



SUOMI – FINLAND  
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS  
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN



F1000109697B

(12) PATENTTIJULKAISU  
PATENTSKRIFT

(10) FI 109697 B

(45) Patentti myönnetty - Patent beviljats

30.09.2002

(51) Kv.lk.7 - Int.kl.7

C07D 405/12, 405/14, 401/12, 319/18, 307/78,  
417/12, 409/12, 233/36

(21) Patentihakemus - Patentansökning

952824

(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag

08.06.1995

(24) Alkuperä - Löpdag

08.12.1993

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig

08.06.1995

(86) Kv. hakemus - Int. ansökan

PCT/DK93/00414

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

09.12.1992 DK 1483/92 P

(73) Haltija - Innehavare

1 •H. Lundbeck A/S, 9, Ottiliavej, 2500 Koebenhavn-Valby, TANSKA, (DK)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1 •Moltzen,Ejner K., 29, Toftekaersvej, 2820 Gentofte, TANSKA, (DK)

2 •Perregaard,Jens, 22, Thyrasvej, 3630 Jaegerspris, TANSKA, (DK)

3 •Pedersen, Henrik, 63, Mellemvangen, 2700 Broenshoej, TANSKA, (DK)

(74) Asiamies - Ombud: Kolster Oy Ab

Iso Roobertinkatu 23, 00120 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

**Menetelmä uusien terapeuttisesti käyttökelpoisten fuusioituneiden bentsojohdannaisten valmistamiseksi**  
**Förfarande för framställning av nya terapeutiskt användbara fusionerade bensoderivat**

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

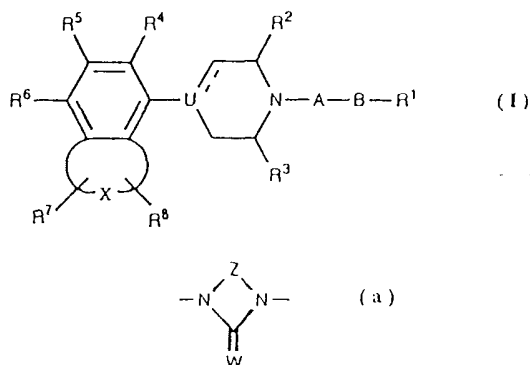
FI A 940420, EP A 343050, GB A 1456253,

Chemical Abstracts, vol. 116 (1992), 249160s, Chemical Abstracts, vol. 109 (1988), 128953z

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Käsillä oleva keksintö kohdistuu kaavan

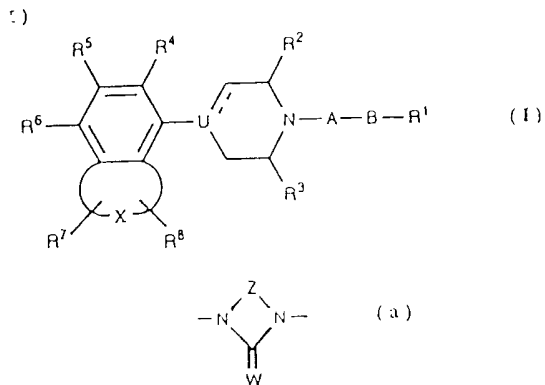
(I)



mukaisiin kondensoituihin bentsoyhdisteisiin, joissa A on 2 - 6 jäseninen hiiliveityvälyryhmä, B on polaarinen kaksivalensinen ryhmä, joka voi olla SO, SO<sub>2</sub> tai ryhmä (a); U on C, N tai CH; X on kaksiva-

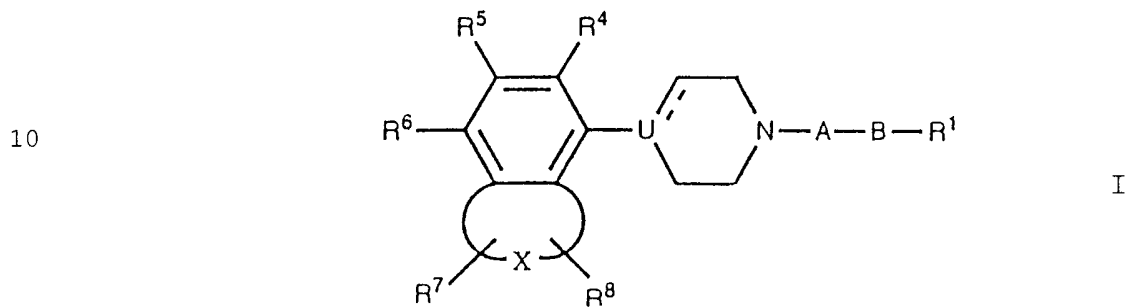
lenssinen 3 - 4 jäseninen ketju, joka valinnaisesti sisältää yhden tai useamman heteroatomia; R<sup>1</sup> on alifaattinen hiiliveityryhmä, aryylialkyyli tai difenyylialkyyli; R<sup>2</sup> ja R<sup>3</sup> ovat vety tai alkyylit tai ne yhdessä muodostavat etyleeni- tai propyleenisillan; R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> ja R<sup>6</sup> ovat vety tai substituentti; R<sup>7</sup> ja R<sup>8</sup> ovat vety tai substituentti, kuten -COOR<sup>9</sup>-ryhmä tai -CONR<sup>10</sup>-R<sup>11</sup>-ryhmä, jotka ovat 5-HT<sub>1A</sub>-reseptoriligandeja, ja jotka ovat hyödyllisiä hoidettaessa keskushermostohäiriöitä. Käsillä oleva keksintö kohdistuu myös näitä yhdisteitä sisältäviin farmaseuttisiin koostumuksiin sekä niiden käyttöön farmaseuttisen valmisteen valmistamiseksi.

Föreliggande uppfinning avser kondenserade bensoeföreningar med formeln (I), vari A är en 2 - 6-ledad kolvätemellangrupp, B är en polar bivalent grupp, som kan vara SO, SO<sub>2</sub> eller en grupp (a); U är C, N eller CH; X är en bivalent 3 - 4-ledad kedja, som eventuellt innehåller en eller flera heteroatomer; R<sup>1</sup> är en alifatisk kolvätegrupp, arylalkyl eller difenylalkyl; R<sup>2</sup> och R<sup>3</sup> är väte eller alkyl eller de bildar tillsammans en etylen- eller en propylenbrygga; R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> och R<sup>6</sup> är väte eller en substituent; R<sup>7</sup> och R<sup>8</sup> är väte eller en substituent såsom en -COOR<sup>9</sup>-grupp eller en -CONR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>-grupp, vilka är 5-HT<sub>1A</sub>-receptorligander, och vilka är användbara vid behandling av störningar i det centrala nervsystemet. Föreliggande uppfinning avser även dessa föreningar innehållande farmaceutiska kompositioner samt användning av dessa för framställning av ett farmaceutiskt preparat.



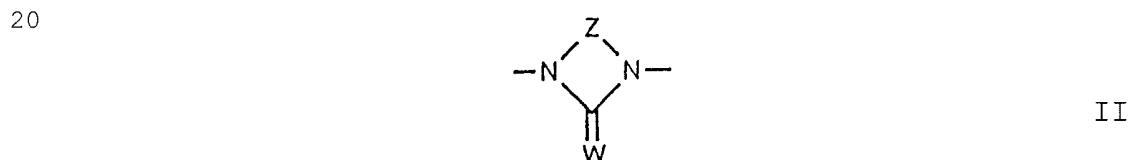
**Menetelmä uusien terapeuttisesti käyttökelpoisten fuusioituneiden bentsojohdannaisten valmistamiseksi**

Keksintö koskee uusien kaavan I mukaisten fuusioituneiden bentsojohdannaisten ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen valmistusta,



15 jossa kaavassa A on 2 - 6 jäseninen väliryhmä, joka on alkyleeni, alkenyleeni tai alkynyleeni, joista jokainen voi olla haarautunut tai suoraketjunen;

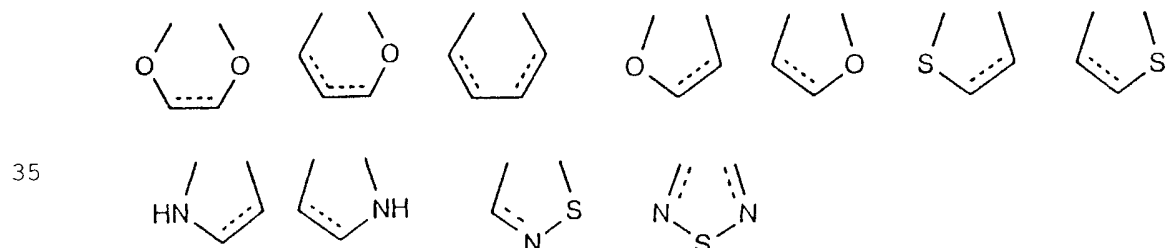
B on polaarinen kaksivalenssinen ryhmä, joka on SO, SO<sub>2</sub> tai ryhmä, jonka kaava on



25 jossa W on O tai S ja Z on  $-(CH_2)_n-$ , jossa n on 2,  $-CH=CH-$  tai 1,2-fenyleeni, joka voi olla substituoitu halogeenilla tai trifluorimetyylillä;

U on N tai CH; katkoviiva tarkoittaa mahdollista sidosta ja kun se tarkoittaa sidosta, niin U on C;

30 X on valittu ryhmästä, johon kuuluu kaksivalenssisiä, 3 - 4 -jäsenisiä ryhmiä, jotka ovat



joissa katkoviiva tarkoittaa mahdollista sidosta; jolloin muodostuu karbosyklinen tai heterosyklinen rengas, joka on fuusioitunut bentseenirenkaan kanssa;

$R^1$  on alkyyli, alkenyyli, sykloalk(en)yyli, fenyyli, sykloalk(en)yylialk(en/yn)yyli tai fenyylialkyyli, sillä edellytyksellä, että kun Z on 1,2-fenyleeni ja U on N, niin  $R^1$  on fenyyli tai substituoitu fenyyli;

$R^4$ ,  $R^5$  ja  $R^6$  tarkoittavat toisistaan riippumatta vetyä, halogeenia, alempaa alkyyliä tai trifluorimetyyliä;  $R^7$  ja  $R^8$  tarkoittavat toisistaan riippumatta vetyä, alempaa alkyyliä, fenyyliä, ryhmää  $-\text{COOR}^9$  tai ryhmää  $-\text{CONR}^{10}\text{R}^{11}$ , jolloin  $R^9$ ,  $R^{10}$  ja  $R^{11}$  tarkoittavat vetyä tai alempaa alkyyliä; ja jolloin mahdollisesti läsnä oleva fenyyli-ryhmä voi olla substituoitu yhdellä tai useammalla substituutilla, joka on valittu ryhmästä halogeeni ja trifluorimetyyli.

Kaavan I mukaiset fuusioituneet bentsojohdannaiset sitoutuvat tehokkaasti 5-HT<sub>1A</sub>-reseptoriin ja niillä on keskeistä serotonergistä 5-HT<sub>1A</sub>-aktiivisuutta. Tämän vuoksi nämä kondensoidut bentsojohdannaiset ovat hyödyllisiä hoidettaessa tiettyjä psyykkisiä ja neurologisia häiriöitä.

Tällä hetkellä tunnetaan useita rakenteellisesti käsillä olevan keksinnön mukaisiin yhdisteisiin kuuluvia yhdisteitä.

EP-patenteissa nro 138 280 ja 185 429 kuvataan erittäin laajaa luokkaa piperatsinyyliyhdisteitä, joilla on bisyklinen heteroaryyliradikaali 4-asemassa ja heteroaryylillä, aryyllillä tai alkyylillä substituoitu karbamoyylietyyli- tai karbamoylipropyyliryhmä 1-asemassa. Mainittujen yhdisteiden väitetään osoittavan verenpainetta alentavaa vaikutusta keskusmekanismin kautta. EP-patenttijulkaisussa nro 372 657 kuvataan samankaltaisia johdannaisia, jotka eroavat ainoastaan siinä, että niillä on heiman erilaiset substituutit bisyklisessä heteroaryyliradikaalissa. Näillä jälkimmäisillä johdannaisilla sanotaan olevan anksiolyyttisiä vaikutuksia eläinmalleissa

ilman vaikutusta verenpaineeseen. Erään EP-patenttijulkaisussa nro 138 280 kuvatun yhdisteen, 4-fluori-N-[2-(4-(2-hydroksimetyyli-1,4-bentsodioksan-5-yyli)piperatsin-1-yyli)etyyli]bentsamidin, joka tunnetaan flesinoksaanina, on viime aikoina raportoitu olevan erittäin tehokas 5-HT<sub>1A</sub>-agonisti, jolla on masennustiloja lievittäviä ja rauhoittavia vaikutuksia (Schipper et al., *Human Psychopharm.* 6 (1991) S53).

EP-patentissa nro 364 327 kuvataan 4-[2-(4-(naftyyli- tai isokinolyyli)piperatsin-1-yyli)etyyli]-2-kinolonijohdannaisia, joilla on 5-HT<sub>1A</sub>- ja 5-HT<sub>2</sub>-reseptoriaktiivisuutta. Yhdisteiden sanotaan olevan agonisteja, osittaisia agonisteja tai antagonistteja *in vivo*. EP-patenttijulkaisussa nro 343 050 kuvataan 6-fenyyl-3-[(4-naftyyli- tai isokinolyyli)piperatsin-1-yyli)alkyyli(2-4)]-1H,3H-pyrimidiini-2,4-dioniyhdisteitä, joilla sanotaan olevan 5-HT<sub>1A</sub>- ja 5-HT<sub>2</sub>-reseptoriaktiivisuutta. 5-HT<sub>1A</sub>-reseptorin suhteen sanotaan näidenkin yhdisteiden olevan agonisteja, osittaisia agonisteja tai antagonistteja *in vivo*.

Kansainvälisessä patenttijulkaisussa WO nro 92/03 426 kuvataan luokkaa piperatsiinijohdannaisia, joilla on naftyyli tai kinolyyli 4-asemassa ja N-aryyllilla substituoitu karbamoyyialkyyli- tai N-aryyllilla substituoitu ureidoalkyyli-ryhmä 1-asemassa. Mainittujen yhdisteiden väitetään omaavan affiniteettia useita reseptoreita, kuten 5-HT<sub>2</sub>-, 5-HT<sub>1A</sub>-, alfa- ja dopamiinireseptoreita kohtaan.

GB-patenttijulkaisussa 1 456 253 kuvataan 4-aryylipiperatsinyyliyhdisteitä, joissa on heteroaryyli-substituoitu fenyylialkyleeniryhmä tai heteroaryyllisubstituoitu fenyylialkoksiryhmä 1-asemassa. Yhdisteillä ilmoitetaan olevan keskushermostosysteemiin kohdistuva depressiivinen vaikutus.

EP-patentti nro 466 585 kohdistuu 1-(bentsamidoalkyyli)-4-(naftyyli- tai kinolyyli)piperidiineihin tai tetrahydropyridiineihin, joilla on 5-HT<sub>1A</sub>-reseptoriaffini-

teettia ja tehokasta verenpainetta alentavaa vaikutusta eläimissä.

Lopuksi EP-hakemusjulkajisussa nro 4 907 721 kuvataan 1,4-disubstituoituja piperatsiinijohdannaisia, joiden väitetään osoittavan 5-HT<sub>1A</sub>-antagonistisia aktiivisuuksia. Mainituilla johdannaisilla on 5-bentso-dioksanyyli tai 7-isobentsofuranyyliradikaali 4-asemassa ja bisyklisellä hiilirengassysteemillä substituoitu alempi alkyyliketju 1-asemassa.

Keskeistä serotonergistä 5-HT<sub>1A</sub>-aktiivisuutta omaavat yhdisteet voidaan hyvin tunnettujen farmakologisten periaatteiden mukaan jakaa täysin agonisteihin, osittaisiin agonisteihin ja antagonisteihin.

Kliiniset tutkimukset, joita on tehty tunnetuilla osoittaisilla 5-HT<sub>1A</sub>-agonisteilla, kuten esimerkiksi buspironilla (8-[4-[4-(2-pyrimidyyli)-1-piperatsinyyli]-butyyli]-8-atsaspiro[4,5]dekaani-7,9-dioni), ipsapironilla (4,4-dimetyyli-1-[4-[4-(2-pyrimidyyli)-1-piperatsinyyli]-butyyli]-2,6-piperidiinidioni) ja gepironilla (2-[4-[4-(2-pyrimidyyli)-1-piperatsinyyli]butyyli]-1,2-bentsotiatsol-3(2H)oni-1,1-dioksidi), ovat osoittaneet, että 5-HT<sub>1A</sub>-aktiivisuutta osoittavat osittaiset agonistit ovat hyödyllisiä hoidettaessa levottomuushäiriötä, kuten yleistettynä levottomuushäiriötä, paniikkihäiriötä ja pakkomieltehäiriötä (D. A. Glitz ja R. Pohl, *Drugs* 41 (1991) 11). Prekliiniset tutkimukset osoittavat, että myös täydet agonistit ovat hyödyllisiä hoidettaessa edellä mainittuja levottomuuteen ja tuskaan liittyviä häiriötä (Schipper, *Human Psychopharm.* 6 (1991) S53).

On myös näyttöä, sekä kliinistä että prekliinistä, 5-HT<sub>1A</sub>-aktiivisuutta omaavien osittaisten agonistien edullisesta tehosta hoidettaessa masennusta samoin kuin mielijohdehäiriötä ja alkoholin väärinkäyttöä (van Hest, *Psychopharm.*, 107 (1992) 474; Schipper et al., *Human Psychopharm* 6 (1991) S53; Cervo et al., *Eur. J Pharm.* 53 (1988) 53; D. A. Glitz ja R. Pohl, *Drugs* 41 (1991) 11).

5-HT<sub>1A</sub>-agonistit ja osittaiset agonistit inhiboivat eristyksen aiheuttamaa aggressiota urospuolisissa hiirissä osoittaen, että nämä yhdisteet ovat hyödyllisiä hoidettaessa aggressiota (Sánchez *et al.*, *Psycho-pharmacology* 110 (1993) 53 - 59).

Viimeaikaiset tutkimukset osoittavat myös sen, että 5-HT<sub>1A</sub>-reseptorit ovat tärkeitä haloperidolin aiheuttaman katalepsian serotonergisessä sopeutumisessa (Hicks, *Life Science* 47 (1990) 1609) esittäen, että 5-HT<sub>1A</sub>-agonistit ovat hyödyllisiä hoidettaessa sivuvaikutuksia, joita tavantomaiset antipsykoottiset aineet, kuten esimerkiksi haloperidoli, aiheuttavat.

5-HT<sub>1A</sub>-agonistit ovat osoittaneet hermoja suojaavia ominaisuuksia pesäke- ja kokonaisaivoiskemian jyrksijämal-  
leissa ja ne saattavat tämän vuoksi olla hyödyllisiä hoidettaessa iskeemisiä tautitiloja (Prehn, *Eur. J. Pharm.* 203 (1991) 213).

On esitetty farmakologisia tutkimuksia, jotka osoittavat, että 5-HT<sub>1A</sub>-antagonistit ovat hyödyllisiä hoidettaessa vanhuusajan dementiaa (Bowen *et al.*, *Trends Neur. Sci.* 15 (1992) 84).

Sekä eläinmalleissa että kliinisisissä tutkimuksissa on osoitettu, että 5-HT<sub>1A</sub>-agonistit käyttävät antihypertensiivisiä vaikutuksia keskusmekanismin kautta (Saxena ja Villalón, *Trends Pharm. Sci.* 11 (1990) 95; Gillis *et al.*, *J. Pharm. Exp. Ther.* 248 (1989) 851). 5-HT<sub>1A</sub>-ligandit saattavat tästä syystä johtuen olla edullisia hoidettaessa kardiovaskulaarisia häiriöitä.

Vastaavasti aineiden, jotka toimivat 5-HT<sub>1A</sub>-reseptorilla, sekä agonistien että antagonistien uskotaan olevan tehokkaita tällaisten tilojen hoidossa ja tästä syystä johtuen ne ovat erittäin haluttuja.

Nyt on havaittu, että tietyt fuusioituneiden bentsojohdannaisien luokan yhdisteet sitoutuvat 5-HT<sub>1A</sub>-reseptoriin suurella affiniteetillä. Vielä lisäksi on havaittu, että yhdisteillä on laaja-alainen selektiivisyys

5-HT<sub>1A</sub>-reseptorin suhteen verrattuna dopamiini D<sub>2</sub>-reseptoriin ja alfa<sub>1</sub>-adrenoseptoriin sekä laaja tehoalue.

Nyt kuvattujen kaavan I mukaisten yhdisteiden on havaittu korvaavan tritiatoitu 8-hydroksi-2-dipro-  
5 pyyliaminotetraliini (8-OH-DPAT) 5-HT<sub>1A</sub>-reseptoreista *in vitro* ja suurin osa yhdisteistä osoittaa affiniteettejä, jotka ovat suurempia kuin 50 nM. Lisäksi on osoitettu, että kaavan I mukaisilla yhdisteillä on laaja-alainen selektiivisyys 5-HT<sub>1A</sub>-reseptorien suhteen verrattuna alfa<sub>1</sub>-  
10 adrenoseptoreihin ja D<sub>2</sub>-reseptoreihin. Jotkut kaavan I mukaisista yhdisteistä ovat erittäin selektiivisiä 5-HT<sub>1A</sub>-reseptorien suhteen, kun taas muilla kaavan I mukaisilla yhdisteillä on affiniteettiä joitakin muita edellä mainittuja sitoutumiskohtia kohtaan. Nyt kuvattujen  
15 yhdisteiden on osoitettu omaavan myös laajan tehoalueen.

Erityisen mielenkiintoinen yhdisteryhmä osoittaa affiniteettiä sekä 5-HT<sub>1A</sub>-reseptoreita että D<sub>2</sub>-reseptoreita kohtaan. Sen tosiasian valossa, että dopamiini D<sub>2</sub>-antagonistit ovat tehokkaita hoidettaessa skitso-  
20 freniahäiriöitä (katso esimerkiksi Lowe *et al.*, *Med. Res. Rev.* 8 (1988) 475) ja koska 5-HT<sub>1A</sub>-agonistit, kuten edellä on mainittu, voivat lievittää neuroleptien aiheuttamia sivuvaikutuksia, ovat tällaiset yhdisteet hyödyllisiä hoidettaessa skitsofreenisiä häiriöitä.

Niinpä kaavan I mukaiset yhdisteet ovat osoit-  
25 tautuneet hyödyllisiksi hoidettaessa tuskaisuutta, masennusta, psykoosia, mielijohdehäiriöitä, alkoholin väärinkäyttöä, iskeemisiä sairauksia, kardiovaskulaarisia häiriöitä, tavanomaisten antipsykoottisten lääkkeiden aiheuttamia sivuvaikutuksia ja vanhuusajan dementiaa.  
30

Jotkut yleisen kaavan I mukaisista yhdisteistä voivat esiintyä optisina isomeereinä ja tällaiset optiset isomeerit kuuluvat myös nyt kuvatun yhdisteryhmän piiriin.

Tässä käytettynä termi alkyyli tarkoittaa suora-  
35 ketjuista tai haarautunutta C<sub>1-20</sub>-alkyyliiryhmää ja samoin alkenyyli ja alkynyyli tarkoittavat suoraketjuista tai



haarautunutta  $C_{2-20}$ -alkyyliiryhmää, jossa on yksi tai useampi kaksois- tai kolmoissidos. Termillä sykloalkyyli tarkoitetaan karbosyklistä rengasta, jossa on 3 - 8 hiiliatomia, tai bisyklistä tai trisyklistä karbosykliä, kuten adamantyyliä.

Kaavoissa, jotka liittyvät X:n määritykseen, katkoviivat tarkoittavat valinnaisia sidoksia, eli siinä tapauksessa, jossa katkoviiva tarkoittaa sidosta, on kyseessä oleva sidos kaksoissidos. Kaksoissidoksia ei tietenkään voi olla läsnä peräkkäisissä asemissa ja sidosten järjestys ei ole ristiriidassa tavanomaisten sääntöjen kanssa, kuten alan ammattilainen ymmärtää.

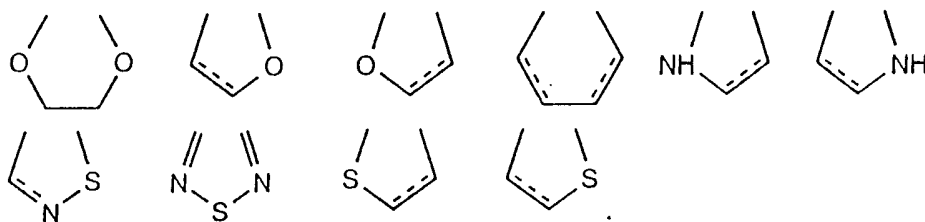
Ilmaus alk(en/yn)yyli tarkoittaa, että ryhmä voi olla alkyyli-, alkenyyli- tai alkynyyli-ryhmä.

Termi alempi alkyyli tarkoittaa sellaisia haarautuneita tai haarautumattomia ryhmiä, joissa on 1 - 6 hiiliatomia. Esimerkkejä tällaisista ryhmistä ovat metyyli, etyyli, 1-propyyli, 2-propyyli, 1-butyli, 2-butyli, 2-metyyli-2-propyyli, 2-metyyli-1-propyyli, metoksi, etoksi, 1-propoksi, metyyllitio, etyyllitio, 1-propyyllitio, 2-propyyllitio, metyyllisulfonyyli, etyyllisulfonyyli tai vastaavat.

Kaavassa I on A edullisesti 2 - 6 jäseninen alkyleeniryhmä.

B on edullisesti  $SO$ ,  $SO_2$  tai kaavan II mukainen ryhmä, kuten edellä on määriteltä, jossa W on O ja Z on  $-(CH_2)_n-$ , jossa n on 2,  $-CH=CH-$  tai 1,2-fenyleeni, joka on valinnaisesti substituoitu halogeenilla tai trifluorimetyylillä.

X on edullisesti valittu ryhmästä, jossa on kaksi valenssisia 3 - 4 jäsenisiä ryhmiä, jotka koostuvat seuraavista molekyyleistä



$R^1$  on edullisesti alempi alkyyli, fenyyli, sykloalkyyli tai fenyyli-alempi-alkyyli, edullisimmin alempi alkyyli, fenyyli, fenyyli, joka on substituoitu yhdellä edellä määritellyistä substitueista,  $C_{5-6}$ -  
5 sykloalkyyli, adamantyyli, fenyyli-alempi-alkyyli, joka on valinnaisesti substituoitu yhdellä edellä määritellyistä substitueista.

$R^4$ ,  $R^5$  ja  $R^6$  ovat edullisesti toisistaan riippumatta vety tai halogeeni.

10  $R^7$  ja  $R^8$  ovat edullisesti toisistaan riippumatta vety, alempi alkyyli, aryyli,  $-COOR^9$ , jossa  $R^9$  on vety tai alempi alkyyli, tai  $-CONH_2$ .  $R^7$  ja  $R^8$  ovat edullisimmin vety, alempi alkyyli, fenyyli, joka on valinnaisesti substituoitu yhdellä edellä määritellyistä substitueista,  $-COOR^9$ ,  
15 jossa  $R^9$  on vety tai alempi alkyyli, tai  $-CONH_2$ .

Happoadditiosuolat ovat kaavan I mukaisten yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja myrkyttömien happojen kanssa. Esimerkkejä tällaisista orgaanisista suoloista ovat suolat maleiinihapon, fumaarihapon, bentsoehapon,  
20 pona, askorbiinihapon, embonihapon, meripihkahapon, oksaalihapon, bis-metyleenisalisyylihapon, metaanisulfonihapon, etaanidisulfonihapon, etikkahapon, propionihapon, viinihapon, salisylihapon, sitruunahapon, glukonihapon, p-aminobentsoehapon, glutamiinihapon, bentseenisulfonihapon  
25 ja teofylliinietikkahapon sekä 8-haloteofylliinien, esimerkiksi 8-bromiteofylliinin kanssa. Esimerkkejä tällaisista epäorgaanisista suoloista ovat suolat suolahapon, bromivetyhapon, rikkihapon, sulfami-dihapon, fosforihapon ja typpihapon kanssa.

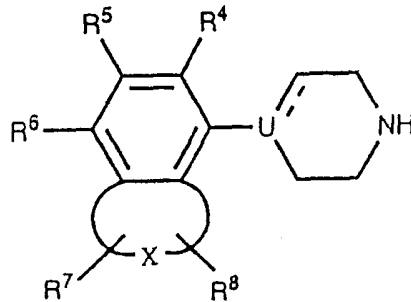
30 Farmaseuttiset koostumukset voidaan antaa millä tahansa sopivalla tavalla, esimerkiksi oraalisesti tablettien, kapselien, jauheiden, siirappien, tms. muodossa, tai parenteraalisesti injektoitavien liuosten muodossa. Tällaisten koostumusten valmistamiseksi voidaan käyttää  
35 sinänsä tunnettuja menetelmiä ja mitä tahansa, tavallisesti

käytettyjä farmaseuttisesti hyväksyttäviä kantajia, laimentimia, täyteaineita tai muita lisäaineita.

Kaavan I mukaisia yhdisteitä annetaan sopivasti yksikköannosmuodossa, joka sisältää mainittuja yhdisteitä  
5 noin 0,01 - 50 mg. Päivittäinen kokonaisannos on tavallisesti noin 0,05 - 500 mg ja edullisimmin noin 0,1 - 20 mg käsillä olevan keksinnön mukaista aktiivista yhdistettä.

Kaavan I mukaisia yhdisteitä ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä happoadditiosuoloja valmistetaan  
10 siten, että

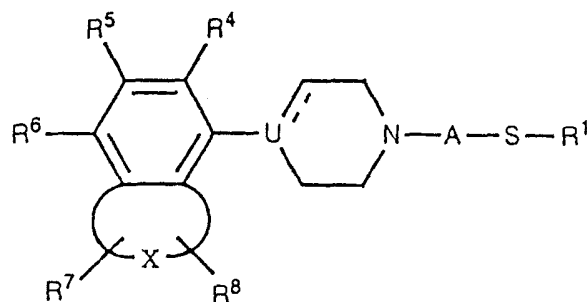
a) yhdiste, jonka kaava on



20 jossa  $R^4 - R^8$ , U, X ja katkoviiva tarkoittavat samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan kaavan  $R^1-B-A-V$  mukaisen reagenssin kanssa, jossa  $R^1$ , A ja B tarkoittavat samaa kuin edellä, ja V on sopiva poistuva ryhmä, kuten halogeeni, me-

25 sylaatti tai tosylaatti, tai

b) sulfidin rikkiatomi yhdisteessä, jonka kaava on

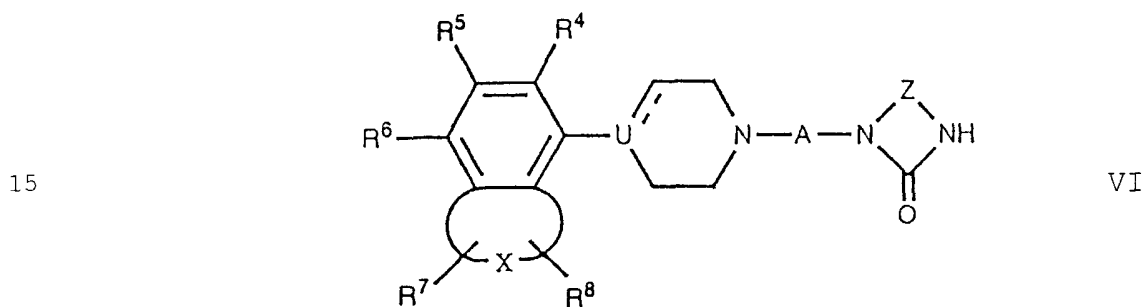


35

jossa  $R^1$ ,  $R^4 - R^8$ , A, U, X ja katkoviiva tarkoittavat samaa kuin edellä, hapetetaan vastaavaksi sulfoksidiksi tai sulfoniksi, tai

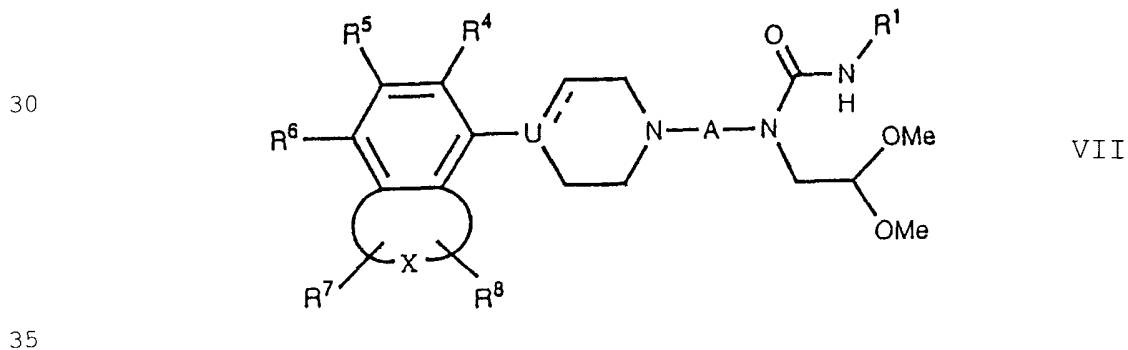
c) edellä määritelty kaavan III mukainen amiini saatetaan 1,4-additioreaktioon  $\alpha, \beta$ -tyydyttymättömän yhdisteen kanssa, jonka kaava on  $R^{12}R^{13}C=CR^{14}-B-R^1$ , jossa  $R^1$  ja B tarkoittavat samaa kuin edellä, ja  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  ja  $R^{14}$  ovat sellaisia ryhmiä, että  $R^{12}R^{13}C=CR^{14}$  on 2 - 6 jäseninen haarautunut tai suoraketjuinen alkenyleeniryhmä, tai

d) NH-ryhmälle yhdisteessä, jonka kaava on



jossa  $R^4 - R^8$ , A, U, X, Z ja katkoviiva tarkoittavat samaa kuin edellä suoritetaan pelkistävä alkylointi kaavan  $R^{1'}-CHO$  mukaisella aldehydillä, kaavan  $R^{1'}-COOH$  mukaisella karboksyylihapolla tai kaavan  $R^{1''}-CO-R^{1'''}$  mukaisella ketonilla, jolloin  $R^{1'}$ ,  $R^{1''}$  ja  $R^{1'''}$  ovat sellaisia ryhmiä, että  $R^{1'}-CH_2$  ja vastaavasti  $R^{1''}-CH_2-R^{1'''}$  ovat ryhmiä, jotka on määritelty edellä  $R^1$ :n kohdalla, tai

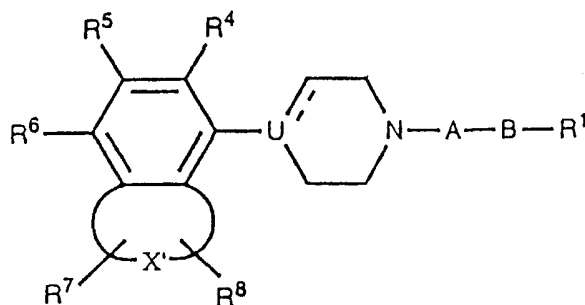
e) yhdiste, jonka kaava on



joissa  $R^1$ ,  $R^4 - R^8$ , A, U, X ja katkoviiva tarkoittavat samaa kuin edellä, syklosoidaan, tai

f) NH-ryhmä yhdistessä, jonka kaava on

5



10

VIII

jossa A, B,  $R^1$ ,  $R^4 - R^8$ , katkoviiva ja U tarkoittavat samaa kuin edellä ja X' tarkoittaa samaa kuin X, sillä edellytyksellä, että X' tarkoittaa heteroaromaattista rengassysteemiä, joka sisältää NH-funktionaalisuuden, aryloidaan kaavan Ar-hal mukaisen arylointiaineen kanssa, jossa Ar on fenyyli, joka voi olla substituoitu yhdellä tai useammalla substituentilla, joka on valittu ryhmästä halogeeni ja trifluorimetyyli, ja hal on halogeeni, tai

20

g) kaavan I mukainen yhdiste, jossa  $R^7$  tai  $R^8$  tarkoittaa ryhmää  $-COOR^9$ , muutetaan vastaavaksi yhdisteeksi, jossa  $R^7$  tai  $R^8$  on ryhmä  $-CONR^{10}R^{11}$ , jolloin  $R^9$ ,  $R^{10}$  ja  $R^{11}$  tarkoittavat samaa kuin edellä, tai

25

h) kaavan I mukaista yhdistettä, jossa X:llä määritelty rengassysteemi sisältää yhden tai useamman kaksoissidoksen, käsitellään yhden tai useamman kaksoissidoksen pelkistämiseksi, jolloin saadaan vastaava osittain tai täysin pelkistetty rengassysteemi, tai

30

i) yksi tai useampi substituentista  $R^4 - R^8$  kaavan I mukaisessa yhdisteessä, jossa yksi tai useampi näistä substituentista on kloori, bromi tai jodi, poistetaan pelkistäen, tai

j) kaksoissidos kaavan I mukaisen yhdisteen tetrahydropyridiinirenkaassa, jossa U on C ja katkoviiva on sidos, pelkistetään vastaavan piperidiinijohdannaisen saamiseksi;

5 minkä jälkeen kaavan I mukainen yhdiste eristetään vapaana emäksenä tai farmaseuttisesti hyväksyttävänä happoadditiosuolana.

Kaavan III mukaisen yhdisteen reaktio menetelmän a) mukaisesti suoritetaan sopivasti inertissä orgaanisessa liuottimessa, kuten sopivasti kiehuva alkoholissa tai ketonissa, edullisesti emäksen (kaliumkarbonaatin tai tri-  
10 etyyliamiinin) läsnäollessa refluksilämpötilassa.

Kaavan R<sup>1</sup>-B-A-V mukaiset reagenssit, joissa B on SO tai SO<sub>2</sub>, saadaan hapettamalla vastaavat sulfidit sinänsä  
15 tunnetuilla menetelmillä. Lähtöainesulfidit valmistetaan tavanomaisilla kirjallisuuden mukaisilla menetelmillä.

Sellaiset reagenssit, joissa B on kaavan II mukainen ryhmä, jossa Z on -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- ja W on O, valmistetaan menetelmällä, joka on esitetty DE-hakemusjulkaisussa  
20 2 035 370. Sellaisten reagenssien valmistusta, joissa Z on -CH=CH- tai 1,2-fenyleeni, kuvataan esimerkeissä 5 ja 12 - 13.

Kaavan III mukaiset fenyyli-piperatsiinijohdannaiset valmistetaan sopivasti vastaavista fenyyliamiineista menetelmällä, jonka ovat kuvanneet Martin et al. julkaisussa *J. Med. Chem.* 32 (1989) 1052, tai menetelmällä, jonka Kruse et al. ovat kuvanneet julkaisussa *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* 107 (1988) 303.

Lähtöaineina käytettyjä fenyyliamiineja saadaan joko kaupallisesti tai niitä on kuvattu kirjallisuudessa seuraavasti:

Dauksas et al. ovat kuvanneet 5-amino-1,4-bentsodioksaanin synteesiä julkaisussa *Zh. Org. Khim.* 3 (1967) 1121.

35 7-amino-2,3-dihydrobentsofuraanin synteesi on kuvattu US-patenttihakemuksessa nro 4 302 592.

Scriven *et al.* ovat kuvanneet etyyli-7-amino-2-indolylikarboksyylaatin synteesiä julkaisussa *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* (1979) 53.

Van Wijngaarden *et al.* ovat kuvanneet 7-aminobentsofuranin synteesiä julkaisussa *J. Med. Chem.* 31 (1988) 1934.

7-amino-2,3-dihydro-2,2-dimetyyllibentsofuraanin synteesi on kuvattu DE-patenttijulkaisussa nro 3 526 510.

Boswell *et al.* ovat kuvanneet 7-amino-bentso-  
[b]tiofeenin synteesiä julkaisussa *J. Heterocycl. Chem.* 5 (1968) 69.

7-aminoindolin synteesi on kuvattu US-patentti-hakemuksessa nro 4 506 078.

Ricci *et al.* ovat kuvanneet 7-amino-1,2-bentsoisotiatsolin synteesiä julkaisussa *Ann. Chim. (Rome)* 53 (1963) 1860.

Melhado *et al.* ovat kuvanneet 4-aminoindolin synteesiä julkaisussa *J. Org. Chem.* 48 (1983) 5130.

4-aminobentsofuraani ja etyyli-4-amino-2-bentsofuranyylikarboksyylaatti saadaan pelkistämällä vastaavat nitroyhdisteet tavanomaisesti (Andrisano *et al.*, *Gazz. Chim. Ital.* 86 (1956) 1257).

7-amino-2-fenyllibentsofuraani saadaan 2-fenyli-7-bentsofuranyylikarboksyylihaposta (EP-A 2 147 044) Curtiusin uudelleenjärjestelyn kautta.

Useiden rengassysteemien substituoidut johdannaiset saadaan vastaavilla menetelmillä kuin edellä on kuvattu.

Kaavan III mukaiset piperidiini- ja 1,2,5,6-tetrahydropyridiinijohdannaiset valmistetaan tunnetuilla menetelmillä, kuten esimerkiksi US-patentissa nro 2 891 066 tai julkaisussa McElvain *et al.*, *J. Amer. Chem. Soc.* 72 (1950) 3134 on kuvattu tai ne valmistetaan kuten esimerkeissä 10 ja 11 on kuvattu.

Rikin hapetus menetelmän b) mukaisesti suoritetaan käyttämällä hyvin tunnettua hapetusainetta, esimerkiksi m-

klooriperbentsoehappoa, vetyperoksidia tai kaliumperoksimonosulfaattia. Sulfoksidit valmistetaan edullisesti käyttäen m-klooriperbentsoehappoa tavanomaisilla menetelmillä. Sulfonit valmistetaan edullisesti käyttäen vetyperoksidia jääetikassa tavanomaisilla menetelmillä.

Kaavan V mukaiset sulfidit valmistetaan esim. menetelmällä a) käyttäen kaavan  $R^1-S-A-V$  mukaisia reagensseja. Kaikki mainitut sulfidireagenssit valmistetaan tavanomaisilla tavoilla.

10 Amiinien lisäys  $\alpha, \beta$ -tyydyttymättömiin yhdisteisiin menetelmän c) mukaisesti suoritetaan sopivasti inertissä liuottimessa, kuten metyleenikloridissa huoneenlämmössä. Kaavan  $R^{12}R^{13}C=CR^{14}-B-R^1$  mukaiset tyydyttymättömät yhdisteet valmistetaan tavanomaisilla menetelmillä.

15 Menetelmän d) mukainen pelkistävä alkylointi suoritetaan jääetikassa käyttäen natriumboorihydridiä pelkistävän aineena. Kaavan VI mukaiset lähtöaineet valmistetaan yhdenmukaisilla menetelmillä menetelmän a) kanssa.

Menetelmän e) mukainen syklointi suoritetaan etanolissa suolahapon läsnäollessa. Yleisen kaavan VII mukaiset lähtöaineet valmistetaan alkyloimalla kaavan III mukaiset amiinit klooriasetonitriilillä ja tämän jälkeen syanoryhmän alaanipelkistyksellä vastaavaksi primaariseksi amiiniksi. Sen jälkeen, kun on suoritettu monoalkylointi 2-bromiasetaldehydidimetyyliasetaalien kanssa ja lisätty isosyanaatteja, saadaan yhdistettä VII.

Arylointi menetelmän f) mukaisesti suoritetaan parhaiten käyttämällä hyvin tunnettua Ullmannin reaktiota. Arylointireagensseja, Ar-hal, on kaupallisesti saatavilla ja estereiden transformaatiota menetelmän g) mukaisesti on kuvattu paljon kirjallisuudessa.

35 Kaksoissidosten pelkistys menetelmän h) mukaisesti suoritetaan sopivasti katalyyttisellä hydrauksella alkoholissa platinakatalyytin kanssa tai käsittelemällä natriumsyanoboorihydridillä trifluoretikkahapossa (katso esimerkki 9) tai hydraamalla diboraanin tai diboraanin



prekursorin, kuten trimetyyliamiinin tai dimetyylisulfidi-  
kompleksin kanssa tetrahydrofuraanissa tai dioksaanissa  
lämpötilassa 0 °C - refluksilämpötila, jonka jälkeen  
suoritetaan välituotteen boraanijohdannaisen happokata-  
5 lysoitu hydrolyysi.

Halogeenisubstituenttien poisto menetelmän i)  
mukaisesti ja kaksoissidoksen pelkistys menetelmän j)  
mukaisesti suoritetaan sopivasti katalyyttisellä  
hydrauksella alkoholissa palladiumkatalyytin läsnäollessa  
10 tai käsittelemällä ammoniumformaattilla alkoholissa koho-  
tetuissa lämpötiloissa palladiumkatalyytin läsnäollessa.

Ja näiden toimenpiteiden jälkeen kaavan I mukainen  
yhdiste eristetään vapaana emäksenä tai sen farmaseuttises-  
ti hyväksyttävänä happoadditiosuolana.

15 **Esimerkit**

**Esimerkki 1**

**1-(1,4-bentsodioksan-5-yyli)-4-(3-sykloheksyyli-  
fonyyli-1-propyyli)piperatsiini, oksalaatti, 1a**

Suspensioon, jossa on kaliumtert-butoksidia (100 g)  
20 tolueenissa (600 ml), lisättiin tipoittain syklohek-  
syylioliä (100 g). Sen jälkeen, kun tätä seosta oli  
sekoitettu 0,5 tuntia huoneenlämmössä, siihen lisättiin  
tipoittain 3-bromi-1-propanolia (100 g). Seosta  
sekoitettiin 60 °C:ssa 3 tuntia. Seos kaadettiin 2 M  
25 natriumhydroksidiliuokseen (1 l). Faasit erotettiin ja  
orgaaninen faasi pestiin 2 M natriumhydroksidilla (500 ml).  
Liuottimen tyhjössä suoritettun poiston jälkeen jäljelle jäi  
väritöntä 3-sykloheksyyli-1-propanoliöljyä (120 g), joka  
oli riittävän puhdasta käytettäväksi seuraavassa vaiheessa.

30 Liuokseen, jossa oli 3-sykloheksyyli-1-propa-  
nolia (60 g) jäätikassa (250 ml), lisättiin vetyperoksidia  
(35 % vedessä, 210 ml) 10 °C:ssa, jonka jälkeen seosta  
refluksoitiin 2 tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen seos  
kaadettiin jäälle, jonka jälkeen sitä uutettiin etyyli-  
35 asetaatilla (1 l). Orgaaninen faasi pestiin useita kertoja  
1 M natriumhydroksidilla. Liuottimen poiston jälkeen

saatiin öljyä, jota käsiteltiin refluksilämpötilassa 1 M natriumhydroksidilla (600 ml) 1 tunti. Etyyliasetaatilla uuttamisen, orgaanisen faasin magnesiumsulfaatilla kuivaamisen ja tyhjössä suoritettun liuottimen poistamisen  
5 jälkeen saatiin väritöntä 3-sykloheksyyli-sulfonyyli-1-propanoliöljyä (37 g), jota käytettiin ilman lisäpuhdistusta seuraavassa vaiheessa.

Liuosta, jossa oli 3-sykloheksyyli-sulfonyyli-1-propanolia (37 g) ja trietyyliamiinia (30 ml) mety-  
10 leenikloridissa (400 ml), käsiteltiin tipoittain -5 °C:ssa metaanisulfonyylikloridilla (15 ml). Sen jälkeen, kun seosta oli sekoitettu 2 tuntia huoneenlämmössä, se pestiin vedellä ja kuivattiin magnesiumsulfaatilla. Tyhjössä suoritettun liuottimen poiston jälkeen saatiin viskoosia 3-  
15 sykloheksyyli-sulfonyyli-1-propyyli-metaanisulfonaattiöljyä (49 g).

Seosta, jossa oli 3-sykloheksyyli-sulfonyyli-1-propyyli-metaanisulfonaattia (8,5 g), 1-(1,4-bentsodioksan-5-yyli)piperatsiinia (5,4 g) ja kaliumkarbonaattia metyyli-  
20 isobutyryliketonissa (200 ml), refluksoitettiin 20 h. Suodattamisen ja liuottimen tyhjössä suoritettun poistamisen jälkeen saatiin öljyä, joka puhdistettiin pylväskromatografisesti (silikageeli, eluentti: eetteri/metanoli/trietyyliamiini, 96:2:2). Otsikon mukainen yhdiste kiteytyi oksalaattisuolana  
25 asetonista oksaalihappolisäyksellä. Saanto 8,1 g, s.p. 162 - 164 °C. <sup>1</sup>H NMR (δ, DMSO): 1,05 - 1,45 (m, 6H), 1,60 - 1,90 (m, 2H), 1,95 - 2,10 (m, 4H), 2,90 - 3,20 (m, 13H), 4,15 - 4,30 (m, 4H), 6,45 - 6,60 (m, 2H), 6,75 (d, 1H).

Samanlaisella tavalla valmistettiin myös seuraavat  
30 yhdisteet:

1-(1,4-bentsodioksan-5-yyli)-4-(3-fenyylisulfonyyli-1-propyyli)piperatsiini, hydrokloridi, **1b**, sp. 184 -  
196 °C. <sup>1</sup>H NMR (δ, DMSO): 2,00 - 2,20 (m, 2H), 3,00 - 3,25 (m, 6H), 3,30 - 3,60 (m, 6H), 4,15 - 4,30 (m, 4H), 6,45 -  
35 6,60 (m, 2H), 6,75 (t, 1H), 7,60 - 7,80 (m, 3H), 7,95 (d, 2H), 8,00 (b, 2H).

1-(3-sykloheksyyli-sulfonyyli-1-propyyli)-4-(2,3-dihydrobentsofuran-7-yyli)piperatsiini, maleaatti, **1c**, sp. 166 - 168 °C. <sup>1</sup>H NMR (δ, DMSO): 1,05 - 1,50 (m, 5H), 1,60 - 1,70 (m, 1H), 1,75 - 1,90 (m, 2H), 1,95 - 2,20 (m, 4H),  
 5 3,00 - 3,40 (m, 17H), 4,50 (t, 2H), 6,05 (s, 2H), 6,65 - 6,80 (m, 2H), 6,90 (d, 1H).

1-(2,3-dihydrobentsofuran-7-yyli)-4-(3-metyylisulfonyyli-1-propyyli)piperatsiini, maleaatti, **1d**, sp. 150 - 151 °C. <sup>1</sup>H NMR (δ, DMSO): 2,00 - 2,20 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 3,00 - 3,50 (m, 16H), 4,55 (t, 3H), 6,10 (s, 2H),  
 10 6,65 - 6,85 (m, 2H), 6,90 (d, 1H).

1-(1,4-bentsodioksan-5-yyli)-4-(3-isopropyyli-sulfonyyli-1-propyyli)piperatsiini, fumaraatti, **1e**, sp. 166 - 167 °C. <sup>1</sup>H NMR (δ, DMSO): 1,25 (d, 6H), 1,80 - 2,00 (m, 2H),  
 15 2,50 - 2,65 (m, 6H), 2,90 - 3,05 (m, 4H), 3,05 - 3,15 (m, 2H), 3,30 (h, 1H), 4,15 - 4,30 (m, 4H), 6,50 (t, 2H), 6,60 (s, 2H), 6,70 (t, 1H).

1-[3-(1-adamantyyli)sulfonyyli-1-propyyli]-4-(1,4-bentsodioksan-5-yyli)piperatsiini, **1f**, sp. 143 - 144 °C. <sup>1</sup>H  
 20 NMR (δ, CDCl<sub>3</sub>): 1,65 - 1,85 (m, 6H), 2,00 - 2,25 (m, 11H), 2,55 (t, 2H), 2,60 - 2,70 (m, 4H), 2,90 - 3,00 (m, 2H), 3,00 - 3,15 (m, 4H), 4,20 - 4,25 (m, 2H), 4,25 - 4,35 (m, 2H), 6,50 - 6,60 (m, 2H), 6,80 (t, 1H).

#### Esimerkki 2

25 **1-[3-[4-(1,4-bentsodioksan-5-yyli)-1-piperatsiinyyli]-1-propyyli]-3-fenyli-2-imidatsolidinoni, hydrokloridi, 2a**

Seosta, jossa oli 1-(1,4-bentsodioksan-5-yyli)-piperatsiinia (1,5 g), 1-(3-kloori-1-propyyli)-3-fenyli-2-imidatsolidinonia (1,4 g), kaliumkarbonaattia (3 g) ja kaliumjodidia (0,1 g) metyyli-isobutyryliketonissa, ref-  
 30 luksoitiin 20 tuntia. Suodattamisen ja tyhjössä suoritettun liuottimen poiston jälkeen saatiin viskoosia öljyä, joka erotettiin pylväskromatografisesti (silikageeli, eluentti:  
 35 etyyliasetaatti/metanoli/trietyyliamiini 15:4:1). Otsikon mukainen yhdiste eristettiin öljynä, joka kiteytyi hydro-

kloridisuolana asetonista lisäämällä suolahappoa. Saanto 1,9 g, sp. 229 - 232 °C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\delta$ , DMSO): 1,95 - 2,15 (m, 2H), 3,00 - 3,25 (m, 6H), 3,30 (t, 2H), 3,40 - 3,65 (m, 4H), 3,70 - 4,00 (m, 4H), 4,15 - 4,30 (m, 4H), 6,45 - 6,70 (m, 2H), 6,75 (t, 1H), 7,00 (t, 1H), 7,30 (t, 2H), 7,60 (d, 2H), 11,30 (b, 1H).

Samanlaisella tavalla valmistettiin myös seuraavat yhdisteet:

1-[2-[4-(1,4-bentsodioksan-5-yyli)-1-piperatsinyyli]etyyli]-3-syklopentyyli-2-imidatsolidinoni, hydrokloridi, **2b**, sp. 266 - 268 °C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 1,45 - 1,95 (m, 8H), 3,00 - 3,30 (m, 4H), 3,35 - 3,60 (m, 8H), 3,60 - 3,85 (m, 4H), 4,15 - 4,35 (m, 5H), 6,50 (d, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,80 (t, 1H), 12,30 (b, 1H).

1-[2-[4-(1,4-bentsodioksan-5-yyli)-1-piperatsinyyli]etyyli]-3-fenyli-2-imidatsolidinoni, hydrokloridi, **2c**, sp. 288 - 290 °C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\delta$ , DMSO): 3,00 - 3,75 (m, 10H), 3,85 (t, 2H), 4,10 - 4,35 (m, 4H), 4,50 - 4,75 (m, 4H), 6,45 - 6,70 (m, 2H), 6,75 (t, 1H), 7,00 (t, 1H), 7,35 (t, 2H), 7,60 (d, 2H), 10,95 (b, 1H).

1-[2-[4-(1,4-bentsodioksan-5-yyli)-1-piperatsinyyli]etyyli]-3-sykloheksyyli-2-imidatsolidinoni, fumaraatti, **2d**, sp. 103 - 114 °C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\delta$ , DMSO): 0,95 - 1,15 (m, 1H), 1,15 - 1,45 (m, 4H), 1,45 - 1,65 (m, 3H), 1,65 - 1,80 (m, 2H), 2,60 (t, 2H), 2,65 - 2,80 (m, 4H), 2,90 - 3,05 (m, 4H), 3,15 - 3,35 (m, 6H), 3,40 - 3,55 (m, 1H), 4,15 - 4,30 (m, 4H), 6,4 - 6,55 (m, 2H), 6,60 (s, 2H), 6,70 (t, 1H), 7,90 (b, 1H).

1-[4-[4-(1,4-bentsodioksan-5-yyli)-1-piperatsinyyli]-1-butyli]-3-sykloheksyyli-2-imidatsolidinoni, hydrokloridi, **2e**, sp. 212 - 222 °C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\delta$ , DMSO): 0,95 - 1,15 (m, 1H), 1,15 - 1,40 (m, 4H), 1,40 - 1,65 (m, 5H), 1,65 - 1,85 (m, 4H), 3,00 - 3,25 (m, 8H), 3,25 (t, 4H), 3,40 - 3,60 (m, 5H), 4,15 - 4,30 (m, 4H), 6,45 - 6,60 (m, 2H), 6,75 (t, 1H), 8,00 (b, 1H), 11,40 (b, 1H).

1-syklopentyyli-3-[2-[4-(2,3-dihydrobentsofuran-7-  
yyli)-1-piperatsinyyli]etyyli]-2-imidatsolidinoni, hydro-  
kloridi, **2f**, sp. 200 - 202 °C. <sup>1</sup>H NMR (δ, DMSO): 1,40 -  
1,80 (m, 8H), 3,00 - 3,80 (m, 18H), 4,00 - 4,15 (m, 1H),  
5 4,50 (t, 2H), 6,65 - 6,85 (m, 2H), 6,90 (t, 1H), 11,05 (b,  
1H).

1-[3-[4-(2,3-dihydrobentsofuran-7-yyli)-1-piperat-  
sinyyli]-1-propyyli]-3-fenyli-2-imidatsolidinoni, hydro-  
kloridi, **2g**, sp. 225 - 228 °C. <sup>1</sup>H NMR (δ, DMSO): 1,95 -  
10 2,10 (m, 2H), 2,95 - 3,40 (m, 12H), 3,40 - 3,70 (m, 6H),  
3,80 (t, 2H), 4,50 (t, 2H), 6,65 - 6,80 (m, 2H), 6,90 (d,  
1H), 7,00 (t, 1H), 7,35 (t, 2H), 7,60 (d, 2H), 11,20 (b,  
1H).

4-[4-[2-(3-fenyli-imidatsolidin-2-on-1-yyli)etyy-  
15 li]-1-piperatsinyyli]-2,1,3-bentsotiadiatsoli, maleaatti,  
**2h**, sp. 182 - 183 °C. <sup>1</sup>H NMR (δ, DMSO): 3,20 - 3,95 (m,  
18H), 6,10 (s, 2H), 6,90 - 7,10 (m, 2H), 7,35 (t, 2H),  
7,55 - 7,70 (m, 4H).

1-[2-[4-(2,3-dihydrobentsofuran-7-yyli)-1-piperat-  
20 sinyyli]etyyli]-3-(4-fluorifenyli)-2-imidatsolidinoni, fu-  
maraatti, **2i**, sp. 188 - 190 °C. <sup>1</sup>H NMR (δ, DMSO): 2,55 -  
2,70 (m, 6H), 2,95 - 3,15 (m, 4H), 3,10 (t, 2H), 3,35 (t,  
2H), 3,55 (t, 2H), 3,80 (t, 2H), 4,50 (t, 2H), 5,10 (b,  
2H), 6,60 (s, 2H), 6,65 (d, 1H), 6,75 (t, 1H), 6,80 (d,  
25 1H), 7,15 (t, 2H), 7,50 - 7,60 (m, 2H).

Etyyli-7-[4-[2-(3-fenyli-2-imidatsolidin-2-on-1-  
yyli)etyyli]-1-piperatsinyyli]-2-indolylikarboksyalaatti,  
fumaraatti, **2j**, sp. 202 - 204 °C. <sup>1</sup>H NMR (δ, DMSO): 1,35  
(t, 3H), 2,70 (t, 2H), 2,75 - 2,90 (m, 4H), 2,95 - 3,15 (m,  
30 4H), 3,40 (t, 2H), 3,60 (t, 2H), 3,80 (t, 2H), 4,35 (q,  
2H), 6,60 (s, 2H), 6,80 (d, 1H), 6,95 - 7,05 (m, 2H), 7,15  
(d, 1H), 7,25 - 7,40 (m, 2H), 7,60 (d, 2H).

1-[2-[4-(1-naftyyli)-1-piperatsinyyli]etyyli]-3-  
fenyli-2-imidatsolidinoni, fumaraatti, **2k**, sp. 176 -  
35 180 °C. <sup>1</sup>H NMR (δ, DMSO): 2,70 (t, 2H), 2,65 - 2,90 (m,  
4H), 2,95 - 3,15 (m, 4H), 3,40 (t, 2H), 3,55 (t, 2H), 3,80

(t, 2H), 6,60 (s, 2H), 7,00 (t, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,30 (t, 2H), 7,40 (t, 1H), 7,45 - 7,65 (m, 5H), 7,85 - 7,95 (m, 1H), 8,05 - 8,20 (m, 1H).

1-[2-[4-(1,4-bentsodioksan-5-yyli)-1-piperatsinyy-  
5 li]etyyli]-3-etyyli-2-imidatsolidinoni, hydrokloridi, **21**,  
sp. 250 - 252 °C. <sup>1</sup>H NMR (δ, DMSO): 1,05 (t, 3H), 2,95 -  
3,70 (m, 18H), 4,15 - 4,30 (m, 4H), 6,50 (d, 1H), 6,55 (d,  
1H), 6,25 (t, 1H), 10,65 (b, 1H).

1-[2-[4-bentsofuran-7-yyli-1-piperatsinyyli]etyy-  
10 li]-3-fenyli-2-imidatsolidinoni, hemifumaraatti, **2m**, sp.  
175 - 176 °C. <sup>1</sup>H NMR (δ, DMSO): 2,60 (t, 2H), 2,65 - 2,75  
(m, 4H), 3,20 - 3,35 (m, 4H), 3,40 (t, 2H), 3,60 (t, 2H),  
3,80 (t, 2H), 6,75 (s, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,90 (s, 1H),  
7,00 (t, 1H), 7,05 - 7,25 (m, 2H), 7,30 (t, 2H), 7,60 (d,  
15 1H), 7,95 (s, 1H).

1-[2-[4-(2,3-dihydro-2,2-dimetyyllibentsofuran-7-  
yyli)-1-piperatsinyyli]etyyli]-3-fenyli-2-imidatsolidi-  
noni, dihydrokloridi, **2n**, sp. 220 - 230 °C. <sup>1</sup>H NMR (δ,  
DMSO): 1,40 (s, 6H), 3,00 (s, 2H), 3,10 - 3,45 (m, 6H),  
20 3,50 - 3,75 (m, 8H), 3,85 (t, 2H), 6,65 - 6,80 (m, 2H),  
6,85 (d, 1H), 7,00 (t, 1H), 7,35 (t, 2H), 7,60 (d, 2H),  
9,35 (b, 1H), 11,30 (b, 1H).

1-[2-[4-(1,4-bentsodioksan-5-yyli)-1-piperatsinyy-  
li]etyyli]-3-isopropyli-2-imidatsolidinoni, hydrokloridi,  
25 **2o**, sp. 228 - 230 °C. <sup>1</sup>H NMR (δ, DMSO): 1,05 (d, 6H),  
2,95 - 3,65 (m, 16H), 3,90 (h, 1H), 4,15 - 4,30 (m, 4H),  
6,50 (d, 1H), 6,60 (d, 1H), 6,26 (d, 1H), 10,95 (b, 1H).

1-syklopentyli-3-[2-[4-(2,3-dihydro-2,2-dimetyyli-  
bentsofuran-7-yyli)-1-piperatsinyyli]etyyli]-2-imidatsoli-  
30 dinoni, dihydrokloridi, **2p**, sp. 185 - 195 °C. <sup>1</sup>H NMR (δ,  
DMSO): 1,45 (s, 6H), 1,45 - 1,75 (m, 8H), 3,00 (s, 2H),  
3,10 - 3,40 (m, 10H), 3,50 (t, 2H), 3,55 - 3,70 (m, 4H),  
4,00 - 4,15 (m, 1H), 6,70 - 6,80 (m, 2H), 6,35 (d, 1H),  
7,35 (b, 1H), 11,30 (b, 1H).

1-adamantyyli-3-[2-[4-(1,4-bentsodioksan-5-yyli)-1-  
35 piperatsinyyli]etyyli]-2-imidatsolidinoni, hydrokloridi,

**2q**, sp. 246 - 248 °C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\delta$ , DMSO): 1,55 - 1,65 (m, 6H), 1,90 - 2,10 (m, 9H), 2,96 - 3,60 (m, 16H), 4,15 - 4,30 (m, 4H), 6,50 (d, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,75 (t, 1H), 10,85 (b, 1H).

5 1-[2-(4-bentsofuran-4-yyli-1-piperatsinyyli)etyyli]-3-fenyli-2-imidatsolidinoni, seskifumaraatti, **2r**, sp. 207 - 209 °C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\delta$ , DMSO): 2,65 (t, 2H), 2,70 - 2,80 (m, 4H), 3,10 - 3,20 (m, 4H), 3,40 (t, 2H), 3,55 (t, 2H), 3,80 (t, 2H), 6,60 (s, 3H), 6,65 - 6,70 (m, 1H), 6,95 -  
10 7,05 (m, 2H), 7,10 - 7,20 (m, 2H), 7,30 (t, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,90 (s, 1H).

1-[2-(4-bentsofuran-4-yyli-1-piperatsinyyli)etyyli]-3-syklopentyli-2-imidatsolidinoni, dihydrokloridi, **2s**, sp. 237 - 239 °C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\delta$ , DMSO): 1,40 - 1,80 (m, 8H),  
15 3,15 - 3,45 (m, 10H), 3,55 (t, 2H), 3,55 - 3,75 (m, 4H), 4,00 - 4,20 (m, 1H), 4,45 (b, 1H), 6,75 (dd, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,20 - 7,30 (m, 2H), 8,00 (s, 1H), 11,20 (b, 1H).

1-[2-(4-bentso[b]tiofen-7-yyli-1-piperatsinyyli)etyyli]-3-fenyli-2-imidatsolidinoni, **2t**, sp. 136 - 138 °C.  
20  $^1\text{H}$  NMR ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 2,70 (t, 2H), 2,70 - 2,85 (m, 4H), 3,15 - 3,35 (m, 4H), 3,50 (t, 2H), 3,55 (t, 2H), 3,80j (t, 2H), 6,90 (d, 1H), 7,00 (t, 1H), 7,20 - 7,45 (m, 5H), 7,45 - 7,65 (m, 3H).

1-syklopentyli-3-[2-[4-(7-indolyli)-1-piperatsinyyli]etyyli]-2-imidatsolidinoni, **2u**, sp. 188 - 189 °C.  
25  $^1\text{H}$  NMR ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 1,40 - 1,90 (m, 8H), 2,60 (t, 2H), 2,65 - 2,75 (m, 4H), 3,05 - 3,15 (m, 4H), 3,20 - 3,45 (m, 6H), 4,25 (p, 1H), 6,50 - 6,55 (m, 1H), 6,80 (d, 1H), 7,05 (t, 1H), 7,10 - 7,20 (m, 1H), 7,35 (d, 1H), 8,40 (b, 1H).

30 1-[2-[4-(7-indolyli)-1-piperatsinyyli]etyyli]-3-fenyli-2-imidatsolidinoni, **2v**, sp. 215 - 216 °C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\delta$ , DMSO): 2,70 (t, 2H), 2,75 - 2,85 (m, 4H), 3,00 - 3,15 (m, 4H), 3,40 (t, 2H), 3,55 (t, 2H), 3,80 (t, 2H), 6,35 - 6,40 (m, 1H), 6,60 (s, 2H), 6,65 (d, 1H), 6,90 (t, 1H),  
35 7,00 (t, 1H), 7,15 - 7,35 (m, 4H), 7,60 (d, 2H).

1-[2-[4-(1,2-bentsisotiatsol-7-yyli)-1-piperatsi-  
nyyli]etyyli]-3-fenyli-2-imidatsolidinoni, **2x**, sp. 237 -  
244 °C. <sup>1</sup>H NMR (δ, DMSO): 3,10 - 3,80 (m, 14H), 3,85 (t,  
2H), 7,00 (t, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,30 (t, 2H), 7,50 (t,  
5 1H), 7,60 (d, 2H), 7,90 (d, 1H), 9,15 (s, 1H), 11,25 (b,  
1H).

1-syklopentyyli-3-[2-[4-(4-indolyyli)-1-piperat-  
sinyyli]etyyli]-2-imidatsolidinoni, dihydrokloridi, **2y**, sp.  
214 - 220 °C. <sup>1</sup>H NMR (δ, DMSO): 1,50 - 1,80 (m, 8H), 3,20 -  
10 3,60 (m, 12H), 3,60 - 3,80 (m, 4H), 3,95 - 4,20 (m, 1H),  
6,60j (s, 1H), 6,70 (d, 1H), 7,00 (t, 1H), 7,20 (d, 1H),  
7,35 (s, 1H), 11,30 (b, 1H).

1-[2-[4-(4-indolyyli)-1-piperatsinyyli]etyyli]-3-  
fenyli-2-imidatsolidinoni, dihydrokloridi, **2z**, sp. 233 -  
15 238 °C. <sup>1</sup>H NMR (δ, DMSO): 3,25 - 3,50 (m, 8H), 3,60 (t,  
2H), 3,60 - 3,75 (m, 4H), 3,85 (t, 2H), 5,00 (b, 2H), 6,50  
(2, 1H), 6,60 (d, 1H), 6,95 - 7,00 (m, 2H), 7,15 (d, 1H),  
7,25 - 7,40 (m, 3H), 7,60 (d, 2H), 11,20 (b, 1H).

1-[2-(4-bentso[b]tiofen-7-yyli)-1-piperatsinyy-  
20 li]etyyli]-3-syklopentyyli-2-imidatsolidinoni, hydroklori-  
di, **2aa**, sp. 264 - 267 °C. <sup>1</sup>H NMR (δ, DMSO): 1,40 - 1,75  
(m, 8H), 3,20 - 3,45 (m, 10H), 3,50 (t, 2H), 3,60 - 3,75  
(m, 4H), 4,10 (p, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,50 (d,  
1H), 7,60 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 11,30 (b, 1H).

1-sykloheksyyli-3-[4-[4-(2,3-dihydro-2,2-dimetyy-  
libentsofuran-7-yyli)-1-piperatsinyyli]-1-butyli]-2-imid-  
atsolidinoni, dihydrokloridi, **2bb**, sp. 196 - 203 °C. <sup>1</sup>H NMR  
(δ, DMSO): 1,20 - 1,65 (m, 10H), 1,40 (s, 6H), 1,65 - 1,80  
(m, 4H), 3,00 (s, 2H), 3,00 - 3,20 (m, 8H), 3,20 - 3,25 (m,  
30 6H), 3,40 - 3,55 (m, 2H), 3,60 - 3,65 (m, 1H), 6,70 - 6,80  
(m, 2H), 6,85 (d, 1H), 7,60 (b, 1H), 11,30 (b, 1H).

Etyyli-[4-[4-[2-(3-syklopentyyli-2-imidatsolidinon-  
1-yyli)etyyli]-1-piperatsinyyli]-2-bentsofuranyyli]karkok-  
sylaatti, hydrokloridi, **2cc**, sp. 198 - 201 °C. <sup>1</sup>H NMR (δ,  
35 DMSO): 1,35 (t, 3H), 1,40 - 1,75 (m, 8H), 3,25 - 3,75 (m,



16H), 4,00 - 4,15 (m, 1H), 4,35 (q, 2H), 6,80 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,95 (s, 1H).

1-[4-[4-(2,3-dihydro-2,2-dimetyyli-bentsofuran-7-yyli)-1-piperatsinyyli]-1-butylyli]-3-(4-fluorifenyyli)-2-imidatsolidinoni, **2dd**, sp. 158 - 160 °C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 1,50 (s, 6H), 1,55 - 1,65 (m, 4H), 2,45 (t, 2H), 2,55 - 2,70 (m, 4H), 3,00 (s, 2H), 3,10 - 3,20 (m, 4H), 3,30 (t, 2H), 3,45 (t, 2H), 3,80 (t, 2H), 6,65 - 6,70 (m, 1H), 6,75 (d, 2H), 7,00 (t, 2H), 7,40 - 7,55 (m, 2H).

10 1-[2-[4-(1,4-bentsodioksan-5-yyli)-1-piperatsinyyli)etyyli]-3-*t*-butylyli-2-imidatsolidinoni, hydrokloridi, **2ee**, sp. 229 - 231 °C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\delta$ , DMSO): 1,30 (s, 9H), 3,00 - 3,60 (m, 16H), 4,20 - 4,30 (m, 4H), 6,45 - 6,60 (m, 2H), 6,75 (t, 1H).

15 1-[3-[4-(2,3-dihydro-2,2-dimetyyli-bentsofuran-7-yyli)-1-piperatsinyyli]-1-propyyli]-3-fenyyli-2-imidatsolidinoni, **2ff**, sp. 183 - 185 °C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\delta$ , DMSO): 1,40 (s, 6H), 1,75 (hep, 2H), 2,50 (t, 2H), 2,60 - 2,70 (m, 4H), 2,95 (s, 2H), 3,00 - 3,15 (m, 4H), 3,25 (t, 2H), 3,45 (t, 2H), 3,80 (t, 2H), 6,60 (s, 2H), 6,65 (d, 1H), 6,70 (t, 1H), 6,75 (d, 1H), 7,00 (t, 1H), 7,30 (t, 2H), 7,55 (d, 2H).

25 1-adamantyyli-3-[4-[4-(2,3-dihydro-2,2-dimetyyli-bentsofuran-7-yyli)-1-piperatsinyyli]-1-butylyli]-2-imidatsolidinoni, **2gg**, s.p. 125 - 127 °C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 1,50 (s, 6H), 1,50 - 1,55 (m, 3H), 1,65 - 1,70 (m, 6H), 2,00 - 2,10 (m, 9H), 2,40 (t, 2H), 2,55 - 2,65 (m, 4H), 3,00 (s, 2H), 3,10 - 3,20 (m, 8H), 3,30 (t, 2H), 6,70 (t, 1H), 6,75 (d, 2H).

30 1-[4-[4-(5-kloori-2-fenyylibentsofuran-7-yyli)-1-piperatsinyyli]-1-butylyli]-3-sykloheksyyli-2-imidatsolidinoni, dihydrokloridi, **2hh**, sp. 198 - 200 °C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\delta$ , DMSO): 1,00 - 1,85 (m, 14H), 3,10 (t, 2H), 3,15 - 3,70 (m, 14H), 4,00 - 4,10 (m, 1H), 4,65 (b, 2H), 6,85 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,50 (t, 2H), 7,95 (d, 2H).

1-[2-[4-(5-kloori-2-fenyylibentsofuran-7-yyli)-1-piperatsinyyli]etyyli]-3-syklopentyyli-2-imidatsolidinoni, fumaraatti, **2ii**, s.p. 155 - 157 °C. <sup>1</sup>H NMR (δ, DMSO): 1,40 - 1,70 (m, 8H), 2,55 (t, 2H), 2,65 - 2,75 (m, 4H),  
 5 3,20 - 3,45 (m, 10H), 4,00 - 4,15 (m, 1H), 6,60 (s, 2H), 6,70 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,50 (t, 2H), 7,90 (d, 2H).

1-[4-[4-(2,3-dihydro-2,2-dimetyyli-bentsofuran-7-yyli)-1-piperatsinyyli]-1-butyli]-3-(1-naftyyli)-2-imidatsolidinoni, fumaraatti, **2jj**, sp. 220 - 221 °C. <sup>1</sup>H NMR (δ, DMSO): 1,40 (s, 6H), 1,50 - 1,65 (m, 4H), 2,55 (t, 2H), 2,65 - 2,75 (m, 4H), 2,95 (s, 2H), 3,05 - 3,15 (m, 4H), 3,25 (t, 2H), 3,60 (t, 2H), 3,80 (t, 2H), 6,60 (s, 2H), 6,65 (d, 1H), 6,70 (t, 1H), 6,80 (d, 1H), 7,45 (d, 1H),  
 10 7,45 - 7,60 (m, 3H), 7,85 - 8,00 (m, 3H).

1-sykloheksyyli-3-[3-[4-(2,3-dihydro-2,2-dimetyyli-bentsofuran-7-yyli)-1-piperatsinyyli]-1-propyyli]-2-imidatsolidinoni, oksalaatti, **2bb**, sp. 191 - 192 °C. <sup>1</sup>H NMR (δ, DMSO): 1,00 - 1,90 (m, 10H), 1,40 (s, 6H), 2,90 - 3,00 (m, 4H), 3,10 (t, 2H), 3,15 - 3,30 (m, 10H), 3,40 - 3,50 (m, 1H), 4,10 (b, 2H), 6,65 (d, 1H), 6,70 (t, 1H), 6,80 (d, 1H).  
 20

1-[4-[4-(2,3-dihydro-2,2-dimetyyli-5-fluoribentsofuran-7-yyli)-1-piperatsinyyli]-1-butyli]-3-(4-fluorifenyyli)-2-imidatsolidinoni, oksalaatti, **211**, sp. 126 - 127 °C. <sup>1</sup>H NMR (δ, DMSO): 1,45 (s, 6H), 1,50 - 1,65 (m, 4H), 2,40 (t, 2H), 2,55 - 2,65 (m, 4H), 2,95 (s, 2H), 3,05 - 3,20 (m, 4H), 3,30 (t, 2H), 3,95 (t, 2H), 3,80 (t, 2H), 6,30 - 6,50 (m, 2H), 7,00 (t, 2H), 7,40 - 7,55 (m, 2H).  
 25 30

1-sykloheksyyli-3-[4-[4-(2,3-dihydro-2,2-dimetyyli-5-fluoribentsofuran-7-yyli)-1-piperatsinyyli]-1-butyli]-2-imidatsolidinoni, oksalaatti, **2mm**, sp. 125 - 135 °C. <sup>1</sup>H NMR (δ, DMSO): 1,00 - 1,80 (m, 14H), 1,40 (s, 6H), 2,95 (s, 2H), 3,00 - 3,50 (m, 17H), 6,50 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H).  
 35

1-syklopentyyli-3-[6-[4-(2,3-dihydro-2,2-dimetyyli-bentsofuran-7-yyli)-1-piperatsinyyli]-1-heksyyli]-2-imidatsolidinoni, oksalaatti, **2nn**, sp. 132 - 134 °C. <sup>1</sup>H NMR (δ, DMSO): 1,15 - 1,75 (m, 14H), 1,40 (s, 6H), 2,95 (s, 2H),  
 5 2,95 - 3,10 (m, 4H), 3,15 - 3,45 (m, 12H), 4,00 - 4,15 (m, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,75 (t, 1H), 6,85 (d, 1H).

1-[2-[4-(5-kloori-2,3-dihydro-3,3-dimetyyli)-7-bentsofuranyyli]-1-piperatsinyyli]etyyli]-3-syklopentyyli-2-imidatsolidinoni, oksalaatti, **2oo**, sp. 104 - 107 °C. <sup>1</sup>H  
 10 NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,25 (s, 6H), 1,40 - 1,75 (m, 8H), 3,00 (t, 2H), 3,05 - 3,15 (m, 4H), 3,20 - 3,35 (m, 8H), 3,40 (t, 2H), 4,00 - 4,15 (m, 1H), 4,25 (s, 2H), 6,70 (d, 1H), 6,90 (d, 1H).

1-[6-[4-(5-kloori-2,3-dihydro-3,3-dimetyyli)-7-bentsofuranyyli]-1-piperatsinyyli]-1-heksyyli]-3-syklopentyyli-2-imidatsolidinoni, oksalaatti, **2pp**, sp. 125 -  
 15 127 °C. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,25 (s, 6H), 1,20 - 1,75 (m, 16H), 2,95 (t, 2H), 3,00 (t, 2H), 3,10 - 3,40 (m, 12H), 4,00 - 4,15 (m, 1H), 4,25 (s, 2H), 6,70 (d, 1H), 6,90 (d, 1H).

20 1-[3-[4-(7-kloori-2,3-dihydro-2,2-dimetyyli)-4-bentsofuranyyli]-1-piperatsinyyli]-1-propyyli]-3-sykloheksyyli-2-imidatsolidinoni, oksalaatti, **2qq**, sp. 123 -  
 133 °C. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0,95 - 1,50 (m, 5H), 1,45 (s, 6H), 1,50 - 1,65 (m, 3H), 1,65 - 1,90 (m, 4H), 2,85 - 3,30 (m,  
 25 18H), 3,35 - 3,50 (m, 1H), 6,45 (d, 1H), 7,10 (d, 1H).

### Esimerkki 3

**1-(1,4-bentsodioksan-5-yyli)-4-(3-sykloheksyyli)-1-propyyli)piperatsiini S-oksidi, oksalaatti, 3a**

Liuos, jossa oli 1-(1,4-bentsodioksan-5-yyli)-4-(3-sykloheksyyli)-1-propyyli)piperatsiinia (7 g) tetrahydrofuraanissa (70 ml), jäähdytettiin 0 °C:een ja sitten siihen lisättiin annoksittain m-klooriperbentsoehappoa (6,4 g) ja lämpötila pidettiin 0 °C:ssa. Sen jälkeen, kun tätä oli sekoitettu 3 tuntia 0 °C:ssa, lisättiin siihen  
 30 vesipitoista natriumkarbonaattia (20 % liuos, 100 ml).  
 35 Faasit erotettiin ja vesifaasia uutettiin metyleeni-

kloridilla. Yhdistetyt orgaaniset faasit konsentroititiin tyhjössä ja tuloksena saatu öljy laitettiin silika-geelipylvääseen (eluentti: etyyliasettaatti/metanoli/-dietyyliamiini 88:8:4). Otsikon mukainen yhdiste kiteytyi oksalaattisuolana asetoni/metanoli-seoksesta lisäämällä oksaalihappoa. Saanto 1,5 g, sp. 113 - 115 °C. <sup>1</sup>H NMR (δ, DMSO): 1,00 - 1,50 (m, 6H), 1,55 - 2,20 (m, 7H), 2,55 - 2,95 (m, 4H), 2,95 - 3,35 (m, 8H), 4,15 - 4,35 (m, 4H), 6,50 (d, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,75 (t, 1H).

10 **Esimerkki 4**

**1-[3-[4-(1,4-bentsodioksan-5-yyli)-1-piperatsinyyli]etyyli]-1-propyyli]-3-bentsyyli-2-imidatsolidinoni, hydrokloridi, 4a**

Liuosta, jossa oli 1-[3-[4-(1,4-bentsodioksan-5-yyli)-1-piperatsinyyli]-1-propyyli]-2-imidatsolidinonia (valmistettu 1-(1,4-bentsodioksan-5-yyli)piperatsiinista ja 1-(3-kloori-1-propyyli)-2-imidatsolidinonista esimerkissä 2 kuvatulla tavalla) (2,5 g) ja bentsaldehydiä (2,3 g) jääetikassa (30 ml), käsiteltiin annoksittain natriumboorihydridillä (0,6 g) ja lämpötila pidettiin 10 °C:ssa. Sen jälkeen, kun seosta oli sekoitettu 40 minuuttia huoneenlämmössä, siihen lisättiin vielä bentsaldehydiä (2,3 g) ja natriumboorihydridiä (0,6 g), ja tätä seosta sekoitettiin 16 tuntia huoneenlämmössä. Tyhjössä suoritetun liuottimen poistamisen jälkeen saatiin raskasta öljyä, jota laitettiin silikageelipylvääseen (eluentti: etyyliasettaatti/etanoli/trietyyliamiini 10:1:1). Otsikon mukainen yhdiste eristettiin viskoosina öljynä, joka kiteytyi hydrokloridina asetoni/eetteri-seoksesta lisäämällä kuivan HCl:n eetteriliuosta. Saanto 2,8 g, sp. 181 - 191 °C. <sup>1</sup>H NMR (δ, DMSO): 1,90 - 2,10 (m, 1H), 3,00 - 3,25 (m, 10H), 3,30 (t, 2H), 3,35 - 3,65 (m, 4H), 4,20 (s, 4H), 4,25 (s, 2H), 6,50 (d, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,75 (t, 1H), 7,00 (b, 2H), 7,20 - 7,40 (m, 5H).

35 Samanlaisella tavalla valmistettiin myös seuraavat yhdisteet:

1-[3-[4-(1,4-bentsodioksan-5-yyli)-1-piperatsinyyli]-1-propyyli]-3-etyyli-2-imidatsolidinoni, hydrokloridi, **4b**, sp. 240 - 243 °C. <sup>1</sup>H NMR (δ, DMSO): 1,00 (t, 3H), 1,85 - 2,05 (m, 2H), 2,95 - 3,35 (m, 14H), 3,35 - 3,65 (m, 4H), 4,25 (s, 4H), 6,35 (b, 2H), 6,50 (d, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,75 (t, 1H).

1-[3-[4-(1,4-bentsodioksan-5-yyli)-1-piperatsinyyli]-1-propyyli]-3-sykloheksyyli-2-imidatsolidinoni, hydrokloridi, **4c**, sp. 189 - 200 °C. <sup>1</sup>H NMR (δ, DMSO): 0,95 - 1,50 (m, 5H), 1,50 - 1,65 (m, 3H), 1,65 - 1,85 (m, 2H), 1,90 - 2,10 (hep, 2H), 3,00 - 3,35 (m, 12H), 3,35 - 3,60 (m, 5H), 4,15 - 4,30 (m, 4H), 6,45 - 6,60 (m, 2H), 6,75 (t, 1H).

#### Esimerkki 5

1-[3-[4-(1,4-bentsodioksan-5-yyli)-1-piperatsinyyli]-1-etyyli]-1,3-dihydro-3-(4-fluorifenyyli)-2-imidatsoloni, hydrokloridi, **5a**

Liuosta, jossa oli 1-(1,4-bentsodioksan-5-yyli)-piperatsiinia (11 g) ja trietyyliamiinia (7 ml) N-metyyli-2-pyrrolidinonissa, käsiteltiin tipoittain klooriasetonitriilillä (4,5 g). Sen jälkeen, kun seosta oli sekoitettu 2 tuntia 100 °C:ssa, se kaadettiin jäälle ja sitä uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen faasi pestiin vedellä, kuivattiin magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja konsentroidtiin tyhjöissä. Tuote, 1-(1,4-bentsodioksan-5-yyli)-4-syanometyyli-piperatsiini, saatiin öljynä (17,4 g), joka oli riittävän puhdasta käytettäväksi seuraavassa vaiheessa.

Suspensiota, jossa oli litiumalumiinikloridia (8,2 g) kuivassa eetterissä (170 ml), käsiteltiin tipoittain liuoksella, jossa oli alumiinikloridia (8,2 g) eetterissä (170 ml), samalla jäähdyttäen. Sen jälkeen, kun tätä oli sekoitettu puoli tuntia huoneenlämmössä, siihen lisättiin 15 °C:ssa tipoittain liuosta, jossa oli 1-(1,4-bentsodioksan-5-yyli)-4-syanometyyli-piperatsiinia (9,4 g) kuivassa tetrahydrofuraanissa (250 ml). Sen jälkeen, kun seosta oli refluksoitu 1,5 tuntia, se jäähdytettiin ja kon-

sentroitua natriumhydroksidiliuosta (40 ml) lisättiin ti-  
poittain. Suodattamisen ja tyhjössä suoritettun liuottimen  
poiston jälkeen saatiin öljyä, joka liuotettiin metyleeni-  
kloridiin ja kuivattiin magnesiumsulfaatilla. Liuottimen  
5 tyhjössä suoritettun poiston jälkeen saatiin 1-(2-amino-1-  
etyyli)-4-(1,4-bentsodioksan-5-yyli)piperatsii-  
nia (9,1 g) viskoosina öljynä.

Seosta, jossa oli 1-(2-amino-1-etyyli)-4-(1,4-  
bentsodioksan-5-yyli)piperatsiinia (9,1 g), bromiase-  
10 taldehydidimetyyliasetaaia (6,5 g), kaliumjodidia (0,5 g)  
ja kaliumkarbonaattia (4,8 g) 1,4-dioksaanissa (200 ml),  
refluksoitiin 16 tuntia. Seokseen lisättiin vettä ja sitä  
uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen faasi kon-  
sentroitettiin tyhjössä, jolloin saatiin öljyä, joka  
15 laitettiin silikageelipylvääseen (eluentti: etyyliasetaat-  
ti/metanoli 1:3). Tuote, 1-(1,4-bentsodioksan-5-yyli)-4-[2-  
(2,2-dimetoksi-1-etyyliamino)-1-etyyli]piperatsiini, saa-  
tiin öljynä (4,7 g).

Liuosta, jossa oli 1-(1,4-bentsodioksan-5-yyli)-4-  
20 [2-(2,2-dimetoksi-1-etyyliamino)-1-etyyli]piperatsiinia  
(2,3 g) ja 4-fluorifenyyli-isosyanaattia (0,9 g)  
metyleenikloridissa (100 ml), refluksoitiin 2 tuntia.  
Liuotin poistettiin tyhjössä ja näin saatiin öljyä, joka  
puhdistettiin silikageelipylväässä (eluentti: etyyli-  
25 asetaatti/metanoli 3:1). Tuote, 1-(1,4-bentsodioksan-5-  
yyli)-4-(2-(N-(2,2-dimetoksi-1-etyyli)-N-(4-fluorifenyy-  
liaminokarbonyyli)amino)-1-etyyli)piperatsiini, saatiin  
kiinteänä aineena (2,5 g).

Liuosta, jossa oli 1-(1,4-bentsodioksan-5-yyli)-4-  
30 (2-(N-(2,2-dimetoksi-1-etyyli)-N-(4-fluorifenyyliamino-  
karbonyyli)amino)-1-etyyli)piperatsiinia (2,5 g) ja 3M suo-  
lahappoa (2,5 ml) etanolissa (50 ml), sekoitettiin huoneen-  
lämmössä 72 tuntia. Otsikon mukainen yhdiste otettiin tal-  
teen suodattamalla hydrokloridina. Saanto 1,2 g, sp. 301 -  
35 305 °C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\delta$ , DMSO): 3,00 - 3,60 (m, 10H), 4,05 (t,

2H), 4,20 - 4,35 (m, 4H), 6,55 (t, 2H), 6,75 (t, 1H), 6,80 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,25 (t, 2H), 7,65 - 7,80 (m, 2H).

Samanlaisella tavalla valmistettiin myös seuraavat yhdisteet:

5 1-[3-[4-(1,4-bentsodioksan-5-yyli)-1-piperatsinyyli]etyyli]-1,3-dihydro-3-fenyyli-2-imidatsoloni, hydrokloridi, **5b**, s.p. 295 - 300 °C. <sup>1</sup>H NMR (δ, DMSO): 3,00 - 3,60 (m, 10H), 4,05 (t, 2H), 4,20 - 4,30 (m, 4H), 6,50 (t, 2H), 6,70 (t, 1H), 6,80 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,20 (t, 10 1H), 7,45 (t, 2H), 7,70 (d, 2H).

#### **Esimerkki 6**

**1-(2-sykloheksyyli-sulfonyyli-1-etyyli)-4-(2,3-dihydrobentsofuran-7-yyli)piperatsiini, maleaatti, 6a**

15 Liuosta, jossa oli 2-sykloheksyyli-sulfonyylietanolia (22 g) ja trietyyliamiinia (30 ml) metyleenikloridissa (200 ml), käsiteltiin tipoitain 10 °C:ssa liuksella, jossa oli metaanisulfonyylikloridia (15 ml) metyleenikloridissa (100 ml). Sen jälkeen, kun seosta oli sekoitettu 2 tuntia  
20 huoneenlämmössä, se pestiin vedellä, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja konsentroitiin tyhjöissä, jolloin saatiin tuotetta, sykloheksyyli-vinyylisulfonia, öljynä (19 g). Liuosta, jossa oli sykloheksyyli-vinyylisulfonia (2,4 g) ja 1-(2,3-dihydrobentsofuran-7-yyli)piperatsiinia  
25 (2,5 g) metyleenikloridissa (50 ml), sekoitettiin huoneenlämmössä 16 tuntia. Liuotin poistettiin tyhjöissä ja näin saatiin öljyä, joka laitettiin silikageelipylväaseen (eluentti: etyyliasettaatti/metanoli/dietyyliamiini 97:2:1). Otsikon mukainen yhdiste saatiin öljynä, joka kiteytyi  
30 maleaattisuolana asetonista lisäämällä maleiinihappoa. Saanto 3,4 g, sp. 178 - 179 °C. <sup>1</sup>H NMR (δ, DMSO): 1,00 - 1,50 (m, 5H), 1,60 - 1,70 (m, 1H), 1,75 - 1,90 (m, 2H), 2,00 - 2,15 (m, 2H), 3,00 - 3,35 (m, 13H), 3,45 (t, 2H), 4,50 (t, 2H), 6,10 (s, 2H), 6,65 (d, 1H), 6,75 (t, 1H),  
35 6,85 (d, 1H).

**Esimerkki 7**

**1-syklopentyyli-3-[2-[4-(1-(4-fluorifenyyli)-4-indolyyli]-1-piperatsinyyli]etyyli]-2-imidatsolidinoni, oksalaatti, 7a**

5 Seosta, jossa oli yhdistettä **2y** (1,3 g), 4-fluorijodibentseeniä (2,0 g), kuparijauhetta (0,2 g), kaliumkarbonaattia (0,8 g) N-metyylipyrrolidinonissa (20 ml), pidettiin 170 °C:ssa samalla sekoittaen 5 tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen reaktioseos suodatettiin ja vettä (200 ml)  
 10 lisättiin ja sitten seosta uutettiin dikloorimetaanilla (2 x 100 ml). Liuotin poistettiin tyhjässä, tuote puhdistettiin liekkikromatografisesti (silikageeli, etyyliasettaatti/trietyyliamiini 95:5) ja näin saatiin vapaata emästä kiinteänä aineena (0,8 g). Otsikon mukainen oksalaattisuola  
 15 kiteytettiin lisäämällä oksaalihappoa emäksen etanoliliuokseen. Saanto 0,7 g, s.p. 210 - 212 °C. <sup>1</sup>H NMR (δ, DMSO): 1,40 - 1,75 (m, 8H), 3,10 (t, 2H), 3,20 - 3,45 (m, 16H), 4,05 - 4,15 (m, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,70 (dd, 1H), 7,05 - 7,15 (m, 2H), 7,40 (t, 2H), 7,55 - 7,65 (m, 3H).

20

**Esimerkki 8**

**4-[4-[2-(3-syklopentyyli-2-imidatsolidinon-1-yyli)etyyli]-1-piperatsinyyli]-2-bentsofutanyylikarboksiamidi, hydrokloridi, monohydraatti, 8a**

Liuosta, jossa oli yhdistettä **2cc** (1,0 g) seoksessa,  
 25 jossa oli konsentroitua ammoniakkaa (50 ml) ja tetrahydrofuraania (25 ml), pidettiin 50 °C:ssa 48 tuntia. Sen jälkeen, kun tätä oli uutettu eetterillä (3 x 50 ml), kuivattu magnesiumsulfaatilla ja liuotin poistettu tyhjässä, saatiin vapaata emästä öljynä. Haihtuva HCl-liuos lisättiin emäksen  
 30 etanoli/heptaaniliuokseen ja näin saatiin otsikon mukaisen yhdisteen hydrokloridisuolaa. Saanto 0,5 g, s.p. 166 - 170 °C. <sup>1</sup>H NMR (δ, DMSO): 1,40 - 1,75 (m, 8H), 3,20 - 3,85 (m, 16H), 4,05 - 4,15 (m, 1H), 6,80 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,65 (b, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,10 (b, 1H), 11,15  
 35 (b, 1H).



**Esimerkki 9****1-syklopentyyli-3-[2-[4-(7-indolinyyli)-1-piperat-sinyyli]etyyli]-2-imidatsolidinoni, 9a**

Liuosta, jossa oli yhdistettä **2u** (1,3 g) trif-  
 5 luorietikkahapossa, käsiteltiin annoksittain 3 tunnin ajan  
 natriumsyanoboorihydridillä (0,6 g) huoneenlämmössä. Se-  
 koittamista jatkettiin vielä 0,5 tuntia, jonka jälkeen seos  
 kaadettiin jäälle, jonka jälkeen sitä uutettiin etyyliase-  
 taatilla (3 x 100 ml). Liuotin poistettiin tyhjässä ja tuo-  
 10 te puhdistettiin kromatografisesti (silikageeli, etyyliase-  
 taatti/trietyyliamiini 96:4) ja näin saatiin otsikon mu-  
 kaista yhdistettä kiteisenä materiaalina. Saanto 0,2 g, sp.  
 130 - 132 °C. <sup>1</sup>H NMR (δ, CDCl<sub>3</sub>): 1,40 - 1,85 (m, 8H), 2,55  
 (t, 2H), 2,55 - 2,70 (m, 4H), 2,95 - 3,05 (m, 4H), 3,05 (t,  
 15 2H), 3,20 - 3,45 (m, 6H), 3,55 (t, 2H), 4,25 (hep, 1H),  
 6,65 - 6,75 (m, 2H), 6,80 - 6,90 (m, 1H).

**Esimerkki 10****1-sykloheksyyli-3-[4-[4-(2,3-dihydro-2,2-dimetyyli-  
 libentsofuran-7-yyli)-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-  
 20 yyli]-1-butyli]-2-imidatsolidinoni, 10a**

Seosta, jossa oli 2,3-dihydro-2,2-dimetyyli-  
 bentsofuraania (25 g) ja tetrametyylietyleenidiamiinia (46  
 g) heptaanissa (250 ml), käsiteltiin tipoittain huone-  
 neenlämmössä seoksella, jossa oli 1,6 M BuLi:a heksaanissa  
 25 (250 ml). Sen jälkeen, kun seosta oli sekoitettu 1,5 tuntia  
 30 - 40 °C:ssa, se jäähdytettiin -40 °C:een ja siihen  
 lisättiin tipoittain 1-bentsyyli-4-piperidinonia (32 g) -40  
 °C:ssa. Reaktioseoksen annettiin lämmitä huoneenlämpöön 3  
 tunnin aikana ja reaktio lopetettiin vedellä. Reaktioseos  
 30 konsentroidiin tyhjässä, jonka jälkeen siihen lisättiin  
 dikloorimetaania (500 ml) ja sitten se pestiin vedellä (3 x  
 500 ml). Liuotin poistettiin tyhjässä ja näin saatiin  
 öljyä, joka puhdistettiin liekkikromatografisesti  
 (silikageeli, heptaani/etyyliasetatti/trietyyliamiini  
 35 50:48:2), jonka jälkeen saatiin öljyä. Heptaanin lisäyksen  
 jälkeen saatiin tuotetta, 7-(1-bentsyyli-4-hydroksi-4-

piperidinyyli)-2,3-dihydro-2,2-dimetyylibentsofuraania, kiinteänä aineena (11 g).

Saatu kiinteä aine liuotettiin trifluorietikkahappoon (150 ml) ja tätä refluksoitettiin 1 tunti. Seos kaadettiin jäälle, jonka jälkeen se tehtiin emäksiseksi konsentroidulla NaOH:lla. Tätä uutettiin dikloorimetaanilla (3 x 100 ml) ja liuotin poistettiin tyhjässä ja näin saatiin öljyä, joka laitettiin silikageeliliekkipylvääseen (eluentti: etyyliasetaatti/heptaani/trietyyliamiini 50:48:2), jolloin saatiin 7-(1-bentsyyli-1,2,3,6-tetrahydropyrid-4-yyli)-2,3-dihydro-2,2-dimetyylibentsofuraania öljynä (5,0 g).

Tuote liuotettiin trikloorietaaniin (15 ml) ja lisättiin tipoittain etyylikloroformaattiin (20 ml) refluksilämpötilassa. 1 tunnin refluksion jälkeen haihtuvat aineet poistettiin tyhjässä, jolloin jäljelle jäi raaka 7-(1-etoksikarbonyyli-1,2,3,6-tetrahydropyrid-4-yyli)-2,3-dihydro-2,2-dimetyylibentsofuraani öljynä (4,5 g). Raaka tuote liuotettiin etanoliin (50 ml) ja siihen lisättiin kiinteää KOH:a (3 g). Seosta refluksoitettiin 20 tuntia, jonka jälkeen se kaadettiin veteen ja sitten sitä uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen faasi kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja liuotin poistettiin tyhjässä, jolloin jäljelle jäin raaka 2,3-dihydro-2,2-dimetyyli-7-(1,2,3,6-tetrahydropyrid-4-yyli)bentsofuraani öljynä (2,9 g). Raaka tuote oli riittävän puhdasta käytettäväksi viimeisessä vaiheessa.

Saatu tuote alkyloitiin 1-sykloheksyyli-3-(4-kloori-1-butyyl)-2-imidatsolidinonin (4,5 g) kanssa esimerkissä 2 kuvatun menetelmän mukaisesti, jolloin saatiin otsikon mukaisen yhdisteen vapaata emästä öljynä (2,7 g). Oksalaattisuola kiteytyi lisäämällä oksaalihappoa emäksen asetoniliuokseen. Sp. 132 - 135 °C. <sup>1</sup>H NMR (δ, DMSO): 0,95 - 1,80 (m, 14H), 1,40 (s, 6H), 2,65 - 2,75 (m, 2H), 2,95 (s, 2H), 3,00 - 3,10 (m, 5H), 3,20 - 3,25 (m,

4H), 3,25 - 3,35 (m, 3H), 3,40 - 3,50 (m, 1H), 6,30 (m, 1H), 6,80 (t, 1H), 7,10 (t, 2H).

**Esimerkki 11**

5 **1-sykloheksyyli-3-[4-[4-(2,3-dihydro-2,2-dimetyyli-bentsofuran-7-yyli)]-1-piperidinyyli]-1-butyli]-2-imidatsolidinoni, 11a**

Seos, jossa oli yhdistettä **10a** oksalaattina (1,0 g) ja 5 % Pd/C katalyyttiä (0,2 g) etanolissa (20 ml), pidettiin vedyn ilmakehässä paineessa 4 atm 36 tuntia. Otsikon 10 mukaista yhdistettä saatiin kiinteänä aineena suodattamisen, tyhjössä suoritettun liuottimen poiston jaasetoni/ eeterin lisäämisen jälkeen. Saanto 0,5 g, sp. 150 - 154 °C. <sup>1</sup>H NMR (δ, DMSO): 0,95 - 2,05 (m, 18H), 1,40 (s, 6H), 2,80 - 3,10 (m, 8H), 3,15 - 3,25 (m, 4H), 3,35 - 3,50 (m, 15 3H), 6,75 (t, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,05 (d, 1H).

**Esimerkki 12**

20 **1-[2-[4-(1,4-bentsodioksan-5-yyli)]-1-piperatsinyyli]etyyli]-3-(4-fluorifenyli)-2(3H)-bentsimidatsoloni, 12a**

Seosta, jossa oli 1-(2-hydroksietyyli)bentsimidatsolonia (J. Davoll, J. Chem. Soc. (1960) 308) (9 g), 4-fluorijodibentseeniä (23 g), kaliumkarbonaattia (8,0 g), kupari(I)jodidia (1 g) ja sinkkioksidia (0,5 g) N-metyyli-2(3H)-pyrrolidinonissa (100 ml), pidettiin 155 °C:ssa 4,5 25 tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen siihen lisättiin vettä (500 ml), jonka jälkeen sitä uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 200 ml). Orgaaninen faasi pestiin vedellä ja kyllästetyllä kalsiumkloridiliuoksella ja kuivattiin magnesiumsulfaatilla. Liuotin poistettiin tyhjössä, jolloin saatiin öljyä, 30 joka puhdistettiin kromatografisesti (silikageeli, etyyliasetaatilla), ja näin saatiin 1-(4-fluorifenyli)-3-(2-hydroksietyyli)-2(3H)-bentsimidatsolonia (2 g) kiinteänä aineena, s.p. 124 - 126 °C.

35 Öljy liuotettiin dikloorimetaaniin (60 ml) ja siihen lisättiin tionyylikloridia (10 ml) ja dimetyyliformamidia (0,5 ml) ja tätä seosta refluksoitettiin

16 tuntia. Haihtuvat aineet poistettiin tyhjässä, jolloin saatiin 1-(2-kloorietyyli)-4-(4-fluorifenyyli)-2(3H)-bentsimidatsolonia (2 g) öljynä.

Saatua kloridia käsiteltiin 1-(1,4-bentsodioksan-5-yyli)piperatsiinilla (2,4 g) esimerkissä 2 kuvatun menetelmän mukaisesti ja näin saatiin otsikon mukaista yhdistettä kiteisenä materiaalina. Saanto 1,7 g, sp. 161 - 162 °C. <sup>1</sup>H NMR (δ, CDCl<sub>3</sub>): 2,55 - 2,65 (m, 4H), 2,70 (t, 2H), 2,85 - 2,95 (m, 4H), 4,05 (t, 2H), 4,15 - 4,25 (m, 4H), 6,35 - 6,50 (m, 2H), 6,70 (t, 1H), 6,95 - 7,20 (m, 3H), 7,30 (d, 1H), 7,40 (t, 2H), 7,55 - 7,65 (m, 2H).

### Esimerkki 13

**1-[4-[4-(1,4-bentsodioksan-5-yyli)-1-piperatsinyyli]-1-butyli]-3-(4-fluorifenyyli)-2(3H)-bentsimidatsoloni, 13a**

Liuosta, jossa oli 1-(4-fluorifenyyli)-3-(1-propen-2-yyli)-2(3H)-bentsimidatsolonia (valmistettu aryloimalla 1-(1-propen-2-yyli)-2(3H)-bentsimidatsolonia (J. Davoll, *J. Chem. Soc.* (1960) 308) esimerkissä 2 kuvatun menetelmän mukaisesti) etanolissa (100 ml), käsiteltiin konsentroidulla suolahapolla (50 ml) huoneenlämmössä. 1,5 tunnin sekoittamisen jälkeen siihen lisättiin vettä (150 ml). Tuloksena saatu sakka otettiin talteen suodattamalla ja se kuivatettiin. Saanto 4 g 1-(4-fluorifenyyli)-2(3H)-bentsimidatsolonia, sp. 209 - 210 °C.

Saatu 4 g tuotetta liuotettiin tetrahydrofuraaniin (100 ml), jonka jälkeen siihen lisättiin kalium-*tert*-butoksidia (3,0 g) 5 - 10 minuutin aikana. 10 minuutin sekoittamisen jälkeen siihen lisättiin 1,4-dibromibutaania (15 ml) ja sitten tämä lämmitettiin 50 °C:een 5 tunniksi. SUodattamisen ja liuottimen poistamisen jälkeen jäljelle jäänyt öljy puhdistettiin pylväskromatografisesti (silika-geeli, heptaani/etyyliasettaatti 1:1). Tuote, 1-(4-bromi-1-butyli)-3-(4-fluorifenyyli)-2-imidatsolidinoni (5,0 g), saatiin öljynä.

Öljyä (2,5 g) käsiteltiin 1-(1,4-bentsodioksan-5-  
 yyli)piperatsiinilla (2,5 g) esimerkissä 2 kuvatun  
 menetelmän mukaisesti ja näin saatiin otsikon mukaista  
 yhdistettä kiteisenä materiaalina. Saanto 1,9 g, sp. 145 -  
 5 147 °C. <sup>1</sup>H NMR (δ, CDCl<sub>3</sub>): 1,55 - 1,75 (m, 2H), 1,80 - 1,95  
 (m, 2H), 2,45 (t, 2H), 2,55 - 2,70 (m, 4H), 3,00 - 3,15 (m,  
 4H), 4,00 (t, 2H), 4,20 - 4,40 (m, 4H), 6,45 - 6,60 (m,  
 2H), 6,75 (t, 1H), 7,00 - 7,30 (m, 6H), 7,45 - 7,55 (m,  
 2H). **Esimerkki 14**

10 **1-syklopentyyli-3-[2-[4-(2-fenyylibentsofuran-7-  
 yyli)-1-piperatsinyyli]etyyli]-2-imidatsolidinoni,  
 14a**

Seosta, jossa oli yhdistettä **2ii** (1,1 g), 5 % Pd/C  
 katalyyttiä, jäätikkoa (2 ml) ja etanolia (100 ml),  
 15 pidettiin vedyn ilmakehässä paineessa 4 atm 72 tuntia.  
 Suodattamisen ja liuottimen tyhjöissä poistamisen jälkeen  
 saatiin öljyä, joka liuotettiin etyyliasetaattiin (15 ml).  
 Oksaalihapon lisäämisen jällellä saatiin otsikon mukaista  
 yhdistettä. Saanto 0,5 g, s.p. 182 - 183 °C. <sup>1</sup>H NMR (δ,  
 20 DMSO): 0,95 - 1,80 (m, 8H), 2,95 - 3,15 (m, 4H), 3,15 -  
 3,35 (m, 8H), 3,40 - 3,60 (m, 4H), 6,80 (d, 1H), 7,15 (t,  
 1H), 7,25 (d, 1H), 7,35 - 7,45 (m, 2H), 7,50 (t, 2H), 7,95  
 (d, 2H).

25 Samanlaisella tavalla valmistettiin myös seuraavat  
 yhdisteet:

1-syklopentyyli-3-[2-[4-(2,3-dihydro-3,3-dimetyy-  
 li)-7-bentsofuranyyli)-1-piperatsinyyli]etyyli]-2-imidat-  
 solidinoni, oksalaatti, **14b**, sp. 94 - 98 °C. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  
 δ 1,25 (s, 6H), 1,40 - 1,75 (m, 8H), 3,00 (t, 2H), 3,05 -  
 30 3,35 (m, 12H), 3,40 (t, 2H), 4,00 - 4,15 (m, 1H), 4,20 (s,  
 2H), 6,65 - 6,75 (m, 1H), 6,75 - 6,85 (m, 2H).

1-syklopentyyli-3-[6-[4-(2,3-dihydro-3,3-dimetyy-  
 li)-7-bentsofuranyyli)-1-piperatsinyyli]-1-heksyyli]-2-  
 imidatsolidinoni, oksalaatti, **14c**, sp. 128 - 131 °C. <sup>1</sup>H NMR  
 35 (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,25 (s, 6H), 1,20 - 1,75 (m, 16H), 2,95 - 3,10

(m, 4H), 3,15 - 3,40 (m, 12H), 3,95 - 4,10 (m, 1H), 4,20 (s, 2H), 6,65 - 6,75 (m, 1H), 6,75 - 6,90 (m, 2H).

1-syklopentyyli-3-[3-[4-(2,3-dihydro-2,2-dimetyyli)-4-bentsofuranyyli]-1-piperatsinyyli]-1-propyyli]-2-imidatsolidinoni, oksalaatti, **14d**, sp. 181 - 183 °C. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0,95 - 1,45 (m, 5H), 1,35 (s, 6H), 1,50 - 1,65 (m, 3H), 1,65 - 1,90 (m, 4H), 2,80 - 3,00 (m, 4H), 3,00 - 3,30 (m, 14H), 3,40 - 3,55 (m, 1H), 6,35 (d, 1H), 6,40 (d, 1H), 7,00 (t, 1H).

#### 10 Farmakologia

Kaavan I mukaiset yhdisteet on testattu vakiintuneiden ja luotettavien farmakologisten menetelmien mukaisesti ja näillä menetelmillä määritetään affiniteetti 5-HT<sub>1A</sub>-reseptoriin sekä yhdisteiden tehokkuus mitä tulee mairittuun reseptoriin. Testeinä käytettiin seuraavassa kuvattuja testejä.

<sup>3</sup>H-8-OH-DPAT:n serotoniinin 5-HT<sub>1A</sub>-reseptoreihin sitoutumisen inhibitio rotan aivoissa *in vitro*

Tällä menetelmällä määritettiin *in vitro* lääkkeiden 5-HT<sub>1A</sub>-agonistin <sup>3</sup>H-8-OH-DPAT (1 nM) sitoutumisen inhibitio 5-HT<sub>1A</sub>-reseptoreihin membraaneissa, jotka oli saatu rotan aivoista ilman pikkuaivoja. Vastaavasti tämä on myös affiniteettisesti 5-HT<sub>1A</sub>-reseptorin suhteen. Määritys suoritettiin, kuten Hyttel *et al.* ovat kuvanneet julkaisussa *Drug Dev. Res.* 15 (1988) 389 - 404.

8-OH-DPAT:n indusoimien erotteluärsykeominaisuuksien antagonismi rotissa

Tätä testiä käytettiin määrittämään testiyhdisteen 5-HT<sub>1A</sub>-reseptorin antagonistinen teho *in vivo*. Tähän liittyvää menetelmää ovat M. D. Tricklebank *et al.* kuvanneet julkaisussa *Eur. J. Pharmacol.* 133 (1987) 47 - 56 sekä J. Arnt julkaisussa *J. Pharmacology & Toxicology* 64 (1989) 165.

**Menetelmä**

Urospuolisia Wistar rottia koulutetaan erottamaan 8-OH-DPAT (0,4 mg/kg, i.p., 15 minuutin esikäsitteily) ja fysiologinen suolaliuos operanteissa kammioissa, jotka on varustettu kahdella vastevivulla. Vipujen väliin laitetaan kauha, jossa on vesipalkkio (0,1 ml). Rotat ovat ilman vettä vähintään 24 tuntia ja toimivat määrätyn suhteen (FR) laskuperusteella (lopullinen FR = 32).

8-OH-DPAT:n antamisen jälkeen vastetta vahvistetaan vain määrätyllä (lääke)vivulla, kun taas vasteella vastakaiseen vipuun ei ole mitään seurauksia. Suolaliuoksen antamisen jälkeen vastetta vahvistetaan vivussa, joka on vastapäätä lääkevipua. Lääke- ja suolaliuostutkimukset vuorottelevat sattumanvaraisesti päivien välillä. Erottelutäsmällisyyden taso ilmaistaan prosentteina lääkevasteista ja lasketaan oikeiden vasteiden lukuna kerrottuna sadalla ja jaettuna oikeiden ja väärin vasteiden summalla ennen ensimmäistä palkkiota. Aika ensimmäiseen palkkioon merkitään myös muistiin reaktioajan mittana. Kun saavutetaan stabiili erottelu (keskimääräinen oikea vaste on 90 %; yksittäisillä rotilla vähintään 75 % oikea vaste), sisällytetään koejaksoja harjoituspäivien välille. Testiyhdiste injektoidaan s.c. tai p.o. sopivana aikana ennen 8-OH-DPAT:a ja testi alkaa 15 minuuttia 8-OH-DPAT-injektion jälkeen. Koetutkimus lopetetaan, kun kaiken kaikkiaan 32 vastetta on tehty kumppaan tahansa vipuun tai kun 20 minuuttia on kulunut. Palkkiota ei anneta ja rotilla on vapaa pääsy vedelle 20 - 30 minuuttia kokeen jälkeen. Vaikutukset ilmaistaan prosentuaalisena lääkevasteen inhibitiona. Vain sellaisten rottien tulokset, jotka ovat tehneet vähintään 10 vastetta toiselle vivulle, otetaan mukaan analyysiin. Lisäksi vain koejaksot, joiden aikana vähintään puolelta rotista saadaan vaste, sisällytetään.

Testiyhdisteen jokaisesta annoksesta saatua lääkevasteen prosentuaalista inhibitiota käytetään laskettaessa ED<sub>50</sub>-arvoja log-probittianalyysillä.

**Yleistys erotteluärsykeominaisuuksiin, joita 8-OH-DPAT aiheuttaa rotissa**

Tätä testiä käytetään määrittettäessä testiyhdisteen 5-HT<sub>1A</sub>-reseptorin agonistista vaikutusta *in vivo*. Tähän  
5 liittyyvää menetelmää ovat kuvanneet M. D. Tricklebank (*sup-  
ra*) ja J. Arnt (*J. Pharmacology & Toxicology* 64 (1989)  
165).

**Menetelmä**

Menetelmä on sama kuin edellä mainittu antagonismi-  
10 testi sillä erotuksella, että testiyhdiste korvataan 8-OH-  
DPAT ja se injektoidaan s.c. tavallisesti 30 tai 45 minuut-  
tia ennen kokeen alkamista.

Testiyhdisteen jokaisesta annoksesta saatua lääke-  
vasteen prosentuaalista inhibitiota käytetään laskettaessa  
15 ED<sub>50</sub>-arvoja log-probittianalyysillä.

**5-MeO-DMT-indusoidun 5-HT-syndrooman inhibitio ro-  
tissa**

Niin sanottu 5-HT-syndrooma on luonteenomainen  
käyttäytymismalli, joita 5-HT-agonistit aiheuttavat vai-  
20 kuttaen 5-HT-reseptoreihin, mahdollisesti 5-HT<sub>1A</sub>-  
reseptoreihin (L. M. Smith ja S. J. Peroutka, *Pharmacol.  
Biochem. & Behaviour* 24 (1986) 1513; M. Tricklebank *et al.*,  
*Eur. J. Pharmacol.* 117 (1985) 15). Tässä testissä määrite-  
tään testiyhdisteen antagonistivaikutukset 5-HT<sub>1A</sub>-  
25 reseptoreihin *in vivo* mittaamalla kyky inhiboida 5-MeO-  
DMT:lla aiheutetua 5-HT-syndroomaa.

**Menetelmä**

Urospuolisia Wistar rottia (Mol:Wist), jotka  
painavat 170 - 240 g, käytetään. Testiyhdiste injektoidaan  
30 s.c. ennen 5-MeO-DMT:a 5 mg/kg, s.c. Jokaista annosta  
kohden käytetään neljää rottia. Kontrolliryhmä, jota on  
esikäsitelty suolaliuoksella, on mukana joka koepäivä. 10,  
15 ja 20 minuuttia myöhemmin rottia tarkkaillaan  
serotoniini (5-HT) syndrooman läsnäolon havaitsemiseksi.  
35 Seuraavat oireet merkitään muistiin: 1) etukäpälän  
polkeminen ("pianonsoitto"), 2) pään heilutus ja 3)



takaraajan loitonuus. Lisäksi tasainen liike pisteytetään. Syndrooman jokainen osa pisteytetään seuraavasti: merkittävä vaikutus (pistemäärä 2), heikko syndrooma (pistemäärä 1) ja ei vaikutusta (pistemäärä 0). Kolmen  
5 havainnointijakson pistemäärät lasketaan yhteen. Täten suurin mahdollinen pistemäärä neljälle rotalle on 24. Testiaineen vaikutus ilmaistaan prosentuaalisena inhibitiona suhteessa kontrolliryhmään.

Pianonsoittosyndrooman prosentuaalista inhibitiota  
10 käytetään vasteena ja  $ED_{50}$ -arvot lasketaan log-probittianalyysillä.

Testitulokset on esitetty seuraavissa taulukoissa 1 - 3.

1  
2  
3  
4  
5

6  
7  
8  
9  
10

Taulukko 1

<sup>3</sup>H 8-OH-DPAT sitoutumistiedot (IC<sub>50</sub> arvot nM:ssa)

5	Yhdistenumero	IC <sub>50</sub>	Yhdistenumero	IC <sub>50</sub>
	1a	2,6	2ee	43
	1b	7,8	2ff	6,6
	1c	2,6	2gg	2,8
10	1d	190	2hh	130
	1e	23	2ii	300
	1f	1,1	2jj	1,1
	2a	16	2kk	5,7
	2b	18	2ll	10
	2c	13	2mm	1,7
	2d	17	2nn	5,4
15	2e	0,45	2oo	44
	2f	54	2pp	20
	2g	37	2qq	300
	2h	28	3a	1,8
	2i	30	4a	18
	2j	53	4b	40
20	2k	15	4c	19
	2l	72	5a	11
	2m	12	5b	12
	2n	3,2	6a	220
	2o	51	7a	51000
	2p	3,7	8a	3,9
25	2q	13	9a	230
	2r	23	10a	1,2
	2s	32	11a	3,5
	2t	15	12a	36
	2u	110	13a	22
	2v	71	14a	9,7
30	2x	75	14b	38
	2y	28	14c	7,5
	2z	34	14d	22
	2aa	11	Buspironi	41
	2bb	0,92	Gepironi	310
	2cc	83	Ipsapironi	17
	2dd	0,5	Flesinoksaani	4

Taulukosta 1 nähdään, että suurin osa käsillä olevan keksinnön mukaisista yhdisteistä sitoutuu 5-HT<sub>1A</sub>-reseptoriin affiniteeteillä, jotka ovat verrannollisia referenssiyhdisteisiin, kuten buspironiin, gepironiin ja flesinoksaaniin.

5

### Taulukko 2

8-OH-DPAT merkkítiedot (ED<sub>50</sub>-arvot, µmol/kg, s.c.)

10

Yhdistenumero	Antagonismi	Agonismi
1a	>0,62	0,034
1b	NT	0,099
1c	NT	0,069
15 1e	>10	katso huomautus a)
1f	NT	0,052
2a	>11	3,1
2b	2,7	>11
2c	>2,6	0,76
2d	6,3	katso huomautus b)
20 2e	6,1	katso huomautus c)
2f	NT	40
2g	>11	1,6
2m	NT	2,3
2n	NT	0,13
2o	23	27
25 2p	NT	1,1
2y	1,9	NT
2bb	NT	0,036
3a	NT	0,020
5a	NT	1,8
Buspironi	NT	0,62
Gepironi	NT	0,81
30 Ipsapironi	NT	1,6
Flesinoksaani	NT	0,38

huomautus a): osoittainen agonisti, 30 - 75 % vaste pitoisuudessa 0,04 - 10 µmol/kg

huomautus b): osoittainen agonisti, 30 - 50 % vaste pitoisuudessa 0,08 - 19  $\mu\text{mol/kg}$

huomautus c): osoittainen agonisti, 20 - 60 % vaste pitoisuudessa 0,6 - 2,4  $\mu\text{mol/kg}$

5 Taulukosta 2 nähdään, että käsillä olevan keksinnön mukaiset yhdisteet käsittävät sekä agonisteja että antagoneisteja, kuten 8-OH-DPAT-merkkimallissa on määritetty.

### Taulukko 3

10 **5-MeO-DMT indusoidun 5-HT-syndrooman inhibitio**  
(ED<sub>50</sub>-arvot,  $\mu\text{mol/kg}$ , s.c.)

15	Yhdistenumero	ED <sub>50</sub>
	1a	2,3
	1b	9,5
	1c	12
	1e	5,1
20	1f	0,47
	2a	6,6
	2b	8,9
	2c	15
	2d	10
	2e	4,7
25	2f	28
	2g	10
	2o	9,0
	2p	4,2
	2y	2,7
	2bb	0,78
30	3a	5,2
	5a	12
	Busipironi	4,3
	Gepironi	32
	Ipsapironi	26
	Flesinoksaani	>44

Taulukosta 3 nähdään, että käsillä olevan keksinnön mukaiset yhdisteet ovat antagonisteja 5-MeO-DMT-inhibi-  
bitiotestissä.

Käsillä olevan keksinnön mukaiset yhdisteet testat-  
5 tiin lisäksi suhteessa alfa<sub>1</sub>-adrenoseptoreihin ja dopamiini  
D<sub>2</sub>-reseptoriin määrittämällä niiden kyky inhiboida <sup>3</sup>H-  
pratsosiinin sitoutumista α<sub>1</sub>-adrenoseptoreihin (J. Hyttel  
*et al.*, *J. Neurochem.* 44 (1985) 1615; T. Skarsfeldt *et al.*,  
*Eur. J. Pharmacol.* 125 (1986) 323) ja <sup>3</sup>H-spiroperidolin si-  
10 toutumista D<sub>2</sub>-reseptoreihin (J. Hyttel *et al.*, *J. Neu-  
rochem.* 44 (1985) 1615).

Jotkut käsillä olevan keksinnön mukaisista yhdis-  
teistä osoittavat korkeaa selektiivisyyttä 5-HT<sub>1A</sub>:n suh-  
teen, kun taas muut käsillä olevan keksinnön mukaiset yh-  
15 disteet osoittavat sekasitoutumiprofiileja. Tietty tämän  
keksinnön mukainen luokka osoitti suurta affiniteettia sekä  
5-HT<sub>1A</sub>-reseptoreita että D<sub>2</sub>-reseptoreita kohtaan. Kaikki  
mainitun tyyppiset yhdisteet ovat edullisia hoidettaessa  
erilaisia sairauksia.

20 Edellä esitetyistä taulukoista 1, 2 ja 3 voidaan  
nähdä, että käsillä olevan keksinnön mukaisilla yhdisteillä  
on suuri affiniteetti 5-HT<sub>1A</sub>-reseptorin suhteen. Lisäksi  
nähdään, että tämä sarja sisältää yhdisteitä, jotka osoit-  
tavat vaikutuksia osittaisina agonisteina keskin-  
25 kertaisesta vaikutuksesta alhaiseen vaikutukseen. Erityi-  
sesti on huomattava, että jotkut yhdisteistä osoittavat an-  
tagonistisia vaikutuksia 5-MeO-DMT-testissä ja hyvin alhai-  
sia tehoja 8-OH-DPAT-merkkitestissä. Lisäksi jotkut yhdis-  
teistä osoittavat suurta affiniteettia sekä 5-HT<sub>1A</sub>-  
30 reseptoreita että dopamiini D<sub>2</sub>-reseptoreita kohtaan ja  
osoittavat korkeita tehovaikutuksia 8-OH-DPAT-  
merkkitestissä.

#### **Formulaatioesimerkit**

35 Käsillä olevan keksinnön mukaiset farmaseuttiset  
formulaatit voidaan valmistaa tavanomaisilla menetelmillä.

Esimerkiksi tabletit voidaan valmistaa sekoittamalla aktiivinen ainesosa tavallisten adjuvanttien ja/tai diluenttien kanssa, jonka jälkeen seos puristetaan tavanomaisella tabletointikoneella. Esimerkkejä adjuvan-teista  
 5 tai diluenteista ovat maissitärkkelys, peru-natärkkelys, talkki, magnesiumstearaatti, gelatiini, laktoosi, kumit ja vastaavat. Mitä tahansa muita tavallisesti tähän tarkoitukseen käytettäviä adjuvantteja tai lisäaineita voidaan käyttää, kuten väriaineita, aromiaineita, säilöntäaineita, jne.  
 10 sillä edellytyksellä, että ne ovat yhteensopivia aktiivisten ainesosien kanssa.

Liuokset injektioita varten voidaan valmistaa liuottamalla aktiivinen ainesosa ja mahdolliset lisäaineet osaan liuotinta, edullisesti steriiliin veteen, säätämällä  
 15 liuos haluttuun tilavuuteen, steriloidulla liuos ja täyttämällä se sopiviin ampulleihin tai pulloihin. Mitä tahansa sopivia tavanomaisesti käytettyjä lisäaineita voidaan lisätä, kuten toonisuusaineita, säilöntäaineita, antioksidantteja, jne.

20 Tyypillisiä reseptiesimerkkejä käsillä olevan keksinnön mukaisten yhdisteiden formuloimiseksi ovat seuraavat:

1) Tabletit, jotka sisältävät 5,0 mg yhdistettä **1a**, laskettuna vapaana emäksenä:

25	Yhdiste 1a	5,0 mg
	Laktoosi	60 mg
	Maissitärkkelys	30 mg
	Hydroksipropyyliselluloosa	2,4 mg
	Mikrokiteinen selluloosa	19,2 mg
30	Kroskarmelloosinatrium tyyppi A	2,4 mg
	Magnesiumstearaatti	0,84 mg

2) Tabletit, jotka sisältävät 0,5 mg yhdistettä **1f**,  
laskettuna vapaana emäksenä:

	Yhdiste <b>1f</b>	0,5 mg
	Laktoosi	46,9 mg
5	Maissitärkkelys	23,5 mg
	Povidoni	1,8 mg
	Mikrokiteinen selluloosa	14,4 mg
	Kroskarmelloosinatrium tyyppi A	1,8 mg
	Magnesiumstearaatti	0,63 mg

10

3) Siirappi (per millilitra):

	Yhdiste <b>2bb</b>	2,5 mg
	Sorbitoli	500 mg
	Hydroksipropyyliselluloosa	15 mg
15	Glyseroli	50 mg
	Metyyliparabeeni	1 mg
	Propyyliparabeeni	0,1 mg
	Etanoli	0,005 mg
	Aromiaine	0,05 mg
20	Sakkariininatrium	0,5 mg
	Vesi	ad
		1 ml

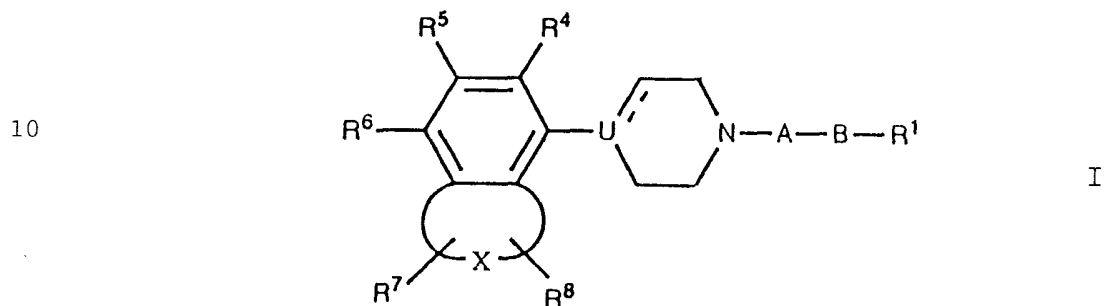
4) Liuos injektiota varten (per millilitra):

	Yhdiste <b>2e</b>	0,5 mg
25	Sorbitoli	5,1 mg
	Etikkahappo	0,08 mg
	Vesi injektiota varten	ad
		1 ml



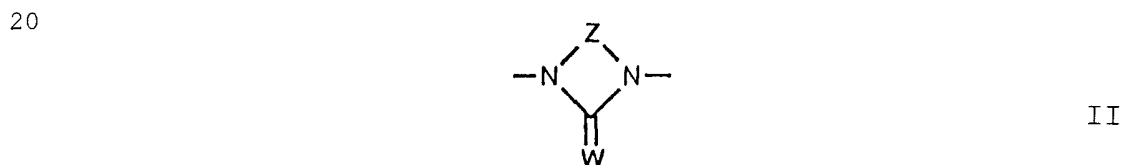
### Patenttivaatimukset

1. Menetelmä uusien terapeuttisesti käyttökel-  
poisten kaavan I mukaisten fuusioituneiden bentsojoh-  
dannaisten ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien  
5 happoadditiosuolojen valmistamiseksi,



15 jossa kaavassa A on 2 - 6 jäseninen väliryhmä, joka on  
alkyleeni, alkenyleeni tai alkynyleeni, joista jokainen voi  
olla haarautunut tai suoraketjuinen;

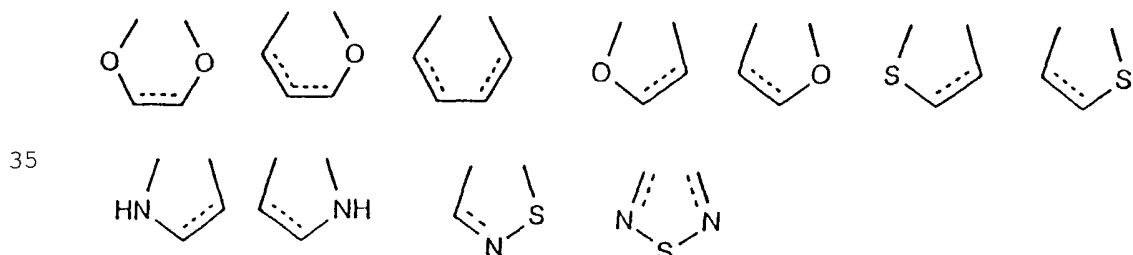
B on polaarinen kaksivalenssinen ryhmä, joka on SO,  
SO<sub>2</sub> tai ryhmä, jonka kaava on



jossa W on O tai S ja Z on  $-(CH_2)_n-$ , jossa n on 2,  $-CH=CH-$   
25 tai 1,2-fenyleeni, joka voi olla substituoitu halogeenilla  
tai trifluorimetyylillä;

U on N tai CH; katkoviiva tarkoittaa mahdollista  
sidosta ja kun se tarkoittaa sidosta, niin U on C;

30 X on valittu ryhmästä, johon kuuluu kaksi-  
valenssisia, 3 - 4 -jäsenisiä ryhmiä, jotka ovat





joissa katkoviiva tarkoittaa mahdollista sidosta; jolloin muodostuu karbosyklinen tai heterosyklinen rengas, joka on fuusioitunut bentseenirenkaan kanssa;

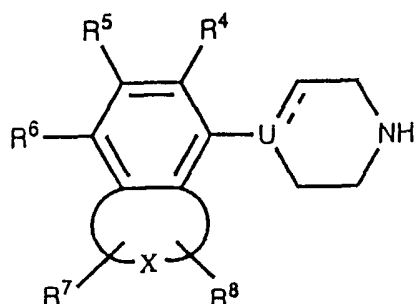
5  $R^1$  on alkyyli, alkenyyli, sykloalk(en)yyli, fenyyl, sykloalk(en)yylialk(en/yn)yyli tai fenyylialkyyli, sillä edellytyksellä, että kun Z on 1,2-fenyleeni ja U on N, niin  $R^1$  on fenyyl tai substituoitu fenyyl;

$R^4$ ,  $R^5$  ja  $R^6$  tarkoittavat toisistaan riippumatta vetyä, halogeenia, alempaa alkyyliä tai trifluorimetyyliä;

10  $R^7$  ja  $R^8$  tarkoittavat toisistaan riippumatta vetyä, alempaa alkyyliä, fenyyliä, ryhmää  $-COOR^9$  tai ryhmää  $-CONR^{10}R^{11}$ , jolloin  $R^9$ ,  $R^{10}$  ja  $R^{11}$  tarkoittavat vetyä tai alempaa alkyyliä; ja jolloin mahdollisesti läsnä oleva fenyyliryhmä voi olla substituoitu yhdellä tai useammalla substituentilla, joka on valittu ryhmästä halogeeni ja trifluorimetyyli, t u n n e t t u siitä, että

a) yhdiste, jonka kaava on

20



III

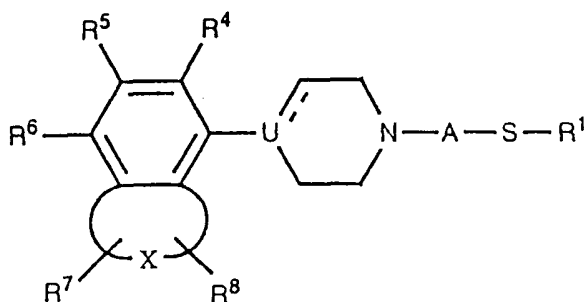
25

jossa  $R^4 - R^8$ , U, X ja katkoviiva tarkoittavat samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan kaavan  $R^1-B-A-V$  mukaisen reagenssin kanssa, jossa  $R^1$ , A ja B tarkoittavat samaa kuin edellä, ja V on sopiva poistuva ryhmä, kuten halogeeni, mesylaatti tai tosyliaatti, tai

30

b) sulfidin rikkiatomi yhdisteessä, jonka kaava on

35

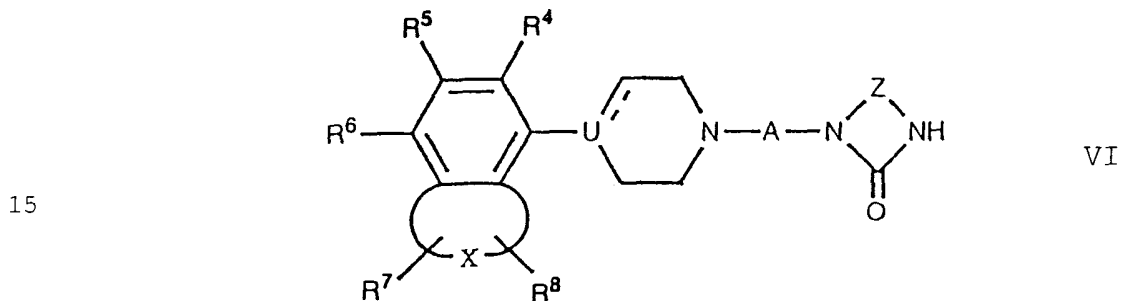


V

jossa  $R^1$ ,  $R^4 - R^8$ , A, U, X ja katkoviiva tarkoittavat samaa kuin edellä, hapetetaan vastaavaksi sulfoksidiksi tai sulfoniksi, tai

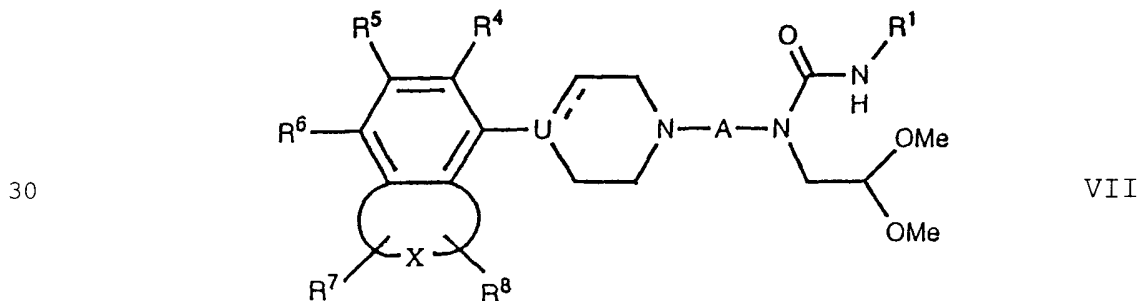
c) edellä määritelty kaavan III mukainen amiini  
 5 saatetaan 1,4-additioreaktioon  $\alpha, \beta$ -tyydyttymättömän yhdisteen kanssa, jonka kaava on  $R^{12}R^{13}C=CR^{14}-B-R^1$ , jossa  $R^1$  ja B tarkoittavat samaa kuin edellä, ja  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  ja  $R^{14}$  ovat sellaisia ryhmiä, että  $R^{12}R^{13}C=CR^{14}$  on 2 - 6 jäseninen haarautunut tai suoraketjuinen alkenyleeniryhmä, tai

10 d) NH-ryhmälle yhdisteessä, jonka kaava on



jossa  $R^4 - R^8$ , A, U, X, Z ja katkoviiva tarkoittavat samaa kuin edellä suoritetaan pelkistävä alkylointi kaavan  $R^{1'}-CHO$  mukaisella aldehydillä, kaavan  $R^{1'}-COOH$  mukaisella kربوكسىylihapolla tai kaavan  $R^{1''}-CO-R^{1'''}$  mukaisella ketonilla, jolloin  $R^{1'}$ ,  $R^{1''}$  ja  $R^{1'''}$  ovat sellaisia ryhmiä, että  $R^{1'}-CH_2$  ja vastaavasti  $R^{1''}-CH_2-R^{1'''}$  ovat ryhmiä, jotka on määritelty edellä  $R^1$ :n kohdalla, tai

25 e) yhdiste, jonka kaava on

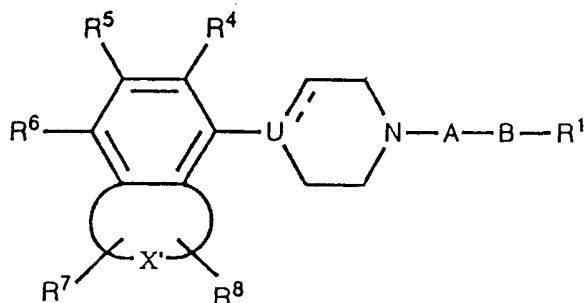


joissa  $R^1$ ,  $R^4 - R^8$ , A, U, X ja katkoviiva tarkoittavat samaa kuin edellä, syklisoidaan, tai

35

f) NH-ryhmä yhdistessä, jonka kaava on

5



VIII

10 jossa A, B, R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup> - R<sup>8</sup>, katkoviiva ja U tarkoittavat samaa  
 kuin edellä ja X' tarkoittaa samaa kuin X, sillä  
 edellytyksellä, että X' tarkoittaa heteroaromaattista ren-  
 gassysteemiä, joka sisältää NH-funktionaalisuuden,  
 15 aryloidaan kaavan Ar-hal mukaisen arylointiaineen kanssa,  
 jossa Ar on fenyyli, joka voi olla substituoitu yhdellä  
 tai useammalla substituentilla, joka on valittu ryhmästä  
 halogeeni ja trifluorimetyyli, ja hal on halogeeni, tai

g) kaavan I mukainen yhdiste, jossa R<sup>7</sup> tai R<sup>8</sup>  
 tarkoittaa ryhmää -COOR<sup>9</sup>, muutetaan vastaavaksi yh-  
 20 disteeksi, jossa R<sup>7</sup> tai R<sup>8</sup> on ryhmä -CONR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, jolloin R<sup>9</sup>,  
 R<sup>10</sup> ja R<sup>11</sup> tarkoittavat samaa kuin edellä, tai

h) kaavan I mukaista yhdistettä, jossa X:llä  
 määriteltä rengassysteemi sisältää yhden tai useamman kak-  
 soissidoksen, käsitellään yhden tai useamman kaksois-  
 25 sidoksen pelkistämiseksi, jolloin saadaan vastaava osit-  
 tain tai täysin pelkistetty rengassysteemi, tai

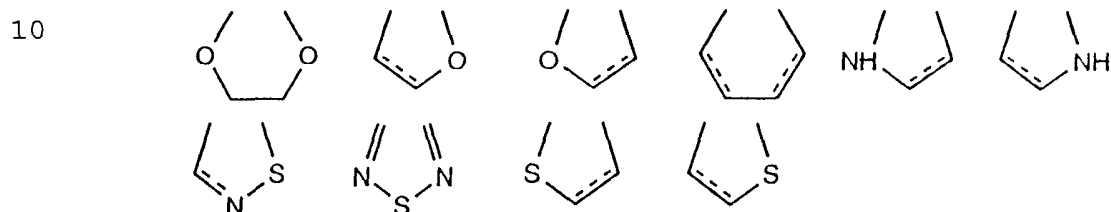
i) yksi tai useampi substitueista R<sup>4</sup> - R<sup>8</sup> kaavan  
 I mukaisessa yhdisteessä, jossa yksi tai useampi näistä  
 substitueista on kloori, bromi tai jodi, poistetaan  
 30 pelkistäen, tai

j) kaksoissidos kaavan I mukaisen yhdisteen  
 tetrahydropyridiinirenkaassa, jossa U on C ja katkoviiva  
 on sidos, pelkistetään vastaavan piperidiinijohdannaisen  
 saamiseksi;

35 minkä jälkeen kaavan I mukainen yhdiste eristetään  
 vapaana emäksenä tai farmaseuttisesti hyväksyttävänä hap-  
 poadditiosuolana.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa A on 2 - 6 jäseninen alkyleeniryhmä.

5 3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa X on valittu ryhmästä, johon kuuluu kaksivalenssisia, 3 - 4 -jäsenisiä ryhmiä, jotka ovat



4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa  $R^1$  on alempi alkyyli, fenyyli, sykloalkyyli tai fenyyli-alempi-alkyyli.

20 5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa  $R^1$  on alempi alkyyli, fenyyli, fenyyli, joka on substituoitu halogeenilla tai trifluorimetyylillä;  $C_{5-6}$ -sykloalkyyli, adamantyyli tai fenyyli-alempi-alkyyli, joka voi olla substituoitu halogeenilla tai trifluorimetyylillä.

25

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa  $R^4$ ,  $R^5$  ja  $R^6$  tarkoittavat vetyä tai halogeenia.

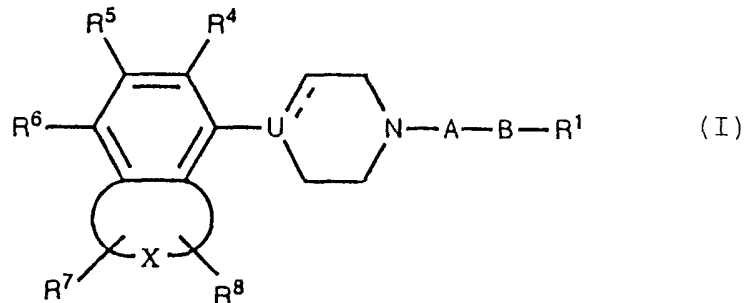
30 7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa  $R^7$  ja  $R^8$  tarkoittavat toisistaan riippumatta vetyä, alempaa alkyyliä, fenyyliä, joka voi olla substituoitu halogeenilla tai trifluorimetyylillä; tai  $-COOR^9$ , jossa  $R^9$  on vety tai alempi alkyyli; tai ryhmää  $-CONH_2$ .

35

**Patentkrav**

1. Förfarande för framställning av nya terapeutiskt användbara fusionerade bensoderivat med formeln I och farmaceutiskt godtagbara syraadditionssalter därav,

10



i vilken formel A är en 2 - 6 - ledad mellangrupp, som är alkylen, alkenylen eller alkynylen, av vilka var och en kan vara förgrenad eller rakkedjad;

B är en polär bivalent grupp, som är SO, SO<sub>2</sub> eller en grupp

20



där W är O eller S och Z är -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, där n är 2, -CH=CH- eller 1,2-fenylen, som kan vara substituerad med halogen eller trifluormetyl;

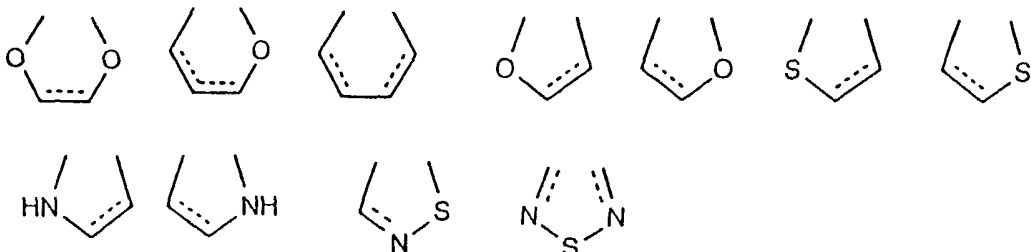
25

U är N eller CH; den streckade linjen betecknar en eventuell bindning och, då den betecknar en bindning, är U C;

30

X är vald ur en grupp, till vilken hör bivalenta, 3 - 4 - ledade grupper, vilka är

35



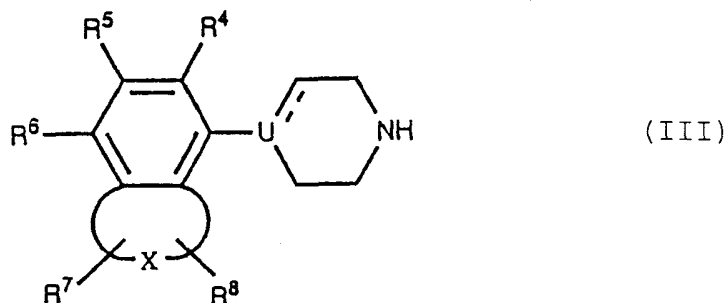
där den streckade linjen betecknar en eventuell bindning; varvid bildas en karbocyklisk eller heterocyklisk ring, som är fusionerad med bensenringen;

$R^1$  är alkyl, alkenyl, cykloalk(en)yl, fenyl, cykloalk(en)ylalk(en/yn)yl eller fenylalkyl, förutsatt att, då Z är 1,2-fenylen och U är N, så är  $R^1$  fenyl eller substituerad fenyl;

$R^4$ ,  $R^5$  och  $R^6$  betecknar oberoende av varandra väte, halogen, lägre alkyl eller trifluormetyl;

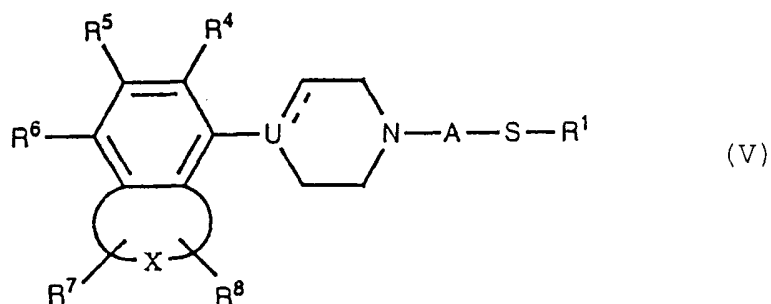
$R^7$  och  $R^8$  betecknar oberoende av varandra väte, lägre alkyl, fenyl, en grupp  $-COOR^9$  eller en grupp  $-CONR^{10}R^{11}$ , varvid  $R^9$ ,  $R^{10}$  och  $R^{11}$  betecknar väte eller lägre alkyl; och varvid en eventuellt närvarande fenylgrupp kan vara substituerad med en eller flera substituenten, som är valda ur gruppen halogen och trifluormetyl, k ä n n e - t e c k n a t därav, att

a) en förening med formeln



där  $R^4 - R^8$ , U, X och den streckade linjen betecknar samma som ovan, omsätts med ett reagens med formeln  $R^1-B-A -V$ , där  $R^1$ , A och B betecknar samma som ovan, och V är en lämplig avgående grupp, såsom halogen, mesylat eller tosylat, eller

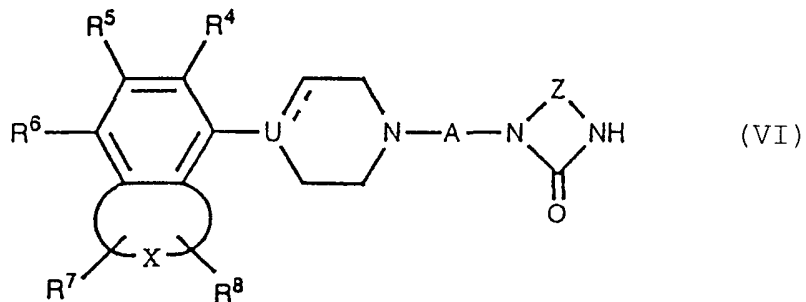
b) sulfidsvavelatomen i en förening med formeln



där  $R^1$ ,  $R^4 - R^8$ , A, U, X och den streckade linjen betecknar samma som ovan, oxideras till motsvarande sulfoxid eller sulfon, eller

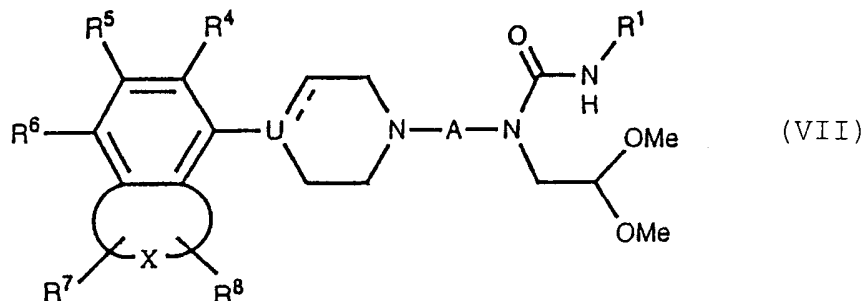
c) en ovan definierad amin med formeln III underkastas en 1,4-additionsreaktion med en  $\alpha, \beta$ -omättad förening med formeln  $R^{12}R^{13}C=CR^{14}-B-R^1$ , där  $R^1$  och B betecknar samma som ovan, och  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  och  $R^{14}$  är sådana grupper, att  $R^{12}R^{13}C=CR^{14}$  är en 2 - 6 - ledad förgrenad eller rakkedjad alkenylengrupp, eller

d) NH-gruppen i en förening med formeln



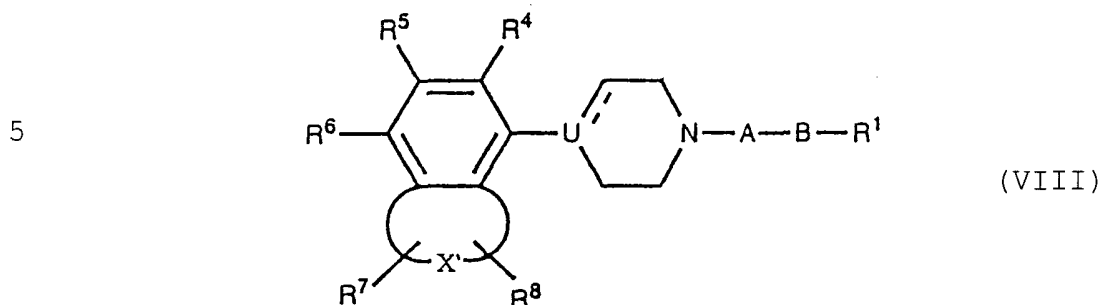
där  $R^4 - R^8$ , A, U, X, Z och den streckade linjen betecknar samma som ovan, underkastas reaktiv alkylering med en aldehyd med formeln  $R^{1'}-CHO$ , en karboxylsyra med formeln  $R^{1'}-COOH$  eller en keton med formeln  $R^{1''}-CO-R^{1'''}$ , varvid  $R^{1'}$ ,  $R^{1''}$  och  $R^{1'''}$  är sådana grupper, att  $R^{1'}-CH_2$  respektive  $R^{1''}-CH_2-R^{1'''}$  är grupper, som definierats ovan för  $R^1$ , eller

e) en förening med formeln



där  $R^1$ ,  $R^4 - R^8$ , A, U, X och den streckade linjen betecknar samma som ovan, cykliseras, eller

f) NH-gruppen i en förening med formeln



10 där A, B, R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup> - R<sup>8</sup>, den streckade linjen och U betecknar samma som ovan och X' betecknar samma som X, förutsatt att X' betecknar ett heteroaromatiskt ringsystem, som innehåller en NH-funktionalitet, aryleras med ett aryl-

15 vara substituerad med en eller flera substituenten, som valts ur gruppen halogen och trifluormetyl, och hal är halogen, eller

g) en förening med formeln I, där R<sup>7</sup> eller R<sup>8</sup> betecknar en grupp -COOR<sup>9</sup>, omvandlas till en motsvarande

20 förening, där R<sup>7</sup> eller R<sup>8</sup> är en grupp -CONR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, varvid R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> och R<sup>11</sup> betecknar samma som ovan, eller

h) en förening med formeln I, där det med X definierade ringsystemet innehåller en eller flera dubbelbindningar, behandlas för reducering av en eller flera

25 dubbelbindningar, varvid erhålls motsvarande partiellt eller fullständigt reducerat ringsystem, eller

i) en eller flera av substituenterna R<sup>4</sup> - R<sup>8</sup> i en förening med formeln I, där en eller flera av dessa substituenten är klor, brom eller jod, avlägsnas reduktivt,

30 eller

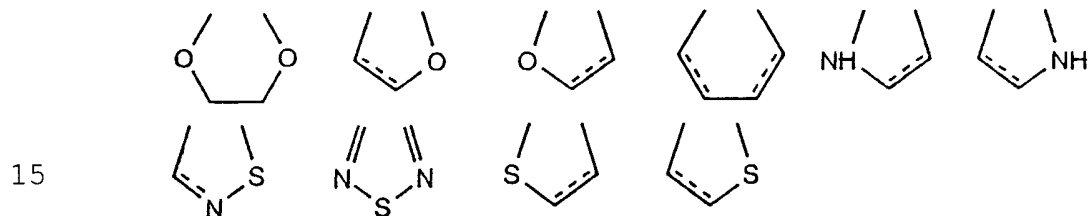
j) dubbelbindningen i tetrahydropyridinringen i en förening med formeln I, där U är C och den streckade linjen är en bindning, reduceras för erhållande av motsvarande piperidinderivat;



varefter föreningen med formeln I isoleras som fri bas eller som ett farmaceutiskt godtagbart syraadditions-salt.

2. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e -  
5 t e c k n a t därav, att man framställer en förening med formeln I, där A är en 2 - 6 -ledad alkylengrupp.

3. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e -  
t e c k n a t därav, att man framställer en förening med formeln I, där X är vald ur en grupp, till vilken hör bi-  
10 valenta, 3 - 4 - ledade grupper, vilka är



4. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e -  
t e c k n a t därav, att man framställer en förening med formeln I, där  $R^1$  är lägre alkyl, fenyl, cykloalkyl eller  
20 fenyl-lägre-alkyl.

5. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e -  
t e c k n a t därav, att man framställer en förening med formeln I, där  $R^1$  är lägre alkyl, fenyl, fenyl, som är  
substituerad med halogen eller trifluormetyl;  $C_{5-6}$ -  
25 cykloalkyl, adamantyl eller fenyl-lägre-alkyl, som kan vara substituerad med halogen eller trifluormetyl.

6. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e -  
t e c k n a t därav, att man framställer en förening med formeln I, där  $R^4$ ,  $R^5$  och  $R^6$  betecknar väte eller halogen.

7. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e -  
t e c k n a t därav, att man framställer en förening med formeln I, där  $R^7$  och  $R^8$  betecknar oberoende av varandra  
väte, lägre alkyl, fenyl, som kan vara substituerad med  
halogen eller trifluormetyl; eller  $-COOR^9$ , där  $R^9$  är väte  
35 eller lägre alkyl; eller en grupp  $-CONH_2$ .