



FI000097540B

(B) (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLAGGNINGSSKRIFT

97540

(45) Patentti myönnetty
Patent meddelat 10 01 1977

(51) Kv.1k.6 - Int.cl.6

C 07D 211/14, 211/32, 295/12, 401/06, 401/12, 405/12
409/06, 409/12, 413/12

SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patentihakemus - Patentansökning	905444
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	02.11.90
(24) Alkuperä - Löpdag	02.11.90
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	07.05.91
(44) Nähtäväsipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	30.09.96
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
06.11.89 FR 8914517 P	15.06.90 FR 9007534 P

(71) Hakija - Sökande

1. Sanofi, 32-34, rue Marbeuf, 75008 Paris, France, (FR)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Emonds-Alt, Xavier, La Balajade, 34980 Combaillaux, France, (FR)
 2. Goulaouic, Pierre, 224, avenue Jacques Cartier, 34000 Montpellier, France, (FR)
 3. Proietto, Vincenzo, 1 Cours de Merle, 34680 Saint Georges d'Orques, France, (FR)
 4. van Broeck, Didier, 367, avenue du Champ des Moulins, 34570 Murviel Les Montpellier, France, (FR)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Kolster Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

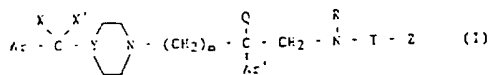
Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten, aromaattisesti substituoitujen piperidiini- ja piperatsiini johdannaisten valmistamiseksi
 Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara aromatiskt substituerade piperidin- och piperazinderivat

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

FI B 76327 (C 07D 295/12), DE C 1112514 (12o 27),
 Journal of Medicinal Chemistry 13(1970) p. 747-8

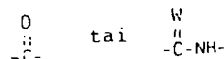
(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksintö koskee menetelmää yhdisteiden valmistamiseksi, joiden kaava on:



jossa m on kokonaisluku 1 - 3; Ar ja Ar' esittävät toisistaan riippumatta tienyyli-ryhmää; substituomatonta tai substituoitua fenyyliryhmää; imidatsolyyliryhmää; Ar' voi olla myös substituomatonta tai halogeenilla substituoitu bentsotienyyli-ryhmä; substituomatonta tai halogeenilla substituoitua naftyyli-ryhmää; bifenyyliryhmää; substituomatonta tai substituoitua indolyyliä; X esittää vetyä; X' esittää vetyä, hydroksyyli-ryhmää tai se on yhdistynyt alla olevaan X":uun hiili-hiili-sidoksen muodostamiseksi; tai X ja X' muodostavat yhdessä okso- tai dialkyyliami-noalkyylioksi-imino-ryhmän, jonka kaava on =N-O-(CH₂)_p-Am, jossa p on 2 tai 3 ja Am on dialkyyliaminoryhmä; Y esittää typpiatomia

tai ryhmää C(X"), jossa X" on vety tai se muodostaa yhdessä X':n kanssa hiili-hiili-sidoksen; Q esittää vetyä, C₁ - C₄-alkyyli-ryhmää tai aminoalkyyli-ryhmää, jonka kaava on -(CH₂)_q-Am', jossa q on 2 tai 3 ja Am' on piperidino-, 4-bentsyyli-piperidino- tai dialkyyliaminoryhmä; R esittää vetyä, me-tyyli-ryhmää tai (CH₂)_n-L -ryhmää, jossa n on kokonaisluku 2 - 6 ja L on vety tai aminoryhmä; T esittää ryhmää, joka on



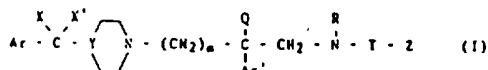
jossa W on happi- tai rikkiatomi ja Z esittää joko vetyä, M:ää tai OM:ää, kun T esittää ryhmää



tai M:ää, kun T esittää ryhmää $\begin{array}{c} \text{W} \\ \parallel \\ \text{-C-NH-} \end{array}$; M esittää vetyä tai suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyli-ryhmää; substituoi-tua tai substituomatonta fenyylialkyyliä;

pyridyylialkyyliä; naftyyli-alkyyliä; pyridyylitioalkyyliä; styryyliä; 1-metyyli-2-imidatsolyylitioalkyyliä; pyridyylitioalkyyliä; 1-okso-3-fenyli-indan-2-yyliä; substituoimatonta, tai substituoitua aro- maattista tai heteroaromaattista ryhmää; tai niiden muodostamia suoloja epäorgaanisten tai orgaanisten happojen kanssa.

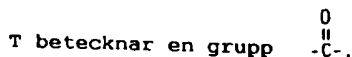
Uppfinningen avser ett förfarande för framställning av föreningar med formeln (I),



vari m är ett heltal 1 - 3; Ar och Ar' betecknar självständigt en tienylgrupp; en osubstituerad eller substituerad fenylgrupp; en imidazolyylgrupp; Ar' kan även vara osubstituerad eller en med halogen substituerad bensotienylgrupp; en osubstituerad eller med halogen substituerad naftylgrupp; en bifenylgrupp; osubstituerat eller substituerat indolyl; X betecknar väte; X' betecknar väte, en hydroxylgrupp eller det är bundet vid nedanstående X" för bildande av en kol-kol-bindning; eller X och X' bildar tillsammans en oxo- eller dialkylaminoalkyloxi-iminogrupp med formeln $-\text{N}-\text{O}-(\text{CH}_2)_p-\text{Am}$, vari p är 2 eller 3 och Am är en dialkylaminogrupp; Y betecknar en kväveatom eller gruppen $\text{C}(\text{X}')$, vari X" är väte eller det bildar tillsammans med X' en kol-kol-bindning; Q betecknar väte, en $\text{C}_1 - \text{C}_4$ -alkylgrupp eller en aminoalkylgrupp med formeln $-(\text{CH}_2)_q-\text{Am}'$, vari q är 2 eller 3 och Am' är en piperidino-, 4-bensylpiperidino eller en dialkylamiongrupp; R betecknar väte, en metylgrupp eller $(\text{CH}_2)_n-\text{L}$ -grupp, vari n är ett heltal 2 - 6 och L är väte eller en aminogrupp; T betecknar en grupp



vari W är en syre- eller svavelatom och Z betecknar endera väte, M eller OM, när



eller M, när T betecknar gruppen $\begin{array}{c} \text{W} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{NH}- \end{array}$;

M betecknar väte eller en rakkedjad eller förgrenad alkylgrupp; substituerad eller osubstituerad fenylalkyl; pyridylalkyl; naftyl-alkyl; pyridyltioalkyl; styryl; 1-metyl-2-imidazolyltioalkyl; pyridyltioalkyl; 1-oxo-3-fenyl-indan-2-yl; en osubstituerad eller substituerad aromatisk eller heteroaromatisk grupp; eller deras bildade salter med oorganiska eller organiska syror.

Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten, aromaattisesti substituoitujen piperidiini- ja piperatsiinijohdannaisten valmistamiseksi

5 Tämä keksintö koskee menetelmää uusien aromaattisten johdannaisten ja niiden enantiomeerien valmistamiseksi, jotka on substituoitu aminoryhmällä ja erilaisilla ester-, amino- tai amidofunktioilla.

10 Menetelmä voi olla enantioselektiivinen. Keksinnön mukaisesti valmistetut yhdisteet ovat erityisen käyttökelpoisia hoidettaessa neurokiniinijärjestelmään liittyviä patologisia ilmiöitä: kipua (D. Regoli et al., Life Sciences, 1987, 40, 109 - 117), allergiaa ja tulehduksia (J.E. Morlay et al., Life Sciences, 1987, 41, 527 - 544), veren-
15 kiertöhäiriöitä (J. Losay et al., 1977, Substance P, von Euler, U.S. and Pernow ed., 287 - 293, Raven Press, New York), ruoansulatuskanavan häiriöitä (D. Regoli et al., Trends Pharmacol. Sci., 1985, 6, 481 - 484), hengitystie-
20 vaivoja (J. Mizrahi et al., Pharmacology, 1982, 25, 39 - 50).

25 Neurokiniinien reseptorien endogeenisiä ligandeja, on kuvattu, kuten substanssi P:tä, neurokiniini A:ta (NKA) (S.J. Bailey et al., 1983, Substance P, P. Skrabanck ed., 16 - 17 Boole Press, Dublin) ja neurokiniini B:tä (NKB) (S.P. Watson, Life Sciences, 1983, 25, 797 - 808).

30 Neurokiniinien reseptoreita on löydetty lukuisista preparaateista ja ne luokitellaan nykyisin kolmeen tyyppiin: NK₁, NK₂ ja NK₃). Toistaiseksi tutkituista preparaateista suurimmasta osasta löytyy useantyyppisiä reseptoreita, kuten marsun ileumista (NK₁, NK₂ ja NK₃), joistakin taas löytyy vain yhdentyyppisiä reseptoreita, kuten koiran kaulavaltimosta (NK₁), kanin keuhkovaltimosta, josta on poistettu endotelium (NK₂) ja rotan porttilaskimosta (NK₃) (D. Regoli, Trends Pharmacol. Sci., 1988, 9, 290 - 295 ja
35 Pharmacology, 1989, 38, 1 - 15).

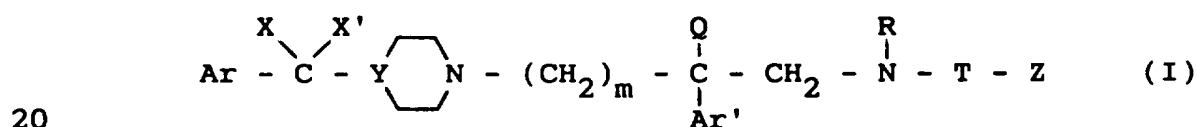
Erilaisten reseptorien tarkempi karakterisointi on mahdollistanut viimeaikaisten selektiivisten agonistien

synteesin. Täten [Sar⁹, Met-(O₂)¹¹SP, [Nle¹⁰]NKA₄₋₁₀ ja [Me Phe⁷] - NKB ovat vastaavasti selektiivisiä NK₁-, NK₂- ja NK₃-reseptoreille (ks. edellä mainitut D. REGOLI, 1988 ja 1989).

5 Läheistä tekniikan tasoa edustavat myös Journal of Medicinal Chemistry, vol. 13, 1970, s. 747 - 748, DE-patentti 1 112 514 ja FI-patentti 76 327.

10 Nyt on havaittu, että tietyillä aromaattisilla amiiniyhdisteillä on mielenkiintoisia farmakologisia ominaisuuksia neurokiniinireseptorien antagonisteina ja ne ovat erityisen hyödyllisiä hoidettaessa kaikkia substanssi P:stä ja neurokiniineistä rippuvaisia tauteja.

15 Keksinnön kohteena on menetelmä kaavan (I) mukaisen, terapeuttisesti käyttökelpoisten aromaattisten amiiniyhdisteiden valmistamiseksi raseemisten seosten tai optisesti puhtaiden yhdisteiden muodossa,



jossa:

25 m on kokonaisluku 2 tai 3, jolloin hiiliatomilla, joka on liittynyt O- ja Ar'-ryhmiin, voi olla (+)- tai (-)-konfiguraatio,

30 Ar ja Ar' esittävät toisistaan riippumatta tienyyli-ryhmää; substituoimatonta tai halogeeniatomilla, C₁ - C₃-alkyyli-ryhmällä, trifluorimetyyli-ryhmällä, C₁-C₃-alkoksilla, hydroksyyli-ryhmällä tai metyleenidioksilla mono- tai disubstituoitua fenyyliryhmää tai imidatsolyyliryhmää; Ar' voi olla myös substituoimaton tai halogeenilla substituoitu bentsotienyyli-ryhmä; substituoimatonta tai halogeenilla substituoitua naftyyli-ryhmää; bifenyyliryhmää; tai substituoimatonta tai bentsyyli-ryhmällä typpi-atomiin substituoitua indolyyliä;

35

X esittää vetyä;

X' esittää vetyä tai hydroksyyli ryhmää tai se on liittynyt alla määriteltyn X"-ryhmään hiili-hiili-sidoksen muodostamiseksi;

5 tai X ja X' muodostavat yhdessä okso- tai dialkyyliaminoalkyylioksi-iminoryhmän, jonka kaava on $=N-O-(CH_2)_p-Am$, jossa p on 2 tai 3 ja Am on dialkyyliaminoryhmä, jossa kukin alkyyli voi sisältää 1 - 4 hiiliatomia;

10 Y esittää typpiä tai ryhmää C(X"), jossa X" on vety tai se muodostaa yhdessä X':n kanssa hiili-hiili-sidoksen;

Q esittää vetyä, C₁ - C₄-alkyyli ryhmää tai aminoalkyyli ryhmää, jonka kaava on $-(CH_2)_q-Am'$, jossa q on 2 tai 3 ja Am' on piperidino-, 4-bentsyyli piperidino- tai dialkyyliaminoryhmä, jossa kukin alkyyli voi sisältää 1 - 4 hiiliatomia;

R esittää vetyä, metyyli ryhmää tai $(CH_2)_n-L$ -ryhmää, jossa n on kokonaisluku 2 - 6 ja L on vety tai aminoryhmä;

T on

20 $\begin{array}{c} O \\ || \\ -C- \end{array},$ tai $\begin{array}{c} W \\ || \\ -C-NH- \end{array}$

jossa W on happi- tai rikki atomi, ja

25 Z on joko vety, tai M tai OM, kun T esittää ryhmää $\begin{array}{c} O \\ || \\ -C- \end{array},$ tai Z on M, kun T esittää ryhmää $\begin{array}{c} W \\ || \\ -C-NH- \end{array};$

M esittää vetyä tai suoraketjuista tai haaroitettua C₁ - C₆ -alkyyli ryhmää; fenyyli alkyyliä, jossa alkyyli ryhmä sisältää 1 - 3 hiiliatomia ja joka on substituoimaton tai mono- tai polysubstituoitu aromaattisessa renkaassaan halogeenilla, hydroksilla, 1 - 4 hiiliatomia käsittävällä alkoksilla, 1 - 4 hiiliatomia käsittävällä alkyyliillä; pyridyyli alkyyliä, jossa alkyyli ryhmä sisältää 1 - 3 hiiliatomia; naftyyli alkyyliä, jonka alkyyli ryhmä sisältää 1 - 3 hiiliatomia; pyridyyli tioalkyyliä, jossa

30

35

alkyyyliryhmä sisältää 1 - 3 hiiliatomia; styryyliä; 1-okso-3-fenyyli-indan-2-yyliä; fenyyliä, joka on substituoimaton tai mono- tai polysubstituoitu halogeenilla, hydroksilla, alemmalla alkyyylillä, trifluorimetyylillä, nitrolla, alkoksilla, asyyllillä, syanolla, aminolla, bentsoyyllillä, naftyyllillä, fenyyllillä, fenyyliitiometyyllillä, pyridyyliitiometyyllillä tai ((1-metyyli)imidatsol-2-yyliitiometyyllillä; tienyyliä; furyyliä; pyridyyliä, joka on substituoimaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla halogeenilla tai fenyyliitiolla, jossa fenyyli on substituoimaton tai substituoitu alkoksilla tai halogeenilla; oksatsolia, joka on substituoimaton tai substituoitu metyyllillä; naftyyliä, joka on substituoimaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla halogeenilla tai bentsyyllillä; tai kinolyyliä; tai niiden suolojen valmistamiseksi epäorgaanisten tai orgaanisten happojen kanssa.

Keksinnön mukaiset kaavan (I) mukaisten yhdisteiden suolat sisältävät ne, jotka muodostuvat epäorgaanisten tai orgaanisten happojen kanssa ja joiden avulla voidaan erottaa tai sopivasti kiteyttää kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, kuten pikriinihapon tai oksaalihapon tai optisesti aktiivisen hapon, esimerkiksi mantelihapon tai kamfosulfonihapon suolat, ja farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat, kuten hydrokloridi, hydrobromidi, sulfaatti, vetysulfaatti, divetyfosfaatti, metaanisulfonaatti, metyyli-sulfaatti, malaatti, fumaraatti, 2-naftaleenisulfonaatti, glykolaatti, glukonaatti, sitraatti, isetionaatti.

Erityisesti kaavassa (I) Z esittää aromaattista tai heteroaromaattista mono-, di- tai trisyklistä ryhmää, jossa voi olla useampia substituentteja, joiden aromaattisen tai heteroaromaattisen renkaan yksi hiiliatomi on suoraan sitoutunut T:hen.

Aivan erityisesti radikaali Z voi olla fenyyyliryhmä, joka voi olla substituoimaton tai mahdollisesti sisältää useita substituentteja.

Kun Z on fenyylliryhmä, se voi olla mieluiten mono- tai disubstituoitu, etenkin 2,4-asemasta, mutta myös esimerkiksi 2,3-, 4,5-, 3,4- tai 3,5-asemasta; se voi olla myös trisubstituoitu, etenkin 2,4,6-asemasta, mutta myös esimerkiksi 2,3,4-, 2,3,5- tai 2,4,5-, 3,4,5-asemasta; tetrasubstituoitu, esimerkiksi 2,3,4,5-asemasta; tai pentasubstituoitu. Fenyylliryhmän substituentteina voi olla: F; Cl; Br; I; CN; OH; NH₂; NO₂; CF₃; C₁ - C₁₀, mieluiten C₁ - C₄, metyylin ja etyylin ollessa parhaita, sekä esimerkiksi n-propyyli, isopropyyli, n-butyyl, isobutyyl, sek-butyyl, tert-butyyl, pentyyli tai n-pentyyli, heksyyli tai n-heksyyli, heptyyli tai n-heptyyli, oktyyli tai n-oktyyli, nonyyli tai n-nonyyli sekä dekyyli tai n-dekyyli; ja alkoksi, joka sisältää 1 - 10, mieluiten 1 - 4 hiili-atomia, metoksin tai etoksin ollessa parhaita, sekä esimerkiksi n-propoksi, n-butoksi, isobutoksi, sek-butoksi, tert-butoksi, pentyylioksi, heksyylioksi, heptyylioksi, oktyylioksi, nonyylioksi tai dekyylioksi.

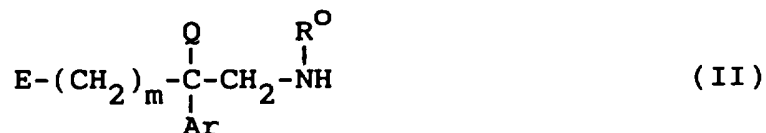
Ryhmä Z on edullisesti fenyylliryhmä; bentsyylliryhmä tai bentsoyyliryhmä.

Ryhmä Z on mieluiten mono- tai disubstituoitu halogeenilla, 2,4-dikloorifenyylliryhmän ollessa erityisen hyvä.

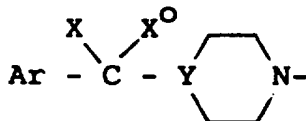
Radikaali Z voi myös esittää aromaattista bisyklistä ryhmää, kuten 1- tai 2-naftyyliä, joka voi sisältää mahdollisesti yhden tai useampia substituentteja.

Kaavan (I) mukaisia yhdisteitä valmistetaan keksinnön mukaisesti siten, että

a1) käsitellään vapaata amiinia, jonka kaava on:



jossa m, Ar' ja Q ovat samat kuin edellä; R^o esittää vetyä, metyyliiryhmää tai ryhmää (CH₂)_n-L^o, jossa n on sama kuin edellä ja L^o on vety tai N-suojaryhmällä suojattu aminoryhmä; ja E esittää hydroksiryhmää, O-suojattua ryhmää, kuten 2-tetrahydropyranyylioksia, tai ryhmää



jossa Ar, X ja Y ovat samoja kuin edellä ja X^o esittää edellä määritettyä ryhmää X', jossa hydroksiryhmä on suojattu O-suojaryhmällä;

joko hapon funktionaalisella johdannaisella, jonka kaava on:

15



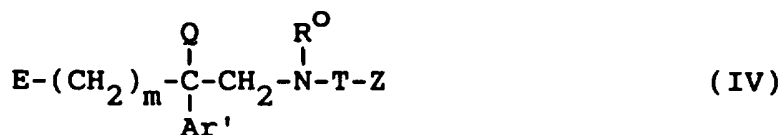
jossa Z on sama kuin edellä, kun valmistetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa T on -CO-,

20 tai iso(tio)syanaatilla, jonka kaava on:



jossa W ja Z ovat samoja kuin edellä, kun valmistetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa T on -C(W)-NH-, yhdisteen valmistamiseksi, jonka kaava on:

25



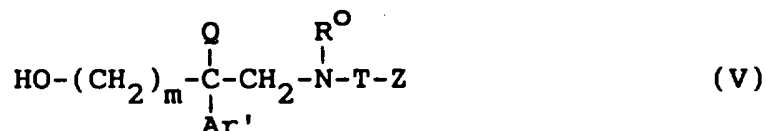
30

bl) minkä jälkeen, silloin kun E esittää tetrahydropyranyylioksia, poistetaan tetrahydropyranyyliryhmä lieväällä happohydrolyysillä, joka voidaan vaihtoehtoisesti

suorittaa vaiheessa a) kaavan (II) mukaiselle lähtöaineena käytetylle amiinille,

c1) käsitellään näin saatua N-substituoitua alkanoliamiinia, jonka kaava on:

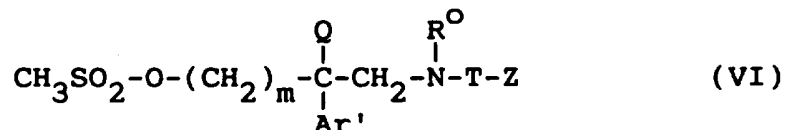
5



10 metaanisulfonyylikloridilla, ja

d1) saatetaan näin saatu mesylaatti, jonka kaava on:

15



reagoimaan sekundäärisen amiinin kanssa, jonka kaava on:

20



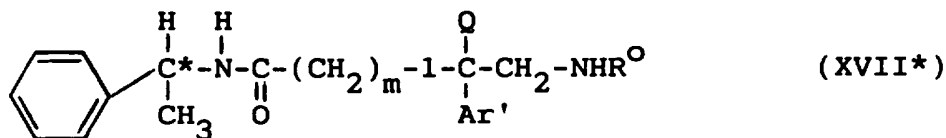
jossa Ar, Y, X ja X' ovat samat kuin edellä,

25

e1) poistetaan mahdolliset O-suojaryhmät ja N-suojaryhmät ja mahdollisesti muutetaan näin saatu yhdiste suolakseen orgaanisen tai epäorgaanisen hapon kanssa,

a2) käsitellään yhdistettä, jonka kaava on:

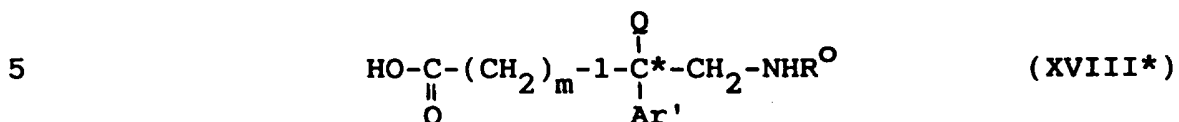
30



jossa

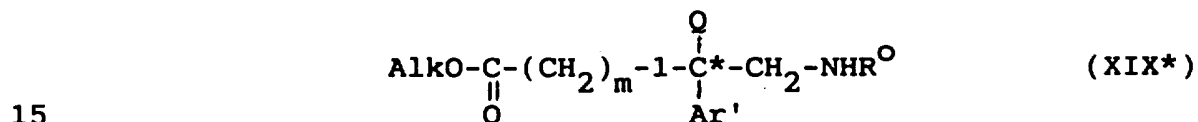
"*" tarkoittaa, että näin merkityillä hiiliatomilla on määrätty absoluuttinen (+) tai (-) konfiguraatio,

liuottimessa, happamissa olosuhteissa, aminohapon muodostamiseksi, jonka kaava on:



b2) yhdiste (XVIII*) esteröidään alkanolilla AlkOH, jossa Alk on 1 - 4 hiiliatomia sisältävä alkyyl, happamissa olosuhteissa,

c2) minkä jälkeen käsitellään saatua esterää, jonka kaava on:



jossa Alk on sama kuin edellä ja Q, Ar', R° ja m ovat samoja kuin edellä,

joko hapon funktionaalisella johdannaisella, jonka kaava on:

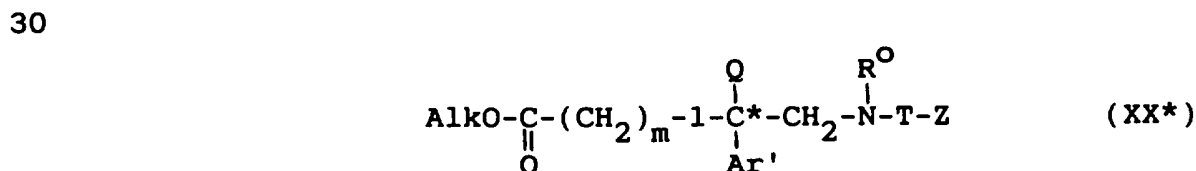


tai iso(tio)syanaatilla, jonka kaava on:



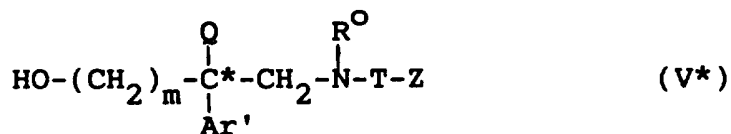
Z:n ja W:n ollessa samoja kuin edellä,

d2) näin valmistettu ester, jonka kaava on:



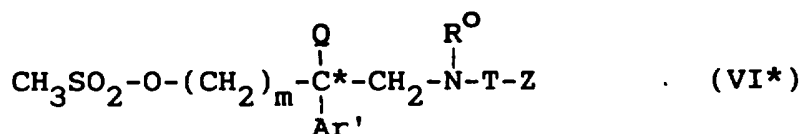
35 saatetaan reagoimaan pelkistimen kanssa ja

e2) muutetaan saatu alkoholi, jonka kaava on:



5

metaanisulfonaattiesterikseen, jonka kaava on:



10

f2) yhdistettä (VI*) käsitellään amiinilla, jonka kaava on:

15



20

jossa Ar, X, X' ja Y ovat samat kuin edellä, ja mahdollisesti poistetaan suojaryhmät, jolloin saadaan kaavan (I) mukainen yhdiste optisesti puhtaassa muodossa, joka mahdollisesti muutetaan joksikin suoloistaan.

25

Hapon (III) funktionaalisisena johdannaisena käytetään itse happoa, joka on sopivasti aktivoitu esimerkiksi sykloheksyylikarbodiimidillä tai bentsotriatsolyyli-N-oksitrisdimetyyliamino fosfoniumheksafluorifosfaatilla (BOP), tai jotakin sen funktionaalista johdannaista, joka reagoi amiinien kanssa, esimerkiksi anhydridiä, seka-anhydridiä, kloridia tai aktivoitua esteriä. Kun Z on ryhmä OM, kyseinen happo on karboksyylihappo ja funktionaalisisena johdannaisena käytetään monokloridia, nimittäin kloroformiaattia Cl-CO-OM.

30

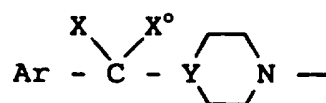
Kaavan (II) mukaisen yhdisteen ryhmässä R^o mahdollisesti olevat typpisuojarühmät ovat asiantuntijan hyvin tuntemia klassisia typpisuojarühmiä ja mieluiten sellai-

sia, jotka voidaan poistaa happohydrolyysillä, kuten tri-
tyyli- tai metoksitriityyliryhmä.

Ryhmässä X° mahdollisesti olevat hapen suojaryhmät
ovat myös asiantuntijan hyvin tuntemia klassisia hapen
5 suojaryhmiä ja mieluiten sellaisia, jotka voidaan poistaa
miedolla happohydrolyysillä, kuten 2-tetrahydropyranyy-
li-, t-butyylidimetyylisilyyli- ja metoksimetyyliryhmät.

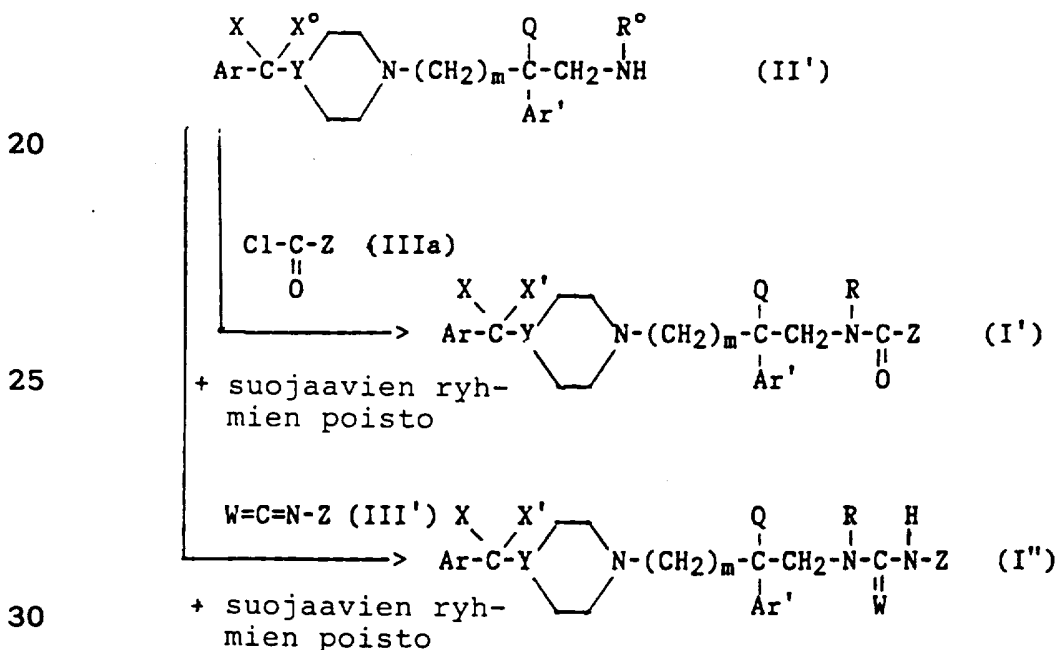
Kun lähtöaineena käytetään kaavan (II) mukaista
yhdistettä, jossa E esittää ryhmää

10



tämän keksinnön menetelmä voidaan esittää ja sitä voidaan
15 kuvata yksityiskohtaisesti alla olevalla kaaviolla 1:

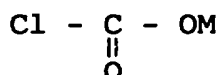
KAAVIO 1



Alla olevassa kaavassa (IIIa) happokloridia pide-
tään hapen (III) reaktiivisena funktionaalisena johdannai-
sena. Happokloridia käytetään, kun halutaan valmistaa yh-
35 distettä (I'), jossa Z on OM. Reaktio happokloridin kanssa

suoritetaan inertissä liuottimessa, kuten dikloorimetaanissa tai bentseenissä emäksen, kuten trietyyliamiinin läsnäollessa huoneen lämpötilassa.

- 5 Erikoistapauksessa, jossa $Z = OM$, yhdisteen (II') reaktio kloroformiaatin kanssa, jonka kaava on:



- 10 suoritetaan tavanomaisilla menetelmillä.

- Kun Z on muu kuin OM , voidaan käyttää muuta funktionaalista johdannaista tai käyttämällä lähtöaineena vapaata happoa (III) ja suorittamalla (II'):n kytkentä BOP:hen (bentsotriatsolyyli-N-oksitrisdimetyyliaminofosfoniumheksafluorifosfaatti), sitten lisäämällä happoa (III) orgaanisen emäksen, kuten trietyyliamiinin läsnäollessa liuottimessa, kuten dikloorimetaanissa tai dimetyyliformamidissa huoneen lämpötilassa, saadut yhdisteet (I') eristetään ja puhdistetaan tavanomaisilla menetelmillä, kuten esimerkiksi kromatografialla tai kiteyttämällä.

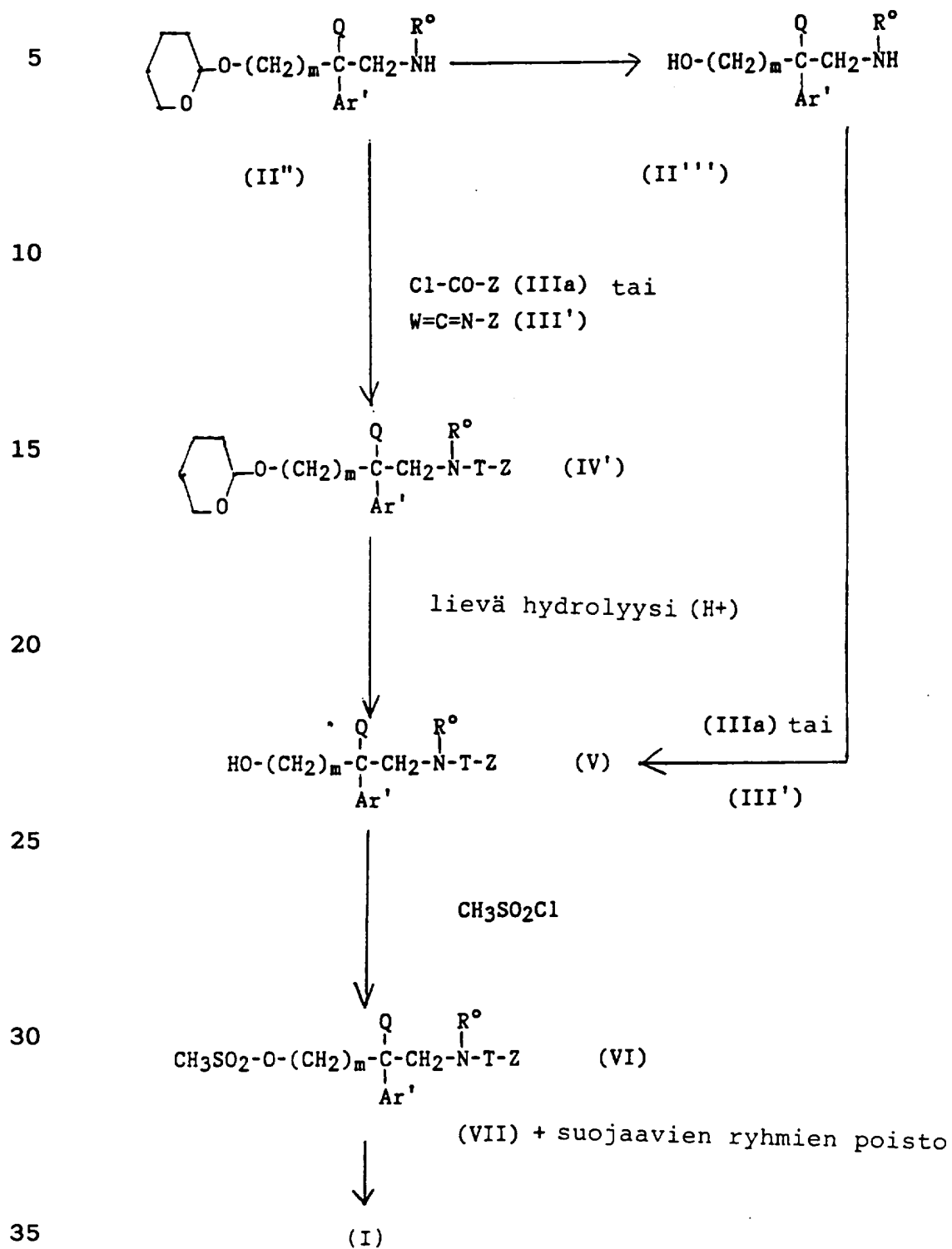
- 20 Voidaan myös saattaa yhdiste (II') reagoimaan isotio)syanaatiti $W=C=N-Z$ (III') kanssa inertissä vedettömässä liuottimessa, kuten esimerkiksi bentseenissä yön yli huoneen lämpötilassa, sitten reaktioseosta käsitellään tavanomaisin menetelmin, jolloin saadaan yhdisteitä (I").

Kun lähtöaineena käytetään kaavan (II) mukaista yhdistettä, jossa E esittää tetrahydropyranyylioksiyhä, tämän keksinnön mukainen menetelmä voidaan esittää ja sitä voidaan kuvata kaaviolla 2.

- 30 Yhdisteen (II") reaktiot reagenssien (IIIa) ja (III') kanssa suoritetaan kuten edellä olevassa kaaviossa 1, happokloridi (IIIa) voidaan korvata toisella funktionaalisella johdannaisella tai vapaalla hapolla, joka on aktivoitu esimerkiksi BOP:llä.

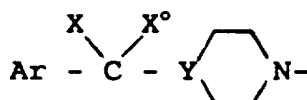
Näin saadusta välituotteesta (IV') poistetaan suojaryhmät happohydrolyysillä, jolloin saadaan vapaata hydroksyloitua johdannaista (V). Tetrahydropyranyylioksi-
5 ryhmän suojaryhmän poisto hydrolyysillä voidaan suorittaa suoraan yhdisteestä (II''). Näin saadaan hydroksyloitua yhdistettä (II'''), joka saatetaan reagoimaan reagenssien (IIIa) tai (III') kanssa kuten alla olevassa kaaviossa 2 kuvataan yhdisteen (V) valmistamiseksi. Sitten valmistetaan mesylaatti (VI) substituomaan se kaavan (VII) mukai-
10 sella sekundäärisellä amiinilla, jolloin saadaan lopuksi mahdollisen suojaryhmien poiston jälkeen amiinista L° keksinnön mukaisia yhdisteitä (I).

Kaavio 2



Kun kaavan (II) mukaisen yhdisteen ja yhdisteen (III) (funktionaalisena johdannaisena) tai yhdisteen (III') välisen reaktion lopuksi saadulla yhdisteellä on kaava IV, jossa E esittää ryhmää

5



jossa Ar, X, X° ja Y ovat samoja kuin edellä, yhdiste voi esittää joko lopputuotetta tai O-suojattua hydroksiryhmää (X°:ssa) tai suojattua aminoryhmää (L°) tai molempia. Viimeksimainitussa tapauksessa on suositeltavaa käyttää lähtöaineessa (II) O:ta suojaavia ja N:ää suojaavia ryhmiä, jotka voidaan hydrolysoida yhtäikaa.

Suojaavien ryhmien poisto suoritetaan tunnetuilla menetelmillä; etenkin jos O:ta suojaavina ryhminä käytetään tetrahydropyranyyliryhmää, hydrolyysi voidaan suorittaa lievissä olosuhteissa laimealla p-tolueenisulfonihapolla. Jos yhdisteen (IV) molekyyli sisältää yhtäikaa tetrahydropyranyylioksi- ja trityyliaminoryhmän, ensiksi mainitun hydrolyysi voidaan siten suorittaa N:ää suojaavaa ryhmää silmällä pitäen, niin että muurahaishappo vapauttaa yhtäikaa molemmat suojaavat ryhmät.

Näin saadut kaavan (I) mukaiset yhdisteet eristetään vapaana emäksenä tai suolana klassisilla menetelmillä.

Kun kaavan (I) mukainen yhdiste on valmistettu vapaana emäksenä, suolan muodostaminen suoritetaan käsittelemällä valitulla hapolla orgaanisessa liuottimessa. Käsittelemällä vapaata emästä, joka on liuotettu esimerkiksi alkoholiin, kuten isopropanoliin, valitun hapon liuoksella samassa liuottimessa, saadaan vastaava suola, joka eristetään klassisilla tekniikoilla. Siten valmistetaan esimerkiksi hydrokloridia, hydrobromidia, sulfaattia, vetysulfaattia, divetysulfaattia, metaanisulfonaattia, metyy-

lisulfaattia, oksalaattia, malaattia, fumaraattia, 2-naf-taleenisulfonaattia.

Reaktion lopussa kaavan (I) mukaiset yhdisteet voi-
daan eristää suoloinaan, esimerkiksi hydrokloridina tai
5 oksalaattina; tässä tapauksessa, jos on tarpeen, vapaata
emästä voidaan valmistaa neutraloimalla mainittu suola
epäorgaanisella tai orgaanisella emäksellä, kuten natrium-
hydroksidilla tai trietyyliamiinilla tai alkaalimetalli-
karbonaatilla tai -bikarbonaatilla, kuten natrium- tai
10 kaliumkarbonaatilla tai -bikarbonaatilla.

Hajottamalla raseemiset seokset (I) voidaan eris-
tää enantiomeerit, jotka ovat osa keksintöä.

Voidaan myös suorittaa kaavan (II) mukaisten yhdis-
teiden raseemisten seosten toisiintuminen, etenkin kaavan
15 (II') ja (II'') mukaisille yhdisteille tai niiden prekur-
soreille, kaavan (I) mukaisten yhdisteiden enantiomeerien
valmistamiseksi.

Kaavan (II) mukaisia lähtöyhdisteitä valmistetaan
käyttämällä lähtöaineina nitriilejä, joiden kaava on:

20



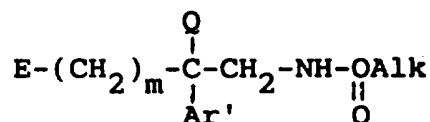
25 jossa m, E, Q ja Ar' ovat samoja kuin edellä, pelkistämäl-
lä ja mahdollisesti alkyloimalla saatu amiini.

Kaavan (II) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi,
joissa R° on vety, kaavan (VIII) mukaiset lähtönitriilit
hydrataan alkanolissa, kuten etanolissa katalysaattorin,
30 kuten esimerkiksi Raneyn nikkelin läsnäollessa, ja vapaa
primäärinen amiini voidaan eristää klassisilla menetelmil-
lä.

Kun halutaan valmistaa kaavan (II) mukaisia yhdis-
teitä, joissa R° on metyyli, käsitellään vapaata amiinia,
35 joka on valmistettu hydraamalla nitriili (VIII) kuten
edellä on kuvattu, kloroformiaatilla, esimerkiksi kaavan

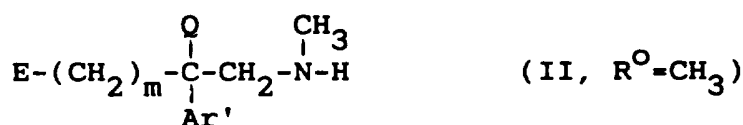
Cl-CO-OAlk mukaisella kloroformiaatilla, jossa Alk on C₁-C₄-alkyyli, mieluiten etyyli, jolloin saadaan karbamaatteja, joiden kaava on:

5



jotka sitten pelkistetään tunnetuilla tavoilla, kuten pelkistimen avulla, kuten esimerkiksi metallihydridillä, kuten natrium- ja alumiinihydridillä, litium- ja alumiinihydridillä tai borohydridillä, kuten boraanin dimetyylisulfidilla. Pelkistys suoritetaan liuotuksessa, kuten eetterissä tai tolueenissa lämpötilassa, joka on huoneen lämpötilan ja 60 °C:n välillä. Näin saatu metyyliamiini, jonka kaava on:

20



eristetään tavanomaisilla menetelmillä.

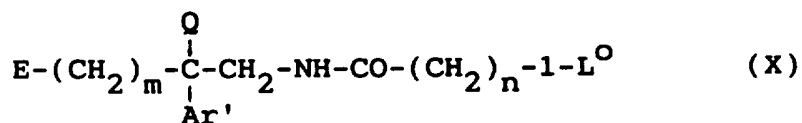
Kaavan (II) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, jossa R^o on -(CH₂)_n-L^o, jossa L^o on sama kuin edellä, vapaata amiinia, joka on valmistettu hydraamalla kaavan (VIII) mukainen nitrili edellä kuvatulla tavalla, käsitellään hapon reaktiivisella funktionaalisella johdannaisella, jonka kaava on:

30



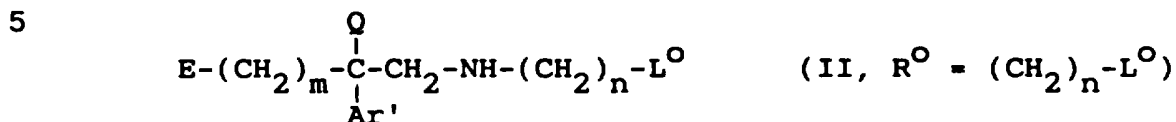
jolloin saadaan amidia, jonka kaava on:

35

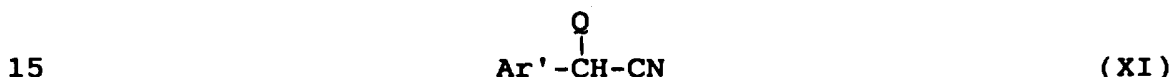


jossa m, n, E, Ar', Q ja L^o ovat samoja kuin edellä.

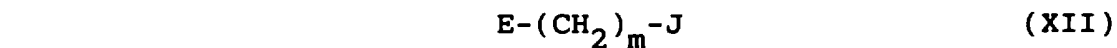
Amidista (X) saadaan pelkistämällä samoissa olosuhteissa kuin edellä on esitetty nitrilille (VIII) haluttua yhdistettä, jonka kaava on:



10 Kaavan (VIII) mukaisia nitrileitä valmistetaan käyttämällä lähtöaineina tunnettuja nitrilejä, jotka ovat kaupallisia tai jotka on valmistettu tunnetuilla menetelmillä ja joiden kaava on:

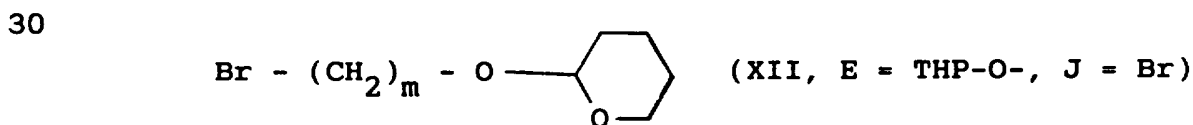


joista alkyloimalla yhdisteellä, jonka kaava on:



jossa m ja E ovat samoja kuin edellä ja J on halogeeniatomi, esimerkiksi bromi, tai hydroksiryhmä, saadaan haluttuja kaavan (VIII) mukaisia yhdisteitä.

25 Kaavan (VIII) mukaisten nitrilien synteesi, jossa E on tetrahydropyranyylioksiryhmä, suoritetaan käyttämällä tetrahydropyranyylioksidannasta (THP-O-), joka on valmistettu kaavan $\text{Br}-(\text{CH}_2)_m-\text{OH}$ mukaisen alkanolin, jossa m on sama kuin edellä, ja dihydropyranin välisellä reaktiolla, jolloin saadaan yhdiste

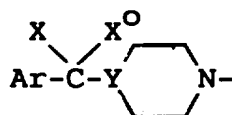


35 joka sitten lisätään alkaalimetallihydridin läsnäollessa asetonitrilijohdannaiseen (XI), jolloin saadaan välituote,

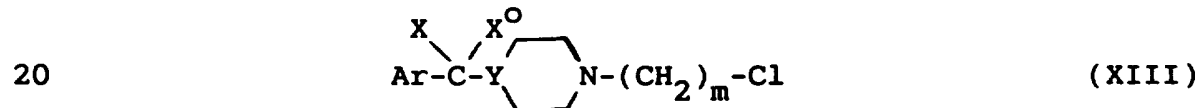


- 5 joka vastaa kaavan (VIII) mukaista yhdistettä, jotka ovat edellä olleessa kaaviossa 1 olevien yhdisteiden (II') välituoteprekursoreita, jossa Q on vety, joka sitten voidaan alkyloida.

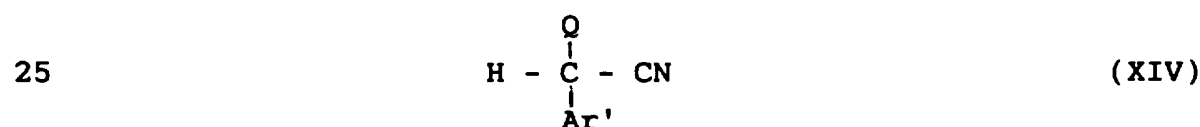
10 Kaavan (VIII) mukaisten nitriliinien synteesi, jossa E esittää ryhmää



- 15 jossa Ar', X, X^o ja Y ovat samat kuin edellä, suoritetaan tunnetuilla menetelmillä lisäämällä kloorattuihin johdannaisiin, joiden kaava on:

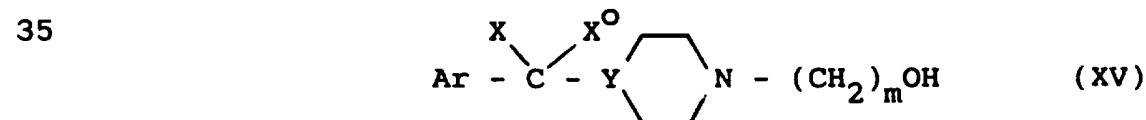


nitriilijohdannaista, jonka kaava on:



natriumamidin läsnäollessa liuottimessa, kuten tolueenis-
sa, 30 - 80 °C:n lämpötilassa.

- 30 Kloorattua johdannaista (XIII) valmistetaan saat-
tamalla klooraava reagenssi, kuten esimerkiksi tionyyli-
kloridi, reagoimaan hydroksyloidun johdannaisen kanssa,
jonka kaava on:



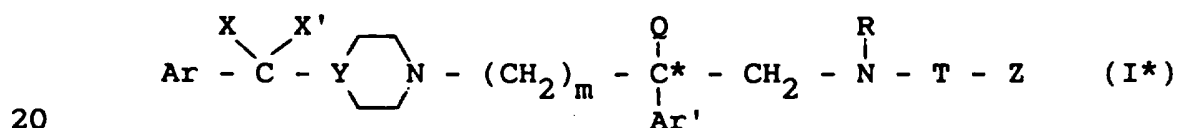
joka taas on valmistettu amiinista, jonka kaava on:



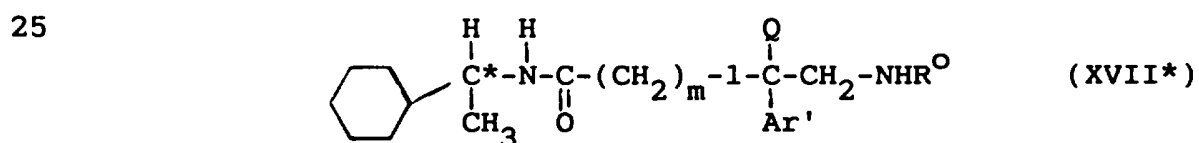
5 joka saatetaan reagoimaan, jos $m=2$, etyleenioksidin kanssa ja jos $m=3$, 3-halogeenipropanolin kanssa.

Amiinit (II) ovat uusia yhdisteitä, jotka ovat rat-
kaisevia välituotteita valmistettaessa edellä mainittuja
kaavan (I) mukaisia yhdisteitä. Lisäksi on yllättävästi
10 havaittu, että kaavan (II') mukaisilla amiineilla on, ku-
ten kaavan (I) mukaisilla yhdisteillä, vaikkakin astetta
pienempi, hyvä antagonistivaikutus neurokiniinireseptorei-
hin. Näiden yhdisteiden vaikutus ulottuu johdannaisiin,
joista on poistettu suojaavat ryhmät aiemmin mainituilla
15 klassisilla menetelmillä ($\text{X}^{\text{O}}=\text{X}'$ ja $\text{R}^{\text{O}}=\text{R}'$).

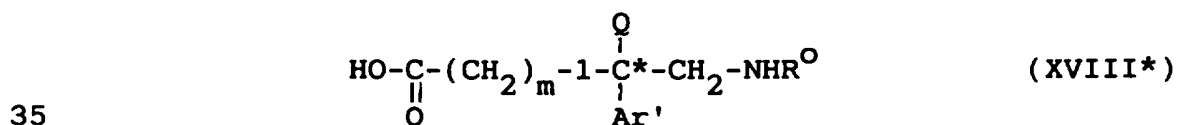
Optisesti puhtaita kaavan (I) mukaisia yhdisteitä



voidaan valmistaa siten, että käsitellään yhdistettä, jon-
ka kaava on:

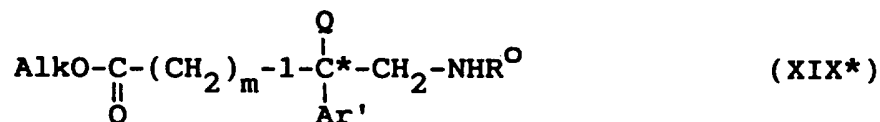


liuottimessa, kuten esimerkiksi dioksaanissa, happamassa
30 ympäristössä, esimerkiksi kloorivetyhapon läsnäollessa,
jolloin saadaan aminohappo, jonka kaava on:



joka on esteröity alkanolilla AlkOH, jossa Alk on 1 - 4 hiiliatomia sisältävä alkyyli, happamassa ympäristössä, sitten käsitellään vastaavaa esterä, jonka kaava on:

5



jossa Alk, Q, Ar', R^o ovat samoja kuin edellä,
10 joko hapon funktionaalisella johdannaisella, jonka kaava on:

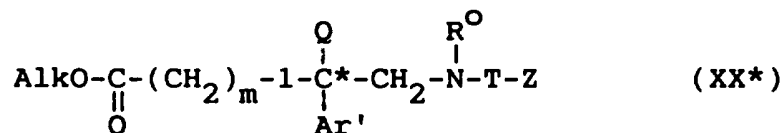


15 tai iso(tio)syanaatilla, jonka kaava on:



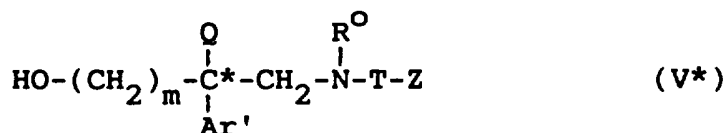
Z:n ja W:n ollessa samoja kuin edellä,
20 samoissa valmistusolosuhteissa kuin valmistettaessa edellä olleita johdannaisia (IV), jolloin saadaan esterä, jonka kaava on:

25



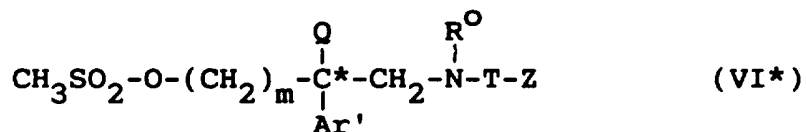
joka sitten pelkistetään vastaavaksi alkoholiksi, jonka kaava on:

30



Alkoholi (V*) muutetaan metaanisulfonaattijohdannaiseksi, jonka kaava on:

35



5

samoissa koeolosuhteissa kuin valmistettaessa edellä olleita johdannaisia (VI).

Substituoimalla mesylaatti (VI*) amiinilla, jonka kaava on:

10



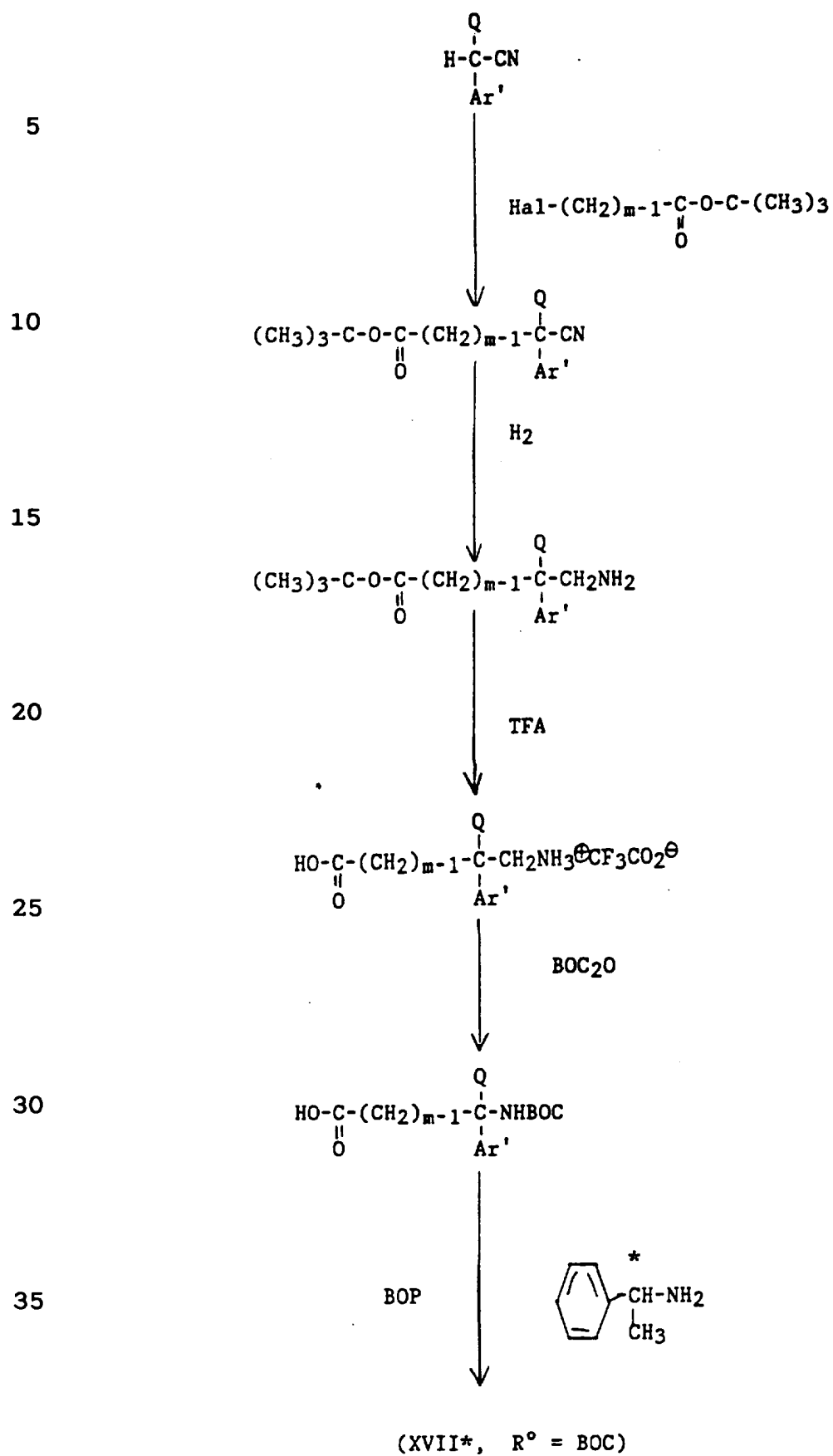
15

yhdisteen (I) valmistamiseksi käytetyissä olosuhteissa, voidaan valmistaa johdannaisia (I*) mahdollisen suojaavien ryhmien poiston jälkeen, jotka sitten mahdollisesti muutetaan joksikin suoloistaan klassisilla suolanmuodostamismenetelmillä.

20

Kaavan (XVII*) mukaiset yhdisteet ovat tunnettuja ja niitä voidaan valmistaa helposti G. Helmchenin ja työtovereiden kuvaamalla menetelmällä, Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1979, 1, 18, 65; seuraavan kaavion mukaisesti:

Kaavio 3



Näin saadut kaavan (I*) mukaiset yhdisteet eristetään vapaana emäksenä tai suolana perinteisillä tekniikoilla.

5 Kun kaavan (I*) mukainen yhdiste on valmistettu vapaana emäksenä, suolan muodostus suoritetaan käsittelemällä valitulla hapolla orgaanisessa liuottimessa. Käsittelemällä vapaata emästä, joka on liuotettu esimerkiksi alkoholiin, kuten isopropanoliin, valitun hapon liuoksella samassa liuottimessa, saadaan vastaava suola, joka eristetään perinteisillä tekniikoilla. Näin valmistetaan esimerkiksi hydrokloridia, hydrobromidia, sulfaattia, vetysulfaattia, divetyysulfaattia, metaanisulfonaattia, metyyliisulfaattia, oksalaattia, malaattia, fumaraattia, 2-naftaleenisulfonaattia.

15 Reaktion lopuksi kaavan (I*) mukaiset yhdisteet voidaan eristää suoloinaan, esimerkiksi hydrokloridina tai oksalaattina; tässä tapauksessa, jos on tarpeen, vapaata emästä voidaan valmistaa neutraloimalla mainittu suola epäorgaanisella tai orgaanisella emäksellä.

20 Keksinnön mukaisilla yhdisteillä on tehty biokeemiallisia ja farmakologisia kokeita.

Yhdisteillä (I) ja (I*) ja niiden suoloilla on osoittautunut olevan antagonistisia ominaisuuksia substanssi P:n sitoutumiselle kokeissa, jotka on suoritettu rotan aivokuoren membraaneilla ja IM9 lymfoblastisoluilla M.A. Cascierin et al. mukaisesti, J. Biol. Chem., 1983, 258, 5158-5164 ja D.D. Payan ja työtovereiden mukaisesti, J. Immunol., 1984, 133, 3260 - 3265.

30 Samat yhdisteet ja niiden suolat ovat osoittaneet antagonistisia ominaisuuksia NKA:han sitoutumisessa rotan duodenumin membraaneilla suoritetuissa kokeissa L. Bergstömin et al. mukaisesti, Mol. Pharmacol, 1987, 32, 764 - 771.

35 On määritetty myös yhdisteiden estovaikutus neurokiniini-B:n sitoutumiseen reseptoreihinsa rotan aivokuoren

membraaneissa käyttäen 125 -I-leimattua eledoisiniä ligandina, M.A. Cascieri et al., J. Biol. Chem. 1985, 260, 1401.

Näiden kolmen kokeen perusteella on havaittu, että yhdisteillä (I) ja (I*) on affiniteettia neurokiniinireseptoreihin, pääasiassa substanssi P -reseptoreihin ja vähemmässä määrin neurokiniini A -reseptoreihin.

Samat yhdisteet ja niiden suolat ovat osoittaneet antagonistisia ominaisuuksia NK_1 -, NK_2 -, NK_3 -reseptorien spesifisten agonistien suhteen kokeissa, jotka on suoritettu erilaisilla eristetyillä elimillä, D. Regolin et al. mukaisesti, Trends Pharmacol. Sci., 1988, 9, 290 - 295.

Samat yhdisteet ja niiden suolat ovat osoittaneet kokonaisantagonistisia ominaisuuksia $NK_1:n$, $NK_2:n$, $NK_3:n$ suhteen kokeissa, jotka on suoritettu erilaisilla eristetyillä elimillä, D. Regolin et al. mukaisesti, Trends Pharmacol. Sci., 1988, 9, 290 - 295, ja Pharmacology, 1989, 38, 1 - 15.

Taulukossa A on esitetty kokeissa käytetyt eristetyt elimet, agonisti ja odotettavissa oleva vastetyyppi. Taulukon B tulokset osoittavat, että kaavan (I) mukaiset yhdisteet ovat neurokiniiniantagonisteja, pääasiassa NK_1 -reseptoreiden suhteen, jotka sitovat ensisijaisesti substanssi P:tä.

Taulukko A

5	Valmiste	Kaniinin keuhko- valtimo, joka sisältää endotheliumin	Kaniinin keuhko- valtimo ilman endotheliumia
	Reseptori	NK ₁	NK ₂
10	Agonisti	[Sar ⁹ ,Met(O ₂) ¹¹]-SP	[Nle ¹⁰]-NKA (4-10)
	Vaste	relaksaatio	supistus
15	pD ₂ *	9,78±0,06	8,10±0,05

* pD₂ : agonistikonsentraation logoritmin käänteisarvo antaa 50 % maksimivasteesta.

20

Taulukko B

25	Esimerkki no	pA ₂	
		NK ₁ -reseptori	NK ₂ -reseptori
		Kaniinin keuhko- valtimo, joka sisältää endotheliumin	Kaniinin keuhko- valtimo ilman endotheliumia
30	64	6,26	5,90
	1	7,32	5,99
	20	6,24	6,10
	15	6,84	6,24
35	3	6,71	5,91
	75	7,92	6,80
	151(-)	8,70	-

Samat yhdisteet ja niiden suolat ovat osoittaneet antagonistisia ominaisuuksia rotalle substanssi P:llä aiheutetun liikaliikkuvuuden suhteen farmakologisissa kokeissa, jotka on suoritettu Elliotin et al. mukaisesti, 5 Brain Res., 1986, 381, 68 - 76.

Antagonistiset vaikutukset syljen eritykseen, joka on aiheutettu rotalle substanssi P:llä tai spesifisellä NK₁-agonistilla ([Sar⁹, Met-(O₂)¹¹]SP), on osoitettu farmakologisilla kokeilla, jotka on suoritettu Y. Takedan ja 10 J.E. Krausen mukaisesti, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1989, 86, 392 - 396.

Analgeettiset ominaisuudet on osoitettu farmakologisilla kokeilla, jotka on suoritettu artriittisella rotalla V. Kayserin ja työtovereiden mukaisesti; Proceedings 15 of the Vth World Congress on Pain, Dummer R., Gebgart G.F. ja Bond M.R. ed., Elsevier Biomedical Division, 1988, 72 - 79.

Tämän keksinnön yhdisteet ovat heikosti toksisia; etenkin niiden akuutti toksisuus sopii niiden käyttöön 20 lääkkeenä. Sellaiseen käyttöön annetaan nisäkkäille vaikuttava määrä kaavan (I) tai (I*) mukaista yhdistettä tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa.

Tämän keksinnön mukaisia yhdisteitä annetaan yleensä kerta-annoksina. Mainitut kerta-annokset on mieluiten 25 muotoiltu farmaseuttisiksi valmisteiksi, joissa vaikuttava aine on sekoitettu farmaseuttiseen täyteaineeseen.

Edellä olevia kaavojen (I) tai (I*) mukaisia yhdisteitä ja niiden suoloja voidaan käyttää päivittäisinä annoksina 0,01 - 100 mg kiloa kohti hoidettavan nisäkkään 30 ruuminpainoa, mieluiten 0,1 - 50 mg/kg annoksina päivässä. Ihmisellä annos voi vaihdella mieluiten 0,5 - 4 000 mg päivässä, erityisesti 2,5 - 1 000 mg hoidettavan iän ja hoitotavan mukaisesti: ehkäisevä vai parantava.

Tämän keksinnön mukaisia farmaseuttisia valmisteita oraaliseen, kielen alta, subkutaaniseen, lihaksensisäiseen, laskimonsisäiseen, ihon läpi, paikallisesti tai rektaalisesti tapahtuvassa annostuksessa vaikuttavat aineet voidaan antaa eläimille ja ihmisille yksittäisinä annoksina sekoitettuina klassisiin farmaseuttisiin kantajiin. Yksittäisannostukseen sopivat muodot tarkoittavat oraaliseen annostukseen valmistettuja tabletteja, gelatiinikapseleita, jauheita, rakeita ja oraalisia liuoksia tai suspensioita, kielen alta tai suusta imeytyviä annosmuotoja, subkutaanisia, lihaksensisäisiä, suonensisäisiä annostusmuotoja, nenän tai silmien kautta annosteltavia muotoja ja rektaaliseen annostukseen tarkoitettuja muotoja.

Kun valmistetaan kiinteä valmiste tabletteina, vaikuttava aine sekoitetaan farmaseuttiseen kantajaan, kuten gelatiiniin, tärkkelykseen, laktoosiin, magnesiumstearaattiin, talkkiin, arabikumiin tai vastaavaan. Tabletit voidaan päällystää sakkaroosilla tai muulla sopivalla aineella tai sitä käsitellään vielä niin, että sen vaikutus pitenee tai hidastuu ja että niistä vapautuu jatkuvasti tietty määrä vaikuttavaa ainetta.

Gelatiinikapselivalmisteita saadaan sekoittamalla vaikuttava aine laimentimeen ja kaatamalla saatu seos pehmeisiin tai koviin gelatiinikapseleihin.

Siirappina tai lääkesiirappina oleva valmiste voi sisältää vaikuttavaa ainetta yhdessä makeutusaineen kanssa, joka on mieluiten kaloriton, metyyli- tai propyyliparabeenin kanssa antiseptisena aineena sekä yhdessä sopivan makua tai väriä antavan aineen kanssa.

Veteen dispergoitavat jauheet tai rakeet voivat sisältää vaikuttavaa ainetta dispersantteihin tai vaahdotajiin sekoitettuna tai aineisiin, joilla saadaan aikaan

suspensioita, kuten polyvinyylipyrrolidoniin sekä makeutusaineisiin tai maun korjaajiin sekoitettuna.

Rektaaliseen annostukseen käytetään suppositoreja, jotka on valmistettu sideaineista, jotka sulavat peräsuolen lämpötilassa, esimerkiksi kaakaovoista tai polyetyleeniglykoleista.

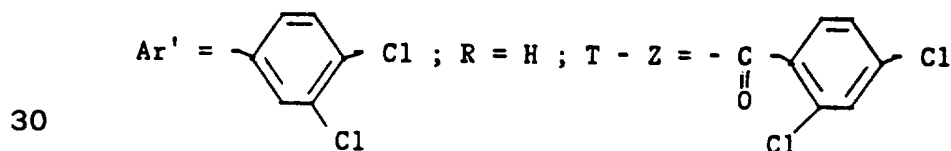
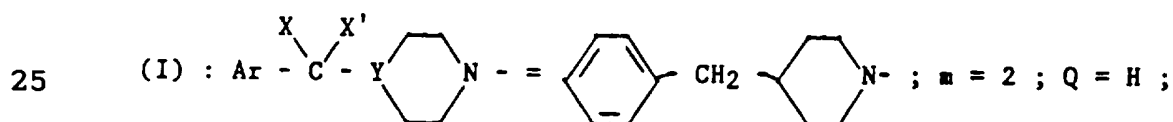
Parenteraaliseen, nenään tai silmiin tarkoitettuun annosteluun käytetään vesiliuoksia, isotonisia suolaliuoksia tai steriileitä ja injektoitavia liuoksia, jotka sisältävät farmaseuttisesti sopivia dispersantteja ja/tai vaahdottajia, esimerkiksi propyleeniglykolia tai butyleeniglykolia.

Vaikuttava aine voidaan myös valmistaa mikrokapseleiksi, mahdollisesti yhden tai useamman kantajan tai lisäaineen kanssa.

Seuraavat esimerkit valaisevat keksintöä sitä mitenkään rajoittamatta.

Esimerkki 1

N-[4-(4-bentsyyli-1-piperidinyyli)-2-(3,4-dikloorifenyyli)butyyli]-2,4-diklooribentsamidi, hydrokloridi SR 45672 A



A) 1-amino-4-(4-bentsyyli-1-piperidinyyli)-2-(3,4-dikloorifenyyli)butaanin dihydrokloridi.

14,5 g 4-(4-bentsyyli-1-piperidinyyli)-2-(3,4-dikloorifenyyli)butyronitriilin hydrokloridia liuotetaan
5 400 ml:aan 95 % etanolia. Seokseen lisätään liuos, jossa
on 20 ml väkevää ammoniakkia 40 ml:ssa vettä ja Raneyn
nikkeliä (10 paino % amiinin määrästä), joka pannaan
sitten vetyatmosfääriin voimakkaasti sekoittaen 4 tunnik-
10 si, jonka jälkeen on kulutettu 1,67 l vetyä. Katalysaatto-
rin suodattamisen jälkeen suodos konsentroidaan vakuumis-
sa, jäännös liuotetaan etyyliasetaattiin, pestään vedellä,
kuivataan ja konsentroidaan vakuumissa. Jäännös liuotetaan
kloorivetyhappoliuokseen metanolissa, suodatetaan ja ki-
teytetään uudelleen aseton/eetteriseoksesta: 3/7.

15 m = 10,2 g
Sp = 210 °C.

B) SR 45672 A

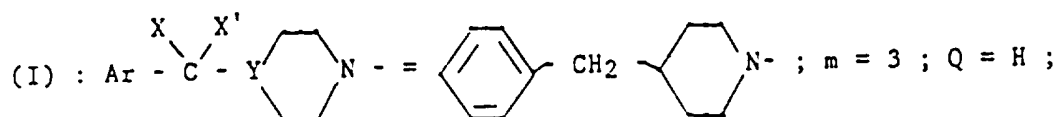
2,3 g edellä saatua yhdistettä ja 1 g 2,4-dikloori-
bentsoehappokloridia liuotetaan 100 ml:aan dikloorimetaa-
20 nia 0,03 g:n trietyyliamiinia läsnäollessa. Reaktioseosta
sekoitetaan 4 tuntia huoneen lämpötilassa, konsentroidaan
sitten vakuumissa, liuotetaan veteen, uutetaan eetterillä,
kuivataan MgSO₄:n päällä ja konsentroidaan vakuumissa.
Jäännös kromatografoidaan silikageelillä käyttäen eluant-
25 tina: dikloorimetaani/metanoli: 97/3. Puhtaiden fraktioi-
den konsentroinnilla saadaan jäännös, joka liuotetaan
kloorivetyhappoiseen eetteriin.

m = 1 g
Sp = 86 -87 °C.

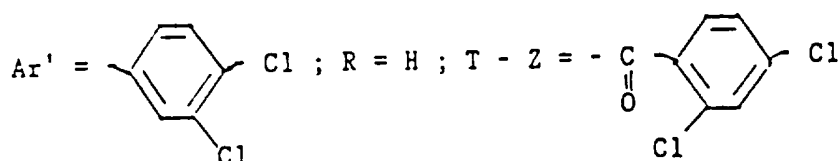
Esimerkki 2

N-[5-(4-bentsyyli-1-piperidinyyli)-2-(3,4-dikloorifenyyli)pentyyli]-2,4-diklooribentsamidin hydrokloridi.
SR-45083 A.

5



10



15

Tekemällä kuten esimerkissä 1, mutta käyttämällä lähtöaineena 5-(4-bentsyyli-1-piperidinyyli)-2-(3,4-dikloorifenyyli)pentyylinitriiliä, saadaan SR 45083 A:ta, joka on kiteytetty uudestaan dikloorimetaani, pentaani-seoksesta.

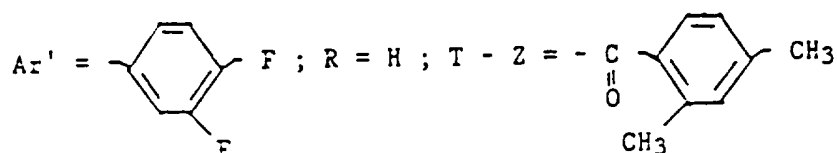
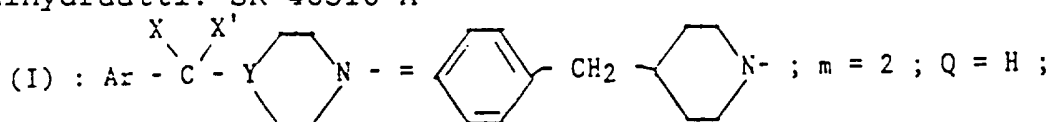
Sp = 98 - 100 °C.

Esimerkki 3

20

N-[4-(4-bentsyyli-1-piperidinyyli)-2-(3,4-difluorifenyyli)butyyli]-2,4-dimetyylibentsamidin hydrokloridin hemihydraatti. SR 46316 A

25



30

1,2 g BOP:tä lisätään liuokseen, jossa on 1 g 3-(4-bentsyyli-1-piperidinyyli)-2-(3,4-difluorifenyyli)butaania, 0,34 g 2,4-dimetyylibentsoehappoa ja 1 g trietyyliamiinia 50 ml:ssa dikloorimetaania. Reaktioseosta sekoi-tetaan tunnin ajan huoneen lämpötilassa ja konsentroidaan vakuumissa. Jäännös liuotetaan veteen, uutetaan eetteril-

35

lä, pestään vedellä, sitten natriumbikarbonaattiliuoksel-
la, kuivataan MgSO_4 :n päällä, konsentroidaan sitten vakuu-
missa. Jäännös liuotetaan metyleenikloridiin, josta val-
mistetaan hydrokloridi, joka suodatetaan ja pestään eet-
5 terillä.

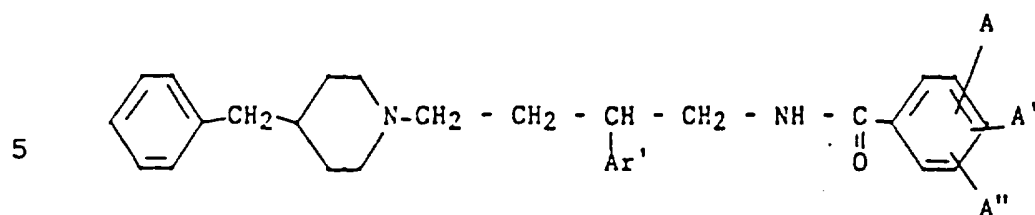
$$m = 0,4 \text{ g}$$

$$Sp = 99 - 103 \text{ } ^\circ\text{C}.$$

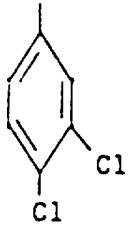
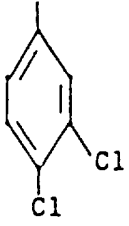
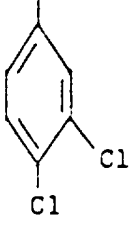
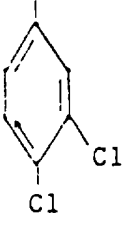
Taulukoissa 1 ja 2 kuvatut yhdisteet on valmistettu
esimerkkien 1, 2 tai 3 mukaisesti.

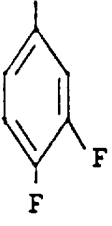
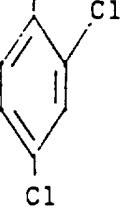
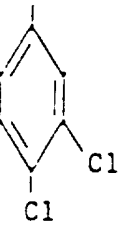
10 Alla olevassa kaavassa kaavan (I) ryhmä Z esittää
substituoimatonta, A:lla, A':lla, A'':lla mono-, di- tai
trisubstituoitua fenyyli-ryhmää.

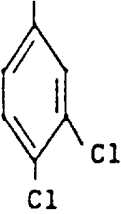
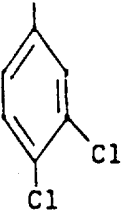
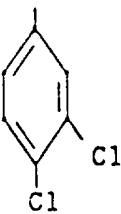
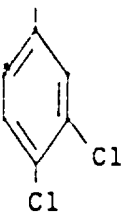
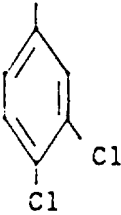
Taulukko 1

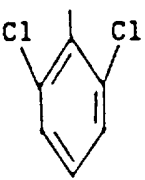
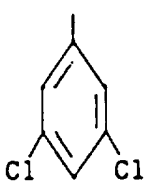
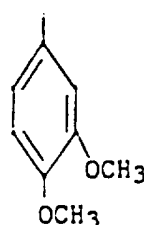
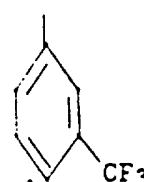
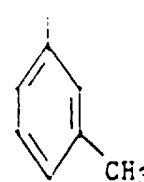


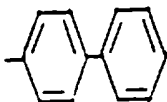
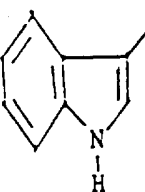
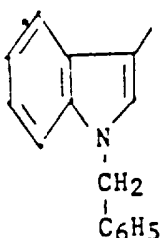
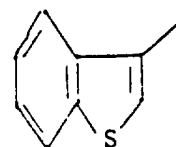
10	Yhdiste SR :	Ar' :	A :	A' :	A'' :	Sp. °C :	Uudelleenkitey- tysliuotin. Suola :
	Esim. nro :						
15	47807 A (4)		H	H	H	116	isoeetteri HCl
20	46679 A (5)		2-F	H	H	100 - 102	pentaani/eetteri HCl, 0,5 H ₂ O
25	46101 A (6)		2-F	4-F	H	81 - 84	CH ₂ Cl ₂ /eetteri HCl, 0,5 H ₂ O
30	46099 A (7)		2-F	4-F	H	78 - 80	CH ₂ Cl ₂ /eetteri HCl, 0,5 H ₂ O

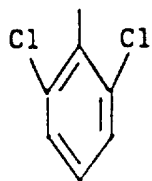
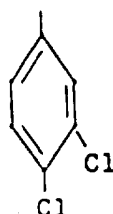
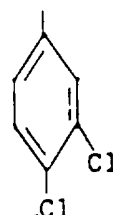
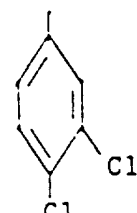
	:	:	:	:	:	:	:	:
	:	:	:	:	:	:	:	:
	:	45966 A		: 2-F	: 4-F	: H	: 83 - 86	:
	:	(8)		:	:	:	: isoeetteri	:
5	:	:		:	:	:	: HCl, 0,5 H ₂ O	:
	:	:		:	:	:	:	:
	:	:		:	:	:	:	:
	:	46032 A		: 2-Cl	: H	: H	: 186	:
10	:	(9)		:	:	:	: eetteri	:
	:	:		:	:	:	: HCl	:
	:	:		:	:	:	:	:
	:	:		:	:	:	:	:
	:	47704 A		: 3-Cl	: H	: H	: 158-160	:
15	:	(10)		:	:	:	: AcOEt	:
	:	:		:	:	:	: HCl	:
	:	:		:	:	:	:	:
	:	:		:	:	:	:	:
	:	46454 A		: 4-Cl	: H	: H	: 112 - 114	:
20	:	(11)		:	:	:	: CH ₂ Cl ₂ /eetteri	:
	:	:		:	:	:	: HCl, 0,5 H ₂ O	:
	:	:		:	:	:	:	:
	:	:		:	:	:	:	:
	:	47462 A		: 2-Cl	: 4-Cl	: H	: 95	:
25	:	(12)		:	:	:	: eetteri	:
	:	:		:	:	:	: HCl, 0,5 H ₂ O	:
	:	:		:	:	:	:	:
	:	:		:	:	:	:	:
	:	47801 A		: 2-Cl	: 4-Cl	: H	: 108	:
30	:	(13)		:	:	:	: eetteri	:
	:	:		:	:	:	: HCl, 0,5 H ₂ O	:

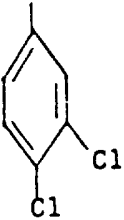
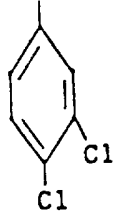
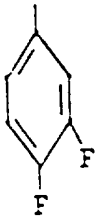
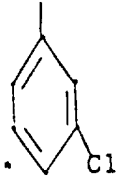
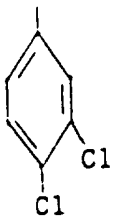
	:	:	:	:	:	:	:
5	:	:		:	:	:	:
	:	46100 A	:	2-Cl	4-Cl	H	95 - 97
	:	(14)	:	:	:	:	CH ₂ Cl ₂ /eetteri
	:	:	:	:	:	:	HCl, 0,5 H ₂ O
	:	:	:	:	:	:	:
10	:	:		:	:	:	:
	:	46238 A	:	2-Cl	4-Cl	H	96 - 101
	:	(15)	:	:	:	:	isoeetteri
	:	:	:	:	:	:	HCl, 0,5 H ₂ O
	:	:	:	:	:	:	:
15	:	:		:	:	:	:
	:	45910 A	:	2-Cl	4-Cl	H	83 - 85
	:	(16)	:	:	:	:	CH ₂ Cl ₂ /eetteri
	:	:	:	:	:	:	HCl
	:	:	:	:	:	:	:
20	:	:		:	:	:	:
	:	46152 A	:	2-Cl	4-Cl	H	94
	:	(17)	:	:	:	:	pentaani/eetteri:
	:	:	:	:	:	:	HCl, 0,5 H ₂ O
	:	:	:	:	:	:	:
25	:	:		:	:	:	:
	:	46011 A	:	2-Cl	4-Cl	H	107 - 110
	:	(18)	:	:	:	:	eetteri
	:	:	:	:	:	:	HCl
	:	:	:	:	:	:	:
30	:	:		:	:	:	:
	:	45672 B	:	2-Cl	4-Cl	H	88 - 90
	:	(19a)	:	:	:	:	pentaanimetaani-
	:	:	:	:	:	:	sulfonaattihyd-
	:	:	:	:	:	:	raatti
	:	:	:	:	:	:	:

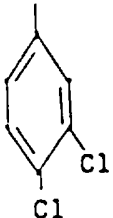
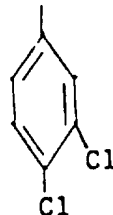
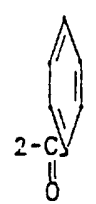
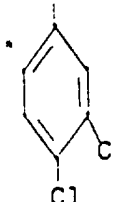
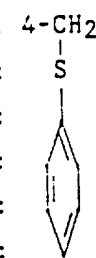
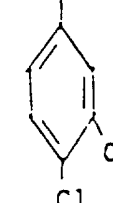
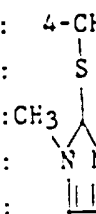
	:	:	:	:	:	:	:	:
5	:	45672 C		: 2-Cl	: 4-Cl	: H	: 70 - 72	:
	:	(19b)		:	:	:	: pentaani	:
	:			:	:	:	: glykolaatti	:
	:			:	:	:	:	:
10	:	45672 D		: 2-Cl	: 4-Cl	: H	: 144 - 146	:
	:	(19c)		:	:	:	: pentaani	:
	:			:	:	:	: glukonaatti	:
	:			:	:	:	:	:
15	:	45672 E		: 2-Cl	: 4-Cl	: H	: 103 - 105	:
	:	(19d)		:	:	:	: pentaani	:
	:			:	:	:	: sitraatti	:
	:			:	:	:	: hemihydraatti	:
20	:			:	:	:	:	:
	:	45672 F		: 2-Cl	: 4-Cl	: H	: 86 - 90	:
	:	(19e)		:	:	:	: pentaani	:
	:			:	:	:	: isetionaatti	:
25	:			:	:	:	: hemihydraatti	:
	:			:	:	:	:	:
	:	45672 H		: 2-Cl	: 4-Cl	: H	: 136-138	:
	:	(19f)		:	:	:	: metanoli	:
30	:			:	:	:	: vapaa emäs	:
	:			:	:	:	:	:

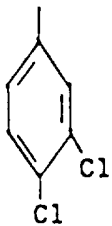
5	46153 A (20)		2-Cl	4-Cl	H	104-106	pentaani/eetteri	HCl
10	46183 A (21)		2-Cl	4-Cl	H	117 - 121	eetteri	HCl
15	46364 A (22)		2-Cl	4-Cl	H	92	CH ₂ Cl ₂ /eetteri	HCl, 0,5 H ₂ O
20	47158 A (23)		2-Cl	4-Cl	H	96-98	pentaani/eetteri	HCl
25	47225 A (24)		2-Cl	4-Cl	H	92	pentaani/eetteri	HCl
30	46498 A (25)		2-Cl	4-Cl	H	112-114	CH ₂ Cl ₂ /eetteri	HCl, 0,5 H ₂ O

5	45261 A (26)		2-Cl	4-Cl	H	90-94 isopropanoli metaanisulfo- naatti
10	45870 A (27)		2-Cl	4-Cl	H	112-114 pentaani HCl, 0,5 H ₂ O
15	46362 A (28)		2-Cl	4-Cl	H	102 pentaani HCl
20	47743 A (29)		2-Cl	4-Cl	H	115-118 AcOEt HCl
25	46844 A (30)		2-Cl	4-Cl	H	126-128 eetteri HCl, 0,5 H ₂ O
30	46360 A (31)		2-Cl	4-Cl	H	138-144 CH ₂ Cl ₂ /eetteri HCl

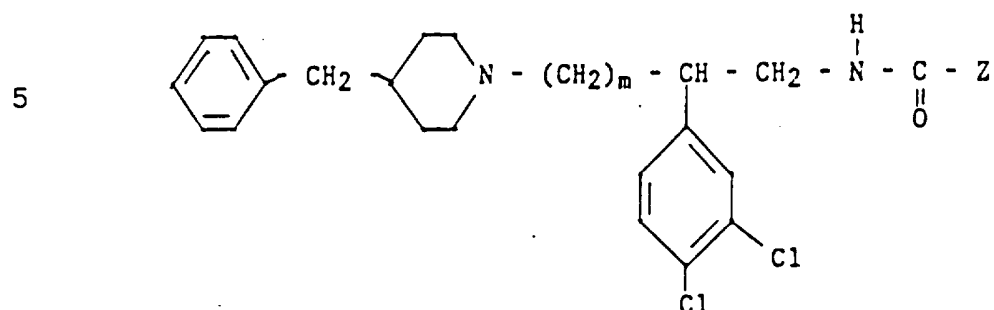
	:	:		:	:	:	:	:
	:	46206 A	:	3-Cl	5-Cl	H	108	:
	:	(32)	:	:	:	:	CH ₂ Cl ₂ /eetteri	:
5	:	:	:	:	:	:	108	:
	:	:	Cl	:	:	:	:	:
	:	:	:	:	:	:	:	:
	:	:		:	:	:	:	:
	:	46236 A	:	3-Cl	5-Cl	H	90	:
	:	(33)	:	:	:	:	CH ₂ Cl ₂ /eetteri	:
10	:	:	:	:	:	:	HCl	:
	:	:	:	:	:	:	:	:
	:	:		:	:	:	:	:
	:	46501 A	:	2-Cl	6-Cl	H	128-130	:
	:	(34)	:	:	:	:	CH ₂ Cl ₂ /eetteri	:
15	:	:	Cl	:	:	:	HCl, 0,5 H ₂ O	:
	:	:	Cl	:	:	:	:	:
	:	:	:	:	:	:	:	:
	:	:		:	:	:	:	:
	:	46499 A	:	2-Cl	4-I	H	112-114	:
	:	(35)	:	:	:	:	CH ₂ Cl ₂ /eetteri	:
20	:	:	Cl	:	:	:	HCl, 0,5 H ₂ O	:
	:	:	Cl	:	:	:	:	:
	:	:	:	:	:	:	:	:
	:	:		:	:	:	:	:
	:	45871 A	:	2-Cl	4-OH	H	142-144	:
	:	(36)	:	:	:	:	CH ₂ Cl ₂ /eetteri	:
25	:	:	:	:	:	:	HCl, 0,5 H ₂ O	:
	:	:	:	:	:	:	:	:
	:	:		:	:	:	:	:
	:	46815 A	:	2-Cl	4-CH ₃	H	92	:
	:	(37)	:	:	:	:	heksaani	:
30	:	:	Cl	:	:	:	HCl	:
	:	:	Cl	:	:	:	:	:

5	47146 A (38)		2-Cl	4-NO ₂	H	160-164 AcOEt HCl
10	46221 A (39)		4-OH	H	H	134 eetteri HCl
15	46315 A (40)		2-OH	4-OH	H	136-141 CH ₂ Cl ₂ /eetteri HCl, 0,5 H ₂ O
20	45911 A (41)		3-CF ₃	H	H	86-89 eetteri HCl, 0,5 H ₂ O
25	46561 A (42)		2-OCH ₃	4-OCH ₃	H	104 CH ₂ Cl ₂ /eetteri HCl
30	45912 A (43)		3-OCH ₃	4-OCH ₃		86-89 eetteri HCl, 0,5 H ₂ O

5	46209 A (50)			H	H	: 195 : eetteri : HCl
10	46560 A (51)			H	H	: 132 : CH ₂ Cl ₂ /eetteri : HCl
15	46317 A (52)			H	H	: 95-100 : CH ₂ Cl ₂ /eetteri : HCl, 0,5 H ₂ O
20	46672 A (53)			H	H	: 134 : eetteri : HCl
30	46391 A (54)			H	H	: 207 : etyyliasetaatti : 2HCl

5	:	:	:	4-CH ₂	:	:	:	:		
	:	:	:	S	:	:	:	:		
	:	46390 A	:		:	H	:	H	:	158
	:	(55)	:		:	:	:	:	:	etyyliasetatti:
	:	:	:		:	:	:	:	:	2HCl
	:	:	:		:	:	:	:	:	:

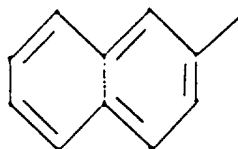
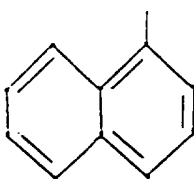
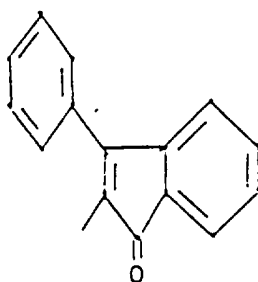
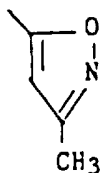
Taulukko 2

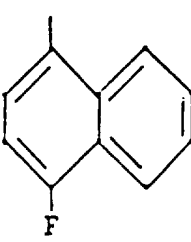


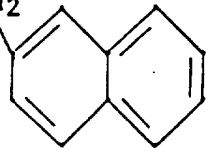
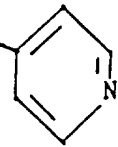
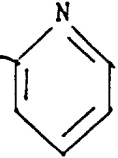
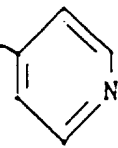
	Yhdiste SR	m	Z	Sp. ^o C	Uudelleenkitey- tysliuotin
	Esim. nro			Suola	
15	:	:	:	:	:
	45303 A	2	H	eetteri	:
	(56)	:	:	HCl	:
	:	:	:	:	:
	:	:	:	77	:
20	47122 A	2	-CH ₃	eetteri	:
	(57)	:	:	HCl	:
	:	:	:	:	:
	:	:	:	170	:
	45599 A	2	-CH ₂ CH ₃	eetteri	:
25	(58)	:	:	HCl	:
	:	:	:	:	:
	:	:	:	170	:
	47315 A	2	-CH-(CH ₃) ₂	eetteri	:
	(59)	:	:	HCl	:
30	:	:	:	:	:
	:	:	:	150	:
	47581 A	3	-CH-(CH ₃) ₂	isoeetteri	:
	(60)	:	:	HCl	:
	:	:	:	:	:

	:	:	:	:	160	:
	:	47314 A	: 2	: -C-(CH ₃) ₃	: eetteri	:
	:	(61)	:	:	: HCl	:
5	:	:	:	:	:	:
	:	:	:	:	: 188	:
	:	45946 A	: 2	: -CH ₂ -(CH ₂) ₂ -CH ₂ CH ₃	: eetteri	:
	:	(62)	:	:	: HCl	:
	:	:	:	:	:	:
10	:	:	:	:	: 82-84	:
	:	47144 A	: 1	:	: eetteri	:
	:	(63)	:	:	: HCl	:
	:	:	:	:	:	:
	:	:	:	:	: 160	:
15	:	45305 A	: 2	:	: eetteri	:
	:	(64)	:	:	: HCl, 0,5 H ₂ O	:
	:	:	:	:	:	:
	:	:	:	:	: 122	:
	:	47242 A	: 3	:	: eetteri	:
	:	(65)	:	:	: HCl	:
20	:	:	:	:	:	:
	:	:	:	:	: 104	:
	:	47989 A	: 3	:	: isoeetteri	:
	:	(66)	:	:	: HCl	:
	:	:	:	:	:	:
25	:	:	:	:	: 166	:
	:	45947 A	: 2	:	: eetteri	:
	:	(67)	:	:	: 2HCl	:
	:	:	:	:	:	:
	:	:	:	:	:	:
30	:	:	:	:	: 170	:
	:	47721 A	: 3	:	: AcOEt	:
	:	(68)	:	:	: HCl	:
	:	:	:	:	:	:
	:	:	:	:	:	:

	:	:	:		:	185	:
	:	47720 A	:	3	:	AcOEt	:
	:	(69)	:	:	:	HCl	:
5	:	:	:	:	:		:
	:	:	:	:	:		:
	:	:	:	:	:	104	:
	:	47909 A	:	2	:	eetteri	:
	:	(70)	:	:	:	HCl	:
10	:	:	:	:	:		:
	:	:	:	:	:		:
	:	:	:	:	:	92	:
	:	48043 A	:	3	:	isoeetteri	:
	:	(71)	:	:	:	HCl	:
15	:	:	:	:	:		:
	:	:	:	:	:		:
	:	:	:	:	:	100 (hajoaminen)	:
	:	46695 A	:	2	:	eetteri	:
	:	(72)	:	:	:	HCl	:
20	:	:	:	:	:		:
	:	:	:	:	:		:
	:	:	:	:	:		:
	:	:	:	:	:	218	:
25	:	46212 A	:	2	:	eetteri	:
	:	(73)	:	:	:	HCl	:
	:	:	:	:	:		:
	:	:	:	:	:		:
	:	:	:	:	:	224	:
30	:	46341 A	:	2	:	asetoni	:
	:	(74)	:	:	:	HCl	:
	:	:	:	:	:		:



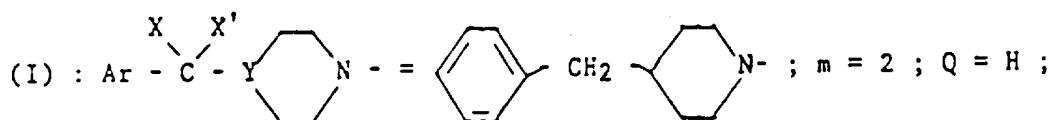
	:	:	:		: 210	:
	:	46669 A	:	2	: asetoni	:
	:	(75)	:	:	: HCl	:
5	:	:	:	:	:	:
	:	:	:	:	:	:
	:	:	:	:	: 158	:
	:	46673 A	:	2	: etyyliasetaatti	:
10	:	(76)	:	:	: 2HCl	:
	:	:	:	:	:	:
	:	:	:	:	: 114-116	:
	:	45880 A	:	2	: eetteri	:
15	:	(77)	:	:	: HCl	:
	:	:	:	:	:	:
	:	:	:	:	: 146	:
	:	45841 A	:	2	: eetteri	:
20	:	(78)	:	:	: HCl	:
	:	:	:	:	:	:
	:	:	:	:	: 110	:
	:	45792 A	:	2	: eetteri	:
25	:	(79)	:	:	: HCl	:
	:	:	:	:	:	:
	:	:	:	:	: 90-92	:
	:	45869 A	:	2	: CH ₂ Cl ₂ /eetteri	:
30	:	(80)	:	:	: HCl	:
	:	:	:	:	:	:
	:	:	:	:	:	:
	:	:	:	:	: 145	:
	:	46215 A	:	2	: eetteri	:
30	:	(81)	:	:	: HCl	:
	:	:	:	:	:	:

	:	:	:	-CH ₂	:	125	:
	:	46213 A	:	2	:	eetteri	:
	:	(82)	:	:	:	HCl	:
5	:	:	:		:	:	:
	:	:	:	:	:	:	:
	:	:	:	:	:	174	:
	:	46028 A	:	2	:	eetteri	:
	:	(83)	:	:	:	2HCl	:
10	:	:	:	-CH ₂	:	:	:
	:	:	:		:	:	:
	:	:	:	:	:	:	:
	:	:	:	:	:	128	:
	:	46389 A	:	2	:	etyyliasetatti	:
	:	(84)	:	:	:	2HCl	:
	:	:	:	-CH ₂ -S	:	:	:
15	:	:	:		:	:	:
	:	:	:	:	:	:	:
	:	:	:	:	:	168	:
	:	46294 A	:	2	:	eetteri	:
	:	(85)	:	:	:	2HCl	:
	:	:	:	-CH ₂ -S	:	:	:
	:	:	:		:	:	:
20	:	:	:	:	:	:	:
	:	:	:	:	:	130	:
	:	45793 A	:	3	:	eetteri	:
	:	(86)	:	:	:	HCl	:
	:	:	:	H	:	:	:

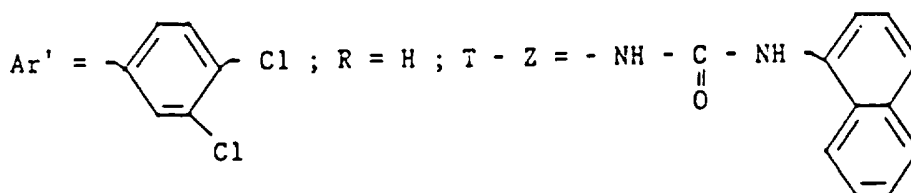
Esimerkki 87

N'-[4-(4-bentsyyli-1-piperidinyyli)-2-(3,4-dikloorifenyyli)butyyli]-N-(1-naftyyli)urean hydrokloridi.
SR 45924 A.

5



10



15

2,52 g 1-amino-4-(4-bentsyyli-1-piperidinyyli)-2-(3,4-dikloorifenyyli)butaania liuotetaan 30 ml:aan vedetöntä bentseeniä, sitten lisätään 1,09 g 1-naftyyli-isosyanaattia ja jätetään reaktioseos sekoittumaan yöksi huoneen lämpötilaan. Ylimäärä isosyanaattia hajotetaan lisäämällä 10 ml metanolia ja kuumentamalla seos kiehumispisteeseen 30 minuutiksi.

20

Seos konsentroidaan vakuuissa ja jäännös liuotetaan etyyliasetaatti-vesi-seokseen, pestään 10 % NaOH-liuoksella, sitten vedellä, dekantoidaan, kuivataan MgSO_4 :n päällä ja konsentroidaan vakuuissa. Jäännös liuotetaan asetoniin, sitten lisätään kloorivetyhappoista eetteriä, hydrokloridi suodatetaan ja kovetetaan eetterissä.

25

$$m = 3,3 \text{ g}$$

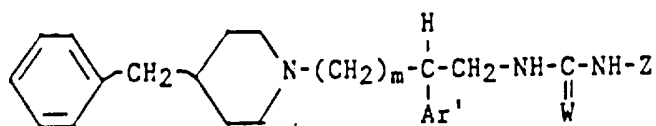
$$Sp = 174 \text{ } ^\circ\text{C}$$

30

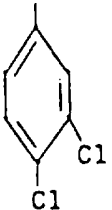
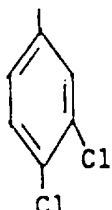
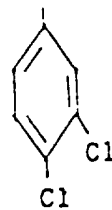
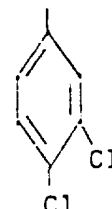
Taulukossa 3 kuvatut yhdisteet valmistettiin esimerkin 87 mukaisesti.

Taulukko 3

5

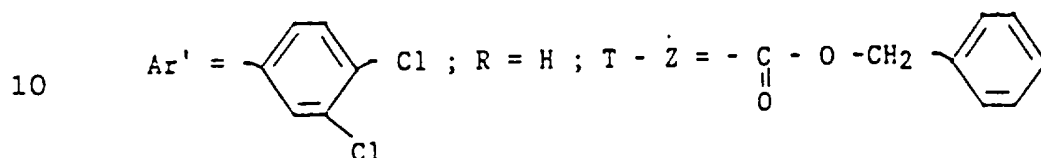
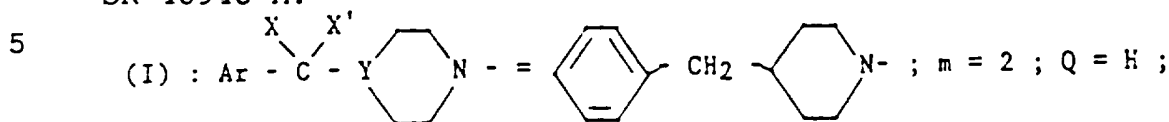


	Yhdiste nro (Esim. nro)	m	Ar'	Z	W	Sp. ^o C Suola	Uudelleenki- teytysliuo- tin
10							
	45924 B (87b)	2			0	158	eetteri metaanisulfonaatti hemihydraatti
15							
	45924 C (87c)	2			0	138	eetteri glykolaatti
20							
	45924 D (87d)	2			0	124	etyyliasettaatti glukonaatti
25							
	45924 E (87e)	2			0	148	heksaani trifluoriasetaatti
30							

5	46670 A (92)	2			178 S eetteri HCl
10	45903 A (93)	3			135 0 eetteri HCl
15	46987 A (94)	2			225 eetteri hydrokloridi
20	46986 A (95)	2			215 eetteri hydrokloridi
25					

Esimerkki 96

N-[4-(4-bentsyyli-1-piperidinyyli)-2-(3,4-dikloorifenyyli)butyyli]-bentsyylikarbamaatin hydrokloridi.
SR 46940 A.

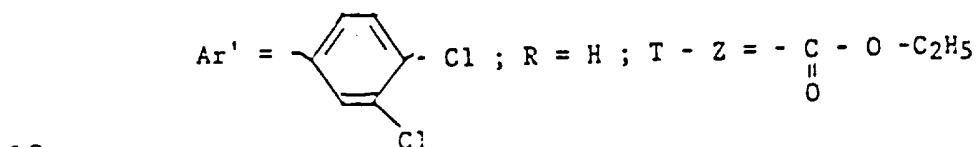


2,26 g 1-amino-4-(4-bentsyyli-1-piperidinyyli)-2-(3,4-dikloorifenyyli)butaanin hydrokloridia ja 0,89 g bentsyylikloroformiaattia liuotetaan 30 ml:aan dikloorimetaania. Seos jäähdytetään 0 °C:een, sitten lisätään 1,52 g trietyyliamiinia liuotettuna 10 ml:aan dikloorimetaania. Reaktioseoksen annetaan seistä 1 tunti huoneen lämpötilassa, sitten konsentroidaan vakuumissa. Jäännös liuotetaan veteen, uutetaan etyyliasetaatilla, pestään 10 % natriumhydroksidiliuoksella, sitten kyllästetyllä natriumkloridin vesiliuoksella, kuivataan MgSO_4 :n päällä ja konsentroidaan vakuumissa. Jäännös kromatografoidaan silikageelillä eluoimalla: dikloorimetaani/metanolilla: 96/4. Kun puhtaat fraktiot on konsentroitettu kuiviin, jäännös liuotetaan eetteriin, lisätään kloorivetyhappoista eetteriä ja hydrokloridi suodatetaan.

$m = 1,7 \text{ g}$

$\text{Sp} = 130 \text{ °C}$

N-[4-(4-bentsyyli-1-piperidinyyli)-2-(3,4-dikloori-fenylyli)butyyli]etyylikarbamaatin hydrokloridi.



9,8 g 1-amino-4-(4-bentsyyli-1-piperidinyyli)-2-(3,4-dikloorifenyyli)butaanin dihydrokloridia ja 6,7 g trietyyliamiinia liuotetaan 200 ml:aan dikloorimetaania. Tähän liuokseen lisätään tipottain ja huoneen lämpötilassa 2,28 g etyylikloroformiaattia ja reaktioseoksen annetaan olla sekoituksessa huoneen lämpötilassa. Reaktioseos konsentroidaan vakuumissa, jäännös liuotetaan etyyliasetaatti/vesiseokseen ja pestään peräkkäin 5 % NaOH-liuoksella, vedellä ja kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella. Orgaaninen faasi kuivataan NaSO_4 :n päällä ja konsentroidaan vakuumissa, jolloin saadaan jäännös, joka kromatografoidaan silikageelillä, eluoimalla dikloorimetaani/metanoliseoksella 94/6. Puhtaiden fraktioiden konsentroinnilla saadaan jäännös, joka liuotetaan etyyliasetaattiin. Lisätään kloorivetyhappoista eetteriä ja hydrokloridi suodatetaan.

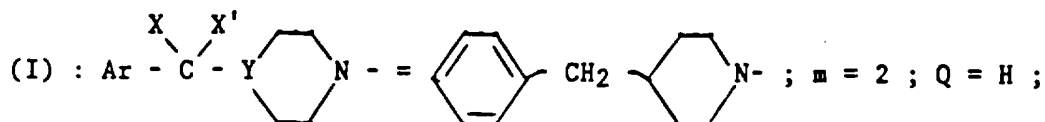
$$m = 6,5 \text{ g}$$

Sp = 108 - 110 °C.

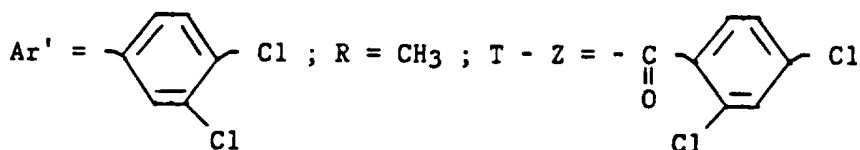
Esimerkki 98

N-metyyli-N-[4-(4-bentsyyli-1-piperidinyyli)-2-(3,4-dikloorifenyyli)butyyli]-2,4-diklooribentsamidin hydrokloridi. SR 46650 A.

5



10



a) 4-(4-bentsyyli-1-piperidinyyli)-2-(3,4-dikloorifenyyli)-N-metyyli-1-aminobutaanin hydrokloridi.

15

6,5 g esimerkissä 97 valmistettua yhdistettä ja 1,6 g litiumalumiinihydridiä liuotetaan 150 ml:aan tetrahydrofuraania ja kuumennetaan pystyjäähdyttäjän alla 3 tunnin ajan. Reaktioseos hydrolysoidaan lisäämällä 2N NaOH-liuos, sitten suodatetaan Celitellä. Suodos konsentroidaan vakuumissa, jäännös liuotetaan etyyliasetaattiin ja lisäämällä kloorivetyhappoista eetteriä saadaan hydrokloridia.

20

$m = 3,4 \text{ g}$

$Sp = 234 - 236 \text{ } ^\circ\text{C}$

25

b) SR 46650 A.

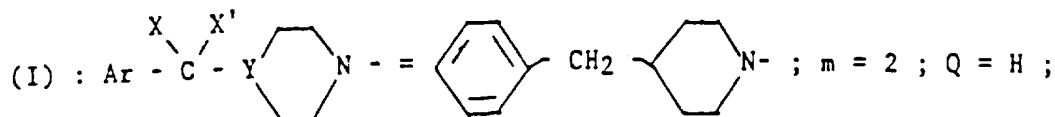
Saattamalla 2,4-diklooribentsoehappokloridi reagoimaan edellä olleen esimerkin 1 mukaisissa koeolosuhteissa valmistetun yhdisteen kanssa saadaan SR 46650 A:ta.

$Sp = 140 - 142 \text{ } ^\circ\text{C}$.

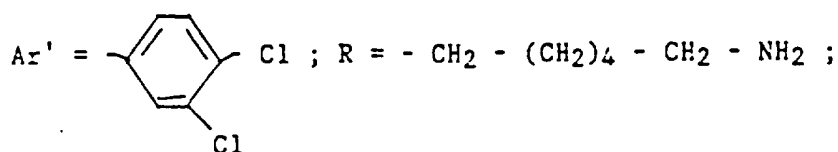
Esimerkki 99

N-(1-aminoheksyyli)-N-[4-(4-bentsyyli-1-piperidinyyli)-2-(3,4-dikloorifenyyli)butyyli]-2,4-diklooribentsamidin dihydrokloridin hemihydraatti. SR 46510 A

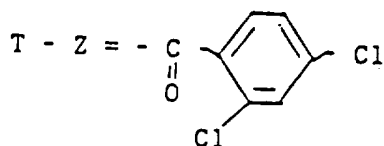
5



10



15



a) 4-(4-bentsyyli-1-piperidinyyli)-2-(3,4-dikloorifenyyli)-1-(N-trityyliaminopentyyliamido)butaani.

20

3 g 1-amino-4-(4-bentsyyli-1-piperidinyyli)-2-(3,4-dikloorifenyyli)butaanin hydrokloridia suspendoidaan 60 ml:aan metyleenikloridia 3,2 ml:n kanssa trietyyliamiinia. Diamiinin liukenemisen jälkeen lisätään 2,5 g trityyliaminokapronihappoa ja sitten 3,2 g BOP:tä. Reaktioseosta sekoitetaan huoneen lämpötilassa 30 minuutin ajan, pestään vedellä, laimealla NaOH-liuoksella, sitten vedellä, dekantoidaan, kuivataan MgSO_4 :n päällä, suodatetaan ja konsentroidaan kuiviin vakuuissa. Jäännös kromatografoidaan silikageelillä, eluantti: metyleenikloridi/metanoli 95/5. Puhtaiden fraktioiden konsentroinnin jälkeen saadaan 3,6 g haluttua yhdistettä.

25

30

b) 4-(4-bentsyyli-1-piperidinyyli)-2-(3,4-dikloorifenyyli)-1-[N-(1-trityyliamino)heksyyliamino]butaani

35

3,6 g edellä valmistettua yhdistettä liuotetaan 40 ml:aan tetrahydrofuraania ja lisätään tipottain suspensioon, jossa on 600 mg litiumalumiinihydridiä 20 ml:ssa tetrahydrofuraania. Reaktioseosta kuumennetaan pys-

tyjäähdyttäjän alla 18 tunnin ajan, sitten se jäähdytetään, hydrolysoidaan ja konsentroidaan vakuumissa. Jäännös kromatografoidaan silikageelillä, eluoidaan metyleenikloridi/metanoliseoksella 80/20. Puhtaat fraktiot konsentroidamalla saadaan 1,9 g haluttua yhdistettä.

c) 4-N-(4-bentsyyli-1-piperidinyyli)-2-(3,4-dikloorifenyyli)-N-(1-trityyliaminoheksyyliamino)butyyli-2,4-diklooribentsamidi

1,9 g edellä saatua yhdistettä liuotetaan 30 ml:aan metyleenikloridia. Liuos jäähdytetään -20 °C:een, sitten lisätään 0,57 g 2,4-diklooribentsoylikloridia 10 ml:aan metyleenikloridia. Seoksen annetaan lämmetä huoneen lämpötilaan, se pestään kaksi kertaa vedellä, dekantoidaan, kuivataan $MgSO_4$:n päällä ja konsentroidaan vakuumissa. Jäännös kromatografoidaan silikageelillä, eluantti: metyleenikloridi/metanoli: 95/5. Puhtaat fraktiot konsentroidamalla saadaan 1,5 g haluttua amidia.

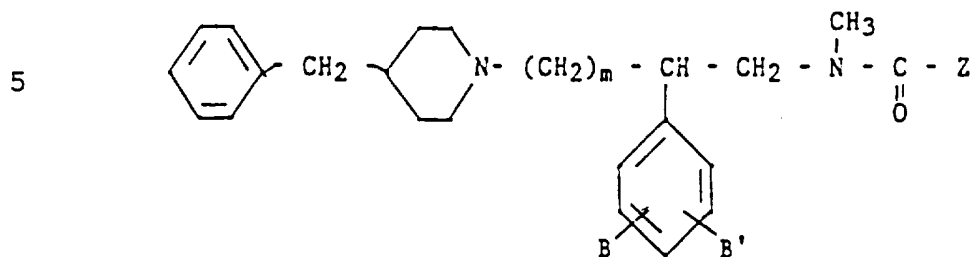
d) SR 46510 A

1,5 g edellä saatua trityloitua johdannaista liuotetaan 15 ml:aan 50 % muurahaishappoa vedessä ja sekoitetaan 60 °C:ssa tunnin ajan. Jäähdytetty seos suodatetaan ja suodos konsentroidaan vakuumissa. Jäännös liuotetaan veteen, pestään eetterillä, tehdään emäksiseksi natriumhydroksidilla, uutetaan metyleenikloridilla, dekantoidaan, kuivataan $MgSO_4$:n päällä ja konsentroidaan vakuumissa. Jäännös liuotetaan 5 ml:aan metyleenikloridia ja lisätään kloorivetyhappoista eetteriä, kunnes pH = 1.

m = 1 g

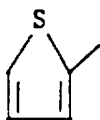
Sp = 100 °C (hajoaminen).

Taulukko 4



10

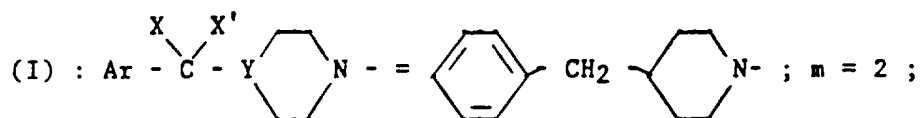
	Nro SR					Alkuaineanalyysi			
	Esim. nro					C	H	N	
		m	B	B'	Z	Laskettu %			
						Havaittu %			
15						tai Sp. ^o C ja suola			
20						60,70	6,37	5,05	
	47827 A	2	3-Cl	4-Cl		60,73	6,75	4,93	
	(100)					HCl, H ₂ O			
25						59,94	6,10	4,99	
	47852 A	2	H	3-F		88			
	(101)					HCl			
30						59,94	6,10	4,99	
	47239 A	2	3-Cl	4-Cl		59,84	6,10	4,85	
	(102)					HCl, 0,5 H ₂ O			
30						59,94	6,10	4,99	
	47829 A	2	3-Cl	4-Cl		59,83	6,30	4,77	
	(103)					HCl, 0,5 H ₂ O			

	:	:	:	:	:		:	60,57	6,31	4,87	:		
5	:	47241 A	:	3	:	3-Cl	:	4-Cl	:	60,88	6,47	4,74	:
	:	(104)	:	:	:	:	:	:	:	HCl, 0,5	H ₂ O	:	:
	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
	:	:	:	:	:	:	:	:	:	64,92	6,54	5,04	:
	:	47828 A	:	2	:	3-Cl	:	4-Cl	:	64,59	6,77	4,88	:
10	:	(105)	:	:	:	:	:	:	:	HCl, 0,5	H ₂ O	:	:
	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
	:	:	:	:	:	:	:	:	:	58,36	5,68	4,39	:
	:	47240 A	:	3	:	3-Cl	:	4-Cl	:	58,46	5,65	4,68	:
15	:	(106)	:	:	:	:	:	:	:	HCl, 0,5	H ₂ O	:	:
	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:

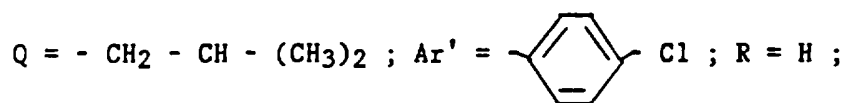
Esimerkki 107

N-[4-(4-bentsyyli-1-piperidinyyli)-2-(3,4-dikloorifenyyli)-2-isobutyryyli]-2,4-diklooribentsamidin hydrokloridi. SR 46753 A

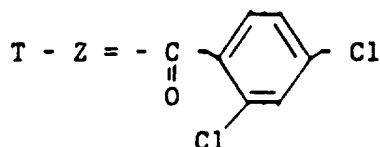
5



10



15



a) 4-(4-bentsyyli-1-piperidinyyli)-2-(3,4-dikloorifenyyli)-2-isobutyrylibutyronitriili.

20

6 g 4-(4-bentsyyli-1-piperidinyyli)-2-(3,4-dikloorifenyyli)butyronitriiliä liuotetaan 70 ml:aan vedetöntä eetteriä 0,62 g:n kanssa natriumamidia. Reaktioseosta kuumennetaan pystyjäähdyttäjän alla 2 tuntia, sitten sen annetaan lämmetä huoneen lämpötilaan ja lisätään 2,12 g 1-bromi-2-metyylipropaania. Reaktioseosta kuumennetaan

25

pystyjäähdyttäjän alla 24 tuntia ja konsentroidaan vakuumissa. Jäännös liuotetaan veteen, uutetaan etyyliasetaattilla, dekantoidaan, kuivataan MgSO_4 :n päällä, suodatetaan ja konsentroidaan vakuumissa.

30

Haluttu yhdiste saadaan silikageelikromatografialla suoritettun puhdistamisen jälkeen, eluantti: heksaani/etyyyliasetaatti: 90/10.

b) 1-amino-4-(4-bentsyyli-1-piperidinyyli)-2-(3,4-dikloorifenyyli)-2-isobutyrylibutaani.

35

2,6 g edellä saatua yhdistettä liuotetaan seokseen, jossa on 30 ml ammoniakkia ja 20 ml vettä. Lisätään kata-

lyyttinen määrä Raneyn nikkeliä ja hydrataan normaalissa ilmanpaineessa huoneen lämpötilassa. Katalysaattori erotetaan suodattamalla ja suodos konsentroidaan vakuuissa. Jäännös liuotetaan metanoliin ja lisäämällä kloorivetyhappoista eetteriä saadaan hydrokloridia.

5

c) SR 46753 A.

Saattamalla edellä saatu yhdiste reagoimaan 2,4-diklooribentsoehappokloridin kanssa, kuten esimerkissä 1 on kuvattu, saadaan SR 46753 A:ta.

10

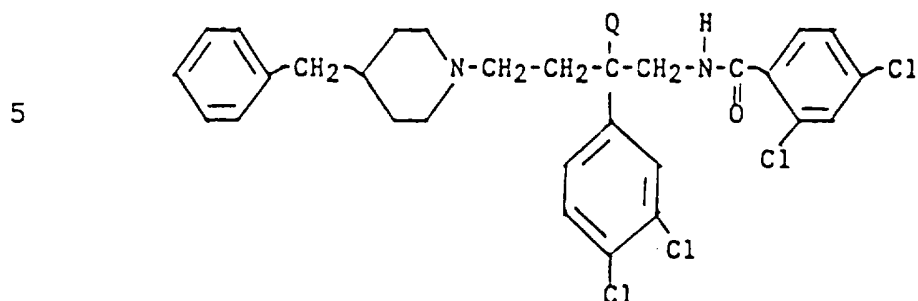
Sp = 126 °C.

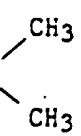
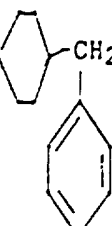
Taulukossa 5 kuvatut yhdisteet on syntetisoitu esimerkin 107 mukaisesti.

Alla olevassa kaavassa ryhmä Ar' kaavassa (I) on 3,4-dikloorifenyyli-ryhmä ja ryhmä Z on 2,4-dikloorifenyyli-ryhmä.

15

Taulukko 5

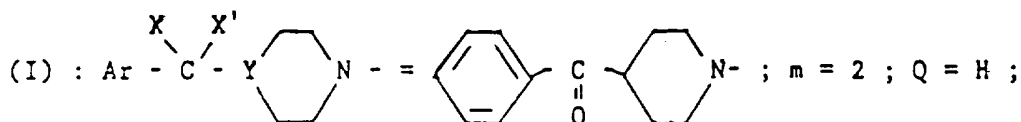


10	:Yhdiste nro SR:	Q	:Sp.°C Uudelleenkittelytys/liuotin
	:(Esim. nro) :		:Suola :
	:	:	:
15	: 46507 A :	:  :	: 145-157 :
	: (108) :	: CH3 :	: dikloorimetaani/eetteri :
	:	:	: 2HCl :
	:	:	: pentaani/eetteri :
	:	:	:
20	: 46754 A :	:  :	: 124 :
	: (109) :	: CH2 :	: 2HCl, H2O :
	:	:	:
	:	:	:
25	: 46566 A :	:  :	: 135-144 :
	: (110) :	:	: dikloorimetaani/eetteri :
	:	:	: 2HCl, H2O :
	:	:	:

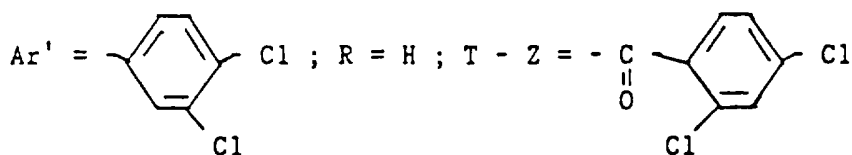
Esimerkki 111

N-[4-(4-bentsoyyli-1-piperidinyyli)-2-(3,4-dikloorifenyyli)butyyli]-2,4-diklooribentsamidin hydrokloridi.
SR 46159 A

5



10



a) 3-(3,4-dikloorifenyyli)-1-(2-tetrahydropyranyylioksi)-3-nitriilipropaani.

15

20 g 55 - 60 % natriumhydridiä öljyssä suspendoidaan 200 ml:aan kuivaa tetrahydrofuraania. Lisätään tipotain 20 °C:ssa 30 minuutin aikana liuos, jossa on 85 g 3,4-dikloorifenyyliasetonitriiliä 500 ml:ssa tetrahydrofuraania, sitten reaktioseosta sekoitetaan huoneen lämpötilassa 2 tunnin ajan. Seos jäähdytetään -20 °C:een ja lisätään liuos, jossa on 98 g 1-bromi-2-tetrahydropyranyylioksietaania 100 ml:ssa tetrahydrofuraania, seoksen annetaan lämmetä huoneen lämpötilaan ja 2 tunnin kuluttua lisätään liuos, jossa on 50 g ammoniumkloridia 3 litrassa vettä. Uutetaan 1,5 litralla eetteriä, pestään kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, dekantoidaan, kuivataan MgSO₄:n päällä ja konsentroidaan vakuuissa.

25

Jäännös kromatografoidaan silikageelillä, eluantti: dikloorimetaani. Puhtaan yhdisteen fraktiot konsentroidaan vakuuissa, jolloin saadaan 83,6 g öljyä.

30

b) 1-amino-2-(3,4-dikloorifenyyli)-4-(2-tetrahydropyranyylioksi)butaani.

35

83,6 g edellä saatua nitriiliä liuotetaan 100 ml:aan absoluuttista etanolia. Lisätään 350 ml väkevää ammoniakkaa, sitten typpivirran alla lisätään Raneyn nikkelä (10 % lähtöaineena käytetyn amiinin määrästä). Sit-

ten hydrataan vetyatmosfäärissä huoneen lämpötilassa ja normaalipaineessa.

5 11,9 litraa vetyä absorboituu 3 tunnissa. Kataly-
saattori erotetaan suodattamalla Celitellä, suodos konsen-
troidaan vakuuissa, jäännös liuotetaan kyllästettyyn nat-
riumkloridiliuokseen. Eetterillä suoritettua uuttamisen ja
MgSO₄:n päällä suoritettua kuivauksen jälkeen saadaan 82,5 g
öljyä.

10 c) 1-(2,4-diklooribentsoyyliamino)-2-(3,4-dikloo-
rifenyyl)-4-(2-tetrahydropyranyylioksi)butaani.

80 g edellä valmistettua amiinia liuotetaan
800 ml:aan dikloorimetaania. Liuos jäähdytetään 0 °C:een,
lisätään 38,4 ml trietyyliamiinia, sitten 55 g 2,4-dikloo-
ribentsoehappokloridia. Sitten reaktioseosta sekoitetaan
15 huoneen lämpötilassa tunnin ajan, sitten pestään vedellä.
Orgaaninen faasi dekantoidaan, kuivataan MgSO₄:n päällä ja
konsentroidaan vakuuissa, jolloin saadaan 120 g öljyä.

20 d) 1-(2,4-diklooribentsoyyliamino)-2-(3,4-dikloori-
fenyyl)-4-butanoli.

120 g edellä valmistettua yhdistettä liuotetaan 1
litraan metanolia 12 g:n kanssa paratolueenisulfonihappoa.
Reaktioseosta sekoitetaan 18 tuntia huoneen lämpötilassa,
sitten konsentroidaan vakuuissa. Jäännös liuotetaan dik-
loorimetaaniin ja pestään 10 % natriumkarbonaattiliuoksel-
25 la. Orgaaninen faasi dekantoidaan ja kuivataan MgSO₄:n
päällä, jolloin saadaan 106 g öljyä.

e) 1-(2,4-diklooribentsoyyliamino)-2-(3,4-dikloo-
rifenyyl)-4-mesyylioksibutaani.

106 g edellä saatua alkoholia liuotetaan 1 l:aan
30 dikloorimetaania, sitten 0 °C:een jäähdytettyyn liuokseen
lisätään 44 ml trietyyliamiinia ja 24,2 ml mesyyliklori-
dia. Reaktioseosta sekoitetaan 0 °C:ssa 45 minuutin ajan,
pestään 3 kertaa jääkylmällä vedellä, dekantoidaan, kuiva-
taan MgSO₄:n päällä ja konsentroidaan vakuuissa.

Jäännös liteytetään uudelleen isopropyylieetteris-
tä.

m = 95 g

f) SR 46159 A.

- 5 3 g edellä saatua mesylaattia ja 3,1 g 4-bentsoyylipiperidiiniä liuotetaan 7 ml:aan dikloorimetaania ja reaktioseosta kuumennetaan pystyjäähdyttäjän alla 24 tunnin ajan. Seos laimennetaan dikloorimetaaniin, pestään vedellä, sitten laimealla natriumhydroksidiliuoksella,
10 sitten vielä vedellä. Orgaaninen faasi dekantoidaan, kuivataan $MgSO_4$:n päällä ja konsentroidaan vakuumissa. Jäännös kromatografoidaan silikageelillä, eluantti: dikloorimetaani/metanoli: 70/30.

- 15 Puhtaan yhdisteen fraktiot konsentroidaan vakuumissa, jäännös laimennetaan dikloorimetaanilla ja kloorivetyhappoisen eetterin lisäyksellä saadaan hydrokloridia.

m = 930 mg

Laskettu: C 55,83; H 4,84; N 4,49 %

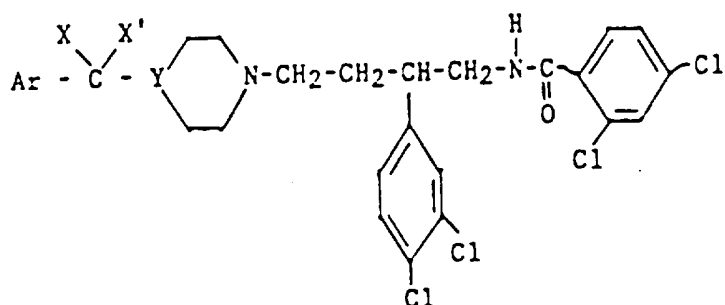
Havaittu $C_{29}H_{28}Cl_4N_2O_2 \cdot HCl \cdot 0,5H_2O$:lle

- 20 C 55,69; H 4,97; N 4,71 %

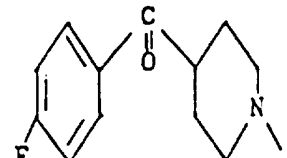
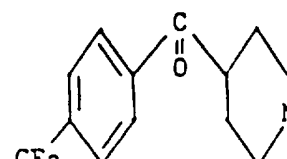
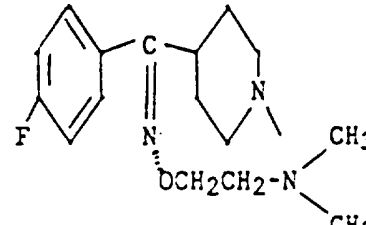
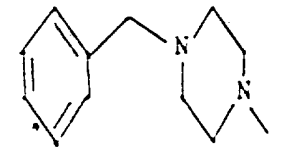
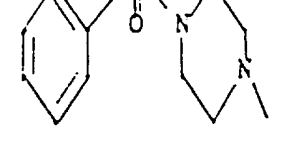
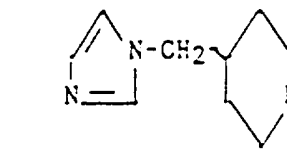
Luetteloitujen esimerkkien yhdisteet taulukossa 6 (I, Ar' = 3,4-dikloorifenyyli; Z = 2,4-dikloorifenyyli) on valmistettu esimerkin 111 mukaisesti.

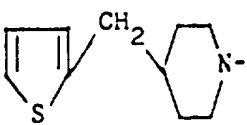
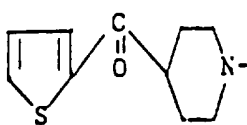
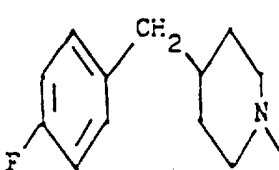
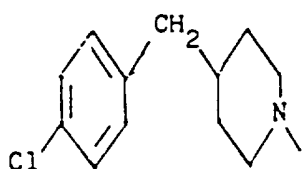
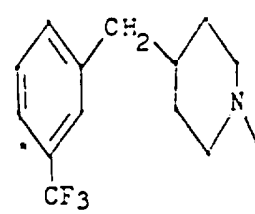
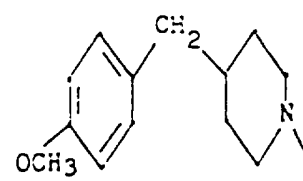
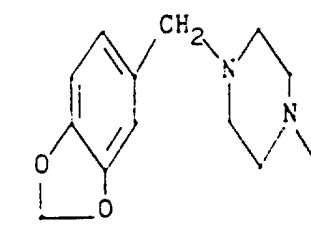
- 25 Luetteloitujen esimerkkien yhdisteet taulukossa 7 (I, Ar' = 3,4-dikloorifenyyli) ja taulukossa 8 (I, Ar' = 3,4-dikloorifenyyli tai 3-trifluorimetyylifenyyli) on valmistettu esimerkkien 1, 2 tai 3 mukaisesti.

Taulukko 6



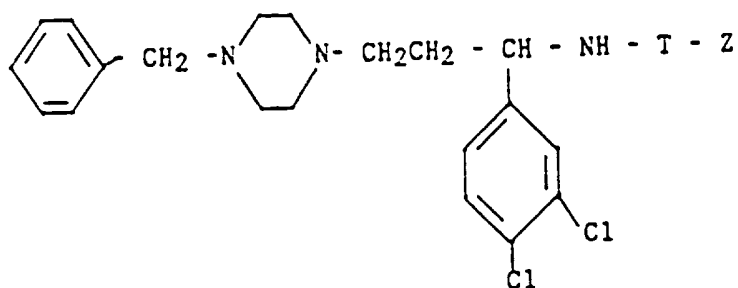
10	Yhdiste nro SR	$\begin{array}{c} \text{X} \quad \text{X}' \\ \diagdown \quad / \\ \text{C} \\ / \quad \backslash \\ \text{Ar} \quad \text{Y} \end{array} \quad \text{N}$	Alkuaineanalyysi		
	(Esim. nro)		C	H	N
			Laskettu %		
			Havaittu %		
			Suola		
15	47440 A (112)		55,65	5,15	4,47
			55,71	5,25	4,30
			HCl		
20	46416 A (113)		58,16	4,88	4,67
			58,36	5,00	4,49
			HCl		
25	46160 A (114)		55,65	5,15	4,47
			55,72	5,35	4,35
			HCl, 0,5 H ₂ O		
30					

5	:	46508 A (115)		:	54,27 4,55 4,37 : 54,50 4,61 4,22 : HCl, 0,5 H ₂ O :
10	:	46509 A (116)		:	52,76 4,13 4,10 : 52,52 4,26 3,97 : HCl :
15	:	46619 A (117)		:	51,84 5,27 7,32 : 51,72 5,53 7,09 : HCl, 0,5 H ₂ O :
20	:	46690 A (118)		:	52,68 4,90 6,58 : 52,06 5,02 6,42 : 2HCl :
25	:	47147 (119)		:	53,82 4,68 6,72 : 53,61 4,72 6,46 : HCl, 0,5 H ₂ O :
30	:	47678 A (120)		:	48,39 5,00 8,68 : 48,21 5,23 8,28 : 2HCl, H ₂ O :

5	46261 A (121)		52,68	4,91	4,55	:
			52,91	5,01	4,47	:
			HCl, 0,5 H ₂ O			:
						:
	46445 A (122)		52,23	4,38	4,51	:
			51,89	4,53	4,33	:
			HCl, 0,5 H ₂ O			:
10						:
	46158 A (123)		55,47	4,97	4,46	:
			55,57	4,97	4,43	:
			HCl, 0,5 H ₂ O			:
15	46157 A (124)		54,05	4,84	4,34	:
			54,10	4,91	4,28	:
			HCl; 0,5 H ₂ O			:
						:
20	46511 A (125)		53,87	4,52	4,19	:
			53,69	4,75	4,05	:
			HCl			:
						:
25	46288 A (126)		56,30	5,35	4,39	:
			55,91	5,29	4,56	:
			HCl, 0,5 H ₂ O			:
						:
30	47348 A (127)		49,73	4,74	6,00	:
			50,13	4,72	5,84	:
			2HCl, H ₂ O			:
						:

Taulukko 7

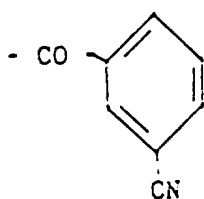
5



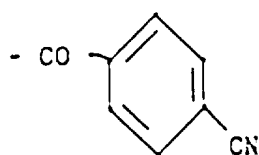
10

: nro SR :		: Alkuaineanalyysi :		
: Esim. nro:		: C H N :		
: T - Z		:Laskettu %		
:		:Havaittu %		
:		:Suola		
:		:		
:		57,71 5,47 9,28 :		
:		57,85 5,59 9,08 :		
:		2HCl, 0,5 H ₂ O :		
:		:		
:		:		
:		57,71 5,47 9,28 :		
:		57,80 5,41 9,21 :		
:		2HCl, 0,5 H ₂ O :		
:		:		
:		:		
:		52,63 5,84 8,77 :		
:		52,19 6,07 8,32 :		
:		3HCl, H ₂ O :		
:		:		
:		:		

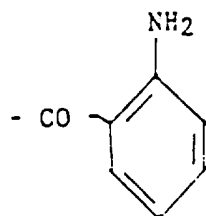
20

46924 A
(128)

25

46925 A
(129)

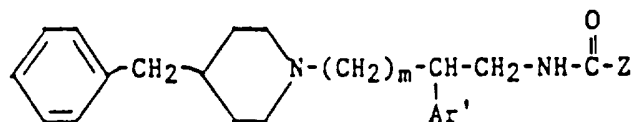
30

46913 A
(130)

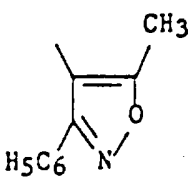
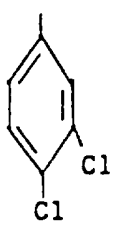
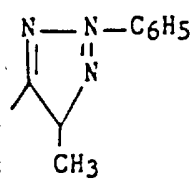
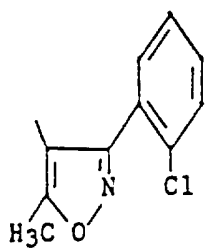
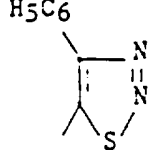
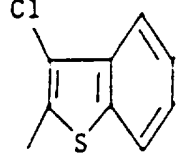
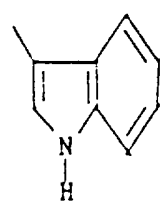
[illegible]

Taulukko 8

5

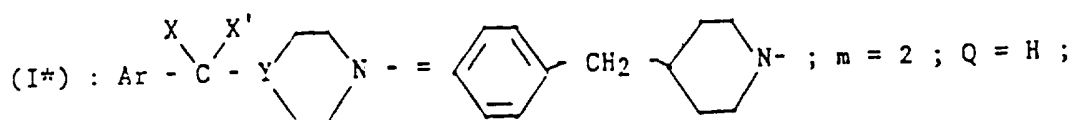


:Yhdiste nroSR: m :		Ar'	Z	Sp. ^o C	Uudelleenki-:
:(Esim. nro) :		:	:	Suola	teytysliuotin:
10	:	:	:	:	:
:	46721 A	2			120-125
:	(134)	:	Cl	S	eetteri
:	:	:	Cl	OCH ₃	2HCl
15	:	:	:		:
:	:	:	:	OCH ₃	:
:	:	:	:	:	:
20	:	:	:	:	:
:	46827 A	2	"		107-110
:	(135)	:	:	H ₅ C ₆	CH ₂ Cl ₂ /isoeetteri
:	:	:	:	:	HCl
:	:	:	:	:	:
25	:	:	:	:	:
:	46890 A	2	"		116-123
:	(136)	:	:	O	CH ₂ Cl ₂ /Et ₂ O
:	:	:	:	:	HCl
:	:	:	:	:	:
30	:	:	:	:	:
:	47099 A	2	"		120-130
:	(137)	:	:	Cl	CH ₂ Cl ₂ /Et ₂ O
:	:	:	:	Cl	HCl

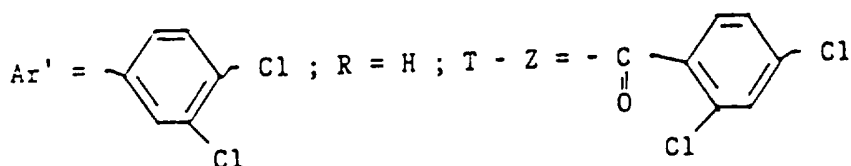
5	47157 A (138)	2			112 :pentam/Et ₂ O : HCl
10	47221 A (139)	2			170-174 : CH ₂ Cl ₂ /isoeetteri : HCl
15	47284 A (140)	2	"		122 : CH ₂ Cl ₂ /Et ₂ O : HCl
20	47437 A (141)	2	"		98-100 : eetteri : HCl
25	47806 A (142)	2	"		124 : isoeetteri/CH ₂ Cl ₂ : HCl
30	47036 A (143)	2	"		159-161 : AcOEt : HCl

(+) N-[4-(4-bentsyyli-1-piperidinyyli)-2-(3,4-dikloorifenyyli)butyyli]-2,4-diklooribentsamidin hydrokloridi. SR 47050 A

5



10



15

A) N-(1-fenyylietyyli)- β -(tert-butoksykarbonyyli-aminometyyli)-3,4-diklooribentseenipropanamidi.

20

Typpiatmosfäärissä pidettävään 2 litran kolmikaula-
kolviin pannaan 39,6 ml di-isopropyylimiinia liuotettuna
200 ml:aan vedetöntä THF:ää. Jäähdytetään -60 °C:seen ja
tässä lämpötilassa lisätään seuraavassa järjestyksessä:

176 ml 1,6M butyyllitiumliuosta heksaanissa,

50 g 3,4-diklooribentseeniasetonitriiliä 300 ml:ssa
THF:ää, sitten

25

39,4 ml tert-butyylibromiasetaattia 100 ml:ssa
THF:ää.

30

Annetaan seoksen lämmitä 0 °C:n lämpötilaan 2 tunnissa 30 minuutissa. Seos kaadetaan 3 l:aan kyllästettyä ammoniumkloridin vesiliuosta. Uutetaan 2 kertaa eetterillä, kuivataan magnesiumsulfaatin päällä, haihdutetaan liuottimet. Saatu öljy kromatografoidaan 1 kg:lla silikageeli H:ta. Eluoidaan sykloheksaani/etyyliasetaatiseoksella: 95/5. Näin saadaan 44,3 g β-syano-3,4-diklooribentseeni-tert-butyylipropanoaattia.

35

Sp = 67 °C.

Vaihe 2

Seosta, jossa on 40 g edellä valmistettua yhdistettä (vaihe 1), 700 ml absoluuttista etanolia, 200 ml väkevää ammoniakkia (20 %) ja 3 spaattelillista Raneyn nikkeliä, sekoitetaan vetyatmosfäärissä 5 tunnin ajan. Katalysaattorin suodattamisen ja liuottimien haihduttamisen jälkeen saadaan 38,8 g β -aminometyyli-3,4-diklooribentseeni-tert-butyylipropanoaattia öljynä.

Vaihe 3

Liuos, jossa on 23,5 g edellä saatua yhdistettä (vaihe 2) 150 ml:ssa dikloorimetaania, jäähdytetään -10°C :seen. Lisätään 250 ml trifluorietikkahappoa, annetaan sitten lämpötilan nousta 20°C :seen 1 tunnin 30 minuutin aikana.

Kun liuottimet on poistettu, saadaan 27 g β -aminometyyli-3,4-diklooribentseenipropionihapon trifluoriaseptaattia öljynä.

Vaihe 4

27 g:aan edellä saatua yhdistettä (vaihe 3) liuotettuna 150 ml:aan vettä, lisätään 150 ml dioksaania, sitten 30 ml trietyyliamiinia, sitten liuos, jossa on 23 g di-tert-butyylidikarbonaattia 50 ml:ssa dioksaania. Kuumennetaan 100°C :ssa tunnin ajan. Dioksaani poistetaan vakuumissa ja saatu liuos pestään isopropyylieetterillä. Vesifaasi kaadetaan 1,5 l:aan puskuroitua fosfaattiliuosta $\text{pH} = 2$. Eetteriuutoksen ja magnesiumsulfaatin päällä suoritettun kuivauksen jälkeen liuottimet haihdutetaan. Saatu öljy kiteytetään isopropyylieetteristä, jolloin saadaan 20,3 g β -(tert-butoksikarbonyyliaminometyyli)-3,4-diklooribentseenipropionihappoa.

Vaihe 5

10 g:aan edellä valmistettua yhdistettä (vaihe 4) liuotettuna 15 ml:aan dikloorimetaania, lisätään tässä järjestyksessä:

8 ml trietyyliamiinia,
3,5 g S(-) α -metyyli-bentsyyliamiinia,
14 g BOP:tä (bentsotriatsolyyli-N-oksitrisdimetyyliaminofosfoniumheksafluorifosfaattia).

5 Kun on sekoitettu huoneen lämpötilassa 1 tunti, pestään vedellä, sitten fosfaattipuskuriliuoksella pH = 2, sitten kyllästetyllä natriumbikarbonaatin vesiliuoksella. Kuivataan magnesiumsulfaatin päällä, poistetaan liuottimet vakuuissa, jolloin saadaan 12 g N-(1-fenyylietyyli)-8-
10 (tert-butoksikarbonyyliaminometyyli)-3,4-diklooribentseenipropanamidia.

B) (+) 8-(2,4-diklooribentsoyyliaiminometyyli)-3,4-diklooribentseenipropionihapon metyyliesteri.

Vaihe 1

15 N-(1-fenyylietyyli)-8-(tert-butoksikarbonyyliaminometyyli)-3,4-diklooribentseenipropanamidin diastereoisomeerien erottaminen.

Raakatuote on kahden diastereoisomeerin seos. Ne voidaan erottaa ohutlevykromatografialla. Ne erotetaan
20 preparatiivisesti kromatografoimalla 400 g:lla silikageeli H:ta ja eluoimalla tolueeni/etyyliasetattiseoksella: 80/20. Vähemmän polaarinen isomeeri irtoaa ensin ja sitä otetaan talteen 5,8 g.

Sp = 146 - 147 °C.

25 $[\alpha]_D = -43,6^\circ$ (c = 1 kloroformissa).

Vaihe 2

Liuosta, jossa on 5 g edellä valmistettua yhdistettä 10 ml:ssa dioksaania ja 50 ml:ssa 6N kloorivetyhappoa, kuumennetaan pystyjäähdyttäjän alla yön yli. Kun liuos on
30 jäähtynyt, se pestään eetterillä, sitten vesifaasi neutraloidaan vähitellen kiinteällä natriumbikarbonaatilla, kunnes pH = 7. Näin saadaan sakka, joka suodatetaan, pestään vedellä, isopropanolilla, sitten eetterillä. Kuivauksen jälkeen saadaan 1,88 g 8-aminometyyli-3,4-diklooribentseenipropionihappoa.
35

Sp = 202 - 204 °C.

Vaihe 3

Suspensioon, jossa on 1,85 g edellä saatua yhdistettä (vaihe 2) 20 ml:ssa metanolia ja joka on jäädytetty -20 °C:seen ja on typen alla, lisätään 1,10 ml tionyylikloridia, sitten annetaan lämpötilan nousta 20 °C:n lämpötilaan. 2 tunnin kuluttua lisätään 200 ml eetteriä, suodatetaan ja kiteytynyt yhdiste pestään eetterillä. Kuivauksen jälkeen saadaan 2,15 g (-) 8-aminometyyli-3,4-diklooribentseenimetyylipropanoaattia.

5
10 Sp = 184 -186 °C.

[α] D = -4,3° (c = 1 metanolissa).

Vaihe 4

Liukseen, jossa on 2,0 g edellä valmistettua yhdistettä (vaihe 3) ja 1,5 g trietyyliamiinia 20 ml:ssa 0 °C:seen jäädytettyä dikloorimetaania, lisätään liuos, jossa on 2,4-diklooribentsoylikloridia (1,54 g) 5 ml:ssa dikloorimetaania. 5 minuutin kuluttua liuos konsentroidaan kuiviin, lisätään vettä ja uutetaan etyyliasetaatilla. Saatu jäännös kiteytetään sitten uudelleen isopropyylieetteristä. Näin saadaan 2,72 g (+) 8-(2,4-diklooribentsoyyliaminoetyyli)bentseenimetyylipropanoaattia.

20
25 Sp = 105 - 107 °C.

[α] D = + 26,6° (C = 1, kloroformissa)

C) (-) 8-(2,4-diklooribentsoyyliaaminometyyli)-3,4-diklooribentseenipropionihapon metyyliesteri.

Vaihe 1

Tekemällä kuten esimerkissä 1B) vaiheessa 1 otetaan talteen polaarisempi isomeeri eluoimalla tolueeni/etyyliasetaatitiseoksella: 80/20 sitten 60/40. Konsentroimalla fraktiot saadaan 5,4 g N-(1-fenyylieetyyli)-8-(tert-butoksikarbonyyliaminometyyli)-3,4-diklooribentseenipropanamidia.

30 Sp = 161 - 162 °C

[α]D = -18,4° (c = 1 kloroformissa).

Vaihe 2

Tekemällä kuten esimerkissä 1B) vaiheessa 2 on kuvattu valmistetaan β -aminometyyli-3,4-diklooribentseeni-propionihappoa.

5 Sp = 202 -204 °C

Vaihe 3

Tekemällä kuten esimerkissä 1B) vaiheessa 3 on kuvattu valmistetaan (+) β -aminometyyli-3,4-diklooribentseenimetyylipropanoaattia.

10 Sp = 184 - 185 °C

[α]D = 3,9° (c = 1 metanolissa).

Vaihe 4

15 Tekemällä kuten esimerkissä 1B) vaiheessa 3 on kuvattu valmistetaan (-) β -(2,4-diklooribentsoyyliaminometyyli)-3,4-diklooribentseenimetyylipropanoaattia.

Sp = 108 - 109 °C

[α]D = -27,7 (c = 1 kloroformissa)

20 D) (+) tai (-) β -(2,4-diklooribentsoyyliaminometyyli)-3,4-diklooribentseenipropionihapon metyyliesterin pelkistys.

25 Valmistetaan ensin 0,5 M kalsiumborohydridiliuos THF:ssä niin, että annetaan natriumborohydridin (0,1 moolia) ja kalsiumkloridin (0,05 moolia) suspension sekoittua 3 tunnin ajan 100 ml:ssa THF:ää. Sitten lisätään 13 ml tätä liuosta liuokseen, jossa on 2,5 g (+) tai (-) β -(2,4-diklooribentsoyyliaminometyyli)-3,4-diklooribentseenipropionihapon metyyliesteriä 20 ml:ssa THF:ää. Annetaan sekoittua yli yön. Seuraavana päivänä liuos jäähdytetään 0 °C:seen, sitten hydrolysoidaan vedellä, sitten laimealla kloorivetyhapolla. Eetterillä suoritettua uuttamisen jälkeen otetaan talteen käytännöllisesti katsoen puhdas (+) tai (-) alkoholi öljynä.

30 E) Mesylaattijohdannaisten valmistus: (+) tai (-) γ -(2,4-diklooribentsoyyliaminometyyli)-3,4-diklooribentseenipropanolin metaanisulfonaatti.

35

1,3 g edellä saatua alkoholia liuotetaan 30 ml:aan dikloorimetaania, sitten 0 °C:seen jäähdytettyyn liuokseen lisätään 0,5 ml trietyyliamiinia ja 0,3 ml mesyylikloridia. Reaktioseosta sekoitetaan 0 °C:ssa 45 minuutin ajan, pestään 3 kertaa jääkylmällä vedellä, dekantoidaan, kuivataan MgSO₄:n päällä ja konsentroidaan vakuuissa.

Jäännös kromatografoidaan silikageelillä, eluantti: etyyliasetaatti/pentaani 60/40. Puhtaat fraktiot konsentroidaan vakuuissa.

Näin saadaan lähtöaineena käytetystä (+) esteristä jäännös, joka kiteytetään uudelleen isopropyylieetteristä, jolloin saadaan 1,1 g (+) γ-(2,4-diklooribentsoyyliaminometyyli)-3,4-diklooribentseenipropanolinmetaanisulfonaattia.

Sp = 74 - 77 °C

[α]_D = +21,2° (c = 1 kloroformissa)

Näin saadaan (-) esteristä tekemällä kuten edellä, (-)γ-(2,4-diklooribentsoyyliaminometyyli)-3,4-diklooribentseenipropanolin metaanisulfonaattia.

Sp = 72 - 76°

[α]_D = -22,5° (c = 1 kloroformissa).

F) (+) N-[4-(4-bentsyyli-1-piperidinyyli)-2-(3,4-dikloorifenyyli)butyyli]-2,4-diklooribentsamidinhydrokloridi. SR 47050 A.

0,6 g edellä saatua (+) mesylaattia ja 0,54 g 4-bentsyyli-piperidiiniä liuotetaan 1 ml:aan dimetyyli-formamidia ja reaktioseosta kuumennetaan 60 °C:ssa 30 minuuttia. Lisätään vettä ja uutetaan etyyliasetaatilla. Orgaaninen faasi konsentroidaan vakuuissa ja jäännös kromatografoidaan silikageelillä. Eluantti: dikloorimetaani/metanoli: 97/3.

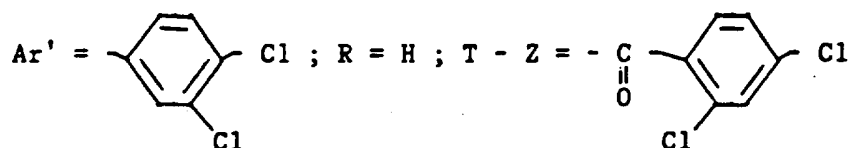
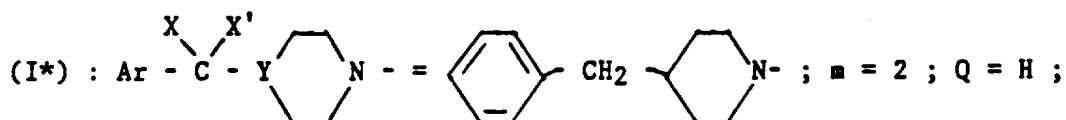
Puhtaan yhdisteen fraktiot konsentroidaan vakuuissa, jäännös laimennetaan dikloorimetaanilla ja lisäämällä kloorivetyhappoista eetteriä saadaan hydrokloridia.

$m = 0,5 \text{ g}$

$[\alpha]_D = +14,0^\circ$ ($c = 1$ kloroformissa).

Esimerkki 148

(-) N-[4-(4-bentsyyli-1-piperidinyyli)-2-(3,4-di-
5 kloorifenyyli)butyyli-2,4-diklooribentsamidin hydroklo-
ridi. SR 47051 A



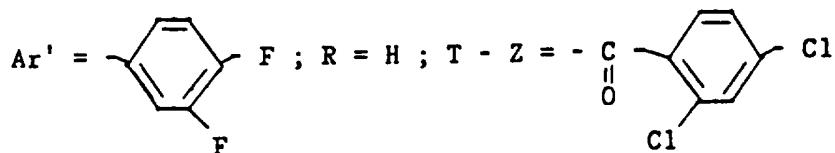
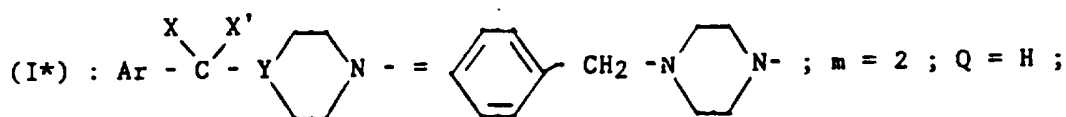
Tekemällä kuten edellä (esimerkin 147 F) mukaises-
ti), mutta käyttämällä lähtöaineena mesylaatin (-) isomee-
riä, saadaan SR 47051 A:ta.

$[\alpha]_D = -14,5^\circ$ ($c = 1$ kloroformissa)

Esimerkki 149

Tekemällä kuten esimerkissä 147 valmistetaan:

(-) N-[4-(4-bentsyyli-1-piperidinyyli)-2-(3,4-di-
fluorifenyyli)butyyli]-2,4-diklooribentsamidin hydroklo-
ridi. SR 47243 A

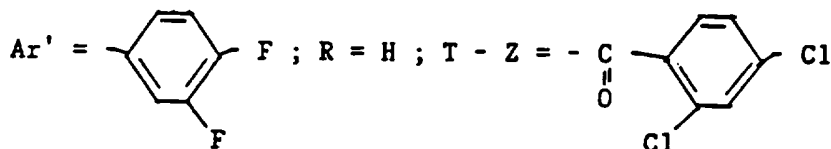
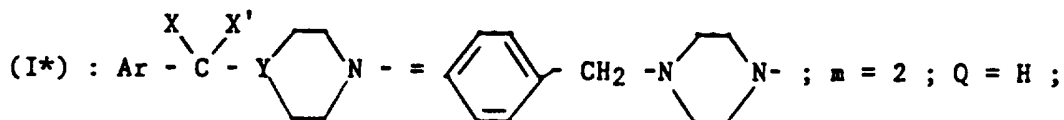


$[\alpha]_D = -8,5^\circ$ ($c = 1$ kloroformissa)

Esimerkki 150

Tekemällä kuten edellä on kuvattu esimerkissä 147 valmistetaan:

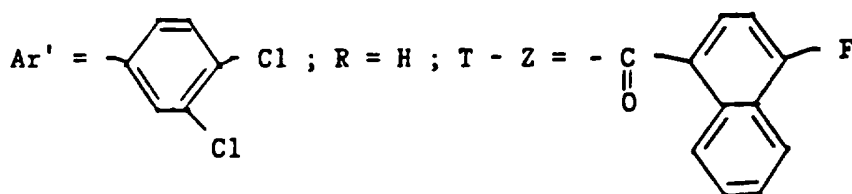
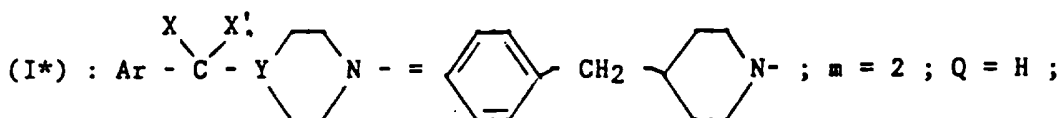
(+) N-[4-(4-bentsyyli-1-piperidinyyli)-2-(3,4-difluorifenyyli)butyyli]-2,4-diklooribentsamidin hydrokloridia. SR 47238 A



$[\alpha]_D = +7,3^\circ$ (c = 1 kloroformissa).

Esimerkki 151

(+) ja (-) N-[4-(4-bentsyyli-1-piperidinyyli)-2-(3,4-dikloorifenyyli)butyyli]-4-fluori-1-naftaleenikarboksamidin hydrokloridi

**Vaihe 1**

1-amino-2-(3,4-dikloorifenyyli)-4-hydroksibutaani.

150 ml kloorivetyhapon suhteen kyllästettyä eetteriä lisätään 149 g:aan 4-(2-tetrahydropyranyylioksi)-2-(3,4-dikloorifenyyli)-1-aminobutaania liuotettuna

- 700 ml:aan metanolia. Seosta sekoitetaan 1/2 tuntia huoneen lämpötilassa, konsentroidaan vakuuissa ja jäännös liuotetaan 500 ml:aan vettä ja pestään eetterillä. Vesifaasi tehdään emäksiseksi natriumhydroksidiliuoksella ja
- 5 uutetaan kaksi kertaa dikloorimetaanilla. Orgaaniset faasit kuivataan MgSO_4 :n päällä, suodatetaan ja konsentroidaan vakuuissa. Jäännös liuotetaan 400 ml:aan isopropyylieetteriä ja seosta sekoitetaan 1 tunti huoneen lämpötilassa. Sakka suodatetaan ja pestään eetterillä.
- 10 $m = 98,2 \text{ g}$
 $Sp = 90 - 91 \text{ }^\circ\text{C}$
Vaihe 2
1-amino-2-(3,4-dikloorifenyyli)-4-hydroksibutaanin (+) enantiomeeri.
- 15 59,65 g:aan D (-) viinihappoa, joka on liuotettu 2 litraan kiehumispisteessä olevaa metanolia, lisätään 93 g raseemista seosta, joka on valmistettu edellä olevassa vaiheessa 1 ja joka on liuotettu 300 ml:aan metanolia. Seoksen annetaan lämmetä huoneen lämpötilaan, kiteet suodatetaan, pestään metanolilla ja kuivataan vakuuissa $50 \text{ }^\circ\text{C}$:ssa P_2O_5 :n päällä.
- 20 $m = 64,8 \text{ g}$
 $[\alpha]_D = -5,2^\circ \text{ (c = 1 vedessä)}$.
Sitten kiteytetään uudelleen 2,96 l:sta metanolia,
- 25 kiteet suodatetaan ja pestään metanolilla ja kuivataan vakuuissa $50 \text{ }^\circ\text{C}$:ssa P_2O_5 :n päällä.
- $m = 45,3 \text{ g}$
 $[\alpha]_D = -4,5^\circ \text{ (c = 1 vedessä)}$
 $Sp = 201 \text{ }^\circ\text{C}$.
- 30 D (-) tartraatti liuotetaan 250 ml:aan vettä, tehdään emäksiseksi väkevällä natriumhydroksidiliuoksella ja uutetaan 3 kertaa 200 ml:lla dikloorimetaania, pestään kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, dekantoidaan, kuivataan MgSO_4 :n päällä, suodatetaan ja konsentroidaan vakuuissa. Jäännös liuotetaan isopropyylieetteriin, seosta
- 35

sekoitetaan tunti huoneen lämpötilassa, kiteet suodatetaan ja pestään isopropyylieetterillä.

$m = 24,7 \text{ g}$

$[\alpha]_D = +9,0^\circ$ ($c = 1$ metanolissa)

5

$Sp = 79 - 80^\circ \text{C}.$

1-amino-2-(3,4-dikloorifenyyli)-4-hydroksibutaanin (-) enantiomeeri.

Tekemällä kuten edellä ja käyttämällä L (+) viinihappoa saadaan (-) enantiomeeriä.

10

$[\alpha]_D = -9,2^\circ$ ($c = 1$ metanolissa)

$Sp = 79 - 80^\circ \text{C}.$

Vaihe 3

N-[2-(3,4-dikloorifenyyli)-4-mesyylioksibutyyli]-4-fluori-1-naftaleenikarboksamidi ((-) enantiomeeri).

15

4,45 g 4-fluorinaftoiinihappokloridia liuotettuna 50 ml:aan dikloorimetaania lisätään tipottain -60°C :ssa liuokseen, jossa on 5 g edellä valmistettua yhdistettä ((+) enantiomeeriä) 100 ml:ssa dikloorimetaania ja 2,6 g trietyyliamiinia. Seosta sekoitetaan 15 minuuttia

20

-60°C :ssa ja lämpötilan annetaan nousta -30°C :seen. Sitteen lisätään 2,5 g trietyyliamiinia ja 2,7g mesyylikloridia ja annetaan lämpötilan nousta huoneen lämpötilaan. Orgaaninen faasi pestään vedellä ja kuivataan MgSO_4 :n päällä ja konsentroidaan vakuumissa. Jäännös kromatografoidaan silikageelillä, eluantti: dikloorimetaani/metanoli 99,5/-0,5.

25

Puhtaat fraktiot konsentroidaan vakuumissa.

$m = 8,4 \text{ g}$

$[\alpha]_D = -22,8^\circ$ ($c = 1$ metanolissa).

30

N-[2-(3,4-dikloorifenyyli)-4-mesyylioksibutyyli]-4-fluori-1-naftaleenikarboksamidi ((+) enantiomeeri).

(+) enantiomeeriä valmistetaan vaiheessa 3 edellä kuvatulla tavalla, mutta käyttämällä vaiheen 2 (-) enantiomeeriä.

35

$[\alpha]_D = +22,7^\circ \text{C}$ ($c = 1$ metanolissa).

Vaihe 4

N-[4-(4-bentsyyli-1-piperidinyyli)-2-(3,4-dikloorifenyyli)butyyli]-4-fluori-1-naftaleenikarboksamidin hydrokloridi. (-) enantiomeeri SR 48225 A.

- 5 7 g (-) vaiheessa 3 valmistettua enantiomeeriä ja 5,02 g 4-bentsyyli-1-piperidiiniä liuotetaan 15 ml:aan dime-tyyli-formamidia ja reaktioseosta kuumennetaan 70 °C:ssa kaksi tuntia. Seos kaadetaan veteen, uutetaan etyyliasetaatilla, orgaaniset faasit pestään kyllästetyllä natrium-
10 kloridiliuoksella, kuivataan MgSO₄:n päällä ja konsentroidaan vakuumissa. Jäännös kromatografoidaan silikageelillä, eluantti: dikloorimetaani/metanoli 97/3.

- Puhtaan yhdisteen fraktiot konsentroidaan vakuumissa, jäännös laimennetaan dikloorimetaanilla ja kloorivety-
15 happoisen eetterin lisäyksellä saadaan hydrokloridia.

m = 6,2 g

[α]_D = -35,5° (c = 1 metanolissa).

(+) Enantiomeeri. SR 48226 A.

- Tekemällä samoin kuin valmistettaessa edellä (-)
20 enantiomeeriä, mutta käyttämällä vaiheessa 3 valmistettua (+) enantiomeeriä, saadaan (+) enantiomeeriä.

m = 7 g

[α]_D = +36,0° (c = 1 metanolissa).

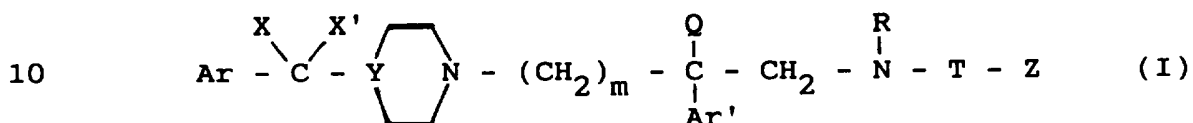
Esimerkki 152

- 25 N-metyyli-N-[4-(4-bentsyyli-1-piperidinyyli)-2-(3,4-dikloorifenyyli)butyyli]fenyyliasetamidin hydrokloridi. SR 48172 A.

- Käyttämällä lähtöaineena 4-(4-bentsyyli-1-piperidinyyli)-2-(3,4-dikloorifenyyli)-N-(1-metyyliamino)butaania
30 kuten esimerkissä 98 vaiheessa a) on kuvattu ja saattamalla se reagoimaan fenyylietikkahappokloridin kanssa esimerkiksi 1 kuvatuissa olosuhteissa, saadaan yhdistettä SR 48172 A.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä kaavan (I) mukaisten, terapeuttisesti
käyttökelpoisten, aromaattisesti substituoitujen piperi-
diini- ja piperatsiinijohdannaisten valmistamiseksi
5 raseemisten seosten tai optisesti puhtaiden yhdisteiden
muodossa,



jossa:

m on kokonaisluku 2 tai 3,

15 jolloin hiiliatomilla, joka on liittynyt O- ja Ar'-ryhmiin, voi olla (+)- tai (-)-konfiguraatio,

Ar ja Ar' esittävät toisistaan riippumatta tienyyliryhmää; substituomatonta tai halogeeniatomilla, C₁ - C₃-alkyyliillä, trifluorimetyyliillä, C₁-C₃-alkoksilla, hydroksyyliillä tai metyleenidioksilla mono- tai disubstituotua fenyyliiryhmää tai imidatsolyyliiryhmää; Ar' voi olla myös
20 substituomaton tai halogeenilla substituoitu bentsotienyyliryhmä; substituomatonta tai halogeenilla substituotua naftyyliiryhmää; bifenyyliryhmää; tai substituomatonta tai bentsyyliiryhmällä typpiin substituoitua indolyliä;

X esittää vetyä;

X' esittää vetyä tai hydroksyyliiryhmää tai se on liittynyt alla määriteltyn X"-ryhmään hiili-hiili-sidoksen muodostamiseksi;

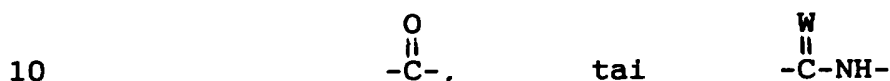
30 tai X ja X' muodostavat yhdessä okso- tai dialkyyliaminoalkyylioksi-iminoryhmän, jonka kaava on =N-O-(CH₂)_p-Am, jossa p on 2 tai 3 ja Am on dialkyyliaminoryhmä, jossa kukin alkyyli voi sisältää 1 - 4 hiiliatomia;

35 Y esittää typpiä tai ryhmää C(X"), jossa X" on vety tai se muodostaa yhdessä X':n kanssa hiili-hiili-sidoksen;

Q esittää vetyä, $C_1 - C_4$ -alkyyliiryhmää tai aminoalkyyliiryhmää, jonka kaava on $-(CH_2)_q-Am'$, jossa q on 2 tai 3 ja Am' on piperidino-, 4-bentsyyliipiperidino- tai dialkyyliaminoryhmä, jossa kukin alkyyli voi sisältää 1 - 4 hiiliatomia;

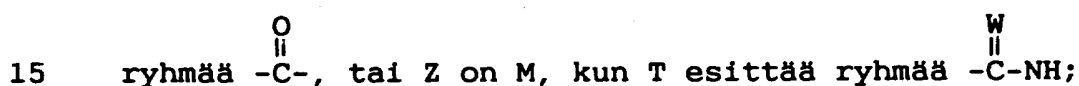
R esittää vetyä, metyyliiryhmää tai $(CH_2)_n-L$ -ryhmää, jossa n on kokonaisluku 2 - 6 ja L on vety tai aminoryhmä;

T on



jossa W on happi- tai rikkiatomi, ja

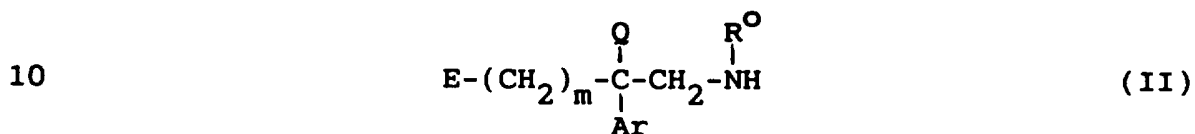
Z on joko vety, tai M tai OM, kun T esittää



M esittää vetyä tai suoraketjuista tai haaroitettua $C_1 - C_6$ -alkyyliiryhmää; fenyylialkyyliä, jossa alkyyliiryhmä sisältää 1 - 3 hiiliatomia ja joka on substituomaton tai mono- tai polysubstituoitu aromaattisessa renkaassaan halogeenilla, hydroksilla, 1 - 4 hiiliatomia käsittävällä alkoksilla, 1 - 4 hiiliatomia käsittävällä alkyyliillä; pyridyylialkyyliä, jossa alkyyliiryhmä sisältää 1 - 3 hiiliatomia; naftyylialkyyliä, jonka alkyyliiryhmä sisältää 1 - 3 hiiliatomia; pyridyyliitioalkyyliä, jossa alkyyliiryhmä sisältää 1 - 3 hiiliatomia; styryyliä; 1-okso-3-fenyyli-indan-2-yyliä; fenyyliä, joka on substituomaton tai mono- tai polysubstituoitu halogeenilla, hydroksilla, alemmalla alkyyliillä, trifluorimetyyliillä, nitrolla, alkoksilla, asyyliillä, syanolla, aminolla, bentsoyyliillä, naftyyliillä, fenyyliillä, fenyyliitiometyyliillä, pyridyyliitiometyyliillä tai ((1-metyyli)imidatsol-2-yyliitiometyyliillä; tienyyliä; furyyliä; pyridyyliä, joka on substituomaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla halogeenilla tai fenyyliitiolla, jossa fenyyli on substituomaton tai substituoitu alkoksilla tai halogeenilla;

oksatsolia, joka on substituoimaton tai substituoitu metyyliillä; naftyyliä, joka on substituoimaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla halogeenilla tai bentsyyliillä; tai kinolyyliä; tai niiden suolojen valmistamiseksi epäorgaanisten tai orgaanisten happojen kanssa, t u n - n e t t u siitä, että

a1) käsitellään vapaata amiinia, jonka kaava on:



jossa m, Ar' ja Q ovat samat kuin edellä; R° esittää vetyä, metyyliä tai ryhmää (CH₂)_n-L°, jossa n on sama kuin edellä ja L° on vety tai N-suojaryhmällä suojattu aminoryhmä; ja E esittää hydroksiryhmää, O-suojattua ryhmää, kuten 2-tetrahydropyranyylioksia, tai ryhmää



jossa Ar, X ja Y ovat samoja kuin edellä ja X° esittää edellä määritettyä ryhmää X', jossa hydroksiryhmä on suojattu O-suojaryhmällä;

joko hapon funktionaalisella johdannaisella, jonka kaava on:

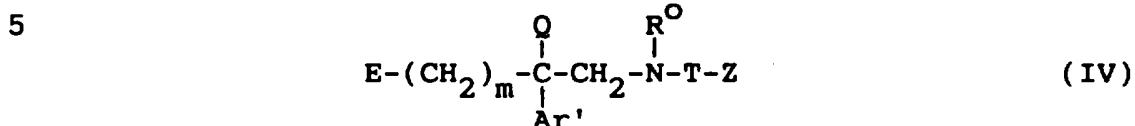


jossa Z on sama kuin edellä, kun valmistetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa T on -CO-,

tai iso(tio)syanaatilla, jonka kaava on:

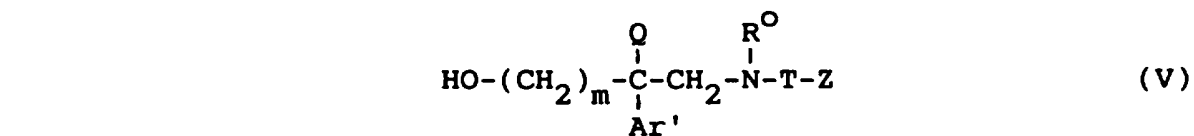


jossa W ja Z ovat samoja kuin edellä, kun valmistetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa T on -C(W)-NH-, yhdisteen valmistamiseksi, jonka kaava on:



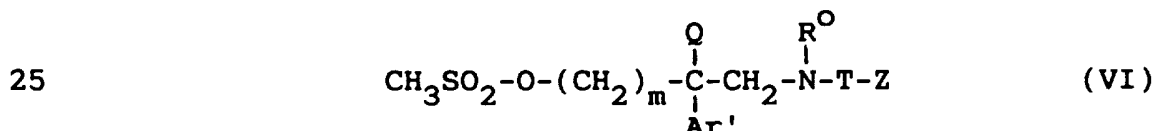
10 b1) minkä jälkeen, silloin kun E esittää tetrahydropyranyylioksia, poistetaan tetrahydropyranyyliryhmä lieväällä happohydrolyysillä, joka voidaan vaihtoehtoisesti suorittaa vaiheessa a) kaavan (II) mukaiselle lähtöaineena käytetyille amiinille,

15 c1) käsitellään näin saatua N-substituoitua alkanoliamia, jonka kaava on:

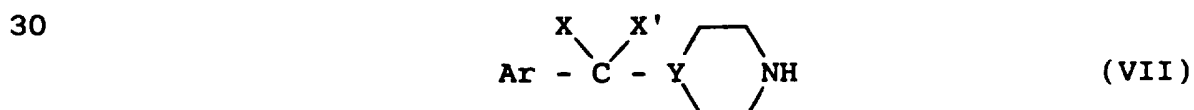


metaanisulfonyylikloridilla, ja

d1) saatetaan näin saatu mesylaatti, jonka kaava on:



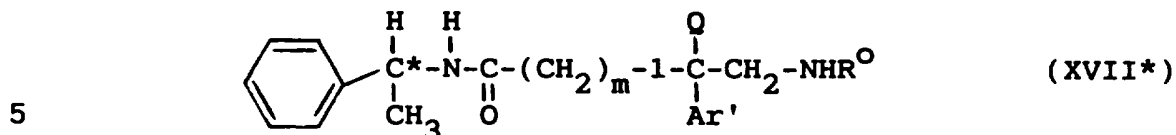
reagoimaan sekundäärisen amiinin kanssa, jonka kaava on:



jossa Ar, Y, X ja X' ovat samat kuin edellä,

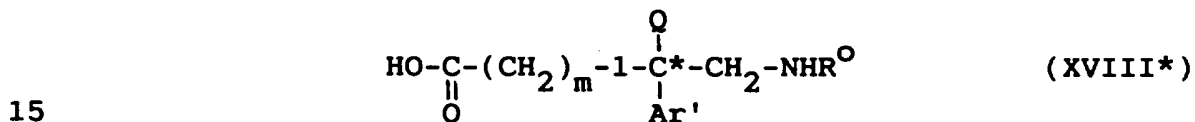
35 e1) poistetaan mahdolliset O-suojaryhmät ja N-suojaryhmät ja mahdollisesti muutetaan näin saatu yhdiste suolakseen orgaanisen tai epäorgaanisen hapon kanssa,

a2) käsitellään yhdistettä, jonka kaava on:



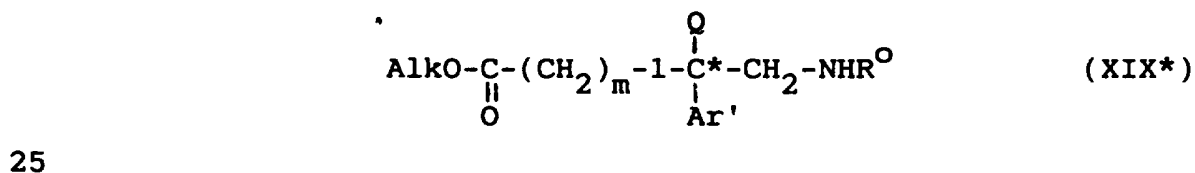
jossa

10 "*" tarkoittaa, että näin merkityllä hiiliatomilla on määrätty absoluuttinen (+) tai (-) konfiguraatio, liuottimessa, happamissa olosuhteissa, aminohapon muodostamiseksi, jonka kaava on:



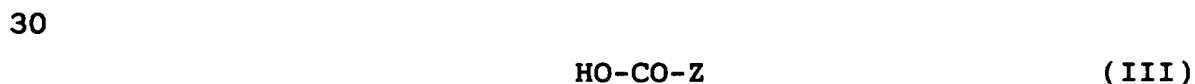
b2) yhdiste (XVIII*) esteröidään alkanolilla AlkOH, jossa Alk on 1 - 4 hiiliatomia sisältävä alkyyl, happamissa olosuhteissa,

20 c2) minkä jälkeen käsitellään saatua esterä, jonka kaava on:



jossa Alk on sama kuin edellä ja Q, Ar', R° ja m ovat samoja kuin edellä,

joko hapon funktionaalisella johdannaisella, jonka kaava on:



tai iso(tio)syanaatilla, jonka kaava on:

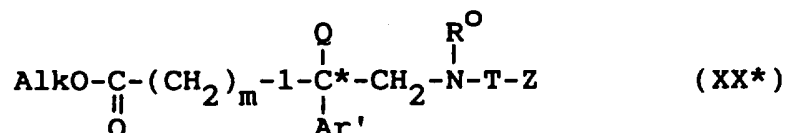


(III')

Z:n ja W:n ollessa samoja kuin edellä,

d2) näin valmistettu esteri, jonka kaava on:

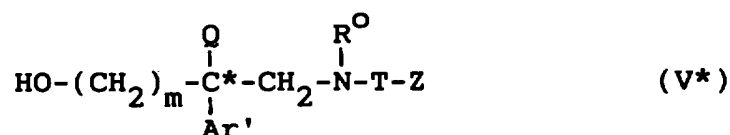
5



10 saatetaan reagoimaan pelkistimen kanssa ja

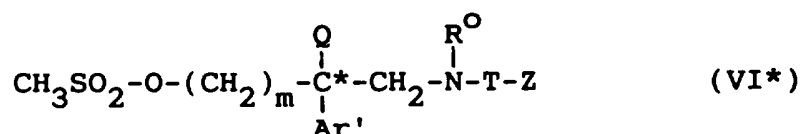
e2) muutetaan saatu alkoholi, jonka kaava on:

15



metaanisulfonaattiesterikseen, jonka kaava on:

20



f2) yhdistettä (VI*) käsitellään amiinilla, jonka kaava on:

25



jossa Ar, X, X' ja Y ovat samat kuin edellä, ja mahdollisesti poistetaan suojaryhmät, jolloin saadaan kaavan (I) mukainen yhdiste optisesti puhtaassa muodossa, joka mahdollisesti muutetaan joksikin suoloistaan.

30 2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä N-[4-(4-bentsyyli-1-piperidinyyli)-2-(3,4-dikloorifenyyli)butyyli]-2,4-diklooribentsamidin tai sen suolan valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että käytetään:

35

kaavan (II) mukaista vapaata amiinia , jossa $m = 2$;
Ar' on 3,4-dikloorifenyyyliryhmä; ja Q ja R° esittävät vetyä;

5 kaavan (III) mukaisen hapon funktionaalista johdannaisista, jossa Z on 2,4-dikloorifenyyyliryhmä;

ja kaavan (VII) mukaista sekundääristä amiinia, jossa Ar on fenyyyliryhmä; X ja X' esittävät vetyä; ja Y on -CH.

10 3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä N-[4-(4-bentsyyli-1-piperidinyyli)-2-(3,4-difluorifenyyli)butyyli]-2,4-diklooribentsamidin tai sen suolan valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että käytetään:

15 kaavan (II) mukaista vapaata amiinia, jossa $m = 2$;
Ar' on 3,4-difluorifenyyyliryhmä; ja Q ja R° esittävät vetyä;

kaavan (III) mukaisen hapon funktionaalista johdannaisista, jossa Z on 2,4-dikloorifenyyyliryhmä;

20 ja kaavan (VII) mukaista sekundääristä amiinia, jossa Ar on fenyyyliryhmä; X ja X' esittävät vetyä; ja Y on -CH.

25 4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä N-[4-(4-bentsyyli-1-piperidinyyli)-2-(3,4-dikloorifenyyli)butyyli]-4-fluori-1-naftaleenikarboksamidin tai jonkin sen suolan valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että käytetään:

kaavan (II) mukaista vapaata amiinia, jossa $m = 2$;
Ar' on 3,4-dikloorifenyyyliryhmä; ja Q ja R° esittävät vetyä;

30 kaavan (III) mukaisen hapon funktionaalista johdannaisista, jossa Z on 4-fluori-1-naftyyyliryhmä;

ja kaavan (VII) mukaista sekundääristä amiinia, jossa Ar on fenyyyliryhmä; X ja X' esittävät vetyä; ja Y on -CH.

35 5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä N-[4-(4-bentsyyli-1-piperidinyyli)-2-(3,4-dikloorifenyyli)bu-

tyyli]-2,4-diklooribentsamidin valmistamiseksi optisesti puhtaina (+)- tai (-)-muotoina tai jonkin sen suolan valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että käytetään:

5 kaavan (XVII*) mukaista yhdistettä, jossa $m = 2$;
Ar' on 3,4-dikloorifenyyli-ryhmä; ja R° on vety;

kaavan (III) mukaisen hapon funktionaalista johdannaisista, jossa Z on 2,4-dikloorifenyyli-ryhmä;

ja kaavan (VII) mukaista amiinia, jossa Ar on fenyyli-ryhmä; X ja X' esittävät vetyä; ja Y on -CH.

10 6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä N-[4-(4-bentsyyli-1-piperidinyyli)-2-(3,4-difluorifenyyli)butyyli]-2,4-diklooribentsamidin valmistamiseksi optisesti puhtaana (+)- tai (-)-muotona tai jonkin sen suolan valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että käytetään:

15 kaavan (XVII*) mukaista yhdistettä, jossa $m = 2$;
Ar' on 3,4-difluorifenyyli-ryhmä; ja R° on vety;

kaavan (III) mukaisen hapon funktionaalista johdannaisista, jossa Z on 2,4-dikloorifenyyli-ryhmä;

20 ja kaavan (VII) mukaista sekundääristä amiinia, jossa Ar on fenyyli-ryhmä; X ja X' esittävät vetyä; ja Y on -CH.

7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä N-[4-(4-bentsyyli-1-piperidinyyli)-2-(3,4-dikloorifenyyli)butyyli]-4-fluori-1-naftaleenikarboksamidin valmistamiseksi optisesti puhtaana (+)- tai (-)-muotona, t u n n e t t u siitä, että käytetään:

kaavan (XII*) mukaista yhdistettä, jossa $m = 2$;
Ar' on 3,4-dikloorifenyyli-ryhmä; ja R° on vety;

30 kaavan (III) mukaisen hapon funktionaalista johdannaisista, jossa Z on 4-fluori-1-naftyyli-ryhmä;

ja kaavan (VII) mukaista sekundääristä amiinia, jossa Ar on fenyyli-ryhmä; X ja X' esittävät vetyä; ja Y on -CH.

8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä N-metyyli-N-[4-(4-bentsyyli-1-piperidinyyli)-2-(3,4-dikloori-

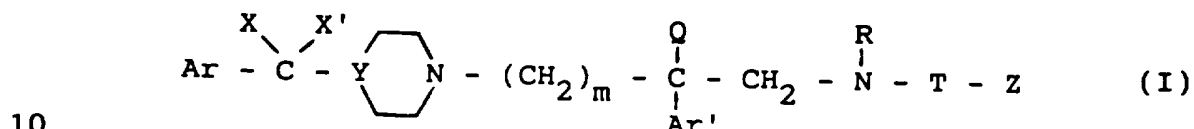
35

fenyyli)butyyli]fenyyliasetamidin valmistamiseksi, t u n -
n e t t u siitä, että käytetään:

- kaavan (II) mukaista vapaata amiinia , jossa $m = 2$;
Ar' on 3,4-dikloorifenyyliiryhmä; Q on vety ja R° on etyyli;
5 - kaavan (III) mukaisen hapon funktionaalista johdannais-
ta, jossa Z on bentsyyliiryhmä;
ja kaavan (VII) mukaista sekundääristä amiinia,
jossa Ar on fenyyliiryhmä; X ja X' esittävät vetyä; ja Y on
-CH.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara aromatiska aminföreningar med formeln (I) i form av racemiska blandningar eller optiskt rena föreningar,



där:

m är ett heltal 2 eller 3,

15 varvid kolatomen som är bunden till O- eller Ar'-grupperna kan ha (+)- eller (-)-konfiguration,

Ar och Ar' oberoende av varandra betecknar en ti-enylgrupp; en fenylgrupp som är osubstituerad eller mono- eller disubstituerad med en halogenatom, C₁-C₃-alkyl, tri-fluormetyl, C₁-C₃-alkoxi, hydroxyl eller metylendioxi, el-
20 ler en imidazolyldgrupp; Ar' kan även vara en bensotienyl-grupp som är osubstituerad eller substituerad med halogen; en naftylgrupp som är osubstituerad eller substituerad med halogen; en bifenylgrupp; eller indolyl som är osubstitue-
rad eller substituerad med en bensylgrupp i kväveatomen;

25 X står för väte;

X' står för väte eller en hydroxylgrupp eller den är bunden till den nedan definierade X"-gruppen för bil-dande av en kol-kol-bindning;

30 eller X och X' tillsammans bildar en oxo- eller dialkylaminoalkyloxi-iminogrupp med formeln

=N-O-(CH₂)_p-Am, där p är 2 eller 3 och Am är en dialkylami-nogrupp, där varje alkyl kan innehålla 1 - 4 kolatomer;

35 Y står för en kväveatom eller en grupp C(X"), där X" är väte eller bildar tillsammans med X' en kol-kol-binding;

Q står för väte, en C₁-C₄-alkylgrupp eller en amino-alkylgrupp med formeln -(CH₂)_q-Am', där q är 2 eller 3 och Am' är en piperidino-, 4-bensylpiperidino- eller dialkylaminogrupp, där varje alkyl kan innehålla 1 - 4 kolatomer;

5 R står för väte, en metylgrupp eller en grupp (CH₂)_n-L, där n är ett heltal 2 - 6 och L är väte eller en aminogrupp;

T är $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}- \end{array}$ eller $\begin{array}{c} \text{W} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{NH}- \end{array}$

10

där W är en syre- eller svavelatom, och

Z är antingen väte, eller M eller OM, då T står för

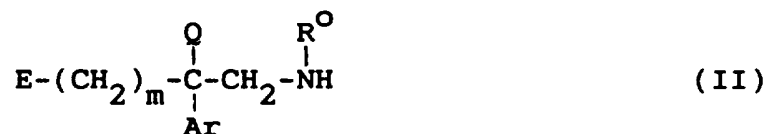
15 gruppen $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}- \end{array}$, eller Z är M, då T står för gruppen $\begin{array}{c} \text{W} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{NH}; \end{array}$

M står för väte eller en rakkedjad eller förgrenad C₁-C₆-alkylgrupp; fenylalkyl, i vilken alkylgruppen innehåller 1 - 3 kolatomer och vilken är osubstituerad eller mono- eller polysubstituerad i den aromatiska ringen med
20 halogen, hydroxi, alkoxi med 1 - 4 kolatomer, alkyl med 1 - 4 kolatomer; pyridylalkyl där alkylgruppen innehåller 1 - 3 kolatomer; naftylalkyl där alkylgruppen innehåller 1 - 3 kolatomer, pyridyltioalkyl där alkylgruppen innehåller 1 - 3 kolatomer; styryl; 1-oxo-3-fenyl-indan-2-yl;
25 fenyl som är osubstituerad eller mono- eller polysubstituerad med halogen, hydroxi, lägre alkyl, trifluormetyl, nitro, alkoxi, acyl, cyano, amino, bensoyl, naftyl, fenyl, fenyltiometyl, pyridyltiometyl eller ((1-metyl)imidazol-2-yltiometyl, tienyl; furyl, pyridyl som är osubstituerad eller substituerad med en eller flera halogener eller fe-
30 nyltio, där fenyl är osubstituerad eller substituerad med alkoxi eller halogen; oxazol som är osubstituerad eller substituerad med metyl; naftyl som är osubstituerad eller substituerad med en eller flera halogener eller bensyl;

eller kinolyl, eller salter därav med oorganiska eller organiska syror, k ä n n e t e c k n a t därav, att

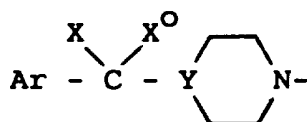
a1) en fri amin med formeln

5



där m, Ar' och Q är samma som ovan; R° står för väte, en metylgrupp eller en grupp (CH₂)_n-L°, där n är samma som ovan och L° är väte eller en aminogrupp som är skyddad med en N-skyddsgrupp; och E står för en hydroxigrupp, en O-skyddad grupp, såsom 2-tetrahydropyranyloxi, eller en grupp

15



där Ar, X och Y är samma som ovan och X° står för den ovan definierade gruppen X', där hydroxigruppen är skyddad med en O-skyddsgrupp;

20

behandlas antingen med ett funktionellt derivat av en syra med formeln:



25

där Z är samma som ovan, då man framställer en förening med formeln (I), där T är -CO-,

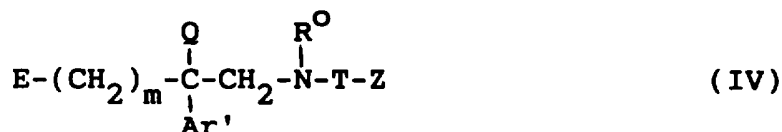
eller med ett iso(tio)cyanat, som har formeln:

30



där W och Z är samma som ovan, då man framställer en förening med formeln (I), där T är -C(W)-NH-, för framställning av en förening med formeln:

35

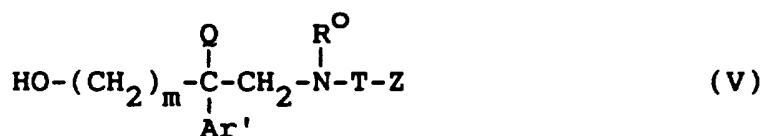


5

b1) varefter, ifall E betecknar tetrahydropyranyl-oxi, avlägsnas tetrahydropyranylgruppen med mild syrahydrolysis, som alternativt kan genomföras med en amin med formeln (II) använd som utgångsmaterial i steg a),

10

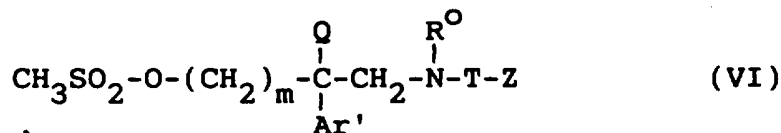
c1) den så erhållna N-substituerade alkanolaminen, som har formeln:



15

behandlas med metansulfonylchlorid, och

d1) det så erhållna mesylatet, som har formeln:



20

omsätts med en sekundär amin, som har formeln:

25



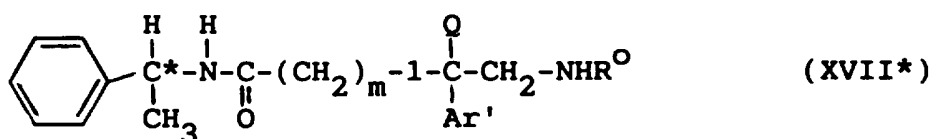
där Ar, Y, X och X' är samma som ovan,

30

e1) eventuella O-skyddsgrupper och N-skyddsgrupper avlägsnas och den så erhållna föreningen eventuellt omvandlas till ett salt därav med en organisk eller oorganisk syra,

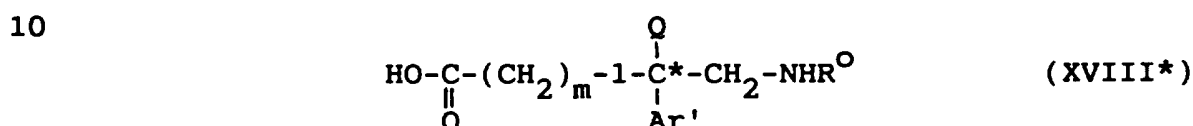
a2) en förening med formeln

35



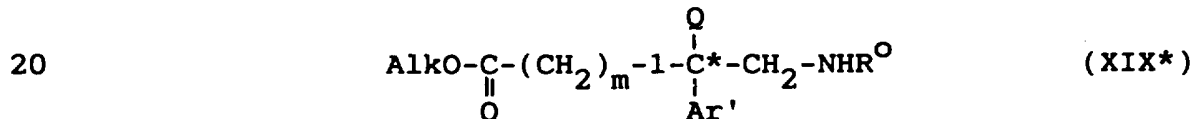
där

- 5 "*" betecknar, att den så märkta kolatomen har en bestämd absolut (+)- eller (-)-konfiguration, behandlas i ett lösningsmedel, under sura betingelser, för bildande av en aminosyra med formeln:



- b2) föreningen (XVIII*) förestras med en alkanol AlkOH, där Alk är alkyl med 1 - 4 kolatomer, under sura betingelser,

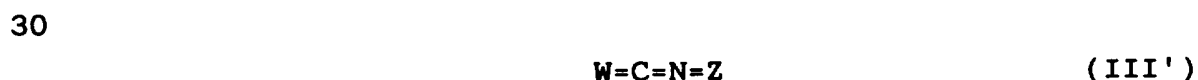
c2) varefter den erhållna estern med formeln



- där Alk är samma som ovan och Q, Ar', R^o och m är samma som ovan, behandlas antingen med ett funktionellt derivat av en syra med formeln:

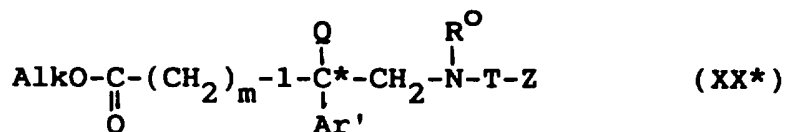


eller med ett iso(tio)cyanat med formeln:



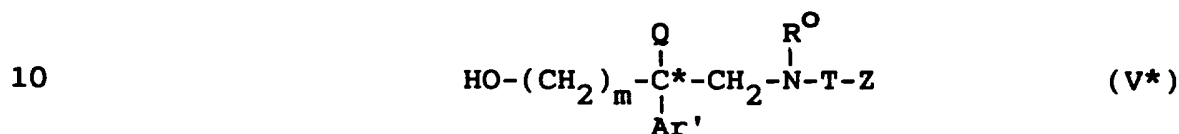
där Z och W är samma som ovan,

d2) den så framställda estern, som har formeln



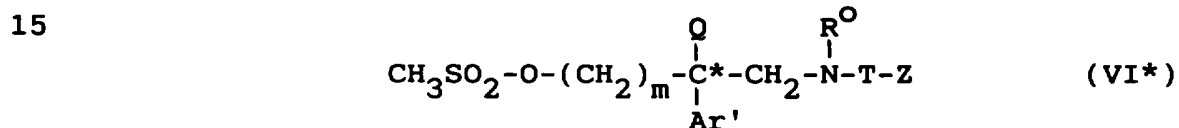
5

omsätts med ett reduktionsmedel och
e2) den erhållna alkoholen med formeln



10

omvandlas till en metansulfonatester därav med formeln:



15

f2) föreningen (VI*) behandlas med en amin, som har
20 formeln:



25 där Ar, X, X' och Y är samma som ovan, och skyddsgrupperna eventuellt avlägsnas, varvid erhålls en förening med formeln (I) i en optiskt ren form, vilken eventuellt omvandlas till ett salt därav.

2. Förfarande enligt patentkrav 1 för framställning
30 av
N-[4-(4-bensyl-1-piperidiny1)-2-(3,4-diklorfenyl)butyl]-2,4-diklorbensamid eller ett salt därav, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man använder

en fri amin med formeln (II), där $m = 2$; Ar' är en
35 3,4-diklorfenylgrupp; och Q och R^o står för väte;

ett funktionellt derivat av en syra med formeln (III), där Z är en 2,4-diklorfenylgrupp;

och en sekundär amin med formeln (VII), där Ar är en fenylgrupp; X och X' står för väte; och Y är -CH.

5 3. Förfarande enligt patentkrav 1 för framställning av N-[4-(4-bensyl-1-piperidinyl)-2-(3,4-difluorfenyl)-butyl]-2,4-diklorbensamid eller ett salt därav, k ä n n e t e c k n a t därav, att man använder:

10 en fri amin med formeln (II), där m = 2; Ar' är en 3,4-difluorfenylgrupp; och Q och R° står för väte;

ett funktionellt derivat av en syra med formeln (III), där Z är en 2,4-diklorfenylgrupp;

och en sekundär amin med formeln (VII), där Ar är en fenylgrupp; X och X' står för väte; och Y är -CH.

15 4. Förfarande enligt patentkrav 1 för framställning av N-[4-(4-bensyl-1-piperidinyl)-2-(3,4-diklorfenyl)-butyl]-4-fluor-1-naftalenkarboxamid eller ett salt därav, k ä n n e t e c k n a t därav, att man använder:

20 en fri amin med formeln (II), där m = 2; Ar' är en 3,4-diklorfenylgrupp; och Q och R° står för väte;

ett funktionellt derivat av en syra med formeln (III), där Z är 4-fluor-1-naftylgrupp,

och en sekundär amin med formeln (VII), där Ar är en fenylgrupp; X och X' står för väte; och Y är -CH.

25 5. Förfarande enligt patentkrav 1 för framställning av N-[4-(4-bensyl-1-piperidinyl)-2-(3,4-diklorfenyl)-butyl]-2,4-diklorbensamid som optiskt rena (+)- eller (-)-former eller ett salt därav, k ä n n e t e c k n a t därav, att man använder:

30 en förening med formeln (XVII*), där m = 2; Ar' är en 3,4-diklorfenylgrupp; och R° är väte;

ett funktionellt derivat av en förening med formeln (III), där Z är en 2,4-diklorfenylgrupp;

35 och en amin med formeln (VII), där Ar är en fenylgrupp; X och X' står för väte, och Y är -CH.

6. Förfarande enligt patentkrav 1 för framställning av N-[4-(4-bensyl-1-piperidiny1)-2-(3,4-difluorfenyl)-butyl]-2,4-diklorbensamid som optiskt ren (+)- eller (-)-form eller ett salt därav, k ä n n e t e c k n a t därav, att man använder:

en förening med formeln (XVII*), där $m = 2$; Ar' är 3,4-difluorfenylgrupp; och R° är väte;

ett funktionellt derivat av en förening med formeln (III), där Z är en 2,4-diklorfenylgrupp;

och en sekundär amin med formeln (VII), där Ar är en fenylgrupp; X och X' står för väte; och Y är -CH.

7. Förfarande enligt patentkrav 1 för framställning av N-[4-(4-bensyl-1-piperidiny1)-2-(3,4-diklorfenyl)-butyl]-4-fluor-1-naftalenkarboxamid som optiskt ren (+)- eller (-)-form, k ä n n e t e c k n a t därav, att man använder:

en förening med formeln (XII*), där $m = 2$; Ar' är en 3,4-diklorfenylgrupp; och R° är väte,

ett funktionellt derivat av en syra med formeln (III), där Z är en 4-fluor-1-naftylgrupp;

och en sekundär amin med formeln (VII), där Ar är en fenylgrupp; X och X' står för väte; och Y är -CH.

8. Förfarande för framställning av N-metyl-N-[4-(4-bensyl-1-piperidiny1)-2-(3,4-diklorfenyl)butyl]fenylacetamid, k ä n n e t e c k n a t därav, att man använder:

en fri amin med formeln (II), där $m = 2$; Ar' är en 3,4-diklorfenylgrupp; Q är väte och R° är etyl;

ett funktionellt derivat av en syra med formeln (III), där Z är en bensylgrupp;

och en sekundär amin med formeln (VII), där Ar är en fenylgrupp; X och X' står för väte; och Y står för -CH.