



SUOMI – FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

(12) PATENTTIJULKAISU
PATENTSKRIFT

(10) FI 120306 B

(45) Patentti myönnetty - Patent beviljats

15.09.2009

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

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

A61P 25/22 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

(21) Patentihakemus - Patentansökning

943149

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag

30.06.1994

(24) Alkupäivä - Löpdag

30.06.1994

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig

06.01.1995

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

05.07.1993 EP 93201950 P

(73) Haltija - Innehavare

1 •Duphar International Research B.V., C.J. van Houtelaan 36, 1381 CP WEESP, ALANKOMAAT, (NL)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1 •Hartog, Jan, C.J. van Houtenlaan 36, 1381 CP WEESP, ALANKOMAAT, (NL)

2 •van Steen, Bartholomeus Johannes, C.J. van Houtenlaan 36, 1381 CP WEESP, ALANKOMAAT, (NL)

3 •Mos, Johannes, C.J. van Houtenlaan 36, 1381 CP WEESP, ALANKOMAAT, (NL)

4 •Schipper, Jacques, C.J. van Houtenlaan 36, 1381 CP WEESP, ALANKOMAAT, (NL)

(74) Asiamies - Ombud

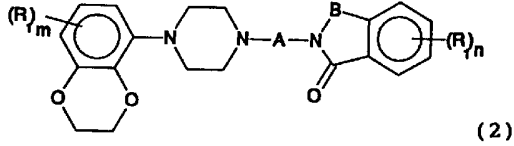
Kolster Oy Ab, Iso Roobertinkatu 23, 00120 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

Menetelmä uusien 5-HT_{1A}-antagonististen 2,3-dihydro-1,4-bentsodioksin-5-yyli-piperatsiinijohdannaisten valmistamiseksi
Förfarande för framställning av nya 2,3-dihydro-1,4-bensodioxin-5-yl-piperazinderivat med 5-HT_{1A}-antagonistisk aktivitet

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

Esillä olevan keksinnön kohteena ovat 5-HT_{1A}-antagonistista aktiivisuutta omaavat yhdisteet, joita voidaan käyttää keskushermostosairauksien käsittelyyn ja joiden kaava on 2



jossa R₁ on halogeeni, alempi alkyyli tai alkoksi, hydroksi, trifluorimetyyli tai syaani, m:n arvo on 1 tai 2 ja n:n arvo on 0 tai 1, A on alkyleeniketju, jossa on 2 - 6 C-atomia ja joka voi olla substituoitu yhdellä tai useammalla alemmalla alkyyli-ryhmällä tai yhdellä monosyklisellä (hetero)aryyliryhmällä, ja B on metyleeni, etyleeni, karbonyyli, sulfinyyli, sulfonyyli tai rikki, ja niiden suolat.

Keksintö koskee myös yhdisteiden (2) valmistusta, yhdisteitä (2) sisältäviä farmaseuttisia koostumuksia ja niiden valmistusta.

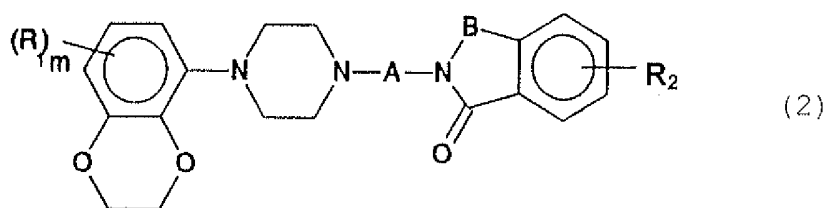
Föreliggande uppfinning avser föreningar med 5-HT_{1A}-antagonistisk aktivitet, användbara i behandlingen av störningar i det centrala nervsystemet och vilka har formeln 2, vari R₁ är halogen, lägre alkyl eller alkoxi, hydroxi, trifluormetyl eller cyano, m är 1 eller 2 och n är 0 eller 1, A är en alkylkedja med 2 - 6 C-atomer, vilken kan vara substituerad med en eller flera lägre alkylgrupper eller en monocyklisk (hetero)arylgrupp, och B är metylen, etylen, karbonyl, sulfinyl, sulfonyl eller svavel, och salter därav.

Uppfinningen avser även framställningen av föreningarna (2), farmaceutiska kompositioner, vilka innehåller föreningar (2) och framställningen av dem.

Menetelmä uusien 5-HT_{1A}-antagonististen 2,3-dihydro-1,4-bentsodioksin-5-yylipiperatsiini johdannaisten valmistamiseksi

5 Tämä keksintö koskee uusien kaavan (2) mukaisten 2,3-dihydro-1,4-bentsodioksin-5-yylipiperatsiini-johdannaisten ja niiden suolojen valmistusta

10



15 jossa kaavassa

R₁ on halogeeni, metyyli, metoksi, hydroksi, trifluorimetyyli tai syaani,

m on 1 tai 2,

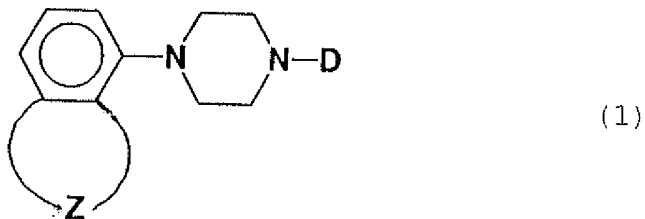
R₂ on vety tai kloori,

20 A on alkyleeniketju, jossa on 2 - 6 C-atomia ja joka voi olla substituoitu fenyyli-ryhmällä, ja

B on metyleeni, etyleeni, karbonyyli, sulfinyyli, sulfonyyli tai rikki.

25 EP-patenttijulkaisu 190 472 koskee yhdisteitä, joiden kaava on (1)

30



jossa Z yhdessä fenyyli-ryhmän kanssa on edullisesti mahdollisesti substituoitu bentsofuranyyli-ryhmä tai bentsodiokso-
35 llyyli-ryhmä, ja D voi olla alkyyli-ryhmä, joka on mahdolli-

sesti substituoitu fenyyli-ryhmällä, heteroaryyli-ryhmällä tai heterosyklisellä ryhmällä.

Siinä on kuvataan näillä yhdisteillä olevan mielenkiintoisia psykotrooppisia ominaisuuksia ja erityisesti antipsykoottisia ominaisuuksia.

Nyt on havaittu, että kaavan (2) mukaisilla yhdisteillä ja niiden suoloilla on mielenkiintoista selektiivisistä 5-HT_{1A}-antagonistista aktiivisuutta.

Sopivia happoja, joiden kanssa kaavan (2) mukaiset yhdisteet voivat muodostaa farmaseuttisesti hyväksyttäviä happoadditiosuoloja, ovat esimerkiksi kloorivetyhappo, rikkihappo, fosforihappo, typpihappo ja orgaaniset hapot kuten sitruunahappo, fumaarihappo, maleiinihappo, viinihappo, etikkahappo, bentsoehappo, p-tolueenisulfonihappo, metaanisulfonihappo, naftaleenisulfonihappo jne.

Kun alkyleeniketju A on substituoitu, yhdisteissä on läsnä kiraalinen keskus. Yhdisteryhmä käsittää sekä rasemisia yhdisteitä että erillisiä enantiomeerejä.

Yllättäen on havaittu, että nämä uudet kaavan (2) mukaiset piperatsiinijohdannaiset ja niiden suolat ovat selektiivisiä 5-HT_{1A}-antagonisteja, joita voidaan käyttää sellaisten keskushermoston häiriöiden käsittelemiseen, joissa serotonerginen transmissio on häiriintynyt, esimerkiksi tuskaisuushäiriöiden, masennuksen, psykoosien, muistinmenetyksen, unihäiriöiden, syömiskäyttäytymisen ja seksuaalisen kyvyttömyyden käsittelemiseen.

Yhdisteiden kykyä syrjäyttää [³H]-2-(di-n-propyyli-amino)-8-hydroksitetraliini ([³H]-8-OH-DPAT) spesifisistä sidontakohdistaan testattiin rotan aivojen otsalohkon kuoren homogenaateilla. Tämä koe perustuu Gozlan'in et al. (Nature, 305, (1983), sivut 140-142) kuvaamaan menetelmään. Yhdisteet sitoutuvat yleensä 5-HT_{1A}-reseptoreihin huomattavasti suuremmassa määrin kuin muihin reseptoreihin kuten D₂- ja alfa₁-reseptoreihin ja muihin 5-HT-reseptoreihin.

Tähän havaintoon perustuen yhdisteiden 5-HT_{1A}-reseptoriantagonismia on testattu kokeissa, joissa on tutkittu 8-OH-DPAT:in indusoimien vaikutusten antagonismia rotissa, esimerkiksi hypotermian, alahuulen taaksepäin vetäytymisen
 5 (perustuu menetelmään, jonka ovat kuvanneet Broekkamp et al., Pharmacol. Biochem. Behav. 33 (1989), 821 - 827) antagonismia.

Farmakologisista kokeista ilmenee, että kaavan (2) mukaiset yhdisteet ovat selektiivisiä 5-HT_{1A}-antagonisteja.
 10 Lisäksi yhdisteillä on suun kautta otettuina hyvä biologinen hyötyosuus, josta seuraa korkea vaikutusteho ja pitkäaikainen vaikutuksen kesto.

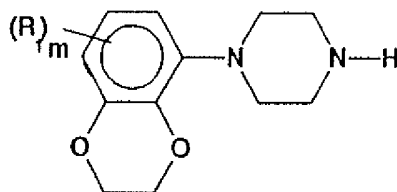
Aktiiviset yhdisteet ja niiden suolat voidaan standardimenetelmin käyttäen apuaineita, kuten nestemäisiä ja
 15 kiinteitä kantaja-aineita, muodostaa koostumuksiksi, esimerkiksi pillereiksi, tableteiksi, päällystetyiksi tableteiksi, kapseleiksi, jauheiksi injektionesteiksi jne.

Kaavan (2) mukaiset yhdisteet ovat uusia yhdisteitä, joita voidaan valmistaa rakenteellisesti samankaltaisten piperatsiinijohdannaisten valmistamiseen käytetyillä
 20 menetelmillä.

Kaavan (2) mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa siten, että

a) yhdiste, jonka kaava on (3)

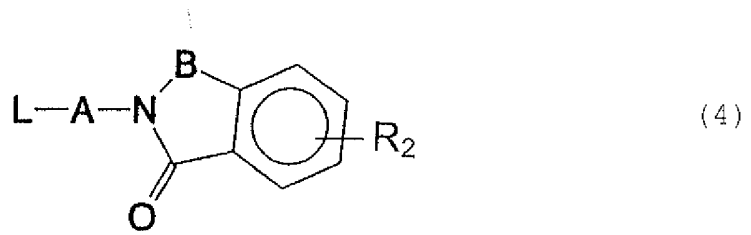
25



(3)

30

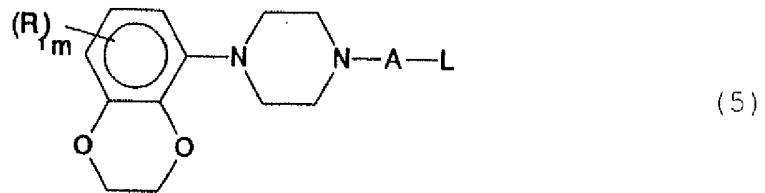
saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka kaava on (4)



joissa kaavoissa R_1 , R_2 , m , A ja B merkitsevät samaa kuin edellä ja L on ns. poistuva ryhmä,

b) yhdiste, jonka kaava on (5)

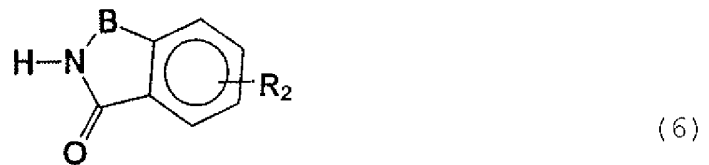
10



15

saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka kaava on (6)

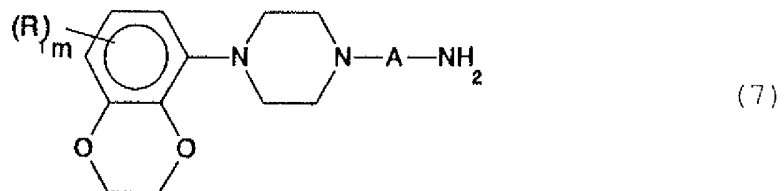
20



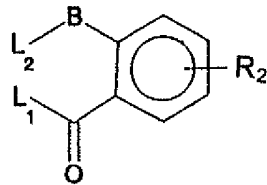
25 joissa kaavoissa R_1 , R_2 , m , A ja B merkitsevät samaa kuin edellä ja L on poistuva ryhmä, tai

c) yhdiste, jonka kaava on (7)

30



35 saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka kaava on (8)



(8)

5

joissa kaavoissa R_1 , R_2 , m , A ja B merkitsevät samaa kuin edellä ja L_1 ja L_2 , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, ovat poistuvia ryhmiä.

10 Menetelmävaihtoehto a) voidaan suorittaa joko ap-
roottisen orgaanisen liuottimen läsnäollessa tai ilman
liuotinta ja mahdollisesti käyttäen happoa sitovaa ainetta.
Esimerkkejä sopivista liuottimista ovat metyylietyyliketo-
ni, tetrahydrofuraani, asetonitrili, dimetyyliformamidi,
15 tolueeni ja petrolieetteri. Sopivat happoa sitovat aineet
voivat olla sellaisia, jotka liukenevat reaktioväliaineeseen
tai ovat siihen liukenemattomia, ja niistä esimerkkejä
ovat orgaaniset typpiemäkset, kuten trialkyyliamiinit, py-
ridiini, urea, ja epäorgaaniset emäkset, kuten natrium- ja
20 kaliumkarbonaatti tai -vetykarbonaatti. Reaktiolämpötila on
tavallisesti huoneenlämpötilan ja käytetyn liuottimen pa-
lautusjäähdytyslämpötilan välillä, ja reaktioaika voi vaih-
della 1 tunnista useampaan päivään.

Kaavan (3) mukaisia lähtöyhdisteitä voidaan saada
25 menetelmin, jotka ovat tunnettuja sellaisten analogisten
yhdisteiden valmistuksesta, joita on kuvattu EP-patent-
tijulkaisussa 189 612.

Kaavan (4) mukaiset yhdisteet ovat tunnettuja tai
voidaan valmistaa samankaltaisilla menetelmillä kuin tunne-
30 tut niitä rakenteellisesti läheisesti muuistuttavat yhdis-
teet.

Menetelmävaihtoehto b) voidaan suorittaa olosuh-
teissa, joita tavallisesti käytetään tämäntyyppisten kyt-
kentäreaktioiden suorituksessa.

Kaavan (5) mukaisia lähtöyhdisteitä voidaan valmistaa menetelmin, jotka ovat tunnettuja esimerkiksi sellaisien analogisten yhdisteiden valmistuksesta, joita on kuvattu EP-patenttijulkaisussa 190 472.

5 Kaavan (6) mukaiset yhdisteet ovat tunnettuja tai voidaan valmistaa analogisesti tunnettujen yhdisteiden valmistuksen kanssa.

Menetelmävaihtoehto c) voidaan suorittaa edellä yhdisteen (3) ja yhdisteen (4) välisen reaktion yhteydessä
10 mainituissa olosuhteissa.

Kaavan (7) mukaisia lähtöyhdisteitä voidaan valmistaa edellä olevan kaavan (3) mukaisista yhdisteistä kemiallisin standardimenetelmin, esim. saattamalla kaavan (3) mukainen yhdiste reagoimaan klooriasetonitriiliin tai kloori-
15 propionitriiliin kanssa happoa sitovan aineen läsnäollessa. Tämä reaktio voidaan suorittaa esimerkiksi asetonissa tai dimetyyliformamidissa. Näin saatu välituote voidaan sitten pelkistää yhdisteeksi (7) sinänsä tunnetulla tavalla, esimerkiksi litiumaluminiumhydridillä.

20 Kaavan (8) mukaiset lähtöyhdisteet ovat tunnettuja yhdisteitä tai voidaan valmistaa analogisesti tunnettujen yhdisteiden valmistuksen kanssa.

Keksintöä kuvataan nyt seuraavien erityisten esimerkkien avulla.

25 **Esimerkki 1**

2-(2-(4-(7-kloori-2,3-dihydro-1,4-bentsodioksin-5-yyli)-1-piperatsinyyli)etyyli)-1,2-bentsoisotiasol-3(2H)-oni-1,1-dioksidi, hydrokloridi

30 Natriumhydridin (0,31 g, 13 mmol) suspensioon vedettömässä DMF:ssä (12 ml) lisättiin sekoittaen sakariinia (2,29 g, 13 mmol) vedettömässä DMF:ssä (12 ml). Sekoittamista jatkettiin 10 minuuttia, sitten lisättiin 1-(7-kloo-

ri-2,3-dihydro-1,4-bentsodioksin-5-yyli)-4-(2-kloorietyyli)piperatsiinia (4,12 g, 13 mmol) (joka voidaan valmistaa julkaisussa EP-A-190 472 kuvatulla tavalla) vedettömässä DMF:ssä (20 ml). Reaktioseosta kuumennettiin tyypikehässä 5 7 tuntia, seos jäädytettiin ja uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 100 ml). Yhdistetyt orgaaniset uutteen pestiin 5-%:isella NaHCO₃-liuoksella, kyllästetyllä NaCl-liuoksella, kuivattiin ja liuotin poistettiin vakuuissa. Raaka-
10 tuote puhdistettiin flash-pylväskromatografiolla (silika-geeli/asetoni:heksaani = 1 : 3) ja näin saatu vapaa emäs muutettiin hydrokloridisuolaksi. Saanto 3,13 g (50 %), sp. 267 - 270 °C.

Esimerkki 2

2-(2-(4-(7-kloori-2,3-dihydro-1,4-bentsodioksin-5-yyli)-1-piperatsinyyli)butyyli)-1,2-bentsoisotiatsol-3(2H)-oni-1,1-dioksidi, mesylaatti
15

a. Välituote 1-(7-kloori-2,3-dihydro-1,4-bentsodioksin-5-yyli)piperatsiini-hydrokloridi saatiin analogisesti julkaisussa EP 189 612 kuvatun menetelmän kanssa.

20 b. Otsikon yhdiste valmistettiin samalla menetelmällä kuin esimerkissä 3 kuvattu 2-(4-(4-(7-bromi-2,3-dihydro-1,4-bentsodioksin-5-yyli)-1-piperatsinyyli)butyyli)-1,2-bentsoisotiatsol-3(2H)-oni-1,1-dioksidi-dihydrokloridi käyttäen edellä saatua välituotetta a), sp. 242 °C.

25 **Esimerkki 3**

2-(4-(4-(7-bromi-2,3-dihydro-1,4-bentsodioksin-5-yyli)-1-piperatsinyyli)butyyli)-1,2-bentsoisotiatsol-3(2H)-oni-1,1-dioksidi, dihydrokloridi

30 a. Välituote 1-(7-bromi-2,3-dihydro-1,4-bentsodioksin-5-yyli)piperatsiini-hydrokloridi saatiin analogisesti julkaisussa EP 189 612 kuvatun menetelmän kanssa.

b. Välituotteen a (1,68 g, 5,0 mmol) liuokseen aetonitriilissä (50 ml) lisättiin sekoittaen di-isopropyyli-
35 etyyliamiinia (4,50 ml, 5 ekv.) ja 2-(4-bromibutyyli)-1,2-bentsoisotiatsol-3(2H)-oni-1,1-dioksidia (1,63 g,

5,1 mmol) (joka syntetisoitiin standardimenetelmällä 1,2-bentsoisotiatsol-3(2H)-oni-1,1-dioksidista ja 1,4-dibromibutaanista). Seosta kuumennettiin palautusjäähdyttään 24 tuntia, seos jäähdytettiin ja liuotin poistettiin vakuumissa. Jäännökseen lisättiin etyyliasettaattia (200 ml) ja liuos pestiin 2 N NaOH-liuoksella (2 x 50 ml). Orgaaninen kerros erotettiin, kuivattiin ja liuotin poistettiin vakuumissa. Raakatuote puhdistettiin flash-pylväskromatografialla (silikageeli/dietyylieetteri) ja muutettiin dihydrokloridisuolaksi. Saanto 1,60 g (53 %), sp. > 177 °C (hajoaa), ¹H-NMR (DMSO:CDCl₃ = 4:1) δ 1,78 - 1,92 (klusteri, 4H, CH₂CH₂CH₂CH₂), 3,06 - 3,25 (klusteri, 6H), 3,53 (m, 4H, H_{eq} pipCH₂), 3,80 (t, 2H, CH₂CH₂NSO₂, J = 6 Hz), 4,24 (m, 4H, OCH₂CH₂O), 6,61 (d, 1H, H-6, J = 2 Hz), 6,75 (d, 1H, H-8 J = 2 Hz), 7,97-8,13 (kluusteri, 3H), 8,26 (m, 1H), 10,6 (br, 1H, NH+).

Esimerkki 4

2-(4-(4-(7-bromi-2,3-dihydro-1,4-bentsodioksin-5-yyli)-1-piperatsinyyli)butyyli)-1H-isoindoli-1,3-(2H)-dioni, dihydrokloridi

Esimerkin 3 välituotteen a) (1,75 g, 5,2 mmol) liuokseen asetonitriilissä (75 ml) lisättiin 2-(4-bromibutyyli)-1H-isoindoli-1,3(2H)-dionia (1,76 g, 6,2 mmol). 3 päivän kuumentamisen jälkeen palautusjäähdyttään reaktioseos jäähdytettiin ja kaadettiin etyyliasettaattiin (50 ml) ja siihen lisättiin 2 N NaOH-liuosta (100 ml). Vesikerros uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 50 ml) ja yhdistetyt orgaaniset utteet pestiin kyllästetyllä NaCl-liuoksella (2 x 100 ml), kuivattiin ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös puhdistettiin flash-pylväskromatografialla (silikageeli/etyyliasetatti) ja vapaa emäs (saanto 76 %) muutettiin dihydrokloridisuolaksi. Saanto 1,70 g (59 %), sp. 230 - 231 °C.

Esimerkki 5

2-(2-(4-(7-bromi-2,3-dihydro-1,4-bentsodioksin-5-yyli)-1-piperatsinyyli)etyyli)-6-kloori-3,4-dihydroisokinolin-1(2H)-oni, dihydrokloridi

5 Tämä yhdiste saatiin analogisesti julkaisussa EP A-190 472 kuvatun 1-(bentso[b]furan-7-yyli)-4-[3-(4-fluoribentsooyli)propyyli)piperatsiinin valmistusmenetelmän kanssa käyttäen 1-(7-bromi-2,3-dihydro-1,4-bentsodioksin-5-yyli)-4-(2-kloorietyyli)piperatsiinia (joka valmistettiin samalla tavalla kuin julkaisussa EP-A-190 472 kuvattu 1-(7-kloori-2,3-dihydro-1,4-bentsodioksin-5-yyli)-4-(2-kloorietyyli)piperatsiini) ja 6-kloori-3,4-dihydroisokinolin-1(2H)-onia. Saanto 37 %, sp. > 240 °C (hajoaa). ¹H-NMR (DMSO:CDCl₃=4:1) δ 3,09 (t, 2H, NCH₂CH₂Ar J = 7 Hz), 3,16 (m, 2H, H_{ax} pipCH₂), 3,45 (m, 2H, +NCH₂CH₂), 3,55 (m, 2H, H_{eq} pipCH₂), 3,65-3,75 (klusteri, 4H), 3,94 (t, 2H, CH₂CH₂NC = O), 4,26 (m, 4H, OCH₂CH₂O), 6,62 (d, 1H, H-6, J = 2 Hz), 6,75 (d, 1H, H-8 J = 2 Hz), 7,37 (klusteri, 2H), 7,88 (d, 1H, J = 8 Hz), 11,0 (br, 1H, NH+).

20 **Esimerkki 6**

2-(4-(4-(7-kloori-2,3-dihydro-1,4-bentsodioksin-5-yyli)-1-piperatsinyyli)butyyli)-6-kloori-3,4-dihydroisokinolin-1(2H)-oni, dihydrokloridi

a. 6-kloori-3,4-dihydroisokinolin-1(2H)-onin (3,00 g, 17 mmol) liuokseen DMF:ssa (50 ml) lisättiin huoneenlämpötilassa natriumhydridiä (0,80 g 60-%:ista mineraaliöljysuspensiota). Sekoittamista jatkettiin 3 tuntia ja sitten lisättiin 10 °C:ssa 1,4-dibromibutaania (10 ml). Reaktioseosta kuumennettiin palautusjäähdyttäen 24 tuntia, seos jäähdytettiin ja kaadettiin etyyliasettiin ja veden seokseen. Orgaaninen kerros erotettiin, pestiin vedellä ja liuotin poistettiin vakuumissa. Puhdistamisen jälkeen pylväskromatografiolla (silikageeli/eetteri:heksaani = 1:1) saatiin välituote 2-(4-bromibutyyli)-6-kloori-3,4-dihydroisokinolin-1(2H)-oni.

b. Esimerkin 2 välituotteen a (1,20 g, 3,8 mmol) ja di-isopropyylietyyliamiinin (2,00 ml, 12 mmol) liuokseen asetonitriilissä (15 ml) lisättiin sekoittaen välituote 6a (1,30 g, 4,1 mmol). Reaktioseosta kuumennettiin palautus-
 5 jäähdyttään 2 päivää, seos jäädytettiin ja uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 100 ml). Yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestiin vedellä, kuivattiin ja liuotin poistettiin vakuumissa. Raakatuote puhdistettiin pylväskromatografialla (silikageeli/dikloorimetaani:metanoli = 95 : 5) ja näin
 10 saatu vapaa emäs muutettiin dihydrokloridisuolaksi. Otsikon yhdisteen saanto 1,10 g (52 %), sp. 214 - 216 °C.

Esimerkki 7

2-(4-(4-(7-kloori-2,3-dihydro-1,4-bentsodioksin-5-
 yyli)-1-piperatsinyyli)-3-metyylibutyryyli)-1,2-bent-
 15 soisotiatsol-3(2H)-oni-1,1-dioksidi, dihydrokloridi
 a. 1-bromi-3-metyyli-3-buteenin (8,00 g, 54 mmol) (joka voidaan valmistaa julkaisussa J. Org. Chem., 46, 1981, 3526-3630, kuvatulla tavalla), sakariinin (9,90 g, 54 mmol) ja di-isopropyylietyyliamiinin (9,40 ml, 54 mmol)
 20 liuosta asetonitriilissä (50 ml) sekoitettiin ja kuumennettiin palautusjäähdyttään tyypikehässä 18 tuntia. Reaktioseos konsentroitettiin vakuumissa, uutettiin etyyliasetaatilla ja yhdistetyt orgaaniset utteet pestiin vedellä. Epäpuhdas välituote 2-(3-metyyli-3-butenyyli)-1,2-bentso-
 25 isotiatsol-3(2H)-oni-1,1-dioksidi puhdistettiin edelleen flash-pylväskromatografialla (silikageeli/eetteri:heksaani = 1 : 3).

b. Välituote a (0,50 g, 2,0 mmol) liuotettiin tyypikehässä pentaaniin (80 ml). Liuosta käsiteltiin bromi-
 30 vedyllä analogisesti julkaisuissa J. Org. Chem. 47 (27), 1982, 5378, ja J.A.C.S., 109 (23), 1897, 6943, kuvatun menetelmän kanssa, jolloin saatiin 0,54 g (81 %) välituotetta 2-(4-bromi-3-metyylibutyryyli)-1,2-bentsoisotiatsol-3(2H)-oni-1,1-dioksidia.

c. Välituotteen 2a (2,1 g, 7,2 mmol) liuokseen asetonitriilissä (75 ml) lisättiin sekoittaen välituotetta 7b (2,14 g, joka sisälsi 7,2 mmol) ja di-isopropyylietyyliamiinia (2,60 ml, 15 mmol). 3 päivän kuumennuksen jälkeen
 5 palautusjäähdyttäen reaktioseos jäähdytettiin ja konsentroitettiin vakuumissa. Jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin ja liuos pestiin vedellä, kuivattiin ja liuotin poistettiin vakuumissa. Raakatuote puhdistettiin pylväskromatografialla (silikageeli/heksaani:etyyliasetatti = 1 : 1)
 10 ja näin saatu vapaa emäs muutettiin otsikon yhdisteeksi. Saanto 1,00 g (33 %), sp. 210 - 212 °C.

Esimerkki 8

2-(4-(4-(7-kloori-2,3-dihydro-1,4-bentsodioksin-5-yyli)-1-piperatsinyyli)butyyli)-1H-isoindoli-1,3-(2H)-dioni, hydrokloridi
 15

Tämä yhdiste valmistettiin analogisesti esimerkissä 3 kuvatun 2-(4-(4-(7-bromi-2,3-dihydro-1,4-bentsodioksin-5-yyli)-1-piperatsinyyli)butyyli)-1,2-1H-isoindoli-1,3-(2H)-dioni-dihydrokloridin valmistusmenetelmän kanssa
 20 käyttäen välituotetta 2a (1,30 g, 4,5 mmol) ja 2-(4-bromibutyyli)-1H-isoindoli-1,3(2H)-dionia (1,40 g, 4,9 mmol). Saanto 2,20 g, sp. 222 - 224 °C.

Esimerkki 9

2-(5-(4-(7-kloori-2,3-dihydro-1,4-bentsodioksin-5-yyli)-1-piperatsinyyli)pentyyli)-1,2-bentsoisotiatsol-3(2H)-oni-1,1-dioksidi, hydrokloridi
 25

Tämä yhdiste valmistettiin analogisesti esimerkissä 3 kuvatun 2-(4-(4-(7-bromi-2,3-dihydro-1,4-bentsodioksin-5-yyli)-1-piperatsinyyli)butyyli)-1,2-bentsoisotiatsol-3(2H)-oni-1,1-dioksidi-dihydrokloridinvalmistusmenetelmän
 30 kanssa käyttäen välituotetta 2a (2,00 g, 6,9 mmol) ja 2-(5-bromipentyyli)-1,2-bentsoisotiatsol-3(2H)-oni-1,1-dioksidia (2,52 g, 7,6 mmol). Saanto 1,40 g, sp. 193 - 195 °C.

Esimerkki 10

2-(4-(4-(7-hydroksi-2,3-dihydro-1,4-bentsodioksin-5-yyli)-1-piperatsinyyli)-butyyli)-1,2-bentsoisotiatsol-3(2H)-oni-1,1-dioksidi,

5 a. Välituotteen 3a (6,77 g, 20 mmol) suspensioon vedettömässä DMF:ssä (50 ml) lisättiin sekoittaen kaliumkarbonaattia (5,60 g, 41 mmol) ja bentsyylibromidia (2,60 ml, 22 mmol). Sekoittamista jatkettiin 85 °C:ssa 18 tuntia. Reaktioseos jäädytettiin, kaadettiin jäälle ja uutettiin etyyliasetaatilla, uute pestiin vedellä, kuivatettiin ja liuotin poistettiin vakuuissa. Raakatuote puhdistettiin pylväskromatografiolla (silikageeli/etyyliasetatti:metanoli:ammoniakki = 92,5 : 7 : 0,5) Saanto: 7,18 g (91 %) välituotetta 4-bentsyyli-1-(7-bromi-2,3-dihydro-1,4-bentsodioksin-5-yyli)piperatsiini.

10 b. Bromijohdannainen, välituote 10a muutettiin vastaavaksi hydroksiyhdisteeksi julkaisuissa J. Org. Chem., 48(12), 1983, 1941-1944, ja Chem. Ber., 1970, 1412-1419, kuvatuulla menetelmällä käyttäen välituotetta 10a (6,68 g, 17 mmol), tetrametyylietyleenidiamiinia (1,40 ml, 17 mmol), 2,5 M n-butyylilitiumia (10,3 ml, 26 mmol), nitro-

20 bentseeniä (5,30 ml, 52 mmol). Puhdistamalla raakatuote pylväskromatografiolla (silikageeli/eetteri:heksaani = 3:1) saatiin välituote 4-bentsyyli-1-(7-hydroksi-2,3-dihydro-1,4-bentsodioksin-5-yyli)piperatsiini vapaana emäksenä 48 %:n saannolla.

25 c. Debentsyloimalla välituote 10b käyttäen 10-%:ista Pd/C-katalysaattoria ja ammoniumformiaattia metanolissa saatiin puhdistamisen jälkeen pylväskromatografiolla (silikageeli/tetrahydrofuraani:metanoli:ammoniakki = 83 : 15 : 2) välituote 1-(7-hydroksi-2,3-dihydro-1,4-bentsodioksin-5-yyli)piperatsiini 89 %:n saannolla.

30 d. Välituote 10c muutettiin otsikon yhdisteeksi esimerkissä 3 kuvatuulla 2-(4-(4-(7-bromi-2,3-dihydro-1,4-bentsodioksin-5-yyli)-1-piperatsinyyli)butyyli)-1,2-bent-

35

soisotiatsol-3(2H)-oni-1,1-dioksidi-dihydrokloridin valmistusmenetelmällä käyttäen välituotetta 10c (1,70 g, 7,2 mmol), natriumasetaattia (1,20 g, 15,0 mmol), 2-(4-bromibutyyli)-1,2-bentsoisotiatsol-3(2H)-oni-1,1-dioksidia (2,50 g, 7,9 mmol) asetonitriilissä (75 ml). Raakatuote puhdistettiin pylväskromatografialla (silikageeli/dikloorimetaani:metanoli = 95 : 5) ja saatu vaahto kiteytettiin etyyliasetaatista. Saanto 1,73 g (51 %), sp. 179 - 181 °C.

Esimerkki 11

2-(4-(4-(7-kloori-2,3-dihydro-1,4-bentsodioksin-5-yyli)-1-piperatsinyyli)butyyli)-2,3-dihydro-1H-indol-1-oni, hydrokloridi

a. Välituotteen 2a (6,40 g, 22 mmol) liuokseen asetonitriilissä (80 ml) lisättiin sekoittaen trietyyliamiinia (6,60 g, 66 mmol) ja 4-bromibutyronitriiliä (3,90 g, 26 mmol). Reaktioseosta kuumennettiin palautusjäähdyttämällä 24 tuntia, seos jäähdytettiin ja konsentroitiin vakuumisessa. Jäännökseen lisättiin etyyliasetaattia ja vettä. Orgaaninen kerros erotettiin, pestiin vedellä, kuivattiin ja konsentroitiin kuiviin. Raakatuote puhdistettiin pylväskromatografialla (silikageeli/dikloorimetaani: metanoli = 98 : 2). Saanto 6,80 g (96 %) välituotetta 1-(7-kloori-2,3-dihydro-1,4-bentsodioksin-5-yyli)-4-(3-syaanipropyli)piperatsiinia.

b. Välituote 11a (6,80 g, 21 mmol) liuotettiin 96-%:iseen etanolin (140 ml) ja liuokseen lisättiin kaliumhydroksidin (0,85 g, 11 mmol) liuos vedessä (7 ml). Sitten lisättiin Raney-nikkeliä ja sekoitettiin vetykehässä huoneenlämpötilassa 24 tuntia. Reaktioseos suodatettiin hyflolla ja etanoli poistettiin vakuumisessa. Jäännös liuotettiin dikloorimetaaniin ja liuos pestiin vedellä, kuivattiin ja liuotin poistettiin vakuumisessa. Raakatuote puhdistettiin pylväskromatografialla (silikageeli/dikloorimetaani:metanoli:ammoniakki = 85 : 14 : 1). Saanto 2,50 g

(36 %) välituotetta 1-(7-kloori-2,3-dihydro-1,4-bentsodioksin-5-yyli)-4-(4-aminobutyyli)piperatsiinia.

c. Välituotteen 11b (0,33 g, 1,0 mmol) suspensioon asetonissa (10 ml) lisättiin 85-%:ista kaliumhydroksidia
 5 (0,35 g, 6,0 mmol) ja o-bromimetyleenibentsoyylikloridia (0,23 g, 1,0 mmol). Reaktioseosta kuumennettiin palautus-
 jäädyttään 24 tuntia, seos konsentroitiin vakuuissa ja
 jäännös liuotettiin dikloorimetaaniin. Liuokseen lisättiin
 10 vettä ja orgaaninen kerros erotettiin, pestiin vedellä, kuivattiin ja liuotin poistettiin vakuuissa. Raakatuote
 puhdistettiin pylväskromatografialla (silikageeli/dikloorimetaani:metanoli = 95 : 5). Saanto 0,20 g (45 %), sp.
 241 - 242 °C.

Esimerkki 12

15 2-(4-(4-(7-metoksi-2,3-dihydro-1,4-bentsodioksin-5-yyli)-1-piperatsinyyli)butyyli)-1,2-bentsoisotiatsol-3(2H)-oni-1,1-dioksidi, fumaraatti

a. Välituotteen 10c (2,60 g, 11 mmol) liuokseen dikloorimetaanissa (200 ml) lisättiin sekoittaen kaliumkarbonaattia (4,60 g, 33 mmol). Seos jäädytettiin
 20 4 °C:seen ja siihen lisättiin tert-butyylioksikarbonyyli-anhydridiä (3,60 g, 17 mmol). Sekoittamista jatkettiin huoneenlämpötilassa 1,5 tuntia. Seokseen lisättiin 2 N natriumhydroksidiliuosta ja etanolia ja sekoittamista jatkettiin tunnin ajan. Seos uutettiin etyyliasetaatilla,
 25 yhdistetyt orgaaniset uutteen pestiin 5-%:isella natriumvetykarbonaattiliuoksella, vedellä, kuivattiin ja liuotin poistettiin vakuuissa. Saanto: 1,70 g (47 %) välituotetta
 30 1-(7-hydroksi-2,3-dihydro-1,4-bentsodioksin-5-yyli)-4-(tert-butyylioksikarbonyyli)piperatsiini.

b. Välituotteen 12a (1,70 g, 5,1 mmol) ja kaliumkarbonaatin (1,40 g, 10 mmol) liuokseen asetonitriilissä (50 ml) lisättiin sekoittaen metyylijodidia (0,65 ml, 10 mmol). Reaktioseosta kuumennettiin 40 °C:ssa 18 tuntia,
 35 seos jäädytettiin ja konsentroitiin, raakatuote puhdis-

tettiin pylväskromatografialla (aluminiumoksidi/eetteri). Saanto 0,71 g (57 %) 1-(7-metoksi-2,3-dihydro-1,4-bentsodioksin-5-yyli)-4-(tert-butylioksikarbonyyli)piperatsiinia.

5 c. Välituotteen 12b (1,00 g, 3,0 mmol) liuokseen etyyliasetaatissa (25 ml) lisättiin etanolia (25 ml), joka sisälsi kloorivetyä (5 ekv). Reaktioseosta sekoitettiin 18 tuntia huoneenlämpötilassa ja liuotin poistettiin vakuumissa. Saatiin 0,80 g välituotetta 1-(7-metoksi-2,3-dihydro-1,4-bentsodioksin-5-yyli)piperatsiini-hydrokloridia.

10 d. Välituote 12c (0,80 g, 2,8 mmol) muutettiin ot-sikon yhdisteeksi esimerkissä 3 kuvatulla 2-(4-(4-(7-bromi-2,3-dihydro-1,4-bentsodioksin-5-yyli)-1-piperatsinyyli)butyyli)-1,2-bentsoisotiatsol-3(2H)-oni-1,1-dioksididihydrokloridin valmistusmenetelmällä. Raakatuote puhdistettiin pylväskromatografialla (silikageeli/etyyliasetatti) Saanto: 0,90 g (54 %), sp. 74 - 77 °C.

Esimerkki 13

20 2-(4-(4-(7-syaani-2,3-dihydro-1,4-bentsodioksin-5-yyli)-1-piperatsinyyli)butyyli)-1,2-bentsoisotiatsol-3(2H)-oni-1,1-dioksidi

25 a. Välituote 1-(7-bromi-2,3-dihydro-1,4-bentsodioksin-5-yyli)-4-(tert-butylioksikarbonyyli)piperatsiini valmistettiin samankaltaisella menetelmällä kuin 1-(7-hydroksi-2,3-dihydro-1,4-bentsodioksin-5-yyli)-4-(tert-butylioksikarbonyyli)piperatsiini (välituote 12a) käyttäen 1-(7-bromi-2,3-dihydro-1,4-bentsodioksin-5-yyli)piperatsiinia.

30 b. Välituotteen 13a (4,10 g, 10 mmol) liuokseen tolueenissa (100 ml) lisättiin sekoittaen palladium(0)tetrakistriphenyylifosfiinia (4,20 g, 2,1 mmol) ja natrium-syanidia (6,00 g, 12 mmol) [suspendoituna 12 g:lle aluminiumoksidia]. Reaktioseosta kuumennettiin 110 °C:ssa 18 tuntia, seos jäädytettiin ja konsentroitiin vakuumissa.

35 Jäännös puhdistettiin pylväskromatografialla (silikagee-

li/eetteri:heksaani = 1 : 1). Saanto: 1,90 g (54 %) väli-
tuotetta 1-(7-syaani-2,3-dihydro-1,4-bentsodioksin-5-yy-
li)-4-(tert-butyylioksikarbonyyli)piperatsiinia.

5 c. Välituote 13b (1,90 g, 5,5 mmol) muutettiin
1-(7-syaani-2,3-dihydro-1,4-bentsodioksin-5-yyli)-4-pipe-
ratsiiniksi reaktiossa trimetyylisilyylijodidin (1,20 ml,
8,4 mmol) kanssa asetonitriilissä (75 ml) 4 °C:ssa. Liuo-
tin poistettiin vakuuissa ja jäännös puhdistettiin pyl-
väskromatografialla (silikageeli/etyyliasetatti:metano-
10 li:ammoniakki = 83 : 15 : 2). Saanto: 1,25 g (93 %).

d. Välituote 13c (1,25 g, 5,1 mmol) muutettiin ot-
sikon yhdisteeksi esimerkissä 3 kuvatulla 2-(4-(4-(7-bro-
mi-2,3-dihydro-1,4-bentsodioksin-5-yyli)-1-piperatsinyy-
li)butyyli)-1,2-bentsoisotiatsol-3(2H)-oni-1,1-dioksidi-
15 dihydrokloridin valmistusmenetelmällä. Raakatuote puhdis-
tettiin pylväskromatografialla (silikageeli/etyyliasetaat-
ti) Saanto: 2,11 g (86 %), sp. 162 - 164 °C.

Esimerkki 14

20 2-(4-(4-(7-kloori-8-metyyli-2,3-dihydro-1,4-bentso-
dioksin-5-yyli)-1-piperatsinyyli)butyyli)-1,2-bent-
soisotiatsol-3(2H)-oni-1,1-dioksidi

a. Välituote 4-bentsyyli-1-(7-kloori-2,3-dihydro-
1,4-bentsodioksin-5-yyli)piperatsiini saatiin samankaltai-
sella menetelmällä kuin 4-bentsyyli-1-(7-bromi-2,3-dihyd-
25 ro-1,4-bentsodioksin-5-yyli)piperatsiinin (välituote 10a)
valmistuksessa kuvattiin. Raakatuote puhdistettiin flash-
pylväskromatografialla (silikageeli/etyyliasetatti:meta-
noli: ammoniakki = 83 : 15 : 2).

b. Välituotteen 14a (7,30 g, 21 mmol) liuokseen
30 tolueenissa (100 ml) lisättiin sekoittaen tetrametyyliety-
leenidiamiinia (1,73 ml, 21 mmol). Seos jäähdytettiin
-78 °C:seen ja siihen lisättiin 2,5 M n-butyylilitiumia
(11,00 ml, 28 mmol). Sekoittamista jatkettiin -78 °C:ssa
45 minuuttia ja huoneenlämpötilassa 45 minuuttia. Reak-
35 tioseos hydrolysoitiin käsittelemällä 2 N kloorivetyhapol-

la (20 ml) tunnin ajan, sitten lisättiin 2 N NaOH-liuosta (20 ml) ja seos uutettiin etyyliasetaatilla. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestiin vedellä, kuivattiin ja liuotin poistettiin vakuuissa. Raakatuote puhdistettiin pylväskromatografialla (silikageeli/etyyliasetatti:heksaani = 1 : 1), jolloin saatiin välituote 4-bentsyyli-1-(7-kloori-8-formyyli-2,3-dihydro-1,4-bentsodioksin-5-yyli)piperatsiini.

c. Välituotteen 14b (4,38 g, 12 mmol) suspensioon metanolissa (75 ml) lisättiin sekoittaen 0 °C:ssa natriumboorihydridiä (1,34 g, 35 mmol). 30 minuutin kuluttua seos kaadettiin etyyliasetatatin ja 5-%:isen NaHCO₃-liuoksen seokseen. Orgaaninen kerros erotettiin ja pestiin vedellä, kuivattiin ja liuotin haihdutettiin. Jäännös liuotettiin dikloorimetaaniin (30 ml) ja lisättiin tipoittain trietyyllisilyylihydridin (5,60 ml, 35 mmol), trifluorietikkahapon (2,70 ml, 35 mmol) liuokseen dikloorimetaanissa (25 ml). 2 tunnin kuluttua reaktioseos uutettiin etyyliasetaatilla ja uute pestiin 5-%:isella NaHCO₃-liuoksella. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestiin vedellä, kuivattiin ja liuotin poistettiin vakuuissa. Raakatuote puhdistettiin pylväskromatografialla (silikageeli/eetteri), jolloin saatiin 4,02 g (81 %) välituotetta 4-bentsyyli-1-(7-kloori-8-metyyli-2,3-dihydro-1,4-bentsodioksin-5-yyli)piperatsiinia.

d. Välituote 14c (4,03 g, 11 mmol) debentsyloitettiin käyttäen alfa-kloorietyyliklooriformiaattia (1,35 ml, 12 mmol) 1,2-dikloorietaanissa (100 ml). Seosta kuumennettiin 80 °C:ssa 2 tuntia, liuotin poistettiin vakuuissa. Jäännökseen lisättiin metanolia (100 ml) ja sekoittamista huoneenlämpötilassa jatkettiin tunnin ajan. Reaktioseos konsentroitiin ja jäännöstä sekoitettiin di-isopropyylieetterissä. Kiinteä aine suodatettiin, jolloin saatiin 3,02 g (88 %) välituotetta 1-(7-kloori-8-metyyli-2,3-dihydro-1,4-bentsodioksin-5-yyli)piperatsiini-hydrokloridia.

e. Välituote 14d (3,02 g, 9,9 mmol) muutettiin
 otsikon yhdisteeksi esimerkissä 3 kuvatulla 2-(4-(4-(7-
 bromi-2,3-dihydro-1,4-bentsodioksin-5-yyli)-1-piperatsi-
 5 nyyli)butyyli)-1,2-bentsoisotiatsol-3(2H)-oni-1,1-dioksi-
 di-dihydrokloridin valmistusmenetelmällä. Saanto: 3,68 g
 (64 %), sp. 136 - 137 °C.

Esimerkki 15

2-(4-(4-(7-kloori-2,3-dihydro-1,4-bentsodioksin-5-
 10 yyli)-1-piperatsinyyli)-2,2-dimetyyllibutyyli)-1,2-
 bentsoisotiatsol-3(2H)-oni-1,1-dioksidi, dihydro-
 kloridi

a. Välituote 1-(7-kloori-2,3-dihydro-1,4-bentsodi-
 oksin-5-yyli)-4-(4-amino-3,3-dimetyyllibutyyli)piperatsiini
 valmistettiin analogisesti 1-(7-kloori-2,3-dihydro-1,4-
 15 bentsodioksin-5-yyli)-4-(4-aminobutyyli)piperatsiinin(vä-
 lituote 11b) valmistusmenetelmän kanssa käyttäen 4-kloori-
 2,2-dimetyyllibutyronitriiliä.

b. Välituotteen 15a (1,10 g, 3,1 mmol) liuokseen
 40 ml:ssa asetonitriiliä lisättiin sekoittaen metyyli-o-
 20 kloorisulfonylibentsoaattia (0,73 g, 3,1 mmol) metanolis-
 sa (5 ml). Reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa
 tunnin ajan, sitten liuotin poistettiin vakuuissa. Raaka-
 tuote puhdistettiin pylväskromatografialla (silikageeli/-
 dikloorimetaani : metanoli = 97 : 3). Saanto: 1,30 g
 25 (76 %) välituotetta N-(4-(4-(7-kloori-2,3-dihydro-1,4-
 bentsodioksin-5-yyli)-1-piperatsinyyli)-2,2-dimetyyllibu-
 tyyli)-2-metyylioksikarbonyylifenyyli-sulfonamidia.

c. Välituote 15b (1,15 g, 2,1 mmol) liuotettiin
 metyylietyyliketoniin (25 ml). Liuokseen lisättiin kalium-
 30 karbonaattia (0,58 g, 4,2 mmol) ja seosta kuumennettiin 3
 tuntia palautusjäähdyttäen, liuotin poistettiin vakuuissa
 ja jäännös puhdistettiin pylväskromatografialla (silika-
 geeli/dikloorimetaani : metanoli = 97 : 3). Saanto: 1,10 g
 (94 %) otsikon yhdistettä, sp. 260 - 262 °C.

Esimerkki 16

2-(4-(4-(6-kloori-2,3-dihydro-1,4-bentsodioksin-5-yyli)-1-piperatsinyyli)butyyli)-1,2-bentsoisotiat-sol-3(2H)-oni-1,1-dioksidi, dihydrokloridi

5 a. 1-(2,3-dihydro-1,4-bentsodioksin-5-yyli)piperat-siinin (7,4 g, 33 mmol) liuokseen dikloorimetaanissa (100 ml) lisättiin sekoittaen katalyyttinen määrä alumi-niumtrikloridia ja difenyyylisulfidia. Seos jäähdytettiin 10 °C:seen ja siihen lisättiin sulfuryylikloridia (2,65ml, 10 33 mmol). Sekoittamista jatkettiin huoneenlämpötilassa 24 tuntia, liuotin poistettiin vakuudessa. Jäännökseen lisät-tiin dikloorimetaania ja 2 N NaOH-liuosta. Orgaaninen ker-ros pestiin vedellä, kuivattiin ja liuotin poistettiin. Jäännös sisälsi 17 mooli-% välituotetta 1-(6-kloori-2,3- 15 dihydro-1,4-bentsodioksin-5-yyli)piperatsiiniä, joka eris-tettiin HPLC:lla.

b. Otsikon yhdiste saatiin esimerkissä 3 kuvatulla 2-(4-(4-(7-bromi-2,3-dihydro-1,4-bentsodioksin-5-yyli)-1-piperatsinyyli)butyyli)-1H-isoindoli-1,3(2H)-dioni-dihyd- 20 rokloridin valmistusmenetelmällä käyttäen välituotetta 16a (1,42 g, 5,6 mmol), 2-(4-bromibutyyli)-1,2-bentsoisotiat-soli-3(2H)-oni-1,1-dioksidia (1,80 g, 5,6 mmol), trietyy-liamiinia (1,50 ml, 11 mmol) ja natriumjodidia (0,84 g, 5,6 mmol) asetonitriilissä (30 ml). Raakatuote puhdistet-tiin pylväskromatografialla (silikageeli/dikloorimetaani : 25 metanoli = 97 : 3). Saanto: 0,21 g (7 %), sp. 211 - 213 °C.

Esimerkki 17

2-(4-(4-(8-kloori-2,3-dihydro-1,4-bentsodioksin-5-yyli)-1-piperatsinyyli)butyyli)-1,2-bentsoisotiat- 30 sol-3(2H)-oni-1,1-dioksidi, dihydrokloridi

a. Välituote 1-(8-kloori-2,3-dihydro-1,4-bentsodi-oksin-5-yyli)piperatsiini eristettiin 16a:n reaktiosek-sesta (joka sisälsi tätä tuotetta 24 mooli-%) samalla ta- 35 valla kuin välituote 16a.

b. Otsikon yhdiste saatiin esimerkissä 3 kuvatulla 2-(4-(4-(7-bromi-2,3-dihydro-1,4-bentsodioksin-5-yyli)-1-piperatsinyyli)butyyli)-1H-isoindoli-1,3(2H)-dioni-dihydrokloridin valmistusmenetelmällä käyttäen välituotetta 17a (0,87 g, 3,4 mmol), 2-(4-bromibutyyli)-1,2-bentsoisotiatsoli-3(2H)-oni-1,1-dioksidia (1,10 g, 3,4 mmol), trietyyliamiinia (0,94 ml, 6,8 mmol) ja natriumjodidia (0,51 g, 3,4 mmol) asetonitriilissä (25 ml). Raakatuote puhdistettiin pylväskromatografialla (silikageeli/dikloorimetaani : metanoli = 97 : 3). Saanto: 0,72 g (37 %), sp. 204 - 205 °C.

Esimerkki 18

2-(4-(4-(7-kloori-2,3-dihydro-1,4-bentsodioksin-5-yyli)-1-piperatsinyyli)butyyli)-6-kloori-1,2-bentsoisotiatsol-3(2H)-oni, dihydrokloridi

a. Difenyyliisulfidi-2,2'-dikarboksyylihappo-dikloridin (2,0 g, 5,8 mmol) (joka saatiin teoksessa Beilstein H10:132 kuvatulla tavalla) suspensioon tetrakloorimetaanissa (10 ml) lisättiin jodia. Sitten lisättiin kloorikaa-sua 30 °C:ssa 15 minuutin ajan. Reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa tunnin ajan ja sakka suodatettiin ja kuivattiin. Tässä reaktiolämpötilassa muodostui 2-(sulfeeni-happokloridi)-bentsoehappokloridin (70 %) ja 6-kloori-2-(sulfeeni-happokloridi)-bentsoehappokloridin (30 %) seos. Reaktiolämpötilassa 10 °C muodostuu ainostaan 2-(sulfeeni-happokloridi)-bentsoehappokloridia 100 %:n saannolla.

b. 1-(7-kloori-2,3-dihydro-1,4-bentsodioksin-5-yyli)-4-(4-aminobutyyli)piperatsiinin (välituote 11b) suspensioon dikloorimetaanissa (10 ml) lisättiin sekoittaen 6-kloori-2-(sulfeeni-happokloridi)-bentsoehappokloridia (1,9 g sisälsi 1,74 mmol). Suspensiota sekoitettiin 18 tuntia ja siihen lisättiin 10-%:ista kaliumkarbonaattiliuosta. Orgaaninen kerros pestiin vedellä, kuivattiin ja puhdistettiin edelleen flash-pylväskromatografialla (silikageeli/dikloorimetaani:metanoli = 97 : 3) ja muutettiin

dihydrokloridisuolaksi. Saanto: 0,47 g (48 %) otsikon yhdistettä, sp. 207 - 209 °C.

Esimerkki 19

5 **2-(4-(4-(7-kloori-2,3-dihydro-1,4-bentsodioksin-5-yyli)-1-piperatsinyyli)butyyli)-1,2-bentsoisotiatsol-3(2H)-oni, dihydrokloridi**

10 a. 2-(sulfeenihappokloridi)-bentsoehappokloridin (saatu esimerkissä 18 kuvatulla tavalla) (7,6 g, 36 mmol) liuokseen vedettömässä eetterissä (100 ml) lisättiin ammoniakkikaasua 15 minuuttia. Reaktioseosta sekoitettiin tunnin ajan huoneenlämpötilassa ja kiinteä aine eristettiin ja puhdistettiin edelleen pylväskromatografialla (silikageeli/dikloorimetaani:metanoli = 98 : 2). Saanto: 5,39 g (96 %) välituotetta 1,2-bentsoisotiatsol-3(2H)-onia.

15 b. Välituotteen 19a (5,30 g, 35 mmol) liuokseen metanolissa (150 ml) lisättiin sekoittaen natriumperjodaattia (17,6 g, 82 mmol) vedessä (30 ml). Reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 78 tuntia ja liuotin poistettiin vakuuissa. Jäännös liuotettiin dikloorimetaaniin ja liuos pestiin vedellä, kuivattiin ja konsentroidiin kuiviin. Saanto: 3,20 g (55 %) välituotetta 1,2-bentsoisotiatsol-3(2H)-oni-1-oksidia.

20 c. Välituote 19b muutettiin 2-(4-klooributyyli)-1,2-bentsotiatsol-3(2H)-oni-1-oksidiksi standardimenetelmällä Mitsunobu-reaktiolla käyttäen trifenyylifosfiinia ja dietyyliatsodikarboksyalaattia. Raakatuote puhdistettiin pylväskromatografialla (silikageeli/dikloorimetaani:metanoli = 99 : 1).

25 d. Otsikon yhdiste saatiin analogisesti esimerkissä 30 3 kuvatun 2-(4-(4-(7-bromi-2,3-dihydro-1,4-bentsodioksin-5-yyli)-1-piperatsinyyli)butyyli)-1,2-bentsoisotiatsol-3(2H)-oni-1,1-dioksidi-dihydrokloridin valmistuksessa käytetyn menetelmän kanssa käyttäen 1-(7-kloori-2,3-dihydro-1,4-bentsodioksin-5-yyli)piperatsiinia (välituote 2a) 35 (2,50 g, 8,54 mmol) ja 2-(4-klooributyyli)-1,2-bentsotiatsol-

sol-3(2H)-oni-1-oksidia (välituote 19c) (2,20 g, 8,54 mmol). Saanto: 1,90 g (41 %) otsikon yhdistettä., sp. 258 - 260 °C.

Esimerkki 20

5 2-(4-(4-(7-kloori-2,3-dihydro-1,4-bentsodioksin-5-
yyli)-1-piperatsinyyli)-3-fenyylibutyli)-1,2-bent-
soisotiatsol-3(2H)-oni-1,1-dioksidi, dihydrokloridi
a. Tropiinihapon (50,0 g, 0,30 mol) liuokseen ve-
dessä (650 ml) lisättiin sekoittaen bariumhydroksidi-okta-
10 hydraattia (140,0 g, 0,44 mol). Seosta sekoitettiin palau-
tusjäähdytyslämpötilassa 20 tuntia, seos jäähdytettiin ja
suodatettiin. Suodokseen lisättiin väkevää kloorivetyhap-
poa ja saatua suspensiota sekoitettiin 0 °C:ssa 2 tuntia,
kiinteä aine suodatettiin, pestiin vedellä ja kuivattiin.
15 Saanto: 36,2 g (81 %) välituotetta 2-fenyylipropeenihap-
poa.

b. 1-(7-kloori-2,3-dihydro-1,4-bentsodioksin-5-
yyli)-piperatsiinin (välituote 2a) (43,7 g, 0,17 mol)
liuokseen etanolissa (500 ml) lisättiin sekoittaen 2-fe-
nyylipropeenihappoa (välituote 20a) (25,2 g, 0,17 mol).
20 Reaktioseosta kuumennettiin palautusjäähdytyslämpötilassa
78 tuntia, sitten seos jäähdytettiin. Sakka suodatettiin
ja pestiin etanolilla. Raakatuote puhdistettiin edelleen
pylväskromatografialla (silikageeli/etyyliasetatti: meta-
noli:ammoniakki = 75 : 20: 5). Saanto: 20,4 g (30 %) 3-
25 (1-(7-kloori-2,3-dihydro-1,4-bentsodioksin-5-yyli)piperat-
sinyyli)-2-fenyylipropionihappoa.

c. Välituote 20b muutettiin 1-(7-kloori-2,3-dihyd-
ro-1,4-bentsodioksin-5-yyli)-4-(2-fenyylipropanoli)pipe-
30 ratsiiniksi (8,7 g, 22 mmol) käyttäen litiumaluminium-
hydridiä tetrahydrofuraanissa 50 °C:ssa. Raakatuote puh-
distettiin pylväskromatografialla (silikageeli/dikloorime-
taani:metanoli = 98 : 2). Saanto 5,40 g (64 %).

d. Välituotteen 20c (5,1 g, 13 mmol) liuokseen klo-
35 roformissa (80 ml) lisättiin sekoittaen tionyylikloridia

(6,3 g, 52 mmol). Seosta kuumennettiin palautusjäähdyttäen 5 tuntia, sitten liuotin poistettiin vakuuissa. Jäännökseen lisättiin 1 N NaOH-liuosta (100 ml) ja seos uutettiin dikloorimetaanilla. Orgaaniset kerrokset yhdistettiin, pestiin vedellä, kuivattiin ja liuotin poistettiin. Jäännös puhdistettiin edelleen pylväskromatografiolla (silikageeli/etyyliasettaatti:heksaani = 1 : 1). Saanto: 4,80 g (90 %) 1-(7-kloori-2,3-dihydro-1,4-bentsodioksin-5-yyli)-4-(3-kloori-2-fenyylipropyli)piperatsiinia.

5
10 e. Välituote 20d (4,8 g, 12 mmol) muutettiin 1-(7-kloori-2,3-dihydro-1,4-bentsodioksin-5-yyli)-4-(3-syaani-2-fenyylipropyli)piperatsiiniksi standardimenetelmällä käyttäen kaliumsyanidia, 18-kruunu-6:tta ja natriumjodidia asetonitriilissä. Raakatuote puhdistettiin pylväskromatografiolla (silikageeli/dikloorimetaani:metanoli = 98 : 2).
15 Saanto: 3,40 g (73 %).

f. Välituote 20e (3,4 g, 8,6 mmol) pelkistettiin 1-(7-kloori-2,3-dihydro-1,4-bentsodioksin-5-yyli)-4-(4-amino-2-fenyylibutyyli)piperatsiiniksi käyttäen vetyä, Raney-nikkeliä, kaliumhydroksidia etanoli/vesiseoksessa. Raakatuote puhdistettiin flash-pylväskromatografiolla (silikageeli/dikloorimetaani:metanoli:ammoniakki = 92 : 7,5 : 0,5). Saanto: 0,50 g (15 %).

20 g. Otsikon yhdiste valmistettiin saattamalla välituote 20f (0,5 g, 1,3 mmol) reagoimaan metyyli-o-(sulfonyylikloridi)bentsoatin (0,29 g, 1,3 mmol) ja trietyyliamiinin (0,25 g, 2,5 mmol) kanssa asetonitriilissä. Reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 24 tuntia, liuotin poistettiin vakuuissa ja raakatuote puhdistettiin käyttäen kuivaa pylväskromatografiaa (silikageeli/dikloorimetaani:metanoli = 99 : 1) ja muutettiin dihydrokloridisuolaksi. Saanto: 0,41 g (60 %), sp. 212 - 214 °C.
25
30

Esimerkki 21

2-(4-(4-(7-kloori-2,3-dihydro-1,4-bentsodioksin-5-
yyli)-1-piperatsinyyli)butyyli)-5-kloori-1,2-bent-
soisotiatsol-3(2H)-oni-1,1-dioksidi, dihydrokloridi

5 a. Välituote 2-(4-bromibutyyli)-5-kloori-1,2-bent-
soisotiatsol-3(2H)-oni-1,1-dioksidi saatiin analogisesti
esimerkissä 3 kuvatun 2-(4-bromibutyyli)-1,2-bentsoiso-
tiatsol-3(2H)-oni-1,1-dioksidin (välituote 3b) valmistus-
menetelmän kanssa käyttäen 1,4-dibromibutaania ja 5-kloo-
10 ri-1,2-bentsoisotiatsol-3(2H)-oni-1,1-dioksidia.

b. Otsikon yhdiste saatiin analogisesti esimerkissä
3 kuvatun 2-(4-(4-(7-bromi-2,3-dihydro-1,4-bentsodioksin-
5-yyli)-1-piperatsinyyli)butyyli)-1,2-bentsoisotiatsol-
3(2H)-oni-1,1-dioksidi-dihydrokloridin valmistusmenetelmän
15 kanssa käyttäen välituotetta 2a (1,0 g, 3,4 mmol), väli-
tuotetta 21a (1,32 g, 3,8 mmol) ja di-isopropylietyyli-
amiinia (1,00 g, 1,4 mmol) asetonitriilissä (15 ml). Raa-
katuote puhdistettiin pylväskromatografialla (silikagee-
li/dikloorimetaani:metanoli = 97 : 3) ja muutettiin dihyd-
20 rokloridisuolaksi. Saanto: 1,88 g (91 %), sp. 190 -
192 °C.

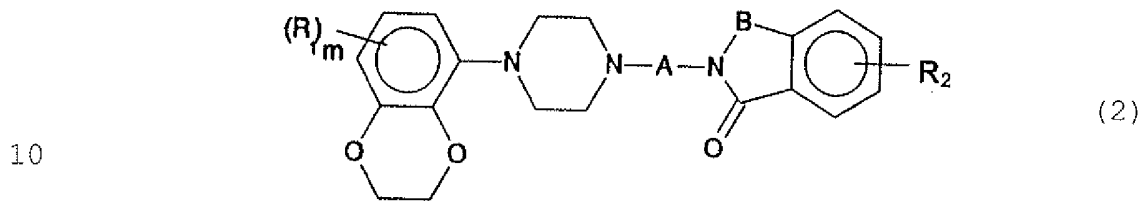
Esimerkki 22

2-(4-(4-(7-kloori-2,3-dihydro-1,4-bentsodioksin-5-
yyli)-1-piperatsinyyli)butyyli)-1,2-bentsoisotiat-
25 sol-3(2H)-oni, dihydrokloridi

Otsikon yhdiste saatiin esimerkissä 18 kuvatulla
2-(4-(4-(7-kloori-2,3-dihydro-1,4-bentsodioksin-5-yyli)-
1-piperatsinyyli)butyyli)-6-kloori-1,2-bentsoisotiatsol-
3(2H)-oni-dihydrokloridin valmistusmenetelmällä käyttäen
30 välituotteena 18a saatua 2-(sulfeenihappokloridi)-bentsoe-
happokloridia. Sp. 243 - 245 °C.

Patenttivaatimus

Menetelmä 5-HT_{1A}-antagonististen kaavan (2) mukaisen 2,3-dihydro-1,4-bentodioksin-5-yylipiperatsiini johdannais-
 5 naisten ja niiden suolojen valmistamiseksi



jossa kaavassa

R₁ on halogeeni, metyyli, metoksi, hydroksi, trifluorimetyyli tai syaani,

15 m on 1 tai 2,

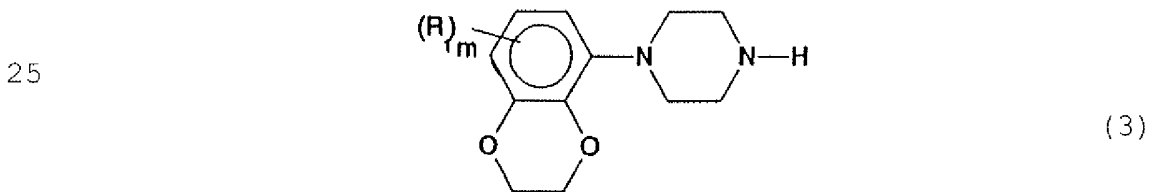
R₂ on vety tai kloori,

A on alkyleeniketju, jossa on 2 - 6 C-atomia ja joka voi olla substituoitu fenyyli-ryhmällä, ja

20 B on metyleeni, etyleeni, karbonyyli, sulfinyyli, sulfonyyli tai rikki,

t u n n e t t u siitä, että

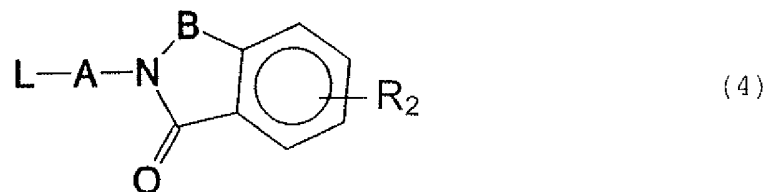
a) yhdiste, jonka kaava on (3)



saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka kaava on (4)

30

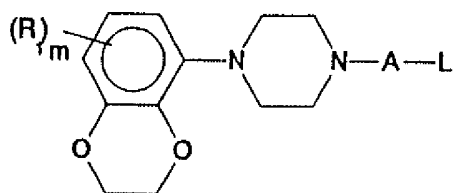
35



joissa kaavoissa R_1 , R_2 , m , A ja B merkitsevät samaa kuin edellä ja L on ns. poistuva ryhmä,

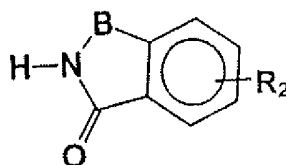
b) yhdiste, jonka kaava on (5)

5



(5)

10 saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka kaava on (6)



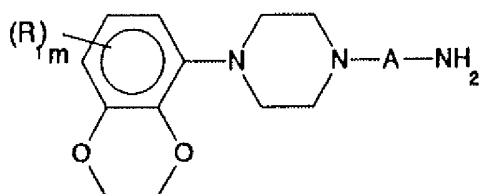
(6)

15

joissa kaavoissa R_1 , R_2 , m , A ja B merkitsevät samaa kuin edellä ja L on poistuva ryhmä, tai

c) yhdiste, jonka kaava on (7)

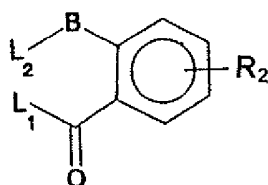
20



(7)

25

saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka kaava on (8)



(8)

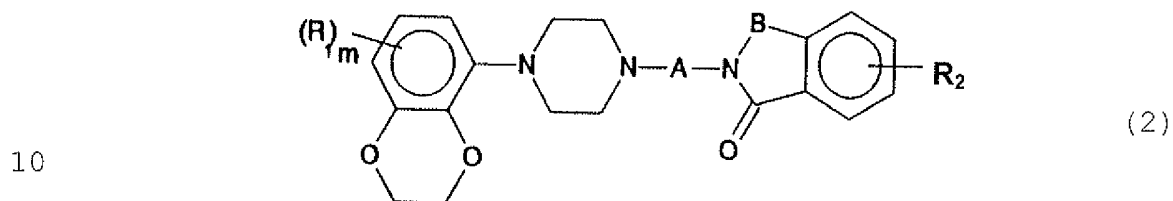
30

joissa kaavoissa R_1 , R_2 , m , A ja B merkitsevät samaa kuin edellä ja L_1 ja L_2 , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, ovat poistuvia ryhmiä.

35

Patentkrav

Förfarande för framställning av 5-HT_{1A}-antagonis-
tiska 2,3-dihydro-1,4-bensodioxin-5-ylpiperatsinderivat
5 med formeln (2) och salter därav,



i vilken formel

R₁ är halogen, metyl, metoxi, hydroxi, trifluormetyl eller
cyan,

15 m är 1 eller 2,

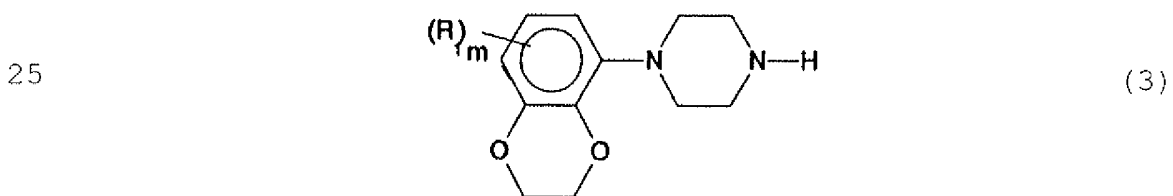
R₂ är väte eller klor,

A är en alkylkedja, som har 2-6 C-atomer och som kan
vara substituerad med en fenylgrupp, och

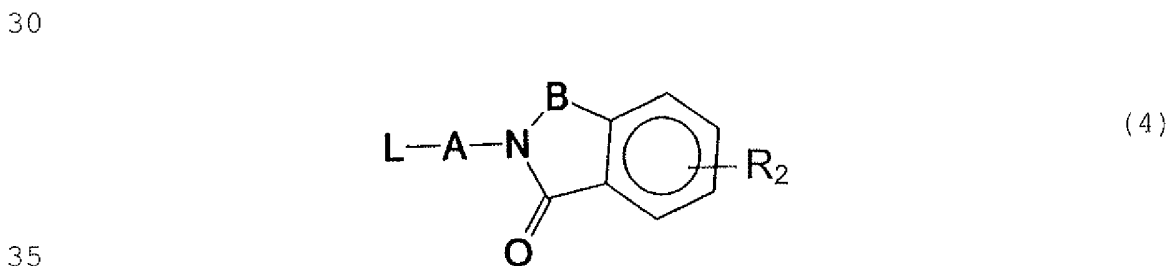
20 B är metylen, etylen, karbonyl, sulfinyl, sulfonyl eller
svavel,

k ä n n e t e c k n a t av, att

a) en förening med formeln (3)

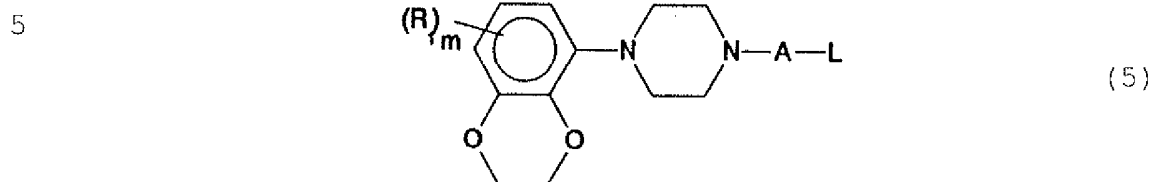


omsätts med en förening med formeln (4)

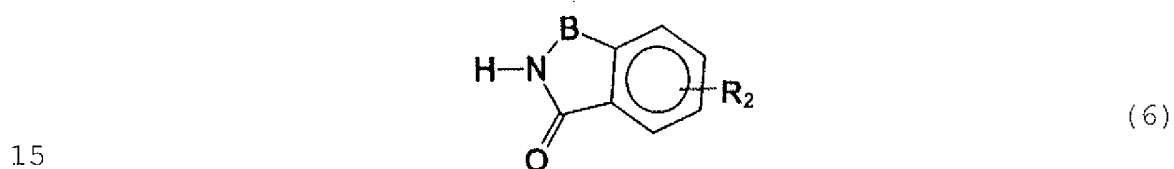


i vilka formler R_1 , R_2 , m , A och B betecknar samma som ovan och L är en avgående grupp, eller

b) en förening med formeln (5)

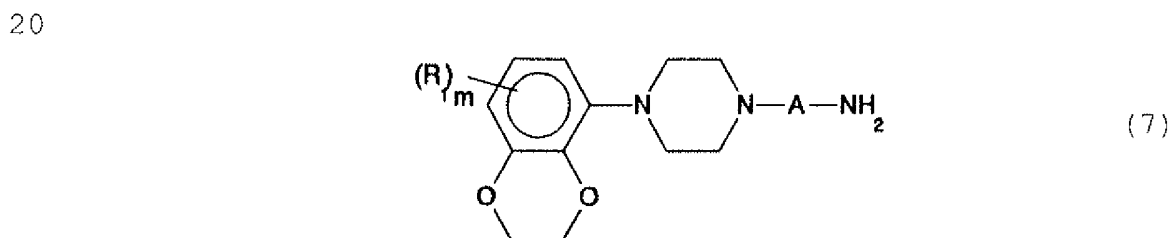


10 omsätts med en förening med formeln (6)



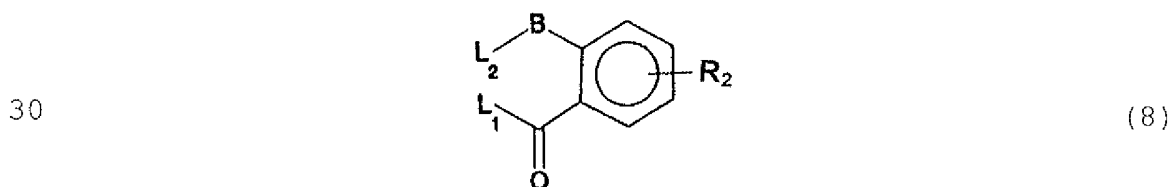
i vilka formler R_1 , R_2 , m , A och B betecknar samma som ovan och L är en avgående grupp, eller

c) en förening med formeln (7)



25

omsätts med en förening med formeln (8)



i vilka formler R_1 , R_2 , m , A och B betecknar samma som ovan och L_1 och L_2 , som kan vara lika eller olika, är avgående grupper.

35