



F1000101622B



SUOMI-FINLAND
(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(12) PATENTTIJULKAISU
PATENTSKRIFT

(10) FI 101622 B

(45) Patentti myönnetty - Patent beviljats 31.07.1998

(51) Kv.lk.6 - Int.kl.6

C 07D 405/12, 405/14, 513/04

(21) Patenttihakemus - Patentansökning 911096

(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag 05.03.1991

(24) Alkuperäpäivä - Löpdag 05.03.1991

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig 07.09.1991

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

06.03.1990 GB 9005014 P

(73) Haltija - Innehavare

1. Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, Belgium, (BE)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Van Daele, Georges Henri Paul, Kongostraat 156, 2300 Turnhout, Belgium, (BE)
2. Bosmans, Jean-Paul René Marie André, Slekkestraat 21, 8510 Kortrijk-Marke, Belgium, (BE)
3. De Cleyn, Michel Anna Jozef, Schuivenoord 30, 2330 Merksplas, Belgium, (BE)

(74) Asiamies - Ombud: Kolster Oy Ab, Iso Roobertinkatu 23, 00120 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

Menetelmä terapeuttisesti aktiivisten N-(4-piperidyyli) (dihydrobentsofuraani) karboksamiditai N-(4-piperidyyli) (dihydro-2H-bentsopyraani) karboksamidijohdannaisien valmistamiseksi ja välituote

Förfarande för framställning av terapeutiskt aktiva

N-(4-piperidyl) (dihydrobentsofuran) karboxamid- eller

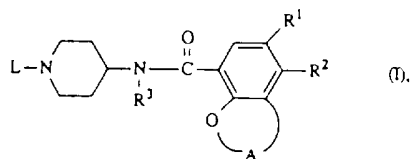
N-(4-piperidyl) (dihydro-2H-bentsopyran) karboxamidderivat och mellanprodukt

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

FI A 883378 (C 07D 401/12), FI A 884375 (C 07D 211/58), EP A 307172 (C 07D 453/02),
US A 4186135 (C 07D 403/12)

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Piperidiinijohdannaiset, joiden kaava on



jossa A on radikaali, jonka kaava on

-CH₂-CH₂- (a-1),

-CH₂-CH₂-CH₂- (a-2) tai

-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- (a-3),

jolloin yksi tai kaksi vetyatomeista mainituissa radikaaleissa (a-1) - (a-3) voi olla korvattu C₁₋₆-alkyyli- tai radikaalilla, R¹ on vety tai halogeeni, R² on vety, amino, mono- tai di(C₁₋₆-alkyyli)amino tai C₁₋₆-alkyylikarboxyyliamino, R³ on vety tai C₁₋₆-alkyyli, L on C₃₋₆-sykloalkyyli, C₅₋₆-sykloalkanoni, C₃₋₆-alkenyylili, joka on mahdollisesti substituoitu aryyllillä, tai L on radikaali, jonka kaava on

-Alk-R⁴ (b-1),

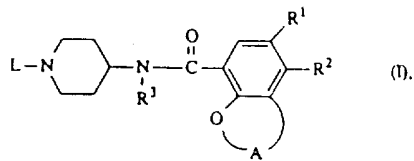
-Alk-X-R⁵ (b-2),

-Alk-Y-C(=O)-R⁷ (b-3) tai

-Alk-Y-C(=O)-NR⁵R^{1c} (b-4),

jolloin Alk, R⁴, R⁵, R⁷, R⁵ ja R^{1c}, X ja Y merkitsevät samaa kuin patenttivaatimuksessa 1, niiden N-oksidi- muodot, additio- suolat ja stereokemialliset isomeeriset muodot, joilla mainituilla yhdisteillä on ruoan- sulatuskanavan liikkeitä stimuloivia ominaisuuksia. Menetelmä mainittujen yhdisteiden valmistamiseksi sekä uudet valit- tuotteet.

Uppfinningen avser piperidinderivat med formeln (I),



vari A är en radikal med formeln

$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ (a-1),

$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ (a-2) eller

$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ (a-3),

vari en eller två väteatomer i nämnda radikaler (a-1) - (a-3) kan ersättas av en C_{1-6} -alkylradikal; R^1 är väte eller halogen; R^2 är väte, amino, mono- eller di(C_{1-6} -alkyl)amino eller C_{1-6} -alkylkarbonylamino; R^3 är väte eller C_{1-6} -alkyl; L är C_{1-6} -cykloalkyl, C_{5-6} -cykloalkanon, C_{3-6} -alkenyl, valfritt substituerat med aryl, eller L är en radikal med formeln

$-\text{Alk}-\text{R}^4$ (b-1),

$-\text{Alk}-\text{X}-\text{R}^5$ (b-2),

$-\text{Alk}-\text{Y}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^7$ (b-3) eller

$-\text{Alk}-\text{Y}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ (b-4),

varvid Alk, R^4 , R^5 , R^7 , R^9 , R^{10} , X och Y har i patentkravet 1 definierade betydelser, deras N-oxidformer, additionssalter och stereokemiska isomeriska former. Föreningarna har matsmältningskanalens rörelser stimulerande egenskaper. Uppfinningen avser även ett förfarande för framställning av föreningarna samt nya mellanprodukter.

**Menetelmä terapeuttisesti aktiivisten N-(4-piperidyyli) (dihydrobentsofuraani)karboksamidi- tai N-(4-piperidyyli) (dihydro-2H-bentsopyraani)karboksamidijohdannais-
ten valmistamiseksi ja välituote**

5

Lukuisia substituoituja (3-hydroksi-4-piperidyyli)bentsamidijohdannaisia maha-suolikanavan liikkeiden stimulaattoreina on kuvattu EP-hakemusjulkaisussa 0 076 530, EP-hakemusjulkaisussa 0 299 566 ja EP-hakemusjulkaisussa 0 309 043.

EP-hakemusjulkaisussa 0 307 172, EP-hakemusjulkaisussa 0 124 783, DE-patenttijulkaisussa 3 702 005, EP-hakemusjulkaisussa 0 147 044, EP-hakemusjulkaisussa 0 234 872 ja US-patenttijulkaisussa 4 772 459 kuvataan bentsofuraani-, bentsopyraani- tai bentsoksepiinikarboksamidijohdannaisia, joiden tyyppi on substituoitu alkyyliminoryhmällä tai mono- tai bisyklisellä heterorengaalla mahdollisesti alkyyliketjun välityksellä. Näiden yhdisteiden neuvotaan olevan oksetusta ehkäiseviä, antipsykoottisia tai neuroleptisiä aineita.

W0-A-84 03 281 kuvaa N-atsabisykloalkyylibentsamideja ja -anilideja, jotka ovat hyödyllisiä dopamiiniantagonisteina, verenpainetta alentavina aineina ja kivun lievitystä tehostavina aineina.

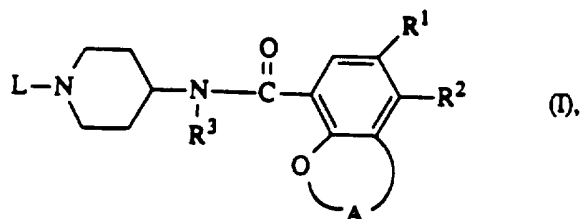
W0-A-88 01 866 kuvaa N-heterosyklylibentsoheterosykliamideja, jotka ovat hyödyllisiä oksetusta ehkäisevinä aineina annettavaksi erityisesti syövän kemoterapeuttisten aineiden kanssa.

Tämän keksinnön mukaiset N-(4-piperidyyli)-(dihydrobentsofuraani)karboksamidi- tai N-(4-piperidyyli) (dihydro-2H-bentsopyraani)karboksamidijohdannaiset poikkeavat niistä rakenteellisesti ja farmakologisesti johtuen niiden edullisista maha-suolikanavan liikkeitä stimuloivista ominaisuuksista.

Keksinnön kohteena on menetelmä kaavan (I) mukaisten, terapeuttisesti aktiivisten N-(4-piperidyyli) (dihydrobentsofuraani)karboksamidi- tai N-

(4-piperidyyli) (dihydro-2H-bentsopyraani) karboksamidi-
johdannaisten ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien
additiosuolojen tai stereoisomeerien valmistamiseksi,

5



- 10 jossa kaavassa A on radikaali, jonka kaava on
 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ (a-1) tai
 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ (a-2),
 jolloin yksi tai kaksi vetyatomia radikaaleissa (a-1) ja
 (a-2) voi olla korvattu C_{1-6} -alkyyli-
 15 radikaalilla,
 R^1 on vety tai halogeeni,
 R^2 on vety, amino tai mono- tai di(C_{1-6} -alkyyli)amino,
 R^3 on vety tai C_{1-6} -alkyyli,
 L on C_{3-6} -sykloalkyyli, C_{5-6} -sykloalkanoni, C_{3-6} -alkenyyl
 joka on mahdollisesti substituoitu aryyllillä, tai L on
 20 radikaali, jonka kaava on
 $-\text{Alk}-\text{R}^4$ (b-1),
 $-\text{Alk}-\text{X}-\text{R}^5$ (b-2),
 $-\text{Alk}-\text{Y}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^7$ (b-3) tai
 $-\text{Alk}-\text{Y}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ (b-4),
 25 joissa kukin Alk on C_{1-6} -alkaanidiyyli, ja
 R^4 on vety, syaani, C_{1-6} -alkyyli-
 sulfonyyliamino, C_{3-6} -syk-
 lo-alkyyli, C_{5-6} -sykloalkanoni, aryyli,
 diaryylimetyyli tai
 Het,
 30 R^5 on vety, C_{1-6} -alkyyli, hydroksi- C_{1-6} -alkyyli,
 C_{3-6} -syk-
 loalkyyli, aryyli tai Het,
 X on O, S, SO_2 tai NR^6 , jossa R^6 on vety,
 C_{1-6} -alkyyli tai aryyli,
 R^7 on vety, C_{1-6} -alkyyli, C_{3-6} -sykloalkyyli,
 aryyli,
 35 aryyli- C_{1-6} -alkyyli, diaryylimetyyli,
 C_{1-6} -alkyylioksi tai hydroksi,
 Y on NR^8 tai suora sidos, jolloin R^8 on vety,
 C_{1-6} -alkyyli tai aryyli,

R^9 ja R^{10} kumpikin erikseen on vety, C_{1-6} -alkyyli, C_{3-6} -sykloalkyyli, aryyli tai aryyli- C_{1-6} -alkyyli tai R^9 ja R^{10} voivat yhdessä R^9 :ään ja R^{10} :een liittyneen typpiatomin kanssa muodostaa pyrrolidinyyli- tai piperidinyylirenkaan, jotka kumpikin on mahdollisesti substituoitu C_{1-6} -alkyyllillä, aminolla tai mono- tai di(C_{1-6} -alkyyli)aminolla, tai R^9 ja R^{10} voivat yhdessä R^9 :ään ja R^{10} :een liittyneen typpiatomin kanssa muodostaa piperatsinyyli- tai 4-morfolinyyliradikaalin, jotka kumpikin on mahdollisesti substituoitu C_{1-6} -alkyyllillä, jolloin kukin aryyli on substituimaton fenyyli tai fenyyli, joka on substituoitu 1, 2 tai 3 substituentilla, jotka kukin erikseen on valittu ryhmästä halogeeni, hydroksi, C_{1-6} -alkyyli, C_{1-6} -alkyylioksi, aminosulfonyyli, C_{1-6} -alkyylikarbonyyli, nitro, trifluorimetyyli, amino ja aminokarbonyyli, ja kukin Het on viisi- tai kuusijäseninen heterosyklinen rengas, joka sisältää 1, 2, 3 tai 4 heteroatomia, joka voi olla happi, rikki ja typpi edellyttäen, että läsnä ei ole enempää kuin 2 happi- ja/tai rikkiatomia, jolloin mainittu viisi- tai kuusijäseninen rengas on mahdollisesti fuusioitu viisi- tai kuusijäsenisen karbosyklisen tai heterosyklisen renkaan kanssa, joka myös sisältää 1, 2, 3 tai 4 heteroatomia, joka voi olla happi, rikki ja typpi, edellyttäen, että jälkimmäinen rengas ei sisällä enempää kuin 2 happi- ja/tai rikkiatomia, ja että heteroatomien yhteismäärä bisyklisessä rengassysteemissä on alle 6, ja kun Het on monosyklinen rengassysteemi, se voi olla mahdollisesti substituoitu enintään neljällä substituentilla, ja kun Het on bisyklinen rengassysteemi, se voi olla mahdollisesti substituoitu enintään kuudella substituentilla, jolloin mainitut substituentit on valittu ryhmästä, johon kuuluvat halogeeni, hydroksi, syaani, trifluorimetyyli, C_{1-6} -alkyyli, aryyli- C_{1-6} -alkyyli, aryyli, C_{1-6} -alkyylioksi, C_{1-6} -alkyylioksi- C_{1-6} -alkyyli, hydroksi- C_{1-6} -alkyyli, C_{1-6} -alkyyllitio, merkapto, nitro, amino, monoja di(C_{1-6} -

alkyyli)amino, aryyli-C₁₋₆-alkyyliamino, aminokarbonyyli, mono- ja di(C₁₋₆-alkyyli)aminokarbonyyli, C₁₋₆-alkyyliok-sikarbonyyli, aryyli-C₁₋₆-alkyylioksikarbonyyli ja kak-siarvoinen radikaali =O ja =S edellyttäen, että silloin,
5 kun R⁵ on Het, Het on liittynyt X:ään hiiliatomista.

Edellä esitetyissä määrittelyissä käytettäessä halogeeni on yleisnimi fluorille, kloorille, bromille ja jodille, C₁₋₆-alkyyli tarkoittaa suora- tai haaraketjuisia tyydyttyneitä hiilivetyradikaaleja, joissa on 1 - 6
10 hiiliatomia, kuten esimerkiksi metyyli, etyyli, propyyli, butyyli, heksyyli, 1-metyyliheksyyli, 2-metyylipropyyli ja muut sellaiset, C₃₋₆-sykloalkyyli tarkoittaa syklopropyyliä, syklobutyyliä, syk-lopentyyliä ja sykloheksyyliä, C₅₋₆-sykloalkanoni tarkoit-taa syklopentanonia ja sykloheksanonia, C₃₋₆-alkenyyl
15 tarkoittaa suora- tai haaraketjuisia hiilive-tyradikaaleja, jotka sisältävät yhden kaksoissidoksen ja joissa on 3 - 6 hiiliatomia, kuten esimerkiksi 2-propenyyl
20 3-pentenyyl
3-pentenyyl, 3-metyyli-2-butenyyl ja muut sellaiset, ja silloin, kun heteroatomi on substituoitu C₃₋₆-alkenyyl-illä, mainittuun heteroatomiin liittynyt mainitun C₃₋₆-alkenyylin hiiliatomi on edullisesti tyydyttynyt, C₁₋₆-alkaanidiyyli tarkoittaa kaksiarvoisia suora- tai
25 haaraketjuisia hiilivetyradikaaleja, jotka sisältävät 1 - 6 hiiliatomia, kuten esimerkiksi 1,2-etaanidiyyli, 1,3-propaanidiyyli, 1,4-butaanidiyyli, 1,5-pentaani-diyyli, 1,6-heksaanidiyyli ja niiden haaroittuneet isomeerit.

30 Yllä mainitut suolat on tarkoitettu käsittämään terapeuttisesti vaikuttavat, myrkyttömät ad-ditiosuolamuodot, joita kaavan (I) mukaiset yhdisteet kykenevät muodostamaan. Viimeksi mainitut voidaan saada kätevästi käsittelemällä emäsmuotoa sopivilla hapoilla
35 kuten epäorgaanisilla hapoilla, esimerkiksi vetyhalogenidihapoilla, esim. vetykloridihapolla,

vetybromidihapolla ja muilla sellaisilla, rikkihapolla, typpihapolla, fosforihapolla ja muilla sellaisilla, tai orgaanisilla hapoilla, esimerkiksi etikka-, propaani-, hydroksietikka-, 2-hydroksipropaani-, 2-oksopropaani-, etaanidi-, propaanidi-, butaanidi-, (Z)2-buteenidi-, (E)-2-buteenidi-, 2-hydroksibutaanidi-, 2,3-dihydroksibutaanidi-, 2-hydroksi-1,2,3-propaanitrikarboksyyli-, metaanisulfo-, etaanisulfo-, bentseenisulfo-, 4-metyylibentseenisulfo-, sykloheksaanisulfamiini-, 2-hydroksibentsoe-, 4-amino-2-hydroksibentsoehapolla ja muilla sellaisilla hapoilla. Kääntäen suolamuoto voidaan muuttaa vapaaksi emäsmuodoksi käsittelemällä emäksellä.

Happamia protoneita sisältävät kaavan (I) mukaiset yhdisteet voidaan muuttaa myös terapeuttisesti vaikuttaviksi, myrkyttömiksi metalli- tai amiinisuolamuodoiksi käsittelemällä sopivilla orgaanisilla tai epäorgaanisilla emäksillä.

Termi additiosuola käsittää myös hydraatit ja solvaattimuodot, joita kaavan (I) mukaiset yhdisteet kykenevät muodostamaan. Esimerkkejä tällaisista muodoista ovat esim. hydraatit, alkoholaatit ja muut sellaiset.

Kuten yllä määriteltiin, R^7 voi olla hydroksi, ja siinä tapauksessa Y radikaalissa (b-3) on erityisesti suora sidos.

Niissä kaavan (I) mukaisissa yhdisteissä, joissa R^4 ja R^5 on Het, mainittu Het voi olla osittain tai täysin tyydyttynyt tai tyydyttymätön. Ne kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa Het on osittain tyydyttynyt tai tyydyttymätön ja substituoitu hydroksilla, merkaptolla tai aminolla, voivat olla myös tautomeerisissa muodoissaan. Tällaiset muodot, vaikka niitä ei ole yllä tarkasti ilmaistu, on tarkoitettu tämän keksinnön suoja-alaan kuuluviksi.

Erityisesti Het voi olla

i) mahdollisesti substituoitu viisi- tai kuusijäseninen heterosyklinen rengas, joka sisältää 1,

2, 3 tai 4 heteroatomia, joka voi olla happi, rikki ja typpi edellyttäen, että läsnä ei ole enempää kuin 2 happi- ja/tai rikkiatomia, tai

5 ii) mahdollisesti substituoitu viisi- tai kuusijäseninen heterosyklinen rengas, joka sisältää 1, 2 tai 3 heteroatomia, joka voi olla happi, rikki ja typpi, ja joka on fuusioitu mahdollisesti substituoidun, viisi- tai kuusijäsenisen renkaan kanssa kahden hiiliatomin tai yhden hiili- ja yhden typpiatomin kautta, jolloin
10 fuusioidun renkaan loppuosa sisältää vain hiiliatomeja, tai

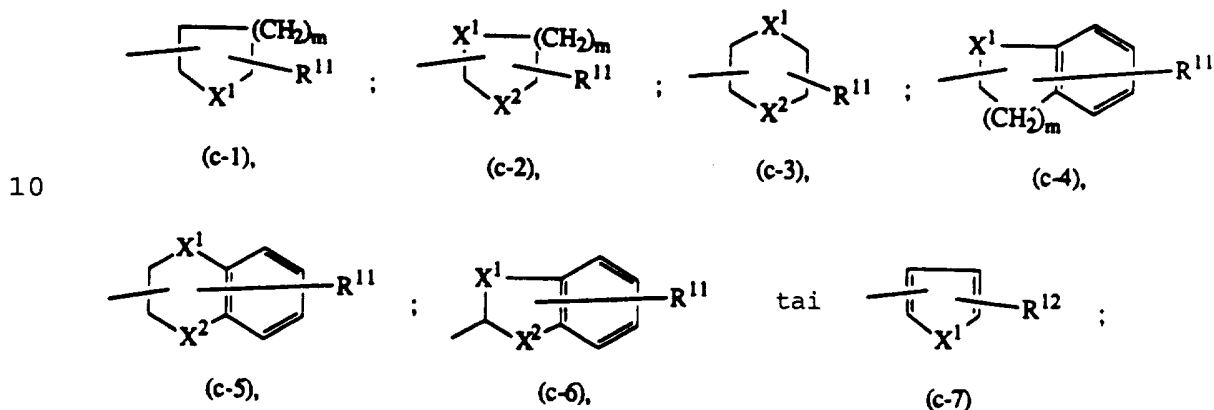
iii) mahdollisesti substituoitu viisi- tai kuusijäseninen heterosyklinen rengas, joka sisältää 1, 2 tai 3 heteroatomia, joka voi olla happi, rikki ja typpi,
15 ja joka on fuusioitu mahdollisesti substituoidun, viisi- tai kuusijäsenisen heterosyklisen renkaan kanssa kahden hiiliatomin tai yhden hiili- ja yhden typpiatomin kautta, jolloin fuusioidun renkaan loppuosa sisältää 1 tai 2 heteroatomia, joka voi olla happi, rikki tai typpi;
20 silloin, kun Het on monosyklinen rengassysteemi, se voi olla mahdollisesti substituoitu enintään 4 substituentilla, ja silloin, kun Het on bisyklinen rengassysteemi, se voi olla mahdollisesti substituoitu enintään 6 substituentilla, jolloin mainitut substituentit
25 ovat samoja kuin edellä määriteltiin.

Tarkempi Het:n alaryhmä käsittää sykliset eetteritai tioeetterirengassysteemit, jotka sisältävät yhden tai kaksi happi- ja/tai rikkiatomia edellyttäen, että silloin, kun läsnä on kaksi happi- ja/tai rikkiatomia, ne eivät ole vierekkäisissä asemissa renkaassa. Mainitut sykliset eetteri- tai tioeetterirengassysteemit on mahdollisesti fuusioitu 5- tai 6-jäsenisen karbosyklisen renkaan kanssa. Nämä sykliset eetteri- tai tioeetterirengassysteemit voivat myös olla substituoituja yhdellä tai useammalla C_{1-6} -alkyyli-, C_{1-6} -alkyylioksi-, C_{1-6} -alkyylioksi- C_{1-6} -alkyylihydroksi-

35

C₁₋₆-alkyyli­substituenteilla. Tätä Het-radikaalien alaryh­
mää merkitään symbolilla Het¹.

Tyypillisiä R⁴:n kattamia syklisiä eettereit­ä ja
tioeettereit­ä sen ollessa Het tämän keksinnön mukaisissa
5 yhdisteissä voidaan esittää seuraavilla kaavoilla:



joissa kukin X¹ ja x² erikseen on 0 tai S, m on 1 tai 2,
kukin-R¹¹ on vety, C₁₋₄-alkyyli, C₁₋₄-alkyylioksi-C₁₋₄-
alkyyli tai hydroksi-C₁₋₄-alkyyli ja R¹² on vety,
halogeeni tai C₁₋₄-alkyyli.

Edelleen erityisiä syklisiä eettereit­ä voidaan
valita ryhmästä, johon kuuluu 1,3-dioksolanyyli, joka on
mahdollisesti substituoitu C₁₋₄-alkyyllillä, 1,3-dioksan-
yyli, joka on mahdollisesti substituoitu C₁₋₄-alkyyllillä,
tetrahydrofuranyyli, joka on mahdollisesti substituoitu
25 C₁₋₄-alkyyllillä, tetrahydropyranyyli, joka on mahdol-
lisesti substituoitu C₁₋₄-alkyyllillä, 2,3-dihydro-1,4-
bentsodioksinyyli, 2,3-dihydrobentsofuraani ja 3,4-
3,4-dihydro-1(2H)-bentsopyranyyli, tetrahydrofuranyylin
ollessa edullinen.

Toinen tarkempi Het:n alaryhmä käsittää
heterosykliset rengassysteemit, jotka on valittu ryhmäs-
tä, johon kuuluu pyrrolidinyyli, piperidyyli, pyridyyli,
joka on mahdollisesti substituoitu yhdellä tai kahdella
substituentilla, joista kukin erikseen on valittu
35 seuraavista: halogeeni, hydroksi, syaani, C₁₋₆-alkyyli,
trifluorimetyyli, C₁₋₆-alkyylioksi, aminokarbonyyli, mono-
ja di(C₁₋₆-alkyyli)aminokarbonyyli, amino, mono- ja di-

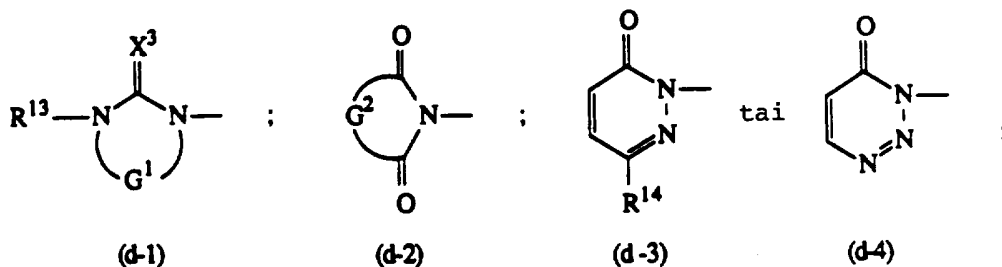
(C₁₋₆-alkyyli)amino ja C₁₋₆-alkyylioksidikarbonyyli, pyrimidinyyli, joka on mahdollisesti substituoitu yhdellä tai kahdella substituentilla, joista kukin erikseen on valittu seuraavista: halogeeni, hydroksi, 5 syaani, C₁₋₆-alkyyli, C₁₋₆-alkyylioksi, amino ja mono- ja di(C₁₋₆-alkyyli)amino, pyridatsinyyli, joka on mahdollisesti substituoitu C₁₋₆-alkyyllillä tai halogeenilla, pyratsinyyli, joka on mahdollisesti substituoitu yhdellä tai kahdella substituentilla, joista kukin erikseen on 10 valittu seuraavista: halogeeni, hydroksi, syaani, C₁₋₆-alkyyli, C₁₋₆-alkyylioksi, amino, mono- ja di(C₁₋₆-alkyyli)amino ja C₁₋₆-alkyylioksidikarbonyyli, pyrrolyyli, joka on mahdollisesti substituoitu C₁₋₆-alkyyllillä, pyratsolyyli, joka on mahdollisesti substituoitu C₁₋₆-alkyyllillä, imidatsolyyli, joka on mahdollisesti substituoitu 15 C₁₋₆-alkyyllillä, triatsolyyli, joka on mahdollisesti substituoitu C₁₋₆-alkyyllillä, kinolinyyli, joka on mahdollisesti substituoitu enintään kahdella substituentilla, joista kumpikin erikseen on valittu seuraavista: 20 halogeeni, hydroksi, syaani, C₁₋₆-alkyyli, C₁₋₆-alkyylioksi, amino, mono- ja di(C₁₋₆-alkyyli)amino ja trifluorimetyyli, isokinolinyyli, joka on mahdollisesti substituoitu enintään kahdella substituentilla, joista kumpikin erikseen on valittu seuraavista: halogeeni, 25 hydroksi, syaani, C₁₋₆-alkyyli, C₁₋₆-alkyylioksi, amino, mono- ja di(C₁₋₆-alkyyli)amino ja trifluorimetyyli, kinoksalinyyli, joka on mahdollisesti substituoitu enintään kahdella substituentilla, ioista kumpikin erikseen on valittu seuraavista: C₁₋₆-alkyyli, hydroksi, halogeeni, 30 syaani ja C₁₋₆-alkyylioksi, kinatsolinyyli, joka on mahdollisesti substituoitu C₁₋₆-alkyyllillä, bentsimidatsolyyli, joka on mahdollisesti substituoitu C₁₋₆-alkyyllillä, indolyyli, joka on mahdollisesti substituoitu C₁₋₆-alkyyllillä, 5,6,7,8-tetrahydrokinolinyyli, joka on 35 mahdollisesti substituoitu enintään kahdella sub-

stituentilla, joista kumpikin erikseen on valittu seuraavista: halogeeni, hydroksi, syaani, C_{1-6} -alkyyli, C_{1-6} -alkyylioksi, amino, mono- ja di(C_{1-6} -alkyyli)amino- ja trifluorimetyyli, 5,6,7,8-tetrahydrokinoksalinyyli, joka on mahdollisesti substituoitu enintään kahdella substituentilla, joista kukin erikseen on valittu seuraavista: C_{1-6} -alkyyli, hydroksi, halogeeni, syaani, ja C_{1-6} -alkyylioksi, tiatsolyyli, joka on mahdollisesti substituoitu C_{1-6} -alkyyllillä, oksatsolyyli, joka on mahdollisesti substituoitu C_{1-6} -alkyyllillä, bentsoksatsolyyli, joka on mahdollisesti substituoitu C_{1-6} -alkyyllillä, bentsotiatsolyyli, joka on mahdollisesti substituoitu C_{1-6} -alkyyllillä. Tätä Het-radikaalien alaryhmää merkitään symbolilla Het².

Edelleen tähän alaryhmään kuuluvia erityisiä heterosyklisiä rengassysteemeitä ovat esimerkiksi piperidyyli, pyridyyli, joka on mahdollisesti substituoitu enintään kahdella substituentilla, joka voi olla C_{1-4} -alkyyli, syaani, halogeeni ja trifluorimetyyli, pyratsinyyli, joka on mahdollisesti substituoitu syaanilla, halogeenilla, C_{1-4} -alkyylioksidikarbonyyllillä tai C_{1-4} -alkyyllillä, ja pyridatsinyyli, joka on mahdollisesti substituoitu halogeenilla.

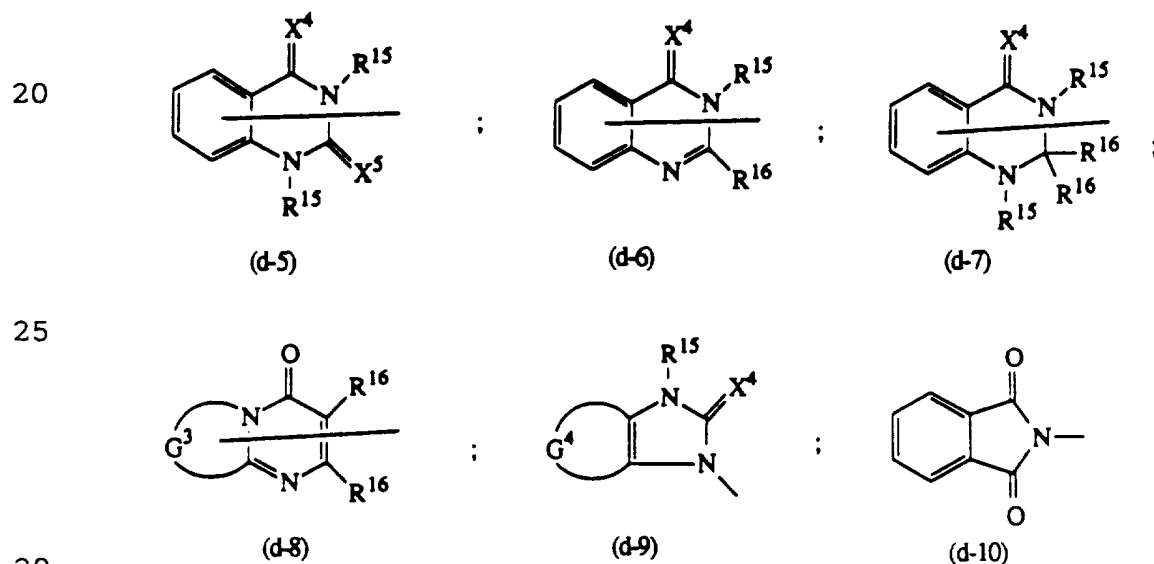
Toinen yksityiskohtaisempi Het:n alaryhmä käsittää mahdollisesti substituoidut viisi- tai kuusijäseniset sykliiset amidit, jotka sisältävät yhden, kaksi tai kolme typpiatomia, jolloin mainittu viisi- tai kuusijäseninen heterosyklinen rengas on mahdollisesti fuusioitu viisi- tai kuusijäsenisen karbosyklisen tai yhden tai kaksi typpiatomia tai yhden rikki- tai happiatomin sisältävän heterosyklisen renkaan kanssa. Tätä Het:n alaryhmää merkitään tämän jälkeen symbolilla Het³.

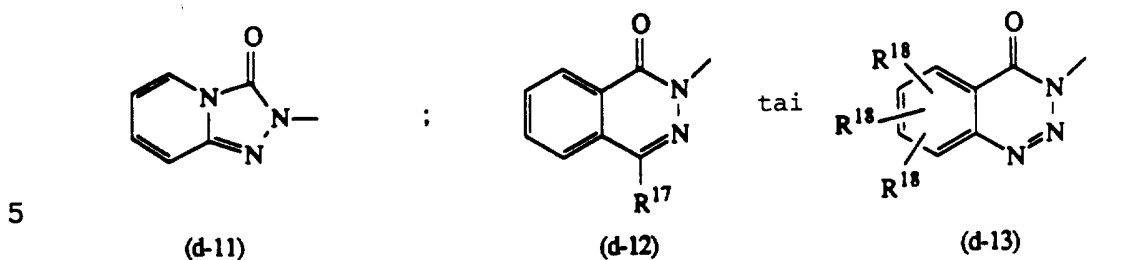
Tyypillisiä R^4 :n ja R^5 :n kattamia monosyklisiä amideja niiden ollessa Het tämän keksinnön mukaisissa yhdisteissä voidaan esittää seuraavilla kaavoilla:



10 joissa X^3 on O tai S, R^{13} on vety, C_{1-6} -alkyyli tai aryyli- C_{1-6} -alkyyli, R^{14} on vety, halogeeni, C_{1-6} -alkyyli tai aryyli, G^1 on $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-N=N-$, $-C(=O)-CH_2-$ tai $-CH_2-CH_2-CH_2-$, joissa yksi tai kaksi vetyatomia voi erikseen olla korvattu C_{1-6} -alkyyllillä, ja G^2 on $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-N(R^{13})-$ tai $-CH_2-CH_2-CH_2-$, joissa yksi tai kaksi vetyatomia voi erikseen olla korvattu C_{1-6} -alkyyllillä.

15 Tyypillisiä R^4 :n ja R^5 :n määritelmän kattamia bisyklisiä amideja niiden ollessa Het voidaan esittää seuraavilla kaavoilla:





joissa X^4 ja X^5 kumpikin erikseen on O tai S, kukin R^{15}
 erikseen on vety, C_{1-6} -alkyyli tai aryyli- C_{1-6} -alkyyli, kukin
 10 R^{16} erikseen on vety, halogeeni, C_{1-6} -alkyyli tai C_{1-6} -alkyyli-
 lioksi, R^{17} on vety, halogeeni, C_{1-6} -alkyyli tai aryyli ja
 kukin R^{18} erikseen on vety, C_{1-6} -alkyylioksi tai C_{1-6} -alkyyli,
 jolloin radikaalit (d-5), (d-6), (d-7) ja (d-8) voi olla
 liitetty suoraan vastaavasti Alk:iin tai X:ään korvaamalla
 15 joko vety tai radikaali R^{15} tai R^{16} vapaalla sidoksella, G^3
 on $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-(\text{CH}_2)_4-$, $-\text{S}-(\text{CH}_2)_2-$, $-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$, $-\text{S}-\text{CH}=\text{CH}-$,
 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-$, $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-$, $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_3-$, $-\text{NH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{NH}-\text{N}=\text{CH}-$
 CH_2- , $-\text{NH}-\text{CH}=\text{N}-$ tai $-\text{NH}-\text{N}=\text{CH}-$, G^4 on $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$,
 $-\text{CH}=\text{CCl}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CCl}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{N}-$
 20 $\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-$, $-\text{N}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$ tai $-\text{CH}=\text{N}-$
 $\text{CH}=\text{N}-$.

Edelleen tähän alaryhmään kuuluvat erityiset ren-
 gassysteemit valitaan ryhmästä, johon kuuluu 2,3-dihydro-
 2-okso-1H-bentsimidatsolyyli, joka on mahdollisesti subs-
 25 tituoitu C_{1-6} -alkyyllillä, 2-okso-1-imidatsolidinyyli, joka
 on mahdollisesti substituoitu C_{1-4} -alkyyllillä, 2,5-diokso-
 1-imidatsolidinyyli, joka on mahdollisesti substituoitu
 C_{1-4} -alkyyllillä, 3,4-dihydro-4-okso-1,2,3-bentsotriatsin-
 3-yyli, joka on mahdollisesti substituoitu 1, 2 tai 3 C_{1-4} -
 30 alkyylioksi-ryhmällä, 1-okso-2(1H)-ftalatsinyyli, 2,3-di-
 hydro-5-okso-5H-tiatsolo[3,2-a]pyrimidin-6-yyli, joka on
 mahdollisesti substituoitu C_{1-4} -alkyyllillä, 5-okso-5H-tiat-
 solo[3,2-a]pyrimidin-6-yyli, joka on mahdollisesti substi-
 tuoitu C_{1-4} -alkyyllillä, 1,6-dihydro-6-okso-1-pyridatsinyyli,
 35 joka on mahdollisesti substituoitu C_{1-4} -alkyyllillä tai halo-

geenilla, ja 1,2,3,4-tetrahydro-2,4-diokso-3-kinatsolinyyli.

Kiinnostavia tähän keksintöön kuuluvia yhdisteitä ovat ne kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa R^1 on vety tai halogeeni ja/tai R^2 on vety, amino tai C_{1-6} -alkyyliamino ja/tai R^3 on vety.

Muita kiinnostavia tähän keksintöön kuuluvia yhdisteitä ovat ne kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa R^1 on vety tai halogeeni ja/tai R^2 on vety, amino tai C_{1-6} -alkyyliamino ja/tai R^3 on C_{1-4} -alkyyli.

Kiinnostavampia yhdisteitä ovat ne kiinnostavat yhdisteet, joissa

L on C_{3-6} -sykloalkyyli tai C_{3-6} -alkenylyli, joka on mahdollisesti substituoitu aryyllillä, tai

L on kaavan (b-1) mukainen radikaali, jossa R^4 on vety, syaani, C_{3-6} -sykloalkyyli, C_{5-6} -sykloalkanoni, aryyli, diaryylimetyyli tai Het, tai

L on kaavan (b-2) mukainen radikaali, jossa X on O, S tai NH ja R^5 on vety, C_{1-4} -alkyyli, C_{3-6} -sykloalkyyli, aryyli tai Het, tai

L on kaavan (b-3) mukainen radikaali, jossa Y on NR^8 tai suora sidos, R^8 on vety tai aryyli ja R^7 on vety, C_{1-4} -alkyyli, aryyli, C_{1-4} -alkyylioksi tai hydroksi, tai

L on kaavan (b-4) mukainen radikaali, jossa Y on NH tai suora sidos ja R^9 ja R^{10} kumpikin erikseen on vety tai C_{1-4} -alkyyli tai R^9 ja R^{10} voivat yhdistettynä mainittuihin R^9 :ään ja R^{10} :een liittyneen tyypin kanssa muodostaa pyrroliidinyyli- tai piperidyyli-radikaalin.

Kiinnostavimpia yhdisteitä ovat ne kiinnostavimmat yhdisteet, joissa A on kaavan (a-1) tai (a-2) mukainen radikaali, jossa hapen viereinen hiiliatomi on mahdollisesti substituoitu yhdellä tai kahdella C_{1-4} -alkyyli-substituutilla.

Edullisia yhdisteitä ovat ne kiinnostavimmat yhdisteet, joissa

L on C_{5-6} -sykloalkyyli tai C_{3-6} -alkenylyli, joka on mahdollisesti substituoitu aryyllillä, tai

L on kaavan (b-1) mukainen radikaali, jossa Alk on C_{1-4} -alkaanidiyyli ja R^4 on syaani, C_{3-6} -sykloalkyyli, diaryylime-
5 tyyli tai Het, tai

L on kaavan (b-2) mukainen radikaali, jossa Alk on C_{1-4} -alkaanidiyyli, X on O tai NH ja R^5 on vety, C_{1-4} -alkyyli, C_{3-6} -sykloalkyyli, aryyli tai Het, tai

L on kaavan (b-3) mukainen radikaali, jossa Alk on C_{1-4} -alkaanidiyyli, Y on NH tai suora sidos ja R^7 on C_{1-4} -alkyyli, aryyli, C_{1-4} -alkyylioksi tai hydroksi.
10

Edullisimpia yhdisteitä ovat ne edulliset yhdisteet, joissa

Het on pyrrolidinyyli, piperidyyli, pyridyyli, joka on mahdollisesti substituoitu C_{1-6} -alkyyllillä tai syaanilla, pyratsinyyli, joka on mahdollisesti substituoitu C_{1-6} -alkyyllillä, bentsimidatsolyyli, joka on mahdollisesti substituoitu C_{1-6} -alkyyllillä, tai indolyyli, joka on mahdollisesti substituoitu C_{1-6} -alkyyllillä, tai
15

Het on kaavan (c-1), (c-2) tai (c-4) mukainen radikaali tai
20

Het on kaavan (d-1), (d-3), (d-5), (d-8), (d-9), (d-12) tai (d-13) mukainen radikaali.

Erityisen edullisia yhdisteitä ovat ne edullisemmat yhdisteet, joissa Het on tetrahydrofuranyyli, joka on mahdollisesti substituoitu C_{1-4} -alkyyllillä, 1,3-dioksolanyyli, joka on mahdollisesti substituoitu C_{1-4} -alkyyllillä, 3,4-dihydro-1(2H)-bentsopyranyyli, pyrrolidinyyli, piperidyyli, pyridyyli, joka on mahdollisesti substituoitu syaanilla, pyratsinyyli, joka on mahdollisesti substituoitu C_{1-4} -alkyyllillä, bentsimidatsolyyli, indolyyli, 2,3-dihydro-2-okso-1H-bentsimidatsolyyli, joka on mahdollisesti substituoitu C_{1-4} -alkyyllillä, 2-okso-1-imidatsolidinyyli, joka on mahdollisesti substituoitu C_{1-4} -alkyyllillä, 3,4-dihydro-4-okso-1,2,3-bentsotriatsin-3-yyli, joka on mahdollisesti subs-
25
30
35

tituoitu kolmella C₁₋₄-alkyylioksiiryhmällä, 1-okso-2(1H)-ftalatsinyyli, 2,3-dihydro-5-okso-5H-tiatsolo[3,2-a]pyrimidin-6-yyli, joka on mahdollisesti substituoitu C₁₋₄-alkyyllillä, 5-okso-5H-tiatsolo[3,2-a]pyrimidin-6-yyli, joka on mahdollisesti substituoitu C₁₋₄-alkyyllillä, 1,6-dihydro-6-okso-1-pyridatsinyyli, joka on mahdollisesti substituoitu C₁₋₄-alkyyllillä tai halogeenilla, ja 1,2,3,4-tetrahydro-2,4-diokso-3-kinatsolinyyli.

Erityisemmin edullisia yhdisteitä ovat ne edulliset yhdisteet, joissa R¹ on vety tai kloori ja/tai R² on vety, amino tai (1-metyylietyyli)amino ja/tai R³ on vety ja/tai L on kaavan (b-1) mukainen radikaali, jossa R⁴ on syaani, syklopentyyli, tetrahydrofuranyyli, piperidyyli, 7-metyyli-5-okso-5H-tiatsolo[3,2-a]pyrimidin-6-yyli, 3-etyyli-2,3-dihydro-2-okso-1H-bentsimidatsolyyli, 1,6-dihydro-3-metyyli-6-okso-1-pyridatsyyli, tai L on kaavan (b-2) mukainen radikaali, X on O tai NH ja R⁵ on H tai 4-fluorifenyyli, tai L on kaavan (b-3) mukainen radikaali, jossa Y on NH tai suora sidos ja R⁷ on metyyli, etoksi tai 3,4,5-trimetoksifenyyli.

Edullisimpia yhdisteitä ovat

5-amino-6-kloori-3,4-dihydro-N-[1-[(tetrahydro-2-furanyyli)metyyli]-4-piperidyyli]-2H-1-bentsopyraani-8-karboksamidi,

(-)(R)-5-amino-6-kloori-3,4-dihydro-N-[1-[(tetrahydro-2-furanyyli)metyyli]-4-piperidyyli]-2H-1-bentsopyraani-8-karboksamidi,

4-amino-5-kloori-2,3-dihydro-N-[1-[(tetrahydro-2-furanyyli)metyyli]-4-piperidyyli]-7-bentsofuraanikarboksamidi,

(-)(R)-4-amino-5-kloori-2,3-dihydro-N-[1-[(tetrahydro-2-furanyyli)metyyli]-4-piperidyyli]-7-bentsofuraanikarboksamidi,

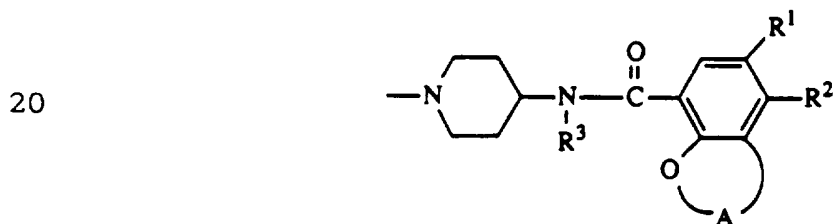
(+)(S)-4-amino-5-kloori-2,3-dihydro-N-[1-[(tetrahydro-2-furanyyli)metyyli]-4-piperidyyli]-7-bentsofuraanikarboksamidi,

etyyli[2-[4-[[[(5-amino-6-kloori-3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-8-yyli)karbonyyli]amino]-1-piperidyyl]etyyli]karbamaatti,

5 5-amino-6-kloori-N-[1-[4-(3-etyyli-2,3-dihydro-2-okso-1H-bentsimidatsol-1-yyli)butyyli]-4-piperidyyl]-3,4-dihydro-2H-1-bentsopyraani-8-karboksamidi,

etyyli-4-[[[(5-amino-6-kloori-3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-8-yyli)karbonyyli]amino]-1-piperidiinibutanoaatti,
 10 5-amino-6-kloori-3,4-dihydro-N-[1-(4-oksopentyylil)-4-piperidyyl]-2H-1-bentsopyraani-8-karboksamidi ja
 4-amino-5-kloori-2,3-dihydro-2,2-dimetyyli-N-[1-(4-oksopentyyli)-4-piperidyyl]-7-bentsofuraanikarboksamidi ja
 niiden stereoisomeerit ja farmaseuttisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat.

15 Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden ja niiden tiettyjen lähtöaineiden ja välituotteiden rakennekuvausten yksinkertaistamiseksi radikaalia

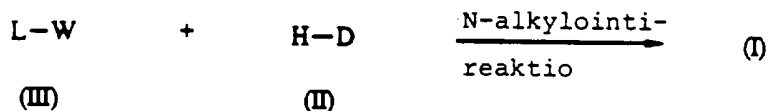


merkitään tämän jälkeen symbolilla D.

25 Kaavan (I) mukaiset yhdisteet valmistetaan keksinnön mukaisesti patenttivaatimuksessa 1 kuvatulla tavalla.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa N-alkyloimalla kaavan (II) mukainen piperidiini kaavan (III) mukaisella välituotteella.

30



35 Yhdisteiden (III) ja (II) välisessä reaktiossa ja seuraavissa reaktiokaavioissa selitettäessä W on sopiva poistuva ryhmä, kuten esimerkiksi halogeeni, edullisesti kloori, bromi tai jodi, tai sulfonyylioksi-ryhmä, esim.

metaanisulfonyylioksi, 4-metyyllibentseenisulfonyylioksi, tai muu sellainen poistuva ryhmä.

Yhdisteen (II) N-alkylointireaktio yhdisteen (III) kanssa suoritetaan käytännöllisesti reaktion suhteen inertissä liuottimessa, kuten esimerkiksi vedessä, aromaattisessa hiilivedyissä, esim. bentseeni, metyylibentseeni, dimetyyllibentseeni, klooribentseeni, metoksibentseeni ja muut sellaiset, alkanolissa, esim. metanoli, etanoli, 1-butanoli ja muut sellaiset, halogenoidussa hiilivedyissä, esim. dikloorimetaani, trikloorimetaani ja muut sellaiset, esterissä, esim. etyyliasetatti, gamma-butyrolaktoni ja muut sellaiset, ketonissa, esim. 2-propanoni, 4-metyyli-2-pentanoni ja muut sellaiset, eetterissä, esim. 1,4-dioksaani, 1,1'-oksibisetaani, tetrahydrofuraani ja muut sellaiset, poolisessa aproottisessa liuottimessa, esim. N,N-dimetyyliformamidi, N,N-dimetyyliasetamidi, dimetyylisulfoxidi, heksametyylifosforihappotriamidi, 1,3-dimetyyli-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinoni, 1,3-dimetyyli-2-imidatsolidinoni, 1,1,3,3-tetrametyyliurea, nitrobentseeni, 1-metyyli-2-pyrrolidinoni ja muut sellaiset, tai tällaisten liuottimien seos.

Reaktion kulun aikana vapautuneen hapon sitomiseen voidaan käyttää sopivan emäksen lisäämistä, kuten esimerkiksi alkali- tai maa-alkalimetallikarbonaatin, -vetykarbonaatin, -karboksylaatin, -amidin, -oksidin, -hydroksidin tai -alkoksidin kuten natriumkarbonaatin, natriumvetykarbonaatin, kaliumkarbonaatin, kalsiumoksidin, natriumasettaatin, natriumamidin, natriumhydroksidin, natriummetoksidin ja muun sellaisen tai orgaanisen emäksen kuten esimerkiksi amiinin, esim. N,N-dimetyyli-4-pyridiiniamiinin, trietyyliamiinin, N-(1-metyylietyyli)-2-propaaniamiinin, 1,4-diatsabisyklo[2,2,2]oktaanin, 4-etyylimorfoliinin ja muun sellaisen lisäämistä. Joissakin tapauksissa jodidisuolan, edullisesti alkalimetallijodidin, tai kruunueetterin, esim. 1,4,7,10,13,16-heksaoksasyklo-oktadekaanin ja

muun sellaisen lisääminen voi olla tarkoituksenmukaista. Sekoitus ja jonkin verran korotetut lämpötilat voivat lisätä reaktionopeutta. Lisäksi voi olla edullista suorittaa mainittu N-alkylointi inertissä kaasukehässä, kuten esimerkiksi hapettomassa argon- tai typpikaasussa. Vaihtoehtoisesti mainittu N-alkylointi voidaan suorittaa käyttämällä alalla tunnettuja faasinsiirtokatalyysireaktioiden olosuhteita. Mainitut olosuhteet käsittävät lähtöaineiden sekoittamisen sopivan emäksen kanssa ja mahdollisesti inertissä kaasukehässä, kuten edellä määriteltiin, sopivan faasinsiirtokatalysaattorin kuten esimerkiksi trialkyyli-

5
10
15

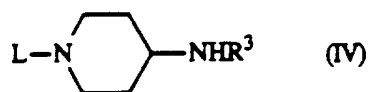
fenyyliammonium-, tetra-alkyyliammonium-, tetra-alkyylifosfonium- ja tetra-aryylifosfoniumhalogenidin, -hydroksidin, -vetysulfaatin ja muiden sellaisten katalysaattoreiden läsnä ollessa. Jonkin verran korotetut lämpötilat voivat olla sopivia reaktionopeuden lisäämiseksi.

Tässä ja seuraavissa valmistusmenetelmissä reaktiotuotteet voidaan eristää reaktioseoksesta ja, jos on tarpeen, edelleen puhdistaa alalla yleisesti tunnettujen menetelmien mukaan, kuten esimerkiksi uuttamalla, tislaamalla, kiteyttämällä, hiertämällä ja kromatografisesti.

20

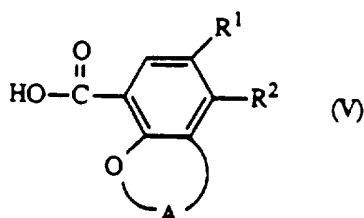
Kaavan (I) mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa myös sellaisen amiinin, jonka kaava on

25



amidointireaktiolla karboksyylihapolla, jonka kaava on

30

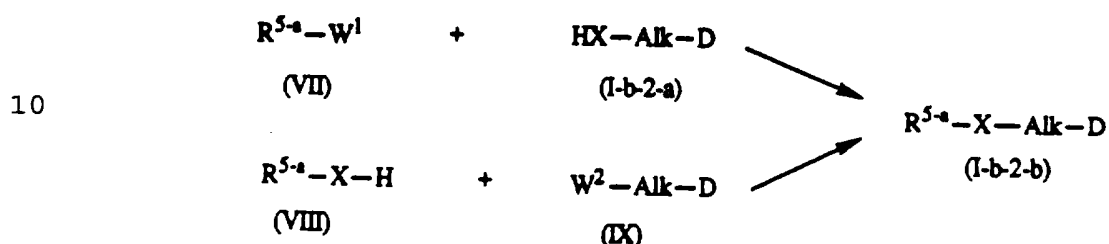


tai sen funktionaalisella johdannaisella kuten halogenidilla, symmetrisellä tai seka-anhydridillä tai esterillä, edullisesti aktivoitulla esterillä. Mainittu funktionaalinen johdannainen voidaan muodostaa in situ tai, jos halutaan, eristää ja edelleen puhdistaa ennen, kuin se saateen reagoimaan kaavan (IV) mukaisen amiinin kanssa. Funktionaalisia johdannaissia voidaan valmistaa noudattamalla alalla tunnettuja menetelmiä, esimerkiksi antamalla kaavan (V) mukaisen karboksyylihapon reagoita reagoita tionyylikloridin, fosforitrikloridin, fosforyylikloridin ja muun sellaisen kanssa tai antamalla kaavan (V) mukaisen karboksyylihapon reagoita asyylihalogenidin, esim. asetyylikloridin, etyylikarbonokloridaatin ja muun sellaisen kanssa. Tai kaavojen (IV) ja (V) mukaiset välituotteet voidaan kytkeä sopivan, amideja muodostamaan kykenevän reagenssin, esim. disykloheksyylikarbodiimidin, 2-kloori-1-metyylipyrridiniumjodidin ja muun sellaisen läsnä ollessa.

Mainitut amidointireaktiot voidaan käytännöllisesti suorittaa sekoittamalla lähtöaineita sopivassa reaktion suhteen inertissä liuotuksessa, kuten esimerkiksi halogenoidussa hiilivedyissä, esim. dikloorimetaani, trikloorimetaani ja muut sellaiset, aromaattisessa hiilivedyissä, esim. metyylibentseeni ja muut sellaiset, eetterissä, esim. 1,1'-oksibisetaani, tetrahydrofuraani ja muut sellaiset, tai poolisessa aproottisessa liuotuksessa, esim. N,N-dimetyyliformamidi, N,N-dimetyyliasetamidi ja muut sellaiset. Sopivan emäksen, erikoisesti tertiaarisen amiinin, kuten trietyyliamiinin, lisääminen voi olla tarkoituksenmukaista. Vesi, alkoholi tai happo, joka vapautuu reaktion aikana, voidaan poistaa reaktioseoksesta alalla yleisesti tunnettujen menetelmien mukaan, esimerkiksi atseotrooppisella tislauksella, kompleksoinnilla tai suolan muodostuksella. Lisäksi voi olla tarkoituksenmukaista suojata amino- tai hydroksiryhmät reaktion ajaksi ei-toivottujen sivureaktioiden välttämiseksi. Sopivia suojaryhmiä

ovat helposti poistettavat ryhmät kuten C₁₋₆-alkyylikarbo-
nyyli, C₁₋₄-alkyylioksidikarbonyyli, aryyliimetyyli,
tertiäärinen butyyli ja muut sellaiset suojaryhmät.

5 Kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa L on kaavan
(b-2) mukainen radikaali ja R⁵ on aryyli tai Het, jolloin
mainittua R⁵ merkitään R^{5-a}, voidaan vaihtoehtoisesti val-
mistaa yhdellä seuraavista alkylointimenetelmistä.

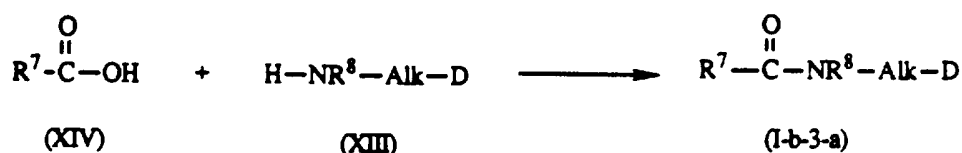


15 Kaavoissa (VII) ja (IX) W¹ ja w² ovat sopivia
poistuvia ryhmiä kuten esimerkiksi halogeeni, esim.
kloori tai bromi, C₁₋₆-alkyylioksi tai C₁₋₆-alkyyli-
tio, esim. metoksi tai metyyli-
tio. W² voi olla myös sul-
fonyylioksidiryhmä tai pyridiniumryhmä.

20 Yhdisteiden (VII) alkylointireaktiot yhdisteillä
(I-b-2-a) ja yhdisteiden (VIII) alkylointireaktiot yhdis-
teillä (IX) voidaan suorittaa alalla tunnettujen menetel-
mien mukaan, esimerkiksi sekoittamalla lähtöaineita ilman
liuotinta tai inertissä orgaanisessa liuottimessa, kuten
esimerkiksi aromaattisessa hiilivedyissä, esim. bentseeni,
25 metyylibentseeni, dimetyylibentseeni ja muut sellaiset,
alemmassa alkanolissa, esim. metanoli, etanoli, 1-butano-
li ja muut sellaiset, ketonissa, esim. 2-propanoni, 4-me-
tyyli-2-pentanoni ja muut sellaiset, eetterissä, esim.
1,4-dioksaani, 1,1'-oksibisetaani, tetrahydrofuraani ja
30 muut sellaiset, poolisessa aproottisessa liuottimessa,
esim. N,N-dimetyyliformamidi, N,N-dimetyyliasetamidi, di-
metyylisulfoksidi, nitroben-
tseeni, 1-metyyli-2-pyrrolidi-
noni ja muut sellaiset, tai kahden tai useamman tällaisen
liuottimen seoksessa. Reaktion kulun aikana vapautuneen
35 hapon sitomiseen voidaan käyttää sopivan emäksen

lisäämistä, kuten esimerkiksi alkali- tai maa-alkalimetallikarbonaatin, -vetykarbonaatin, -hydroksidin, -alkoksidin, -hydridin, -amidin tai -oksidin, esim. natriumkarbonaatin, natriumvetykarbonaatin, kaliumkarbonaatin, natriumhydroksidin, natriummetoksidin, natriumhydridin, natriumamidin, kalsiumkarbonaatin, kalsiumhydroksidin, kalsiumoksidin ja muun sellaisen, tai orgaanisen emäksen, kuten esimerkiksi tertiaarisen amiinin, esim. trietyyliamiinin, N-(1-metyylietyyli)-2-propaaniamiinin, 4-etyylimorfoliinin ja muun sellaisen lisäämistä. Joissakin tapauksissa jodidisuolan, edullisesti alkalimetallijodidin, tai kruunueetterin, esim. 1,4,7,10,13,16-heksaoksasyklo-oktadekaanin ja muun sellaisen lisääminen voi olla tarkoituksenmukaista.

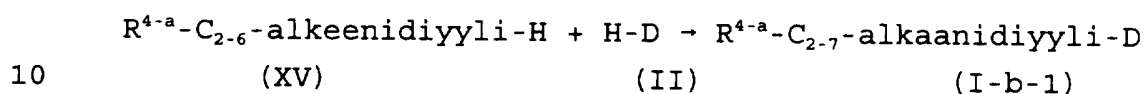
15 Kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa L on kaavan (b-3) mukainen radikaali ja Y on NR^8 , jolloin mainittuja yhdisteitä esitetään kaavalla (I-b-3-a), voidaan valmistaa myös antamalla kaavan (XIV) mukaisen karboksyylihapon tai sen funktionaalisen johdannaisen reagoida kaavan 20 (XIII) mukaisen amiinin kanssa.



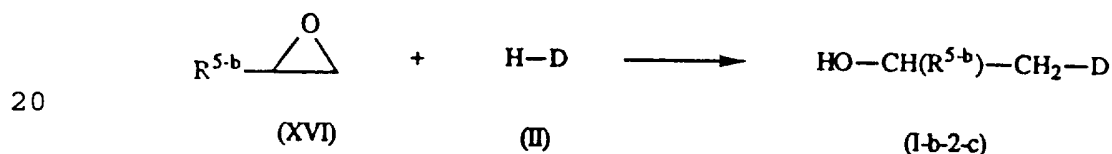
25 Yhdisteiden (XIV) ja (XIII) välinen reaktio voidaan yleensä suorittaa noudattamalla samoja menetelmiä kuin aikaisemmin selitettiin yhdisteen (V) amidointireaktiolle yhdisteen (IV) avulla.

30 Kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa L on kaavan (b-1) mukainen radikaali, jossa R^4 on syaani, aryyli tai Het, jolloin mainittua radikaalia merkitään R^{4-a} ja mainittuja yhdisteitä merkitään (I-b-1), voidaan valmistaa myös kaavan (II) mukaisen piperidiinin additioreaktiolla kaavan (XV) mukaisen alkeenin kanssa reaktion 35

suhteen inertissä liuottimessa, kuten esimerkiksi aromaattisessa hiilivedyissä, esim. bentseeni, metyylibentseeni ja muut sellaiset, alkanolissa, esim. metanoli, etanoli, 2-propanoli ja muut sellaiset, 5 ketonissa, esim. 2-propanoni ja muut sellaiset, eetterissä, esim. tetrahydrofuraani ja muut sellaiset, tai tällaisten liuottimien seoksessa.



Kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa L on kaavan (b-2) mukainen radikaali, jossa X on O ja R⁵ on H, C₁₋₆-alkyyli, jolloin mainittua radikaalia merkitään R^{5-b} ja mainittuja yhdisteitä merkitään (I-b-2-c), voidaan valmistaa antamalla kaavan (II) mukaisen piperidiinin reagoita kaavan (XVI) mukaisen epoksidin kanssa.



Reaktio voidaan suorittaa sekoittamalla ja, jos halutaan, kuumentamalla lähtöaineita reaktion suhteen inertissä liuottimessa, kuten esimerkiksi vedessä, ketonissa, esim. 2-propanoni, 4-metyyli-2-pentanoni, eetterissä, esim. tetrahydrofuraani, 1,1'-oksibisetaani, alkanolissa, esim. metanoli, etanoli, 1-butanoli, poolisessa aproottisessa liuottimessa, esim. N,N-dimetyyliformamidi, N,N-dimetyyliasetamidi ja muut sellaiset, tai tällaisten liuottimien seoksessa.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet voidaan myös muuttaa toisikseen noudattamalla alalla tunnettuja funktionaalisen ryhmän muuntomenetelmiä. Joitakin esimerkkejä tällaisista menetelmistä on siteerattu alla.

Hydroksiryhmän sisältävät kaavan (I) mukaiset yhdisteet voidaan O-alkyloida alalla tunnettujen O-alkylointimenetelmien mukaan, esim. sekoittamalla ensin mainittua sopivan alkyloimisaineen kanssa ja, jos halutaan, emäksen ja liuottimen läsnä ollessa.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa on suojaava dioksolaanirengas, voidaan deasetalisoida vastaavien oksoyhdisteiden saamiseksi. Mainittu deasetalisointi voidaan suorittaa noudattamalla alalla laajasti tunnettuja menetelmiä, kuten esimerkiksi antamalla lähtöaineiden reagoida happamassa, vesipitoisessa väliaineessa.

Syaanisubstituentin sisältävät kaavan (I) mukaiset yhdisteet voidaan muuttaa vastaaviksi amiineiksi sekoittamalla ja, jos halutaan, kuumentamalla lähtösyaaniyhdisteitä vetyä sisältävässä väliaineessa sopivan katalysaattorin, kuten esimerkiksi platinoidun hiilen, Raney-nikkelin ja muiden sellaisten katalysaattoreiden läsnä ollessa ja mahdollisesti emäksen, kuten esimerkiksi amiinin, esim. trietyyliamiinin ja muun sellaisen, tai hydroksidin, esim. natriumhydroksidin ja muun sellaisen, läsnä ollessa. Sopivia liuottimia ovat esimerkiksi alkanolit, esim. metanoli, etanoli ja muut sellaiset, eetterit, esim. tetrahydrofuraani ja muut sellaiset, tai tällaisten liuottimien seokset.

Aminoryhmän sisältäviä kaavan (I) mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa myös käsittelemällä karbamaattia emäksellä, kuten esimerkiksi hydroksidilla, esim. kaliumhydroksidi, natriumhydroksidi ja muut sellaiset. Sopivia liuottimia ovat alkanolit, esim. metanoli, 2-propanoli ja muut sellaiset, eetterit, esim. tetrahydrofuraani ja muut sellaiset.

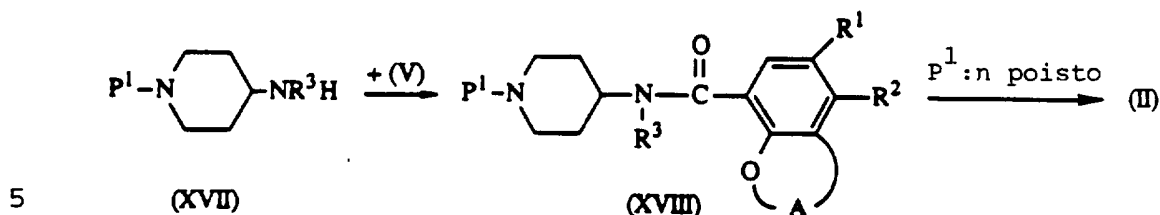
Aminoryhmät voidaan alkyloida noudattamalla alalla tunnettuja menetelmiä, kuten esimerkiksi N-alkylointi, pelkistävä N-alkylointi ja muut sellaiset menetelmät, kuten edellä selitettiin.

Esteriryhmän sisältävät kaavan (I) mukaiset yhdisteet voidaan muuttaa vastaaviksi karboksyylihapoiksi noudattamalla alalla tunnettuja saippuoimismenetelmiä, esim. käsittelemällä lähtöyhdistettä vesipitoisella emäksisellä tai vesipitoisella happamalla liuoksella.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa R^1 on halogeeni, voidaan muuttaa yhdisteiksi, joissa R^1 on vety, noudattamalla alalla tunnettuja hydrogenolyysimenetelmiä, esim. lähtöaineiden sekoitus ja, jos halutaan, kuumennus sopivassa reaktion suhteen inertissä liuottimessa, vedyn ja sopivan katalysaattorin kuten esimerkiksi palladioidun hiilen ja muiden sellaisten katalysaattorien läsnä ollessa.

Jotkut välituotteista ja lähtöaineissa edellä esitetyissä valmistusmenetelmissä ovat tunnettuja yhdisteitä, kun taas toiset ovat uusia. Niitä voidaan valmistaa noudattamalla alalla tunnettuja mainittujen tunnettujen yhdisteiden tai samanlaisten tunnettujen yhdisteiden valmistusmenetelmiä. Joitakin näistä on selitetty EP-hakemusjulkaisussa 0 389 037. Menetelmiä joidenkin muiden välituotteiden valmistamiseksi selitetään yksityiskohtaisemmin jäljempänä.

Kaavan (II) mukaiset välituotteet voidaan saada sopivasti substituoidusta, kaavan (XVII) mukaisesta piperidiinistä antamalla viimeksi mainitun reagoida kaavan (V) mukaisen reagenssin tai sen funktionaalisen johdannaisen kanssa, minkä jälkeen seuraa amidointiprosessi, joka on selitetty kaavan (I) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi lähtien yhdisteistä (IV) ja (V), ja sen jälkeen poistamalla suojaryhmä pl näin saadusta välituotteesta (XVIII) noudattaen alalla tunnettuja menetelmiä, esim. hydrolysoimalla happamassa tai emäksisessä väliaineessa tai katalyyttisellä hydrauksella, $pl:n$ luonteesta riippuen.



Yhdisteiden (XVII) ja (V) välisessä reaktiossa ja seuraavissa reaktiokaavioissa P^1 on sopiva suojaryhmä, joka on helposti poistettavissa hydruuksella tai hydrolyysillä. Edullisia suojaryhmiä voivat olla esimerkiksi hydrogenolysoituvat ryhmät, esim. fenyyliimetyyli ja muut sellaiset, tai hydrolysoituvat ryhmät kuten esimerkiksi C_{1-4} -alkyylioksidikarbonyyli, esim. etoksidikarbonyyli, bentsyylioksidikarbonyyli ja muut sellaiset.

10

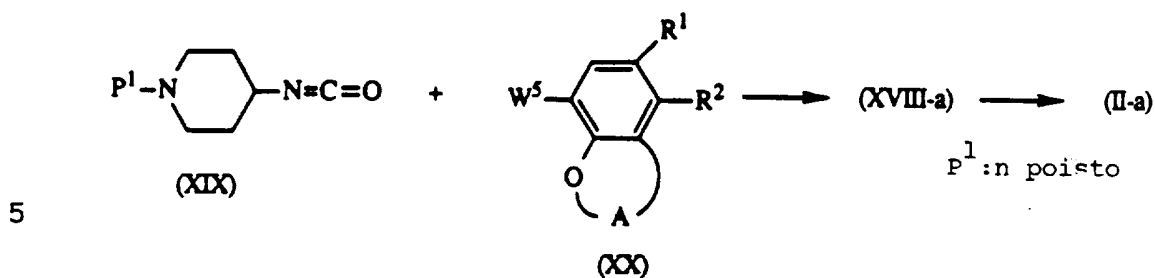
15

Kaavan (II) mukaiset välituotteet, joissa R^3 on H, jolloin mainittuja välituotteita esitetään kaavalla (II-a), voidaan vaihtoehtoisesti valmistaa niin, kuin seuraavassa reaktiokaaviossa on selitetty. Kaavan (XIX) mukaisen isosyanaatin reaktio kaavan (XX) mukaisen välituotteen kanssa antaa kaavan (XVIII) mukaisen välituotteen, jossa R^3 on H ja jota mainittua välituotetta esitetään kaavalla (XVIII-a). Kaavassa (XX) W^5 on alkalimetalli, esim. litium, natrium tai muu sellainen, tai magnesiumhalogenidi, esim. magnesiumbromidi tai magnesiumkloridi. Reaktio voidaan suorittaa reaktion suhteen inertissä liuottimessa, kuten esimerkiksi eetterissä, esim. tetrahydrofuraani, 1,1'-oksibisetaani, 1,2-dimetoksietani ja muut sellaiset, hiilivedyissä, esim. pentaani, heksaani ja muut sellaiset. Reaktio voidaan suorittaa julkaisussa Tetrahedron Letters 27, 1971 (1986) tai J. Org. Chem., 32, 1273 (1967) selitettyjen reaktiomenetelmien mukaan.

20

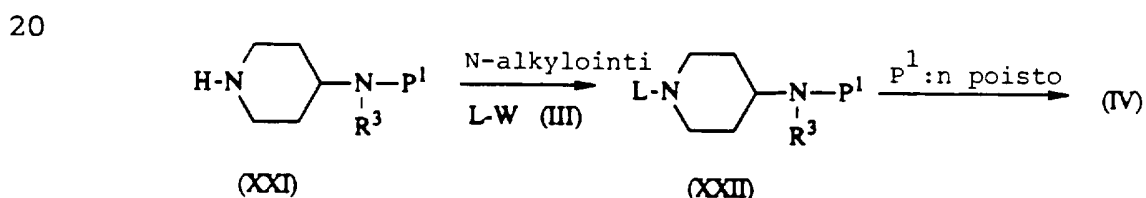
25

30



10 Näin saaduista välituotteista (XVIII-a) voidaan poistaa suojaus edellä selitetyllä tavalla kaavan (II-a) mukaisten välituotteiden saamiseksi.

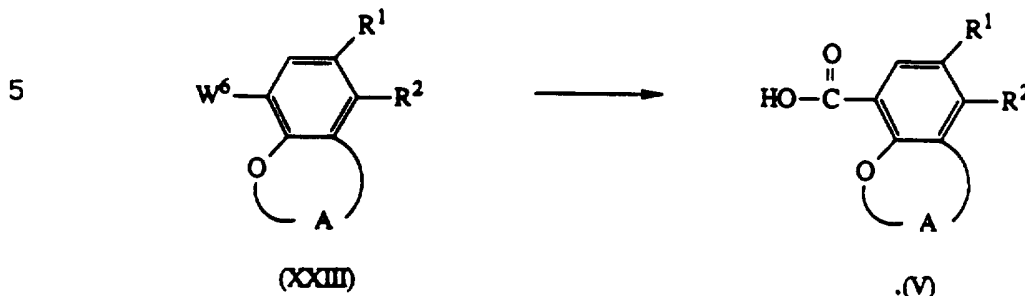
15 Kaavan (IV) mukaiset välituotteet voidaan saada sopivasti substituoidusta, kaavan (XXI) mukaisesta piperidiinistä alkyloimalla viimeksi mainittu sopivalla reagenssilla L-W (III), minkä jälkeen seuraa alkylointimenetely, joka on selitetty kaavan (I) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi lähtien yhdisteistä (II) ja (III), ja poistamalla sen jälkeen suojarahmä P¹ näin saadusta välituotteesta (XXII) noudattaen alalla tunnettuja, edellä selitettyjä menetelmiä.



25 Kaavan (V) mukaiset karboksyylihapot voidaan valmistaa kaavan (XXIII) mukaisista välituotteista käsittelemällä niitä alkyylilitiumilla, esim. n-butyylilitium, metyyllilitium ja muut sellaiset, alkalimetallilla, esim. litium, natrium ja muut sellaiset, siirtymämetallilla, esim. magnesium, sinkki, kadmium ja muut sellaiset, tai amidilla, esim. natriumamidi ja muut sellaiset, minkä jälkeen seuraa käsittely CO₂:lla tai kaavan L¹-C(=O)-L¹ mukaisella reagenssilla. L¹ on sopiva poistuva ryhmä kuten esimerkiksi C₁₋₆-alkoksi, halogeeni ja muut sellaiset. Kaavassa (XXIII)

30

W^6 on vety tai sopiva reaktiivinen poistuva ryhmä, kuten esimerkiksi halogeeni, esim. kloori, bromi tai jodi.



10

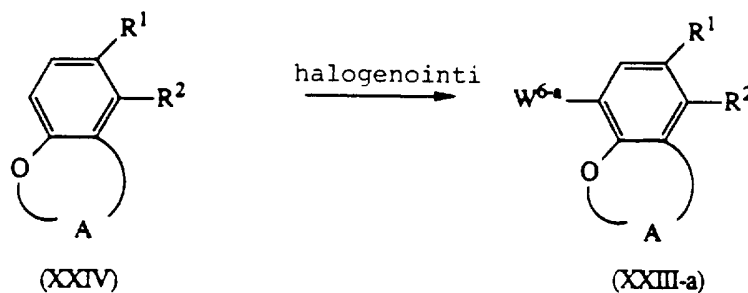
Mainittu reaktio voidaan käytännöllisesti suorittaa reaktion suhteen inertissä liuottimessa, kuten esimerkiksi alifaattisessa hiilivedyissä, esim. pentaani, heksaani, sykloheksaani ja muut sellaiset, aromaattisessa liuottimessa, esim. bentseeni, klooribentseeni ja muut sellaiset, eetterissä, esim. tetrahydrofuraani, 1,4-dioksaani ja muut sellaiset, tai tällaisten liuottimien seoksessa ja mahdollisesti amiinin, esim. etaaniamiinin, trietyyliamiinin, N,N,N',N'-tetrametyylietyleenidiamiinin ja muun sellaisen läsnä ollessa.

20

Kaavan (XXIII) mukaiset välituotteet, joissa W^6 on reaktiivinen poistuva ryhmä, jolloin mainittu W^6 esitetään kaavalla W^{6-a} ja mainittuja välituotteita esitetään kaavalla (XXIII-a), voidaan puolestaan saada yhdisteistä (XXIV) noudattamalla alalla tunnettuja halogenointimenetelmiä, minkä jälkeen seuraa mahdollisesti ei-toivottujen isomeerien erottaminen.

25

30



Esimerkiksi kaavan (XXIV) mukainen välituote voidaan halogenoida kaksiatomisella halogeenilla, esim. kloorilla, bromilla ja muulla sellaisella, mahdollisesti katalysoittorin, kuten Lewisin hapon, ferrikloridin, ferribromidin, alumiinikloridin ja muun sellaisen läsnä ollessa. Välituote (XXIV) voidaan myös halogenoida N-halogeeniamideilla, esim. N-kloorisukkinimidillä, N-bromisukkinimidillä ja muulla sellaisella. Joissakin tapauksissa reaktiota voidaan katalysoida lisäämällä happoja, esim. etikkahappoa, vetykloridihappoa ja muuta sellaista. Mainitut halogenointireaktiot voidaan käytännöllisesti suorittaa reaktion suhteen inertissä liuottimessa kuten esimerkiksi vedessä, alifaattisessa hiilivedyissä, esim. pentaani, heksaani, sykloheksaani ja muut sellaiset, aromaattisessa liuottimessa, esim. bentseeni, metyylibentseeni ja muut sellaiset, halogenoidussa hiilivedyissä, esim. dikloorimeetaani, tetrakloorimetaani ja muut sellaiset, eetterissä, esim. 1,1'-oksibisetaani, tetrahydrofuraani ja muut sellaiset, tai poolisessa aproottisessa liuottimessa, esim. asetonitriili ja muut sellaiset.

Kaavan (XXIV) mukaiset välituotteet, joissa R^1 on muu kuin vety, jolloin mainittua R^1 :tä esitetään kaavalla R^{1-a} ja mainittuja välituotteita kaavalla (XXIV-a), voidaan valmistaa halogenoimalla kaavan (XXV) mukainen välituote.

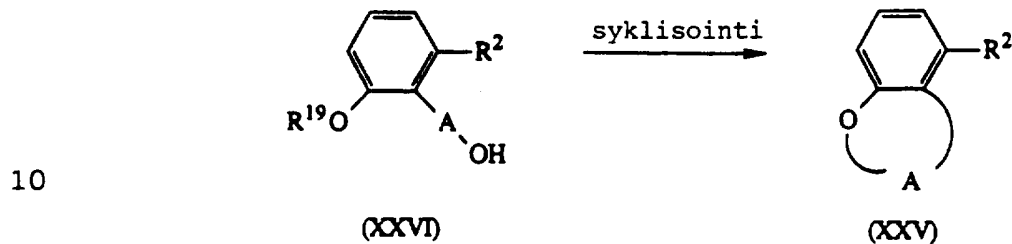


Halogenointireaktio voidaan suorittaa yllä yhdisteen (XXIV) halogenoinnille esitettyjen halogenoimismenetelmien mukaan.

Kaavan (XXV) mukaiset lähtöaineet voidaan saada syklisoimalla kaavan (XXVI) mukainen lähtöaine booritri-

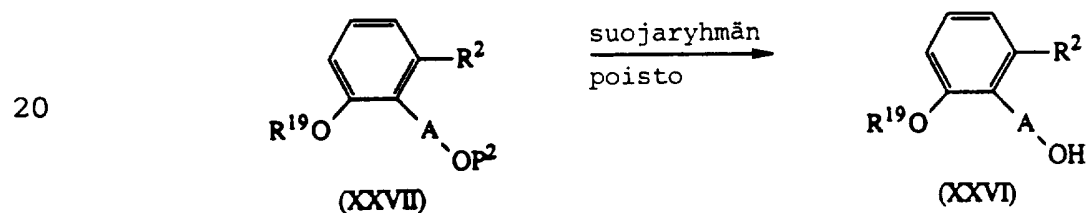
bromidin tai hapon kuten esimerkiksi vetykloridihapon, vetybromidihapon ja muun sellaisen tai näiden happojen ja

5 etikkahapon seosten läsnä ollessa.



Välituotteessa (XXVI) ja koko seuraavassa selityksessä ja reaktiokaavioissa R^{19} on C_{1-4} -alkyyli.

15 Kaavan (XXVI) mukaiset välituotteet puolestaan voidaan valmistaa poistamalla suojaus alkoholifunktionaalisuudestaan välituotteessa (XXVII).



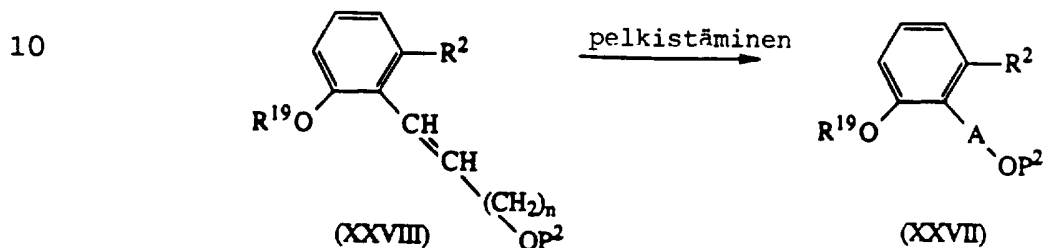
25 Kaavassa (XXVII) P^2 on suojaaryhmä, kuten esimerkiksi tetrahydropyranyyli, tertiaarinen butyyli, fenyylimetyyli ja muut sellaiset. Nämä suojaaryhmät ovat helposti poistettavissa hydrolyysillä, esimerkiksi hapolla, esim. vetykloridihapolla, vetybromidihapolla, etikkahapolla ja muulla sellaisella, tai katalyyttisellä hydruuksella vedyn ja

30 sopivan katalysaattorin läsnä ollessa. Siinä tapauksessa, että R^2 on amino, voi olla tarkoituksenmukaista suojata tämä ryhmä yllä esitetyn ja seuraavien reaktioiden ajaksi ei-toivottujen sivureaktioiden välttämiseksi. Sopivia suo-

35 jaryhmiä ovat esimerkiksi C_{1-6} -alkyylikarbonyyli, C_{1-6} -alkyylioksidikarbonyyli, bentsyylioksidikarbonyyli ja aryyylimetyy-

liryhmät. Suojaryhmän poisto voidaan yleensä suorittaa poistamalla esimerkiksi C₁₋₆-alkyylikarbonyyliryhmä sopival-
la hapolla tai emäksellä vedettömässä tai vesipitoisessa
5 orgaanisessa liuottimessa tai vedessä tai katalyyttisellä
hydrauksella vedyn ja sopivan katalysaattorin läsnä olles-
sa suojaryhmän luonteesta riippuen.

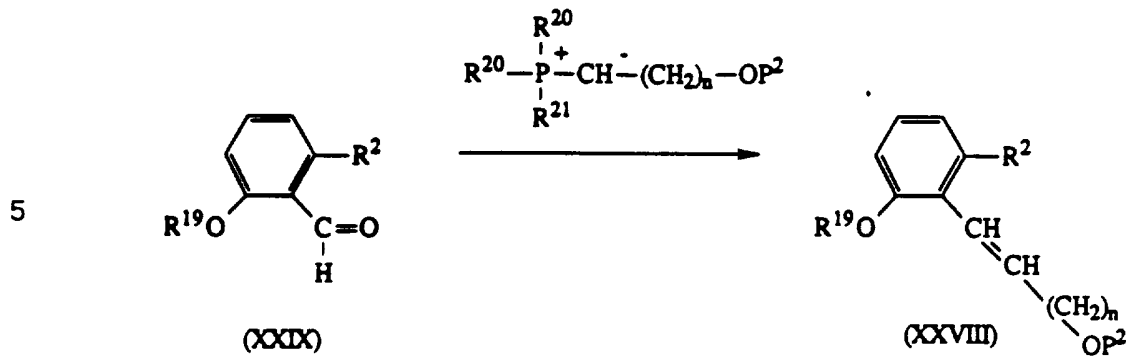
Kaavan (XXVII) mukaiset välituotteet voidaan saada pelkistämällä kaavan (XXVIII) mukainen välituote.



15

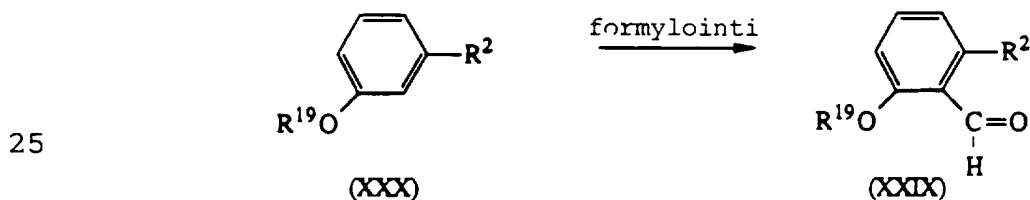
On syytä huomata, että kaavassa (XXVIII) ja seuraavissa kaavoissa hiiliketjun yksi tai kaksi vetyatomia voi olla korvattu C₁₋₆-alkyyli-
radikaalilla ja n voi olla 0, 1 tai 2. Kaavan (XXVIII) mukaisen yhdisteen kaksoissidos
20 voidaan pelkistää katalyyttisellä hydrauksella sopivassa liuottimessa, esim. metanolissa tai etanolissa ja muussa
sellaisessa, vedyn ja sopivan katalysaattorin, esim. platinoidun hiilen, palladioidun hiilen, Raney-nikkelin ja
muun sellaisen läsnä ollessa, mahdollisesti korotetussa
25 lämpötilassa ja/tai paineessa.

Kaavan (XXVIII) mukaiset välituotteet voidaan valmistaa antamalla kaavan (XXIX) mukaisen aldehydin reagoida sopivan ylidin kuten esimerkiksi fosforylidin (esim. R²⁰ ja R²¹ on aryyli tai alkyylili, Wittig-reaktio) tai fosfonaa-
30 tista (esim. R²⁰ on alkyylioksi ja R²¹ on O⁻, Horner-Emmons-reaktio) valmistetun ylidin kanssa.



10 Mainittu ylidi voidaan saada käsittelemällä fosfo-
 niumsuolaa tai fosfonaattia sopivalla emäksellä, kuten
 esimerkiksi kalium-tert-butoksidilla, n-butyylilitiumilla,
 natriumamidilla, natriumhydridillä ja muilla sellaisilla
 emäksillä, inertissä kaasukehässä ja reaktion suhteen
 15 inertissä liuottimessa kuten esimerkiksi eetterissä, esim.
 tetrahydrofuraani, 1,4-dioksaani ja muut sellaiset.

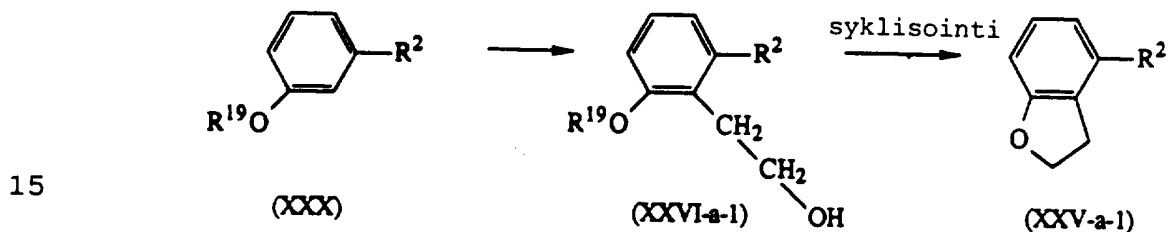
Kaavan (XXIX) mukaiset välituotteet voidaan käytän-
 nöllisesti saada kaavan (XXX) mukaisesta alkylioksi-
 seenijohdannaisesta noudattamalla alalla tunnettuja formy-
 20 lointimenetelmiä, minkä jälkeen seuraa mahdollisesti ei-
 toivottujen isomeerien erottaminen.



30 Esimerkiksi kaavan (XXX) mukainen alkylioksi-
 seenijohdannainen voidaan formyloida reaktiolla sopivan
 emäksen, kuten esimerkiksi alkyylilitiumin, esim. metyyli-
 litiumin, n-butyylilitiumin ja muun sellaisen kanssa ja
 antamalla näin saadun metalloidun alkylioksi-
 dennaisen sen jälkeen reagoida formamidin, esim. N,N-dime-
 35 tyyliformamidin, N-metyyli-N-fenyyliformamidin ja muun
 sellaisen kanssa. Mainittu formylointi voidaan suorittaa

myös Vilsmeier-Haack-reaktion (fosforyylikloridi, formamidi) tai Gattermann-reaktion (sinkki(II)syanidi, vetykloridihappo) olosuhteissa, happamassa väliaineessa.

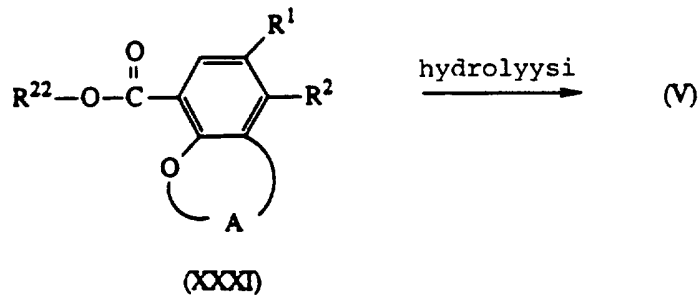
Vaihtoehtoisesti kaavan (XXV) mukaiset lähtöaineet, joissa A on $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, jossa yksi tai kaksi vetyatomeista voi olla korvattu C_{1-6} -alkyyllillä, jolloin mainittuja välituotteita esitetään kaavalla (XXV-a-1), voidaan saada syklisoimalla kaavan (XXVI-a-1) mukainen välituote happamassa väliaineessa julkaisussa J. Het. Chem., 17, 1333 (1980) selitettyjen menetelmien mukaan.



On syytä huomata, että kaavassa (XXVI-a-1) ja (XXV-a-1) etyyli- tai tetrahydrofuraaniryhmän yksi tai kaksi vetyatomia voi olla korvattu C_{1-6} -alkyyliiradikaalilla.

Halutut kaavan (XXVI-a-1) mukaiset välituotteet voidaan saada kaavan (XXX) mukaisesta alkylioksibentseenijohdannaisesta antamalla viimeksi mainitun reagoida etyleenioksidijohdannaisen kanssa reaktion suhteen inertissä liuottimessa kuten esimerkiksi eetterissä, esim. tetrahydrofuraani, 1,4-dioksaani ja muut sellaiset, emäksen läsnä ollessa. Sopivia emäksiä ovat esimerkiksi alkyylilithium, esim. metyyllilithium, n-butyylilithium ja muut sellaiset.

Kaavan (V) mukaiset välituotteet voidaan valmistaa myös hydrolysoimalla kaavan (XXXI) mukaisen yhdisteen esteriryhmä emäksisessä tai happamassa väliaineessa.

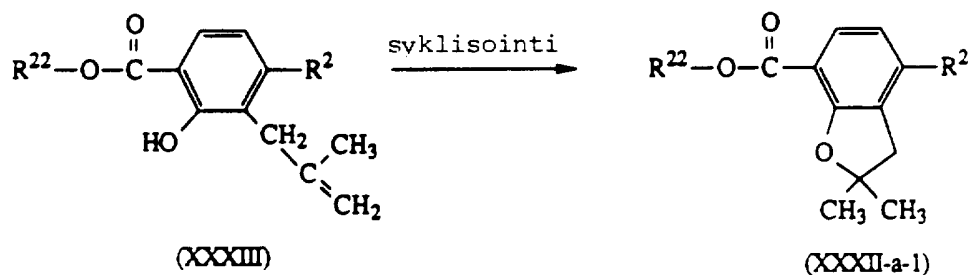


Kaavassa (XXXI) ja koko seuraavassa selitysosassa ja reaktiokaavioissa R^{22} on C_{1-4} -alkyyli-*radikaali*.

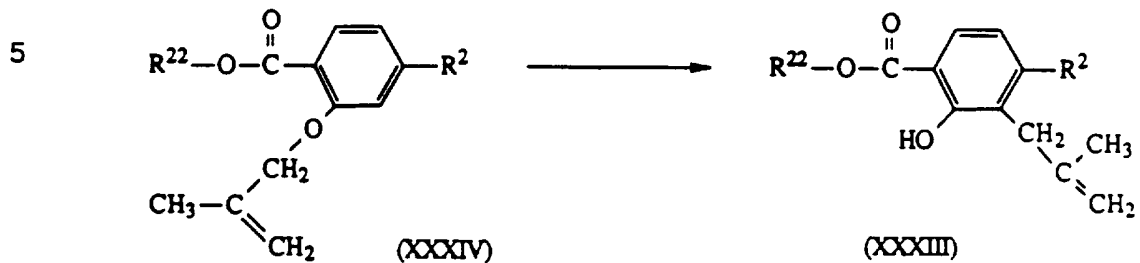
10 Yllä esitetyt kaavan (XXXI) mukaiset esterit voidaan puolestaan saada halogenoimalla kaavan (XXXII) mukaisia välituotteita menetelmillä, joita edellä selitettiin kaavan (XXIII-a) mukaisten välituotteiden valmistamiselle yhdisteistä (XXIV).



20 Kaavan (XXXII) mukaiset välituotteet, joissa A on $-C(CH_3)_2-CH_2-$, jolloin mainittuja välituotteita esitetään kaavalla (XXXII-a-1), voidaan saada syklisoimalla kaavan (XXXIII) mukainen fenyyliallyylivälituote hapon, esimerkiksi muurahaishapon, etikkahapon, vetybromidin ja muun sellaisen tai näiden happojen seoksen läsnä ollessa.



Yllä esitetty, kaavan (XXXIII) mukainen fenyyliallyylivälituote voidaan valmistaa kaavan (XXXIV) mukaisen fenyyliallyylieetterin Claisen-toisiintumisella.



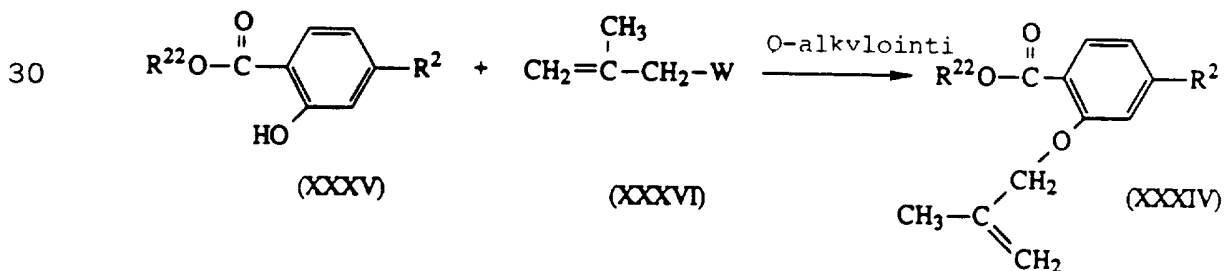
10

Mainittu reaktio voidaan suorittaa reaktion suhteen inertissä liuottimessa, jonkin verran korotetussa lämpötilassa, erikoisesti reaktioseoksen refluksoitumislämpötilassa. Sopivia liuottimia ovat esimerkiksi alifaattiset tai aromaattiset hiilivedyt, esim. metyylibentseeni, fenylibentseeni ja muut sellaiset, halogenoidut hiilivedyt, esim. klooribentseeni ja muut sellaiset, alkoholit, esim. sykloheksanoli ja muut sellaiset, eetterit, esim. 1,1'-oksibisetaani, 1,1'-oksibisbentseeni ja muut sellaiset, amiinit, esim. N,N-dimetyylaniliini ja muut sellaiset, pooliset aproottiset liuottimet, esim. N,N-dimetyyliformamidi, 1-metyyli-2-pyrrolidinoni ja muut sellaiset.

20

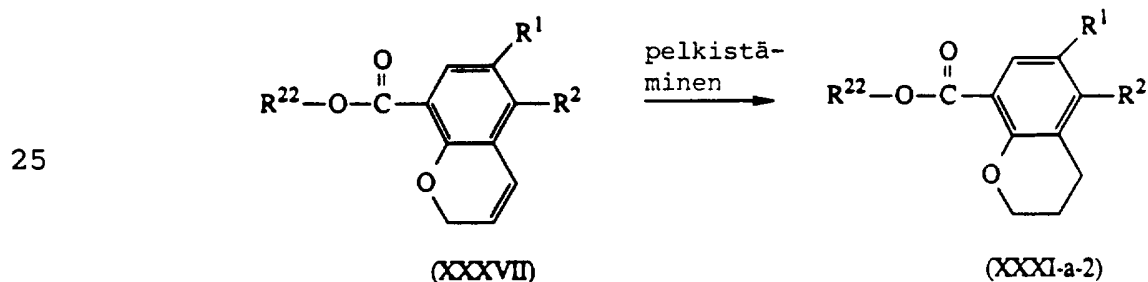
25

Kaavan (XXXIV) mukainen fenyyliallyylieetteri voidaan puolestaan valmistaa kaavan (XXXV) mukaisen fenolivälituotteen O-alkylointireaktiolla kaavan (XXXVI) mukaisen alkylointireagenssin avulla noudattaen alalla tunnettuja O-alkylointimenetelmiä.



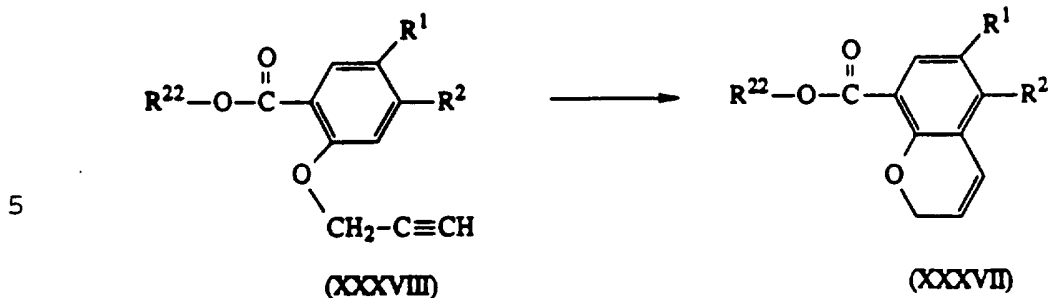
Kaavassa (XXXVI) W on määritelty, kuten edellä selitettiin välituotteelle (III). Mainittu O-alkylointireaktio voidaan käytännöllisesti suorittaa sekoittamalla lähtöaineet mahdollisesti reaktion suhteen inertissä liuottimessa, kuten esimerkiksi vedessä, aromaattisessa liuottimessa, esim. bentseeni ja muut sellaiset, C₁₋₆-alkanolissa, esim. etanoli ja muut sellaiset, ketonissa, esim. 2-propaanoni ja muut sellaiset, eetterissä, esim. tetrahydrofuraani ja muut sellaiset, tai poolisessa aproottisessa liuottimessa, esim. N,N-dimetyyliformamidi ja muut sellaiset. Reaktion kulun aikana muodostuvan hapon sitomiseksi voidaan käyttää sopivan emäksen kuten esimerkiksi kaliumkarbonaatin, natriumhydroksidin, natriumhydridin ja muun sellaisen lisäämistä.

Kaavan (XXXI) mukaiset välituotteet, joissa A on -CH₂-CH₂-CH₂-, jossa yksi tai kaksi vetyatomia voi olla korvattu C₁₋₆-alkyyylillä, jolloin mainittuja välituotteita esitetään kaavalla (XXXI-a-2), voidaan saada pelkistämällä kaavan (XXXVII) mukainen 2H-bentsopyraani noudattaen edellä kaavan (XXVII) mukaisten välituotteiden valmistamiseksi selitettyjä pelkistysmenetelmiä.



30 On syytä huomata, että kaavassa (XXXI-a-2) ja seuraavissa kaavoissa (XXXVII) ja (XXXVIII) pyraaniosan tai hiiliketjun yksi tai kaksi vetyatomia voi olla korvattu C₁₋₆-alkyyylillä.

35 Kaavan (XXXVII) mukaiset välituotteet voidaan valmistaa kaavan (XXXVIII) mukaisen fenyylieetterin Claisen-toisiintumisella, jonka jälkeen seuraa sykloisointireaktio.



10 Mainittu reaktio voidaan suorittaa julkaisussa Elderfield, Heterocyclic Compounds, vol 2, sivut 393 - 418 esitetyn kaltaisten reaktiomenetelmien mukaan. Toisiintuminen suoritetaan edullisesti reaktion suhteen inertissä liuottimessa, lämpötiloissa yli 100 °C. Sopivia liuottimia ovat esimerkiksi hiilivedyt, esim. fenyylibentseeni, difenyylimetaani, naftaleeni, 15 dekahydronaftaleeni ja muut sellaiset, halogenoidut hiilivedyt, esim. klooribentseeni ja muut sellaiset, alkoholit, esim. sykloheksanoli ja muut sellaiset, eetterit, esim. 1,1'-oksibisbentseeni ja muut sellaiset, tai pooliset aprottiset liuottimet, esim. N,N-dimetyyliasetamidi, N,N-dimetyyliformamidi ja muut sel- 20 laiset.

Yllä selitetyt välituotteet voidaan myös muuttaa toisikseen noudattamalla alalla tunnettuja funk- 25 tionaalisen ryhmän muuntomenetelmiä, kuten edellä on selitetty kaavan (I) mukaisille yhdisteille.

Kaavojen (II) ja (XVIII) mukaisten yhdisteiden, joissa merkinnöillä R¹, R², R³, A ja p¹ on edellä selitetyt merkitykset, katsotaan olevan uusia. Keksintö koskee myös kaavan (II) mukaisia välituotteita, jotka on 30 kuvattu patenttivaatimuksessa 3.

Kaavan (I) mukaisilla yhdisteillä voi olla raken- teessaan asymmetrisiä hiiliatomeja. Näiden keskusten absoluuttinen konfiguraatio voidaan ilmaista stereokemiallisilla merkinnöillä R ja S. Ellei toisin 35 mainita tai ilmaista, yhdisteiden kemiallinen nimi tarkoittaa kaikkien mahdollisten stereokemiallisten isomeeristen muotojen seosta, joka sisältää perus-

molekyyliarakenteen kaikkia diastereomeereja ja enantiomeereja. Stereokemialliset isomeeriset muodot samoin kuin niiden seokset on selvästi tarkoitettu keksinnön suoja-alaan kuuluvaksi.

5 Alkeeniosan sisältävät kaavan (I) mukaiset yhdisteet voivat olla "E"- tai "Z"-muodossa, jolloin mainituilla E- ja Z-merkinnöillä on julkaisussa J. Org. Chem., 35, 2849 - 2868 (1970) selitetyt merkitykset.

10 Edellä esitetyissä reaktiokaavioissa selitettyjen välituotteiden ja kaavan (I) mukaisten yhdisteiden stereokemialliset isomeeriset muodot voidaan saada käyttämällä alalla tunnettuja menetelmiä. Esimerkiksi diastereomeerit voidaan erottaa fysikaalisilla erotusmenetelmillä, kuten esimerkiksi tislauksella, 15 selektiivisellä kiteytyksellä, kromatografisilla menetelmillä, esim. vastavirtajakaantuminen, neste-kromatografia ja muut sellaiset menetelmät. Puhtaat enantiomeerit voidaan saada erottamalla vastaavat rasemaatit, esimerkiksi sellaisten optisesti aktiivisten diastereomeeristen suolojen selektiivisellä kiteytyksellä, 20 joita ne muodostavat optisesti aktiivisten erotusaineiden kanssa, diastereomeeristen johdannaisten kromatografoinnilla, rasemaatin kromatografoinnilla kiraalista staatio-naarifaasia käyttäen ja muilla sellaisilla menetelmillä. 25 Vaihtoehtoisesti enantiomeerisesti puhtaat muodot voidaan käytännöllisesti saada sopivien lähtöaineiden enantiomeerisesti puhtaista isomeerisista muodoista edellyttäen, että myöhemmät reaktiot tapahtuvat stereospesifisesti.

30 Kaavan (I) mukaisilla yhdisteillä, niiden farmaseuttisesti hyväksyttävillä suoloilla ja mahdollisilla stereoisomeerisilla muodoilla on edullisia maha-suolikanavan liikkeitä stimuloivia ominaisuuksia. Erikoisesti kaavan (I) mukaiset yhdisteet osoittavat merkittäviä liikkeitä lisääviä vaikutuksia paksusuoleen. Viimeksi 35 mainittu ominaisuus osoitetaan selvästi tuloksilla, joita on saatu "nousevan paksusuolen aiheutetut supistukset"-testissä, joka selitetään seuraavassa.

Kyseessä olevien kaavan (I) mukaisten yhdisteiden stimuloiva vaikutus maha-suolijärjestelmän liikkeisiin voidaan edelleen osoittaa esimerkiksi erilaisilla, julkaisuissa The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 234, 775 - 783 (1985) ja Drug Development Research, 8, 243 - 250 (1986) selitettyjen testausmallien mukaan. "Nestemäisen ruoan tyhjentyminen mahasta" -testi, "kalorittoman ruoan tyhjentyminen mahasta tajuissaan olevalla koiralla lidamidiinin antamisen jälkeen" -testi, ja "marsun ileumin transdermaalisella stimulaatiolla aiheutettujen supistusten vahvistaminen" -testi, jotka kaikki on selitetty yllä mainituissa artikkeleissa, paljastivat lisäksi, että edustava määrä yhdisteitä myös kiihdytti merkittävästi mahalaukun tyhjentymistä.

Lisäksi kyseisillä kaavan (I) mukaisilla yhdisteillä, niiden farmaseuttisesti hyväksyttävillä suoloilla ja mahdollisilla stereoisomeerisilla muodoilla on erityinen reseptoriin sitoutumisprofiili. Joillakin tähän keksintöön kuuluvilla yhdisteryhmillä, erikoisesti niillä, joissa A-radikaali ei ole substituoitu C₁-alkyyylillä, on heikko 5HT₃-antagonistinen vaikutus. Useimmat keksinnön mukaiset yhdisteet eivät osoita ilmeistä, merkittävää reseptoriin sitoutumisaffiniteettia serotonergisiin 5HT₁- ja serotonergisiin 5HT₂-reseptoreihin, ja niillä on vähän tai ei lainkaan dopaminergistä antagonistista vaikutusta.

Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden hyödylliset maha-suolikanavan liikkeitä lisäävät vaikutukset huomioon ottaen ne voidaan formuloida erilaisiksi muodoiksi annostelutarkoituksia varten.

Johtuen kaavan (I) mukaisten yhdisteiden kyvystä stimuloida maha-suolijärjestelmän liikkeitä ja erikoisesti johtuen niiden kyvystä lisätä paksusuolen liikkeitä, ne ovat hyödyllisiä mahan ja suolen tyhjenemisen normalisoimiseksi tai parantamiseksi häiriintyneestä motiliteetista, esim. mahan ja/tai ohutsuolen ja/tai paksusuolen heikentyneestä peristaltiikasta kärsivillä potilailla.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet ovat käyttökelpoisia hoidettaessa tasalämpöisiä eläimiä, jotka kärsivät maha-suolijärjestelmän motiliteetin häiriöistä, kuten esimerkiksi mahan velttous, kaasua kehittävä ruoansulatushäiriö, ei-haavainen ruoansulatushäiriö, valetuk-
5 keuma ja erikoisesti heikentynyt suolen kuljetus. Joillakin kaavan (I) mukaisilla yhdisteillä on myös terapeutista vaikutusta suolen yläosan liikkeisiin ja maha-ruokatorven takaisinvirtaukseen liittyvien häiriöiden
10 hoidossa.

Kyseessä olevan alan asiantuntijat voisivat helposti määrittää tehokkaan liikehermoa stimuloivan määrän jäljempänä esitettyjen testitulosten perusteella. Yleensä ajatellaan, että tehokas määrä olisi 0,001 - 10
15 mg/kehon paino-kg ja edullisemmin 0,01 - 1 mg/kehon paino-kg.

Seuraavat esimerkit on tarkoitettu keksinnön havainnollistamiseksi eikä mitenkään sen rajoittamiseksi. Ellei toisin mainita, kaikki tässä esitetyt osat on las-
20 kettu painosta.

A. Väli tuotteiden valmistaminen

Esimerkki 1

a) Liuokseen, jossa oli 310 osaa metyyli-4-(asetyyliamino)-2-hydroksibentsoaattia 2 820 osassa N,N-dimetyyliformamidia, lisättiin annoksittain 71 osaa dispersiota,
25 jossa oli natriumhydridiä mineraaliöljyssä (50 %), ja kun seosta oli sekoitettu tunti huoneenlämpötilassa, lisättiin yksi kide kaliumjodidia ja 172 osaa 3-kloori-3-metyyli-1butyyiniä typpikehässä. Koko seosta
30 sekoitettiin 24 tuntia 90 °C:ssa, ja sen jälkeen se kaadettiin 10-prosenttiseen NaOH:n vesiliuokseen. Tuote uutettiin dikloorimetaanilla, ja uute kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin. Jäännöstä sekoitettiin
seuraavaksi petrolieetterissä, ja se liuotettiin di-
35 kloorimetaaniin. Viimeksi mainittua liuosta pestiin vedellä, 10-prosenttisellä NaOH:lla ja vedellä, ja sen jälkeen se kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin.

Jäännös puhdistettiin pylväskromatografisesti (silikageeli, CH_2Cl_2). Halutun fraktion eluentti haihdutettiin, jolloin saatiin kahdessa fraktiossa 41 osaa (10,1 %) metyyli-4-(asetyyliamino)-2-(1,1-dimetyyli-2-propynyli-
5 oksii) bentsoaattia (välituote 1).

b) Seosta, jossa oli 36 osaa välituotetta 1 ja 188 osaa N,N-dimetyyliasetamidia, sekoitettiin 24 tuntia refluksoitumislämpötilassa. Reaktioseos haihdutettiin, ja jäännös liuotettiin dikloorimetaaniin. Liuosta pestiin
10 vedellä, 5-prosenttisellä NaOH:lla ja vedellä, ja sen jälkeen se kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografisesti (silikageeli, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99:1). Halutun fraktion eluentti haihdutettiin, jolloin saatiin 23,7 osaa (66,2 %) metyyli-5-(asetyyliamino)-2,2-dimetyyli-2H-1-bentsopyraani-8-karboksylaattia (välituote 2).
15

c) Seosta, jossa oli 23,7 osaa välituotetta 2 ja 198 osaa metanolia, hydrattiin yön yli normaalissa paineessa ja huoneenlämpötilassa käyttäen 2 osaa 10-prosenttista palladioitu hiili -katalysaattoria. Kun laskettu määrä vetyä oli kulunut, katalysaattori poistettiin suodattamalla, ja suodos haihdutettiin, jolloin saatiin 21,2 osaa (88,9 %) metyyli-5-(asetyyliamino)-3,4-dihydro-2,2-dimetyyli-2H-1-bentsopyraani-8-karboksylaattia (välituote 3).
20
25

d) Seosta, jossa oli 21,2 osaa välituotetta 3, 10,3 osaa N-kloorisukkinimidiä ja 158 osaa asetonitriiliä, sekoitettiin 2 tuntia refluksoitumislämpötilassa. Reaktioseos haihdutettiin, ja jäännös liuotettiin dikloorimetaaniin. Liuosta pestiin vedellä, se kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografisesti (silikageeli, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99:1). Halutun fraktion eluentti haihdutettiin, jolloin saatiin 23 osaa (95,8 %) metyyli-5-(asetyyliamino)-6-kloori-3,4-dihydro-2,2-dimetyyli-2H-1-bentsopyraani-8-karboksylaattia (välituote 4).
30
35

e) Seosta, jossa oli 20 osaa välituotetta 4, 36 osaa kaliumhydroksidia ja 250 osaa vettä, sekoitettiin 16

tuntia refluksoitumislämpötilassa. Jäähdyttämisen jälkeen liuotin dekantoitiin ja jäännöstä pestiin dikloorimetaanilla (2 x). Vesipitoinen kerros tehtiin happamaksi 69,9 osalla HCl:ää (väkevä). Saostuma suodatettiin, pestiin 5 vedellä ja kuivattiin vakuuimissa, 70 °C:ssa, jolloin saatiin 13 osaa (79,4 %) 5-amino-6-kloori-3,4-dihydro-2,2-dimetyyli-2H-1-bentsopyraani-8-karboksyylihappoa, sp. 165 °C (välituote 5).

Esimerkki 2

10 a) Seosta, jossa oli 58 osaa metyyli-4-(asetyyli-amino)-2,3-dihydro-2,2-dimetyyli-7-bentsofuraanikarboksy-laattia, 123 osaa kaliumhydroksidia ja 1 100 osaa vettä, sekoitettiin 3 tuntia refluksoitumislämpötilassa. Jäähdyt-
tämisen jälkeen reaktioseos tehtiin happamaksi säätäen pH
15 arvoon 1 HCl:llä. Saostuma suodatettiin ja kuivattiin va-kuuimissa, 80 °C:ssa, jolloin saatiin 36 osaa (79,0 %) 4-amino-2,3-dihydro-2,2-dimetyyli-7-bentsofuraanikarboksyylihappoa (välituote 6).

b) Seosta, jossa oli 36 osaa välituotetta 6, 66,2
20 osaa rikkihappoa ja 142 osaa metanolia, sekoitettiin 1/2 tuntia refluksoitumislämpötilassa. Jäähdyttämisen jälkeen reaktioseos tehtiin emäksiseksi ammoniakilla kyllästetyllä metanolilla, ja sen jälkeen se haihdutettiin. Jäännöksen annettiin jakautua dikloorimetaanin ja veden välillä. Or-
25 gaaninen kerros erotettiin, pestiin vedellä, kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin. Jäännös kiteytettiin aseto-nitriillistä 0 °C:ssa. Tuote erotettiin suodattamalla ja kuivattiin vakuuimissa 40 °C:ssa, jolloin saatiin 20 osaa
(53,2 %) metyyli-4-amino-2,3-dihydro-2,2-dimetyyli-7-bent-
30 sofuraanikarboksy-laattia (välituote 7).

c) Seosta, jossa oli 15,3 osaa välituotetta 7, 23,3
osaa 2-jodipropaania, 9,13 osaa trietyyliamiinia ja 72,1
osaa heksametyylifosforihappotriamidia, sekoitettiin 28
tuntia 130 °C:ssa. Jäähdyttämisen jälkeen reaktioseos kaa-
35 dettiin veteen. Tuote uutettiin dikloorimetaanilla, ja

uutetta pestiin vedellä, se kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografisesti (silikageeli, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99:1). Halutun fraktion eluentti haihdutettiin, ja jäännös kiteytettiin 2,2'-oksi-
5 bispropanista 0 °C:ssa. Tuote erotettiin suodattamalla, ja se kuivattiin vakuuissa 40 °C:ssa, jolloin saatiin 10 osaa (54,2 %) metyyli-2,3-dihydro-2,2-dimetyyli-4-[(1-metyylietyyli)amino]-7-bentsofuraanikarboksylaattia (väli-
tuote 8).

10 d) Seosta, jossa oli 9 osaa välituotetta 8, 3,2 osaa natriumhydroksidia ja 60 osaa vettä, sekoitettiin 1 tunti refluksoitumislämpötilassa. Jäähdyttämisen jäl-
keen reaktioseos tehtiin happamaksi säätäen pH-arvo 6:een HCl:llä (väk.). Saostuma suodatettiin, sitä pestiin vedel-
15 lä, ja se kuivattiin vakuuissa, 60 °C:ssa, jolloin saatiin 7,2 osaa (76,0 %) 2,3-dihydro-2,2-dimetyyli-4-[(1-metyylietyyli)amino]-7-bentsofuraanikarboksylihappoa (väli-
lituote 9).

Esimerkki 3

20 a) Suspensioon, jossa oli 17,0 osaa 4-amino-5-kloori-2,3-dihydro-7-bentsofuraanikarboksylihappoa (valmistettu niin kuin on selitetty EP-hakemusjulkaisussa 0 389 037) 435 osassa trikloorimetaania, lisättiin perä-
kään 9,13 osaa trietyyliamiinia ja 8,68 osaa etyylikloori-
25 formiaattia pitäen lämpötila alle 5 °C:ssa. Kun seosta oli sekoitettu 2 tuntia jäähdyttäen samalla jäällä, se lisät-
tiin kokonaan liuokseen, jossa oli 14,5 osaa 4-amino-1-piperidiinikarboksylaattia 218 osassa trikloorimetaania, lämpötilassa alle 5 °C. Sekoitusta jatkettiin yön yli huone-
30 neenlämpötilassa. Reaktioseosta pestiin 5-prosenttisella NaOH:lla (2 x) ja vedellä (2 x), ja sen jälkeen se kuivat-
tiin, suodatettiin ja haihdutettiin. Seuraavaksi jäännöstä hierrettiin 2,2'-oksibispropanin kanssa (3 x), ja se ki-
teytettiin asetonitriilistä. Tuote erotettiin suodattamal-
35 la, sitä pestiin asetonitriilillä, ja se kuivattiin, jol-

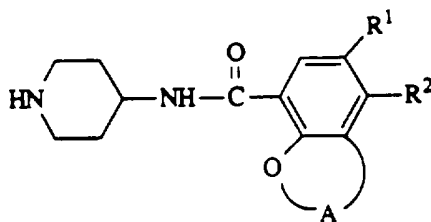
loin saatiin 19,7 osaa (66,9 %) tuotetta. Yhdistetyistä 2,2'-oksibispropanikerroksista saatiin vielä määrä 1,2 osaa (4,1 %). Kokonaissaanto: 20,9 osaa (71 %) etyyli-4-
 5 [[(4-amino-5-kloori-2,3-dihydro-7-bentsofuranyyli)karbo-
 nyyli]amino-1-piperidiinikarboksylaattia, sp. 158,6 °C
 (välituote 10).

b) Liuosta, jossa oli 18,4 osaa välituotetta 10 ja 28,0 osaa kaliumhydroksidia 125 osassa 2-propanolia, sekoitettiin 4 tuntia refluksoitumislämpötilassa. Liuotin
 10 haihdutettiin, ja sen tilalle laitettiin 100 osaa vettä. Seos haihdutettiin jälleen, ja jäännöstä sekoitettiin 15 minuuttia 100 osan kanssa vettä kuumentaan samalla vesi-
 hauteessa. Jäähdyttämisen jälkeen kiinteä aine erotettiin suodattamalla, sitä pestiin vedellä, ja se liuotettiin
 15 kiehuvaan 2-propanoliin. Liuokseen lisättiin 400 osaa vettä. Tuote kiteytyi jäähtyessään, ja se erotettiin suodat-
 tamalla, pestiin vedellä ja kuivattiin, jolloin saatiin
 20 12,35 osaa (83,5 %) 4-amino-5-kloori-2,3-dihydro-N-(4-piperidyli)-7-bentsofuraanikarboksamidia, sp. 190,3 °C (välituote 11).

Kaikki taulukossa 1 luetellut välituotteet valmistettiin samalla tavalla.

Taulukko 1

25



30

Välituote nro	R ¹	R ²	-O-A-	Fysikaaliset tiedot (sp.)
11	Cl	NH ₂	-O-(CH ₂) ₂ -	190,3°C
12	Cl	NH ₂	-O-(CH ₂) ₃ -	158,5°C
13	Cl	NH ₂	-O-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	137,5°C
14	Cl	NH ₂	-O-C(CH ₃) ₂ -(CH ₂) ₂ -	170,8°C
15	Cl	H	-O-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	173,6°C
16	Cl	H	-O-(CH ₂) ₂ -	-
17	Cl	H	-O-C(CH ₃) ₂ -(CH ₂) ₂ -	126,3°C
18	H	NH-CH(CH ₃) ₂	-O-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	-

Esimerkki 4

Sekoitettuun ja jäädytettyyn (jäähäude) seokseen, jossa oli 20 osaa (-)(R)-tetrahydro-2-furaanimetanolia ja 39,2 osaa pyridiiniä, lisättiin pisaroittain 24,7 osaa metaanisulfonyylikloridia. Sekoitusta huoneenlämpötilassa jatkettiin 16 tuntia. Reaktioseokseen lisättiin dikloorimetaania, ja koko seosta pestiin 1 M HCl:llä, se kuivatettiin, suodatettiin ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografisesti (silikageeli, CH₂Cl₂/CH₃OH 99,5:0,5). Halutun fraktion eluentti haihdutettiin, jolloin saatiin 26,7 osaa (75,6 %) (-)(R)-tetrahydro-2-furaanimetanolin metaanisulfonaattiesteriä, $[\alpha]_D^{20} = -15,78^\circ$ (pitoisuus on 1 % CH₂Cl₂:ssa) (välituote 19).

Samalla tavalla valmistettiin myös (+)(S)-tetrahydro-2-furaanimetanolin metaanisulfonaattiesteriä, $[\alpha]_D^{20} = +16,17^\circ$ (pitoisuus on 1 % CH₂Cl₂:ssa) (välituote 20).

Esimerkki 5

Liuokseen, jossa oli 10 osaa 3-(sykloheksyylioksi)-1-propanolia 160 osassa dikloorimetaania, lisättiin 11,2 osaa trietyyliamiinia ja pisaroittain 8,14 osaa metaanisulfonyylikloridia. Koko seosta sekoitettiin 9 tuntia huoneenlämpötilassa. Reaktioseosta pestiin Na₂CO₃:n vesiliuok-

sella ja vedellä, ja sen jälkeen se kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografisesti (silikageeli, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99:1). Halutun fraktion eluentti haihdutettiin, ja jäännöstä haihdutettiin yhdessä metyylibentseenin kanssa. Tuote erotettiin suodatamalla ja kuivattiin, jolloin saatiin 8,6 osaa (57,8 %) 3-(sykloheksyylioksi)-1-propanolinmetaanisulfonaattiesteriä (välituote 21).

Esimerkki 6

10 Liuosta, jossa oli 5,5 osaa 3,3-bis(4-fluorifenyyli)-1-propanolia ja 2,92 osaa tionyylikloridia 39,9 osassa dikloorimetaania, sekoitettiin 4 tuntia 60 °C:ssa. Reaktioseos haihdutettiin, ja sen jälkeen sitä haihdutettiin yhdessä metyylibentseenin kanssa. Jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin, ja tätä liuosta pestiin Na_2CO_3 :n vesiliuoksella, vedellä ja kylläisellä NaCl -liuoksella, ja sen jälkeen se kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografisesti (silikageeli, $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{O}/n$ -heksaani 2:98). Halutun fraktion eluentti haihdutettiin, jolloin saatiin 4,5 osaa (76,7 %) 1-[3-kloori-1-(4-fluorifenyyli)propyyli]-4-fluoribentseeniä (välituote 22).

B. Lopullisten yhdisteiden valmistaminen

Esimerkki 7

25 Liuosta, jossa oli 2,96 osaa välituotetta 11, 3,2 osaa natriumkarbonaattia ja 160 osaa 4-metyyli-2-pentanoonia, sekoitettiin 1/2 tuntia refluksotumislämpötilassa vedenerotinta käyttäen. Lisättiin 3,6 osaa tetrahydro-2-furaanimetanolin metaanisulfonaattiesteriä, ja sekoitusta refluksotumislämpötilassa jatkettiin 48 tuntia. Reaktioseos laitettiin dikloorimetaaniin, ja tätä liuosta pestiin vedellä, se kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografisesti (silikageeli, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 95:5). Halutun fraktion eluentti haihdutettiin, ja jäännös kiteytettiin asetonitriilistä. Tuote

erotettiin suodattamalla ja kuivattiin, jolloin saatiin 1,63 osaa (42,9 %) 4-amino-5-kloori-2,3-dihydro-N-[1-[(tetrahydro-2-furanyyli)metyyli]-4-piperidyyli]-7-bentsofuraanikarboksamidia, sp. 175,4 °C (yhdiste 3).

5 **Esimerkki 8**

Seosta, jossa oli 3,09 osaa välituotetta 12, 3,18 osaa natriumkarbonaattia ja 160 osaa 4-metyyli-2-pentano-
nia, sekoitettiin refluksoitumislämpötilassa vedenerotinta
käyttäen. Lisättiin 2,74 osaa 6-(2-kloorietyyli)-7-metyy-
10 li-5H-tiatsolo[3,2-a]pyrimidin-5-onia ja 0,1 osaa kalium-
jodidia, ja sekoitusta refluksoitumislämpötilassa jatket-
tiin 36 tuntia. Reaktioseos haihdutettiin, ja jäännöksen
annettiin jakautua trikloorimetaanin ja veden välillä.
Orgaaninen kerros erotettiin, sitä pestiin vedellä, se
15 kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin. Jäännös puhdis-
tettiin pylväskromatografisesti (silikageeli, CH₂Cl₂/CH₃OH
90:10). Halutun fraktion eluentti haihdutettiin, ja jään-
nöstä keitettiin asetonitriilissä. Jäähdyttämisen jälkeen
tuote erotettiin suodattamalla ja kuivattiin, jolloin saa-
20 tiin 2,7 osaa (53,8 %) 5-amino-6-kloori-3,4-dihydro-N-[1-
[2-(7-metyyli-5-okso-5H-tiatsolo[3,2-a]pyrimidin-6-yyli)-
etyyli]-4-piperidyyli]-2H-1-bentsopyraani-8-karboksamidia,
sp. 211,8 °C (yhdiste 2).

Esimerkki 9

25 Seosta, jossa oli 21,7 osaa välituotetta 12, 5,7
osaa klooriasetonitriiliä, 9,2 osaa trietyyliamiinia ja
430 osaa N,N-dimetyyliformamidia, sekoitettiin yön yli
60 °C:ssa. Reaktioseos haihdutettiin, ja jäännökseen li-
sättiin Na₂CO₃:n vesiliuosta. Tuotetta uutettiin dikloori-
30 metaanilla (3 x), ja yhdistetyt uutteen kuivattiin, suo-
datettiin ja haihdutettiin. Jäännös suspendoitiin aseto-
nitriiliin. Ensimmäinen tuotetta sisältävä fraktio suo-
datettiin, ja suodos haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin
pylväskromatografisesti (silikageeli, CH₂Cl₂/CH₃OH(NH₃)
35 97:3). Haluttujen fraktioiden eluentti haihdutettiin, ja

jäännöstä sekoitettiin asetonitriilissä. Saatiin toinen tuotetta sisältävä fraktio, ja yhdistetyt fraktiot kuivat-
tiin vakuumissa, jolloin saatiin 22,1 osaa (90,5 %) 5-ami-
no-6-kloori-N-[1-(syaanimetyyli)-4-piperidyyli]-3,4-dihyd-
5 ro-2H-1-bentsopyraani-8-karboksamidia, sp. 194 °C (yhdiste
10).

Esimerkki 10

Seosta, jossa oli 4,3 osaa 2-(3-klooripropyli)-2-
metyyli-1,3-dioksolaania, 7,4 osaa välituotetta 13, 4,7
10 osaa trietyyliamiinia, katalyyttinen määrä kaliumjodidia
ja 106 osaa N,N-dimetyyliformamidia, sekoitettiin sekoi-
tettiin 17 tuntia 70 °C:ssa. Reaktioseos haihdutettiin, ja
jäännökseen lisättiin Na₂CO₃:n vesiliuosta. Tuote uutettiin
dikloorimetaanilla, ja uute kuivattiin, suodatettiin ja
15 haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografi-
sesti (silikageeli, CH₂Cl₂/CH₃OH(NH₃) 97:3). Halutun frak-
tion eluentti haihdutettiin, ja jäännöstä hierrettiin
2,2'-oksibispropanissa. Tuote erotettiin suodattamalla ja
kuivattiin, jolloin saatiin 2,1 osaa (20,2 %) 4-amino-5-
20 kloori-2,3-dihydro-2,2-dimetyyli-N-[1-[3-(2-metyyli-1,3-
dioksolan-2-yyli)propyyli]-4-piperidyyli]-7-bentsofuraa-
nikarboksamidia, sp. 136,5 °C (yhdiste 8).

Esimerkki 11

Seosta, jossa oli 6 osaa välituotetta 14, 1,13 osaa
25 2-propeeninitriiliä ja 78 osaa 2-propanolia, sekoitettiin
4 tuntia refluksoitumislämpötilassa. Reaktioseos haihdu-
tettiin, ja jäännös suspendoitiin 2,2'-oksibispropaniin.
Saostuma suodatettiin, kuivattiin vakuumissa 60 °C:ssa,
jolloin saatiin 6,8 osaa (96,6 %) 5-amino-6-kloori-N-[1-
30 (2-syaanietyyli)-4-piperidyyli]-3,4-dihydro-2,2-dimetyyli-
2H-1-bentsopyraani-8-karboksamidia (yhdiste 25).

Esimerkki 12

Seosta, jossa oli 22 osaa yhdistettä 10 356 osas-
sa tetrahydrofuraania ja 79 osassa metanolia, pelkistet-
35 tiin normaalissa paineessa ja huoneenlämpötilassa käyttäen

6 osaa Raney-nikkeliä. Kun reaktio oli suoritettu loppuun, katalysaattori poistettiin suodattamalla, ja suodos haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografisesti (silikageeli, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}(\text{NH}_3)$ 93:7). Halutun fraktion eluentti haihdutettiin, ja seuraavaksi jäännöstä hierrettiin 2,2'-oksibispropanissa ja sekoitettiin pienessä määrässä asetonitriiliä. Tuote erotettiin suodattamalla ja kuivattiin, jolloin saatiin 14 osaa (63,0 %) 5-amino-N-[1-(2-aminoetyyli)-4-piperidyyli]-6-kloori-3,4-dihydro-2H-1-bentsopyraani-8-karboksamidia, sp. 130 °C (yhdiste 11).

Esimerkki 13

Seosta, jossa oli 16,7 osaa yhdistettä 55, 19 osaa kaliumhydroksidia ja 92 osaa 2-propanolia, sekoitettiin 3 tuntia refluksoitumislämpötilassa. Reaktioseos haihdutettiin, ja jäännöstä haihdutettiin yhdessä veden kanssa (2 x), ja sen jälkeen sen annettiin jakautua dikloorimetaanin, metanolin ja veden kesken. Vesikerros erotettiin, ja sitä uutettiin uudelleen dikloorimetaanilla. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin. Jäännös kiteytettiin vedestä. Tuote poistettiin suodattamalla ja kuivattiin, jolloin saatiin 8,3 osaa (65,1 %) N-[1-(3-aminopropyyli)-4-piperidyyli]-5-kloori-2,3-dihydro-2,2-dimetyyli-7-bentsofuraanikarboksamidihemihydraattia, sp. 123,1 °C (yhdiste 71).

Esimerkki 14

Jäähdytettyyn (jäähaude) seokseen, jossa oli 2,3 osaa yhdistettä 11 ja 0,74 osaa trikloorimetaania, lisättiin 0,86 osaa trietyyliamiinia ja pisaroittain liuos, jossa oli 0,77 osaa etyliklooriformiaattia 40 osassa trikloorimetaania, pitäen lämpötila alle 10 °C:ssa. Kun seosta oli sekoitettu 1/2 tuntia huoneenlämpötilassa, reaktioseosta pestiin vedellä, se kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografisesti (silikageeli, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}(\text{NH}_3)$ 95:5). Halutun frak-

tion eluentti haihdutettiin, ja jäännös kiteytettiin asetonitriilistä. Tuote poistettiin suodattamalla ja kuivatettiin, jolloin saatiin 1,4 osaa (50,7 %) etyyli[2-[4-[[[(5-amino-6-kloori-3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-8-yyli)karbonyyli]amino]-1-piperidyyl]etyyli]karbamaattia, sp. 160,3 °C (yhdiste 16).

Esimerkki 15

Seosta, jossa oli 3,67 osaa yhdistettä 14, 1,85 osaa 2-kloori-1H-bentsimidatsolia, 4,7 osaa N,N-dietyyliasetamia, katalyyttinen määrä kaliumjodidia ja 2,10 osaa natriumkarbonaattia, sekoitettiin 3 tuntia 120 °C:ssa. Jäähdyttämisen jälkeen reaktioseosta laimennettiin vedellä. Tuotetta uutettiin dikloorimetaanilla (2 x), ja yhdistetyt utteet pestiin vedellä, kuivatettiin, suodatettiin ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografisesti (silikageeli, CH₂Cl₂/CH₃OH(NH₃) 95:5). Halutun fraktion eluentti haihdutettiin, ja jäännös muutettiin etaanidiaoattisuolaksi (1:2) etanolissa. Tuote poistettiin suodattamalla ja kuivatettiin, jolloin saatiin 0,56 osaa (8,3 %) 4-amino-N-[1-[2-(1H-bentsimidatsol-2-yyliamino)-etyyli]-4-piperidyyl]-5-kloori-2,3-dihydro-2,2-dimetyyli-7-bentsofuraanikarboksamidetaanidiaoatti(1:2)hemihydraattia, sp. 211,7 °C (yhdiste 70).

Esimerkki 16

Seosta, jossa oli 3,1 osaa 2-kloori-3-metyylipyraasiinia, 4,4 osaa yhdistettä 14 ja 0,79 osaa kalsiumoksidia, sekoitettiin 24 tuntia 120 °C:ssa. Jäähdyttämisen jälkeen reaktioseoksen annettiin jakautua dikloorimetaanin ja laimean NH₄OH:n kesken. Vesikerros erotettiin, ja sitä uutettiin uudelleen dikloorimetaanilla. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset kuivatettiin, suodatettiin ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografisesti (silikageeli, CH₂Cl₂/CH₃OH(NH₃) 98:2). Halutun fraktion eluentti haihdutettiin, ja jäännöstä hierrettiin 2,2'-oksisibispropanissa. Tuote erotettiin suodattamalla ja kui-

vattiin, jolloin saatiin 3,3 osaa (59,9 %) 4-amino-5-kloori-2,3-dihydro-2,2-dimetyyli-N-[1-[2-[(3-metyyli-2-pyratsinyyli)amino]etyyli]-4-piperidyli]-7-bentsofuraanikarboksamidia, sp. 163,2 °C (yhdiste 15).

5 **Esimerkki 17**

3,5 osaa välituotetta 11 19,8 osassa etanolia ja 25 osassa vettä sisältävän liuoksen läpi kuplitettiin oksiraania yhden tunnin ajan huoneenlämpötilassa. Reaktioseos haihdutettiin, ja jäännös puhdistettiin pylväskromatografisesti (silikageeli, CH₂Cl₂/CH₃OH(NH₃) 95:5). Halutun fraktion eluentti haihdutettiin, ja jäännös kiteytettiin asetonitriilistä. Tuote erotettiin suodattamalla ja kuivatettiin vakuuissa 70 °C:ssa, jolloin saatiin 1,64 osaa (40,2 %) 4-amino-5-kloori-2,3-dihydro-N-[1-(2-hydroksietyyli)-4-piperidyli]-7-bentsofuraanikarboksamidia, sp. 185,7 °C (yhdiste 49).

10 **Esimerkki 18**

Seokseen, jossa oli 12,2 osaa yhdistettä 8 ja 83 osaa vettä, lisättiin 1,53 osaa rikkihappoa. Kun reaktioseosta oli sekoitettu 4½ tuntia huoneenlämpötilassa, se kaadettiin laimean NH₄OH:n ja jäiden seokseen. Tuotetta uutettiin dikloorimetaanilla, ja uute kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografisesti (silikageeli, CH₂Cl₂/CH₃OH(NH₃) 97:3). Halutun fraktion eluentti haihdutettiin, ja jäännöstä hierrettiin 2,2'-oksibispropanissa. Tuote suodatettiin ja kuivattiin, jolloin saatiin 2,3 osaa (40,3 %) 4-amino-5-kloori-2,3-dihydro-2,2-dimetyyli-N-[1-(4-oksopentyyli)-4-piperidyli]-7-bentsofuraanikarboksamidia, sp. 119,2 °C (yhdiste 9).

20 **Esimerkki 19**

a) Seosta, jossa oli 7,6 osaa yhdistettä 3, 5 osaa kaliumasettaattia ja 158 osaa metanolia, hydrattiin normaalissa paineessa 50 °C:ssa käyttäen 2 osaa 10-prosenttista palladioitu hiili -katalysaattoria. Kun laskettu määrä

vetyä oli kulunut, katalysaattori poistettiin suodattamalla, ja suodos haihdutettiin, jolloin saatiin 6,91 osaa (100 %) 4-amino-2,3-dihydro-N-[1-[(tetrahydro-2-furanyyli)metyyli]-4-piperidyyli]-7-bentsofuraanikarboksamidia (yhdiste 75).

5 b) Seosta, jossa oli 8 osaa yhdistettä 75, 5 osaa 2-jodipropaania, 3,1 osaa trietyyliamiinia ja 25,8 osaa heksametyylifosforihappotriamidia, sekoitettiin 20 tuntia 130 °C:ssa. Jäähdyttämisen jälkeen reaktioseos kaadettiin veteen. Tuote uutettiin dikloorimetaanilla, ja uutetta pestiin vedellä, se kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin. Jäännös laitettiin 2,2'-oksibispropaaniin. Suodattamisen jälkeen tämä liuos haihdutettiin, ja jäännös laitettiin 2-propanoliin. Lisättiin 2,2'-oksibispropaania kiteytymisen nopeuttamiseksi. Saostuma suodatettiin ja liuotettiin dikloorimetaaniin. Tätä liuosta pestiin vedellä, se kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografisesti (silikageeli, CH₂Cl₂/CH₃OH-(NH₃) 97:3). Halutun fraktion eluentti haihdutettiin, ja jäännös muutettiin etaanidioaattisuolaksi (1:1). Tuote suodatettiin, ja se kuivattiin vakuuissa 60 °C:ssa, jolloin saatiin 0,3 osaa (2,7 %) 2,3-dihydro-4-[(1-metyylietyyli)amino]-N-[1-[(tetrahydro-2-furanyyli)metyyli]-4-piperidyyli]-7-bentsofuraanikarboksamidietaanidioaattia (1:1), sp. 211,7 °C (yhdiste 76).

Esimerkki 20

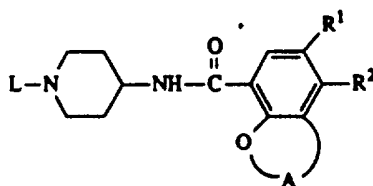
Seosta, jossa oli 5 osaa yhdistettä 63 ja 230 ml 3 M HCl:ää, sekoitettiin 1 tunti refluksoitumislämpötilassa. Jäähdyttämisen jälkeen reaktioseos haihdutettiin. Jäännöstä sekoitettiin 5 osassa vettä. Tuote erotettiin suodattamalla, sitä pestiin pienellä määrällä vettä, ja se kuivattiin vakuuissa 70 °C:ssa, jolloin saatiin 1,7 osaa (31,5 %) 4-[[[(5-amino-6-kloori-3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-8-yyli)karbonyyli]amino]-1-piperidiinibutaanihappomonohydrokloridimonohydraattia, sp. 204,5 °C (yhdiste 68).

Kaikki taulukossa 2 luetellut yhdisteet valmistettiin noudattaen esimerkeissä 7 - 20 selitettyjä valmistusmenetelmiä, kuten ilmoitetaan sarakkeessa esim. nro.

5

Taulukko 2

10



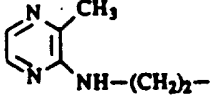
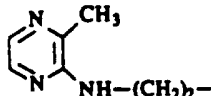
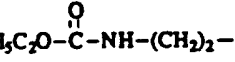
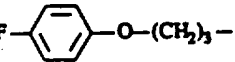
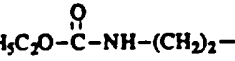
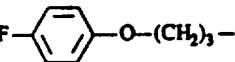
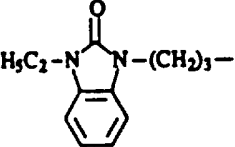
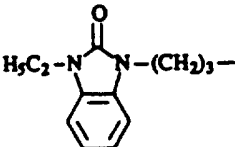
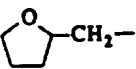
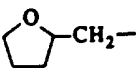
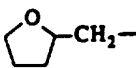
15

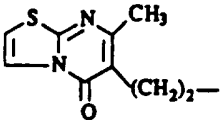
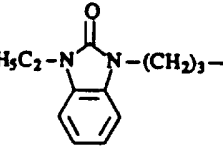
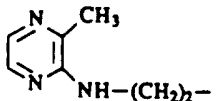
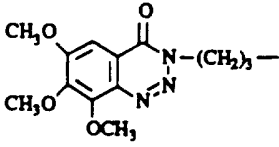
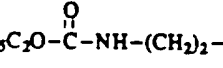
20

25

30

Yhd. nro	Es. nro	L	R ¹	R ²	-O-A-	Fysikaaliset tiedot (sp.)
1	7		Cl	NH ₂	-O-(CH ₂) ₃ -	121,0°C
2	8		Cl	NH ₂	-O-(CH ₂) ₃ -	211,8°C
3	7		Cl	NH ₂	-O-(CH ₂) ₂ -	175,4°C
4	10		Cl	NH ₂	-O-(CH ₂) ₂ -	139,8°C
5	18		Cl	NH ₂	-O-(CH ₂) ₂ -	137,4°C
6	10		Cl	NH ₂	-O-(CH ₂) ₃ -	111,2°C
7	18		Cl	NH ₂	-O-(CH ₂) ₃ -	104,9°C / H ₂ O
8	10		Cl	NH ₂	-O-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	136,5°C
9	18		Cl	NH ₂	-O-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	119,2°C

Yhd. nro	Es. nro	L	R ¹	R ²	-O-A-	Fysikaaliset tiedot (sp.)
10	9	NC-CH ₂ -	Cl	NH ₂	-O-(CH ₂) ₃ -	194°C
11	12	H ₂ N-(CH ₂) ₂ -	Cl	NH ₂	-O-(CH ₂) ₃ -	130°C
5	12		Cl	NH ₂	-O-(CH ₂) ₃ -	178,8°C
13	9	NC-CH ₂ -	Cl	NH ₂	-O-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	110°C
14	12	H ₂ N-(CH ₂) ₂ -	Cl	NH ₂	-O-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	155°C
10	15		Cl	NH ₂	-O-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	163,2°C
16	14		Cl	NH ₂	-O-(CH ₂) ₃ -	160,3°C
17	10		Cl	NH ₂	-O-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	131,0°C
15	18		Cl	NH ₂	-O-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	209,9°C
19	10		Cl	NH ₂	-O-(CH ₂) ₃ -	143,1°C
20	7		Cl	NH ₂	-O-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	199,9°C
21	7		Cl	NH ₂	-O-(CH ₂) ₃ -	193,8°C / (COOH) ₂ 1/2 H ₂ O
22	7		Cl	NH ₂	-O-(CH ₂) ₂ -	190,2°C / (-)-(R) [α] _D ²⁰ 0,5%CH ₃ OH = -11,7°
23	7		Cl	NH ₂	-O-(CH ₂) ₂ -	191,6°C / (+)-(S) [α] _D ²⁰ 0,5%CH ₃ OH = +13,1°
24	7		Cl	NH ₂	-O-C(CH ₃) ₂ -(CH ₂) ₂ -	175,7°C

Yhd. nro	Es. nro	L	R ¹	R ²	-O-A-	Fysikaaliset tiedot (sp.)
25	11	NC-(CH ₂) ₂ -	Cl	NH ₂	-O-C(CH ₃) ₂ -(CH ₂) ₂ -	155°C
26	12	H ₂ N-(CH ₂) ₃ -	Cl	NH ₂	-O-C(CH ₃) ₂ -(CH ₂) ₂ -	182,8°C
27	9	NC-CH ₂ -	Cl	NH ₂	-O-(CH ₂) ₂ -	227,8°C
28	8		Cl	NH ₂	-O-C(CH ₃) ₂ -(CH ₂) ₂ -	222°C
29	11	NC-(CH ₂) ₂ -	Cl	NH ₂	-O-(CH ₂) ₂ -	203,5°C
30	7		Cl	NH ₂	-O-(CH ₂) ₂ -	149,8°C
31	12	H ₂ N-(CH ₂) ₂ -	Cl	NH ₂	-O-(CH ₂) ₂ -	157,8°C
32	16		Cl	NH ₂	-O-(CH ₂) ₂ -	152,5°C / 1/2H ₂ O
33	9		Cl	NH ₂	-O-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	205,5°C
34	11	NC-(CH ₂) ₂ -	Cl	NH ₂	-O-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	-
35	12	H ₂ N-(CH ₂) ₃ -	Cl	NH ₂	-O-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	132,9°C / H ₂ O
36	10	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-(CH ₂) ₄ -	Cl	H	-O-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	195,0°C / HCl
37	10	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-(CH ₂) ₃ -	Cl	H	-O-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	133,3°C
38	14		Cl	NH ₂	-O-(CH ₂) ₂ -	166,1°C
39	9	NC-(CH ₂) ₃ -	Cl	NH ₂	-O-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	165,1°C
40	12	H ₂ N-(CH ₂) ₄ -	Cl	NH ₂	-O-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	150,7°C
41	12	H ₂ N-(CH ₂) ₃ -	Cl	NH ₂	-O-(CH ₂) ₂ -	-

5

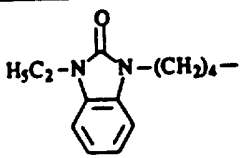
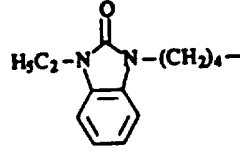
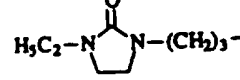
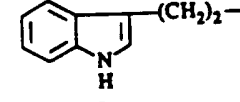
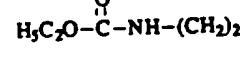
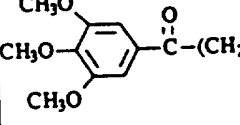
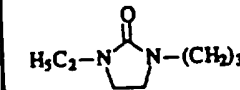
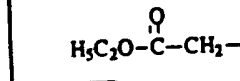
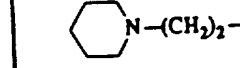
10

15

20

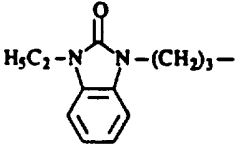

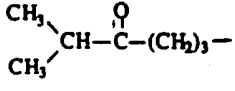
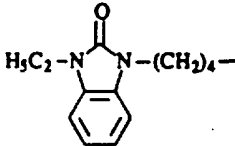
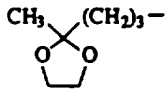
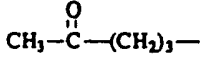
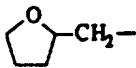
25

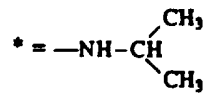
30

Yhd. nro	Es. nro	L	R ¹	R ²	-O-A-	Fysikaaliset tiedot (sp.)	
5	42	8		Cl	NH ₂	-O-(CH ₂) ₂ -	148,7°C
	43	8		Cl	NH ₂	-O-(CH ₂) ₃ -	155,6°C / HCl 3/2H ₂ O
10	44	8		Cl	NH ₂	-O-(CH ₂) ₂ -	182,0°C
	45	9		Cl	NH ₂	-O-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	209,0°C
15	46	10		Cl	H	-O-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	229,0°C / HCl
	47	9		Cl	NH ₂	-O-(CH ₂) ₂ -	202,1°C / (COOH) ₂
20	48	7		Cl	NH ₂	-O-(CH ₂) ₃ -	192,9°C / (COOH) ₂ H ₂ O
	49	17	HO-(CH ₂) ₂ -	Cl	NH ₂	-O-(CH ₂) ₂ -	185,7°C
	50	9	(CH ₃) ₂ CH-O-(CH ₂) ₂ -	Cl	NH ₂	-O-(CH ₂) ₃ -	197,9°C / (COOH) ₂ 1/2H ₂ O
25	51	9		Cl	NH ₂	-O-(CH ₂) ₃ -	98,8°C
	52	9		Cl	NH ₂	-O-(CH ₂) ₃ -	250,5°C / 2HCl 1/2H ₂ O
	53	10	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-(CH ₂) ₄ -	Cl	NH ₂	-O-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	169,1°C
30	54	10	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-(CH ₂) ₃ -	Cl	NH ₂	-O-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	169,0°C

Yhd. nro	Es. nro	L	R ¹	R ²	-O-A-	Fysikaaliset tiedot (sp.)	
5	55	10		Cl	H	-O-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	156,5°C / HCl H ₂ O
	56	10		Cl	NH ₂	-O-(CH ₂) ₂ -	237,2°C / HCl
	57	10		Cl	NH ₂	-O-(CH ₂) ₂ -	193,0°C
	58	9		Cl	NH ₂	-O-(CH ₂) ₂ -	135,2°C
10	59	20		Cl	NH ₂	-O-(CH ₂) ₂ -	273,5°C / HCl 1/2H ₂ O
	60	20		Cl	NH ₂	-O-(CH ₂) ₃ -	253,8°C / H ₂ O
	61	7		Cl	NH ₂	-O-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	147,6°C
15	62	10		Cl	NH ₂	-O-(CH ₂) ₂ -	220,7°C / HCl
	63	10		Cl	NH ₂	-O-(CH ₂) ₃ -	186,4°C / (COOH) ₂
	64	9		Cl	NH ₂	-O-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	128,1°C / (E)
20	65	8		Cl	NH ₂	-O-(CH ₂) ₂ -	181,1°C
	66	8		Cl	NH ₂	-O-(CH ₂) ₃ -	90,3°C
25	67	20		Cl	NH ₂	-O-(CH ₂) ₂ -	260,3°C / HCl 1/2H ₂ O
	68	20		Cl	NH ₂	-O-(CH ₂) ₃ -	204,5°C / HCl H ₂ O
30	69	10		Cl	H	-O-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	208,9°C / HCl 3/2H ₂ O

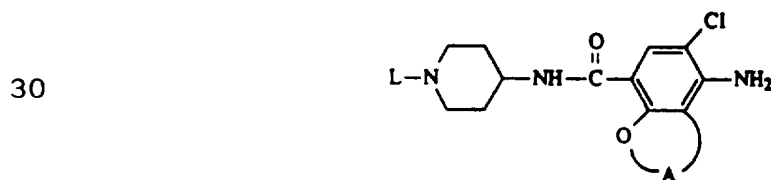
Yhd nro	Es. nro	L	R ¹	R ²	-O-A-	Fysikaaliset tiedot (sp.)
70	15		Cl	NH ₂	-O-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	211,7°C / 2(COOH) ₂ 1/2H ₂ O
71	13	H ₂ N-(CH ₂) ₃ -	Cl	H	-O-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	123,1°C / 1/2H ₂ O
72	7		Cl	H	-O-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	217,0°C / HCl 1/2H ₂ O
73	7		Cl	H	-O-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	154,5°C / HCl H ₂ O
74	7		Cl	H	-O-(CH ₂) ₂ -	115°C
75	19a		H	NH ₂	-O-(CH ₂) ₂ -	.
76	19b		H	*	-O-(CH ₂) ₂ -	211,7°C / (COOH) ₂
77	9		Cl	H	-O-(CH ₂) ₂ -	134,8°C / (E)
78	8		Cl	H	-O-C(CH ₃) ₂ -(CH ₂) ₂ -	97,7°C
79	10	H ₃ C ₂ O-C(=O)-NH-(CH ₂) ₃ -	Cl	H	-O-C(CH ₃) ₂ -(CH ₂) ₂ -	122,6°C
80	13	H ₂ N-(CH ₂) ₃ -	Cl	H	-O-C(CH ₃) ₂ -(CH ₂) ₂ -	128,6°C
81	7		Cl	H	-O-C(CH ₃) ₂ -(CH ₂) ₂ -	119,0°C
82	10	(CH ₃) ₂ CH-O-(CH ₂) ₃ -	Cl	H	-O-C(CH ₃) ₂ -(CH ₂) ₂ -	215,4°C / HCl
83	9	NC-CH ₂ -	H	*	-O-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	.
84	12	H ₂ N-(CH ₂) ₂ -	H	*	-O-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	.
85	10		Cl	H	-O-C(CH ₃) ₂ -(CH ₂) ₂ -	208,5°C / HCl
86	13	H ₂ N-(CH ₂) ₂ -	Cl	H	-O-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	2 HCl
87	9	4-F-C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₃ -	Cl	H	-O-(CH ₂) ₂ -	134,0°C
88	10	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ CH-(CH ₂) ₂ -	Cl	H	-O-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	193,4°C / HCl

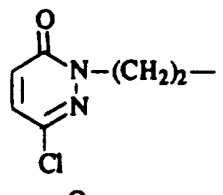
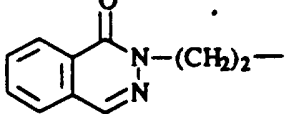
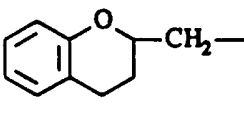
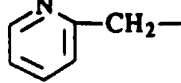
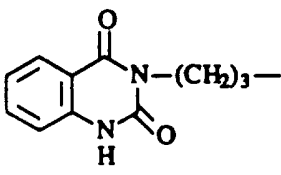
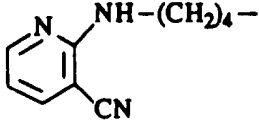
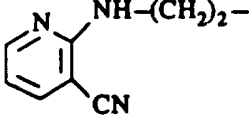
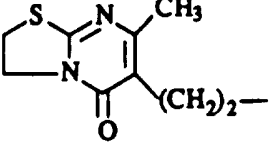
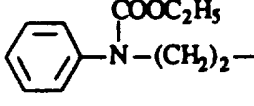
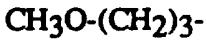
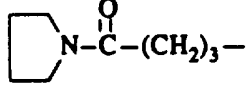


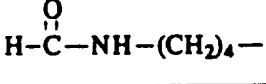
Yhd. nro	Es. nro	L	R ¹	R ²	-O-A-	Fysikaaliset tiedot (sp.)
89	7		Cl	H	-O-(CH ₂) ₂ -	141,5°C
90	7		Cl	NH ₂	-O-(CH ₂) ₃ -	131,8°C
91	17	HO-(CH ₂) ₂ -	Cl	NH ₂	-O-(CH ₂) ₃ -	126,0°C
92	10		Cl	H	-O-(CH ₂) ₂ -	104,5°C
93	7		Cl	H	-O-(CH ₂) ₂ -	112,8°C
94	9	NC-CH ₂ -	Cl	H	-O-(CH ₂) ₂ -	208,6°C
95	8		Cl	H	-O-(CH ₂) ₂ -	117,0°C
96	18		Cl	H	-O-(CH ₂) ₂ -	89,1°C
97	7		Cl	NH ₂	-O-(CH ₂) ₃ -	126,5°C / (-)-(R) [α] _D ²⁰ 1%CH ₃ OH = -11,8°

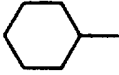
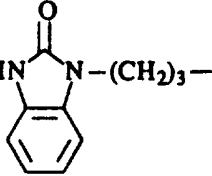
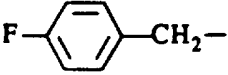
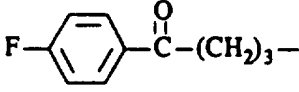
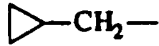
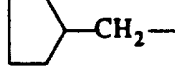


Taulukossa 3 luetellut yhdisteet valmistetaan samanlaisten menetelmien mukaan, kuin selitettiin jossakin edellä esitetystä esimerkeistä (7 - 20).

Taulukko 3



Yhd. nro	L	-O-A-
5		-O-(CH ₂) ₃ -
10		-O-(CH ₂) ₃ -
10		-O-(CH ₂) ₃ -
15		-O-(CH ₂) ₃ -
15		-O-(CH ₂) ₃ -
20		-O-(CH ₂) ₃ -
20		-O-(CH ₂) ₃ -
25		-O-(CH ₂) ₃ -
30		-O-(CH ₂) ₃ -
30		-O-(CH ₂) ₃ -
35		-O-(CH ₂) ₃ -
35		-O-(CH ₂) ₃ -
35		-O-(CH ₂) ₃ -
35		-O-(CH ₂) ₃ -

Yhd. nro	L	-O-A-
112	$\text{H}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-$	$-\text{O}-(\text{CH}_2)_3-$
113	$\text{H}_3\text{C}_2\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_4-$	$-\text{O}-(\text{CH}_2)_3-$
114	$\text{H}_3\text{C}_2\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-$	$-\text{O}-(\text{CH}_2)_3-$
115		$-\text{O}-(\text{CH}_2)_3-$
116	$\text{HO}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-$	$-\text{O}-(\text{CH}_2)_3-$
117		$-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-$
118		$-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-$
119		$-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-$
120	$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-$	$-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-$
121		$-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-$
122		$-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-$

C. Farmakologisia esimerkkejä

Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden hyödylliset maha-suolikanavan motiliteettia stimuloivat ominaisuudet ja erityisesti niiden kyky tehostaa paksusuolen supistuvuutta voidaan osoittaa seuraavilla testeillä.

Esimerkki 21

Nousevan paksusuolen aiheutetut supistukset

Koe suoritettiin samanlaisen menetelmän mukaan kuin on selitetty julkaisussa *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 234, 776 - 783 (1985). 4,5 cm

pitkät paksusuolen palat suspendoitiin vertikaalisesti käyttäen De Jalonin liuosta [KCl 5,6 mM, CaCl₂·2H₂O 0,54 mM, NaHCO₃ 5,9 mM, NaCl 154,1 mM, glukoozi 2,8 mM], jonka lämpötila on 37,5 °C ja joka on kyllästetty kaasuseoksella 95 % O₂ ja 5 % CO₂, alkuannoksella 2 g 100 ml:ssa. Supistukset mitattiin isotonisesti laitteella HP 7 DCDT-1000, JSID Displacement Transducer Control Unit. Noin 20 minuutin stabiloitumisajan jälkeen annettiin 3,4 x 10⁻⁶ moolia metakoliinia 15 minuutin aikavälillä. Kun toistettavat supistukset saatiin aikaan, testattavaa yhdistettä annosteltiin haudeliuokseen. Yhdisteen vaikutusta seurattiin 10 minuuttia, ja se ilmoitettiin suhteessa suurimpiin, 3,4 x 10⁻⁶ moolilla metakoliinia aiheutettuihin supistuksiin. Prosentuaalinen vaikutus edustavalle joukolle kaavan (I) mukaisia yhdisteitä on esitetty alla taulukossa 4.

Taulukko 4

Yhdiste nro	Annos 3,10 ⁻⁶ M	Annos 3,10 ⁻⁷ M
2	-	28
3	52	20
16	-	30
17	-	30
19	-	35
20	-	41
22	46	29
23	48	26
30	-	36
65	-	27
81	-	27

D. Koostumusesimerkit

Seuraavat koostumukset ovat esimerkkejä tyypillisistä annosyksikkömuodossa olevista farmaseuttisista koos-

tumuksista, jotka soveltuvat systeemiseen tai paikalliseen annosteluun tasalämpöisille eläimille tämän keksinnön mukaisesti.

5 "Vaikuttava aineosa" (A.I.) näissä esimerkeissä käytettäessä tarkoittaa kaavan (I) mukaista yhdistettä, sen farmaseuttisesti hyväksyttävää happoadditiosuolaa tai stereokemiallista isomeerista muotoa.

Esimerkki 22

Oraaliset liuokset

10 9 g metyyli-4-hydroksibentsoaattia ja 1 g propyyli-4-hydroksibentsoaattia liuotetaan 4 l:aan kiehuvaa puhdistettua vettä. 3 litraan tätä liuosta liuotetaan ensin 10 g 2,3-dihydroksibutaanidihappoa ja sen jälkeen 20 g A.I.:tä. Viimeksi mainittu liuos yhdistetään jäljellä olevan osan
15 kanssa ensiksi mainittua liuosta, ja siihen lisätään 12 l 1,2,3-propaanitriolia ja 3 l 70-prosenttista sorbitoli-liuosta. 40 g natriumsakkariinia liuotetaan 0,5 l:aan vettä, ja lisätään 2 ml vadelma- ja 2 ml karviaismarjaesanssia. Viimeksi mainittu liuos yhdistetään edelliseen, lisätään
20 vettä niin, että tilavuudeksi saadaan 20 l, jolloin saadaan oraalinen liuos, joka sisältää 5 mg A.I.:tä teelusikallisessa (5 ml). Saatu liuos täytetään sopiviin astioihin.

Esimerkki 23

25 Kapselit

20 g A.I.:tä, 6 g natriumlauryylisulfaattia, 56 g tärkkelystä, 56 g laktoosia, 0,8 g kolloidista piidioksidia ja 1,2 g magnesiumstearaattia sekoitetaan voimakkaasti keskenään. Sitten saatu seos täytetään 1 000:een sopivaan,
30 kovaan gelatiinikapseliin, joista kukin sisältää 20 mg A.I.:tä.

Esimerkki 24

Kalvolla päällystetyt tabletit

Tablettiytimen valmistaminen

35 Seosta, jossa on 100 g A.I.:tä, 570 g laktoosia ja 200 g tärkkelystä, sekoitetaan hyvin, ja sen jälkeen se

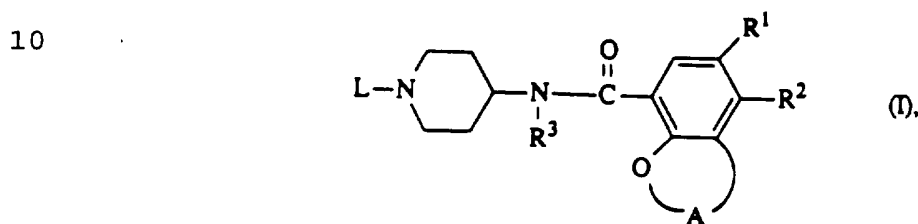
kostutetaan liuoksella, jossa on 5 g natriumdodekyylisulfaattia ja 10 g polyvinyylipyrrolidonia (Kollidon-K 90^R) noin 200 ml:ssa vettä. Sen jälkeen kostea jauhe seulotaan, kuivataan ja seulotaan jälleen. Sen jälkeen lisätään 100 g
5 mikrokiteistä selluloosaa (Avicel^R) ja 15 hydrattua kasviöljyä (Sterotex^R). Koko seos sekoitetaan hyvin ja puristetaan tableteiksi, jolloin saadaan 10 000 tablettia, joista kukin sisältää 10 mg vaikuttavaa aineosaa.

Päällyste

10 Liuokseen, jossa on 10 g metyyliiselluloosaa (Methocel 60 HG^R) 75 ml:ssa denaturoitua etanolia, lisätään liuos, jossa on 5 g etyyliiselluloosaa (Ethocel 22 cps^R)
15 150 ml:ssa dikloorimetaania. Sen jälkeen lisätään 75 ml dikloorimetaania ja 2,5 ml 1,2,3-propaanitriolia. 10 g polyetyleeniglykolia sulatetaan ja liuotetaan 75 ml:aan dikloorimetaania. Viimeksi mainittu liuos lisätään edelliseen, ja sen jälkeen lisätään 2,5 g magnesiumoktadekanoaattia, 5 g polyvinyylipyrrolidonia ja 30 ml konsentroitua värisuspensiota (Opaspray K-1-2109^R), ja koko seos homogenoidaan. Tablettiytimet päällystetään näin saadulla seoksella päällystyslaitteessa.
20

Patenttivaatimukset

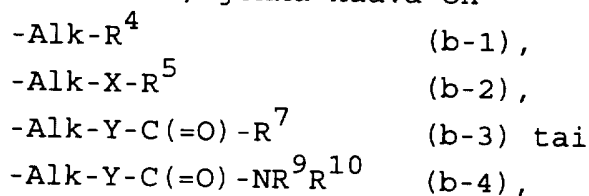
1. Menetelmä kaavan (I) mukaisten, terapeuttisesti aktiivisten N-(4-piperidyyli) (dihydrobentsofuraani) karboksamidi- tai N-(4-piperidyyli) (dihydro-2H-bentsopyraani) karboksamidijohdannain ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien additiosuolojen tai stereoisomeerien valmistamiseksi,



15 jossa kaavassa A on radikaali, jonka kaava on
 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ (a-1) tai
 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ (a-2),
 jolloin yksi tai kaksi vetyatomia radikaaleissa (a-1) ja (a-2) voi olla korvattu C_{1-6} -alkyyli-radikaalilla,

20 R^1 on vety tai halogeeni,
 R^2 on vety, amino tai mono- tai di(C_{1-6} -alkyyli)amino,
 R^3 on vety tai C_{1-6} -alkyyli,

L on C_{3-6} -sykloalkyyli, C_{5-6} -sykloalkanoni, C_{3-6} -alkenyylili,
 joka on mahdollisesti substituoitu aryyllillä, tai L on
 25 radikaali, jonka kaava on



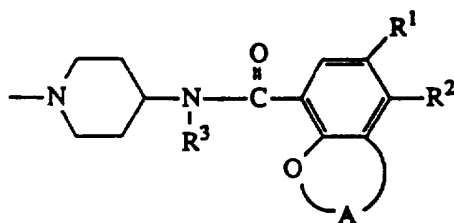
30 joissa kukin Alk on C_{1-6} -alkaanidiyyli, ja
 R^4 on vety, syaani, C_{1-6} -alkyyli-sulfonyyliamino, C_{3-6} -syklo-
 alkyyli, C_{5-6} -sykloalkanoni, aryyli, diaryylimetyyli tai
 Het,

35 R^5 on vety, C_{1-6} -alkyyli, hydroksi- C_{1-6} -alkyyli, C_{3-6} -syk-
 loalkyyli, aryyli tai Het,

X on O, S, SO₂ tai NR⁶, jossa R⁶ on vety, C₁₋₆-alkyyli tai aryyli,
R⁷ on vety, C₁₋₆-alkyyli, C₃₋₆-sykloalkyyli, aryyli, aryyli-C₁₋₆-alkyyli, diaryylimetyyli, C₁₋₆-alkyylioksi tai hydroksi,
5 Y on NR⁸ tai suora sidos, jolloin R⁸ on vety, C₁₋₆-alkyyli tai aryyli,
R⁹ ja R¹⁰ kumpikin erikseen on vety, C₁₋₆-alkyyli, C₃₋₆-sykloalkyyli, aryyli tai aryyli-C₁₋₆-alkyyli tai R⁹ ja R¹⁰ voivat yhdessä R⁹:ään ja R¹⁰:een liittyneen typpiatomin
10 kanssa muodostaa pyrrolidinyyli- tai piperidinyyli- renkaan, jotka kumpikin on mahdollisesti substituoitu C₁₋₆-alkyyllillä, aminolla tai mono- tai di-(C₁₋₆-alkyyli)aminolla, tai R⁹ ja R¹⁰ voivat yhdessä R⁹:ään ja R¹⁰:een liittyneen typpiatomin kanssa muodostaa piperat-
15 sinyyli- tai 4-morfolinyyliradikaalin, jotka kumpikin on mahdollisesti substituoitu C₁₋₆-alkyyllillä,
jolloin kukin aryyli on substituimaton fenyyli tai fenyyli, joka on substituoitu 1, 2 tai 3 substituentilla, jotka kukin erikseen on valittu ryhmästä halogeeni,
20 hydroksi, C₁₋₆-alkyyli, C₁₋₆-alkyylioksi, aminosulfonyyli, C₁₋₆-alkyylikarbonyyli, nitro, trifluorimetyyli, amino ja aminokarbonyyli, ja kukin Het on viisi- tai kuusijäseninen heterosyklinen rengas, joka sisältää 1, 2, 3 tai 4 heteroatomia, joka voi olla happi, rikki ja typpi
25 edellyttäen, että läsnä ei ole enempää kuin 2 happi- ja/tai rikkiatomia, jolloin mainittu viisi- tai kuusijäseninen rengas on mahdollisesti fuusioitu viisi- tai kuusijäsenisen karbosyklisen tai heterosyklisen renkaan kanssa, joka myös sisältää 1, 2, 3 tai 4
30 heteroatomia, joka voi olla happi, rikki ja typpi, edellyttäen, että jälkimmäinen rengas ei sisällä enempää kuin 2 happi- ja/tai rikkiatomia, ja että heteroatomien yhteismäärä bisyklisessä rengassysteemissä on alle 6, ja kun Het on monosyklinen rengassysteemi, se voi olla mah-
35 dollisesti substituoitu enintään neljällä substituentilla, ja kun Het on bisyklinen rengassysteemi, se voi

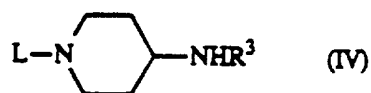
olla mahdollisesti substituoitu enintään kuudella substituentilla, jolloin mainitut substituentit on valittu ryhmästä, johon kuuluvat halogeeni, hydroksi, syaani, trifluorimetyyli, C₁₋₆-alkyyli, aryyli-C₁₋₆-alkyyli, aryyli, C₁₋₆-alkyylioksi, C₁₋₆-alkyylioksi-C₁₋₆-alkyyli, hydroksi-C₁₋₆-alkyyli, C₁₋₆-alkyyliitio, merkapto, nitro, amino, mono- ja di(C₁₋₆-alkyyli)amino, aryyli-C₁₋₆-alkyyliamino, aminokarbonyyli, mono- ja di(C₁₋₆-alkyyli)aminokarbonyyli, C₁₋₆-alkyylioksidikarbonyyli, aryyli-C₁₋₆-alkyylioksidikarbonyyli ja kaksiarvoinen radikaali =O ja =S edellyttäen, että silloin, kun R⁵ on Het, Het on liittynyt X:ään hiiliatomista, t u n n e t t u siitä, että

a) N-alkyloidaan kaavan H-D (II) mukainen piperidiini, jossa D tarkoittaa radikaalia



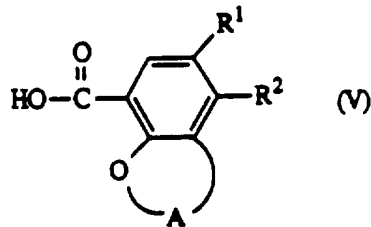
jossa R¹, R², R³ ja A ovat edellä määritellyt, kaavan L-W (III) mukaisella välituotteella, jossa W on reaktiivinen poistuva ryhmä ja L merkitsee samaa kuin edellä, inertissä liuotuksessa, mahdollisesti emäksen ja/tai jodidisuolan läsnäollessa,

b) piperidiiniamiinin, jonka kaava on



jossa R³ ja L merkitsevät samaa kuin edellä, annetaan reagoida sellaisen karboksyylihapon kanssa, jonka kaava on

5



10 jossa R^1 , R^2 ja A merkitsevät samaa kuin edellä, tai sen funktionaalisen johdannaisen kanssa inertissä liuottimessa, mahdollisesti amideja muodostamaan kykenevän reagenssin kanssa,

15 c) kaavan $R^{5-a}-W^1$ (VII) tai $R^{5-a}-X-H$ (VIII) mukaisen välituotteen, joissa R^{5-a} on aryyli tai Het, annetaan reagoida kaavan $HX-Alk-D$ (I-b-2-a) tai kaavan $W^2-Alk-D$ mukaisen piperidiinin kanssa, joissa kaavoissa Alk ja X merkitsevät samaa kuin edellä ja W^1 ja W^2 ovat reaktiivisia poistuvia ryhmiä, inertissä liuottimessa, jolloin saadaan kaavan $R^{5-a}-X-Alk-D$ (I-b-2-b) mukainen yhdiste,

20

d) karboksyylihapon, jonka kaava on R^7-COOH (XIV), jossa R^7 on edellä määritelty, tai sen funktionaalisen johdannaisen annetaan reagoida kaavan $HNR^8-Alk-D$ (XIII) mukaisen amiinin kanssa, jossa R^8 ja Alk ovat edellä määriteltyjä, inertissä liuottimessa, jolloin saadaan yhdiste, jonka kaava on

25




30

e) kaavan H-D (II) mukaisen piperidiinin annetaan reagoida kaavan $R^{4-a}-C_{2-6}$ -alkaanidiyyli-H (XV) mukaisen välituotteen kanssa, jossa R^{4-a} on syaani, aryyli tai Het, inertissä liuottimessa, jolloin saadaan kaavan $R^{4-a}-C_{2-6}$ -alkaanidiyyli-D (I-b-1) mukainen yhdiste,

35

f) kaavan H-D (II) mukaisen piperidiinin annetaan

reagoida kaavan R^{5-b}  (XVI) mukaisen epoksidin kanssa, jossa R^{5-b} on H tai C_{1-6} -alkyyli, inertissä liuottimessa, jolloin saadaan kaavan $R^{5-b}-(CH_2)_2-D$ (I-b-2-c) mukainen yhdiste,

ja haluttaessa muutetaan kaavan (I) mukainen yhdiste toiseksi kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi

(i) pelkistämällä kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R^4 on syano, kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi, jossa

$-XR^5$ on amino, Raney-nikkelillä metanolissa,

(ii) muuttamalla kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa $-Y-C(=O)-R^7$ on karbamaattiryhmä ($-NH-COO-C_{1-4}$ -alkyyli), kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi, jossa $-XR^5$ on amino, käsittelemällä sitä alkalimetallihydroksidilla C_{1-4} -alkanolissa,

(iii) muuttamalla kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa $-XR^5$ on amino, kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi, jossa $-Y-(C=O)-R^7$ on karbamaattiryhmä ($-NH-COO-C_{1-4}$ -alkyyli),

saattamalla se reagoimaan C_{1-4} -alkyylikloroformiaatin (C_{1-4} -alkyyli-COCl) kanssa inertissä liuottimessa emäksen läsnäollessa,

(iv) hydrolysoimalla kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R^4 on 2- C_{1-4} -alkyyli-1,3-dioksolanyyliryhmä, kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi, jossa $-Y-C(=O)-R^7$ on C_{1-4} -alkyylikarbonyyli, sekoittamalla laimeassa vesipitoisessa happamassa liuoksessa,

(v) dehalogenoimalla pelkistäen kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R^1 on halogeeni, kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi, jossa R^1 on vety, käsittelemällä sitä vedyllä hydrogenointikatalyytin läsnäollessa C_{1-4} -alkanolissa,

(vi) N-alkyloimalla kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R^2 on amino, kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi, jossa R^2 on C_{1-6} -alkyyliamino, saattamalla se reagoimaan kaavan C_{1-6} -alkyyli-W mukaisen alkyloivan reagenssin kanssa, jossa W on reaktiivinen poistuva ryhmä, inertissä liuottimessa, tai

(vii) hydrolysoimalla kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa $Y-C(=O)-R^7$ on esteriryhmä C_{1-6} -alkyyli-O-C(=O)-, vastaavaksi kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi, jossa $-Y(C=O)-R^7$ on karboksyyli-ryhmä, saattamalla se reagoimaan laimean vesipitoisen happaman liuoksen kanssa refluksointilämpötilassa,

ja haluttaessa kaavan (I) mukainen yhdiste muutetaan terapeuttisesti aktiiviseksi ei-toksiseksi suolaksi hapolla tai suola muutetaan vapaaksi emäkseksi alkalilla ja/tai valmistetaan yhdisteen (I) stereoisomeereja.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan

5-amino-6-kloori-3,4-dihydro-N-[1-[(tetrahydro-2-furanyyli)metyyli]-4-piperidyyl]-2H-1-bentsopyraani-8-karboksamidi,

(-) (R) -5-amino-6-kloori-3,4-dihydro-N-[1-[(tetrahydro-2-furanyyli)metyyli]-4-piperidyyl]-2H-1-bentsopyraani-8-karboksamidi,

4-amino-5-kloori-2,3-dihydro-N-[1-[(tetrahydro-2-furanyyli)metyyli]-4-piperidyyl]-7-bentsofuraanikarboksamidi,

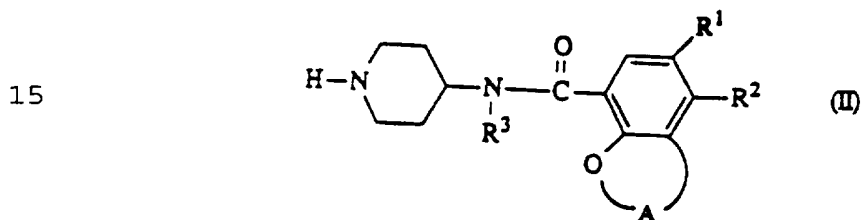
(-) (R) -4-amino-5-kloori-2,3-dihydro-N-[1-[(tetrahydro-2-furanyyli)metyyli]-4-piperidyyl]-7-bentsofuraanikarboksamidi,

(+) (S) -4-amino-5-kloori-2,3-dihydro-N-[1-[(tetrahydro-2-furanyyli)metyyli]-4-piperidyyl]-7-bentsofuraanikarboksamidi,

etyyli-[2-[4-[[5-amino-6-kloori-3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-8-yyli]karbonyyli]amino]-1-piperidyyl]-etyyli]kabamaatti,

5-amino-6-kloori-N-[1-[4-(3-etyyli-2,3-dihydro-2-okso-1H-bentsimidatsol-1-yyli)butyyli]-4-piperidyli]-3,4-dihydro-2H-1-bentsopyraani-8-karboksamidi, etyyli-4-[[5-amino-6-kloori-3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-8-yyli)karbonyyli]amino]-1-piperidiinibutanoaatti, 5-amino-6-kloori-3,4-dihydro-N-[1-(4-okso-pentyyli)-4-piperidyli]-2H-1-bentsopyraani-8-karboksamidi ja 4-amino-5-kloori-2,3-dihydro-2,2-dimetyyli-N-[1-(4-okso-pentyyli)-4-piperidyli]-7-bentsofuraanikarboksamidi ja niiden stereokemiallisia isomeerimuotoja ja farmaseuttisesti hyväksyttäviä happoadditiosuoloja.

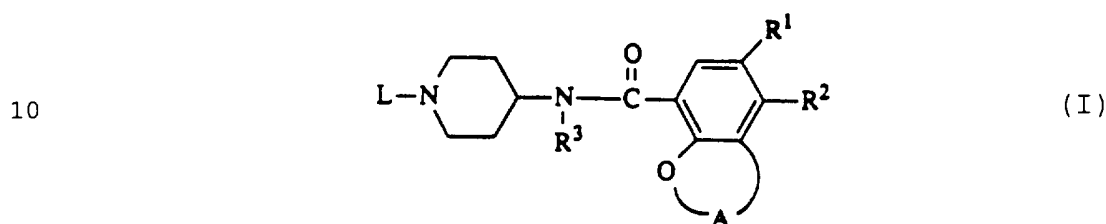
3. Yhdiste, jonka kaava on



20 tai sen suola tai stereokemiallinen isomeerimuoto, t u n n e t t u siitä, että
 A on radikaali, jonka kaava on
 -CH₂-CH₂- (a-1) tai
 -CH₂-CH₂-CH₂- (a-2),
 jolloin yksi tai kaksi vetyatomia radikaaleissa (a-1) ja
 25 (a-2) voi olla korvattu C₁₋₆-alkyyli-radikaalilla,
 R¹ on vety tai halogeeni,
 R² on vety, amino tai mono- tai di(C₁₋₆-alkyyli)amino, ja
 R³ on vety tai C₁₋₆-alkyyli.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av terapeutiskt aktiva N-(4-piperidyl) (dihydrobensofuran)karboxamid- eller
 5 N-(4-piperidyl) (dihydro-2H-bensopyran)karboxamidderivat med formeln (I) och farmaceutiskt godtagbara additions-salter eller stereoisomerer därav,



i vilken formel A är en radikal med formeln

15 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ (a-1) eller

$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ (a-2),

varvid en eller två väteatomer i radikalerna (a-1) och (a-2) kan vara ersatta med en C_{1-6} -alkylradikal,

R^1 är väte eller halogen,

20 R^2 är väte, amino eller mono- eller di(C_{1-6} -alkyl)amino,

R^3 är väte eller C_{1-6} -alkyl,

L är C_{3-6} -cykloalkyl, C_{5-6} -cykloalkanon, C_{3-6} -alkenyl, som eventuellt är substituerad med aryl, eller L är en radikal med formeln

25 $-\text{Alk}-\text{R}^4$ (b-1),

$-\text{Alk}-\text{X}-\text{R}^5$ (b-2),

$-\text{Alk}-\text{Y}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^7$ (b-3) eller

$-\text{Alk}-\text{Y}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ (b-4),

där varje Alk är C_{1-6} -alkandiyl, och

30 R^4 är väte, cyan, C_{1-6} -alkylsulfonylamino, C_{3-6} -cykloalkyl, C_{5-6} -cykloalkanon, aryl, diarylmetyl eller Het,

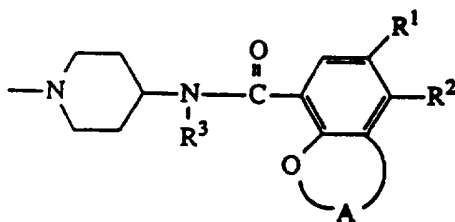
R^5 är väte, C_{1-6} -alkyl, hydroxi- C_{1-6} -alkyl, C_{3-6} -cykloalkyl, aryl eller Het,

X är O, S, SO₂ eller NR⁶, där R⁶ är väte, C₁₋₆-alkyl eller aryl,
R⁷ är väte, C₁₋₆-alkyl, C₃₋₆-cykloalkyl, aryl, aryl-C₁₋₆-alkyl, diarylmetyl, C₁₋₆-alkyloxi eller hydroxi,
5 Y är NR⁸ eller en direkt bindning, varvid R⁸ är väte, C₁₋₆-alkyl eller aryl,
R⁹ och R¹⁰ var och en skilt för sig betecknar väte, C₁₋₆-alkyl, C₃₋₆-cykloalkyl, aryl eller aryl-C₁₋₆-alkyl eller R⁹ och R¹⁰ tillsammans med kväveatomen, som är bunden till R⁹
10 och R¹⁰, kan bilda en pyrrolidinyll- eller piperidinyllring, vilka båda är eventuellt substituerade med C₁₋₆alkyl, amino eller mono- eller di(C₁₋₆-alkyl)amino, eller R⁹ och R¹⁰ tillsammans med kväveatomen, som är bunden till R⁹ och R¹⁰, kan bilda en piperazinyll- eller 4-morfolinyllradikal, vilka
15 båda eventuellt är substituerade med C₁₋₆-alkyl, varvid varje aryl är en osubstituerad fenyl eller fenyl, som är substituerad med 1, 2 eller 3 substituent, vilka var och en skilt för sig är valda från gruppen halogen, hydroxi, C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkyloxi, aminosulfonyl, C₁₋₆-
20 alkylkarbonyl, nitro, trifluormetyl, amino och aminokarbonyl, och varje Het är en fem- eller sexledad heterocyklisk ring, som innehåller 1, 2, 3 eller 4 heteroatomer, som kan vara syre, svavel eller kväve, förutsatt, att ej mera än 2 syre- och/eller svavelatomer är närvarande, var-
25 vid nämnda fem- eller sexledade ring eventuellt är fusionerad med en fem- eller sexledad karbocyklisk eller heterocyklisk ring, som även innehåller 1, 2, 3 eller 4 heteroatomer, som kan vara syre, svavel och kväve, förutsatt, att sistnämnda ring ej innehåller mera än 2 syre-
30 och/eller svavelatomer, och att totalmängden heteroatomer i det bicykliska ringsystemet är under 6, och ifall Het är ett monocykliskt ringsystem, kan den eventuellt vara substituerad med högst fyra substituent, och ifall Het

är ett bicykliskt ringssystem, kan den eventuellt vara substituerad med högst sex substituent, varvid nämnda substituent är valda från gruppen bestående av halogen, hydroxi, cyan, trifluormetyl, C₁₋₆-alkyl, aryl-C₁₋₆-alkyl, aryl, C₁₋₆-alkyloxi, C₁₋₆-alkyloxi-C₁₋₆-alkyl, hydroxi-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkyltio, merkapto, nitro, amino, mono- och di(C₁₋₆-alkyl)amino, aryl-C₁₋₆-alkylamino, aminokarbonyl, mono- och di(C₁₋₆-alkylamino)karbonyl, C₁₋₆-alkyloxikarbonyl, aryl-C₁₋₆-alkyloxikarbonyl och en tvåvärd radikal =O och =S, förutsatt, att ifall R⁵ är Het, är Het bunden till X medelst en kolatom, k ä n n e t e c k n a t därav, att

a) ett piperidin med formeln H-D (II), där D betecknar en radikal

15

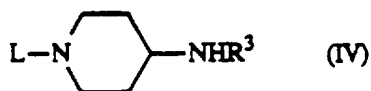


20

där R¹, R², R³ och A är ovan definierade, N-alkyleras med en mellanprodukt, som har formeln L-W (III), där W är en reaktiv avgående grupp och L betecknar samma som ovan, i ett inert lösningsmedel, eventuellt i närvaro av en bas och/eller ett jodidsalt,

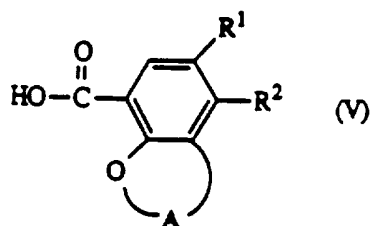
25

b) en piperidinamin med formeln



30

där R³ och L betecknar samma som ovan, omsätts med en karboxylsyra, som har formeln



där R^1 , R^2 och A betecknar samma som ovan, eller med ett funktionellt derivat därav i ett inert lösningsmedel, eventuellt i närvaro av ett reagens, som är kapabelt att bilda amider,

c) en mellanprodukt, som har formeln $R^{5-a}-W^1$ (VII) eller $R^{5-a}-X-H$ (VIII), där R^{5-a} är aryl eller Het, omsätts med ett piperidin, som har formeln $HX-Alk-D$ (1-b-2-a) eller $W^2-Alk-D$, där Alk och X betecknar samma som ovan och W^1 och W^2 är reaktiva avgående grupper, i ett inert lösningsmedel, varvid erhålls en förening med formeln $R^{5-a}-X-Alk-D$ (1-b-2-b),

d) en karboxylsyra, som har formeln R^7-COOH (XIV), där R^7 är ovan definierad, eller ett funktionellt derivat därav omsätts med en amin, som har formeln $HNR^8-Alk-D$ (XIII), där R^8 och Alk är ovan definierade, i ett inert lösningsmedel, varvid erhålls en förening med formeln

25



e) ett piperidin, som har formeln H-D (II), omsätts med en mellanprodukt, som har formeln $R^{4-a}-C_{2-6}$ -alkandiyl-H (XV), där R^{4-a} är cyan, aryl eller Het, i ett inert lösningsmedel, varvid erhålls en förening med formeln $R^{4-a}-C_{2-6}$ -alkandiyl-D (I-b-1),

30

f) ett piperidin med formeln H-D (II) omsätts med en epoxid, som har formeln



(XVI), där R^{5-b} är H eller C_{1-6} -alkyl, i
5 ett inert lösningsmedel, varvid erhålls en förening med
formeln $R^{5-b}-(CH_2)_2-D$ (I-b-2-c),

och, om så önskas, omvandlas en förening med for-
meln (I) till en annan förening med formeln (I) genom

(i) reducering av en förening, som har formeln
10 (I), där R^4 är cyano, till en förening, som har formeln
(I), där $-XR^5$ är amino, med Raney-nickel i metanol,

(ii) omvandlande av en förening med formeln (I),
där $-Y-C(=O)-R^7$ är en karbamatgrupp ($-NH-COO-C_{1-4}$ -alkyl),
till en förening med formeln (I), där $-XR^5$ är amino, genom
15 behandling med en alkalimetallhydroxid i en C_{1-4} -alkanol,

(iii) omvandlande av en förening med formeln (I),
där $-XR^5$ är amino, till en förening med formeln (I), där
 $-Y-(C=O)-R^7$ är en karbamatgrupp ($-NH-COO-C_{1-4}$ -alkyl), genom
omsättning med ett C_{1-4} -alkylkloroformiat (C_{1-4} -alkyl-COCl)
20 i ett inert lösningsmedel i närvaro av en bas,

(iv) hydrolysering av en förening med formeln (I),
där R^4 är en $2-C_{1-4}$ -alkyl-1,3-dioxolanylgrupp, till en fö-
rening med förening (I), där $-Y-C(=O)-R^7$ är C_{1-4} -
alkylkarbonyl, medelst omröring i en utspädd vattenhaltig
25 sur lösning,

(v) reduktiv dehalogenering av en förening med
formeln (I), där R^1 är halogen, till en förening med for-
meln (I), där R^1 är väte, genom behandling med väte i när-
varo av en hydrogeneringskatalysator i en C_{1-4} -alkanol,

30 (vi) N-alkylering av en förening med formeln (I),
där R^2 är amino, till en förening med formeln (I), där R^2
är C_{1-6} -alkylamino, genom omsättning med ett alkylerande

reagens, som har formeln C_{1-6} -alkyl-W, där W är en reaktiv avgående grupp, i ett inert lösningsmedel,

eller

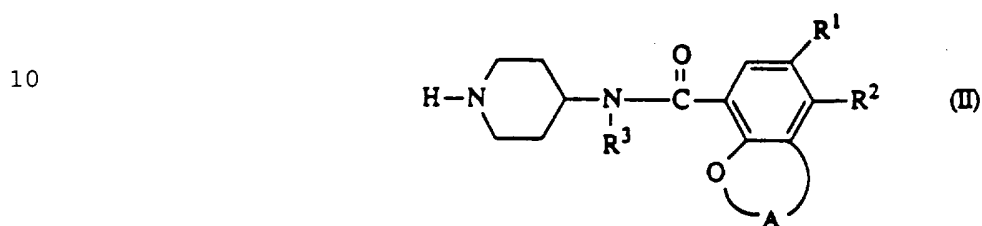
(vii) hydrolysering av en förening med formeln
5 (I), där $Y-C(=O)-R^7$ är en estergrupp C_{1-6} -alkyl-O-C(=O)-, till motsvarande förening med formeln (I), där $-Y(C=O)-R^7$ är en karboxylgrupp, genom osättning med en utspädd vattenhaltig sur lösning vid refluxeringstemperatur,

och, om så önskas, omvandlas en förening med for-
10 meln (I) till ett terapeutiskt aktivt icke-toxiskt salt med en syra, eller omvandlas saltet till en fri bas med ett alkali och/eller framställs stereoisomerer av en förening (I).

2. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e -
15 t e c k n a t därav, att man framställer
5-amino-6-klor-3,4-dihydro-N-[1-[(tetrahydro-2-furanyl)metyl]-4-piperidyl]-2H-1-bensopyran-8-karboxamid,
(-)-R-5-amino-6-klor-3,4-dihydro-N-[1-[(tetrahydro-2-furanyl)metyl]-4-piperidyl]-2H-1-bensopyran-8-karboxamid,
20 4-amino-5-klor-2,3-dihydro-N-[1-[(tetrahydro-2-furanyl)metyl]-4-piperidyl]-7-bensofurankarboxamid,
(-)-R-4-amino-5-klor-2,3-dihydro-N-[1-[(tetrahydro-2-furanyl)metyl]-4-piperidyl]-7-bensofurankarboxamid,
(+)-(S)-4-amino-5-klor-2,3-dihydro-N-[1-[(tetrahydro-2-furanyl)metyl]-4-piperidyl]-7-bensofurankarboxamid,
25 etyl-[2-[4-[(5-amino-6-klor-3,4-dihydro-2H-1-bensopyran-8-yl)karbonyl]amino]-1-piperidyl]etyl]karbamat,
5-amino-6-klor-N-[1-[4-(3-etyl-2,3-dihydro-2-oxo-1H-bensimidazol-1-yl)butyl]-4-piperidyl]-3,4-dihydro-2H-1-
30 bensopyran-8-karboxamid,
etyl-4-[[5-amino-6-klor-3,4-dihydro-2H-1-bensopyran-8-yl)karbonyl]amino]-1-piperidinbutanoat,

5-amino-6-klor-3,4-dihydro-N-[1-(4-oxopentyl)-4-piperidyl]-2H-1-bensopyran-8-karboxamid och
 4-amino-5-klor-2,3-dihydro-2,2-dimetyl-N-[1-(4-oxopentyl)-4-piperidyl]-7-bensofurankarboxamid och
 5 stereokemiska isomerformer och farmaceutiskt godtagbara syraadditionssalter därav.

3. Förening, som har formeln



15 eller ett salt eller en stereokemisk isomerform därav,
 k ä n n e t e c k n a d därav, att

A är en radikal med formeln

-CH₂-CH₂- (a-1) eller

-CH₂-CH₂-CH₂- (a-2),

20 varvid en eller två väteatomer i radikalerna (a-1) och (a-2) kan vara ersatta med en C₁₋₆-alkylradikal,

R¹ är väte eller halogen,

R² är väte, amino eller mono- eller di(C₁₋₆-alkyl)amino,

och R³ är väte eller C₁₋₆-alkyl.