

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) FI 783326 A7

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

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application **783326**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC¹)
C07D401/04

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **01.11.1978**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **01.11.1978**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **04.05.1979**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

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

03.11.1977 GB 4567077

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • PFIZER CORP, TOWN UNKNOWN, PANAMA, (PA)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • CAMPBELL SIMON FRASER, TOWN UNKNOWN, PANAMA, (PA)

2 • DANILEWICZ JOHN CHRISTOPHER, TOWN UNKNOWN, PANAMA, (PA)

3 • HAM ALLAN LESLIE, TOWN UNKNOWN, PANAMA, (PA)

4 • STUBBS JOHN KENDRICK, TOWN UNKNOWN, PANAMA, (PA)

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

Terapeutiska ämnen

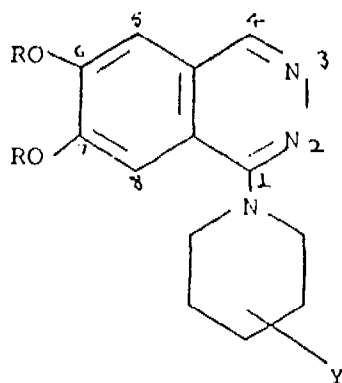
Pfizer Corporation, Calle 15 1/2, Avenida Santa Isabel, Colon,
Panama

Terapeuttisia aineita - Terapeutiska ämnen

Tämä keksintö koskee terapeuttisia aineita, jotka ovat uusia ftalatsiinin johdannaisia, ja erityisesti se koskee sellaisia johdannaisia, joiden 1-asemassa on substituenttina piperidiinoryhmä.

Keksinnön yhdisteet ovat fosfodiesteräasi-inhibiittoreita ja sydämen kiihokkeita, joista ensisijainen ryhmä lisää selektiivisesti sydänlihaksen supistumista aiheuttamatta merkittävää sydämen lyötinopeuden kasvua. Yhdisteet ovat käyttökelpoisia annettaessa parantavaa tai ennalta ehkäisevää hoitoa sydänsairauksien yhteydessä, erityisesti sydämen toiminnanvajavuustapauksissa.

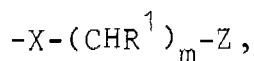
Keksinnön mukaisesti varataan uudet ftalatsiiniyhdisteet, joiden kaava on:



--- (I)

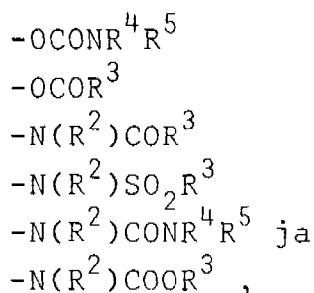
jossa R on pieni alkyyliryhmä; ja

Y on liittynyt piperidiino-renkaan 3- tai 4-asemaan ja vastaa ryhmää, jonka kaava on



jossa R^1 on vetyatomi tai pieni alkyyliryhmä, ja m on 1 tai 2, edellyttäen, että kun m on 2, kukin R^1 voi olla sama tai erilainen;

X on happiatomi tai suora sidos, edellyttäen, että kun m on 1, X on suora sidos; ja Z on ryhmä, joka on valittu ryhmistä:



joissa R^2 on vety tai pieni alkyyli; R^3 on pieni alkyyli, fenetyyli, bentsyyli, fenyylili tai 2-, 3- tai 4-pyridyyli; ja R^4 ja R^5 on kumpikin toisistaan riippumatta vety tai edellä R^3 :n osalta määritetty ryhmä; ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat.

Alkyyli- tai alkoksiryhmän yhteydessä käytetty termi "pieni" ilmaisee, että sellaisessa ryhmässä on enintään 6 hiiliatomia, lähinnä enintään 4 hiiliatomia, ja sellaiset ryhmät voivat olla suoraketjuisia tai, soveltuvassa tapauksessa, sivuketjuisia.

Keksinnön yhdisteet, joissa on yksi tai useampia asymmetrisiä keskuksia, esiintyvät yhtenä tai useampana enantiomeeriparina, ja sellaiset parit tai yksityiset isomeerit ovat erotettavissa fysikaalisin menetelmin, esim. fraktiokiteyttämällä sopivia suoloja.

Keksinnön piiriin sisältyvät erotetut parit samoin kuin niiden seokset, so. raseemiset seokset tai kuten erotetut optisesti aktiiviset d- ja l-isomeerimuodot.

Keksinnön yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat ovat suoloja, jotka on muodostettu hapoista, jotka muodostavat myrkyttömiä happoadditiosuoloja, joissa on farmaseuttisesti hyväksyttävät anionit, kuten hydrokloridi-, hydrobromidi-, hydrojodidi-, sulfaatti- tai vetysulfaatti-, fosfaatti- tai vetyfosfaatti-, asetaatti-, maleaatti-, fumaraatti-, laktaatti, tartaraatti-, sitraatti-, glukonaatti-, sakkaraatti- ja p-tolueenisulfonaattisuolat.

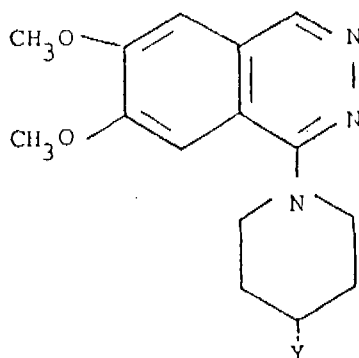
Keksinnön yhdisteiden sydämen toimintaa kiihottavaa vaikutusta osoittaa niiden tehokkuus yhdessä tai useammassa seuraavista kokeista: (a) lisätessään supistusvoimaa eristetyssä, spontaanisesti sykkivässä marsun kaksoiseteispreparaatissa; (b) lisätessään sydänlihaksen supistuvuutta (vasen kammio dP/dt maks.) nukutetussa koirassa, jonka vasemmassa kammiossa on katetri; (c) lisätessään sydänlihaksen supistuvuutta tajuissaan olevassa koirassa, jonka vasempaan kammioon on implantoitu muutin.

Kokeessa (a) mitataan useina annoksina käytetyn kokeiltavan yhdisteen eteisessä aiheuttamat positiiviset lihasta supistavat ja sykintää säättävät reaktiot ja näitä verrataan isoprenaliinin aiheuttamiin reaktioihin. Vertailemalla saatuja annosreaktiokäyriä, saadaan mitatuksi kokeiltavan yhdisteen selektiivisyys tehona määrään verrattuna.

Kokeessa (b) mitataan kokeiltavan yhdisteen positiivinen lihasta supistava vaikutus sen jälkeen, kun sitä on annettu nukutetulle koiralle laskimonsisäisesti. Tällöin saadaan määritetyksi tämän vaikutuksen suuruus ja kesto, ja kokeiltavan yhdisteen selektiivinen kyky lisätä tehoa supistusfrekvenssiin verrattuna, samoin kuin sen perifeeriset vaikutukset, esimerkiksi vaikutus verenpaineeseen.

Kokeessa (c) mitataan kokeiltavan yhdisteen positiivinen li-
hasta supistava vaikutus sen jälkeen, kun sitä on annettu laski-
monsisäisesti tai suun kautta tajuissaan olevalle koiralle, jonka
vasempaan kammioon on implantoitu muutin. Tällöin saadaan määrite-
tyksi kokeiltavan yhdisteen lihasta supistavan vaikutuksen suuruus,
selektiivinen kyky lisätä tehoa supistusfrekvenssiin verrattuna,
sekä myöskin lihasta supistavan vaikutuksen kesto.

Keksinnön ensisijaisten yhdisteiden kaava on:



--- (II)

jossa Y on kaavan (I) yhteydessä määriteltä. X on lähinnä suora
sidoks. " $-(CHR^1)_m-$ " on lähinnä $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH_2CH_2-$,
 $-CH_2CH(CH_3)-$ tai $-CH(CH_3)CH_2-$. Z on lähinnä:

- (a) $-OCONHR^5$, jossa R^5 on C_1-C_4 -alkyyli, fenyyli tai 2-,
3- tai 4-pyridyyli;
- (b) $-OCOR^3$, jossa R^3 on C_1-C_4 -alkyyli;
- (c) $-N(R^2)COR^3$, jossa R^2 on vety tai C_1-C_4 -alkyyli ja R^3
on C_1-C_4 -alkyyli, fenyyli, fenetyyli tai 2-, 3- tai 4-pyridyyli;
- (d) $-N(R^2)SO_2R^3$, jossa R^2 on vety tai C_1-C_4 -alkyyli ja R^3
on C_1-C_4 -alkyyli, fenyyli, bentsyyli tai 2-, 3- tai 4-pyridyyli;
- (e) $-N(R^2)CONR^4R^5$, jossa R^2 on vety tai C_1-C_4 -alkyyli, R^4
on vety tai C_1-C_4 -alkyyli, ja R^5 on C_1-C_4 -alkyyli, fenyyli tai
2-, 3- tai 4-pyridyyli; tai
- (f) $-N(R^2)COOR^3$, jossa R^2 on vety tai C_1-C_4 -alkyyli, ja R^3
on C_1-C_4 -alkyyli.

Ensisijaiset yksityiset yhdisteet ovat kaavan (II) mukaisia, jossa Y on:

- CH₂CH₂OCONHC₂H₅
- CH₂CH₂NHCOOC₂H₅
- CH₂CH₂N(CH₃)SO₂CH₃
- CH₂N(CH₃)CO(CH₂)₂CH₃
- CH₂CH₂N(CH₃)SO₂.fenyyli
- CH(CH₃)CH₂N(CH₃)SO₂CH₃
- CH₂CH₂N(CH₃)SO₂.(CH₂)₂CH₃
- CH₂CH₂N(CH₃)SO₂C₂H₅
- CH₂CH₂N(CH₃)CON(CH₃)₂
- CH₂CH₂N(CH₃)SO₂.(3-pyridyyli)
- CH(CH₃)CH₂N(CH₃)SO₂C₂H₅.

Keksinnön piiriin sisältyvät myös kaavan (I) mukaisten yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttävät bio-edeltäjät.

Termi "farmaseuttisesti hyväksyttävät bio-edeltäjät" edellyttää hieman selventämistä. Lääkekemiassa on, tietenkin, yleisenä käytäntönä, että lääkkeen ei toivotun fysikaalisen tai kemiallisen ominaisuuden välttämiseksi lääkeaine muutetaan kemialliseksi johdannaisekseen, jolla ei ole tuota ei toivottua ominaisuutta, mutta joka, eläimelle tai ihmiselle annettuna, muuttuu takaisin isäntäyhdisteekseen. Esimerkiksi, jos lääkeaine ei eläimelle tai potilaalle suun kautta annettaessa imeydy hyvin, se voidaan muuttaa kemialliseksi johdannaisekseen, joka imeytyy hyvin ja joka muuttuu herassa tai kudoksissa takaisin isäntälääkeaineeksi, Niin myös, jos lääkeaine ei säily liuoksessa, voidaan valmistaa sen kemiallista johdannaista, joka säilyy ja jota voidaan antaa liuoksena, mutta joka muuttuu kehossa takaisin isäntälääkkeeksi. Lääkekeksinnit ovat hyvin selvillä mahdollisuuksista välttää lääkeaineen todelliset puutteellisuudet kemiallisten modifikaatioiden avulla, jotka ovat ainoastaan tilapäisiä ja ovat reversiibeilejä eläimelle tai potilaalle annettuina.

Tämän patenttiselityksen tarkoituksiin käytettäessä kaavan (I) mukaisen yhdisteen yhteydessä termillä "farmaseuttisesti hyväksyttävä bio-edeltäjä" tarkoitetaan yhdistettä, jonka rakennekaava on erilainen kuin kaavan (I) mukaisilla yhdisteillä, mutta joka

kuitenkin, eläimelle tai ihmiselle annettuna, muuttuu potilaan kehossa kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi.

Keksinnön yhdisteitä voidaan antaa pelkkinä, mutta yleensä ne annetaan seoksena farmaseuttisen kantajan kanssa, joka on valittu huomioimalla aiottu antotapa ja normaali farmaseuttinen käytäntö. Niitä voidaan antaa esimerkiksi suun kautta tabletteina, jotka sisältävät sellaisia täyteaineita, kuten tärkkelys tai laktoosi, tai kapsелеissa joko pelkkinä tai seoksena täyteaineiden kanssa, tai eliksiirien tai suspensioiden muodossa, jotka sisältävät maku- tai väriaineita. Niitä voidaan injektoida parenteraalisesti, esimerkiksi laskimonsisäisesti, lihakseen tai ihonalaisesti. Parenteraalisesti annettaessa niitä on paras käyttää steriilin vesiliuoksen muodossa, joka voi sisältää muita liuenneita aineita, esimerkiksi riittävästi suoloja tai glukoosia liuoksen tekemiseksi isotoniseksi.

Ihmisille sydämen häiriötilojen, kuten verentungosta aiheutuvan sydämen toiminnan vajavuuden parantamiseksi tai ennalta hoitamiseksi tapahtuvan annon yhteydessä oletetaan, että keksinnön aktiivisimpien yhdisteiden täysikasvuiselle keskiarvopotilaalle (70 kg) annettava päivittäinen annos on rajoissa 20 mg - 1 g, otettuna 2-4:nä jaettuna annoksena päivän kuluessa. Laskimonsisäisesti tapahtuvan annostuksen annosten oletetaan olevan rajoissa 1-300 mg yhtä annosta kohden, tarpeen mukaan, esimerkiksi hoidettaessa äkillistä sydämen toiminnanvajavuutta. Täten tyypilliselle täysikasvuiselle potilaalle annettavat yksilölliset tabletit tai kapselit voivat sisältää 5-250 mg aktiivista yhdistettä sopivassa farmaseuttisesti hyväksyttävässä väliaineessa tai kantajassa.

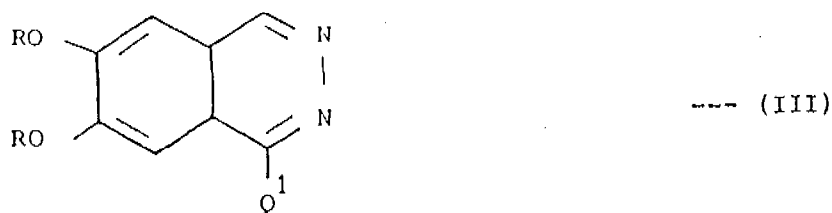
Täten tällä keksinnöllä varataan farmaseuttinen seos, joka sisältää edellä määriteltä kaavan (I) mukaista yhdistettä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää happoadditiosuolaa yhdessä farmaseuttisesti hyväksyttävän laimentimen tai kantajan kanssa.

Keksinnöllä varataan myös menetelmä elollisen olennon, ihmisen mukaan luettuna, sydämen toiminnan kiihottamiseksi, tunnettu siitä, että elolliselle olennolle annetaan edellä määriteltä kaavan (I) mukaista yhdistettä tai sen suolaa, tai edellä määriteltä farmaseuttista seosta määrin, jotka riittävät kiihottamaan elollisen olennon sydämen toimintaa.

Keksinnön yhdisteitä voidaan valmistaa monin tavoin:

Tapa A

Kaavan (I) mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa antamalla sopivasti substituoidun ftalatsiinin, jonka kaava on:



jossa Q^1 vastaa helposti poistuvaa ryhmää, kuten kloori-, bromi-, jodipienalkoksi- tai (pienalkyyli)tio-ryhmää, reagoida amiinin kanssa, jonka kaava on:



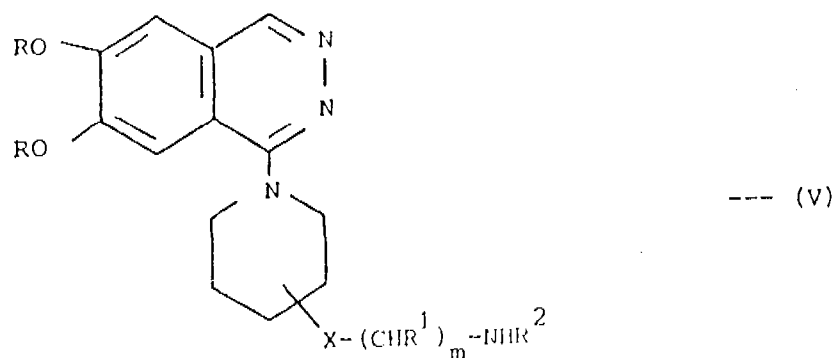
minkä seurauksena eliminoituu HQ^1 :tä. Q^1 on lähinnä kloori tai bromi.

Reaktio suoritetaan lähinnä neutraalissa orgaanisessa liuotimessa, kuten etanolissa lämmittämällä, esim. kiehattaen lämpötilarajoissa $75-150^{\circ}\text{C}$ 48 tunnin ajan. Kun Q^1 on kloori-, bromi- tai jodi-, on edullista, että läsnä on emästä, kuten trietyyliamiinia tai ylimäärin kaavan (IV) mukaista reagenssia. Tuote voidaan eristää ja puhdistaa tavanomaisin menetelmin.

Kaavan (IV) mukaiset yhdisteet ovat joko tunnettuja yhdisteitä, tai niitä voidaan valmistaa alan tunnettujen menetelmien mukaisesti, esim. hydraamalla vastaavia pyridiinijohdannaisia.

Tapa B

Kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa Z on $-N(R^2)CONHR^5$, voidaan valmistaa antamalla ftalatsiinin, jonka kaava on:



reagoida isosyanaatin R^5NCO kanssa, R^5 :n ollessa muu kuin vety, tai, yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R^5 on H, natrium- tai kaliumsyanaatin kanssa hapon läsnäollessa.

Happoa voidaan saada käyttämällä lähtöaineena kaavan (V) mukaisen yhdisteen happoadditiosuolaa.

Tyypillisessä menetelmässä reagenssien voidaan antaa reagoida yhdessä huoneen lämpötilassa 24 tunnin ajan sopivassa liuottimessa, esim. kuivassa kloroformissa. Seos voidaan sitten haihduttaa kuiviin, jolloin jäljelle jää öljyä, joka voidaan trituroida esim. eetterin ja etyyliasetaatin seoksen kanssa, jolloin jäljelle jää tuotetta kiteisenä kiinteänä aineena, joka voidaan kiteyttää uudelleen sopivasta liuottimesta, esim. etanolista.

Tapa C

Kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa Z on joko $-N(R^2)COR^3$, $-N(R^2)COOR^3$, $-N(R^2)SO_2R^3$, tai $-N(R^2)CONR^4R^5$, R^4 :n ja R^5 :n ollessa molempien viimeksi mainitussa tapauksessa muita kuin vetyjä, voidaan valmistaa antamalla aikaisemmin määritellyn kaavan (V) mukaisen yhdisteen reagoida, sopivaksi katsotulla tavalla, joko: (a) halogeeniformiaatin, jonka kaava on Q^2COOR^3 tai asyylihaloidin kanssa, jonka kaava on R^3COQ^2 , jolloin Q^2 on kloori tai bromi; (b) sulfonyylihaloidin kanssa, jonka kaava on $R^3SO_2Q^2$, Q^2 :n ollessa

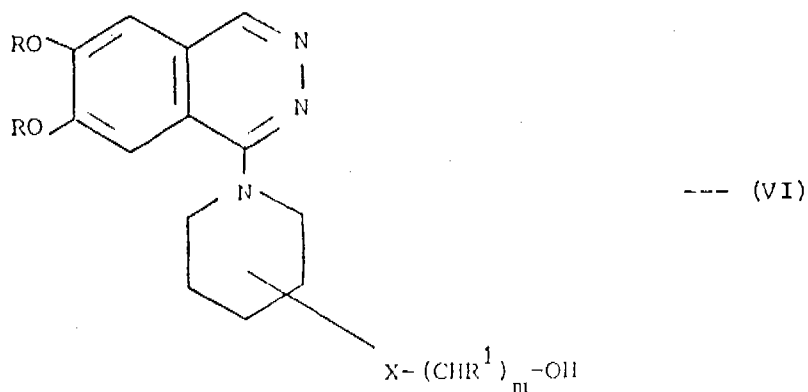
kloori tai bromi; (c) karbamyylihaloidin kanssa, jonka kaava on $R^4R^5NCOQ^2$, jossa R^4 ja R^5 ovat kumpikin muita kuin vetyjä ja Q^2 on kloori tai bromi; tai (d) anhydridin kanssa, jonka kaava on $(R^3CO)_2O$.

Tyypillisessä menetelmässä reagoivien aineiden annetaan olla yhdessä paikoillaan huoneen lämpötilassa enintään 24 tunnin ajan neutraalissa orgaanisessa liuottimessa, esim. kloroformissa emäksen, kuten trietyyliamiinin läsnäollessa.

Tuote voidaan eristää ja puhdistaa tavanomaisin menetelmin, esim. pesemällä emäksen vesiliuoksella, kuivaamalla ja haihduttamalla orgaaninen kerros kuiviin, jolloin jäljelle jää öljyä, liuottamalla öljy etyyliasetaattiin ja panemalla liuos kolonniin, jossa on esim. valmistetta "Florisil" (tavaramerkki), jolloin tuote eluoidaan esim. 10-%:isella eetteri/etyyliasetaattiseoksella.

Tapa D

Kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa Z on $-OCONHR^5$, voidaan valmistaa antamalla ftalatsiinin, jonka kaava on:



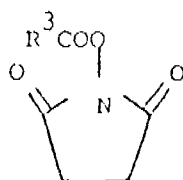
reagoida isosyanaatin R^5NCO kanssa, R^5 :n ollessa muu kuin vety, tai, yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R^5 on vety, natrium- tai kaliumsyanaatin kanssa hapon läsnäollessa.

Tyypillisessä menetelmässä reagoivia aineita lämmitetään yhdessä sopivassa orgaanisessa liuottimessa, esim. kuivassa kloroformissa $40-70^{\circ}C$:ssa 5-10 tuntia. Liuos voidaan sitten haihduttaa.

kuiviin vakuuissa, jolloin jäljelle jää öljyä, joka voidaan trituroida esim. eetterin kanssa, jolloin jäljelle jää jäännöstä, joka voidaan kromatografoida puhdistamista varten sopivassa kolonnissa.

Tapa E

Kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa Z on $-N(R^2)COR^3$, voidaan valmistaa antamalla ftalatsiinin, joka on edellä määritellyn kaavan (V) mukainen, reagoida N-hydroksisukkiini-imidin esterin kanssa, jonka kaava on:



--- (VII)

Käyttökelpoinen on myös N-hydroksiftaali-imidin vastaava ester.

Tyypillisessä menetelmässä reagoivia aineita voidaan sekoittaa keskenään sopivassa liuottimessa, esim. kuivassa kloroformissa 2-6 tunnin ajan huoneen lämpötilassa.

Tuote voidaan eristää ja puhdistaa tavanomaisin menetelmin.

Lähtöaineina käytettäviä estereitä voidaan valmistaa tavanomaisin menetelmin, tyypillisenä esimerkkinä kaavan R^3COOH mukaisen hapon reaktio N-hydroksisukkiini-imidin tai N-hydroksiftaali-imidin kanssa disykloheksyylikarbodi-imidin läsnäollessa.

Tapa F

Kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa Z on ryhmä, jonka kaava on $-OCOR^3$, voidaan valmistaa asyloimalla vastaavaa yhdistettä, jossa Z on hydroksiryhmä (kaava [VI], tapa D) sopivalla happoanhydridillä, tai asyylikloridilla tai -bromidilla, joiden kaavat ovat $(R^3CO)_2O$, R^3COCl tai vastaavasti R^3COBr .

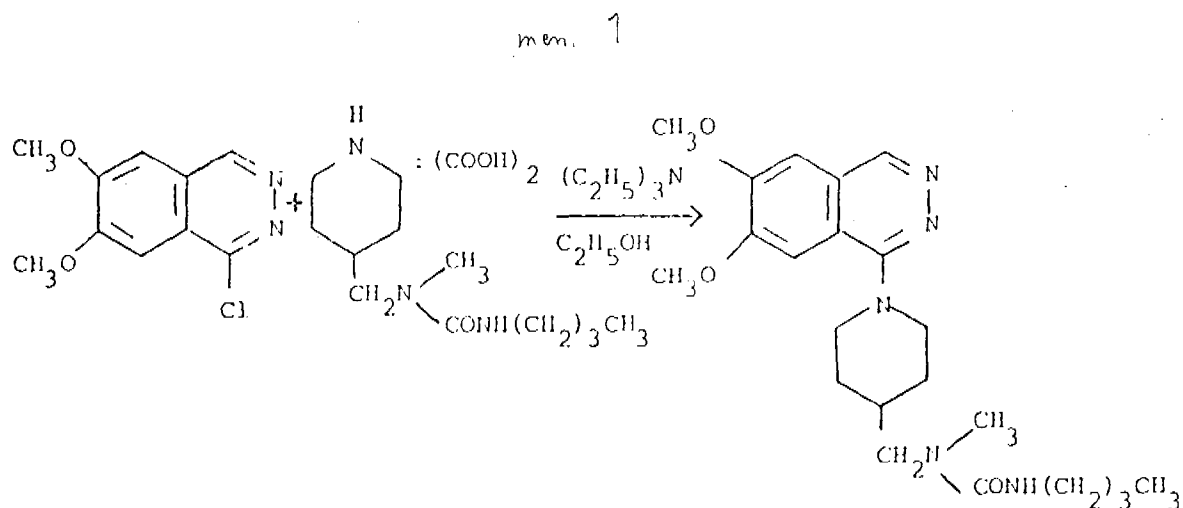
Reaktio voidaan suorittaa tavanomaisella tavalla. Esimerkiksi hydroksipitoista lähtöainetta voidaan käsitellä sopivan happoanhydridin (esim. etikkahappoanhydridin) kanssa sopivan emäksen (esim. trietyyliamiinin) läsnäollessa huoneen lämpötilassa 24 tuntia, ja sopivan orgaanisen liuottimen, esim. kloroformin läsnäollessa. Tuote voidaan eristää ja puhdistaa tavanomaisin menetelmin.

Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden happoadditiosuoloja voidaan valmistaa raa'asta tai puhtaasta vapaasta emästuotteesta tavanomaisin menetelmin antamalla vapaan emäksen reagoida hapon kanssa neutraalissa liuottimessa, esim. sekoittamalla kummankin alkoholiliuoksia keskenään ja keräämällä muodostunut sakka talteen suodattamalla. Tuote voidaan sen jälkeen kiteyttää uudelleen puhtaaksi tuotteeksi.

Edellä olevissa tavoissa käytettyjä ftalatsiini-lähtöaineita voidaan valmistaa alan tunnettujen menetelmien mukaisesti. Samoin piperidiini ja muut käytetyt lähtöaineet ovat joko tunnettuja yhdisteitä tai niitä voidaan valmistaa tavanomaisin menetelmin. Useiden lähtöaineiden valmistusta on kuvattu valmistusmenetelmissä 1-13.

Seuraavat esimerkit kuvaavat keksintöä:

Esimerkki 1



1-kloori-6,7-dimetoksiftalatsiinia (1,12 g), 4-[(1-metyyli-3-n-butyliureido)metyyli]piperidiini-mono-oksalaattia (2,0 g) ja trietyyliamiinia (2,5 ml) lämmitettiin yhdessä kiehattaen 100 tuntia etanolissa (100 ml).

Vakuuissa suoritettun konsentroinnin jälkeen jäännös suspendoitiin veteen (25 ml), tehtiin emäksiseksi pH-arvoon 10 5n natriumhydroksidiliuoksella ja uutettiin kloroformiin (2 x 25 ml). Kuivatut (MgSO_4) uutteet haihdutettiin kuiviin vakuuissa, jolloin saatiin ruskeaa öljyä, joka liuotettiin mahdollisimman pieneen tilavuusmäärään kloroformia ja pantiin kloroformi/"Florisil" (tavaramerkki) -kolonnin yläpäähän (täytteen koko 30 x 2,5 cm), joka eluoitiin kloroformilla, jossa oli lisääntyvin määrin metanolia (50 %:iin asti). Kun liuotinta oli kerätty 500 ml, koottiin 18 x 60 ml:n fraktiota, joista fraktiot 12-18 yhdistettiin ja haihdutettiin kuiviin vakuuissa.

Saatu öljy, joka muuttui kiinteäksi jäähtyessään, liuotettiin minimi-tilavuuteen etyyliasetaattia ja jätettiin kiteytymään jääkappiin 18 tunniksi. Puhtaat 6,7-dimetoksi-1-[(1-metyyli-3-n-butyliureido)metyyli]piperidiini-ftalatsiini-monohydraatti-kiteet (0,37 g) koottiin talteen suodattamalla; ne pehmenivät 100°C :ssa ja sulivat $114-127^{\circ}\text{C}$:ssa.

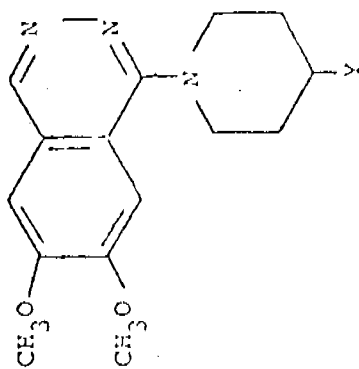
Analyysi $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, %:

Saatu: C 60,6 H 8,1 N 15,9

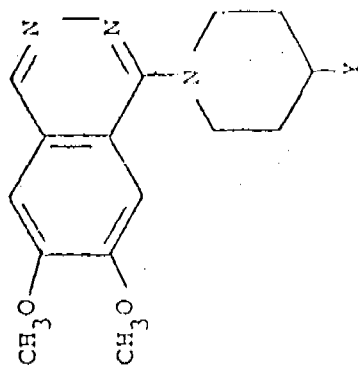
Laskettu: C 61,0 H 8,1 N 16,2.

Esimerkit 2-33 *nn. 1*

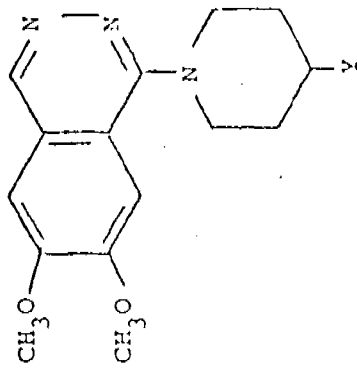
Seuraavia yhdisteitä valmistettiin samalla tavalla kuin esimerkissä 1 käyttämällä lähtöaineina 1-kloori-6,7-dimetoksiftalatsiinia ja sopivasti substituoitua piperidiiniä.



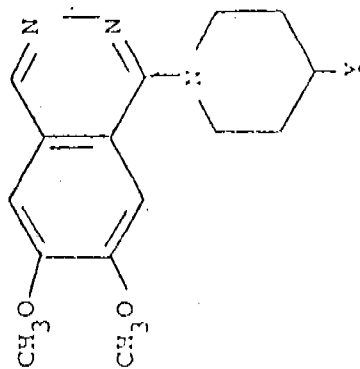
Esim. n:o	Y	Eristetty muoto ja sp. (°C)	Analyyysi, % (teoreettiset arvot suluiissa) C H N
2	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCOCOC}_2\text{H}_5$	Oxalaatti, 177°	55.5 6.4 11.8 (55.2 6.3 11.7)
3	$-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{COCCH}_3$	Oxalaatti, 180°	56.6 6.3 12.1 (56.2 6.3 12.5)
4	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{COCCH}_3$	Hydrochloridi, monohydraatti, 112°	55.7 6.9 13.1 (56.3 7.3 13.1)
5	$-\text{CH}_2\text{NHCOCCH}_3$	Vapaa emäs 226 - 228°	62.8 7.0 16.3 (62.8 7.0 16.3)



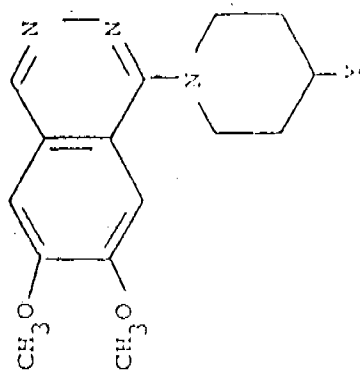
Esim. n:o	Y	Eristetty muoto ja sp. (°C)	Analyys, % (teoreettiset arvot suluiissa)		
			C	H	N
6	$-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{SO}_2\text{CH}_3$	Vapaa emäs, 192 - 193°	54.8 (54.8)	6.6 6.7	14.0 14.2
7	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{SO}_2\text{CH}_3$	Hydrochloridi- hemihiydraatti, 200°	50.2 (50.3)	6.8 6.7	12.7 12.3
8	$-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CONH}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	Vapaa emäs, 168 - 169°	62.9 (62.8)	7.9 7.8	17.4 17.4
9	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCONHC}_2\text{H}_5$	Vapaa emäs, 190°	61.6 (62.0)	7.6 7.5	17.8 18.1



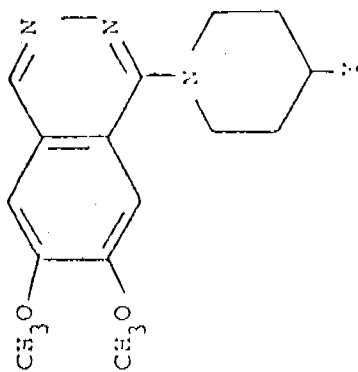
Esim. n:o	Y	Eristetty muoto ja sp. (°C)	Analyysi, % (teoreettiset arvot sulussa)		
			C	H	N
10	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CONHCH}_2\text{CH}_3$	Vapaa emäs, 186 - 187°	62.8 (62.8)	8.1 7.8	17.6 17.4
11	$-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{COOCH}_2\text{CH}_3$	Hydrochloridi 181 - 182°	56.0 (56.5)	6.9 6.9	13.1 13.2
12	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COOCH}_3$	Hydrochloridi 183 - 186°	58.5 (58.6)	6.9 6.9	10.7 10.3
13	$-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CONHCH}_3$	Vapaa emäs 217 - 218°	61.1 (61.1)	7.4 7.3	18.7 18.8



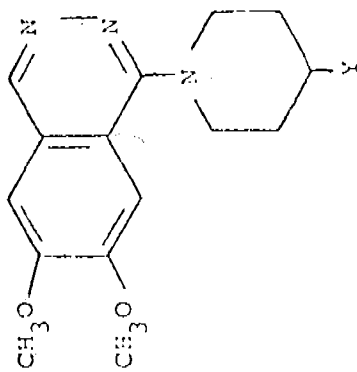
Esim. n:o	Y	Eristetty muoto ja sp. (°C)	Analyysi, % (teoreettiset arvot sulussa) C H N
14	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHSO}_2\cdot\text{fenyyli}$	Solvaatti, jossa on yksi mooli CCl_3 , 206 - 2030	50.2 5.1 9.7 (50.1 5.1 9.7) (myös Cl : saatu 18.7, laskettu 18.5)
15	$-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	Vapaa emäs, 144 - 145°	65.5 7.9 14.5 (65.3 7.3 14.5)
16	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{COOC}_2\text{H}_5$	Hydrochloridi, 170 - 171°	57.6 7.4 12.0 (57.5 7.1 12.8)
17	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{SO}_2\cdot\text{fenyyli}$	Hydrochloridi- hemihydraatti, 203 - 204°	56.0 6.0 10.8 (55.9 6.3 10.9)



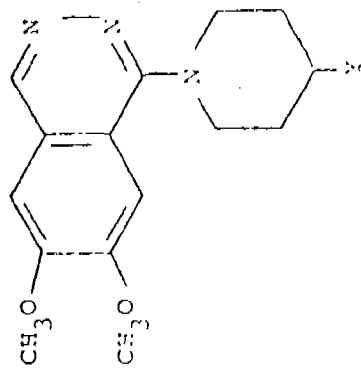
Esim. n:o	y	Eristetty muoto ja sp. (°C)	Analyysi, % (teoreettiset arvot sulussa)		
			C	H	N
18	$-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{fenyyli}$	Hemihydraatti, 153 - 160°	67.4 (67.1)	6.9 6.3	13.2 13.0
19	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2\text{SO}_2\text{CH}_3$	Oksalaatti, 153 - 154°	52.1 (52.5)	6.4 6.5	10.4 10.6
20	$-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2\text{SO}_2\text{CH}_3$	Vapaa emäs, 168 - 169°	57.0 (56.9)	7.2 7.2	13.0 13.3
21	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{SO}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	Hydrochloridi- hemihydraatti, 166 - 168°	52.6 (52.3)	7.2 7.1	11.3 11.6



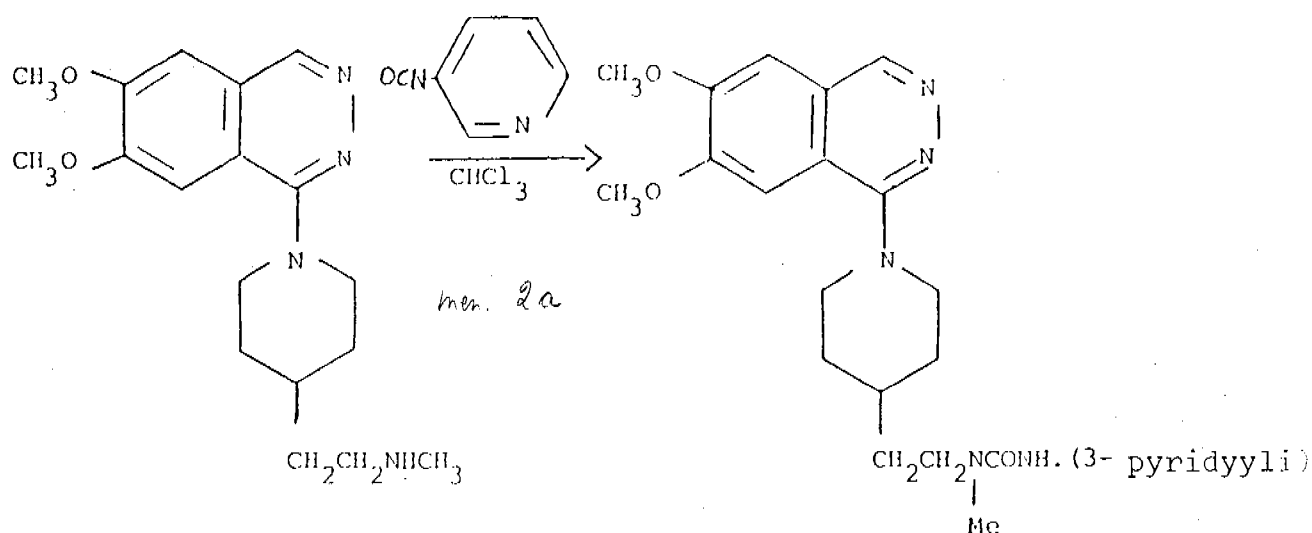
Esim. n:o	y	Eristetty muoto ja sp. (°C)	Analyysi, % (teoreettiset arvot sulussa)		
			C	H	N
22	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{SO}_2\cdot$ bentsyyli	Oksalaatti- monohydraatti 133 - 190°	54.7 (54.7)	6.4 6.1	9.7 9.5)
23	$-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{COCH}_3$	Oksalaatti- dihydraatti 97 - 110°	53.2 (53.9)	6.2 7.1	10.6 10.9)
24	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}\text{SO}_2\text{CH}_3$	Vapaa emäs 161 - 182°	55.4 (54.8)	6.6 6.6	14.0 14.2)
25	$-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{SO}_2\cdot$ fenyyl	Hydrochloridi- monohydraatti, 210 - 212°	53.6 (54.1)	5.7 6.1	11.3 11.0)



Esim. n:o	Y	Eristetty muoto ja sp. (°C)	Analyysi, % (teoreettiset arvot sulussa)		
			C	H	N
26	$-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CON}(\text{CH}_3)_2$	Oksalaatti- sekvihydraatti 83 - 87°	52.6 (52.4)	6.4 6.8	14.0 13.9
27	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{SO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	Hydrochloridi- monohydraatti, 192 - 194°	50.4 (50.4)	6.6 7.0	12.1 11.7
28	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCOCH}_3$	Vapaa emäs 183°	63.8 (63.7)	7.4 7.3	16.1 15.6
29	$-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{N}(\text{CH}_3)\text{COCH}_3$	1/2 oksalaatti 1/2 hydraatti 105 - 108°	53.6 (53.5)	6.0 6.2	11.1 10.8



Esim. n:o	Y	Eristetty muoto ja sp. (°C)	Analyysi, % (teoreettiset arvot sulussa)		
			C	H	N
30	$-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{SO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	Vapaa emäs, 148 - 150°	57.5 (57.8)	7.4 7.4	12.9 12.8
31	$-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{N}(\text{CH}_3)\text{CONHC}_2\text{H}_5$	Oxalaatti, 1½ hydraatti, 135 - 137°	53.4 (53.3)	7.0 7.0	14.1 13.5
32	$-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{COCH}_3$	1½ oxalaatti, 127 - 143°	53.1 (52.8)	6.2 6.0	10.6 10.7
33	$-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{SO}_2\text{CH}_3$	Oxalaatti, 154 - 160°	49.2 (49.0)	5.9 5.9	10.5 10.9

Esimerkki 346,7-dimetoksi-1-[4-{2-(3-[3-pyridyyli]-1-metyyliureido)etyyli}-piperidiini]ftalatsiinin valmistus

6,7-dimetoksi-1-[4-{2-N-metyyliaminoetyyli}piperidiini]ftalatsiinia (1 g) liuotettuna kuivaan kloroformiin (10 ml) sekoitettiin ja lämmitettiin 3-pyridyyli-isosyanaatin (0,6 g) kanssa. Kun seoksen oli annettu seistä paikoillaan yön ajan, se pestiin vedellä, kuivattiin (Na_2CO_3) ja haihdutettiin kuiviin vakuumissa, jolloin saatiin öljyä. Öljy trituroitiin eetterin ja etyyliasetaatin seoksen kanssa (30 ml, 9:1), jolloin saatiin kiteistä kiinteää ainetta, joka kiteytettiin uudelleen etanolista, jolloin saatiin puhdasta 6,7-dimetoksi-1-[4-{2-(3-[3-pyridyyli]-1-metyyliureido)etyyli}piperidiini]ftalatsiini. 1/4-hydraattia (0,45 g), sp. 200-204°C. Analyysi, %:

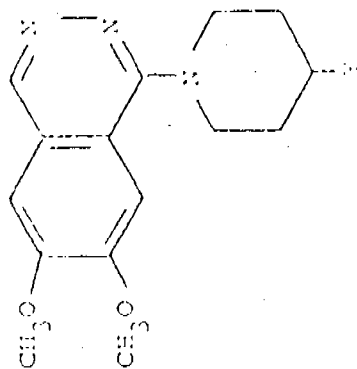
Saatu: C 63,2 H 6,7 N 18,1

$\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_3 \cdot 1/4 \text{H}_2\text{O}$ edellyttää: C 63,3 H 6,8 N 18,5

Esimerkit 35-37

mer. 2a

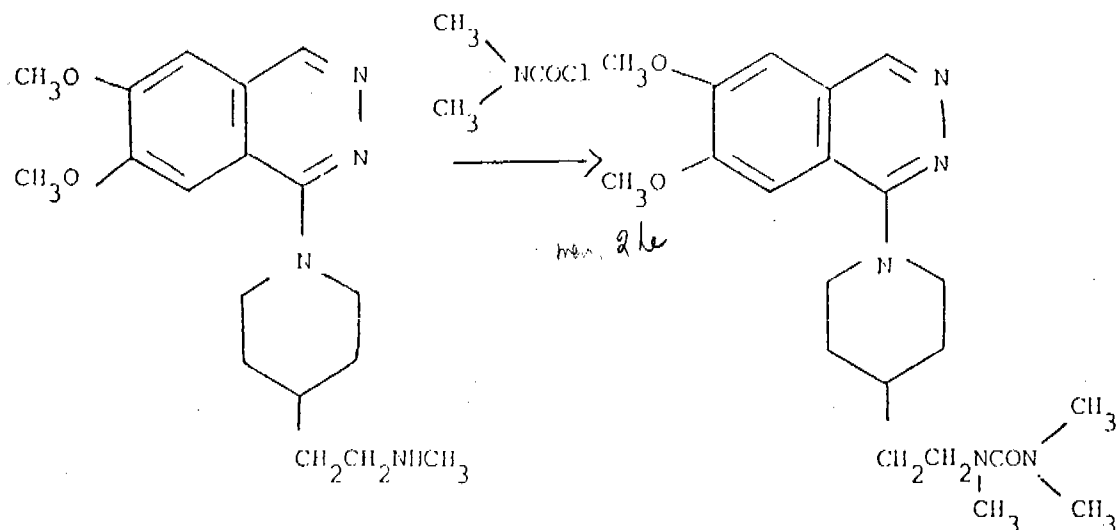
Seuraavia yhdisteitä valmistettiin samalla tavalla kuin edellisessä esimerkissä käyttämällä lähtöaineina 6,7-dimetoksi-1-[4-(2-N-metyyliaminoetyyli- tai N-metyyliaminometyyli)piperidiini]ftalatsiinia ja sopivaa isosyanaattia.



Esim. n:o	y	Eristetty muoto ja sp. (°C)	Analyyysi, % (teoreettiset arvot sulussa) C H N
35	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CONH}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	14 Oksalaatti- dihydraatti 88 - 95	52.6 6.7 12.0 (52.3) (6.7) (12.3)
36	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CONH}\cdot\text{C}_6\text{H}_5$	Oksalaatti- dihydraatti, 144 - 146°	56.3 5.9 11.7 (56.3) (6.5) (12.2)
37	$-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CONH}\cdot(3\text{-pyridyyli})$	Vapaa emäs 250 - 252°	62.9 6.5 19.2 (63.3) (6.5) (19.3)

Esimerkki 38

6,7-dimetoksi-1-[4-{2-(1,3,3-trimetyyliureido)etyyli}piperidiino]ftalatsiinin valmistus



6,7-dimetoksi-1-[4-{2-N-metyyliaminoetyyli}piperidiino]-ftalatsiinia (0,7 g) sekoitettiin seoksessa, jossa oli kuivaa kloroformia (25 ml) ja trietyyliamiinia (2 ml), lisättäessä hitaasti, tiputtamalla, N,N-dimetyyli-karbamoyylikloridia (0,23 g). Seoksen annettiin sitten olla paikoillaan yön ajan, minkä jälkeen lisättiin vettä (20 ml). Kloroformikerros erotettiin, kuivattiin (Na_2CO_3) ja haihdutettiin kuiviin vakuumissa. Öljymäinen jäännös liuotettiin uudelleen minimimäärään etyyliasetaattia ja pantiin sen jälkeen "Florisil" (tavaramerkki) -kolonnin yläpäähän (täytteen koko 35 cm x 1,5 cm). Eluointi suoritettiin 10-%:isella eetteri/etyyliasetaattiseoksella ja kerättiin 10 50 ml:n fraktiota. Fraktiot 3-9 yhdistettiin ja haihdutettiin kuiviin vakuumissa, jolloin saatiin öljyä, joka muuttui kiinteäksi trituroitaessa eetterin kanssa, jossa oli 10 % etyyliasetaattia. Kiteyttämällä uudelleen etyyliasetaatista, saatiin puhdasta 6,7-dimetoksi-1-[4-{2-(1,3,3-trimetyyliureido)etyyli}piperidiino]ftalatsiinia (0,2 g), sp. 140-141°C.

Analyysi, F:

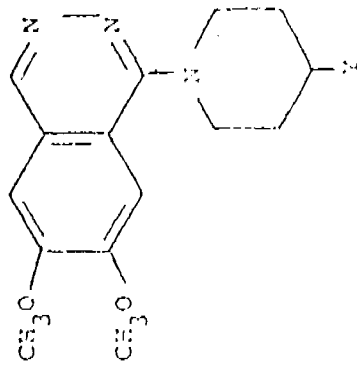
Saatu: C 62,6 H 7,8 N 17,2

$C_{21}H_{31}N_5O_3$ edellyttää: C 62,8 H 7,8 N 17,4.

Esimerkit 39-42

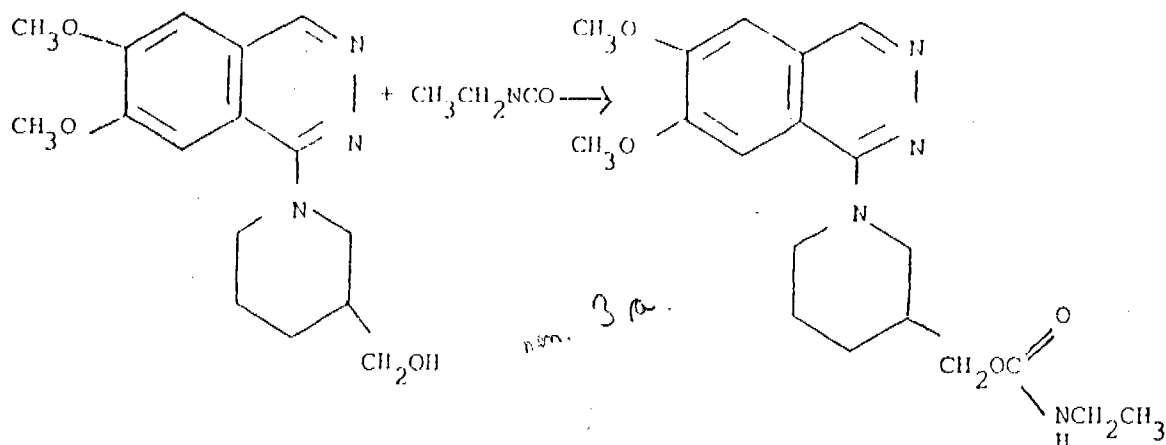
Seuraavat esimerkkiyhdisteet valmistettiin samalla tavalla kuin edellisessä esimerkissä käyttämällä lähtöaineina 6,7-dimetoksi-1-4-(2-N-metyyliaminoetyyli tai N-metyyliaminometyyli)piperidiinofthalatsiinia ja sopivaa sulfonyylikloridia, happokloridia tai karbamoyylikloridia.

hen. 2 b, c, d



Esim. n:o	r	Eristetty muoto ja sp. (°C)	Analyysi, % (teoreettiset arvot sulussa)		
			C	H	N
39	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{SO}_2 \cdot (3\text{-pyridiini})$	Dihydrochloridi + hydraatti, peh- menee 1100:ssa ja hajooa 1550:ssa.	50.0 (49.9)	5.6 5.6	12.5 12.6
40	$-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{COCH}_2\text{CH}_2 \cdot \text{fenyyl}$	Vapaa emäs 144 - 145°	69.3 (69.6)	7.3 7.2	12.2 12.5
41	$-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{SO}_2 \cdot (3\text{-pyridiini})$	1/2 Oxalaatti- + hydraatti 100 - 112°	50.4 (49.9)	5.3 5.2	11.7 11.6
42	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CON} \begin{array}{c} \text{fenyyl} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$	Oxalaatti- + hydraatti 164 - 166°	59.7 (59.8)	6.4 6.5	12.0 12.5

Esimerkki 43

6,7-dimetoksi-1-[3-(N-etyylikarbamoyylioksimetyyli)piperidiino]ftalatsiinin valmistus

Etyylipisosyanaattia (0,69 g) lisättiin hitaasti sekoitettuun liuokseen, jossa oli 6,7-dimetoksi-1-[3-(hydroksimetyyli)piperidiino]ftalatsiinia (0,76 g) kuivassa kloroformissa (10 ml) 5°C:ssa; sen jälkeen lämmitettiin seitsemän tuntia 60°C:ssa. Levykromatografinen määrittäminen osoitti, että reaktio ei ollut tapahtunut täydellisesti, joten lisättiin vielä etyyli-isosyanaattia (0,5 ml) ja sekoittamista jatkettiin huoneen lämpötilassa 18 tuntia. Sitten liuos konsentroitiin vakuumissa öljyksi, joka trituroitiin eetterin (30 ml) kanssa ja dekantoiitiin. Jäännös liuotettiin minimitalavuuteen kloroformia ja pantiin kromatografikolonniin, jossa oli kloroformia ja piidioksidijauhetta (täytteen koko 40 x 2 cm), joka eluoitiin sitten kloroformilla, jossa oli lisääntyvin määrin metanolia (5 %:iin asti).

Kerättiin 100 ml:n fraktioita ja tarkkailu tapahtui levykromatografiaa käyttäen. Sopivat fraktiot yhdistettiin ja konsentroitiin vakuumissa, jolloin tuote saatiin talteen öljynä (0,45 g).

Tämä öljy suspendoitiin etyyliasetaattiin (25 ml) ja lisättiin niin paljon etanolia, että liukeneminen tapahtui täydellisesti, minkä jälkeen lisättiin oksaalihapon etyyliasetaattiliuosta, kunnes seos oli hapan (pH 3-4). Sakka koottiin talteen suodattamalla ja kiteytettiin isopropyylialkoholista, jolloin saatiin 6,7-di-

metoksi-1-[3-(N-etyylikarbamoyylioksimetyyli)piperidiino]ftalatsiini-mono-oksalaatti-1/4-hydraattia (0,30 g), sp. 132-134°C.

Analyysi $C_{19}H_{26}N_4O_4 : C_2H_2O_4 : 1/4 H_2O$, %:

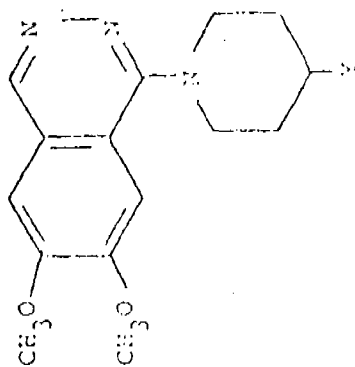
Saatu: C 53,4 H 5,9 N 11,9

Laskettu: C 53,8 H 6,1 N 11,9.

Esimerkit 44-47

mm. 3a

Seuraavia yhdisteitä valmistettiin samalla tavalla kuin edellisessä esimerkissä käyttämällä lähtöaineina 6,7-dimetoksi-1-[4-(2-hydroksietyyli tai 2-hydroksietoksi)piperidiino]ftalatsiinia ja sopivaa isosyanaattia. Nämä ftalatsiini-lähtöaineet ovat vireillä olevan englantilaisen patenttihakemuksenne n:o 26202/78, haettu kesäkuun 1. päivänä 1978, esimerkkien 5 ja vastaavasti 25 kohteena.



Esim. n:o	y	Eristetty muoto ja sp. (°C)	Analyysi, % (teoreettiset arvot sulussa)		
			C	H	N
44	-CH ₂ CH ₂ OCCNHCH ₂ CH ₃	Vapaa emäs, 159 - 160°	61.4 (61.5)	7.1 7.3	14.6 (14.4)
45	-OCH ₂ CH ₂ OCCNHCH ₂ CH ₃	Oxalaatti, 163 - 169°	53.1 (53.4)	6.1 6.1	11.7 (11.3)
46	-CH ₂ CH ₂ OCCNH.fenyyli	Vapaa emäs, 197 - 199°	65.6 (66.0)	6.6 6.5	13.1 12.8
47	-CH ₂ CH ₂ OCCNH(3-pyridyyl)	Dioxalaatti, hydraatti, 162 - 165°	51.2 (51.0)	5.0 5.2	11.3 11.0

Esimerkki 48

6,7-dimetoksi-1-[4-{2-(N-nikotinoyyli-N-metyyliamino)etyyli}piperidiino]ftalatsiinin valmistus

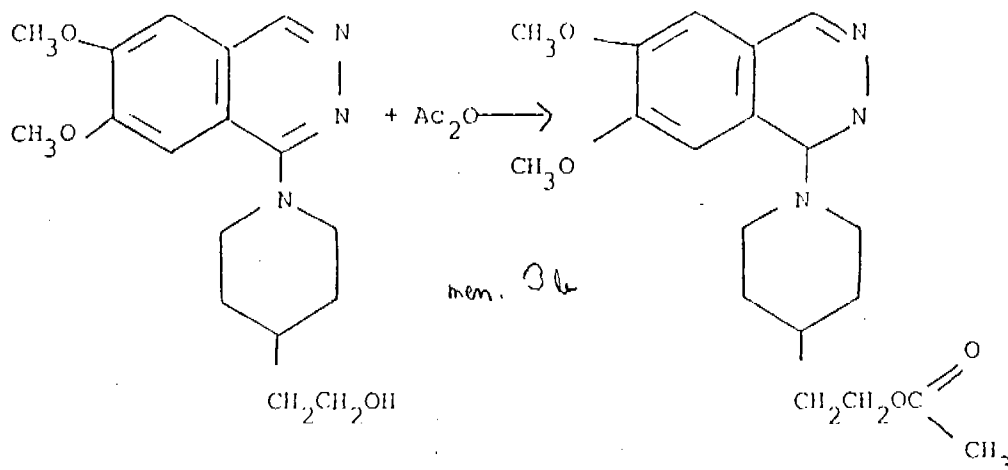
Sekoitettuun suspensioon, jossa oli nikotiinihappoa (2,3 g) kuivassa kloroformissa (350 ml) 30°C:ssa, lisättiin N-hydroksisukkiini-imidiä (2,3 g) ja N,N-disykloheksyylikarbodi-imidiä (4,1 g). Viiden minuutin kuluttua suspensio oli pääasiallisesti liuennut ja sen korvasi vähitellen valkea kiteinen sakka. Seosta sekoitettiin edelleen tunnin ajan ja sitten suodatettiin. Tasaosaa suodoksesta (60 ml) käsiteltiin liuoksella, jossa oli 6,7-dimetoksi-1-[4-{2-N-metyyliaminoetyyli}piperidiino]ftalatsiinia (1 g) kuivassa kloroformissa (20 ml) ja liuosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 2 1/2 tuntia, minkä jälkeen lisättiin vettä (50 ml). Kloroformikerros erotettiin, pestiin vedellä (20 ml), kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin kuiviin vakuumissa, jolloin saatiin öljyä, jossa oli pieni määrä kiinteää ainetta. Öljyn ja kiinteän aineen seosta sekoitettiin kloroformin (15 ml) kanssa, suodatettiin ja suodos haihdutettiin kuiviin vakuumissa, jolloin saatiin öljyä. Öljy liuotettiin isopropanoliin (30 ml), käsiteltiin oksaalihapon isopropanoliliuoksella (kunnes pH oli 2) ja saostunut kiinteä aine otettiin talteen suodattamalla. Kiteyttämällä uudelleen isopropanolista, saatiin puhdasta 6,7-dimetoksi-1-[4-{2-(N-nikotinoyyli-N-metyyliamino)etyyli}piperidiino]ftalatsiini-oksalaatti-monohydraattia (290 mg), sp. 110-115°C.

Analyys, %:

Saatu: C 56,9 H 5,8 N 12,7

C₂₄H₂₉N₅O₃·C₂H₂O₄·H₂O edellyttää: C 57,4 H 6,1 N 12,9.

Esimerkki 49

1-[4-(2-asetoksietyyli)piperidiino]-6,7-dimetoksi-ftalatsiini-
nin valmistus

Etikkahappoanhydridiä (0,4 ml) lisättiin hitaasti sekoitettuun liuokseen, jossa oli 6,7-dimetoksi-1-[4-(2-hydroksietyyli)-piperidiino]ftalatsiinia (0,63 g) ja trietyyliamiinia (1,1 ml) kuivassa kloroformissa (10 ml) 5°C:ssa, minkä jälkeen sekoitettiin huoneen lämpötilassa 16 tuntia. Sen jälkeen liuosta ravisteltiin veden kanssa (15 ml) ja erotettiin. Kloroformifaasi kuivattiin (MgSO_4) ja konsentroitiin vakuumissa, jolloin saatiin tarttuisaa ruskeaa öljyä. Tämä laimennettiin pienellä määrällä kloroformia ja pantiin kromatografikolonnin yläpäähän, jossa oli kloroformia ja piidioksidijauhetta (täytteen koko 40 x 2 cm), joka eluoitiin sitten kloroformilla, jossa oli lisääntyvin määrin metanolia (10 %:iin asti).

12 keräystä 80 ml:n fraktiosta levykromatografinen analyysi osoitti numeroissa 4-7 olevan haluttua tuotetta ja ne yhdistettiin ja haihdutettiin kuiviin vakuumissa. Saatu öljy tehtiin happameksi (pH 3-4) oksaalihapon etyyliasetaattiliuoksella oksalaattisuolan saostamiseksi, joka kiteytettiin sitten etanolista, jolloin saatiin 1-[4-(2-asetoksietyyli)piperidiino]-6,7-dimetoksi-ftalatsiini-oksalaattia, sp. 175-177°C.

Analyysi $C_{19}H_{25}N_3O_4 : C_2H_2O_4$, %:

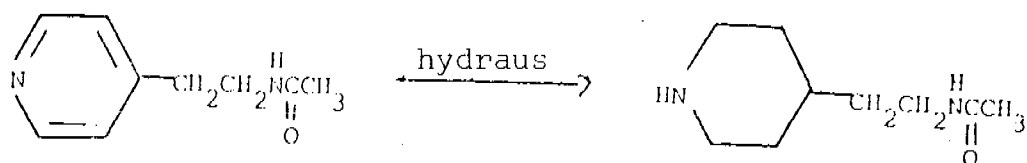
Saatu: C 56,4 H 6,3 N 9,7

Laskettu: C 56,1 H 6,1 N 9,4.

Seuraavat valmistusmenetelmät kuvaavat eräiden lähtöaineiden valmistusta:

Valmistusmenetelmä 1

4-(2-asetamidoetyyli)piperidiinin valmistus



Liuos, jossa oli 4-(2-asetamidoetyyli)pyridiiniä (33 g) etanolissa (250 ml) tehtiin happameksi pH-arvoon 4 suolahapolla ja hydrattiin 60 psi:n paineessa 60°C:ssa platinaoksidi-katalyyttiä käyttäen 18 tuntia, minkä ajan jälkeen vedyn absorboituminen oli tapahtunut täydellisesti. Sen jälkeen katalyytti poistettiin suodattamalla ja suodosta käsiteltiin liuoksella, jossa oli kaliumhydroksidisuomuja metanolissa (1,1 mooliekvivalenttia) ja suodattiin uudelleen. Liuottimet tislattiin pois vakuumissa, jolloin jäljelle jäi kirkasta öljyä, josta seisottamisen jälkeen saatiin 4-(2-asetamidoetyyli)piperidiiniä (18 g) valkeana kiinteänä aineena, sp. 60°C.

Valmistettiin myös oksalaattisuolaa, sp. 125-129°C.

Analyysi $C_9H_{18}N_2O : C_2H_2O_4$, %:

Saatu: C 50,9 H 7,7 N 10,4

Laskettu: C 50,8 H 7,8 N 10,8.

Valmistusmenetelmä 2

dl-4-(2-asetoksi-n-propyyli)piperidiini-hydrokloridi-1/4-hydraattia, sp. 188-191°C, valmistettiin samalla tavalla kuin edellä esitetyssä valmistusmenetelmässä käyttämällä lähtöaineena dl-4-(2-hydroksi-n-propyyli)pyridiiniä, mutta käyttämällä liuottimena etikkahappoa. Asetylointi tapahtui hydrauksen aikana.

Analyysi $C_{10}H_{19}NO_2 \cdot HCl \cdot 1/4 H_2O$, %:

Saatu: C 52,8 H 9,1 N 6,3

Laskettu: C 53,1 H 9,1 N 6,2.

Valmistusmenetelmä 3

(A) 4-(3-n-butyli-1-metyyliureidometyyli)pyridiini

Seosta, jossa oli 4-(N-metyyliaminometyyli)pyridiiniä (3,6 g) kuivassa kloroformissa (70 ml) sekoitettiin ja jäähdytettiin jäähauteessa lisättäessä hitaasti tiputtamalla n-butyyli-isosyanaattia (9,9 g). Sen jälkeen seoksen annettiin olla paikoillaan ympäristön lämpötilassa yön ajan, minkä jälkeen lisättiin metanolia (15 ml) ja sekoittamista jatkettiin vielä 30 minuuttia. Liuottimet haihdutettiin pois haihduttamalla kuiviin vakuuissa ja jäännös liuotettiin uudelleen etyyliasetaattiin (50 ml). Oksalaattisuola saostettiin käsittelemällä liuosta hieman ylimäärin käytetyllä oksaalihapon etyyliasetaattiliuoksella. Kiteyttämällä uudelleen isopropanolista, saatiin puhdasta 4-(3-n-butyyli-1-metyyliureidometyyli)pyridiini-seskvioksalaattia (7,2 g), sp. 86-90°C.

Analyysi, %:

Saatu: C 50,4 H 6,6 N 11,9

$C_{12}H_{19}N_3O \cdot 1 \frac{1}{2} (C_2H_2O_4)$ edellyttää: C 50,6 H 6,2 N 11,8.

Samalla menetelmällä syntesoitiin myös yhdisteitä:

4-(1,3-dimetyyliureidometyyli)pyridiini (raaka emäs, puhdistamaton)

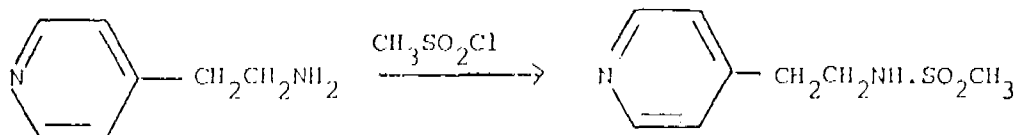
4-(2-[3-etyyliureido]etyyli)pyridiini (raaka emäs, puhdistamaton)

4-(1-metyyli-3-n-propyyliureidometyyli)pyridiini (raaka emäs, puhdistamaton)

4-(2-[3-etyyli-1-metyyliureido]etyyli)pyridiini (raaka emäs, puhdistamaton) ja

dl-4-(1-[3-etyyli-1-metyyliureido]etyyli)pyridiini (raaka emäs, puhdistamaton).

(B) Edellä mainitut pyridiinit hydrattiin sitten vastaaviksi piperidiineiksi samalla tavalla kuin valmistusmenetelmässä 1.

Valmistusmenetelmä 4(A) 4-(2-metaanisulfoniamidoetyyli)pyridiinin valmistus

Metaanisulfonyylikloridia (3,5 g) lisättiin hitaasti seokseen, jossa oli 4-(2-aminoetyyli)pyridiiniä (3,6 g) ja trietyyliamiinia (3,0 g) kloroformissa (40 ml). Lämpötila pidettiin lisäyksen aikana 40°C:n alapuolella, minkä jälkeen oranssinvärinen liuos jätettiin paikoilleen huoneen lämpötilaan yön ajaksi. Sitten lisättiin vettä (50 ml), kloroformifaasi erotettiin ja vesifaasi uutettiin kloroformilla (100 ml). Nämä kloroformiliuokset yhdistettiin, kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin kuiviin vakuumissa, jolloin saatiin keltaista öljyä, joka muuttui heti kiinteäksi.

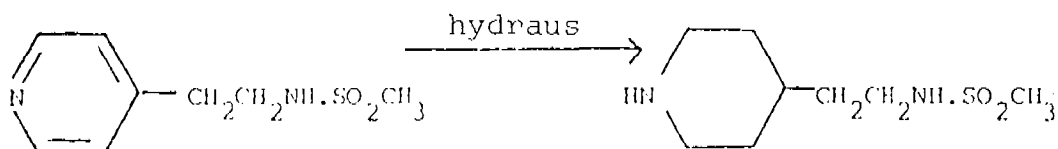
Tämä kiinteä aine kiteytettiin etanolista, jolloin saatiin valkeina kiteinä 4-(2-metaanisulfoniamidoetyyli)pyridiiniä (1,4 g).

Pieni näyte kiteytettiin uudelleen etanolista, sp. 114-116°C.

Analyysi C₈H₁₂N₂O₂S, %:

Saatu: C 47,9 H 6,0 N 14,0

Laskettu: C 48,0 H 6,0 N 14,0.

(B) 4-(2-metaanisulfoniamidoetyyli)piperidiinin valmistus

Liuos, jossa oli 4-(2-metaanisulfoniamidoetyyli)pyridiiniä (8,4 g) etanolissa (85 ml) tehtiin happemeksi pH-arvoon 2 2n HCl:lla ja hydrattiin huoneen lämpötilassa ja 50 psi:n paineessa platinaoksidi-katalyytillä, kunnes vedyn imeytyminen oli lakannut.

Sitten katalyytti poistettiin suodattamalla ja suodos haihdutettiin kuiviin vakuuissa, jolloin saatiin valkeaa kiinteää ainetta, joka liuotettiin minimi-tilavuuteen kuumaa etanolia, suodatettiin nopeasti ja jätettiin huoneen lämpötilaan yön ajaksi. Saadut valkeat ki-teet koottiin talteen suodattamalla ja kuivattiin, jolloin saatiin 4-(2-metaanisulfoniamidoetyyli)piperidiini-hydrokloridia (8,3 g), sp. 165-167°C.

Analyysi $C_8H_{18}N_2O_2S \cdot HCl$, %:

Saatu: C 39,6 H 7,8 N 11,7

Laskettu: C 39,6 H 7,9 N 11,5.

Samalla tavalla kuin osassa (A) syntesoitiin myös yhdisteitä:

4-(2-[N-isopropyyli-metaanisulfomiamido]etyyli)pyridiini-oksalaatti, sp. 129-131°C,

saatu: C 46,7 H 6,2 N 8,0

$C_{11}H_{18}N_2O_2S \cdot C_2H_2O_4$ edellyttää: C 47,0 H 6,1 N 8,4 %;

4-(2-[N-metyyli-metaanisulfoniamido]etyyli)pyridiini - raakaa öljyä,

4-(2-[N-metyyli-bentseenisulfoniamido]etyyli)pyridiini - raakaa öljyä,

4-(2-bentseenisulfoniamidoetyyli)pyridiini, sp. 109-110°C,

saatu: C 59,5 H 5,4 N 10,6

$C_{13}H_{14}N_2O_2S$ edellyttää: C 59,5 H 5,4 N 10,7 %;

dl-4-(3-[N-metyyli-metaanisulfoniamido]prop-2-yyli)pyridiini-oksalaatti, sp. 155-158°C,

4-(2-[N-metyyli-n-propaanisulfoniamido]etyyli)pyridiini - raakaa öljyä,

4-(2-[N-metyyli-fenyyli]metaanisulfoniamido]etyyli-pyridiini, sp. 109-110°C,

saatu: C 62,0 H 6,3 N 9,7

$C_{15}H_{18}N_2O_2S$ edellyttää: C 61,2 H 6,3 N 9,7 %.

4-(N-metyyli-metaanisulfoniamidometyyli)pyridiini - raakaa tuotetta,

4-(2-[N-metyyli-etaanisulfoniamido]etyyli)pyridiini - raakaa öljyä,

dl-4-(1-[N-metyyli-etaanisulfoniamido]pro-2-yyli)pyridiini-hydrokloridi - raakaa öljyä, ja

4-(N-metyyli-bentseenisulfoniamidometyyli)pyridiini, sp. 101-102°C,

saatu: C 59,9 H 5,4 N 11,1

$C_{13}H_{14}N_2O_2S$ edellyttää: C 59,5 H 5,4 N 10,7 %.

Edellä esitetyt yhdisteet hydrattiin sitten samalla tavalla kuin osassa (B), jolloin saatiin vastaavia piperidiinejä.

Valmistusmenetelmä 5

(A) 4-(N-metyyli-butyrylamidometyyli)pyridiini

Liuos, jossa oli n-butyryylikloridia (2,8 ml) kuivassa metyleenikloridissa (20 ml) lisättiin hitaasti sekoitettuun, jäädytettyyn seokseen, jossa oli 4-(N-metyyliaminometyyli)pyridiiniä (3 g) ja trietyyliamiinia (5 ml) kuivassa metyleenikloridissa (30 ml). Seosta sekoitettiin sitten huoneen lämpötilassa 2 1/2 tuntia, minkä jälkeen lisättiin vettä (30 ml). Orgaaninen faasi erotettiin, pestiin laimealla natriumhydroksidin vesiliuoksella (5 %, 30 ml), kuivattiin (Na_2CO_3) ja haihdutettiin kuiviin vakuumissa. Saatu tummanruskea öljy (3,8 g) kromatografoitiin "Florisil" (tavaramerkki) (15 g) -kolonnissa käyttämällä eluointiainena kloroformia. Sopivat fraktiot identifioitiin levykromatografisesti, yhdistettiin ja haihdutettiin kuiviin vakuumissa, jolloin saatiin puhdasta 4-(N-metyyli-butyrylamidometyyli)pyridiiniä öljynä (3,2 g).

(B) Öljy hydrattiin sitten samalla tavalla kuin valmistusmenetelmässä 1 (B) vastaavaksi piperidiiniksi.

Samalla tavalla kuin edellä, valmistettiin myös:

4-[N-metyyli-bentsamidometyyli]pyridiiniä ja 4-[1,3,3-trimetyyliureidometyyli]pyridiiniä (raakaa öljyä), jotka hydrattiin sitten, kuten valmistusmenetelmässä 1 (B) vastaaviksi piperidiineiksi.

Valmistusmenetelmä 6

4-(1-[N-metyyliasetamido]prop-2-yyli)pyridiini

Seokseen, jossa oli 4-(1-N-metyyliamino-prop-2-yyli)pyridiiniä (4,5 g) etikkahapossa (15 ml) lisättiin varovaisesti etikkahappoanhydridiä (10 ml), minkä jälkeen seoksen annettiin olla paikoillaan ympäristön lämpötilassa yön ajan. Sitten lisättiin ylimääräisen etikkahappoanhydridin hävittämiseksi metanolia (20 ml), minkä jälkeen haihdutettiin kuiviin vakuumissa (40°C:ssa) metanolin ja metyyliasetaatin poistamiseksi. Jäännös laimennettiin vedellä ja lisättiin annoksittain kiinteää natriumkarbonaattia (vedetöntä), kunnes seos oli alkalinen (pH 10-12). Öljymäinen suspensio uutet-

tiin kloroformilla (3 x 60 ml) ja yhdistetyt uutteen kuivatettiin (Na_2CO_3) ja haihdutettiin kuiviin vakuumissa, jolloin saatiin lähes väritöntä öljyä (6,8 g). Öljy tislattiin, jolloin saatiin puhtaasta dl-4-(1-[N-metyyli-asetamido]pro-2-yyli)pyridiiniä (3 g), kp. $138-140^\circ/0,4$ mmHg (värittömänä öljynä).

Analyysi, %:

Saatu: C 65,8 H 8,5 N 14,2

$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2 \cdot 0,1/2 \text{H}_2\text{O}$ edellyttää: C 65,7 H 8,5 N 13,9.

Samalla menetelmällä syntesoitiin seuraavia yhdisteitä:

4-(2-[N-metyyliasetamido]etyyli)pyridiini-oksalaatti, sp. $120-124^\circ\text{C}$, 4-(2-asetamidoetyyli)pyridiini, kp. $158-160^\circ/0,6$ mmHg, 4-(asetamidometyyli)pyridiini, sp. $83-88^\circ\text{C}$, 4-(N-metyyliasetamidometyyli)pyridiini - raakaa öljyä, ja dl-4-(1-[N-metyyliasetamido]pyridiini - raakaa öljyä.

Edellä mainitut yhdisteet hydrattiin sitten samalla tavalla kuin valmistusmenetelmässä 1, jolloin saatiin vastaavia piperidiinejä.

Valmistusmenetelmä 7

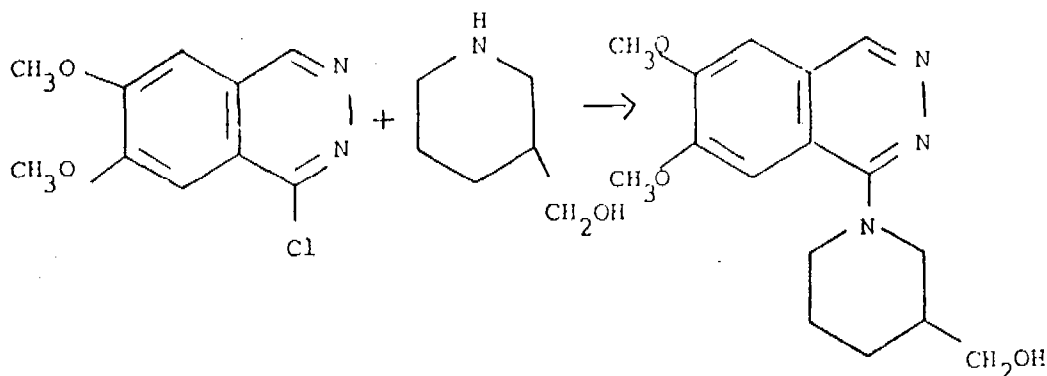
4-(2-[N-etoksikarbonyyli-N-metyyliamino]etyyli)pyridiini

Etyyliklooriformiaattia (11,2 g) lisättiin tiputtamalla jäähdytettyyn, sekoitettuun seokseen, jossa oli 4-(2-N-metyyliaminoetyyli)pyridiiniä (13,6 g) ja trietyyliamiinia (25 g) kuivassa kloroformissa (400 ml). Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa yön ajan ja sitten lisättiin vettä (100 ml). Orgaaninen kerros erotettiin, kuivatettiin (MgSO_4) ja haihdutettiin kuiviin vakuumissa, jolloin saatiin 4-(2-[N-etoksikarbonyyli-N-metyyliamino]etyyli)pyridiiniä öljynä (20 g).

Samalla tavalla kuin edellä, valmistettiin myös:

4-(2-[N-etoksikarbonyyliamino]etyyli)pyridiiniä.

Edellä mainitut tuotteet hydrattiin sitten vastaavien piperidiinien valmistamiseksi samalla tavalla kuin valmistusmenetelmässä 1.

Valmistusmenetelmä 86,7-dimetoksi-1-(3-hydroksimetyyลิปิเพอริดีโน)ฟталатиinin valmistus

Seosta, jossa oli 1-kloori-6,7-dimetoksiftalatsiinia (2,25 g), 3-hydroksimetyyลิปิเพอริดีiniä (1,72 g) ja trietyyliamiinia (1,3 ml) isoamyylialkoholissa (60 ml) lämmitettiin 95°C:ssa 42 tuntia. Sen jälkeen jäähtynyt reaktioseos suodatettiin ja suodos haihdutettiin kuiviin vakuumissa. Jäännös liuotettiin veteen (100 ml), lisättiin 5n natriumhydroksidiliuosta, kunnes pH oli 11 ja sen jälkeen emäksinen seos uutettiin kloroformilla (2 x 100 ml). Kloroformiuutteet yhdistettiin, kuivattiin (MgSO₄) ja konsentroitiin vakuumissa, jolloin saatiin ruskeaa öljyä, joka trituroitiin eetterin kanssa (50 ml) ja suodatettiin. Saatu kiinteä aine kiteytettiin kahdesti asetonitriilistä, jolloin saatiin 6,7-dimetoksi-1-(3-hydroksimetyyลิปิเพอริดีโน)ฟталатиinia (1,83 g), sp. 162-165°C.

Analyysi C₁₆H₂₁N₃O₃, %:

Saatu: C 63,7 H 6,9 N 13,7

Laskettu: C 63,4 H 7,0 N 13,9.

Valmistusmenetelmä 94-(2-isopropyyliminoetyyli)pyridiini

4-vinyylipyridiiniä (21 g), isopropyyliamiinia (24 g), väkevää suolahappoa (40 g) ja vettä (100 ml) sekoitettiin keskenään jäähdyttäen, ja sitten kiehutettiin paluujäähdyttäjän alla 20 tuntia. Seos jäähdytettiin, tehtiin emäksiseksi pH-arvoon 12-13 (20 % NaOH) ja uutettiin kloroformilla (3 x 200 ml). Yhdistetyt uutteet

pestiin vedellä (100 ml), kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin kuiviin vakuumissa, jolloin saatiin vihreää öljyä. Öljy tislattiin ja kerättiin talteen fraktio, joka kiehui välillä $84-90^\circ\text{C}/1\text{ mmHg}$ (16,5 g) ja se identifioitiin (levykromatografisesti) yhdisteeksi 4-(2-isopropyyliaminoetyyli)pyridiini.

Samalla menetelmällä syntesoitiin yhdisteitä:

4-(2-aminoetyyli)pyridiini,

4-(2-metyyliaminoetyyli)pyridiini ja

dl-4-(1-metyyliamino)prop-2-yyli)pyridiini.

Valmistusmenetelmä 10

6,7-dimetoksi-1-[4-{2-N-metyyliaminoetyyli}piperidiino]-ftalatsiini

6,7-dimetoksi-1-[4-(2-N-metyyliasetamidoetyyli)piperidiino]-ftalatsiinia (2,0 g) (valmistettu, kuten esimerkissä 4) lämmitettiin kiehattaen 70 tuntia seoksessa, jossa oli etanolia ja 5n natriumhydroksidiliuosta (1:1, 20 ml). Etanoli poistettiin haihduttamalla vakuumissa ja vesifaasi laimennettiin vedellä (10 ml) ja uutettiin kloroformilla. Uute kuivattiin (Na_2CO_3) ja haihdutettiin kuiviin vakuumissa, jolloin saatiin öljyä, joka trituroitiin heksaanilla, jolloin saatiin 6,7-dimetoksi-1-[4-(2-N-metyyliaminoetyyli)piperidiino]-ftalatsiinia vaaleankeltaisena kiinteänä aineena (1,5 g). Pieni näyte luonnehdittiin dioksalaatti-monohydraatiksi, sp. $159-162^\circ\text{C}$.

Analyysi $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 2\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, %:

Saatu: C 49,8 H 5,7 N 10,3

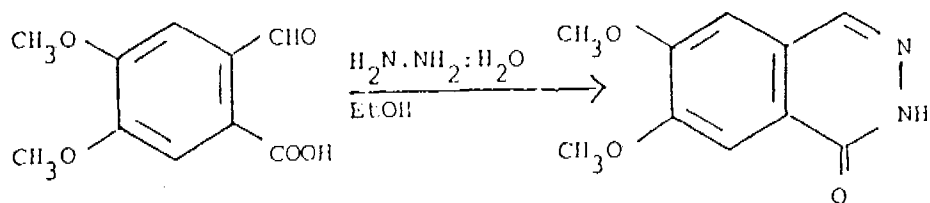
Laskettu: C 50,0 H 6,1 N 10,6.

6,7-dimetoksi-1-[4-(N-metyyliamonometyyli)piperidiino]-ftalatsiinia valmistettiin samalla tavalla kuin edellä käyttämällä lähtöaineena 6,7-dimetoksi-1-[4-(N-metyyliasetamidometyyli)piperidiino]-ftalatsiinia (valmistettu, kuten esimerkissä 3). Pieni näyte tuotteesta luonnehdittiin dioksalaatiksi, joka pehmeni 140°C :ssa hajoten 180°C :ssa.

Analyysi $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 2\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$, %:

Saatu: C 50,1 H 5,7 N 11,5

Laskettu: C 50,8 H 5,7 N 11,3.

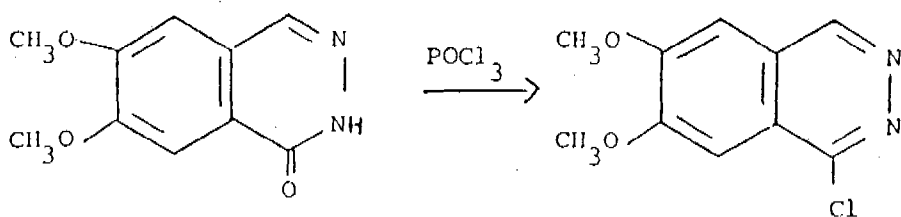
Valmistusmenetelmä 11A. 6,7-dimetoksiftalatsin-1-onin valmistus

Seosta, jossa oli 4,5-dimetoksiftaaliaaldehydihappoa (10 g) ja hydratsiinihydraattia (2,4 ml) etanolissa (150 ml) lämmitettiin kiehattaen 20 tuntia, jona aikana muodostui valkeaa kiteistä ainetta. Seos jäähdytettiin jäähauteessa, suodatettiin ja saatu tuote kuivattiin, jolloin saatiin raakaa 6,7-dimetoksiftalatsin-1-onia (7 g). Tästä otettu näyte kiteytettiin vedestä, jolloin saatiin värittömiä neulasia, sp. 254-156°C.

Analyysi $C_{10}H_{10}N_2O_3$, %:

Saatu: C 58,4 H 4,8 N 13,9

Laskettu: C 58,3 H 4,9 N 13,6.

B. 1-kloori-6,7-dimetoksiftalatsiinin valmistus

6,7-dimetoksiftalatsin-1-onia (20,6 g) lämmitettiin kiehattaen fosforyylikloridin (200 ml) kanssa kuusi tuntia, minkä jälkeen jäähdytettiin huoneen lämpötilaan ja ylimääräinen fosforyylikloridi poistettiin vakuuissa.

Saatu ruskea kiinteä aine suspendoitiin asetoniin (150 ml) ja kaadettiin kylmään (5°C) väkevään ammoniumhydroksidiin (200 ml).

Raaka tuote suodatettiin erilleen, pestiin vedellä (200 ml) ja sitten petrolieetterillä (200 ml). Vaaleankeltainen kiinteä aine kuivattiin (20 g), liuotettiin minimi-tilavuuteen kloroformia ja saostettiin ylimäärin käytetyllä petrolieetterillä, minkä jälkeen se otettiin talteen suodattamalla, pestiin uudelleen petrolieetterillä (100 ml) ja kuivattiin, jolloin saatiin 1-kloori-6,7-dimetoksifitalatsiinia (13 g), sp. 195-197°C hajoten.

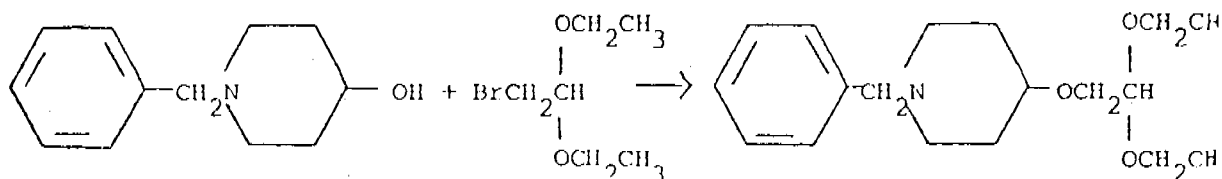
Analyysi $C_{10}H_9ClN_2O_2$, %:

Saatu: C 53,5 H 4,2 N 12,7

Laskettu: C 53,5 H 4,0 N 12,5.

Valmistusmenetelmä 12

(A) 1-bentsyyli-4-(2,2-dietoksietoksi)piperidiinin valmistus



Liuosta, jossa oli 1-bentsyyli-4-hydroksipiperidiiniä (11,5 g) liuotettuna kuivaan dimetyyliformamidiin (DMF) (25 ml) lisättiin tiputtamalla sekoitettuun suspensioon, jossa oli natriumhydridiä (2,8 g 50-%:ista öljydispersiota kuivassa DMF:ssä (25 ml)), typen suojaamana, ja sitten sekoitettiin huoneen lämpötilassa kolme tuntia.

Suspensiota jäähdytettiin jää/vesihauteessa lisättäessä tiputtamalla 2-bromi-asetaldehydi-dietyyliasetaaliala (13,0 g) kuivassa dimetyyliformamidissa (25 ml), minkä jälkeen sekoitettiin huoneen lämpötilassa 24 tuntia. Edellä esitetty käsittely toistettiin lisättäessä enemmän natriumhydridiä (2,8 g) ja asetaalia (13,0 g). Lisättiin isopropyylialkoholia (50 ml), ja seosta sekoitettiin puoli tuntia, minkä jälkeen suodatettiin 'Hyflo':n (tavaramerkki) läpi. Suodos konsentroitiin vakuumissa, suspendoitiin veteen (100 ml) ja tehtiin emäksiseksi pH-arvoon 11 5n natriumhydrok-

sidilla. Kloroformilla uuttamisen jälkeen (2 x 100 ml) yhdistetyt uutteet haihdutettiin kuiviin vakuumissa, jolloin saatiin oranssinväristä öljyä, joka tislattiin vakuumissa, jolloin saatiin 1-bentsyyli-4-(2,2-dietoksietoksi)piperidiiniä (14,1 g), kp. 152°C/0,1 mm.

(B) 1-bentsyyli-4-[2-(N-metyyliasetamido)etoksi]piperidiinin valmistus

1-bentsyyli-4-(2,2-dietoksietoksi)piperidiiniä (50 g) ja 2n suolahappoa (130 ml) sekoitettiin yhdessä huoneen lämpötilassa 18 tuntia. Seos tehtiin emäksiseksi pH-arvoon 9 5n natriumhydroksidilla, uutettiin kloroformiin (2 x 150 ml), kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin kuiviin vakuumissa. Öljy liuotettiin etanoliin (150 ml) ja sekoitettiin natriumasetaatti-trihydraatin (8,9 g), veden (83 ml), jäätikkahapon (28 ml) ja 33-paino-%:isen etanoli-metyyliamiiniliuoksen (15,5 g) kanssa. Sekoitettu liuos jäähdytettiin 0°C:seen jääsuolakylvyssä ja lämpötila pidettiin välillä $0 \pm 2^\circ\text{C}$ lisättäessä annoksittain natriumboorihydridiä (6,6 g) ja sitten seuraavat puoli tuntia.

Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 40 tuntia, pH säädettiin arvoon 7 pienellä määrällä 5n natriumhydroksidia, konsentroitiin vakuumissa, laimennettiin vedellä (150 ml) ja uutettiin eetterillä (2 x 225 ml). Vesifaasi tehtiin emäksiseksi pH-arvoon 10 5n natriumhydroksidilla, uutettiin kloroformilla (2 x 180 ml), kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin kuiviin vakuumissa.

Seosta, jossa oli raakaöljyä (12,5 g) kuivassa kloroformissa (80 ml) ja trietyyliamiinia (10,4 ml) sekoitettiin ja jäähdytettiin jää/vesihauteessa lisättäessä hitaasti etikkahappoanhydridiä (6,1 g). Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa kaksi tuntia, ravisteltiin veden (50 ml) kanssa ja erotettiin. Kloroformifaasi kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin kuiviin vakuumissa, jolloin jäljelle jäi ruskeaa hartsia, joka liuotettiin etyyliasetattiin ja muutettiin oksalaattisuolaksi lisäämällä oksaalihapon etyyliasetattiliuosta, kunnes pH oli 3. Etyyliasetatti poistettiin dekantoimalla ja jäljelle jäänyt hartsi liuotettiin kuumaan isopropyylialkoholiin, annettiin jäähtyä huoneen lämpötilaan ja laimennettiin yhtä suurella tilavuusmäärällä eetteriä, jolloin saostui ruskeaa hartsia. Hartsi eristettiin dekantoimalla liuottimet pois

ja kuivattiin, jolloin saatiin raakaa 1-bentsyyli-4-[2-(N-metyyliasetamido)etoksi]piperidiini-oksalaattia (10 g).

Isopropyylialkoholi-eetteriliuoksesta saatiin toinen erä samaa ainetta. Kiteyttämällä tämä uudelleen metyyllisyanidista, saatiin puhtaina kiteinä 1-bentsyyli-4-[2-(N-metyyliasetamido)etoksi]piperidiini-mono-oksalaatti-monohydraattia, sp. 142-147°C.

Analyysi $C_{17}H_{26}N_2O_2 : C_2H_2O_4 : H_2O$, %:

Saatu: C 57,1 H 7,0 N 6,8

Laskettu: C 57,3 H 7,7 N 7,0.

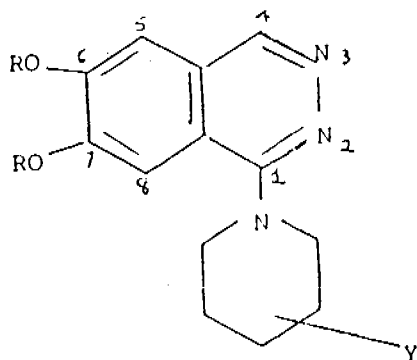
Tuote hydrattiin bentsyyli-ryhmän poistamiseksi aikaisemmin selostetulla tavalla.

Valmistusmenetelmä 13

4-[2-(N-metyylisulfoniamido)etoksi]piperidiiniä valmistettiin samalla tavalla kuin edellä, mutta käyttämällä vaiheessa (B) etikkahappoanhydridin asemesta metaanisulfonyylikloridia.

Patenttivaatimukset:

1. Analogiamenetelmä ftalatsiinien, joiden kaava on:

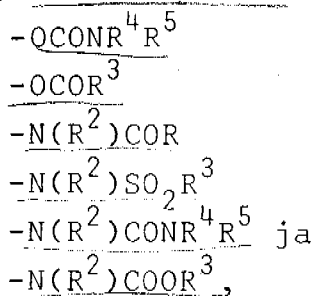


--- (I)

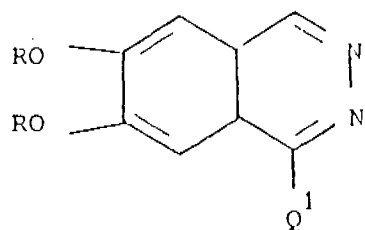
jossa R on pieni alkyyliryhmä; ja Y on liittynyt piperidiinorenkaan 3- tai 4-asemaan ja vastaa ryhmää, jonka kaava on



jossa R^1 on vetyatomi tai pieni alkyyliryhmä, ja m on 1 tai 2, edellyttäen, että kun m on 2, kukin R^1 voi olla samanlainen tai erilainen; X on happiatomi tai suora sidos, edellyttäen, että kun m on 1, X on suora sidos; ja Z on ryhmä, joka on valittu ryhmistä:

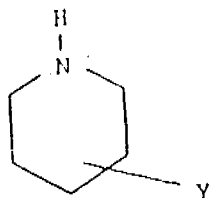


joissa R^2 on vety tai pieni alkyyli; R^3 on pieni alkyyli, fenetyyli, bentsyyli, fenyyli tai 2-, 3- tai 4-pyridyyli; ja R^4 ja R^5 on kumpikin toisistaan riippumatta vety tai edellä R^3 :n yhteydessä määriteltä ryhmä; ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien happoaditiosuolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että ftalatsiinin, jonka kaava on:



--- (III)

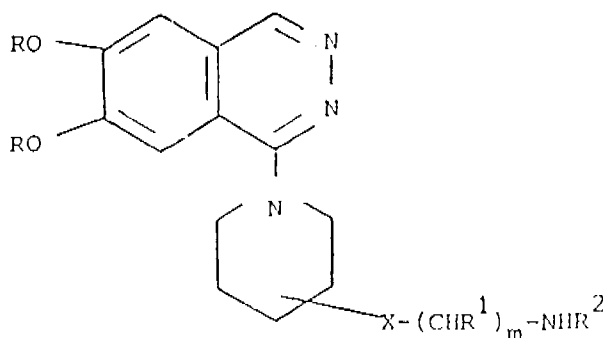
jossa R on edellä määritelty ja Q^1 on helposti poistuva ryhmä, kuten kloori-, bromi-, jodi-, pienalkoksi tai (pienalkyyli)tio, annetaan reagoida amiinin kanssa, jonka kaava on:



--- (IV)

jossa Y on edellä määritelty, minkä jälkeen, valinnaisesti, kaavan (I) mukainen tuote muutetaan farmaseuttisesti hyväksyttäväksi happoadditiosuolaksi antamalla sen reagoida myrkyttömän hapon kanssa.

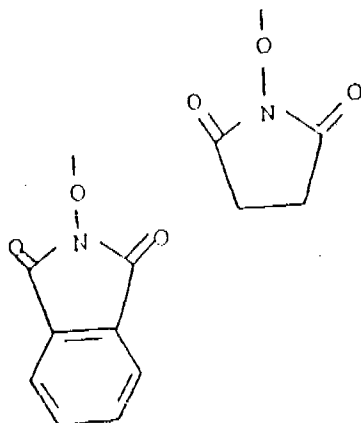
2. Analogiamenetelmä ftalatsiinien valmistamiseksi, jotka ovat patenttivaatimuksessa 1 määritellyn kaavan (I) mukaisia, jossa Z on $-N(R^2)COR^3$, $-N(R^2)COOR^3$, $-N(R^2)SO_2R^3$, tai $-N(R^2)CONR^4R^5$, R^2 :n ja R^3 :n ollessa kaavan (I) yhteydessä määriteltyjä ja R^4 :n ja R^5 :n ollessa kaavan (I) yhteydessä määriteltyjä muita kuin vetyjä, t u n n e t t u siitä, että yhdisteen, jonka kaava on:



--- (V)

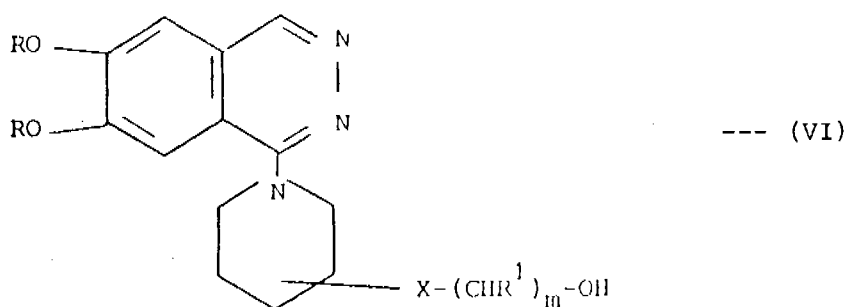
jossa R , R^1 , R^2 , X ja m ovat kaavan (I) yhteydessä määriteltäviä, annetaan reagoida, sopivalla tavalla, joko (a) isosyanaatin kanssa, jonka kaava on R^5NCO , R^5 :n ollessa kaavan (I) yhteydessä määriteltä muu kuin vety, (b) halogeeniformiaatin kanssa, jonka kaava on Q^2COOR^3 tai R^3COQ^3 , joissa Q^2 on kloori tai bromi, Q^3 on kloori, bromi tai ryhmä, jonka kaava on:

tai



ja R^3 on kaavan (I) yhteydessä määriteltä, (c) sulfonyylihaloidin kanssa, jonka kaava on $R^3SO_2Q^2$, jossa R^3 ja Q^2 ovat edellä määriteltäviä, (d) karbamyylihaloidin kanssa, jonka kaava on $R^4R^5NCOQ^2$, jossa R^4 , R^5 ja Q^2 ovat edellä tässä menetelmässä määriteltäviä, tai (e) anhydridin kanssa, jonka kaava on $(R^3CO)_2O$, jossa R^3 on edellä määriteltä; minkä jälkeen, valinnaisesti, kaavan (I) mukainen tuote muutetaan farmaseuttisesti hyväksyttäväksi happoadditiosuolaksi antamalla sen reagoida myrkyttömän hapon kanssa.

3. Analogiamenetelmä yhdisteen valmistamiseksi, joka on patenttivaatimuksessa 1 määritellyn kaavan (I) mukainen, jossa kaavassa Z on $-OCONHR^5$ tai $-OCOR^3$, tunnettu siitä, että ftalatsiinin, jonka kaava on:



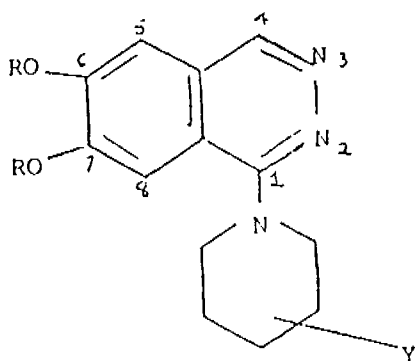
jossa R , R^1 , X ja m ovat kaavan (I) yhteydessä määriteltäviä, annetaan reagoida, sopivalla tavalla, joko (a) isosyanaatin kanssa, jonka kaava on $R^5\text{NCO}$, R^5 :n ollessa kaavan (I) yhteydessä määriteltävy muu kuin vety tai natrium- tai kaliumsyanaatin kanssa hapon läsnäollessa, tai (b) happoanhydridin, asyylikloridin tai -bromidin kanssa, joiden kaavat ovat vastaavasti $(R^3\text{CO})_2\text{O}$, $R^3\text{COCl}$ tai $R^3\text{COBr}$, joissa R^3 on kaavan (I) yhteydessä määriteltävy, minkä jälkeen, valinnaisesti, kaavan (I) mukainen tuote muutetaan farmaseuttisesti hyväksyttäväksi happoadditiosuolaksi antamalla sen reagoida myrkyttömän hapon kanssa.

4. Minkä tahansa edellä olevan patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, tunnetaan siitä, että R on metoksi; ja $-(\text{CHR}^1)_m-$ on $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ tai $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$

5. Minkä tahansa edellä olevien patenttivaatimusten mukainen menetelmä, tunnetaan siitä, että X on suora sidos.

Patentkrav:

1. Analogiförfarande för framställning av ftalaziner med formeln

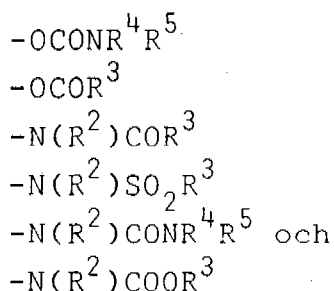


--- (1)

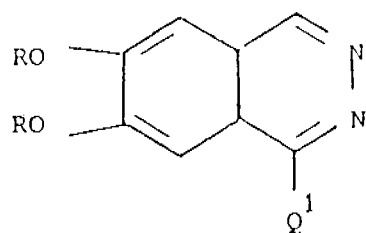
vari R är en lägre alkylgrupp; och Y är bunden vid 3- eller 4-ställningen av piperidonoringen och betecknar en grupp med formeln



vari R^1 är väteatom eller en lägre alkylgrupp, och m är 1 eller 2, med villkor att då m är 2, kan vardera R^1 vara lika eller olika; X är en syreatom eller en direkt bindning, med villkor att då m är 1, är X en direkt bindning; och Z är en grupp vald bland

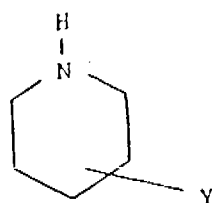


vari R^2 är väte eller lägre alkyl; R^3 är lägre alkyl, fenetyl, bensyl, fenyl eller 2-, 3- eller 4-pyridyl; och R^4 och R^5 är vardera oberoende av varandra väte eller en grupp som definierats för ovan nämnda R^3 ; jämte de farmaceutiskt godtagbara syraadditionssalterna därav, att man reagerar ett ftalazin med formeln



--- (III)

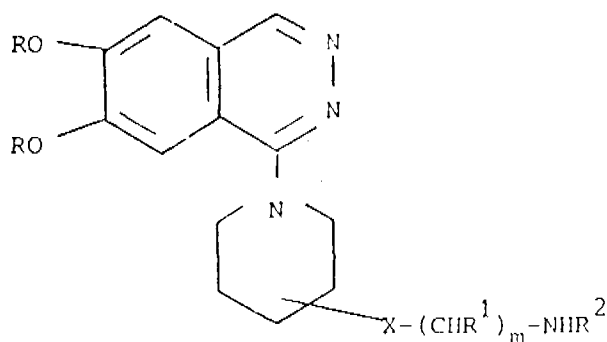
vari R är som ovan definierats och Q^1 är en lätt avgående grupp såsom klor-, brom-, jod-, lägre alkoxi eller (lägre alkyl)tio, med amin med formeln



--- (IV)

vari Y är som ovan definierats, varefter produkten med formeln (I) eventuellt omvandlas till ett farmaceutiskt godtagbart syraadditionssalt genom reaktion med en giftfri syra.

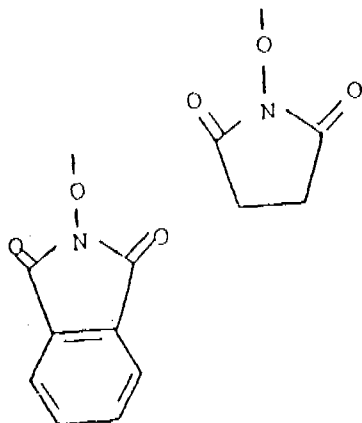
2. Analogiförfarande för framställning av ftalaziner med formeln (I) enligt patentkravet 1, varvid Z är $-N(R^2)COR^3$, $-N(R^2)COOR^3$, $-N(R^2)SO_2R^3$ eller $-N(R^2)CONR^4R^5$, R^2 och R^3 är som definierats för formeln (I) och R^4 och R^5 är som definierats för formel (I) med undantag av väte, k ä n n e t e c k n a t därav, att man reagerar en förening med formeln



--- (V)

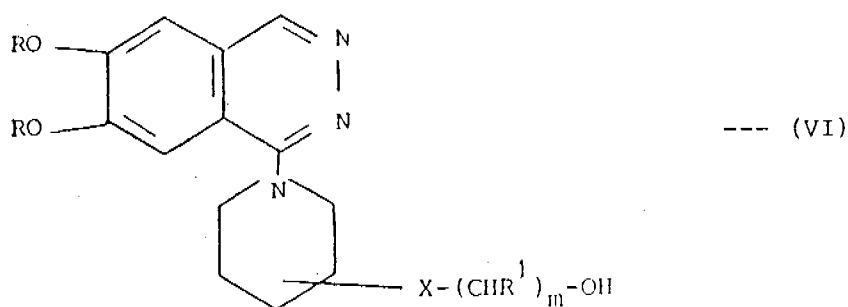
vari R , R^1 , R^2 , x och m är som definierats för formel (I), med, efter lämplighet, antingen (a) ett isocyanat med formeln $R^5\text{NCO}$, vari R^5 är som definierats för formel (I) med undantag av väte, (b) ett haloformat med formeln $Q^2\text{COOR}^3$ eller $R^3\text{COQ}^3$, vari Q^2 är klor eller brom, Q^3 är klor, brom eller en grupp med formeln

eller



och R^3 är som definierats för formeln (I), (c) en sulfonylhalogenid med formeln $R^3\text{SO}_2Q^2$, vari R^3 och Q^2 är som ovan definierats, (d) en karbamyhalogenid med formeln $R^4R^5\text{NCOQ}^2$, vari R^4 , R^5 och Q är som ovan definierats i detta förfarande, eller (d) en anhydrid med formeln $(R^3\text{CO})_2\text{O}$, vari R^3 är som ovan definierats; varefter produkten med formeln (I) eventuellt omvandlas till ett farmaceutiskt godtagbart syraadditionssalt genom reaktion med en giftfri syra.

3. Analogiförfarande för framställning av en förening med formeln (I) enligt definitionen i patentkravet 1, varvi Z är $-\text{OCONHR}^5$ eller $-\text{OCOR}^3$, k ä n n e t e c k n a t därav, att man reagerar ett ftalazin med formeln



vari R , R^1 , X och m är som definierats för formeln (I), med, efter lämplighet, antingen (a) ett isocyanat med formeln $R^5\text{NCO}$, vari R^5 är som definierats för formel (I) med undantag av väte, eller natrium- eller kaliumcyanat i närvaro av en syra, eller (b) en syraanhydrid, acylklorid eller -bromid med respektive formler $(R^3\text{CO})_2\text{O}$, $R^3\text{COCl}$ eller $R^3\text{COBr}$, vari R^3 är som definierats för formeln (I), varefter produkten med formeln (I) eventuellt omvandlas till ett farmaceutiskt godtagbart syraadditionssalt genom reaktion med en giftgri syra.

4. Förfarande enligt något av föregående patentkrav, k ä n n e t e c k n a t därav, att R är metoxi; och $-(\text{CHR}^2)_m$ är $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ eller $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$.

5. Förfarande enligt något av föregående patentkrav, k ä n n e t e c k n a t därav, att X är en direkt bindning.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer, utlägg-
nings- och patentskrifter:

Suomi - Finland _____

Iso-Britannia - Storbritannien _____

Norja - Norge _____

Ranska - Frankrike _____

Ruotsi - Sverige _____

Saksa - BRD - Tyskland H 20 21 195 (CO 7 d 51/06)

Sveitsi - Schweiz _____

Tanska - Danmark _____

USA _____

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron
eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

1.2.83 Leena Uuske