=CH	emäs	132,1
	303 C ₂ H ₅	CH ₃	O	CH=CH-CH=CH	2HBr.H ₂ O	240,9
	304 CH ₃	CH ₃	O	CH=CH-CH=CH	2HNO ₃	142,9
	305 1-C ₃ H ₇	CH ₃	S	CH=CH-CH=CH	2HCl.H ₂ O	265,9
	306 sykloheksyyli	CH ₃	S	CH=CH-CH=CH	2HCl	278,8
20	307 syklopentyyli	CH ₃	S	CH=CH-CH=CH	2HCl	268,8
	308 syklopentyyli	CH ₃	O	CH=CH-CH=CH	2HCl. 2H ₂ O	276,2- 280,8(haj)
	309 syklopentyyli	CH ₃	O	CH=CH-CH=CH	2HCl.H ₂ O	300
	310 syklopropyyli- metyyli	CH ₃	S	CH=CH-CH=CH	2HCl	236,4
25	311 syklopentyyli	H	S	CH=CH-CH=CH	emäs	172,7
	312 syklopentyyli	C ₂ H ₅	S	CH=CH-CH=CH	*	145,1
	313 syklopentyyli	n.C ₄ H ₉	S	CH=CH-CH=CH	**	181,6
	314 syklopentyyli	C ₆ H ₅ CH ₂	S	CH=CH-CH=CH	*	202,1
30	315 syklopropyyli- metyyli	CH ₃	O	CH=CH-CH=CH	*	184,9

* : (Z)-2-buteenidioaatti (1:1)

** : (E)-2-buteenidioaatti (1:1)

Samalla tavoin valmistettiin myös:

cis-4- $\overline{4}$ - $\overline{7}$ (2-bentsotiatsolyyli)metyyliamino $\overline{7}$ -1-piperidinyyli $\overline{7}$ -1-(4-fluorifenyyli)sykloheksaanikarbonitriili, sp. 184,7°C (316);

5 (cis+trans)-N- $\overline{1}$ - $\overline{4}$ -(4-fluorifenoksi)sykloheksyyli $\overline{7}$ -4-piperidinyyli $\overline{7}$ -N-metyyli-2-bentsotiatsoliamiini, sp. 198,4°C (317);

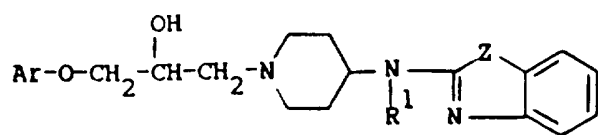
cis-4- $\overline{4}$ - $\overline{7}$ (2-bentsoksatsolyyli)metyyliamino $\overline{7}$ -1-piperidinyyli $\overline{7}$ -1-(4-fluorifenyyli)sykloheksaanikarbonitriili, sp. 199,6°C (318) ja

10 N- $\overline{1}$ -(1H-indol-3-yylimetyyli)-4-piperidinyyli $\overline{7}$ -N-metyyli-2-bentsotiatsoliamiini, sp. 178,3°C (319).

Esimerkki 33

Seosta, jossa oli 2,5 osaa $\overline{7}$ (4-fluorifenoksi)metyyli $\overline{7}$ -oksiraania, 3,7 osaa N-metyyli-N-(4-piperidinyyli)-2-bentsotiatsoliamiinia, 45 osaa metyylibentseeniä ja 40 osaa metanolia, sekoitettiin ja kuumennettiin palautuslämpötilassa 24 tuntia. Reaktioseos haihdutettiin. Jäännös muutettiin hydrokloridisuolaksi 2-propanolissa. Suola eristettiin suodattamalla, kuivatettiin ja saatiin 6 osaa (85 %) 4- $\overline{7}$ (2-bentsotiatsolyyli)metyyliamino $\overline{7}$ - α - $\overline{7}$ (4-fluorifenoksi)metyyli $\overline{7}$ -1-piperidiinietanolimonohydrokloridia, sp. 168,4-178,8°C (320).

Seuraten samaa menetelmää ja käyttäen ekvivalenttimääriä asianmukaisia lähtöaineita valmistettiin myös:

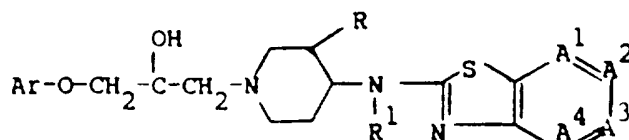


	N:o	Ar	R ¹	Z	Emäs/ suola	Sp. °C
5	321	C ₆ H ₅	H	O	emäs	119,8
	322	C ₆ H ₅	CH ₃	O	HBr	231,6
10	323	4-F-C ₆ H ₄	CH ₃	O	HCl	233,5
	324	4-Cl-C ₆ H ₄	CH ₃	O	HCl	237,5
	325	2-C ₂ H ₅ O-C ₆ H ₄	CH ₃	O	2HCl	203,3
	326	2-propenylylioksi- fenyyli	CH ₃	O	HCl	144,6
	327	4-CH ₃ CONH-C ₆ H ₄	CH ₃	O	2HCl	236,0
15	328	4-CH ₃ CONH-C ₆ H ₄	CH ₃	S	2HCl	169,6-182,2
	329	1-naftalenylyli	CH ₃	S	(COOH) ₂	198,1-199,9
	330	2-propenylylioksi- fenyyli	CH ₃	S	(COOH) ₂	120,3-129,5
	331	4-Cl-C ₆ H ₄	CH ₃	S	2HCl	206,0-225,6
	332	1-naftalenylyli	CH ₃	O	(COOH) ₂	232,1-233,1
20	333	2-asetyylifenyyli	CH ₃	O	(COOH) ₂	203,2-203,6
	334	2-asetyylifenyyli	CH ₃	S	(COOH) ₂	222,8-223,1
	335	2-C ₂ H ₅ O-C ₆ H ₄	CH ₃	S	(COOH) ₂	112,9-118,6
	336	2-Cl-C ₆ H ₄	CH ₃	S	H ₂ O (COOH) ₂	180,9-182,8
25	337	2-Cl-C ₆ H ₄	CH ₃	O	1/2H ₂ O (COOH) ₂	172,6-182,1
	338	C ₆ H ₅	CH ₃	S	(COOH) ₂	166,0-169,6
	339	2-CN-C ₆ H ₄	CH ₃	O	(COOH) ₂	173,9-175,6
30	340	2-CN-C ₆ H ₄	CH ₃	S	*	150,5
	341	3-Cl-C ₆ H ₄	CH ₃	S	emäs	129,0
	342	2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	CH ₃	O	*	187,7
	343	2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	CH ₃	S	*	167,8

	344	3- CF_3 - C_6H_4	CH_3	S	2HCl	220,9
	345	2,3-dihydro-1H-inden-5-yyli	CH_3	S	emäs	95,9
	346	2-Br- C_6H_4	CH_3	S	*	167,0
	347	6-Br-2-naftalenyyl	CH_3	S	*	192,9
5	348	4-Cl,3,5-(CH_3) $_2$ C_6H_2	CH_3	S	emäs	131,7
	349	4-(4-metyylibentsoyyl)fenyyl	CH_3	S	emäs	174,2
	350	2,4,6-(Cl) $_3$ - C_6H_2	CH_3	S	emäs	126,4
	351	2,6-(CH_3) $_2$ - C_6H_2	CH_3	S	emäs	146,8
	352	3- CH_3O - C_6H_4	CH_3	S	**	118,5
10	353	2-n. C_3H_7 -CO- C_6H_4	CH_3	S	(COOH) $_2$	159,0
	354	3-Cl- C_6H_4	CH_3	O	*	123,7
	355	4-Cl- C_6H_4	H	S	emäs	164,8
	356	4-F- C_6H_4	H	S	emäs	162,8
	357	4-Cl- C_6H_4	C_2H_5	S	emäs	103,1
15	358	4-F- C_6H_4	C_2H_5	S	***	205,7
	359	4-Cl,2- CH_3 - C_6H_3	CH_3	S	emäs	115,5
	360	2-F- C_6H_4	CH_3	S	emäs	100,4
	361	2- CH_3CO ,4-F- C_6H_3	CH_3	S	emäs	108,7
	362	4-F- C_6H_4	CH_3	S	***	169,5
20	363	4- CH_3CO - C_6H_4	CH_3	S	emäs	98,9
	364	4-F- C_6H_4	1. C_3H_7	S	*	161,8
	365	4-F- C_6H_4	CH_3	S	emäs	101,7
	366	4-Cl- C_6H_4	1. C_3H_7	S	*	169,8
	367	4-CN- C_6H_4	CH_3	S	emäs	122,1
25	368	C_6H_5	CH_3	S	*	135,6
	369	4-F- C_6H_4	CH_3	S	2HCl	209,4
	370	4- NO_2 - C_6H_4	CH_3	S	emäs	140,1
	371	4-F- C_6H_4	H	O	2HCl	227,9
	372	3-Cl- C_6H_4	H	O	2HCl	213,2
30	373	3,4,5-(CH_3O) $_3$ C_6H_2	CH_3	S	*	176,9
	374	4- CH_3O - C_6H_4	CH_3	S	emäs	129,6
	375	3,5-(CH_3O) $_2$ - C_6H_3	CH_3	S	*	145,2
	376	1,3-bentsodioksol-5-yyli	CH_3	S	***	181,7

* : (Z)-2-buteenidioaatti (1:1) **: (Z)-2-buteenidio-
aatti (1:2)
*** : (E)-2-buteenidioaatti (2:1)

5



10

15

20

25

N:o	Ar	R	R ¹	A ¹ =A ² -A ³ =A ⁴	cis/ trans	Emäs/ suola	Sp. °C
377	C ₆ H ₅	CH ₃ O	CH ₃	CH=CH-CH=CH	cis *		163,6
378	4-F-C ₆ H ₄	H	CH ₃	CH=CF-CH=CH	- emäs		101,5
379	C ₆ H ₅	H	CH ₃	CH=CF-CH=CH	- emäs		130,6
380	4-F-C ₆ H ₄	CH ₃ O	CH ₃	CH=CH-CH=CH	cis *		178,9
381	4-F-C ₆ H ₄	CH ₃	CH ₃	CH=CH-CH=CH	cis *		150,0
382	C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	CH=CH-CH=CH	cis *		165,1
383	4-F-C ₆ H ₄	H	CH ₃	CH=CH-CF=CH	- emäs		118,1
384	4-F-C ₆ H ₄	H	CH ₃	CCl=CH-CH=CH	- *		154,0
385	4-F-C ₆ H ₄	H	CH ₃	CH=CH-CCl=CH	- *		144,6
386	4-F-C ₆ H ₄	H	H	N=CH-CH=CH	- emäs		168,2
387	C ₆ H ₅	H	CH ₃	CH=CCl-CH=CH	- emäs		177,4
388	4-F-C ₆ H ₄	H	CH ₃	CH=CCl-CH=CH	- emäs		172,7
389	4-F-C ₆ H ₄	H	CH ₃	CH=CH-C=CH OCH ₃	- **		176,1
390	C ₆ H ₅	H	CH ₃	CCl=CH-CH=CH	- *		174,8
391	C ₆ H ₅	H	CH ₃	CH=CH-CCl=CH	- *		171,1
392	4-F-C ₆ H ₄	H	CH ₃	N=CH-CH=CH	- emäs		103,6
393	3-Cl-C ₆ H ₄	H	CH ₃	N=CH-CH=CH	- emäs		119,9

30

* : (Z)-2-buteenidioaatti (1:1)
** : (E)-2-buteenidioaatti (1:1)

Samalla tavoin valmistettiin myös:

- 4-/(2-bentsotiatsolyyli)metyyliamino-7- α -(4-metoksifenyyli)-
1-piperidiinietanoli, sp. 168,1°C (394);
- 4-/(2-bentsotiatsolyyli)metyyliamino-7- α -(4-fluorifenyyli)-
5 1-piperidiinietanoli, sp. 178,5°C (395);
- 3-/(2-bentsotiatsolyyli)metyyliamino-7- α -(fenoksimetyyli)-
8-atsabisyklo/3.2.1/oktaani-8-etanolietaanidioaatti(1:1),
sp. 188,6°C (396);
- 3-/(2-bentsotiatsolyyli)metyyliamino-7- α -(4-fluorifenoksi)-
10 metyyli-7-1-piperidiinietanolietaanidioaatti(1:1), sp.
182,7°C (397);
- 3-/(2-bentsotiatsolyyli)metyyliamino-7- α -(3-kloorifenoksi)-
metyyli-7-1-piperidiinietanolietaanidioaatti(1:1), sp.
172,9°C (398);
- 15 3-/(2-bentsotiatsolyyli)metyyliamino-7- α -(fenoksimetyyli)-1-
piperidiinietanolietaanidioaatti(1:1), sp. 180,2°C (399);
- 3-/(2-bentsotiatsolyyli)metyyliamino-7- α -(3-kloorifenoksi)-
metyyli-7-1-pyridiinietanolietaanidioaatti(1:1), sp.
158,5°C (400);
- 20 α -(3-kloorifenoksi)metyyli-4-(tiatsolo/5,4-b/pyridin-2-
yyliamino)-1-piperidiinietanoli, sp. 127,4°C (401);
- (A)-4-(2-bentsoksatsolyyliamino)- α -(2,3-dihydro-1,4-
bentsodioksin-2-yyli)-1-piperidiinietanolidihydrokloridi,
sp. 229,8°C (402);
- 25 (B)-4-(2-bentsotiatsolyyliamino)- α -(2,3-dihydro-1,4-
bentsodioksin-2-yyli)-1-piperidiinietanolidihydrokloridi-
hemihydraatti, sp. 245,3°C (403);
- 4-/(2-bentsotiatsolyyli)metyyliamino-7- α -(4-metoksifenyyli)-
1-piperidiinietanolidihydrokloridi, sp. 231,1°C (404);
- 30 3-/(2-bentsotiatsolyyli)metyyliamino-7- α -(4-fluorifenoksi)-
metyyli-7-1-pyrrolidiinietanoli-4-metyylibentseenisulfo-
naatti(1:2), sp. 199,8°C (405);
- α -(4-fluorifenoksi)metyyli-4-(1-metyylitiatsolo/5,4-b/pyridin-2-ylideeni)amino-7-1-piperidiinietanoli, sp.
35 150,2°C, (406);

4- α -(3-metyyli-2(3H)-bentsotiatsolyylideeni)amino- α -(fenoksimetyyli)-1-piperidiinetanoli-(Z)-2-buteenidioaatti (1:2), sp. 152,8°C (407);

5 4- α -(2-bentsotiatsolyyli)metyyliamino- α - α -(2,4-dikloorifenyyli)metoksi-metyyli-1-piperidiinietaanidioaatti(1:1), sp. 158,1°C (408);

α -(4-fluorifenoksi)metyyli-4- α -(oksatsolo[4,5-b]pyridin-2-yyli)amino-1-piperidiinietaanoli-(E)-2-buteenidioaatti(1:1), sp. 195,4°C (409);

10 (+)-(R)-4- α -(2-bentsotiatsolyyli)metyyliamino- α - α -(4-fluorifenoksi)metyyli-1-piperidiinietaanolidihydrokloridi, sp. 179,2°C, $[\alpha]_D^{20} = +12,49^\circ$ (c = 0,5 % metanolissa) (410) ja
 15 (-)-(S)-4- α -(2-bentsotiatsolyyli)metyyliamino- α - α -(4-fluorifenoksi)metyyli-1-piperidiinietaanolidihydrokloridi, sp. 175,7°C, $[\alpha]_D^{20} = -11,37^\circ$ (c = 0,5 % metanolissa) (411).

Samalla tavoin valmistettiin myös:

α -(4-fluorifenyyli)metyyli-4- α -(oksatsolo[4,5-b]pyridin-2-yyli)amino-1-piperidiinietaanoli (412).

Esimerkki 34

20 Seosta, jossa oli 2,7 osaa 2,3-dihydro-2-oksiranyyli-1,4-bentsodioksiinia, 3,5 osaa N-metyyli-N-(4-piperidinyyli)-2-bentsoksatsoliamiinia, 45 osaa metyylibentseeniä ja 40 osaa metanolia, sekoitettiin ja kuumennettiin palautuslämpötilassa yli yön. Reaktioseos haihdutettiin ja
 25 jäännös erotettiin pylväskromatografioimalla LiChroprep. RP 18:lla eluoiden veden, ammoniumasetatin ja metanolin seoksella tilavuussuhteessa 30:0,5:70. Ensimmäinen fraktio (isomeeri A) eristettiin ja eluentti haihdutettiin. Jäännös otettiin veteen ja liusota käsiteltiin natriumhydroksidilla. Tuote uutettiin trikloorimetaanilla. Uute pestiin
 30 vedellä, kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin. Jäännös kiteytettiin 2-propanolista ja saatiin 0,3 osaa (5 %) (A)-4- α -(2-bentsoksatsolyyli)metyyliamino- α -(2,3-dihydro-1,4-bentsodioksin-2-yyli)-1-piperidiinietaanolia, sp.
 35 160,4°C (413).

Toinen fraktio (isomeeri B) eristettiin ja eluentti haihdutettiin. Jäännös otettiin veteen ja liuosta käsiteltiin natriumhydroksidilla. Tuote uutettiin trikloorimetanilla. Uute pestiin vedellä, kuivattiin, suodatettiin ja
 5 haihdutettiin. Jäännös kiteytettiin 2,2'-oksibisporaanin ja metanolin seoksesta ja saatiin 1,3 osaa (21 %) (B)-4-/(2-bentsoksatsolyyli)metyyliamino-7- α -(2,3-dihydro-1,4-bentsodioksin-2-yyli)-1-piperidiinietanolia, sp. 120,9°C (414).

10 Samalla tavoin valmistettiin myös:

(A)-4-/(2-bentsotiatsolyyli)metyyliamino-7- α -(2,3-dihydro-1,4-bentsodioksin-2-yyli)-1-piperidiinietanoli, sp. 142,0°C (415);

15 (B)-4-/(2-bentsotiatsolyyli)metyyliamino-7- α -(2,3-dihydro-1,4-bentsodioksin-2-yyli)-1-piperidiinietanoli, sp. 134,2°C (416).

Esimerkki 35

Seosta, jossa oli 3,6 osaa / (3-kloorifenoksi)metyyli-7-oksiraania, 3,3 osaa N-metyyli-N-(3-pyrrolidinyyli)-2-bentsoksatsoliamiinia ja 90 osaa metyylibentseeniä, sekoitettiin ja kuumennettiin palautuslämpötilassa yli yön. Reaktioseos haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografioimalla silikageelillä eluoiden trikloorimetanin ja metanolin seoksella tilavuussuhteessa 99:1. Puhtaat
 20 fraktiot eristettiin ja eluentti haihdutettiin. Jäännös muutettiin 4-metyylibentseenisulfonaattisuolaksi 2-propanolissa. Suola eristettiin suodattamalla, kuivattiin ja saatiin 5 osaa (58 %) 3-/(2-bentsoksatsolyyli)metyyliamino-7- α -(3-kloorifenoksi)metyyli-7-1-pyrrolidiinietanoli-4-metyylibentseenisulfonaattia(1:1), sp. 96,8°C (417).

30 Samalla tavoin valmistettiin myös:

4-/(2-bentsotiatsolyyli)metyyliamino-7- α -(3-fluorifenoksi)metyyli-1-piperidiinietanolidihydrokloridi, sp. 205,2°C (418);
 35 4-/(2-bentsotiatsolyyli)(fenyylimetyyli)amino-7- α -(4-fluorifenoksi)metyyli-7-1-piperidiinietanoli-(E)-2-buteenidio-laatti(2:1), sp. 163,5°C (419);

- 4- $\bar{\text{metyyli}}$ (6-metyyli-2-bentsotiatsolyyli)amino $\bar{7}$ - α -(fenoksimetyyli)-1-piperidiinietanoli, sp. 140,6°C (420);
 α - $\bar{7}$ (4-fluorifenoksi)metyyli $\bar{7}$ -4- $\bar{\text{metyyli}}$ (6-metyyli-2-bentsotiatsolyyli)amino $\bar{7}$ -1-piperidiinietanoli, sp.
 5 105,5°C (421);
 α - $\bar{7}$ (3-fluorifenoksi)metyyli $\bar{7}$ -4- $\bar{\text{metyyli}}$ (6-metyyli-2-bentsotiatsolyyli)amino $\bar{7}$ -1-piperidiinietanoli, sp. 109,6°C (422);
 4- $\bar{7}$ (2-bentsotiatsolyyli)(fenyylimetyyli)amino $\bar{7}$ - α - $\bar{7}$ (4-kloorifenoksi)metyyli $\bar{7}$ -1-piperidiinietanoli-(E)-2-buteenidio-
 10 aatti(2:1), sp. 172,0°C (423);
 4- $\bar{7}$ (2-bentsotiatsolyyli)metyyliamino $\bar{7}$ - α - $\bar{7}$ (4-fluorifenoksi)-metyyli $\bar{7}$ - α -metyyli-1-piperidiinietanoli-4-metyyllibentseeni-sulfonaatti(1:2), sp. 207,3°C (424);
 15 cis-4- $\bar{7}$ (2-bentsotiatsolyyli)metyyliamino $\bar{7}$ -3-hydroksi- α -(fenoksimetyyli)-1-piperidiinietanoli, sp. 152,2°C (425);
 cis-4- $\bar{7}$ (2-bentsotiatsolyyli)amino $\bar{7}$ - α - $\bar{7}$ (4-fluorifenoksi)-metyyli $\bar{7}$ -3-hydroksi-1-piperidiinietanoli-(Z)-2-buteenidio-
 aatti(1:2), sp. 156,7°C (426) ja
 20 4- $\bar{7}$ (2-bentsotiatsolyyli)metyyliamino $\bar{7}$ - α - $\bar{7}$ (2,3-dihydro-1,4-bentsodidioksin-2-yyli)metoksi $\bar{7}$ metyyli $\bar{7}$ -1-piperidiini-
 etanoli-(E)-2-buteenidioaatti(1:1), sp. 146,5°C (427).

Esimerkki 36

- Seosta, jossa oli 2,77 osaa $\bar{7}$ (3-kloorifenoksi)metyyli $\bar{7}$ oksiraania, 4,92 osaa N-(3-metyyli-2(3H)-bentsotiatso-
 25 lyliideeni)-4-piperidiiniamiinimonohydrobromidia, 2,12 osaa natriumkarbonaattia, 60 osaa metanolia ja 68 osaa metyylibentseeniä, sekoitettiin ja kuumennettiin palautuslämpö-
 tilassa yli yön. Reaktioseos jäähdytettiin ja liuotin
 30 haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin suodattamalla silika-
 geelin läpi eluoiden trikloorimetaanin ja metanolin seoksel-
 la tilavuussuhteessa 99:1. Puhtaat fraktiot eristettiin
 ja eluentti haihdutettiin. Jäännös muutettiin (Z)-2-butee-
 nidioaattisuolaksi 2-propanolissa ja metanolissa. Suola
 35 eristettiin suodattamalla, kuivatettiin ja saatiin 5,5 osaa

α -[3-kloorifenoksi)metyyli]-4-[3-metyyli-2(3H)-bentsotiatsolyylideeni)amino]-1-piperidiinietanoli-(Z)-2-buteenidiaoattia (1:2), sp. 157,6°C (428).

Samalla tavoin valmistettiin myös:

- 5 α -[4-fluorifenoksi)metyyli]-4-[3-metyyli-2(3H)-bentsotiatsolyylideeni)amino]-1-piperidiinietanoli-(Z)-2-buteenidiaoatti (1:2), sp. 140,2°C (429) ja
3-[2-bentsotiatsolyyli)metyyliamino]- α -(fenoksimetyyli)-1-pyrrolidiinietanoli-4-metyylibentseenisulfonaatti (1:2),
10 sp. 196,3°C (430).

Esimerkki 37

- Seosta, jossa oli 2,5 osaa [4-fluorifenoksi)metyyli]-oksiraania, 4,3 osaa N-butyli-N-(4-piperidinyyli)-2-bentsotiatsoliamiinia, 45 osaa bentseeriä ja 40 osaa metanolia,
15 sekoitettiin ja kuumennettiin palautuslämpötilassa yli yön. Reaktioseos haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografioimalla silikageelillä eluoiden trikloorimetaanin ja metanolin seoksella tilavuussuhteessa 97:3. Puhtaat fraktiot eristettiin ja eluentti haihdutettiin.
20 Jäännös muutettiin (E)-2-buteenidiaoattisuolaksi etanolissa. Suola eristettiin suodattamalla, kuivattiin ja saatiin 5,6 osaa (72 %) 4-[2-bentsotiatsolyyli)butyyliamino]- α -[4-fluoridenoksi)metyyli]-1-piperidiinietanoli-(E)-2-nuteenidiaoattia-(2:1), sp. 196,8°C (431).

Samalla tavoin valmistettiin myös:

- 25 4-[2-bentsotiatsolyyli)butyyliamino]- α -[4-kloorifenoksi)-metyyli]-1-piperidiinietanoli-(E)-2-buteenidiaoatti (2:1), sp. 192,2°C (432).

Esimerkki 38

- 30 Seosta, jossa oli 1,8 osaa (B)-3,4-dihydro-2-oksi-ranyyli-2H-1-bentsopyraania, 2,3 osaa N-metyyli-N-(4-piperidinyyli)-2-bentsoksatsoliamiinia ja 40 osaa etanolia sekoitettiin ja kuumennettiin palautuslämpötilassa yli yön. Reaktioseos haihdutettiin. Öljymäinen jäännös puhdistettiin
35 pylväskromatografioimalla silikageelillä eluoiden trikloorimetaanin ja metanolin seoksella tilavuussuhteessa 90:10.

Puhtaat fraktiot eristettiin ja eluenettihaihdutettiin.

Öljymäinen jäännös muutettiin etaanidioaattisuolaksi 2-propanolissa. Suola eristettiin suodattamalla (hitaasti), pestiin 2-propanolilla ja 2,2'-oksibispropanilla, kuivatettiin ja saatiin 3,82 osaa (77,6 %) (B)-4- α -(2-bentsoksatsolyyli)metyyliamino- α -(3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-2-yyli)-1-piperidiinietanolietaanidioaattia (1:1), sp. 192,5°C (433).

Seuraten samaa menetelmää ja käyttäen ekvivalenttimääriä asianmukaisia lähtöaineita valmistettiin myös:

10 (A)-4- α -(2-bentsotiatsolyyli)metyyliamino- α -(3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-2-yyli)-1-piperidiinietanolietaanidioaatti (1:1), sp. 195,0°C (434);

(B)-4- α -(2-bentsotiatsolyyli)metyyliamino- α -(3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-2-yyli)-1-piperidiinietanoli, sp. 133,4°C (435);

15 (A)-4- α -(2-bentsoksatsolyyli)metyyliamino- α -(3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-2-yyli)-1-piperidiinietanolietaanidioaatti (1:1), sp. 206,0°C (436);

20 A⁺-4- α -(2-bentsotiatsolyyli)metyyliamino- α -(3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-2-yyli)-1-piperidiinietanolietaanidioaatti (2:5), sp. 159,0°C (437);

(A⁻)-4- α -(2-bentsotiatsolyyli)metyyliamino- α -(3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-2-yyli)-1-piperidiinietanoli, sp. 186,3°C, $\alpha_D^{25} = -4,61^\circ$ (c = 1 % metanolissa) (438) ja

25 A⁺-4- α -(2-bentsotiatsolyyli)metyyliamino- α -(3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-2-yyli)-1-piperidiinietanoli, sp. 138,5°C, $\alpha_D^{25} = 47,60^\circ$ (c = 1 % metanolissa) (439).

Esimerkki 39

30 Seosta, jossa oli 3,7 osaa α -(fenyyli)metyyli- α -oksiraania, 5,0 osaa N-metyyli-N-(4-piperidinyyli)-2-bentsotiatsoliamiinia ja 120 osaa 2-propanolia, sekoitettiin ja kuumennettiin palautuslämpötilassa yli yön. Reaktioseos haihdutettiin. Jäännös muutettiin (Z)-2-buteenidioaattisuolaksi 2-propanolissa ja 2,2'-oksibispropanissa tilavuussuhteessa 5:1. Suola eristettiin suodattamalla, kuivatettiin ja saatiin 8,3 osaa (78,3 %) 4- α -(2-bentsotiatsolyyli)metyyli-

amino- α -[2-(fenyyli)metyyli]-1-piperidiini-etanoli-(Z)-
2-buteenidioaatti (1:1), sp. 160,2°C (440).

Samalla tavoin valmistettiin myös:

- 5 4-[2-bentsotiatsolyyli]metyyliamino- α -[2-bromi-4-fluori-
fenoksi]metyyli-1-piperidiini-etanoli, sp. 124,6°C (441);
4-[2-bentsotiatsolyyli]metyyliamino- α -[4-fluorifenyyli]-
tio[metyyli]-1-piperidiini-etanoli-(Z)-2-buteenidioaatti (1:1),
sp. 140,6°C (442);
10 4-[2-bentsotiatsolyyli]metyyliamino- α -[4-kloorifenyyli]-
tio[metyyli]-1-piperidiini-etanoli-(Z)-2-buteenidioaatti (1:1),
sp. 174,1°C (443);
4-[2-bentsoksatsolyyli]metyyliamino- α -[4-fluorifenyyli]-
tio[metyyli]-1-piperidiini-etanoli-(Z)-2-buteenidioaatti (1:1),
sp. 141,7°C (444);
15 4-[2-bentsoksatsolyyli]metyyliamino- α -[4-kloorifenyy-
li]tio[metyyli]-1-piperidiini-etanoli-(Z)-2-buteenidioaatti
(1:1), sp. 168,8°C (445);
4-[2-bentsoksatsolyyli]metyyliamino- α -[2-(fenyyli)metyyli]-
1-piperidiini-etanoli-(E)-2-buteenidioaatti (2:1), sp. 180,2°C
20 (446) ja
 α -[4-fluorifenoksi]metyyli-4-[tiatsolo[4,5-c]pyridin-2-
yyli]amino-1-piperidiini-etanoli-eteenidioaatti (1:2), sp.
195,9°C (447).

Esimerkki 40

- 25 Seosta, jossa oli 1,65 osaa 1-(4-fluoribentsoyyli)-
atsiridiinia (1,2 M bentseeniliuos), 2,1 osaa N-(4-pipe-
ridinyyli)-2-bentsoksatsoliamiinia ja 90 osaa metyyli-
bentseeniä, sekoitettiin ja kuumennettiin palautuslämpöti-
lassa yli yön. Reaktioseos haihdutettiin ja jäännös kitey-
30 tettiin 2-propanolista. Tuote eristettiin suodattamalla ja
kiteytettiin uudelleen 2-propanolista ja saatiin 1,3 osaa
(34 %) N-[2-[4-[2-bentsoksatsolyyli]amino]-1-piperidinyyli]-
etyyli-4-fluoribentsamidia, sp. 173,3°C (448).

N-2-4-2-(bentsoksatsolyyli)metyyliamino7-1-piperidinyyli7etyyli7-4-fluoribentsamidi, sp. 162,9°C (449).

5 Seosta, jossa oli 3,2 osaa 4-(1-etenyyli)pyridiiniä,
2,1 osaa N-(4-piperidinyyli)-2-bentsoksatsoliamiinia ja
80 osaa 1-butanolia, sekoitettiin ja kuumennettiin pa-
lautuslämpötilassa 48 tuntia. Reaktioseos haihdutettiin.
Jäännös puhdistettiin pylväskromatografioimalla silikagee-
10 lillä eluoiden trikloorimetaanin ja metanolin seoksella
(tilavuussuhde 97:3), joka oli kyllästetty ammoniakilla.
Puhtaat fraktiot eristettiin ja eluentti haihdutettiin.
Jäännös kiteytettiin 2,2'-oksibispropanista ja saatiin
2 osaa (62 %) N-[1-[2-(4-pyridinyyli)etyyli]-4-piperidi-
15 nyyli]-2-bentsoksatsoliamiinia, sp. 146,9°C (450).

N- $\bar{1}$ - $\bar{2}$ -(2-pyridinyyli)etyyli $\bar{7}$ -4-piperidinyyli $\bar{7}$ -2-bentsoksatsoliamiini, sp. 130⁰C (451) ja
N-metyyli-N- $\bar{1}$ - $\bar{2}$ -(2-pyridinyyli)etyyli $\bar{7}$ -4-piperidinyyli $\bar{7}$ -2-bentsoksatsoliamiini, sp. 102,3⁰C (452).

Seosta, jossa oli 4,2 osaa 4- α -(2-bentsotiatsolyyli)-
metyyllitio- α -(4-fluorifenoksi)metyyli-1-piperidiinietano-
lia, 4,1 osaa asetanhydridiä, 0,1 osaa 4-metyyllibentseeni-
25 sulfonihappoa ja 135 osaa metyyllibentseeniä, sekoitettiin
ja kuumennettiin palautuslämpötilassa yli yön. Huoneen
lämpötilaan jäädyttämisen jälkeen reaktioseos pestiin
5 %:isella natriumhydroksidiliuoksella ja vedellä, kuivat-
ttiin, suodatettiin ja haihdutettiin. Jäännös kiteytettiin
30 2,2'-oksibisporaanista. Tuote eristettiin suodattamalla,
kuivattiin ja saatiin 3,5 osaa (77 %) 4- α -(2-bentsotiatsolyyli)-
metyylliamino- α -(4-fluorifenoksi)metyyli-1-piperidii-
nietanoliasetatti(esteriä), sp. 100,0°C (453).

Esimerkki 43

Sekoitettiin, kuumaan (60°C) liuokseen, jossa oli 4,2 osaa 4- β -(2-bentsotiatsolyyli)metyyliamino- α - β -(4-fluorifenoksi)metyyli-1-piperidiinietanolia 90 osassa N,N-dimetyyliformamidia, lisättiin tiputtaen 2,3 osaa dekanoyylikloridia. Lisäyksen päätyttyä sekoitusta jatkettiin 24 tuntia 60°C:ssa. Huoneen lämpötilaan jäädyttämisen jälkeen reaktioseos kaadettiin veteen ja seosta käsiteltiin natriumhydroksidilla. Vesifaasi poistettiin dekan-toimalla ja jäljelle jäänyt tuote pestiin kolmasti vedellä ja liuotettiin trikloorimetaaniin. Orgaaninen kerros kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografioimalla silikageelillä eluoiden trikloorimetaanin ja metanolin seoksella tilavuussuhteessa 97:3. Puhtaat fraktiot eristettiin ja eluentti haihdutettiin. Jäännös muutettiin (Z)-2-buteenidioaattisuolaksi 2-propanonin ja 2,2'-oksibispropanin seoksessa. Suola eristettiin suodattamalla, kuivattiin ja saatiin 1,1 osaa (16 %) β -(2-bentsotiatsolyyli)metyyliamino-1-piperidinyyli-1- β -(fluorifenoksi)metyylietyyli-dekanoaatti-(Z)-2-buteenidioaattia(1:1), sp. 134,2°C (454).

Esimerkki 44

Erotettiin 3,4 osaa (cis+trans)-N- β - β -(4-fluorifenoksi)sykloheksyyli-4-piperidinyyli-N-metyyli-2-bentsotiatsoliamiinia pylväskromatografioimalla (HPLC) silikageelillä eluoiden trikloorimetaanin ja metanolin seoksella tilavuussuhteessa 98:2. Ensimmäinen fraktio (isomeeri A) eristettiin ja eluentti haihdutettiin. Jäännös kiteytettiin 2-propanolista ja saatiin 0,34 osaa (A)-N- β - β -(4-fluorifenoksi)sykloheksyyli-4-piperidinyyli-N-metyyli-2-bentsotiatsoliamiinia, sp. 155,5°C (455). Toinen fraktio (fraktio B) eristettiin ja eluentti haihdutettiin. Jäännös kiteytettiin 2-propanolista ja saatiin 0,34 osaa (B)-N- β - β -(4-fluorifenoksi)sykloheksyyli-4-piperidinyyli-N-metyyli-2-bentsotiatsoliamiinia, sp. 116,5°C (456).

Esimerkki 45

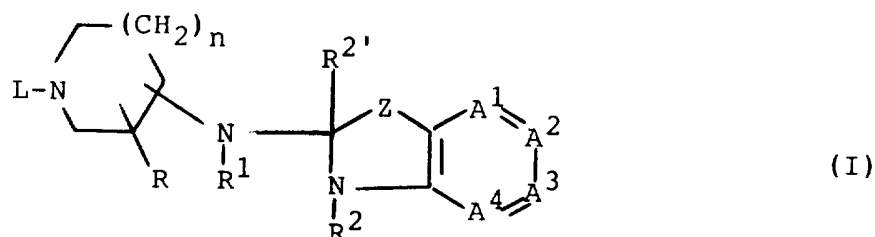
Sekoitettuun liuokseen, jossa oli 5 osaa 4- β -(2-bentsotiatsolyyli)metyyliamino- γ - β -(4-fluorifenoksi)metyyli-1-piperidiinietanolia 80 osassa etanolia, lisättiin 1,8 osaa
 5 (+)- β -(R*,R*)- γ -2,3-dihydroksibutaanidihappoa kiehumislämpötilassa. Tuotteen annettiin kiteytyä. Tuote eristettiin suodattamalla, kuivatettiin ja saatiin 5,5 osaa (94 %) (+)-4- β -(2-bentsotiatsolyyli)metyyliamino- γ - β -(4-fluorifenoksi)-
 10 metyyli-1-piperidiinietanoli- β -(R*,R*)- γ -2,3-dihydrobutaanidiaoatti(2:1), sp. 189,1°C (457).

Samalla tavoin valmistettiin myös:

4- β -(2-bentsotiatsolyyli)metyyliamino- γ - β -(4-fluorifenoksi)-
 metyyli-1-piperidiinietanoli-2-hydroksi-1,2,3-propaanitri-
 karboksylaatti(1:1), sp. 146,7°C (458) ja
 15 4- β -(2-bentsotiatsolyyli)metyyliamino- γ - β -(4-fluorifenoksi)-
 metyyli-1-piperidiinietanoli-(Z)-2-buteenidiaoatti(1:1),
 sp. 127,6°C (459).

Patenttivaatimukset

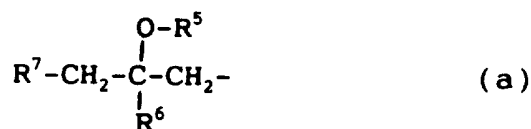
1. Menetelmä uusien terapeuttisesti käyttökelpois-
ten kaavan I mukaisten bentsoksatsoli-, bentsotiatsoli- ja
5 tiatsolopyridiiniamiinien ja niiden farmaseuttisesti hy-
väksyttävien happoadditiosuolojen ja stereokemiallisten
isomeerien valmistamiseksi,



15 jossa kaavassa $-A^1=A^2-A^3=A^4-$ on bivalenttinen radikaali,
jonka kaava on

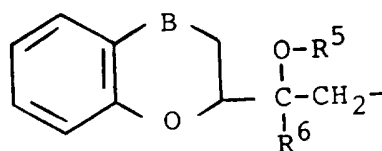
- 20
- CH=CH-CH=CH- (a);
 - N=CH-CH=CH- (b);
 - CH=N-CH=CH- (c);
 - CH=CH-N=CH- (d); tai
 - CH=CH-CH=N- (e);

ja jossa yksi tai kaksi vetyatomia voi toisistaan riippu-
matta olla korvattu halogeenilla, metyyllillä, hydroksilla
25 tai metoksilla, Z on O tai S, n on 0 tai 1, R on vety,
metyyli, hydroksi tai metoksi, R¹ on vety, C₁-C₆-alkyyli
tai fenyylimetyyli, R² ja R^{2'} tarkoittavat vetyä tai ne
muodostavat yhdessä sidoksen ja L on C₁-C₁₂-alkyyli,
substituoitu C₁-C₆-alkyyli, aryyli-C₂-C₆-alkenyylä, C₃-C₆-
30 sykloalkyyli, substituoitu C₃-C₆-sykloalkyyli tai radi-
kaali, jonka kaava on



tai

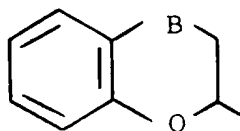
5



(b)

jolloin R^5 on vety tai C_1 - C_{12} -alkyylikarbonyyli, R^6 on vety
 10 tai C_1 - C_4 -alkyyli, R^7 on aryyli, R^8 -O tai R^8 -S, B on $-CH_2-$
 tai $-O-$ ja R^8 on vety, aryyli, 2,3-dihydro-1H-indenyyli,
 bentsodioksolyyli, (2,3-dihydro-1,4-bentsodioksin-2-yy-
 li)metyyli, (2H-1-bentsopyran-2-yyli)metyyli tai fenyyli,
 joka on substituoitu C_2 - C_6 -alkenyylioksilla, C_1 - C_4 -alkyy-
 15 likarbonyyliaminolla tai C_1 - C_4 -alkyylifenyylikarbonyylil-
 lä, ja jolloin substituoitu C_3 - C_6 -sykloalkyyli tarkoittaa
 C_3 - C_6 -sykloalkyyliä, joka on substituoitu aryylioksilla,
 ja substituoitu C_1 - C_6 -alkyyli tarkoittaa C_1 - C_6 -alkyyliä,
 joka on substituoitu C_3 - C_6 -sykloalkyyllillä, pyridinyyllil-
 20 lä, pyridinyylioksilla, aryyllillä, bentsimidatsolyyllillä,
 indolyyllillä, fenyyllillä substituoitulla isoksatsolyyllil-
 lä, 3-okso-1,2,4-triatsolo[4,5-a]-pyridin-2(3H)-yyllillä,
 ryhmällä $ArY-$, ryhmällä R^9O- tai ryhmällä

25



(c)

30

jolloin mainittu Ar on aryyli, Y on O, S, NH, $-CONH-$,
 $-CHCN$, $-CHOR^{10}$ tai $-SO_2-$, R^9 on vety, aryyli- C_1 - C_4 -alkyyli,
 C_3 - C_6 -sykloalkyyli, fenyyllillä substituoitu fenyyli tai C_1 -
 C_6 -alkyylioksikarbonyyllillä substituoitu fenyyli, R^{10} on
 35 vety tai metyyli, ja jolloin aryyli on fenyyli, joka voi

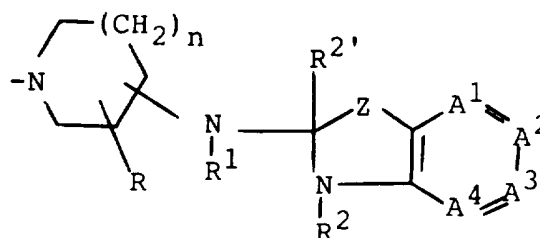
olla substituoitu enintään kolmella substituentilla, jotka toisistaan riippumatta on valittu ryhmästä C_1-C_6 -alkyyli, C_1-C_4 -alkyylioksi, halogeeni, trifluorimetyyli, syano, C_1-C_6 -alkyylikarbonyyli, nitro, amino tai aminokarbonyyli, tunnettu siitä, että

a) piperidiinijohdannainen, jonka kaava on

H-D

(III)

jossa D on ryhmä, jonka kaava on



N-alkyloidaan reagenssilla, jonka kaava on

L-W

(II)

jossa L tarkoittaa samaa kuin edellä ja W on reaktiivinen poistuva ryhmä, reaktion suhteen inertissä liuottimessa, tai

b) kaavan III mukainen piperidiinijohdannainen N-alkyloidaan pelkistävästi karbonyyliyhdisteellä, jonka kaava on

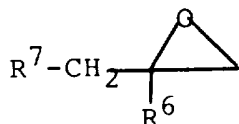
$L'=C=O$

(IV)

jolloin $L'=C=O$ on kaavan L-H mukainen yhdiste, jossa radikaali $-CH_2-$ on hapetettu karbonyyliradikaaliksi, reaktion suhteen inertissä liuottimessa, tai

c) kaavan (III) mukainen piperidiinijohdannainen saatetaan reagoimaan oksiraanin kanssa, jonka kaava on

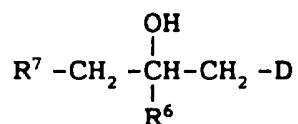
5



(VI)

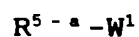
reaktion suhteen inertissä liuottimessa, jolloin saadaan yhdiste, jonka kaava on

10



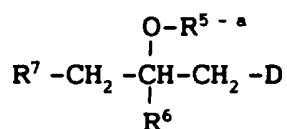
(I-a-1),

15 ja haluttaessa yhdiste (I-a-1) asyloidaan kaavan



(VII)

20 mukaisella alkaanihapolla tai sen reaktiivisella johdannaisella, jolloin saadaan yhdiste, jonka kaava on

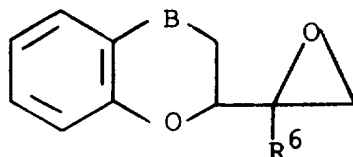


(I-a-2), tai

25

d) kaavan (III) mukainen piperidiinijohdannainen saatetaan reagoimaan oksiraanin kanssa, jonka kaava on

30

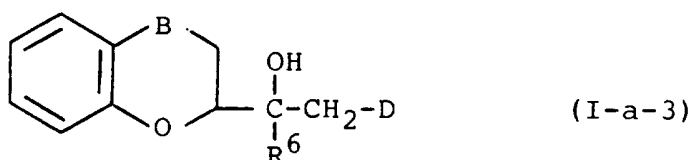


(VIII)

35

reaktion suhteen inertissä liuottimessa, jolloin saadaan yhdiste, jonka kaava on

5

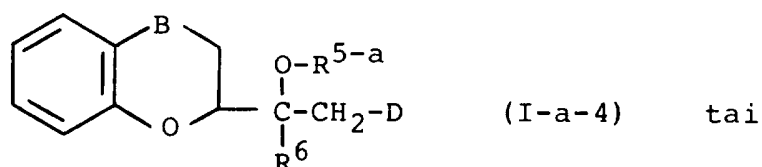


10

ja haluttaessa yhdiste (I-a-3) asyloidaan kaavan (VII) mukaisella alkaanihapolla tai sen reaktiivisella johdannaisella, jolloin saadaan yhdiste, jonka kaava on

15

20



e) kaavan (III) mukainen piperidiinijohdannainen saatetaan reagoimaan alkeenijohdannaisen kanssa, jonka kaava on

25



reaktion suhteen inertissä liuottimessa, jolloin saadaan yhdiste, jonka kaava on

30

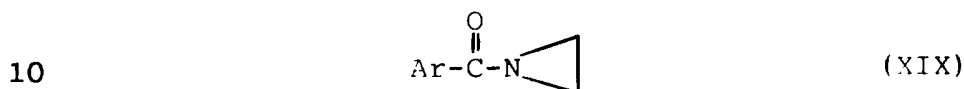


jossa R^{11} on C_1-C_6 -alkyyli, C_3-C_6 -sykloalkyyli, pyridinyy-

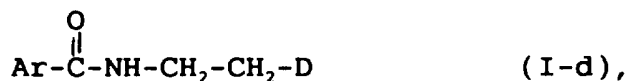
35

li, pyridinyylioksi, aryyli, bentsimidatsolyyli, indolyyli, fenyyllillä substituoitu isoksatsolyyli, 3-okso-1,2,4-triatso[4,5-b]pyridin-2(3H)-yyli, ArY, R⁹O tai ryhmä (c) ja r on kokonaisluku 2-6, tai

- 5 f) kaavan (III) mukainen piperidiinijohdannainen saatetaan reagoimaan atsiridiinin kanssa, jonka kaava on



- 15 reaktion suhteen inertissä liuottimessa, jolloin saadaan yhdiste, jonka kaava on



- 20 ja haluttaessa saatu kaavan I mukainen yhdiste muutetaan sinänsä tunnetulla tavalla muuksi kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi ja/tai kaavan I mukainen yhdiste muutetaan eitoksiseksi happoadditiosuolaksi ja/tai saatu happoadditiosuola muutetaan vapaaksi emäkseksi ja/tai saatu kaavan
25 I mukainen yhdiste jaetaan stereokemiallisiksi isomeereikseen.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että menetelmällä a), c) tai d) valmistetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa L on aryyli-C₂-C₆-alkenyli, aryylioksilla substituoitu C₁-C₆-alkyyli, radikaali (a) tai radikaali (b).
30

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että menetelmällä c) tai d) valmistetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa -A¹=A²-A³=A⁴- on
35 -CH=CH-CH=CH-, n on 1 ja R^{2'} ja R² muodostavat yhdessä sidoksen.

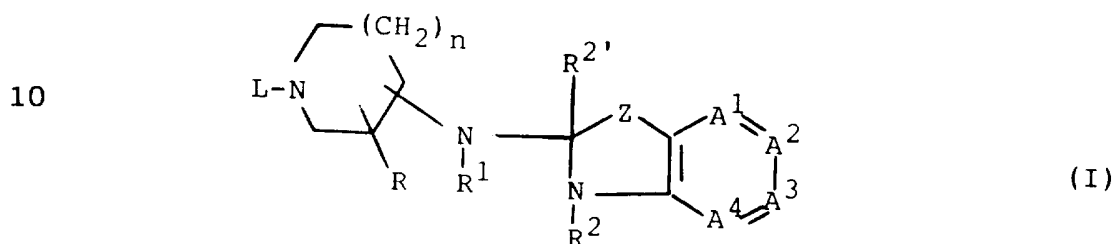
4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että menetelmällä c) tai d) val-
mistetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^5 ja R^6 tar-
koittavat vetyä ja R^7 on R^8-O- , jossa R^8 on aryyli, tai
5 kaavan I mukainen yhdiste, jossa B on O ja R^5 ja R^6 tarko-
ittavat vetyä.

5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että menetelmällä c) tai d) val-
mistetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^1 on C_1-C_6 -al-
10 kyyli ja aryyli on halogeenifenyyli.

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että menetelmällä c) valmistetaan
4-[(2-bentsotiatsolyyli)metyyliamino]- α -[(4-fluorifenok-
si)metyyli]-1-piperidiinietanoli.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av nya terapeutiskt användbara bensoxazol-, bensotiazol- och tiazolopyridinaminer med formeln I och farmaceutiskt godtagbara syraadditionssalter och stereokemiska isomerer därav,



15 i vilken formel $-A^1=A^2-A^3=A^4-$ är en bivalent radikal med formeln

$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ (a);

$-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ (b);

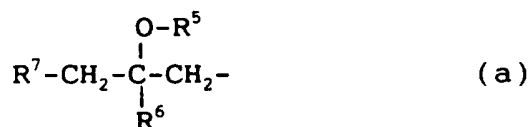
$-\text{CH}=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$ (c);

20 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$ (d); eller

$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-$ (e);

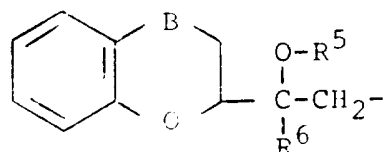
och där en eller två väteatomer kan oberoende av varandra vara ersatta med halogen, metyl, hydroxi eller metoxi, Z är O eller S, n är 0 eller 1, R är väte, metyl, hydroxi eller metoxi, R¹ är väte, C₁₋₆-alkyl eller fenylmetyl, R² och R^{2'} betecknar väte eller de bildar tillsammans en bindning och L är C₁-C₁₂-alkyl, substituerad C₁-C₆-alkyl, aryl-C₂-C₆-alkenyl, C₃-C₆-cykloalkyl, substituerad C₃-C₆-cykloalkyl eller en radikal med formeln

30



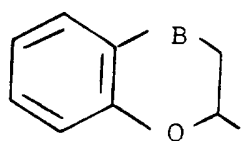
eller

35



(b)

varvid R^5 är väte eller C_1 - C_{12} -alkylkarbonyl, R^6 är väte
 eller C_1 - C_4 -alkyl, R^7 är aryl, R^8 -O eller R^8 -S, B är $-CH_2-$
 eller $-O-$ och R^8 on väte, aryl, 2,3-dihydro-1H-indenyl,
 bensodioxolyl, (2,3-dihydro-1,4-bensodioxin-2-yl)metyl,
 (2H-1-bensopyran-2-yl)metyl eller fenyl, som är substi-
 tuerad med C_2 - C_6 -alkenyloxi, C_1 - C_4 -alkylkarbonylamino
 eller C_1 - C_4 -alkylfenylkarbonyl, och varvid substituerad
 C_3 - C_6 -cykloalkyl betecknar C_3 - C_6 -cykloalkyl, som är subs-
 tituerad med aryloxi, och substituerad C_1 - C_6 -alkyl be-
 tecknar C_1 - C_6 -alkyl, som är substituerad med C_3 - C_6 -cyk-
 loalkyl, pyridinyl, pyridinyloxi, aryl, bensimidazolyl,
 indolyl, med fenyl substituerad isoxazolyl, 3-oxo-1,2,4-
 triazolo[4,5-a]-pyridin-2(3H)-yl, en grupp $ArY-$, en grupp
 R^9O- eller en grupp med formeln



(c)

varvid nämnda Ar är aryl, Y är O, S, NH, $-CONH-$, $-CHCN$,
 $-CHOR^{10}$ eller $-SO_2-$, R^9 är väte, aryl- C_1 - C_4 -alkyl, C_3 - C_6 -cyk-
 loalkyl, med fenyl substituerad fenyl eller med C_1 - C_6 -al-
 kyloxikarbonyl substituerad fenyl, R^{10} är väte eller me-
 tyl, ja varvid aryl är fenyl, som kan vara substituerad
 med högst tre substituenten, som oberoende av varandra är
 valda ur gruppen C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_4 -alkyloxi, halogen, tri-
 fluormetyl, cyano, C_1 - C_6 -alkylkarbonyl, nitro, amino
 eller aminokarbonyl, k ä n n e t e c k n a t därav, att

a) ett piperidinderivat med formeln

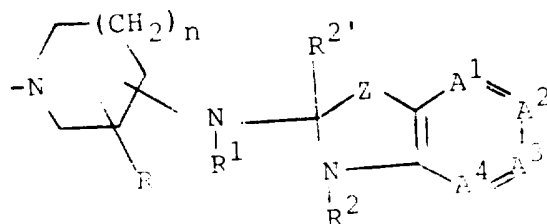
H-D

(III)

där D är en grupp med formeln

5

10



N-alkyleras med formeln

15

L-W

(II)

där L betecknar samma som ovan och W är en reaktiv av-
gående grupp, i ett i förhållande till reaktionen inert
lösningsmedel, eller

20

b) ett piperidinderivat med formeln III N-alky-
leras reductivt med en karbonylförening med formeln

$L' = C=O$

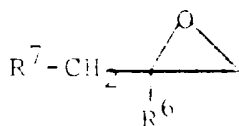
(IV)

25

varvid $L' = C=O$ är en förening med formeln L-H, där en ra-
dikal $-CH_2-$ oxiderats till en karbonylgrupp, i ett i för-
hållande till reaktionen inert lösningsmedel, eller

c) ett piperidinderivat med formeln III omsätts med
en oxiran med formeln,

30



(VI)

35

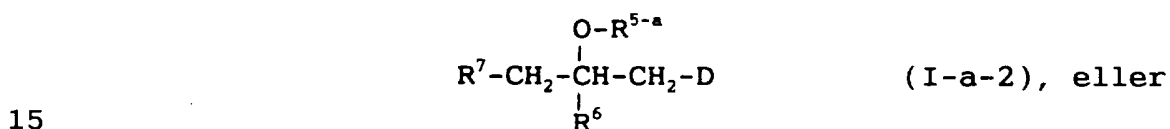
i ett i förhållande till reaktionen inert lösningsmedel,
varvid erhålls en förening med formeln



5 och, om så önskas, acyleras föreningen (I-a-1) med en alkansyra med formeln

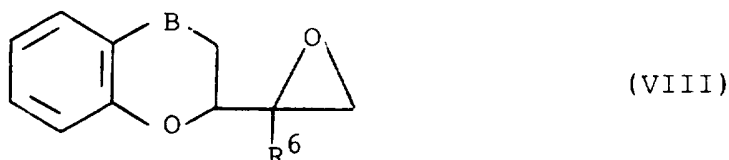


10 eller ett reaktivt derivat därav, varvid erhålls en förening med formeln



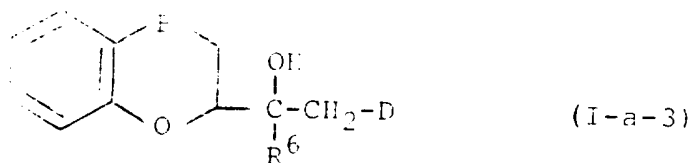
d) ett piperidinderivat med formeln III omsätts med oxiran med formeln

20



25 i ett i förhållande till reaktionen inert lösningsmedel, varvid erhålls en förening med formeln

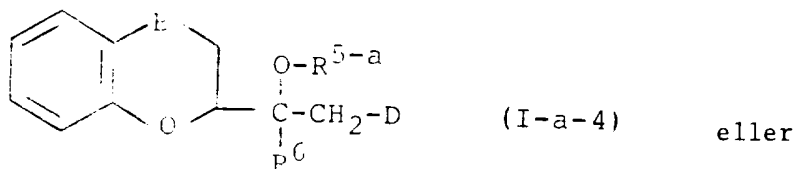
30



och, om så önskas, acyleras föreningen (I-a-3) med en alkansyra med formeln VII eller ett reaktivt derivat därav, varvid erhålls en förening med formeln

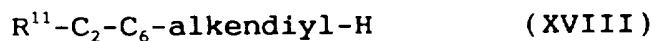
35

5



e) ett piperidinderivat med formeln III omsätts med ett alkenderivat med formeln

10



i ett i förhållande till reaktionen inert lösningsmedel, varvid erhålls en förening med formeln

15



där R^{11} är $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-cykloalkyl}$, pyridinyl, pyridinyloxi, aryl, bensimidazolyl, indolyl, fenyl substituerad isoxazolyl, 3-oxo-1,2,4-triazolo[4,5-b]pyridin-2(3H)-yl, ArY , R^9O eller en grupp (c) och r är ett heltal 2-6, eller

20

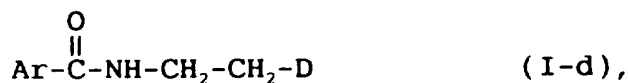
f) ett piperidinderivat med formeln III omsätts med ett aziridin med formeln

25



30

i ett i förhållande till reaktionen inert lösningsmedel, varvid erhålls en förening med formeln



35

och, om så önskas, omvandlas en erhållen förening med formeln I på i och för sig känt sätt till en annan förening med formeln I och/eller omvandlas en förening med formeln I till ett icke-toxiskt syraadditionssalt och/

5 eller omvandlas ett erhållet syraadditionssalt till en fri bas och/eller uppdelas en erhållen förening med formeln I i sina stereokemiska isomerer.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e - t e c k n a t därav, att medelst förfarandet a), c)

10 eller d) framställs en förening med formeln I, där L är aryl- C_2-C_6 -alkenyl, med aryloxi substituerad C_1-C_6 -alkyl, en radikal (a) eller en radikal (b).

3. Förfarande enligt patentkravet 2, k ä n n e - t e c k n a t därav, att medelst förfarande c) eller d)

15 framställs en förening med formeln I, där $-A^1=A^2-A^3=A^4-$ är $-CH=CH-CH=CH-$, n är 1 ja $R^{2'}$ och R^2 bildar tillsammans en bindning.

4. Förfarande enligt patentkravet 3, k ä n n e - t e c k n a t därav, att medelst förfarandet c) eller d)

20 framställs en förening med formeln I, där R^5 och R^6 betecknar väte och R^7 är R^8-O- , där R^8 är aryl, eller en förening med formeln I, där B är O och R^5 och R^6 betecknar väte.

5. Förfarande enligt patentkravet 4, k ä n n e - t e c k n a t därav, att medelst förfarande c) eller d)

25 framställs en förening med formeln I, där R^1 är C_1-C_6 -alkyl och aryl är halogenfenyl.

6. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e - t e c k n a t därav, att medelst förfarandet c) fram-

30 ställs 4-[(2-benzotiazolyl)metylamino]- α -[(4-fluorfenoxi)metyl]-1-piperidinetanol.