



F 10000941298



SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen(B) (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLAGNINGSSKRIFT

94129

C (45) Patentti myönnetty
Patent meddelat 25 07 1995

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

C 07D 211/58, 401/06, 401/12

(21) Patentihakemus - Patentansökning	884375
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	23.09.88
(24) Alkuperäpäivä - Löpdag	23.09.88
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	26.03.89
(44) Nähtäväsipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	13.04.95
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
	25.09.87 US 101115 P

(71) Hakija - Sökande

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

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Van Daele, Georges Henri Paul, Kongostraat 156, 2300 Turnhout, Belgium, (BE)

2. Vlaeminck, Freddy Francois, Veldstraat 31, 2418 Lille, Belgium, (BE)

3. De Cleyn, Michel Anna Josef, Schuivenoord 30, 2330 Merksplas, Belgium, (BE)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Kolster Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

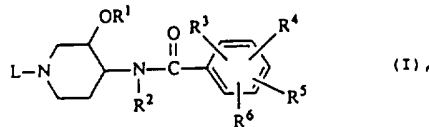
Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten
N-(1-alkyyli-3-hydroksi-4-piperidinyyli)bentsamidien valmistamiseksi
Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara
N-(1-alkyl-3-hydroxi-4-piperidinyli)bensamider

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

FI A 872930 (C 07D 211/58), FI A 883378 (C 07D 401/12), FI C 78073 (C 07D 211/58),
EP A 145037 (C 07D 401/12)

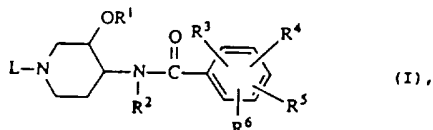
(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksintö koskee uusien kaavan I mukaisten substituoitujen N-(1-alkyyli-3-hydroksi-4-piperidinyyli)bentsamidijohdannaisten ja niiden N-oksidiin, stereoisomeerien ja farmaseuttisesti hyväksytävien happoadditiosuolojen valmistusta,



jossa kaavassa R¹ on vety, alkyyli, aralkyyli, alkyylikarbonyyli, alkoksikarbonyyli, aryylioksi-karbonyyli, aminoalkyyli, mono- tai dialkyyliaminoalkyyli, aminokarbonyyli, mono- tai dialkyyli-aminokarbonyyli, pyrrolidinylikarbonyyli tai piperidinylikarbonyyli, R² on vety tai alkyyli, R³, R⁴ ja R⁵ tarkoittavat vetyä, alkyyliä, alkoksia, halogeenia, hydroksia, syanoa, nitroa, ami-noa, trifluorimetyyliä, mono- tai dialkyyliaminoa, aminokarbonyyliä, aryylikarbonyyliaminoa, alkyylikarbonyyliaminoa, alkyylikarbonyyliä, alkyylikarbonyylioksia, aminosulfonyyliä, alkyyli-aminosulfonyyliä, alkyylisulfonyyliä, alkyylisulfonyyliä, alkyylioksia, merkapttoa, aralkyyli-oksia tai aryylioksia, R⁶ on vety, hydroksi, alkyyli, alkoksi, halogeeni tai amino ja L on pa-tenttivaatimuksissa määritelty ryhmä. Näillä yhdisteillä on ruoansulatuskanavan liikkuvuutta stimuloiva vaikutus.

Uppfinningen avser framställningen av nya substituerade N-(1-alkyl-3-hydroxi-4-piperidiny)bensamidderivat och av deras N-oxider, stereomerer och farmaceutiskt godtagbara syraadditions-salt, med formeln (I),



vari R^1 är väte, alkyl, arylalkyl, alkylkarbonyl, alkyloxikarbonyl, aryloxikarbonyl, aminoalkyl, mono- eller dialkylaminoalkyl, aminokarbonyl, mono- eller dialkylaminokarbonyl, pyrrolidinykarbonyl eller piperidinykarbonyl; R^2 är väte eller alkyl; R^3 , R^4 och R^5 är självständigt väte, alkyl, alkyloxi, halogen, hydroxi, cyan, nitro, amino, trifluormetyl, mono- eller dialkyl-amino, aminokarbonyl, arylkarbonylamino, alkylkarbonylamino, alkylkarbonyl, alkylkarbonyloxi, aminosulfonyl, alkylaminosulfonyl, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, alkyltio, merkapto, aralkyloxi, aryl-alkyloxi; R^6 är väte, hydroxi, alkyl, alkyloxi, halogen eller amino; L är en i patentkraven definierad radikal. Dessa för-
eningar har en matsmältningskanalens rörelser stimulerande aktivitet.

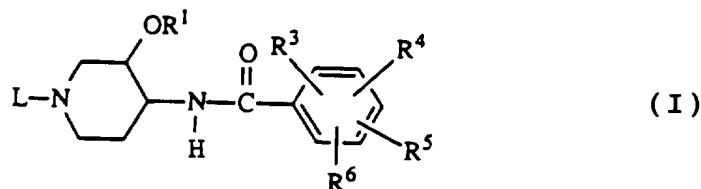
Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten N-(1-alkyyli-3-hydroksi-4-piperidinyyli)bentsamidien valmistamiseksi

5 EP-patentissa 76 530 kuvataan N-(1-alkyyli-3-hydroksi-4-piperidinyyli)bentsamidijohdannaisia, jotka ovat käyttökelpoisia ruoansulatuskanavajärjestelmän liikkuvuutta stimuloivina aineina.

10 Esillä olevan keksinnön mukaiset yhdisteet eroavat mainituista yhdisteistä siinä, että piperidinyyliosa substituoidaan tavalla, jota ei aikaisemmin ole tuotu esille, ja siinä, että niillä on edullisia ruoansulatuskanavan liikkuvuutta stimuloivia ominaisuuksia, sekä erityisesti siinä, että niillä on parantunut kyky jouduttaa ma-

15 hahan tyhjenemistä.
Keksinnön kohteena on menetelmä kaavan (I) mukaisen, terapeuttisesti käyttökelpoisten N-(1-alkyyli-3-hydroksi-4-piperidinyyli)bentsamidien tai niiden N-oksidimuodon, farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuojien tai stereoisomeerimuotojen valmistamiseksi,

20



25

jossa kaavassa R¹ on vety tai C₁₋₄-alkyyli; R³, R⁴ ja R⁵ merkitsevät itsenäisesti vetyä, C₁₋₆-alkyylioksia, halogeenia, aminoa, (C₁₋₄-alkyyli)aminoa tai C₁₋₆-alkyylikarbo-

30 nyliaminoa;

R⁶ on vety, C₁₋₄-alkyylioksi, halogeeni tai amino;
L on radikaali, jolla on kaava

35

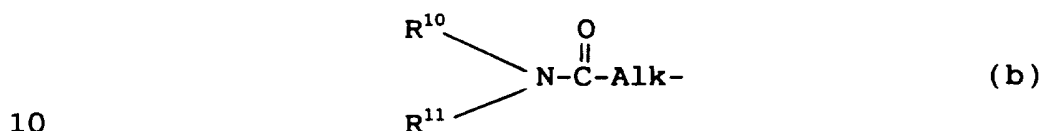


jossa

R^8 ja R^9 merkitsevät itsenäisesti vetyä, C_{1-6} -alkyyliä tai C_{1-4} -alkyylioksi;

Y^1 on happiatomi tai -NH-, ja

5 Alk on C_{1-4} -alkaanidiyyli; tai radikaali, jolla on kaava

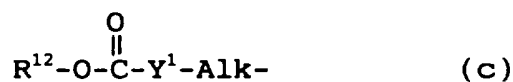


jossa

R^{10} on C_{1-4} -alkyyli,

R^{11} on fenyyli tai C_{1-4} -alkyylioksi, ja

15 Alk on C_{1-4} -alkaanidiyyli; tai radikaali, jolla on kaava



20 jossa

R^{12} on C_{1-6} -alkyyli,

Y^1 on NR^7 , jossa R^7 on vety tai C_{1-4} -alkyyli, ja

Alk on C_{1-6} -alkaanidiyyli; tai radikaali, jolla on kaava

25



jossa

30 R^{13} on C_{1-4} -alkyyli, C_{3-6} -sykloalkyyli tai tri(C_{1-4} -alkyylioksi)fenyyli, ja

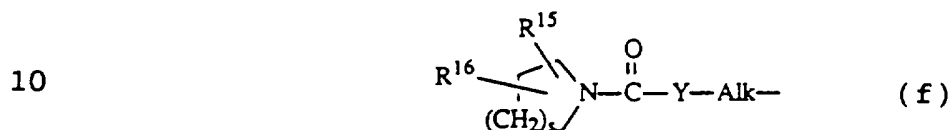
Alk on C_{1-4} -alkaanidiyyli; tai radikaali, jolla on kaava

35



jossa Y^1 on O, S tai NR^7 , jossa R^7 on vety tai C_{1-6} -alkyyli;

R^{14} on fenyyli- C_{1-4} -alkyyli, jossa alkyyliosaa on substituoitu hydroksilla tai C_{1-4} -alkyylikarbonyylioksilla; tai
5 radikaali, jolla on kaava

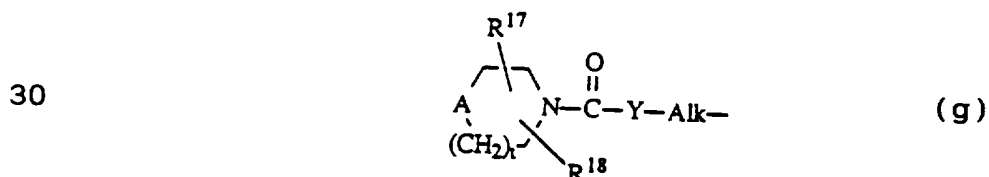


jossa

R^{15} ja R^{16} kukin itsenäisesti merkitsevät vetyä, C_{1-4} -alkyyliä, C_{1-4} -alkyylioksia, hydroksia, di(C_{1-4} -alkyyli)aminoa, hydroksi- C_{1-4} -alkyyliä, C_{1-4} -alkyylikarbonyyliä, C_{1-4} -alkyylioksikarbonyyliä, karbamoyyliä tai 2-(C_{1-4} -alkyyli)-1,3-dioksolan-2-yyliä, tai R^{15} ja R^{16} yhdessä niiden välissä olevan hiiliatomin kanssa voivat muodostaa
20 karbonyyli- tai 1,3-dioksolan-2-ylideeni-radikaalin,
s on 1, 2 tai 3,

Y on kemiallinen sidos, happi tai ryhmä $-NR^7-$, jossa R^7 on vety tai C_{1-4} -alkyyli, ja

Alk on C_{1-6} -alkaanidiyyli tai C_{3-6} -alkeenidiyyli;
25 tai
radikaali, jolla on kaava



jossa

A on happi tai $-NR^{19}-$, jossa R^{19} on C_{1-6} -alkyyli, fenyyli, pyridinyyli tai pyrimidinyyli,
35

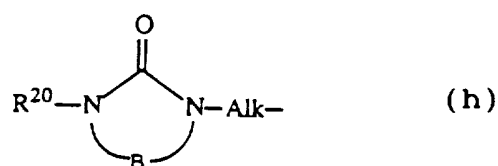
R^{17} ja R^{18} kukin itsenäisesti merkitsevät vetyä tai C_{1-4} -alkyyliä, tai silloin kun A on $-NR^{19}-$, R^{17} ja R^{18} yhdessä voivat muodostaa fuusioituneen bentseenirenkaan,

5 Y on kemiallinen sidos tai NR^7 , jossa R^7 on vety tai C_{1-4} -alkyyli,

t on 1, ja

Alk on C_{1-5} -alkaanidiyyli; tai radikaali, jolla on kaava

10



15 jossa

R^{20} on vety tai C_{1-4} -alkyyli,

B on kaavan $-CH_2-CH_2-$ mukainen bivalenttinen radikaali, tai kun R^{20} on alkyyli-ryhmä, mainittu bivalenttinen radikaali voi olla myös orto-fenyleeni-ryhmä, ja

20

Alk on C_{1-4} -alkaanidiyyli; tai radikaali, jolla on kaava

25

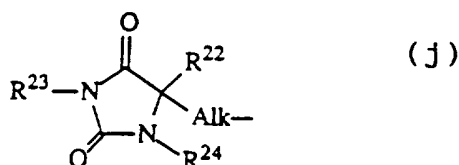


jossa

30 E on kaavan $-CH_2-CH_2-CH_2-$ mukainen bivalenttinen radikaali, joka on substituoitu kahdella C_{1-4} -alkyyli-ryhmällä, tai orto-fenyleeni-ryhmä, tai kaavan $-CH_2-N(R^{21})-$ mukainen radikaali, jossa R^{21} on vety tai C_{1-4} -alkyyli, ja

Alk on C_{1-4} -alkaanidiyyli, tai radikaali, jolla on kaava

5



jossa

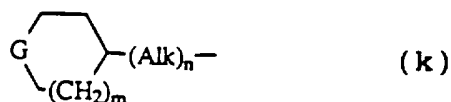
R^{23} ja R^{24} ovat vetyjä,

R^{22} on vety tai C_{1-6} -alkyyli, ja

10

Alk on C_{1-5} -alkaanidiyyli; tai radikaali, jolla on kaava

15



jossa

20

G on karbonyyli, C_{1-4} -alkyylioksikarbonyylimetyleeni, C_{1-4} -alkyylikarbonyylimetyleeni, 5,5-dimetyyli-1,3-dioksan-2-ylideeni tai 1,3-dioksolan-2-ylideeni,

Alk on C_{1-4} -alkaanidiyyli,

m on 1, ja

n on 0 tai 1.

25

Edellä olevissa määritelmässä käytettävä halogeeni tarkoittaa fluoria, klooria, bromia ja jodia; termillä C_{1-6} -alkyyli tarkoitetaan suora- tai haaraketjuisia tyydyttyneitä hiilivetyradikaaleja, joissa on 1-6 hiiliatomia, esimerkiksi metyyli, etyyli, 1-metyylietyyli, 1,1-dimetyylietyyli, propyyli, 2-metyylipropyyli, butyyli, pentyyli, heksyyli ja vastaavat; termillä C_{3-6} -sykloalkyyli tarkoitetaan syklopropyyliä, syklobutyliä, syklopentyyliä ja sykloheksyyliä; termi C_{1-6} -alkaanidiyyli käsittää kahdenarvoisia suora- tai haaraketjuisia alkaanidiyyli-
 30 liradikaaleja, joissa on 1-6 hiiliatomia, ja tällaisia ovat esimerkiksi metyleeni, 1,2-dietaanidiyyli, 1,3-propanidiyyli, 1,4-butaanidiyyli, 1,5-pentaanidiyyli, hek-
 35

saanidiyyli sekä niiden haaroittuneet isomeerit; termi C_{3-6} -alkeenidiyyli käsittää kahdenarvoisia suora- tai haaraketjuisia alkeenidiyyli-radikaaleja, joissa on 3-6 hiiliatomia.

5 Mainittujen kaavan (I) mukaisten N-oksidien on tarkoitus käsittää sellaiset kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa yksi tai useampia typpi-atomeja hapetetaan nk. N-oksideiksi, ja erityisesti sellaiset N-oksidit, joissa piperidiini-typpi on hapetettu.

10 Edellä mainittujen happoadditiosuolojen on tarkoitus käsittää terapeuttisesti aktiiviset, myrkyttömät happoadditiosuolamuodot, joita kaavan (I) mukaisista yhdisteistä voidaan muodostaa. Suoloja voidaan valmistaa tarkoituksenmukaisesti käsittelemällä emäsmuotoa sopivilla hapoilla, kuten esimerkiksi epäorgaanisilla hapoilla, kuten halogeenivetyhapolla, esim. kloorivety-, bromivety- ja vastaavilla hapoilla, ja rikkihapolla, typpihapolla, fosforihapolla ja vastaavilla; tai orgaanisilla hapoilla, esimerkiksi etikka-, propioni-, hydroksietikka-, 2-hydroksipropioni-, 2-oksopropioni-, oksaali-, propaanidi-, meripihka-, 2,3-dihydroksi-meripihka-, 2-hydroksi-1,2,3-propaanitrikarboksyyli-, metaanisulfonietaanisulfoni-, bentseenisulfoni-, 4-metyyli-bentseenisulfoni-, sykloheksaanisulfamidi-, 2-hydroksibentsoe-, 4-amino-2-hydroksibentsoe- ja vastaavilla hapoilla. Päinvastaisesti suolamuoto voidaan muuttaa vapaaksi emäsmuodoksi käsittelemällä sitä emäksellä. Termi happoadditiosuola käsittää myös hydraatit ja liuotinadditiomuodot, joita kaavan (I) mukaiset yhdisteet voivat muodostaa. Esimerkkeinä tällaisista muodoista ovat esim. hydraatit, alkoholaatit ja vastaavat. Mainittujen solvaattien on tarkoitus kuulua esillä olevan keksinnön suojapiiriin.

35 Kaavan (I) mukaisilla yhdisteillä on vähintään kaksi asymmetristä hiiliatomia rakenteissaan, nimittäin ne, jotka sijaitsevat piperidiiniytimen 3- ja 4-asemassa, ja siten piperidiiniytimen 3- ja 4-asemissa olevilla substituentteilla on joko trans- tai cis-konfiguraatio.

(S. Cahn, C. Ingold ja V. Prelog julkaisussa Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 5, 385-511 (1966).

Edullisia keksinnön mukaisia yhdisteitä ovat sellaiset kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa piperidiini-
 5 renkaan 3- ja 4-asemissa olevilla substituenteilla on cis-konfiguraatio.

Erikoisen edullisia keksinnön mukaisia yhdisteitä ovat sellaiset kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa R¹
 10 on vety tai metyyli, ja R³, R⁴ ja R⁵ ovat tässä järjestyksessä 2-metoksi, 4-amino ja 5-kloori.

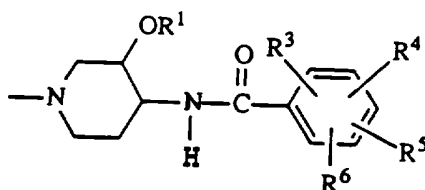
Eräs mielenkiintoinen alaryhmä kaavan (I) mukaisia yhdisteitä käsittää sellaiset yhdisteet, joissa L on radikaali, jolla on kaava (a), (d) tai (e).

Toinen mielenkiintoinen alaryhmä kaavan (I) mukaisia yhdisteitä käsittää sellaiset yhdisteet, joissa L on radikaali, jolla on kaava (k).

Edelleen toinen mielenkiintoinen alaryhmä kaavan (I) mukaisia yhdisteitä käsittää sellaiset yhdisteet, joissa L on radikaali, jolla on kaava (f), (g), (h) tai (i).

Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden rakenteen esittämisen yksinkertaistamiseksi sekä mainittujen yhdisteiden tiettyjen lähtöaineiden ja välituotteiden yksinkertaistamiseksi, radikaalia

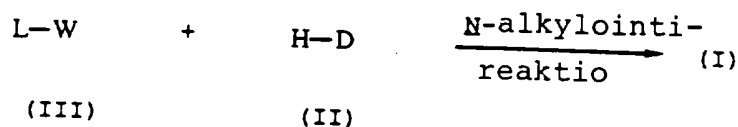
25



30 merkitään tästä eteenpäin symbolilla D.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa N-alkyloimalla kaavan (II) mukainen piperidiini kaavan (III) mukaisen välituotteen kanssa.

35



Yhdisteiden (III) ja (II) välisessä reaktiossa sekä seuraavissa reaktionkulkukaavioissa esiintyvä W on sopiva poistuva ryhmä, kuten esimerkiksi halogeeni, edullisesti kloori, bromi tai jodi, tai sulfonyyliryhmä, esim. metaanisulfonyylioksi, 4-metyylibentseenisulfonyylioksi tai vastaava lähtevä ryhmä.

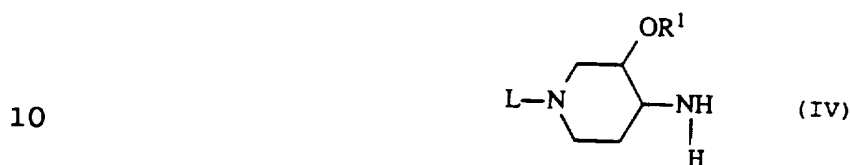
Yhdisteiden (II) ja (III) N-alkylointireaktio suoritetaan tarkoituksenmukaisesti reaktioinertissä liuottimessa, kuten esimerkiksi aromaattisessa hiilivedyissä, esim. bentseeni, metyylibentseeni, dimetyylibentseeni ja vastaavat; alkanolissa, esim. metanoli, etanoli, 1-butanoli ja vastaavat; ketonissa, esim. 2-propanoni, 4-metyyli-2-pentanoni ja vastaavat; eetterissä, esim. 1,4-dioksaani, 1,1'-oksibisetaani, tetrahydrofuraani ja vastaavat; polaarissa aprottisessa liuottimessa, esim. N,N-dimeyyliformamidi, N,N-dimetyyliasetamidi, dimetyylisulfoksidi, heksametyylifosforitriamidi, 1,3-dimetyyli-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinoni, 1,3-dimetyyli-2-imidatsolidinoni, nitrobentseeni, 1-metyyli-2-pyrrolidinoni ja vastaavat, tai tällaisten liuosten seoksessa.

Voidaan lisätä sopivaa emästä, kuten esimerkiksi alkali- tai maa-alkalimetallikarbonaattia, vetykarbonaattia, hydroksidia, alkoksidia tai hydridiä, esim. natriumkarbonaattia, natriumvetykarbonaattia, kaliumkarbonaattia, natriumhydroksidia, natriummetoksidia, natriumhydridiä jne., tai orgaanista emästä, kuten esimerkiksi amiinia, esim. N,N-dimetyyli-4-pyridinamiinia, N,N-dietyylietanamiinia, N-(1-metyylietyyli)-2-propanamiinia, 4-etyylimorfoliinia jne., reaktiokulun aikana vapautuvan hapon talteen ottamiseksi. Joissakin tapauksissa on sopivaa lisätä jodidisuolaa, edullisesti alkalimetallijodidia. Jonkin verran kohotetut lämpötilat voivat suurentaa reaktionopeutta.

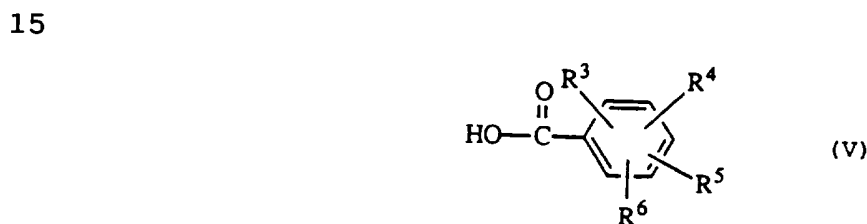
Tässä ja seuraavissa valmistuksissa reaktiotuotteet voidaan eristää reaktioseoksesta ja tarvittaessa puhdistaa edelleen yleisesti kirjallisuudessa tunnettujen

menetelmien mukaisesti, kuten esimerkiksi uuttamalla, tislaamalla, kiteyttämällä, kuivaksi jauhamalla ja kromatografialla.

5 Kaavan (I) mukaiset yhdisteet voidaan myös valmistaa amidointireaktion avulla, jossa amiini, jolla on kaava (IV)



15 saatetaan reagoimaan kaavan (V) mukaisen karboksyylihapon kanssa

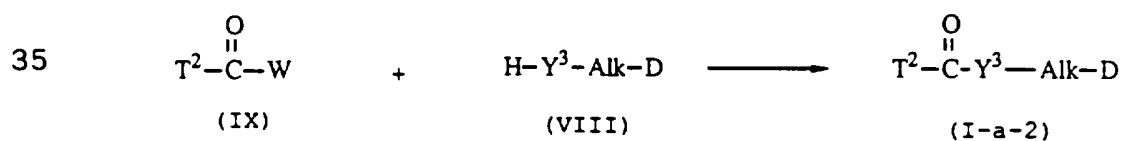


20 tai sen funktionaalisen johdannaisen, kuten halogenidin, symmetrisen tai seosanhydridin tai aktivoitun esterin kanssa. Mainittu funktionaalinen johdannainen voidaan valmistaa in situ, tai tarvittaessa se voidaan eristää ja
 25 puhdistaa ennen kuin se saatetaan reagoimaan kaavan (IV) mukaisen amiinin kanssa. Funktionaalisia johdannaisia voidaan valmistaa seuraamalla kirjallisuudesta tunnettuja menetelmiä, esimerkiksi saattamalla kaavan (V) mukainen karboksyylihappo reagoimaan tionyylikloridin, fosforitri-
 30 kloridin, polyfosforihapon, fosforyylikloridin tai vastaavan kanssa, tai saattamalla kaavan (V) mukainen karboksyylihappo reagoimaan asyylihalogenidin, esim. asetyylikloridin, etyylikarbonokloridaatin tai vastaavan kanssa. Tai kaavan (IV) ja (V) mukaisille välituotteille
 35 voidaan suorittaa liitännäreaktio sopivan reagenssin, joka pystyy muodostamaan amideja, läsnä ollessa, ja tällai-

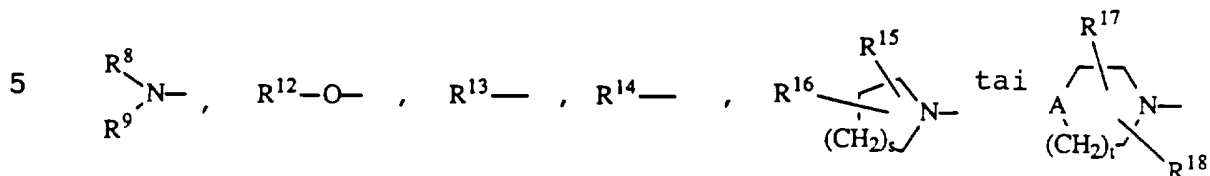
sia ovat esimerkiksi disykloheksyylikarbodi-imidi, 2-kloori-1-metyylipyridiniumjodidi ja vastaavat.

Mainittu amidointireaktio voidaan tarkoituksenmukaisesti suorittaa siten, että sekoitetaan reagoivia aineita sopivassa reaktioinertissä liuottimessa, kuten esimerkiksi halogenoidussa hiilivedyssä, esim. dikloorimetaanissa, trikloorimetaanissa ja vastaavissa, aromaattisessa hiilivedyssä, esim. metyylibentseenissä ja vastaavissa, eetterissä, esim. 1,1'-oksibisetaanissa, tetrahydrofuraanissa ja vastaavissa, tai dipolaarisessa aproottisessa liuottimessa, esim. N,N-dimetyyliformamidissa, N,N-dimetyyliasetamidissa tai vastaavassa. Sopivan emäksen lisääminen voi olla suotavaa, erityisesti voidaan lisätä tertiääristä amiinia, kuten N,N-dietyylietanamiinia. Reaktion aikana vapautuva vesi, alkoholi tai happo voidaan poistaa reaktioseoksesta yleisesti tunnettujen menetelmien mukaisesti, kuten esimerkiksi atseotrooppisesti tislaamalla, kompleksoimalla ja suolanmuodostuksella. Joissakin tapauksissa saattaa olla edullista jäähdyttää reaktioseos. Edelleen voi olla tarkoituksenmukaista suojata amino- tai hydroksiryhmät reaktionkulun ajaksi ei-toivottujen sivureaktioiden välttämiseksi. Sopivia suojaryhmiä ovat helposti poistettavat ryhmät, kuten C_{1-6} -alkyylikarbonyyli, C_{1-6} -alkyylioksikarbonyyli, aryyli- C_{1-6} -alkyyli ja vastaavat suojaryhmät.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa L on radikaali, jolla on kaava (a), (c), (d), tai (e), sekä ne kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa L on radikaali, jolla on kaava (f) tai (g), joissa Y on jokin muu kuin suora sidos, ja mainittuja yhdisteitä kuvataan kaavalla (I-a-2), voidaan myös valmistaa saattamalla kaavan (VIII) mukainen alkoholi, tioli tai amiini reagoimaan kaavan (IX) mukaisen reagenssin kanssa.



Yhdisteiden (IX) ja (VIII) reaktiossa T²- tarkoittaa radikaalia, jolla on kaava



jossa R⁸, R⁹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, s ja t ovat kuten edellä määritettiin, ja Y³ on O tai NR⁷.

10 Yhdisteen (VIII) reaktio yhdisteen (IX) kanssa suoritetaan tarkoituksenmukaisesti sopivassa reaktioiner-

tissä liuottimessa, kuten esimerkiksi hiilivedyissä, esim. bentseenissä, ketonissa, esim. asetonissa, halogenoidussa hiilivedyissä, esim. dikloorimetaanissa, trikloorimeta-

15 nissa, eetterissä, esim. 1,1'-oksibisetaanissa, tetrahydrofuraanissa ja vastaavissa. Voidaan käyttää sopivaa emästä, kuten esimerkiksi alkalimetallikarbonaattia, natriumhydridiä tai orgaanista emästä, kuten esimerkiksi

20 N,N-dietyylietanamiinia tai N-(1-metyylietyyli)-2-propanamiinia reaktion aikana vapautuvan hapon talteen ottamiseksi. Jonkin verran kohotetut lämpötilat voivat nopeuttaa reaktiota.

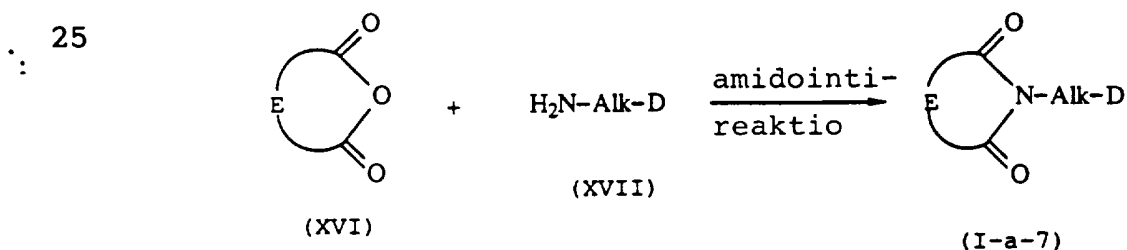
25 Kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa L on radikaali, jolla on kaava (d) tai (e), ja mainittuja yhdisteitä kuvataan kaavalla (I-a-5), voidaan myös valmistaa saattamalla kaavan (XIII) mukainen karboksyylihapo tai sen funktionaalinen johdannainen reagoimaan kaavan (VIII) mukaisen amiinin, alkoholin tai tiolin kanssa.



35 Kaavassa (I-a-5) ja (XIII) T⁴- tarkoittaa radikaalia, jolla on kaava R¹³- tai R¹⁴-, joiden kummankin merkitys on tässä edellä määritetty. Yhdisteen (XIII) reaktio yh-

disteen (VIII) kanssa voidaan yleensä suorittaa seuraamalla kirjallisuudesta tunnettuja esteröinti- ja amidointireaktiomenetelmiä. Esimerkiksi karboksyylihapo voidaan muuttaa reaktiiviseksi johdannaiseksi, esim. anhydridiksi tai karboksyylihappohalogenidiksi, joka sitten saatetaan reagoimaan yhdisteen (VIII) kanssa; tai saattamalla yhdiste (XIII) ja yhdiste (VIII) reagoimaan sopivan reagenssin kanssa, joka pystyy muodostamaan amideja tai estereitä, ja tällaisia reagensseja ovat esimerkiksi disykloheksyylikarbodi-imidi, 2-kloori-1-metyylipyridiniumjodidi ja vastaavat yhdisteet. Mainitut reaktiot suoritetaan tarkoituksenmukaisimmin sopivassa liuottimessa, kuten esimerkiksi eetterissä, esim. tetrahydrofuraanissa, halogenoidussa hiilivedyissä, esim. dikloorimetaanissa, trikloorimetaanissa tai dipolaarisessa aproottisessa liuottimessa, esim. N,N-dimetyyliformamidissa. Emäksen, kuten esimerkiksi N,N-dietyylietanamiinin, lisääminen voi olla sopivaa.

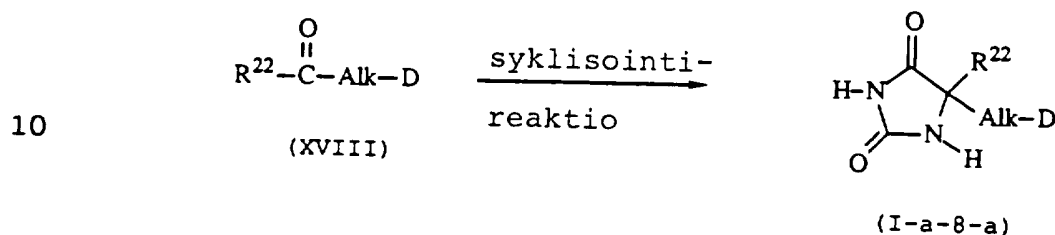
Kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa L on radikaali, jolla on kaava (i), ja mainittuja yhdisteitä kuvataan kaavalla (I-a-7), voidaan myös valmistaa saattamalla sopiva kaavan (XVI) mukainen anhydridi reagoimaan kaavan (XVII) mukaisen amiinin kanssa.



30 Mainittu amidointireaktio suoritetaan tavallisesti seuraamalla tässä edellä kuvattuja menetelmiä, joilla valmistetaan yhdistettä (I) lähtien yhdisteestä (IV) ja (V).

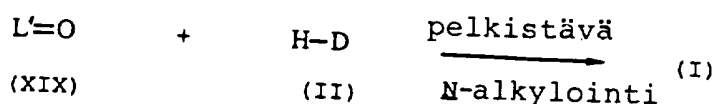
35 Kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa L on radikaali, jolla on kaava (j), ja mainittuja yhdisteitä kuva-

taan kaavalla (I-a-8), voidaan valmistaa kirjallisuudesta tunnetuilla syklisointireaktioilla, joilla valmistetaan hydantoiinisysteemejä. Kaavan (I-a-8) mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa kaavan (XVIII) mukaisen aldehydin tai ketonin syklisointireaktiolla kaliumsyanidin tai ammoniumkarbonaatin läsnä ollessa.



15 Kaavan (I) mukaiset yhdisteet voidaan vaihtoehtoisesti valmistaa pelkistävällä N-alkylointireaktiolla, jossa sopiva ketoni tai aldehydi, jolla on kaava L'=O (XIX), mainitun L'=O:n ollessa yhdiste, jolla on kaava L-H, jossa kaksi kaksoisvetyatomia, jotka ovat mainitussa C₁₋₆-alkaanidiyyllissä tai C₃₋₆-sykloalkaanidiyyllissä, on korvattu =O:lla, saatetaan reagoimaan kaavan H-D (II) mukaisen piperidiinin kanssa.

20



25 Mainittu pelkistävä N-alkylointireaktio voidaan tarkoituksenmukaisesti suorittaa hydraamalla katalyyttisesti seos, jossa reagoivat aineet ovat sopivassa reaktio inertissä orgaanisessa liuottimessa, kirjallisuudessa tunnettujen katalyyttisten hydrausmenetelmien mukaisesti.

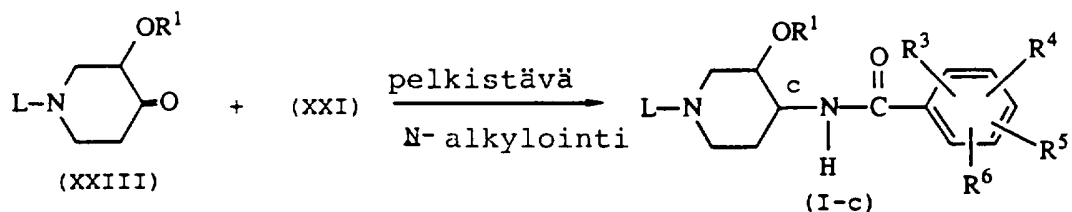
30 Sopivia liuottimia ovat esimerkiksi vesi; alkanolit, esim. metanoli, etanoli, 2-propanoli; sykliset eetterit, esim. 1,4-dioksaani; halogenoidut hiilivedyt, esim. trikloorimetaani; dipolaarinen aproottinen liuotin, esim. N,N-dimetyyliformamidi, dimetyylisulfoksidi; tai tällaisten liuottimien seos. Termi "kirjallisuudesta tunnetut katalyyttiset hydrausmenetelmät" tarkoittaa, että reaktio

35

suoritetaan vetyatmosfäärissä sopivan katalyytin, kuten esimerkiksi palladioidun hiilen, platinoidun hiilen tai vastaavan katalyytin läsnä ollessa. Jotta estettäisiin reagoivissa aineissa sekä reaktiotuotteissa olevien tiettyjen funktionaalisten ryhmien ei-toivottu lisähydrautuminen, saattaa olla edullista lisätä reaktioseokseen sopivaa katalyyttimyrkkyä, esim. tiofeenia tai vastaavaa yhdistettä.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa piperidiinirenkaan 3- ja 4-asemissa olevilla substituentteilla on cis-konfiguraatio, ja mainittuja yhdisteitä kuvataan kaavalla (I-c), voidaan valmistaa myös pelkistävästi N-alkyloimalla kaavan (XXIII) mukainen piperidoni kaavan (XXI) mukaisen amidin kanssa.

15



20

Kaavassa (I-c) symboli "c" osoittaa, että piperidiinirenkaan 3- ja 4-asemissa olevat substituentit ovat cis-konfiguraatiossa. Mainittu pelkistävä N-alkylointireaktio voidaan suorittaa hydraamalla katalyyttisesti seos, jossa reagoivat aineet ovat sopivassa reaktioinertissä liuottimessa, kirjallisuudesta tunnettujen katalyyttisten hydrausmenetelmien mukaisesti, jotka on kuvattu tässä edellä valmistettaessa yhdistettä (I) yhdisteistä (XIX) ja (II).

30

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet voidaan myös muuttaa toinen toisikseen seuraamalla kirjallisuudesta tunnettuja funktionaalisten ryhmien muuttamismenetelmiä. Joitakin esimerkkejä tällaisista menetelmistä siteerataan tässä edempänä.

35

Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden amino-funktionaalisen kohdan (kohtien) vetyatomit voidaan substituoida

seuraamalla kirjallisuudesta tunnettuja menetelmiä, kuten esimerkiksi N-alkylointi-, N-asylointi-, pelkistävää N-alkylointi- ja vastaavia menetelmiä seuraamalla.

5 1) Alkyylikarboonyyli-, arylikarboonyyli- ja vastaavat ryhmät voidaan liittää typpiin saattamalla lähtöaineamiini reagoimaan sopivan karboksyylihapon tai sen johdannaisen, kuten esimerkiksi happohalogenidin, happoanhydridin tai vastaavan johdannaisen kanssa, sopivassa liuotuksessa, kuten esimerkiksi aromaattisessa hiilivedyissä, esim. bentseenissä, dipolaarisessa aproottisessa liuotuksessa, esim. N,N-dimetyyliformamidissa, tai tällaisten liuosten seoksessa.

15 2) Alkyyli-ryhmät voidaan kiinnittää saattamalla lähtöaineamiini reagoimaan alkanaalin tai alkanonin kanssa vetyatmosfäärissä, sopivan katalyytin, kuten palladiidun hiilen, platinoidun hiilen tai vastaavan katalyytin läsnä ollessa, sopivassa liuotuksessa, kuten metanolissa, etanolissa tai vastaavassa. Reagoivissa aineissa sekä reaktiotuotteissa olevien tiettyjen funktionaalisten 20 ryhmien ei-toivotun lisähydratutumisen estämiseksi saattaa olla edullista lisätä sopivaa katalyyttimyrkkyä reaktio-seokseen, esim. tiofeenia tai vastaavaa.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet, jotka sisältävät substituoidun amiinin, voidaan muuttaa vastaaviksi kaavan (I) mukaisiksi yhdisteiksi, joissa mainittuun tyypeen 25 on kiinnittynyt vety, seuraamalla kirjallisuudesta tunnettuja menetelmiä NH-ryhmien valmistamiseksi. Esimerkiksi, kun mainittu tyyppi on substituoitu C_{1-6} -alkyylikarboonylilla, reaktio voidaan suorittaa käsittelemällä lähtöainetta hapon tai emäksen vesiliuoksella, joka on valinnaisesti sekoitettuna orgaaniseen liuottimeen.

30 Kaavan (I) mukaiset yhdisteet, jotka sisältävät hydroksi-funktionaalisen ryhmän, voidaan O-alkyloida tai O-asyloida kirjallisuudesta tunnettujen menetelmien mukaisesti, esim. sekoittamalla ensin mainittuja yhdisteitä 35 sopivan asyloivan aineen, esim. happoanhydridin tai sopi-

van alkyloivan aineen kanssa, ja haluttaessa natriumhydridin läsnä ollessa.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet, jotka sisältävät aryyli-
metoksisubstituentin, voidaan muuttaa vastaaviksi
5 kaavan (I) mukaisiksi yhdisteiksi, jotka sisältävät hydroksi-funktionaalisen ryhmän, seuraamalla kirjallisuudesta tunnettuja katalyyttisiä hydrousmenetelmiä.

Kaavan (I) mukaisista yhdisteistä, joissa on dioksolaani-suojarengas, voidaan poistaa asetaaliryhmä, jolloin saadaan vastaavia okso-yhdisteitä. Mainittu asetaaliryhmän poistoreaktio voidaan suorittaa kirjallisuudesta hyvin tunnettujen menetelmien mukaisesti, kuten esimerkiksi antamalla lähtöaineiden reagoida hapon vesiliuosväliaineessa.

15 Kaavan (I) mukaiset yhdisteet voidaan myös muuttaa vastaaviksi N-oksidimuodoiksi seuraamalla tunnettuja menetelmiä kolmenarvoisten tyyppien muuttamiseksi niiden N-oksidimuodoiksi. Mainittu N-hapetusreaktio voidaan tavallisesti suorittaa saattamalla kaavan (I) mukainen lähtö-
20 aine reagoimaan sopivan orgaanisen tai epäorgaanisen peroksidin kanssa. Sopivia epäorgaanisia peroksiedeja ovat esimerkiksi vetyperoksidi, alkalimetalli- tai maa-alkalimetalliperoksidi, esim. natriumperoksidi, kaliumperoksidi, bariumperoksidi ja vastaavat; sopivia orgaanisia peroksiedeja ovat peroksihapot, kuten esimerkiksi bentseeni-
25 karboperoksihappo tai halogeeni-substituoitu bentseeni-
karboperoksihappo, esim. 3-klooribentseenikarboperoksihappo ja vastaavat, peroksialkaanihapot, esim. peroksi-
etikkahappo ja vastaavat, alkyylhydroksiperoksidit,
30 esim. t-butyylhydroperoksidi ja vastaavat.

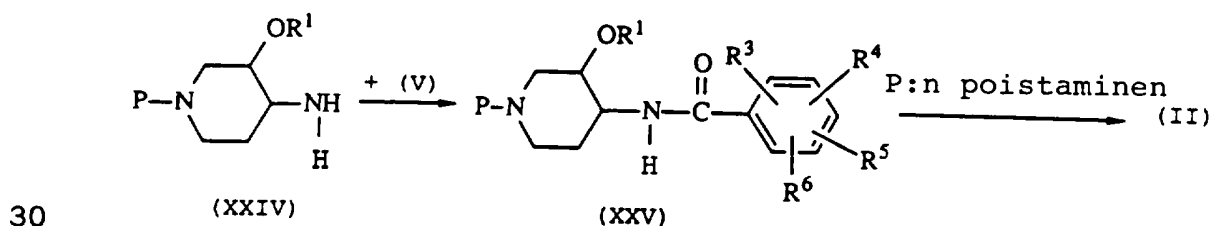
Mainittu N-hapetusreaktio voidaan suorittaa sopivassa liuotuksessa, kuten esimerkiksi vedessä, alemmassa alkanolissa, esim. metanoli, etanoli, propanoli, butanoli ja vastaavat, hiilivedyissä, esim. bentseeni, metyyli-
35 bentseeni, dimetyylibentseeni ja vastaavat, ketoneissa,

esim. 2-propanoni, 2-butanoni ja vastaavat, halogenoi-
duissa hiilivedyissä, esim. dikloorimetaani, trikloori-
metaani ja vastaavat, sekä tällaisten liuottimien seok-
sissa. Reaktiionopeuden lisäämiseksi saattaa olla sopivaa
5 kuumentaa reaktioseosta.

Jotkut edellä olevissa valmistuksissa esiintyvistä
välituotteista ja lähtöaineista ovat tunnettuja yhdistei-
tä, kun taas toiset ovat uusia. Niitä voidaan valmistaa
seuraamalla kirjallisuudesta tunnettuja menetelmiä mai-
10 nittujen tunnettujen tai tunnetun kaltaisten yhdisteiden
valmistamiseksi. Joitakin menetelmiä, joilla valmistetaan
tällaisia välituotteita, selostetaan tässä edempänä yksi-
tyiskohtaisemmin.

Kaavan (II) mukaiset välituotteet voidaan johtaa
15 kaavan (XXIV) mukaisesta sopivasta substituoidusta pipe-
ridiinistä saattamalla viimeksi mainittu reagoimaan kaa-
van (V) mukaisen reagenssin tai sen funktionaalisen joh-
dannaisen kanssa, seuraamalla amidointimenetelmiä, jotka
on selostettu yhdisteen (I) valmistuksen yhteydessä, läh-
20 dettäessä yhdisteestä (IV) ja (V), ja tämän jälkeen pois-
tamalla näin saadusta välituotteesta (XXV) suojaryhmä P
tunnettujen menetelmien mukaisesti, esim. hydrolysoimalla
hapon tai emäksen vesiliuosväliaineessa, tai katalyytti-
sesti hydraamalla, P:n luonteesta riippuen

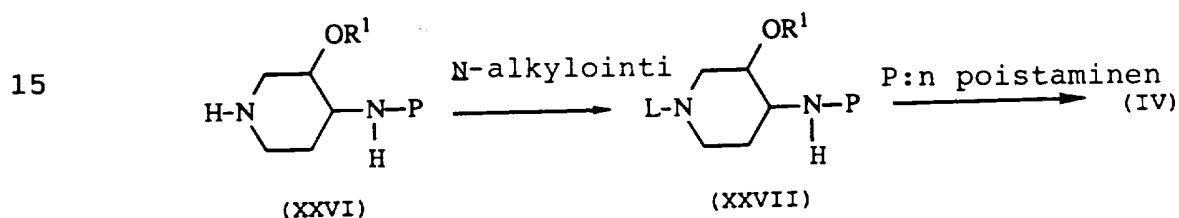
25



Reaktiossa, jossa yhdiste (XXIV) reagoi yhdisteen
(V) kanssa, sekä seuraavissa reaktiokaavioissa P edustaa
sopivaa suojaryhmää, joka voidaan poistaa helposti hyd-
35 raamalla tai hydrolysoimalla. Edullisia suojaryhmiä voi-

vat esimerkiksi olla hydrattavissa olevat ryhmät, esim. fenyyli- ja vastaavat ryhmät, sekä hydrolysoitavissa olevat ryhmät, esim. C₁₋₆-alkyylikarbonyyli- ja vastaavat ryhmät.

5 Kaavan (IV) mukaiset välituotteet voidaan johtaa sopivasti substituoidusta, kaavan (XXVI) mukaisesta piperidiinistä alkyloimalla viimeksi mainittu sopivan reagenssin kanssa seuraamalla alkylointimenetelmiä, jotka on selostettu yhdisteelle (I), lähtien yhdisteistä (II) ja
10 (III), ja poistamalla tämän jälkeen näin saadusta välituotteesta suojaryhmä P tässä edellä kuvattujen tunnettujen menetelmien mukaisesti.



20 Kaavan (I) perusteella on ilmeistä, että tämän keksinnön yhdisteiden sekä joidenkin välituotteiden rakenteissa on ainakin kaksi asymmetristä hiiliatomia.

Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden puhtaita isomeerimuotoja voidaan saada käyttämällä kirjallisuudesta tunnettuja menetelmiä. Diastereoisomeerit voidaan erottaa
25 fysikaalisilla erotusmenetelmillä, kuten selektiivisellä kiteyttämisen- ja kromatograafisilla menetelmillä, esim. vastavirtajaolla, ja enantiomeerit voidaan erottaa toinen toisistaan kiteyttämällä selektiivisesti niiden diastereomeeriset suolat optisesti aktiivisten happojen tai
30 niiden optisesti aktivoitujen johdannaisten kanssa.

On selvää, että cis- ja trans-diastereomeeriset rasemaatit voidaan edelleen hajottaa niiden optiseksi isomeereiksi, cis(+), cis(-), trans(+), trans(-), käyttämällä
35 asiantuntijoiden tuntemia menetelmiä.

Puhtaat stereokemialliset isomeerimuodot voidaan myös johtaa sopivien lähtöaineiden vastaavista stereokemiallisista isomeerimuodoista, edellyttäen, että reaktio on stereospesifinen.

5 Kaavan (I) mukaiset yhdisteet, jotka sisältävät alkeeniosan, voidaan esittää "E"- ja "Z" -muodossa, ja näiden käsitteiden merkitys on selostettu julkaisussa J. Org. Chem., 35, 2849-2868 (1970).

10 Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden stereokemialliset isomeerimuodot kuuluvat luonnollisesti keksinnön suoja-
piiriin.

15 Kaavan (I) mukaisilla yhdisteillä, niiden N-oksidimuodoilla, farmaseuttisesti hyväksyttävillä happoadditiosuoloilla ja mahdollisilla stereoisomeerimuodoilla on edullisia ruoansulatuskanavan liikkuvuutta stimuloivia ominaisuuksia. Erityisesti niiden vaikutuksesta mahalaukun tyhjeneminen on joudutettua. Viimeksi mainittua ominaisuutta todistaa selvästi tulokset, jotka on saatu kokeesta "Mahalaukun tyhjeneminen nestemäisestä ateriasta
20 rotilla", joka selostetaan tässä edempänä.

 Esillä olevien yhdisteiden stimulointivaikutusta ruoansulatuskanavan liikkuvuuteen voidaan edelleen todistaa esimerkiksi kokeella "Alimaksimaalisella, seinämän läpi menevällä impulssilla aiheutettu supistusten vahvistuminen koe-eläimen sykkyräsuolella", sekä kokeella "Supramaksimaalisella, seinämän läpi menevällä impulssilla aiheutettu supistusten vahvistuminen koe-eläimen sykkyräsuolella", ja kummatkin kokeet selostetaan tässä edempänä.

30 Samanlaiset kokeet paljastivat, että jotkuvat kaavan (I) mukaisista yhdisteistä, niiden N-oksidimuodoista, farmaseuttisesti hyväksyttävistä happoadditiosuoloista ja mahdollisista stereoisomeerisista muodoista vastavaikuttavat ruoansulatuskanavan jännityksen, joka on useiden
35 ulkoapäin vaikuttavien toimijalihasten aiheuttama, laukeamiseen.

Esillä olevan keksinnön mukaisten yhdisteiden käyttökelpoiset ruoansulatuskanavan liikkuvuutta stimuloivat ominaisuudet sekä niiden kyky jouduttaa mahalaukun tyhjenemistä voidaan esittää seuraavissa kokeissa.

5 Alimaksimaalisella, seinämän läpi menevällä impulssilla aiheutettu supistusten vahvistuminen koe-eläimen sykkyräsuolella

Koe-eläimen sykkyräsuolen paloja, jotka eivät ole päätepaloja, suspendoitiin kohtisuorasti 1 g:n painoa
10 vastaan 100 ml:aan tyrodihaudetta (37,5C), ja tähän johdettiin kaasuseosta, jossa oli 95 % O₂:ta ja 5 % CO₂:ta. Supistukset mitattiin isometrisesti. Sykkyräsuolisuikeleen koko pituudelta annettiin seinämän läpi menevä impulssi kahden platinaelektrodin avulla (läpimitta
15 0,5 mm); anodi vietiin sykkyräsuolen aukkoon, katodi upotettiin haudeliuokseen. Kudokseen johdettiin yksittäisiä suorakulmaimpulsseja, joiden kesto aika oli 1 msek. ja alimaksimaalinen taajuuden intensiteetti 6/min, ja mainittujen impulssien tiedetään vapauttavan asetyylikolinia seinämänsisäisistä hermonpäätteistä.
20

30 minuutin stabilisointiajan jälkeen lisättiin yksittäinen annos koeainetta haudeliuokseen, ja sen vaikutusta seurattiin vielä 30 minuutin ajan. Lääkeainevaikutukset ilmaistiin prosentteina alkuperäisestä supistuvuusarvosta, joka oli saatu ennen lääkkeen antamista.
25

Taulukossa 1 kuvataan koeyhdisteen alhaisin vaikuttava konsentraatio, ja tulosten avulla todettiin 20 %:n kasvu alkuperäiseen, ennen lääkkeen antamista tapahtuvaan supistuvuuteen nähden.

30 Lähde: "The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics", 234, 775-783 (1985).

Taulukko 1

	Yhd. nro	Alhaisin vaikuttava annostuskonsentraa- tio (mg/l)
5	80	0,00063
	24	0,01
	81	0,01
	83	0,00063
	101	0,01
10	23	0,01
	48	0,00063
	50	0,01
	3	0,01
	90	0,01
15	27	0,01
	51	0,00063
	52	0,01
	53	0,00063
	28	0,01
20	29	0,01
	47	0,01
	54	0,01
	89	0,01
	91	0,01
25	55	0,00063
	56	0,01
	109	0,01
	57	0,01
	4	0,01
30	61	0,00063
	1	0,00063
	59	0,01
	112	0,01
	6	0,00063
35	64	0,01
	84	0,01
	39	0,01
	40	0,00063

Supramaksimaalisella, seinämän läpi menevällä impulssilla aiheutettu supistusten vahvistuminen koe-eläimen sykkyräsuolella

5 Koe-eläimen sykkyräsuolen paloja, jotka eivät olleet päätepaloja, suspendoitiin kohtisuorasti 1 g:n painoa vastaan 100 ml:aan tyrodihaudetta (37,5C), ja tähän johdettiin kaasuseosta, jossa oli 95 % O₂:ta ja 5 % CO₂:ta. Supistukset mitattiin isometrisesti. Sykkyräsuolisuikaleen koko pituudelta annettiin seinämän läpi menevä impulssi kahden platinaelektrodin avulla (lähimittana 10 0,5 mm); anodi vietiin sykkyräsuolen aukkoon, katodi upotettiin haudeliuokseen. Kudokseen johdettiin yksittäisiä suorakulmaimpulsseja, joiden kesto aika oli 1 msek. ja 15 supramaksimaalinen taajuuden intensiteetti 6/min (maksimi-intensiteetti +20 mA). 30 minuutin stabilointiajan jälkeen haudeliuokseen laitettiin yksittäinen annos koe-yhdistettä, jolloin lopulliseksi konsentraatioksi tuli 0,01 mg/l. Viisi minuuttia myöhemmin lisättiin toinen annos, jolloin loppukonsentraatioksi tuli 0,16 mg/ml. Lääkeainevaikutukset ilmaistiin prosentteina alkuperäisestä 20 supistuvuusarvosta, joka oli saatu ennen lääkkeen antamista. Taulukossa 2 esitetään prosentuaalinen kasvu alkuperäiseen supistuvuuteen nähden konsentraatioilla 0,01 mg/l ja 0,16 mg/l.

Taulukko 2

Prosentuaalinen kasvu alkuperäiseen supistuvuuteen nähden			
	annostus	0,01 mg/l	0,16 mg/l
5	Yhd. No.		
10	48	3,7	22,0
	50	3,3	20,3
	52	4,3	12,3
	53	8,3	22,0
	47	4,7	13,7
15	54	7,0	15,0
	91	5,5	14,0
	56	5,0	10,7
	61	3,3	21,0
	1	3,7	20,6
20	112	5,3	16,7
	63	3,0	13,3
	64	4,7	35,3

Vatsan tyhjeneminen nestemäisestä ravinnosta rotilla

25 Rottien vatsan tyhjeneminen mitattiin muunnellun version mukaisesti, perustuen menetelmään, jonka alkupe-

rin ovat suunnitelleet Reynell ja Spray (J. Physiol. 131: 452-456, 1956). Rotille ei annettu ruokaa 24 tuntiin ja ne eristettiin omiin häkkeihin. Veden antaminen lopetettiin kokeiden alussa. Koeateria, joka koostui lämpimästä suspensiosta, jossa oli 200 mg fenolipunaista 40 ml:ssa tislattua vettä, annettiin suun kautta annettavana intubationa (0,4 ml/rotta) puolen tunnin kuluttua siitä, kun rotille oli annettu ihonalaisesti 0,16, 0,63, 2,5, 10 tai 35 40 mg/kg kaavan (I) mukaista yhdistettä tai suolaliuosta.

Vatsa avattiin sitten suorittamalla vatsanpeitteiden avaus, suoni sidottiin nopeasti mahanportin ja mahansuun kohdalta, ja maha poistettiin. Maha paloiteltiin ja sen sisältö uutettiin 100 ml:lla 0,1 N natriumhydroksidia.

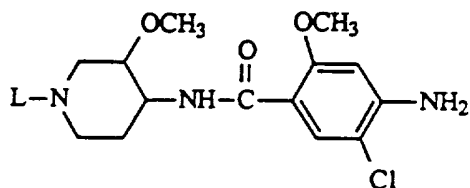
5 Tämän uutteen fenolipunapitoisuus tutkittiin kolorimetrisesti spektrofotometrissä 558 nm:ssä. Suolaliuoksella käsiteltyjen eläinten ekstinktiyöyksiköiden keskiarvo oli 1,41. Taulukossa 3 esitetään ekstinktiyöyksiköiden keskiarvot, jotka saatiin koeinjektioilla, joissa oli 0,16, 10 0,63, 2,5, 10 tai 40 mg/kg koeyhdistettä.

Taulukko 3

Ekstinktiyöyksiköiden keskiarvo						
Yhd. No.	annostus mg/kg	0,16 mg/kg	0,63 mg/kg	2,5 mg/kg	10 mg/kg	40 mg/kg
15	87	1,10	0,59	0,47	0,26	0,45
20	82	0,78	0,63	0,43	0,57	-
	3	186	0,51	0,42	0,34	-
	90	0,92	0,65	0,53	0,64	0,94
	47	1,17	0,64	0,78	0,66	-
	96	1,20	0,58	0,26	0,43	-
25	1	0,87	0,63	0,43	0,45	0,90
	62	-	0,59	0,66	0,94	0,82
	5	1,09	0,65	0,18	0,19	0,64
	7	1,13	-	0,22	0,38	0,36
	31	0,91	-	0,50	0,40	0,59
30	64	0,74	0,50	0,32	0,46	-
	17	0,86	0,53	0,42	0,31	0,26
	19	0,86	0,27	0,31	0,47	0,58
	44	0,64	0,70	0,35	0,41	0,90
35	65	0,93	0,46	0,23	0,31	-

Seuraavissa taulukoissa 4A, 4B ja 4C on esitetty tulokset edellä kuvatusta kokeesta (vatsan tyhjeneminen nestemäisestä ravinnosta rotilla) kaavan (I) mukaisille yhdisteille ja läheisintä tunnettua tekniikkaa edustaville FI-patentin 78 073 mukaisille yhdisteille.

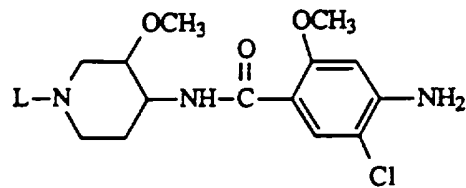
Taulukko 4A



(kaavan (I) mukaiset yhdisteet)

Mahan sisältö fenolipunaekstinktiyksikköinä						
Yhd. nro.	Annos L	0.16 mg/kg	0.63 mg/kg	2.5 mg/kg	10 mg/kg	40 mg/kg
1		0.87	0.63	0.43	0.45	0.90
5		-	0.65	0.18	0.19	0.64
17		0.86	0.53	0.42	0.31	0.26
19		0.86	0.27	0.31	0.47	0.58
82		0.78	0.63	0.43	0.57	-

Taulukko 4B



5

FI-patentin 78 073 mukaiset yhdisteet

10

Mahan sisältö fenolipunaekstinktiyksikköinä						
Yhd. nro	L	Annos				
		0.16 mg/kg	0.63 mg/kg	2.5 mg/kg	10 mg/kg	40 mg/kg
7		1.24	0.84	0.75	0.59	-
11		1.27	1.04	0.77	0.62	1.07
92		-	1.62	0.75	1.33	-
85		0.91	0.85	0.63	0.86	1.58

20

: 25

Taulukko 4C

FI-patentin 78 073 mukaiset yhdisteet

Yhd. nro.	Annos (mg/kg)	
	0,63	2,5
42	-	1,160
79	0,969	0,973

30

35

Tuloksista havaitaan, että kaavan (I) mukaisilla yhdisteillä on huomattavasti tehokkaampi mahan tyhjenemistä edistävä vaikutus ja täten paljon laajempi käyttökelpoinen annostelualue kuin FI-patentista 78 073 tunnetuilla yhdisteillä.

Koska esillä olevilla yhdisteillä on ruoansulatuskanavan liikkuvuutta parantava vaikutus, ne voidaan formuloida moniin erilaisiin muotoihin antamistarkoituksia varten.

Valmistettaessa tämän keksinnön mukaisia farmaseuttisia koostumuksia, tehokas määrä tiettyä yhdistettä, joko emäs- tai happoadditiosuolamuodossa, toimien aktiivisena aineosana, yhdistetään perusteellisesti sekoitetuna seoksena farmaseuttisesti hyväksyttävän kantaja-aineen kanssa, ja kantaja-aine voi vaihdella suuresti, riippuen halutun valmisteen muodosta. Nämä farmaseuttiset koostumukset ovat edullisesti yksikköannostusmuodossa, joka on sopiva annettavaksi edullisesti suun kautta, peräsuoleen tai ruoansulatuskanavan ulkopuolelle annettavana ruiskeena. Esimerkiksi valmistettaessa koostumuksia suun kautta annettavaan annostusmuotoon, voidaan käyttää mitä tahansa farmaseuttista väliainetta, kuten esimerkiksi vettä, glykoleja, öljyjä, alkoholeja ja vastaavia väliaineita, valmistettaessa nestemäisiä valmisteita, kuten suspensioita, siirappeja, eliksiirejä ja liuoksia; tai kiinteitä kantaja-aineita, kuten tärkkelyksiä, sokereita, kaoliinia, liukuaineita, sideaineita, hajottavia sekä vastaavia aineita, valmistettaessa jauheita, pillereitä, kapseleita ja tabletteja. Tabletit ja kapselit edustavat edullisinta suun kautta annettavaa annostusyksikkömuotoa, koska niiden antaminen on helppoa, ja tällaisessa tapauksessa käytetään luonnollisesti kiinteitä farmaseuttisia kantaja-aineita. Ruoansulatuskanavan ulkopuolelle annettavaan koostumukseen käytettävä kantaja-aine on tavallisesti steriili vesi, ainakin suurelta osin, joskin muita

aineosia, esimerkiksi liukenevuutta edistäviä aineita, voidaan lisätä. Injektioina annettavissa liuksissa kantaja-aineena voi olla suolaliuos, glukoosiliuos tai tällaisten liuosten seos. Myös injektioina annettavia suspensioita voidaan valmistaa, ja tällaisessa tapauksessa voidaan käyttää sopivia nestemäisiä kantaja-aineita, suspendoivia sekä vastaavia aineita. Koostumuksissa, jotka ovat sopivia annettaviksi ihon kautta, kantaja-aine voi valinnaisesti olla läpimenemistä parantava aine ja/tai sopiva kosteuttava aine, joka on valinnaisesti yhdistetty sopivien lisäaineiden kanssa, jotka voivat olla monenlaisia, ja niitä on hyvin pieninä pitoisuuksina, eivätkä ne aiheuta merkittäviä vaurioita iholle. Mainitut lisäaineet voivat helpottaa lääkkeen antamista iholle ja/tai ne voivat olla apuna valmistettaessa haluttuja koostumuksia. Nämä koostumukset voidaan antaa monella eri tavalla, esim. iholle laitettavana laastarina, paikallisesti, voiteena. Kaavan (I) mukaiset happoadditiosuolat ovat paremman veteen liukenevuutensa vuoksi selvästi sopivampia vettä sisältävien koostumusten valmistamisessa verrattuna vastaaviin kaavan (I) mukaisiin emäsmuotoihin.

On erityisen edullista formuloida edellä mainitut farmaseuttiset koostumukset annostusyksikkömuotoon antamisen helpottamiseksi ja yhdenmukaisen annostuksen saamiseksi. Tässä patenttihakemuksessa käytettävällä termillä "annostusyksikkömuoto" tarkoitetaan fyysisesti toisistaan erillisiä yksikköjä, jotka ovat sopivia ykkösannostuksina, ja jokainen yksikkö sisältää ennalta määrätyn määrän aktiivista ainetta, jonka on laskettu tuottavan haluttu terapeuttinen vaikutus yhdessä vaaditun farmaseuttisen kantaja-aineen kanssa. Esimerkkeinä tällaisista annostusyksikkömuodoista ovat tabletit (mukaan lukien rosopintaiset ja päällystetyt tabletit), kapselit, pillerit, jauhepakkaukset, kiekkomaiset tabletit, injektoitavat liuokset

tai suspensiot, teelusikalliset, ruokalusikalliset ja vastaavat, sekä näiden erilliset monikerrat.

Koska esillä olevat yhdisteet pystyvät stimuloimaan ruoansulatusjärjestelmän liikkuvuutta, ja erityisesti koska ne pystyvät jouduttamaan mahalaukun tyhjenemistä, ne ovat käyttökelpoisia normalisoitaessa tai paranna-
5 ttaessa mahalaukun tai suolen tyhjenemistä potilaissa, jotka kärsivät häiriintyneestä ruoansulatusjärjestelmän liikkuvuudesta, esim. heikentyneestä ruokatorven ja/tai
10 vatsan, ja/tai ohut- ja/tai paksunsuolen peristaltiikasta.

Keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää hoidettaessa lämminverisiä eläimiä, jotka kärsivät liikkuvuushäiriöistä ruoansulatusjärjestelmässä, kuten esimerkiksi ruokatorventulehduksesta, mahan velttoudesta, ilma-
15 vaivoista, ruoansulatushäiriöstä, johon ei liity haavau-
 mia, valeummetuksesta, heikentyneestä paksunsuolen toiminnasta ja vastaavista häiriöistä.

Vaikuttava määrä yhdistettä (I) on yleensä
20 0,001 mg/kg - 10 mg/kg ruumiinpainoa kohden, ja vielä edullisemmin 0,01 mg/kg - 1 mg/kg ruumiinpainoa kohden.

Seuraavien esimerkkien tarkoituksena on valaista, ei rajoittaa keksinnön kaikkia näkökohtia. Ellei toisin ole mainittu, kaikki osat ovat painon mukaan.

25 Kokeellinen osa

A. Välituotteiden valmistaminen

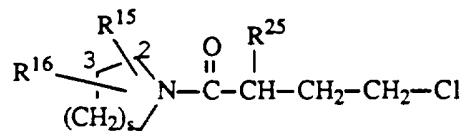
Esimerkki 1

Sekoitettuun ja jäädytettyyn (jäähaude) liuokseen, jossa oli 71,12 osaa pyrrolidiinia 210 osassa petroolieetteriä, lisättiin tipoittain 70,5 osaa 4-klooributanoyylikloridia lämpötilassa, joka oli alle 15°C. Kun
30 lisäys oli suoritettu, sekoittamista jatkettiin yön yli huoneenlämpötilassa. Lisättiin vettä. Tuote uutettiin dikloorimetaanilla. Uute erotettiin, kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin. Jäännös tislattiin 266 Pa:n pai-
35

neessa, k.p. 137°C, ja näin saatiin 45 osaa (51 %) 1-(4-kloori-1-oksobutyyli)pyrrolidiinia (välituote 1).

Samalla tavalla valmistettiin myös:

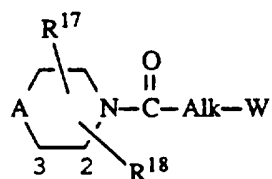
5



10

No.	s	R ¹⁵	R ¹⁶	R ²⁵	Fysikaaliset tiedot
2	2	2-H ₃ C-	H	H ₃ C-	k.p. 135°C/199,5 Pa
3	2	2-H ₃ C-	6-H ₃ C-	H	k.p. 95°C/5,32 Pa
4	2	4-H ₃ C-	H	H	k.p. 145°C/239,4 Pa
5	2	2-H ₃ C-	H	H	k.p. 146°C/266 Pa
6	3	H	H	H	k.p. 95°C/13,3 Pa
7	2	4-H ₂ N-C(O)-	H	H	-
8	2	4-HO-	H	H	-
9	2	4-C ₂ H ₅ O-C(O)-	H	H	-
10	2	3-H ₂ N-C(O)-	H	H	-
11	2	3-HO-CH ₂ -	H	H	-
12	2	3-HO-	H	H	-
13	2	H	H	H ₃ C-	k.p. 129°C/199,5 Pa
14	2	4-(metyyli- 1,3-dioksolan- 2-yyli)	H	H	k.p. 140°C/13,3 Pa
15	1	2-C ₂ H ₅ O-C(O)-	H	H	k.p. 172°C/199,5 Pa
16	2	4-N(CH ₃) ₂ -	H	H	.HCl
17	2	3-N(CH ₃) ₂ -	H	H	-

35



No.	A	R ¹⁷	R ¹⁸	-Alk-W	Fysikaaliset tiedot
5 18		H	H	-(CH ₂) ₃ -Cl	.HCl
10 19		H	H	-(CH ₂) ₃ -Cl	.HCl
20 20		H	H	-(CH ₂) ₅ -Br	.HCl
21 21		H	H	-(CH ₂) ₃ -Cl	.HCl
15 22		H	H	-(CH ₂) ₃ -Cl	.HCl
20 23				-(CH ₂) ₃ -Cl	

sekä 8-(4-kloori-1-oksobutyryli)-1,4-dioksa-8-atsapiro-[4,5]-dekaani; k.p. 120°C/5,32 Pa (välituote 24).

Esimerkki 2

25 a) Sekoitettuun seokseen, jossa oli 20 osaa 2-metyyli-4-(fenyylimetyyli)piperatsiinia, 11,13 osaa natriumkarbonaattia ja 120 osaa 2-propanonia, lisättiin ti-
poittain 16,28 osaa 4-kloori-2-metyylibutanoyylikloridia. Kun lisäys oli suoritettu, sekoittamista jatkettiin 45
30 minuuttia. Saostunut tuote suodatettiin pois ja otettiin talteen dikloorimetaaniin. Lisättiin vettä ja natriumkarbonaattia. Orgaaninen kerros erotettiin, suodatettiin ja haihdutettiin. Jäännös muutettiin hydrokloridisuolaksi 2-

propanolissa. Suola suodatettiin pois ja kuivattiin tyhjössä 40°C:ssa, jolloin saatiin 16,5 osaa (45,5 %) 1-(4-kloori-2-metyyli-1-oksobutyyli)-2-metyyli-4-(fenyyylimetyyli)piperatsiinimonohydrokloridia (välituote 25).

5 b) Seosta, jossa oli 16 osaa 1-(4-kloori-2-metyyli-1-oksobutyyli)-2-metyyli-4-(fenyyylimetyyli)piperatsiinimonohydrokloridia, 200 osaa metanolia ja 7 osaa 40 % formaldehydiliuosta, hydrattiin ilmanpaineessa ja 60°C:ssa 10 % palladioidun hiilikatalyytin kanssa, jota 10 oli 2 osaa. Kun laskettu määrä vetyä oli kulunut, katalyytti suodatettiin pois ja suodos haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografialla silikageelillä, käyttäen eluenttina seosta, jossa oli trikloorimetaania ja ammoniakilla kyllästettyä metanolia (98:2 tilavuusiltaan). 15 Puhtaat fraktiot otettiin talteen ja eluentti haihdutettiin. Jäännös muutettiin hydrokloridisuolaksi 2-propanolissa ja 2,2'-oksibispropanissa, ja näin saatiin 9 osaa (72,6 %) 1-(4-kloori-2-metyyli-1-oksobutyyli)-2,4-dimetyylipiperatsiinimonohydrokloridia (välituote 26).

20 Esimerkki 3

a) Seosta, jossa oli 24,2 osaa 3-metoksi-1-(fenyyylimetyyli)-4-piperidinonia, 16 osaa N-metyylimetanamiinia, 1 osa metanolissa olevaa tiofeeniliuosta sekä 520 osaa metanolia, hydrattiin ilmanpaineessa ja 50°C:ssa 25 10 % palladioidun hiilikatalyytin kanssa, jota oli 3 osaa. Kun laskettu määrä vetyä oli kulunut, katalyytti suodatettiin pois ja suodos haihdutettiin, jolloin saatiin 27,3 osaa (100 %) cis-3-metoksi-N,N-dimetyyli-1-(fenyyylimetyyli)-4-piperidiiniamiinia (välituote 27).

30 b) Seosta, jossa oli cis-3-metoksi-N,N-dimetyyli-1-(fenyyylimetyyli)-4-piperidiiniamiinia, hydrattiin ilmanpaineessa ja huoneenlämpötilassa 10 % palladioidun hiilikatalyytin kanssa, jota oli 5 osaa. Kun laskettu

määrä vetyä oli kulunut, katalyytti suodatettiin pois ja suodos haihdutettiin, jolloin saatiin 17 osaa (100 %) cis-3-metoksi-N,N-dimetyyli-4-piperidiiniamiinia (välituote 28).

5 c) Sekoitettuun ja jäädytettyyn (jäähaude) seokseen, jossa oli 7,9 osaa cis-3-metoksi-N,N-dimetyyli-4-piperidiiniamiinia, 7 osaa N,N-dietyylietanamiinia, 195 osaa dikloorimetaania, lisättiin tipoittain 6,16 osaa 4-klooributanoyylikloridia (lämpötila <5°C). Kun lisäys oli
10 suoritettu, sekoittamista jatkettiin 30 minuuttia. Orgaaninen kerros pestiin kahdesti kylläisellä natriumkloridiliuoksella, kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografialla sili-
15 kageelillä, käyttäen eluenttina seosta, jossa oli trikloorimetaania ja metanolia (90:10 tilavuuksiltaan). Puh-
taat fraktiot otettiin talteen ja eluentti haihdutettiin, ja näin saatiin 13,7 osaa (100 %) cis-1-(4-kloori-1-okso-
butyyli)-3-metoksi-N,N-dimetyyli-4-piperidiiniamiinia
(välituote 29).

20 Esimerkki 4

a) Sekoitettuun liuokseen, jossa oli 7,5 osaa 2-(metyyliamino)etanolia 75 osassa trikloorimetaania, lisättiin 9,8 osaa N,N-dietyylietanamiinia jäädyttäen samanaikaisesti jäähauteessa. Lisättiin tipoittain liuos,
25 jossa oli 13,4 osaa 1-pyrrolidiinikarbonyylikloridia 52,5 osassa trikloorimetaania, (eksoterminen reaktio, lämpötila nousi -10°C:sta noin 0°C:seen). Kun lisäys oli suoritettu, sekoittamista jatkettiin 6 tuntia huoneenlämpötilassa. Lisättiin vielä 1,5 osaa 2-(metyyliamino)etanolia ja sekoittamista jatkettiin viikonlopun yli huoneen-
30 lämpötilassa. Erotettu orgaaninen kerros pestiin 5 % kloorivetyhappoliuoksella ja vedellä, kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin 7 osaa (40,1 %)

N-(2-hydroksietyyli)-N-metyyli-1-pyrrolidiinikarboksi-
amidia jäännöksenä (välituote 30).

b) Sekoitettuun liuokseen, jossa oli 4 osaa N-(2-
hydroksietyyli)-N-metyyli-1-pyrrolidiinikarboksiamidia
5 22,5 osassa metyylibentseeniä, lisättiin 2,9 osaa tionyy-
likloridia. Kun oli lisätty muutama tippa N,N-dimetyyli-
formamidia, reaktioseos kuumennettiin hitaasti palautus-
jäähdytyslämpötilaan. Kun seosta oli sekoitettu kaksi
tuntia tässä lämpötilassa, se jäähdytettiin ja haihdutet-
10 tiin, jolloin saatiin 4,5 osaa (100 %) N-(2-kloorietyy-
li)-N-metyyli-1-pyrrolidiinikarboksiamidia jäännöksenä
(välituote 31).

Samalla tavalla valmistettiin myös:

(2-kloorietyyli)-1-pyrrolidiinikarboksylaatti, jo-
15 ka saatiin jäännöksenä (välituote 32).

Esimerkki 5

Sekoitettuun liuokseen, jossa oli 25 osaa 3-metyy-
li-2,4-imidatsolidiinidionia 198 osassa N,N-dimetyylifor-
mamidissa, lisättiin vähitellen 1,6 osaa 50 % natriumhyd-
20 rididispersiota typpi-atmosfäärissä (eksoterminen reaktio,
jäähdytys). Kun lisäys oli suoritettu, sekoittamista jat-
kettiin yhden tunnin ajan huoneenlämpötilassa. 45,5 osaa
1,2-dibromietaania lisättiin tipoittain. Kun lisäys oli
suoritettu, seosta sekoitettiin 2 päivää huoneenlämpöti-
25 lassa. Reaktioseos haihdutettiin ja jäännös otettiin tal-
teen seokseen, jossa oli vettä ja dikloorimetaania. Ero-
tettu orgaaninen kerros kuivattiin, suodatettiin ja haih-
dutettiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografialla
silikageelillä, käyttäen eluenttina seosta, jossa oli
30 trikloorimetaania ja metanolia (95:5 tilavuuksiltaan).
Puhtaat fraktiot otettiin talteen ja eluentti haihdutet-
tiin, ja näin saatiin 35,8 osaa (73,6 %) 3-(2-bromietyy-
li)-1-metyyli-2,4-imidatsolidiinidionia jäännöksenä (vä-
lituote 33).

Samalla tavalla valmistettiin myös:

1-(3-klooripropyli)-2-imidatsolidinoni, joka saatiin jäännöksenä (välituote 34);

1-(4-klooributyli)-3-etyyli-1,3-dihydro-2H-bentsimidatsol-2-oni (välituote 35) ja

1-(4-klooributyli)-3-etyyli-2-imidatsolidinoni, joka saatiin jäännöksenä (välituote 36).

Esimerkki 6

a) Liuos, jossa oli 109 osaa bis(1,1-dimetyyli-etyyli)dikarbonaattia 375 osassa trikloorimetaania, lisättiin tipoittain liuokseen, jossa oli 40 osaa 4-(metyyli-amino)-1-butanolia 750 osassa trikloorimetaania (heikosti eksoterminen reaktio). Reaktioseos haihdutettiin ja jäännös tislattiin 26,60 Pa:n paineessa, ja näin saatiin 50 osaa (57,2 %) (1,1-dimetyylietyyli)-(4-hydroksibutyli)-metylikarbamaattia (välituote 37).

b) Liuos, jossa oli 50 osaa (1,1-dimetyylietyyli)-(4-hydroksibutyli)metylikarbamaattia 91 osassa dikloorimetaania, lisättiin tipoittain seokseen, jossa oli 150 osaa pyridiniumdikromaattia, 112 osaa molekyylliseuloja ja 1300 osaa dikloorimetaania, lämpötilassa, joka oli noin 10°C. Kun lisäys oli suoritettu, sekoittamista jatkettiin 3 tuntia huoneenlämpötilassa. Reaktioseos suodatettiin, pestiin 1,1'-oksibisetaanilla ja suodatettiin ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografialla silikageelillä, käyttäen dikloorimetaania eluenttina. Puhtaat fraktiot otettiin talteen ja eluentti haihdutettiin metyylibentseenin kanssa, ja näin saatiin 35 osaa (70 %) (1,1-dimetyylietyyli)-metyyli-(4-oksobutyli)karbamaattia jäännöksenä (välituote 38).

Samalla tavalla valmistettiin myös:

(1,1-dimetyylietyyli)-metyyli-(3-oksopropyli)karbamaattia, joka saatiin jäännöksenä (välituote 39); ja

(1,1-dimetyylietyyli)-metyyli-(2-oksoetyli)karbamaattia, joka saatiin jäännöksenä (välituote 40).

Esimerkki 7

Kaasumaisen hiilipitoisen dikloridin annettiin kup-
 lia 3 tunnin ajan liuokseen, jossa oli 83 osaa 2-amino-
 3,4,5-trimetoksibentsoehappoa 63 osassa väkevää vetykloori-
 5 happoa ja 525 osaa vettä (lämpötila nousi 40°C:seen).
 Saostunut tuote suodatettiin pois, pestiin vedellä ja kui-
 vattiin tyhjöissä, jolloin saatiin 60,5 osaa (75 %) 6,7,8-
 trimetoksi-2H-3,1-bentso-oksatsiini-2,4-(1H)-dionia; sp.
 247,3°C (välituote 41).

10 Esimerkki 8

a) Seosta, jossa oli 43,9 osaa 1-(4-kloori-1-
 oksobutyylipyrrolidiinia, 55,1 osaa cis-3-metoksi-N-
 (fenyyylimetyyli)-4-piperidiiniamiinia, 37,8 osaa N,N-di-
 metyylietanamiinia ja 900 osaa N,N-dimetyyliformamidia,
 15 sekoitettiin yön yli 70°C:ssa. Lisättiin toinen annos 4,4
 osaa 1-(4-kloori-1-oksobutyylipyrrolidiinia ja sekoitta-
 mista jatkettiin yön yli 70°C:ssa. Reaktioseos haihdutet-
 tiin ja jäännös otettiin talteen seokseen, jossa oli vettä
 ja natriumkarbonaattia. Tuote uutettiin dikloorimetaanilla.
 20 Uute pestiin vedellä, kuivattiin, suodatettiin ja haihdutet-
 tiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografialla silika-
 geelillä, käyttäen eluenttina seosta, jossa oli trikloori-
 metaania ja ammoniakilla kyllästettyä metanolia (95:5 ti-
 lavuuksiltaan). Puhtaat fraktiot otettiin talteen ja eluent-
 25 ti haihdutettiin, ja näin saatiin 53,1 osaa (59,0 %) cis-1-
 [4-[3-metoksi-4-[(fenyylimeyyli)amino]-1-piperidinyyli]-1-
 oksobutyylipyrrolidiinia jäännöksenä (välituote 42).

b) Seosta, jossa oli 53 osaa cis-1-[4-[3-metoksi-
 4-[(fenyyylimetyyli)amino]-1-piperidinyyli]-1-oksobutyylipyrr-
 30 olidiinia ja 200 osaa metanolia, hydrattiin ilmanpai-
 neessa ja huoneenlämpötilassa 10 % pallaidoidun hiilikata-
 lyytin kanssa, jota oli 3 osaa. Kun laskettu määrä vetyä
 oli kulunut, katalyytti suodatettiin pois ja suodos haihdu-
 tettiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografialla sili-
 35 kageelillä, käyttäen eluenttina seosta, jossa oli trikloo-
 rimetaania ja ammoniakilla kyllästettyä metanolia (95:5

tilavuuksiltaan). Puhtaat fraktiot otettiin talteen ja eluentti haihdutettiin, ja näin saatiin 28,3 osaa (71,4 %) cis-1- $\sqrt{4}$ -(4-amino-3-metoksi-1-piperidinyyli)-1-oksobutyyl-7-pyrrolidiinia jäännöksenä (välituote 43).

5 Samalla tavalla valmistettiin myös:

cis-N- $\sqrt{2}$ -(4-amino-3-hydroksi-1-piperidinyyli)etyyli-7-N-metyyli-1-pyrrolidiinikarboksiamidia, joka saatiin jäännöksenä (välituote 44).

10 cis-1- $\sqrt{2}$ -(4-amino-3-metoksi-1-piperidinyyli)etyyli-7-3-etyyli-2-imidatsolidinonia, joka saatiin jäännöksenä (välituote 45).

Esimerkki 9

a) Seosta, jossa oli 183,4 osaa etyyli-cis-3-metoksi-4- $\sqrt{1}$ (fenyylimetyyli)amino-7-1-piperidiinikarboksy-
 15 laattia, 144 osaa (kloorimetyyli)bentseeniä, 85 osaa natriumkarbonaattia ja 720 osaa metyylibentseeniä, sekoitettiin 10 päivää palautusjäähdytyslämpötilassa. Reaktioseos suodatettiin ja suodos pestiin kolme kertaa 400 osalla vettä, kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin. Lisättiin
 20 petroolieetteriä. Tämä kaikki jäähdytettiin, minkä jälkeen tuote kiinteytyi. Se suodatettiin pois ja kiteytettiin petroolieetteristä. Tuote suodatettiin pois ja kuivattiin tyhjässä 40°C:ssa, ja näin saatiin 155 osaa (64 %) etyyli-cis-4- \sqrt{bis} -(fenyylimetyyli)amino-7-3-metoksi-1-piperidiini-
 25 karboksylaattia; sp. 95,2°C (välituote 46).

b) Sekoitettuun seokseen, jossa oli 230 osaa kaliumhydroksidia ja 1600 osaa 2-propanolia, lisättiin 155 osaa etyyli-cis-4- \sqrt{bis} -(fenyylimetyyli)amino-7-3-metoksi-1-piperidiinikarboksylaattia. Tätä seosta sekoitettiin palautusjäähdytyslämpötilassa kuumentaen 7 tuntia. Reaktioseos
 30 haihdutettiin. Lisättiin vettä ja seosta haihdutettiin, kunnes kaikki 2-propanolitähteet oli poistettu. Tuote uutettiin dikloorimetaanilla. Utteet pestiin kahdesti natriumkloridivesiliuoksella, kuivattiin, suodatettiin ja
 35 haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografialla silikageelillä, käyttäen eluenttina seosta, jossa oli

⋮

trikloorimetaania ja ammoniakilla kyllästettyä metanolia (95:5 tilavuuksiltaan). Puhtaat fraktiot otettiin talteen ja eluentti haihdutettiin. Jäännös otettiin talteen dikloorimetaaniin. Liuos pestiin 5 % natriumhydroksidiliuoksella, 5 kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin 70 osaa (55 %) cis-3-metoksi-N,N-bis(fenyylimetyyli)-4-piperidiiniamiinia jäännöksenä (välituote 47).

c) Sekoitettun liuoksen, jossa oli 70 osaa cis-3-metoksi-N,N-bis(fenyylimetyyli)-4-piperidiiniamiinia 368 10 osassa etanolia ja 460 osassa vettä, läpi annettiin kuplia kaasumaista oksiraania 1,5 tunnin ajan huoneenlämpötilassa. Tuote suodatettiin pois, pestiin seoksella, jossa oli etanolia ja vettä (50:50 tilavuuksiltaan), ja kiteytettiin asetonitriilistä. Tuote suodatettiin pois ja kuivattiin 15 tyhjässä 40°C:ssa, jolloin saatiin 50 osaa (61,3 %) cis-4-bis(fenyylimetyyli)amino-3-metoksi-1-piperidiinietanolia (välituote 48).

d) Sekoitettuun seokseen, jossa 5,32 osaa cis-4-bis(fenyylimetyyli)amino-3-metoksi-1-piperidiinietanolia 20 ja 96 osaa dikloorimetaania, lisättiin 3,63 osaa fenyylikarbonokloridaattia, samanaikaisesti jäähdyttäen. Tätä seosta sekoitettiin 35 tuntia huoneenlämpötilassa. Reaktioseos haihdutettiin. Jäännös kiinteytettiin 2,2'-oksi-bispropanissa. Tuote suodatettiin pois ja kuivattiin, 25 jolloin saatiin 6,4 osaa (83,4 %) cis-2-4-bis(fenyyli-metyyli)amino-3-metoksi-1-piperidinyyli-etyyli-fenyylikarbonaattimonohydrokloridia (välituote 49).

e) Sekoitettuun suspensioon, jossa oli 6,4 osaa cis-2-4-bis(fenyylimetyyli)amino-3-metoksi-1-piperidinyyli-etyyli-fenyylikarbonaattimonohydrokloridia 30 osassa 1,1'-oksisetaanissa, lisättiin 200 osaa ammoniakia. 48 tunnin kuluttua 1,1'-oksisetaanikerrosta käsiteltiin 5 % natriumhydroksidiliuoksella. Reaktioseos kaadettiin veteen. Tuote suodatettiin ja kiteytettiin asetonitriilistä. Tuote suodatettiin pois ja kuivattiin tyhjässä 35 50°C:ssa, ja näin saatiin 2,13 osaa (38,2 %) cis-2-4-bis(fenyylimetyyli)amino-3-metoksi-1-piperidinyyli-etyyli-karbamaattia, sp. 162,2°C (välituote 50).

f) Seosta, jossa oli 16,3 osaa cis-[2]-[4]-[bis](fe-
nyylimetyyli)amino]-3-metoksi-1-piperidinyyli]etyyli]-
karbamaattia ja 200 osaa metanolia, hydrattiin ilmanpai-
neessa ja 50°C:ssa 10 % palladioidun hiilikatalyytin kans-
sa, jota oli 2 osaa. Kun laskettu määrä vetyä oli kulunut,
5 katalyytti suodatettiin pois ja suodos haihdutettiin, jol-
loin saatiin 8,5 osaa (95,4 %) cis-[2]-(4-amino-3-metoksi-
1-piperidinyyli)etyyli]-karbamaattia jäännöksenä (välituo-
te 51).

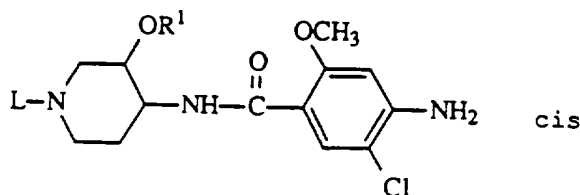
10 B. Lopullisten tuotteiden valmistaminen

Esimerkki 10

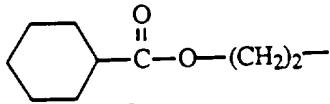
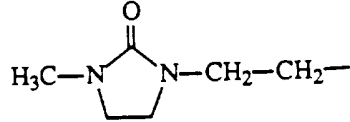
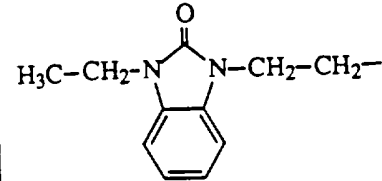
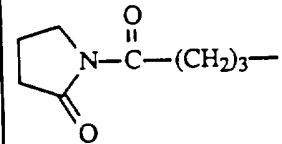
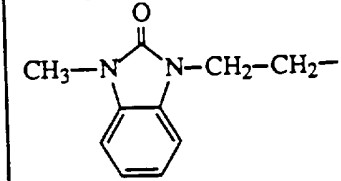
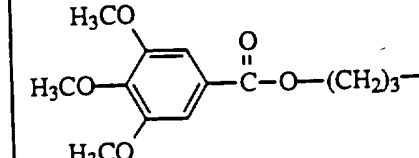
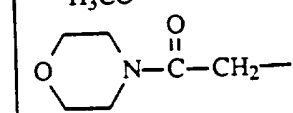
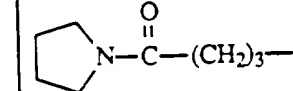
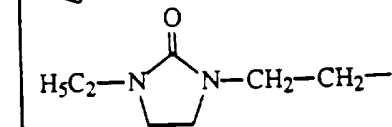
Seosta, jossa oli 2,21 osaa 1-(2-kloorietyyli)-3-
etyyli-2-imidatsolidinonia, 3,13 osaa cis-4-amino-5-kloori-
2-metoksi-N-(3-metoksi-4-piperidinyyli)bentsamidia, 1,58
15 osaa natriumkarbonaattia ja 90 osaa N,N-dimetyyliformami-
dia, sekoitettiin ja kuumennettiin 48 tuntia 70°C:ssa.
Reaktioseos haihdutettiin. Lisättiin vettä ja tuote uutet-
tiin kahdesti dikloorimetaanilla. Yhdistetyt uutteen pes-
tiin vedellä, kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin.
20 Jäännös puhdistettiin pylväskromatografialla silikageelil-
lä, käyttäen eluenttina seosta, jossa oli trikloorimetaa-
nia ja ammoniakilla kyllästettyä metanolia (95:5 tilavuuk-
siltaan). Ensimmäinen fraktio otettiin talteen ja eluentti
haihdutettiin. Jäännös kiteytettiin asetonitriilistä.
25 Tuote suodatettiin pois ja kuivattiin, jolloin saatiin
3,08 osaa (67,8 %) cis-4-amino-5-kloori-N-[1]-[2]-(3-etyyli-
2-okso-1-imidatsolidinyyli)etyyli]-3-metoksi-4-piperidinyy-
li]-2-metoksibentsamidia; sp. 152,8°C (yhdiste 1).

Samalla tavalla valmistettiin myös:

30



35

Yhd. No.	L	R ¹	Emäs/ suola	Sp. (°C)
2	$\text{CH}_3\text{-N(OCH}_3\text{)-C(=O)-(CH}_2\text{)}_3\text{-}$	CH ₃	emäs	174,8
5 3		CH ₃	emäs	67,1
4		CH ₃	emäs	180,6
10 5		CH ₃	emäs	128,9
15 6		CH ₃	emäs	105,6
20 7		CH ₃	HCl · H ₂ O	203,5
8		CH ₃	H ₂ O	120,0
25 9		CH ₃	H ₂ O	152,2
10 10		C ₂ H ₅	emäs	176,9
30 11		H	emäs	

Esimerkki 11

Seosta, jossa oli 6,3 osaa 1-(3-klooripropyli)-3-etyyli-2-imidatsolidonia, 4,76 osaa cis-4-amino-5-kloori-2-metoksi-N-(3-metoksi-4-piperidinyyli)bentsamidia, 2,3
 5 osaa natriumkarbonaattia, 0,1 osaa kaliumjodidia ja 90 osaa N,N-dimetyyliasetamidia, sekoitettiin viikonlopun yli 70°C:ssa. Jäähdyttämisen jälkeen reaktioseos haihdutettiin. Jäännös otettiin talteen dikloorimetaaniin ja veteen. Orgaaninen kerros erotettiin, pestiin kahdesti vedellä, kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin. Jäännös
 10 puhdistettiin pylväskromatografialla silikageelillä, käyttäen eluenttina seosta, jossa oli trikloorimetaania ja metanolia (96:4 tilavuuksiltaan). Puhtaat fraktiot otettiin talteen ja eluentti haihdutettiin. Jäännös kiteytettiin asetonitriilistä, jossa oli muutama tippa vettä,
 15 0°C:ssa. Tuote suodatettiin pois ja kuivattiin tyhjöissä 40°C:ssa, ja näin saatiin 2,83 osaa (36,6 %) cis-4-amino-5-kloori-N-[1-3-(3-etyyli-2-okso-1-imidatsolidinyyli)-propyyli]-7-3-metoksi-4-piperidinyyli]-2-metoksibentsamidia;
 20 sp. 112,9°C (yhdiste 12).

Samalla tavalla valmistettiin myös:

cis-4-amino-5-kloori-N-[1-4-(3-etyyli-2-okso-1-imidatsolidinyyli)butyyli]-7-3-metoksi-4-piperidinyyli]-2-metoksibentsamidia; sp. 84,2°C (yhdiste 13); sekä
 25 cis-4-amino-5-kloori-N-[3-2-(3-etyyli-2-okso-1-imidatsolidinyyli)etyyli]-7-4-piperidinyyli]-2-metoksibentsamidia; sp. 161,8°C (yhdiste 14).

Esimerkki 12

Sekoitettuun liuokseen, jossa oli 3,00 osaa 1-(4-kloori-1-oksobutyyli)pyrrolidiinia 67,5 osassa N,N-dimetyyliformamidia, lisättiin 1,93 osaa trans-4-amino-5-kloori-N-(3-hydroksi-4-piperidinyyli)-2-metoksibentsamidia ja 1,5 osaa N,N-dietyylietanamiinia, ja tätä seost sekoitettiin 18 tuntia 70°C:ssa. Reaktioseos haihdutettiin ja jäännös
 35 otettiin talteen natriumbikarbonaatin vesiliuokseen. Tuote uutettiin trikloorimetaanilla. Uute pestiin vedellä,

kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografialla silikageelillä, käyttäen eluenttina seosta, jossa oli trikloorimetaania ja ammoniakilla kyllästettyä metanolia (90:10 tilavuuksiltaan). Puh-
 5 taat fraktiot otettiin talteen ja eluentti haihdutettiin. Jäännös kiteytettiin asetonitriilistä. Tuote suodatettiin pois ja kuivattiin, jolloin saatiin 2,1 osaa (47,8 %) trans-4-amino-5-kloori-N- $\bar{3}$ -hydroksi-1- $\bar{4}$ -okso-4-(1-pyrrolidinyyli)butyyli $\bar{7}$ -4-piperidinyyli $\bar{7}$ -2-metoksibentsamidia; sp.
 10 174,7°C (yhdiste 15).

Samalla tavalla valmistettiin myös:

cis-4-amino-5-kloori-N- $\bar{1}$ - $\bar{2}$ -(2,5-diokso-1-imidatsolidinyyli)etyyli $\bar{7}$ -3-metoksi-4-piperidinyyli $\bar{7}$ -2-metoksibentsamidimonohydraattia, sp. 220,4°C (yhdiste 16);

15 cis- $\bar{2}$ - $\bar{4}$ - $\bar{7}$ (4-amino-5-kloori-2-metoksibentsoyyli)-amino $\bar{7}$ -3-metoksi-1-piperidinyyli $\bar{7}$ etyyli $\bar{7}$ -1-pyrrolidiini-karboksylaattia; sp. 170,6°C (yhdiste 17);

trans-4-amino-5-kloori-2-metoksi-N- $\bar{3}$ -metoksi-1- $\bar{4}$ -okso-4-(1-pyrrolidinyyli)butyyli $\bar{7}$ -4-piperidinyyli $\bar{7}$ -
 20 bentsamidimonohydraattia, sp. 101,1°C (yhdiste 18);

cis-4-amino-5-kloori-2-metoksi-N- $\bar{3}$ -metoksi-1- $\bar{2}$ -(3-metyyli-2,5-diokso-1-imidatsolidinyyli)etyyli $\bar{7}$ -4-piperidinyyli $\bar{7}$ bentsamidimonohydraattia, sp. 121,0°C (yhdiste 19);

25 cis-4-amino-5-kloori-2-metoksi-N- $\bar{3}$ -metoksi-1- $\bar{4}$ -(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-4-oksobutyyli $\bar{7}$ -4-piperidinyyli $\bar{7}$ bentsamidia; sp. 175,9°C (yhdiste 20);

cis-4-amino-5-kloori-N- $\bar{3}$ -hydroksi-1- $\bar{4}$ -okso-4-(1-pyrrolidinyyli)butyyli $\bar{7}$ -4-piperidinyyli $\bar{7}$ -2-metoksibentsamidia, joka saatiin jäännöksenä (yhdiste 21); ja

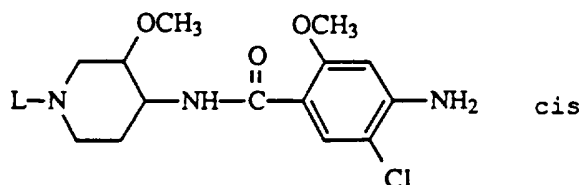
30 cis-4-amino-5-kloori-2-metoksi-N- $\bar{3}$ -metoksi-1- $\bar{2}$ -(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-2-oksoetyyli $\bar{7}$ -4-piperidinyyli $\bar{7}$ -bentsamidihemihydraattia; sp. 140,6°C (yhdiste 22).

Esimerkki 13

35 Seosta, jossa oli 2,54 osaa 4-kloori-N-metyyli-N-fenyylibutanamidia, 3,14 osaa cis-4-amino-5-kloori-2-metoksi-N-(3-metoksi-4-piperidinyyli)bentsamidia, 2,45

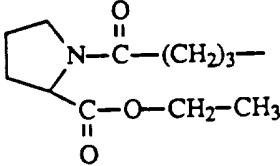
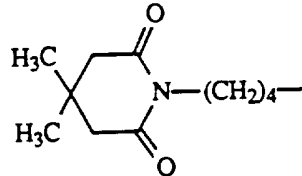
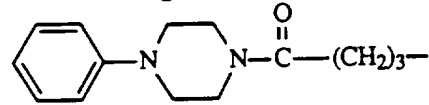
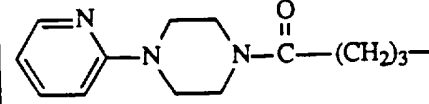
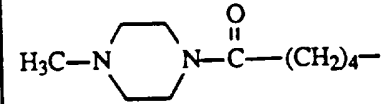
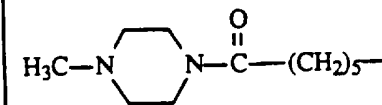
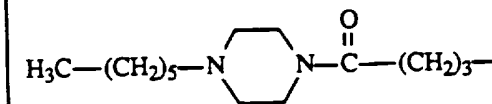
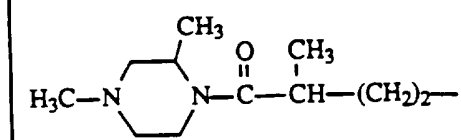
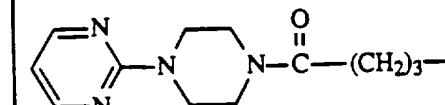
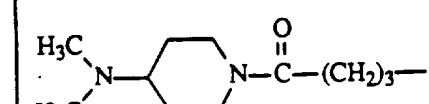
osaa *N,N*-dimetyylietanamiinia, 0,1 osaa kaliumjodidia sekä 90 osaa *N,N*-dimetyyliformamidia, sekoitettiin 20 tuntia 80°C:ssa. Reaktioseos haihdutettiin. Jäännös otettiin talteen veteen ja natriumkarbonaattiin. Tuote uutettiin dikloorimetaanilla. Uute kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografialla sili-kageelillä, käyttäen eluenttina seosta, jossa oli trikloorimetaania ja metanolia (95:5 tilavuuksiltaan). Puhtaat fraktiot otettiin talteen ja eluentti haihdutettiin. Jäännös kiteytettiin asetonitriilistä ja pienestä määrästä vettä. Tuote suodatettiin pois ja kuivattiin, jolloin saatiin 2,05 osaa (40,4 %) *cis*-4-[4-amino-5-kloori-2-metoksi-bentsoyyli]amino-3-metoksi-*N*-metyyli-*N*-fenyyli-1-piperidiinibutanamidimonohydraattia; sp. 97,4°C (yhdiste 23).

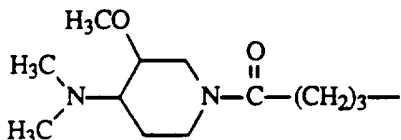
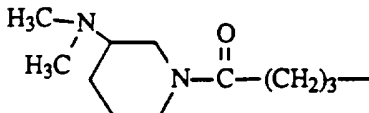
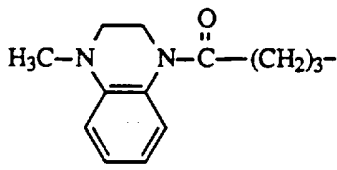
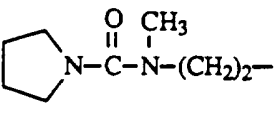
15



20

Yhd. No.	L	Emäs/suola	Sp. (°C)
24	CH ₃ -C(=O)-O-(CH ₂) ₂ -	emäs	151,7
25		emäs	200,0
26		1 1/2 H ₂ O	96,8-100,7
27	(CH ₃) ₂ CH-C(=O)-O-(CH ₂) ₂ -	emäs	126,8
28		emäs	103,6
29		emäs	188,2
30			141,8

Yhd. No.	L	Emäs/ suola	Sp. (°C)
5	31		emäs 151,3
10	32		emäs 133,7
	33		emäs 104,9
15	34		emäs 164,2
	35		H ₂ O 114,3
20	36		emäs 183,7
	37		emäs 178,2
25	38		2 HCl 1,5 H ₂ O 191,0
30	39		emäs 210,8
	40		emäs 236,0

Yhd. No.	L	Emäs/ suola	Sp. (°C)
5 41		emäs	159,1
10 42		0,5 H ₂ O	134,3
15 43		1,5 H ₂ O	115,8
44		emäs	141,8

20

Samalla tavalla valmistetaan myös:

cis-4-amino-5-kloori-N- $\bar{3}$ -etoksi-1- $\bar{2}$ - \bar{m} etyyli-(1-pyrrolidinyylikarbonyyli)amino $\bar{7}$ etyyli $\bar{7}$ -4-piperidinyyli $\bar{7}$ -2-metoksibentsamidihemihydraattia; sp. 82,7°C (yhdiste 45).

Samalla tavalla valmistetaan myös:

25

cis-4-amino-5-kloori-N- $\bar{1}$ - $\bar{4}$ -(heksahydro-4-metyyli-1H-1,4-diatsepin-1-yyli)-4-oksobutylyli $\bar{7}$ -3-metoksi-4-piperidinyyli $\bar{7}$ -2-metoksibentsamidia (yhdiste 46).

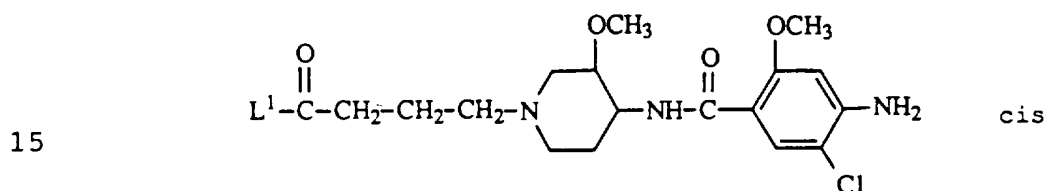
::

Esimerkki 14

Seosta, jossa oli 4,5 osaa cis-4-amino-5-kloori-2-metoksi-N-(3-metoksi-4-piperidinyyli)bentsamidia, 2,12 osaa natriumkarbonaattia, 0,1 osaa kaliumjodidia sekä 120 osaa 4-metyyli-2-pentanonia, sekoitettiin palautusjäähdytyslämpötilassa 15 minuuttia, käyttäen vedenerotinta. Sitten lisättiin 3,92 osaa 1-(4-kloori-1-oksobutylyli)-2,6-dimetyylipiperidiiniä ja sekoittamista jatkettiin ensin 3 tuntia palautusjäähdytyslämpötilassa ja sitten yön yli

huoneenlämpötilassa. Lisättiin vettä. Tuote suodatettiin pois ja puhdistettiin pylväskromatografialla silikageelillä, käyttäen eluenttina seosta, jossa oli trikloorimetaania ja metanolia (90:10 tilavuuksiltaan). Puhtaat fraktiot otettiin talteen ja eluentti haihdutettiin. Jäännös kiteytettiin asetonitriilistä. Tuote suodatettiin pois ja kuivattiin, jolloin saatiin 5,25 osaa (70,7 %) cis-4-amino-5-kloori-N-[1-4-(2,6-dimetyyli-1-piperidinyyli)-4-okso-butyyli]-3-metoksi-4-piperidinyyli]-2-metoksibentsamidia; sp. 202,1°C (yhdiste 47).

Samalla tavalla valmistettiin myös:



20

Yhd. No.	L ¹	Emäs/suola	Sp. (°C)	
48	1-pyrrolidinyyli	emäs	202,7	
49	4-morfolinyyli	emäs	191,9	
50	1-piperidinyyli	emäs	187,0-187,2	
25	51	4-metyyli-1-piperidinyyli	emäs	199,0
52	2-metyyli-1-piperidinyyli	emäs	178,6	
53	heksahydro-1H-atsepin-1-yyli	emäs	176,7	
54	3-(aminokarbonyyli)-1-piperidinyyli	H ₂ O	107,1	
55	3-(hydroksimetyyli)-1-piperidinyyli	emäs	95,9	
30	56	1,4-dioksa-8-atsaspiro-[4,5]-des-8-yyli	emäs	182,4
57	3-hydroksi-1-piperidinyyli	H ₂ O	94,6	
58	4-(2-metyyli-1,3-dioksolan-2-yyli)-1-piperidinyyli	emäs	177,7	

35 cis-4-amino-5-kloori-N-[3-metoksi-1-4-okso-4-(1-piperidinyyli)butyyli]-4-piperidinyyli]-2-metoksibentsamidia; sp. 148,6°C (yhdiste 59);

cis-4-amino-5-kloori-2-metoksi-N- $\overline{3}$ -metoksi-1- $\overline{3}$ -
okso-3-(1-piperidinyyli)propyyli $\overline{4}$ -piperidinyyli $\overline{7}$ bents-
amidia; sp. 194,7°C (yhdiste 60);

5 cis-4-amino-5-kloori-2-metoksi-N- $\overline{3}$ -metoksi-1- $\overline{3}$ -
metyyli-4-okso-4-(1-piperidinyyli)butyyli $\overline{7}$ -4-piperidinyyli $\overline{7}$ -
bentsamidia; sp. 181,2°C (yhdiste 61);

cis-4-amino-5-kloori-2-metoksi-N- $\overline{3}$ -metoksi-1- $\overline{5}$ -
okso-5-(1-piperidinyyli)pentyyli $\overline{7}$ -4-piperidinyyli $\overline{7}$ bents-
amidia; sp. 70,9°C (yhdiste 62);

10 (E)-cis-4-amino-5-kloori-2-metoksi-N- $\overline{3}$ -metoksi-1-
 $\overline{4}$ -okso-4-(1-piperidinyyli)-2-butenyyli $\overline{7}$ -4-piperidinyyli $\overline{7}$ -
bentsamidia; sp. 162,8°C (yhdiste 63);

cis-4-amino-5-kloori-2-metoksi-N- $\overline{3}$ -metoksi-1- $\overline{3}$ -
metyyli-4-(2-metyyli-2-piperidinyyli)-4-oksobutyyli $\overline{7}$ -4-
15 piperidinyyli $\overline{7}$ bentsamidietaanidioaattia (1:1), hemihyd-
raattia; sp. 182,7°C (yhdiste 64);

cis-4-amino-5-kloori-N- $\overline{1}$ - $\overline{3}$ -(3-etyyli-2,3-dihydro-
2-okso-1H-bentsimidatsol-1-yyli)propyyli $\overline{7}$ -3-metoksi-4-
piperidinyyli $\overline{7}$ -2-metoksibentsamidimonohydraattia; sp.
20 103,4°C (yhdiste 65); sekä

cis-4-amino-5-kloori-N- $\overline{1}$ - $\overline{4}$ -(3-etyyli-2,3-dihydro-
2-okso-1H-bentsimidatsol-1-yyli)butyyli $\overline{7}$ -3-metoksi-4-
piperidinyyli $\overline{7}$ -2-metoksibentsamidihemihydraattia; sp.
103,4°C (yhdiste 66).

25 Esimerkki 15

..
:
Sekoitettuun liuokseen, jossa oli 4,04 osaa cis-
1- $\overline{4}$ -(4-amino-3-metoksi-1-piperidinyyli)-1-oksobutyyli $\overline{7}$ -
pyrrolidiinia 225 osassa trikloorimetaania, lisättiin liuos,
jossa oli 4,15 osaa 3-kloori-5-etyyli-6-hydroksi-2-metoksi-
30 bentsoylikloridia trikloorimetaanissa. Kun oli sekoitet-
tu 15 minuuttia huoneenlämpötilassa, lisättiin 1,9 osaa
N,N-dietyylietanamiinia ja tätä seosta sekoitettiin yön yli
huoneenlämpötilassa. Reaktioseos pestiin vedellä, joka oli
kyllästetty ammoniakilla, ja kahdesti vedellä, kuivattiin,
35 suodatettiin ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin pyl-
väskromatografialla silikageelillä, käyttäen eluenttina

seosta, jossa oli trikloorimetaania ja ammoniakilla kyl-
lästettyä vettä (90:10 tilavuuksiltaan). Puhtaat fraktiot
otettiin talteen ja eluentti haihdutettiin. Jäännös kitey-
tettiin 2,2'-oksibispropanista. Tuote suodatettiin pois
5 ja kuivattiin, jolloin saatiin 5,2 osaa (71,9 %) cis-3-
kloori-5-etyyli-6-hydroksi-2-metoksi-N- $\sqrt{3}$ -metoksi-1- $\sqrt{4}$ -
okso-4-(1-pyrrolidinyyli)butyyli $\sqrt{7}$ -4-piperidinyyli $\sqrt{7}$ bents-
amidia; sp. 90,8°C (yhdiste 67).

Samalla tavalla valmistettiin myös:

10 cis-3-bromi-2-hydroksi-6-metoksi-N- $\sqrt{3}$ -metoksi-1-
 $\sqrt{4}$ -okso-4-(1-pyrrolidinyyli)butyyli $\sqrt{7}$ -4-piperidinyyli $\sqrt{7}$ -
bentsamidia; sp. 134,5°C (yhdiste 68);

cis-3-bromi-5-kloori-2-hydroksi-6-metoksi-N- $\sqrt{3}$ -
metoksi-1- $\sqrt{4}$ -okso-4-(1-pyrrolidinyyli)butyyli $\sqrt{7}$ -4-piperidi-
15 nyli $\sqrt{7}$ bentsamidia; sp. 127,7°C (yhdiste 69);

cis-2,5-dikloori-N- $\sqrt{3}$ -metoksi-1- $\sqrt{4}$ -okso-4-(1-pyrroli-
dinyyli)butyyli $\sqrt{7}$ -4-piperidinyyli $\sqrt{7}$ bentsamidihemihydraattia;
sp. 156,2°C (yhdiste 70);

cis-5-(1,1-dimetyylietyyli)-2-hydroksi-N- $\sqrt{3}$ -metoksi-
20 1- $\sqrt{4}$ -okso-4-(1-pyrrolidinyyli)butyyli $\sqrt{7}$ -4-piperidinyyli $\sqrt{7}$ -
bentsamidia; sp. 100,0°C (yhdiste 71); ja

cis-N- $\sqrt{3}$ -metoksi-1- $\sqrt{4}$ -okso-4-(1-pyrrolidinyyli)-
butyyli $\sqrt{7}$ -4-piperidinyyli $\sqrt{7}$ -3-(trifluorimetyyli)bentsamidi-
etaanidioaattia (1:1); sp. 183,6°C (yhdiste 72).

25 Esimerkki 16

∴ Sekoitettuun ja jäähdytettyyn (<5°C) suspensioon,
jossa oli 4,84 osaa 4-amino-5-kloori-2-metoksibentsoehap-
poa 90 osassa trikloorimetaania, lisättiin tipoitain ensin
2,34 osaa N,N-dietyylietanamiinia ja sitten 2,56 osaa etyy-
30 likarbonokloridaattia lämpötilassa, joka oli <5°C. Kun li-
säys oli suoritettu, sekoittamista jatkettiin 45 minuutin
ajan jäähauteessa jäädyttäen. Tämä liuos lisättiin liuok-
seen, jossa oli 4,35 osaa cis- $\sqrt{2}$ -(4-amino-3-metoksi-1-
piperidinyyli)etyyli $\sqrt{7}$ karbamaattia 60 osassa trikloorimetaa-
35 nia, lämpötilassa, joka oli alle 5°C. Seosta sekoitettiin
5 tuntia huoneenlämpötilassa. Tuote suodatettiin pois (ja

asetettiin sivuun) ja suodos pestiin natriumkarbonaatin vesiliuoksella. Saostunut tuote suodatettiin pois orgaanisesta kerroksesta, ja yhdessä sivuun asetetun (ks. edellä) tuotteen kanssa se kiteytettiin asetonitriilistä. Tuote suodatettiin pois ja kuivattiin tyhjöissä 40°C:ssa, ja näin saatiin 3,67 osaa (43,8 %) cis-[2]-[4]-[4-amino-5-kloori-2-metoksibentsoyyli)amino]-3-metoksi-1-piperidinyyli]-etyyli]karbamaattimonohydraattia; sp. 166,8°C (yhdiste 73).

Samalla tavalla valmistettiin myös:

10 cis-4-amino-2-metoksi-N-[3]-metoksi-1-[4]-okso-4-(1-pyrrolidinyyli)butyyli]-4-piperidinyyli]-5-[(metyyliamino)sulfonyyli]bentsamidimonohydraattia; sp. 217,2°C (yhdiste 74);

15 cis-5-kloori-2-metoksi-N-[3]-metoksi-1-[4]-okso-4-(1-pyrrolidinyyli)butyyli]-4-piperidinyyli]-4-(metyyliamino)bentsamidia; sp. 170,4°C (yhdiste 75);

cis-4-amino-2-etoksi-N-[3]-metoksi-1-[4]-okso-4-(1-pyrrolidinyyli)butyyli]-4-piperidinyyli]-5-nitrobentsamidia; sp. 170,7°C (yhdiste 76);

20 cis-N-[2]-[4]-[4-amino-5-kloori-2-metoksibentsoyyli)amino]-3-hydroksi-1-piperidinyyli]-etyyli]-N-metyyli-1-pyrrolidiinikarboksiamidia (yhdiste 77); sekä

25 cis-4-amino-N-[1]-[2]-[3-etyyli-2-okso-1-imidatsolidinyyli)etyyli]-3-metoksi-4-piperidinyyli]-2-metoksi-5-[(metyyliamino)sulfonyyli]bentsamidia; sp. 224,4°C (yhdiste 78).

Esimerkki 17

Sekoitettuun liuokseen, jossa oli 2,69 osaa cis-1-[4]-[4-amino-3-metoksi-1-piperidinyyli)-1-oksobutyyli]-pyrrolidiinia 45 osassa metyylibentseeniä ja 72 osaa N,N-dimetyyliformamidia, suspendoitiin 2,79 osaan 6,7,8-trimetoksi-2H-3,1-bentsoksatsiini-2,4(1H)-dionia. Kun reaktioseosta oli sekoitettu yön yli huoneenlämpötilassa, se haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin pylvaskromatografialla silikageelillä, käyttäen eluenttina seosta, jossa oli trikloorimetaania ja ammoniakilla kyllästettyä metanolia

(95:5 tilavuuksiltaan). Puhtaat fraktiot otettiin talteen ja eluentti haihdutettiin. Jäännös muutettiin hydrokloridisuolaksi 2-propanolissa. Tämä kaikki haihdutettiin kiviin ja jäännös kiteytettiin asetonitriilistä. Tuote suodatettiin pois ja kuivattiin, jolloin saatiin 3,48 osaa (72,8 %) cis-2-amino-3,4,5-trimetoksi-N-[3-metoksi-1-[4-okso-4-(1-pyrrolidinyyli)butyyli]-4-piperidinyyli]bentsamidi-dihydrokloridimonohydraattia; sp. 176,5°C (yhdiste 79).

10 Esimerkki 18

Sekoitettuun ja jäädytettyyn liuokseen (5°C), jossa oli 3,99 osaa cis-4-amino-N-[1-(2-aminoetyyli)-3-metoksi-4-piperidinyyli]-5-kloori-2-metoksibentsamidia 90 osassa trikloorimetaania, lisättiin 1,32 osaa N,N-dietyylietanamiinia. Sitten lisättiin tipoitain liuos, jossa oli 1,18 osaa dimetyylikarbamiinikloridia, joka oli 60 osassa trikloorimetaania, lämpötilassa, joka oli alle 5°C. Kun lisäys oli suoritettu, sekoittamista jatkettiin ensin yhden tunnin ajan, jäädyttäen samanaikaisesti jäähauteessa, ja edelleen 40 tunnin ajan huoneenlämpötilassa. Reaktioseks pestiin peräkkäin vedellä, natriumkarbonaatin vesiliuoksella ja vedellä, kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin. Tuote suodatettiin pois ja kiteytettiin asetonitriilistä, jolloin saatiin 3,12 osaa (73 %) cis-4-amino-5-kloori-N-[1-[2-(dimetyyliamino)karbonyyliamino]etyyli]-3-metoksi-4-piperidinyyli]-2-metoksibentsamidia; sp. 206,5°C (yhdiste 80).

Samalla tavalla valmistettiin myös:

30 etyyli-cis-[2-[4-(4-amino-5-kloori-2-metoksibentsoyyli)amino]-3-metoksi-1-piperidinyyli]etyyli]karbamaattia; sp. 164,7°C (yhdiste 81);

cis-4-amino-5-kloori-N-[1-[2-(dibutyliamino)karbonyyliamino]etyyli]-3-metoksi-4-piperidinyyli]-2-metoksibentsamidia; sp. 139,5°C (yhdiste 82);

35 cis- α -[2-[4-(4-amino-5-kloori-2-metoksibentsoyyli)amino]-3-metoksi-1-piperidinyyli]etyyli]aminokarbonyyli]bentseenimetanoliasettaattia (esteri); sp. 100,3°C (yhdiste 83);

cis-N-2-4-(4-amino-5-kloori-2-metoksibentsoyyli)-
amino-3-metoksi-1-piperidinyyli]etyyli-4-metyyli-1-pi-
peratsiinikarboksiamidi; sp. 220,5°C (yhdiste 84);

5 cis-N-2-4-(4-amino-5-kloori-2-metoksibentsoyyli)-
amino-3-metoksi-1-piperidinyyli]etyyli-N,4-dimetyyli-1-
piperatsiinikarboksiamidia; sp. 135,1°C (yhdiste 85); sekä

10 cis-N-4-4-(4-amino-5-kloori-2-metoksibentsoyyli)-
amino-3-metoksi-1-piperidinyyli]butyyli-N-metyyli-1-
pyrrolidiinikarboksiamidimonohydraattia; sp. 106,7°C
 (yhdiste 86).

Esimerkki 19

Sekoitettuun suspensioon, jossa oli 2,99 osaa α -
 (hydroksimetyyli)bentseenietikkahappoa 60 osassa trikloori-
 rimetaania, lisättiin tipoitain ensin 1,82 osaa N,N-di-
 15 etyylietanamiinia ja sitten 1,95 osaa etyylikarbonoklori-
 daattia lämpötilassa, joka oli alle 5°C. Kun lisäys oli
 suoritettu, sekoittamista jatkettiin 45 minuutin ajan täs-
 sä lämpötilassa. Näin saatu liuos lisättiin tipoitain
 liuokseen, jossa oli 5,35 osaa cis-4-amino-N-1-(2-amino-
 20 etyyli)-3-metoksi-4-piperidinyyli]-5-kloori-2-metoksibents-
amidia 45 osassa trikloorimetaania, ja lämpötila pidettiin
 samanaikaisesti alle 10°C:ssa. Kun lisäys oli suoritettu,
 koko seosta sekoitettiin 20 tuntia tässä lämpötilassa. Or-
 gaaninen kerros pestiin natriumkarbonaatin vesiliuoksella
 25 ja vedellä, kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin.
 Jäännös puhdistettiin pylväskromatografialla silikageelillä,
 käyttäen eluenttina seosta, jossa oli trikloorimetaania ja
 ammoniakilla kyllästettyä metanolia (98:2 tilavuuksiltaan).
 Puhtaat fraktiot otettiin talteen ja eluentti haihdutet-
 30 tiin. Jäännös kiteytettiin asetonitriilistä, jossa oli muu-
 tama tippa vettä. Tuote suodatettiin pois ja kuivattiin
 tyhjässä 30°C:ssa, ja näin saatiin 0,76 osaa (10,0 %) cis-
N-2-4-(4-amino-5-kloori-2-metoksibentsoyyli)amino-3-
metoksi-1-piperidinyyli]etyyli- α -(hydroksimetyyli)bentsee-
 35 niasetamidia; sp. 114,0°C (yhdiste 87).

Esimerkki 20

Seosta, jossa oli 1,85 osaa 1,3-isobentsofurandio-
 nia, 4,4 osaa cis-4-amino-N- $\overline{1}$ -(3-aminopropyli)-3-
 metoksi-4-piperidinyyli $\overline{7}$ -5-kloori-2-metoksibentsamidia ja
 5 45 osaa metyylibentseeniä, sekoitettiin kolme tuntia pa-
 lautusjäähdytyslämpötilassa käyttäen vedenerotinta. Reak-
 tioseos haihdutettiin. Jäännös otettiin talteen trikloori-
 metaaniin. Orgaaninen faasi pestiin kylläisellä natriumkar-
 bonaatin vesiliuoksella, kuivattiin, suodatettiin ja haih-
 10 dutettiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografialla
 silikageelillä, käyttäen eluenttina seosta, jossa oli tri-
 kloorimetaania ja ammoniakilla kyllästettyä metanolia
 (97:3 tilavuuksiltaan). Puhtaat, fraktiot otettiin talteen
 ja eluentti haihdutettiin. Jäännös kiteytettiin asetonit-
 15 riilistä. Tuote suodatettiin pois ja kuivattiin, jolloin
 saatiin 2,5 osaa (42,4 %) 4-amino-5-kloori-N- $\overline{1}$ - $\overline{3}$ -(1,3-
 dihydro-1,3-diokso-2H-isoindolin-2-yyli)propyyli $\overline{7}$ -3-metok-
 si-4-piperidinyyli $\overline{7}$ -2-metoksibentsamidia; ps. 208,2°C
 (yhdiste 88).

20 Samalla tavalla valmistettiin myös:

cis-4-amino-5-kloori-N- $\overline{1}$ - $\overline{2}$ -(1,3-dihydro-1,3-di-
 okso-2H-isoindol-2-yyli)etyyli $\overline{7}$ -3-metoksi-4-piperidinyyli $\overline{7}$ -
 2-metoksibentsamidihemihydraattia; sp. 113,2°C (yhdiste 89).

Esimerkki 21

25 Sekoitettuun suspensioon, jossa oli 3,97 osaa cis-4-
amino-5-kloori-2-metoksi-N- $\overline{3}$ -metoksi-1-(4-oksopentyyli)-4-
 piperidinyyli $\overline{7}$ bentsamidia 19,2 osassa etanolia, lisättiin
 ensin liuos, jossa oli 0,72 osaa kaliumsyanidia 12 osassa
 vettä, ja sitten 2,88 osaa ammoniumkarbonaattia. Tätä seos-
 30 ta sekoitettiin yön yli 55°C:ssa. Jäähdyttämisen jälkeen
 reaktioseos kaadettiin veteen. Etanoli haihdutettiin, min-
 kä jälkeen muodostui saostuma. Se suodatettiin pois, pes-
 tiin vedellä ja kiehautettiin kahdesti asetonitriilissä.
 Tuote suodatettiin pois ja kiteytettiin 4-metyyli-2-penta-
 35 nonista, jolloin saatiin 1,25 osaa (26,7 %) cis-4-amino-5-
kloori-2-metoksi-N- $\overline{3}$ -metoksi-1- $\overline{3}$ -(4-metyyli-2,5-diokso-4-

imidatsolidinyyli)propyyli-4-piperidinyyli)bentsamidia;
sp. 235,8°C (yhdiste 90).

Samalla tavalla valmistettiin myös:

cis-4-amino-5-kloori-N- $\bar{1}$ - $\bar{3}$ -(2,5-diokso-4-imidat-
5 solidinyyli)propyyli-3-metoksi-4-piperidinyyli-2-metoksi-
bentsamidia; sp. 150,1°C (yhdiste 91).

Esimerkki 22

Seosta, jossa oli 10 osaa 3,3-dimetyyli-1,5-dioksa-
spiro- $\bar{5}$, $\bar{5}$ -undekan-9-onia, 9,42 osaa cis-4-amino-5-kloori-
10 2-metoksi-N-(3-metoksi-4-piperidinyyli)bentsamidia, 1 osa
4 % tiofeeni-metanoliliuosta ja 200 osaa metanolia, hydrat-
tiin ilmanpaineessa ja huoneenlämpötilassa 5 % platinoidun
hiilikatalyytin kanssa, jota oli 2 osaa. Kun laskettu määrä
vetyä oli kulunut, katalyytti suodatettiin pois ja suodos
15 haihdutettiin. Jäännös kiteytettiin asetonitriilistä. Tuote
suodatettiin pois ja kuivattiin tyhjöissä 60°C:ssa, jolloin
saatiin 9,33 osaa (62,6 %) cis-4-amino-5-kloori-N- $\bar{1}$ -(3,3-
dimetyyli-1,5-diokspiro- $\bar{5}$, $\bar{5}$ -undek-9-yyli)-3-metoksi-4-
piperidinyyli-2-metoksibentsamidia; sp. 187,5°C (yhdiste
20 92).

Samalla tavalla valmistettiin myös:

cis-4-amino-5-kloori-N- $\bar{1}$ - $\bar{1}$ (1,4-diokspiro- $\bar{4}$, $\bar{5}$ -
dek-8-yyli)metyyli-3-metoksi-4-piperidinyyli-2-metoksi-
bentsamidia; sp. 189,4°C (yhdiste 93);

25 etyyli-trans-4- $\bar{4}$ - $\bar{1}$ (4-amino-5-kloori-2-metoksi-
bentsoyyli)amino-3-metoksi-1-piperidinyyli-sykloheksaani-
karboksylaattia; sp. 153,0°C (yhdiste 94);

etyyli-cis-4- $\bar{4}$ - $\bar{1}$ (4-amino-5-kloori-2-metoksibentso-
yyli)amino-3-metoksi-1-piperidinyyli-sykloheksaanikarbok-
30 sylaattia; sp. 165,9°C (yhdiste 95);

(⁺)- $\bar{1}$ (cis), 3 α , 4 α -N- $\bar{1}$ -(4-asetyyli-sykloheksyyli)-3-
metoksi-4-piperidinyyli-4-amino-5-kloori-2-metoksibentso-
amidia; sp. 205,2°C (yhdiste 96);

(⁺)- $\bar{1}$ (trans), 3 α , 4 α -N- $\bar{1}$ -(4-asetyyli-sykloheksyyli)-
35 3-metoksi-4-piperidinyyli-4-amino-5-kloori-2-metoksibentso-
amidia; sp. 198,0°C (yhdiste 97);

(1,1-dimetyyli)-cis-[2]-[4]-[(4-amino-5-kloori-2-metoksibentsoyyli)amino]-3-metoksi-1-piperidinyyli]etyyli]-metyylikarbamaattia, joka saatiin jäännöksenä (yhdiste 98);

(1,1-dimetyyli)-cis-[3]-[4]-[(4-amino-5-kloori-2-metoksibentsoyyli)amino]-3-metoksi-1-piperidinyyli]propyyli]-metyylikarbamaattia; sp. 143,3°C (yhdiste 99) sekä

(1,1-dimetyylietyyli)-cis-[4]-[4]-[(4-amino-5-kloori-2-metoksibentsoyyli)amino]-3-metoksi-1-piperidinyyli]butyyli]-metyylikarbamaattia, joka saatiin jäännöksenä (yhdiste 100).

Esimerkki 23

Seosta, jossa oli 2,8 osaa cis- α -[2]-[4]-[(4-amino-5-kloori-2-metoksibentsoyyli)amino]-3-metoksi-1-piperidinyyli]etyyli]aminokarbonyyli]bentseenimetanoliasettaattia (esteri), 1,1 osaa väkevää suolahappoa ja 28 osaa metanolia, sekoitettiin 20 tuntia palautusjäähdytyslämpötilassa. Reaktioseos haihdutettiin. Jäännös otettiin talteen veteen. Liuosta käsiteltiin ammoniakilla. Vesifaasi uutettiin dikloorimetaanilla. Orgaaninen kerros pestiin vedellä, kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin. Jäännös kiteytettiin metanolista. Tuote suodatettiin pois ja kuivattiin tyhjiössä 50°C:ssa, ja näin saatiin 0,67 osaa (25,7 %) cis-N-[2]-[4]-[(4-amino-5-kloori-2-metoksibentsoyyli)amino]-3-metoksi-1-piperidinyyli]etyyli]- α -hydroksibentseeni-asetamia; sp. 227,6°C (yhdiste 101).

Esimerkki 24

Sekoitettuun liuokseen, jossa oli 2 osaa cis-4-amino-5-kloori-N-[3]-hydroksi-1-[4]-okso-4-(1-pyrrolidinyyli]butyyli]-4-piperidinyyli]-2-metoksibentsamidia 31,5 osassa tetrahydrofuraania, lisättiin 0,7 osaa N,N-dietyylietanamiinia. Tätä seosta jäähdytettiin jäähauteessa, ja näin saatuun liuokseen lisättiin tipoittain liuos, jossa oli 0,72 osaa fenyylikarbonokloridaattia 13,5 osassa tetrahydrofuraania (heikosti eksoterminen reaktio). Kun lisäys oli suoritettu, seosta sekoitettiin 30 minuuttia jäähauteessa ja lisättiin liuos, jossa oli 0,07 osaa fenyyli-

karbonokloridaattia 9 osassa tetrahydrofuraania. Tätä seosta sekoitettiin vielä 30 minuuttia jäähauteessa ja reaktioseos kaadettiin veteen. Tuote uutettiin dikloorimetaanilla. Uute kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin. Jäännös kiteytettiin asetonitriilistä. Seos jäähdytettiin 0°C:seen, minkä jälkeen tuote suodatettiin pois ja kuivattiin tyhjässä 50°C:ssa, ja näin saatiin 1,3 osaa (50,5 %) cis-[4-[4-amino-5-kloori-2-metoksibentsoyyli)amino]-1-[4-okso-4-(1-pyrrolidinyyli)butyyli]-3-piperidinyyli/fenyylikarbonaattia (yhdiste 102).

Samalla tavalla valmistettiin myös:

cis-[4-[4-amino-5-kloori-2-metoksibentsoyyli)amino]-1-[2-(3-etyyli-2-okso-1-imidatsolidinyyli)etyyli]-3-piperidinyyli/fenyylikarbonaattia (yhdiste 103); sekä cis-[4-[4-amino-5-kloori-2-metoksibentsoyyli)amino]-1-[2-(metyyli-(1-pyrrolidinyylikarbonyyli)amino)etyyli]-3-piperidinyyli/fenyylikarbonaattia (yhdiste 104).

Esimerkki 25

Sekoitettuun ja jäähdytettyyn (jäähaude) liuokseen, jossa oli 3 osaa cis-[4-[4-amino-5-kloori-2-metoksibentsoyyli)amino]-1-[2-(3-etyyli-2-okso-1-imidatsolidinyyli)etyyli]-3-piperidinyyli/fenyylikarbonaattia 135 osassa tetrahydrofuraania, lisättiin liuos, jossa oli 6,4 osaa pyrrolidiinia 27 osassa tetrahydrofuraania. Kun lisäys oli suoritettu, sekoittamista jatkettiin yhden tunnin ajan huoneenlämpötilassa. Reaktioseos kaadettiin veteen. Tuote uutettiin dikloorimetaanilla. Uute pestiin vedellä, kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin. Jäännöstä keitettiin 2,2'-oksibispropanissa, jossa oli muutama tippa asetonitriiliä. Tuote suodatettiin pois ja kiteytettiin asetonitriilistä 0°C:ssa. Se suodatettiin uudelleen ja kuivattiin tyhjässä 50°C:ssa, jolloin saatiin 1,95 osaa (66 %) cis-[4-[4-amino-5-kloori-2-metoksibentsoyyli)amino]-1-[2-(3-etyyli-2-okso-1-imidatsolidinyyli)etyyli]-3-piperidinyyli-1-pyrrolidiinikarboksylaattia; sp. 214,5°C (yhdiste 105).

Samalla tavalla valmistettiin myös:

cis-[4]-[4-amino-5-kloori-2-metoksibentsoyyli)-
amino]-1-[4-okso-4-(1-pyrrolidinyyli)butyyli]-3-piperidi-
nyyli]dimetyylikarbamaattia; sp. 214,0°C (yhdiste 106);

5 cis-[4]-[4-amino-5-kloori-2-metoksibentsoyyli)-
amino]-1-[2-(3-etyyli-2-okso-1-imidatsolidinyyli)etyyli]-
3-piperidinoli]dimetyylikarbamaattia; sp. 111,7°C (yhdis-
te 107); sekä

10 cis-[4]-[4-amino-5-kloori-2-metoksibentsoyyli)-
amino]-1-[2-metyyli-(1-pyrrolidinyylikarbonyyli)amino]-
etyyli]-3-piperidinyyli]dimetyylikarbonaattimonohydraat-
tia; sp. 170,1°C (yhdiste 108).

Esimerkki 26

Seosta, jossa oli 2,1 osaa cis-4-amino-5-kloori-
15 N-[1]-[4-(1,4-dioksa-8-atsaspiro-[4,5]-dek-8-yyli)-4-okso-
butyyli]-3-metoksi-4-piperidinyyli]-2-metoksibentsamidia,
0,74 osaa rikkihappoa ja 40 osaa vettä, sekoitettiin kaksi
tuntia palautusjäähdytyslämpötilassa. Jäähdyttämisen jäl-
keen reaktioseos tehtiin emäksiseksi natriumkarbonaatilla,
20 samanaikaisesti jäähdyttäen. Tuote uutettiin trikloori-
metaanilla. Uute pestiin vedellä, kuivattiin, suodatettiin
ja haihdutettiin. Jäännös kiteytettiin asetonitriilistä.
Tuote suodatettiin pois ja kuivattiin tyhjässä 60°C:ssa,
jolloin saatiin 1 osa (51,9 %) cis-4-amino-5-kloori-2-
25 metoksi-N-[3]-metoksi-1-[4-okso-4-(4-okso-1-piperidinyyli)-
butyyli]-4-piperidinyyli]bentsamidia; sp. 156,9°C (yhdis-
te 109).

Samalla tavalla valmistettiin myös:

30 cis-4-amino-5-kloori-2-metoksi-N-[3]-metoksi-1-(4-
oksosykloheksyyli)-4-piperidinyyli]bentsamidia; sp.
209,5°C (yhdiste 110);

cis-4-amino-5-kloori-2-metoksi-N-[3]-metoksi-1-[4-
oksosykloheksyyli)metyyli]-4-piperidinyyli]bentsamidia;
sp. 211,6°C (yhdiste 111); sekä

35 cis-N-[1]-[4-(4-asetyyli-1-piperidinyyli)-4-okso-
butyyli]-3-metoksi-4-piperidinyyli]-4-amino-5-kloori-2-
metoksibentsamidia; sp. 208,5°C (yhdiste 112).

Esimerkki 27

Sekoitettuun ja jäädytettyyn (jäähaude) liuokseen, jossa oli 3,30 osaa cis-4-amino-5-kloori-2-metoksi-N- $\sqrt{3}$ -metoksi-1- $\sqrt{4}$ -okso-4-(1-pyrrolidinyyli)butyyli $\sqrt{7}$ -4-piperidinyyli $\sqrt{7}$ bentsamidia 225 osassa trikloorimetaania, lisättiin 1,55 osaa 3-klooribentseenikarboperoksihappoa. Lämpötilan annettiin nousta huoneenlämpötilaan ja reaktioseosta sekoitettiin yön yli. Seos väkevöitiin. Tiiviste puhdistettiin pylväskromatografialla silikageelillä, käyttäen eluentina seosta, jossa oli trikloorimetaania ja ammoniakilla kyllästettyä metanolia (90:10 tilavuuksiltaan). Puhtaat fraktiot otettiin talteen ja eluentti haihdutettiin. Jäännös otettiin talteen asetonitriiliin ja tämä seos haihdutettiin jälleen. Kiteytynyt tuote suodatettiin pois ja kuivattiin, jolloin saatiin 2,45 osaa (69,6 %) cis-4-amino-5-kloori-2-metoksi-N- $\sqrt{3}$ -metoksi-1- $\sqrt{4}$ -okso-4-(1-piperidinyyli)butyyli $\sqrt{7}$ -4-piperidinyyli $\sqrt{7}$ bentsamidia, N-oksidia; sp. 140,0°C (yhdiste 113).

Esimerkki 28

Sekoitettuun liuokseen, jossa oli 4 osaa cis-4-amino-5-kloori-2-metoksi-N- $\sqrt{3}$ -metoksi-1- $\sqrt{4}$ -okso-4-(1-pyrrolidinyyli)butyyli $\sqrt{7}$ -4-piperidinyyli $\sqrt{7}$ bentsamidia 20 osassa etikkahappoa, lisättiin 0,89 osaa etikkahappoanhydridiä. Kun lisäys oli suoritettu, sekoittamista jatkettiin yön yli huoneenlämpötilassa. Reaktioseos kaadettiin veteen ja syntynyttä seosta käsiteltiin ammoniumhydroksidilla, samanaikaisesti jäädyttäen. Tuote uutettiin dikloorimetaanilla. Uute pestiin vedellä, kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin. Jäännös kiinteytettiin seoksessa, jossa oli 2,2'-oksibispropania ja muutama tippa asetonitriiliä. Kiinteä tuote suodatettiin pois ja kiteytettiin asetonitriilistä. Kun tämä seos oli jäädytetty 0°C:seen, tuote suodatettiin pois ja kuivattiin tyhjässä 40°C:ssa, jolloin saatiin 1,9 osaa (42,8 %) cis-4-(asetyyliamino)-5-kloori-2-metoksi-N- $\sqrt{3}$ -metoksi-1- $\sqrt{4}$ -okso-4-(1-pyrrolidinyyli)butyyli $\sqrt{7}$ -4-piperidinyyli $\sqrt{7}$ bentsamidihemihydraattia; sp. 149,7°C (yhdiste 114).

D. Koostumusesimerkit

Seuraavat formulaatiot ovat esimerkkejä tyypillistä farmaseuttisista annostusyksikkömuodossa olevista koostumuksista, jotka ovat sopivia annettaviksi koko kehoon vaikuttavina eläimille ja ihmisille esillä olevan keksinnön mukaisesti.

"Aktiivinen aineosa" (A.I.), jota käytetään kaikissa näissä esimerkeissä, koskee kaavan (I) mukaista yhdistettä, sen N-oksidimuotoa, farmaseuttisesti hyväksyttävää happoadditiosuolaa tai stereokemiallista isomeerimuotoa.

Suun kautta annettavat tipat

500 g aktiivista aineosaa liuotettiin 0,5 litraan 2-hydroksipropionihappoa ja 1,5 litraan polyeteeniglykolia 60~80°C:ssa. Kun tämä oli jäädytetty 30~40°C:seen, siihen lisättiin 35 l polyeteeniglykolia, ja seosta sekoitettiin hyvin. Sitten siihen lisättiin liuos, jossa oli 1750 g natriumsakkariinia 2,5 litrassa puhdistettua vettä, ja samalla kun sekoitettiin, lisättiin 2,5 l kaakaoaromiainetta ja polyeteeniglykolia q.s. siten, että tilavuudeksi tuli 50l, ja näin saatiin suun kautta annettava tippaliuos, joka sisälsi 0,01 g aktiivista aineosaa ml:a kohti. Syntynyt liuos täytettiin sopiviin astioihin.

Suun kautta annettava liuos

9 g metyyli-4-hydroksibentsoaattia ja 1 osa propyyli-4-hydroksibentsoaattia liuotettiin 4 litraan kiehuvaa puhdistettua vettä. 3 litraan tätä liuosta liuotettiin ensin 10 g 2,3-dihydroksimeripihkahappoa ja sen jälkeen 20 g aktiivista aineosaa. Viimeksi mainittu liuos yhdistettiin aiemman liuoksen jäljelle jääneen osan kanssa, ja tähän lisättiin 12 l 1,2,3-propaanitriolia ja 3 l 70 % sorbitoliliuosta. 40 g natriumsakkariinia liuotettiin 0,5 litraan vettä ja lisättiin 2 ml vadelma- ja 2 ml karviaismarjaesanssia. Viimeksi mainittu liuos yhdistettiin aikaisemman liuoksen kanssa, ja vettä lisättiin q.s. siten, että tila-

vuudeksi saatiin 20 l, ja näin saatiin suun kautta annettava liuos, joka sisälsi 0,005 g aktiivista aineosaa teelusikallista (5 ml) kohden. Syntynyt liuos täytettiin sopiviin astioihin.

5 Kapselit

20 g aktiivista aineosaa, 6 g natriumlauryylisulfaattia, 56 g tärkkelystä, 56 g laktoosia, 0,8 g kolloidista silikonidioksidia ja 1,2 g magnesiumstearaattia sekoitettiin voimakkaasti yhteen. Syntynyt seos täytettiin tämän jälkeen 1000 sopivaan kovaan gelatiinikapseliin, joista kukin sisälsi 0,02 g aktiivista aineosaa.

Kalvopäällysteiset tabletit

Tabletin sisuksen valmistaminen

Seosta, jossa oli 100 g aktiivista aineosaa, 570 g laktoosia ja 200 g tärkkelystä, sekoitettiin hyvin, ja se kostutettiin sitten liuksella, jossa oli 5 g natriumdodekyylisulfaattia ja 10 g polyvinyylipyrrolidonia (Kollidon-K 90[®]) noin 200 ml:ssa vettä. Kosteaa jauhemainen seos siivilöitiin, kuivattiin ja siivilöitiin jälleen. Sitten siihen lisättiin 100 g mikrokiteistä selluloosaa (Avicel[®]) ja 15 g hydrattua kasviöljyä (Sterotex[®]). Nämä kaikki sekoitettiin hyvin keskenään ja puristettiin tableteiksi, ja näin saatiin 10 000 tablettia, joista kukin sisälsi 0,01 g aktiivista aineosaa.

25 Päällyste

Liuokseen, jossa oli 10 g metyyliiselluloosaa (Methocel 60 HG[®]) 75 ml:ssa denaturoitua etanolia, lisättiin liuos, jossa oli 5 g etyyliiselluloosaa (Ethocel 22 cps[®]) 150 ml:ssa dikloorimetaania. Sitten lisättiin 75 ml dikloorimetaania ja 2,5 ml 1,2,3-propaanitriolia. 10 g polyeteeniglykolia jauhettiin ja liuotettiin 75 ml:aan dikloorimetaania. Viimeksi mainittu liuos lisättiin aikaisempaan liuokseen, ja sitten lisättiin 2,5 g magnesiumoktadekanoaattia, 5 g polyvinyylipyrrolidonia ja 30 ml konsentroitua värisuspensiota (Opaspray K-1-2109[®]), ja tämä

kokonaisuus homogenoitiin. Tablettisisukset päällystettiin näin saadulla seoksella päällystyslaitteessa.

Injektioliuokset

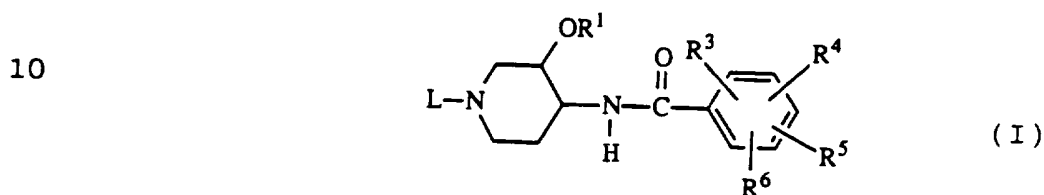
5 1,8 g metyyli-4-hydroksibentsoaattia ja 0,2 g propyyli-4-hydroksibentsoaattia liuotettiin noin 0,5 litraan kiehuvaa injektioliuoksiin tarkoitettua vettä. Kun tämä oli jäähdytetty noin 50°C:seen, lisättiin, samanaikaisesti sekoittaen, 4 g maitohappoa, 0,05 g propyleeniglykolia ja 4 g aktiivista aineosaa. Liuos jäähdytettiin huoneenlämpötilaan ja siihen lisättiin injektiokelpoista vettä q.s. siten, että tilavuudeksi tuli 1 litra, ja näin saatiin liuos, joka sisälsi 0,004 g/ml aktiivista aineosaa. Liuos steriloitiin suodattamalla (U.S.P. XVII s. 811) ja täytettiin steriileihin astioihin.

15 Peräpuikot

3 g aktiivista aineosaa liuotettiin liuokseen, jossa oli 3 g 2,3-dihydroksimeripihkahappoa 25 ml:ssa polyeteeniglykolia 400. 12 g pinta-aktiivista ainetta (SPAN[®]) ja triglyseridejä (Witepsol 555[®]) q.s. ad 300 g jauhettiin yhdessä. Viimeksi mainittu seos sekoitettiin hyvin ensin mainitun liuoksen kanssa. Näin saatu seos kaadettiin muotteihin lämpötilassa, joka oli 37~38°C, jolloin muodostui 100 peräpuikkoa, joista kukin sisälsi 0,03 g aktiivista aineosaa.

Patenttivaatimus

Menetelmä kaavan (I) mukaisten, terapeuttisesti
 käyttökelpoisten N-(1-alkyyli-3-hydroksi-4-piperidinyy-
 5 li)bentsamidien tai niiden N-oksidimuodon, farmaseutti-
 sesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen tai stereoisoo-
 meerimuotojen valmistamiseksi,



15 jossa kaavassa R¹ on vety tai C₁₋₄-alkyyli; R³, R⁴ ja R⁵
 merkitsevät itsenäisesti vetyä, C₁₋₆-alkyylioksia, halo-
 geenia, aminoa, (C₁₋₄-alkyyli)aminao tai C₁₋₆-alkyylikarbo-
 nyyliaminao;

20 R⁶ on vety, C₁₋₄-alkyylioksi, halogeeni tai amino;
 L on radikaali, jolla on kaava

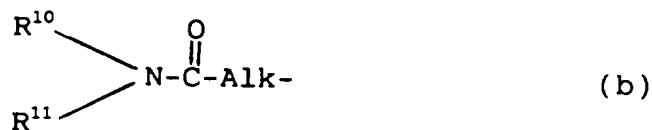


jossa

R⁸ ja R⁹ merkitsevät itsenäisesti vetyä, C₁₋₆-alkyy-
 liä tai C₁₋₄-alkyylioksia;

Y¹ on happiatomi tai -NH-, ja

30 Alk on C₁₋₄-alkaanidiyyli; tai
 radikaali, jolla on kaava



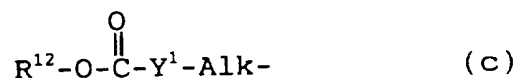
jossa

R^{10} on C_{1-4} -alkyyli,

R^{11} on fenyyli tai C_{1-4} -alkyylioksi, ja

Alk on C_{1-4} -alkaanidiyyli; tai

5 radikaali, jolla on kaava



10 jossa

R^{12} on C_{1-6} -alkyyli,

Y^1 on NR^7 , jossa R^7 on vety tai C_{1-4} -alkyyli, ja

Alk on C_{1-6} -alkaanidiyyli; tai

radikaali, jolla on kaava

15



jossa

R^{13} on C_{1-4} -alkyyli, C_{3-6} -sykloalkyyli tai tri(C_{1-4} -

20 alkyylioksi)fenyyli, ja

Alk on C_{1-4} -alkaanidiyyli; tai

radikaali, jolla on kaava

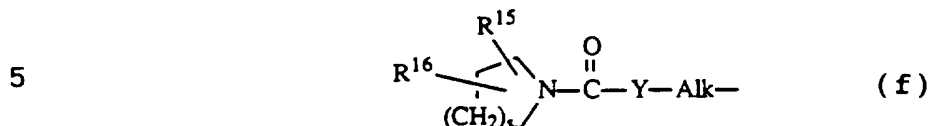
25



jossa Y^1 on O, S tai NR^7 , jossa R^7 on vety tai C_{1-6} -alkyyli;

30 R^{14} on fenyyli- C_{1-4} -alkyyli, jossa alkyyliosaa on substituoitu hydroksilla tai C_{1-4} -alkyylikarbonyylioksilla; tai

radikaali, jolla on kaava



jossa

10 R^{15} ja R^{16} kukin itsenäisesti merkitsevät vetyä, C_{1-4} -alkyyliä, C_{1-4} -alkyylioksia, hydroksia, di(C_{1-4} -alkyyli)aminoa, hydroksi- C_{1-4} -alkyyliä, C_{1-4} -alkyylikarbonyyliä, C_{1-4} -alkyylioksikarbonyyliä, karbamoyyliä tai 2-(C_{1-4} -alkyyli)-1,3-dioksolan-2-yyliä, tai R^{15} ja R^{16} yhdessä niiden välissä olevan hiiliatomin kanssa voivat muodostaa

15 karbonyyli- tai 1,3-dioksolan-2-ylideeni-radikaalin,

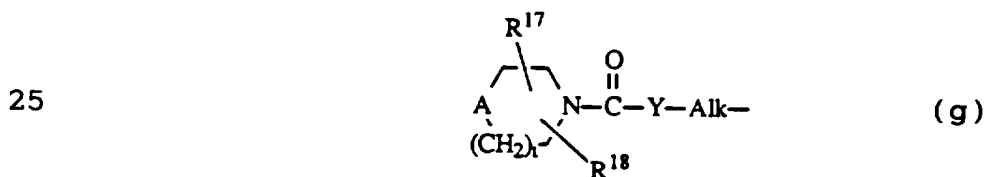
s on 1, 2 tai 3,

Y on kemiallinen sidos, happi tai ryhmä $-NR^7-$, jossa R^7 on vety tai C_{1-4} -alkyyli, ja

20 Alk on C_{1-6} -alkaanidiyyli tai C_{3-6} -alkeenidiyyli;

tai

radikaali, jolla on kaava



jossa

30 A on happi tai $-NR^{19}-$, jossa R^{19} on C_{1-6} -alkyyli, fenyyli, pyridinyyli tai pyrimidinyyli,

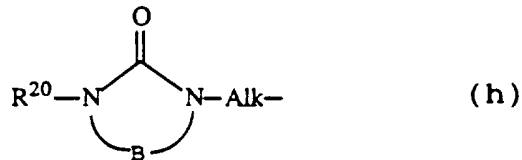
R^{17} ja R^{18} kukin itsenäisesti merkitsevät vetyä tai C_{1-4} -alkyyliä, tai silloin kun A on $-NR^{19}-$, R^{17} ja R^{18} yhdessä voivat muodostaa fuusioituneen bentseenirenkaan,

35 Y on kemiallinen sidos tai NR^7 , jossa R^7 on vety tai C_{1-4} -alkyyli,

t on 1, ja

Alk on C₁₋₅-alkaanidiyyli; tai radikaali, jolla on kaava

5



10 jossa

R²⁰ on vety tai C₁₋₄-alkyyli,

B on kaavan -CH₂-CH₂- mukainen bivalenttinen radikaali, tai kun R²⁰ on alkyyli-ryhmä, mainittu bivalenttinen radikaali voi olla myös orto-fenyleeni-ryhmä, ja

15

Alk on C₁₋₄-alkaanidiyyli; tai radikaali, jolla on kaava

20

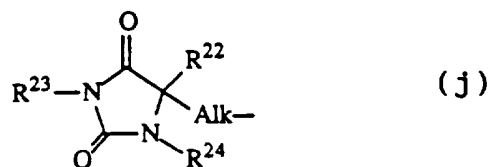


jossa

25 E on kaavan -CH₂-CH₂-CH₂- mukainen bivalenttinen radikaali, joka on substituoitu kahdella C₁₋₄-alkyyli-ryhmällä, tai orto-fenyleeni-ryhmä, tai kaavan -CH₂-N(R²¹)- mukainen radikaali, jossa R²¹ on vety tai C₁₋₄-alkyyli, ja

Alk on C₁₋₄-alkaanidiyyli, tai radikaali, jolla on kaava

30



35

•
:

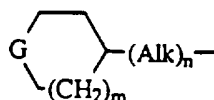
jossa

R^{23} ja R^{24} ovat vetyjä,

R^{22} on vety tai C_{1-6} -alkyyli, ja

Alk on C_{1-5} -alkaanidiyyli; tai

5 radikaali, jolla on kaava



(k)

10

jossa

G on karbonyyli, C_{1-4} -alkyylioksikarbonyylimetyleeni, C_{1-4} -alkyylikarbonyylimetyleeni, 5,5-dimetyyli-1,3-di-

15 oksan-2-ylideeni tai 1,3-dioksolan-2-ylideeni,

Alk on C_{1-4} -alkaanidiyyli,

m on 1, ja

n on 0 tai 1,

t u n n e t t u siitä, että

20

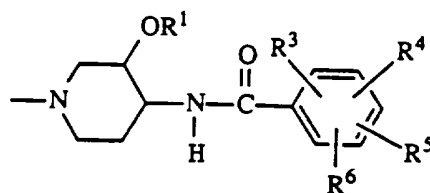
a) N-alkyloidaan piperidiini, jolla on kaava

H-D

(II)

jossa D merkitsee radikaalia, jolla on kaava

25



30

:

jossa R^1 , R^3 , R^4 , R^5 ja R^6 merkitsevät samaa
kuin edellä, välituotteen kanssa, jolla on kaava (III)

35

L-W

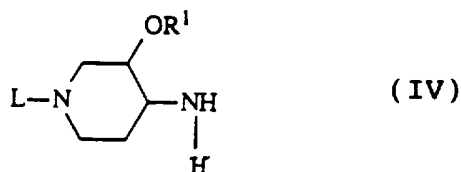
(III)

∴

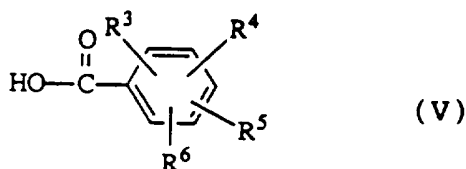
jossa W on reaktiivinen poistuva ryhmä, inertissä liuot-
timessa, valinnaisesti emäksen ja/tai jodidisuolan läsnä
ollessa; tai

b) saatetaan kaavan (IV) mukainen piperidiini

5



10 reagoimaan kaavan (V) mukaisen karboksyylihapon



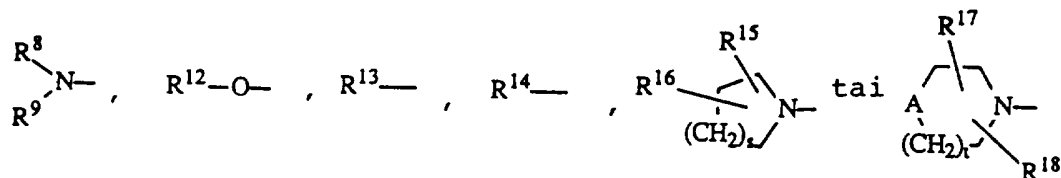
15

tai sen funktionaalisen johdannaisen kanssa, inertissä
väliaineessa, valinnaisesti reagenssin läsnä ollessa, jo-
ka pystyy muodostamaan amideja, tai

20

c) saatetaan kaavan H-Y³-Alk-D (VIII) mukainen pi-
peridiini reagoimaan kaavan T²-C(O)-W (IX) mukaisen rea-
genssin kanssa, jossa W on reaktiivinen poistuva ryhmä,
inertissä liuottimessa, jolloin saadaan yhdiste, jolla on
kaava T²-C(O)-Y³-Alk-D (I-a-2), jossa T² on radikaali,
25 jolla on kaava

25



30

ja Y³ on O tai NR⁷; tai

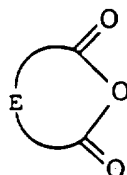
d) saatetaan kaavan T⁴-C(O)-OH mukainen karboksyy-
lihappo tai sen funktionaalinen johdannainen reagoimaan
kaavan H-Y³-Alk-D (VIII) mukaisen piperidiinin kanssa
35 inertissä liuottimessa, jolloin saadaan yhdiste, jolla on

35

kaava $T^4-C(O)-Y^3-Alk-D$ (I-a-5), jossa T^4 tarkoittaa radi-
kaalia, jolla on kaava $R^{13}-$ tai $R^{14}-$ ja Y^3 on O tai NR^7 ;
tai

e) saatetaan anhydridi, jolla on kaava

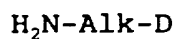
5



(XVI)

10

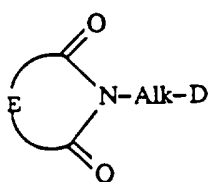
reagoimaan amiinin kanssa, jolla on kaava



(XVII)

15

inertissä liuottimessa, jolloin saadaan yhdiste, jolla on
kaava

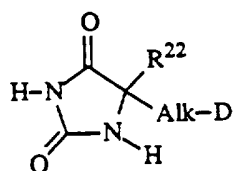


20

(I-a-7); tai

f) syklisoidaan kaavan $R^{22}-C(O)-Alk-D$ (XVIII) mu-
kainen reagenssi kaliumsyanidin ja ammoniumkarbonaatin
läsnä ollessa, jolloin saadaan hydantoinijohdannainen,
jolla on kaava

25



30

(I-a-8); tai

h) pelkistävästi N-alkyloidaan kaavan H-D (II) mu-
kainen yhdiste kaavan $L'=O$ (XIX) mukaisen ketonin tai al-
dehydin kanssa, jolloin $L'=O$ on yhdiste, jolla on kaava

35

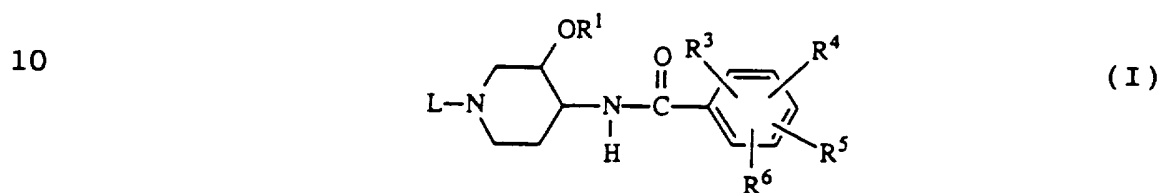
L-H, jossa kaksi mainituissa C_{1-6} -alkaanidiyyylissä tai C_{5-6} -sykloalkaanidiyyylissä olevaa vierekkäistä vetyatomia on korvattu =O:lla, inertissä liuottimessa; jolloin saadaan kaavan (I) mukainen yhdiste; tai vaihtoehtoisesti

5 muutetaan kaavan (I) mukaiset yhdisteet toinen toisikseen käyttäen tunnettuja ryhmänmuutosmenetelmiä, ja haluttaessa muutetaan kaavan (I) mukaiset yhdisteet terapeuttisesti aktiiviseen, myrkyttömään happoadditiosuolamuotoon käsittelemällä niitä sopivalla hapolla, tai päinvastoin

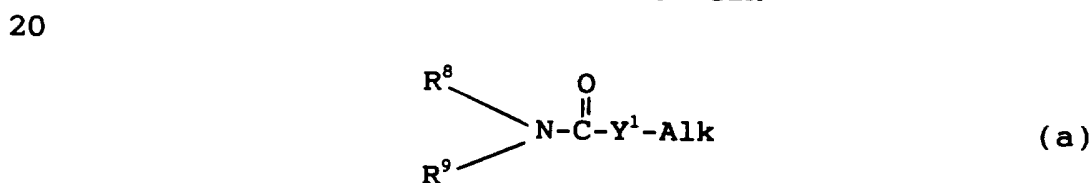
10 muutetaan happoadditiosuola vapaaksi emäsmuodoksi emäksen avulla; ja/tai valmistetaan niiden stereokemiallisia isomeerimuotoja; ja/tai valmistetaan niiden N-oksidimuodot.

Patentkrav

Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara N-(1-alkyl-3-hydroxi-4-piperidinyl)bensamider med formeln (I) eller en N-oxidform, farmaceutiskt godtagbara syraadditionssalter eller stereoisomerformer därav,



15 i vilken formel R¹ är väte eller C₁₋₄-alkyl; R³, R⁴ och R⁵ självständigt betecknar väte, C₁₋₆-alkyloxi, halogen, amino, (C₁₋₄-alkyl)amino eller C₁₋₆-alkylkarbonylamino; R⁶ är väte, C₁₋₄-alkyloxi, halogen eller amino; L är en radikal med formeln



25

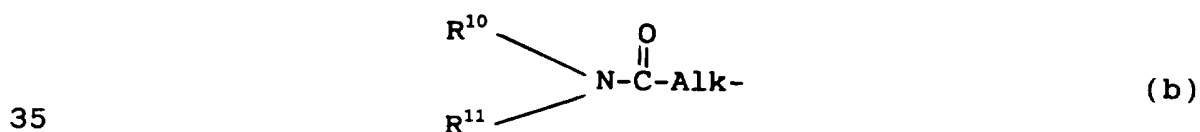
där

R⁸ och R⁹ självständigt betecknar väte, C₁₋₆-alkyl eller C₁₋₄-alkyloxi;

Y¹ är en syreatom eller -NH-, och

30

Alk är C₁₋₄-alkandiyl; eller en radikal med formeln



där

R^{10} är C_{1-4} -alkyl,

R^{11} är fenyl eller C_{1-4} -alkyloxi, och

Alk är C_{1-4} -alkandiyl; eller

5 en radikal med formeln



10 där

R^{12} är C_{1-6} -alkyl,

Y^1 är NR^7 , där R^7 är väte eller C_{1-4} -alkyl, och

Alk är C_{1-6} -alkandiyl; eller

en radikal med formeln

15



där

20 R^{13} är C_{1-4} -alkyl, C_{3-6} -cykloalkyl eller tri(C_{1-4} -alkyloxi)fenyl, och

Alk är C_{1-4} -alkandiyl; eller

en radikal med formeln

25

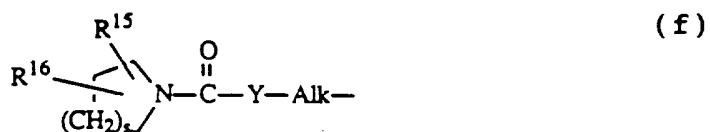


där Y^1 är O, S eller NR^7 , där R^7 är väte eller C_{1-6} -alkyl;

30 R^{14} är fenyl- C_{1-4} -alkyl, där alkyldelen är substituerad med hydroxi eller C_{1-4} -alkylkarbonyloxi; eller

en radikal med formeln

35



där

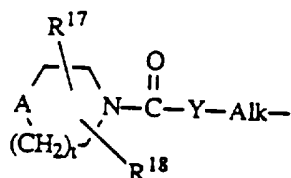
R^{15} och R^{16} var och en självständigt betecknar väte, C_{1-4} -alkyl, C_{1-4} -alkyloxi, hydroxi, di(C_{1-4} -alkyl)amino, hydroxi- C_{1-4} -alkyl, C_{1-4} -alkylkarbonyl, C_{1-4} -alkyloxikarbonyl, karbamoyl eller 2-(C_{1-4} -alkyl)-1,3-dioxolan-2-yl, eller R^{15} och R^{16} tillsammans med den mellanliggande kolatomen kan bilda en karbonyl- eller 1,3-dioxolan-2-yliden-radikal,

s är 1, 2 eller 3,

Y är en kemisk bindning, syre eller en grupp $-NR^7-$, där R^7 är väte eller C_{1-4} -alkyl, och

Alk är C_{1-6} -alkandiyl eller C_{3-6} -alkendiyl; eller en radikal med formeln

15



20

där

A är syre eller $-NR^{19}-$, där R^{19} är C_{1-6} -alkyl, fenyl, pyridinyl eller pyrimidinyl,

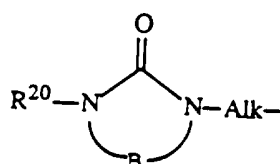
R^{17} och R^{18} var och en självständigt betecknar väte eller C_{1-4} -alkyl, och då A är $-NR^{19}-$, kan R^{17} och R^{18} tillsammans bilda en fusionerad bensenring,

Y är en kemisk bindning eller NR^7 , där R^7 är väte eller C_{1-4} -alkyl,

t är 1, och

Alk är C_{1-5} -alkandiyl; eller en radikal med formeln

35



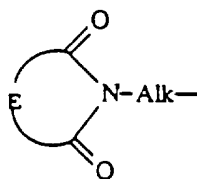
där

R^{20} är väte eller C_{1-4} -alkyl,

B är en bivalent radikal med formeln $-CH_2-CH_2-$,
 eller då R^{20} är en alkylgrupp, kan nämnda bivalenta radi-
 5 kal även vara en orto-fenylengrupp, och

Alk är C_{1-4} -alkandiyl; eller
 en radikal med formeln

10



(i)

där

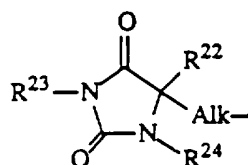
15

E är en bivalent radikal med formeln

$-CH_2-CH_2-CH_2-$, som är substituerad med två C_{1-4} -alkylgrup-
 per, eller en orto-fenylengrupp, eller en radikal med
 formeln $-CH_2-N(R^{21})-$, där R^{21} är väte eller C_{1-4} -alkyl, och

Alk är C_{1-4} -alkandiyl, eller
 20 en radikal med formeln

25



(j)

där

R^{23} och R^{24} är väteatomer,

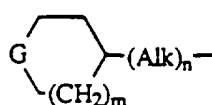
R^{22} är väte eller C_{1-6} -alkyl, och

30

Alk är C_{1-5} -alkandiyl; eller

en radikal med formeln

35



(k)

där

G är karbonyl, C₁₋₄-alkyloxikarbonylmetylen, C₁₋₄-alkylkarbonylmetylen, 5,5-dimetyl-1,3-dioxan-2-yliden eller 1,3-dioxolan-2-yliden,

5 Alk är C₁₋₄-alkandiyl,
m är 1, och
n är 0 eller 1,

k ä n n e t e c k n a t därav, att man

a) N-alkylerar en piperidin med formeln

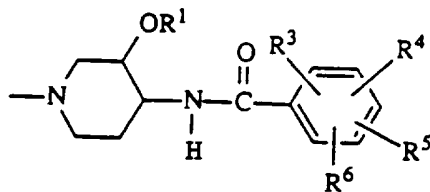
10

H-D

(II)

där D betecknar en radikal med formeln

15



20

där R¹, R³, R⁴, R⁵ och R⁶ betecknar samma som ovan, med en mellanprodukt, som har formeln (III)

L-W

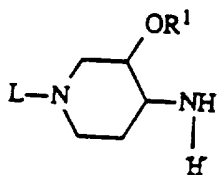
(III)

25

där W är en reaktiv avgående grupp, i ett inert lösningsmedel, valfritt i närvaro av en bas och/eller ett jodid-salt; eller

b) omsätter en piperidin med formeln (IV)

30



(IV)

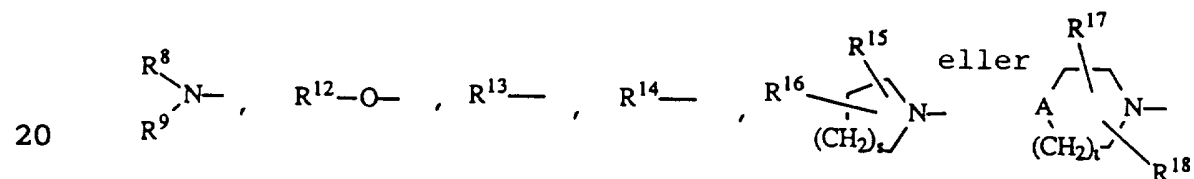
35

med en karboxylsyra, som har formeln (V)



10 eller ett funktionellt derivat därav, i ett inert lösningsmedel, valfritt i närvaro av en reagens, som är kapabel att bilda amider, eller

15 c) omsätter en piperidin, som har formeln H-Y³-Alk-D (VIII), med en reagens, som har formeln T²-C(O)-W (IX), där W är en reaktiv avgående grupp, i ett inert lösningsmedel, varvid erhålls en förening, som har formeln T²-C(O)-Y³-Alk-D (I-a-2), där T² är en radikal med formeln



och Y³ är O eller NR⁷; eller

25 d) omsätter en karboxylsyra, som har formeln T⁴-C(O)-OH, eller ett funktionellt derivat därav med en piperidin, som har formeln H-Y³-Alk-D (VIII), i ett inert lösningsmedel, varvid erhålls en förening, som har formeln T⁴-C(O)-Y³-Alk-D (I-a-5), där T⁴ betecknar en radikal med formeln R¹³- eller R¹⁴- och Y³ är O eller NR⁷; eller

30 e) omsätter en anhydrid, som har formeln



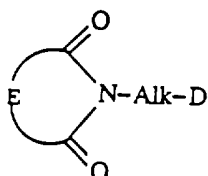
med en amin, som har formeln

H₂N-Alk-D

(XVII)

i ett inert lösningsmedel, varvid erhålls en förening,
som har formeln

5



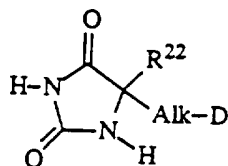
(I-a-7);

10

eller

f) cykliserar en reagens med formeln R²²C(O)-Alk-D (XVIII) i närvaro av kaliumcyanid och ammoniumkarbonat, varvid erhålls ett hydantoinderivat, som har formeln

15



(I-a-8);

20

eller

h) N-alkylerar reductivt en förening, som har formeln H-D (II), med en keton eller en aldehyd, som har formeln L'=O (XIX), varvid L'=O är en förening, som har formeln L-H, där två närliggande väteatomer i nämnda C₁₋₆-alkandiyl eller C₅₋₆-cykloalkandiyl ersatts med =O, i ett inert lösningsmedel; varvid man erhåller en förening med formeln (I); eller valfritt omvandlar man föreningar med formeln (I) till varandra genom användning av kända grupptransformationsmetoder, och om så önskas, omvandlar föreningar med formeln (I) till en terapeutiskt aktiv, ogiftig syraadditionssaltform genom behandling med en lämplig syra, eller tvärtom, omvandlar ett syraadditionssalt till en fri basform med en bas; och/eller framställer stereokemiska isomerformer därav; och/eller framställer N-oxidformer därav.

35